



Universidad Nacional de Córdoba  
Facultad de Ciencias Químicas  
Departamento de Química Orgánica



Universidad de Buenos Aires  
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales  
Departamento de Química Orgánica

**SÍNTESIS DE DERIVADOS  
NITROGENADOS  
DE HIDRATOS DE CARBONO:  
AMINOÁCIDOS, CARBOPEPTOIDES  
Y LIGANDOS QUIRALES**

**Sol Carolina Parajón Puenzo**

BIOTECA DE CIENCIAS QUÍMICAS

autor ..... R-T  
agencia ..... 597.05715  
..... P  
Investaci ..... 13851  
nte .....  
ción ..... Autor  
de .....  
edición .....  
en Provisión .....  
lectión .....  
plón .....  
sa de ingreso, 02/12/20...

ML		
----	--	--

Tesis para optar al grado de Doctor en Ciencias Químicas

## Directores



Dr. Oscar Varela

CIHIDECAR - CONICET



Dra. Sandra Martín

INFICQ - CONICET

## Comisión de tesis



Dr. Roberto Rossi



Dra. Mariana Fernández



Dra. María Elena Carrizo



"La vida es una obra de teatro que no permite ensayos.  
por eso canta, ríe, baila, ama y vive  
tan intensamente cada momento de tu vida  
antes de que el telón baje y la obra termine sin aplausos".

Charles Chaplin



# Agradecimientos

Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a los Dres. Oscar Varela y Sandra Martín, directores de este trabajo de tesis, quiero agradecerles su comprensión y enseñanzas, su confianza y constante dedicación a lo largo de estos años.

Me gustaría agradecer a los Dres. Roberto Rossi, Mariana Fernández y María Elena Carrizo, que conforman la comisión de esta tesis, por el interés mostrado, sus recomendaciones durante de esta investigación y su compromiso constante.

Al Ministerio de Educación y Ciencia, la Facultad de Ciencias Químicas, UNC y Conicet por el apoyo económico durante estos años de doctorado.

Quiero agradecer de manera especial a la Dra. Paula Uberman, quien ha sido mi mentora y mi mayor ejemplo, ella fue quien me enseñó caminar para llevar adelante esta carrera. Quiero agradecer con mucho cariño a las Dras. Natividad Herrera Cano y Paola Lucero porque además de compañeras, son amigas, quienes irradian felicidad y a ellas les agradezco haber convertido el laboratorio en un lugar al que dan ganas de estar, para desarrollarse y aprender tanto como para compartir con amigos.

Me gustaría agradecer la Dra. Adriana Kolender que han estado involucrada en el principio en este trabajo, toda la ayuda en la parte de carbohidratos y polímeros. Asimismo, quiero agradecer las Dras. Ana Santiago y María Laura Uhrig, por su amabilidad y su ayuda tanto en el campo académico como en el social. Agradezco a la Dra. Gloria Bonetto su ayuda en el estudio

de resonancia magnética nuclear, no sólo en la realización de los experimentos, también a la hora de interpretar los resultados, así como las palabras de aliento y comprensión.

De forma especial me gustaría agradecer a las Dras Laura Rossi, Marisa Martinelli, Elizabeth Moyano, Viviana Nicotra, Cecilia Álvarez Igarzábal, Natalia Pacioni, y los Dres. Daniel Wunderling, Cesar Gómez, Tomas Tempesti y Fabricio Bisogno, quienes han colaborado con su ayuda, materiales y sus conocimientos, lo que ha enriquecido este trabajo. Gracias al resto profesores del Departamento que de un modo u otro han aportado su granito de arena.

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a los no docentes del departamento: Gloria Ariza, Victor Caramello, María Pía, Ma. Laura Buyulaqui, Julio Díaz Navarro y Raúl, secretarios del Departamento (tanto FCQ como FCEyN) y INFIC, y director del departamento de diseño gráfico, por tantos favores prestados y la alegría que los caracteriza.

De igual modo me gustaría agradecer a mis compañeros del ET team, tanto los que siguen como los que ya no están, por "aquellos maravillosos años". A mis compañeros de minigrupo, a la Dra. Gisela Quinteros, Carolina García Gezer y Daiann Sosa Carrizo. A mis compañeros de laboratorio Jorge Uranga, Juan Paulo Montañez, Pablo Cortina, Rodrigo Gibilisco y Sol Ballari, junto con Noel Urrutia, que contribuyeron en menor o mayor medida para que este tiempo pasará entre mates, música y risas.

Un agradecimiento especial, a mis ayudantes que han colaborado en mi trabajo en el laboratorio: Martín López Vidal, Dana Negretti y Joaquín Arata Badano.

Quiero expresar mi cariño y gratitud a todos los que han formado parte del departamento de Química Orgánica y de mi crecimiento en el mismo. Especialmente a los Dres. Walter Pelaez, Jeronimo Kreiker y Mario Lanteri. A las Dras. Andrea Barrionuevo, Vanesa Galassi, Silvia Barolo, Victoria Vaillard y Natalia Rougier. Sin olvidarme de los pasados y presentes, Karina, Vivi, Maru,

*Sol C. Parajón Puenzo*

Silvana, Silvita, Lydia, Manu, Gabi, Patry, Cata, Diana, Virginia, Luri, Ivi, Luz, Naty, Euge x 2, Guada, Lucas, Pupi, Marce, Gabi, Juan Pablo, Dani, Adrián, Agus, Guido, Lucas, Fabri, Claudio, Fer, German x 2, Guille, Sergio, Santi. Además de Noel, Fabi, Franco y Facu.

No quiero dejar pasar la oportunidad de agradecer a mis compañeros de laboratorio de la UBA, los Dres. Juan Pablo Colomer, Marcos Lo Fiego y el Lic. Guillermo Oliveira Udry, quienes con su mágico humor, incomparable bondad y por sobre todo su inteligencia han hecho de mis estadias con ellos los mejores recuerdos en esta etapa.

Debo dar las gracias a la Universidad de California, Berkeley. En particular al Dr. John Hartwig quien tan gentilmente me ha abierto las puertas de su laboratorio. Asimismo al Dr. Alejandro Fracaroli y Flia., quien con sus consejos y contención, ha hecho de esa pasantía, una experiencia amistosa.

Y por supuesto, a mis eternos amigos, quienes el tiempo y la distancia hacen sus travesuras pero el cariño nos hace hermanos, Fernanda Esposito, Mariano Santillán y Jorge Figueroa.

Para finalizar, quiero agradecer a mi familia y amigos el interés y ánimos recibidos para sacar adelante este trabajo. Muchas Gracias a Pablo y Matías, a los hombres de mi vida, por su apoyo incondicional, por haber estado ahí siempre.

A todos, muchas gracias por tanto y perdón por tan poco.



# Índice general de contenidos

Abreviaturas y acrónimos	vii
Prólogo	1

## Capítulo 1

### Introducción general

1.1 Introducción	7
1.2 Objetivos generales de la tesis	10
1.3 Bibliografía	13

## Capítulo 2

### Síntesis de oligopéptidos lineales de configuración alternada formados por aminoácidos derivados de azúcares

2.1 Introducción	19
2.1.1 Aminoácidos de azúcar (SAAs)	20
2.1.1.1 Usos de los SAAs	22
2.1.2 Química de los péptidos	25
2.1.2.1 Síntesis de péptidos en fase sólida	26
2.1.2.2 Síntesis de péptidos en solución	26
2.1.3 Irradiación de Microondas	30
2.1.3.1 Fundamentos de la Irradiación de Microondas	30
2.1.3.2 Mecanismos de calentamiento	30
2.2 Objetivos generales y específicos	34
2.3 Resultados y discusión	35
2.3.1 Estrategia de síntesis para la obtención oligopéptidos lineales de configuración alternada	35
2.3.2 Síntesis de pro-aminoácidos derivados de la D-glucono-1,5-lactona	36

2.3.2.1 Apertura del anillo lactona .....	36
2.3.2.2 Introducción del grupo azida .....	41
2.3.3 Activación selectiva de los grupos ácido y amino del (S)-2-azido-3,4:5,6-di-O-isopropilidén-D-manonato de metilo .....	45
2.3.3.1 Obtención del éster de metilo de un azúcar aminoácido .....	45
2.3.3.2 Hidrólisis del grupo éster .....	46
2.3.4 Síntesis de dipéptidos de configuración alternada .....	54
2.3.5 Activación de los grupos ácido y amino del dipeptóide 251 [N-((S)-2-azido-3,4:5,6-di-O-isopropilidén-L-manoil)-alaninato de metilo] .....	57
2.3.5.1 Obtención del precursor amina/éster .....	58
2.3.5.2 Hidrólisis del éster mediante reactivo de estaño .....	60
2.3.6 Síntesis de tripéptidos lineales .....	62
2.3.7 Síntesis del tetrapéptido de configuración alternada .....	67
2.4 Conclusiones .....	71
2.5 Bibliografía .....	73

### Capítulo 3

#### Síntesis de oligopéptidos cíclicos de configuración alternada formados por aminoácidos derivados de azúcares

3.1 Introducción .....	81
3.1.1 Péptidos y su conformación .....	82
3.1.1.1 Giros reversos: $\beta$ y $\gamma$ .....	82
3.1.1.2 Evidencia de giros reversos en péptidos .....	87
3.1.2 Péptidos cíclicos .....	87
3.1.2.1 Propiedades conformacionales de los péptidos y peptidomiméticos cíclicos .....	90
3.1.2.2 Tetrapéptidos cíclicos .....	93
3.1.2.3 2,5-Piperazindionas .....	96
3.1.3 Péptidos cíclicos basados en aminoácidos de azúcar .....	100
3.1.4 Reacción de Staudinger para la obtención de péptidos .....	102

3.2 Objetivos generales y específicos .....	104
3.3 Resultados y Discusión .....	105
3.3.1 Síntesis de carbopeptoides cíclicos .....	105
3.3.2 Propiedades fisicoquímicas del dipéptido cíclico .....	107
3.3.3 Propiedades fisicoquímicas del tetrapéptido cíclico .....	112
3.4 Conclusiones .....	118
3.5 Bibliografía .....	119

## Capítulo 4

### Síntesis de un nuevo ligando bisarsina quiral derivado de hidratos de carbono

4.1. Introducción .....	127
4.1.1. Catálisis asimétrica .....	129
4.1.2. Hidratos de Carbono como ligandos quirales .....	132
4.1.2.1. Ligandos pseudo-enantioméricos .....	133
4.1.2.2. Efectos conformacionales y/o estereoelectrónicos en ligandos quirales derivados de carbohidratos .....	134
4.1.2.3. Elección del esqueleto quiral del ligando .....	135
4.1.3. Familia de ligandos quirales derivados de bisfosfinas .....	139
4.1.3.1. Modificaciones realizadas sobre el ligando de Trost .....	139
4.2. Objetivos .....	146
4.3. Resultados y discusión .....	147
4.3.1. Estrategia de síntesis para la obtención del ligando bisarsina .....	147
4.3.1.1. Síntesis del esqueleto quiral derivado de glucosamina .....	148
4.3.1.2. Síntesis del ácido 2-(difenilarsenil)benzoico .....	155
4.3.1.3. Reacción de condensación .....	158
4.3.2. Caracterización de los nuevos ligandos arsina quirales .....	162
4.4. Conclusiones .....	172
4.5. Bibliografía .....	174

## Capítulo 5

### Aplicaciones en catálisis asimétrica de los nuevos ligandos quirales arsina derivados de hidratos de carbono

5.1 Introducción .....	183
5.1.1 Reacciones de alquilación alílica asimétrica catalizadas por Pd .....	184
5.1.1.1 Mecanismo de las reacciones de alquilación alílica asimétrica.....	186
5.1.1.2 Estudio de los ligandos modulares de Trost en alquilaciones alílicas asimétricas.....	193
5.1.1.3 Aplicaciones de ligandos modulares de Trost en alquilaciones alílicas asimétricas.....	194
5.1.2 Reacciones de $\alpha$ -arilación de fluorocetonas. Compuestos Fluorados.....	196
5.1.2.1 Síntesis de $\alpha$ -aril- $\alpha$ -fluorocetonas .....	198
5.2 Objetivos.....	205
5.3 Resultados y discusión .....	206
5.3.1 Aplicaciones en alquilaciones asimétricas.....	206
5.3.1.1 Empleo de los nuevos ligandos arsina quirales en alquilaciones alílicas asimétricas.....	206
5.3.2 Aplicaciones de los nuevos ligandos arsina quirales en $\alpha$ -arilaciones asimétricas.....	210
5.3.2.1 Evaluación de la inducción asimétrica en $\alpha$ -arilaciones de $\alpha$ -fluoro- $\alpha$ -tetralona .....	217
5.4 Conclusiones.....	219
5.5 Bibliografía.....	221

## Capítulo 6

### Conclusiones Generales

6.1 Conclusiones generales.....	227
---------------------------------	-----

*Capítulo 7*  
**Técnicas experimentales**

---

7.1 Instrumentos y métodos generales .....	235
7.2 Sección experimental Capítulo 2 .....	237
7.3 Sección experimental Capítulo 3 .....	249
7.4 Sección experimental Capítulo 4 .....	251
7.5 Sección experimental Capítulo 5 .....	260
7.6 Bibliografía .....	263



## Abreviaturas y acrónimos

$[\alpha]_D$	Rotación específica a la longitud de onda de la línea D del sodio
AA	Aminoácido
Ac	Acetil
Ar	Aril
atm	Atmósfera
BBTO	óxido de <i>bis</i> (tributilestaño)
Bn	Bencil
Bu	<i>n</i> -Butil
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butil
Bz	Benzoil
CBz	Benziloxicarbonil
CCD	Cromatografía en capa delgada
Conv.	Conversión
COSY	Correlación homonuclear $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ espectroscópica de RMN
Cy	Ciclohexilo
$\delta$	Desplazamiento químico en espectroscopia de RMN (ppm)
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DEPT	Mejora sin distorsión en RMN $^{13}\text{C}$ por transferencia de polarización
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO- <i>d</i> 6	Dimetilsulfóxido deuterado
ec	Ecuación
ee	Exceso enantiomérico
EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida
EM	Espectro de masa
EM-AR	Espectro de masa de alta resolución
eq, equiv	Equivalente
Et	Etil
ESI	Ionización por electrospray
$\nu$	Frecuencia
g	Gramos
GC	Cromatografía gaseosa
h	Hora (s)
HMBC	Correlación espectroscópica heteronuclear $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ a largo alcance RMN
HOAt	1-hidroxy-7-azabenzotriazol
HOBt	1-hidroxybenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
HSQC	Correlación espectroscópica heteronuclear $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ a corto alcance RMN
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
$\lambda$	Longitud de onda
L, Lig	Ligando
<i>m</i> - meta	Posición en el anillo arilo
M	Metal
<i>m/z</i>	Relación masa/carga
MAOS	Síntesis orgánica asistida por irradiación de microondas
Me	Metilo
mg	Miligramos

min	Minutos
mL	Mililitros
mmol	Milimoles
MO	Microondas
Ms	Metánsulfonato (mesilato)
NOE	Efecto nuclear de Overhauser
NOESY	Correlación espectroscópica homonuclear $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ de RMN
Nu	Nucleófilo
o- orto	Posición en el anillo arilo
OAc	Acetato
°C	Grados Celsius
p- para	Posición en el anillo arilo
[Pd]	Catalizador de Paladio
Pf	Punto de fusión
PG	Grupo protector
Ph	Fenil
ppm	Partes por millón
R	Sustituyente alquilo o arilo general
rac.	Racemato
Rf	Relación de frente
RMN	Resonancia magnética nuclear
SAA	Aminoácido de azúcar
SPPS	Síntesis de péptidos en fase sólida
T, Temp.	Temperatura
T. A.	Temperatura ambiente
Tf	Trifluorometánsulfonato (triflato)
THF	Tetrahidrofurano
Ts	p-toluénsulfonato (tosilato)
p-TsOH	Ácido p-toluensulfónico
X	Halógeno

A decorative illustration on the left side of the page, featuring a dark blue, stylized vine with several leaves and small, bell-shaped flowers. The vine is set against a light blue background with a subtle, larger-scale floral pattern. The overall style is elegant and artistic.

# PRÓLOGO

## Prólogo

La Química de los Carbohidratos es una parte de la Química Orgánica que cuenta con cierta entidad propia desde los comienzos del siglo XX, probablemente debido a la importancia química, biológica (inicialmente como sustancias de reserva energética) e industrial (industria alimentaria y del papel) de estas sustancias. Ya muy avanzada la segunda mitad del siglo XX sucedieron dos hechos que potenciaron a la Química de los Carbohidratos como una de las áreas con más desarrollo dentro de la Química Orgánica actual. El primero fue el descubrimiento de las importantes y variadas actividades biológicas de los carbohidratos y sus derivados, que ha dado lugar a una nueva rama interdisciplinaria de la Ciencia llamada Glicobiología, e incluye fenómenos de reconocimiento molecular y propiedades biológicas y farmacológicas de los hidratos de carbono y sus derivados, frecuentemente relacionadas con procesos de inhibición enzimática. El segundo hecho fue la toma de conciencia del potencial sintético y estereoquímico de los carbohidratos, los cuales constituyen la fuente de quiralidad natural más abundante, versátil y barata de cuantas se conocen. La polifuncionalidad de las moléculas de carbohidrato, el gran número de posibilidades estereoquímicas y la reactividad, especialmente del carbono anomérico, son un reto para el desarrollo de procesos de síntesis donde los carbohidratos son materias primas, intermedios quirales clave, auxiliares e inductores quirales.

El presente trabajo de Tesis, está enfocado en la transformación de recursos naturales renovables, como lo son los hidratos de carbono, en nuevos materiales de variadas prestaciones, que puedan ser utilizados en la industria para la obtención de productos de alto valor agregado.

El Capítulo 2 incluye los resultados obtenidos en la transformación de la D-gluconolactona en un  $\alpha$ -aminoácido. Este aminoácido derivado de azúcar fue combinado con D-alanina para la síntesis de un dipéptido lineal que luego fue elongado para obtener un tripéptido y un tetrapéptido lineal.

En el Capítulo 3 se presenta la formación de péptidos cíclicos obtenidos a partir de los péptidos lineales sintetizados en el Capítulo 2. También están desarrollados los aspectos fisicoquímicos más importantes de los ciclos obtenidos.

El Capítulo 4 está enfocado al desarrollo de metodologías para la síntesis de ligandos quirales, implementando un derivado sintetizado de D-glucosamina como estructura quiral y un derivado de arsina ( $AsR_3$ ) para la función de unión al metal.

El Capítulo 5 incluye los resultados obtenidos en los estudios llevados a cabo en reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd, implementando los ligandos sintetizados en el Capítulo anterior.

El Capítulo 6 incluye las conclusiones finales arrojadas a partir de los resultados obtenidos en este trabajo de Tesis, como así también las proyecciones generales que se desprenden a partir de los resultados incluidos en este trabajo.

Por último, en el Capítulo 7 se detallan todos los aspectos experimentales inherentes a este trabajo de Tesis.

A decorative illustration on the left side of the page, featuring a dark blue, stylized vine with several leaves and small, bell-shaped flowers. The vine starts from the bottom left and curves upwards and to the right. The background behind the vine is a light blue gradient with some faint, darker blue vertical stripes.

# CAPÍTULO 1

## INTRODUCCIÓN GENERAL

# CAPÍTULO 1

## Introducción general

1.1 Introducción

1.2 Objetivos generales de la tesis

1.3 Bibliografía



## Introducción general

### 1.1 Los hidratos de carbono

---

Los hidratos de carbono son los compuestos orgánicos más abundantes del planeta, en términos de volumen producido, y representan alrededor del 95% de la biomasa anual renovable, estimada en unas 200 billones de toneladas. De esta cantidad tan sólo un 3% es empleado por el hombre, mientras que el resto se recicla a través de procesos naturales.

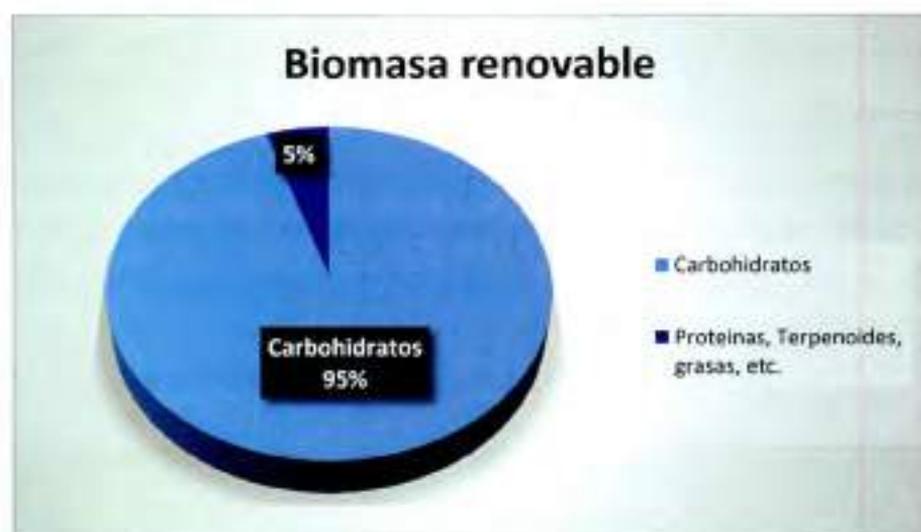


Figura 1.1. Distribución de la biomasa anual renovable.

Los polisacáridos, mayoritariamente celulosa y almidón, constituyen en gran medida los carbohidratos de la biomasa renovable, aunque debido a sus propiedades, su utilización está confinada a la industria textil, del papel y del embalaje. Por ello, es deseable realizar esfuerzos en el desarrollo de la química de mono y disacáridos, que son los más prometedores para obtener productos que puedan reemplazar a los materiales derivados del petróleo.

La química de los azúcares simples se desarrolló a finales del siglo XIX por Emil Fischer el cual recibió el premio nobel en 1902,<sup>1</sup> y las estructuras de anillo se determinaron por Haworth.<sup>2</sup> Desde entonces los hidratos de carbono recibieron considerable atención del ámbito científico y el conocimiento sobre su actividad biológica se amplió incesantemente. Sin embargo, inicialmente su utilidad sintética quedó relegada en favor de aminoácidos, terpenos y alcaloides. Más recientemente la situación ha ido cambiando y durante las últimas décadas las aplicaciones sintéticas de los hidratos de carbono se volvieron más notorias, con un importante incremento de las mismas. En particular, se ha ampliado su uso como auxiliares quirales, reactivos y organocatalizadores.<sup>3</sup> También empezaron a ser utilizados como precursores asimétricos de productos farmacéuticos y agroquímicos,<sup>4</sup> y en la producción de saborizantes y fragancias.<sup>5</sup>

Desde el punto de vista sintético los carbohidratos son excelentes compuestos de partida, pues en su mayoría son fácilmente accesibles, económicos y ofrecen una fuente de compuestos enantioméricamente puros. Otra ventaja es su diversidad estereoquímica. La presencia de varios centros estereogénicos altamente funcionalizados facilita la preparación de estructuras asimétricas, de innumerables usos.

Por tanto, en los albores del siglo XXI es altamente reconocido el papel que deben jugar los hidratos de carbono en el desarrollo de herramientas sintéticas para la preparación de compuestos enantioméricamente puros, ya sea como auxiliares, reactivos y catalizadores quirales o como materias primas en la síntesis de nuevos materiales.

Asimismo, la diversidad estructural prácticamente ilimitada de los hidratos de carbono simples ofrece una valiosa herramienta para el descubrimiento de fármacos en las áreas de oligosacáridos biológicamente importantes, glicoconjugados<sup>6</sup> y plataformas moleculares, a los cuales se les practican variadas modificaciones estructurales y funcionales. Como ventaja adicional, la presencia de un resto de

---

<sup>1</sup> Glicoconjugados: Carbohidratos covalentemente enlazados a lípidos o proteínas. Los principales glicoconjugados son las glicoproteínas, glicopéptidos, glicolípidos y lipopolisacáridos.

azúcar como cadena lateral en un fármaco puede solucionar el frecuente problema de la insolubilidad del mismo en agua.<sup>6</sup>

Por otra parte los oligosacáridos, que se expresan en la superficie celular en forma de glicoconjugados<sup>7</sup> (fundamentalmente glicoproteínas y glicolípidos),<sup>8</sup> son excelentes portadores de información.<sup>9</sup> Así, pueden actuar como mediadores de variados eventos biológicos, y en particular como marcadores específicos en procesos de reconocimiento de moléculas, microorganismos y células.<sup>10</sup> El conocimiento de estas funciones está conduciendo al desarrollo de nuevos fármacos basados en estructuras de carbohidratos.<sup>11</sup>

Sin embargo, a pesar del esfuerzo dedicado al estudio de estas moléculas, aún no se conocen con profundidad los detalles moleculares de los procesos biológicos en los que participan, en gran parte debido a la complejidad estructural de los oligosacáridos y glicoconjugados que requieren métodos muy sofisticados de análisis, caracterización y síntesis.<sup>12</sup> Asimismo, en los carbohidratos existe un elevado número de grupos hidroxilo de reactividad similar, y la formación de enlaces glicosídicos requiere control de la estereoselectividad, todo lo cual conlleva que las rutas de síntesis de oligosacáridos sean largas y complejas. Otra razón, no menos importante, es la dificultad de aislar carbohidratos de fuentes naturales y determinar su estructura, lo cual es muchas veces complicado debido a la micro-heterogeneidad de los glicoconjugados naturales.<sup>13</sup>

Uno de los hidratos de carbono más ampliamente utilizado, después de la D-glucosa, es la D-glucosamina (Figura 1.2). Este amino azúcar se obtiene por hidrólisis de polisacáridos, como quitosano y quitina, que componen el exoesqueleto de los crustáceos y otros artrópodos, la pared celular de hongos y de muchos organismos superiores. La fácil disponibilidad de la glucosamina hace que sea un material económico. Debido al hecho de que la D-glucosamina puede ser funcionalizada y modificada fácilmente, en las últimas décadas ha sido empleada como fuente de varios tipos de compuestos.

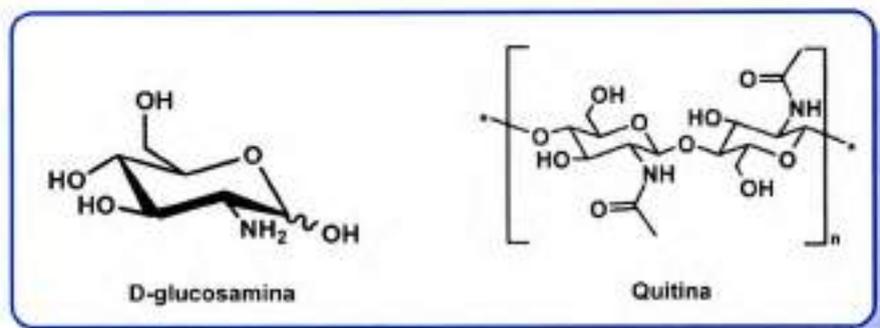


Figura 1.2. Estructura de la D-glucosamina y la quitina.

## 1.2 Objetivos generales de la tesis

---

La tesis abarca dos objetivos principales. El primero de ellos fue la síntesis de peptidomiméticos, por combinación de aminoácidos derivados de carbohidratos naturales con D-alanina. Para la síntesis de aminoácidos derivados de hidratos de carbono se partió de la D-gluconolactona comercial. Los peptidomiméticos lineales se activaron de manera selectiva para ser utilizados como precursores en la síntesis de peptidomiméticos cíclicos.

Como segundo objetivo general de la Tesis se planteó la síntesis de una familia de ligandos quirales de arsina restringidos conformacionalmente, a partir de D-glucosamina, un análogo estructural de la *trans*-1,2-ciclohexdiamina. Los nuevos ligandos arsina quirales se evaluaron como inductores quirales en una reacción control y en una nueva reacción de arilación de cetonas fluoradas, la cual es un desafío para la química moderna.

Este manuscrito fue organizado en capítulos. Además del presente, los subsiguientes capítulos se describen sucintamente a continuación.

**Capítulo 2 Síntesis de oligopéptidos lineales de configuración alternada formados por aminoácidos derivados de azúcares.** En este capítulo se enuncian los objetivos específicos para esta sección y se presenta la transformación de D-gluconolactona, un carbohidrato derivado de la D-glucosa, en un pro-aminoácido de configuración L, que combinado con D-alanina permitió sintetizar peptidomiméticos lineales, que contenían de 2 a 4 aminoácidos. Se justifica la elección de los grupos protectores implementados para poder llevar a cabo la síntesis de péptidos de manera conveniente.

**Capítulo 3 Síntesis de oligopéptidos cíclicos de configuración alternada formados por aminoácidos derivados de azúcares.** Se presentan los resultados obtenidos para cumplimentar los objetivos específicos de este capítulo. Los oligopéptidos cíclicos se obtuvieron mediante reacciones de ciclación de los peptidomiméticos lineales sintetizados en el Capítulo 2. También se presentan el estudio y discusión de las propiedades fisicoquímicas de los péptidos cíclicos de configuración alternada sintetizados.

**Capítulo 4 Síntesis de un nuevo ligando bisarsina quiral derivado de hidratos de carbono.** En este capítulo se describe la metodología desarrollada para la síntesis de un ligandos bisarsina quiral que derivo en la obtención de una familia de ligandos quirales arsina con esqueleto quiral derivado de hidratos de carbono. La estrategia de síntesis plantea partir de la D-glucosamina y ácido o-iodobenzoico. Se indican las ventajas que trajo aparejada la vía sintética seleccionada, planificada para que permita introducir modificaciones sobre el esqueleto quiral.

**Capítulo 5 Aplicaciones en catálisis asimétrica de los nuevos ligandos quirales arsina derivados de hidratos de carbono.** En este capítulo se plantea como objetivos específicos la aplicación de los ligandos sintetizados en el Capítulo 4 a dos tipos de reacciones catalizadas por Pd. La primera es la reacción de alquilación alílica asimétrica, en la cual se comparó la eficiencia de los nuevos ligandos con análogos conocidos. En la segunda reacción, la arilación de compuestos fluorados, se intentó la síntesis de un compuesto enantiomérico para incrementar su pureza óptica. Se detallan los resultados y la discusión de los mismos a través de los cambios en las variables de reacción para optimizar la actividad de los catalizadores obtenidos.

**Capítulo 6 Conclusiones generales** En este capítulo incluye las conclusiones finales arrojadas a partir de los resultados obtenidos en este trabajo de Tesis.

**Capítulo 7 Técnicas experimentales.** En este capítulo se presentan las características de los equipos utilizados, los detalles metodológicos implementados y la caracterización de los nuevos compuestos sintetizados a lo largo de los capítulos anteriores.

Cabe destacar que en el desarrollo de la Tesis se utilizó intensamente la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) como técnica analítica (por ejemplo, en el seguimiento de reacciones) y de análisis estructural. La RMN es un método muy potente para la secuenciación y análisis de carbohidratos (o péptidos) complejos, por tratarse de una técnica no destructiva. Por lo tanto, se puede analizar un polímero u oligómero sin modificarlo o degradarlo, recuperando el material intacto.

En la espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  de los azúcares cíclicos, las señales del protón anomérico se separan bien de las señales producidas por el resto de los protones. A partir de estas señales, por el desplazamiento químico y los parámetros de acoplamiento, es posible asignar configuraciones anoméricas.

Otra ventaja es que la cantidad de muestra necesaria para realizar estas determinaciones en un espectro de protón es relativamente pequeña, y mucho menor que la que se requiere para un espectro de carbono. Por otra parte, como señaló Allerha,<sup>14</sup> la información que un espectro de protón puede suministrar decrece con el tamaño y complejidad de la molécula. En el caso de los polímeros (polisacáridos o polipéptidos), se produce un marcado ensanchamiento de las señales, de modo que sólo se aprecian resonancias individuales en la región del H-1. No obstante, estas señales de la región H-1 se han utilizado como "huella digital" (fingerprint) para la identificación de algunos compuestos.<sup>15</sup> El espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  suministra abundante información acerca de las propiedades químicas y físico-químicas de macromoléculas, pudiendo también emplearse como criterio de pureza de preparaciones. Es un método excelente para determinar el grado de regularidad de secuencias en moléculas lineales con distintos tipos de enlaces y/o de residuos de azúcares.<sup>16</sup> No obstante, la solubilidad de los polímeros en los disolventes que se emplean para realizar los espectros (agua deuterada o NaOH deuterada) puede ser una limitación para el análisis de algunas sustancias.

## 1.3 Bibliografía

- 1 Lichtenthaler, F. W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1992**, *31*, 1541-1556.
- 2 (a) Drew, H. D. K.; Haworth, W. N. *J. Chem. Soc.*, **1926**, 2303-2310.  
(b) Haworth, W. N.; Hirst, E. L.; Learner, A. *J. Chem. Soc.*, **1927**, 1040-1047.
- 3 (a) Boysen, M. M. K. *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 8648-8659.  
(b) Diéguez, M.; Claver, C.; Pàmies, O. *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 4621-4634.  
(c) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C. *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 3189-3215.  
(d) Diéguez, M.; Pàmies, O.; Ruiz, A.; Diaz, Y.; Castillon, S.; Claver, C. *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2165-2192.
- 4 (a) Shukla, R. K.; Tiwari, A. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, **2011**, *28*, 255-292.  
(b) Osborn, H. M. I.; Evans, P. G.; Gemell, N.; Osborne, S. D. *Molecular Pathomechanisms and New Trends in Drug Research*, **2003**, 178-190.  
(c) Brauckmann, B. *Chemie in Labor und Biotechnik*, **2003**, *54*, 292-295.
- 5 (a) Renz, K. H.; Schleifenbaum, B.; Uhlemann, J.; Saleeb, F. DE 10219228 **2003**.  
(b) McIver, R. C.; Vlad, F.; Golding Jr, R. A.; Leichsenser, T. D.; Benczedi, D. WO 2002065858, **2002**.  
(c) Chmiel, O.; Liu, R.T.S.; Furrer, M.; Rushmore, D.F.; WO 9623423 **1996**.
- 6 Kamel, M. M.; Naser, M. E. *Die Pharmazie* **1979**, *34*, 440-446.
- 7 Allen, H. J.; Kisailus, E. C. "Glycoconjugates Composition, Structure and Function"; Marcial Dekker, Nueva York, **1992**.
- 8 (a) Stults, C. L. M.; Sweeley, C. C.; Macher, B. A. "Methods in Enzymology"; **1989**, *179*, 167-214.  
(b) Gahmberg, C. G.; Tolvanen, M. *TIBS*, **1996**, *221*, 308-311.
- 9 (a) Boons, G. J.; Lee, Y. C.; Suzuki, A.; Taniguchi, N.; Voragen, A.G. J. Eds.; "Comprehensive Glycoscience From Chemistry to Systems Biology". Elsevier: Oxford. **2007**, Vols. 1, 607-608.  
(b) Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinay, P., Eds.; "Carbohydrates in Chemistry and Biology". Wiley-VCH: Weinheim, Germany. **2000**, Vols. 1-4.  
(c) Fraser-Reid, B. O.; Tatsuta, K.; Thiem, J., Eds.; "Glycoscience, Chemistry and Chemical Biology". Springer: Berlin, Germany. **2001**, Vols. 1-3.
- 10 Nelson, D. L.; Cox, M. M.; Eds. *Lehninger "Principles of Biochemistry"*. **2006**, 265-266.
- 11 (a) Koeller, K. M.; Wong, C. H. *Nature Biotechnology*. **2000**, *18*, 835-841.  
(b) Wong, C. H., Ed.; "Carbohydrate-based Drug Discovery". Wiley-VCH, Weinheim, Germany. **2003**, Vols. 1-4.  
(c) Boons, G. J.; Lee, Y. C.; Suzuki, A.; Taniguchi, N.; Voragen, A. G. J. Eds.; "Comprehensive Glycoscience From Chemistry to Systems Biology". Elsevier: Oxford. **2007**, Vol. 4, 569-597.
- 12 Boons, G. J.; Lee, Y. C.; Suzuki, A.; Taniguchi, N.; Voragen, A. G. J. Eds.; "Comprehensive Glycoscience From Chemistry to Systems Biology". Elsevier: Oxford. **2007**, Vol. 1, 203-923.
- 13 Boons, G. J.; Lee, Y. C.; Suzuki, A.; Taniguchi, N.; Voragen, A. G. J. Eds.; "Comprehensive Glycoscience From Chemistry to Systems Biology. Elsevier" Oxford. **2007**, Vol. 2, 2-789.
- 14 Oldfield, E.; Norton, R. S.; Allerhand, A. *Journal of Biological Chemistry* **1975**, *250*, 6368-6380.
- 15 Gorin, P. A. J.; Spencer, J. F. T. **1968**, *23*, 367-417.
- 16 Barreto Berter, E. M.; Travassos, R. T.; Gorin, P. A. J. *Carbohydrate Research* **1980**, *86*, 273-285.



A decorative illustration on the left side of the page, featuring a dark blue, stylized vine with several leaves and small, bell-shaped flowers. The vine is set against a light blue background with a subtle, larger-scale floral pattern. The overall style is elegant and artistic.

## CAPÍTULO 2

Síntesis de  
oligopéptidos lineales  
de configuración  
alternada formados  
por aminoácidos  
derivados de azúcares

## Síntesis de oligopéptidos lineales de configuración alternada formados por aminoácidos derivados de azúcares

### 2.1 Introducción

#### 2.1.1 Aminoácidos de azúcar (SAAs)

##### 2.1.1.1 Usos de los SAAs

a- Química combinatoria de los SAAs

b- Análogos de carbohidratos

c- Péptidos miméticos

#### 2.1.2 Química de los péptidos

##### 2.1.2.1 Síntesis de péptidos en fase sólida

##### 2.1.2.2 Síntesis de péptidos en solución

a- Reacción de amidación directa

#### 2.1.3 Irradiación de Microondas

##### 2.1.3.1 Fundamentos de la Irradiación de Microondas

##### 2.1.3.2 Mecanismos de Calentamiento

a- Calentamiento por microondas y calentamiento convencional

### 2.2 Objetivos generales y específicos

### 2.3 Resultados y discusión

#### 2.3.1 Estrategia de síntesis para la obtención oligopéptidos lineales de configuración alternada

#### 2.3.2 Síntesis de pro-aminoácidos derivados de la D-glucono-1,5-lactona.

##### 2.3.2.1 Apertura del anillo lactona

##### 2.3.2.2 Introducción del grupo azida

a- Introducción del grupo azida por desplazamiento nucleofílico del grupo mesilato

b- Introducción del grupo azida por desplazamiento nucleofílico del grupo triflato

#### 2.3.3 Activación selectiva de los grupos ácido y amino del (S)-2-azido-3,4:5,6-di-O-isopropilidén-D-manonato de metilo

2.3.3.1 Obtención del éster de metilo de un azúcar aminoácido

2.3.3.2 Hidrólisis del grupo éster

a- Hidrólisis del éster en medio básico

b- Hidrólisis del éster en medio neutro

2.3.4 Síntesis de dipéptidos de configuración alternada

2.3.5 Activación de los grupos ácido y amino del dipeptido 251 [N-((S)-2-azido-3,4:5,6-di-O-isopropilidén-L-manoil)-alaninato de metilo]

2.3.5.1 Obtención del precursor amina/éster

2.3.5.2 Hidrólisis del éster mediante reactivo de estaño

2.3.6 Síntesis de tripéptidos lineales

2.3.7 Síntesis del tetrapéptido de configuración alternada

2.4 Conclusiones

2.5 Bibliografía

## Síntesis de oligopéptidos lineales de configuración alternada formados por aminoácidos derivados de azúcares

### 2.1 Introducción

---

Los oligonucleótidos, péptidos y oligosacáridos son tres clases de oligómeros cuya síntesis ha sido ampliamente estudiada.<sup>1</sup> Estas moléculas pueden ahora ser sintetizadas de forma rutinaria tanto en solución como en fase sólida, manualmente o en sistemas automatizados (con la excepción de los oligosacáridos cuya construcción es considerablemente menos eficiente). Esta situación refleja la disponibilidad de técnicas para la construcción de los enlaces de fosfato y de péptidos con rendimientos casi cuantitativos.

Los monosacáridos son bloques de construcción de bajo costo, de fácil acceso y versátiles, que no sólo han sido frecuentemente utilizados para la síntesis de oligómeros complejos,<sup>2</sup> sino también como materiales de partida para la construcción de productos naturales<sup>3</sup> y como plantillas en química combinatoria para el descubrimiento de fármacos, entre sus usos más destacados.<sup>4</sup> De particular interés resultan los derivados de hidratos de carbono que poseen un grupo amino y una funcionalidad de ácido carboxílico, los cuales son conocidos como glico-aminoácidos o aminoácidos de azúcar (*sugar amino acids* (SAAs)).

### 2.1.1 Aminoácidos de azúcar (SAAs)

Los aminoácidos de azúcar (SAAs) son derivados de hidratos de carbono que contienen al menos un grupo funcional amino y un grupo ácido carboxílico unidos directamente al esqueleto del azúcar o mediante un espaciador corto. Los SAAs son bloques de construcción de conformación sesgada, susceptibles de servir como glicomiméticos o como peptidomiméticos, cuando se forman enlaces peptídicos. La disposición estereoquímica de los sustituyentes en el anillo, el tamaño de este, así como la presencia de grupos funcionales adicionales ofrecen una gran cantidad de combinaciones posibles.

Los SAAs pueden ser diseñados para asemejarse a los péptidos de conformación restringida a través de una separación adecuada de los grupos amino y ácido carboxílico en el núcleo de azúcar y de la introducción de una funcionalidad específica en los hidroxilos del azúcar, o a través de una adecuada estrategia de modificación de una "estructura principal". El anillo de azúcar de un SAA ofrece preferencias conformacionales determinadas por el tamaño del anillo y la disposición estereoquímica de sus sustituyentes, que pueden ser afinados para proporcionar el comportamiento estructural adecuado en el marco de un oligopéptido lineal o cíclico. Figura 2.1.

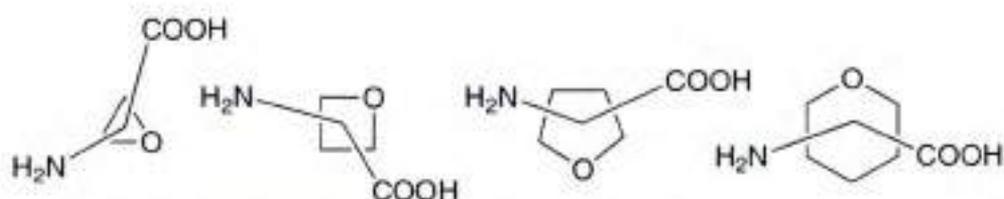


Figura 2.1. Estructuras genéricas de los cuatro tipos de heterociclos de aminoácidos de azúcar.

Se encuentran ejemplos de aminoácidos de azúcar en la naturaleza. En particular, los derivados del ácido neuramínico y del ácido *N*-acetil murámico (Figura 2.2) constituyen elementos estructurales importantes en muchos oligo o polisacáridos y glicoconjugados. Curiosamente, en la naturaleza los SAAs están unidos casi exclusivamente a través de enlaces interglicosídicos, y no a través de enlaces amida.

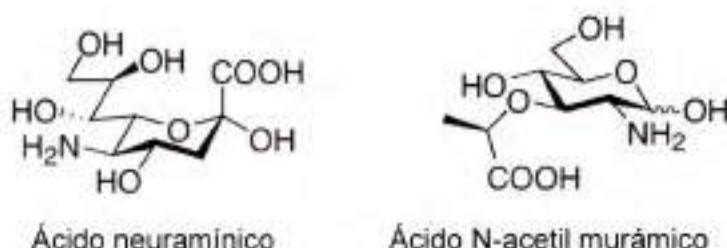


Figura 2.2. Ejemplos de aminoácidos de azúcar (SAAs) en la naturaleza.

El primer SAA sintético fue preparado por Heyns y Paulsen en 1955,<sup>5</sup> mediante una oxidación selectiva del C-6 de un derivado de glucosamina. Desde entonces se han sintetizado un amplio rango de SAAs, con anillos de piranosas, de furanosas y también SAAs de estructura abierta que pueden encontrarse en bibliografía (Figura 2.3).

Debido al creciente interés en la aplicación de los SAAs, en los últimos años se han reportado estrategias sintéticas de nuevos SAAs.<sup>6</sup> La mayoría de estas investigaciones presentan como objetivo el control de la posición relativa de las funcionalidades amina y carboxilato, como en  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , y  $\epsilon$  del aminoácido, y el desarrollo de determinadas estructuras como por ejemplo, la preparación de derivados de SAAs lineales;<sup>7</sup> o con estructuras estabilizadas, por ejemplo, a través de un sistema de anillos secundarios.<sup>8</sup>

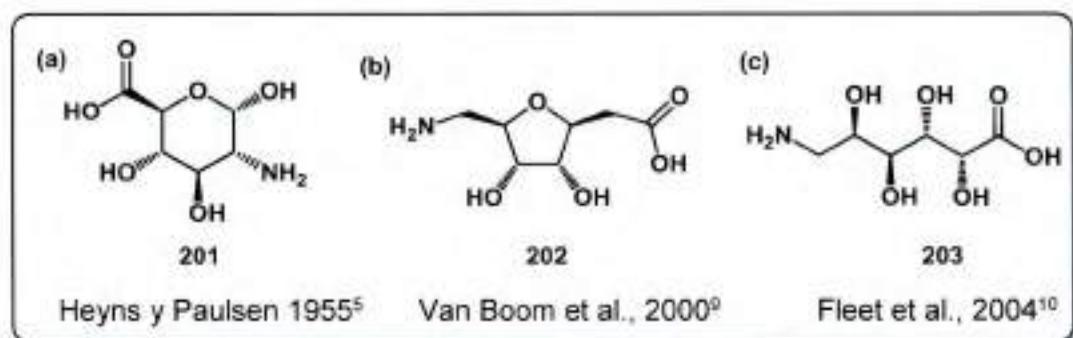


Figura 2.3. Ejemplos de (a) piranosas, (b) furanosas y (c) aminoácidos de azúcar de cadena abierta.

Dentro de la amplia variedad de azúcares comerciales, uno de los más económicos y de fácil acceso es la D-glucosa, por lo cual se ha desarrollado una vasta cantidad de SAAs a partir de la misma. En la Figura 2.4 se muestran algunos ejemplos de SAAs sintetizados con estructura de D-glucopiranosas, variando la posición relativa de las funcionalidades amina y ácido, desde  $\beta$ - hasta  $\delta$ -aminoácidos.

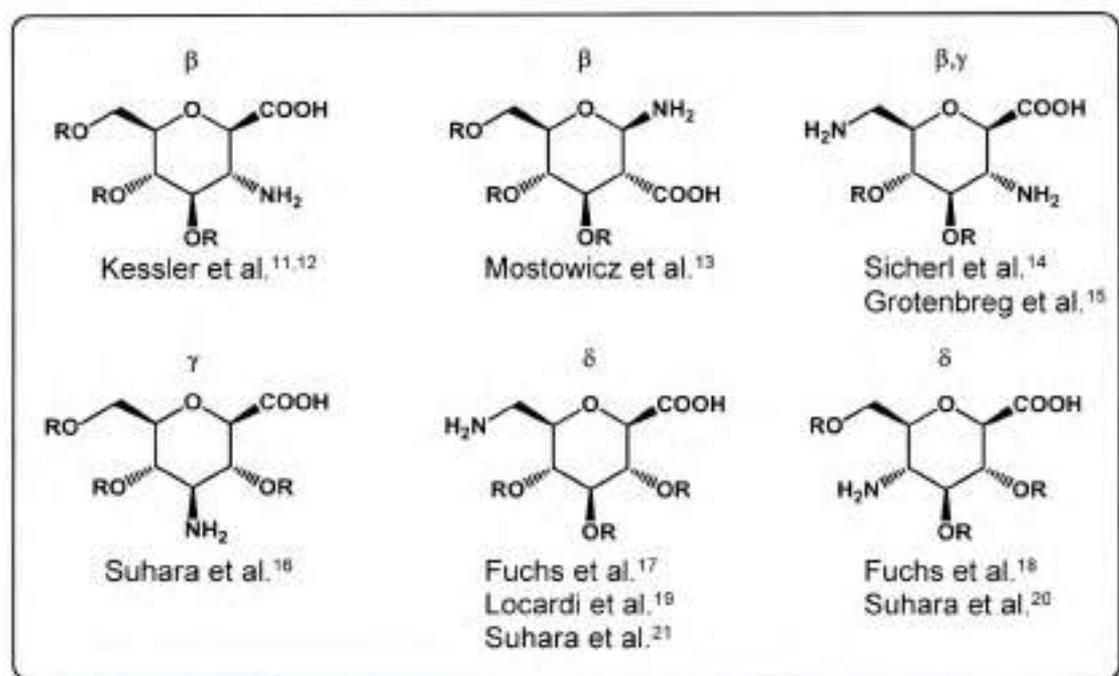


Figura 2.4. Ejemplos de aminoácidos derivados de D-glucosa (R = H o un grupo protector, PG), desde  $\beta$ - hasta  $\delta$ -aminoácidos.

### 2.1.1.1 Usos de los SAAs

#### a-Química combinatoria de los SAAs

Los aminoácidos de azúcar con anillo de piranosa y de furanosa contienen tres tipos diferentes de funcionalidad (grupos hidroxilo, grupo amina y grupo ácido carboxílico) en una geometría definida y por lo tanto son buenos candidatos para estructuras moleculares en la química combinatoria. Un ejemplo ilustrativo es la biblioteca elaborada por Sofia y colaboradores<sup>22</sup> que contiene 384 estructuras. En la Figura 2.5 se muestra al compuesto **205** como un ejemplo del uso de SAAs en la química combinatoria para obtener compuestos de mayor complejidad.

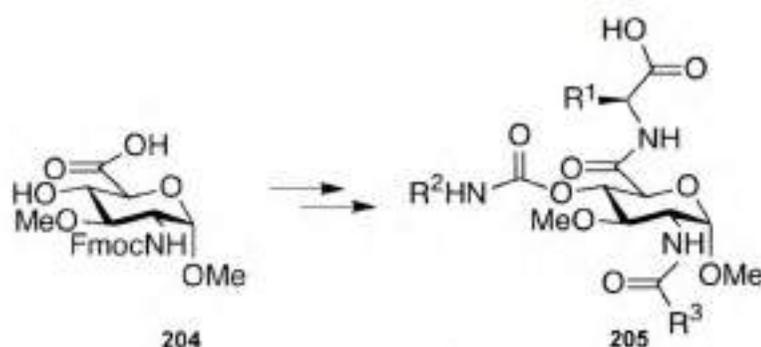
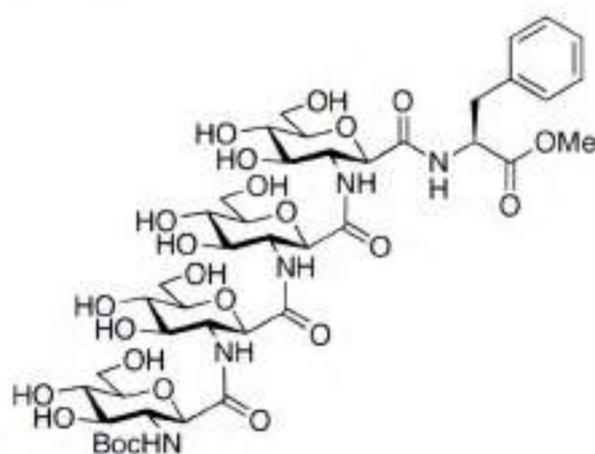


Figura 2.5. Usos de los SAAs en química combinatoria.<sup>11</sup>

### b-Análogos de carbohidratos

Fuchs y Lehmann en 1975<sup>17</sup> propusieron que los aminoácidos de azúcar podrían ser unidos entre sí a través de enlaces peptídicos para formar interesantes análogos de carbohidratos. Esta teoría, años más tarde, fue reafirmada por Kessler en 1994<sup>11</sup> y Nicolaou en 1995.<sup>23</sup> Este último denominó tales moléculas como carbopeptoides.

El primer carbopeptido sintético caracterizado completamente fue preparado por Ichikawa,<sup>24</sup> (206, Figura 2.6) y se encontró que inhibe la infección por VIH de las células CD4 cuando está O-sulfatado. Una variedad de oligómeros lineales de aminoácidos de azúcar han sido preparados y se descubrió que varios de ellos pueden formar estructuras secundarias interesantes. De la misma manera, se ha sintetizado un derivado de un oligosacárido ramificado, el cual no presentó actividad biológica.<sup>25</sup> Kessler describió una síntesis eficiente de derivados SAAs de D-glucosa y su incorporación en una serie de estructuras de oligopéptidos lineales y cíclicos (oligopéptidos cíclicos se desarrollará en el Capítulo 3).



206

Figura 2.6. Primer carbopeptoide sintético.

### c-Péptidos miméticos

Un péptido mimético es una estructura capaz de reemplazar a un péptido en sus interacciones con receptores y enzimas. Éstos surgen típicamente de la modificación de un péptido ya existente para alterar sus propiedades, estabilidad o su actividad biológica, y desarrollar compuestos con actividad farmacológica. Estas modificaciones implican comúnmente cambios sobre los péptidos que no suceden de forma natural. El péptido mimético más conocido es la morfina, que debe su acción analgésica a que es capaz de unirse a los receptores de unos ligandos endógenos llamados encefalinas.<sup>26</sup>

Los SAA se han empleado en la construcción de péptidos miméticos. Un aminoácido de azúcar tiene típicamente el mismo tamaño que un dipéptido, pero es más rígido y puede incorporarse en péptidos cíclicos para controlar su conformación. El primer ejemplo de un péptido mimético es el análogo biológicamente activo del péptido cíclico de la somatostatina (**207**) que fue preparado por Graf von Roedern y Kessler<sup>11</sup> (Figura 2.7). En **207** el aminoácido de azúcar sustituye la secuencia fenilalanina-prolina (Phe-Pro). Un análisis conformacional demostró que el aminoácido de azúcar imitaba un giro  $\beta$ , capaz de modificar ciertas propiedades del péptido sin alterar su estructura terciaria, la cual es valiosa para su actividad biológica. Otros SAA también han sido incorporados en péptidos cíclicos para preparar conjugados de arginil-glicil-ácido aspártico (Arg-Gly-Asp) unidos a inhibidores de integrina,<sup>27</sup> y otros análogos de la somatostatina.<sup>28</sup>

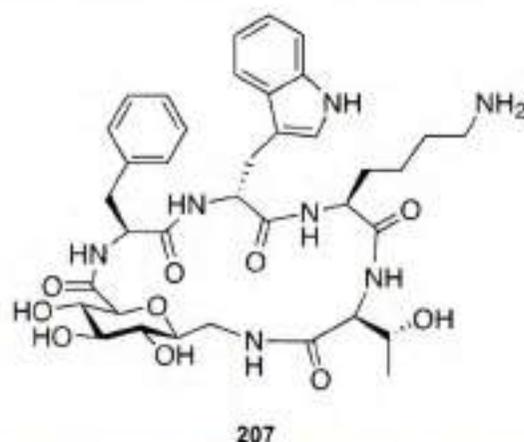


Figura 2.7. Análogo de somatostatina conteniendo un aminoácido de azúcar.

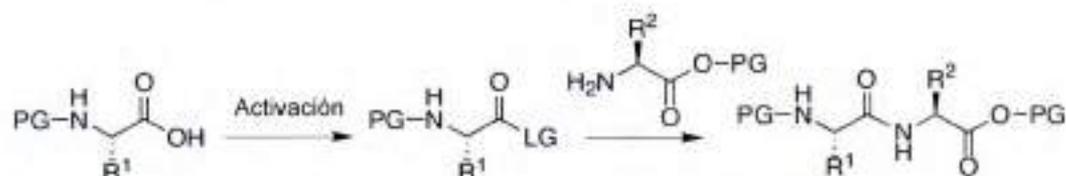
Como consecuencia de los excelentes resultados en cuanto a actividad biológica que presentaron los péptidos miméticos mencionados anteriormente, se han generado homooligómeros de SAA con el objetivo de obtener oligosacáridos miméticos en los cuales los enlaces interglucosídicos han sido reemplazados por enlaces amida.<sup>29</sup> Además, se han elaborado homooligómeros cíclicos de SAA<sup>30</sup> con el objetivo de desarrollar moléculas receptoras análogas a la ciclodextrina.<sup>31</sup> (Capítulo 3)

Una de las ventajas más relevantes de los carbopeptoides es la naturaleza de la matriz de hidratos de carbono (el anillo furano o pirano) en combinación con el posicionamiento de la amina y el carboxilato, que pueden impartir una estructura secundaria deseada en el oligopéptido objetivo, mientras que las funcionalidades residuales sobre el núcleo pirano o furano pueden ser utilizadas para introducir propiedades deseables adicionales.<sup>32</sup>

## 2.1.2 Química de los péptidos

La historia de la síntesis de péptidos comienza con Emil Fischer, quien al establecer la química de las proteínas obtuvo la síntesis del dipéptido glicil-glicina en 1901, comprobando de esta manera su hipótesis de que los aminoácidos estaban unidos entre sí mediante un enlace peptídico. A partir de ahí continuó sintetizando tripéptidos, tetrapéptidos, etc., hasta finalmente alcanzar la síntesis de un polipéptido de 18 residuos de aminoácidos. Después de estos estudios, la evolución de la técnica fue lenta. Los primeros polipéptidos sintetizados fueron homopolímeros ya que se presentaba un problema al momento de combinar aminoácidos: debía protegerse el grupo amino para evitar que se uniera con un aminoácido de su misma especie e impedir contaminaciones de péptidos distintos. Encontrar un compuesto químico capaz

de bloquear el grupo amino, pero que además fuera hidrolizado fácilmente después de la formación del enlace peptídico deseado, no fue logrado hasta 1932 por Bergmann y Zervas,<sup>33</sup> cuando utilizaron el grupo protector (PG, de sus siglas en inglés) carboxibenzoxilo. A partir de esto, los grupos protectores fueron perfeccionándose y en 1953 du Vigneaud<sup>34</sup> fue capaz de sintetizar el primer polipéptido funcional, la hormona oxitocina, lo que lo llevó a ganar el premio Nobel de química en 1955 (Grupo saliente, LG, sus siglas en inglés, Esquema 2.1).



Esquema 2.1 Formación del enlace peptídico.

### 2.1.2.1 Síntesis de péptidos en fase sólida

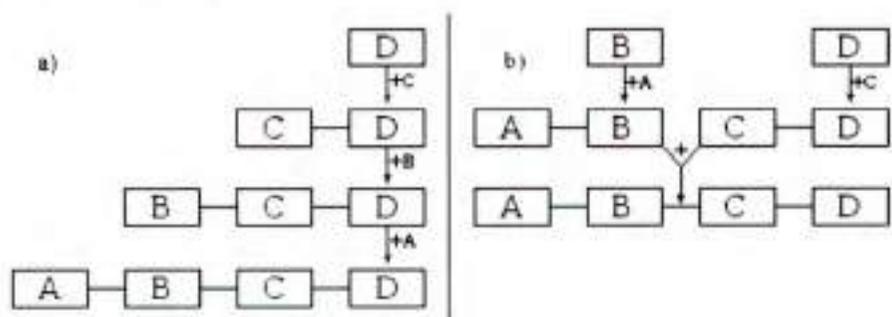
Sin embargo, aislar y purificar un nuevo péptido significaba invertir muchísimo tiempo para obtener una cantidad ínfima de producto, por lo que Bruce Merrifield se planteó mejorar este método. En 1963<sup>35</sup> se publicó la síntesis del tetrapéptido leucil-alanil-glicil-alanina y en 1969 Merrifield<sup>36</sup> anunció la síntesis de la enzima ribonucleasa A pancreática bovina de 124 residuos, mediante la síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS, de sus siglas en inglés), técnica por la cual recibió el premio Nobel de química en 1984.

### 2.1.2.2 Síntesis de péptidos en solución

La síntesis de péptidos en solución, también conocido como el método clásico, fue la técnica utilizada para elaborar péptidos hasta la aparición de la síntesis de péptidos en fase sólida, la cual ha suplantado al método clásico en casi todos los laboratorios, debido a que en cada ciclo de la síntesis en solución debía aislarse y purificarse el péptido obtenido, por lo que el tiempo que consume es enorme y los rendimientos son muy bajos. No obstante, el método clásico aún se utiliza para la producción a gran escala en la mayoría de las aplicaciones industriales.

La elongación del péptido por el método clásico puede llevarse a cabo de dos formas: por "elongación gradual" o por "condensación fragmentada", que es una síntesis convergente (Esquema 2.2). El primer factor a considerar es que un péptido

puede sintetizarse a partir del amino terminal o del carboxilo terminal del aminoácido precursor. En general, es preferible hacerlo a partir del carboxilo terminal para reducir el riesgo de racemización.



Esquema 2.2 Estrategias de síntesis de un péptido a) Elongación gradual, b) Condensación fragmentada.

Es importante recordar, independientemente de la estrategia seleccionada, que la elección de los grupos protectores correspondientes a cada grupo funcional deben ser ortogonales entre sí, siendo cautelosos entre los permanentes y los temporales.

### a-Reacción de amidación directa

Las reacciones de amidación directa forman parte de los métodos más empleados para la formación de enlaces amida.<sup>37</sup> El proceso consiste en la reacción de un ácido carboxílico y una amina, en presencia de reactivos que activen los grupos carboxílicos para la sustitución nucleofílica.

Si bien existe una amplia variedad de agentes de condensación, es frecuente encontrar en literatura la combinación de activantes y base. Como activantes se utilizan carbodiimidas solas o conjuntamente con triazoles.<sup>38</sup> La carbodiimida más utilizada por su bajo costo es la dicitclohexilcarbodiimida (DCC, Figura 2.8), la cual fue introducida por primera vez en la síntesis de péptidos en 1955<sup>39</sup> por Sheehan y Hess. Asimismo, se han utilizado otras carbodiimidas como DIC y EDC (Figura 2.8). Los triazoles más importantes son el 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y el 1-hidroxí-7-azabenzotriazol (HOAt), aunque se han desarrollado también otros. Los triazoles se emplean principalmente para desfavorecer la racemización y la formación de oxazolonas.<sup>40</sup> Entre las bases más utilizadas se destacan la *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) o *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). La efectividad de una dada combinación de reactivos depende marcadamente de las características del ácido y de la amina con la cual se trabaja. Es notable en este tipo de reacciones, como las condiciones de trabajo afectan los rendimientos. Se pueden necesitar desde cantidades catalíticas, hasta

proporciones estequiométricas de reactivos activantes, así como también, el empleo de atmósfera inerte, siendo en cada caso necesario evaluar todas las posibilidades.

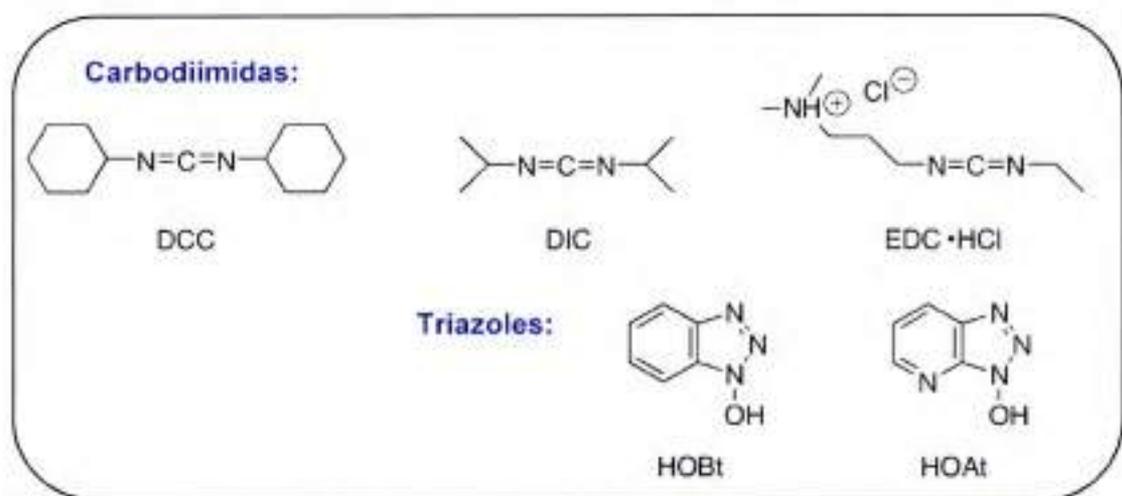
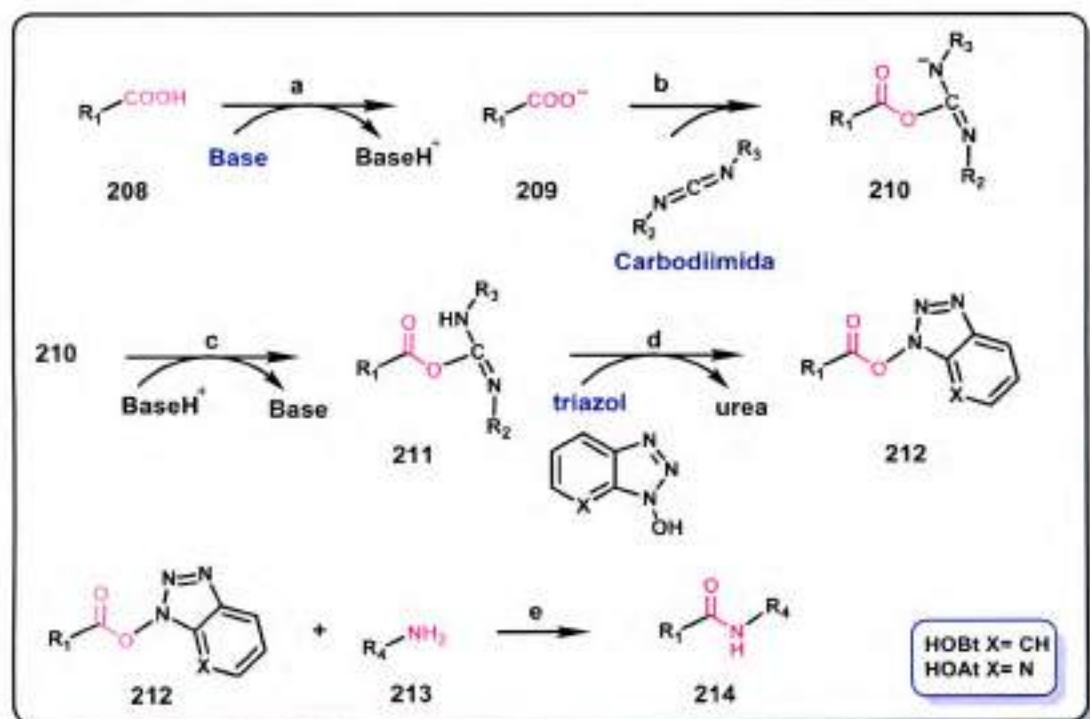


Figura 2.8. Ejemplos de Carbodiimidas y Triazoles como agentes activantes para las reacciones de amidación directa.

El problema de utilizar solamente carbodiimidas como agentes activantes es que son demasiado reactivas y que por lo tanto pueden causar la racemización del aminoácido. El uso de triazoles se introdujo en respuesta a este problema. Los triazoles reaccionan con la O-acilurea (**211**, Esquema 2.3) y forman un éster activo menos reactivo y menos proclive a producir racemización.<sup>41</sup> El HOAt (Figura 2.8) es especialmente favorable por el efecto de grupo vecino proporcionado por el nitrógeno adicional.<sup>42</sup>

El mecanismo general de la reacción de amidación directa se encuentra representado en el Esquema 2.3.<sup>40</sup>



**Esquema 2.3.** Mecanismo general de la reacción de amidación directa cuando se emplea una carbodiimida y un triazol.

En la síntesis de péptidos, el C-terminal se utiliza a menudo como el sitio de unión al cual se van añadiendo los aminoácidos de manera selectiva. Como se ilustra en el Esquema 2.3, para dar inicio a la reacción se utiliza una base, encargada de sustraer el protón del ácido para dar el anión del ácido carboxílico **209** (paso a). Para mejorar la electrofilicidad del grupo carboxilato, éste debe activarse, para lo cual se emplean las carbodiimidas. De la reacción de la carbodiimida con el carboxilato **209** se obtiene una O-acilisourea altamente reactiva (paso b), la cual se protona (paso c). El posterior ataque nucleofílico del hidroxitriazol a **211** conduce a la formación del éster activo **212** (paso d), que por condensación con el grupo amino de **213** produce el enlace peptídico (paso e).

La reacción de amidación se lleva a cabo en distintos solventes orgánicos, pero diferentes estudios han demostrado que hay generalmente menos epimerización en disolventes relativamente no polares, tales como acetato de etilo (EtOAc), tetrahidrofurano (THF), *t*-butanol o diclorometano ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), que en disolventes muy polares tales como dimetilformamida (DMF) y acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ).<sup>43</sup>

### 2.1.3 Irradiación de Microondas

---

La irradiación con microondas (MO) ha revolucionado el campo de la síntesis orgánica. En particular, la síntesis orgánica asistida por irradiación con microondas o por su nombre en inglés "*Microwave-Assisted Organic Synthesis*" (MAOS) es una metodología que ha reducido de manera dramática los tiempos de reacción y aumentado el rendimiento y la pureza de los productos obtenidos en comparación con las metodologías de calentamiento convencional.<sup>44</sup> Estas características han convertido a la MAOS en una técnica sumamente atractiva; siendo cada vez más frecuente la aplicación de la irradiación con MO en distintas áreas, como por ejemplo en Química Medicinal, en síntesis de polímeros, en ciencia de materiales y en nanotecnología.<sup>45</sup>

#### 2.1.3.1 Fundamentos de la Irradiación de Microondas

Las ondas electromagnéticas de microondas se encuentran en el rango de frecuencias ( $\nu$ ) de 0,3 a 300 GHz, lo cual corresponde a longitudes de onda ( $\lambda$ ) de 1 mm a 1 m. Dentro del espectro electromagnético, la región de MO se ubica entre las radiaciones infrarrojas y la radiofrecuencias. La frecuencia utilizada en los equipos de microondas es de 2,45 GHz ( $\lambda = 12,2$  cm) para evitar interferencias con ondas de radio y otros equipamientos.<sup>44</sup> Es importante tener en cuenta que, la energía de un fotón de  $\nu = 2,45$  GHz es de aproximadamente de  $10^{-5}$  eV, la cual es demasiado baja para producir rupturas de enlaces. Por lo tanto, la fragmentación de enlaces en las reacciones no es causada por la absorción directa de la radiación sino por otros fenómenos inherentes a la química de la reacción.

#### 2.1.3.2 Mecanismos de Calentamiento

El calentamiento de los materiales causados por las MO se denomina calentamiento dieléctrico por microondas y ocurre por dos mecanismos: polarización dipolar y conductividad iónica.<sup>44</sup> El primer proceso se relaciona con el hecho de que las moléculas, para poder absorber MO, deben tener un momento dipolar. Cuando las moléculas son irradiadas, los dipolos tienden a alinearse con el campo eléctrico de la onda; pero como el campo de la onda es oscilante, se producen secuenciales

alineaciones y realineaciones que generan fricción molecular y pérdida dieléctrica lo que genera calor (Figura 2.9).

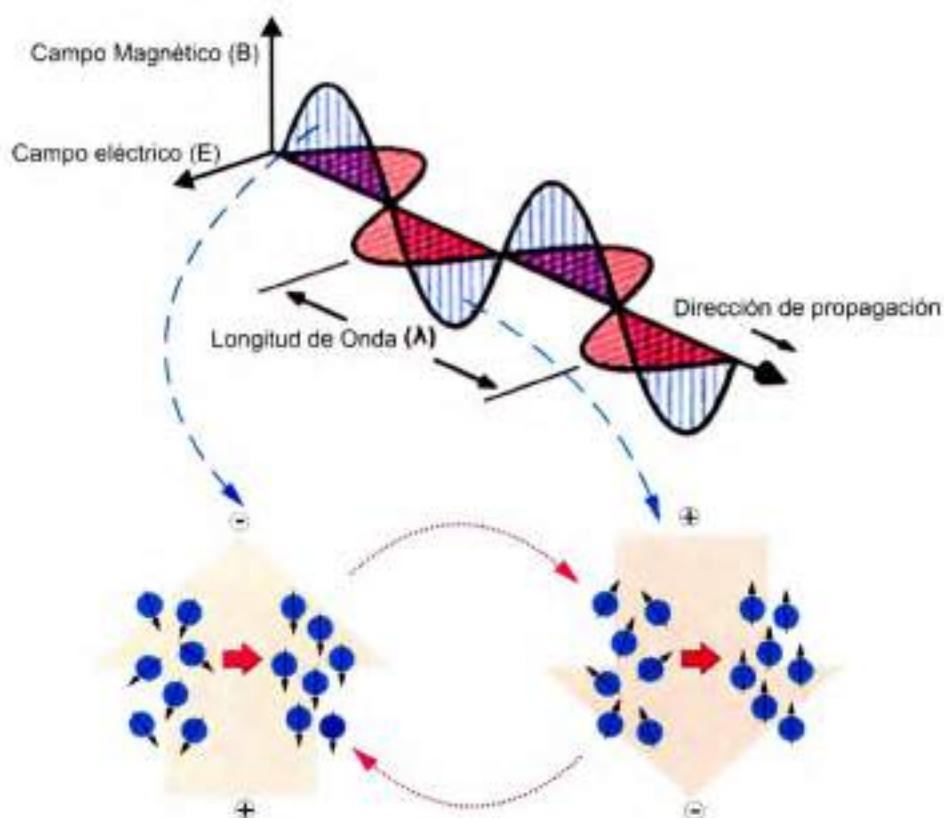


Figura 2.9. Calentamiento dieléctrico por microondas. Polarización dipolar.

La cantidad de calor generado en el proceso depende tanto de la capacidad de las moléculas de alinearse, como de la frecuencia de oscilación de la onda. Si el dipolo no tiene tiempo de realinearse (radiación de alta frecuencia) o retorna a su orientación inicial antes de que oscile el campo eléctrico (radiación de baja frecuencia) no se produce calentamiento. El valor de 2,45 GHz se encuentra entre estos dos extremos, siendo una radiación apropiada para la mayoría de las matrices (mezclas, materiales, etc.) que se utilizan. Es importante resaltar que el fenómeno de calentamiento no involucra en absoluto transiciones rotacionales cuantizadas, y por lo tanto la absorción es un fenómeno colectivo de la masa o matriz irradiada y no de las moléculas aisladas. Debe tenerse en cuenta que los gases no pueden ser calentados por las MO, ya que las distancias entre moléculas es grande y no existe fricción. De manera similar, el hielo es muy poco absorbente porque las moléculas dipolares de agua se encuentran confinadas en una red cristalina y no poseen movimiento libre como en estado líquido.

En cambio, el mecanismo de **conducción iónica** depende de la presencia de iones en la matriz. Cuando dichas partículas cargadas oscilan por la influencia del

campo eléctrico de la onda, también colisionan con las moléculas vecinas y los átomos. Estos choques causan agitación o movimientos que producen calor. Este mecanismo genera menos cantidad de calor que el de polarización dipolar, por lo que se lo considera un efecto secundario.

Un mecanismo que también actúa cuando se irradia un material dieléctrico, es el mecanismo de polarización interfacial. Cuando una onda oscilante interacciona con el material dieléctrico se induce un campo eléctrico generando movimiento o flujo de los electrones en las interfaces del mismo. Estas partículas cargadas tienen una libertad de translación limitada, es decir que se produce una resistencia y por ende, se libera una importante cantidad de energía en este proceso.

### **a-Calentamiento por microondas y calentamiento convencional**

Cuando se calienta una sustancia mediante un baño de aceite o manto de calentamiento, la energía térmica es transmitida por corrientes convectivas y depende de la conductividad térmica de toda la muestra, siendo por lo general un proceso lento. Este fenómeno está caracterizado por altas temperaturas en las paredes del recipiente, las cuales son superiores a las del seno de la solución (Figura 2.10).

De manera opuesta, la irradiación con MO produce un eficiente calentamiento interno (calentamiento desde el seno de la reacción) debido al acoplamiento directo de las microondas con las sustancias. Por lo general, las paredes del recipiente (realizados con materiales prácticamente transparentes como borosilicato, cuarzo o teflón) se mantienen a menores temperaturas que la mezcla, generando gradientes inversos a los de calentamiento convencional.<sup>44</sup>

Generalmente, el calentamiento por MO reduce los tiempos de reacción y modifica la distribución de productos en comparación con los obtenidos por calentamiento convencional.<sup>45</sup> Esto ha conducido a especulaciones acerca de la existencia de los llamados efectos específicos o efectos no térmicos de la irradiación de MO. Si bien estos efectos todavía no se han podido comprobar, todas las investigaciones concuerdan en la existencia de efectos térmicos en las reacciones de MO que no se pueden alcanzar por el calentamiento en baño de aceite o manta de calentamiento. El calentamiento eficiente y rápido, sumado a las altas temperaturas localizadas instantáneas generadas en el seno de las reacciones, conducen a efectos térmicos o cinéticos que producen la aceleración de las reacciones.

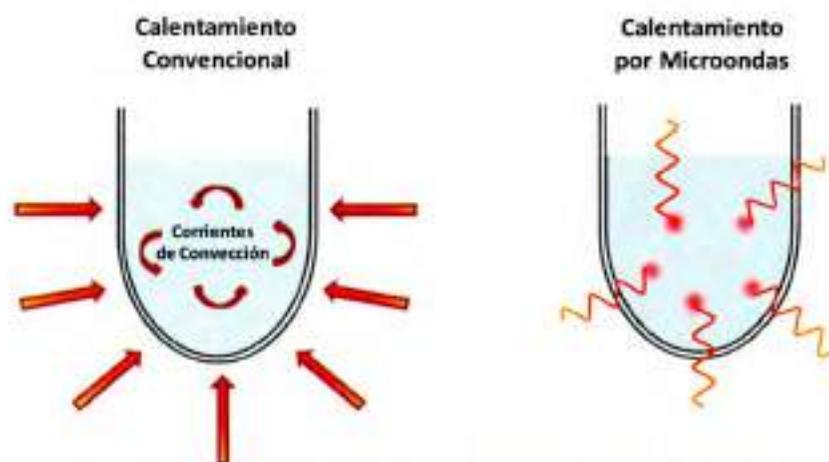


Figura 2.10. Representación del calentamiento convencional y del calentamiento por MO.

A su vez, se entiende que en las reacciones irradiadas por MO se producen perfiles de calentamiento distintos a los convencionales. Por esto, cuando se trabaja con reacciones que poseen distribuciones de productos dependientes de perfiles cinéticos complejos, suele encontrarse selectividad hacia alguno de los productos y reacciones más limpias (con menor presencia de subproductos).

## **2.2 Objetivos generales y específicos**

---

Como objetivo general de esta parte del plan de trabajo de esta Tesis doctoral, se propuso aportar nuevos conocimientos en el campo de la síntesis de carbopeptoides. Para ello, se planteó el diseño de nuevos aminoácidos quirales a partir de hidratos de carbono, y su aplicación en la síntesis de péptidos miméticos y péptidos cíclicos. La importancia de nuevas estructuras peptídicas radica en la capacidad de formar macromoléculas potencialmente biodegradables.

Como objetivos específicos, nos enfocamos en el desarrollo de estrategias sintéticas para obtener  $\alpha$ -aminoácidos derivados de hidratos de carbono y al estudio de sus reacciones de condensación para producir oligopéptidos de configuración alternada, como precursores de péptidos cíclicos.

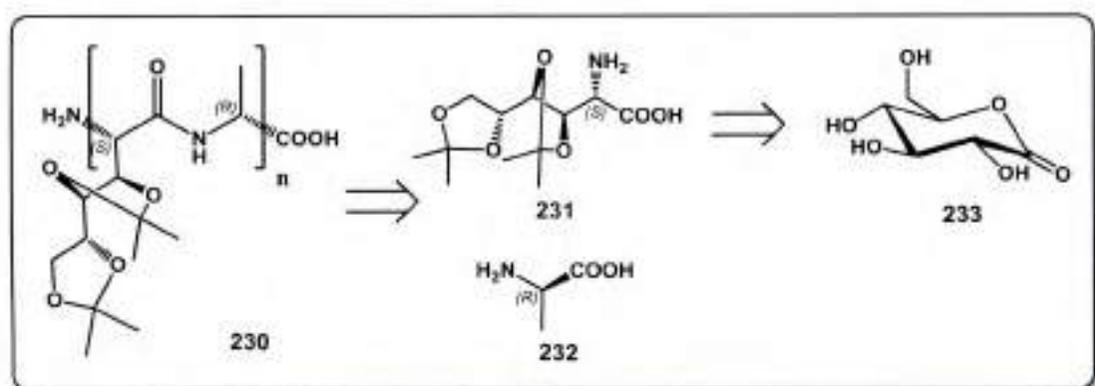
Estos objetivos específicos se abordaron mediante distintas estrategias. Inicialmente se llevó a cabo la síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos derivados de carbohidratos. Para la obtención de un aminoácido de azúcar se empleó a la D-glucono-1,5-lactona como compuesto de partida comercial de bajo costo, proveniente de la oxidación de la D-glucosa. Esta lactona fue precursor de un ácido aldónico de cadena abierta, el cual por sustitución del hidroxilo en C-2 por un grupo amino produjo un  $\alpha$ -aminoácido de configuración L. Este último se empleó como monómero para la construcción de los péptidos.

Para la síntesis de dipéptidos se llevó a cabo la formación de enlaces amida entre los precursores sintetizados y aminoácidos comerciales, como la D-alanina (D-Ala).<sup>46</sup> Una vez obtenido el dipéptido, se propuso generar un tripéptido y un tetrapéptido de configuración alternada, mediante la formación de un nuevo enlace amida vía condensación fragmentada.

## 2.3 Resultados y discusión

### 2.3.1 Estrategia de síntesis para la obtención oligopéptidos lineales de configuración alternada

Para realizar la síntesis de carbopeptoides lineales de configuración alternada, se propuso la síntesis de precursores del azúcar aminoácido **230** a partir de la D-glucono-1,5-lactona (**233**) y del aminoácido D-alanina (**232**), de acuerdo con el siguiente esquema retrosintético (Esquema 2.4).



**Esquema 2.4.** Estrategia sintética para la síntesis de oligopéptidos derivados de azúcares.

En esta estrategia, se planteó utilizar como material de partida sustratos comerciales y de bajo costo: la D-alanina (**232**) y la D-glucono-1,5-lactona (**233**).

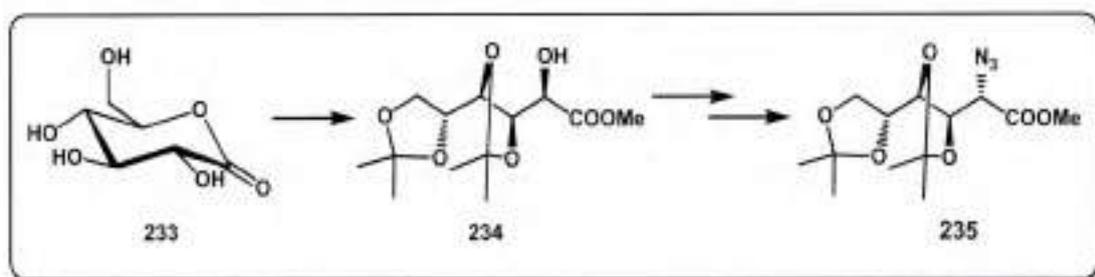
La síntesis de oligopéptidos lineales de configuración alternada se llevó a cabo en etapas sucesivas: la primera fue la obtención de precursores de aminoácidos derivados de hidratos de carbono del tipo (**231**), la segunda etapa fue la reacción de amidación directa del aminoácido sintetizado de configuración L con la D-alanina debidamente protegida, para finalizar con la elongación del péptido formado. Por esta razón, se va a describir esta síntesis en tres etapas:

- 1- Síntesis de pro-aminoácidos derivados de la D-glucono-1,5-lactona.
- 2- Reacción de amidación directa.
- 3- Elongación del dipéptido.

## 2.3.2 Síntesis de pro-aminoácidos derivados de la D-glucono-1,5-lactona.

En el siguiente esquema se ilustra la estrategia de síntesis de un precursor del aminoácido (**231**) derivado de la D-glucono-1,5-lactona (**233**, Esquema 2.5). Este azúcar ha sido elegido por su quiralidad definida, siendo además un compuesto de gran abundancia y bajo costo comercial.

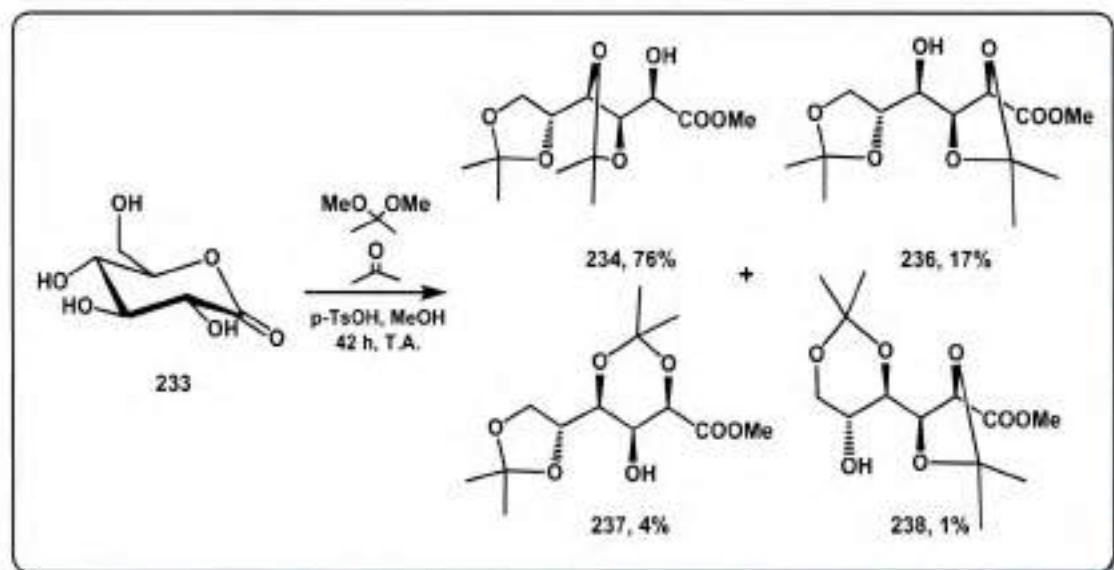
A partir de **233** se planteó obtener un derivado de cadena abierta debidamente protegido, con una funcionalidad éster y, en posición  $\alpha$ , un grupo alcohol precursor de un grupo azida para obtener un pro-aminoácido que funcione como bloque de construcción de carbopeptoides.



Esquema 2.5. Estrategia sintética para el precursor de aminoácido **235**.

### 2.3.2.1 Apertura del anillo lactona

De acuerdo con el esquema sintético planteado, a partir de **233** se sintetizó el metil 3,4:5,6-di-O-isopropilidén-D-gluconato (**234**). Para ello se trató **233** con 2,2-dimetoxipropano en metanol, en presencia de cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico (Esquema 2.6), esto condujo al éster esperado y a tres subproductos. Esta reacción fue descrita por Chittenden en 1987,<sup>47</sup> quien solo describe el producto principal y mencionó la presencia de subproductos no identificados. Uno de los subproductos (**236**) fue descrito por De Souza en 1998,<sup>48</sup> mientras que los productos secundarios **237** y **238** han sido aislados y caracterizados en este trabajo de tesis. La particularidad de los compuestos **237** y **238** es que presentan dos heterociclos diferentes, un anillo dioxano y otro dioxolano, lo cual fue de utilidad para su identificación.



Esquema 2.6. Apertura de la lactona con protección de los grupos alcohol y ácido.

En el espectro RMN- $^1\text{H}$  de **237** (Figura 2.11) se diferenciaban dos zonas; a campos medios (3,7-4,6 ppm) la correspondiente a los hidrógenos pertenecientes al esqueleto azúcar y a campos altos (1,3-1,6 ppm) la de las señales de los hidrógenos de los metilos de los dos grupos isopropilidén, junto a la señal del H-O (2,51 ppm), que aparecía como un doblete acoplado con H-3 (4,02 ppm) con una constante de acoplamiento de  $J_{\text{OH},3} = 11,6$  Hz. Las señales fueron asignadas inequívocamente mediante el empleo de técnicas espectroscópicas bidimensionales: COSY, HSQC y HMBC.

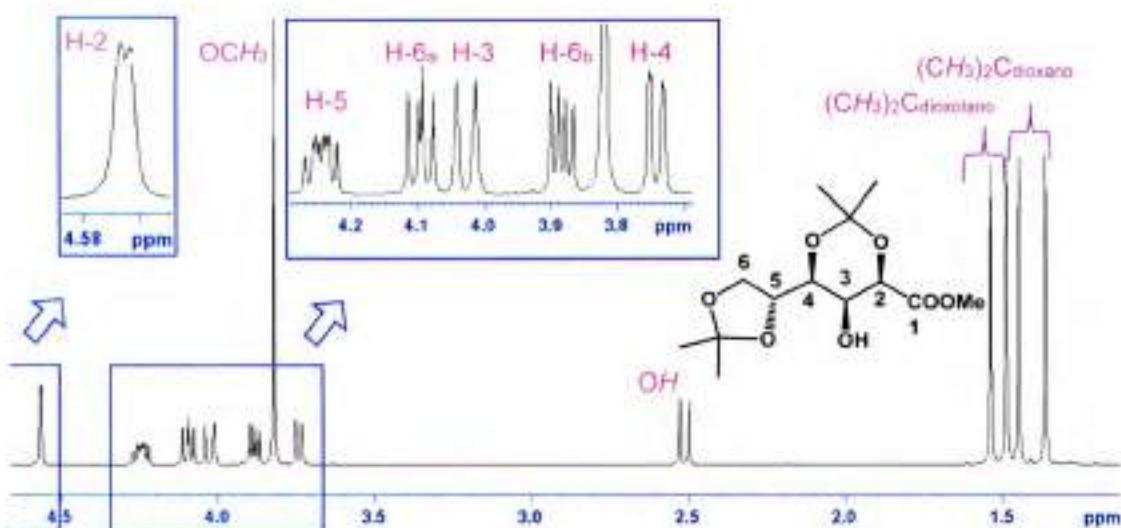


Figura 2.11 Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) del compuesto **237** ( $\text{CDCl}_3$ ).

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C de **237** (Figura 2.12) se observaba a campos bajos la señal del C del carbonilo de éster a 169,0 ppm y los carbonos cuaternarios de los heterociclos, uno de ellos, el C cuaternario del anillo dioxolano a 109,5 ppm, mientras que el C cuaternario del anillo dioxano aparecía a 100,1 ppm, en concordancia con lo informado en bibliografía por Anteunis y Rommelaere<sup>49</sup> y Rychnovsky<sup>50</sup>, (Figura 2.13). Dentro de la zona comprendida entre 54-74 ppm se observaban las señales pertenecientes a los carbonos unidos a un átomo de oxígeno. A campos altos se observaron las señales de los metilos de los grupos isopropilidén. Estas señales fueron asignadas inequívocamente mediante el empleo de espectros bidimensionales.

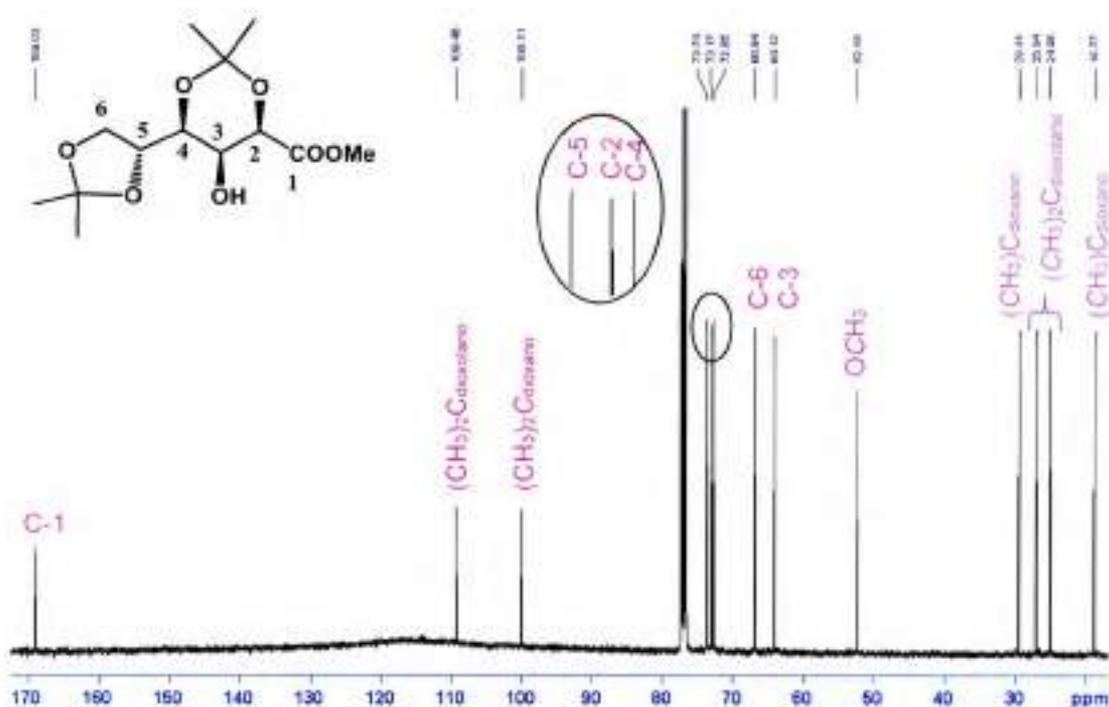


Figura 2.12. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100,6 MHz) del compuesto **237** (CDCl<sub>3</sub>).

Mediante el empleo de dichos espectros se correlacionaron los H-6a y H-6b con el carbono cuaternario perteneciente al anillo dioxolano, y éste con los metilos correspondientes. A partir de esto se pudieron asignar los dos metilos del anillo dioxano, observándose una muy buena correlación con datos de la bibliografía<sup>50</sup> representados en la Figura 2.13, pudiéndose diferenciar la estructura del subproducto **237** de la de **238**, que presenta un anillo dioxano terminal.

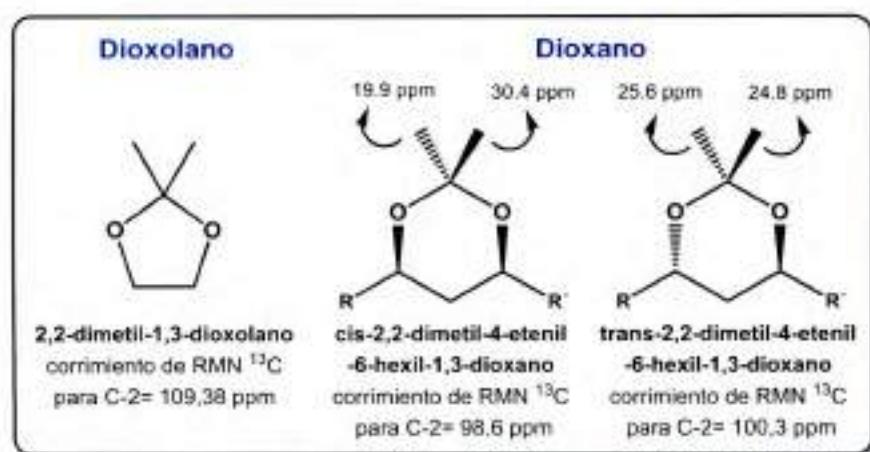


Figura 2.13. Desplazamiento químico de RMN del C-2 del anillo dioxolano y dioxano.

En el Capítulo 6 (sección experimental) se presenta la caracterización espectroscópica completa que se realizó sobre **237** en base a los espectros bidimensionales.

En el espectro RMN- $^1\text{H}$  de **238** (Figura 2.14) se diferenciaban dos zonas; a campos medios (3,7-4,6 ppm) la zona correspondiente a los hidrógenos pertenecientes al esqueleto azúcar y a campos altos (1,3-1,6 ppm) las señales de los hidrógenos de los metilos de los dos grupos isopropilidén, además se observaba la señal del H-O a 2,51 ppm como un doblete acoplado con H-5 (4,02 ppm) con una constante de acoplamiento de  $J_{\text{OH},3} = 11,6$  Hz. Las señales fueron asignadas inequívocamente mediante el empleo de técnicas espectroscópicas bidimensionales.

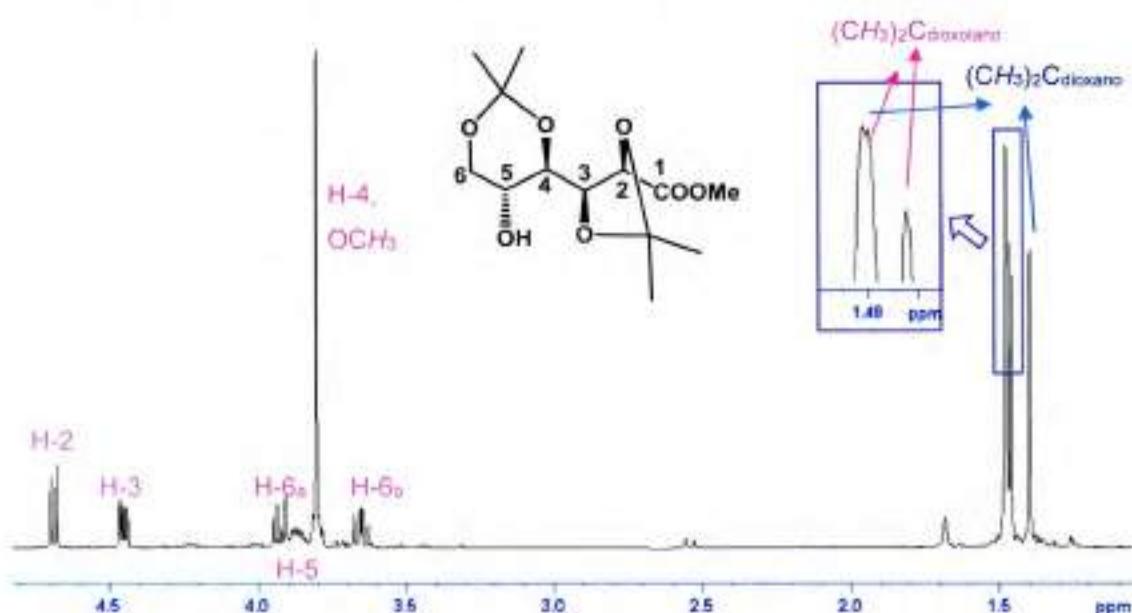


Figura 2.14. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) del compuesto **238** ( $\text{CDCl}_3$ ).

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de **238** (Figura 2.15) se observaba a campos bajos la señal del C del carbonilo de éster a 169,0 ppm y los carbonos cuaternarios de los heterociclos, uno de ellos, el C cuaternario del anillo dioxolano a 109,5 ppm, mientras que el C cuaternario del anillo dioxano aparecía a 100,1 ppm, en concordancia con lo informado en bibliografía.<sup>49,50</sup> Dentro de la zona comprendida entre 54-74 ppm se observaban las señales pertenecientes a los carbonos unidos a un átomo de oxígeno. A campos altos se observaron las señales de los metilos de los grupos isopropilidén. Estas señales fueron asignadas inequívocamente mediante el empleo de espectros bidimensionales.

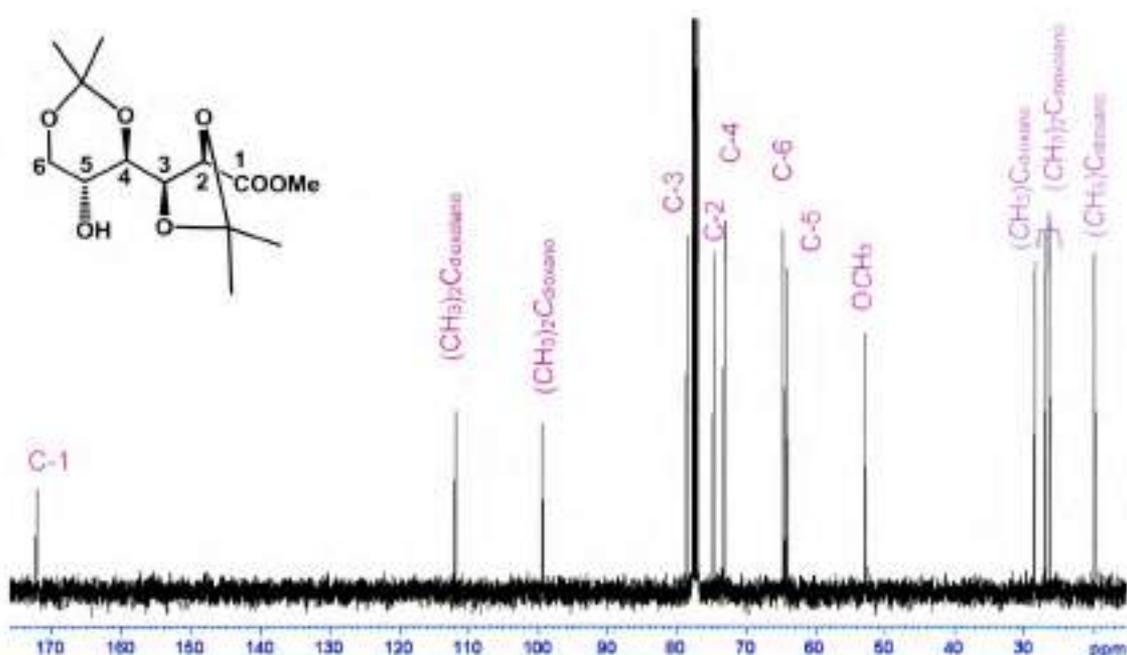


Figura 2.15. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz) del compuesto **238** ( $\text{CDCl}_3$ ).

La reacción de acetonación de **233** con 2,2-dimetoxipropano se optimizó utilizando calentamiento por microondas (MO), en la introducción de este capítulo se explicaron las ventajas del calentamiento con MO con respecto al calentamiento convencional. Las reacciones que se llevaron a cabo por irradiación de MO a lo largo de este trabajo de tesis se efectuaron en un equipo monomodo. El mismo permitió realizar reacciones en reactores sellados o presurizados, siendo posible el enfriamiento de la reacción tanto durante, como al finalizar la irradiación por medio de una corriente de aire comprimido. En las condiciones de reacción se consiguió una alta homogeneidad, en la irradiación por tiempos más prolongados, y reproducibilidad del calentamiento. En tanto que, el enfriamiento rápido disminuyó al máximo las posibles

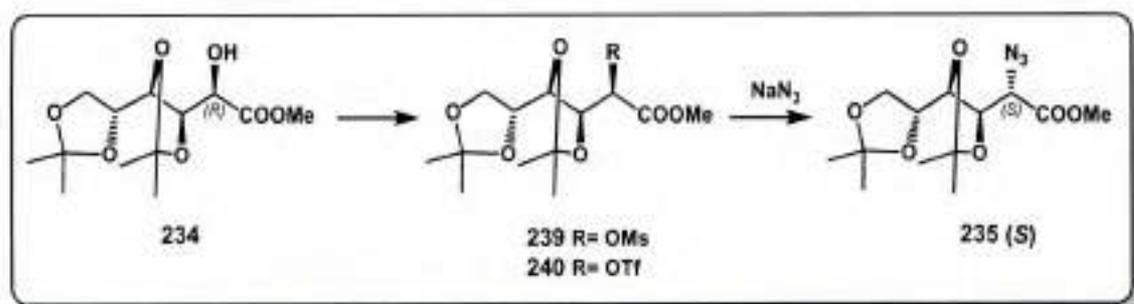
reacciones posteriores al corte de la irradiación, las cuales suelen ser provocadas por el calor remanente en el sistema.

Para la versión de MO se trabajó a 40°C con método de pulso y enfriamiento constante, lo que proveyó irradiación hasta llegar a la temperatura de corte y una vez enfriado el sistema, se le aplicó una nueva irradiación. Este método produjo rendimientos aislados análogos a los anteriores en solo 5 h de reacción. Así, el 3,4:5,6-di-O-isopropilidén-D-gluconato de metilo (**234**), se obtuvo con un rendimiento del 74% y el subproducto **236** del 18% (resultados comparables a los presentados Esquema 2.6). La ventaja más notable fue la reducción del tiempo de reacción pasando de 24 a 5 h.

### 2.3.2.2 Introducción del grupo azida

El siguiente paso de reacción fue la sustitución nucleofílica del HO-2 por azida (Esquema 2.7) con el fin de introducir un grupo amino en C-2. Para ello, se requirió la transformación del hidroxilo en un buen grupo saliente y se estudió:

- La introducción del grupo azida por desplazamiento nucleofílico del grupo mesilato.
- La introducción del grupo azida por desplazamiento nucleofílico del grupo triflato.

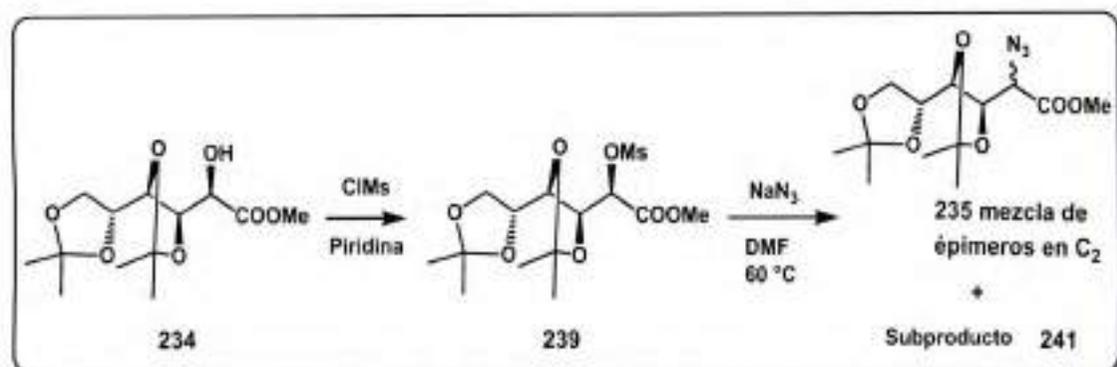


Esquema 2.7. Estrategia sintética para la obtención del pro-aminoácido **235** (S).

#### a- Introducción del grupo azida por desplazamiento nucleofílico del grupo mesilato

A partir del alcohol **234** se sintetizó el mesilato **239** descrito por Vasella,<sup>51</sup> obteniéndolo con un rendimiento aislado del 82% (Esquema 2.8). Para ello, se preparó una solución del alcohol **234** en piridina anhidra a 0°C a la cual se le adicionó el cloruro

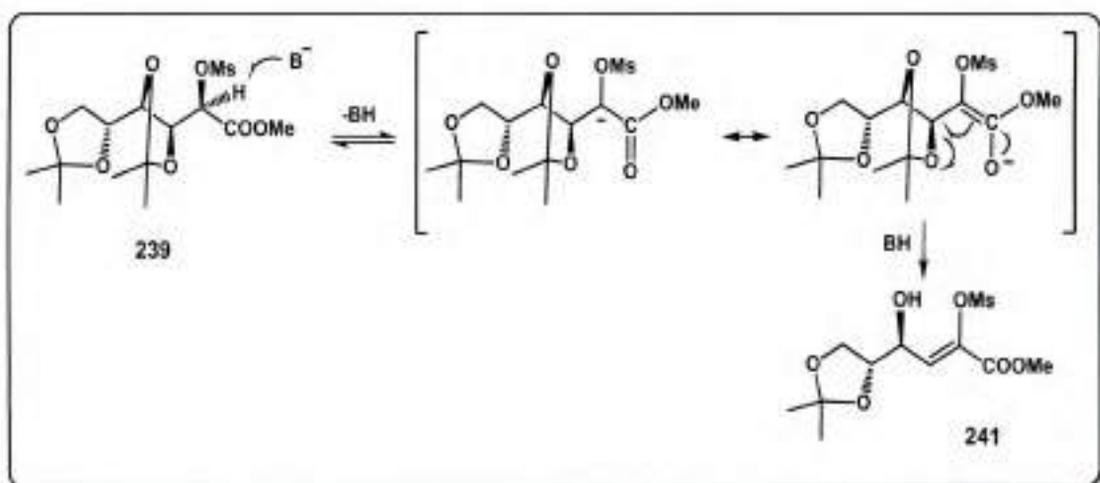
de metánsulfonilo en dos alícuotas durante 2 h y posteriormente se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó por 3 h más.



Esquema 2.8. Síntesis de la azida derivada de gluconolactona mediante el grupo mesilato.

Cuando se llevó a cabo la reacción de sustitución con NaN<sub>3</sub> en DMF y 65 °C se obtuvo una mezcla diastereotópica de la azida 235 por epimerización del C-2, además de subproducto de eliminación 241. La mezcla diastereotópica de la azida 235 fue corroborada mediante espectroscopia de RMN.

La formación del compuesto insaturado 241 puede atribuirse a una eliminación análoga a la que experimentan los derivados de aldonolactonas y que ha sido descrita con anterioridad por Oscar Varela.<sup>52</sup> El mecanismo propuesto es un proceso de eliminación tipo E<sub>1cb</sub> (Eliminación unimolecular en la base conjugada del sustrato), el cual consiste en la abstracción del H-2 para formar un anión estabilizado por resonancia, según el Esquema 2.9. El H-2 es ligeramente ácido por la presencia del carboxilato vecino y del sustituyente mesilato. El anión estabilizado por resonancia seguiría con eliminación de acetona por ruptura inicial del enlace C-3 - O, para dar finalmente el compuesto 241.



Esquema 2.9. Mecanismo propuesto de eliminación en medio básico para **239**.

Como comprobación de la estructura de eliminación **241** se realizó el espectro RMN-<sup>1</sup>H (Figura 2.16), en el cual se observaba la presencia de los metilos de un solo grupo isopropilidén, el anillo dioxolano y la señal del H-3 en la zona de los alquenos (6,75 ppm). Además se observaba la desaparición de la señal del H-2.

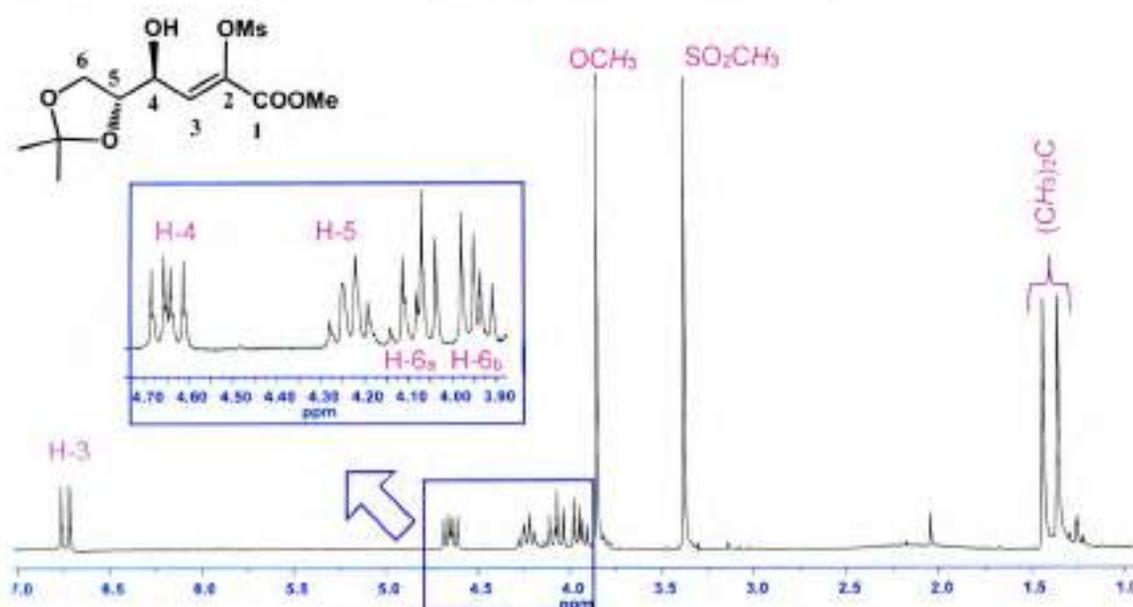


Figura 2.16. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz) del producto de eliminación **241** (CDCl<sub>3</sub>).

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C de **241** (Figura 2.17) se detectaba a campos bajos, la señal del C carbonilo de éster (161,9 ppm) y los carbonos pertenecientes al doble enlace aparecían a 138,2 ppm, el C-2 cuaternario a 133,3 ppm, mientras que la única señal del C cuaternario del grupo isopropilidén aparecía a 109,9 ppm.

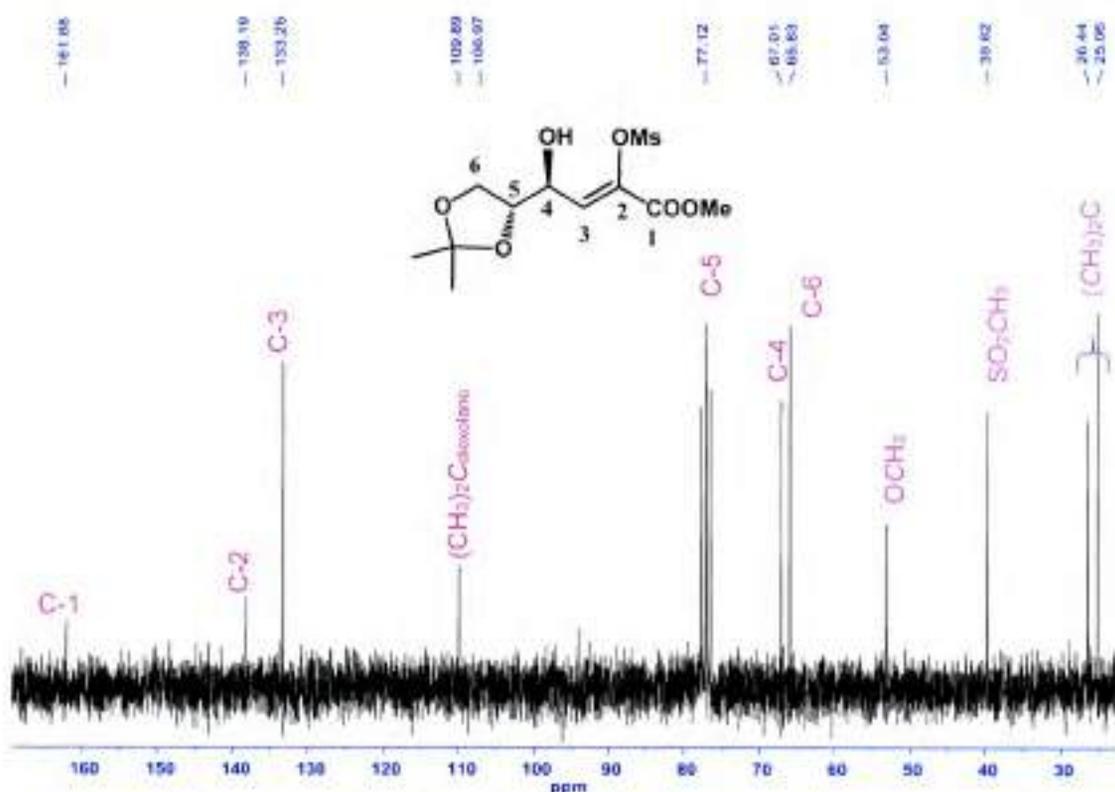
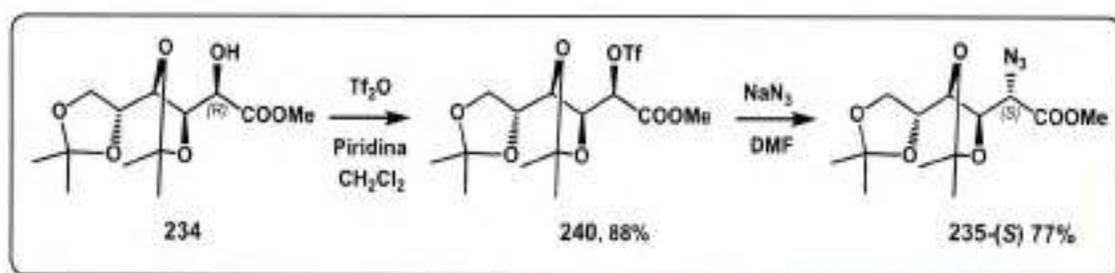


Figura 2.17. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (50,3 MHz) del producto de eliminación **241** (CDCl<sub>3</sub>).

### b- Introducción del grupo azida por desplazamiento nucleofílico del grupo triflato

Debido a las dificultades en la sustitución del grupo metánsulfonato fue necesario contar con un grupo saliente más reactivo, por lo cual se recurrió a un mejor grupo saliente, como el triflato. Así, se trató **234** con anhídrido triflico a 0 °C en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> por 2,5 h, para dar **240** (Esquema 2.10) con un rendimiento del 88%, compuesto descrito por Vasella en 1988.<sup>51</sup>



Esquema 2.10. Síntesis de la azida **235** derivada de gluconolactona mediante el grupo triflato.

La reacción de sustitución nucleofílica por azida en **240**, (Esquema 2.10) a temperatura ambiente, condujo al compuesto estereoquímicamente puro **235** con inversión de la configuración del C-2 (77%), compuesto descrito por Vasella en 1988.

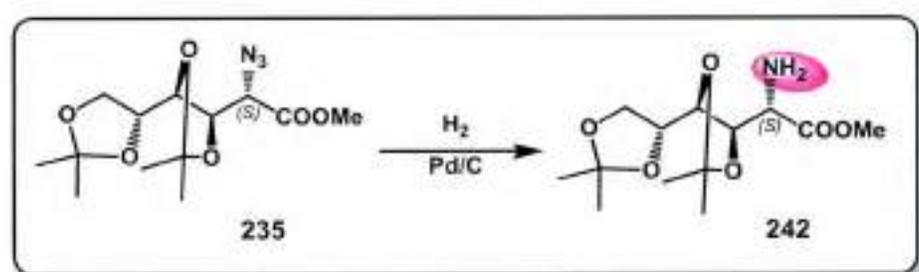
51

La purificación de la azida **235** tuvo su particular complicación; la reacción se llevó a cabo en DMF, usualmente para eliminar este solvente se realizan sucesivas particiones en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$ , lo cual en este caso no resultó útil debido a que el producto de reacción se distribuyó equitativamente en ambas fases. Para solucionar este problema se recurrió a la evaporación de la mayor cantidad de solvente y luego realizar una columna lenta para eliminar, además de los productos indeseados de la reacción, los restos del solvente que pudieran quedar.

### 2.3.3 Activación selectiva de los grupos ácido y amino del (S)-2-azido-3,4:5,6-di-O-isopropilidén-D-manonato de metilo

#### 2.3.3.1 Obtención del éster de metilo de un azúcar aminoácido

Uno de los precursores del  $\alpha$ -aminoácido de la serie L se obtuvo por hidrogenación del grupo azida de **235** a amina, obteniéndose así el éster metílico del  $\alpha$ -aminoácido derivado de azúcar **242**, de configuración *D-mano* (Esquema 2.11).



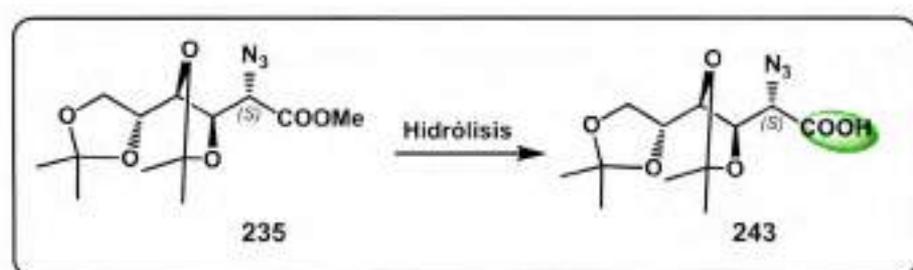
Esquema 2.11. Síntesis del éster de metilo del aminoácido de hidratos de carbono **242**.

La hidrogenación del grupo azida se llevó a cabo mediante el empleo de un hidrogenador operando con hidrógeno a 3 atmósferas de presión, con  $\text{Pd/C}$  como catalizador y  $\text{EtOAc}$  como solvente, en una concentración 0,1 M de **235**. Luego de 3 h de reacción a temperatura ambiente se obtuvo conversión completa, aislándose **242** con un rendimiento del 99%, compuesto descrito en 1991 por Rapoport.<sup>53</sup> La purificación se realizó con filtración por celite, para eliminar los restos de  $\text{Pd/C}$ , para

dar el producto como un líquido viscoso en un alto grado de pureza (99%, determinado por RMN).

### 2.3.3.2 Hidrólisis del grupo éster

Para obtener el  $\alpha$ -aminoácido de la serie L **243** se procedió a la desprotección del grupo éster para dar el ácido carboxílico libre (Esquema 2.12).



Esquema 2.12. Desprotección del grupo éster del compuesto **235**.

La desprotección de un éster puede realizarse mediante varias opciones de hidrólisis. Una opción clásica era la hidrólisis ácida, que fue automáticamente descartada por la presencia de grupos isopropilidén (**235**), que son lábiles al medio ácido.

Una segunda opción era la hidrólisis en medio básico. En moléculas análogas en el grupo de trabajo se probaron variadas condiciones implementadas con éxito, por lo que se decidió comenzar por estas metodologías.

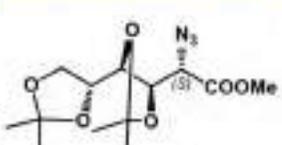
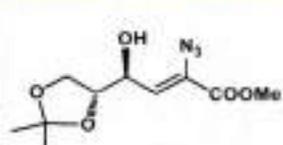
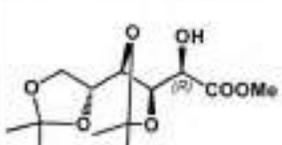
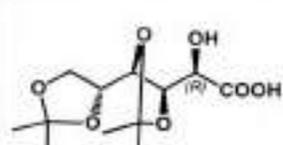
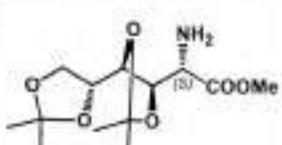
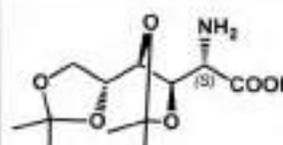
#### a-Hidrólisis del éster en medio básico

Para hidrolizar el éster **235** se lo disolvió en MeOH- $H_2O$  (2:1) y se agregó, gota a gota, una solución de LiOH hasta pH = 8. Se agitó 4,5 h a temperatura ambiente manteniendo el pH constante con el agregado de LiOH hasta conversión completa. Sin embargo, esta reacción dio como resultado el producto de eliminación **244** con 63% de rendimiento (Entrada 1, Tabla 2.1).

Para evaluar el efecto del contraión en el mecanismo de reacción, se ensayaron otras condiciones de reacción con el contraión sodio. Así, a una solución del éster **235** en dioxano se le agregó, gota a gota, un equivalente de NaOH de una solución 1M y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente hasta conversión completa. En estas

condiciones se repitió el resultado anterior obteniéndose **244** con un 63% de rendimiento. (Entrada 2, Tabla 2.1).

Tabla 2.1. Reacciones de hidrólisis en medio básico, realizadas a temperatura ambiente.

Entrada	Sustrato	Base	Solvente	Tiempo (h)	Producto Rendimiento aislado (%)
1		LiOH 2,5% pH=8	MeOH- H <sub>2</sub> O (2:1)	4,5	
2	<b>235</b>	NaOH 1 Eq	Dioxano	3	<b>244, 63%</b>
3		NaOH 1 Eq	Dioxano	3	
	<b>234</b>				<b>245, 95%</b>
4		LiOH 1,2 Eq pH=8	MeOH- THF (1:4)	4	
	<b>242</b>				<b>231, 93%</b>

Para verificar si la eliminación era un proceso general para este tipo de compuestos, se llevó a cabo la hidrólisis con dos moléculas análogas, el alcohol-éster **234** y el éster del  $\alpha$ -aminoácido **242**, previamente sintetizados.

La hidrólisis de **234** se efectuó en una solución en dioxano y por adición, gota a gota, de un equivalente de NaOH de una solución 1M. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h hasta conversión completa, para dar el ácido **245** con un rendimiento del 95% (Entrada 3, Tabla 2.1).

La hidrólisis de **242** se llevó a cabo según bibliografía.<sup>53</sup> Para ello, se preparó una solución del sustrato en THF-MeOH (4:1) y se agregaron, gota a gota, 1,2 equivalentes de LiOH. La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente hasta conversión completa, obteniéndose el producto **231**<sup>54</sup> con un 93% de rendimiento (Entrada 4, Tabla 2.1). Cabe destacar que el compuesto **231** es un análogo del aminoácido natural L-serina, con una cadena quiral polihidroxilada y protegida en C-3.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del producto de eliminación **244** (Figura 2.18) se observaba como evidencia de la eliminación, la presencia de solo un grupo isopropilidén en la zona de 1,3-1,5 ppm, y la del H-3 vinílico a 6,1 ppm, también se observó la desaparición de la señal del H-2.

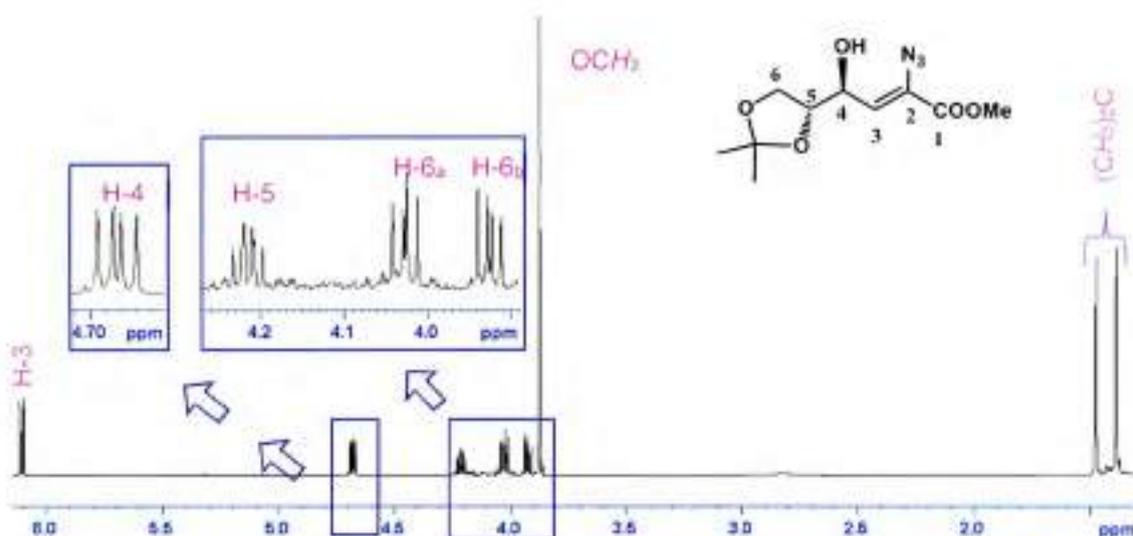


Figura 2.18. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz) del producto de eliminación **244** (CDCl<sub>3</sub>).

En el espectro RMN-<sup>13</sup>C del producto de eliminación **244** (Figura 2.19) se detectaba a campos bajos la señal del C carbonilo de éster a 162,7 ppm y los carbonos del doble enlace, el C-2 cuaternario a 129,6 ppm y el C-3 terciario a 126,4 ppm. El C cuaternario del grupo isopropilidén aparecía a 109,8 ppm y a campos altos, las señales de los metilos del grupo isopropilidén (25,0-26,4 ppm).

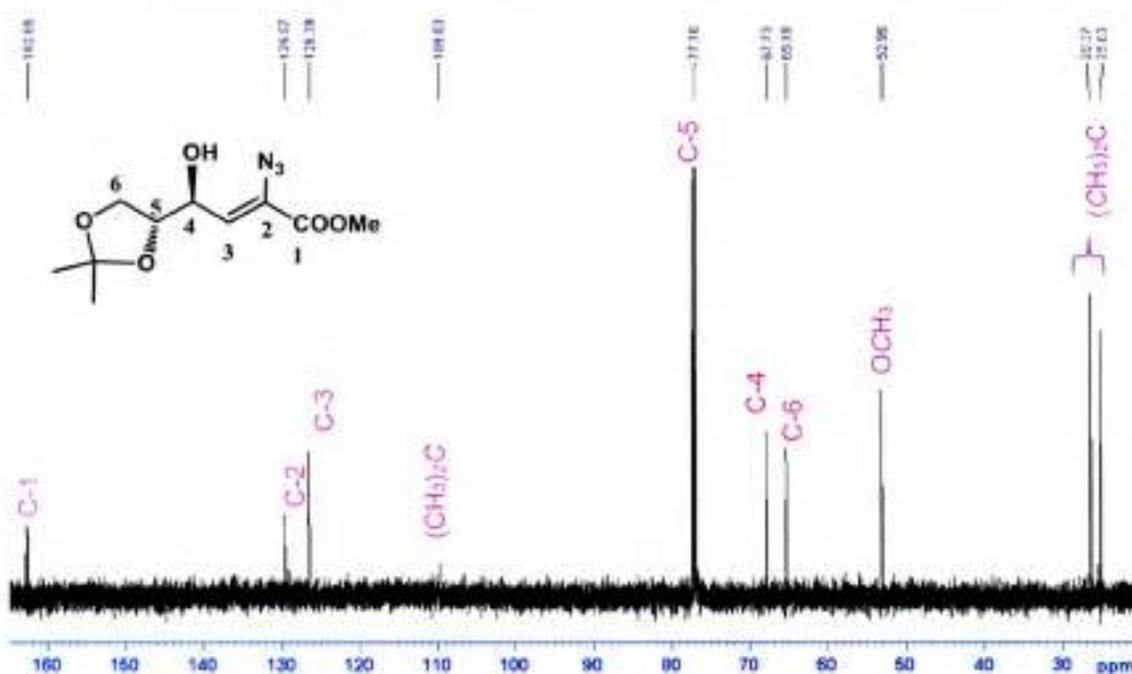


Figura 2.19. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125,8 MHz) del producto de eliminación **244** (CDCl<sub>3</sub>).

En el Capítulo 6 (sección experimental) se presenta la caracterización espectroscópica completa del producto de eliminación **244**. La asignación se realizó en base a los espectros bidimensionales: COSY, HSQC y HMBC.

En base a estos experimentos, se demostró que cuando el C-2 está sustituido por un alcohol o amina, el C-2 no isomeriza en contraste a lo observado con el grupo azida. Aparentemente en la azida **235** el hidrógeno del C<sub>α</sub> tiene un pKa suficientemente bajo para ser abstraído. Esto puede deberse al equilibrio resultante del anión con un grupo azida una vez producida la desprotonación, sumado a esto, la azida se comporta de manera análoga a la presencia de un grupo electroattractor (como el mesilato **239**), aunque en este caso el efecto sería electrónico. La isomerización no sucede cuando el C<sub>α</sub> está sustituido por un grupo hidroxilo (**234**) o amina (**242**).

## b-Hidrólisis del éster en medio neutro

El éster **235** ha demostrado no tolerar la hidrólisis en condiciones estándar. La hidrólisis suave y selectiva del dicho éster era crucial en la secuencia de síntesis y era, por lo tanto, un objetivo importante en esta síntesis de carbopeptoides.

Aunque existen varios métodos para realizar una hidrólisis de ésteres, dentro de ellos los antes mencionados, no hay un protocolo general. Los problemas encontrados frecuentemente en literatura incluyen la hidrólisis concurrente de otros grupos presentes en la molécula, epimerización de estereocentros y, como en este caso, reacciones de eliminación inducidas por las condiciones básicas empleadas. Un método relativamente nuevo pero selectivo para la hidrólisis de ésteres en condiciones extremadamente suaves que evita tales reacciones secundarias es el desarrollado por Mascaretti.<sup>55</sup> Ésteres metílicos y etílicos de ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos, así como carboxilatos de bencilo y tioésteres, han sido hidrolizados con éxito mediante el empleo de óxido de bistributilestaño (BBTO) para dar los carboxilatos de estaño correspondientes con buenos rendimientos. La reacción se lleva a cabo en solventes apróticos bajo condiciones esencialmente neutras y por lo tanto este método sirve como un procedimiento ideal para hidrolizar ésteres con otros grupos funcionales lábiles en medios ácidos y básicos.

Esta reacción se puede explicar por el principio de ácidos y bases, duros y blandos. Esta teoría asigna los términos 'duro' o 'blando', y 'ácido' o 'base' a las especies químicas. Se aplica el término 'duro' a aquellas especies que son pequeñas, tienen estado de oxidación o carga alta (el criterio de carga se aplica principalmente a los ácidos, aunque también en menor grado a las bases), y son débilmente polarizables (Figura 2.20). Se aplica el término 'blando' a aquellas especies que son grandes, tienen estado

de oxidación o carga pequeña, y son fuertemente polarizables.<sup>56</sup> La ruptura del enlace acil-oxígeno con BBTO se basa en el ataque nucleófilo del oxígeno central del BBTO al carbono del carbonilo duro, simultáneamente con el ataque del oxígeno nucleofílico del carbinol sobre el estaño electrofílico (ácido de Lewis duro) dando lugar a la formación del carboxilato de tributilestaño y al alcóxido de tributilestaño. Es bien sabido que el estaño unido al oxígeno aumenta la nucleofilia de este último sin incrementar su basicidad (Esquema 2.13).<sup>57</sup>

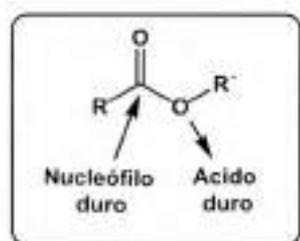
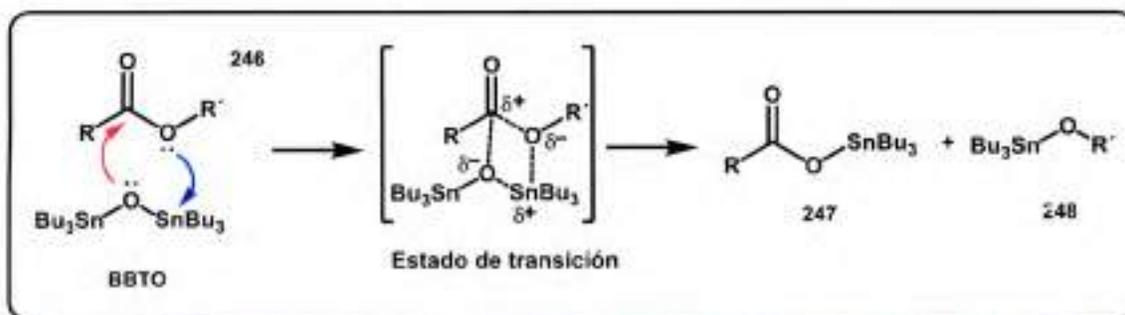
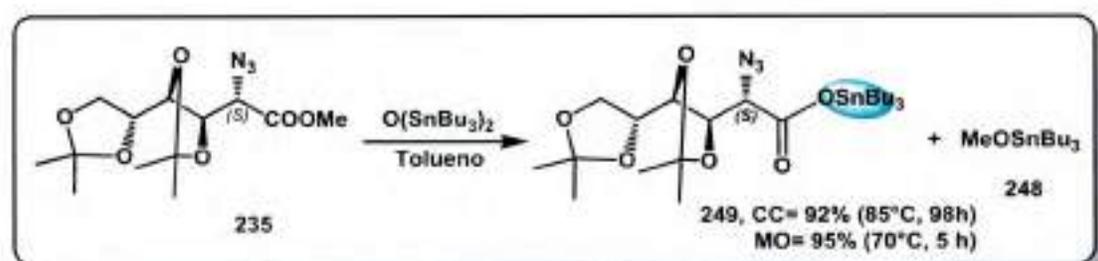


Figura 2.20. Principio de ácidos y bases, duros y blandos aplicado a ésteres.



Esquema 2.13. Mecanismo simplificado propuesto por Mascaretti de la reacción entre un éster y el óxido de bistrbutilestano (BBTO).

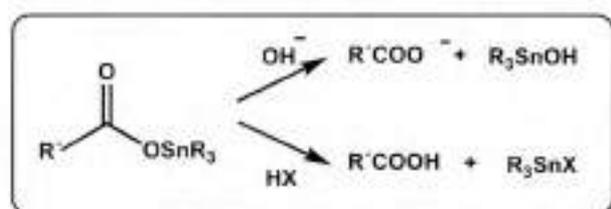
En función a los excelentes resultados descriptos para este reactivo, se realizó la hidrólisis del éster de metilo de **235** mediante el uso de 3 equivalentes de BBTO, para ello se colocó en un balón de reacción el éster disuelto en tolueno, se agregó la totalidad de BBTO y se llevó a 85 °C. Al cabo de 24 h y 48 h se observó una conversión muy pobre, esto puede deberse a la baja reactividad del éster o a la inestabilidad del BBTO. Cuando la totalidad de los equivalentes de BBTO se adicionaron en tres agregados espaciados cada 24 h, al cabo de 76 h el rendimiento de la reacción fue del 83%. Mientras que cuando se agregó el BBTO en cuatro agregados espaciados cada 24 h, el rendimiento del carboxilato de estaño **249** fue del 92% (Esquema 2.14).



Esquema 2.14. Hidrólisis del éster **249**.

Debido a los tiempos largos requeridos en esta reacción, se decidió optimizar este paso utilizando calentamiento por MO. Se trabajó con 1,1 equivalentes de BBTO que fueron agregados al inicio de la reacción, la temperatura se estableció en 70 °C y se utilizó un método de pulso y enfriamiento constante. Este modo dio un rendimiento aislado del 95% en sólo 5 h de reacción. Además de la ventaja notable de reducir el tiempo en un 95%, se sumó la importante disminución de los equivalentes de BBTO, lo que favoreció no solamente el paso de purificación, sino también la reducción en cantidad de un reactivo altamente contaminante, como son los compuestos de estaño.

El método de purificación utilizado por Mascaretti,<sup>55</sup> involucraba extracciones en medio levemente ácido para favorecer la ruptura del enlace oxígeno-estaño (Esquema 2.15), pero como se mencionó anteriormente, estas condiciones podían inducir la hidrólisis del acetal. También hay antecedentes del clivaje del enlace oxígeno-estaño en medio básico, pero como quedó demostrado anteriormente, estas condiciones no son apropiadas para el compuesto **235**.



Esquema 2.15. Ruptura del enlace oxígeno-estaño en condiciones básicas o ácidas.

El método de purificación utilizado fue cromatografía en columna, luego de llevar a cabo una evaporación de la mayor parte del solvente mediante bomba de vacío. Se realizó una precolumna con el objetivo de separar el solvente remanente y la mayor cantidad de compuestos estañados generados como subproductos de reacción, los cuales fueron  $\text{SnBu}_3\text{OMe}$  (**248**) y los productos de degradación del BBTO. Luego se realizó una segunda columna cromatográfica para obtener el compuesto puro.

El espectro RMN-<sup>1</sup>H del carboxilato de estaño **249** (Figura 2.21) evidenciaba que la hidrólisis fue efectiva, dada la desaparición del grupo OMe. Además se descartó la posibilidad de eliminación ya que se observaban las señales de los hidrógenos de los metilos de los 2 grupos isopropilidén en la zona de 1,3-1,4 ppm que se solapaban con las señales de los CH<sub>2</sub> de los grupos butilos unidos al estaño. El espectro mostraba leve superposición de las señales de H-3 y H-4 en el rango de 4,23-4,28 ppm, y de los H-2 y H-6a (4,10-4,15 ppm). Como era esperable el H-2 aparece como un doblete.

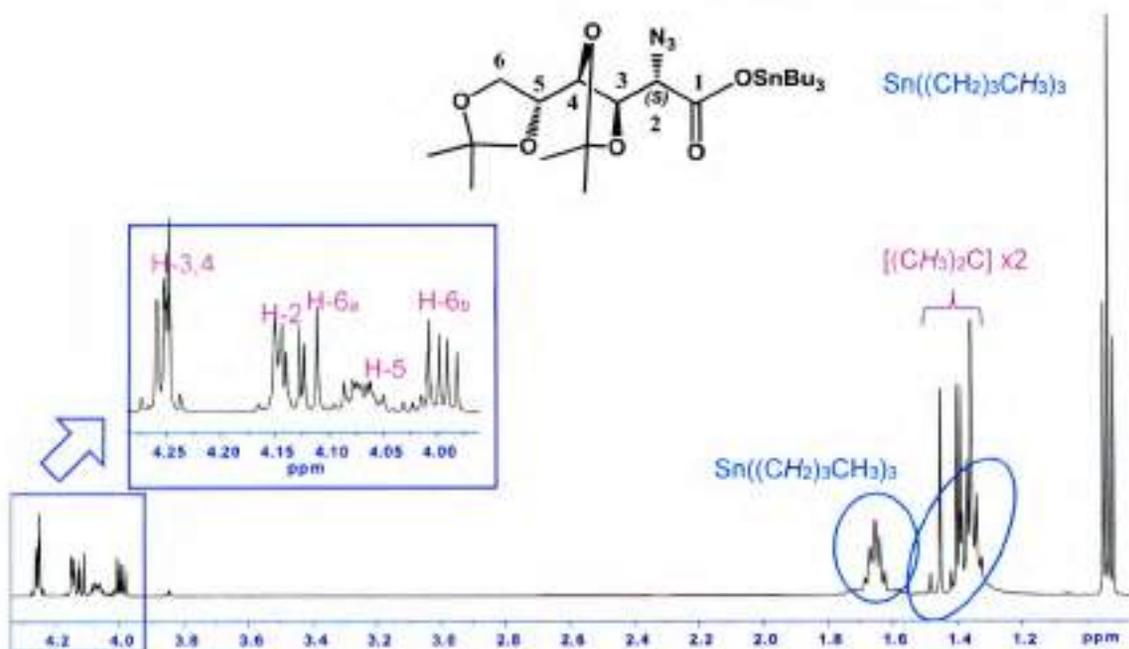


Figura 2.21. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz) del carboxilato de estaño **249** (CDCl<sub>3</sub>).

En el espectro RMN-<sup>13</sup>C del carboxilato de estaño **249** (Figura 2.22) realizado en CDCl<sub>3</sub> se observaba a campos bajos la señal del carbono carbonilo a 171,8 ppm y los carbonos cuaternarios de los grupos isopropilidén a 110,5 y 109,8 ppm. A campos altos aparecían las señales de los hidrógenos de los metilos de los grupos isopropilidén y de los grupos *n*-butilos unidos al estaño en el rango 13,6-27,7 ppm.

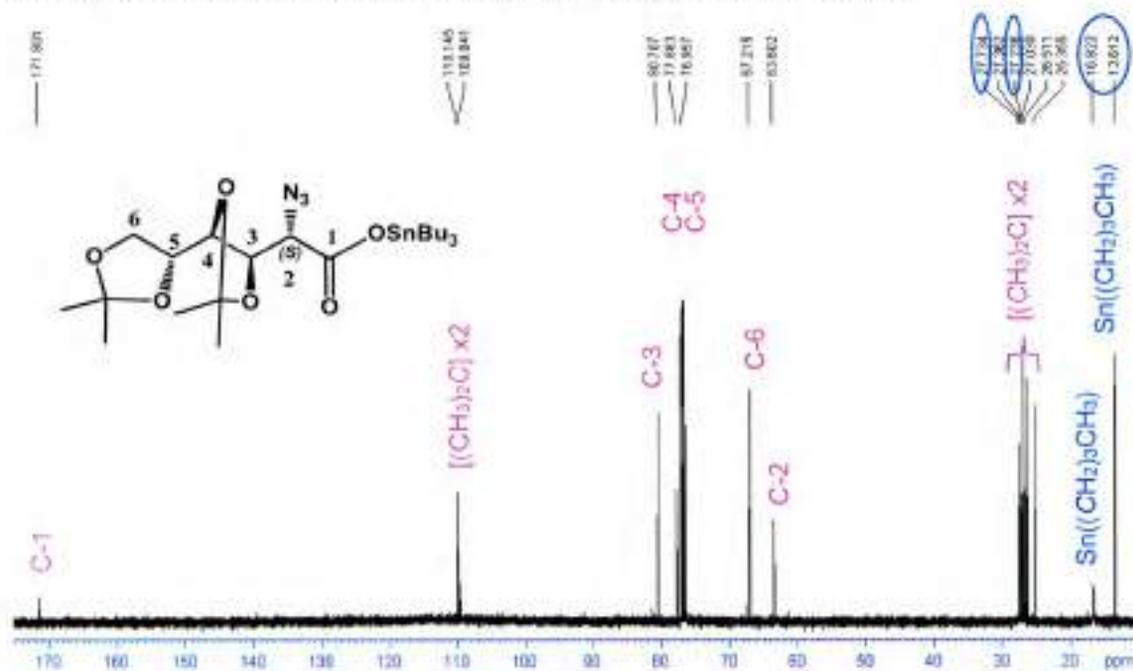


Figura 2.22. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (125,8 MHz) del carboxilato de estaño **249** (CDCl<sub>3</sub>).

En el Capítulo 6 (sección experimental) se muestra la caracterización espectroscópica completa que se realizó sobre el carboxilato de estaño derivado de hidrato de carbono **249**. La caracterización fue posible mediante el empleo de espectros bidimensionales: COSY, HSQC y HMBC.

### 2.3.4 Síntesis de dipéptidos de configuración alternada

A partir de los SAAs sintetizados y de la D-alanina debidamente protegida, se planteó la síntesis de dos dipéptidos lineales de configuración alternada: D-Ala-L-SAA **250** y L-SAA-D-Ala **251** (Figura 2.23) mediante una reacción de amidación directa.

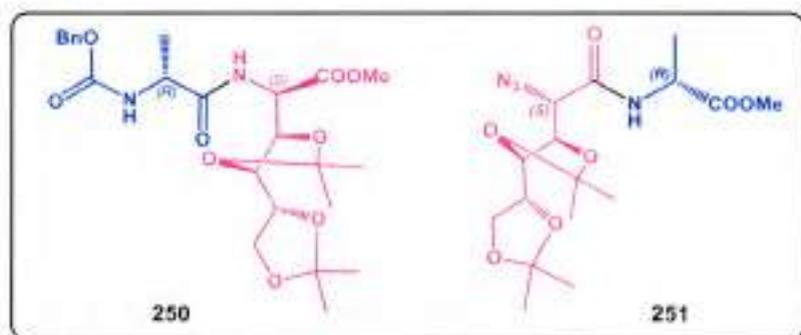


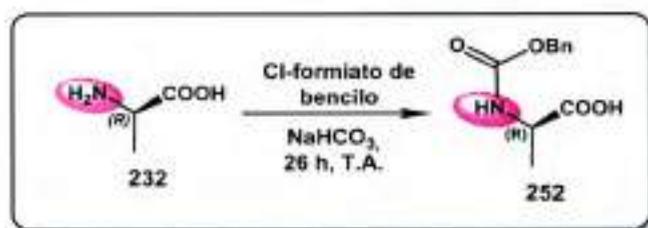
Figura 2.23. Dipéptidos derivados de SAA y D-Ala.

Para ambas reacciones de amidación la metodología empleada fue la misma. Se comenzó con la activación del grupo carboxilo, para la cual se empleó una carbodiimida, un triazol (el 1-hidroxibenzotriazol, HOBt) y la DIPEA como base. Se colocó el derivado de ácido carboxílico junto con el HOBt en un tubo de Schlenk,<sup>1</sup> en atmósfera de nitrógeno, luego se agregó DIPEA y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como solvente. La mezcla se llevó a  $0^\circ\text{C}$  para posteriormente adicionar la carbodiimida empleada. La mezcla se mantuvo con agitación constante durante 30 minutos. Una vez activado el ácido, se agregó la amina y se dejó reaccionar a temperatura ambiente por 20 h. El producto fue purificado mediante columna cromatográfica.

Para la formación del dipéptido alanina-SAA **250** (Esquema 2.16) se partió de la D-alanina, con el grupo amino protegido como carbamato. Para esta protección se usó cloroformiato de bencilo, en un medio levemente básico provisto por bicarbonato

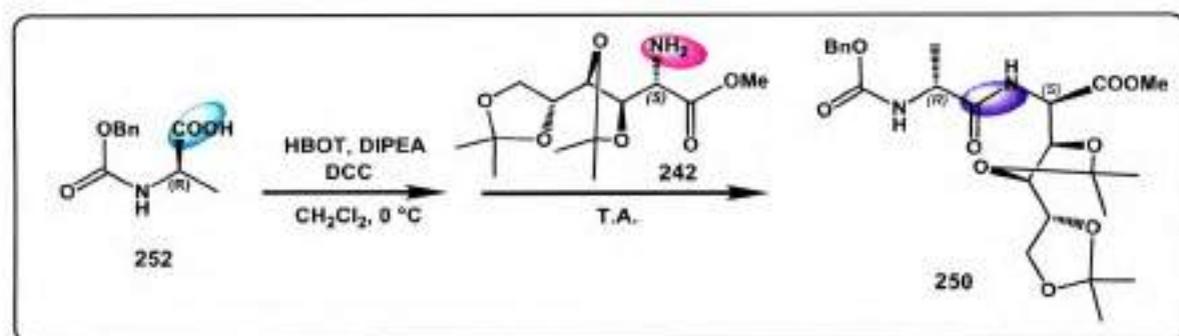
<sup>1</sup> Un tubo de Schlenk es un recipiente de reacción que se suele utilizar cuando las sustancias contenidas son sensibles al aire, y que fue inventado por Wilhelm Schlenk. Tienen un brazo lateral equipado con una llave de paso que permite que el gas interior sea evacuado y/o sustituido por otros gases (por lo general gases inertes).

de sodio. Luego de 26 h de agitación constante a temperatura ambiente se obtuvo la D-alanina protegida **252** en un 23% de rendimiento (esta reacción no fue optimizada ya que esta vía sintética fue posteriormente descartada).



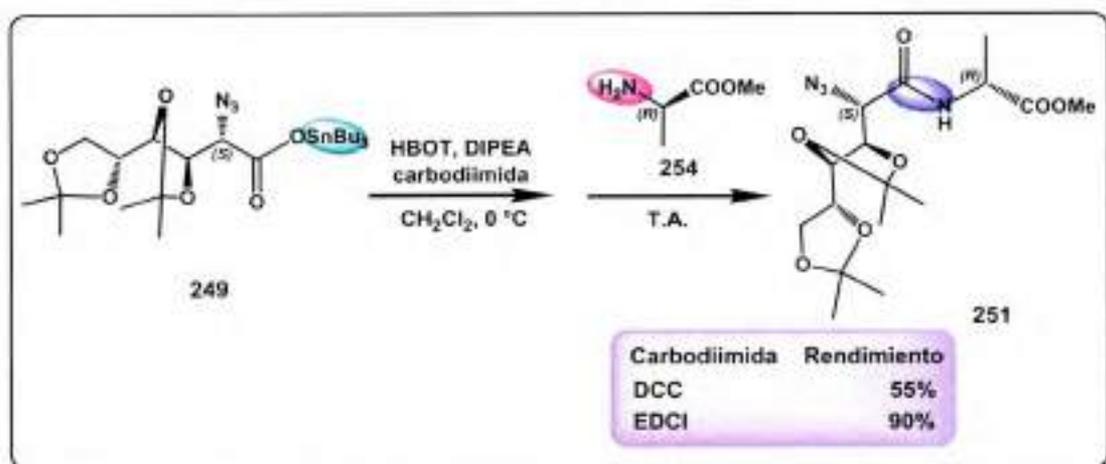
Esquema 2.16. Protección del grupo amino de la D-alanina.

Esta D-alanina protegida **252** se utilizó para la amidación directa con la amina **242**. Esta reacción se realizó con DCC como agente de condensación, pero desafortunadamente no se observó formación del producto esperado **250** (Esquema 2.17).



Esquema 2.17. Estrategia sintética propuesta para la obtención del dipéptido **250**.

Por otra parte, para la síntesis del dipéptido SAA-alanina **251** (Esquema 2.18) se realizó la amidación directa utilizando alternativamente dos carbodiimidas diferentes (DCC y EDCI). La función del ácido era provista por el derivado **249**, mientras que la función amina era provista por el metil éster de la D-alanina **254**. Cuando se utilizó DCC se obtuvo el producto **251** con un 55% de rendimiento. Debido a este bajo rendimiento se decidió reemplazar la carbodiimida por 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), lo que permitió obtener el dipéptido **251** [*N*-(2'-azido-3',4':5',6[-di-O-isopropilidén-L-manoil)-alaninato de metilo] como un sólido blanco con rendimientos del 90%.



Esquema 2.18. Síntesis del dipéptido SAA-Ala 251.

En el espectro RMN-<sup>1</sup>H del dipéptido **251** (Figura 2.24), realizado en CDCl<sub>3</sub>, se evidenciaba la formación de la unión peptídica mediante la señal del H unido al N de la amida, la cual aparecía a 7,1 ppm con una  $J_{\text{NH,CH}} = 7,0$  Hz. El espectro mostraba la señal del H-2 a 4,5 ppm como un quintuplete con una  $J_{\text{H2,NH,CH3}} = 7,0$  Hz. Las señales de los H-2' y H-3' aparecían superpuestas en el rango de 4,3-4,4 ppm. Además, se observaban las señales singletes de los hidrógenos de los metilos de los 2 grupos isopropilidén y el doblete de los H-3 en el rango 1,2-1,5 ppm.

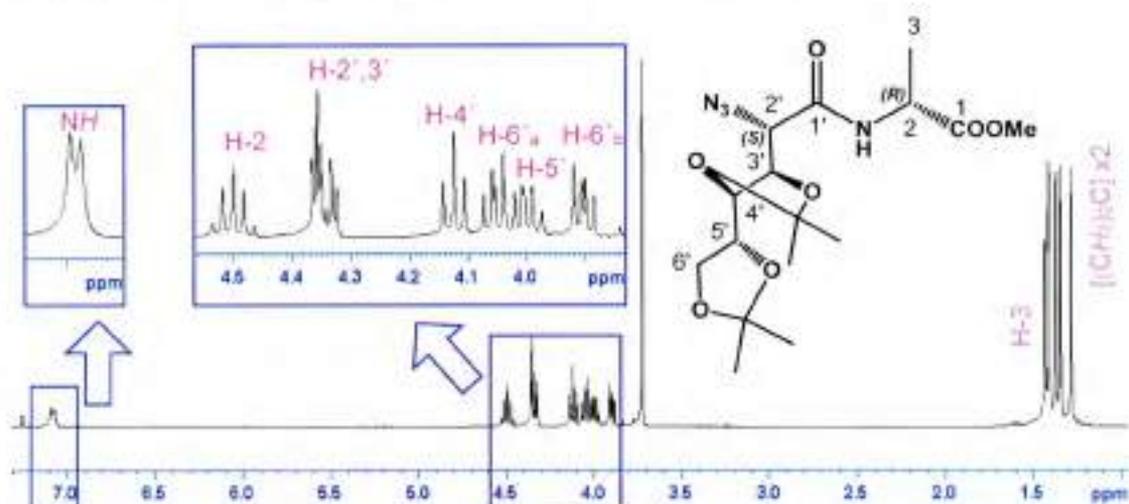


Figura 2.24. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) del dipéptido **251** (CDCl<sub>3</sub>).

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del dipéptido **251** (Figura 2.25) aparecía a campos bajos la señal del C-1, carbonilo del éster, a 172,8 ppm, mientras que la señal del C-1', carbonilo del enlace amida, aparecía a 165,7 ppm y los de los carbonos cuaternarios de los grupos isopropilidén a 110,2 y 119,9 ppm. A campos altos, se observaban las señales de los metilos de los grupos isopropilidén en el rango 25,4-27,2 ppm y la señal del metilo de la alanina a 18,5 ppm.

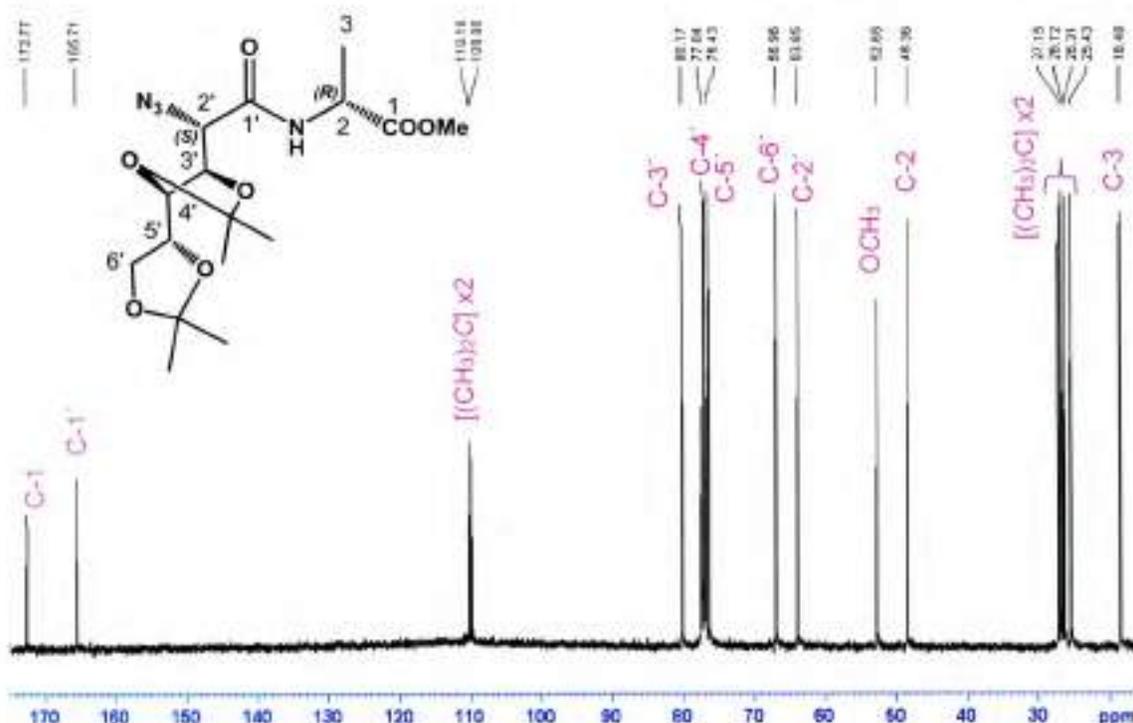


Figura 2.25. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz) del dipéptido 251 ( $\text{CDCl}_3$ ).

En el Capítulo 6 (sección experimental) se presenta la caracterización espectroscópica completa que se realizó sobre la estructura del dipéptido 251. La asignación se realizó en base a los espectros bidimensionales: COSY, HSQC y HMBC.

## Elongación del péptido

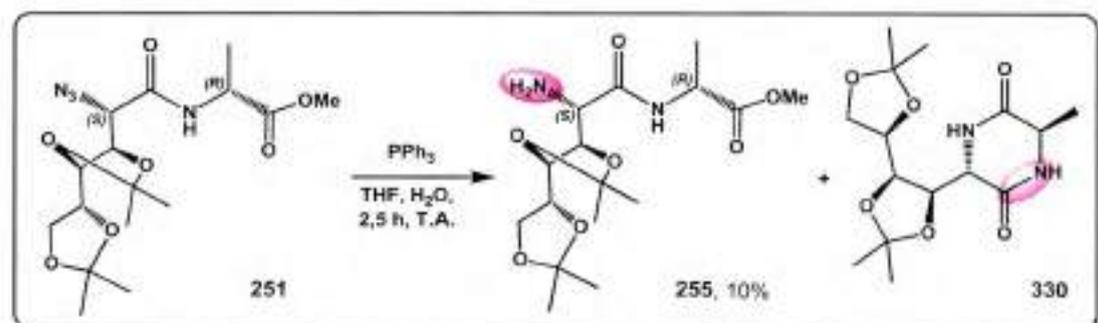
Para la elongación de la cadena se requirió la desprotección selectiva del extremo C-terminal y por otro lado la conversión de la azida en  $\text{NH}_2$  del carbopeptido 251.

### 2.3.5 Activación de los grupos ácido y amino del dipeptido 251 [N-((S)-2-azido-3,4:5,6-di-O-isopropilidén-L-manoil)-alaninato de metilo]

En esta sección, se repitieron las estrategias sintéticas utilizadas con éxito en las secciones anteriores y nuevas estrategias de desprotección.

### 2.3.5.1 Obtención del precursor amina/éster

Se realizó la reducción de la azida del carbopeptido **251** mediante una reacción con trifenilfosfina ( $\text{PPh}_3$ )<sup>58</sup> (Esquema 2.19). Esta reacción produjo el precursor con el grupo amina libre **255** y el dipéptido cíclico **330**, el cual se discutirá en el Capítulo 3.



Esquema 2.19. Obtención de la amina-dipéptido **255**.

En la conversión del grupo azida en amina con  $\text{PPh}_3$ , en atmósfera inerte se obtuvo la amina **255** con un rendimiento del 10% impurificado con  $\text{OPPh}_3$ . El producto **255** se obtuvo como un sólido blanco.

En el espectro de  $\text{RMN}^{-1}\text{H}$  de la amina-dipéptido **255** (Figura 2.26) se evidenciaba la formación de la amina por desplazamiento a campos altos (3,64 ppm) de la señal del  $\text{H}-2'$  que aparecía en el rango de 4,3-4,4 ppm cuando era vecina a la función azida. Además, se observaba la señal ancha producida por los  $\text{H}$  de amina en el rango 2,6-2,7 ppm mientras que la señal del  $\text{H}$  unido al  $\text{N}$  de la amida aparecía a 7,48 ppm.

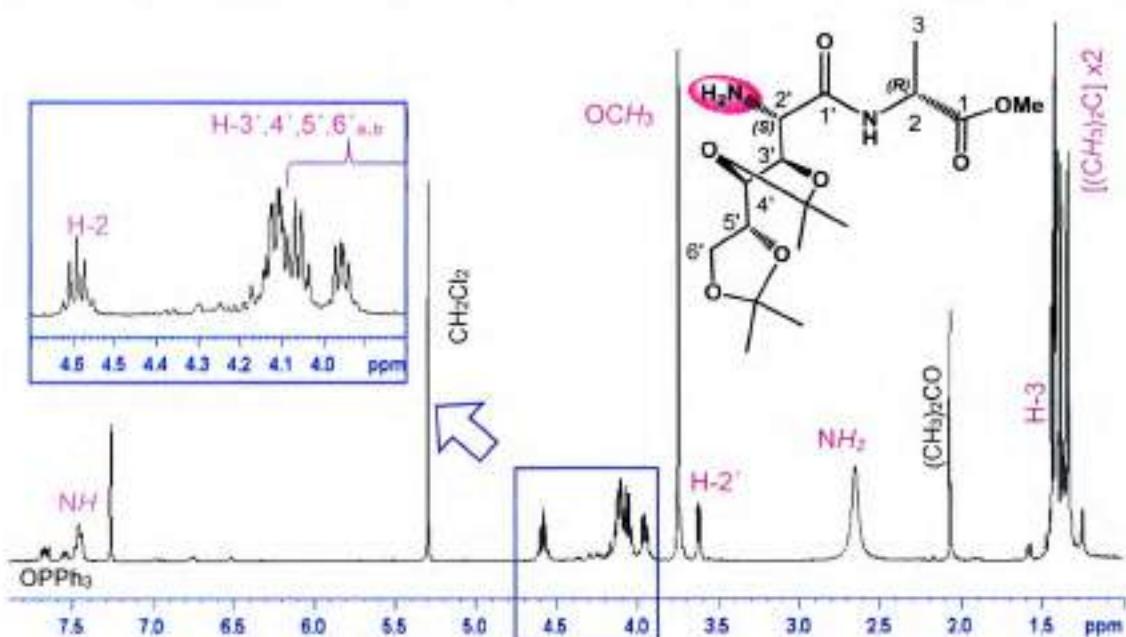


Figura 2.26. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz) de la amina-dipéptido **255** ( $\text{CDCl}_3$ ).

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de la amina-dipéptido **255** (Figura 2.27) se observaba a campos bajos la señal del C-1 a 173,2 ppm, mientras que las señales de C-1' y C-2' se desplazaban, respectivamente, a campos más bajos (171,4 ppm) o altos (56,5 ppm) respecto de las mismas señales en la azida-dipéptido (165,7 y 63,9 ppm, respectivamente).

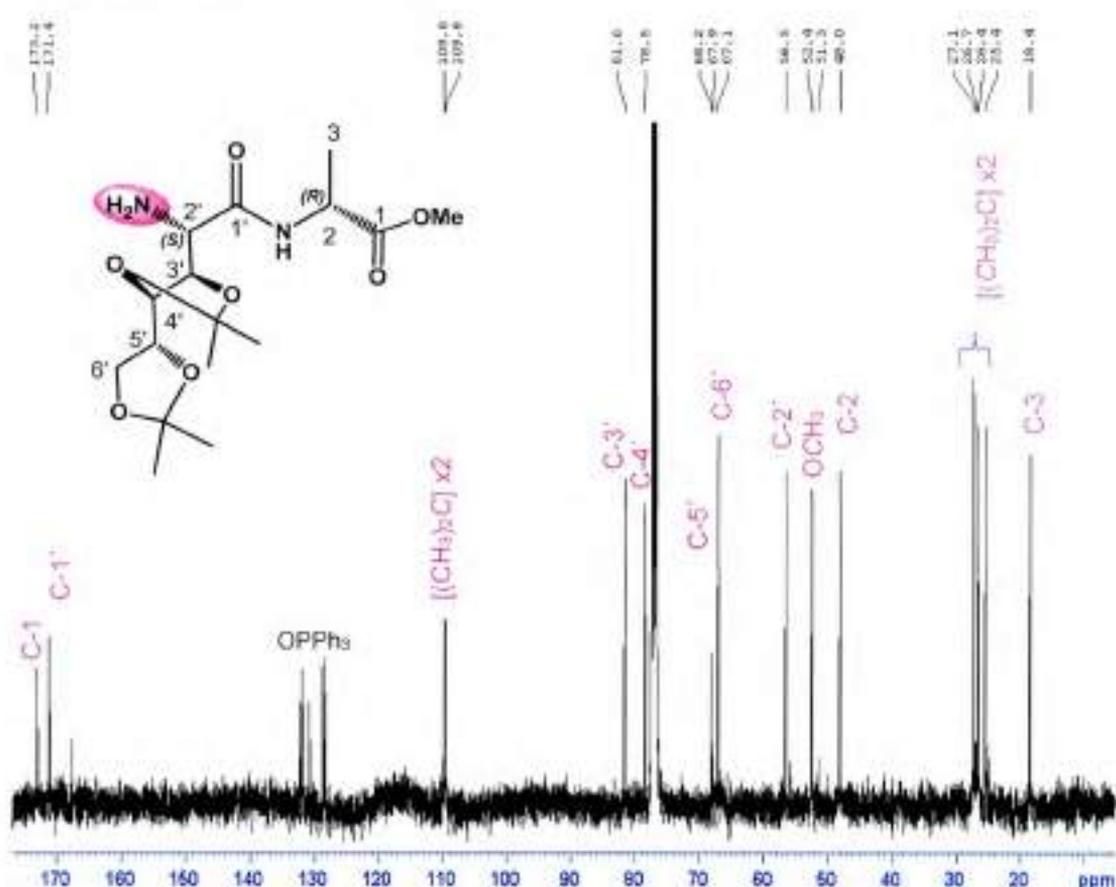
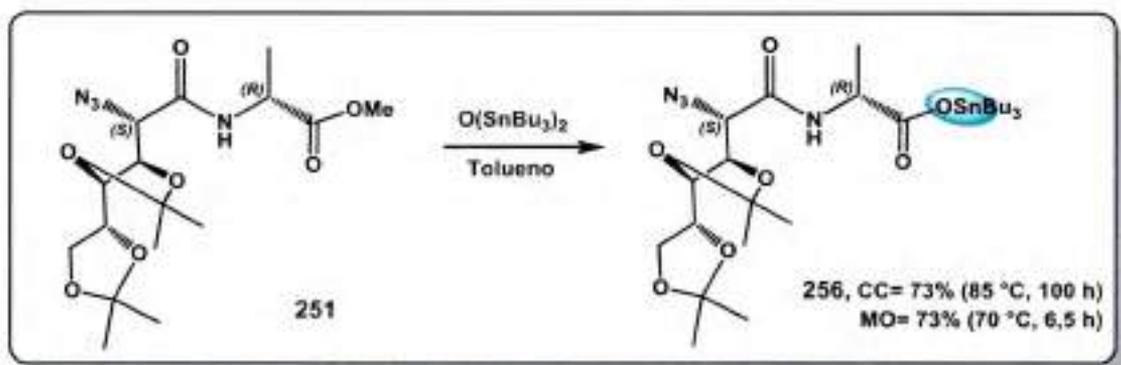


Figura 2.27. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz) de la amina-dipéptido 255 ( $\text{CDCl}_3$ ).

### 2.3.5.2 Hidrólisis del éster mediante reactivo de estaño

La hidrólisis de la función éster de metilo se realizó de manera análoga a la desarrollada en la sección 2.3.3.2. Mediante el uso de 3 equivalentes de óxido de bistrbutilestaño (BBTO), el rendimiento de la reacción fue del 73% en 100 h (Esquema 2.20). Se optimizó la síntesis por calentamiento con MO de manera análoga a la ya descrita, utilizando 1,5 equivalentes BBTO que fueron agregados al inicio de la reacción, con 70 °C de temperatura con un método de pulso y enfriamiento constante. En este caso el rendimiento aislado fue del 73% en solo 6,5 h de reacción.



Esquema 2.20. Formación del carboxilato de estaño de dipéptido 256.

En el de espectro de RMN-<sup>1</sup>H del derivado de estaño 256 (Figura 2.28) se corroboraba que la hidrólisis había sido efectiva por la desaparición de la señal de grupo OMe. A campos altos se observaban las señales de los grupos butilo unidos al estaño. Las señales del H-2, H-2' y H-3' aparecían superpuestas en el rango de 4,3-4,5 ppm, como así también se observaban en el rango de 4,0-4,2 ppm las de H-4' y H-6'a.

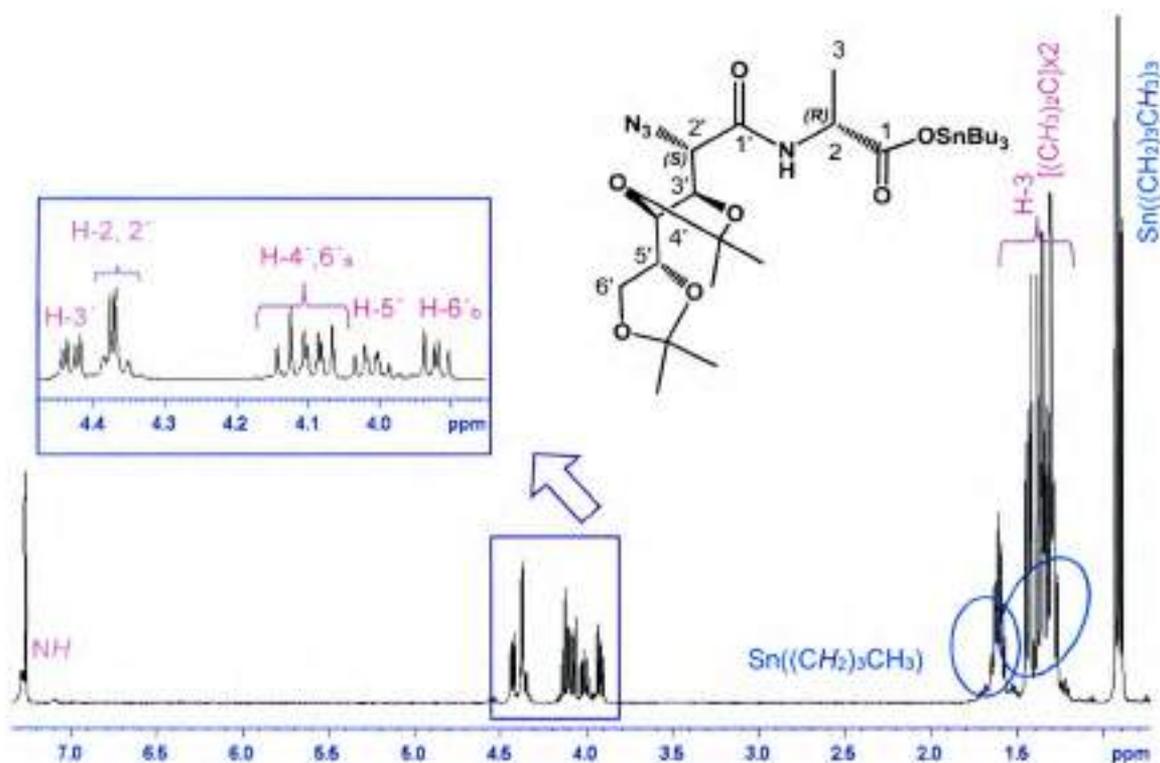


Figura 2.28. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) del carboxilato de estaño del dipéptido 256 (CDCl<sub>3</sub>).

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  del derivado de estaño **256** (Figura 2.29) se detectaban a campos bajos las señales de los carbonos carbonilo a 165,2 y 164,9 ppm, y las de los carbonos cuaternarios de los grupos isopropilidén aparecían superpuestas a 109,8 ppm. Las señales de los grupos alquilo (isopropilidén, metilo de la alanina y butilos unidos al estaño) se encontraban en el rango 13,6-27,7 ppm.

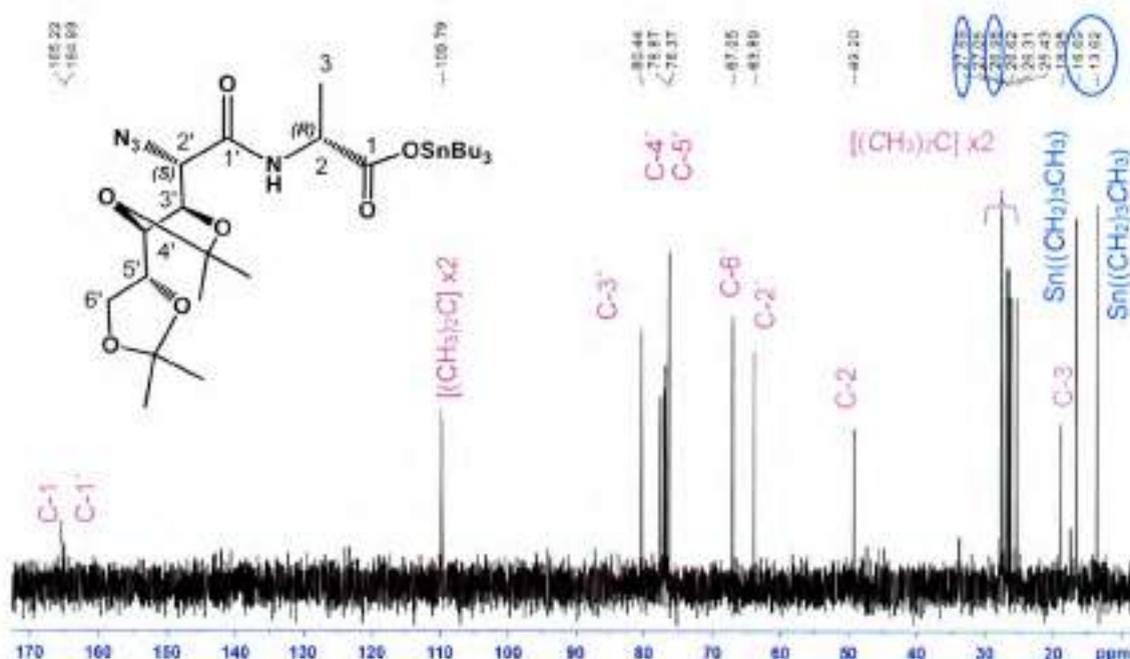


Figura 2.29. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (50,3 MHz) del carboxilato de estaño del dipéptido **256** ( $\text{CDCl}_3$ ).

En el Capítulo 6 (sección experimental) se presenta la caracterización espectroscópica completa que se realizó sobre la estructura del carboxilato de estaño del dipéptido. La asignación fue posible utilizando los espectros bidimensionales: COSY, HSQC y HMBC.

### 2.3.6 Síntesis de tripéptidos lineales

A partir de los SAAs formados y los carbopeptoides sintetizados en la sección anterior se sintetizaron dos tripéptidos lineales: uno con la estructura L-SAA-L-SAA-D-Ala (**257**) y otro de configuración alternada: L-SAA-D-Ala-L-SAA (**258**, Figura 2.30).

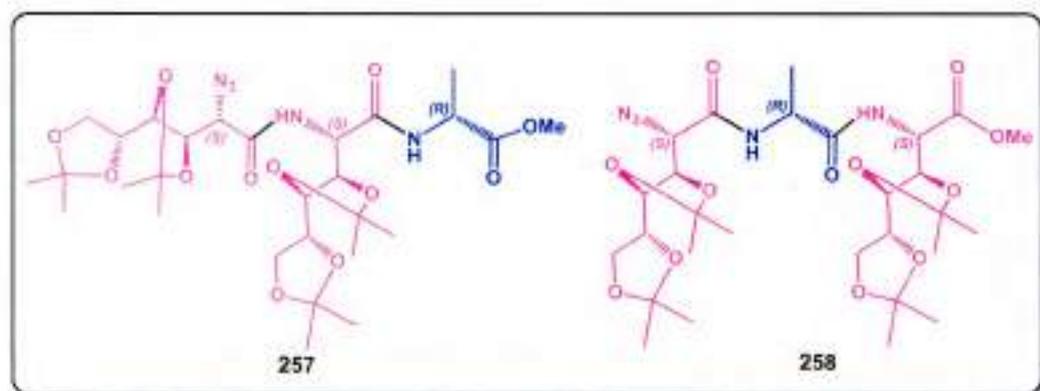
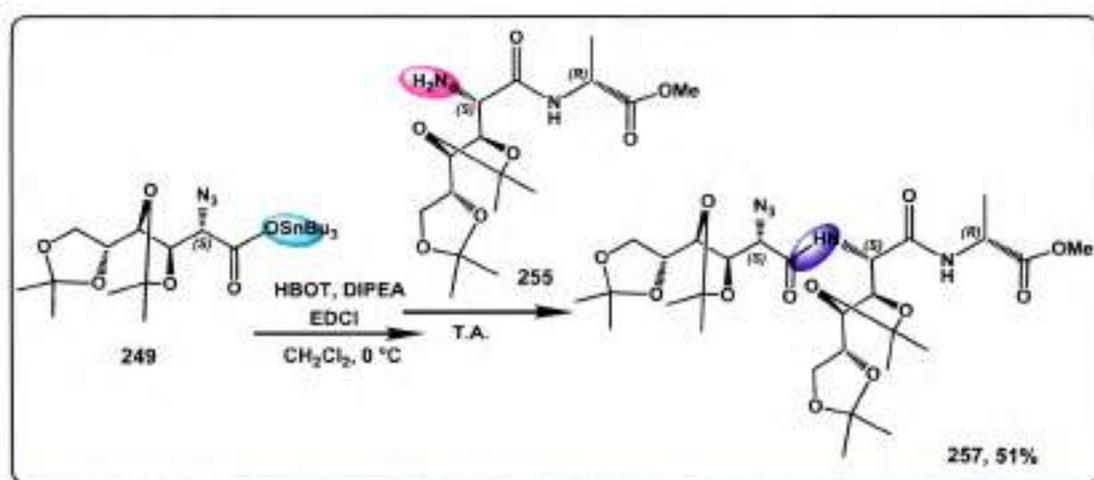


Figura 2.30. Tripéptidos lineales formados a partir de SAA y D-Ala.

Para ambas reacciones de amidación directa se siguió la metodología utilizada en la síntesis del dipéptido **251**. Se comenzó con la activación del grupo carboxilo, para la cual se empleó una mezcla de EDCI como carbodiimida, con DIPEA como base y HOBT.

Para la formación del tripéptido protegido **257** (Esquema 2.21) la función del ácido era provista por el SAA **249**, mientras que la función amina era provista por el dipéptido **255**. El tripéptido protegido **257** se obtuvo con un rendimiento del 51%, pero por la dificultad que presentó la eliminación de los subproductos de estaño formados, no fue posible obtener el tripéptido completamente puro.



Esquema 2.21. Síntesis del tripéptido protegido azúcar-azúcar-alanina **257**.

El espectro de RMN-<sup>1</sup>H de **257** (Figura 2.31) mostraba la aparición de una nueva señal del H del grupo amida como evidencia del nuevo enlace peptídico formado.

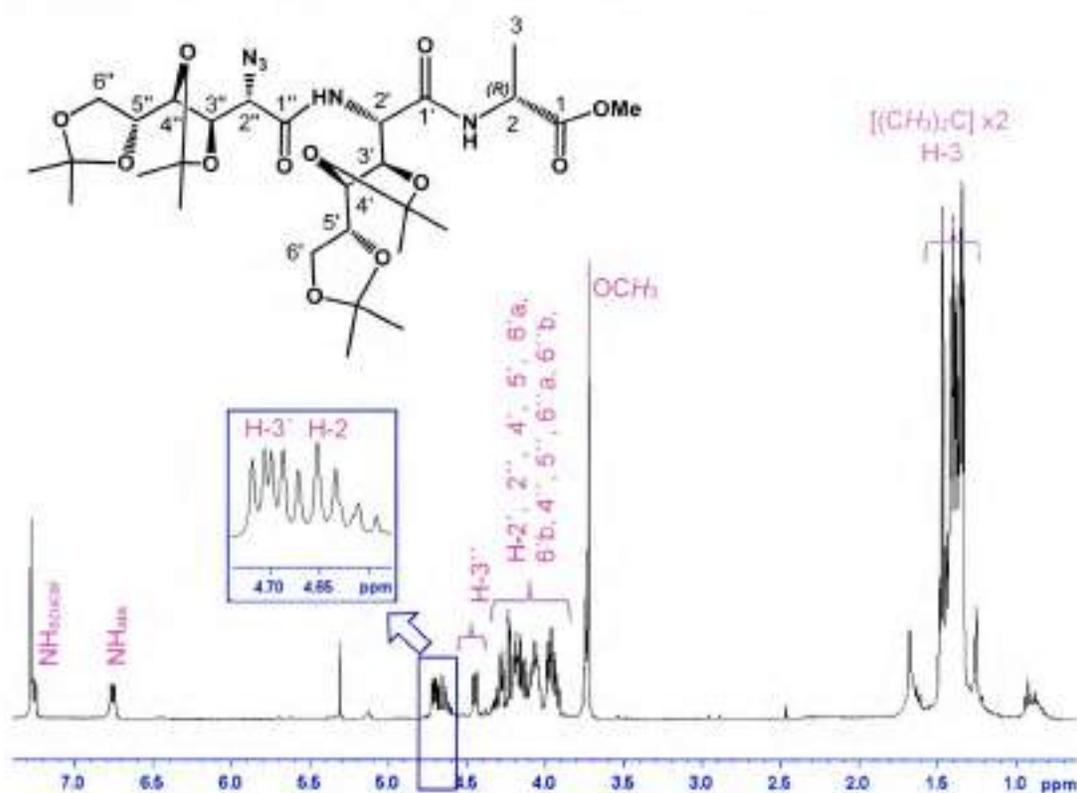


Figura 2.31. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz) del tripéptido **257** ( $\text{CDCl}_3$ ).

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de **257** (Figura 2.32) se observaba a campos bajos la señal de los tres carbonos carbonílicos: el C-1 del éster a 172,9 ppm y los C-1', C-1'' de amida a 167,7 y 167,4 ppm. Los carbonos cuaternarios de los grupos isopropilidén, aparecían como dos señales a 110,7 y 110,3 ppm y otras dos solapadas a 110,1 ppm. A campos altos se observaban las señales de los metilos de los grupos isopropilidén en el rango 23,9-25,1 ppm.

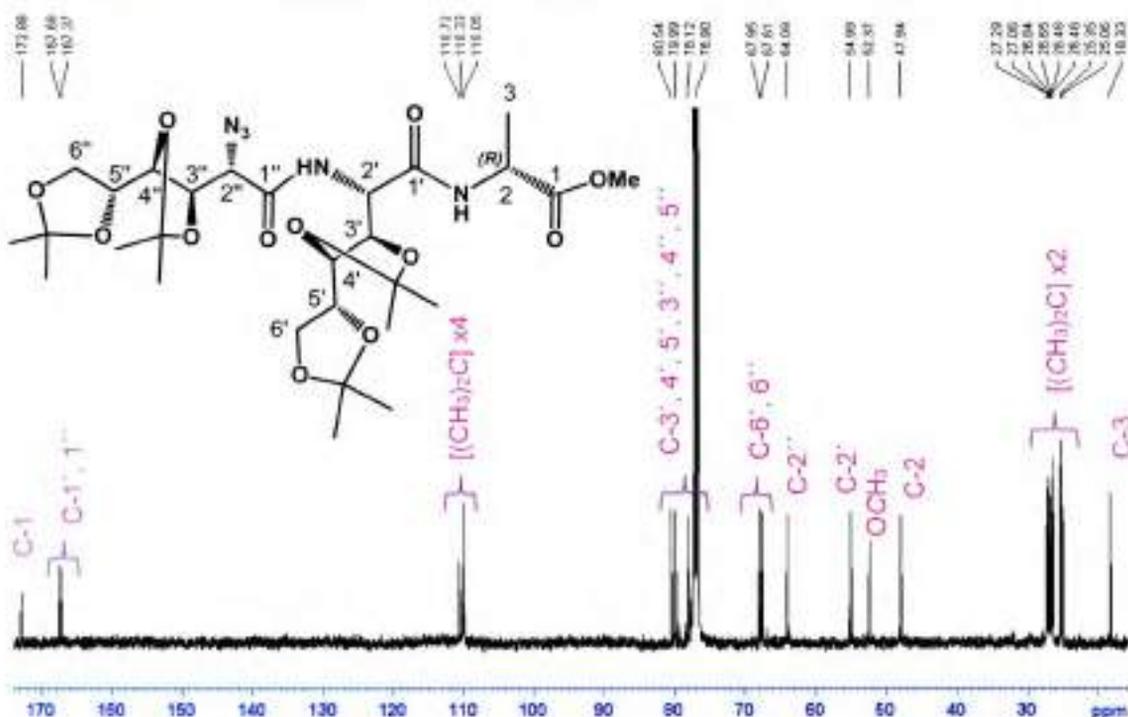
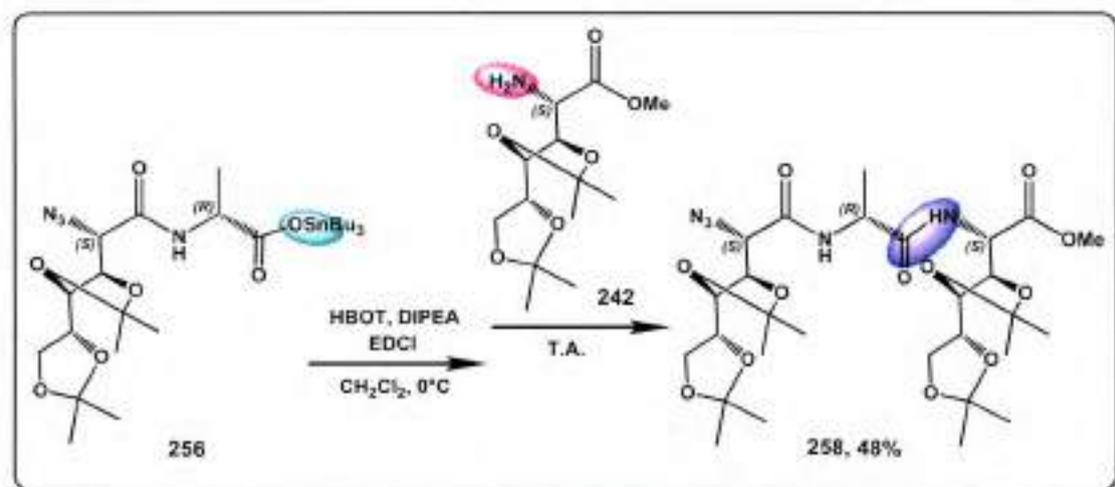


Figura 2.32. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100,6 MHz) del tripéptido azúcar-azúcar-alanina **257** (CDCl<sub>3</sub>).

En el Capítulo 6 (sección experimental) se presenta la caracterización espectroscópica que se realizó sobre la estructura del tripéptido **257**. La asignación se realizó en base al espectro bidimensional: HSQC.

Para la formación del tripéptido SAA-Ala-SAA **258** (Esquema 2.22) la función ácido fue provista por el dipéptido **256**, mientras que la función amina fue provista por **242**. Se obtuvo el tripéptido protegido **258** con un rendimiento del 48% pero, al igual que **257**, se encontraba algo contaminado con subproductos de estaño.



Esquema 2.22. Síntesis del tripéptido azúcar-alanina-azúcar **258**.

En el espectro RMN- $^1\text{H}$  del tripéptido **258** (Figura 2.33) se diferenciaban tres zonas; a campos bajos se observaban dos señales de H de amidas, la aparición de una señal adicional evidenciaba la nueva amidación. Además a campos medios (3,7-4,9 ppm) se encontraban los H pertenecientes al esqueleto azúcar junto con el H-2 y a campos altos (1,3-1,6 ppm), aparecían las señales de los hidrógenos de los metilos de los dos grupos isopropilidén y de la Ala.

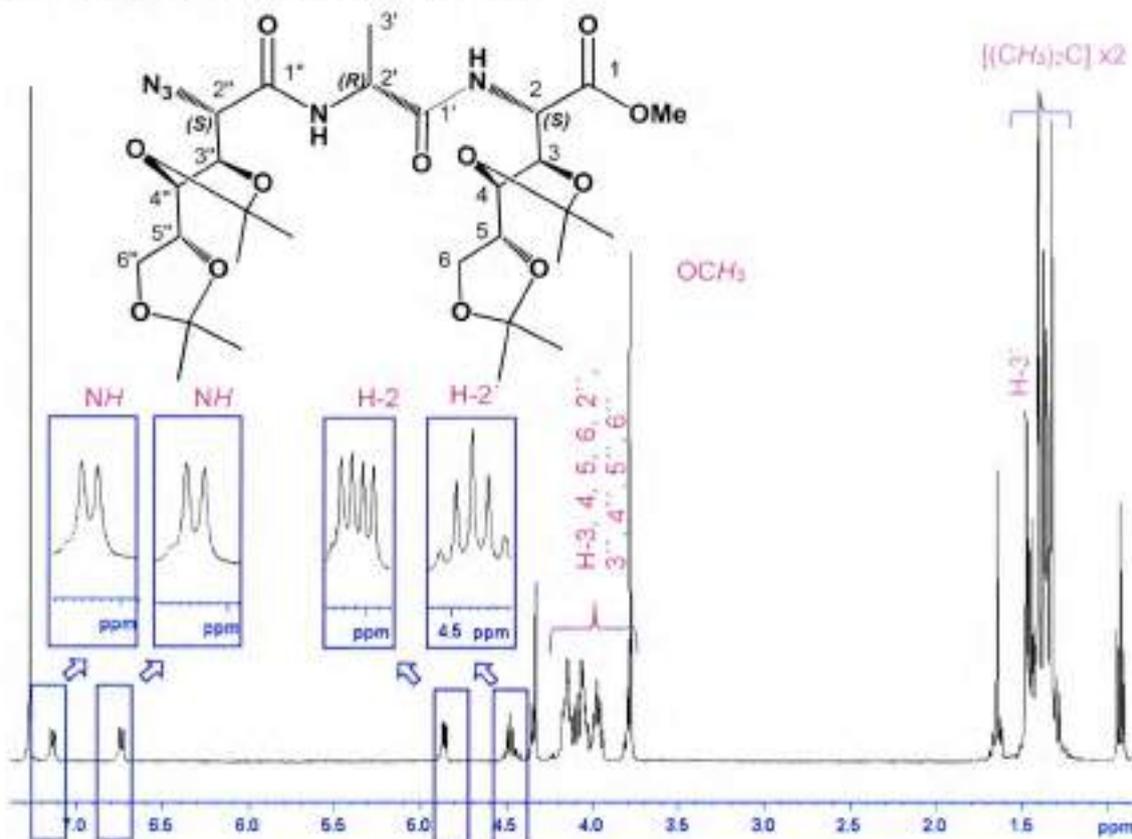


Figura 2.33. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) del tripéptido **258** ( $\text{CDCl}_3$ ).

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del tripéptido **258** (Figura 2.34) se observaban a campos bajos las señales de los tres carbonos carbonílicos: a 171,1 ppm la del éster metílico (C-1) y a 169,2 y a 166,1 ppm las de C-1' y C-1'' de amida. Los cuatro carbonos cuaternarios de los grupos isopropilidén se detectaban a 110,3, 110,2, 110,1 y 109,9 ppm. A campos altos se observaban las señales de los metilos de los grupos isopropilidén en el rango 25,2-27,1 ppm y de la D-alanina a 18,7 ppm.

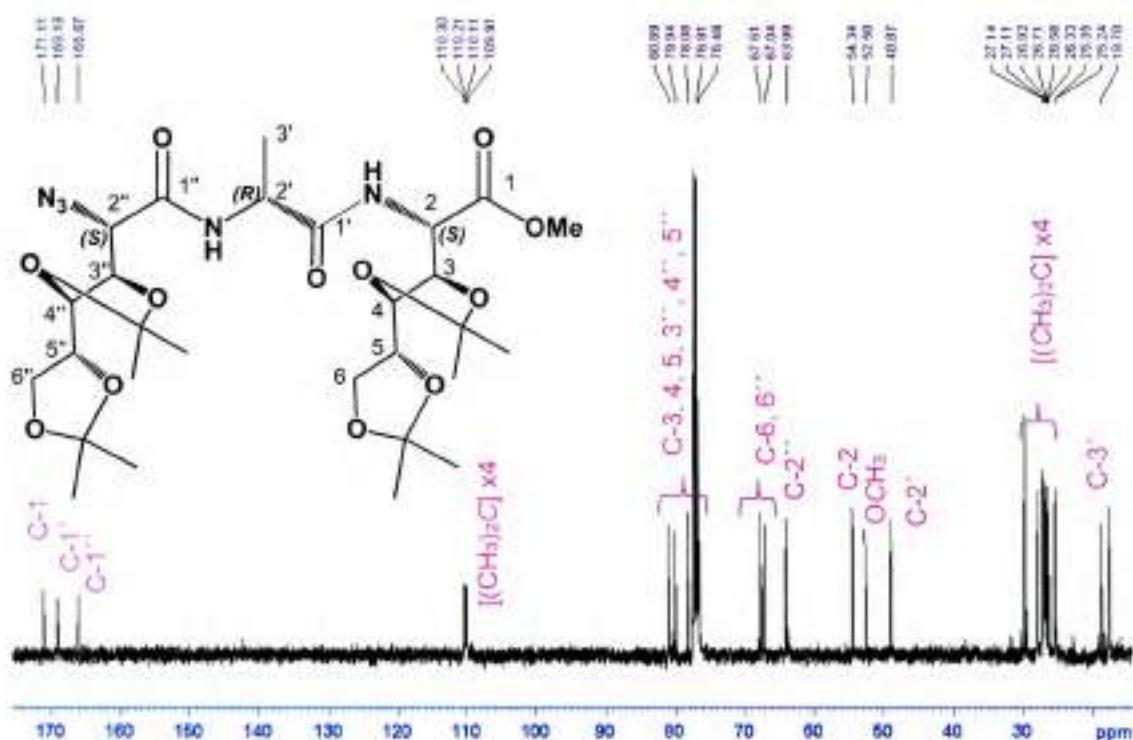
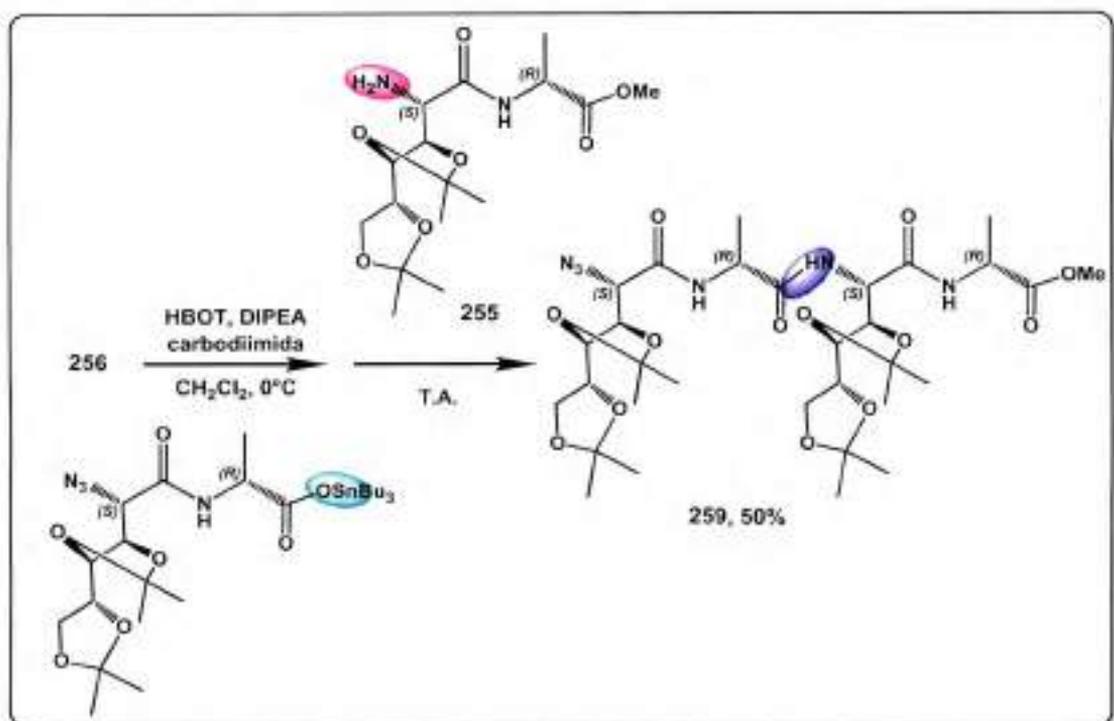


Figura 2.34. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100,6 MHz) del tripéptido **258** (CDCl<sub>3</sub>).

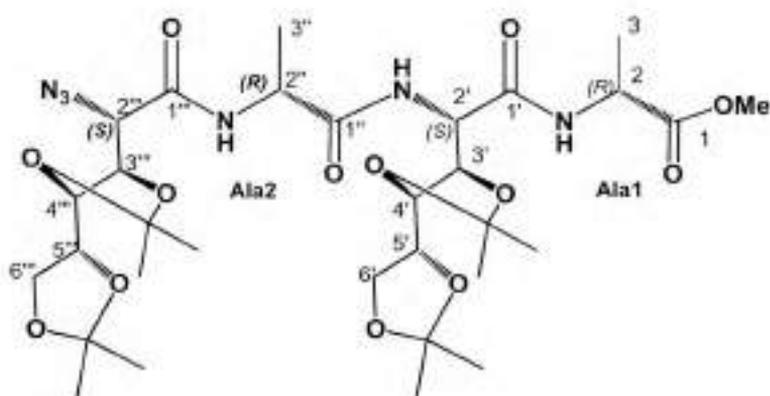
### 2.3.7 Síntesis del tetrapéptido de configuración alternada

A partir de los carbopeptoides **255** y **256** sintetizados en la sección 2.3.4, como amina y ácido activado respectivamente, se sintetizó un tetrapéptido lineal de configuración alternada: L-SAA-D-Ala-L-SAA-D-Ala (**259**, Esquema 2.23) siguiendo la misma metodología de activación con HBT-DIPEA-EDCI y el rendimiento de la reacción fue del 50%, aunque con una impurificación significativa por subproductos de estaño y OPPh<sub>3</sub>, que no se consiguió eliminar por extracción o cromatografía.



Esquema 2.23. Tetrapéptido protegido L-SAA-D-Ala-L-SAA-D-Ala 259.

El espectro RMN- $^1\text{H}$  del tetrapéptido 259 (Figura 2.35) mostraba la aparición de la nueva señal del H de la amida, totalizando 3 enlaces de este tipo. El H de la nueva unión peptídica se encontraba a 7,0 ppm levemente superpuesto con NH de la alanina 1, C-terminal, mientras que la señal del NH perteneciente a la alanina 2 aparecía a 7,3 ppm.



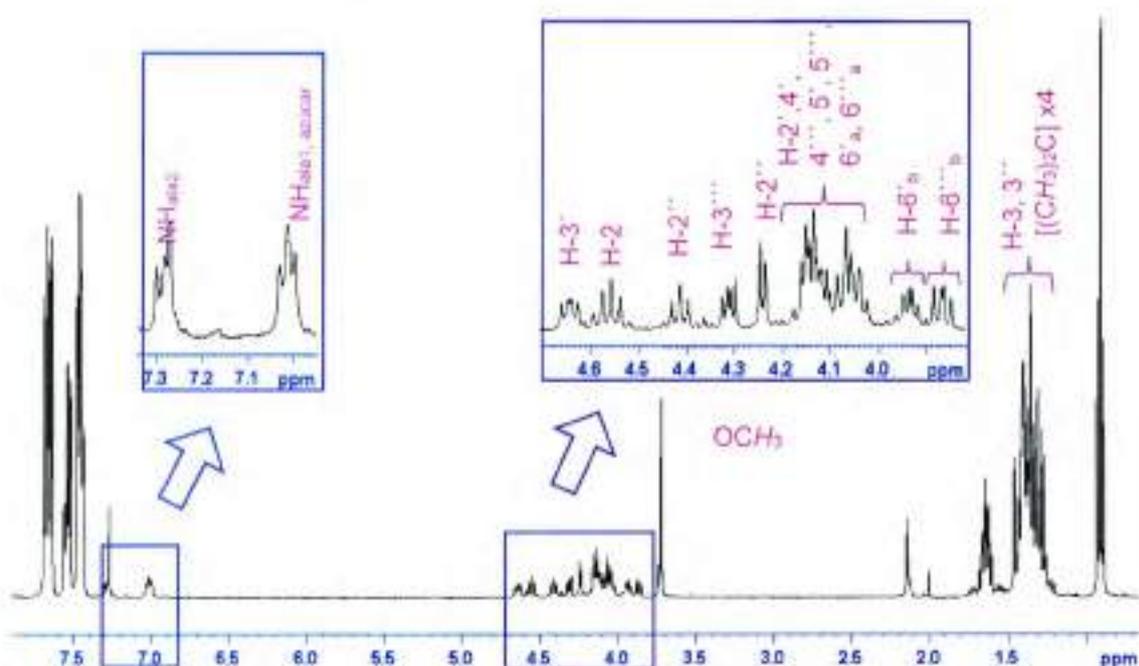


Figura 2.35. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) del tetrapéptido **259** (CDCl<sub>3</sub>).

En el espectro de RMN-<sup>13</sup>C del tetrapéptido **259** (Figura 2.36) se observaban las señales de los cuatro carbonos carbonílicos a 173,0 ppm, 171,6 ppm, 167,9 ppm y 166,5 ppm, además de los cuatro carbonos cuaternarios de los grupos isopropilidén a 110,5 ppm, 110,4 ppm, 110,1 ppm y 109,9 ppm.

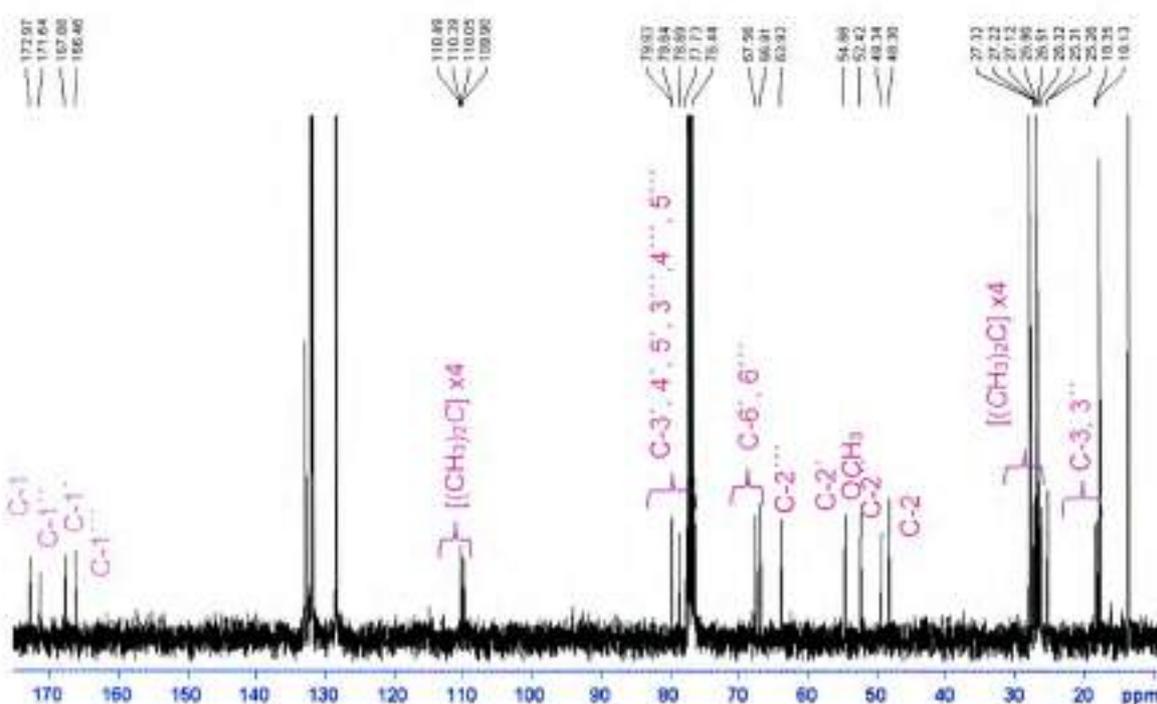


Figura 2.36. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100,6 MHz) del tetrapéptido **259** (CDCl<sub>3</sub>).

En el espectro de RMN- $^{13}\text{C}$ -DEPT135 del tetrapéptido **259** (Figura 2.37) se diferenciaban las señales de los C de metilos a campos altos: las señales del metilo de la D-alanina 1 y 2 a 18,1 y 18,4 ppm. Mientras que los metilos de los grupos isopropilidén aparecían en el rango de 27,3 a 25,3 ppm, con fase invertida a las señales de los metilenos de las impurezas de estaño, lo que facilitó su elucidación.

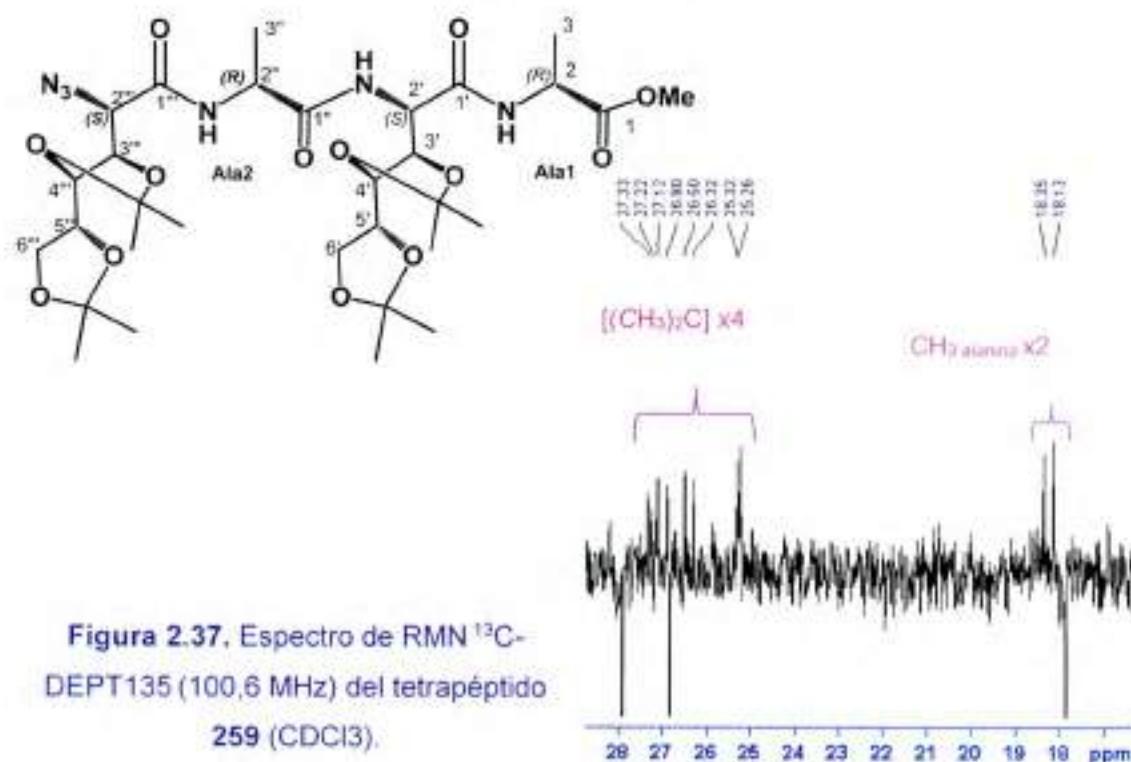


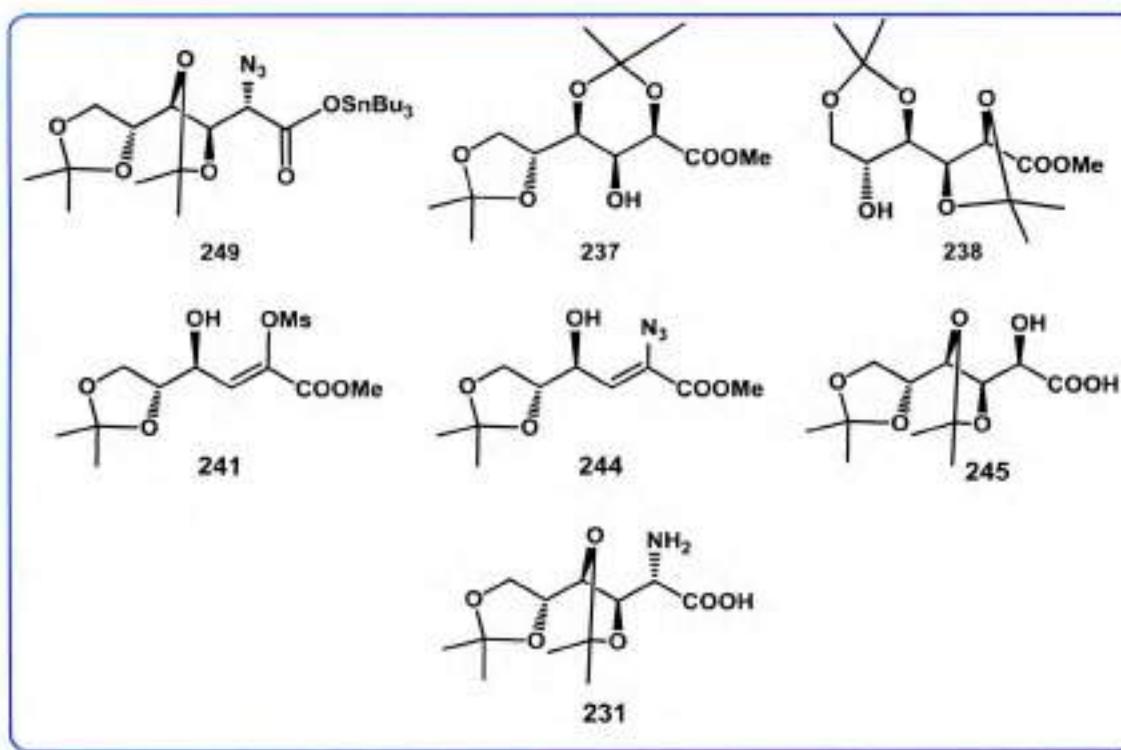
Figura 2.37. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -DEPT135 (100,6 MHz) del tetrapéptido **259** (CDCl<sub>3</sub>).

En el Capítulo 6 (sección experimental) se presenta la caracterización espectroscópica completa que se realizó sobre la estructura. Las asignaciones se realizaron en base a los espectros bidimensionales: COSY, HSQC y HMBC.

## 2.4 Conclusiones

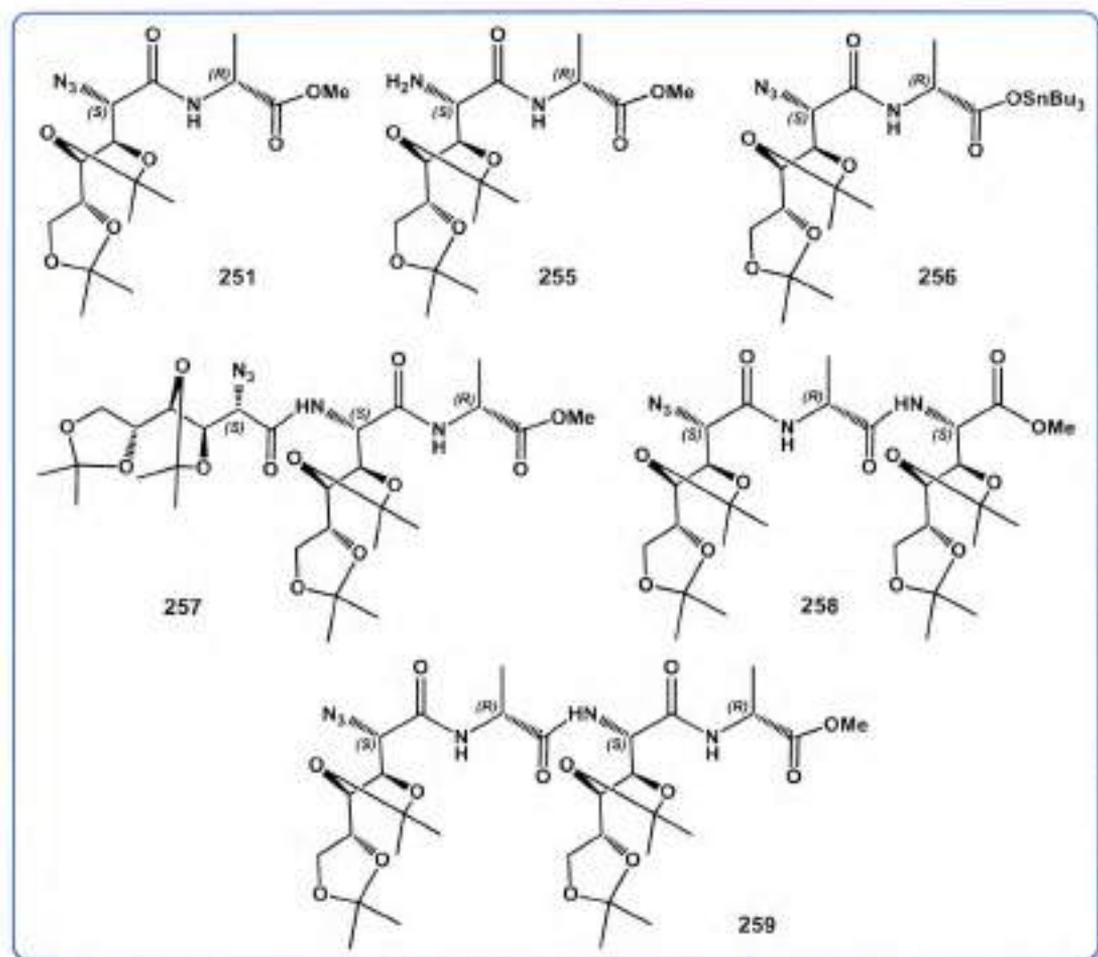
Inspirados por los trabajos que remarcan la importancia de los aminoácidos de azúcares, los carbopeptoides y sus aplicaciones, se propuso en esta etapa del trabajo de tesis participar activamente en la investigación relacionada con los SAAs.

Se desarrolló una metodología de síntesis para obtener el pro-aminoácido derivado de azúcar **249** con muy buenos rendimientos. Durante el desarrollo de la metodología de síntesis también se obtuvieron como nuevos compuestos **237**, **238**, **241**, **244** y **245**, además de varios otros compuestos que habían sido total o parcialmente descritos en la literatura. En particular, se sintetizó el aminoácido **231**, que es un análogo del aminoácido natural L-serina, con una cadena quiral polihidroxilada y protegida en C-3.



A partir de los pro-aminoácidos derivados de hidratos de carbono obtenidos, se sintetizaron los dipéptidos derivados **251**, **255** y **256**, los tripéptidos **257** y **258** y el tetrapéptido de configuración alternada **259**.

Los compuestos sintetizados se caracterizaron principalmente mediante técnicas de RMN y EM-AR.



De esta manera se amplió el conocimiento sobre carbopeptoides derivados de hidratos de carbono de cadena abierta. Esta metodología permite, a través del cambio del aminoácido comercial, preparar toda una familia de oligopéptidos.

Asimismo, a las técnicas convencionales de síntesis se incorporaron diferentes técnicas, como el método de calentamiento por microondas, implementado en la síntesis de azúcares de cadena abierta protegidos y en la formación de carboxilatos de estaño. Además, se introdujo el uso de equipamiento como un hidrogenador para la obtención de aminas y un tubo de Schlenk para las reacciones sensibles al aire.

Se puede agregar que se trabajó con la química de los azúcares y sus grupos protectores en conjunto con la química de los aminoácidos y péptidos y sus grupos protectores específicos.

Es importante agregar que para el desarrollo del trabajo de tesis presentado en este capítulo fue necesario trabajar en los laboratorios del Prof. Dr. Oscar Varela del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires.

## 2.5 Bibliografía

---

- 1 (a) Eckstein, F.; "Oligonucleotides and Analogues. A Practical Approach." IRL Press; Oxford; **1991**.  
(b) Kent, S. B. H. *Annu. Rev. Biochem.* **1988**, *57*, 957-972.  
(c) Toshima, K.; Tatsuta, K. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1503-1516.  
(d) Schmidt, R. R. *Angew. Chem. Int.* **1986**, *19*, 731-740.
- 2 Seeberger, P. H.; Werz, D. B. *Nature Rev. Drug Dis.* **2005**, *4*, 751-763.
- 3 Knapp, S. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1859-1876.
- 4 (a) Chakraborty, T. K.; Jayaprakash, S.; Ghosh, S. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2002**, *373-387*.  
(b) Jensen, K. J.; Brask, J. *Biopol.* **2005**, *80*, 747-761.  
(c) Timmer, M. S. M.; Verhelst, S. H. L.; Grotenbreg, G. M.; Overhand, M.; Overkleeft, H. S. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 1173-1181.
- 5 Heyns, K.; Paulsen, H. *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 188-195.
- 6 (a) Poitout, L.; Le Merrer, Y.; Depezay, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6887-6890.  
(b) McDevitt, J. P.; Lansbury, P. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3818-3828.  
(c) Raunkjær, M.; El Oualid, F.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Overhand, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3167-3170.  
(d) Edwards, A. A.; Sanjayan, G. J.; Hachisu, S.; Soengas, R.; Stewart, A.; Tranter, G. E.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4110-4119.
- 7 (a) Chakraborty, T. K.; Ghosh, S.; Jayaprakash, S.; Sharma, J. A. R. P.; Ravikanth, V.; Diwan, P. V.; Nagaraj, R.; Kunwar, A. C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6441-6457.  
(b) Gregar, T. Q.; Gervay-Hague, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1001-1009.  
(c) Mayes, B. A.; Stetz, R. J. E.; Watterson, M. P.; Edwards, A. A.; Ansell, C. W. G.; Tranter, G. E.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 627-638.
- 8 (a) Peri, F.; Cipolla, L.; La Ferla, B.; Nicotra, F. *Chem. Commun.* **2000**, *23*, 2303-2304.  
(b) van Well, R. M.; Meijer, M. E. A.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A.; Overhand, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2423-2434.  
(c) Grotenbreg, G. M.; Tuin, A. W.; Witte, M. D.; Leeuwenburgh, M. A.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Overhand, M. *Synlett* **2004**, *5*, 904-906.
- 9 van Well, R. M.; Overkleeft, H. S.; Overhand, M.; Vang Carstenen, E.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9331-9335.
- 10 (a) Mayes, B. A.; Stetz, R. J. E.; Ansell, C. W. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 153-156.  
(b) Mayes, B. A.; Simon, L.; Watkin, D. J.; Ansell, C. W. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 157-162.  
(c) Mayes, B. A.; Cowley, A. R.; Ansell, C. W. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 163-166.
- 11 (a) Graf von Roedern, E.; Kessler, H. *Angew. Chem.* **1994**, *33*, 687-689;  
(b) Graf von Roedern, E.; Lohof, E.; Hessler, G.; Hoffmann, M.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10156-10167.
- 12 (a) Hoffmann, M.; Burkhardt, F.; Kessler, H. *Helv. Chim. Acta.* **1996**, *79*, 1519-1532.  
(b) Kessler, H.; Diefenbach, B.; Finsinger, D.; Geyer, A.; Gurrath, M.; Goodman, S. I.; Holzemann, G.; Haubner, R.; Jonczyk, A.; Muller, G.; von Roedern, E. G.; Wermuth, J. *Lett. Pept. Sci.* **1995**, *2*, 155-160.
- 13 Mostowicz, D.; Chmielewski, M. *Carbohydr. Res.* **1994**, *257*, 137-143.
- 14 Sicherl, F.; Wittmann, V. *Angew. Chem.* **2005**, *44*, 2096-2099.

- 15 Grotenbreg, G. M.; Kronemeijer, M.; Timmer, M. S. M.; Oualid, F. E.; van Well, R. M.; Verdoes, M.; Spalburg, E.; van Hooft, P. A. V.; der Neeling, A. J.; Noort, D.; van Boom, J. H.; van der Marel, G. A.; Overkleeft, H. S.; Overhand, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7851-7859.
- 16 Suhara, Y.; Yamaguchi, Y.; Collins, B.; Schnaar, R. L.; Yanagishita, M.; Hildreth, J. E. K.; Shimada, I.; Ichikawa, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1999-2013.
- 17 Fuchs, E. F.; Lehmann, J. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 2254-2260.
- 18 Fuchs, E. F.; Lehmann, J. *Carbohydr. Res.* **1976**, *49*, 267-273.
- 19 Locardi, E.; Stockle, M.; Gruner, S.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8189-8196.
- 20 Suhara, Y.; Izumi, M.; Ichikawa, M.; Penno, M. B.; Ichikawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7167-7170.
- 21 Suhara, Y.; Ichikawa, M.; Hildreth, J. E. K.; Ichikawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2549-2552.
- 22 Sofia, M. J.; Hunter, R.; Chan, T. Y.; Vaughan, A.; Dulina, R.; Wang, H.; Gange, D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2802-2803.
- 23 Nicolaou, K. C.; Flörke, H.; Egan, M. G.; Barth, T.; Estevez, V. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1775-1778.
- 24 Suhara, Y.; Hildreth, J. E. K.; Ichikawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1575-1578.
- 25 Timmers, C. M.; Turner, J. J.; Ward, C. M.; van der Marel, G. A.; Kouwijzer, M. L. C. E.; Grootenhuys, P. D. J.; van Boom, J. H. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 920-929.
- 26 Lorenzo, P.; Moreno, A.; Lizasoain, I.; Leza, J. C.; Moro, M. A.; Portolés, A. "Farmacología. Básica y clínica", 18ª ed. Panamericana **2008**.
- 27 (a) Lohof, E.; Planker, E.; Mang, C.; Burkhart, F.; Dechantsreiter, M. A.; Haubner, R.; Wester, H. J.; Schwaiger, M.; Hölzemann, G.; Goodman, S. L.; Kessler, H. *Angew. Chem.* **2000**, *39*, 2761-2763.  
(b) van Well, R. M.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Bruss, D.; Thibault, G.; de Groot, P. G.; van Boom, J. H.; Overhand, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 331-334.
- 28 Gruner, S. A. W.; Kéri, G.; Schwab, R.; Venetianer, A.; Kessler, H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3723-3725.
- 29 Timmers, C. M.; Turner, J. J.; Ward, C. M.; van der Marel, G. A.; Kouwijzer, M. L.; Grootenhuys, P. D.; van Boom, J. H. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 920-929.
- 30 (a) van Well, R. M.; Overkleeft, H. S.; Overhand, M.; Carstensen, E. V.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9331-9335.  
(b) van Well, R. M.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Bruss, D.; Thibault, G.; de Groot, P. G.; van Boom, J. H.; Overhand, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 331-334.  
(c) van Well, R. M.; Marinelli, L.; Altona, C.; Erkelens, K.; Siegal, G.; van Raaij, M.; Llamas-Saiz, A. L.; Kessler, H.; Novellino, E.; Lavecchia, A.; van Boom, J. H.; Overhand, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10822-10829.  
(d) Grotenbreg, G. M.; Timmer, M. S. M.; Llamas-Saiz, A. L.; Verdoes, M.; van der Marel, G. A.; van Raaij, M. J.; Overkleeft, H. S.; Overhand, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3444-3446.
- 31 (a) van Well, R. M.; Marinelli, L.; Erkelens, K.; van der Marel, G. A.; Lavecchia, A.; Overkleeft, H. S.; van Boom, J. H.; Kessler, H.; Overhand, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *12*, 2303-2313;  
(b) Mayes, B. A.; Stetz, R. J. E.; Ansell, C. W. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 153-156.
- 32 Smith, A. B.; Sasho, S.; Barwis, B. A.; Sprengeler, P.; Barbosa, J.; Hirschmann, R.; Cooperman, B. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 3133-3136.

- 33 Bergmann, M.; Zervas, L. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1932**, 7, 1192-1201.
- 34 du Vigneaud, V.; Ressler, C.; Trippett, S. *J. Biol. Chem.* **1953**, 205, 949-957.
- 35 Pfeleiderer, G.; Celliers, P. G. *Biochem. Z.* **1963**, 339, 186-189.
- 36 Gutte, B.; Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 501-502.
- 37 Birch, D.; Hill, R. R.; Jeffs, G. E.; North, M. *Chem. Commun.* **1999**, 941-942.
- 38 Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827-10852.
- 39 Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1067-1068.
- 40 Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, 61, 10827-10852.
- 41 König, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.* **1970**, 103, 788-798.
- 42 Carpino, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 4397-4398.
- 43 Griehl, C.; Weigt, J.; Jeschkeit, H. *J. High Res. Chromatog.* **1994**, 17, 700-704.
- 44 (a) Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*, 2<sup>da</sup> ed., Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, **2008**.  
(b) Kappe, O.; Dallinger, D.; Murphree, S. *Practical Microwave Synthesis for Organic Chemists*, Wiley-VCH, Alemania, **2009**.
- 45 (a) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199-9212.  
(b) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225-9229.  
(c) El Ashry, E.; Ramadan, E.; Kassem, A.; Hagar, M. "Microwave Irradiation for Accelerating Organic Reactions Part I: Three-, Four-, and Five-Membered Heterocycles" en *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Academic Press, **2005**, vol. 88, 1-9.
- 46 Mayes, B.; Stetz, R.; Watterson, M.; Edwards, A.; Ansell, C.; Tranter, G.; Fleet, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, 15, 627-632.
- 47 Regeling, H.; Rouville, E.; Chittenden, G.; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1987**, 106, 461-464.
- 48 de Souza, M. C. B. V.; de Silva, M. N.; Ferreira, V. F. *Synlett.* **1998**, 1339-1342.
- 49 Anteunis, M.; Rommelaere, Y. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1970**, 79, 523-530.
- 50 (a) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Yang, G. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3511-3515.  
(b) Rychnovsky, S. D.; Skalitzky, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 945-948.  
(c) Rychnovsky, S. D.; Rogers, B. N.; Richardson, T. I. *Acc. Chem. Res.* **1998**, 31, 9-17.  
(d) Rychnovsky, S. D.; Yang, G.; Powers, J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5251-5255.  
(e) Buchanan, J. G.; Edgar, A. R.; Rawson, D. I.; Shahidi, P.; Wightman, R. H. *Carbohydr. Res.* **1982**, 100, 75-86.  
(f) Tormena, C.; Dias, L.; Rittner, R. *J. Phys. Chem. A.* **2005**, 106, 6077-6082.
- 51 Csuk, R.; Hugener, M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, 71, 609-618.
- 52 (a) Varela, O.; Fernández Cirelli, A.; de Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.* **1979**, 70, 27-35.  
(b) Varela, O.; Fernández Cirelli, A.; de Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.* **1980**, 79, 219-224.  
(c) Varela, O.; Fernández Cirelli, A.; de Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.* **1982**, 100, 424-430.  
(d) Fernández Cirelli, A.; Sznajdman, M.; Varela, O.; de Lederkremer, R. M. *Tetrahedron* **1983**, 39, 313-316.
- 53 Gerspacher, M.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3700-3706.
- 54 Yang, W.; Patil, S.; Tsai, C.; Lin, C.; Fang, J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 253-259.
- 55 (a) Salomon, C.; Mata, E.; Mascaretti, O. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7259-7266.  
(b) Furlan, R. L. E.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5229-5232.

- 56 (a) Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 853-533.  
(b) Hudson, R. F. *Coord. Chem. Rev.* **1966**, 89-94.  
(c) Saville, B. *Angew. Chem. Int.* **1967**, 6, 92-96.  
(d) Pearson, R. G.; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1827-1832.  
(e) Pearson, R. G.; Songstad, J. *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2899-2903.  
(f) Parr, R. G.; Pearson R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7512-7516.  
(g) Pearson R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7684-7688.  
(h) Pearson R. G. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1423-1429.
- 57 (a) David, S.; Hanessian, S. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 643-650.  
(b) Pereyre, M.; Quintard, J. P.; Rahm, A. "Tin in Organic Synthesis", Butterworths, London, **1987**, 269-277.
- 58 (a) Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635-646.  
(b) Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1353-1406.

A decorative illustration on the left side of the page, featuring a dark purple vine with several leaves and small, bell-shaped flowers. The vine starts from the bottom left and curves upwards and to the right. The background behind the vine is a light blue gradient with some faint, larger-scale floral patterns.

## CAPÍTULO 3

Síntesis de  
oligopéptidos cíclicos  
de configuración  
alternada formados  
por aminoácidos  
derivados de azúcares

# CAPÍTULO 3

## Síntesis de oligopéptidos cíclicos de configuración alternada formados por aminoácidos derivados de azúcares.

### 3.1 Introducción

#### 3.1.1 Péptidos y su conformación

##### 3.1.1.1 Giros reversos: $\beta$ y $\gamma$

##### 3.1.1.2 Evidencia de giros reversos en péptidos

#### 3.1.2 Péptidos cíclicos

##### 3.1.2.1 Propiedades conformacionales de los péptidos y peptidomiméticos cíclicos

##### 3.1.2.2 Tetrapéptidos cíclicos

###### a- Estudio conformacional

##### 3.1.2.3 2,5-Piperazindionas

###### a- Conformación de las 2,5-DKPs

###### b- Estructuras supramoleculares de las 2,5-DKPs

#### 3.1.3 Péptidos cíclicos basados en aminoácidos de azúcar

#### 3.1.4 Reacción de Staudinger para la obtención de péptidos

### 3.2 Objetivos generales y específicos

### 3.3 Resultados y Discusión

#### 3.3.1 Síntesis de carbopeptoides cíclicos

#### 3.3.2 Propiedades fisicoquímicas del dipéptido cíclico

#### 3.3.3 Propiedades fisicoquímicas del tetrapéptido cíclico

### 3.4 Conclusiones

### 3.5 Bibliografía



## Síntesis de oligopéptidos cíclicos de configuración alternada formados por aminoácidos derivados de azúcares

### 3.1 Introducción

---

Los aminoácidos y péptidos de tamaño pequeño o medio son moléculas muy flexibles que en disolución pueden adoptar un gran número de conformaciones diferentes e intercambiables por medio de un rápido equilibrio. Por esta causa, la mayoría de los péptidos que presentan actividad biológica no pueden ser utilizados con fines terapéuticos, ya que al presentar diferentes conformeros pueden interaccionar con diversos receptores dando lugar a respuestas múltiples. Como parte de su flexibilidad, el 90% de la estructura de las proteínas está formada por tres tipos de estructuras secundarias: hélice, lámina o giro (Figura 3.1). Los giros reversos son las estructuras secundarias más comunes que generan sitios de interacción en la superficie de la proteína.

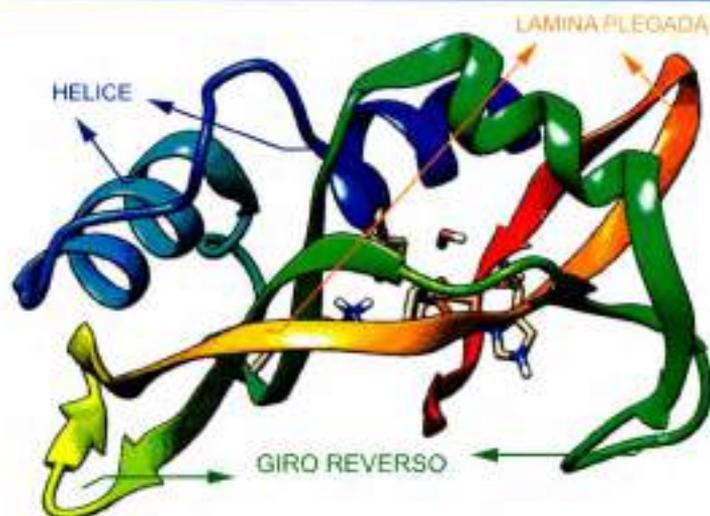


Figura 3.1. Estructuras secundarias estables en péptidos (Estructura de la Ribonucleasa A)

### 3.1.1 Péptidos y su conformación

---

La posibilidad de limitar la libertad conformacional de los péptidos mediante la introducción de elementos que confieran una restricción podría potenciar la selectividad y estabilidad metabólica de éstos, aumentando así las aplicaciones farmacológicas. Una forma para introducir restricciones en péptidos se basa en disminuir la flexibilidad de la cadena principal, derivada de la posibilidad de rotación existente en torno a los enlaces sencillos de cada uno de los aminoácidos que forman el péptido. La estrategia de restringir la libertad conformacional también proporciona un método muy adecuado para investigar la relación actividad-estructura, y para ello es esencial determinar la estructura tridimensional que adopta el péptido en el momento de interactuar con el receptor. Este tipo de estudios permitirían un diseño racional de péptidos para un uso farmacológico.

#### 3.1.1.1 Giros reversos: $\beta$ y $\gamma$

Muchos péptidos biológicamente activos presentan dos tipos de conformaciones denominadas giros  $\beta$  y  $\gamma$ .<sup>1</sup> Estas estructuras secundarias reciben el nombre de giros reversos porque provocan un cambio de dirección en la cadena peptídica. También

aparecen en las proteínas en puntos de cambio conformacional y durante el plegamiento. Constan de unos pocos aminoácidos y entre los dos giros, el  $\beta$  es el más abundante en las proteínas naturales.

El giro  $\beta$  fue definido por primera vez en 1968 por Venkatachalam.<sup>2</sup> Las estructuras de giro  $\beta$  típicas están constituidas por cuatro aminoácidos que forman un pseudociclo de 10 átomos en el que el grupo amida del residuo ( $i+3$ ) actúa como dador en un enlace de hidrógeno al carbonilo del residuo ( $i$ ) (Figura 3.2). Otra característica de los giros  $\beta$ , es que la distancia entre los carbonos  $\alpha$  de los residuos ( $i$ ) e ( $i+3$ ) es menor de 7 Å,<sup>3</sup> y que los residuos ( $i+1$ ) e ( $i+2$ ), no describen una estructura helicoidal.

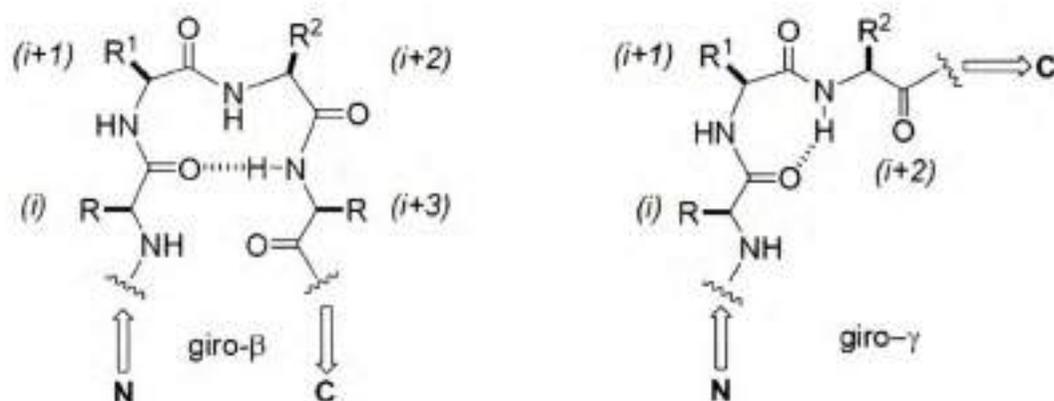


Figura 3.2. Representación general de un giro- $\beta$  y un giro- $\gamma$ .

Por su parte, los giros  $\gamma$  están formados por tres aminoácidos, que generan un pseudociclo de 7 átomos. En este caso el enlace de hidrógeno se forma entre el carbonilo del primer aminoácido ( $i$ ) y el grupo amida del último ( $i+2$ ), por lo que únicamente queda un residuo interno ( $i+1$ ) (Figura 3.2).<sup>4</sup>

Son varias las conformaciones que puede adoptar un tetrapéptido lineal que se amolden a la definición de giro  $\beta$  y, de hecho, existen giros  $\beta$  diferentes. Los distintos tipos se clasifican en función de los valores de los ángulos diedros  $\phi$  (en torno al enlace N-C $\alpha$ ) y  $\psi$  (en torno al enlace C $\alpha$ -C=O) de los residuos ( $i+1$ ) e ( $i+2$ ) (Figura 3.3).<sup>5</sup> Los ángulos diedros  $\omega$  de los enlaces peptídicos son generalmente planos y constantes, normalmente de 180° (*trans*), aunque en ocasiones pueden ser de 0° (*cis*) (Figura 3.4).

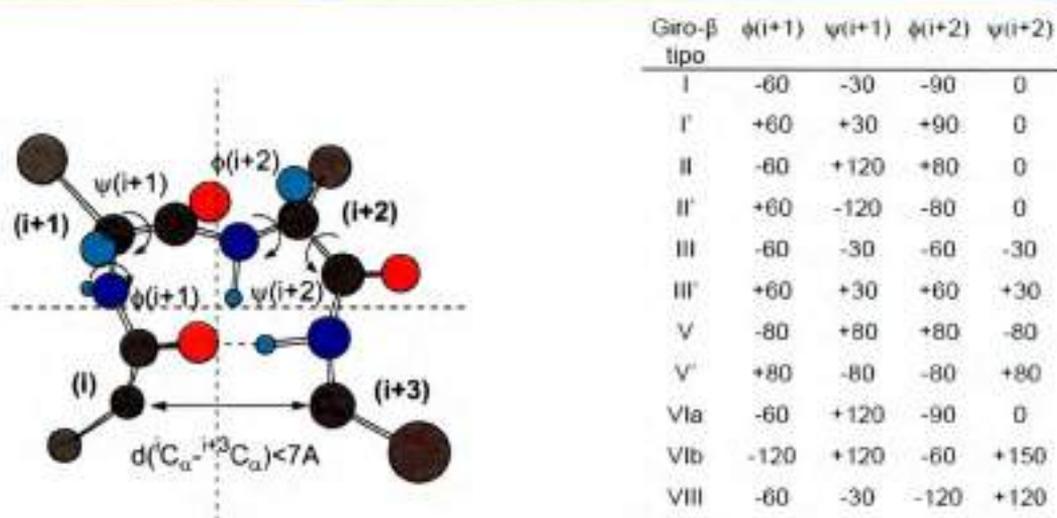


Figura 3.3. Representación de un giro  $\beta$  y su clasificación.

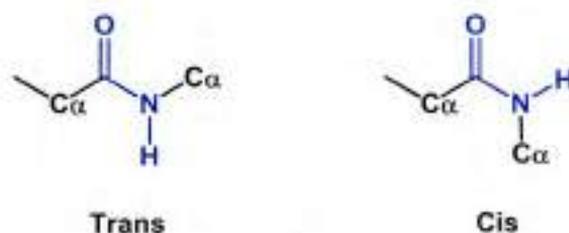
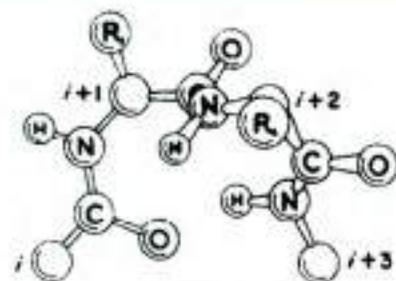


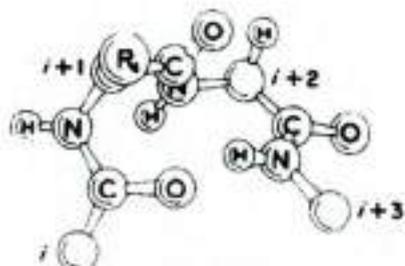
Figura 3.4. Los enlaces peptídicos pueden acomodarse *trans* ( $180^{\circ}$ ) o *cis* ( $0^{\circ}$ ).

Los giros- $\beta$  que con más frecuencia se encuentran en la naturaleza son los de tipo I, II, y III, en un 42%, 15% y 18%, respectivamente. Los giros  $\beta$  tipo I describen una vuelta de hélice (estructura secundaria parecida a la hélice- $\alpha$  de las proteínas, Figura 3.5). A pesar de que los giros  $\beta$  tipo I representan el 42% de los giros encontrados en estructuras cristalinas de proteínas, la mayoría de los péptidos miméticos descritos que favorecen los giros  $\beta$ , son de tipo II y II' (Figura 3.5) y, en menos ocasiones, de tipo I, III, ó VI.<sup>6</sup>

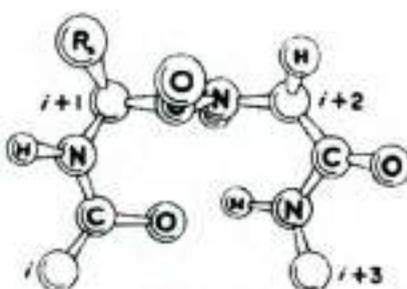
Giro- $\beta$



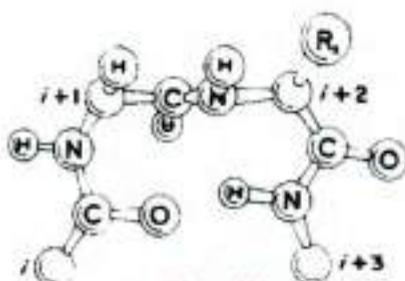
Tipo I



Tipo I'



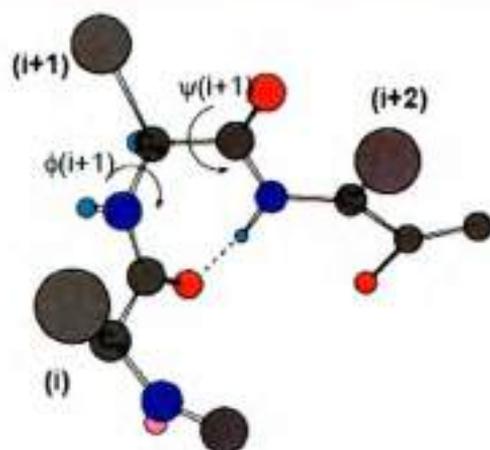
Tipo II



Tipo II'

Figura 3.5. Conformaciones ideales de los tipos de giro- $\beta$ .

Por otra parte, los giros  $\gamma$  (Figura 3.6), solo presentan dos tipos, el normal ( $\gamma$ ) y el inverso ( $\gamma_i$ ), dependiendo de si el enlace de hidrógeno está por delante o por detrás del plano formado por el enlace peptídico del resto intermedio (i+1) cuando éste se representa con los grupos N- y C-terminales de izquierda a derecha. Aquellos giros,  $\beta$  ó  $\gamma$ , en los que no existen enlaces de hidrógeno intramoleculares y cuyos ángulos  $\phi$  y  $\psi$  no se desvian más de  $\pm 30^\circ$  de los valores ideales se conocen como giros abiertos.



Giro- $\gamma$	$\phi(i+1)$	$\psi(i+1)$
Normal	+70...+85°	-60...-70°
Inverso	-70...-85°	+60...+70°

Figura 3.6. Representación de un giro- $\gamma$  y su clasificación.

La formación de uno u otro tipo de giro depende de la naturaleza de los residuos que participan en él. Por ejemplo, la presencia de un residuo de prolina en la posición (i+1), favorece la formación de un giro  $\beta$ . Por otro lado, también es conocida la influencia de la configuración relativa de los residuos centrales (i+1)-(i+2) sobre el tipo de giro  $\beta$  que se forma. En general, secuencias homocirales en estos dos residuos, es decir (L-L) o (D-D), favorecen la formación de giros  $\beta$  de tipo I y I' respectivamente, y secuencias heterocirales (L-D) o (D-L) favorecen la formación de giros  $\beta$  de tipo II y II'.<sup>6</sup>

Este hecho se explica por el impedimento estérico que tienen lugar entre los sustituyentes de los residuos (i+1) e (i+2) con el carbonilo (i+1) y el NH (i+2), favoreciendo aquellas conformaciones en las que dichos grupos se presentan mutuamente más alejados. Como los péptidos naturales se componen principalmente de L-aminoácidos, los giros  $\beta$  más abundantes que se dan en las proteínas y péptidos naturales son los de tipo I, que es el que corresponde a la configuración (L-L) de los residuos (i+1) e (i+2). No obstante algunos residuos atípicos, como la glicina (aciral) o la prolina (cíclica) (que suelen hacer el papel de D aminoácidos) y, en general, todas las secuencias en las que los residuos (i+1)-(i+2) se corresponden con AA-Gly o AA-Pro pueden dar lugar a giros  $\beta$  de tipo II.<sup>7</sup> También pueden dar lugar a diversos tipos de giros  $\beta$  la participación en posiciones centrales del giro de aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituídos como el ácido  $\alpha$ -aminoisobutírico (Aib), los  $\alpha$ -metil aminoácidos y aminoácidos  $\alpha, \beta$ -insaturados.

Por último, otro factor que influye en el tipo de giro son las cadenas laterales de los aminoácidos contiguos. Dependiendo del ángulo pseudo-diedro que formen entre ellos, el esqueleto peptídico se dispondrá de una manera determinada generando uno u otro tipo de conformero. Este cambio de conformación, dependiendo de la orientación de las cadenas laterales de los residuos, es un factor crítico en la selectividad de los péptidos por sus receptores.<sup>8</sup>

### **3.1.1.2 Evidencia de giros reversos en péptidos**

El más importante de los métodos utilizados para determinar las conformaciones de los péptidos en solución es la RMN, en particular, RMN-<sup>1</sup>H y RMN-<sup>13</sup>C. La cantidad de información disponible a partir de espectros de RMN es grande y va en aumento, y se establecen correlaciones teóricas y experimentales sobre la conformación del péptido con parámetros de RMN, como por ejemplo, el efecto nuclear de Overhauser (NOE) y las constantes de acoplamiento heteronuclear con dependencia geométrica.

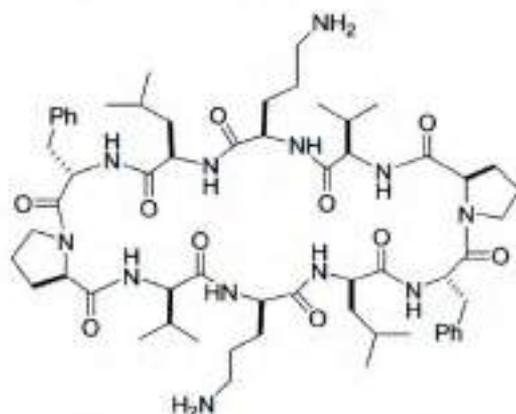
La presencia de interacciones NOE permite determinar la existencia de giros reversos en péptidos y asignar conformaciones particulares. Las relaciones de distancia entre los hidrógenos, determinadas por mediciones de NOE, suministra información confiable acerca de la existencia de una estructura con giro  $\beta$ .

### **3.1.2 Péptidos cíclicos**

---

Una forma de fijar la conformación de determinados residuos en un péptido es a través de las estructuras cíclicas. En los últimos años, se ha dedicado una atención especial al desarrollo y optimización de metodologías para la preparación de péptidos cíclicos.<sup>9</sup> El interés por los péptidos cíclicos comenzó en los años cuarenta cuando se descubrió el antibiótico gramicidina S, ciclo-[Val-Orn-Leu-D-Phe-Pro]<sub>2</sub> (Figura 3.7), un decapeptido cíclico,<sup>10</sup> uno de los primeros fármacos peptídicos sintetizados artificialmente<sup>11</sup> y es comercial desde los años 50. Desde ese momento, y hasta la fecha, el interés por los péptidos cíclicos se ha incrementado notablemente dada la enorme variedad de péptidos naturales que se presentan en esta forma y por las variadas

actividades biológicas que desarrollan, como antibióticos, agentes antitumorales e inmunosupresores y como diferentes tipos de toxinas.



**Figura 3.7.** Estructura del antibiótico gramicidina S, ciclopeptido simétrico formado por dos pentapéptidos idénticos.

Los péptidos cíclicos, frente a los péptidos lineales, presentan ventajas farmacológicas tales como: mayor estabilidad metabólica, potencia y selectividad. De hecho, los péptidos cíclicos, al no tener extremos libres, no son reconocidos por las enzimas exopeptidasas, encargadas del metabolismo inicial de las proteínas. Además, muestran una mayor permeabilidad a las membranas celulares por su menor polaridad, lo cual aumenta su potencia farmacológica respecto a los péptidos lineales.

En cuanto a su selectividad, como se expresó anteriormente, la estructura cíclica reduce considerablemente la flexibilidad conformacional, aumentando la selectividad frente a receptores.<sup>12</sup> Históricamente, el estudio estructural de péptidos cíclicos resultó ser un reto muy interesante debido a su ineficiente aislamiento de cultivos naturales y a la dificultad de conocer de forma precisa su constitución y conformación.

Originalmente, los péptidos cíclicos han sido sintetizados enteramente en solución mediante los métodos clásicos, o alternativamente, sintetizando la secuencia lineal en fase sólida y luego realizando la ciclación en solución.<sup>13</sup> En los últimos veinte años se han descrito numerosas ciclaciones en fase sólida, en las que el péptido permanece unido al soporte polimérico durante la reacción de ciclación<sup>14</sup> pero las oligomerizaciones y la epimerización del residuo C-terminal son las dos principales reacciones laterales que afectan las ciclaciones en fase sólida.<sup>15</sup> Es por esto que la reacción de macrociclación de

péptidos abiertos se utiliza frecuentemente, aunque constituye una tarea difícil y requiere el empleo de grupos protectores ortogonales.<sup>16</sup>

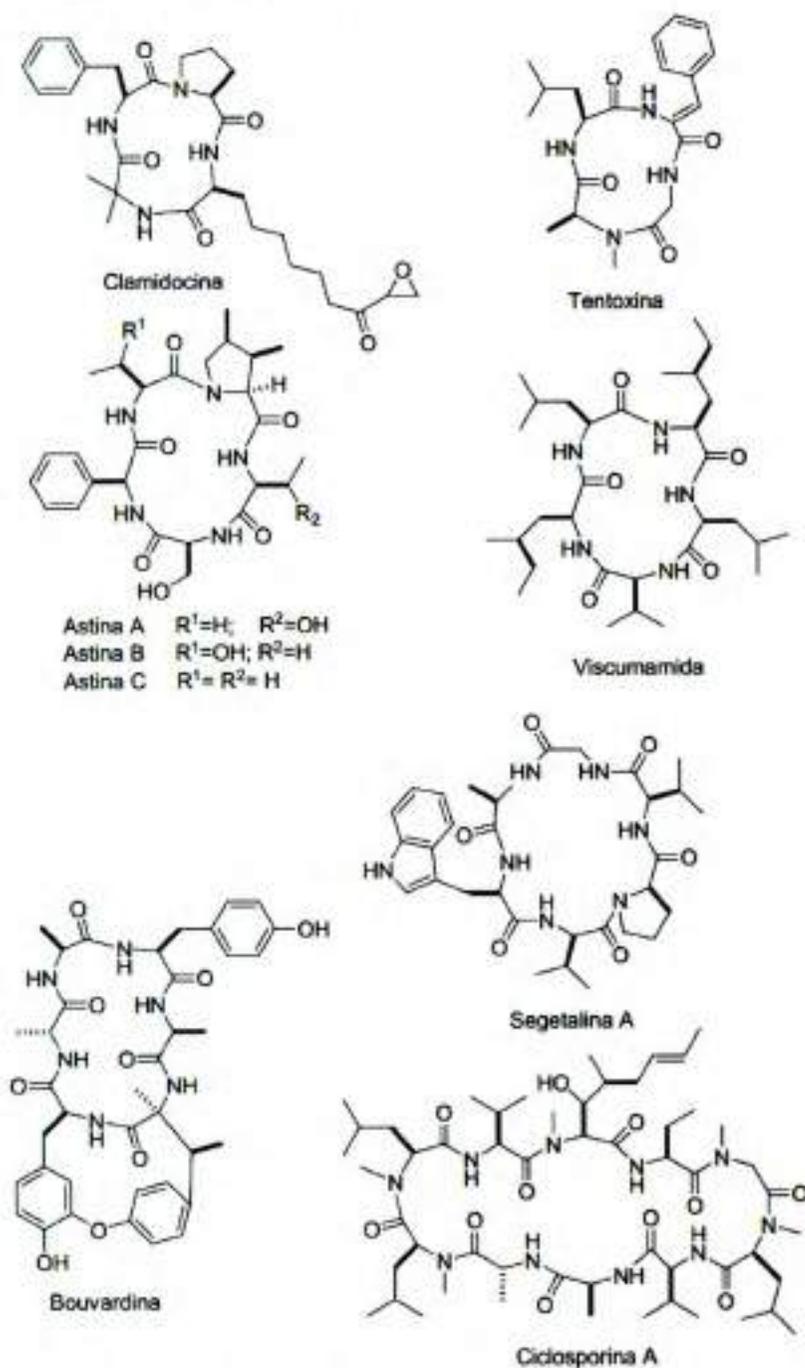


Figura 3.8. Estructuras de algunos péptidos cíclicos homodéticos naturales de diferente tamaño.

La variedad de péptidos cíclicos naturales es muy amplia. Respecto a la naturaleza de los enlaces que unen los residuos del péptido cíclico, se pueden diferenciar los ciclopéptidos homodéticos y heterodéticos. En los homodéticos, los diferentes aminoácidos están conectados exclusivamente por enlaces peptídicos, mientras que en los heterodéticos existen otros tipos de conexiones tales como ésteres, éteres, tioéteres, puentes disulfuro o enlaces carbono-carbono. En la Figura 3.8 se muestran algunos péptidos cíclicos homodéticos naturales.<sup>17</sup> Los ciclopéptidos pueden contener diferente número de residuos, encontrándose en la naturaleza desde dipéptidos, tripéptidos<sup>18</sup> y tetrapéptidos<sup>19</sup> hasta péptidos de más de siete residuos como la gramicidina S (Figura 3.7) o la ciclosporina A (Figura 3.8). No obstante, los más frecuentes son los de cinco y seis residuos.<sup>20</sup>

### 3.1.2.1 Propiedades conformacionales de los péptidos y peptidomiméticos cíclicos

Como se ha comentado anteriormente, los péptidos cíclicos se caracterizan por poseer una flexibilidad conformacional restringida impuesta por el propio ciclo. Por ello, han sido objeto de numerosos estudios con el fin de conocer sus preferencias conformacionales y los diferentes puentes de hidrógeno intramoleculares que pueden contener.

La energía de un dado conformero de un péptido cíclico da idea de su dinámica conformacional y suele proporcionar información sobre su actividad biológica. Los péptidos cíclicos pequeños tienen un comportamiento conformacional muy diferente a los péptidos lineales, principalmente con respecto a la isomerización *cis/trans* de los enlaces peptídicos. Los dipéptidos cíclicos tienen ambos enlaces peptídicos en la configuración *cis*, porque esta es la única configuración que permite el cierre del anillo. Todas las estructuras experimentales conocidas para tripéptidos cíclicos tienen configuraciones *cis*, sin embargo cálculos ab-initio de la triglicina cíclica muestran que los isómeros con todos los enlaces *cis* y *trans-cis-cis* tienen energías similares.<sup>21</sup> Muchos tetrapéptidos cíclicos exhiben dinámicas conformacionales muy interesantes, con interconversión muy lenta de varias estructuras y suelen mostrar competencia entre los isómeros *cis* y *trans* de los

grupos amida.<sup>16a,22</sup> A medida que el tamaño de los anillos aumenta, la relación *cis/trans* en péptidos cíclicos se parece a la de los péptidos acíclicos.

Las conformaciones de los péptidos cíclicos se han explorado con una variedad de técnicas computacionales. Así, por ejemplo, los confórmeros más estables de varios tetrapéptidos cíclicos se han localizado por una búsqueda sistemática (Monte Carlo),<sup>22</sup> y las barreras de la isomerización han sido estudiadas por dinámica molecular.<sup>22,23</sup> Otros métodos útiles para analizar la conformación de los péptidos son la difracción de rayos X y las técnicas de espectroscopía de RMN. En el caso de los péptidos cíclicos y los peptidomiméticos la obtención de cristales es dificultosa por su tendencia a la autoagregación. Por ello, los experimentos de RMN mono- y bidimensionales (NOESY, ROESY, etc.) combinados con cálculos de dinámica molecular (DM) son las técnicas más empleadas para establecer su estructura espacial. En general, se conocen las conformaciones de los péptidos cíclicos de 3 a 7 residuos constituidos por aminoácidos naturales (L).<sup>22a,24</sup>

En los péptidos cíclicos actúan dos tipos de restricciones conformacionales: a) las restricciones globales, que afectan al conjunto del ciclo, es decir, debidas al macrociclo, y b) las restricciones locales generadas por los diferentes residuos que forman el ciclo; por ejemplo, la prolina, los D-aminoácidos, y los miméticos inductores de giros.<sup>25</sup> Como ocurre en los péptidos abiertos, la conformación preferencial del esqueleto peptídico en los péptidos cíclicos también está determinada por la tendencia a minimizar el impedimento estérico entre las cadenas laterales de los residuos y los enlaces amida contiguos (Figura 3.9). Esto hace que presenten ciertas preferencias conformacionales en los ángulos diedros  $\phi$  y  $\psi$  que pueden resumirse en dos tendencias:

1) El ángulo diedro  $\phi$  más estable suele ser de  $-120^\circ$ , quedando antiparalelos el enlace amida y el enlace C $\alpha$ -H de cada residuo.<sup>26</sup> Este valor puede verse afectado en estado sólido por la formación de puentes de hidrógeno intermoleculares o por la presencia de disolvente ocluido.

2) El ángulo  $\psi$  puede ser de  $120^\circ$  o de  $-60^\circ$ , siendo el más abundante el de  $-60^\circ$  en los péptidos cíclicos de tamaño pequeño.

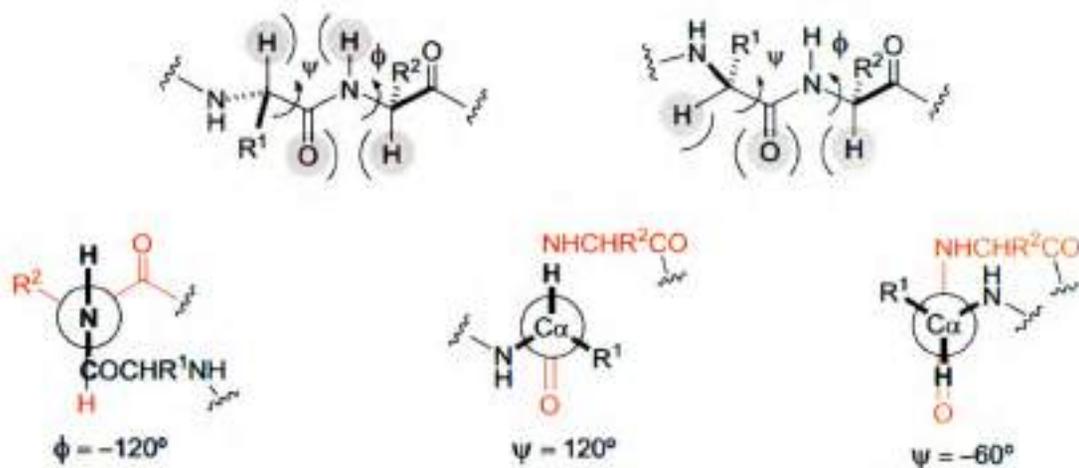


Figura 3.9. Interacciones estéricas en torno a los ángulos  $\phi$  y  $\psi$  de residuos contiguos (arriba) y sus proyecciones de Newman con los ángulos  $\phi$  y  $\psi$  de mínima interacción en los ciclopéptidos (abajo).

Otra característica importante que afecta a la conformación de los péptidos cíclicos es la presencia de enlaces de hidrógeno, que pueden ser inter- o intramoleculares. La influencia de uno y otro sobre la conformación del ciclo depende de la polaridad del medio y la naturaleza de los residuos del ciclo. Así, en medios no polares, tales como las membranas celulares, las restricciones conformacionales quedan impuestas por los puentes de hidrógeno intramoleculares; mientras que en medios polares, la estabilidad conformacional del péptido puede ser determinada por los enlaces intermoleculares. Además, la presencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares genera habitualmente giros- $\beta$ , o giros- $\gamma$ , que estabilizan la conformación de la cadena peptídica.

### 3.1.2.2 Tetrapéptidos cíclicos

Los tetrapéptidos cíclicos (TPC, Figura 3.10) de  $\alpha$ -aminoácidos, son una clase de subestructuras privilegiadas de origen natural, que proporcionan muchas moléculas activas en una diversa gama de áreas,<sup>27</sup> siendo particularmente útiles sus aplicaciones biomédicas. Algunos ejemplos típicos en terapia, son los agentes citotóxicos y antimetabólicos HC-toxina,<sup>28</sup> apicidina,<sup>29</sup> y trapoxina,<sup>30</sup> los cuales han demostrado ser inhibidores de la histona deacetilasa (HDAC). Esta enzima controla la expresión de genes, por lo que se cree que los TPC serían útiles para la terapia del cáncer. También se pueden mencionar el ciclo [(L)Pro-(L)Tyr-(L)Pro-(L)Val], inhibidor de la tirosinasa, y la apicidina,<sup>31</sup> como antimalárico.

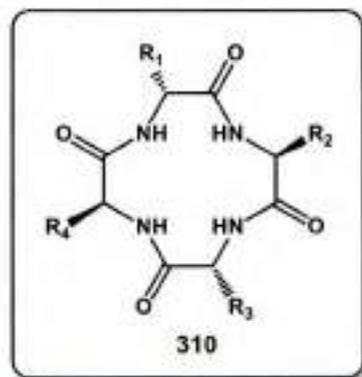


Figura 3.10. Tetrapéptido cíclico de  $\alpha$ -aminoácidos.

Por otra parte, los tetrapéptidos cíclicos son difíciles de sintetizar. Las denominadas secuencias "difíciles" producen oligómeros lineales incluso cuando la ciclación se realiza a alta dilución.<sup>32</sup> Los TPC parecen particularmente propensos a imitar los giros reversos, ya que tienen una cadena principal que gira  $\sim 180^\circ$  en cada una de las secuencias de cuatro residuos. Por ejemplo, se ha encontrado que una secuencia de aminoácidos L alternados con D facilita la ciclación de péptidos pequeños (Figura 3.11).<sup>33</sup> Se encontró que la combinación de prolina de configuración alternada D y L en los TPC genera el giro del péptido en sentido reverso y facilita la ciclación cabeza-cola, lo cual se debe a la alternancia de la configuración y a la tendencia de la prolina a estabilizar las torsiones que provoca la cadena principal del péptido lineal para volverse sobre sí mismo.<sup>34</sup> La dimerización es más difícil en estos sistemas cíclicos de configuración alternada y depende de la composición de aminoácidos.

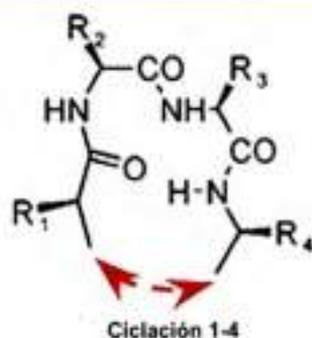


Figura 3.11. Secuencia de aminoácidos LDLD.

Los tetrapéptidos cíclicos difieren de sus homólogos macrocíclicos más grandes en cuanto a que son muy limitados, hasta el punto de que enlaces amida se encuentran distorsionados.<sup>35</sup> Estructuras de rayos X de tetrapéptidos cíclicos indican que los ángulos  $\omega$  (ángulos de torsión  $C\alpha-CO-NH-C\alpha$ ) son comúnmente muy retorcidos, independientemente de si los enlaces amida son *cis* o *trans*.<sup>36</sup> De hecho, los tetrapéptidos cíclicos todos *trans* comúnmente poseen ángulo de giro de  $\pm 15-25^\circ$ .<sup>37</sup>

Los péptidos cíclicos de configuración alternada se comportan de manera diferente a otros péptidos cíclicos. Ngu-Schwemlein ha sintetizado una serie de tetrapéptidos cíclicos de esta configuración alternada, en los cuales el segundo residuo es D-alanina.<sup>35</sup> En este caso, la síntesis procedió a temperaturas elevadas mediante la activación del éster, no siendo necesario un auxiliar para la formación del anillo.

### a-Estudio conformacional

Los tetrapéptidos cíclicos son difíciles de caracterizar espectroscópicamente. Los espectros de RMN de estas moléculas son complicados ya que a menudo se presentan como una mezcla de conformeros de lenta interconversión, lo que resulta en ensanchamiento de los picos. Este efecto fue muy notable en los tetrapéptidos cíclicos de configuración D-alt-L. Usualmente se requiere una batería de experimentos de RMN 2D y en algunos casos es necesario recurrir a diferentes solventes y/o mezcla de solventes deuterados, debido al cambio en la capacidad de formar enlace de hidrógeno de los sistemas de disolventes, que también pueden inducir un cambio conformacional de los TPC.

Para nombrar la conformación de los péptidos cíclicos se usa la convención que presentó Andre en 2003.<sup>38</sup> Un tetrapéptido cíclico puede ser descrito conformacionalmente por secuencias de descriptores, tomando el punto de partida de manera arbitraria. Se asigna la primera posición en la secuencia de aminoácido en orden alfabético. Al etiquetar conformeros, el plano del anillo se define por el plano medio de los cuatro átomos de carbono  $\alpha$ . La molécula está orientada en el sentido de las agujas del reloj, y los péptidos están etiquetados como hacia arriba (u) o hacia abajo (d) teniendo en cuenta la posición del oxígeno peptídico con respecto al plano. Cada mínimo es etiquetado por la secuencia de *cis/trans* (c/t) y arriba/abajo (u/d), como por ejemplo, cctc-uudd, Figura 3.12.

Los tetrapéptidos cíclicos presentan diagramas de energía con numerosos mínimos. Un análisis detallado de mínimos de energía del ciclo-[Gly<sub>4</sub>] por Johnston y Oakley en 2013,<sup>39</sup> mostró que tiene 54 estructuras de energía mínima, accesibles mediante estados de transición de menos de 30 kcal/mol por encima del promedio mínimo.

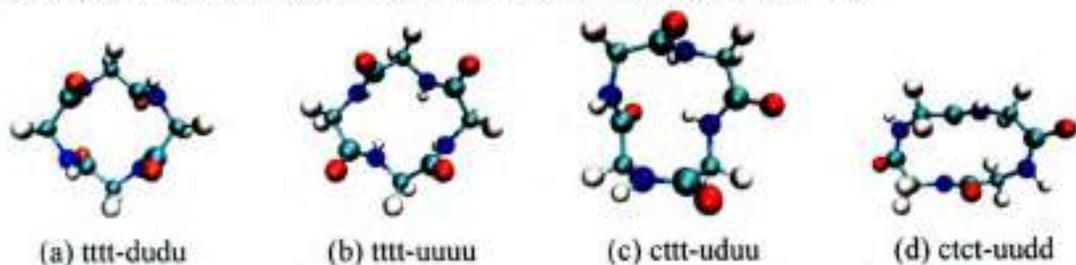


Figura 3.12. Conformeros del ciclo-[Gly<sub>4</sub>]. Nomenclatura del enlace amida: c = *cis*, t = *trans*. Nomenclatura de la posición del oxígeno del enlace amida: d = hacia abajo, u = hacia arriba.

Mediante cálculos de la teoría del funcional de densidad (DFT), se encontró que en fase gaseosa y en fase acuosa el conformero de simetría S<sub>4</sub> era el mínimo global (tttt-dudu, Figura 3.12) del ciclo-[Gly<sub>4</sub>]. El espectro de RMN-<sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, muestra que los cuatro aminoácidos son equivalentes, es decir que el compuesto presenta simetría S<sub>4</sub>, por lo tanto la estructura tttt-dudu es consistente con los cálculos.

De la misma manera el análisis computacional del ciclo-[(D-Ala-L-Ala)<sub>2</sub>] realizado por Johnston muestra a la estructura tttt como la más estable, con los grupos peptídicos en un arreglo uduu (Figura 3.13).

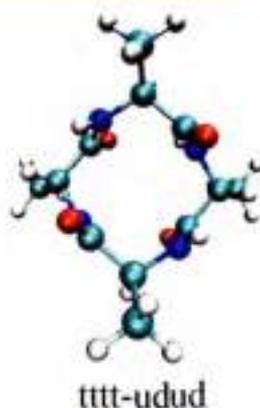


Figura 3.13. Confórmero más estable del ciclo-[D-Ala-L-Ala]<sub>2</sub>.

Los TPC de configuración D-alt-L poseen los enlaces amida *trans*<sup>40</sup> cuando las cadenas laterales de los aminoácidos no generan impedimento estérico.

### 3.1.2.3 2,5-Piperazindionas

Las 2,5-piperazindionas (2,5-DKPs) son dipéptidos cíclicos que se obtienen por la condensación de dos  $\alpha$ -aminoácidos (Figura 3.14). Las 2,5-piperazindionas se encuentran en numerosos productos naturales y aparecen a menudo, solas o incluidas en estructuras más complejas, en moléculas provenientes de hongos, bacterias, vegetales y mamíferos. También se producen por degradación de polipéptidos, especialmente en alimentos procesados y bebidas. Las 2,5-piperazindionas tienen la capacidad de unirse a receptores y presentan varias características que las hacen atractivas para el descubrimiento de nuevos fármacos. En

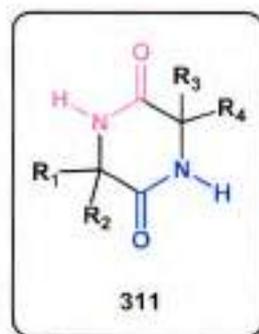


Figura 3.14.  
2,5-piperazindionas

estos heterociclos pequeños, conformacionalmente restringidos, la diversidad puede ser introducida en un máximo de seis posiciones y es posible controlar la estereoquímica hasta en cuatro de ellas. Son importantes en el descubrimiento de fármacos debido a que, por su estructura troncal rígida, pueden imitar una conformación peptídica preferencial y estar formadas por aminoácidos que no presenten las propiedades físicas y metabólicas no deseadas de los péptidos, como por ejemplo estabilidad a la proteólisis. Estas moléculas, también enriquecidas en quiralidad, pueden sintetizarse a partir de  $\alpha$ -aminoácidos

asequibles y mediante una química bien desarrollada. Así, se han usado como estructuras centrales alrededor de las cuales se han construido bibliotecas mediante química combinatoria. Los recientes avances en la metodología en fase sólida han hecho esta clase de heterociclos aún más atractivos para el descubrimiento de fármacos.<sup>41</sup>

### a-Conformación de las 2,5-DKPs

Las estructuras moleculares de las 2,5-piperazindionas han sido muy estudiadas debido a que estas moléculas constituyen la clase más simple de péptidos cíclicos. Ellas contienen dos enlaces amida *cis* y, en consecuencia, dos sitios aceptores y dos dadores de enlace hidrógeno, los cuales son decisivos para la unión a enzimas y receptores. Además, como resultado de las seis posiciones en las que se pueden añadir sustituyentes y hasta dos posiciones en las cuales se puede controlar la estereoquímica, es factible obtener una gran diversidad de estructuras derivadas del núcleo heterocíclico.

Las 2,5-DKPs son moléculas semirrígidas y aunque son heterociclos conformacionalmente limitados, son flexibles porque el anillo de 6 miembros puede existir en una conformación esencialmente plana o una ligeramente plegada en forma de bote, con sólo unas pocas kcal/mol de diferencia de energía entre ambas. La conformación del dipéptido cíclico no sustituido ciclo-(Gly-Gly) (R = H) ha sido objeto de exhaustivo estudio. Su estructura cristalina fue resuelta primero por Corey en 1938<sup>42</sup> y se demostró que era plana en el estado sólido. Los estudios de RMN del ciclo-(Gly-Gly)<sup>43</sup> han producido datos en solución, señalando una estructura plana de rápido intercambio con las formas bote, estando igualmente pobladas las dos estructuras invertidas del bote (Figura 3.15).

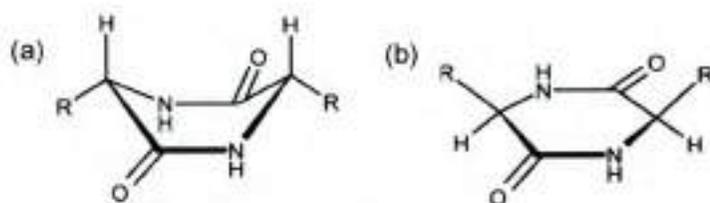


Figura 3.15. Conformaciones de las 2,5-piperazindionas  
a) Conformación bote b) Conformación plana.

Recientes análisis de espectros vibracionales y cálculos de la teoría del funcional de densidad (DFT) están de acuerdo con la idea de que la molécula ciclo-(Gly-Gly) adopta

una conformación plana en solución y en estado sólido.<sup>44</sup> Un nuevo estudio<sup>45</sup> de los detalles espectrales de microondas del ciclo-(Gly-Gly) en el estado gaseoso, reveló que la molécula aislada no adopta la estructura plana deducida por cristalografía de rayos X, sino que es una conformación de bote con simetría  $C_2$ . Esto ha sido justificado por los cálculos de los espectros vibracionales y electrónicos del ciclo-(Gly-Gly) en fase gaseosa, donde se identificó el confórmero bote como la estructura de más baja energía y se encontró que la estructura plana era un estado de transición. La diferencia de energía entre el bote y la estructura plana es muy pequeña (1,3 a 1,7 kcal/mol), lo que sugiere que determinadas interacciones en cristal o en solución podrían ser suficientes para favorecer la estructura planar.<sup>46</sup>

### **b-Estructuras supramoleculares de las 2,5-DKPs**

Las dos funcionalidades amida del anillo 2,5-piperazindiona dan lugar a enlaces de hidrógeno intermoleculares (N-H...O) entre moléculas adyacentes que permiten asumir estructuras supramoleculares de alto orden que son importantes en la ingeniería de cristales<sup>47</sup> y líquidos congelantes.<sup>48</sup>

Las 2,5-piperazindionas han sido ampliamente estudiadas con la idea de comprender los factores que intervienen en la orientación de los cristales orgánicos en estado sólido, que tienen una potencial aplicación en el diseño de materiales con propiedades ópticas no lineales y de superconductividad eléctrica. La formación de enlaces de hidrógeno secuenciales entre amida-amida de 2,5-DKPs adyacentes permite el crecimiento de las estructuras intermoleculares que pueden ser estudiadas y caracterizadas utilizando cristalografía de rayos X y técnicas de RMN, entre otras.<sup>42,43,49</sup>

En la estructura de rayos X de la matriz del ciclo 2,5-piperazindiona (Gly-Gly) no sustituido, se encontró que era una estructura plana y formaba cintas lineales<sup>42</sup> por asociación de dos 2,5-DKPs vecinas, dos enlaces hidrógeno generan la formación de un anillo cíclico de ocho miembros como se muestra en la Figura 3.16. La mayoría de las 2,5-DKPs sustituidas también adoptan la orientación de cinta lineal en el estado sólido.<sup>50</sup>

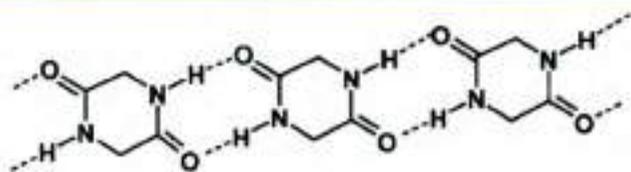


Figura 3.16. Estructura de cinta lineal de las 2,5-DKPs.

Sin embargo, tres 2,5-DKPs: ciclo-(L-His-D-His),<sup>51</sup> ciclo-(D-Ala-L-Ala)<sup>52</sup> y 2,5-diazabicyclo-[2.2.2]octano-3,5-diona quiral,<sup>53</sup> forman una estructura tipo red (Figura 3.17) en la que cada una de las amidas de un 2,5-DKP forma enlaces hidrógeno con cuatro vecinos adyacentes. Además, pueden formar estructuras bidimensionales en capas bien definidas cuando co-cristalizan con otras moléculas.

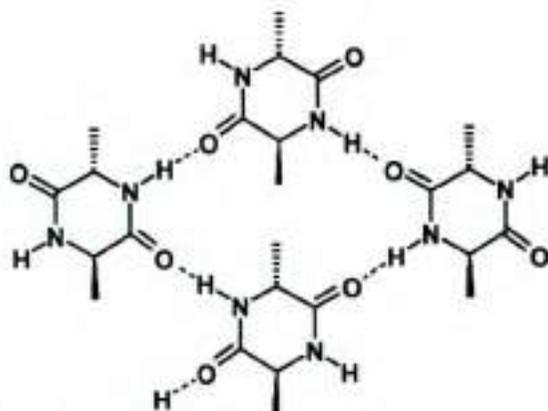


Figura 3.17. Estructura de red de las 2,5-DKPs.

El análisis de las estructuras cristalinas de las 2,5-DKPs revela que los sustituyentes pueden tener una influencia dramática en la forma de empaquetamiento de estas moléculas. Por ejemplo, las sustituidas por grupos ácidos carboxílicos en las posiciones 3 y 6 forman capas,<sup>54</sup> mientras que la sustitución por un ciclo-espiro voluminoso promueve la orientación cinta.

### 3.1.3 Péptidos cíclicos basados en aminoácidos de azúcar

Los aminoácidos obtenidos a partir de azúcares (SAAs) son bloques de construcción que contienen carbohidratos multifuncionales, amino y grupos carboxílicos en un anillo furanosa o piranosa. Los  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -,  $\delta$ -, y  $\epsilon$ -SAAs se han empleado en el diseño y síntesis de peptidomiméticos, inhibidores enzimáticos, oligómeros y polímeros, o para el estudio de conformaciones y estructuras secundarias.<sup>55</sup> Los homooligómeros cíclicos de SAAs, así como moléculas híbridas cíclicas SAA/AA se conocen desde 1994.<sup>56</sup>

Kessler y Von Roedern han sido pioneros en el uso de SAAs como un nuevo tipo de dipéptidos.<sup>56</sup> El compuesto **312** (Figura 3.18) ha sido diseñado como dipéptido isómero de Gly-Ser/Thr en el péptido cíclico **315**. De manera similar, los compuestos piranósicos  $\gamma$ -SAA **313** y  $\beta$ -SAA **314** fueron incorporados en los ciclopéptidos **316** y **317** (Figura 3.18).<sup>57</sup> El análisis conformacional de los péptidos cíclicos **315**, **316** y **317** mediante RMN en combinación con cálculos de distancia y subsecuentes simulaciones dinámicas, muestran que los SAAs **312** y **313** inducen estructuras con giros  $\beta$ , mientras que el SAA **314** induce giro  $\gamma$ . Los anillos de azúcar mantienen una conformación  ${}^4C_1$ .

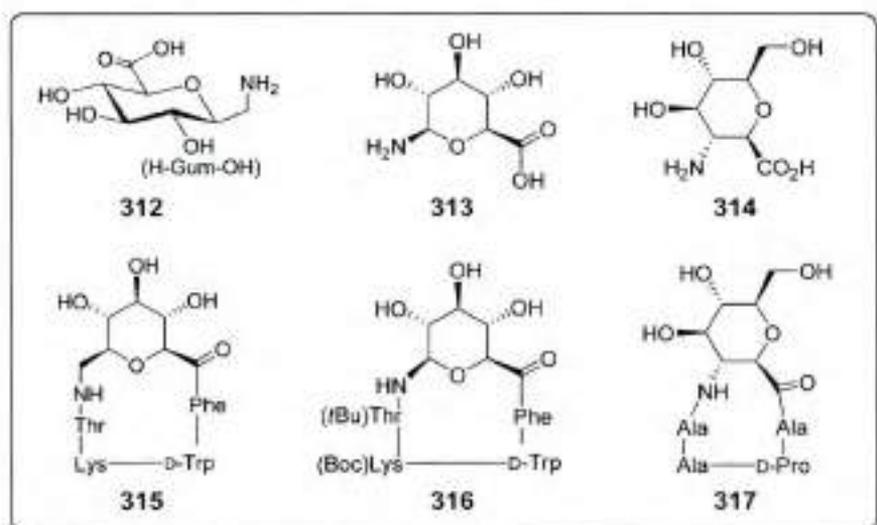


Figura 3.18. Péptidos cíclicos que incorporan SAAs piranósicos.

Kessler también ha empleado SAAs de furanosas para preparar análogos de la somatostatina para luchar contra la resistencia del cáncer a la quimioterapia.<sup>58</sup> Mientras que el grupo de van Boom,<sup>59</sup> paralelamente, describió moléculas cíclicas de SAA/AA derivadas de furanosas (Figura 3.19) a través de una síntesis en fase sólida asistida por una resina, lo que permitió la ciclación de péptidos con liberación concomitante del soporte sólido. La ciclación catalizada por ácido de los péptidos lineales resulta en péptidos cíclicos en 10- 30% de rendimiento para los furanósidos **319-323** (Figura 3.19), los cuales fueron sintetizados por su potencial actividad como inhibidores de integrina, siendo el más prometedor el tetrapéptido cíclico **323**.<sup>60</sup> Un estudio conformacional de los péptidos **319** y **320**, utilizando cálculos de dinámica molecular en combinación con el análisis de RMN, demostró que **318** ( $\epsilon$ -SAA furanósido) presenta un enlace hidrógeno intrarresidual que estabiliza la conformación de giro  $\beta$  en **319**. Por otra parte, el compuesto **320** se mantiene conformacionalmente flexible.<sup>61</sup>

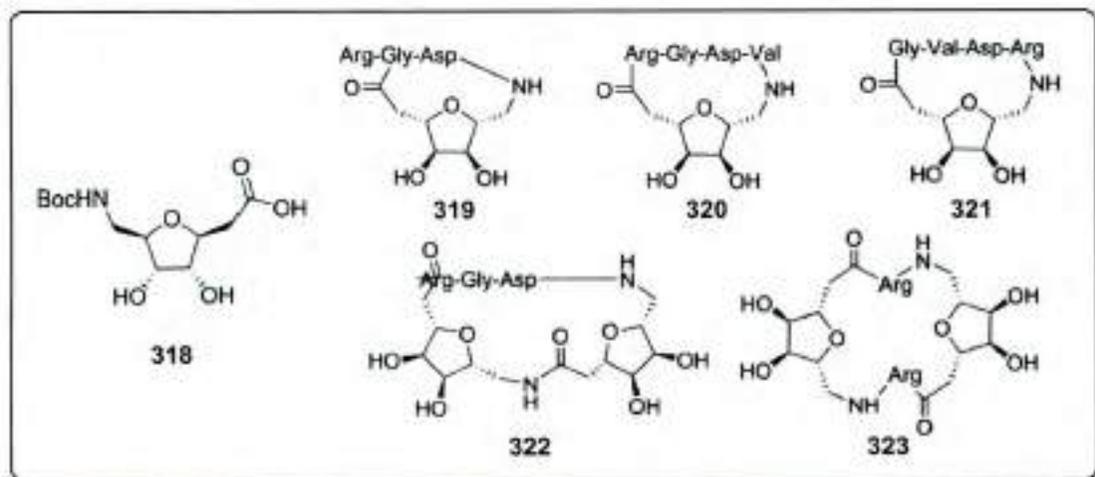


Figura 3.19. Péptidos ciclos incorporando SAAs de furanosas.

Fleet y colaboradores<sup>62</sup> sintetizaron péptidos cíclicos conteniendo aminoácidos derivados de azúcar de cadena abierta. Así, han preparado varios oligómeros cíclicos derivados del 6-amino-6-desoxi-D-galactonato de metilo como una nueva clase de biomaterial, siendo **324** el compuesto clave para la síntesis (Figura 3.20). Han explotado también una macrolactamización intramolecular por hidrogenación, para preparar lactamas macrocíclicas (**327** y **328**, Figura 3.20). Todos estas ciclaciones se obtuvieron

sin evidencia alguna de epimerización.<sup>63</sup> De manera similar, han preparado una variedad de lactamas macrocíclicas polihidroxiladas (325, Figura 3.20).<sup>64</sup>

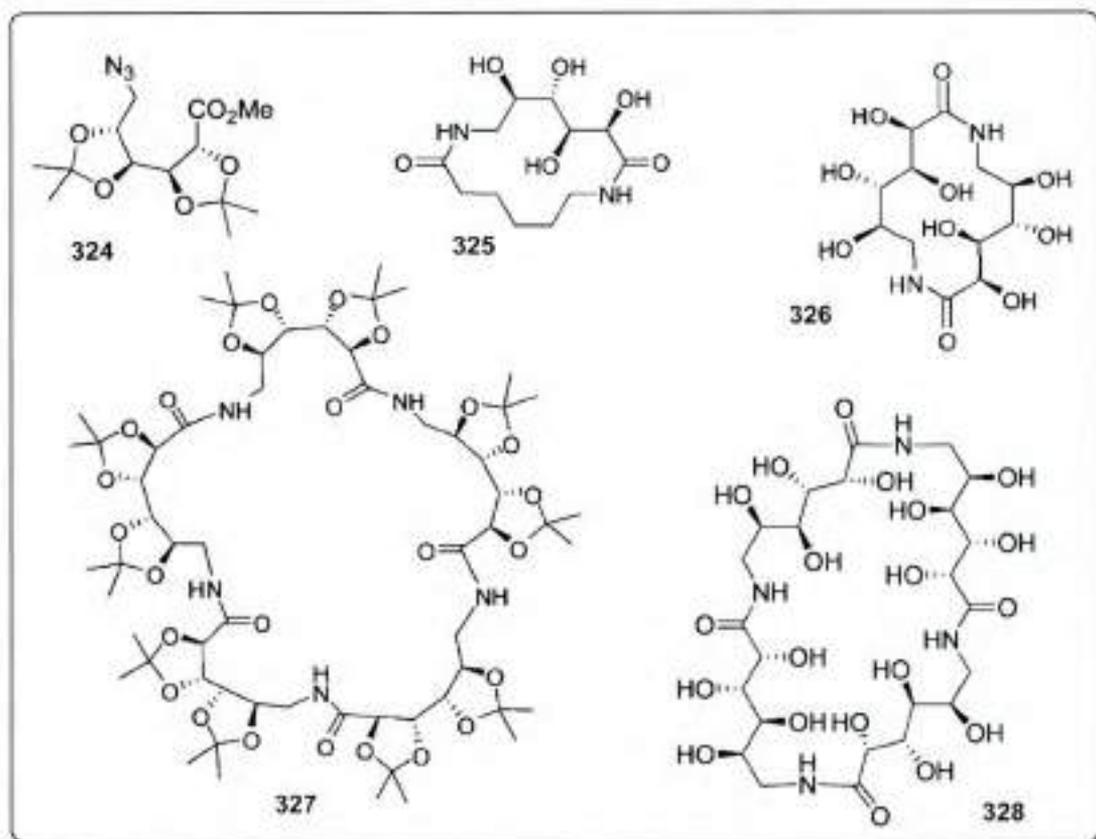


Figura 3.20. Péptidos ciclos incorporando SAAs de cadena abierta.

### 3.1.4 Reacción de Staudinger para la obtención de péptidos

La reacción de Staudinger tiene lugar entre una fosfina y una azida para producir un iminofosforano (Figura 3.21)<sup>65</sup> el cual en presencia de agua se hidroliza espontáneamente para producir una amina primaria y el óxido de fosfina correspondiente. La fosfina y la azida reaccionan entre sí rápidamente en agua a temperatura ambiente pero son esencialmente no reactivas hacia biomoléculas dentro o en la superficie de las células. Por lo tanto, en su forma clásica, la reacción de Staudinger cumple muchos de los criterios requeridos de una reacción quimioselectiva en un entorno celular.

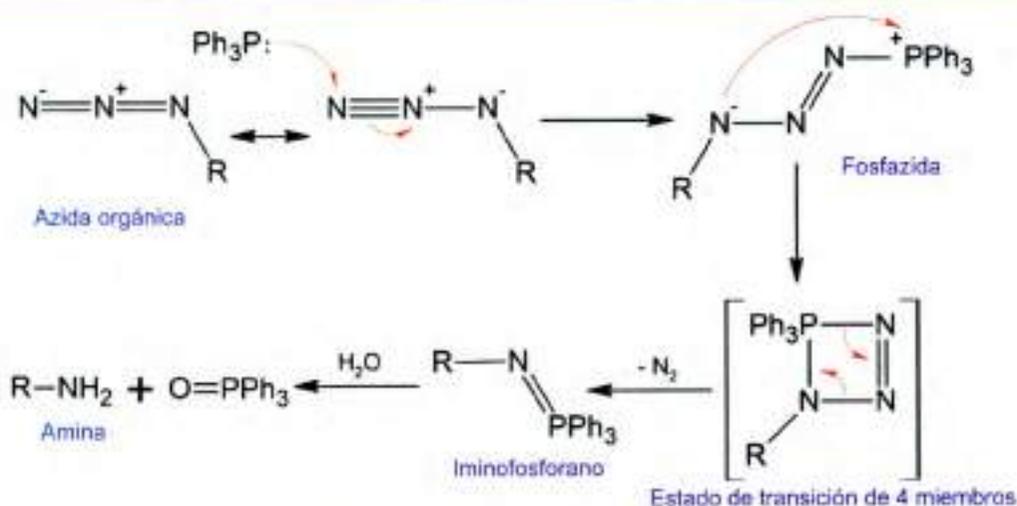


Figura 3.21. Reacción de Staudinger.

La reacción de Staudinger es también capaz de generar un enlace amida entre un grupo azida y un éster (Figura 3.22). Los grupos funcionales que participan en estas transformaciones son mutuamente reactivos y toleran otros numerosos grupos funcionales coexistentes, eliminando así la necesidad del uso de grupos protectores. Estas reacciones quimiosselectivas encuentran diversas aplicaciones en química y biología.<sup>65</sup>

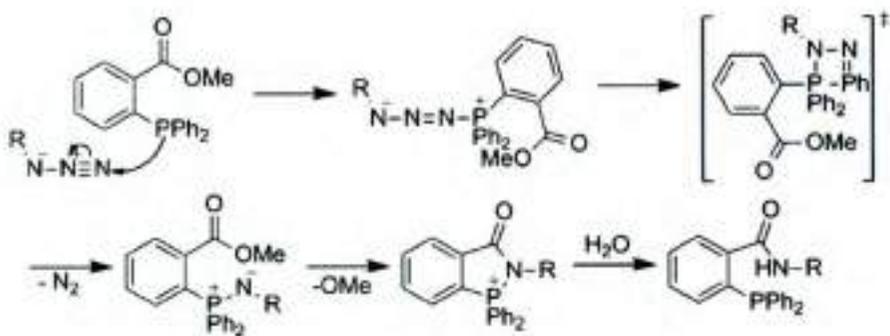


Figura 3.22. Reacción de Staudinger para la formación de un enlace amida.

## **3.2 Objetivos generales y específicos**

---

Se mencionó en la introducción de este capítulo que los péptidos cíclicos derivados de  $\alpha$ -aminoácidos, son una clase de moléculas privilegiadas, muchas de ellas de origen natural, que presentan diversos tipos de actividades y que son particularmente útiles por sus aplicaciones biomédicas. Adicionalmente, los péptidos cíclicos de tamaño grande (ciclos mayores a 8 átomos) se caracterizan por poseer una flexibilidad conformacional restringida, que es impuesta por el propio ciclo. Por ello, han sido objeto de numerosos estudios para determinar sus preferencias conformacionales, sobre la cual tiene una fuerte incidencia la formación de enlaces hidrógeno intramoleculares. Como además esta clase de moléculas pueden interactuar mediante enlaces hidrógeno intermoleculares, son capaces de formar estructuras supramoleculares de variadas morfologías y propiedades.

En vista de la importancia de los péptidos cíclicos se planteó como uno de los objetivos generales del plan de trabajo de esta tesis doctoral, investigar sobre la síntesis de péptidos cíclicos o carbopeptoides basados en aminoácidos de azúcares, y que por ende contendrían una porción hidrato de carbono en su constitución.

Como objetivos específicos, nos enfocamos en el desarrollo de estrategias sintéticas que permitieran obtener carbopeptoides por ciclación de los oligopéptidos lineales sintetizados en el capítulo anterior. Se propuso caracterizar los nuevos péptidos cíclicos que se obtuvieran en base a sus propiedades físicas y espectroscópicas.

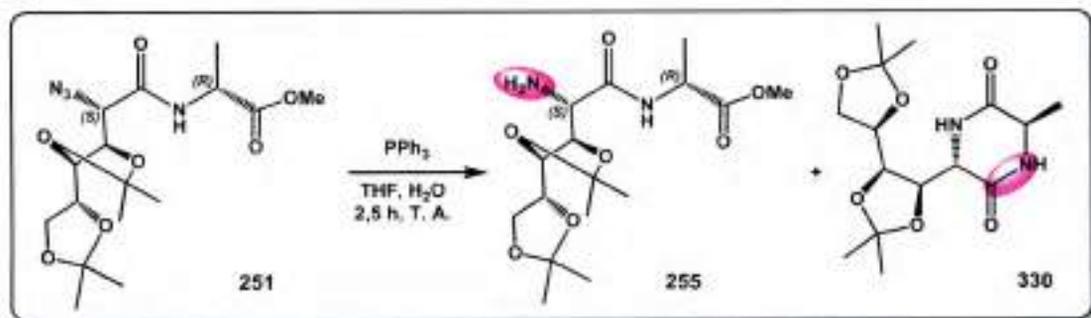
Para el estudio de los nuevos materiales, además de las técnicas convencionales como resonancia magnética nuclear y espectrometría de masa de alta resolución, se propuso utilizar SEM para el análisis de la superficie y si surgían evidencias de la formación de estructuras supramoleculares. Asimismo, se planteó el análisis conformacional de los sistemas cíclicos.

### 3.3 Resultados y Discusión

A partir del precursor dipeptídico **251** presentado en el Capítulo anterior se llevaron a cabo reacciones de ciclación para la obtención de péptidos cíclicos derivados de hidratos de carbono.

#### 3.3.1 Síntesis de carbopeptoides cíclicos

En la sección 2.3.2.1a se describió la síntesis de **251**, como precursor de un dipéptido. Se planteó la reducción del grupo azida de **251** por reacción con  $\text{PPh}_3$  (Staudinger) o por hidrogenación. Ambas reacciones dieron la amina-dipéptido (**255**) esperada junto a subproductos mayoritarios.

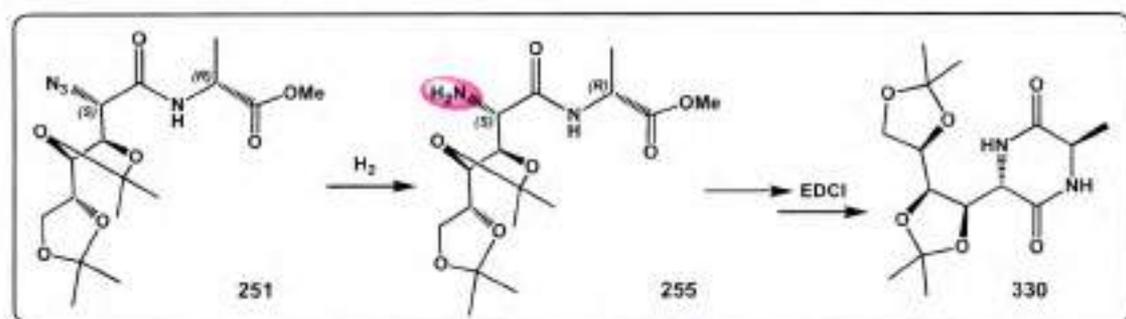


Esquema 3.1. Obtención del dipéptido cíclico **330**.

En la conversión del grupo azida en amina con  $\text{PPh}_3$ , se empleó THF como solvente con 50 equivalentes de agua. Luego de 2,5 h de reacción a temperatura ambiente se obtuvo la amina **255** y el ciclopéptido **330** con rendimientos del 10% y del 86%, respectivamente (Esquema 3.1). Los productos fueron purificados por columna cromatográfica obteniéndose el producto **330** con un grado de pureza del 50%, la impureza fue  $\text{O=PPh}_3$ .

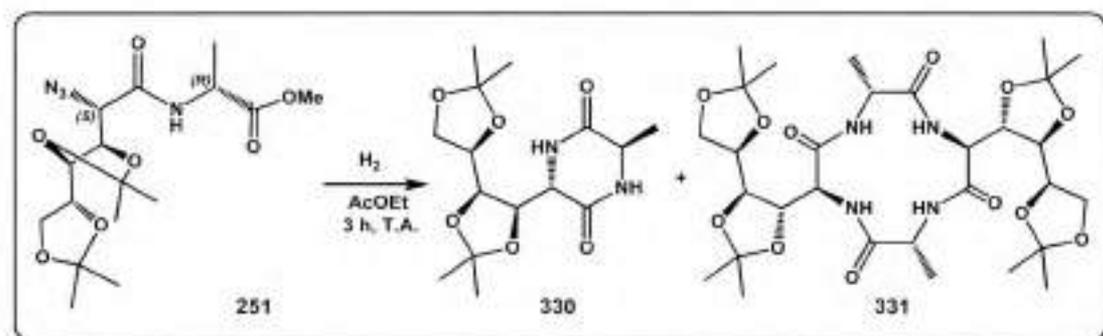
Con el fin de obtener el ciclo en un porcentaje mayor de pureza se planteó una segunda estrategia formada por tres pasos sintéticos: la hidrogenación del grupo azida del dipéptido de configuración alternada **251** para obtener la amina **255**, una posterior

desprotección del grupo ácido y finalmente una ciclación vía amidación directa para la obtención del dipéptido cíclico **330** (Esquema 3.2).



Esquema 3.2. Estrategia sintética para la obtención del dipéptido cíclico **330**.

La hidrogenación del grupo azida del dipéptido **251** se llevó a cabo en las mismas condiciones implementadas en la sección 2.3.2.1a, con  $H_2$  a 3 atmósferas, con Pd/C como catalizador y EtOAc como solvente, en una concentración 0,1M. Luego de 3 h de reacción a temperatura ambiente se obtuvo la conversión completa. Sin embargo, en estas condiciones de hidrogenólisis, se obtuvo sólo un rendimiento del 3% de la amina esperada **255**, obteniéndose además el dipéptido cíclico **330** (22%) y, como producto principal, el tetrapéptido cíclico **331**, como un sólido blanco, en un 56% de rendimiento (Esquema 3.3). La purificación se realizó por cromatografía en columna. Los productos cíclicos se aislaron en un alto grado de pureza.



Esquema 3.3. Obtención del tetrapéptido cíclico **331**.

A continuación se muestran los resultados más relevantes que dieron la información necesaria para la elucidación de estas estructuras y caracterización de sus propiedades fisicoquímicas.

### 3.3.2 Propiedades fisicoquímicas del dipéptido cíclico

En el espectro RMN-<sup>1</sup>H (Figura 3.23) del carbopeptido cíclico **330**, la señal que confirmaba la ciclación fue la aparición del protón del NH de la amida y la desaparición de la señal del OMe. Se observaba también el corrimiento a campos más bajos de los hidrógenos del H-2 de la alanina y el H-2', vecinos a amida y que pasaban a formar parte del anillo.

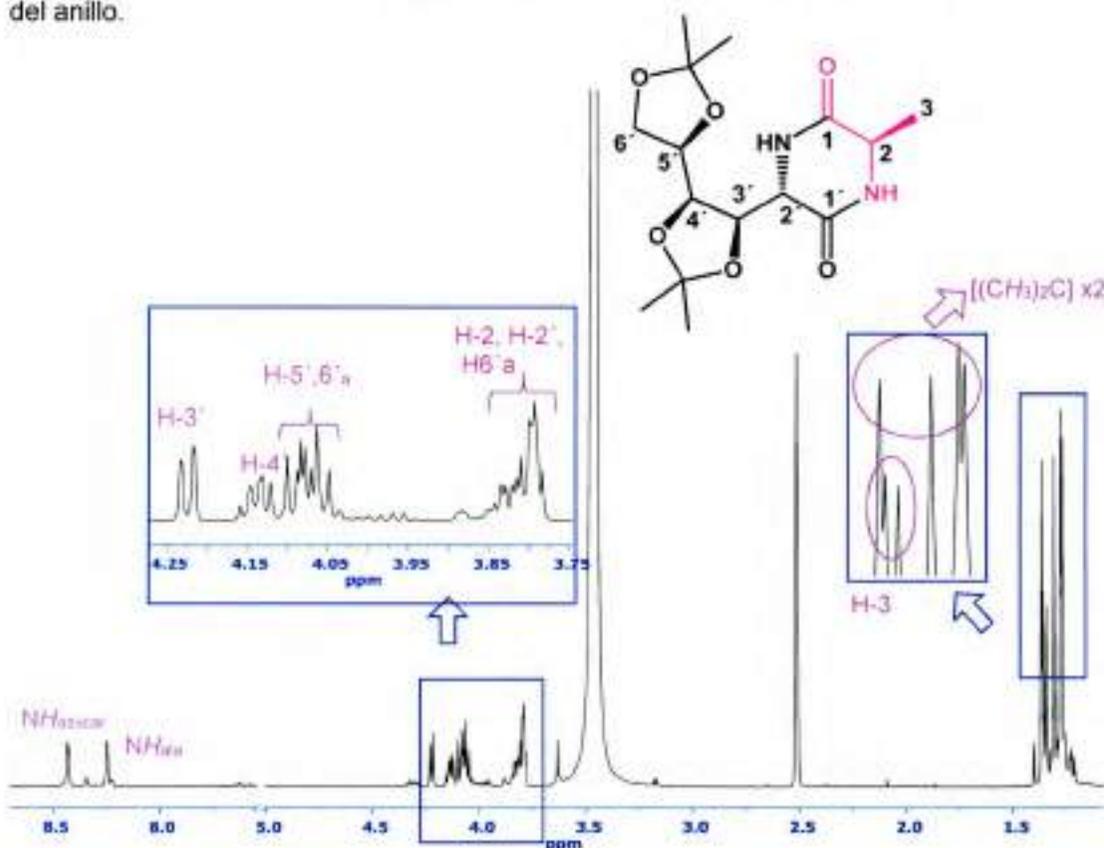


Figura 3.23. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (500 MHz) del producto de ciclación **330** (DMSO-*d*<sub>6</sub>).

En el espectro RMN-<sup>13</sup>C del producto de ciclación **330** (Figura 3.24) se observaba a campos bajos las señales de los dos carbonos de amida a 165,2 y 169,6 ppm. Los

carbonos cuaternarios de los grupos isopropilidén, aparecían a 109,9 y 109,3 ppm. Todas las demás señales estaban de acuerdo con la estructura propuesta.

Para estimar la conformación de **330** se realizó una minimización de energía por modelado molecular y se confirmó la conformación obtenida en base a parámetros de la espectroscopia de RMN (constantes de acoplamiento  $J$  del NH con el H vecino (H- $\alpha$ ) y  $J$  de los H vecinos de la cadena lateral) y también se tomaron en cuenta los contactos NOE del espectro NOESY.

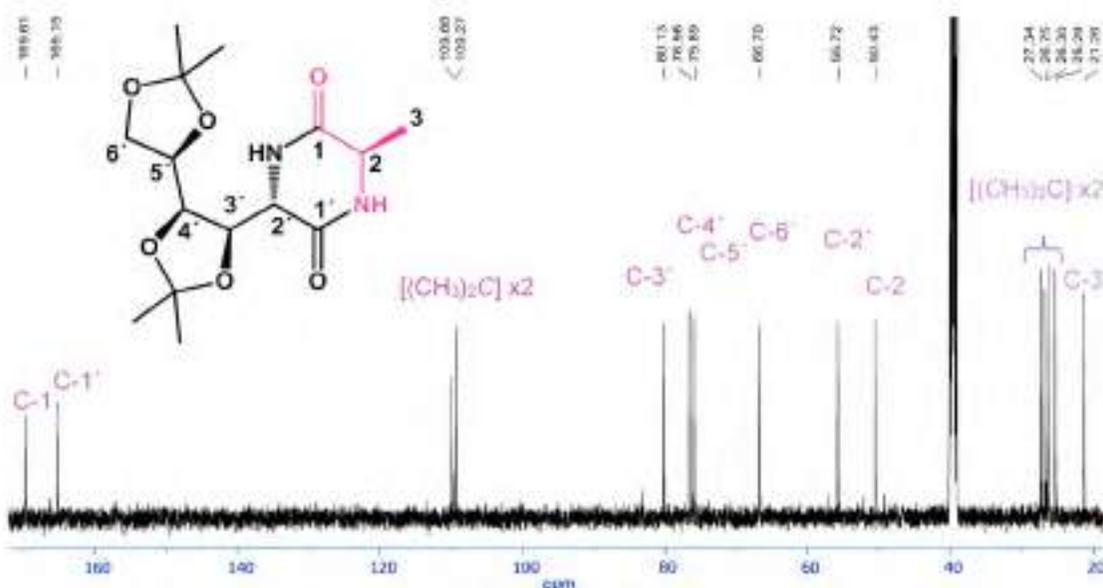


Figura 3.24. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (125,8 MHz) del producto de ciclación **330** ( $\text{DMSO}-d_6$ ).

La minimización de energía se llevó a cabo usando el método semiempírico AM1 (implementado en HyperChem) y la estructura resultante se refinó mediante una minimización por mecánica cuántica con el programa Gauss View 3.07 (con la base 6-31G\*\*). La conformación de mínima energía, que se presenta en la Figura 3.25, muestra que, como era de esperar, los enlaces amidas son *cis*, lo que provee la planaridad al anillo de 6 miembros, con una ligera distorsión hacia una forma silla que permite ubicar a los dos sustituyentes voluminosos (el Me de Ala y la cadena de azúcar) en posiciones *quasi*-ecuatoriales. Los valores pequeños de  $J$  (2,2 y 2,6 Hz) entre el NH y el H vecino (H- $\alpha$ ) indican una orientación *gauche* entre los mismos y confirman la configuración *cis* de la amida.

En el espectro RMN NOESY (Figura 3.26) se observaban picos de entrecruzamiento H2'-H3', H3'-H4' y NH-H3', indicativos de la cercanía de los H de cada par. Adicionalmente, el valor de  $J_{4,5}$  ( $< 1$  Hz) indica una relación *gauche* entre H4 y H5, como se muestra en el conformero de menor energía. En esta estructura, la distancia entre el H del NH del azúcar y el O-3' (2.41 Å) sugiere la estabilización de la molécula mediante un enlace hidrógeno.

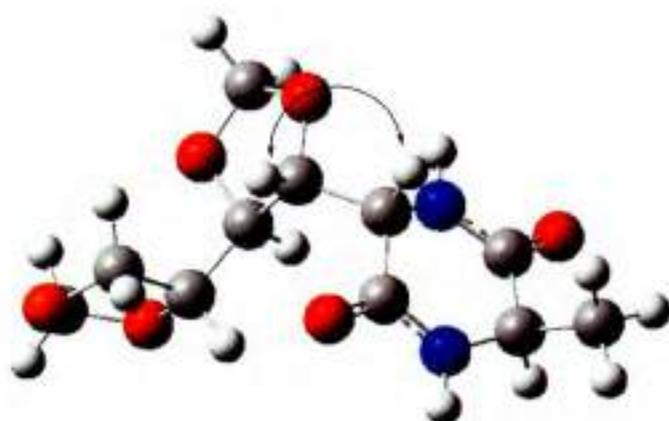


Figura 3.25. Estructura de mínima energía para el dipéptido cíclico 330.

En el Capítulo 6 (sección experimental) se presenta la caracterización espectroscópica completa que se realizó sobre la estructura del dipéptido cíclico 330, en donde se incluyen espectros bidimensionales: COSY, HSCQ y HMBC.

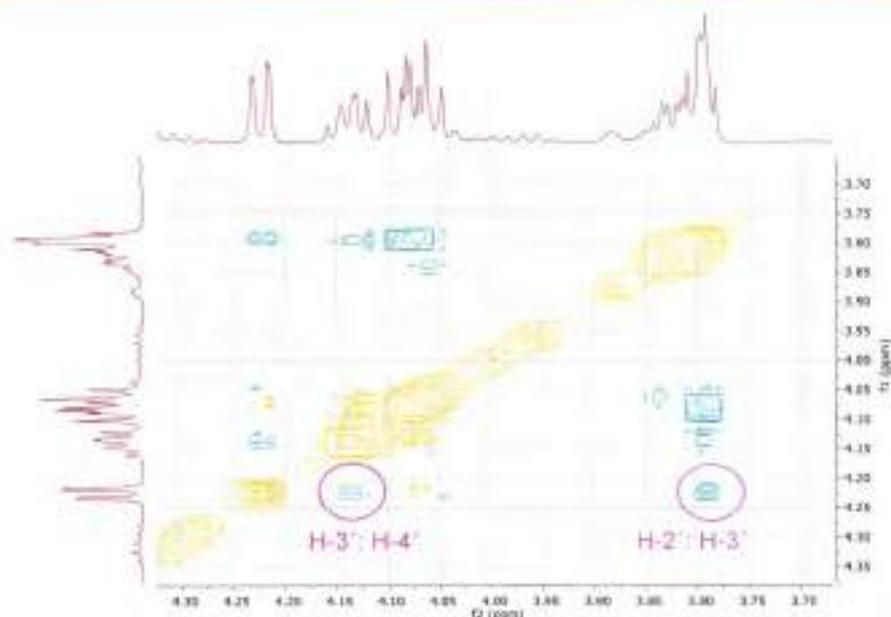
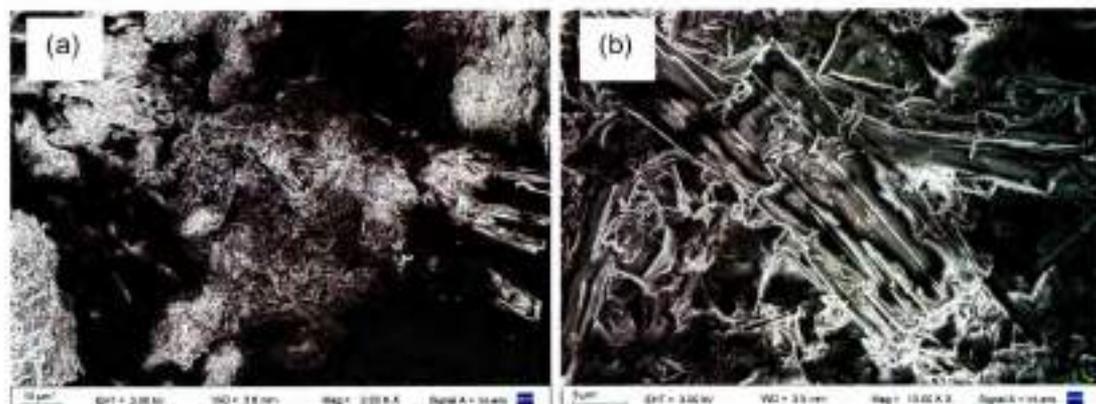
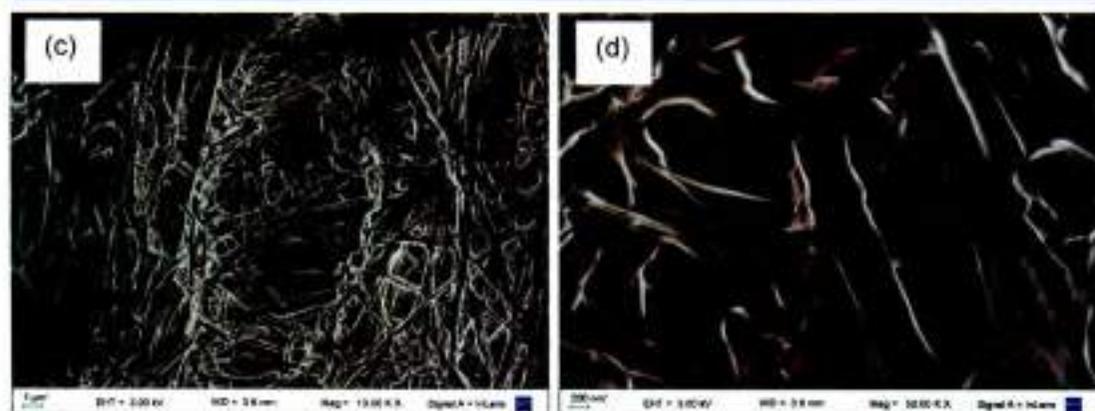


Figura 3.26. Espectro de RMN-NOESY (125,8 MHz) del producto de ciclación **330** (DMSO).

Se obtuvieron imágenes SEM del sólido del dipéptido cíclico **330** (Figura 3.27). En la figura a se observan agregados. A mayor resolución (figuras b-d) se presentan imágenes acordes con estructuras supramoleculares, las que podrían ser resultado de la formación de cintas lineales por interacciones moleculares mediante enlaces hidrógeno entre una 2,5-DKP con dos vecinas, estando esto de acuerdo con bibliografía. (ver secciones 3.1.2.3)





**Figura 3.27.** Imágenes obtenidas por SEM para el dipéptido cíclico 330. a) Imagen obtenida con un lente de 2.00 K. b) Imagen de las estructuras lineales tipo cinta. c) Imagen de las estructuras tubulares con un lente de 10.00K. d) Imagen de las estructuras tubulares con un lente de 50.00K.

### 3.3.3 Propiedades fisicoquímicas del tetrapéptido cíclico

En el espectro RMN-<sup>1</sup>H del tetrapéptido cíclico **331** (Figura 3.28) el número de señales observadas era la mitad del total esperado, lo que indica una estructura con simetría C<sub>2</sub>. La señal más importante que daba lugar a la comprobación de la reacción de amidación ocurrida es la desaparición de las señales de los hidrógenos del resto OMe. Se observaba en el espectro el corrimiento de los hidrógenos H-2 y H-2', este corrimiento era menor en comparación al sufrido en el dipéptido cíclico **330**, debido a que el mayor tamaño del anillo del ciclo **331** le confiere mayor flexibilidad y se asemeja más al péptido lineal. La señal del protón de la amida de la alanina observada a campos bajos (8,2 ppm) sumado a la señal del NH del residuo derivado de azúcar (~ 8,3 ppm) corresponderían a un giro-β tipo II.<sup>67</sup> Los datos obtenidos por RMN están de acuerdo con lo presentado en la sección 3.1.2.2 donde secuencias heteroquirales (L-D) o (D-L) favorecen la formación de giros β de tipo II y II'.

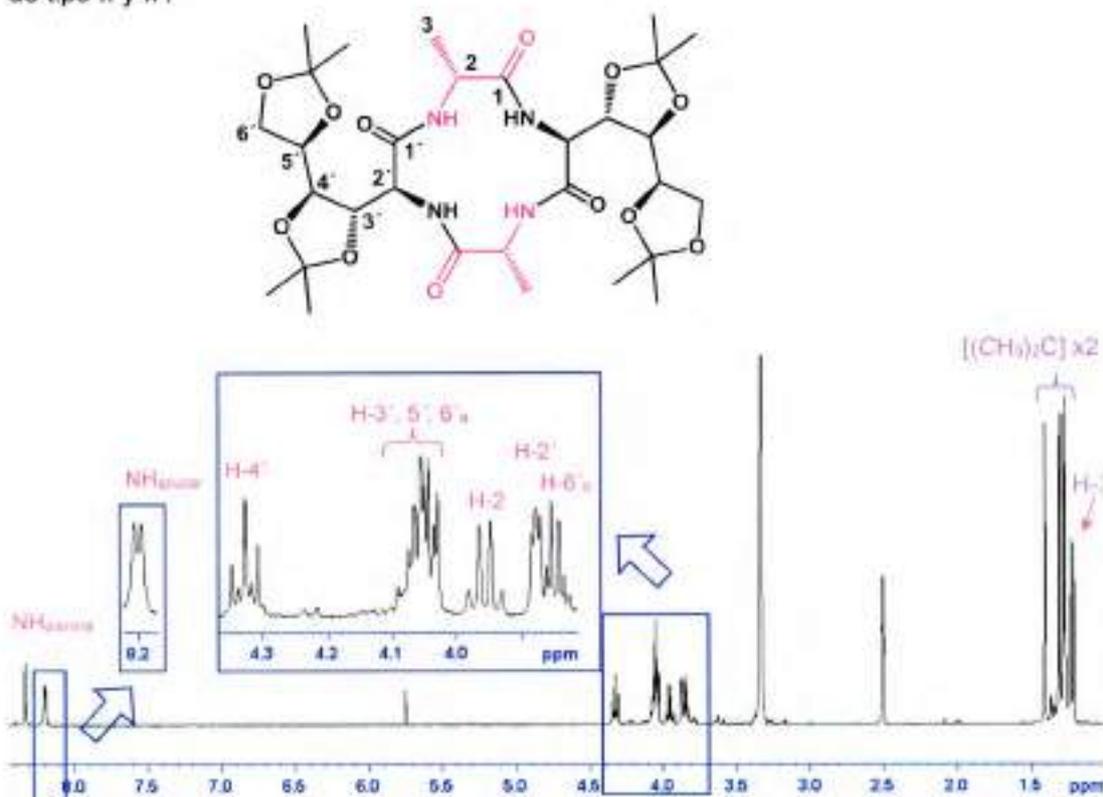


Figura 3.28. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) del producto de ciclación **331** (DMSO-d<sub>6</sub>).

En el espectro RMN- $^{13}\text{C}$  del tetrapéptido cíclico **331** (Figura 3.29) se advertía nuevamente la conformación con simetría  $\text{C}_2$  de la molécula, por lo cual las señales aparecían simplificadas. Se observaban a campos bajos, las señales de los carbonos de amida a 170,0 ppm y 166,5 ppm, y las de los carbonos cuaternarios del grupo isopropilideno aparecen a 109,60 y 109,57 ppm. Luego se detectaban las 4 señales de los C-unidos a oxígeno, seguidas por las de los C unidos a nitrógeno (57,4 y 49,5 ppm).

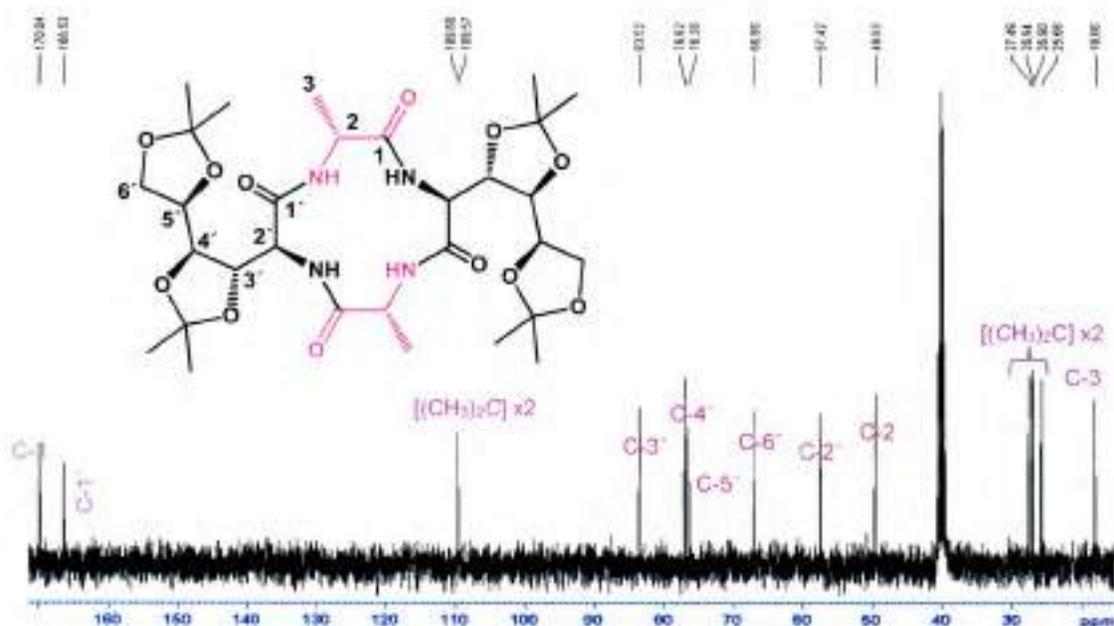


Figura 3.29. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz) del producto de ciclación **331** ( $\text{DMSO}-d_6$ ).

En el espectro RMN NOESY (Figura 3.26 ) se observaban picos de entrecruzamiento  $\text{NH}_{\text{azúcar}}\text{-H}2'$ ,  $\text{NH}_{\text{azúcar}}\text{-H}3'$ ,  $\text{NH}_{\text{alanina}}\text{-H}2$ ,  $\text{NH}_{\text{alanina}}\text{-H}3$ ,  $\text{H}2'\text{-H}4'$  y  $\text{H}4'\text{-H}6'\text{b}$ , indicativos de la cercanía de los H de cada par.

En el Capítulo 6 (sección experimental) se presenta la caracterización espectroscópica completa que se realizó sobre el tetrapéptido cíclico **331**, entre las cuales se incluyen espectros bidimensionales: COSY, HSCQ y HMBC.

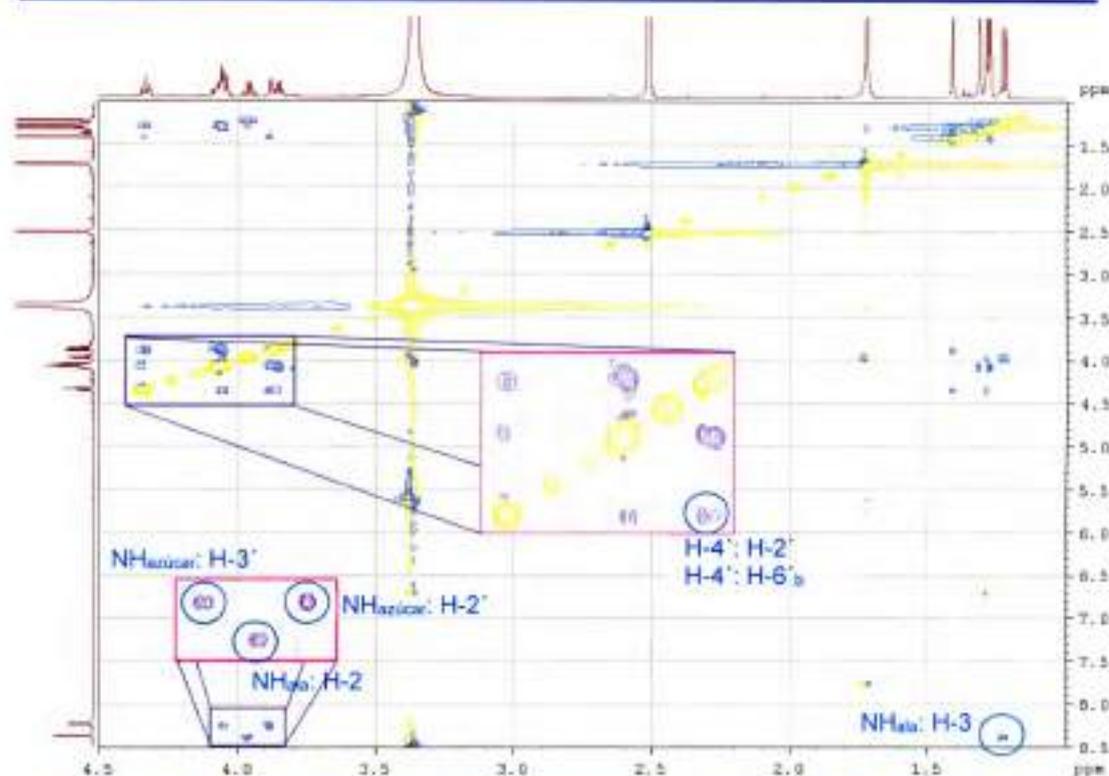
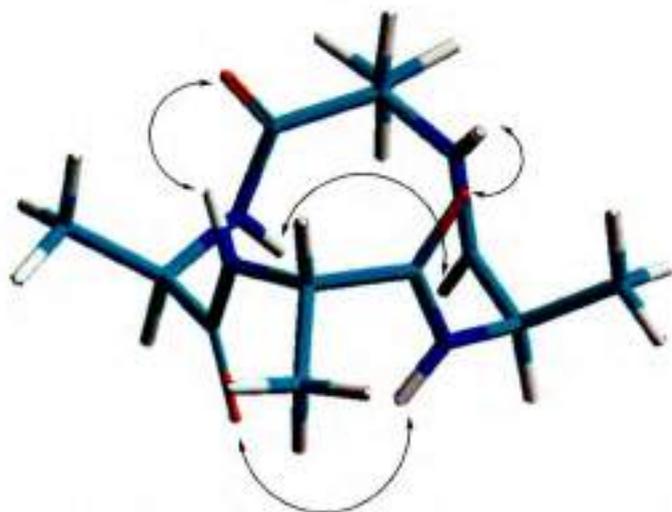


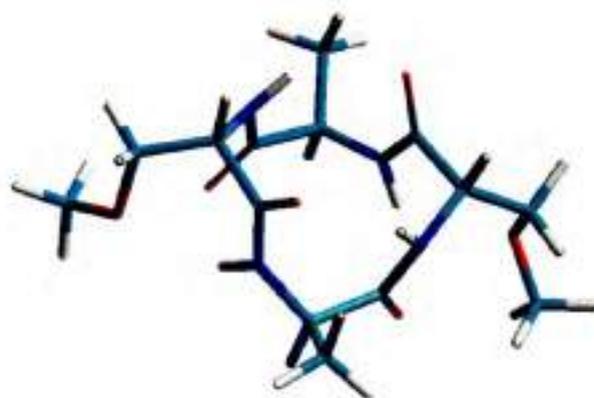
Figura 3.30. Espectro de RMN-NOESY (125,8 MHz) del producto de ciclación **331** (DMSO- $d_6$ ).

Se realizó la minimización de energía para el tetrapéptido cíclico de manera análoga a la empleada para **330**. Se utilizó el método semiempírico AM1 y la estructura resultante se refinó mediante una minimización por mecánica cuántica con el programa Gauss View 3.07 (con la base 6-31G\*\*). El cálculo se realizó primeramente para el ciclo-(D-Ala-L-Ala)<sub>2</sub>, estructuralmente más sencillo, pero con el mismo número e idéntica disposición de átomos del anillo (Figura 3.31). La estructura tridimensional del tetrapéptido ciclo-(D-Ala-L-Ala)<sub>2</sub> calculada muestra que todos los enlaces peptídicos son *trans* para el conformero más estable, que era el tttt-dudu (esto está de acuerdo con datos de la literatura presentados en la sección 3.1.2.2a-).



**Figura 3.31.** Conformación del ciclo del tetrapéptido y posibles enlaces H involucrados.

Luego se agregó un grupo OMe al grupo metilo de Ala alternadas, para imitar la cadena del azúcar y tener un modelo más cercano al del tetrapéptido cíclico **331**. La estructura de este ciclo (Figura 3.32) era prácticamente coincidente con la del ciclo (D-Ala-L-Ala)<sub>2</sub>. Dicha estructura mostraba una intrincada red de enlaces Hidrógeno intramoleculares de carbonilos y NH de amida (en la figura se señalan algunos) y además aparecen dos enlaces Hidrógeno adicionales entre el grupo OMe y NH de amida.



**Figura 3.32.** Conformación del ciclo del tetrapéptido con dos grupos OMe para simular la cadena del azúcar.

Como paso siguiente, se aplicó el modelo anterior al tetrapéptido cíclico **331**, reemplazando el grupo OMe por la cadena de azúcar sustituida con dos anillos acetálicos. Para simplicidad en el cálculo se reemplazaron los grupos metilo del isopropilidén acetal por hidrógenos (anillos formilidén). Los valores pequeños de las constantes de acoplamiento entre los NH de amida y los H- $\alpha$  pequeñas están de acuerdo con una disposición *gauche* de esos protones, consistentes con una configuración toda *trans* para los enlaces amida. Los valores de  $J_{2,3'}$  (1,7 Hz),  $J_{3,4'}$  (7,7 Hz) y  $J_{4,5'}$  (7,7 Hz), indican una relación de H-3' *syn* con H-2' y *anti* con H-4', que a su vez es *anti* con H-5', como se muestra en la Figura 3.33. Asimismo, las interacciones NOE observadas y señaladas en la figura, como las detectadas entre H-4' con H-2' y con H-6'b, confirman experimentalmente la conformación del compuesto **331** determinada por el cálculo. Estos datos y en particular la posible formación de anillos de 7-miembros mediante enlaces Hidrógeno (señalados en la Figura 3.32) sugieren que el anillo de **331** contiene giros- $\beta$  tipo II.<sup>67</sup> Estos resultados están de acuerdo con lo explicado en la sección 3.1.2.2, donde se mostraba que las secuencias heteroquirales (L-D) o (D-L) favorecen la formación de giros  $\beta$  de tipo II y II'.

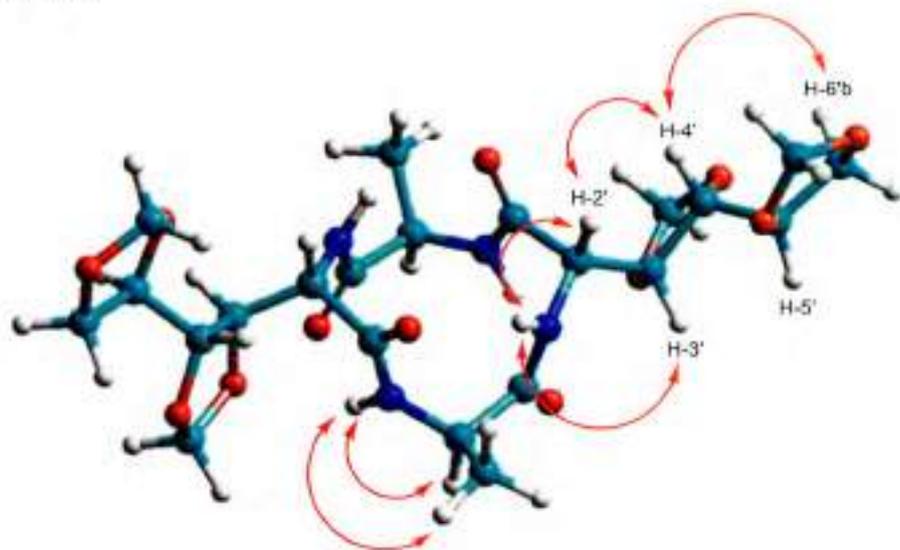
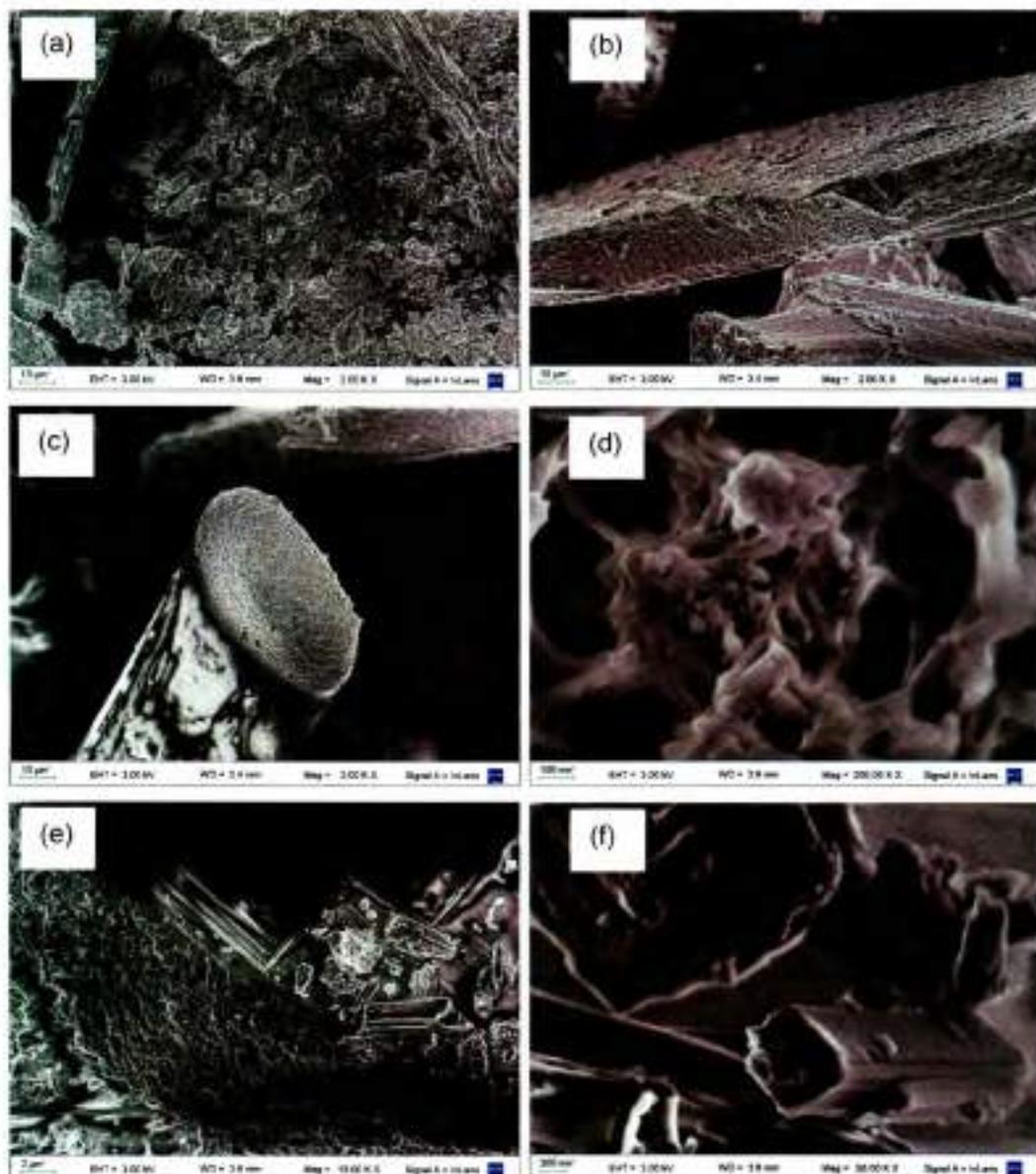


Figura 3.33. Conformación de la cadena del azúcar e interacciones NOE observadas experimentalmente en la Figura 3.31.

A continuación se muestran las imágenes obtenidas por SEM para el tetrapéptido cíclico **331** (Figura 3.34). Las distintas morfologías observadas sugieren la formación de

estructuras supramoleculares que difieren considerablemente de las del dipéptido cíclico 330. Se pudo ver la formación de materiales altamente porosos (Figura 3.35b, c y d), además de observarse la formación de materiales condensados (Figura 3.35e y f).

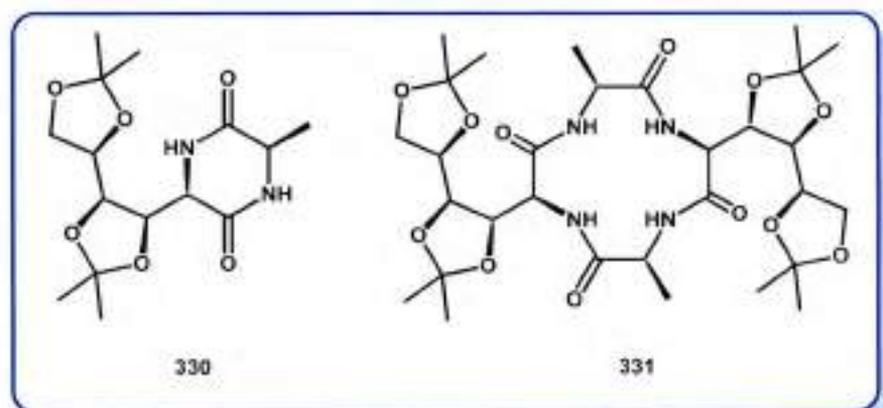


**Figura 3.34.** Imágenes obtenidas por SEM para el tetrapéptido cíclico 331. a) Imagen obtenida con un lente de 2.00 K. b) Imagen de una estructura porosa obtenida con un lente de 2.00 K. c y d) Imagen de las estructuras con alto grado de porosidad (lente de 2.00K y 200.00K). e) Imagen de las estructuras porosas y condensadas con un lente de 10.00K. f) Imagen de las estructuras condensadas con un lente de 50.00K.

### 3.4 Conclusiones

Motivados por la química de los carbopeptoides cíclicos y por los trabajos que enfatizan sus singulares capacidades y aplicaciones, se propuso en esta etapa del trabajo de Tesis llevar adelante la síntesis de ciclopéptidos derivados de hidratos de carbono.

Se desarrolló una metodología de síntesis para obtener el dipéptido cíclico de configuración alternada **330** con muy buenos rendimientos. Durante el desarrollo de la metodología de síntesis también se obtuvo el tetrapéptido cíclico de configuración alternada **331**, compuesto que presentó simetría  $C_2$ . Este compuesto contiene un núcleo quiral formado por 12 átomos y dos cadenas laterales, también quirales, provenientes de un hidrato de carbono.



Los compuestos sintetizados se caracterizaron principalmente mediante técnicas de RMN y EM-AR. Se realizaron estudios computacionales para determinar las estructuras de mínima energía, siendo estas corroboradas por espectroscopia de RMN. Además, mediante la técnica SEM, se mostraron las estructuras superficiales que presentaban los compuestos cíclicos. Asimismo, en el desarrollo de esta parte del trabajo de tesis se pudo aplicar una técnica de ciclación por hidrogenación con Pd.

De esta manera, se amplió el conocimiento sobre carbopeptoides cíclicos derivados de azúcares. Esta metodología permite, a través del cambio de un aminoácido comercial, preparar toda una familia de oligopéptidos cíclicos derivados de hidratos de carbono.

### 3.5 Bibliografía

- 1 Khan, M.; Eguchi, M. "Synthesis of Peptides Incorporating  $\beta$ -Turn Inducers and Mimetics" in Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry, Eds. Murray, **2003**, Vol. E 22c, 695-719.
- 2 Venkatachalam, C. M. *Biopolymers* **1968**, *6*, 1425-1436.
- 3 Kabsch, W.; Sander, C. *Biopolymers* **1983**, *22*, 2577-2637.
- 4 (a) Chon, K. C. *Anal. Biochem.* **2000**, *286*, 1-16.  
(b) Rosenstroem, H.; Skoeld, C.; Plonffe, B.; Beandry, H.; Lindeberg, G.; Botros, M.; Nyberg, F.; Wolf, G.; Karlem, A.; Gallo-Payet, N.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4009-4024.
- 5 Para clasificaciones detalladas de los tipos de giros- $\beta$ , ver:  
(a) Rose, G. D.; Gierasch, L. M.; Smith, J. A. *Adv. Protein Chem.* **1985**, *37*, 1-109.  
(b) Wilmot, C. M.; Thornton J. M. *Prot. Engineer.* **1990**, *3*, 479-493.  
(c) Ball, J. B.; Hughes, R. A.; Alewood, P. F.; Andrews, P. R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3467-3478.  
(d) Rotondi, K. S.; Gierash, L. M. *Biopolymers (Pept. Sci.)* **2006**, *84*, 13-22.
- 6 Para péptidos miméticos de giros- $\beta$ , ver:  
(a) Oishi, S. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1416-1424.  
(b) Cheng, Y. J.; Christianson, L. A.; Stanger, H. E.; Powell, D. R.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10555-10556.  
(c) Cheng, Y. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3995-4004.  
(d) Diaz, H.; Espina, J. R.; Nelly, J. W., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8316-8318.  
(e) Diaz, H.; Tsang, K. Y.; Choo, D.; Espina, J. R.; Nelly, J. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3790-3791.  
(f) Gardner, R. R.; Liang, G. B.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1806-1816.  
(g) Nagai, U.; Sato, K., *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 647-650.
- 7 Hruby, V. J.; A-Obeldi, F.; Kazmierski, W. *Biochem. J.* **1990**, *268*, 249-262.
- 8 (a) Müller, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2767-2769.  
(b) Bach, A. C. II; Espina, J. R.; Jackson, S. A.; Stouten, P. F. W.; Duke, J. L.; Shaker, A. M.; DeGrado, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 293-294.
- 9 (a) Albericio, F. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 211-221.  
(b) Alsina, J.; Rabanal, F.; Giralt, E.; Albericio, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9633-9636.
- 10 Conden, R. J.; Gordon, A. H.; Martin, A. J. P.; Syngé, R. D. M. *J. Biochem.* **1947**, *41*, 596-602.
- 11 (a) Schwyzer, R.; Sieber, P. *Helv. Chim. Acta* **1957**, *40*, 624-626.  
(b) Schwyzer, R.; Sieber, P. *Helv. Chim. Acta* **1958**, *41*, 2186-2190.
- 12 (a) Linde Y.; Ovadia O.; Safrai, E.; Xiang, Z.; Portillo, F. P.; Shalev, D. E.; Haskell-Luevano, C.; Hoffman, A.; Gilon, C. *Biopolymers* **2008**, *90*, 671-682.  
(b) Hanessian, S.; McNaughton-Smith, G.; Lombart, H. G.; Lubell, W. D. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 12789.  
(c) Burgess, K. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 826.  
(d) Rose, G. D.; Gierasch, L. M.; Smith, J. A. "Advances in Protein Chemistry"; Anfinsen, C. B.; Edsall, J. T.; Richards, F. M. Eds. Academic: Orlando, FL **1985**; *37*, 1-109.

- (e) Giannis, A.; Kolter, T. *Angew. Chem.* **1993**, *32*, 1244-1267.  
(f) Hruby, V. J. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2002**, *1*, 847-858.  
(g) Suat Kee, K.; Jois, S. D. S. *Curr. Pharm. Des.* **2003**, *9*, 1209-1224.
- 13 Nubbemeyer, U. *Top. Curr. Chem.* **2001**, *216*, 125-196.  
14 Rovero, P.; Kates, S. A.; Albericio, F.; "In Solid-Phase Synthesis. A Practical Guide", Eds.; Marcel Dekker, (New York, USA) **2000**, 331-364.  
15 Zhang, W.; Taylor, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2173-2176.  
16 (a) Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 512-523.  
(b) Kessler, H. *Trends in Drug Research*, Ed. Elsevier, Amsterdam **1990**, 73-84.  
(c) Schmidt, R.; Neubert, K. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1991**, *37*, 502-507.  
(d) Davies, J. S. J. *Pept. Sci.* **2003**, *9*, 471-501.  
(e) Li, P.; Roller, P. P.; Xu, J. *Curr. Org. Chem.* **2002**, *6*, 411-440.
- 17 Gilon, C.; Mang, C.; Lohof, A.; Friedler, A.; Kessler, H. "Synthesis of Cyclic Peptides" in Houben-Weyl Methods of Organic Chemistry, Eds. Murray, **2003**, Vol. E 22c, 461-542.  
18 (a) Kessler, H.; Krämer, P.; Krack, G. *Isr. J. Chem.* **1980**, *20*, 188-195.  
(b) ten Brink, H. T.; Rijkers D. T. S.; Liskamp R. M. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1817-1824.
- 19 (a) Closse, A.; Huguenin, R. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 533-545.  
(b) Bernardi, E.; Fauchere, J. L.; Atassi, G.; Viallefont, P.; Lazaro, R. *Peptides* **1993**, *14*, 1091-1093.  
(c) Shen, J.; Woodward, R.; Kedenburg, J. P.; Liu, X.; Chen, M.; Fang, L.; Sun, D.; Wang, P. G.; *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7417-7427.  
(d) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Coughlan, J.; Kaiser, S. M.; Jacobs, C. M.; Jones, A.; Ruehmann, A.; Turner, J. Y.; Smythe, M. L. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1386-1395.
- 20 (a) Morita, H.; Kayashita, T.; Kobata, H.; Gonda, A.; Takeya, K.; Itokawa, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6797-6804.  
(b) Morita, H.; Nagashima, S.; Takeya, K.; Itokawa, H.; Itaka, Y. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1121-1132.  
(c) Morita, H.; Kayashita, T.; Kobata, H.; Gonda, A.; Takeya, K.; Yamada K. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 6003-6014;  
(d) Sonnet, P.; da Nascimento, S.; Marty, D.; Franceschini, N.; Guillon, J.; Brion, J. D.; Rochette, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3293-3296.
- 21 Tosso, R. D.; Zamora, M. A.; Suvire, F. D.; Enriz, R. D. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 10818-10825  
22 (a) Loiseau, N.; Gomis, J. M.; Santolini, J.; Delaforge, M.; Andre, F. *Biopolymers* **2003**, *69*, 363-385.  
(b) Che, Y.; Marshall, G. R. *J. Med. Chem.* **2005**, *49*, 111-124  
23 Pinet, E.; Neumann, J. M.; Dahse, I.; Girault, G.; Andre, F. *Biopolymers* **1995**, *36*, 135-152.  
24 (a) Kessler, H.; Bermel, W.; Friedrich, A.; Krack, G.; Hull, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6297-6304.  
(b) Matter, H.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3347-3359.  
(c) Morita, H.; Kayashita, T.; Takeya, K.; Itokawa, H.; Shiro, M. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12539-12548.
- 25 (a) Klose, J.; Ehrlich, A.; Bienert, M. *Lett. Pept. Sci.* **1998**, *5*, 129-131.  
(b) El Haddadi, M.; Cavellier, F.; Vives, E.; Azmani, A.; Verducci, J.; Martinez, J. *J. Pept. Sci.* **2000**, *6*, 560-570.

- (c) Besser, D.; Olender, R.; Rosenfeld, R.; Arad, O.; Reissmann, S. *J. Pept. Res.* **2000**, *56*, 337-345.
- 26 Heller, M.; Sukopp, M.; Tsomaia, N.; John, M.; Mierke, D. F.; Reif, B.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13806-13814.
- 27 Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893-930.
- 28 Walton, J. D. *Proc Natl Acad Sci USA* **1987**, *84*, 8444-8447.
- 29 Darkin-Rattray, S. J.; Gurnett, A. M.; Myers, R. W.; Dulski, P. M.; Crumley, T. M.; Allocco, J. J.; Cannova, C.; Meinke, P. T.; Colletti, S. L.; Bednarek, M. A.; Singh, S. B.; Goetz, M. A.; Dombrowski, A. W.; Polishook, J. D.; Schmatz, D. M. *Proc Natl Acad Sci USA* **1996**, *93*, 13143-13147.
- 30 (a) Yoshida, H.; Sugita, K. *Jpn J Cancer Res* **1992**, *83*, 324-328.  
(b) Itazaki, H.; Nagashima, K.; Sugita, K.; Yoshida, H.; Kawamura, Y.; Yasuda, Y.; Matsumoto, K.; Ishii, K.; Uotani, N.; Nakai, H. *J. Antibiot* **1990**, *43*, 1524-1532.
- 31 Singh, S. B.; Zink, D. L.; Polishook, J. D.; Dombrowski, A. W.; Darkin-Rattray, S. J.; Schmatz, D. M.; Goetz, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8077-8080.
- 32 Meutermans, W. D. F.; Bourne, G. T.; Golding, S. W.; Horton, D. A.; Campitelli, M. R.; Craik, D.; Scanlon, M.; Smythe, M. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2711-2714.
- 33 Spath, J.; Stuart, F.; Jiang, L.; Robinson, J. A., *Helv. Chim. Acta* **1998**, *81*, 1726-1738.
- 34 (a) Arbor, S. K. J.; Yun, W.; Marshall, G. *Biopolymers Peptide Science*, **2007**, *90*, 384-393.  
(b) Che, Y.; Marshall, G. R. *J Med Chem.* **2006**, *49*, 111-124.
- 35 Ngu-Schwemlein, M.; Zhou, Z.; Bowie, T.; Eden, R. *J. Mol. Struct.* **2003**, *655*, 59-68.
- 36 (a) Mastle, W.; Link, U.; Witschel, W.; Thewalt, U.; Weber, T.; Rothe, M. *Biopolymers* **1991**, *31*, 735-744.  
(b) Mastle, W.; Weber, T.; Thewalt, U.; Rothe, M. *Biopolymers*, **1989**, *28*, 161-174.  
(c) Meyer, W. L.; Kuyper, L. F.; Phelps, D. W.; Cordes, A. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 339-340.
- (d) Seebach, D.; Bezencon, O.; Jaun, B.; Pietzonka, T.; Matthews, J. L.; Kuhnle, F. N. M.; Schweizer, W. B. *Helv. Chim. Acta*, **1996**, *79*, 588-608.
- 37 (a) Kawai, M.; Rich, D. H. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1983**, *111*, 398-403.  
(b) Kawai, M.; Jasensky, R. D.; Rich, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4456-62.
- 38 Loiseau, N.; Gomis, J.-M.; Santolini, J.; Delaforge, M.; Andre, F. *Biopolymers* **2003**, *69*, 363-385.
- 39 Oakley, M. T.; Johnston, R. L. *J. Chem. Theory and Computation* **2013**, *9*, 650-657.
- 40 Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Coughlan, J.; Kaiser, S. M.; Jacobs, C. M.; Jones, A.; Ruhmann, A.; Turner, J. T.; Smythe, M. L. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1386-1395.
- 41 Borthwick, A. *Chem. Reviews* **2012**, *112*, 3641-3716.
- 42 Corey, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1598-1601.
- 43 (a) Kopple, K. D.; Ohnishi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 962-969.  
(b) Davies, D. B.; Khaled, M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* **1976**, *11*, 1238-1244.
- 44 Mendham, A. P.; Dines, T. J.; Snowden, M. J.; Chowdhry, B. Z.; Withnall, R. *J. Raman Spectrosc.* **2009**, *40*, 1478-1483.
- 45 Bettens, F. L.; Bettens, R. P. A.; Brown, R. D.; Godfrey, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5856-5863.
- 46 Hirst, J. D.; Persson, B. J. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 7519-7526.
- 47 (a) Palmore, G. T. R.; McBride, M. T. *Chem. Commun.* **1998**, 145-146.  
(b) Palacin, S.; Chin, D. N.; Simanek, E. E.; MacDonald, J. C.; Whitesides, G. M.; McBride, M. T.; Palmore, G. T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11807-11812.
- 48 (a) Xie, Z.; Zhang, A.; Ye, L.; Feng, Z. *Soft Matter* **2009**, *5*, 1474-1479.

- (b) Yang, Y.; Suzuki, M.; Kimura, M.; Shirai, H.; Hanabusa, K. *Chem. Commun.* **2004**, 11, 1332-1335.
- (c) Hanabusa, K.; Fukui, H.; Suzuki, M.; Shirai, H. *Langmuir* **2005**, 21, 10383-10388.
- 49 Palmore, G. T. R.; MacDonald, J. C. The Amide Linkage: Selected Structural Aspects. In *Chemistry, Biochemistry, and Material Science*; Eds.: Greenberg, A., Breneman, C. M., Liebman, J. F.; John Wiley & Sons, New York, **2000**; 291-336.
- 50 MacDonald, J. C.; Whitesides, G. M. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2383-2399.
- 51 Benedetti, E.; Bavoso, A.; Di Blasio, B.; Pavone, V.; Pedone, C.; Paolillo, L.; D'Alagni, M. *Int. J. Pept. Protein Res.* **1988**, 31, 220-229.
- 52 Benedetti, E.; Corradini, P.; Pedone, C. *J. Phys. Chem.* **1969**, 73, 2891-2899.
- 53 Brienne, M. J.; Gabard, J.; Leclercq, M.; Lehn, J. M.; Cesario, M.; Pascard, C.; Chev e, M.; Dutruc-Rosset, G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8157-8159.
- 54 Lyssenko, K. A.; Lenev, D. A.; Kostyanovsky, R. G. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8525-8532.
- 55 (a) Gruner, S. A. W.; Locardi, E.; Lohof, E.; Kessler, H. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 491-514.
- (b) Schweizer, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 230-253.
- (c) Chakraborty, T. K.; Ghosh, S.; Jayaprakash, S. *Curr. Med. Chem.* **2002**, 9, 421-435.
- (d) Gervay-Hague, J.; Weathers, T. M. *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, 21, 867-910.
- (e) Chakraborty, T. K.; Srinivasu, P.; Tapadar, S.; Mohan, B. K. *J. Chem. Sci.* **2004**, 116, 187-207.
- 56 von Roedern, E. G.; Kessler, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, 33, 687-689.
- 57 von Roedern, E. G.; Lohof, E.; Kessler, G.; Hoffmann, M.; Kessler, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 10156-10167.
- 58 Gruner, S. A. W.; Keri, G.; Schwab, R.; Venetianer, A.; Kessler, H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3723-3725.
- 59 van Well, R. M.; Overkleeft, H. S.; Overhand, M.; Carstensen, E. V.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9331-9335.
- 60 van Well, R. M.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Bruss, D.; Thibault, G.; de Groot, P. G.; van Boom, J. H.; Overhand, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 331-334.
- 61 van Well, R. M.; Marinelli, L.; Altona, C.; Erkelens, K.; Siegal, G.; van Raaij, M.; Llamas-Saiz, A. L.; Kessler, H.; Novellino, E.; Lavecchia, A.; van Boom, J. H.; Overhand, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10822-10829.
- 62 (a) Mayes, B. A.; Stetz, R. J. E.; Ansell, C. W. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 153-156.
- (b) Mayes, B. A.; Stetz, R. J. E.; Watterson, M. P.; Edwards, A. A.; Ansell, C. W. G.; Tranter, G. E.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 627-638.
- 63 Mayes, B. A.; Simon, L.; Watkin, D. J.; Ansell, C. W. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 157-162.
- 64 Mayes, B. A.; Cowley, A. R.; Ansell, C. W. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 163-166.
- 65 (a) Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2, 635-646.
- (b) Gololobov, Y. G.; Kasukhin, L. F. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1353-1406.
- 66 Lemieux, G. A.; Bertozzi, C. R. *Tibtech* **1998**, 16, 506-513.
- 67 Rose, G. D.; Gierasch, L. M.; Smith, J. A. *Adv. Protein Chem.* **1985**, 37, 1-109.



# CAPÍTULO 4

Síntesis de un nuevo  
ligando bisarsina quiral  
derivado de hidratos  
de carbono

# CAPÍTULO 4

## SÍNTESIS DE UN NUEVO LIGANDO BISARSINA QUIRAL DERIVADO DE HIDRATOS DE CARBONO

### 4.1. Introducción

#### 4.1.1. Catálisis asimétrica

#### 4.1.2. Hidratos de Carbono como ligandos quirales

##### 4.1.2.1. Ligandos pseudo-enantioméricos

##### 4.1.2.2. Efectos conformacionales y/o estereoelectrónicos en ligandos quirales derivados de carbohidratos

##### 4.1.2.3. Elección del esqueleto quiral del ligando

#### 4.1.3. Familia de ligandos quirales derivados de bisfosfinas

##### 4.1.3.1. Modificaciones realizadas sobre el ligando de Trost

- El grupo que aporta la quiralidad a la estructura.
- Puente de unión entre el heteroátomo y la estructura quiral
- La naturaleza del heteroátomo

### 4.2. Objetivos

### 4.3. Resultados y discusión

#### 4.3.1. Estrategia de síntesis para la obtención del ligando bisarsina

##### 4.3.1.1. Síntesis del esqueleto quiral derivado de glucosamina

- Acetilación del grupo amina
- Protección del grupo hidroxilo anomérico mediante glicosidación de Fischer
- Protección simultánea del hidroxilo primario en la posición 6 y del hidroxilo secundario en la posición 4 mediante la formación de un acetal
- Desprotección del grupo amino

##### 4.3.1.2. Síntesis del ácido 2-(difenilarsenil)benzoico

##### 4.3.1.3. Reacción de condensación

#### 4.3.2. Caracterización de los nuevos ligandos bisarsina

4.4. Conclusiones

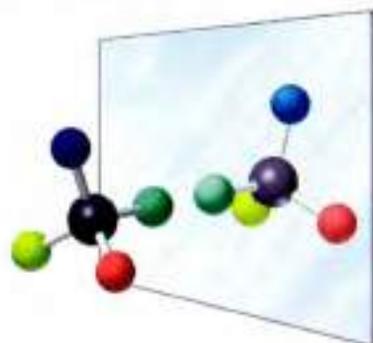
4.5. Bibliografía

## Síntesis de un nuevo ligando bisarsina quiral derivado de hidratos de carbono

### 4.1. Introducción

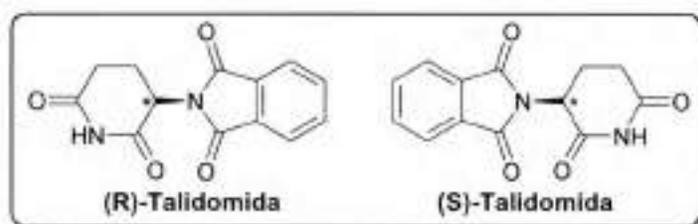
---

Una gran cantidad de sustancias de interés económico e industrial, dentro de las que se encuentran los productos farmacéuticos y cosméticos, entre otros, son ópticamente activos.<sup>1</sup> Específicamente, más del 50% de los fármacos comerciales son compuestos ópticamente puros, y en general deben comercializarse enantioméricamente puros.<sup>2</sup> Algunos se extraen de fuentes naturales, como los aminoácidos, carbohidratos o alcaloides, o se preparan a partir de éstos.



**Figura 4.1.** Moléculas enantioméricas: son imágenes especulares no superponibles, también llamados isómeros ópticos.

Los enantiómeros, isómeros con imágenes especulares no superponibles (Figura 4.1), presentan una actividad biológica diferente y su interacción con los organismos vivos puede dar lugar a distintas respuestas. Estas diferencias pueden expresarse de diferentes maneras, desde el sabor del limoneno (enantiómero *R*: sabor cítrico; enantiómero *S*: gusto a trementina), hasta casos más extremos, como los efectos causados por el uso de (*S*)-talidomida (Figura 4.2).<sup>3</sup>



**Figura 4.2.** Los dos enantiómeros de la talidomida: la (*R*)-(+)-talidomida es sedante; su isómero óptico, la (*S*)-(-)-talidomida presenta acción teratógena.

Por esta razón, cuando se utilizan como ingredientes activos en la producción de fármacos, los enantiómeros deben considerarse como medicamentos distintos y la normativa vigente desalienta fuertemente la fabricación y venta de fármacos quirales en forma racémica, lo que obliga a la industria a comercializar únicamente el enantiómero activo.

En algunos casos notables, ambos enantiómeros presentan las mismas propiedades. Por ejemplo, (*S*, *R*, *R*, *R*)-nebivolol y (*R*, *S*, *S*, *S*)-nebivolol actúan sinérgicamente para producir un efecto cardiovascular altamente beneficioso.<sup>4</sup>

Sobre esta base, se reconoce actualmente la importancia del desarrollo de metodologías prácticas para proporcionar productos enantioméricamente puros. Existen varias aproximaciones para obtener enantiómeros puros,<sup>5</sup> entre las cuales se destacan: i) la modificación de compuestos de origen natural, ii) la resolución de una mezcla racémica, y iii) la síntesis asimétrica.

Dentro de estas estrategias, sobresalen notablemente en las últimas décadas los estudios sobre los procesos de síntesis asimétrica. La síntesis asimétrica<sup>6</sup> comprende una reacción o secuencia de reacciones para crear selectivamente la configuración de uno o más elementos estereogénicos por acción de un catalizador, reactivo o auxiliar quiral. Es decir, son reacciones en las que, a partir de sustancias ópticamente inactivas, se generan nuevos centros ó elementos estereogénicos de forma predecible y controlable.

### **4.1.1. Catálisis asimétrica**

---

De los diversos métodos usados en síntesis asimétrica para producir compuestos enantiopuros, la catálisis asimétrica es tal vez la estrategia más atractiva, como se refleja en las numerosas publicaciones en este campo (Figura 4.3).<sup>7</sup> Una de las principales ventajas de la catálisis asimétrica, es que los productos se pueden sintetizar selectivamente a partir de materias primas proquirales empleando pequeñas cantidades de un catalizador enantioméricamente puro. De esta manera se pueden producir grandes volúmenes de compuestos enantioméricamente enriquecidos o puros. Desde hace más de una década, el mayor desarrollo e impacto en el área de la catálisis asimétrica se ha producido a través de la catálisis con complejos organometálicos de metales de transición utilizando ligandos quirales para producir la inducción quiral. En catálisis homogénea, la reactividad y selectividad de los complejos organometálicos se encuentran directamente relacionadas con los ligandos unidos al metal, ya que los efectos estéricos y propiedades electrónicas de estos son los que dirigen la actividad del catalizador. Para el desarrollo de catalizadores eficientes y selectivos, la elección del ligando es un factor crucial. En general, se emplean como ligandos quirales moléculas orgánicas funcionalizadas con heteroátomos, así como con diversos sustituyentes, que le confieren rigidez o puntos de reconocimiento molecular vía diferentes interacciones. Los ligandos derivados de elementos del grupo 15 de la tabla periódica se encuentran entre los más difundidos en catálisis homogénea con metales de transición.

### Número de publicaciones por año

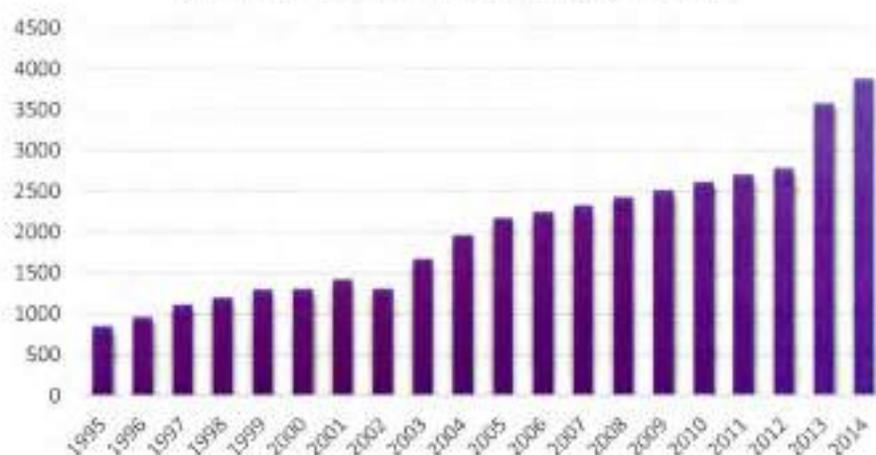


Figura 4.3. Publicaciones con el término "asymmetric catalysis" buscados en science direct (05/01/2015).

La catálisis asimétrica con metales de transición es una de las estrategias más exitosas para la formación de enlaces C-C, C-O, C-N. Desde los primeros ejemplos que datan de 1966<sup>8</sup> y 1968,<sup>9</sup> los catalizadores organometálicos han atraído un creciente interés tanto académico como en contextos industriales,<sup>10</sup> siendo algunas de sus ventajas:

- (I) Eficiente actividad catalítica, lo que permite el uso de altas proporciones sustrato/metal;
- (II) Capacidad de ajuste del entorno de coordinación, que amplía los tipos de sustratos;
- (III) Tolerancia a los grupos funcionales, lo que mejora la quimioselectividad y por consiguiente, reduce el número de etapas de purificación de los productos;
- (IV) Flexibilidad en las propiedades físicas, lo que ayuda a la separación y reciclado del catalizador.

Sin embargo, se reconoce que todos estos beneficios requieren un cuidadoso diseño del catalizador, y la elección apropiada del ligando quiral. Este ligando debe ser un compuesto orgánico enantiopuro que, combinado con un metal por coordinación, produzca un catalizador asimétrico.

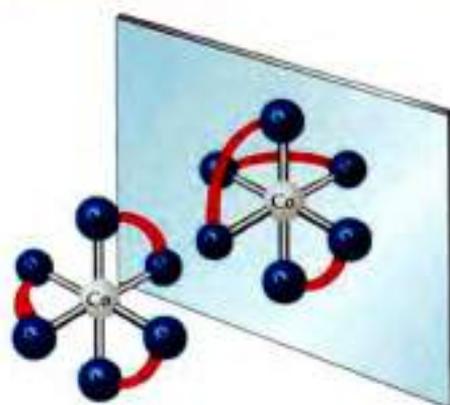


Figura 4.4. Modelo esquemático de un catalizador asimétrico.

Mediante la inducción asimétrica, que es la formación preferencial de un enantiómero o diastereómero debido a la influencia de un elemento estereogénico, el ligando transfiere su información quiral. Este efecto es particularmente complejo si el ligando es muy flexible o conformacionalmente dinámico. Este aspecto, en combinación con la pluralidad de reacciones catalíticas y sus diversas aplicaciones, promueve el continuo diseño y evaluación de nuevos ligandos quirales en catálisis. En las últimas décadas, tanto a nivel industrial como académico, se ha dedicado una enorme inversión y esfuerzo al estudio de reacciones de catálisis asimétrica, y en particular al desarrollo de ligandos quirales apropiados.<sup>11</sup> Por lo general, estos ligandos poseen diversas funcionalidades, tales como amino alcohol,<sup>12</sup> diaminas,<sup>13</sup> ferroceno,<sup>14</sup> dialcoholes, como BINOL,<sup>15</sup> así como derivados de estos,<sup>16</sup> por mencionar sólo algunos. Los progresos más importantes en el área fueron logrados gracias al desarrollo y diseño de nuevos ligandos quirales, entre los cuales se destacan los ligandos fosfinas quirales.<sup>17</sup> Estos ligandos han sido utilizados con diferentes metales de transición y en un variado conjunto de procesos catalíticos, entre los cuales se pueden mencionar las reacciones de hidrogenación, polimerizaciones de alquenos, sustituciones alílicas catalizadas por Pd e hidroborationes de alquenos catalizadas por Rh, entre otras.

Si bien se han desarrollado catalizadores altamente reactivos, útiles en una gran variedad de reacciones, no existe un ligando ideal que pueda ser empleado con éxito en todos los procesos de catálisis asimétrica. Los requerimientos electrónicos, estéricos y el rol exacto que cumple el catalizador en la etapa que determina la enantioselectividad, dependen de cada proceso catalítico en particular. Esto hace virtualmente imposible delinear un criterio general para el diseño de nuevos ligandos quirales, capaces de ser utilizados con éxito en una variedad de reacciones.

Avances en el diseño de nuevos catalizadores quirales requieren del entendimiento de la naturaleza del estado de transición en el momento en que se produce la enantiodiscriminación, además de considerar la actividad catalítica. El diseño de ligandos exitosos requiere de estudios mecanísticos y estructurales de las reacciones catalizadas y es indispensable su evaluación experimental para determinar la selectividad de los mismos.

En la actualidad, se privilegia el desarrollo de estructuras primarias o troncales derivadas de productos naturales para la construcción de ligandos quirales.<sup>18</sup> Por lo que, a menudo la estrategia sintética para obtenerlos se basa en la derivatización de compuestos disponibles en la naturaleza.<sup>19</sup>

#### 4.1.2. Hidratos de carbono como ligandos quirales

---

En este contexto, un enfoque fructífero consiste en funcionalizar adecuadamente los carbohidratos comunes para obtener ligandos quirales,<sup>19</sup> lo cual presenta numerosas ventajas:

- numerosos hidratos de carbono son abundantes, y de fácil disponibilidad. Los hidratos de carbono han sido ampliamente utilizados en la síntesis orgánica como materiales de partida de bajo costo.
- son "naturalmente quirales" y esto evita una complicada resolución de racematos.
- los hidratos de carbono son altamente funcionalizables y su química se encuentra muy desarrollada.

Esta última característica es particularmente atractiva y en consecuencia, en los últimos años, se obtuvieron excelentes resultados usando ligandos derivados de azúcares como una fuente conveniente de ligandos quirales para una amplia gama de reacciones asimétricas.<sup>20</sup>

Dentro de la gran variedad de ligandos, los basados en el anillo de piranosa desempeñan un papel fundamental, debido a su analogía con los ligandos derivados de ciclohexanos *trans*-1,2-disustituídos.<sup>21</sup> Ambas familias de ligandos muestran las funciones de coordinación en posiciones adyacentes en un anillo de 6 miembros, como se ejemplifica en la Figura 4.5 y, en consecuencia, se espera que el rendimiento catalítico y la inducción asimétrica de los catalizadores correspondientes presenten algunas similitudes.

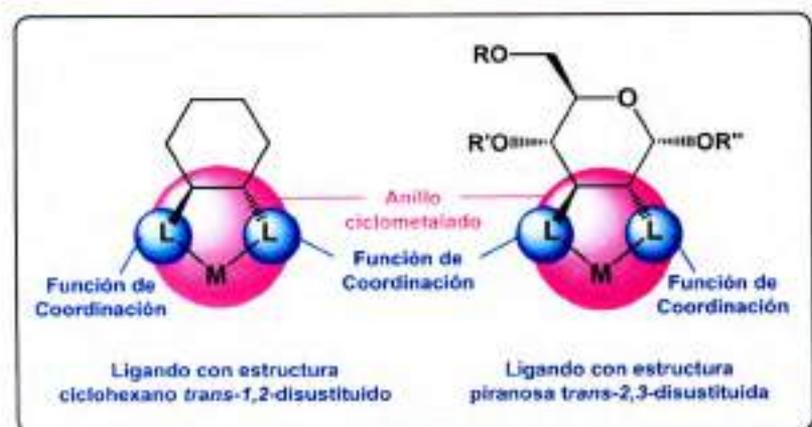


Figura 4.5. Similitudes estructurales entre ligandos basados en: ciclohexanos *trans*-1,2-disustituidos, y en hexosas 2,3-*trans*-disustituidas con cierre de anillo piranosa.

Además, la estructura multifuncional de los azúcares permite expandir el campo de aplicación, debido a la posibilidad de modular finamente las propiedades químicas del catalizador mediante sustituciones en los grupos funcionales presentes. Por ejemplo, los grupos hidroxilo pueden ser utilizados para introducir sustituyentes específicos, como grupos de anclaje o como puntos de coordinación semi-lábiles.<sup>22</sup> Sin embargo, una limitación de esta estrategia es el hecho de que las piranosas están a menudo disponibles sólo en una configuración, la configuración natural D, y por lo tanto es complicado preparar los homólogos enantioméricos de los ligandos. La consecuencia inmediata es que la obtención de ambos enantiómeros de un determinado producto quiral puede ser inaccesible, limitando las aplicaciones de los ligandos preparados.

#### 4.1.2.1. Ligandos pseudo-enantioméricos

Asumiendo que la enantioselectividad de una reacción depende sólo de la quiralidad local en las proximidades del centro del metal activo,<sup>23</sup> el obstáculo de no contar con carbohidratos enantioméricos puede superarse de una manera elegante, con el diseño de ligandos pseudo-enantioméricos mediante el empleo de la amplia selección de piranosas, y de su poli-funcionalidad intrínseca.

Se definen como ligandos pseudo-enantioméricos a los derivados de piranosas que poseen la misma conectividad con el centro metálico y, sobre la base de un diseño racional, proporcionen un entorno de coordinación quiral.<sup>23b-c</sup> Utilizando esta estrategia, ambos enantiómeros del producto de reacción se pueden obtener sin el uso de

costosos L-hidratos de carbono no naturales. La Figura 4.6 muestra algunos núcleos de azúcar representativos de los pares ligandos pseudo-enantioméricos.

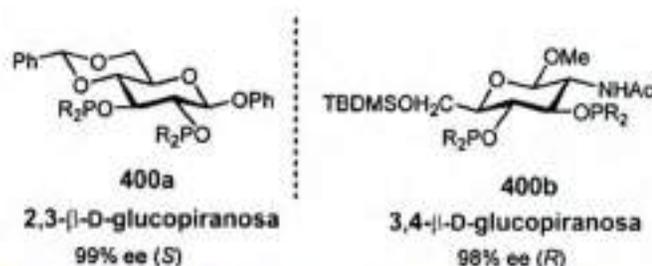


Figura 4.6. Estructuras de pares de ligandos pseudo-enantioméricos aplicados a la hidrogenación catalizada por Rd.

#### 4.1.2.2. Efectos conformacionales y/o estereoelectrónicos en ligandos quirales derivados de carbohidratos

Los efectos conformacionales y/o estereoelectrónicos<sup>24</sup> juegan, con frecuencia, un papel fundamental en la configuración que van a adoptar los nuevos centros quirales generados en una síntesis asimétrica. De hecho, en muchos casos, son los responsables directos o exclusivos del curso estereoquímico de estas reacciones. La bien conocida regla de Cram<sup>25</sup> trata de predecir la selectividad facial en la adición de un reactivo nucleofílico a las caras de un grupo carbonilo proquiral, utilizando exclusivamente argumentos conformacionales. Otras reglas, todas ellas empíricas, utilizan el mismo principio para determinar la estereoselectividad en la adición a alquenos, dienos, etc.<sup>26</sup>

La utilización racional de los efectos conformacionales conocidos, permite al químico sintético interpretar, y algunas veces predecir, el curso estereoquímico de las transformaciones asimétricas. En consecuencia, el descubrimiento de nuevos efectos conformacionales amplía las posibilidades de diversificar las metodologías de síntesis.

Entre los diferentes efectos conformacionales, el efecto anomérico<sup>26</sup> es el más conocido y, probablemente, el más estudiado para los hidratos de carbono. Este efecto hace referencia a la tendencia que muestran los sustituyentes electronegativos, adyacentes al oxígeno de un anillo de tetrahidropirano, a adoptar preferentemente una disposición axial. El efecto anomérico generalizado es una extensión de este fenómeno a sistemas acíclicos y a anillos distintos de los de 6 miembros. El mismo se relaciona con la tendencia de fragmentos como C-O-C-X (y otros similares, donde el sustituyente electronegativo X puede ser un átomo o un conjunto de átomos) a adoptar

conformaciones *gauche*. Debido a esto, algunos derivados de las 2-amino-2-desoxialdosas, como la D-glucosamina, se presentan solamente bajo la forma anomérica  $\alpha$  (hidroxilo anomérico axial, Figura 4.7). Sin embargo, otros compuestos pueden encontrarse como una mezcla de las formas  $\alpha$  y  $\beta$ , en las cuales la primera suele predominar ampliamente. Estos comportamientos tienen fácil explicación, invocando el efecto anomérico que favorecería el predominio de compuestos con el hidroxilo anomérico axial.

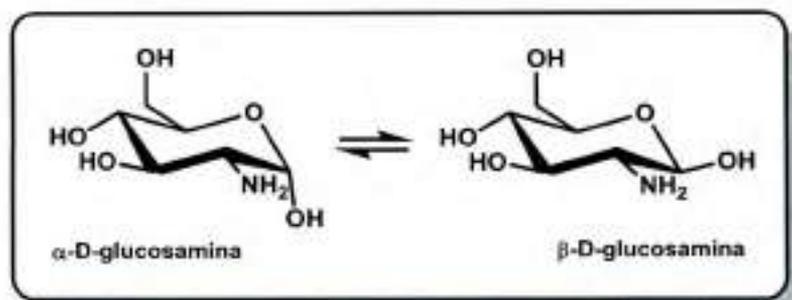


Figura 4.7. Anómeros en equilibrio para la D-glucosamina.

#### 4.1.2.3. Elección del esqueleto quiral del ligando

La elección del azúcar para la preparación de un ligando quiral debe tomar en cuenta diversos factores. En primer lugar el costo, que debe ser competitivo con otras estructuras comunes quirales y, por supuesto, está estrictamente relacionado con la abundancia natural y disponibilidad del azúcar. En segundo lugar la rigidez geométrica, que comúnmente se basa en la estabilidad conformacional de la silla. Esta característica es fundamental para garantizar el control estérico en los catalizadores quirales. Al mismo tiempo, también es provechoso tomar ventaja de los azúcares naturales que contengan grupos donores de electrones, como en la *N*-acetilglucosamina, glucosamina, galactosamina o glucosilamina, respectivamente funcionalizadas en la posición 2 ó 1.

Considerando todos los aspectos mencionados anteriormente, la D-glucosa, D-manosa, D-galactosa y D-alosa son bloques de construcción altamente recomendables para obtener ligandos quirales (Figura 4.8). Otros compuestos que también resultan útiles son los derivados anhidro o desoxi de estas hexosas, que se representan en la Figura 4.8.

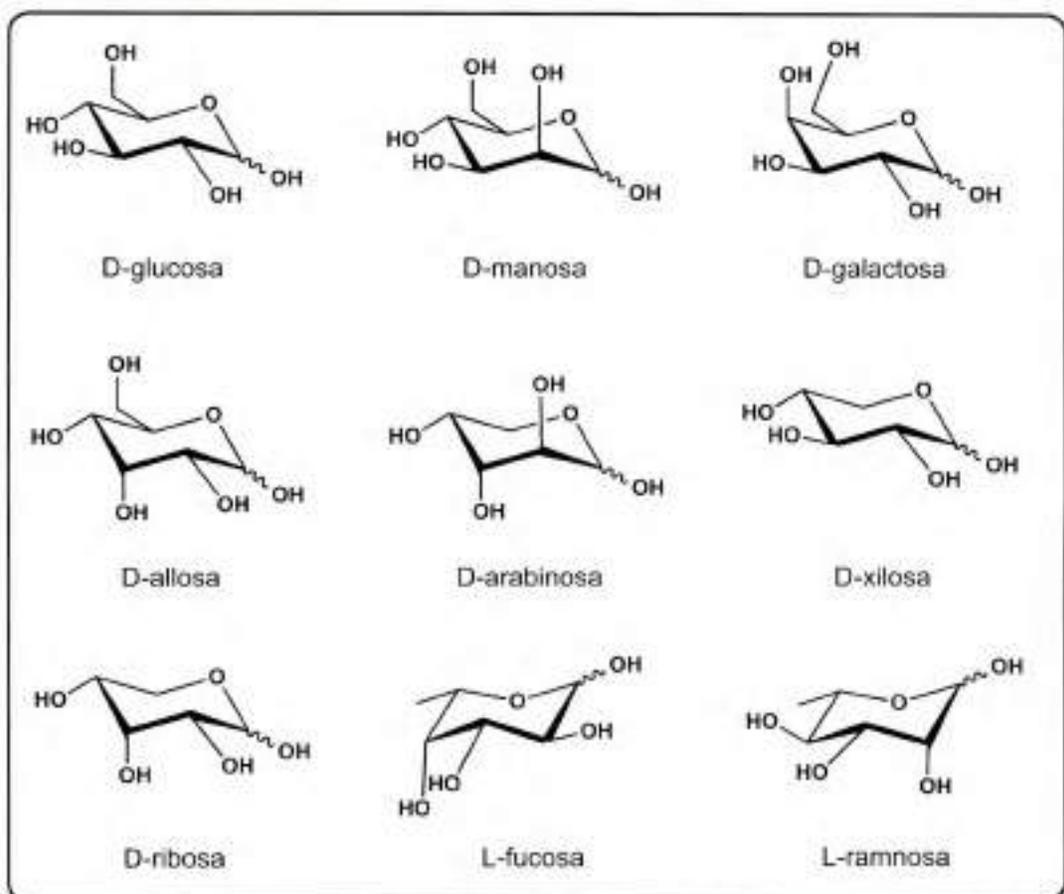


Figura 4.8. Piranosas consideradas más útiles para la síntesis de ligandos.

Una vez definido el conjunto de piranosas útiles como bloques de construcción del esqueleto quiral, es posible sugerir algunas estrategias generales para el diseño de ligandos pseudo-enantioméricos basados en esta selección.

Como se ha mencionado anteriormente, la mayor parte de los ligandos basados en ciclohexanos *trans*-1,2-disustituidos presentan las funciones de coordinación (L) en la posición adyacente *trans*-diecuatorial del anillo de 6 miembros. La Figura 4.9 muestra los dos enantiómeros correspondientes (a y b). Estas configuraciones relativas se pueden obtener fácilmente de varias maneras dentro de la silla estable de las piranosas.

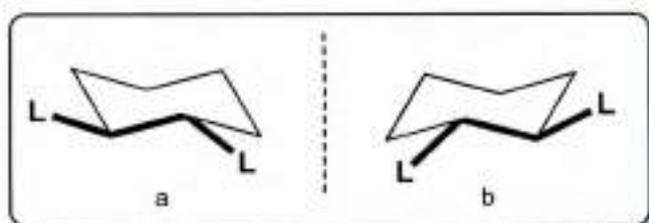


Figura 4.9. Relación espacial entre ligandos enantioméricos basados en ciclohexanos *trans*-1,2-disustituidos.

Por ejemplo, el posicionamiento de los átomos o grupos coordinantes en las posiciones 2 y 3 de la glucosa (Figura 4.10a) responde a la configuración relativa de la Figura 4.9a. Del mismo modo, un simple cambio en los puntos de coordinación de las posiciones 1 $\beta$  y 2 produce un entorno pseudo-enantiomérico (Figura 4.10b).

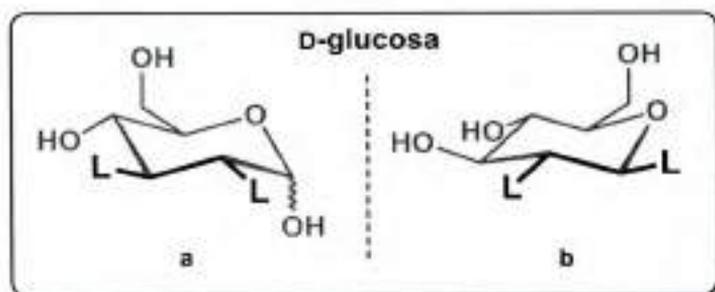


Figura 4.10. Ligandos pseudo-enantioméricos basados en: (a) glucosa *trans*-2,3-disustituida y (b)  $\beta$ -glucosa *trans*-1,2-disustituida.

En los casos donde la funciones de coordinación (L) no están directamente unidas al anillo de 6 miembros del ciclohexano, pero son espaciadas con un enlazador X (donde X puede ser cualquier sustituyente formado por un átomo o un conjunto de átomos), el ángulo diedro a considerar para determinar las configuraciones relativas se define: tomando como arista el eje C(XL)-C(XL) (Figura 4.11). En ambos enantiómeros los vectores C-X(L) dan lugar a un ángulo diedro, cuyo signo es positivo, si el solapamiento de la función coordinante L delantera sobre el de la función coordinante L trasera requiere de un giro a la derecha (giro horario) (Figura 4.11a), y negativo en caso de que el giro sea en sentido contrario (Figura 4.11b).<sup>27</sup>

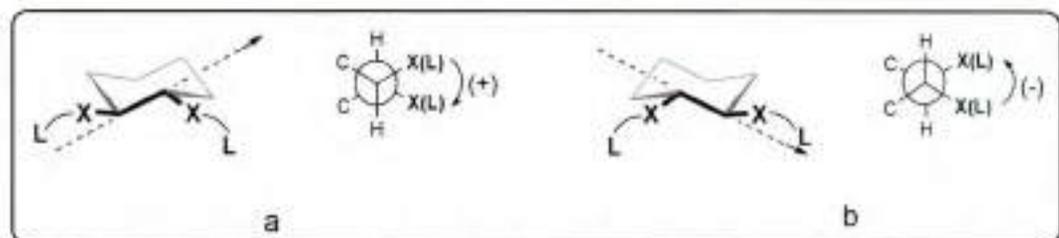


Figura 4.11. Ángulo diedro en ciclohexanos *trans*-1,2-disustituidos.

En la mayoría de los procesos catalíticos, el signo del ángulo diedro regula el resultado estereoquímico en la reacción catalizada. En otras palabras, en cualquier reacción dada, los ligandos con el mismo signo de ángulo diedro favorecerán la obtención del mismo enantiómero.

Estas disposiciones espaciales relativas se reconocen normalmente en las sillas estables de las piranosas. Por ejemplo, el signo positivo se produce a partir de una adecuada sustitución di-ecuatorial (una sustitución 2,3 en el anillo de la D-glucosa, Figura 4.12a), pero también desde un arreglo ecuatorial axial como en una sustitución 3,4 en el anillo de la D-galactosa (Figura 4.12a').

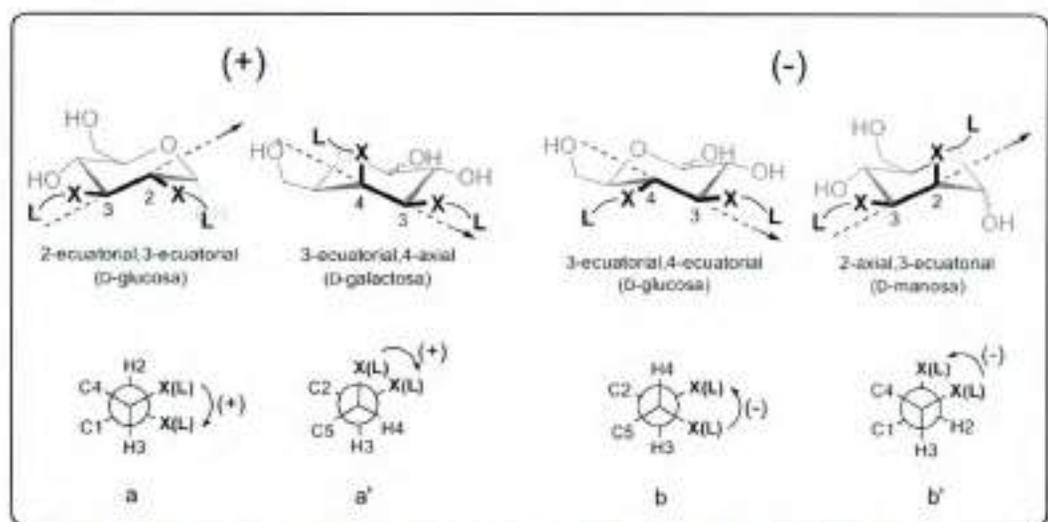


Figura 4.12. Ángulo diedro en D-glucosa, D-galactosa y D-manosa: 2,3-*trans*-disustituidos y 3,4-*trans*-disustituidos.

En forma análoga, el uso de otros pares adecuados y/o sitios de coordinación que presentan el ángulo diedro negativo, generarían el resultado opuesto en la estereoquímica del producto, como se ilustra en los ejemplos de la Figura 4.12b y b'.

En conclusión, es factible encontrar la estrategia de síntesis más conveniente para el diseño de familias de ligandos modulares, con una estereoquímica bien definida, partiendo de azúcares naturales.

### 4.1.3. Familia de ligandos quirales derivados de bisfosfinas

Como se mencionó anteriormente, los ligandos derivados de fosfinas ( $PR_3$ ) demostraron ser de gran utilidad y amplia aplicabilidad, ya que se expandieron y desarrollaron hasta el punto de ser los ligandos más exitosos y extensamente aplicados en reacciones catalizadas por metales de transición, para la formación estereoselectiva de nuevos enlaces.

Dentro de la gran variedad de ligandos bisfosfinas quirales empleados en catálisis asimétrica se destaca el (*R,R*)-1,2-*N,N'*-bis-[2-(difenilfosfina)benzoil] diaminociclohexano, denominado comúnmente, ligando de Trost (**401**, Figura 4.13). Desde su síntesis en 1992,<sup>21\*</sup> este ligando se ha utilizado ampliamente en reacciones de catálisis asimétrica. La aplicación más importante, y para la que fue originalmente diseñado, corresponde a las reacciones de sustitución alílica catalizada por Pd,<sup>26</sup> para la formación de nuevos enlaces C-C, C-N y C-O (reacción que se discutirá en detalle en las próximas secciones).

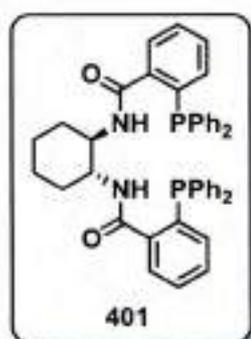


Figura 4.13. Ligando de Trost.

En la siguiente sección se repasarán algunas de las modificaciones más importantes realizadas sobre el ligando **401**, las cuales dieron origen a una gran familia de ligandos bisfosfinas, y el efecto que produjeron estas modificaciones sobre los procesos enantioselectivos.

#### 4.1.3.1. Modificaciones realizadas sobre el ligando de Trost

El amplio desarrollo experimentado por esta familia de ligandos puede atribuirse al diseño que presenta la estructura básica del ligando **401**. Este diseño fue concebido en términos de diferentes módulos o bloques de unión (Figura 4.14), los cuales pueden modificarse individualmente introduciendo variaciones sobre la estructura original.

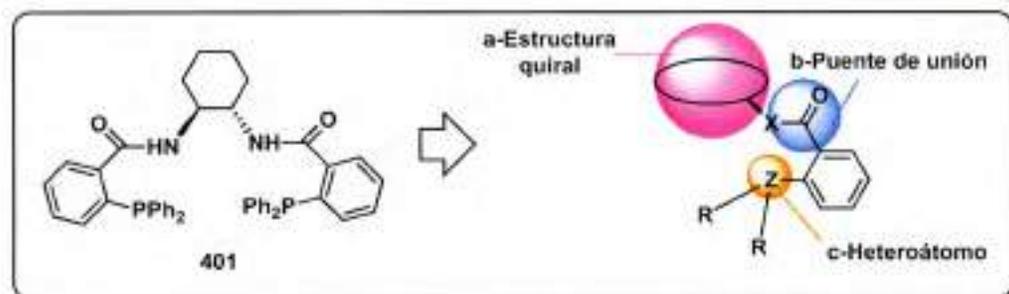


Figura 4.14. Módulos constructivos del ligando de Trost.

Entre los diferentes bloques que presentan estos ligandos, se distinguen tres módulos fundamentales (Figura 4.14):

- a- el grupo que aporta la quiralidad a la estructura.
- b- el puente de unión entre el heteroátomo y la estructura quiral.
- c- la naturaleza del heteroátomo.

Con el fin de explorar cuales son los factores estéricos y electrónicos que impactan directamente sobre la actividad de este tipo de ligandos, se llevaron a cabo modificaciones sobre los distintos bloques de la estructura básica del ligando **401** y se evaluó su actividad en catálisis.<sup>29</sup> Si bien se han llevado a cabo un gran número de modificaciones, en la siguiente sección se discutirán principalmente los aspectos más relevantes de ligandos derivados del ligando Trost **401** que contengan carbohidratos en su estructura.

#### a. El grupo que aporta la quiralidad a la estructura.

Reemplazar la estructura quiral es quizás la modificación más sencilla de realizar, ya que se dispone de una amplia variedad de dialcoholes o diaminas quirales, principalmente de origen natural.<sup>30</sup> Una de las introducciones más novedosas fue la de incorporar azúcares parcialmente protegidos, y con funcionalidades de dioles, diaminas o amina-alcohol (Figura 4.15).

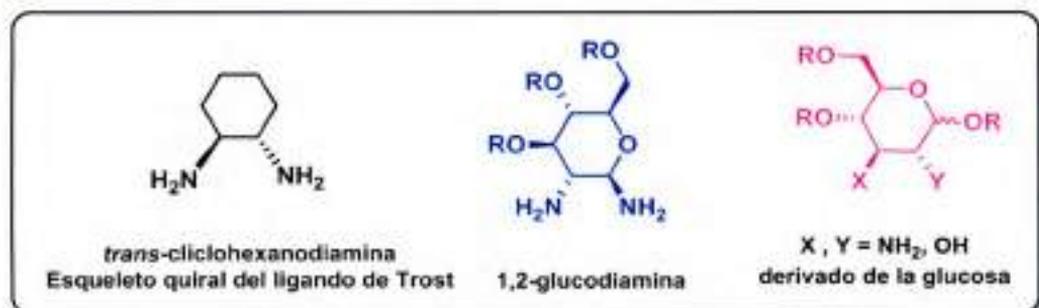
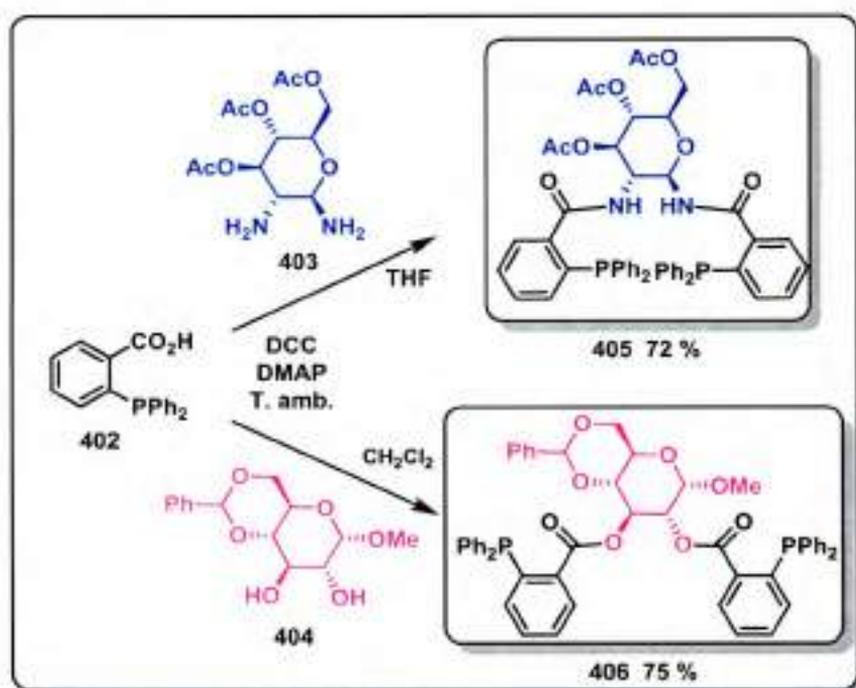


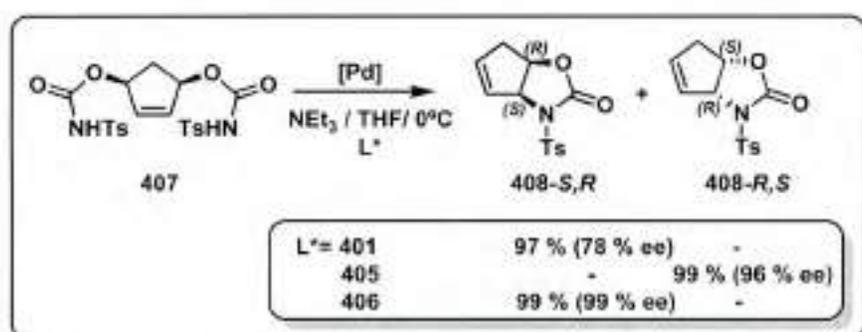
Figura 4.15. Estructuras quirales con diferentes funciones de unión, amina y/o alcohol.

Algunos ejemplos de ligandos sobre los que se realizaron modificaciones en la estructura quiral se muestran en el Esquema 4.1. En estos casos, la metodología sintética empleada fue la desarrollada por Trost y colaboradores para la síntesis de **401**, partiendo del ácido **402**.<sup>21a</sup> Mediante la reacción de amidación con la diamina **403** y el diol **404** se obtuvieron los ligandos **405** y **406** con muy buenos rendimientos. Es importante mencionar que los esqueletos quirales, diamina **403**<sup>31</sup> y diol **404**,<sup>32</sup> fueron sintetizados mediante procedimientos que involucraron varios pasos de síntesis.



Esquema 4.1. Síntesis de ligandos fosfinas, derivados del ligando modular de Trost con estructura quiral proveniente de glucosas *trans*-1,2- y 2,3-disustituidas.

Los ligandos **405** y **406** fueron evaluados en sustituciones alílicas asimétricas, particularmente en la ciclación intramolecular del biscarbamato **407** (Esquema 4.2).<sup>31,32</sup> Esta reacción se considera uno de los puntos de referencia, y por lo tanto, es empleada para la evaluación de la eficiencia de nuevos ligandos en comparación con el ligando **401**. En estas reacciones, se observó claramente que las modificaciones realizadas en la estructura quiral de los ligandos, impactaron positivamente sobre los excesos enantioméricos (% ee) obtenidos (Esquema 4.2).



**Esquema 4.2.** Reacciones de sustitución alílicas asimétricas. Ciclación del biscarbamato **407** catalizada por diferentes ligandos.

El cambio en la respuesta de la reacción, particularmente en el enantiómero obtenido, se debe fundamentalmente a la modificación de la estructura quiral de los ligandos **401**, **405** y **406**. Este cambio se puede racionalizar analizando la variación en el ángulo diedro  $X-C-C-X$  para cada uno de los ligandos empleados. Como ya se mencionó, siempre que las condiciones de reacción se mantengan iguales, los ligandos con el mismo signo de ángulo diedro favorecerán la obtención del mismo enantiómero. Del mismo modo, cuando se utiliza un ligando con el signo contrario se favorecerá la obtención del otro enantiómero.<sup>33</sup>

Por consiguiente, el ángulo diedro  $X-C-C-X$  es un factor sumamente importante para determinar el modo de coordinación de los átomos de fósforo al centro metálico (Figura 4.16).<sup>34</sup> Cambios en el ángulo diedro llevan a una modificación en el tamaño del bolsillo asimétrico, lugar que debe ocupar el sustrato durante el transcurso de la reacción. Modificando el tamaño de este bolsillo, se puede controlar el espacio quiral responsable de crear la enantioselectividad en la reacción.

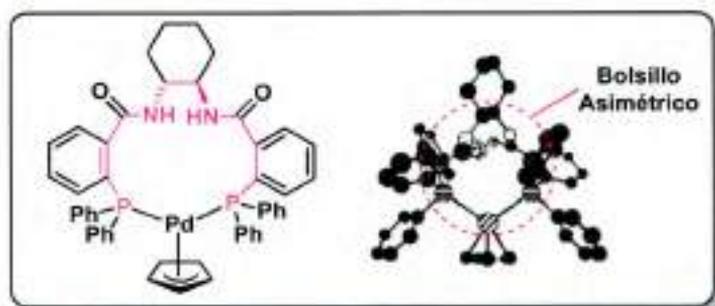


Figura 4.16. Bolsillo asimétrico del ligando de Trost 401.

## b. Puente de unión entre el heteroátomo y la estructura quiral

Como se mencionó anteriormente, la gran disponibilidad de estructuras quirales como dioles, diaminas o amina-alcohol, permitieron componer un importante abanico de ligandos derivados de diésteres, diamidas y amida-ésteres con esqueleto quiral derivado de carbohidratos, como se muestran en la Figura 4.17.

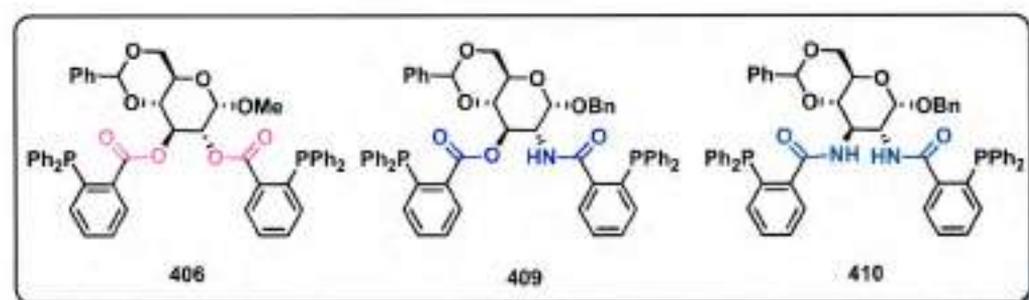
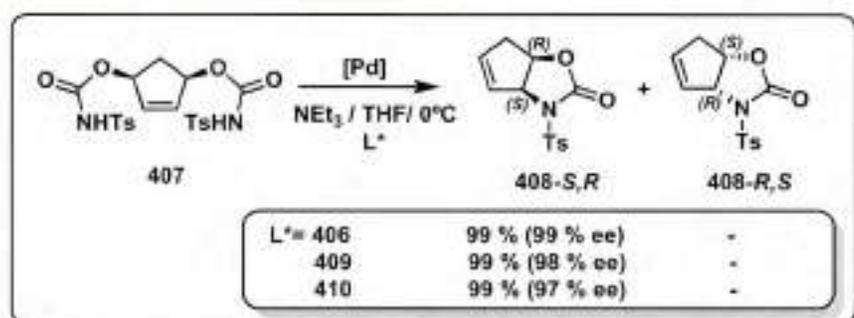


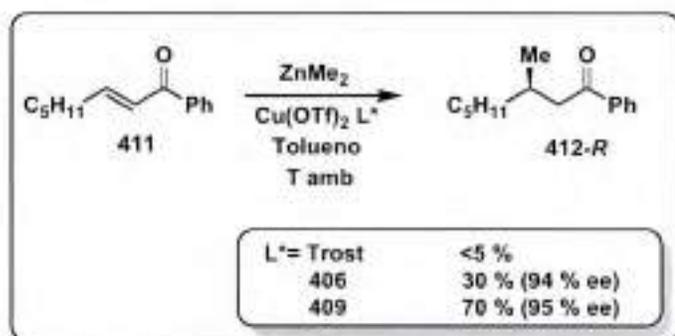
Figura 4.17. Ligandos fosfinas con estructura quiral proveniente de glucopiranosas *trans*-2,3-disustituidas con puentes de unión amidas y/o ésteres.

Los ligandos 406, 409 y 410 fueron sintetizados y evaluados por Ruffo y colaboradores en la ciclación intramolecular del biscarbamato 407 (Esquema 4.3).<sup>3131,35</sup> Se destacó que al mantener las mismas condiciones de reacción y el ángulo diedro de los ligandos, se favorecía la formación del mismo enantiómero como producto. Sin embargo, debido a las excelentes cualidades de los ligandos, tanto en el rendimiento del producto, como en el exceso enantiomérico (% ee) obtenido, no se pudo apreciar un efecto marcado relacionado con las modificaciones realizadas en el puente de unión de los ligandos (Esquema 4.3).



**Esquema 4.3.** Ciclación del biscarbamato **407**. Comparación de la actividad de ligandos fosfinas que difieren en el puente de unión (**406**, **409** y **410**).

Las diferencias en la naturaleza del puente de unión en los ligandos antes mencionados se observaron en la reacción de adición alílica asimétrica con cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, al emplear los ligandos **406** y **409**. Para el caso del ligando diamida **410**, no se han descrito hasta el momento aplicaciones diferentes a las presentadas en el Esquema 4.3. En las reacciones de adición de metilo a (*E*)-nonen-2-ona (**411**, Esquema 4.4), se observó un notable incremento en los rendimientos al comparar el ligando de Trost con el ligando derivado de azúcar diéster **406**, y aún mejores rendimientos con el ligando derivado de la amida-éster **409**, siendo la diferencia más significativa, entre estos dos últimos ligandos, la naturaleza del puente de unión.<sup>25b</sup> Los excesos enantioméricos obtenidos son similares para ambos ligandos derivados de azúcar.



**Esquema 4.4.** Comparación de ligandos que difieren en el puente de unión (**406** y **409**), en reacciones de adición alílicas asimétricas.

Por todo lo expresado anteriormente, para el desarrollo de ligandos con esqueleto quiral derivados de azúcares,<sup>36</sup> la D-glucosamina ha sido seleccionada por ser una de las moléculas quirales más económicas, fácilmente manipulable y disponible para la síntesis de una amplia serie de ligandos, aportando la quiralidad y características del puente de unión deseadas.

### c. La naturaleza del heteroátomo

El único ejemplo que existe del cambio en la naturaleza del heteroátomo en el sistema modular de Trost, fue desarrollado en el grupo de trabajo (Figura 4.18)<sup>37</sup> llevando a cabo la síntesis del ligando bisarsina quiral (*R,R*)-1,2-*N,N*-bis-[2-(difenilarsina)benzoil] diamino ciclohexano (BiAsBA, **413**), ligando homólogo de arsénico al ligando de Trost (**401**).

El ligando BiAsBA (**413**) fue evaluado en reacciones de alquilación alílica asimétrica catalizadas por Pd y se comparó su efectividad frente al ligando de Trost (**401**).<sup>37</sup> En estas reacciones se encontró que al emplear el ligando derivado de arsénico **413**, los resultados obtenidos fueron mejores en términos de rendimiento químico y enantioselectividad en la reacción de sustitución del (*E*)-1,3-difenil-3-acetoxiprop-1-eno con dimetilmalonato de sodio como nucleófilo. Estos resultados se discutirán con más detalle en las siguientes secciones.

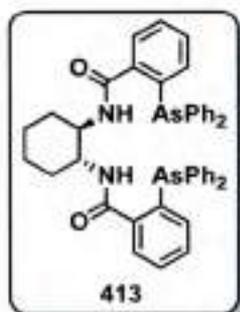


Figura 4.18.  
Ligando BiAsBA.

### Ligandos Arsina

Debido a que las arsinas poseen propiedades similares a las fosfinas, las mismas pueden ser utilizadas como ligandos en reacciones donde usualmente se emplean ligandos de fósforo. El empleo de ligandos organoarsinas en catálisis se encuentra en los comienzos de su desarrollo. Esto está fundamentalmente asociado a los escasos métodos sintéticos para la obtención de organoarsinas altamente funcionalizadas. Aun así, las arsinas han demostrado ser excelentes ligandos, y existen varios ejemplos de ligandos de arsina más activos y selectivos que los análogos de fosfinas en reacciones no quirales catalizadas por metales.<sup>38</sup> Las arsinas terciarias ( $AsR_3$ ) son estructuralmente similares a las fosfinas ( $PR_3$ ), presentando algunas diferencias. En función de cómo varían las propiedades periódicas a lo largo del grupo 15, las arsinas son menos voluminosas y mejores donadoras  $\sigma$ /aceptoras  $\pi$  que las fosfinas, lo que le proporciona al metal una densidad electrónica diferente y cambia el entorno estérico, generando así un complejo distinto al que se obtiene con los ligandos fosfinas.

A diferencia de los ligandos quirales fosfinas que han sido sintetizados en gran cantidad, solo se han obtenido muy poca variedad de ligandos arsinas capaces de ser aplicados en catálisis asimétrica.<sup>39</sup>

## 4.2. Objetivos

Como se mencionó anteriormente, si bien se han realizado diferentes modificaciones sobre los distintos bloques de la estructura original del ligando de Trost (**401**), sólo se ha llevado a cabo el cambio del heteroátomo de fósforo por arsénico en una oportunidad, obteniéndose de este modo el ligando homólogo BiAsBA (**413**). Sin embargo, y sobre este último, no se ha evaluado aún el efecto de modificar el esqueleto quiral.

Debido a esto, como objetivo específico en esta etapa del trabajo de Tesis se propuso diseñar estrategias de síntesis que permitan obtener ligandos bisarsina quiral homólogos al BiAsBA **413** con esqueleto quiral derivado de hidratos de carbono. Considerando los antecedentes previos, se seleccionó la D-glucosamina, una fuente económica de aminas derivadas de carbohidratos cíclicos, como estructura quiral de partida, y se planteó llevar a cabo la síntesis del ligando bisarsina: bencil 2-amino-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-di-2-N,3-O-(2-(difenilarsenil)-benzoi)- $\alpha$ -D-glucopiranosido (**414a**) y bencil 2-amino-2-desoxi-4,6-O-(p-metoxi)bencilidén-di-2-N,3-O-(2-(difenilarsenil)-benzoi)- $\alpha$ -D-glucopiranosido (**414b**, Figura 4.19).

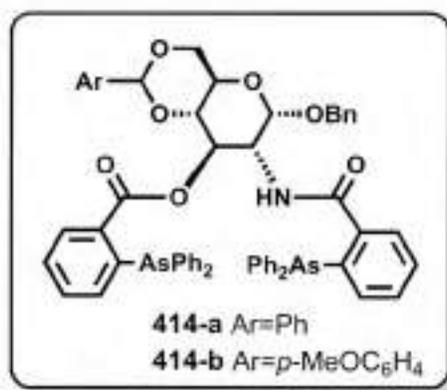


Figura 4.19. Ligando objetivo de esta etapa del trabajo de tesis.

Asimismo, se planteó que el diseño sintético debería permitir la expansión a una futura familia de ligandos derivados de arsina y de hidratos de carbono, capaces de genera ambos enantiómeros.

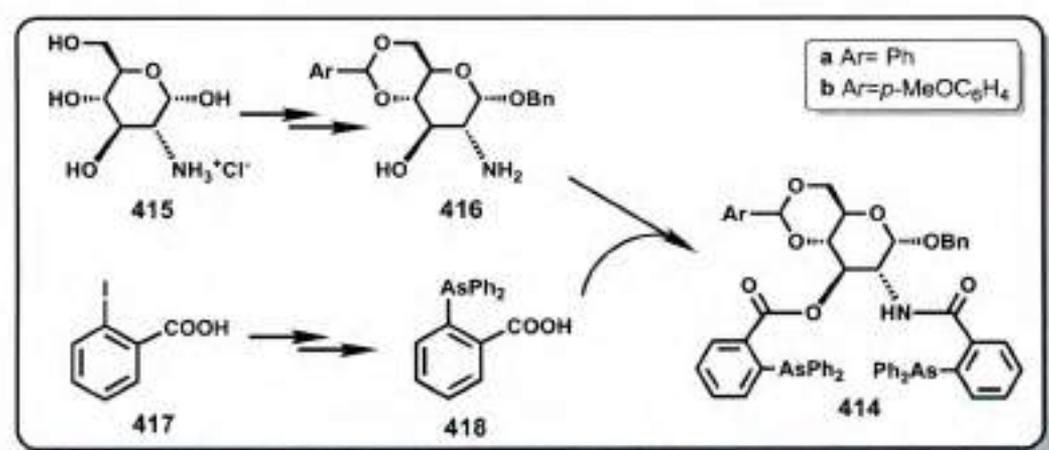
Una vez obtenidos y caracterizados los ligandos **414**, se planteó emplearlos en reacciones de catálisis asimétrica con Pd, aspectos que serán discutidos en el Capítulo 5.

### 4.3. Resultados y discusión

La estrategia de síntesis desarrollada para obtener los ligandos bisarsina quirales derivados de carbohidratos, fue planificada para que permita introducir modificaciones sobre el esqueleto quiral. Es importante mencionar, que las reacciones planteadas deben garantizar no solo buenos rendimientos, sino también la tolerancia a un gran número de grupos funcionales y sustituyentes.

#### 4.3.1. Estrategia de síntesis para la obtención del ligando bisarsina

Para realizar la síntesis de los ligandos bisarsina **414**, se propuso la estrategia de síntesis que se presenta en el Esquema 4.5.



Esquema 4.5. Estrategia de síntesis para la obtención de los ligandos bisarsina quirales derivados de hidratos de carbono.

En esta secuencia se utilizaron como compuestos de partida sustratos comerciales, como el ácido 2-iodobenzoico (**417**) y el clorhidrato de la D-glucosamina (**415**), siendo este azúcar la base del esqueleto quiral de los nuevos ligandos.

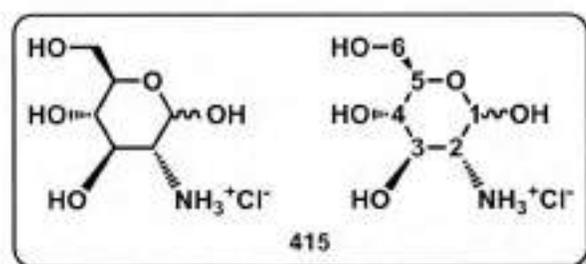
La síntesis del ligando de bisarsina quiral **414** puede dividirse en dos grandes bloques de construcción. El primero es el esqueleto quiral, y el segundo corresponde a la obtención del ácido 2-(difenilarsenil)benzoico que contiene los grupos arsina del ligando. Finalmente, mediante una reacción de condensación de estos dos bloques se obtendrían diferentes ligandos.

De este modo, la síntesis del ligando **414** se describe en tres etapas:

- 1- Síntesis del esqueleto quiral derivado de glucosamina
- 2- Síntesis del ácido 2-(difenilarсенil) benzoico
- 3- Reacción de condensación

#### 4.3.1.1. Síntesis del esqueleto quiral derivado de glucosamina

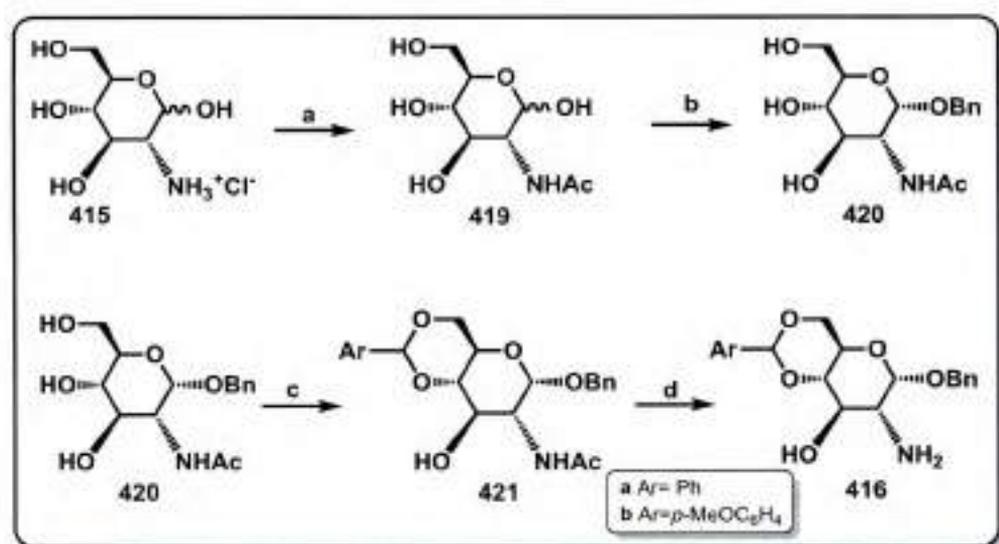
La reactividad de cada uno de los grupos funcionales presentes en la glucosamina (**415**, Figura 4.20) se encuentra bien diferenciada, lo cual es característico de furanosas y piranosas.<sup>40</sup> De este modo, sobre la posición 1 que corresponde al carbono anomérico del monosacárido, se pueden llevar a cabo reacciones de glicosidación con diferentes alcoholes. En la posición 2 se encuentra el grupo amino que puede ser acilado selectivamente. En la posición 6 presenta un hidroxilo primario que es más reactivo que los hidroxilos secundarios de las posiciones 3 y 4. Considerando las diferentes reactividades de cada grupo funcional y llevadas a cabo en el orden apropiado permiten transformar la molécula con una mínima cantidad de grupos protectores ortogonales.



**Figura 4.20.** El clorhidrato de D-glucosamina es la fuente más económica de las aminas derivadas de carbohidratos cíclicos. Numeración de los átomos de Carbono en el anillo del azúcar usando la nomenclatura IUPAC.

La construcción del esqueleto quiral se concibió como un camino de síntesis que consta de cuatro pasos, los cuales se detallan en el Esquema 4.6. La secuencia de reacciones para obtener el esqueleto quiral a partir del sustrato **415** se describen a continuación:

- Acetilación del grupo amina.
- Protección del grupo hidroxilo anomérico mediante una glicosidación de Fischer.
- Protección simultánea del hidroxilo primario en la posición 6 y del hidroxilo secundario en la posición 4 mediante la formación de un grupo bencilidén y derivados.
- Desprotección del grupo amina.



Esquema 4.6. Ruta sintética planteada para la obtención del esqueleto quiral. Los reactivos a-d se describen a continuación para cada paso.

### a. Acetilación del grupo amina

Como primer paso de síntesis, se llevó a cabo la acetilación del grupo amino del clorhidrato de D-glucosamina (**415**, Esquema 4.7). Para ello, se trató al sustrato **415** con anhídrido acético, luego de la liberación de la amina por acción de una base. Los resultados obtenidos se encuentran resumidos en la Tabla 4.1.

La presencia de base fue indispensable para liberar la amina del clorhidrato, por lo que se utilizó como base MeO<sup>-</sup>Na<sup>+</sup>/MeOH, debido a que este sistema no promueve la acetilación de los grupos OH. Inicialmente se siguió la metodología implementada por Uemura,<sup>41</sup> la cual produjo diferentes amidas (no la N-acetil-D-glucosamina) en un rendimiento de 60 a 86%, mediante una reacción a temperatura

ambiente por 24 h. Sin embargo, no especificaba cantidades de base, ni de anhídrido, ni de solvente utilizado. Cuando se aplicaron estas condiciones a nuestro sustrato, donde todos los reactivos se agregaron al mismo tiempo, se observó la presencia del producto de acetilación y de sustrato remanente (entrada 1, Tabla 4.1), siendo la conversión muy baja.

Teniendo en cuenta la investigación llevada a cabo por Souza y colaboradores,<sup>42</sup> quienes obtuvieron la *N*-acetil-D-glucosamina en un 73% de rendimiento mediante una reacción en dos pasos, donde en la segunda etapa se agrega el anhídrido acético a 0°C y se deja llegar a temperatura ambiente, se decidió incorporar esta metodología y determinar el intervalo necesario para el segundo paso, que no se encontraba determinado. Para ello, se realizó un seguimiento por cromatografía en capa delgada (CCD) hasta observar la desaparición del sustrato en su forma de clorhidrato. Se logró determinar que el intervalo óptimo para la adición de anhídrido acético es de 30 minutos (entrada 2, Tabla 4.1).

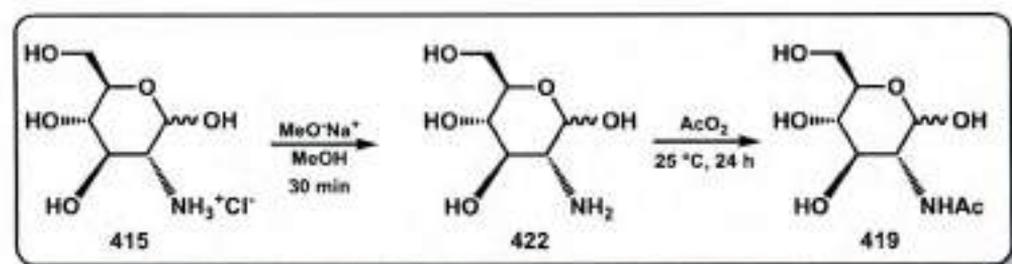
Tabla 4.1. Resultados de la reacción de acetilación del grupo amino del clorhidrato de glucosamina 415.

Entrada <sup>a</sup>	Base MeO <sup>-</sup> Na <sup>+</sup> (eq.)	Intervalo de adición <sup>b</sup> (min)	Anhídrido acético(eq.)	Conversión	419 Rendimiento aislado (%)
1	1	0	1	Incompleta	-
2	1	30	1	Incompleta	65%
3	2	30	1	Incompleta	-
4	1,1	30	1	Incompleta	75%
5 <sup>c</sup>	1,1	30	1,2	Incompleta	84%
6	1,1	30	1,2	Completa	93%

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: temperatura ambiente por 24 horas. <sup>b</sup> Intervalo comprendido entre el agregado de la base y el del anhídrido acético. <sup>c</sup> Tiempo de reacción 17 horas.

Con el agregado de un equivalente de base no se logró obtener conversión completa (entrada 2, Tabla 4.1). Cuando se ensayó un exceso de base (dos equivalentes), al finalizar la reacción no se observó el producto esperado (entrada 3, Tabla 4.1). En este caso, el pH final de la reacción fue alcalino, por lo que es probable que parte de la amida formada se hidrolizara. Por tal motivo, se decidió incrementar levemente la cantidad de base, (1,1 equivalentes) para asegurar la totalidad de

glucosamina libre del clorhidrato **422**, sin producir la hidrólisis de la amida (entrada 4, Tabla 4.1). Se logró así alcanzar un valor de pH cercano a la neutralidad al finalizar la reacción y de esta manera se mejoró el rendimiento de la misma.



Esquema 4.7. Reacción de protección del grupo amina.

Por otra parte, Grindley<sup>43</sup> describió condiciones de reacción en dos pasos para obtener el producto esperado (91%), con el agregado de 1,2 equivalentes de anhídrido acético. Cuando se llevó a cabo la reacción con este exceso de anhídrido acético tanto por 17 horas como por 24 horas, se obtuvo la *N*-acetil-D-glucosamina (**419**) en un 84 y 93% respectivamente (entradas 5 y 6, Tabla 4.1).

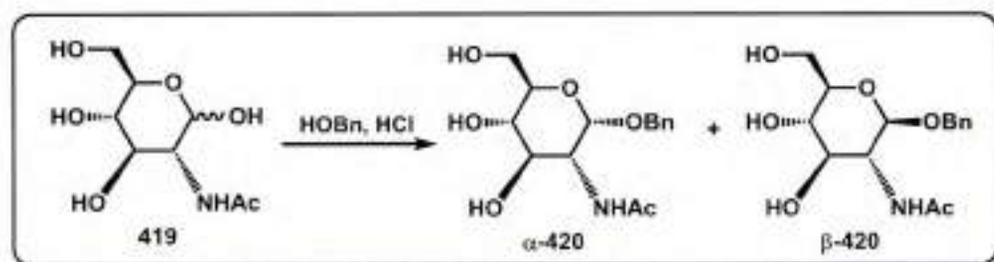
En relación a la purificación del producto de protección **419**, se realizaron sucesivas filtraciones utilizando  $\text{MeOH}$  frío, obteniéndose el producto de interés como precipitado. El rendimiento aislado, bajo las mejores condiciones de reacción optimizadas fue del 93% (entrada 6, Tabla 4.1). Sin embargo, considerando que el  $\text{NaCl}$  formado durante la reacción de protección no interfiere en el siguiente paso de reacción, se resolvió evaporar el  $\text{MeOH}$  y el ácido acético remanentes para continuar con la siguiente etapa de síntesis sin llevar a cabo la purificación descripta.

## b. Protección del grupo hidroxilo anomérico mediante glicosidación de Fischer

Una vez obtenido el derivado acilado **419**, se llevó a cabo la glicosidación de Fischer sobre el centro anomérico.<sup>44</sup> Esta reacción implica el tratamiento de azúcares libres con alcoholes en presencia de un catalizador ácido. La reacción transcurre bajo control termodinámico, predominando en la mezcla final los piranósidos sobre los furanósidos, y los  $\alpha$ -glicósidos frente a los  $\beta$ -glicósidos.

Este primer método de glicosidación, que fue descripto en el año 1893 por Fischer,<sup>44a</sup> es muy útil para la síntesis de glicósidos con alcoholes simples, dado que no requiere ningún tipo de protección en los demás hidroxilos del azúcar. Sin embargo,

la dificultad de este método es que los rendimientos de reacción suelen ser moderados, y el uso de los alcoholes como solventes, provoca la complicación de su eliminación en la etapa de purificación. Cabe mencionar que los derivados de *N*-acilglucosamina no son los compuestos más apropiados para la glicosidación de Fischer, ya que las altas temperaturas empleadas pueden dar lugar a la eliminación del grupo acilo de la amida y a consiguientes reacciones secundarias.



Esquema 4.8. Síntesis del bencil 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranosido.

Considerando todos los aspectos antes mencionados, se dispuso a realizar la glicosidación de Fischer de la *N*-acetil-D-glucosamina 419 (Esquema 4.8). Se observó que la temperatura es un factor decisivo y limitante. Gross y Jeanloz<sup>45</sup> llevaron a cabo la reacción a 70 °C, obteniendo el producto esperado con un rendimiento del 80%. En estas condiciones de reacción y empleando alcohol bencilico (HOBn) y HCl se obtuvo el producto 420 (Esquema 4.8) con un rendimiento menor al esperado (entrada 1 Tabla 4.2).

Una etapa importante de esta reacción es la activación del C-1, para lo cual se utilizó el ácido en cantidades equivalentes. Sin embargo, cuando se incrementaron los equivalentes de ácido agregados<sup>46</sup> se detectó un incremento del rendimiento (entradas 2, Tabla 4.2). Por otra parte, en un intento por aumentar el rendimiento de la reacción evitando la eliminación del grupo acilo de la amida y las subsecuentes reacciones se llevó a cabo la reacción a 60 °C, lo que proporcionó un leve aumento del rendimiento del producto 420 (entrada 3, Tabla 4.2).

En las mejores condiciones encontradas para esta reacción, el rendimiento de la reacción fue del 78%. Es importante remarcar que en esta etapa de la síntesis se separaron los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , obteniéndose un 67% del anómero  $\alpha$  y un 11% del anómero  $\beta$ .

Tabla 4.2. Resultados de la reacción de glicosidación de Fischer sobre **419**<sup>a</sup>.

Entrada	HCl (Eq)	T (°C)	Rendimiento aislado
1	1,2	70	55%
2	2,9	70	72%
3	2,9	60	78%

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 48 eq de alcohol bencilico durante 24 h.

Esta reacción se optimizó utilizando una metodología "one-pot", en la que se partió del crudo de reacción de la síntesis de **419** sin purificar. De esta manera, se obtuvo un rendimiento total del azúcar glicosidado **420** del 68%, mientras que en la síntesis en dos etapas el rendimiento total fue de un 73%. Si bien este último es mayor, la diferencia entre ambos no es significativa, teniendo en consideración que evitar un paso de purificación siempre es la vía elegida, ya que simplifica el procedimiento sintético. Para ambas reacciones, la relación entre los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  se mantuvo.

### c. Protección simultánea del hidroxilo primario en la posición 6 y del hidroxilo secundario en la posición 4 mediante la formación de un acetal

Para la protección simultánea del hidroxilo primario en la posición 6 y del hidroxilo secundario en la posición 4 de  $\alpha$ -**420**, en primera instancia, se planteó una reacción en la cual se utilizó benzaldehído como solvente en presencia de un ácido de Lewis, como el  $ZnCl_2$  a temperatura ambiente, siguiendo el procedimiento descrito en bibliografía.<sup>41</sup> Sin embargo, debido a la dificultad de separar el gran volumen de benzaldehído remanente en el proceso de purificación, este método fue desestimado.

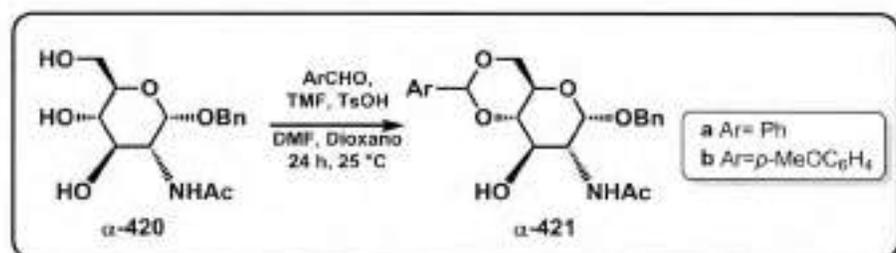
Como alternativa se puede generar el grupo benciliden a través de dos condiciones de reacción ampliamente conocidas, usando como reactivos:

1- benzaldehído- $\alpha,\alpha$ -dimetil acetal con ácido *p*-toluensulfónico.<sup>47</sup>

2- benzaldehído con ácido *p*-toluensulfónico y ortoformiato de trimetilo (TMF).

Ambas reacciones deben realizarse en atmósfera inerte y a temperatura ambiente, sin necesidad del uso de solvente. En el caso de la primera condición de reacción, que utiliza el acetal del benzaldehído, presenta la limitación de tener que partir de acetales comerciales o agregar un paso de reacción para sintetizarlo, siendo

este método no viable para cumplir con el objetivo de un diseño de síntesis apto para desarrollar una gran familia de ligandos. Es por esto que se decidió desarrollar un camino sintético que permita una mayor versatilidad de sustratos, utilizando las condiciones enunciadas en el inciso 2 (Esquema 4.9).

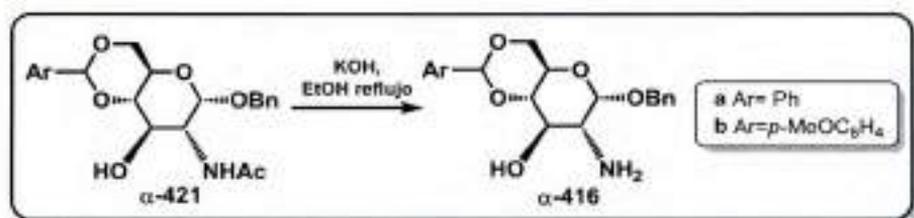


Esquema 4.9. Protección simultánea de los hidroxilos del C-4 y C-6.

Se realizó la reacción a partir de  $\alpha$ -420 y el aldehído correspondiente a temperatura ambiente utilizando como catalizador ácido *p*-toluensulfónico. Con el objetivo de generar el acetal reactivo *in situ* se adicionó TMF (a diferencia de bibliografía donde se utiliza ortoformiato de trietilo, TEF).<sup>48</sup> Se utilizó una mezcla de solventes, dioxano y DMF.<sup>49</sup> Luego de finalizada la reacción, se secó en alto vacío para eliminar el agua formada, el MeOH y los solventes utilizados. A continuación se llevó a cabo una columna cromatográfica. De esta manera, se obtuvieron los compuestos  $\alpha$ -421a y  $\alpha$ -421b en un rendimiento aislado de 72% y 43% respectivamente.

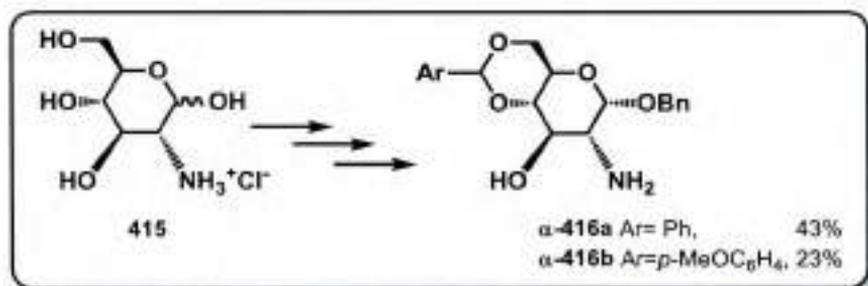
#### d. Desprotección del grupo amino

Desde un punto de vista sintético, la hidrólisis de un grupo amida siempre es una reacción difícil de realizar debido a que se requieren condiciones fuertes que no siempre son adecuadas para algunos derivados de carbohidratos. La hidrólisis del grupo amida de  $\alpha$ -421 puede llevarse a cabo tanto en medio ácido como en medio básico, pero debido a la presencia de grupos protectores lábiles en medio ácido, se llevó a cabo una desprotección en medio básico.



Esquema 4.10. Hidrólisis del grupo amida.

Así, se condujo la reacción de  $\alpha$ -421<sup>45</sup> con hidróxido de potasio en etanol a reflujo con agitación por 5 horas (Esquema 4.10). Luego se adicionó agua a ebullición, obteniéndose un precipitado, el cual se dejó reposar a 5°C durante toda una noche. Por último, se filtró el precipitado que correspondía a los productos puros  $\alpha$ -416a y  $\alpha$ -416b, con un rendimiento del 95% y 93%, respectivamente.



Esquema 4.11. Rendimiento global para la síntesis de los bencil  $\alpha$ -D-glucopiranosidos  $\alpha$ -416a y  $\alpha$ -416b.

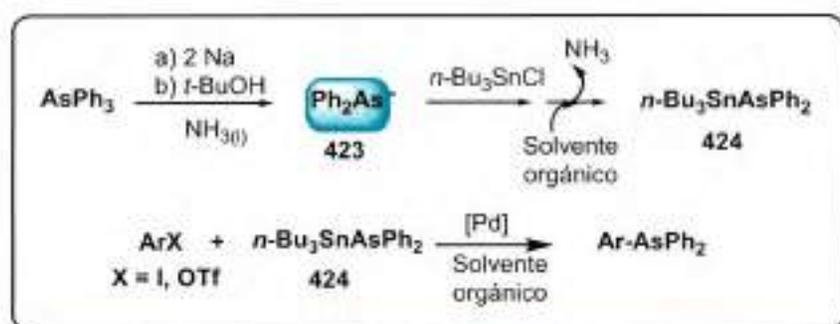
El rendimiento global de  $\alpha$ -416a a partir del clorhidrato de la D-glucosamina (415) fue de un 43%, mientras que sólo del 23% para  $\alpha$ -416b (Esquema 4.11). Si bien los rendimientos globales son relativamente bajos, éstos son consistentes con los rendimientos obtenidos por Ruffo<sup>31,50</sup> para la síntesis del esqueleto quiral de ligandos análogos derivados de fósforo. Una vez preparada la estructura quiral, se procedió a la síntesis del bloque de coordinación derivado de arsina.

#### 4.3.1.2. Síntesis del ácido 2-(difenilarsenil)benzoico

La síntesis del ácido arsinado 418 (Esquema 4.13) se llevó a cabo utilizando una metodología previamente desarrollada en el grupo de trabajo.<sup>37</sup>

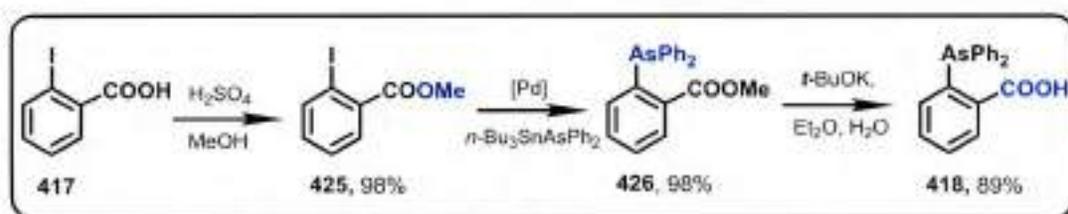
Para obtener los ligandos 414a,b, fue clave la elección de la metodología para realizar la introducción de los grupos  $-\text{AsPh}_2$ . Para ello, se prepararon triarilsinas sustituidas a partir de organoestannanos del tipo  $n\text{-Bu}_3\text{SnAsPh}_2$  (424) y  $\text{ArX}$  ( $\text{X} = \text{I}$ ,

OTf), por reacción de acoplamiento cruzado de Stille catalizado por Pd,<sup>51</sup> en un procedimiento de tipo "one-pot" (Esquema 4.12).<sup>52</sup>



Esquema 4.12. Metodología para la obtención de arilarsinas.

En este tipo de reacciones no es posible utilizar directamente el ácido 2-iodobenzoico **417**, debido a la inestabilidad del grupo ácido en las condiciones de reacción y a que envenena el catalizador. Por ende, se requirió su previa derivatización al éster metílico **425**. (Esquema 4.13)



Esquema 4.13. Síntesis del derivado arsinado del ácido benzoico **418**.

Para llevar a cabo la esterificación se utilizó MeOH y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado como catalizador, a reflujo por 2,5 horas. Una vez completada la reacción se adicionó una solución acuosa de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó con un agente desecante, obteniéndose un rendimiento aislado de 98% del éster **425**.

Posteriormente, se llevó a cabo la transferencia del resto -AsPh<sub>2</sub> por reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por Pd con el estannano *n*-Bu<sub>3</sub>SnAsPh<sub>2</sub> (**424**) empleando como electrófilo el éster **425**.<sup>52</sup>

Estas reacciones fueron efectuadas mediante una metodología "one-pot", ya que el estannano **424** se obtuvo en un paso previo a su utilización, y se empleó sin necesidad de etapas de purificación. La preparación del organoheteroestannano **424** se realizó generando en primer lugar los aniones difenilarseniuros **423**, por reacción de AsPh<sub>3</sub> con 2 equivalentes de sodio metálico en NH<sub>3</sub> líquido. (Esquema 4.12)<sup>53</sup> Este anión se hizo reaccionar con el *n*-Bu<sub>3</sub>SnCl, formándose *in situ* el

organoheteroestannano **424**. Posteriormente, se dejó evaporar el  $\text{NH}_3$  líquido y el estannano **424** se disolvió en tolueno para realizar la reacción de acoplamiento cruzado de Stille. Para ello, la solución de **424** fue transvasada, mediante cánulas y jeringas, a un tubo de reacción que contenía el electrófilo, el catalizador de Pd y los aditivos necesarios para la reacción de acoplamiento cruzado.

El éster **425** obtenido, que actúa como electrófilo ( $\text{Ar}^1\text{X}$ , Esquema 4.13), se hizo reaccionar con el organoestannano  $n\text{-Bu}_3\text{SnAsPh}_2$ . La reacción se realizó empleando una relación estannano:sustrato 1:0,7 (relación óptima para realizar la transferencia del resto  $-\text{AsPh}_2$ ),<sup>52</sup> 1,5 mol % de  $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$  como precursor del catalizador;  $\text{PPh}_3$  como ligando y tolueno como solvente, en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó durante 24 horas y luego se extrajo con agua y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las fases orgánicas se analizaron por CG y CG-EM, lográndose un rendimiento de 98% del éster-arsina **426** ( $\text{Ar}^1\text{AsPh}_2$ ).

Una vez obtenido el éster **426**, y para poder continuar con la estrategia inicialmente propuesta, fue necesario hidrolizar el éster **426**, con el fin de obtener el ácido **418** (Esquema 4.13). Existen numerosos métodos para llevar a cabo la hidrólisis de ésteres metílicos. Los métodos más comunes involucran el uso de bases inorgánicas como  $\text{NaOH}$  ó  $\text{LiOH}$ , ya sea en soluciones acuosas o en solventes orgánicos.<sup>54</sup> Sin embargo, ha quedado demostrado en el grupo de trabajo que estos métodos son poco efectivos para lograr la hidrólisis de esta molécula en particular.

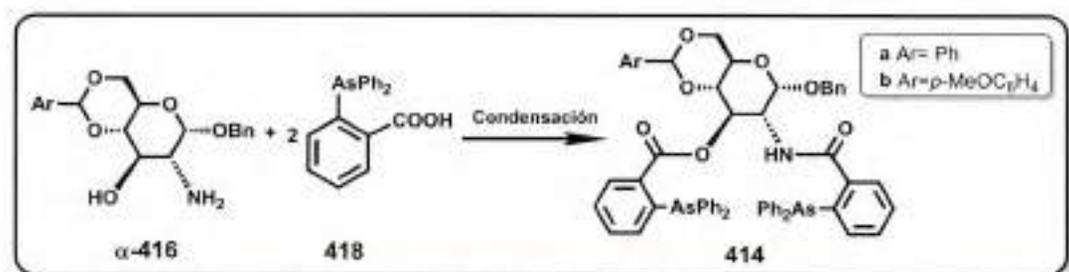
Gassman y Schenk<sup>55</sup> desarrollaron condiciones que permitieron hidrolizar ésteres impedidos estéricamente con buenos rendimientos. Estas reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente, en éter etílico anhidro como solvente, con  $\text{KOt-Bu}$  y en presencia de cantidades estequiométricas de  $\text{H}_2\text{O}$ . La reacción involucra procedimientos sencillos, ya que simplemente consiste en la agitación constante a temperatura ambiente. Para que la conversión del éster **426** fuera completa, se requirieron 96 horas de reacción. Si bien este tiempo es bastante prolongado, bajo estas condiciones se obtuvo el ácido **418** con un 89% de rendimiento aislado. Además, en estas reacciones no se observó la formación de subproductos en el crudo de reacción. Esto fue extremadamente ventajoso, ya que simplificó la purificación del mismo.

La simplicidad y los altos rendimientos obtenidos mediante estas reacciones hacen de esta metodología una buena opción para la obtención del ácido arsinado **418**, así como para la obtención de ligandos arsina en general.

### 4.3.1.3. Reacción de condensación

La etapa final en la síntesis de los ligandos bisarsinas quirales corresponde a la unión de los dos bloques sintetizados, el esqueleto quiral derivado de glucosamina  $\alpha$ -**416** y el ácido carboxílico arsinado **418** mediante una reacción de condensación (Esquema 4.14).

Las reacciones de amidación directa fueron ampliamente discutidas y desarrolladas en el Capítulo II. Asimismo, se puede resaltar la importancia que estas reacciones tienen en la síntesis de ligandos. Variaciones de esta reacción se emplearon con anterioridad para la síntesis del ligando BiAsBA (**413**),<sup>37</sup> como para sintetizar una amplia variedad de ligandos fosfina, entre ellos, por Trost para la síntesis del ligando **401** y por Sinou y colaboradores, quienes fueron pioneros en la síntesis de ligandos fosfinas con esqueleto quiral derivado de azúcares.<sup>56</sup>



Esquema 4.14. Reacción de condensación.

La reacción de condensación se efectuó entre los grupos amino y alcohol libres del azúcar  $\alpha$ -**416** y el ácido carboxílico arsinado **418** (Esquema 4.14). Esta reacción se llevó a cabo en condiciones análogas a la descrita en el Capítulo II,<sup>57</sup> con la diferencia que en esta síntesis en particular se describirán las dos etapas separadamente, debido a que una de ellas resultó ser clave para mejorar la eficiencia de la reacción. Estas etapas corresponden a:

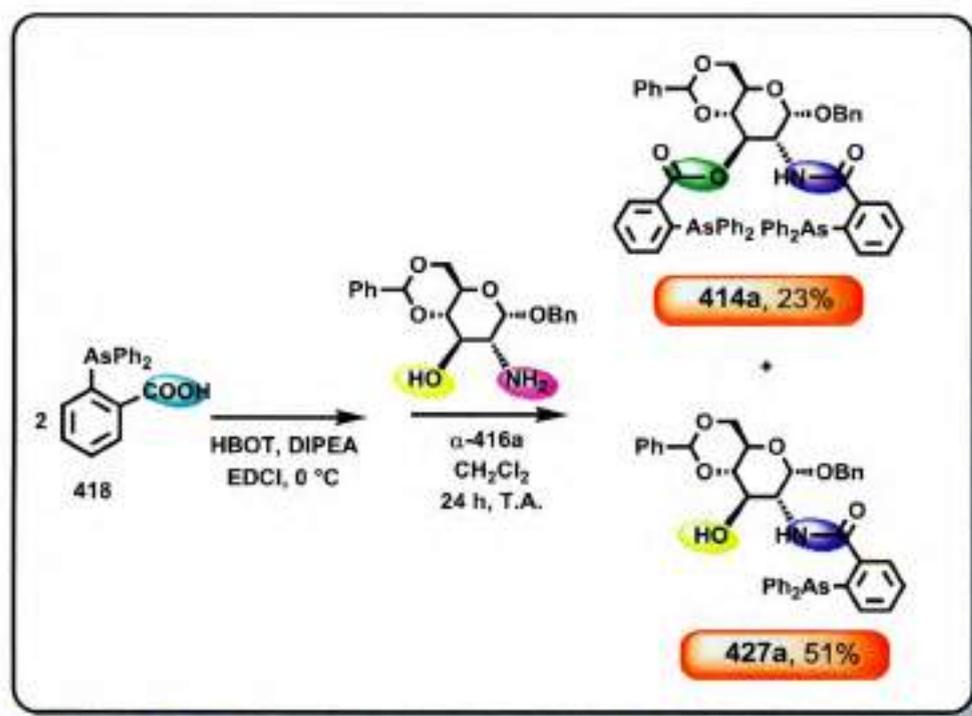
- 1-la activación del grupo carbonilo.
- 2- la formación del enlace amida y éster.

Para la activación del grupo carbonilo se emplearon como reactivos 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA). La cantidad necesaria del ácido **418** para llevar a cabo la reacción fue de 2,5 equivalentes con respecto al esqueleto quiral derivado de carbohidrato. La mezcla se llevó a 0°C, para posteriormente adicionar EDCI. La mezcla se dejó con agitación constante durante 30 minutos, tiempo necesario para la

Capítulo 4: Síntesis de un nuevo ligando bisarsina  
derivado de hidratos de carbono.

activación del ácido. Después de este tiempo, se realizó la unión C-heteroátomo, por adición de 1 equivalente del amino-alcohol  $\alpha$ -**416a** disuelto en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (temperatura ambiente, 24 h).

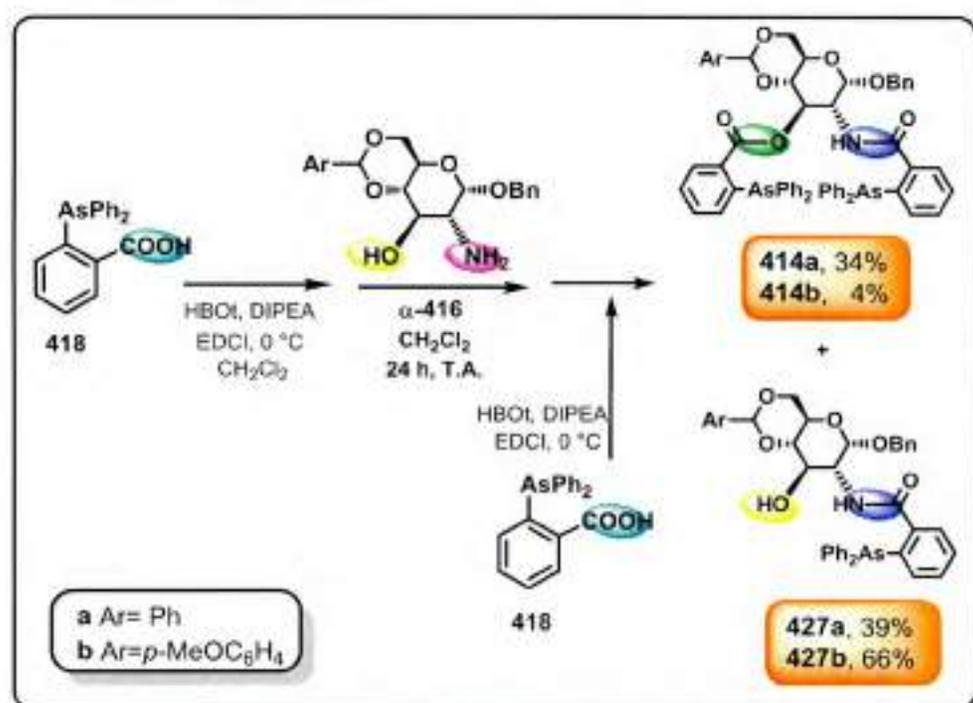
Como productos principales de esta reacción se obtuvieron el ligando bisarsina esperado con las funciones amida y éster **414a** y un ligando monoarsina que contiene la nueva unión amida formada y el alcohol libre **427** (Esquema 4.15). Bajo estas condiciones de reacción se obtuvo como producto mayoritario el ligando monoarsina **427** con un rendimiento de 51%, mientras que el ligando bisarsina **414a** se obtuvo en un 23% de rendimiento aislado. Como se mencionó anteriormente, la reactividad del grupo alcohol es mucho menor que la del grupo amino, por lo cual se espera que este último reaccione primero.



Esquema 4.15. Reacción de condensación directa. Síntesis del ligando bisarsina **414a**.

Como mejora de esta reacción se planteó agregar el ácido **418** en dos etapas. Así, en la primera etapa, que es la activación del grupo carboxilo, se utilizaron solamente 1,3 equivalentes de ácido **418**, en atmósfera inerte y baja temperatura. Posteriormente, se continuó con la etapa de adición de  $\alpha$ -**416** en las condiciones de reacción ya descritas. Al cabo de 24 horas se realizó un segundo agregado de ácido activado. Para esto, se preparó la mezcla para activar el grupo carbonilo en un tubo de

Schlenk, se agregaron en esta oportunidad 1,2 equivalentes del ácido **418** y al cabo de 30 minutos se agregó el ácido activado a la reacción (Esquema 4.15).



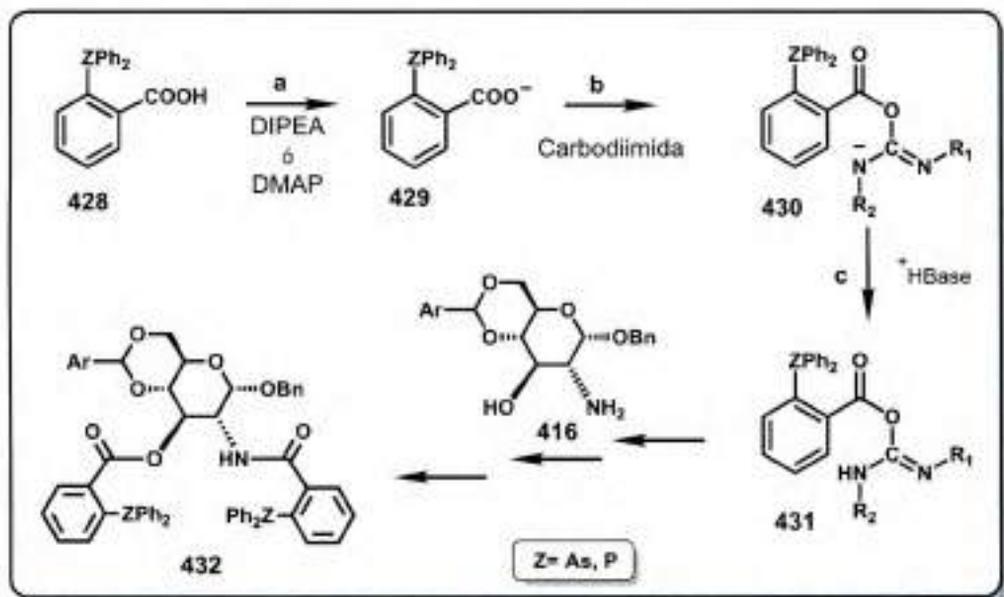
Esquema 4.16. Reacción de condensación en dos etapas.

Bajo este nuevo protocolo, se obtuvo el ligando bisarsina **414a** con un 34% (rendimiento total 14,6%) de rendimiento aislado y el ligando monoarsina **427a** en un 39% de rendimiento (Esquema 4.16). Con esta metodología se procedió a la síntesis del ligando **414b**, mediante la cual se obtuvo el ligando bisarsina esperado en un muy bajo rendimiento e impurificado con HOBt (4%, calculado por RMN), mientras que el ligando monoarsina **427b** se obtuvo en un 66% (Esquema 4.16).

Ruffo<sup>50</sup> sintetizó el ligando **409** derivado de D-glucosamina con el heteroátomo fósforo, que es homólogo al ligando **414a**. En el último paso de la síntesis, es decir la reacción de condensación, se obtuvo con un 60% de rendimiento en condiciones similares de reacción, utilizando como carbodiimida DCC y sin el empleo de un triazol. Condiciones no probadas, ya que son similares a las empleadas en el Capítulo 2 y no funcionaron bien con los azúcares empleados.

La diferencia en el rendimiento de reacción puede explicarse teniendo en cuenta el mecanismo de reacción<sup>50</sup> (Esquema 4.17) donde el primer paso es la formación del anión **429**, el cual por reacción con una carbodiimida y posterior protonación forma la estructura **431**, la cual va a ser atacada directamente por el par

de electrones del N u O del azúcar **416** (en la síntesis de Ruffo), mientras en la síntesis del ligando arsinado, se empleó triazol que es un agente generalmente empleado para disminuir la posibilidad de racemización y la formación de ozaxolonas en este tipo de reacciones,<sup>59</sup> pero hace al ácido activado menos reactivo. Además las arsinas son donadores  $\sigma$  más débiles que las fosfinas, generando un anillo más pobre en electrones, por ende el carácter nucleofílico del carboxilato **429** será menor para reaccionar con la carbodiimida.



Esquema 4.17. Mecanismo de la reacción simplificado de amidación directa, para la obtención de ligandos de estructura **432**.

### 4.3.2. Caracterización de los nuevos ligandos arsina quirales

La elucidación estructural del nuevo ligando **414a**, se realizó fundamentalmente empleando técnicas de RMN tanto 1D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), como técnicas 2D (COSY, HSQC y HMBC). En las Figuras 4.22 y 4.23 se muestran los respectivos espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del ligando **414a** en  $\text{CDCl}_3$ .

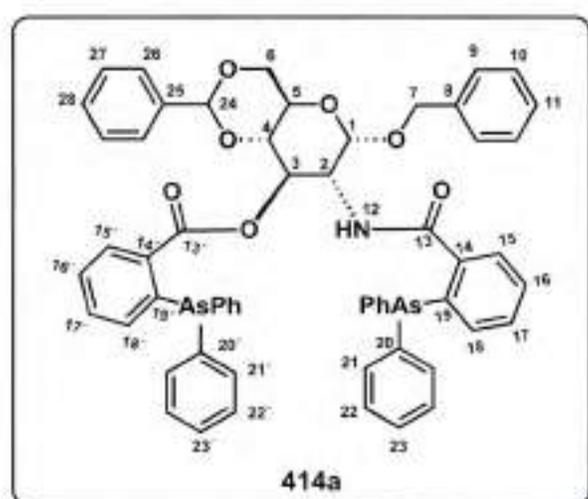


Figura 4.21. Ligando **414a**. Numeración en los espectros de RMN.

En el espectro de RMN- $^1\text{H}$ , se diferenciaban dos zonas de las señales: a campos medio (3,5-6,5 ppm), la correspondiente a los hidrógenos presentes en el anillo de la glucosamina, y a campos bajos (6,9-8,2 ppm) un grupo de señales correspondientes a los hidrógenos aromáticos.

Las señales más importantes que prueban las uniones amida y éster en la estructura son las señales pertenecientes al  $^1\text{H}$  unido al nitrógeno de la amida (H-12) y el  $^1\text{H}$  unido al C-3 del azúcar, considerando que el C-3 pasa a estar unido a un grupo éster, y este cambio se ve reflejado en el desplazamiento químico del  $^1\text{H}$ . Así, a  $\delta$  6,41 ppm se observa el doblete del NH de la amida (H-12), y a  $\delta$  5,63 ppm el triplete del  $^1\text{H}$  unido al C-3 del azúcar (Figura 4.22).

En la región entre 3,5-5,5 ppm, se observan las señales correspondientes a los  $^1\text{H}$  del anillo de la glucosamina (H-1, H-2, H-4, H-5, H-6 y H-6'), además se encuentran los dos  $^1\text{H}$  diastereotópicos del C-7 del bencilo y el  $^1\text{H}$  del C-20 del bencilidén. El  $^1\text{H}$  anomérico aparece como un doblete con una  $J = 3,6$  Hz, lo cual indica una configuración anomérica  $\alpha$ .

Dentro de la zona comprendida entre 6,9-8,2 ppm se observan grupos de señales que corresponden a los 38  $^1\text{H}$  aromáticos. Algunas de las señales ubicadas en esta zona, lograron ser asignadas empleando correlaciones con espectros de RMN 2D: COSY, HSQC y HMBC.

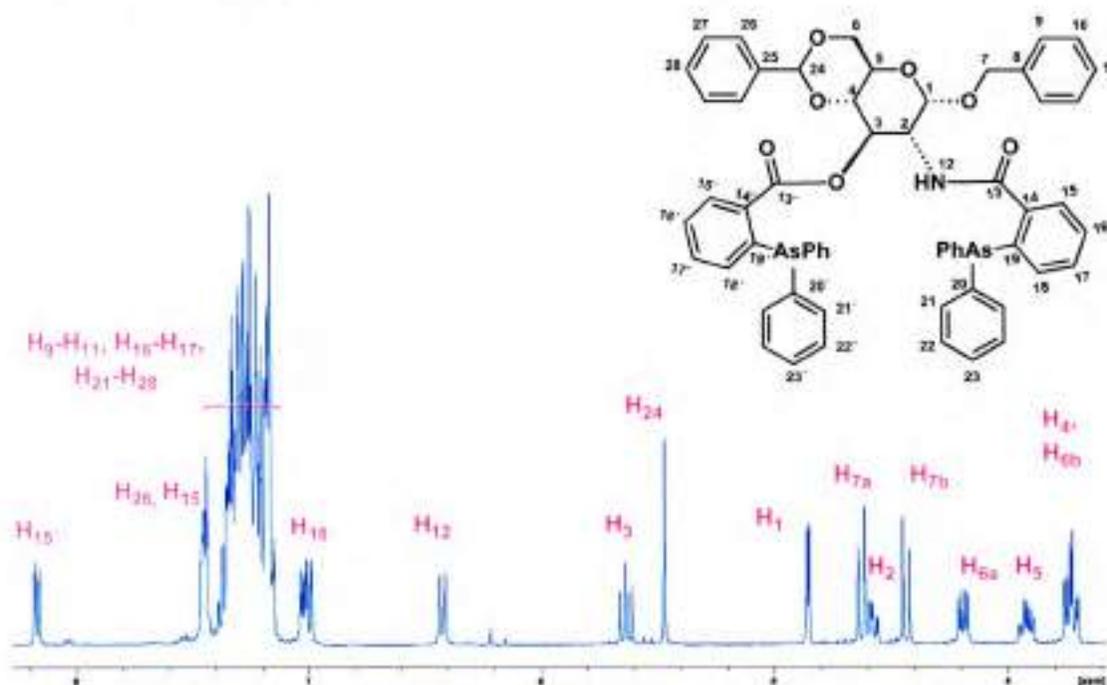


Figura 4.22. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) del ligando bisarsina **414a** ( $\text{CDCl}_3$ ).

El espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de **414a** (Figura 4.23) presenta la señal de los C-13 y C-13' correspondientes a los carbonilos de la amida y el éster a 168,6 y 167,3 ppm, respectivamente. Los carbonos provenientes del azúcar se asignan fácilmente por su enlace al oxígeno o al nitrógeno, mientras que entre los C-aromáticos solo fue posible asignar inequívocamente algunos de ellos. Los carbonos cuaternarios fueron identificados mediante el espectro del HSQC.

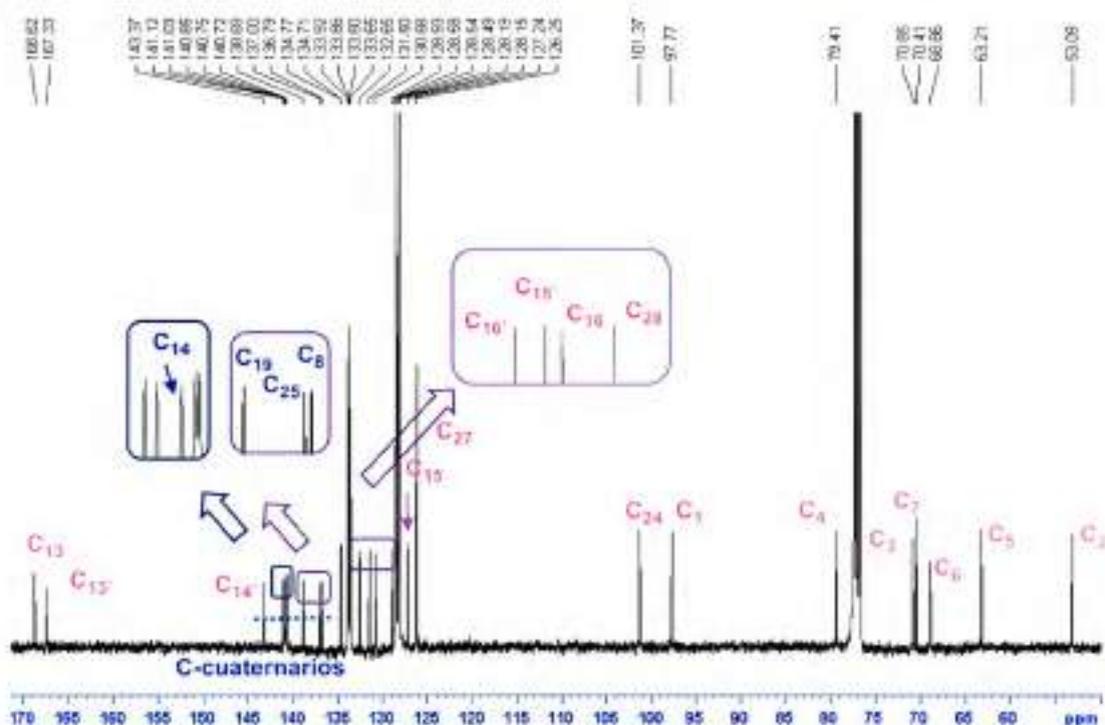


Figura 4.23. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz) del ligando bisarsina **414a** ( $\text{CDCl}_3$ ).

En el Capítulo 6 (Sección Experimental) se describe la caracterización espectroscópica completa que se realizó sobre esta estructura, incluyendo los resultados obtenidos por análisis de EM-AR.

La elucidación estructural del nuevo ligando **414b**, se realizó fundamentalmente empleando técnicas de RMN tanto 1D ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ), como técnicas 2D (COSY, HSQC y HMBC). En las Figuras 4.24 y 4.25 se muestran los respectivos espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  del ligando **414b** en  $\text{CDCl}_3$ .

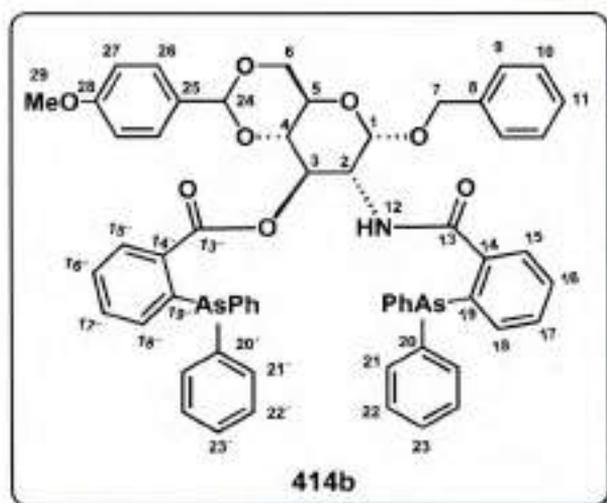


Figura 4.24. Ligando **414b**. Numeración para espectros de RMN.

El espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **414b** (Figura 4.25) presenta un enorme parecido al del ligando **414a**, donde la diferencia principal corresponde a la señal del metilo del grupo OMe (H-29, 3,8 ppm) y a la señal de los protones aromáticos (H-27) que se mueven a campos más altos por la proximidad al grupo OMe.

Las señales más importantes que indicaban las uniones amida y éster en la estructura son las señales pertenecientes al <sup>1</sup>H de la amida (H-12), como un doblete ( $J_{\text{NH-H}_2} = 9,2$  Hz), a  $\delta$  6,42 ppm y el desplazamiento químico del H-3, considerando que el C-3 pasa de estar unido a un grupo alcohol (3,61 ppm) a un grupo éster (5,62 ppm).

En la región entre 3,5-5,5 ppm, se observaban las señales correspondientes a los <sup>1</sup>H del anillo de la glucosamina, además se encuentran los dos <sup>1</sup>H diastereotópicos del C-7 del bencilo y el <sup>1</sup>H del C-24 del bencilidén. El <sup>1</sup>H anomérico aparecía a 4,84 ppm como un doblete con una  $J = 3,6$  Hz, lo cual confirmaba la configuración anomérica  $\alpha$ . Dentro de la zona comprendida entre 6,8-8,2 ppm se encontraban las señales que corresponden a los 37 <sup>1</sup>H aromáticos, algunas de estas señales se asignaron mediante correlaciones de RMN 2D: COSY, HSQC y HMBC. Se observaron además las señales del HOBt presente como impurificación 7,9 y 8,1 ppm.

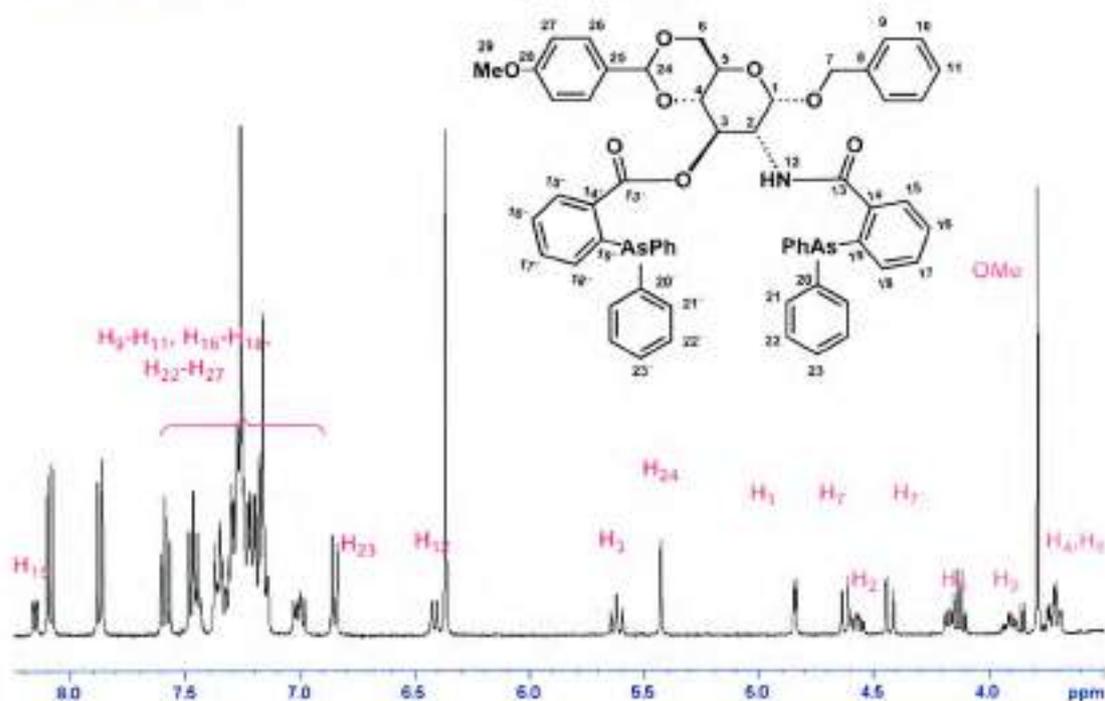


Figura 4.25. Espectro de RMN- $^1\text{H}$  (400 MHz) del ligando bisarsina **414b** impurificado con HOBT ( $\text{CDCl}_3$ ).

El espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  de **414b** (Figura 4.26) presentaba las señales de los C-13 y C-13' de los correspondientes a los carbonilos de amida y éster a 168,6 y 167,3 ppm, respectivamente. Los carbonos provenientes del azúcar se asignan fácilmente por su enlace a oxígeno o nitrógeno, mientras que entre los C-aromáticos sólo fue posible asignar inequívocamente algunos de ellos. Los carbonos cuaternarios fueron identificados mediante el espectro del HSQC.

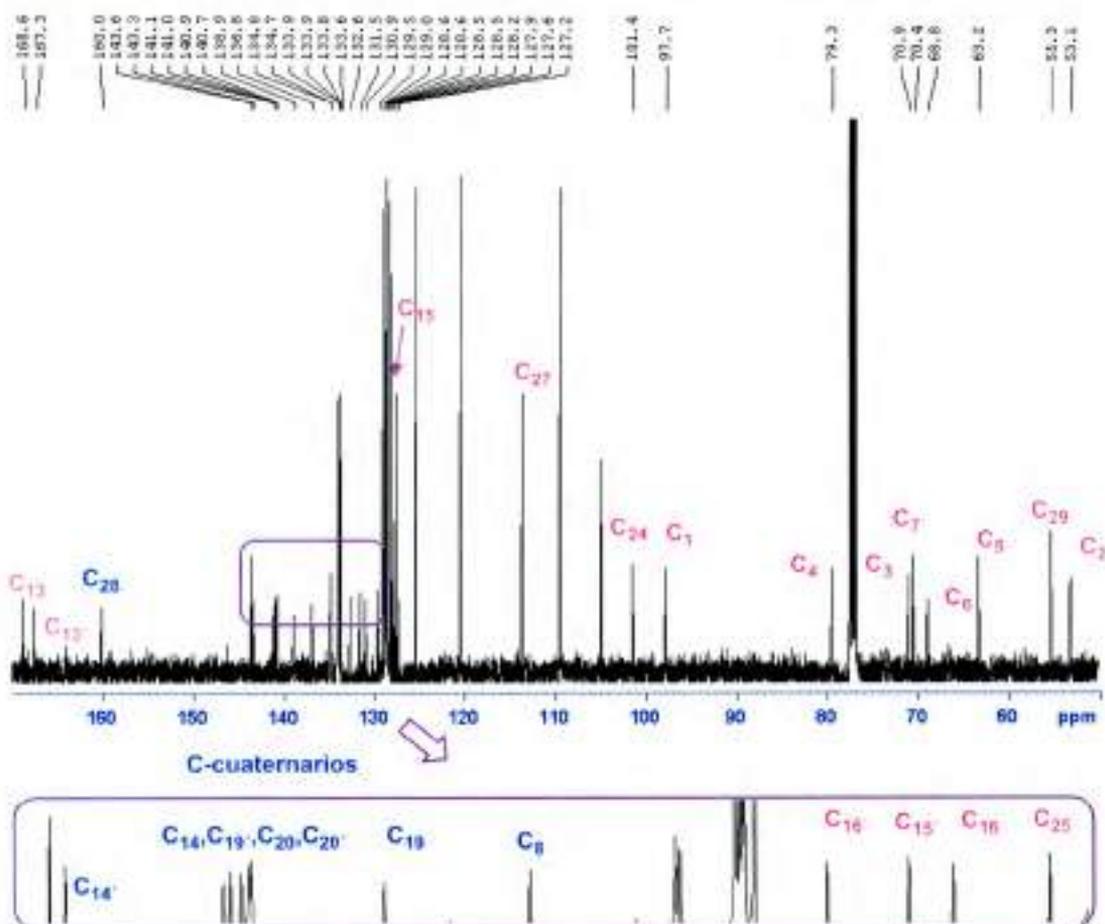


Figura 4.26. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100,6 MHz) del ligando bisarsina **414b** impurificado con HOBT (CDCl<sub>3</sub>).

En el Capítulo 6 (Sección Experimental) se describe la caracterización espectroscópica que se realizó sobre esta estructura.

En el espectro de RMN-<sup>1</sup>H del compuesto **427a** (Figura 4.27) podía observarse la señal más importante que indicaba la unión amida, la señal perteneciente al <sup>1</sup>H de la amida (H-12), como un doblete ( $J_{\text{NH-H2}} = 8,8$  Hz), a  $\delta$  6,28 ppm.

En la región entre 3,5-4,9 ppm, se observaban las señales correspondientes a los <sup>1</sup>H del anillo de la glucosamina, además se encontraban los dos <sup>1</sup>H diastereotópicos del C-7 del bencilo y el <sup>1</sup>H del C-24 del bencilidén. El <sup>1</sup>H anomérico aparecía a 4,85 ppm como un doblete con una  $J = 3,8$  Hz, lo cual confirmaba la configuración anomérica  $\alpha$ . Dentro de la zona comprendida entre 7,0-7,6 ppm se encontraban las señales que corresponden a los 24 <sup>1</sup>H aromáticos, algunas de estas señales se asignaron mediante correlaciones de RMN 2D: COSY, HSQC y HMBC.

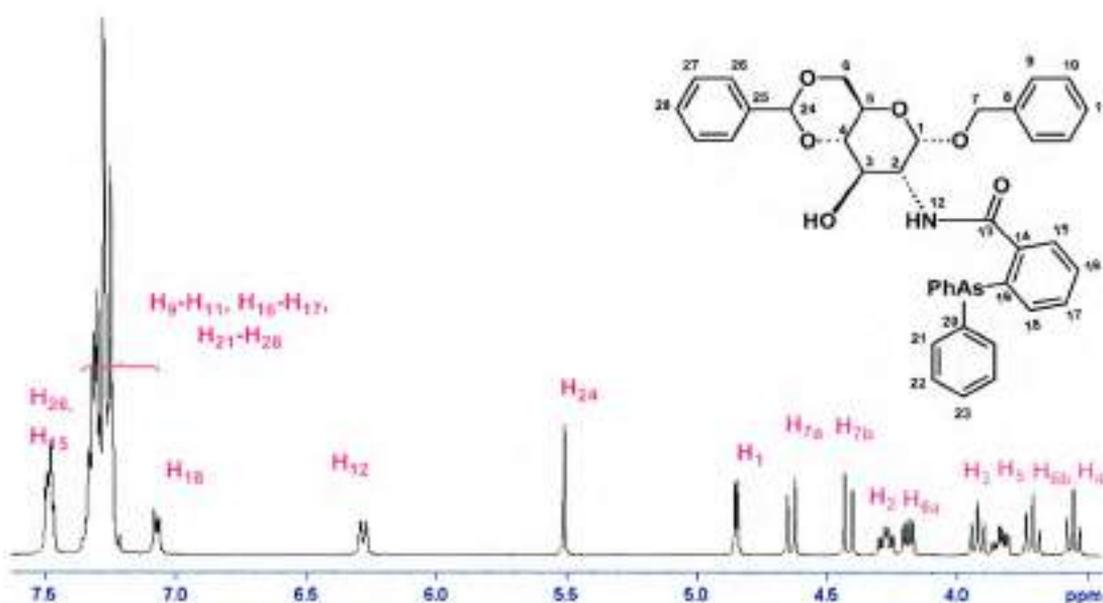


Figura 4.27 Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) del ligando monoarsina 427a (CDCl<sub>3</sub>).

El espectro de RMN-<sup>13</sup>C de 427a (Figura 4.28) presentaba la señal del C-13 de carbonilo de amida a 170,0 ppm. Los carbonos provenientes del azúcar se asignan fácilmente por su enlace a oxígeno o nitrógeno, mientras que entre los C-aromáticos sólo fue posible asignar inequívocamente algunos de ellos. Los carbonos cuaternarios fueron identificados mediante el espectro del HSQC.

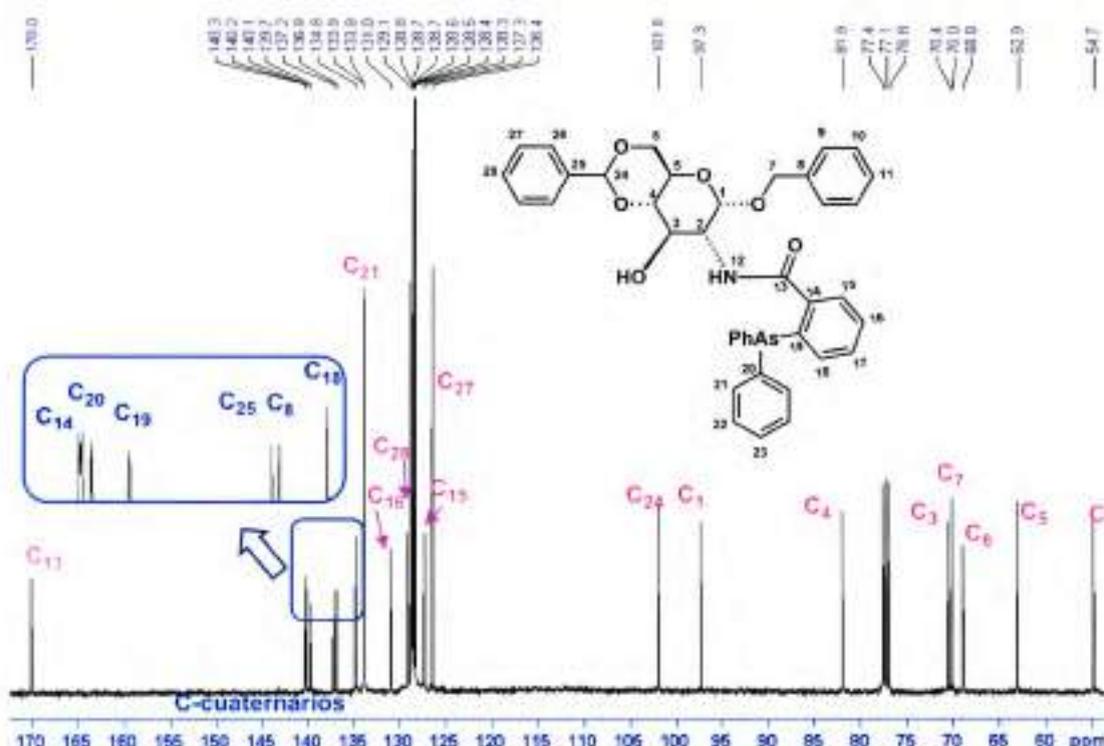


Figura 4.28. Espectro de RMN- $^{13}\text{C}$  (100,6 MHz) del ligando monoarsina **427a** ( $\text{CDCl}_3$ ).

En el Capítulo 6 (Sección Experimental) se describe la caracterización espectroscópica completa que se realizó sobre esta estructura, incluyendo los resultados obtenidos por análisis de EM-AR.

El espectro de RMN- $^1\text{H}$  del compuesto **427b** (Figura 4.29) presenta un gran parecido al del ligando **427a**, donde la diferencia principal corresponde a la señal del metilo del grupo OMe (H-29, 3,8 ppm) y a la señal de los protones aromáticos (H-27) que se mueven a campos más altos por la proximidad al grupo OMe. La señal más importante que indicaba la unión amida es la perteneciente al  $^1\text{H}$  de la amida (H-12), que aparecía como un doblete ( $J_{\text{NH-H}_2} = 8,8 \text{ Hz}$ ), a  $\delta$  6,25 ppm.

En la región entre 3,5-5,5 ppm, se observaban las señales correspondientes a los  $^1\text{H}$  del anillo de la glucosamina, además se encontraban las señales de los dos  $^1\text{H}$  diastereotópicos del C-7 del bencilo y el  $^1\text{H}$  del C-24 del bencilidén. El  $^1\text{H}$  anomérico aparecía a 4,86 ppm como un doblete con una  $J = 3,9 \text{ Hz}$ , lo cual confirmaba la configuración anomérica  $\alpha$ . Dentro de la zona comprendida entre 6,8-7,5 ppm se encontraban las señales que corresponden a los 23  $^1\text{H}$  aromáticos, algunas de estas señales se asignaron mediante correlaciones de RMN 2D: COSY, HSQC y HMBC.

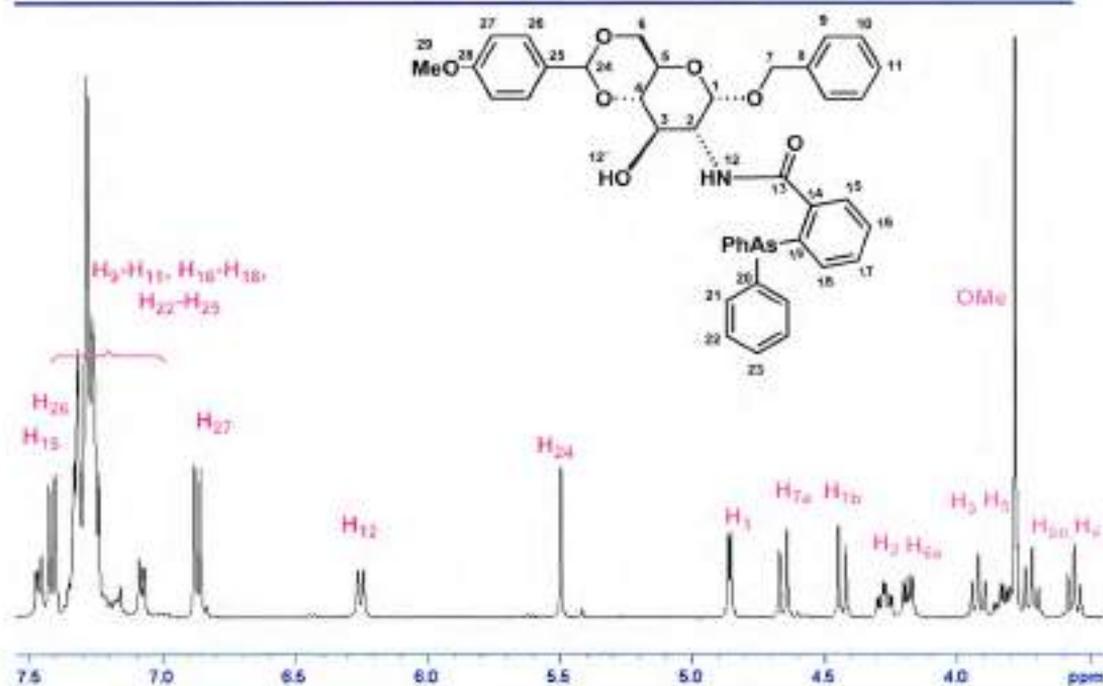


Figura 4.29. Espectro de RMN-<sup>1</sup>H (400 MHz) del ligando monosarsina **427b** (CDCl<sub>3</sub>).

El espectro de RMN-<sup>13</sup>C de **427b** (Figura 4.30) presentaba la señal del C-13 correspondiente al carbonilo de amida 170.0 ppm. Los carbonos provenientes del azúcar se asignaron fácilmente por su enlace a oxígeno o nitrógeno, mientras que entre los C-aromáticos sólo fue posible asignar inequívocamente algunos de ellos. Los carbonos cuaternarios fueron identificados mediante el espectro del HSQC.

En el Capítulo 6 (Sección Experimental) se describe la caracterización espectroscópica completa que se realizó sobre esta estructura, incluyendo los resultados obtenidos por análisis de EM-AR.

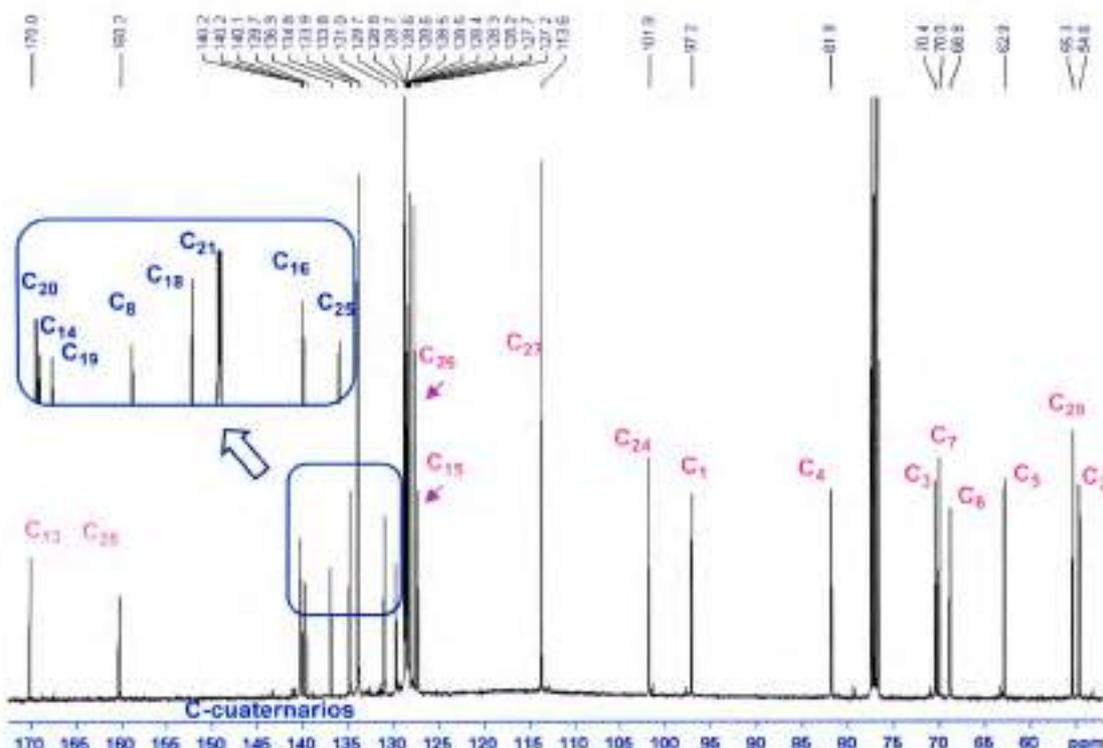
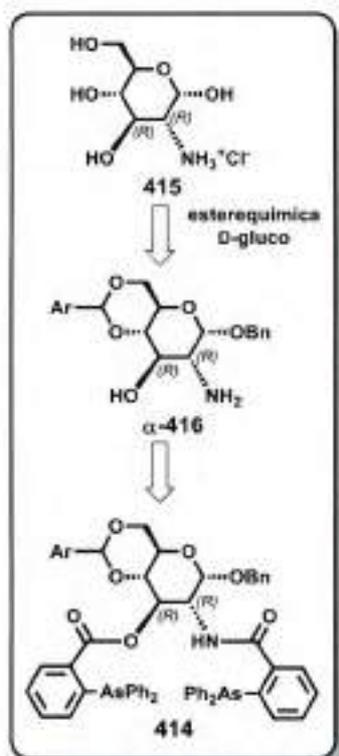


Figura 4.30. Espectro de RMN-<sup>13</sup>C (100,6 MHz) del ligando monoarsina **427b** (CDCl<sub>3</sub>).



Esquema 4.18.

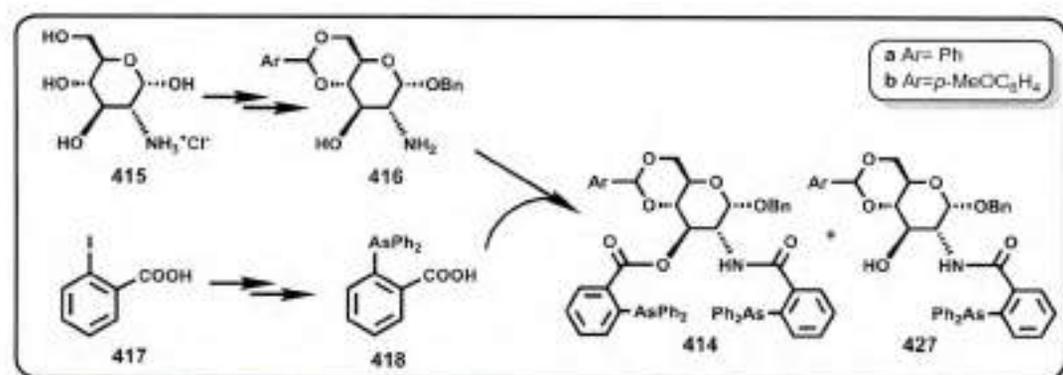
Teniendo en cuenta que para la síntesis de los ligandos **414a,b** se empleó el derivado de azúcar de configuración gluco **415**, además se tomaron todos los recaudos sintéticamente posibles y se comprobó espectroscópicamente que durante la síntesis no tuvo lugar la racemización y/o isomerización de los centros quirales de C-2 y C-3, se puede inferir que la configuración de los ligandos **414a,b** obtenidos corresponden a la glucosamina empleada como compuesto de partida (Esquema 4.18). De esta manera la configuración de C-2 y C-3 de los ligandos **414a,b** es: (2*R*, 3*R*).

#### 4.4. Conclusiones

Debido a la creciente importancia de ligandos arsinas y su aplicación en catálisis y catálisis asimétrica, basados en recientes publicaciones que muestran que ligandos arsina pueden formar complejos más activos y estereoselectivos que aquellos de fósforo, se propuso en esta etapa del trabajo de tesis sintetizar nuevos ligandos bisarsina quirales derivados de carbohidratos.

Se desarrolló una metodología de síntesis para obtener ligandos derivados de recursos naturales, particularmente de hidratos de carbono, la misma fue implementada para la obtención del ligando bisarsina **414a** y fue extendida para la síntesis del ligando **414b**. Esta metodología consistió en la síntesis del esqueleto quiral derivado de D-glucosamina y la síntesis del ácido 2-(difenilarsenil) benzoico para finalmente llevar adelante la reacción de condensación de los mismos y obtener así los ligandos derivados de arsina. Asimismo, se obtuvieron los ligandos monodentados de arsina **427a** y **427b**.

Esta metodología resulta muy versátil para la obtención de una amplia variedad de ligandos mono y bidentados, a través de modificaciones en el azúcar de partida o de sus sustituyentes (Esquema 4.19).



Esquema 4.19. Esquema general de la síntesis de los ligandos bisarsina y monoarsina derivados de hidratos de carbono.

Si bien el rendimiento global para la obtención del nuevo ligando **414a** fue 14,6%, este resultado se calcula en función a la D-glucosamina comercial, la cual es un recurso abundante y de bajo costo. Este rendimiento no puede ser comparado con sus análogos fosforados ya que en literatura no se reportan datos acerca del rendimiento total de la síntesis del ligando desde la D-glucosamina. El rendimiento

global para la obtención del nuevo ligando **414b** fue 1%, por lo tanto es necesario optimizar las condiciones de reacción en el paso final de la síntesis, la reacción de condensación, que resultó de bajo rendimiento.

Los ligandos **414a** se caracterizaron principalmente mediante técnicas de RMN y EM-AR. Para determinar indiscutiblemente la estructura de **414a** y su configuración absoluta, se cristalizaron diferentes muestras del ligando **414a** y se están ensayando estudios de difracción de Rayos X de monocristales.

## 4.5. Bibliografía

---

- 1 Borman, S. *Chem & Eng. News*, **1990**, July 9, 9-14.
- 2 (a) Gawley, R. E.; Aubé, J. *Principles of Asymmetric Synthesis. Tetrahedron Organic Chemistry Series*, Ed.: Baldwin, J. E. & Magnus, P. D. Elsevier Science Ltd. **1996**.  
(b) Lin, G. Q.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C. *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*. John Wiley & Sons, New York, **2001**.
- 3 La talidomida fue desarrollada por la compañía farmacéutica alemana Grünenthal GmbH, es un fármaco que fue comercializado entre los años 1958 y 1963 como sedante y como calmante de las náuseas durante los tres primeros meses de embarazo. Como sedante tuvo un gran éxito popular ya que, en un principio, se creyó que no causaba casi ningún efecto secundario y, en caso de ingestión masiva, no resultaba letal. Este medicamento provocó miles de nacimientos de bebés afectados de *focomelia*, anomalía congénita que se caracterizaba por la carencia o excesiva cortedad de las extremidades. Posteriormente, se descubrió que el enantiómero *R* producía el efecto sedante que se buscaba, mientras que el *S* producía efectos teratogénicos. Este descubrimiento indujo que, a partir de ese momento, se tuviese en cuenta la estereoisomería absoluta de las moléculas.
- 4 (a) Alexakis, A.; Bäckvall, J. E.; Krause, N.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2796-2823.  
(b) Hawner, C.; Alexakis, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7295-7306.
- 5 (a) McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809-3844.  
(b) Shimizu, H.; Nagasaki, I.; Saito, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5404-5432.
- 6 Nogradi, M. *Stereoselective Synthesis*, VCH, New York, **1994**.
- 7 (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley: New York, **1994**.  
(b) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Wiley: New York, **2000**.  
(c) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Springer: Berlin, **1999**.
- 8 Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 5239-5336.
- 9 (a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem. Commun.* **1968**, 1445-1446.  
(b) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106-112.  
(c) Knowles, W. S. *J. Chem. Educ.* **1986**, *63*, 222-224.
- 10 Blaser, H.-U.; Schmidt E. (Eds.), *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, 1<sup>st</sup>, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2004**.
- 11 (a) Shen, C.; Zhang, P.; *Current Org. Chem.* **2013**, *17*, 1507-1524. Ver referencias allí citadas.  
(b) Zhao, B.; Han, Z.; Ding, K. *Angewandte Chem.* **2013**, *52*, 4744-4788.
- 12 Tang, Z.; Yang, Z. H.; Chen, X. H.; Cun, L. F.; Gong, L. Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 9285-9289.
- 13 Trost, B. M.; Thaisrivongs, D. A. Hartwig, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 12439-12441.
- 14 You, S. L.; Zhu, X. Z.; Luo, Y. M.; Hou, X. L.; Dai, L. X. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7471-7472.
- 15 (a) Kitamura, M.; Tsukamoto, M.; Bessho, Y.; Yoshimura, M.; Kobs, U.; Widhalm, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6649-6667.  
(b) Aikawa, K.; Hioki, Y.; Shimizu, N.; Mikami, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 20092-20095.
- 16 (a) Chan, A. S. C.; Hu, W. H.; Pai, C. C.; Lau, C. P.; Jiang, Y. Z.; Mi, A. Q.; Yan, M.; Sun, J.; Lou, R. L.; Deng, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 9570-9571.

- 17 (a) Fernández-Pérez, H.; Etayo, P.; Panossian, A.; Vidal-Ferran, A.; *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2119-2176.  
(b) Broda, H.; Hinrichsen, S.; Tuczek, F. *Coordination Chem. Reviews* **2013**, *257*, 587-598.  
(c) Xie, J. H.; Zhu, S. F.; Zhou, Q. L. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 1713-1760.
- 18 Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 4703-4832.
- 19 (a) Steinborn, D.; Junicke, H. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4283-4317.  
(b) Dieguez, M.; Pamies, O.; Ruiz, A.; Diaz, Y.; Castellón, S.; Claver, C. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2165-2192.  
(c) Diaz, Y.; Castellón, S.; Claver, C. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 702-713.  
(d) Diéguez, M.; Claver, C.; Pamies, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4621-4634.  
(e) Diéguez, M.; Pamies, O. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 944-960.  
(f) Benessere, V.; De Roma, A.; Del Litto, R.; Ruffo, F. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 390-401.
- 20 (a) Dieguez, M.; Pamies, O.; Claver, C. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3189-3215.  
(b) Mao, J. G.; Zhang, P. F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 566-569.  
(c) Shen, C.; Zhang, P. F.; Chen, X. Z. *Helv. Chim. Acta*, **2010**, *93*, 2433-2438.  
(d) Kato, N.; Mita, T.; Kanai, M.; Therrien, B.; Kawano, M.; Yamaguchi, K.; Danjo, H.; Sei, Y.; Sato, A.; Furusho, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6768-6769.  
(e) Burke, C. P.; Shi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4475-4478.  
(f) Boysen, M. M. K. *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 8648-8659.
- 21 (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327-9343.  
(b) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691-1693.  
(c) Zhou Q. L. "Privileged Chiral Ligands and Catalysts", Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- 22 Cornils, B.; Herrmann, W. A.; Horvath, I. T.; Leitner, W.; Mecking, S. H. Olivier-Borbigou, S.; Vogt, D. "Multiphase Homogeneous Catalysis", Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- 23 (a) RajanBabu, T. V.; Ayers, T. A.; Halliday, G. A.; You, K. K.; Calabrese, J. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6012-6028.  
(b) RajanBabu, T. V.; Ayers, T. A.; Casalnuovo, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4101-4102.  
(c) RajanBabu, T. V.; Radetich, B.; You, K. Y.; Ayers, T. A.; Casalnuovo, A. L. Calabrese, J. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3429-3447.
- 24 Deslonchamp, P. "Stereolectronic Effects in Organic Chemistry", Pergamon, Oxford, **1983**.
- 25 Juaristi, E. "Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis", John Wiley, New York, **1991**.
- 26 (a) Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*, Springer-Verlag, Berlin, **1983**.  
(b) Thatcher, G. R. *The Anomeric Effect and Associated Stereoelectronic Effects*, ACS, Washington, **1993**.
- 27 Benessere, V.; Lega, M.; Ruffo, F. *J. Organometallic. Chem.* **2014**, *771*, 105-116.
- 28 (a) Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5813-5837.  
(b) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943.  
(c) Trost, B. M.; Schroeder, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6759-6760.  
(d) Trost, B. M.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 815-816.  
(e) Trost, B. M.; Breit, B.; Peukert, S.; Zambrano, J.; Ziller, J. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2386-2388.
- 29 (a) Trost, B. M.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2846-2847.  
(b) Lim, C. W.; Lee, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5131-5136.

- (c) Kim, Y. K.; Lee, S. J.; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7807-7813.  
(d) Trost, B. M.; Patterson, D. E. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1339-1341.  
(e) Trost, B. M.; Hachiya, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1104-1105.
- 30 Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422.  
31 Benessere, V.; De Roma, A.; Del Litto, R.; Lega, M.; Ruffo, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5779-5782.  
32 Del Litto, R.; De Roma, A.; Ruffo, F. *Inorg. Chem. Comm.* **2007**, *10*, 618-622.  
33 Verboom, R. C.; Plietker, B. J.; Bäckvall, J. E. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 508-517.  
34 Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 355-364.  
35 Ruffo, F.; DelLitto, R.; De Roma, A.; D'Errico, A.; Magnolia, S. *Tetrahedron Asymmetry*. **2006**, *17*, 2265-2269.  
36 Woodward, S.; Diéguez, M.; Pamies, O. *Coord. Chem. Rev.*, **2010**, *254*, 2007-2030.  
37 Uberman, P. M.; Cairra, M. R.; Martín, S. E. *Organometallics* **2013**, *32*, 3220-3226.  
38 Uberman, P. M.; Lanteri, M. N.; Parajón Puenzo, S. C.; Martín, S. E. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 9229-9237 y referencias allí citadas.  
39 (a) Wild, S. B. "The Chemistry of Organic Arsenic, Antimony and Bismuth Compounds", S. Patai Ed.; John Wiley & Sons Ltd., **1994**, Chapter 3.  
(b) Lu, D.; Salem, G. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 1026-1038.  
(c) Cheow, Y. L.; Pullarkat, S. A.; Li, Y.; Leung, P. H. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *696*, 4215-4220.  
(d) Ma, M.; Pullarkat, S. A.; Yuan, M.; Zhang, N.; Li, Y.; Leung, P.H. *Organometallics* **2009**, *28*, 4886-4889.  
(e) Wang, C.-Y.; Tan, D.-M.; Chan, K. S.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Liu, S.-T. *J. Organometal. Chem.* **2005**, *690*, 4920-4925.  
(f) Fries, G.; Wolf, J.; Ilg, K.; Walfort, B.; Stalke, D.; Werner, H. *Dalton Trans.* **2004**, 1873-1881.  
(g) Gustafsson, M.; Bergqvist, K.-E.; Fredj, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1452-1457.  
(h) Kojima, A.; Boden, C. D. J.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3459-3460.  
(i) Allen, D. G.; Wild, S. B. *Organometallics* **1986**, *5*, 1009-1015.
- 40 Haines, A. H. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1976**, *33*, 11-109.  
41 Yonehara, K.; Hashi-zume, T.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9374-9380.  
42 Cunha, A. C.; Pereira, L. O. R.; de Souza, R. O. P.; de Souza, M. C. B. V.; Ferreira, V. F. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 1555-1569.  
43 Liang, H.; Grindley, T. B.; *J. Carbohydrate Chem.* **2004**, *23*, 71-82.  
44 (a) Fischer, E. *BerDtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 2400-2412.  
(b) Fischer, E. *BerDtsch. Chem. Ges.* **1895**, *28*, 1145-1167.  
45 Gross, P. H.; Jeanloz, R. W. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2759-2763.  
46 Rejzek, M.; Kannathasan, V. S.; Wing, C.; Preston, A.; Westman, E. L.; Lam, J. S.; Naismith, J. H.; Maskell, D. J.; Field, R. A. *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 1203-1210.  
47 Emmerson, D. P. G.; Hems, W. P.; Davis, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 213-221  
48 Lioux, T.; Busson, R.; Rozenski, J.; Nguyen-Disteche, M.; Frere, J. M.; Herdewijn, P. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **2005**, *70*, 1615-1641.  
49 Boons, G. J.; Hale, K. *J. Org. Synthesis with Carbohydrates*, **2008**, *2*, 41-46.  
50 Benessere, V.; De Roma, A.; Del Litto, R.; Ruffo, F. *Chem. Sus. Chem.* **2008**, *1*, 425-430.

- 51 (a) Casado, A. L.; Espinet, P. *Organometallics* **2003**, *22*, 1305-1309.  
(b) Casado, A. L.; Espinet, P.; Gallego, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11771-11782.  
(c) Fouquet, E.; Pereyre, M.; Rodriguez, A. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5242-5243.  
(d) Farina, V.; Kapadia, S.; Krishnan, B.; Wang, C.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5905-5911.  
(e) Liebeskind, L. S.; Fengl, R. W. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5359-5364.  
(f) Echevarren, A. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5478-5486.  
(g) Negishi, E. I. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 340-348.
- 52 (a) Bonaterra, M.; Martin, S. E.; Rossi, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2731-2734.  
(b) Bonaterra, M.; Rossi, R. A.; Martin, S. E. *Organometallics* **2009**, *28*, 933-936.  
(c) Uberman, P. M.; Lanteri, M. N.; Martin, S. E. *Organometallics* **2009**, *28*, 6927-6934.
- 53 El *t*-BuOH se emplea para neutralizar el producto secundario amiduro de sodio, el cual proviene de la reacción de los aniones Ph<sup>-</sup> con NH<sub>3</sub>(l).
- 54 (a) Node, M.; Nidhide, K.; Sai, M.; Fujita, E. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 5211-5214.  
(b) Kornblum, N.; Saraswathi, S. *J. Org. Chem.* **1974**, *44*, 4727-4729.  
(c) Fung, M. F.; Lyster, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 968-969.
- 55 Gassman, P. G.; Schenk, W. N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 918-920.
- 56 (a) Kolodziuk, R.; Penciu, A.; Tollabi, M.; Framery, E.; Goux-Henry, C.; Iourtchenko, A.; Sinou, D. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 384-391.  
(b) Parisot, S.; Kolodziuk, R.; Goux-Henry, C.; Iourtchenko, A.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7397-7400.
- 57 Mayes, B.; Stetz, R.; Watterson, M.; Edwards, A.; Ansell, C.; Tranter, G.; Fleet, G.; *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 627-632.
- 58 Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827-10852.
- 59 König, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788-798.

A decorative illustration on the left side of the page, featuring a dark blue, stylized vine with several leaves and small, bell-shaped flowers. The vine starts from the bottom left and curves upwards and to the right. The background behind the vine is a light blue gradient with some faint, larger-scale floral patterns.

# CAPÍTULO 5

Aplicaciones en  
catálisis asimétrica de  
los nuevos ligandos  
quirales arsina  
derivados de hidratos  
de carbono

# CAPÍTULO 5

## APLICACIONES EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA DE LOS NUEVOS LIGANDOS QUIRALES ARSINA DERIVADOS DE HIDRATOS DE CARBONO

### 5.1 Introducción

#### 5.1.1 Reacciones de alquilación alílica asimétrica catalizadas por Pd

##### 5.1.1.1 Mecanismo de las reacciones de alquilación alílica asimétrica

- a Enantiodiscriminación con sustratos 1,3-simétricamente sustituidos
- b Mecanismos de isomerización
- c Ataque del nucleófilo
- d Naturaleza del nucleófilo

##### 5.1.1.2 Estudio de los ligandos modulares de Trost en alquilaciones alílicas asimétricas

##### 5.1.1.3 Aplicaciones de ligandos modulares de Trost en alquilaciones alílicas asimétricas

#### 5.1.2 Reacciones de $\alpha$ -arilación de fluorocetonas. Compuestos Fluorados

##### 5.1.2.1 Síntesis de $\alpha$ -aril- $\alpha$ -fluorocetonas

- a  $\alpha$ -Arlaciones de cetonas
- b  $\alpha$ -Arlaciones de  $\alpha$ -fluorocetonas
- c  $\alpha$ -Arlaciones enantioselectivas de  $\alpha$ -fluorocetonas

### 5.2 Objetivos

### 5.3 Resultados y discusión

#### 5.3.1 Aplicaciones en alquilaciones asimétricas

##### 5.3.1.1 Empleo de los nuevos ligandos arsina quirales en alquilaciones alílicas

5.3.2 Aplicaciones de los nuevos ligandos arsina quirales en  $\alpha$ -arilaciones asimétricas

5.3.2.1 Evaluación de la inducción asimétrica en  $\alpha$ -arilaciones de  $\alpha$ -fluoro- $\alpha$ -tetralona

5.4 Conclusiones

5.5 Bibliografía

## **Aplicaciones en catálisis asimétrica de los nuevos ligandos quirales arsina derivados de hidratos de carbono**

### **5.1 Introducción**

---

El papel de la química es esencial para mejorar el bienestar y la calidad de vida. Desde la síntesis de nuevos productos farmacéuticos, productos agroquímicos, sabores y fragancias, y la producción de nuevos materiales poliméricos, hasta las tecnologías de descontaminación y la conversión de la energía, el rol de la química es fundamental. Por supuesto, la mejora de la calidad de vida también debe abarcar la protección simultánea de la salud humana y ambiental.

Esta responsabilidad, junto con la necesidad de satisfacer la creciente demanda de producción, ha incrementado la atención hacia soluciones innovadoras capaces de reducir el impacto ambiental de los procesos químicos.<sup>1</sup>

La expresión "química verde" presenta pautas modernas con el objetivo de satisfacer este requisito urgente, y consiste en un conjunto de principios propuestos en 1990 por la Agencia de Protección Ambiental de los EE.UU. con el fin de reducir o eliminar el uso y la formación de sustancias peligrosas en los procesos de síntesis. Estos principios favorecen la utilización de solventes y reactivos más seguros, el uso de materias primas renovables, el ahorro de energía, la minimización de sustancias auxiliares y la reducción de subproductos, entre otros.<sup>1</sup>

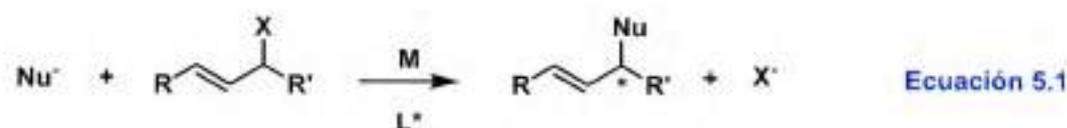
Algunas de estas condiciones pueden ser satisfechas empleando reacciones que se producen catalíticamente. Los catalizadores promueven procesos muy eficaces, permitiendo condiciones de reacción más suaves en comparación con los sistemas realizados sin catalizador. El uso de un catalizador permite controlar la quimioselectividad de una reacción, la regioselectividad y la estereoselectividad. Esto produce beneficios ambientales, debido a que la alta selectividad reduce los subproductos no deseados, el número de procesos de separación y el uso de sustancias auxiliares relacionadas.

Por esta razón, la catálisis homogénea con metales de transición<sup>2</sup> tiene un papel central en la industria química moderna y, en particular, la catálisis asimétrica<sup>3</sup> es reconocida como una excelente metodología para la síntesis estereoselectiva de moléculas quirales.<sup>4</sup>



### 5.1.1 Reacciones de alquilación alílica asimétrica catalizadas por Pd

La reacción de alquilación alílica asimétrica es una de las rutas más versátiles para preparar compuestos ópticamente activos.<sup>5</sup> Permiten acceder a la formación de nuevos centros estereogénicos controlando el ataque de un nucleófilo a un sustrato alílico coordinado a un centro metálico. En la ecuación 5.1 se representa la reacción general de una sustitución alílica asimétrica.

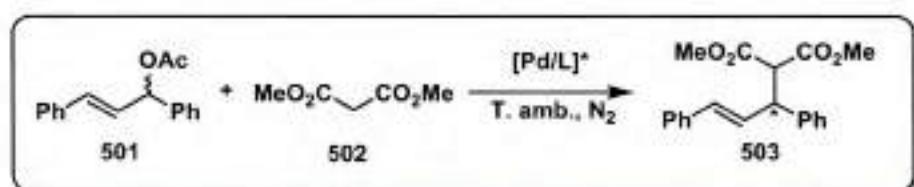


La utilidad sintética de las reacciones de alquilaciones alílicas quedó ampliamente demostrada desde su introducción por Trost y Strege en 1977.<sup>6</sup> Su importancia actual está determinada por la capacidad que poseen estas reacciones de formar enlaces C-C y C-heteroátomo de manera altamente estereoselectiva.<sup>7</sup> Esta característica ha sido ampliamente utilizada en la síntesis total de productos naturales.<sup>8</sup> Asimismo, el desarrollo de esta reacción asimétrica permitió diversas aplicaciones, tales como en la síntesis de hidroxilactonas<sup>9</sup> (importantes bloques de construcción quiral), en la preparación de metalocenos asimétricos,<sup>10</sup> en la síntesis total de

productos naturales,<sup>11</sup> en la ruta sintética de agentes antivirales, en la obtención de ácidos arilpropiónicos<sup>12</sup> y en la síntesis asimétrica de nucleósidos, entre otros.

En comparación con las reacciones de sustituciones polares comunes ( $S_N1$  o  $S_N2$ ), las sustituciones alílicas catalizadas por metales de transición emplean condiciones de reacción muchos más suaves y ocurren con diferentes quimio-, regio-, y estereoselectividades.

Las reacciones de alquilación alílica asimétrica pueden ser catalizadas por diferentes metales de transición, aunque los complejos de Pd han demostrado ser los catalizadores más eficientes para este tipo de transformaciones. Además, estas reacciones pueden ser empleadas con una gran variedad de nucleófilos, grupos salientes y sustratos. Una reacción modelo con la cual se evalúan la mayoría de los nuevos sistemas catalíticos es la alquilación de (*E*)-1,3-difenil-3-acetoxiprop-1-eno (**501**) con dimetilmalonato (**502**) para generar el producto **503**.



Esquema 5.1. Reacción de alquilación alílica asimétrica con el sustrato modelo **501**.

Aunque el sustrato **501** es uno de los más comúnmente empleados para evaluar nuevos ligandos, sistemas catalíticos o condiciones de reacción, también se han utilizado sustratos como el 1,3-dimetil, 1,3-dietil y 1,3-diisopropil alilo.<sup>13</sup> Además, se han usado 1-metil y 1-fenil propenilos, derivados del alcohol crotilico y cinámico respectivamente, para evaluar la regioselectividad de la reacción o acetatos alílicos cíclicos, para estudiar efectos estéricos en las especies catalíticas.<sup>14</sup> Como se discutirá en el mecanismo, los sistemas alílicos coordinados al metal se generan de propenil derivados con un buen grupo saliente en la posición alílica. Aunque el grupo acetoxi es el más ampliamente utilizado, otros grupos como carbonatos, halogenuros y O-silil derivados han sido utilizados como grupos salientes con menor éxito. Para aplicaciones específicas, cualquier alcohol alílico puede ser transformado, como por ejemplo, convirtiendo el hidroxilo en un grupo acetoxi para favorecer su salida, y así generar el ion alilo correspondiente.

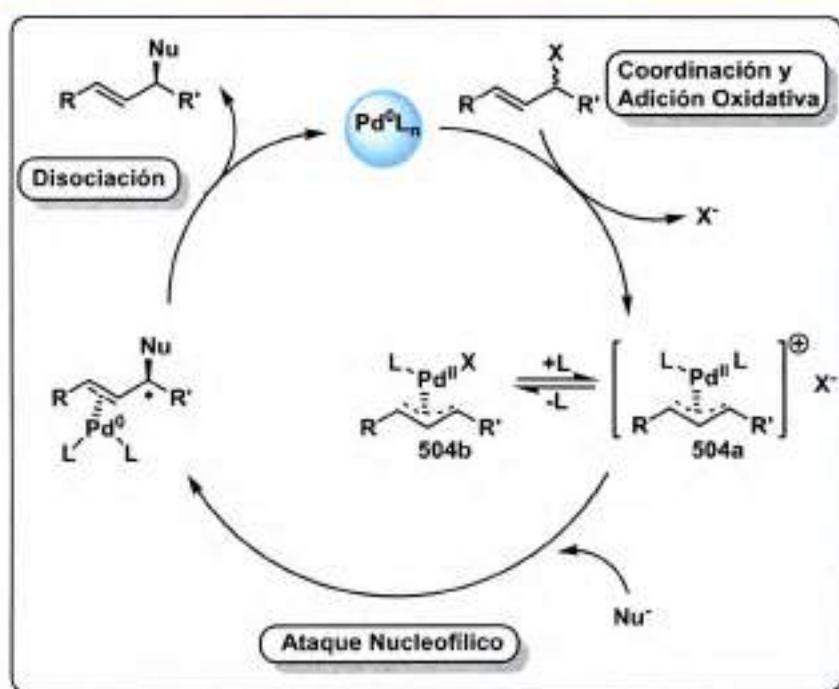
Los nucleófilos que atacan a los alilos coordinados al metal son muy variados, pueden ser centrados en carbono, nitrógeno, oxígeno y menos frecuentemente, azufre. Los nucleófilos también se han clasificado de acuerdo a su mecanismo, es decir, si el

nucleófilo ataca inicialmente al metal es "duro" y, si ataca directamente al alilo es "blando". En la mayoría de las reacciones de alquilación alílica los nucleófilos corresponden a estos últimos, y son generalmente derivados de ácidos cuyos valores de  $pK_a$  son menores a 25, tales como carbaniones estabilizados o aminas.

Respecto a los metales, en reacciones de alquilación alílica asimétrica se han utilizado compuestos de Ni, Pt, Mo, W, Rh, Ir, Cu, Zr, pero los más exitosos en reacciones de acoplamiento carbono-carbono son, sin lugar a duda, los compuestos de Pd.<sup>15</sup> Los catalizadores de Pd que se usan frecuentemente son compuestos de Pd(0), tales como Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> o compuestos sintetizados *in situ*, como por ejemplo, una combinación de Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd(dba)<sub>3</sub> o Pd(dba)<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub> (dba = dibencilidenacetona), con PPh<sub>3</sub>. Otra fuente muy común de Pd es [Pd( $\eta^3$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub> la cual debe reaccionar con algún nucleófilo para que éste reduzca al Pd mediante un ataque al ligando alílico coordinado. También se ha usado Pd(OAc)<sub>2</sub> que *in situ* y por oxidación de un ligando fosfina en exceso, genera la especie de Pd(0) que es la especie catalíticamente activa.

### 5.1.1.1 Mecanismo de las reacciones de alquilación alílica asimétrica

El mecanismo general y ciclo catalítico que se encuentra más ampliamente aceptado<sup>16</sup> para estas reacciones con nucleófilos blandos, puede ser delineado como se muestra en el Esquema 5.2. La reacción se inicia con la formación de un complejo  $\pi$  entre el sustrato y el Pd(0). Luego de esta coordinación, ocurre un proceso de adición oxidativa para generar un complejo ( $\eta^3$ -alil)Pd(II), el cual puede corresponder a un complejo catiónico (**504a**) o a un complejo neutro (**504b**), dependiendo si el anión generado en la adición oxidativa (X<sup>-</sup>) se coordina o no al Pd. El equilibrio entre la especie neutra **504b** y la especie catiónica **504a** depende, entre otros factores, de la naturaleza de los ligandos. En presencia de ligandos bidentados, el complejo catiónico **504a** usualmente es el que predomina. Esta especie es clave ya que, como se explicará más adelante, a través de equilibrios dinámicos, la enantioselectividad y la regioselectividad de la reacción dependen de ella.



Esquema 5.2. Ciclo catalítico en las alquilaciones alílicas.

En los complejos **504a-b** el sistema alílico se encuentra activado para el ataque nucleofílico sobre los carbonos terminales debido al centro metálico electrofílico de Pd(II), la adición del nucleófilo se lleva a cabo en la cara opuesta al metal. La formación del nuevo enlace C-Nu genera un complejo Pd-olefina inestable. Después de la disociación del producto, se regenera la especie catalíticamente activa de Pd(0) y el ciclo continúa. Así el ciclo se lleva a cabo mediante especies de Pd(0)/Pd(II).

### a. Enantiodiscriminación con sustratos 1,3-simétricamente sustituidos

El tipo de enantioselectión que tiene lugar en una reacción de sustitución alílica asimétrica depende de varios factores. Principalmente, se encuentra íntimamente relacionado con la estructura del esqueleto alílico y con el nucleófilo que se utilice. Las diferentes etapas de enantiodiscriminación se encuentran bien identificadas para cada sistema catalítico. Particularmente, para sustratos quirales racémicos 1,3-simétricamente sustituidos, como el acetato alílico **501** (Esquema 5.1), la discriminación tiene lugar entre las dos terminales del complejo  $\eta^3$ -alilo. Luego de la reacción de adición oxidativa del acetato **501** se forma un complejo  $\eta^3$ -alil-Pd(II) como **504** (Esquema 5.3), en el cual las terminales del alilo son enantiotópicas. En este complejo la enantiodiscriminación se produce en el momento del ataque nucleofílico, ya que el ataque a cada terminal del fragmento alílico produce un enantiómero diferente

(Figura 5.1). Es por ello que se han realizado vastos estudios acerca de la estructura y reactividad de estos complejos, basados principalmente en datos cristalográficos y experimentos de RMN.<sup>17</sup>

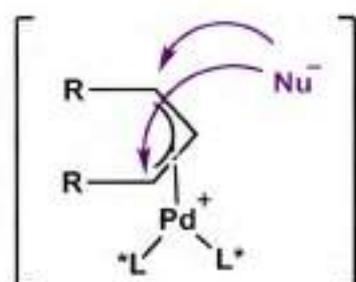


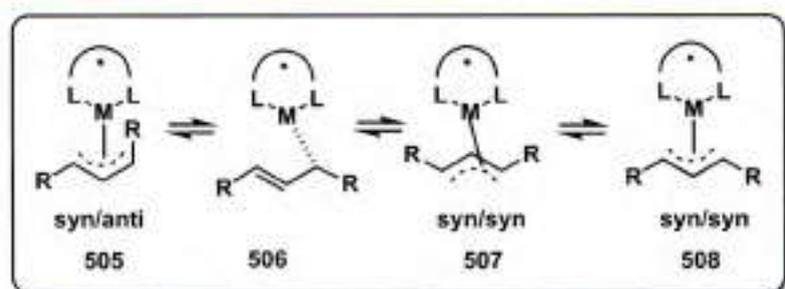
Figura 5.1. Ataque del nucleófilo a las terminales del complejo  $\eta^3$ -alilo.

Asimismo, en disolución, los complejos alílicos pueden estar involucrados en equilibrios dinámicos muy complejos, que pueden llevar a cambios estructurales mediante procesos de asociación y disociación del ligando o mediante isomerizaciones

## b. Mecanismos de isomerización

Como se ilustró anteriormente, los procesos de isomerización de los complejos alílicos es un tema fundamental en las reacciones de alquilación alílica asimétrica. Es por ello que a continuación se discutirán los distintos tipos de isomerización y sus consecuencias en la configuración absoluta de los átomos de carbono en los compuestos alílicos.

La isomerización que se muestra en el Esquema 5.3 es una isomerización *syn-anti*, que involucra un cambio en la cara de coordinación del compuesto alílico. Este tipo de isomerización se produce a través de un mecanismo  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ . En dicho mecanismo se parte de un compuesto alílico **507** que cambia su hapticidad de  $\eta^3$  a  $\eta^1$  para formar el intermediario inestable **506** y, mediante un giro del enlace C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-C<sub>sp<sup>3</sup></sub>, seguido de la coordinación del Pd, se forma **505**. Por lo general, la posición *syn-syn* está estéricamente favorecida y, por lo tanto, es más estable.



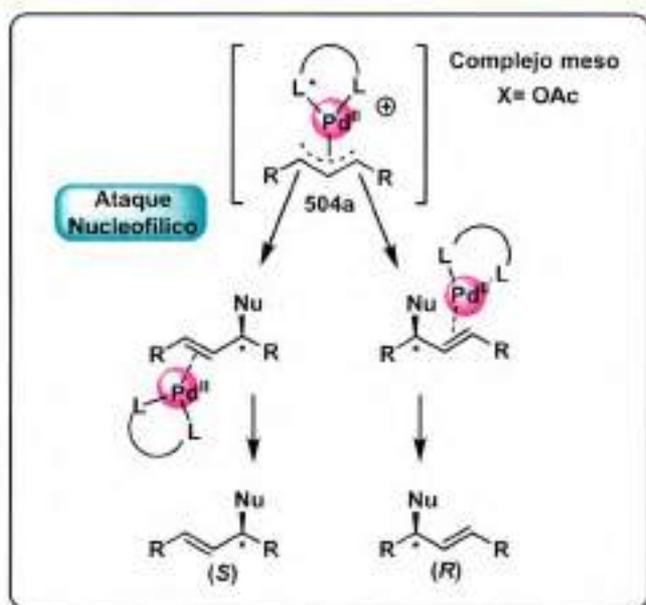
Esquema 5.3. Posibles modos de coordinación del sustrato alílico.

Otra isomerización en los complejos alílicos de Pd(II) que se puede producir por un mecanismo de  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$  es la llamada rotación aparente del alilo. En este proceso las dos posiciones terminales del compuesto alílico cambian de posición al mismo tiempo, el carbono alílico central se mueve de un lado del plano de coordinación al otro (complejos **507** y **508**). Generalmente, a las especies **507** y **508** se les denomina isómeros exo y endo. Por lo tanto, en el caso de que la regioselectividad del ataque nucleofílico esté controlada, para obtener buenas enantioselectividades, se debe evitar el equilibrio entre las especies exo y endo para asegurar que sólo una de ellas esté presente en la disolución.

La formación de tantos isómeros genera diferentes posibilidades de reacción. Por lo tanto, las consideraciones que hay que tener para el diseño de ligandos quirales son múltiples, con el fin de garantizar que los equilibrios de isomerización se vean disminuidos.

### c. Ataque del nucleófilo

Con sustratos quirales racémicos 1,3-simétricamente sustituidos como el **501**, la etapa de enantiodiscriminación tiene lugar principalmente con el ataque del nucleófilo. De este modo, el ataque nucleofílico a los distintos carbonos terminales del complejo  $\eta^3$ -alilo **504a**, conduce a la formación de los dos enantiómeros del producto de sustitución (Esquema 5.4). El ligando coordinado al metal determina el ataque nucleofílico, generando mayoritariamente uno de los dos enantiómeros del producto de sustitución.



Esquema 5.4. Ataque nucleofílico a las terminales enantiotópicas del alilo.

En relación a los sustituyentes de los sustratos alílicos, se ha podido demostrar que cuando estos son grupos arilos se observa una interacción entre los anillos aromáticos del sustrato y del ligando en el catalizador de Pd. Existen evidencias en sistemas con el (*E*)-1,3-difenil-3-acetoxiprop-1-eno (**501**) como sustrato y los ligandos bisfosfinitos **509** y **510** (Figura 5.2) de una fuerte interacción entre los grupos arilos presentes en el sistema alílico formado por **501** y los grupos fenilos unidos al fósforo en el ligando bisfosfinito **509**.<sup>15</sup> En estos casos, se propuso que las interacciones  $\pi$  entre los sistemas aromáticos son predominantes y determinan la forma en que se acomoda el sustrato en el bolsillo asimétrico.

Esto fue corroborado mediante resultados experimentales al trabajar con un ligando en el cual los grupos fenilos fueron sustituidos por grupos alquílicos (ligando bisfosfinito **510**). Al comparar los resultados, el ligando **509** demostró mejoras notables en la inducción asimétrica generando un 59% de exceso enantiomérico, mientras que su análogo no aromático no generó ninguna inducción enantiomérica, quedando en evidencia el efecto de las interacciones estéricas y electrónicas entre los fenilos del fragmento alílico y los fenilos del ligando para ligandos fosfinas (en ambos casos la conversión de la reacción fue completa).

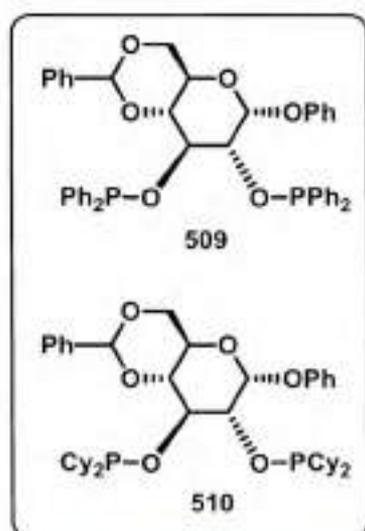


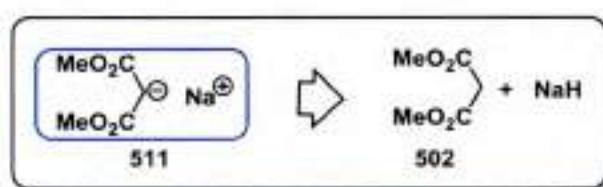
Figura 5.2. Ligandos bisfosfinitos derivados de glucosa.

A pesar de conocer con bastante profundidad el mecanismo por el que opera la reacción de alquilación alílica, las especies responsables de la actividad y selectividad, así como sus mecanismos de interconversión, existen otros factores que afectan la conversión y selectividad de la reacción que son más difíciles de racionalizar, tales como los disolventes, el tipo de nucleófilo, los sistema nucleófilo/base, la naturaleza del sustrato y, por supuesto, los ligandos inductores de la quiralidad.

#### d. Naturaleza del nucleófilo

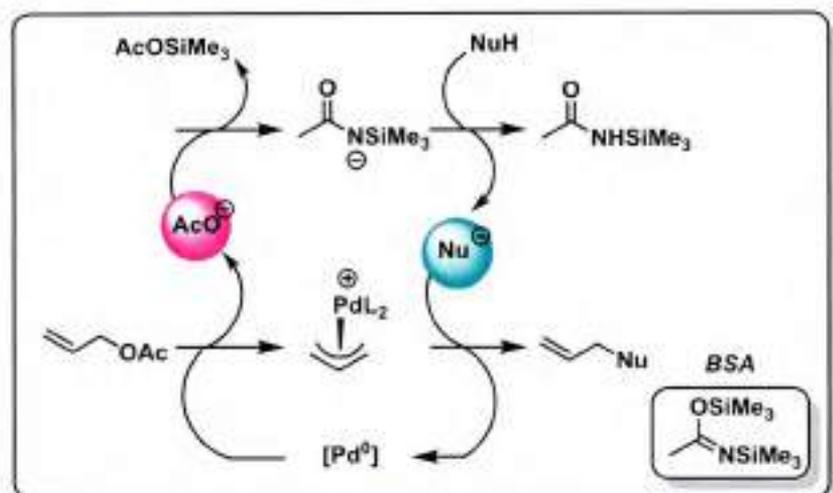
Se ha demostrado que la naturaleza del nucleófilo tiene un impacto directo en la capacidad de producir excesos enantioméricos en éste tipo de reacciones, debido a que el nucleófilo participa generalmente en la etapa de enantiodiscriminación.

La manera de cambiar la naturaleza del nucleófilo está directamente relacionada a como se forma este. Por ejemplo, una de las formas de preparar el nucleófilo de carbono derivado del malonato de metilo (**502**) es por reacción con una base como el NaH, obteniéndose el dimetilmalonato de sodio (**511**) (**502**, Esquema 5.5). Las sales de sodio de diversos nucleófilos pueden tender a formar agregados y de este modo disminuir la capacidad nucleofílica de estas especies. Además, las especies iónicas suelen ser difíciles de solubilizar en solventes orgánicos y, por lo tanto, requieren el empleo de mayores cantidades de solvente. No obstante, esta metodología es la originalmente empleada por Trost con su ligando en diversas reacciones.



Esquema 5.5.

Otra forma de preparar el nucleófilo es emplear una combinación del ácido neutro conjugado del nucleófilo con el *N,O*-bis-(trimetilsilil)-acetamida (BSA) y cantidades catalíticas de iones acetatos.<sup>19</sup> Esta metodología presenta la ventaja de necesitar solo cantidades catalíticas de base lo cual, favorece por un lado la disolución y por otro, evita la formación de agregados, ya que el nucleófilo se encuentra en bajas concentraciones.



Esquema 5.6. Rol del BSA en la reacción de sustitución alílica.

La reacción es iniciada por cantidades catalíticas de iones acetatos. Una transferencia del grupo silylo desde el *BSA* al acetato genera el anión *N*-(trimetilsilil)acetamida. En una etapa posterior, este anión desprotona al ácido conjugado del nucleófilo. El nucleófilo participa posteriormente de la reacción de sustitución alílica, tras la cual se forma un equivalente del ión acetato. Este ión acetato puede reaccionar con otra molécula de *BSA* regenerando el ciclo.

### 5.1.1.2 Estudio de los ligandos modulares de Trost en alquilaciones alílicas asimétricas

Trost propuso un modelo para explicar los resultados estereoquímicos para esta reacción.<sup>20</sup> Para ligandos del tipo sistema modular de Trost (LMT), los grupos fenilo se pueden ordenar como se representa en la Figura 5.3, donde se observa la alternancia de los grupos fenilos-pared y fenilos-ala; el sistema resultante se puede describir fácilmente por el formalismo de cuadrantes.

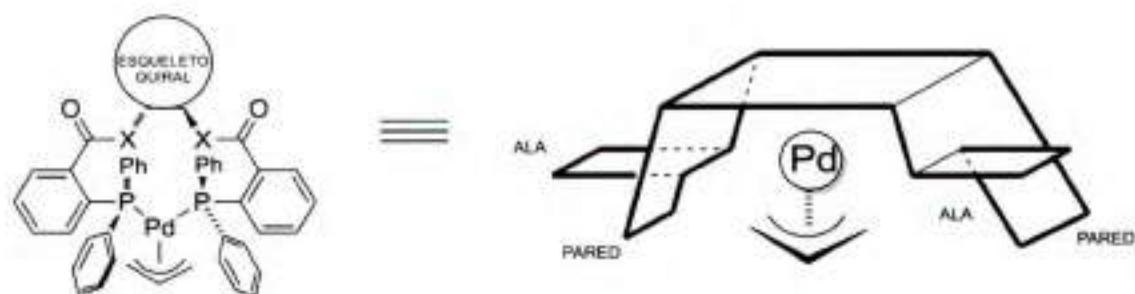


Figura 5.3. Modelo gráfico del complejo Pd-L de Trost-alilo.

En la Figura 5.4, puede observarse **a**, donde se muestra de manera gráfica como los fenilos sustituyentes del fósforo juegan un rol fundamental generando impedimento estérico al sustrato. La etapa limitante de la velocidad es en general la activación del grupo saliente para dar un intermedio  $\pi$ -alilo (**b** o **c**, Figura 5.4). Cuando el grupo saliente es el izquierdo conduce al intermediario **b**, mientras que cuando es el derecho se forma el intermediario **c**. Ambas reacciones se producen con la rotación simultánea del anillo de cinco miembros para formar el complejo alilo, que sólo en el caso de la rotación en sentido horario que acompaña a la formación de **c** está claramente inhibida por contactos estéricos, por eso la alquilación en la posición de la derecha no se encuentra favorecida.

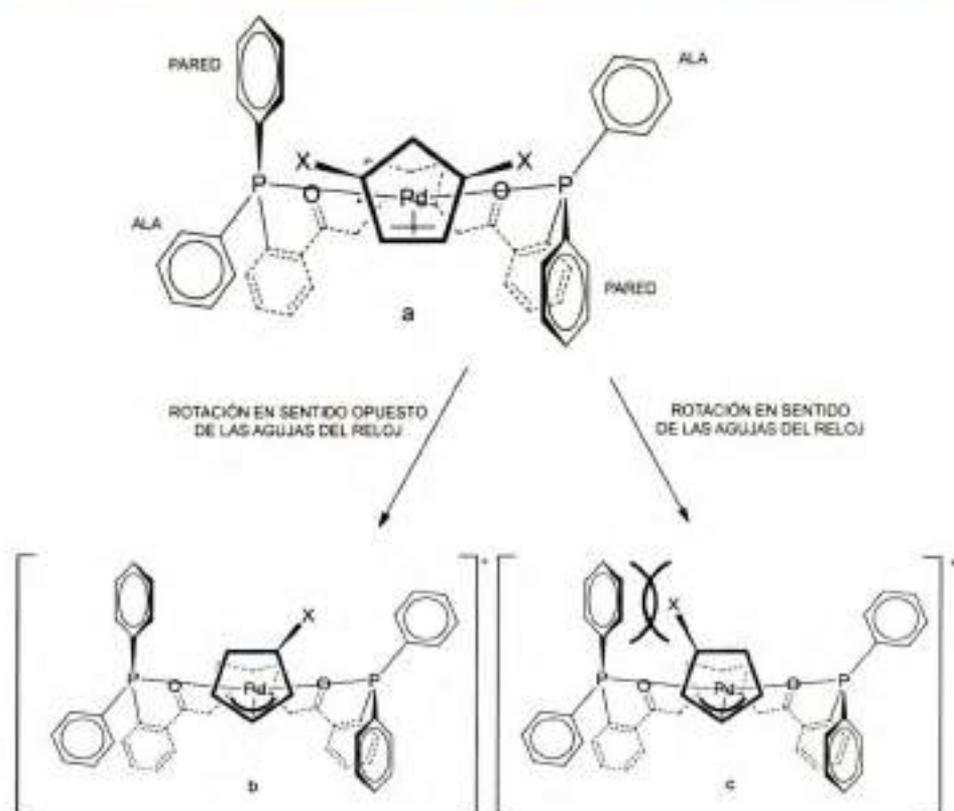


Figura 5.4. Modelo gráfico de la activación de un grupo saliente en el complejo Pd-L de Trost-alilo.

### 5.1.1.3 Aplicaciones de ligandos modulares de Trost en alquilaciones alílicas asimétricas

El ligando BiAsBA (413)<sup>19</sup> y los ligandos derivados de fosfinas, entre ellos el ligando de Trost (401, Figura 5.5)<sup>21</sup> fueron empleados con éxito en reacciones de sustitución alílica catalizadas por Pd (ec. 5.1). No se han encontrado reportes de ligandos de estructura similar a la del LMT derivados de azúcares, que fueran utilizados en alquilaciones alílicas sobre el sustrato 501.

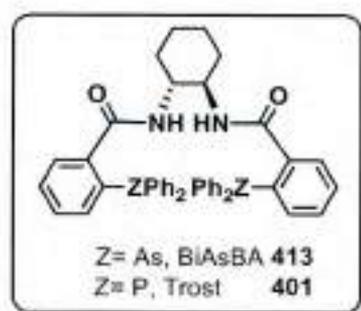
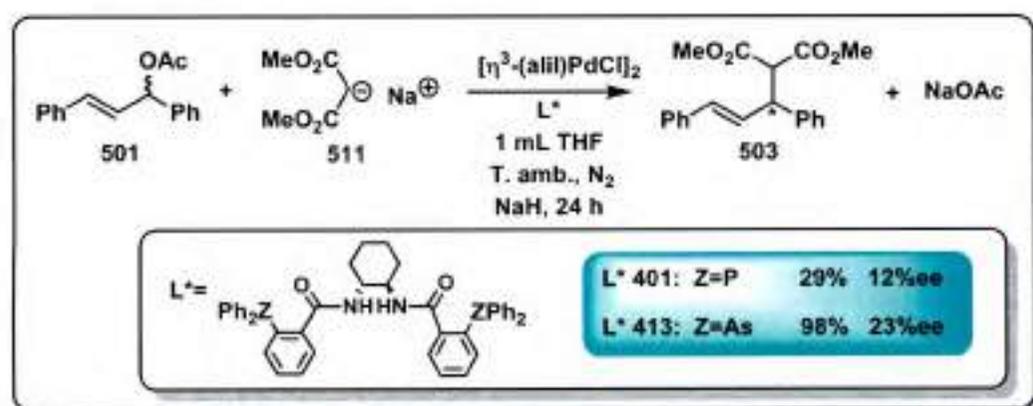


Figura 5.5

Es importante remarcar que el ligando de Trost **401**, en reacciones de sustitución con el sustrato modelo (*E*)-1,3-difenil-3-acetoxiprop-1-eno (**501**) con dimetilmalonato y NaH en THF como solvente, que corresponden a las condiciones estándar informadas por Trost, genera un complejo capaz de obtener rendimientos moderados y bajos excesos enantioméricos (Esquema 5.7).<sup>22</sup>



Esquema 5.7. Comparación del ligando de Trost y BiAsBA en reacciones de sustitución alílicas asimétricas.

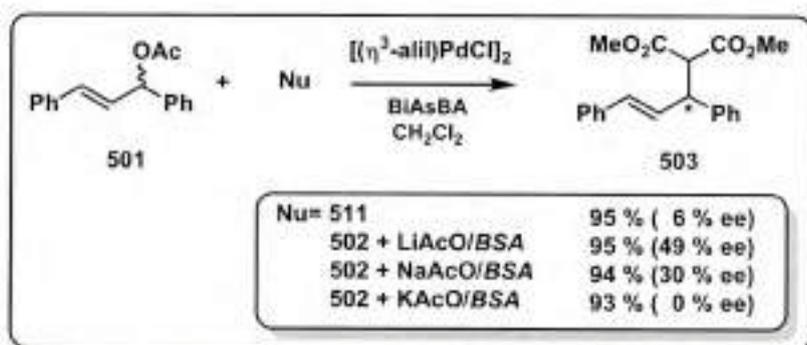
En idénticas condiciones a las empleadas para el ligando de Trost, se evaluó la actividad catalítica del ligando homólogo bisarsina BiAsBA **413** (Esquema 5.7).<sup>19</sup> Estos resultados indicaron que el ligando bisarsina **413**, bajo las mismas condiciones de reacción estándar, mejoró notablemente la reacción en comparación con el ligando de Trost (**401**).

Los autores de este trabajo han dado una posible explicación para este comportamiento considerando el mecanismo de las alquilaciones alílicas catalizadas por Pd (Esquema 5.2). Proponen que la mayor actividad catalítica del ligando bisarsina **413** en relación a la fosfina homóloga **401** se relaciona con el ataque nucleofílico sobre el complejo catiónico  $(\eta^3\text{-alil})\text{Pd}(\text{II})\text{L}_2$  (**504a**).<sup>23</sup> Se espera que los ligandos donadores  $\sigma$  débiles generen un centro metálico más electrofílico, lo que se trasmite hacia el fragmento alílico, produciendo, sobre las terminales alílicas del complejo **504a**, una mayor activación para el ataque nucleofílico. En este caso el ligando bisarsina BiAsBA **413**, es un dador  $\sigma$  más débil que los ligandos fosfinas y produce una mayor activación, lo cual favorece la sustitución nucleofílica.

Las condiciones de reacción son un factor importante a tener en cuenta cuando se llevan a cabo reacciones de sustitución alílica asimétrica, ya que fue demostrado que éstas poseen un marcado efecto sobre la inducción asimétrica.<sup>24</sup>

Por ejemplo, en el caso de la reacción del sustrato alílico **501** con dimetilmalonato de sodio (**511**) como nucleófilo y BiAsBA (**413**) como ligando quiral, quedó demostrado que las reacciones eran sensibles tanto al solvente empleado como a la temperatura de reacción.<sup>19</sup>

Al referirse a la naturaleza del nucleófilo se hace mención tanto a su estructura como a su constitución, y si se encuentra como especie cargada, así como a la naturaleza del par iónico que esté formando.<sup>25</sup> Debido a esto, la forma en la cual se prepara el nucleófilo demuestra ser relevancia. En el ejemplo mostrado en el Esquema 5.8, donde se comparan los métodos de formación del nucleófilo, se puede observar claramente que el empleo de BSA permite aumentar considerablemente los excesos enantioméricos, pero además que el contraion del acetato juega un rol importante, a medida que éste es menos voluminoso, el exceso enantiomérico aumenta.



Esquema 5.8. Resultados de las reacciones de sustitución alílica para el ligando BiAsBA cuando se emplean diferentes formas de nucleófilo.

### 5.1.2 Reacciones de $\alpha$ -arilación de fluorocetonas. Compuestos Fluorados

El flúor es el elemento más electronegativo en la tabla periódica, y su incorporación en moléculas orgánicas perturba la densidad electrónica del compuesto a lo largo de varios enlaces sigma. En consecuencia, los valores de pKa de los enlaces C-H se ven afectados a varios enlaces de distancia. En contraste con otros enlaces carbono-halógeno, el enlace carbono-flúor es muy fuerte, por lo que los compuestos alifáticos fluorados no suelen reaccionar con nucleófilos.<sup>26</sup>

Una gran variedad de compuestos fluorados han sido ampliamente utilizados como productos farmacéuticos y agroquímicos. Su uso se debe principalmente al hecho de que la introducción de un átomo de flúor en una molécula orgánica puede

alterar sus propiedades físicas y químicas e impartir una estabilidad metabólica sustancial, en comparación con sus análogos estructurales.<sup>27</sup> Estos efectos altamente ventajosos asociados a estas moléculas mantienen el esfuerzo en la síntesis y caracterización de nuevos compuestos que contienen flúor. Recientemente, se ha incrementado el interés por compuestos  $\alpha$ -fluorocarbonil<sup>28</sup> debido a que se encuentran presentes en sitios claves de moléculas bioactivas como la *Solithromycin* y la *Flindokalner* (Figura 5.6).<sup>29</sup>

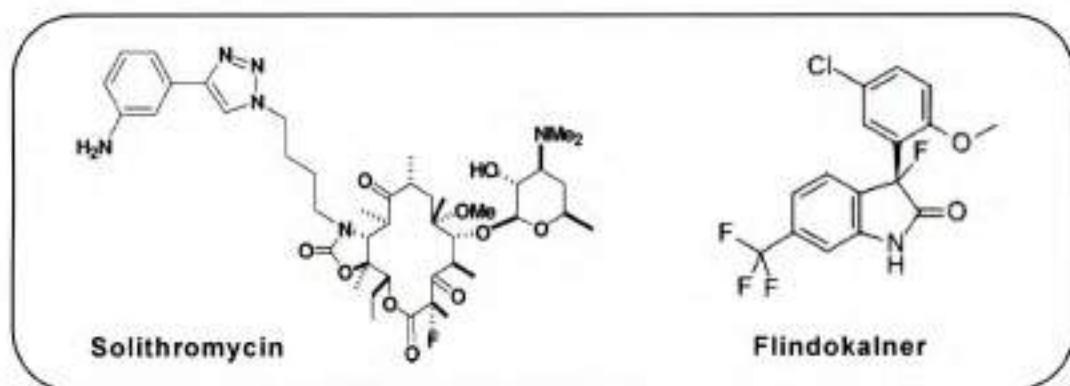


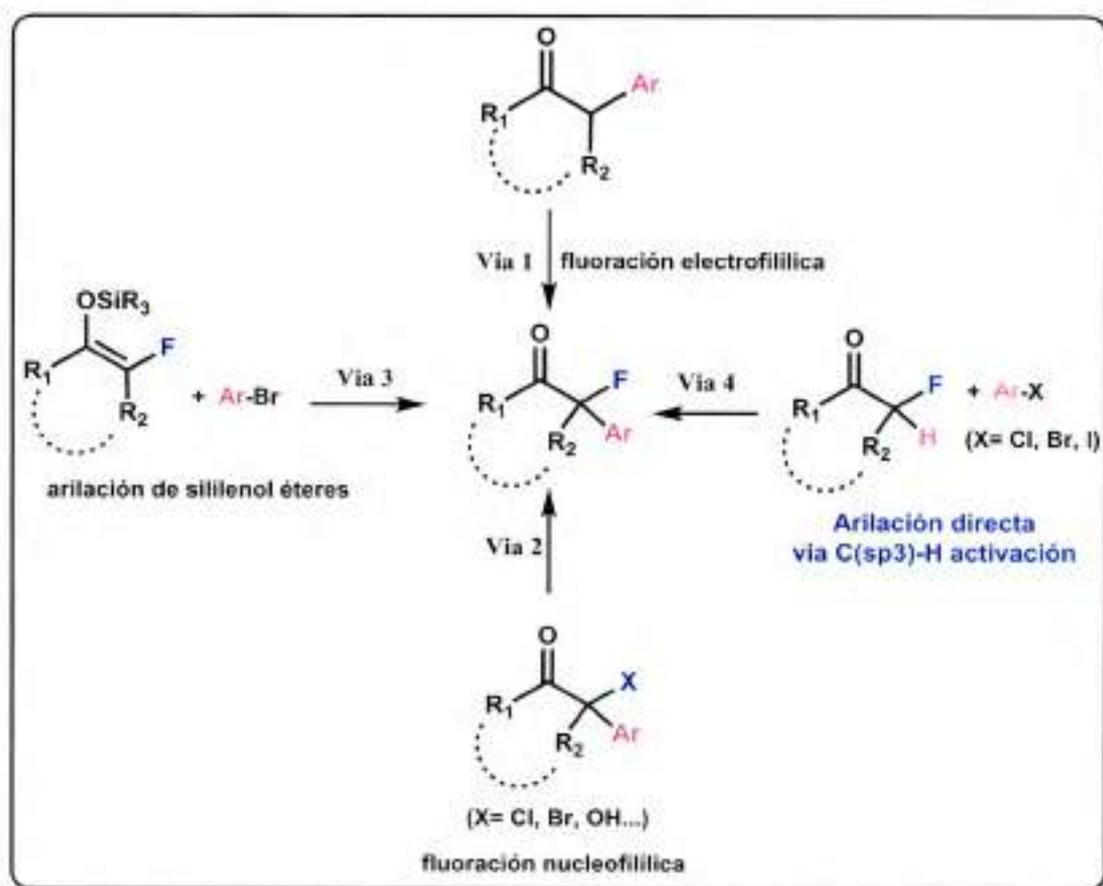
Figura 5.6. Compuestos Solithromycin (CEM- 101) y Flindokalner (BMS 204352).

El nivel de control sintético que se requiere para la obtención de compuestos fluorados presenta importantes complicaciones. El éxito de las reacciones de fluoración está basado en que éstas deben ser quimioselectivas y regioselectivas. Por ende, estas reacciones no son una tarea simple debido a la altísima reactividad del flúor elemental, y al hecho de que la primera sustitución que resulta en el compuesto monofluorado, lo hace más reactivo que el material de partida para una nueva sustitución. Asimismo, la introducción de flúor de manera diastereo- y enantiocontrolada presenta enormes desafíos. Por ejemplo, en reacciones catalizadas, el catalizador a utilizar debe ser compatible y estable en presencia del reactivo de fluoración, y debe ser capaz de diferenciar entre el material de partida y el producto fluorado. En particular, este último punto es muy difícil debido al pequeño tamaño del átomo de flúor y sus posibles efectos sobre la reactividad del sustrato.

### 5.1.2.1 Síntesis de $\alpha$ -aril- $\alpha$ -fluorocetonas

La reacción de fluoración directa de  $\alpha$ -aril-cetonas es uno de los métodos más utilizados para la síntesis de  $\alpha$ -aril- $\alpha$ -fluorocetonas cuaternarias. La fluoración directa de  $\alpha$ -aril-cetonas se puede realizar a través de una fluoración electrofílica de una  $\alpha$ -aril-cetona terciaria (Esquema 5.9, vía 1)<sup>30</sup> o mediante una fluoración nucleofílica de una  $\alpha$ -hidroxi-(ó  $\alpha$ -halo)- $\alpha$ -arilcetona cuaternaria (Esquema 5.9, vía 2).<sup>31</sup> Sin embargo, estas transformaciones presentan algunos inconvenientes tales como la baja compatibilidad con grupos funcionales y/o el alto costo de los reactivos fluorados.

Otra alternativa recientemente desarrollada para obtener  $\alpha$ -aril- $\alpha$ -fluorocetonas cuaternarias es la arilación de silileno éteres monofluorados de  $\alpha$ -fluorocetonas cíclicas a partir de la cual se obtienen las  $\alpha$ -fluorocetonas con rendimientos moderados (Esquema 5.9, vía 3).<sup>32</sup> Teniendo en cuenta que los silileno éteres monofluorados son bastante inestables y requieren una derivatización de las correspondientes  $\alpha$ -fluorocetonas de partida, esta vía de síntesis se convierte en un método altamente complejo.



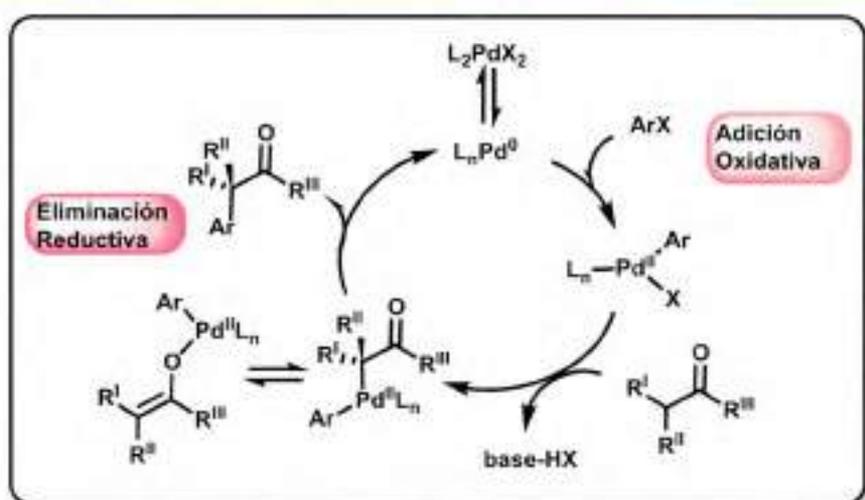
Esquema 5.9. Estrategias sintéticas para obtener  $\alpha$ -aril- $\alpha$ -fluorocetonas.

Por otra parte, la vía 4 del Esquema 5.9 describe una arilación eficiente y práctica catalizada por Pd que puede llevarse a cabo con  $\alpha$ -fluorocetonas de cadenas abiertas y cíclicas, y con halogenuros de arilo. La misma es una ruta directa para la síntesis de  $\alpha$ -aril- $\alpha$ -fluorocetonas a partir de una amplia variedad de sustratos. Es importante destacar que la  $\alpha$ -arilación de cetonas catalizada por Pd fue inicialmente desarrollada por Buchwald, Hartwig y Miura simultáneamente en 1997,<sup>33</sup> y desde entonces se ha convertido en una metodología general para la síntesis de  $\alpha$ -arilcetonas. Este tipo de reacciones también se empleó para llevar a cabo arilaciones de ésteres, lactonas, amidas y aldehídos.<sup>34</sup> Sin embargo, sólo hay unos pocos trabajos relacionados con la arilación directa de compuestos  $\alpha$ -fluorocarbonil catalizada por Pd. Shreeve y colaboradores<sup>32b</sup> describieron la arilación directamente de una  $\alpha$ -fluorocetona cíclica con bromuros de arilo, sin embargo, en este sistema no es posible la arilación de una fluorocetona de cadena abierta. Se destaca el trabajo publicado por Hartwig<sup>35</sup> que presentó una reacción de arilación de un dietil-fluoromalonato, donde describe una arilación eficiente y práctica catalizada por Pd dirigida tanto a  $\alpha$ -fluorocetonas de cadenas abiertas y cíclicas con haluros de arilo (Esquema 5.9, vía 4).

### a. $\alpha$ -Arlaciones de cetonas

Las reacciones catalizadas por Pd son hoy en día una de las herramientas más comunes que los químicos sintéticos emplean en la industria, así como en el ámbito académico.<sup>13,15,36</sup> La reacción de  $\alpha$ -arilación de cetonas, es potencialmente una de las formaciones de enlace C-C más económica, ya que utiliza sustratos simples, ampliamente disponibles y genera una cantidad mínima de productos secundarios.

Un ciclo catalítico plausible por el cual se produce la  $\alpha$ -arilación de cetonas fue propuesto por Hartwig en 2002<sup>37</sup> y se mantiene vigente (Esquema 5.10).<sup>38</sup> Este ciclo catalítico consta de tres pasos fundamentales: (i) la adición oxidativa del halogenuro de arilo (ArX) a una fuente de Pd (0) para formar un complejo de aril-haluro-Pd (II); (ii) la sustitución del halógeno por el ion enolato formado a partir de la cetona en presencia de una base, que presenta dos estructuras en equilibrio resultando en la pérdida de la estereoquímica del sustrato; y (iii) la eliminación reductiva a partir del complejo de Pd-enolato, que implica la liberación del producto y la restauración del catalizador activo de Pd.



Esquema 5.10. Ciclo catalítico en las  $\alpha$ -arilaciones de cetonas

El ciclo catalítico esquematizado no tiene en cuenta el papel desempeñado por la naturaleza de la base, el ligando y el solvente utilizado en la reacción de arilación. El desarrollo del acoplamiento de iones enolatos con haluros de arilo por este mecanismo, enfrenta varios retos. Por ejemplo, los valores de pKa de los compuestos mono- y dicarbonilos en disolventes orgánicos varían desde 12 hasta 35.<sup>39</sup> Por lo tanto, los efectos electrónicos podrían tener una gran influencia en la química de la reacción. Por otra parte, normalmente se generan enolatos de metales alcalinos y reaccionan a bajas temperaturas, pero el acoplamiento cruzado se realiza normalmente a temperaturas elevadas. Por lo tanto, la química de condensación no catalizada del enolato podría ocurrir antes que el acoplamiento catalítico deseado. Además, en los enolatos de metales de transición, compiten tanto la eliminación reductiva como la catálisis para formar el producto de acoplamiento deseado.

Este método de arilación muestra un alto grado de regioselectividad y la tolerancia a una gran cantidad de grupos funcionales. El reciente desarrollo de estrategias sintéticas útiles que implican esta reacción como el paso clave subraya aún más la importancia de esta clase de acoplamientos. A partir de finales del último milenio, un gran número de investigadores, dedicaron sus esfuerzos al desarrollo de catalizadores para la  $\alpha$ -arilación de cetonas y otros compuestos que contienen carbonilo, empleando diferentes ligandos y fuentes de Pd,<sup>40</sup> de los cuales se muestran algunos ejemplos en la Figura 5.7.<sup>41</sup> Los aspectos mecanísticos de esta reacción fueron estudiados por Hartwig y colaboradores,<sup>40a,42</sup> y los últimos avances en el campo fueron informados por el grupo de Stradiotto, que desarrolló métodos altamente eficientes para el uso de sustratos complejos/no activados.<sup>43</sup>

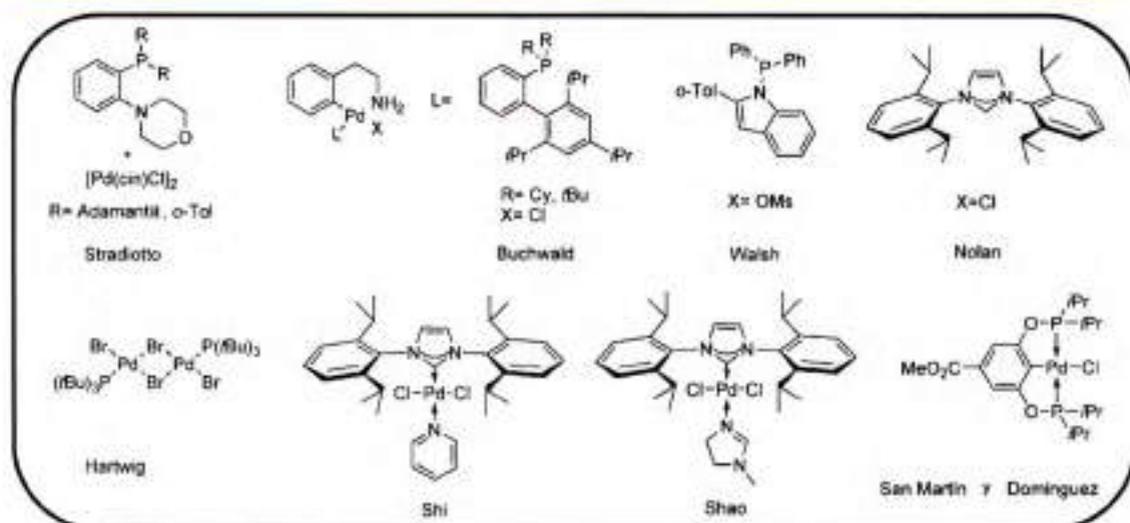


Figura 5.7. Ejemplos de pre-catalizadores de Pd para la  $\alpha$ -arilación de cetonas.

Una gran cantidad de recursos se han dirigido hacia el desarrollo de metodologías eficientes para realizar esta clase de transformaciones de una manera ambientalmente y económicamente ventajosa. En las últimas dos décadas, el diseño y empleo de ligandos voluminosos y ricos en electrones ha permitido el acoplamiento con sustratos no activados en condiciones suaves utilizando bajas cargas de catalizador.<sup>44</sup>

Inicialmente, Hartwig y colaboradores emplearon complejos de Pd de bis-(difenilfosfino)ferroceno (DPPF) como catalizador (Figura 5.8), considerando que los ligandos bidentados podrían inhibir la  $\beta$ -eliminación de hidrógeno de los enolatos de aril-Pd al formar un complejo de Pd intermediario tetracoordinado. Este intermediario evitaría la generación de sitios de coordinación abiertos necesarios para las reacciones de  $\beta$ -eliminación.<sup>45</sup> Reacciones catalizadas por complejos de un análogo del DPPF, pero con mayor impedimento estérico, el 1,1'-bis-(di-*o*-tolilfosfino)ferroceno (DTPF) (Figura 5.8), fueron más eficientes que las catalizadas por complejos de DPPF.<sup>33b</sup> Asimismo, se postula que sustituyentes alquilo en el fósforo promoverían la adición oxidativa al hacer el metal más rico en electrones y aumentaría la estabilidad del catalizador.

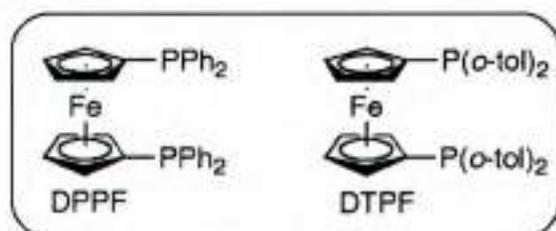
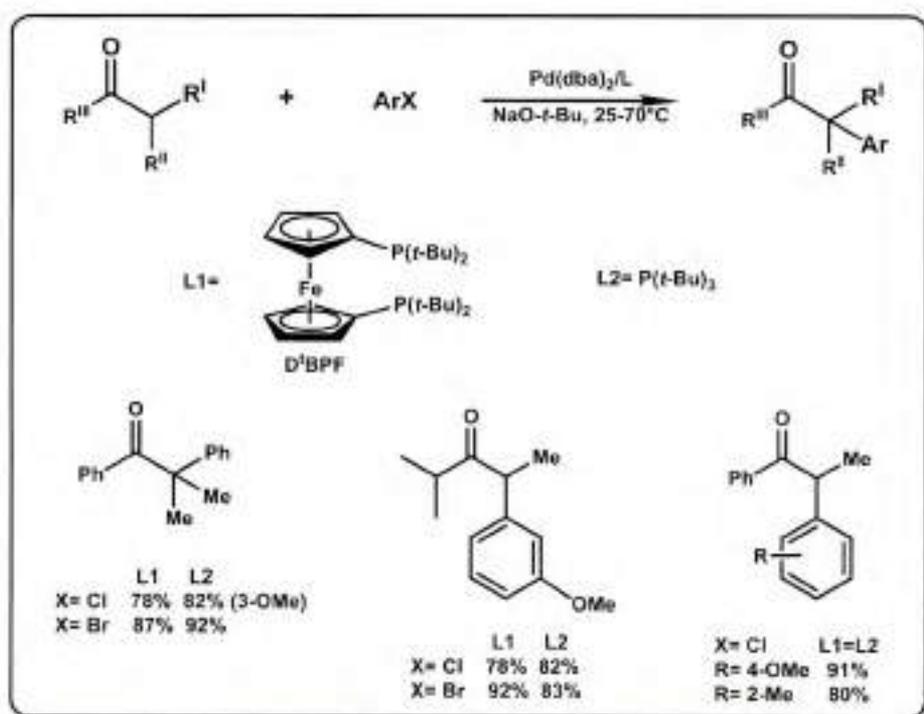


Figura 5.8. Ligandos derivados de Ferroceno utilizados por Hartwig.

De hecho, tanto los complejos de Pd de una bisfosfina alquilo, como por ejemplo 1,1-bis-(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno (D'BPF), y los complejos de Pd de monofosfinas simples estéricamente impedidos, tales como tri-(*tert*-butil)fosfina (P(*t*-Bu)<sub>3</sub>), catalizaron reacciones de cetonas con haluros de arilo obteniéndose altos rendimientos y números de *turnover* (Esquema 5.11).<sup>42a</sup>



Esquema 5.11. Rendimientos de  $\alpha$ -arilación con los ligandos D'BPF y P(*t*-Bu)<sub>3</sub>

Buchwald y colaboradores han preparado ligandos estéricamente impedidos, son monofosfinas *o*-bifenilos ricos en electrones que también generan catalizadores de Pd altamente activos para la  $\alpha$ -arilación de cetonas y proporcionan una alta selectividad para la posición menos impedida de cetonas de dialquilo.<sup>40c</sup>

## b. $\alpha$ -Arlaciones de $\alpha$ -fluorocetonas

Considerando las potenciales aplicaciones en la investigación biomédica y otras disciplinas,<sup>46</sup> se ha dedicado un esfuerzo considerable al desarrollo de métodos para la preparación de compuestos organofluorados.<sup>47</sup> Hasta el momento hay muy pocos trabajos relacionados con la arilación directa de compuestos  $\alpha$ -monofluorocarbonil catalizada por Pd. La sustitución de H por F ha demostrado tener un impacto dramático sobre la reactividad de los compuestos.<sup>48</sup> Como se mencionó anteriormente, uno de los primeros en estudiar estos sistemas fue Hartwig,<sup>35</sup> así como Shreeve<sup>32</sup> quien

describió que la  $\alpha$ -fluorocetona cíclica podría ser acoplada directamente con bromuros de arilo. Sin embargo, la arilación con  $\alpha$ -fluorocetona de cadena abierta no funcionó.

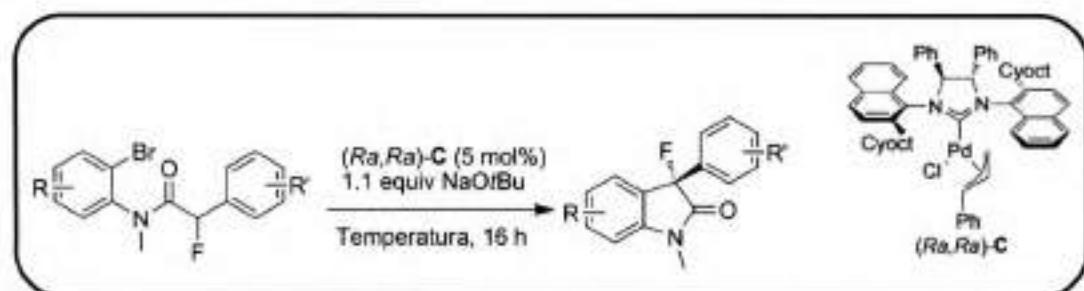
En el 2012 se describió una  $\alpha$ -arilación eficiente de  $\alpha$ -fluorocetonas catalizada por Pd con haluros de arilo, la cual es práctica tanto para compuestos de cadena abierta como en compuestos cíclicos.<sup>49</sup> En estos trabajos fue corroborado que para este tipo particular de  $\alpha$ -arilaciones se necesitan ligandos voluminosos.

### c. $\alpha$ -Arlaciones enantioselectivas de $\alpha$ -fluorocetonas

En vista del gran interés en la síntesis enantioselectiva de compuestos  $\alpha$ -fluorocarbonil, se han desarrollado varios métodos de síntesis como se mostró anteriormente, pero muy pocos donde la  $\alpha$ -arilación es enantioselectiva para obtener  $\alpha$ -fluorocetonas.

Fu<sup>50</sup> describió el primer acoplamiento cruzado asimétrico catalizado por níquel/bis(oxazolona) donde empleó la reacción de Negishi en  $\alpha$ -bromo- $\alpha$ -fluorocetonas racémicas para generar  $\alpha$ -aril- $\alpha$ -fluorocetonas terciarias enantiopuras.

Dorta y colaboradores<sup>51</sup> describen una  $\alpha$ -arilación enantioselectiva de  $\alpha$ -fluorocetonas catalizada por Pd, utilizando un sustrato muy particular donde ambos sitios reactivos se encuentran en la misma molécula, de esta manera logra la síntesis de  $\alpha$ -fluorarilcetonas cíclicas con muy altos excesos enantioméricos (82-99%) (Esquema 5.12). Para esto, preparan un ligando monodentado de un carbeno *N*-heterocíclico de gran volumen con simetría  $C_2$  que genera junto con el Pd un catalizador con gran impedimento estérico (Esquema 5.12).



Esquema 5.12. Síntesis enantioselectiva de 3-fluoro-3-aryl oxindoles

Hasta el momento no hay otras publicaciones donde se describa ningún proceso catalizado por complejos de Pd para la síntesis general de arilcetonas

terciarias  $\alpha$ -fluoradas de manera enantioselectiva, tanto para obtener compuestos cíclicos como de cadena abierta.

## 5.2 Objetivos

En el capítulo anterior se presentó la síntesis de los ligandos derivados de hidratos de carbono con arsina como función de coordinación; ligando biarsinado: bencil 2-amino-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-di-2-N-,3-O-(2-(difenilarsenil)-benzoil)- $\alpha$ -D-glucopiranosido (**414a**) y sus homólogos monoarsinados: bencil 2-amino-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-di-2-N-(2-(difenilarsenil)-benzoil)- $\alpha$ -D-glucopiranosido (**427a**) y bencil 2-amino-2-desoxi-4,6-O-(*p*-metoxi)bencilidén-di-2-N-(2-(difenilarsenil)-benzoil)- $\alpha$ -D-glucopiranosido (**427b**, Figura 5.9).

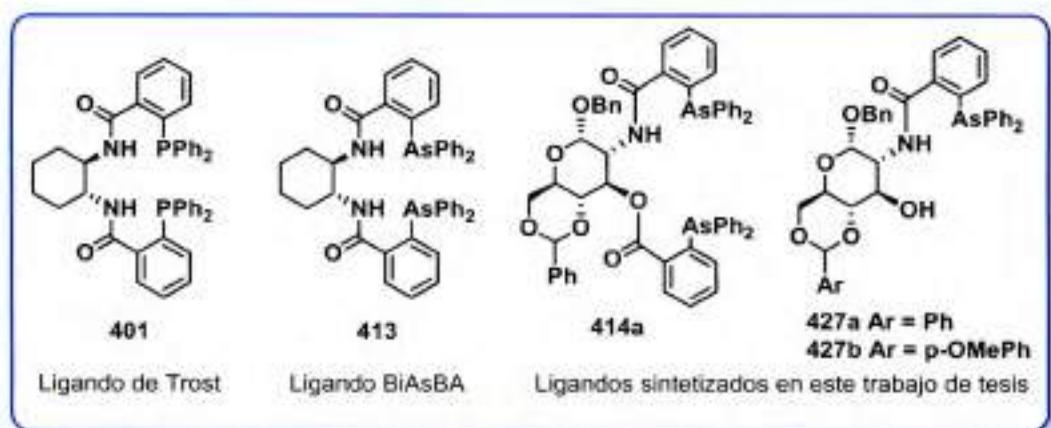


Figura 5.9. Ligandos presentados en el Capítulo 4.

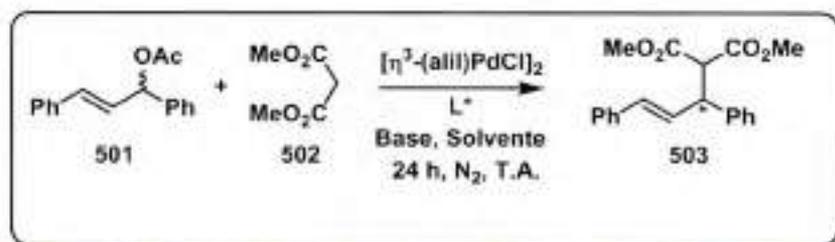
Como objetivos de esta parte del trabajo de Tesis se planteó evaluar la actividad catalítica de complejos de [Pd-L] con los ligandos quirales sintetizados, en reacciones de catálisis asimétrica. Se seleccionó como primer sistema de estudio las alquilaciones alílicas asimétricas catalizadas por Pd, considerando los antecedentes previos, donde el ligando de Trost no funciona apropiadamente a escala sintética y el ligando quiral derivado de bisarsinas muestra una marcada diferencia en la actividad catalítica.

Como segundo sistema de estudio se han seleccionado las arilaciones asimétricas de cetonas cíclicas fluoradas, sistema poco estudiado aún en relación a la enantioselectividad de la reacción. Esta última parte del trabajo se llevó a cabo en el grupo de investigación del Prof. Hartwig en la sede Berkeley de la Universidad de California, Estados Unidos.

## 5.3 Resultados y discusión

### 5.3.1 Aplicaciones en alquilaciones asimétricas

Como punto de partida para evaluar la actividad del nuevo ligando bisarsina quiral derivado de glucosamina (**414a**) y los ligandos monoarsinados (**427a** y **b**) en sustituciones alílicas, se realizaron reacciones empleando las condiciones del ligando de Trost y las mejores condiciones encontradas para el ligando BiAsBA; utilizando como sustrato (*E*)-1,3-difenil-3-acetoxiprop-1-eno (**501**) y malonato de metilo (**502**) como nucleófilo (Esquema 5.14). Se conoce que la estructura del nucleófilo está relacionada con el proceso de enantiodiscriminación para este tipo de sustratos. Por ello, para la formación del nucleófilo se utilizó NaH ó LiOAc con *N,O*-bis-(trimetilsilil)-acetamida (*BSA*), ya que este último presenta la ventaja de necesitar sólo cantidades catalíticas de base.<sup>25a</sup> De este modo, se podrá comparar el efecto del ligando y de la base en su conjunto con los resultados de bibliografía.



Esquema 5.13. Reacción de alquilación alílica asimétrica para la obtención del diéster **503**.

#### 5.3.1.1 Empleo de los nuevos ligandos arsina quirales en alquilaciones alílicas

El procedimiento para realizar las alquilaciones alílicas consistió en preparar en primer lugar el catalizador [Pd-L]. Para ello, se colocó en atmósfera inerte el precursor de Pd,  $[\eta^3\text{-(alil)PdCl}]_2$ ; el ligando **414a**, en una relación Pd:L 3:1; y el solvente de reacción, el cual se varió según las condiciones necesarias para la formación del nucleófilo. Esta mezcla se dejó con agitación durante 30 minutos hasta obtener una solución homogénea. En este paso se utilizan 2,5 mol% de catalizador, porque resultados previos en el grupo de trabajo demostraron que esa cantidad disminuye la

formación del alqueno (subproducto de eliminación) y favorece la formación del producto de sustitución **503**.

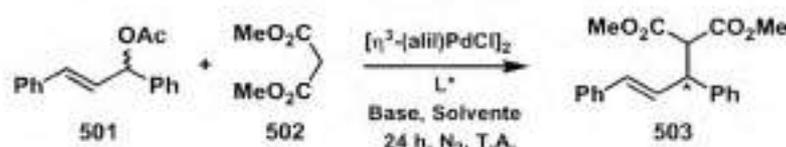
Finalmente, al tubo de Schlenk que contenía el catalizador [Pd-L] se le adicionó el sustrato alílico **501**, y por último el nucleófilo. Esta mezcla se dejó con agitación constante a temperatura ambiente durante 24 horas. Las cuantificaciones de las reacciones se llevaron a cabo mediante cromatografía gaseosa con estándar interno.

El aspecto más importante de estas reacciones es determinar la capacidad de estos complejos para lograr inducción asimétrica. Para ello, se utilizaron métodos confiables para la determinación de los excesos enantioméricos. Se determinaron los excesos enantioméricos de estas reacciones empleando técnicas de RMN, las cuales ya habían sido utilizadas con éxito al analizar los resultados obtenidos con el ligando BiAsBA en estas reacciones.<sup>19</sup> Los resultados más relevantes se presentan en la Tabla 5.1. Con fines comparativos se incluyen en la tabla los resultados previos obtenidos en bibliografía con los ligandos **401** y BiAsBA **413**.

El ligando de Trost **401**, bajo las condiciones estándar descritas por Trost<sup>21</sup> (con 2,5 mol% de  $[(\mu^3\text{-alil})\text{PdCl}]_2$  y 7,5 mol% del ligando quiral, a temperatura ambiente por 24 horas bajo atmósfera de nitrógeno, utilizando como base NaH para la formación del nucleófilo y THF como solvente) generó solamente un 29 % de rendimiento y un 12 %ee (Tabla 5.1, entrada 1), mientras que con el ligando BiAsBA **413** se logró un excelente rendimiento del 98% con un 23 %ee en las mismas condiciones (Tabla 5.1, entrada 2). En las mismas condiciones de reacción sólo el ligando **414a** mostró rendimientos del producto competitivos (91%, Tabla 5.1, entrada 3). Los ligandos monoarsina **427a** y **427b** presentaron una baja actividad catalítica en estas condiciones (Tabla 5.1, entradas 3 y 4). Sin embargo, se logró optimizar el exceso enantiomérico con los nuevos ligandos derivados de azúcar, obteniéndose excesos de entre 45% a 49 %ee (Tabla 5.1, entradas 3-5). En todos los casos se obtiene el enantiómero R.

Cuando se utilizaron las mejores condiciones reportadas para el ligando BiAsBA,<sup>19</sup> utilizando BSA y LiAcO para la formación del nucleófilo y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como solvente (Tabla 5.1, entrada 6), el ligando bisarsina derivado de azúcar mostró rendimiento y enantioselectividad competitiva obteniéndose un 76% el rendimiento con un 55 %ee del isómero R (Tabla 5.1, entrada 7).

Tabla 5.1. Resultados más relevantes de la reacción de alquilación asimétrica<sup>a</sup>



Entrada	L*	Solvente	Base	Conf. <sup>b</sup>	Rendimiento (%)	ee <sup>c</sup> (%)
1 <sup>d</sup>	Trost (401)	THF	NaH	R	29	12
2 <sup>e</sup>	BiAsBA (413)			R	98	23
3	414a			R	91	49
4	427a			R	27	45
5	427b			R	38	47
6 <sup>e</sup>	BiAsBA (413)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	LiAcO/BSA	S	95	49
7	414a			R	76	55
8	427a			-	6	-
9	427b			S	34	23

a- Condiciones de reacción: las reacciones se llevaron a cabo con 2,5 mol% de  $[(\mu^3\text{-allyl})\text{PdCl}]_2$  y 7,5 mol% del ligando quiral, a temperatura ambiente por 24 h bajo atmósfera de nitrógeno. b- Asignado en base a datos de rotación óptica y en comparación con literatura, Ref. 52. c- El exceso enantiomérico fue determinado mediante RMN <sup>1</sup>H usando la sal de europio Eu(hfc)<sub>3</sub> como agente de resolución quiral, Ref. 19. d- Resultados informados previamente en Ref. 22. e- Resultados informados previamente en Ref. 19.

Resultó evidente luego de evaluar el ligando BiAsBA (413) en el sistema 1,3-difenilalilo, que las interacciones  $\pi$  entre los anillos aromáticos son predominantes en la capacidad de inducción asimétrica de estos ligandos derivados de arsina.<sup>19</sup> Y en el caso del nuevo ligando arsina 414a el esqueleto quiral provisto por el azúcar resulta eficiente para la discriminación enantiomérica. Es importante observar que en estas condiciones la conformación del complejo Pd:L jugó un rol importante en la quiralidad del producto.

Para entender los factores que controlan la enantioselectividad del sistema se debería realizar un estudio detallado de la geometría de los complejo Pd:L, y en

particular de la etapa de enantiodiscriminación. En general, para los ligandos derivados del ligando modular de Trost en condiciones de reacción similares a las estudiadas, se ha propuesto que el ataque del nucleófilo está directamente relacionado con la inducción asimétrica observada.<sup>3,53</sup> Si bien la influencia de la formación del nucleófilo se hace evidente con el ligando BiAsBA (Tabla 5.1, entradas 2 y 6), esto no se observa en el caso del ligando **414a**, lo que podría deberse a que el ataque nucleofílico no es la etapa primordial involucrada en la inducción asimétrica con este ligando, y que el bolsillo generado por el complejo Pd:L podría ser el que determina la enantiodiscriminación.

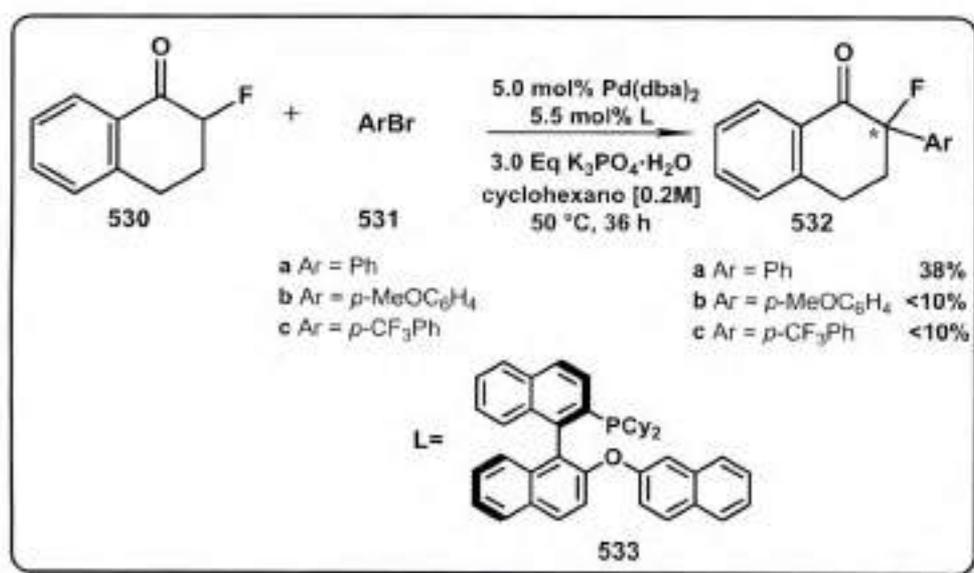
En función de estos resultados, se determina que el ligando **414a** posee un gran potencial para la aplicación en reacciones de alquilación alílica asimétrica, mientras que los ligandos monoarsina **427a** y **427b** presentan una actividad moderada.

Este resultado es sumamente alentador, considerando que este es el primer ejemplo de aplicación de un ligando tipo Trost bisarsina derivado de azúcares en este tipo de reacciones. Cabe aclarar que, si bien existen ligandos con esqueleto quiral derivados de carbohidratos con la estructura modular de Trost fosfinas,<sup>54</sup> estos se han aplicados a reacciones de alquilación alílica, pero no se encuentra en bibliografía ninguno con el sustrato **501**.

Si bien el sistema 1,3-difenilalilo fue definido como uno de los puntos de referencia para la exploración de nuevos ligandos, se ha demostrado que los resultados obtenidos con este sistema no son extrapolables hacia otros sustratos. Por lo tanto, será necesario evaluar el catalizador [Pd-**414a**] frente a otras reacciones para determinar la aplicación del nuevo ligando **414a**.

### 5.3.2 Aplicaciones de los nuevos ligandos arsina quirales en $\alpha$ -arilaciones asimétricas

Como se mencionó anteriormente, son escasos los ejemplos publicados de reacciones de  $\alpha$ -arilaciones asimétricas de  $\alpha$ -fluorocetonas catalizadas por Pd. Se puede mencionar como antecedente previo los resultados obtenidos en el grupo de trabajo de Hartwig con ligandos quirales derivados de binaftilos como **533**, empleando como sustrato 2-fluoro- $\alpha$ -tetralona racémica (**530**) y diferentes bromoarenos (Esquema 5.14).<sup>55</sup> En el Esquema 5.14 se muestran los mejores resultados obtenidos con el ligando de esqueleto binaftilo. Cabe destacar que esta familia de ligandos del tipo de **533** tiene el inconveniente de ser inestables por encima de los 50 °C, lo que presenta una importante restricción al momento de optimizar las condiciones de reacción.

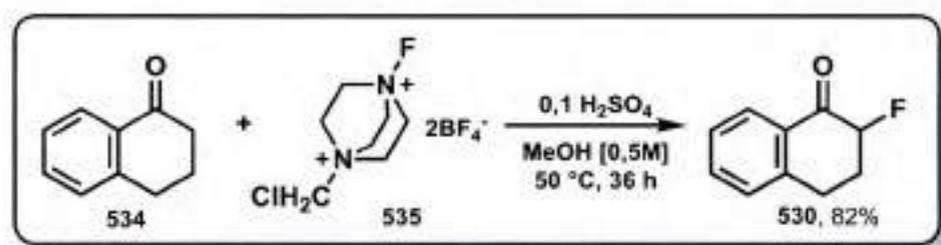


Esquema 5.14. Reacción de  $\alpha$ -arilación directa sobre  $\alpha$ -fluoro- $\alpha$ -tetralona **530** con el ligando sintetizado en el laboratorio de Hartwig **533**.

Generalmente, la  $\alpha$ -arilación de cetonas requiere una base fuerte, tal como *tert*-butóxido de potasio.<sup>56</sup> Sin embargo, las cetonas fluoradas sufren el problema de desfluoración en condiciones básicas fuertes.<sup>57</sup> Se encontró que el K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O era una base eficaz para la reacción de  $\alpha$ -arilación en cetonas  $\alpha$ -fluoradas, y que el agua en el fosfato de potasio juega un papel importante en el aumento de la reactividad del catalizador.<sup>58</sup> Las otras ventajas de la utilización de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O incluyen la facilidad de manejo debido a su propiedad menos higroscópica y una mejor tolerancia esperada a grupos funcionales debido a su basicidad suave.

Considerando estos antecedentes, para evaluar la actividad de los nuevos ligandos arsina quirales derivados de glucosaminas en  $\alpha$ -arilaciones se realizaron reacciones empleando como sustrato modelo la 2-fluoro- $\alpha$ -tetralona racémica (**530**) y bromobenceno (**531**) como electrófilo para la obtención del 2-fenil-2-fluoro- $\alpha$ -tetralona (**532**, Esquema 5.14).

La síntesis del sustrato **530** se llevó a cabo mediante una fluoración electrofílica en medio ácido, utilizando como fuente de flúor el *N*-fluoro-*N'*-(clorometil)trietildiamina bis(tetrafluoroborato) (**535**).<sup>59</sup> Para ello se preparó una mezcla de  $\alpha$ -tetralona (**534**) con el reactivo de flúor (**535**), se acidificó el medio y por último se calentó la reacción hasta alcanzar los 50 °C. En estas condiciones se obtuvo un rendimiento aislado de la tetralona **530** del 82 %.



Esquema 5.15. Reacción de Fluoración  $\alpha$ -tetralona **530**.

Una vez obtenido el compuesto **530** este fue utilizado como sustrato para evaluar la actividad de los nuevos ligandos en las mejores condiciones de reacción obtenidas previamente para el ligando **533** (Esquema 5.14), condiciones en las que no se observó conversión alguna. Es por esto que para poder establecer algún parámetro de reacción que sea favorable para los ligandos arsina recientemente sintetizados, se ensayaron reacciones con  $AsPh_3$  y 1:2,4,6-di-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -D-glucopiranososa (**536**, Figura 5.10) como ligandos para encontrar la condiciones más adecuadas para el ligando bisarsina.

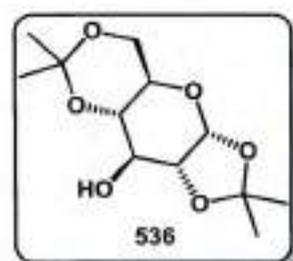
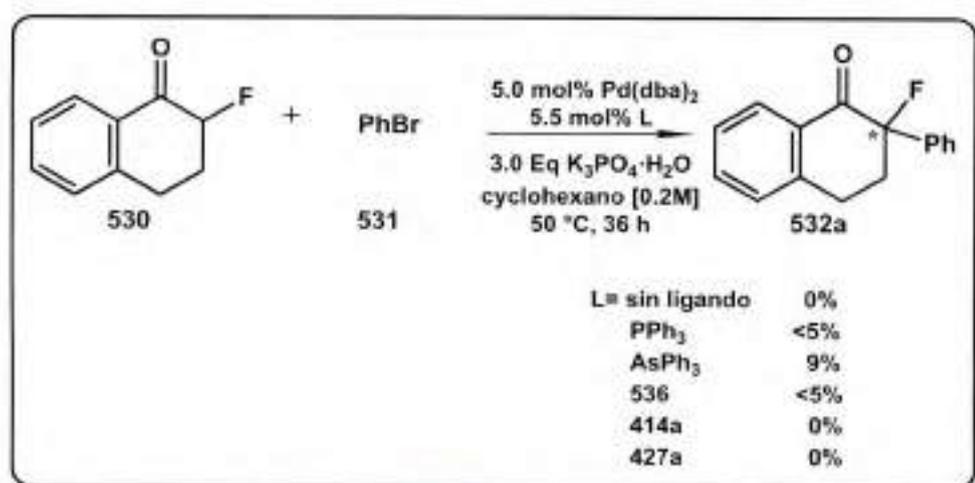


Figura 5.10. 1:2,4,6-di-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -D-glucopiranososa

La reacción se llevó adelante generando *in situ* el complejo [Pd-L]. Para ello, se colocó en un tubo de reacción el precursor de Pd, el ligando y el solvente de reacción. Esta mezcla se dejó con agitación durante 30 minutos en atmósfera inerte a temperatura ambiente hasta obtener una solución homogénea. Luego de la activación del catalizador, se agregó 1 equivalente del nucleófilo **530**, se agregaron 3 equivalentes

de la base  $K_3PO_4 \cdot H_2O$  y el resto del solvente de reacción para que la concentración del nucleófilo sea de 0,2 M, se dejó en agitación por 10 minutos para luego agregar 1,3 equivalentes de bromobenceno. Una vez cerrado el tubo de reacción se retiró de la *glovebox* y se procedió a ponerlo con agitación y temperatura por el tiempo estipulado para cada reacción. La cuantificación se realizó por el método de estándar interno mediante cromatografía de gases.

La primera experiencia que se llevó a cabo fue recrear las condiciones de referencia, las mejores condiciones encontradas para el ligando **533**. Se llevó a cabo la reacción sin el uso de ligando y con diferentes ligandos ( $PPh_3$ ,  $AsPh_3$  ó 1:2,4:6-di-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -D-glucopiranososa (**536**) y los ligandos sintetizados durante el desarrollo de esta Tesis, **414a** y **427a**) (Esquema 5.16). En esta primer prueba, se pudo observar cómo sin el uso de ligando la reacción no tiene lugar. En el caso del ligando  $AsPh_3$ , las propiedades electrónicas del mismo resultaron más favorables que las de ligando  $PPh_3$ . Sin embargo, se determinó una baja actividad catalítica del complejo Pd:L formado con todos los ligandos probados, observándose principalmente sustrato sin reaccionar.

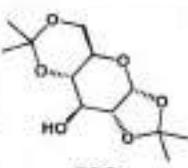


Esquema 5.16. Reacción de  $\alpha$ -arilación directa sobre 2-fluoro- $\alpha$ -tetralona **530** a 50 °C.

Tomando como referencia estos resultados se decidió avanzar en la búsqueda de las mejores condiciones de reacción con los ligandos  $AsPh_3$  y 1:2,4:6-diisopropilidén-D-glucopiranososa (**536**), los resultados obtenidos se resumen en las siguientes Tablas (Tablas 5.2 - 5.4). Como primera modificación se elevó la temperatura de reacción a 65 °C. En las entradas 1 y 13 de la Tabla 5.2 se puede observar que cuando se mantuvieron el resto de las condiciones constantes y sólo se elevó la temperatura, se observó tanto para el ligando arsina como para el ligando

derivado de azúcar un incremento en la actividad catalítica, comparado con los resultados obtenidos a 50 °C (Esquema 5.16).

**Tabla 5.2.** Reacción de  $\alpha$ -arilación directa sobre 2-fluoro- $\alpha$ -tetralona **530**. Diferentes fuentes de Pd y solventes a 65 °C<sup>a</sup>

Entrada	[Pd]	L	Solvente	Rendimiento (%)
1	Pd(dba) <sub>2</sub>	AsPh <sub>3</sub>	Ciclohexano	28
2			Tolueno	12
3			THF	32
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>		Ciclohexano	30
5 <sup>b</sup>				35
6	Pd(OAc) <sub>2</sub>		Tolueno	13
7 <sup>b</sup>				14
8			THF	15
9	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>		Ciclohexano	7
10			Tolueno	10
11	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>		Ciclohexano	7
12			Tolueno	<5
13	Pd(dba) <sub>2</sub>	 <p><b>536</b></p>	Ciclohexano	11
14			THF	0
15	Pd(OAc) <sub>2</sub>		Ciclohexano	7
16			Tolueno	0

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 1 eq  $\alpha$ -tetralona **530**, 1,3 eq bromobenceno, 5 mol% de Pd, 5,5 mol% de L, 3 eq K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, 65 °C, 40 h, N<sub>2</sub>. <sup>b</sup> Se emplearon 20 mol% de Pd. En todas de las reacciones se observó presencia de bromobenceno remanente.

Asimismo, se evaluaron diferentes fuentes de Pd, Pd(dba)<sub>2</sub>, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, en diferentes solventes (ciclohexano, THF y tolueno), los resultados se muestran en la Tabla 5.2. Los mejores resultados fueron obtenidos cuando se implementó Pd(dba)<sub>2</sub> en THF/ciclohexano y Pd(OAc)<sub>2</sub> en ciclohexano,

(Entradas 1, 3 y 4 respectivamente, Tabla 5.2), observándose rendimientos de alrededor de un 30% cuando el ligando es  $\text{AsPh}_3$ .

Con  $\text{AsPh}_3$  como ligando y  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  como catalizador, se evaluaron dos cantidades de Pd, 5 mol% y 20 mol% (entradas 4 a 7, Tabla 5.2), no observándose cambios importantes en el rendimiento de reacción. Esto indicaría que los bajos rendimientos de producto no se deben a una desactivación del catalizador.

Por otra parte, para ambos ligandos, el ciclohexano resultó el solvente más conveniente. Sin embargo, los resultados muestran claramente que la reactividad de los complejos formados es baja en estas condiciones observándose una baja conversión del sustrato.

Al aumentar la temperatura de 65 °C a 80 °C se obtuvo un incremento general del rendimiento del producto (Tabla 5.3). Se probó bajar el tiempo de reacción para optimización de las misma, pero en ambos casos el rendimiento se vio afectado (comparación de las entradas 1 a 4 de la Tabla 5.3). Además, el rendimiento se incrementó considerablemente de 47 % a 66 % cuando se incrementó la cantidad de Pd de 5 mol% a 20 mol% en ciclohexano a 80 °C, lo que no fue tan evidente a 65 °C. Sin embargo, los mejores resultados con el ligando  $\text{AsPh}_3$  a 80 °C se lograron con el cambio de solvente, ya que el tolueno pasó a ser el mejor solvente para la reacción (comparación de las entradas 3 y 5, Tabla 5.3 con las entradas 4 y 6, Tabla 5.2).

**Tabla 5.3.** Reacción de  $\alpha$ -arilación directa sobre 2-fluoro- $\alpha$ -tetralona (**530**) a 80 °C.<sup>a</sup>

Entrada	[Pd] (mol%)	L	Solvente	t (h)	Rendimiento (%)
1	Pd(dba) <sub>2</sub> (5 mol%)	AsPh <sub>3</sub>	Ciclohexano	40	51
2				24	29
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5 mol%)		Tolueno	40	77
4				24	37
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5 mol%)		Ciclohexano	40	47
6 <sup>b</sup>	Pd(OAc) <sub>2</sub> (20 mol%)				66
7	Pd(dba) <sub>2</sub> (5 mol%)	<b>536</b>	Ciclohexano	40	22
8	Pd(OAc) <sub>2</sub> (5 mol%)		Tolueno		<5

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 1 eq  $\alpha$ -tetralona **530**, 1,3 eq bromobenceno, 5 mol% de Pd, 5,5 mol% de L, 3 eq  $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , 80 °C, 40 h,  $\text{N}_2$ . <sup>b</sup> Se emplearon 20 mol% de Pd, 5,5 mol% de L.

Al hacer un análisis del rol del ligando derivado del azúcar **536**, se puede observar que su influencia en la reacción a las diferentes temperaturas probadas es baja comparativamente con la participación de  $\text{AsPh}_3$  (comparación de las entradas 1 y 3 con 7 y 8 de la Tabla 5.3). Es por este motivo que se prosiguió evaluando condiciones solo con  $\text{AsPh}_3$  como ligando.

Al aumentar la temperatura a 100 °C, 120 °C y 130 °C se observó una caída en el rendimiento del producto (Tabla 5.4), sin embargo se obtuvo una conversión completa del sustrato. Se probó bajar el tiempo de reacción para optimizar la reacción a 100 y 130 °C (comparación de las entradas 1 con 2 y 4 con 5 de la Tabla 5.4). En ambos casos se observó que la reacción se completó a menores tiempos, en el caso donde la temperatura fue de 100 °C, 24 horas fueron las necesarias para consumir el sustrato, mientras que a 130 °C el rendimiento fue mucho menor y el sustrato su consumió en 8 horas. Esto indicó la baja estabilidad del sustrato a altas temperaturas por tiempo prolongados.

Tabla 5.4. Reacción de  $\alpha$ -arilación directa sobre 2-fluoro- $\alpha$ -tetralona **530**.

Entrada	[Pd] 5mol%	L 10mol%	Solvente	T (°C)	t (h)	Rendimiento (%)
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	AsPh <sub>3</sub>	Tolueno	100	40	57
2					24	55
3				120	24	43
4				130	24	27
5					8	25

\* Condiciones de reacción: 1 eq  $\alpha$ -tetralona **530**, 1,3 eq bromobenceno, 5 mol% de Pd, 5,5mol% de L, 3 eq  $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{N}_2$ .

En todas estas reacciones no se observó bromobenceno remanente y se recuperó entre un 32% y un 46% de 2-fluoro- $\alpha$ -tetralona (**530**), el balance de masa se completó con el subproducto de descomposición, la tetralona **534** por pérdida de un átomo de flúor.

Con estas pruebas se concluyó que la mejor condición ensayada para el ligando  $\text{AsPh}_3$  es: 5 mol% de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ , 5,5 mol% del L, en tolueno a 80 °C por 40 horas en atmósfera de nitrógeno dando como resultado un 77% de rendimiento cuantificado por CG con el método de estándar interno, condiciones en las que se logró una conversión completa.

Con las mejores condiciones encontradas y los conocimientos desarrollados, se llevaron a cabo las reacciones de  $\alpha$ -arilaciones con los nuevos ligandos quirales de arsina. En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos (Tabla 5.5).

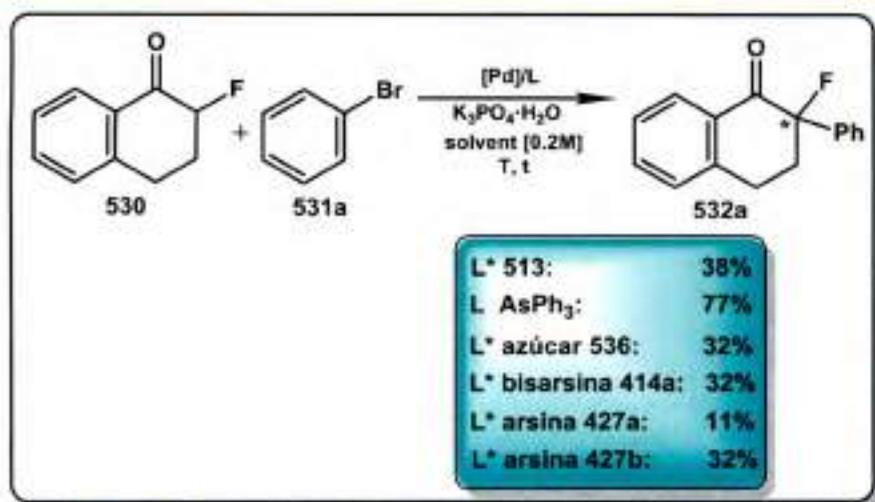
Tabla 5.5. Reacción de  $\alpha$ -arilación directa sobre 2-fluoro- $\alpha$ -tetralona **530**.<sup>a</sup>

Entrada	L	T (°C)	t (h)	Rendimiento
1	<b>414a</b>	80	40	Traza
2 <sup>b,c</sup>		100	40	32
3 <sup>b,c</sup>		100	24	30
4 <sup>b,c</sup>		130	8	18
5	<b>427a</b>	80	40	Traza
6 <sup>b,c</sup>		100	24	11
7 <sup>b,c</sup>		130	8	Traza
8 <sup>b,c</sup>	<b>427b</b>	100	24	14

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 1 eq.  $\alpha$ -tetralona **530**, 1,3 eq bromobenceno, 5 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 5,5 mol% de L, 3 eq K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O, tolueno [0.2M], N<sub>2</sub>. <sup>b</sup> Se emplearon 20 mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub>. <sup>c</sup> No se observó presencia de bromobenceno remanente.

Empleando el nuevo ligando de bisarsina (**414a**) se evaluaron tres temperaturas de reacción: 80, 100 y 130 °C y diferentes tiempos que mostraron consumo total de bromobenceno. A diferencia de lo observado para el ligando AsPh<sub>3</sub>, el complejo Pd:L con el ligando **414a** necesita mayor energía para reaccionar, la temperatura óptima fue de 100 °C con un rendimiento de alrededor del 30% en 24 horas, además el empleo de mayores cantidades de Pd (20 mol%). Este rendimiento fue menor que el obtenido cuando se empleó el ligando AsPh<sub>3</sub> solo con 5 mol% de Pd a la misma temperatura (comparación de las entradas 1 y 2, Tabla 5.4 con las entradas 2 y 3, Tabla 5.5). En base a estos resultados se evaluaron los nuevos ligandos monoarsinados (**427a** y **427b**). En este caso los rendimientos obtenidos son menores al 15% (entradas 5 a 8 de la Tabla 5.4), lo que indica que los complejos [Pd:L] no son tan activos con un átomo de arsina como lo son cuando el ligando contiene dos arsenas.

En el siguiente esquema se muestran los mejores rendimientos obtenidos para cada ligando, cabe resaltar que estos rendimientos están determinados en las mejores condiciones de reacción para cada ligando en particular.



Esquema 5.17. Reacción de  $\alpha$ -arilación directa sobre  $\alpha$ -fluoro- $\alpha$ -tetralona **530**. Los mejores rendimientos obtenidos para los diferentes ligandos evaluados.

Si bien el ligando  $\text{AsPh}_3$  presenta los mejores rendimientos, los cuales fueron obtenidos a  $80^\circ\text{C}$ , no es un ligando quiral, mientras que todos los ligandos derivados de azúcares no superaron el 32% de rendimiento y de estos, los derivados de arsina, requirieron una mayor temperatura de reacción.

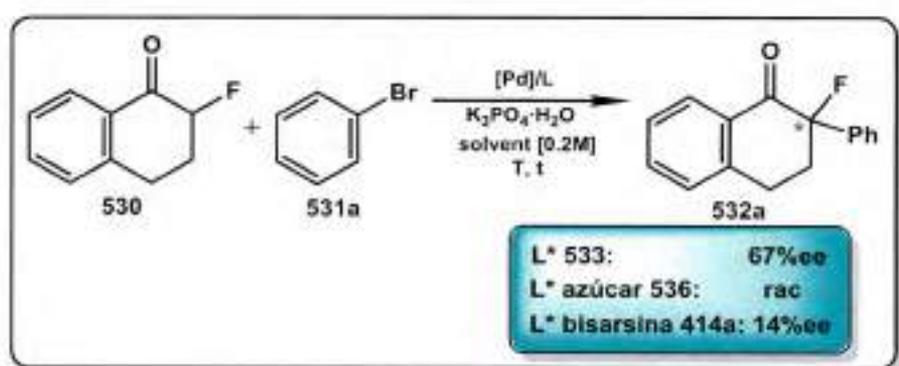
### 5.3.2.1 Evaluación de la inducción asimétrica en $\alpha$ -arilaciones de $\alpha$ -fluoro- $\alpha$ -tetralona

Los únicos resultados de la versión asimétrica de esta reacción son los obtenidos hasta el momento en el grupo de trabajo de Hartwig.<sup>55</sup> Para estas pruebas han utilizado una variedad de ligandos comerciales y de su propia síntesis, todos derivados de fosfinas. De los ligandos quirales probados, el mejor fue el ligando **533** con el cual se lograron rendimientos bajos con moderados excesos enantioméricos con la  $\alpha$ -tetralona **530** como sustrato (32% de rendimiento con 67 %ee), de allí el desafío planteado para mejorar ambos aspectos de esta reacción.

Si bien el catalizador  $[\text{Pd}\text{-}414\text{a}]$  demostró ser catalíticamente activo, presentando una actividad similar a la del ligando **533**, en las  $\alpha$ -arilaciones en cetonas, el aspecto más importante es determinar la capacidad de este complejo para lograr la inducción asimétrica.

Para realizar estas determinaciones, se seleccionaron las reacciones con mejores rendimientos cuando se empleó el ligando **414a** y el azúcar **536** (32% de rendimiento en las condiciones de la entrada 2 de la Tabla 5.5 y 32% de rendimiento en las condiciones de la entrada 8 de la Tabla 5.3 respectivamente). Para poder

efectuar las mediciones fue necesario previamente purificar el producto **532a**. Una vez que el producto de cada reacción se encontró puro, se determinaron los excesos enantioméricos mediante cromatografía de HPLC, utilizando columnas que contenían fases estacionarias quirales. Las columnas quirales de HPLC evaluadas fueron: Daicel (0,46 cm x 25 cm) y Chiralpakl (0,46 cm x 25 cm x 5  $\mu$ m). Solamente se pudieron separar adecuadamente las señales correspondientes a cada enantiómero en la segunda columna. Por lo que, los excesos enantioméricos pudieron determinarse mediante esta metodología.



Esquema 5.18. Reacción de  $\alpha$ -arilación directa sobre  $\alpha$ -fluoro- $\alpha$ -tetralona **530**. El exceso enantiomérico obtenido para los ligandos quirales evaluados.

Resulta evidente, luego de evaluar el ligando bisarsina **414a** en el sistema de  $\alpha$ -arilación de 2-fluoro- $\alpha$ -tetralona, que el esqueleto quiral provisto por el azúcar en estas condiciones de reacción no resulta eficiente para la discriminación enantiomérica. Las interacciones entre el complejo [Pd-**414a**] con los sustratos, en las condiciones empleadas, no presentaron una buena capacidad de inducción asimétrica. De manera adicional se evaluó la inducción quiral del azúcar **536**, la cual resultó nula.

## 5.4 Conclusiones

---

Debido a la creciente importancia de ligandos arsinas y su aplicación en catálisis y catálisis asimétrica, se propuso en esta etapa del trabajo de Tesis, evaluar la capacidad de formar complejos activos con Pd de los ligandos quirales arsinas derivados de carbohidratos sintetizados en el Capítulo 4 en reacciones de alquilaciones alílicas asimétricas y  $\alpha$ -arilaciones de  $\alpha$ -fluorocetonas. En estos procesos, hasta el momento, sólo se había utilizado un ligando derivado de arsina (BiAsBA) que fue desarrollado previamente dentro del grupo de trabajo, y en el caso de  $\alpha$ -arilaciones de  $\alpha$ -tetralona no se habían utilizado ligandos derivados del ligando de Trost, ni de arsinas, ni de azúcares.

En las reacciones de alquilación alílica catalizadas por Pd todos los nuevos ligandos demostraron formar complejos con Pd catalíticamente activos y altamente eficientes en reacciones de sustituciones alílicas con sustratos 1,3-sustituídos. Inclusive, se observó que el nuevo ligando bisarsina **414a** mejoró notablemente el rendimiento de la reacción de sustitución alílica evaluada, en comparación con el ligando de Trost (**401**), se mejoró el exceso enantiomérico en relación con el ligando BiAsBA (**413**).

En relación a la capacidad de los ligandos de inducir quiralidad sobre sustratos 1,3-difenilalilo como el (*E*)-1,3-difenil-3-acetoxiprop-1-eno (**501**), se observó que los tres ligandos evaluados proporcionan buenos excesos enantioméricos cuando el nucleófilo derivado del ion malonato se obtiene con NaH. Cuando la formación del nucleófilo se llevó a cabo con LiAcO/BSA el nuevo ligando bisarsina **414a** tuvo mejores resultados que su análogo BiAsBA (**413**) y se obtuvo el enantiómero opuesto, lo que indica que este sistema es suficientemente sensible para que la estructura general del ligando sea la que determina la capacidad de transferir la quiralidad.

En cuanto a la actividad catalítica de los nuevos ligandos arsina en la reacción de  $\alpha$ -arilación de cetonas catalizadas por Pd, éstos demostraron formar complejos con Pd catalíticamente activos en las condiciones ensayadas, pero no resultaron ser tan eficientes, solamente el ligando bisarsina **414a** logra rendimientos competitivos con los ligandos evaluados hasta el momento. En relación a la capacidad de inducir quiralidad sobre el sustrato 2-fluoro- $\alpha$ -tetralona (**530**), se observó muy baja capacidad de transferir la quiralidad. Este estudio constituye el primer reporte de ligandos arsinas quirales aplicados a reacciones de  $\alpha$ -arilaciones, y los resultados obtenidos son

alentadores para continuar trabajando en esta área. Asimismo, estos resultados no necesariamente deben extrapolarse hacia otros sustratos, por lo que será necesario analizar las aplicaciones de los nuevos ligandos quirales conteniendo arsinas en otras reacciones.

Es importante destacar que el trabajo presentado en relación a la reacción de arilación sobre 2-fluoro- $\alpha$ -tetralona fue realizado en los laboratorios del Prof. Dr. John Hartwig del Departamento de Química Orgánica de Universidad de California, Berkeley, California, USA.

## 5.5 Bibliografía

- 1 Anastas P. T.; Warner J. C.; "Green Chemistry: Theory and Practice", 1st ed.; Oxford University Press Inc.: New York, USA, 1998.
- 2 Cornils, B.; Herrmann, W. A.; Horvarth, I. T.; Leitner, W.; Mecking, S.; Olivier-Borbigo, H.; Vogt, D.; "Multiphase Homogeneous Catalysis", 1st ed. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005.
- 3 Blaser, H. U.; Schmidt, E., "Asymmetric Catalysis on Industrial Scale", 1<sup>er</sup> ed.; Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.
- 4 La gran importancia de las reacciones asimétricas catalizadas por metales queda demostrada con el premio Nobel asignado a Noyori, Sharpless y Knowles en 2001, también en 2005 fue asignado a Schrock y Grubs, y últimamente en 2011 fue asignado a Suzuki, Heck y Negishi.
- 5 (a) Trost, B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395-422  
(b) Trost, B. M.; Lee, C. *Catalytic Asymm. Synthesis* **2000**, 593-649.
- 6 Trost, B. M.; Strege, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649-1651.
- 7 (a) Lu, Z.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *120*, 264-266.  
(b) Milhau, L.; Guiry P. J. *Top. Organomet. Chem.* **2012**, *38*, 95-154.
- 8 (a) Graening, T.; Schmalz, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2580-2584.  
(b) Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Top. Organomet. Chem.* **2012**, *38*, 321-340.
- 9 Burlina, F.; Clivio, P.; Fourrey, J. L.; Riche, C.; Thomas, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8151-8152.
- 10 Suzuka, T.; Kawatsura, M.; Okada, A.; Hayashi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 511-515.
- 11 Trost, B. M.; Crawley, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2921-2943.
- 12 Acemoglu, L.; Williams, J. M. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *196*, 3-11.
- 13 Corbet, J. P.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2651-2710.
- 14 Fernández, F. *Organometallics*, **2005**, *24*, 3946-3956.
- 15 Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442-4489.
- 16 (a) Fristrup, P.; Jensen, T.; Hoppe, J.; Norrby, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5352-5360.  
(b) Amatore, C.; Bahsoun, A. A.; Jutand, A.; Mensah, L.; Meyer, G.; Ricard, L. *Organometallics*, **2005**, *24*, 1569-1577.  
(c) Tang, D.; Luo, X.; Ming Li, W. S. *J. Molecular Struct. Theochem*, **2005**, *716*, 79-87. Ver referencias allí citadas.
- 17 (a) Mandal, S.; Gowda, N.; Krishnamurthy, S.; Nethaji, M. *Dalton Trans.* **2003**, *5*, 1016-1027.  
(b) Gogoll, A.; Johansson, C.; Axén, A.; Grennberg, H. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 396-403.  
(c) Pregosin, P. S.; Salzman, R. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *155*, 35-68.
- 18 (a) Clyne, D.; Mermet-Bouvier, Y.; Nomura, N.; Rajanbabu T. V. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7601-7611.  
(b) Farrar, D. H.; Payne, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 2054-2058.  
(c) Chatt, J.; Hitchcock, P. B.; Pidcock, A.; Warrens, L. P.; Dixon, K. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, 2237-2244.
- 19 Uberman, P. M.; Caira, M. R.; Martín, S. E. *Organometallics* **2013**, *32*, 3220-3226.
- 20 Trost, B. M.; Machacek, M.; Aponick, A. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 747-460.
- 21 (a) Trost, B. M.; van Vranken, D. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, *31*, 228-230.

- (b) Trost, B. M.; van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327-9343.
- 22 Trost, B. M.; Krueger, A. C.; Bunt, R. C.; Zambrano, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6520-6521.
- 23 (a) Fristrup, P.; Jensen, T.; Hoppe, J.; Norrby, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5352-5360.  
(b) Amatore, C.; Bahsoun, A. A.; Jutand, A.; Mensah, L.; Meyer, G.; Ricard, L. *Organometallics*, **2005**, *24*, 1569-1577.  
(c) Tang, D.; Luo, X.; Ming Li, W. S. *J. Molecular Struct. Theochem*, **2005**, *716*, 79-87. Ver referencias allí citadas.
- 24 McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809-3844.
- 25 (a) Brown, J. M.; Hulmes, D. I.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4493-4506.  
(b) Yamaguchi, M.; Shima, T.; Yamagishi, T.; Hida, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5049-5052.
- 26 (a) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 218-223; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 214-231.  
(b) Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- 27 (a) Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5432-5446.  
(b) Ma, J. A.; Cahard, D. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975-996.  
(c) Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881-1886.  
(d) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.  
(e) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359-4369.  
(f) Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305-321.
- 28 (a) Ma, J. A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1-43.  
(b) Brunet, V. A.; O'Hagan, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1179-1182.  
(c) Bella, M.; Gasperi, T. *Synthesis* **2009**, *10*, 1583-1614.  
(d) Ueda, M.; Kano, T.; Maruoka, K. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2005-2012.  
(e) Cahard, D.; Xu, X.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 558-568.  
(f) Lectard, S.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2708-2732.  
(g) Shibatomi, K. *Synthesis* **2010**, *16*, 2679-2702.  
(h) Smith, A. M. R.; Hii, K. K. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1637-1656.
- 29 (a) Putnam, S. D.; Castanheira, M.; Moet, G. J.; Farrell, D. J.; Jones, R. N. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **2010**, *66*, 393-340.  
(b) Hewawasam, P.; Gribkoff, V. K.; Pendri, Y.; Dworetzky, S. I.; Meanwell, N. A.; Martinez, N. A.; Boissard, C. G.; Post-Munson, C. G.; Trojnacki, C. G.; Yeleswaram, K.; Pajor, L.M.; Knipe, J.; Gao, Q.; Perrone, R.; Starrett Jr, J.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1023-1026.
- 30 (a) Ishimaru, T.; Shibata, N.; Horikawa, T.; Yasuda, N.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4157-4161.  
(b) Teare, H.; Robins, E. G.; Arstad, E.; Luthra, S. K.; Gouverneur, V. *Chem. Commun.* **2007**, *23*, 2330-2332.  
(c) Enders, D.; Huttli, M. R. M. *Synlett.* **2005**, 991-993.
- 31 (a) Olah, G. A.; Welch, J. T.; Vankar, J. T.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A.; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872-3881.  
(b) Cousseau, J.; Albert, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5380-5383.  
(c) Zhang, W.; Hu, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2799-2804.  
(d) Dickens, J. P.; Ellames, G. J.; Hare, N. J.; Lawson, K. R.; McKay, W. R.; Metters, A. P.; Myers, P. L.; Pope, A. M. S.; Upton, R. M. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2356-2360.  
(e) Davis, F. A.; Zhou, P.; Murphy, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3971-3974.

- 32 (a) Guo, Y.; Shreeve, J. M. *Chem. Commun.* **2007**, 3583-3585.  
(b) Guo, Y.; Twamley, B.; Shreeve, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1716-1722.  
(c) Guo, Y.; Tao, G. H.; Blumenfeld, A.; Shreeve, J. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 1818-1823.
- 33 (a) Palucki, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11108-11109.  
(b) Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 12382-12383.  
(c) Satoh, T.; Kawamura, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 1740-1742.
- 34 (a) Burtoloso, A. C. B. *Synlett.* **2009**, 320-327.  
(b) Bellina, F.; Rossi, R. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1082-1146.  
(c) Johansson, C. C. C.; Colacot, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 676-707.  
(d) Schlummer, B.; Scholz, U.; L. Ackermann (Ed.), "Modern Arylation Methods", Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2009**, pp. 69-120.
- 35 Beare, N. A.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 541-555.
- 36 (a) De Vries, J. G. *Top. Organomet. Chem.* **2012**, *42*, 1-34;  
(b) Johansson, C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062-5085; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 5150-5174.
- 37 Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *Acc. Chem Res.* **2003**, *36*, 234-245.
- 38 Marelli, E.; Corpet, M.; Davies, S. R.; Nolan, S. P.; **2014**, *20*, 17272-17276.
- 39 Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463.
- 40 (a) Kawatsura, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1473-1478.  
(b) Satoh, T.; Kametani, Y.; Terao, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5345-5348.  
(c) Fox, J. M.; Huang, X.; Chieffi, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1360-1370.  
(d) Terao, Y.; Kametani, Y.; Wakui, H.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5967-5974.  
(e) Ehrentraut, A.; Zapf, A.; Beller, M. P. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 209-217.  
(f) Satoh, T.; Jones, W. D. *Organometallics* **2001**, *20*, 2916-2919.
- 41 (a) Grasa, G. A.; Colacot, T. J. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 522-529.  
(b) Cao, C.; Wang, L.; Cai, Z.; Zhang, L.; Guo, J.; Pang, G.; Shi, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *8*, 1570-1574.  
(c) Bugarin, A.; Connell, B. T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7218-7220.  
(d) Crawford, S. M.; Alsabeh, P. G.; Stradiotto, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *30*, 6042-6050.  
(e) Xiao, Z. K.; Shao, L. X. *Synthesis* **2012**, *44*, 711-716.  
(f) Grasa, G. A.; Colacot, T. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5489-5492.  
(g) Biscoe, M. R.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1773-1775.  
(h) Zheng, B.; Jia, T.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4190-4193.  
(i) Hama, T.; Ge, S.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8250-8266;  
(j) Zheng, B.; Jia, T.; Walsh, P. J. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 165-178.  
(k) Danoun, G.; Tlili, A.; Monnier, F. M.; Taillefer, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12815-12819; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 12987-12991.  
(l) Shi, Y.; Zhu, X.; Mao, H.; Hu, H.; Zhu, C.; Cheng, Y. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 11553-11557.  
(m) Henrion, M.; Chetcuti, D. A.; Rittleng, V. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4624-4627.
- 42 Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5816-5817
- 43 (a) Hesp, K. D.; Lundgren, R. J.; Stradiotto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5194-5197.  
(b) Alsabeh, P. G.; Stradiotto, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7242-7246; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 7383-7387.
- 44 (a) Fortman, G. C.; Nolan, S. P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5151-5169.

- (b) Valente, C.; Calimsiz, S.; Hoi, K. H.; Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3314-3332; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3370-3388.
- (c) Lundgren, R. J.; Stradiotto, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9758-9769.
- 45 Whitesides, G. M.; Gaasch, J. F.; Stedronsky, E. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5258-5270.
- 46 (a) Gouverneur, V.; Müller, K., "Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry"; Eds.; Imperial College Press: London, **2012**.
- (b) Nelson, D. J.; Brammer, C. N. "Fluorine-Related Nanoscience with Energy Applications"; American Chemical Society: Washington, DC, **2011**.
- 47 Roesky, H. W. "Efficient Preparations of Fluorine Compounds"; Ed. John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, **2013**.
- 48 Cahard, D.; Bizet, V. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 135-147
- 49 Guo, C.; Wang, R. W.; Gou, Y.; Qing, F. L. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *133*, 86-96.
- 50 Fu, G.; Liang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5520-5524.
- 51 Wu, L.; Falivene, L.; Drinkel, E.; Grant, S.; Linden, A.; Cavallo, L.; Dorta, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2870-2873.
- 52 Von Matt, P.; Pfatz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1993**, *32*, 566-568.
- 53 Lloyd-Jones, G. C.; Stephen, S. C.; Fairlamb, I. J.; Martorell, A.; Dominguez, B.; Tomlin, P. M.; Murray, M.; Fernandez, J. M.; Jeffrey, J. C.; Riis-Johannessen, G. T. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 589-593.
- 54 (a) Benessere, V.; De Roma, A.; Del Litto, R.; Lega, M.; Ruffo, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5779-5782.
- (b) Del Litto, R.; De Roma, A.; Ruffo, F. *Inorg. Chem. Comm.* **2007**, *10*, 618-622.
- 55 Resultados no publicados.
- 56 (a) Lessi, M.; Masini, T.; Nucara, L.; Bellina, F.; Rossi, R. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 501-507.
- (b) Bellina, F.; Masini, T.; Rossi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *7*, 1339-1344.
- 57 (a) Amii, H.; Uneyama, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2119-2183.
- (b) Perutz, Braun, R. N.; T.; in: M. D. Mingos, R.H. Crabtree, "Comprehensive Organometallic Chemistry III", Elsevier, Amsterdam, **2007** Capítulo 1.
- 58 (a) Fors, B. P.; Krattiger, P.; Strieter, E.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3505-3508.
- (b) Dooleweerd, K.; Fors, B. P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2350-2353.
- 59 (a) Phipps, R. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1268-1271.
- (b) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264.



# CAPÍTULO 6

## CONCLUSIONES GENERALES

# CAPÍTULO 6

## Conclusiones generales

---

Debido al vasto desarrollo que tiene la química de los Carbohidratos, y los beneficios, tanto estructurales como de disponibilidad y económicos de éstos, durante el presente trabajo de Tesis se propuso la transformación de hidratos de carbono, por ser recursos naturales renovables, en nuevos materiales de variadas prestaciones, que puedan ser utilizados en la industria para la obtención de productos de alto valor agregado. Para llevar adelante este objetivo, se eligieron dos campos específicos de aplicación, la síntesis de péptidomiméticos de configuración alternada, y la síntesis y aplicaciones de ligandos bisarsina quirales con esqueleto quiral derivado de carbohidratos.

Se desarrolló una metodología de síntesis mediante la cual se obtuvo un pro-aminoácido derivado de azúcar (**249**) con muy buenos rendimientos (Figura 6.1), el cual por combinación con un aminoácido comercial, fue utilizado como un bloque de construcción para la síntesis de péptidos lineales con dos, tres y cuatro restos de aminoácidos en su constitución.



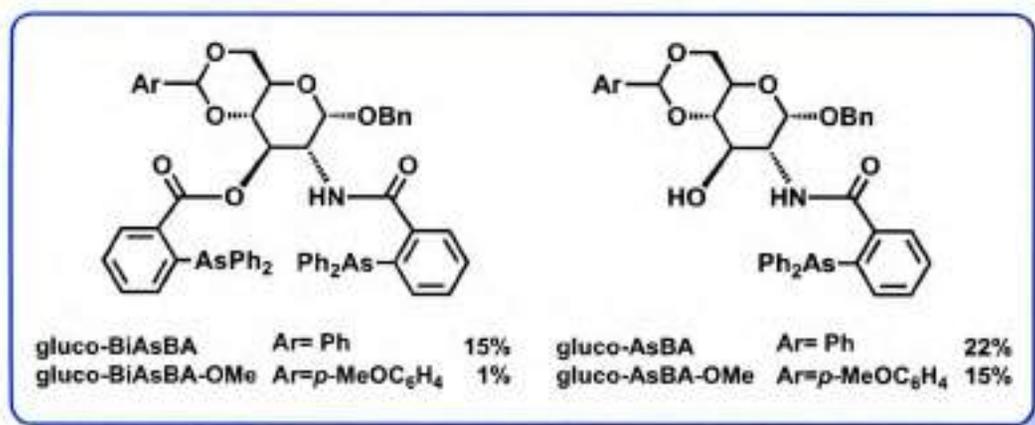


Figura 6.3. Rendimientos globales de la síntesis de los ligandos arsina quirales.

Asimismo, se evaluó la aplicación de los ligandos quirales en diferentes reacciones catalizadas por Pd:

- Alquilaciones alílicas asimétricas.
- $\alpha$ -Arlaciones de cetonas  $\alpha$ -fluoradas.

En estas reacciones los efectos que produjeron los ligandos fueron sustancialmente distintos.

En las reacciones de sustitución alílica asimétrica, se emplearon los nuevos ligandos quirales *gluco-BiAsBA*, *gluco-AsBA* y *gluco-AsBA-OMe*. Los resultados obtenidos demostraron que la incorporación del esqueleto quiral derivado de carbohidrato en el ligando aumentó la enantioselectividad en el sistema reactivo estudiado, en comparación con el ligando bisarsina quiral estructuralmente relacionado. El ligando *gluco-BiAsBA*, brindó buenos resultados en términos de rendimientos del producto, y al evaluar la selectividad los excesos enantioméricos fueron mayores que los del ligando homólogo *BiAsBA*, obteniéndose el enantiómero opuesto. Esto demostró una vez más, que frente al sustrato estudiado, la mayor influencia en relación a la enantioselectividad se encuentra ejercida por la estructura del ligando.

En el caso de las reacciones de  $\alpha$ -arilaciones de  $\alpha$ -fluorocetonas, se emplearon los nuevos ligandos quirales *gluco-BiAsBA*, *gluco-AsBA* y *gluco-AsBA-OMe*. Los resultados obtenidos para los tres ligandos demostraron que la eficiencia catalítica se vio notablemente disminuida en comparación con el ligando  $\text{AsPh}_3$ , y en términos de selectividad enantiomérica, los excesos fueron bajos comparados al ligando fosfina diseñado por Hartwig. Esto demostró que, los ligandos arsina con este tipo de estructura base no son los apropiados para estas reacciones.

En base a todo lo expuesto se puede finalmente concluir que se ha realizado un aporte valorable al desarrollo de carbopeptoides de azúcares de cadena abierta y cíclicos, y de nuevos ligandos mono y bisarsinas basados en recursos naturales renovables, como lo son los carbohidratos, así como un aporte en la aplicación de ligandos arsina quirales en catálisis asimétrica.



# CAPÍTULO 7

## TÉCNICAS EXPERIMENTALES

# CAPÍTULO 7

## TÉCNICAS EXPERIMENTALES

7.1 Instrumentos y métodos generales

7.2 Sección experimental Capítulo 2

7.3 Sección experimental Capítulo 3

7.4 Sección experimental Capítulo 4

7.5 Sección experimental Capítulo 5

7.6 Bibliografía



## Técnicas Experimentales

### 7.1 Instrumentos y métodos generales

---

Los análisis por cromatografía líquida de alta presión (HPLC) fueron realizados en un equipo Varian 550, equipado con detector de UV Varian 2550. Los solventes empleados fueron grado HPLC.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN)  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  mono y bidimensionales fueron registrados en un espectrómetro Bruker FT-200, FT-400 o Bruker Advance DRX y para cada compuesto se indica la frecuencia de operación. Se emplearon cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\text{H}_2\text{O}$  deuterada ( $\text{D}_2\text{O}$ ) o DMSO deuterado ( $\text{DMSO-d}_6$ ) como solventes. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en ppm, relativos al tetrametilsilano. Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se expresan en Hz. Los multipletes son indicados como: s (singlete), d (doblete), t (tripleto), c (cuatriplete), q (quintuplete) y m (multiplete) o la combinación entre ellos. Las asignaciones de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se confirmaron mediante experimentos DEPT- $^{13}\text{C}$ ; 2D  $^1\text{H}$ -COSY, 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC, 2D  $^1\text{H}$ -NOESY y 2D  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC.

El poder rotatorio específico ( $[\alpha]_D^{25}$ ) se midió en un polarímetro JASCO P-1010 con lámpara de halógeno a 589 nm, para soluciones en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  o MeOH.

Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro Büchi 510, y se informan sin corrección.

Para la cromatografía en capa delgada (CCD) se utilizaron placas de sílica gel 60 F254 (Merck) soportadas sobre aluminio (0,2 mm de espesor), con el sistema de solventes que se indica en cada caso. Las manchas se visualizaron por exposición a la luz UV y se revelaron con una solución 5% (v/v) de ácido sulfúrico en etanol, conteniendo 0,5% de *p*-anisaldehído. Para las cromatografías en columna se utilizó sílica gel 60 (230-400 mesh, Merck) y sílica gel (0,063-0,200 mm).

Para las purificaciones por microdestilación al vacío, se utilizó un equipo Küghelrohr modelo Büchi GKR-51.

Las soluciones en solventes orgánicos se secaron con  $MgSO_4$  ó  $Na_2SO_4$  y se concentraron en un rotavapor.

Los espectros de masa de alta resolución se realizaron en el Instituto Superior de Investigación y Desarrollo en Alimentos, UNC, utilizando un espectrómetro de masa acoplado a cromatógrafo líquido Bruker microTOF-Q II.

Los cálculos computacionales de minimización de energía se realizaron utilizando HyperChem (usando el método semiempírico AM1) y se refinó mediante una búsqueda por mecánica cuántica con el Gauss View 3.07 (con la base 6-31G\*\*).

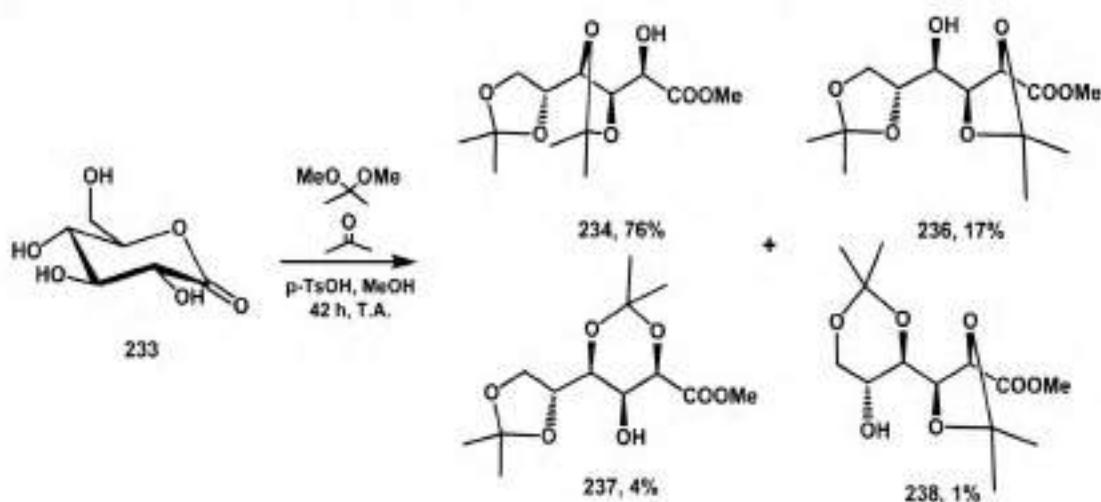
Las imágenes SEM se obtuvieron con un microscopio de alta resolución FE-SEM sigma, equipado con un cañón de electrones de emisión de campo tipo Schottky optimizado para trabajar en altas y bajas corrientes, y con detectores de electrones secundarios y retrodifundidos (además de un detector de electrones secundarios convencional), que permiten revelar simultáneamente información topográfica y de contraste químico.

La síntesis asistida por microondas (MO) se realizó en un equipo CEM Discovery monomodo. Las reacciones se llevaron a cabo en sistema cerrado con control de temperatura y la mezcla de reacción se irradió por lapso de 90 minutos con agitación, utilizando una potencia variable con un máximo de 50 watt.

## 7.2 Sección experimental Capítulo 2

## 7.2.1 Métodos sintéticos

## Síntesis de 3,4:5,6-di-O-isopropilidén-D-gluconato de metilo (234)



A una solución de D-gluconolactona comercial (**233**, 10 g, 56,2 mmol) en una mezcla de 2,2-dimetoxipropano (16,9 mL), metanol (1,7 mL) y acetona anhidra (5,6 mL) se agregó ácido *p*-toluensulfónico seco (0,107 g, 0,56 mmol). La solución se mantuvo a temperatura ambiente por 24 h, hasta observar por CCD (hexano/EtOAc 1:1) la conversión completa del compuesto de partida ( $R_f$  0,10) en un producto principal de mayor movilidad ( $R_f$  0,66). La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio y se aisló primeramente el compuesto menos polar **234** (12,4 g, 76%), como un jarabe transparente, seguido por el compuesto **236** (2,8 g, 17%,  $R_f$  0,44). En ambos casos los datos espectroscópicos coincidían con los descriptos en bibliografía.<sup>1</sup>

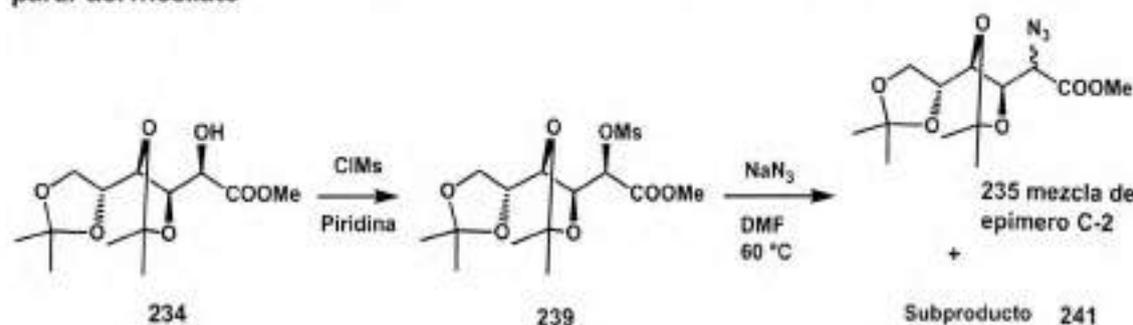
También se aislaron de la columna dos compuestos no caracterizados previamente (**237** y **238**).

El compuesto **237** (0,65 g, 4%) se obtuvo como un jarabe;  $[\alpha]_D^{24} +12,1$  ( $c$  0,6, CH<sub>3</sub>OH); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4,56 (d, 1H,  $J_{2,3} = 1,3$  Hz, H-2), 4,24 (ddd, 1H,  $J_{4,5} = 8,3$ ,  $J_{5,6a} = 6,3$ ,  $J_{5,6b} = 4,5$  Hz, H-5), 4,09 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 6,3$ ,  $J_{6a,6b} = 8,6$  Hz, H-6a), 4,03 (ddd, 1H,  $J_{OH,3} = 11,3$ ,  $J_{2,3} = 1,3$ ,  $J_{3,4} = 1,0$  Hz, H-3), 3,88 (dd, 1H,  $J_{5,6b} = 4,5$ ,  $J_{6a,6b} = 8,6$  Hz, H-6b), 3,82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3,74 (dd, 1H,  $J_{3,4} = 1,0$ ,  $J_{4,5} = 8,3$  Hz, H-4), 2,51 (d, 1H,  $J_{OH,3} = 11,3$  Hz, OH), 2,54, 1,49 (2 s, cada uno 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>dioxolano</sub>), 1,45, 1,37 (2 s, cada uno 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>dioxano</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,1 MHz)  $\delta$  169,0 (C-1), 109,5 (Me<sub>2</sub>C<sub>dioxolano</sub>), 100,1 (Me<sub>2</sub>C<sub>dioxano</sub>), 73,7 (C-5), 73,2 (C-2), 72,8 (C-4), 66,9 (C-6), 64,1

(C-3), 52,4 (CH<sub>3</sub>O), 29,4, 18,8 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>dioxano</sub>], 26,9, 25,0 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>dioxolano</sub>]. EMAR (M+Na) Encontrado: 313,1270; (C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>+Na) calculado: 313,1258.

El compuesto **238** (162 mg, 1%) se aisló también como un jarabe;  $[\alpha]^{24}_D +17,9$  (c 0,5, CH<sub>3</sub>OH); RMN-1H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4,69 (d, 1H,  $J_{2,3} = 7,4$  Hz, H-2), 4,46 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 7,4$ ,  $J_{3,4} = 3,9$  Hz, H-3), 3,93 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 5,3$ ,  $J_{6a,6b} = 10,8$  Hz, H-6a), 3,90 - 3,84 (m, 1H,  $J_{5,6a} = 5,3$ ,  $J_{5,6b} = 80,1$  Hz, H-5), 3,83-3,77 (m, 4H, H-4, CH<sub>3</sub>O), 3,65 (dd, 1H,  $J_{5,6b} = 8,1$ ,  $J_{6a,6b} = 10,8$  Hz, H-6b), 2,57 (s, 1H, OH), 1,48; 1,40 (2 s, cada uno 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>dioxano</sub>), 1,47; 1,46 (2 s, cada uno 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>dioxolano</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,1 MHz)  $\delta$  172,0 (C-1), 111,8 (Me<sub>2</sub>C<sub>dioxolano</sub>), 99,3 (Me<sub>2</sub>C<sub>dioxano</sub>), 78,5 (C-3), 74,6 (C-2), 73,0 (C-4), 64,6 (C-6), 64,0 (C-5), 52,7 (CH<sub>3</sub>O), 28,3, 19,7 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>dioxano</sub>], 26,7, 26,2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>dioxolano</sub>]. EMAR (M+Na) Encontrado: 313,1270; (C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>+Na) calculado: 313,1258.

#### Síntesis del de 2-azido-2-desoxi-3,4:5,6-di-O-isopropilidén-D-gluconato de metilo (**235**) a partir del mesilato

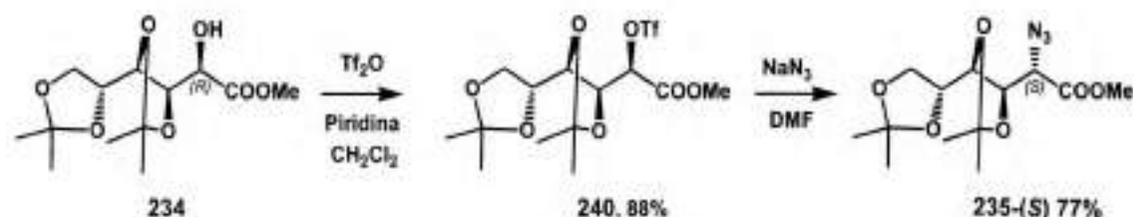


A una solución enfriada a 0 °C del éster **234** (1,0 g, 3,45 mmol) en piridina seca (5,0 mL) se le adicionó 1 equivalente de cloruro de metánsulfonilo (0,39 g, 3,45 mmol) y se agitó por 1 h, luego de la cual se realizó un segundo agregado de cloruro de metánsulfonilo (0,20 g, 1,72 mmol) y se agitó a la misma temperatura por 1 h más. Luego la solución se mantuvo a temperatura ambiente por 3 h, hasta observar por CCD (hexano/EtOAc 1:1) la conversión completa del compuesto de partida (*R<sub>f</sub>* 0,66) en uno de menor movilidad (*R<sub>f</sub>* 0,35). La mezcla de reacción se diluyó con metanol (~5 mL) y se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se filtró y concentró. El compuesto **239** (1,04 g, 82%) se obtuvo como un jarabe transparente cuyos datos espectroscópicos y físicos coincidían con los descritos en bibliografía.<sup>2</sup>

A continuación, se trató el compuesto **239** con NaN<sub>3</sub> en DMF a 65 °C por 30 h, hasta observar por CCD (hexano/EtOAc 1:1) la conversión completa del compuesto de partida (*R<sub>f</sub>* 0,35) en uno de mayor movilidad (*R<sub>f</sub>* 0,77). La solución se concentró y se

sometió a una columna cromatográfica corta (hexano/EtOAc 70:30), para dar una mezcla diastereoisomérica de la azida **235**, cuyas propiedades espectroscópicas coincidían con las descritas para uno de los diastereoisómeros informados en la bibliografía.<sup>2</sup>

#### Síntesis de 2-azido-2-desoxi-3,4:5,6-di-O-isopropilidén-D-manonato de metilo (**235**) a partir del triflato



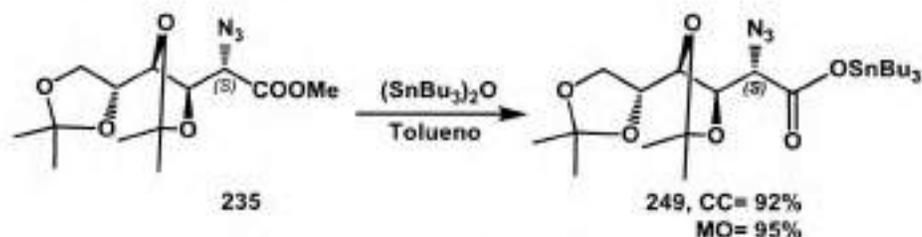
A una solución enfriada a 0 °C del éster **234** (1,0 g, 3,45 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,0 mL) y piridina seca (0,4 mL) se le adicionó, bajo atmósfera de N<sub>2</sub> y gota a gota, una solución fría de 1,25 equivalentes de anhídrido triflico (1,2 g, 4,30 mmol) disueltos en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4,0 mL). La solución se tornó naranja y se agitó por 2,5 h a 0 °C, hasta observar por CCD (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc 99:1) la conversión completa del compuesto de partida (*R<sub>f</sub>* 0,37) en uno de mayor movilidad (*R<sub>f</sub>* 0,53). El crudo de reacción se diluyó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8,0 mL) y se extrajo tres veces con solución acuosa de HCl (1%), con agua destilada y por último con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub>, se filtró y concentró, para obtener **240** (1,282 g, 88%), cuyas propiedades espectroscópicas y físicas coincidían con las descritas en bibliografía.<sup>2</sup>

A continuación, se trató el compuesto **240** (1,282 g, 3,04 mmol) con NaN<sub>3</sub> en DMF a temperatura ambiente por 5 h cuando se observó por CCD (hexano/EtOAc 1:1) la conversión completa del compuesto de partida (*R<sub>f</sub>* 0,66) en uno de mayor movilidad (*R<sub>f</sub>* 0,77). El crudo de reacción se filtró al vacío para eliminar los restos de NaN<sub>3</sub>, se concentró y se purificó mediante una columna cromatográfica (hexano/EtOAc 90:10), para dar la azida **235** de configuración *mano* (0,736 g, 77%), cuyas propiedades espectroscópicas y físicas coincidían con las descritas en bibliografía.<sup>2</sup>

Análisis elemental para **235**: Encontrado C 49,68, H 6,57, N 13,22; (C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>) calculado C, 49,52, H 6,71, N 13,33.



## Síntesis de 2-azido-3,4:5,6-di-O-isopropilidén-D-manonato de tributilestaño (249)



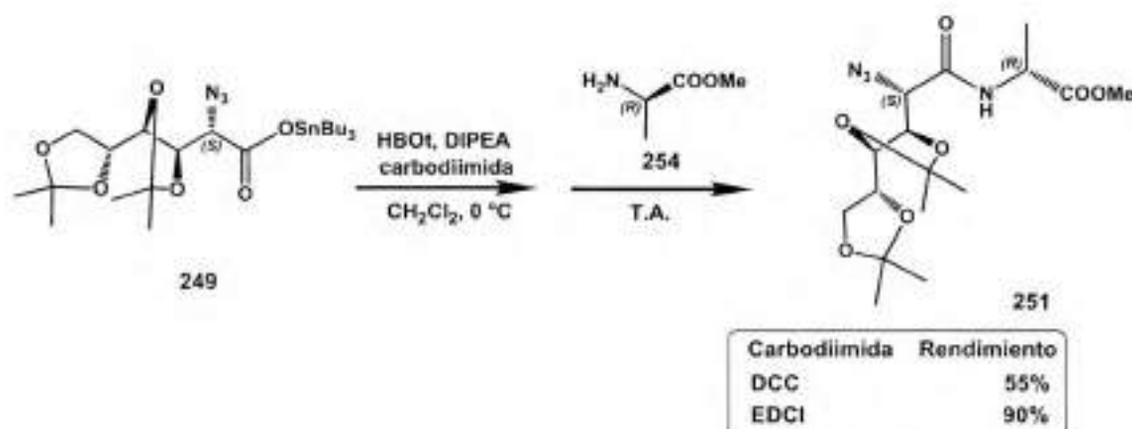
*Reacción bajo calentamiento convencional:* En un balón de reacción se colocó el compuesto **235** (1,00 g, 3,17 mmol) disuelto en tolueno (20 mL), y se agregó óxido de bis(tributilestaño) (BBTO 4,8 mL, 9,51 mmol) dividido en 4 alícuotas equivalentes, espaciadas cada 24 h (total: 96 h) mientras se mantenía el calentamiento a 85 °C. Cuando se observó por CCD (hexano/EtOAc 1:1) la conversión completa del compuesto de partida ( $R_f$  0,77) en uno de menor movilidad ( $R_f$  0,50), la mezcla de reacción se concentró y se eluyó a través de una columna cromatográfica (hexano/EtOAc 100:0 → 70:30). Se obtuvo así al compuesto **249**, como un jarabe transparente impurificado con productos de degradación del reactivo de estaño. Se realizó una segunda columna cromatográfica (hexano/EtOAc 100:0 → 50:50) para dar **249** (1,67 g, 92%) como un sólido blanco, que se encontraba suficientemente puro como para ser utilizado en la reacción posterior.

*Reacción bajo calentamiento por MO:* Se colocó en un tubo del reactor de MO el compuesto **235** (500 mg, 1,59 mmol) disuelto en tolueno (6 mL), se agregó BBTO (0,9 mL, 1,75 mmol). Se irradió con el método de pulso a 70 °C, manteniendo la agitación y el enfriamiento constante por 5 h, hasta observar por CCD (hexano/EtOAc 1:1) conversión del compuesto de partida ( $R_f$  0,77) en uno de menor movilidad ( $R_f$  0,50). La separación se realizó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 100:0 → 50:50) obteniéndose el compuesto **249** (951 mg, 95%) como un sólido blanco de características físicas y químicas iguales al anterior.

El producto **249** presentaba  $[\alpha]_D^{24} +14,0$  (c 0,5, CH<sub>3</sub>OH); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  4,26-4,25 (m, 2H, H-3, H-4), 4,14 (d, 1H,  $J_{2,3} = 3,5$  Hz, H-2), 4,12 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 6,1$   $J_{6a,6b} = 8,3$  Hz, H-6a), 4,09-4,05 (m, 1H, H-5), 4,00 (dd, 1H,  $J_{5,6b} = 4,8$ ,  $J_{6a,6b} = 8,3$  Hz, H-6b), 1,73-1,57 (m, 2H, SnCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,45 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)C), 1,42-1,32 (m, 13H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C, (CH<sub>3</sub>)C, SnCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,93 (t, 3H,  $J_{\text{CH}_3, \text{CH}_2} = 7,3$  Hz, SnCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 125,3 MHz)  $\delta$  171,8 (C-1), 110,1, 109,8 (Me<sub>2</sub>C), 80,7 (C-3), 77,9 (C-4), 77,0 (C-5), 67,2 (C-6), 63,6 (C-2), 27,7 (SnCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27,4 (CH<sub>3</sub>C), 27,3 (Sn CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27,0, 26,5, 25,4 (CH<sub>3</sub>C), 16,8 (Sn (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),

13,6 (Sn (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). EMAR (M+Na) Encontrado: 614,2278; (C<sub>24</sub>H<sub>45</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Sn+Na) calculado: 614,2227. Cabe señalar que las señales debidas a los isótopos del Sn y su intensidad coincidían con las calculadas.

### Síntesis de *N*-(2'-azido-2'-desoxi-5',6'-*O*-isopropilidén-D-manoil)-D-alaninato de metilo (**251**)

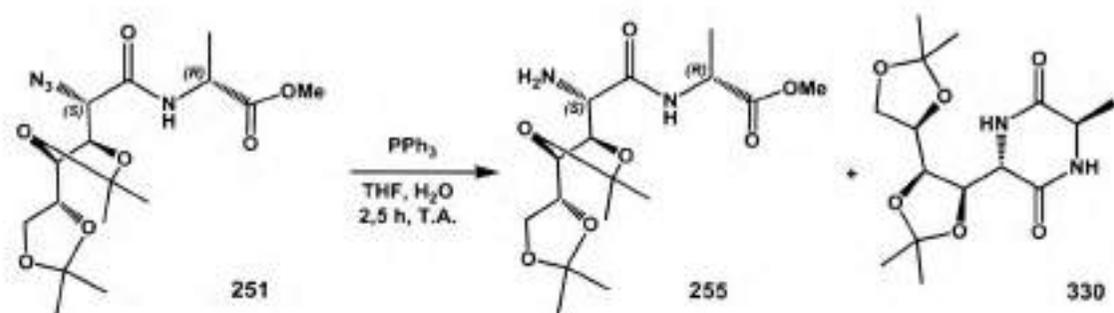


En un balón de reacción se colocó el compuesto **249** (736 mg, 1,25 mmol), se agregó 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 286 mg, 1,87 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA, 0,32 mL, 1,87 mmol) y se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (4 mL), bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se sumergió en un baño de hielo y sal antes de agregar 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI, 480 mg, 2,5 mmol) y luego se agitó a 0 °C por 30 min. Al cabo de este tiempo se agregó el metil éster de la D-alanina (**254**) y se retiró el baño de hielo para llevar la reacción a temperatura ambiente, a la cual se agitó durante 20 h. Después de este tiempo se observó por CCD (hexano/EtOAc 1:1) la conversión completa del compuesto de partida **249** (R<sub>f</sub> 0,50) en uno de mayor movilidad (R<sub>f</sub> 0,67). Se concentró el crudo de reacción y se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 100:0 → 80:20), obteniéndose el compuesto **251** (759 mg, 90%) como un sólido blanco, de pureza suficiente para continuar con el siguiente paso de reacción.

El producto **251** presentaba Pf: 172-173 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +30,1 (c 0,5, CH<sub>3</sub>OH); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,09 (d, 1H, J<sub>H-2,NH</sub> = 7,1 Hz, NH), 4,50 (q, 1H, J<sub>2,3</sub> = J<sub>2,NH</sub> = 7,1 Hz, H-2), 4,37-4,33 (m, 2H, H-2', H-3'), 4,13 (t, 1H, J<sub>3',4'</sub> = J<sub>4',5'</sub> = 7,1 Hz, H-4'), 4,06 (dd, 1H, J<sub>5',6'a</sub> = 6,2 Hz, J<sub>6'a,6'b</sub> = 7,9 Hz, H-6'a), 4,00 (ddd, 1H, J<sub>4',5'</sub> = 7,1 Hz, J<sub>5',6'b</sub> = 6,2 Hz, J<sub>5',6'b</sub> = 5,4 Hz, H-5'), 3,90 (dd, 1H, J<sub>5',6'b</sub> = 5,4 Hz, J<sub>6'a,6'b</sub> = 7,9 Hz, H-6'b), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,45 (d, 3H, J<sub>H-2, H-3</sub> = 7,1 Hz, H-3), 1,44, 1,40, 1,38, 1,32 (4s, 3H,

( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>C); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  172,7 (C-1), 165,7 (C-1'), 110,2, 109,9 (Me<sub>2</sub>C), 80,2 (C-3'), 77,0 (C-4'), 76,4 (C-5'), 67,0 (C-6'), 63,9 (C-2'), 52,7 (OCH<sub>3</sub>), 48,4 (C-2), 27,1, 26,7, 26,3, 25,4 (CH<sub>3</sub>C), 18,5 (C-3). EMAR (M+Na) Encontrado: 409,1668; (C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>+Na) calculado: 409,1694.

**Síntesis de *N*-(2'-amino-2'-desoxi-5',6'-*O*-isopropilidén-D-manoil)-D-alaninato de metilo (**255**) y ciclo[(2'-amino-2'-desoxi-5',6'-*O*-isopropilidén-D-manoil)-D-alanil] (**330**)**

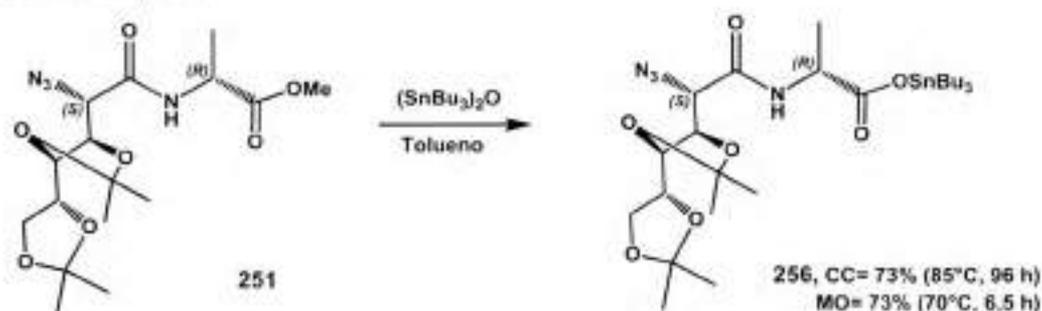


Al compuesto **251** (400 mg, 0,95 mmol) disuelto en THF (7,0 mL) se le agregó PPh<sub>3</sub> (372 mg, 1,42 mmol). Luego de 3 h de agitación a 45 °C, en atmósfera de N<sub>2</sub>, se agregó agua (0,5 mL) y se dejó por 12 h hasta observar por CCD (éter de petróleo/EtOAc 1:1) la conversión completa del compuesto de partida (*R<sub>f</sub>* 0,50) en uno de menor movilidad (*R<sub>f</sub>* 0,05). Se concentró el crudo de reacción y la separación se realizó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 100:0 → 70:30). En realidad la mancha de menor movilidad se separó como dos compuestos que se identificaron como la amina esperada **255** y el ciclopeptido **330**. A pesar de numerosos intentos de purificar **255** y **330** siempre aparecían impurificados por restos de OPPh<sub>3</sub>. El compuesto **255** se aisló en bajo rendimiento (38 mg, 10%) y el compuesto de menor movilidad (**330**) también se recuperó impurificado en un rendimiento aproximado del 86%. El grado de pureza no permitió la caracterización completa de los mismos.

El producto **255**; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  4,59 (q, 1H, *J*<sub>2,3</sub> = 7,1 Hz, H-2), 4,17-4,04 (m, 4H, H-3', H-4', H-5', H-6'a), 3,96 (dd, 1H, *J*<sub>5',6'b</sub> = 5,0 Hz, *J*<sub>6'a,6'b</sub> = 7,6 Hz, H-6'b), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,62 (d, 1H, *J*<sub>2',3'</sub> = 5,5 Hz, H-2'), 1,44-1,34 (m, 15H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C x2, H-3); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  173,2 (C-1), 171,4 (C-1'), 109,8, 109,6 (Me<sub>2</sub>C), 81,6 (C-3'), 78,5 (C-4'), 68,3 (C-5'), 67,1 (C-6'), 56,2 (C-2'), 52,4 (OCH<sub>3</sub>), 48,0 (C-2), 27,1, 26,7, 26,4, 25,4 (CH<sub>3</sub>C), 18,4 (C-3).

Los datos espectroscópicos de **330** se presentan en la sección siguiente.

Síntesis de *N*-(2'-azido-2'-desoxi-5',6'-*O*-isopropilidén-D-manoil)-*D*-alaninato de tributilestaño (256)



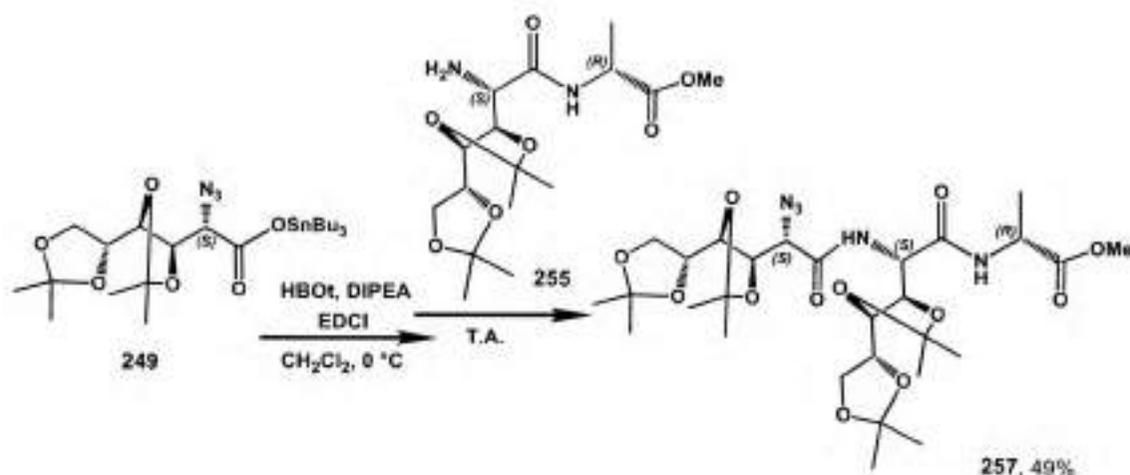
*Reacción bajo calentamiento convencional:* En un balón de reacción, se disolvió el compuesto **251** (1,86 g, 4,2 mmol) en tolueno (30 mL) y se agregó BBTO (6,4 mL, 12,6 mmol) dividido en 4 alícuotas equivalentes espaciadas cada 24 h. Se agitó a 85 °C (total 96 h), hasta observar por CCD (hexano/EtOAc 1:1) la conversión completa del compuesto de partida ( $R_f$  0,67) en uno de menor movilidad ( $R_f$  0,50). Se concentró el crudo de reacción y la separación se realizó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 100:0 → 70:30) obteniéndose el compuesto **256** como un jarabe impurificado por compuestos de degradación del reactivo de estaño. Se realizó una segunda columna cromatográfica (hexano/EtOAc 100:0 → 50:50) y el sólido resultante se recristalizó de hexano (6 mL), para dar el compuesto **256** (1,67 g, 73%) como un sólido blanco que se encontraba suficientemente puro como para ser utilizado en la reacción posterior.

*Reacción bajo calentamiento por MO:* Se colocó en un tubo del reactor de MO el compuesto **251** (500 mg, 1,21 mmol) disuelto en tolueno (6 mL), se agregó BBTO (0,9 mL, 1,82 mmol). Se irradió con método de pulso a 70 °C, manteniendo la agitación y el enfriamiento constante por 6,5 h, hasta observar por CCD (hexano/EtOAc 1:1) la conversión completa del compuesto de partida ( $R_f$  0,67) en uno de menor movilidad ( $R_f$  0,50). Se concentró el crudo de reacción y la separación se realizó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 100:0 → 50:50), y luego de una recristalización en hexano (2 mL), se obtuvo el compuesto **256** (580 mg, 73%), como un sólido blanco de características físicas y químicas iguales al anterior.

El producto **256** presentaba Pf: 83-84 °C;  $[\alpha]_D^{24} +21,4$ (c 0,4, CH<sub>3</sub>OH); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7,28 (d, 1H,  $J_{NH,H-2} = 6,0$  Hz, NH), 4,43 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 3,0$  Hz,  $J_{3,4} = 7,6$ , H-3'), 4,39-4,35 (m, 2H, H-2, H-2'), 4,14-3,98 (m, 3H, H-4', H-5', H-6'a), 3,92

(dd, 1H,  $J_{5',6'b} = 5,5$  Hz,  $J_{6'a,6'b} = 8,1$  Hz, H-6'b), 1,69-1,57 (m, 2H, SnCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,45-1,27 (m, 16H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C, H-3, SnCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,91 (t, 3H,  $J_{CH_3,CH_2} = 7,3$  Hz, SnCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100,1 MHz)  $\delta$  165,2 (C-1'), 164,9 (C-1), 109,8 (2C, Me<sub>2</sub>C), 80,4 (C-3'), 76,9 (C-4'), 76,4 (C-5'), 67,1 (C-6'), 63,9 (C-2'), 49,2 (C-2), 27,7 (SnCH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27,1 (SnCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27,0, 26,6, 26,3, 25,4 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C), 18,9 (C-3), 16,8 (Sn(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 13,6 (Sn(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). EMAR (M+Na) Encontrado: 685,2630; (C<sub>27</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>Sn+Na) calculado: 685,2599.

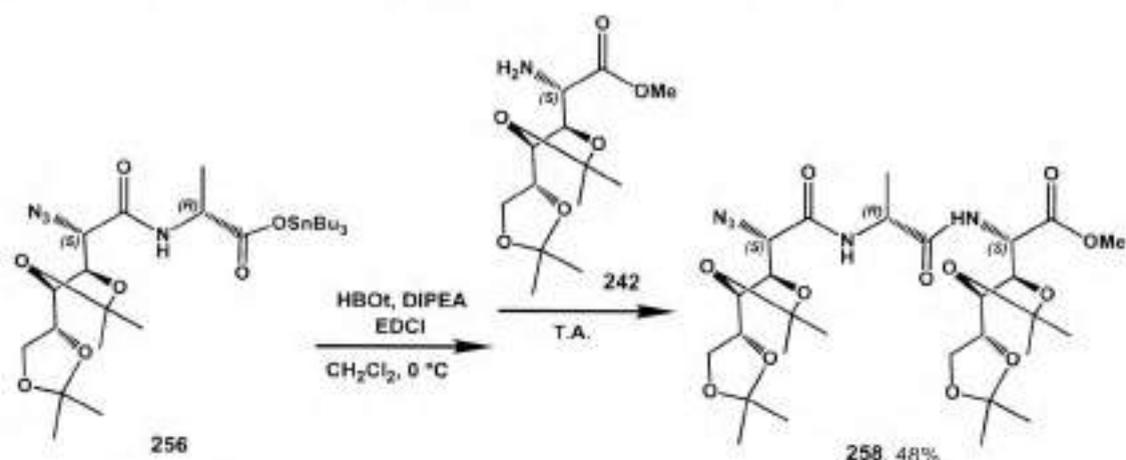
**Síntesis de *N*-[2'-(2"-azido-2"-desoxi-3",4":5",6"-di-*O*-isopropilidén-D-manoil)amino-2'-desoxi-3',4':5',6'-di-*O*-isopropilidén-D-manoil]-D-alaninato de metilo (**257**)**



Se colocó en un balón de reacción el compuesto **249** (42 mg, 0,07 mmol), se agregó HOBT (21 mg, 0,14 mmol) y DIPEA (0,03 mL, 0,14 mmol) y se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (3 mL), bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se sumergió en un baño de hielo y sal antes de agregar EDCI (27 mg, 0,14 mmol). Se agitó la reacción a 0 °C por 30 min, al cabo de este tiempo se agregó el dipéptido **255** (29 mg, 0,08 mmol) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (3 mL) y se retiró el baño de hielo para llevar la reacción a temperatura ambiente, a la cual se agitó durante 20 h. Después de este tiempo se observó por CCD (hexano/EtOAc 1:1) la conversión completa del compuesto de partida **249** (*R<sub>f</sub>* 0,50) en uno de menor movilidad (*R<sub>f</sub>* 0,40). Se concentró el crudo de reacción y se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 100:0 → 60:40), obteniéndose el compuesto **257** (25 mg, 51%) como un sólido blanco impurificado con OPPh<sub>3</sub> y por productos de degradación del reactivo de estaño, por lo cual no fue posible la caracterización completa de este compuesto.

El producto **257** presentaba RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,24 (d, 1H, NH<sub>azúcar</sub>), 6,74 (d, 1H, *J*<sub>NH,2</sub> = 7,6 Hz, NH<sub>alanina</sub>), 4,70 (dd, 1H, *J* = 5,0 *J* = 7,8 Hz, H-3'), 4,65 (q, 1H, *J*<sub>NH,2</sub> = 7,6 Hz, H-2), 4,44 (dd, 1H, *J*<sub>2',3''</sub> = 2,1 Hz, *J*<sub>3'',4''</sub> = 8,0, H-3''), 4,34 – 3,90 (m, 10H, H-2', H-4', H-5', H-6'a, H-6'b, H-2'', H-4'', H-5'', H-6''a, H-6''b), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,45 - 1,27 (m, 27H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C x4, H-3); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 172,8 (C-1), 167,7, 167,4 (C-1', C-1''), 110,7 - 110,1 (4C, Me<sub>2</sub>C), 80,5 - 76,9 (C-3', C-4', C-5', C-3'', C-4'', C-5''), 68,0, 67,6 (C-6', C-6''), 64,1 (C-2'), 54,5 (C-2''), 52,4 (OCH<sub>3</sub>), 48,0 (C-2), 27,3, 27,1, 26,9, 26,7, 26,5, 26,4, 25,4, 25,1 (CH<sub>3</sub>C), 18,3 (C-3). EMAR (M+Na) Encontrado: 666,2972; (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>12</sub>+Na) calculado: 666,2957.

**Síntesis de 2-N-[N-(2''-azido-2''-desoxi-3'',4'':5'',6''-O-isopropilidén-D-manoil)-D-alani]-amino-2-desoxi-3,4:5,6-O-isopropilidén-D-manonato de metilo (**258**)**

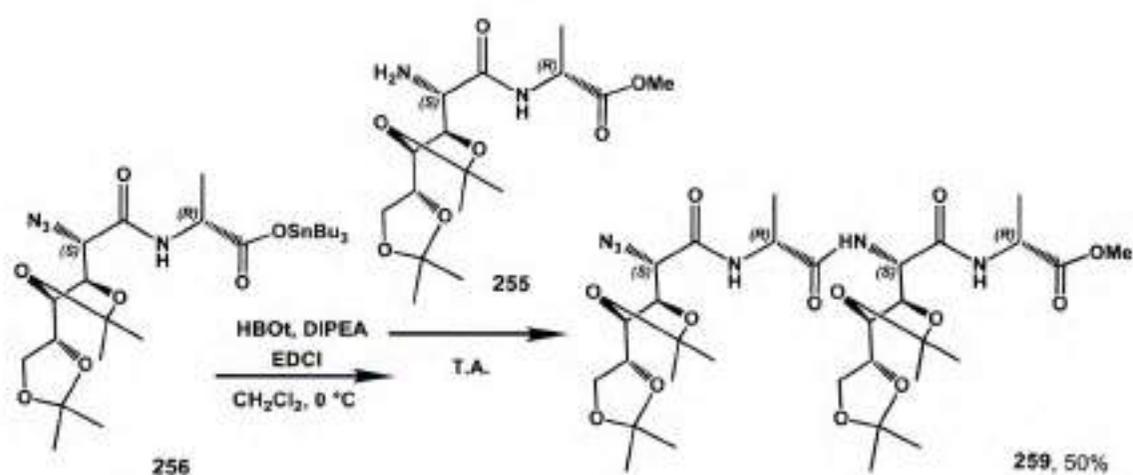


Se colocó en un balón de reacción el compuesto **256** (250 mg, 0,38 mmol), se agregó HOBt (87 mg, 0,57 mmol) y DIPEA (0,1 mL, 0,57 mmol) y se disolvió, bajo atmósfera de N<sub>2</sub> en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1 mL). El balón se sumergió en un baño de hielo y sal antes de agregar EDCI (110 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C por 40 min, y al cabo de este tiempo se agregó la amina **242** (114 mg, 0,40 mmol) disuelta en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (2 mL). Se retiró el baño de hielo para alcanzar temperatura ambiente, a la cual se agitó durante 7 días, cuando se observó por CCD (hexano/EtOAc 4:7) la conversión completa del compuesto de partida **242** (*R*<sub>f</sub> 0,48) en uno de menor movilidad (*R*<sub>f</sub> 0,20). Se concentró el crudo de reacción y el residuo se cromatografió en columna (hexano/EtOAc 100:0 → 70:30) obteniéndose el compuesto **258** (25 mg,

48%) como un sólido blanco impurificado con productos de degradación del reactivo de estaño, por lo cual no fue posible la caracterización completa de este compuesto.

El producto **258**; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,13 (d, 1H,  $J_{\text{NH},2'} = 7,0$  Hz, NH<sub>azúcar</sub>), 6,73 (d, 1H,  $J_{2,\text{NH}} = 7,7$  Hz, NH<sub>alanina</sub>), 4,86 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 3,8$  Hz,  $J_{2,\text{NH}} = 7,7$  Hz, H-2), 4,48 (q, 1H,  $J_{2',\text{NH}} = J_{2',3'} = 7,0$  Hz, H-2'), 4,35-4,32, 4,17-3,93 (m, 11H, H-3, H-4, H-5, H-6a, H-6b, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''a, H-6''b), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,47 - 1,32 (m, 27H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C x4, H-3'); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 171,1 (C-1), 169,2 (C-1'), 166,1 (C-1''), 110,3, 110,3, 110,1, 109,9 (Me<sub>2</sub>C), 80,9 - 76,5 (C-3, C-4, C-5, C-3'', C-4'', C-5''), 67,6, 67,0 (C-6, C-6''), 64,0 (C-2''), 54,3 (C-2), 52,5 (OCH<sub>3</sub>), 48,9 (C-2'), 27,2, 27,1, 26,9, 26,7, 26,6, 26,3, 25,3, 25,2 (CH<sub>3</sub>C), 18,7 (C-3'). EMAR (M+Na) Encontrado: 666,2973; (C<sub>28</sub>H<sub>45</sub>N<sub>5</sub>O<sub>12</sub>+Na) calculado: 666,2957.

Síntesis de *N*-(2-*N'*-(*N''*-(2'''-azido-2'''-desoxi-3'''-4'''-5'''-6'''-*O*-isopropilidén-D-manoil)-D-alanil)-amino-2'-desoxi-3',4':5',6'-*O*-isopropilidén-D-manoil)-D-alaninato de metilo (**259**)



Se colocó en un balón de reacción el compuesto **256** (173 mg, 0,26 mmol), se agregó HOBt (60 mg, 0,39 mmol) y DIPEA (0,07 mL, 0,39 mmol) y se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1 mL), bajo atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se sumergió en un baño de hielo y sal, antes de agregar EDCI (76 mg, 0,40 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 30 min, y al cabo de este tiempo se agregó el dipéptido **255** (95 mg, 0,26 mmol) y se retiró el baño de hielo para alcanzar temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 5 días, hasta observar por CCD (Éter de petróleo/EtOAc 1:1) la conversión completa del compuesto de partida **256** (*R<sub>f</sub>* 0,50) en uno de menor movilidad (*R<sub>f</sub>* 0,05). Se concentró el crudo de reacción y la separación se realizó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 100:0 → 30:70) obteniéndose el

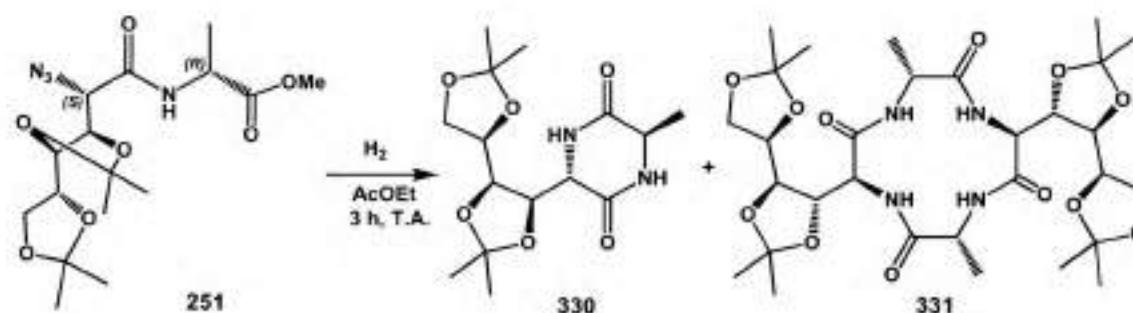
compuesto **259** como un sólido blanco impurificado con  $\text{OPPh}_3$  y por productos de degradación del reactivo de estaño, por lo cual no fue posible la caracterización completa de este compuesto.

El producto **259**; RMN- $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,29 (d, 1H,  $J_{2',\text{NH}} = 6,9$  Hz,  $\text{NH}_{\text{alaz}}$ ), 7,03 - 7,00 (M, 2H,  $\text{NH}_{\text{alaz}}$ ,  $\text{NH}_{\text{azúcar}}$ ), 4,86 (dd, 1H,  $J = 5,9$  Hz,  $J = 8,0$  Hz, H-3'), 4,55 (q, 1H,  $J_{2,3} = J_{2,\text{NH}} = 7,7$  Hz, H-2), 4,43 (q, 1H,  $J_{2',\text{NH}} = J_{2',3''} = 6,9$  Hz, H-2''), 4,31 (dd, 1H,  $J_{2'',3'''} = 4,2$  Hz,  $J_{3'',4'''} = 7,0$  Hz, H-3'''), 4,24 (d, 1H,  $J_{2'',3'''} = 4,2$  Hz, H-2'''), 4,18 - 4,02, (m, 7H, H-2', H-4', H-4''', H-5', H-5''', H-6'a, H-6'''a), 3,93 (dd, 1H,  $J_{5',6'b} = 4,3$  Hz,  $J_{6'a,6'b} = 7,2$  Hz, H-6'b), 3,87 (dd, 1H,  $J_{6'',6''b} = 6,4$  Hz,  $J_{6''a,6''b} = 8,4$  Hz, H-6''b), 3,72 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1,46 - 1,27 (m, 30H,  $(\text{CH}_3)_2\text{C} \times 4$ , H-3, H-3''); RMN- $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  173,0 (C-1), 171,6 (C-1''), 167,9 (C-1'), 166,5 (C-1'''), 110,5, 110,4, 110,1, 109,9 ( $\text{Me}_2\text{C}$ ), 79,8 - 76,4 (C-3', C-3''', C-4', C-4''', C-5', C-5'''), 67,6, 66,9 (C-6', C-6'''), 63,9 (C-2'''), 54,7 (C-2'), 52,4 ( $\text{OCH}_3$ ), 49,3 (C-2''), 48,3 (C-2), 27,3, 27,2, 27,1, 26,9, 26,5, 26,3, 25,3, 25,2 ( $\text{CH}_3\text{C}$ ), 18,3, 18,1, (C-3, C-3''). EMAR (M+Na) Encontrado: 737,3360; ( $\text{C}_{31}\text{H}_{50}\text{N}_6\text{O}_{13}+\text{Na}$ ) calculado: 737,3328.

## 7.3 Sección experimental Capítulo 3

### 7.3.1 Métodos sintéticos

Síntesis del dipéptido y tetrapéptido cíclicos: ciclo[(2'-amino-2'-desoxi-5',6'-O-isopropilidén-D-manoil)-D-alanil] (330) y ciclo[(2'-amino-2'-desoxi-5',6'-O-isopropilidén-D-manoil)-D-alanil]<sub>2</sub> (331)



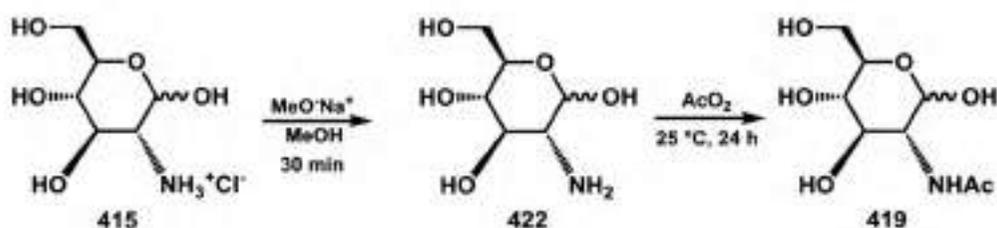
El compuesto **251** (200 mg, 0,63 mmol) se disolvió en EtOAc (10 mL) y se sometió a hidrogenación a 3 atmósferas de presión, utilizando Pd/C (10%) como catalizador. Luego de 3 h de reacción a temperatura ambiente se observó por CCD (hexano/EtOAc 1:1) la conversión completa del compuesto de partida (*R<sub>f</sub>* 0,77) en una mancha de *R<sub>f</sub>* 0,00, que se resolvía en dos manchas de *R<sub>f</sub>* 0,38 y 0,05, utilizando EtOAc como eluyente. La purificación se realizó a través de una columna cromatográfica para eliminar los restos de Pd/C (hexano/EtOAc 100:0 → 0:100) aislándose los compuestos **330** (*R<sub>f</sub>* 0,38, 43 mg, 22%) y **331** (*R<sub>f</sub>* 0,05 109 mg, 56%) como sólidos blancos.

El producto **330** presentaba *P<sub>f</sub>*: 244-245 °C; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>21</sup> +15,2 (c 0,2, MeOH); RMN-<sup>1</sup>H (DMSO, 500 MHz)  $\delta$  8,41 (d, 1H, *J*<sub>NH,2</sub> = 2,6 Hz, NH<sub>ala</sub>), 8,23 (d, 1H, *J*<sub>NH,2'</sub> = 2,0 Hz, NH<sub>azúcar</sub>), 4,23 (dd, 1H, *J* = 0,5; Hz, *J* = 7,7 Hz, H-4'), 4,16-4,04 (m, 3H, H-3', H-5', H-6'a), 3,83-3,76 (m, 3H, H-2, H-2', H-6'b), 1,40 - 1,25 (m, 15H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C, H-3); RMN-<sup>13</sup>C (DMSO, 125 MHz)  $\delta$  169,6 (C-1), 165,2 (C-1'), 109,9, 109,3 (Me<sub>2</sub>C), 80,1 (C-3'), 76,6 (C-4'), 75,9 (C-5'), 66,7 (C-6'), 55,7 (C-2'), 50,4 (C-2), 27,3; 26,8; 26,3; 25,3, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C, 21,3, (C-3). EMAR (M+Na) Encontrado: 351,1539; (C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>+Na) calculado: 351,1527.

El producto **331** presentaba Pf: 285-286 °C;  $[\alpha]^{23}_D +40,5$  (c 0,1, MeOH); RMN-<sup>1</sup>H (DMSO, 400 MHz)  $\delta$  8,33 (s, 1H, NH<sub>am</sub>), 8,20 (d, 1H,  $J_{NH,2'} = 3,3$  Hz, NH<sub>azúcar</sub>), 4,31 (dd, 1H,  $J_{3',4'} = J_{4',5'} = 7,7$  Hz, H-4'), 4,08-4,02 (m, 3H, H-3', H-5', H-6'a), 3,96 (c, 1H,  $J_{2,3} = 7,0$  Hz, H-2), 3,88 (dd, 1H,  $J_{NH,2'} = 3,3$  Hz,  $J_{2',3'} = 1,7$  Hz, H-2'), 3,85 (dd, 1H,  $J_{5',6'b} = 3,0$ ;  $J_{6'a,6'b} = 7,6$  Hz, H-6'b), 1,40; 1,31; 1,28; 1,27 (4 s, cada uno 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C) 1,21 (d, 3H,  $J_{2,3} = 7,0$  Hz, H-3); RMN-<sup>13</sup>C (DMSO, 100 MHz)  $\delta$  170,0 (C-1), 166,5 (C-1'), 109,6; 109,5 (Me<sub>2</sub>C), 83,5 (C-3'), 76,9 (C-4'), 76,4 (C-5'), 67,0 (C-6'), 57,4 (C-2'), 49,5 (C-2), 27,5; 27,0; 26,9; 25,7 (CH<sub>3</sub>C), 18,1 (C-3). EMAR (M+Na) Encontrado: 679,3164; (C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>12</sub>+Na) calculado: 679,3161.

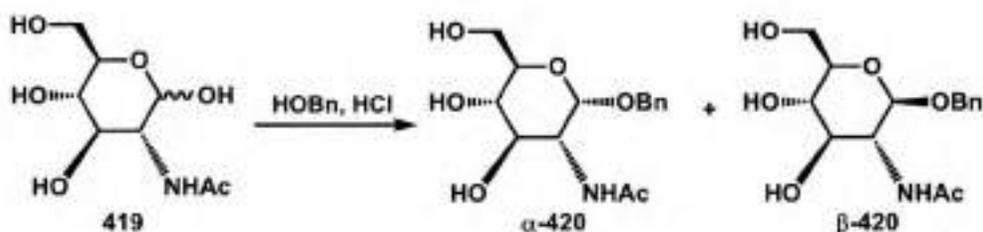
## 7.4 Sección experimental Capítulo 4

## 7.4.1 Métodos sintéticos

Síntesis de *N*-acetil-D-glucosamina (419)

Se colocó en un balón clorhidrato de D-glucosamina (**415**, 302 mg, 1,4 mmol) y se agregó una solución de  $\text{MeO}^-\text{Na}^+/\text{MeOH}$  recién preparada (7,1 mL, Na, 35 mg, 1,5 mmol). La solución se mantuvo a temperatura ambiente por 0,5 h hasta observar por CCD  $\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$  (3 mL:1 gota) la conversión completa del compuesto de partida ( $R_f$  0,49) en un compuesto de mayor movilidad ( $R_f$  0,71). Se agregó anhídrido acético (0,16 mL, 1,7 mmol) y se agitó por 24 h, cuando la CCD ( $\text{CDCl}_3/\text{MeOH}$  1:1) mostró conversión completa del compuesto **422** ( $R_f$  0,24) en el producto esperado **419** de mayor movilidad ( $R_f$  0,74). La mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio y el sólido se resuspendió en  $\text{MeOH}$  para realizar una filtración en frío al vacío. Se obtuvo la *N*-acetil-D-glucosamina (**419**, 288 mg, 93%), como un sólido blanco, los datos espectroscópicos coincidían con los descritos en bibliografía.<sup>4</sup>

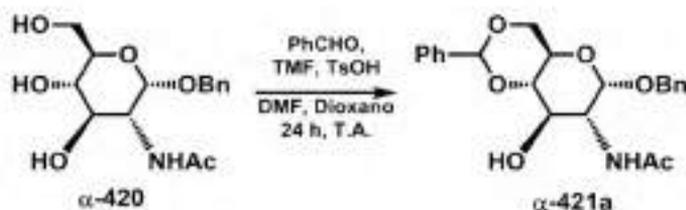
## Síntesis de bencil 2-acetamido-2-desoxi D-glucópiranosido (420)



Se colocó en un balón *N*-acetil-D-glucosamina (**419**, 350 mg, 1,6 mmol), se solubilizó en alcohol bencilico recién destilado ( $\text{HOBn}$ , 7,9 mL) y se calentó hasta  $60^\circ\text{C}$ . A esta temperatura se agregó  $\text{HCl}$  conc. (0,4 mL). Luego de 24 h de calentamiento se observó por CCD ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  7:3) la conversión completa del compuesto de

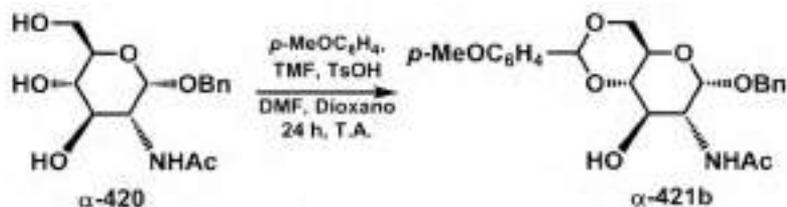
partida ( $R_f$  0,06) en un producto de mayor movilidad ( $R_f$  0,50). La purificación se realizó a través de una pre-columna cromatográfica para eliminar el exceso de HOBn ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  100:0  $\rightarrow$  0:100), y luego una columna cromatográfica lenta ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  100:0  $\rightarrow$  50:50), de la cual se aislaron los compuestos  $\alpha$ -420 (333 mg, 67%) y  $\beta$ -420 (55 mg, 11%), ambos como sólidos blancos, cuyos datos espectroscópicos coincidían con los descritos en bibliografía.<sup>5</sup>

#### Síntesis de bencil 2-acetamido-4,6-bencilidén-2-desoxi-D-glucopiranosido ( $\alpha$ -421a)



Al compuesto  $\alpha$ -420 (426 g, 1,4 mmol) seco y bajo atmósfera de nitrógeno, se le adicionó benzaldehído (0,5 mL, 5,5 mmol), ortoformiato de trimetilo (0,7 mL, 4,2 mmol), ácido *p*-toluensulfónico (35 mg), DMF anhidra (1,4 mL) y dioxano anhidro (1,4 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 24 h, cuando se observó por CCD ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1) la conversión completa del compuesto de partida ( $R_f$  0,22) en un producto de mayor movilidad ( $R_f$  0,59). La purificación por columna cromatográfica ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  100:0  $\rightarrow$  95:5) condujo al compuesto  $\alpha$ -421a (392 mg, 72%), que se aisló como un sólido blanco. Los datos espectroscópicos coincidían con los descritos en bibliografía.<sup>6</sup>

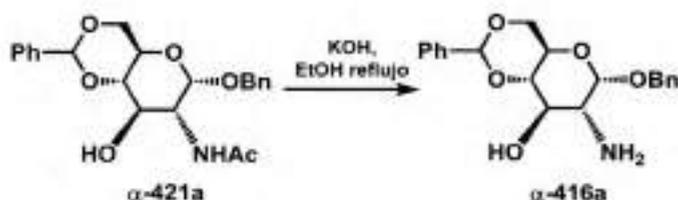
#### Síntesis de bencil 2-acetamido-2-desoxi-4,6-*O*-(*p*-metoxibencilidén)-D-glucopiranosido ( $\alpha$ -421b)



Al compuesto  $\alpha$ -420 (317 g, 1,0 mmol) seco y bajo atmósfera de nitrógeno, se le adicionó *p*-anisaldehído (0,5 mL, 4,1 mmol), ortoformiato de trimetilo (0,5 mL), ácido *p*-toluensulfónico (26 mg), DMF anhidra (1,0 mL) y dioxano anhidro (1,0 mL). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 24 h hasta observar por CCD ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  9:1) la conversión completa del compuesto de partida ( $R_f$  0,22) en un

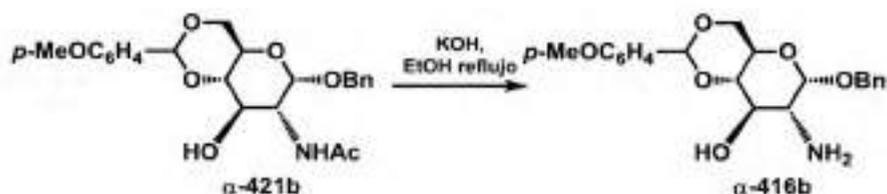
producto de mayor movilidad ( $R_f$  0,74). La purificación se realizó mediante una columna cromatográfica ( $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  100:0  $\rightarrow$  95:5). Se obtuvo el compuesto  $\alpha$ -**421b** (188 mg, 43%), como un sólido blanco, los datos espectroscópicos coincidían con los descritos en bibliografía.<sup>6</sup>

#### Síntesis de bencil 2-amino-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-D-glucopiranosido ( $\alpha$ -**416a**)



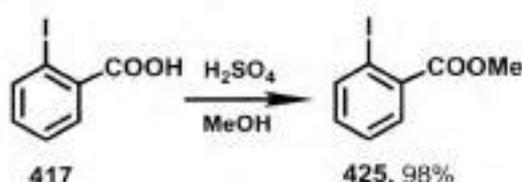
Una solución de hidróxido de potasio (KOH, 629 mg, 11,2 mmol) en etanol (2 mL) se calentó hasta ebullición y se adicionó a un balón que contenía  $\alpha$ -**421a** (166 mg, 0,42 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo con agitación por 5 h y luego se agregó agua (15,4 mL) a ebullición. La solución resultante se mantuvo a 5 °C toda una noche y se filtró en frío al vacío, para dar el compuesto  $\alpha$ -**416a** (141 mg, 95%) como un sólido blanco, cuyos datos espectroscópicos coincidían con los descritos en bibliografía.<sup>7</sup>

#### Síntesis de bencil 2-amino-4,6-bencilidén(4-metoxi)-2-desoxi-D-glucopiranosido ( $\alpha$ -**416b**)



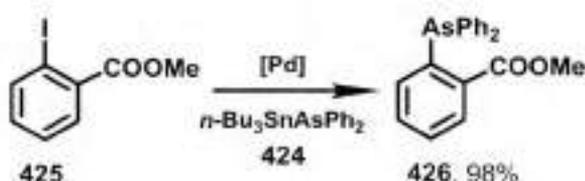
Se preparó una solución de hidróxido de potasio (KOH, 617 mg, 11,0 mmol) en etanol (2 mL), se calentó hasta ebullición y se adicionó a un balón que contenía  $\alpha$ -**421b** (175 mg, 0,41 mmol), se mantuvo el reflujo con agitación por 5 h. Luego de agregar agua (15,1 mL) a ebullición, la solución se mantuvo a 5 °C toda la noche y el sólido formado se filtró en frío. Se obtuvo el compuesto  $\alpha$ -**416b** (148 mg, 93%), como un sólido blanco, cuyos datos espectroscópicos coincidían con los descritos en bibliografía.<sup>7</sup>

## Síntesis de 2-iodobenzoato de metilo (425)



En un erlenmeyer de 20 mL equipado con agitación magnética y un refrigerante, se colocó el ácido 2-iodobenzoico (**425**, 248 mg, 10 mmol), MeOH (5 mL) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc (0,11 mL). Esta mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 h, se dejó enfriar y se volcó sobre una solución acuosa de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (pH = 12). Se observó la formación de un precipitado blanquecino, el cual se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 porciones de 30 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró en un rotavapor. Se obtuvo como resultado un aceite incoloro correspondiente al 2-iodobenzoato de metilo (**425**, 257 mg, 98 %)⁹. EM (16 eV) m/e (%): 262 (89), 231 (100), 203 (43), 127 (4), 105 (7), 92 (11), 76 (57), 50 (39).

## Síntesis del 2-(difenilarsenil)-benzoato de metilo (426)

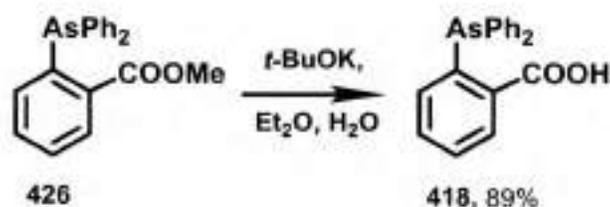


En un balón de tres bocas de 500 mL, equipado con un condensador de tipo dewar con alcohol etílico enfriado con aire líquido, una entrada de nitrógeno y un agitador magnético, se condensaron 400 mL de NH<sub>3</sub> líquido, previamente secado con Na metálico en atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se agregó AsPh<sub>3</sub> (1,3 g, 4,2 mmol) y Na metálico (200 mg, 8,5 mmol) en pequeñas porciones. Se asumió formación del anión Ph<sub>2</sub>As<sup>-</sup> cuando no se observaba sólido en suspensión y la mezcla de reacción permaneció azul durante 60 minutos.⁹ Al cabo de este tiempo, se adicionó *t*-BuOH (0,5 mL) para eliminar el ion amiduro generado durante la formación del anión Ph<sub>2</sub>As<sup>-</sup>. Se obtuvo una solución de color naranja intenso, correspondiente al anión Ph<sub>2</sub>As<sup>-</sup>. En este punto se adicionó al medio *n*-Bu<sub>3</sub>SnCl (1,3 mL, 4,9 mmol), observándose decoloración de la solución y formación de una suspensión gris.

Se dejó evaporar el NH<sub>3</sub> líquido y se obtuvo un residuo sólido blanquecino correspondiente a *n*-Bu<sub>3</sub>SnAsPh<sub>2</sub> (**424**). Posteriormente, este sólido se solubilizó en

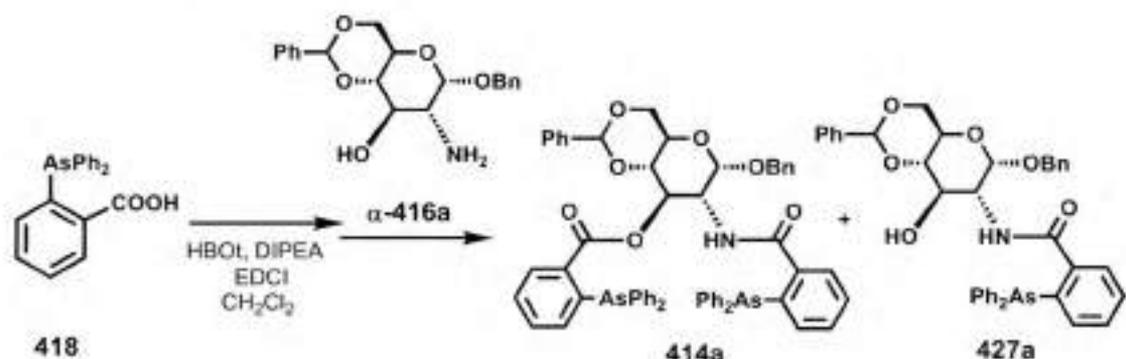
tolueno anhidro (60 mL) y la solución resultante fue trasvasada vía cánulas y jeringas a un tubo de Schlenk, el cual había sido evacuado previamente y llenado con nitrógeno. Este tubo contenía: el electrófilo<sup>10</sup> **425** (789 mg, 3 mmol), el catalizador  $(PPh_3)_2PdCl_2$  (32 mg, 1,5 mol %), y  $PPh_3$  (47 mg, 6 mol %). Con corriente de nitrógeno, se realizó el agregado de la solución del organoestannano (**424**) y la mezcla de reacción tomó un color borravino intenso. La reacción se mantuvo a 100 °C en un baño de glicerina por 24 h, luego del cual, se dejó que alcanzara temperatura ambiente, se agregó  $H_2O$  (20 mL) y se extrajo con  $CH_2Cl_2$  (3 x 30 mL), se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y se evaporó el exceso de solvente orgánico. La purificación de la fracción orgánica se realizó a través de una columna cromatográfica (pentano/EtOAc 100:0 → 0:100) para dar el producto **426** (1,07 g, 98%).<sup>11</sup> Las reacciones fueron analizadas por CG y CG-EM.

#### Síntesis del ácido 2-(difenilarsenil)-benzoico (**418**)



En un erlenmeyer provisto con agitación magnética se colocó KO $t$ -Bu (30,1 mmol) y éter etílico anhidro (58 mL). La suspensión resultante se enfrió a 0 °C y se mantuvo a esta temperatura mediante un baño de hielo-sal. Posteriormente, se adicionó  $H_2O$  (0,13 mL), y se agitó durante 5 minutos a 0 °C. Transcurrido este tiempo, se agregó el éster **426** (1,32 g, 3,6 mmol) a la mezcla fría. Por último, se retiró el baño de hielo y sal, y con agitación se dejó la mezcla de reacción a temperatura ambiente. La reacción se siguió por CCD (Pentano/EtOAc 1:1) y a las 96 h se observó conversión completa del compuesto de partida ( $R_f$  0,78) en un producto de menor movilidad ( $R_f$  0,46). Transcurrido este tiempo, se agregó  $H_2O$  (50 mL), se separó la fase acuosa y se extrajo con éter etílico (3 x 20 mL) y  $CH_2Cl_2$  (3 x 20 mL). Luego la fase acuosa se acidificó con HCl concentrado hasta alcanzar pH = 1. Se extrajo con éter etílico (3 x 50 mL) y la fase etérea obtenida se secó sobre  $MgSO_4$  anhidro, se filtró y el solvente se evaporó a sequedad empleando un evaporador rotatorio. Se obtuvo el compuesto **418** (1,12 g, 89%), como un sólido blanco, los datos espectroscópicos coincidían con los descritos en bibliografía.<sup>12</sup>

Síntesis de bencil 2-amino-4,6-O-bencilidén-2-desoxi-di-2-N,3-O-(2-(difenilarsenil)-benzoil)- $\alpha$ -D-glucopiranosido (**414a**)



**Método 1:** Se colocó en un balón de reacción el ácido **418** (72 mg, 0,21 mmol) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se agregó HOBt (47 mg, 0,31 mmol) y DIPEA (0,05 mL, 0,31 mmol) y se solubilizó todo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (1 mL). La mezcla de reacción se sumergió en un baño de hielo y sal, antes de agregar EDCI (79 mg, 0,41 mmol). La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  por 30 min, y al cabo de este tiempo se agregó la amina-alcohol  $\alpha$ -**416a** (30 mg, 0,08 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (1 mL) y se dejó alcanzar temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 24 h, hasta observar por CCD (pentano/EtOAc 2:1) la conversión completa del compuesto de partida  $\alpha$ -**416a** ( $R_f$  0,22) en uno de mayor movilidad ( $R_f$  0,71) y otro de movilidad intermedia ( $R_f$  0,33). Se concentró el crudo de reacción y la separación por cromatografía en columna (pentano/EtOAc 100:0  $\rightarrow$  70:30) proporcionó los ligandos bisarsina **414a** (19 mg, 23%) y monoarsina **427a** (28 mg, 51%), como sólidos blancos.

**Método 2:** Se colocó en un balón de reacción el ácido **418** (294 mg, 0,84 mmol) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se agregó HOBt (193 mg, 1,26 mmol) y DIPEA (0,22 mL, 1,26 mmol) y se solubilizó todo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (2,5 mL). La mezcla de reacción se sumergió en un baño de hielo y sal antes de agregar EDCI (323 mg, 1,68 mmol). La mezcla se agitó a  $0^\circ\text{C}$  por 30 min, y al cabo de este tiempo se agregó la amina-alcohol  $\alpha$ -**416a** (250 mg, 0,70 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (2,5 mL). Se dejó alcanzar temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 24 h, cuando se observó por CCD (pentano/EtOAc 2:1) la conversión completa del compuesto de partida  $\alpha$ -**416a** ( $R_f$  0,22) en dos productos de mayor movilidad ( $R_f$  0,71 y  $R_f$  0,33).

Por otra parte, se colocó en un segundo balón de reacción el ácido **418** (294 mg, 0,84 mmol) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se agregó HOBt (193 mg, 1,26 mmol) y DIPEA (0,22 mL, 1,26 mmol) y se solubilizó todo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (2,5 mL). La mezcla de

reacción se sumergió en un baño de hielo y sal, antes de agregar EDCI (323 mg, 1,68 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C por 30 min, y al cabo de este tiempo se agregó la mezcla de reacción anterior, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se continuó agitando durante 24 h.

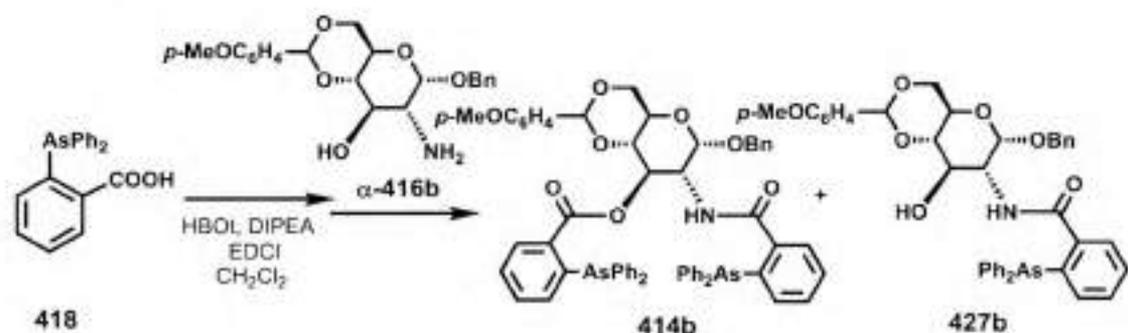
Se concentró el crudo de reacción y la separación por cromatografía en columna (pentano/EtOAc 100:0 → 70:30) condujo a los ligandos bisarsina **414a** (240 mg, 34%) y monoarsina **427a** (220 mg, 39%), como sólidos blancos, que fueron recristalizados en pentano.

El producto **414a**; Pf: 106-107 °C;  $[\alpha]_D^{25} +81,4$  (c 0,2, MeOH); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,17 (dd, 1H,  $J = 1,8$  Hz,  $J = 7,3$  Hz, H-15'), 7,46 - 7,42 (m, 3H, H-26 x 2, H-15), 7,39 - 7,12 (m, 32H, H-aromáticos), 7,04 - 6,97 (m, 2H, H-18, H18'), 6,42 (d, 1H,  $J_{1,2} = 9,4$  Hz, H-12), 5,63 (dd, 1H,  $J_{2,3} = 10,3$  Hz,  $J_{3,4} = 9,9$  Hz, H-3), 5,47 (s, 1H, H-24), 4,85 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3,6$  Hz, H-1), 4,62 (d, 1H,  $J_{7a,7b} = 11,7$  Hz, H-7a), 4,58 (dd, 1H,  $J_{1,2} = 3,6$  Hz,  $J_{2,3} = 10,3$  Hz, H-2), 4,43 (d, 1H,  $J_{7a,7b} = 11,7$  Hz, H-7b), 4,19 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 4,7$ ,  $J_{6a,6b} = 10,2$  Hz, H-6a), 3,92 (ddd, 1H  $J_{5,4} = 9,9$ ,  $J_{5,6a} = 4,7$ ,  $J_{5,6b} = 9,9$  Hz, H-5), 3,76 - 3,69 (m, 2H, H-4, H-6b); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 168,6 (C-13), 167,3 (C-13'), 143,4 (C-14'), 141, 141,0 (C-19', C-20' x 2), 140,9 (C-14), 140,8, 140,7 (C-20 x 2), 138,9 (C-19), 137,0 (C-25), 136,8 (C-8), 134,8, 134,7 (C-18, C-18'), 133,9, 133,8, 133,7, 133,6 (C-21 x 2, C-21' x 2), 132,6 (C-16'), 131,5 (C-15'), 130,9 (C-16), 128,9 (C-28), 128,6, 128,5, 128,4, 128, 2, 128,1 (C-aromáticos), 127,2 (C-15), 126,2 (C-27), 101,4 (C-24), 97,8 (C-1), 79,4 (C-4), 70,9 (C-3), 70,4 (C-7), 68,9 (C-6), 63,2 (C-5), 53,1 (C-2). EMAR (M+Na) Encontrado: 1044,1866; (C<sub>58</sub>H<sub>49</sub>As<sub>2</sub>NO<sub>7</sub>+Na) calculado: 1044,1833.

El producto **427a**; Pf: 107-108 °C;  $[\alpha]_D^{25} +79,2$  (c 0,3, MeOH); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,51 - 7,44 (m, 3H, H-26 x 2, H-15), 7,37 - 7,21 (m, 20H, H-aromáticos), 7,10 - 7,05 (m, 1H, H-18), 6,28 (d, 1H,  $J_{1,2} = 8,8$  Hz, H-12), 5,51 (s, 1H, H-24), 4,85 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3,8$  Hz, H-1), 4,64 (d, 1H,  $J_{7a,7b} = 11,8$  Hz, H-7a), 4,41 (d, 1H,  $J_{7a,7b} = 11,8$  Hz, H-7b), 4,27 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3,8$  Hz,  $J_{2,3} = 9,4$  Hz, H-2), 4,19 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 4,7$ ,  $J_{6a,6b} = 10,0$  Hz, H-6a), 3,92 (dd, 1H,  $J_{2,3} = J_{3,4} = 9,4$  Hz, H-3), 3,83 (ddd, 1H  $J_{5,4} = 9,4$ ,  $J_{5,6a} = 4,8$ ,  $J_{5,6b} = 10,2$  Hz, H-5), 3,71 (dd, 1H,  $J_{5,6b} = 10,2$ ,  $J_{6a,6b} = 10,0$  Hz, H-6b), 3,56 (dd, 1H,  $J_{4,3} = J_{4,5} = 9,4$  Hz, H-4); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 170,0 (C-13), 140,3 (C-14), 140,2, 140,1 (C-20 x 2), 139,6 (C-19), 137,2 (C-25), 136,9 (C-8), 134,8 (C-18), 133,9, 133,8 (C-21 x 2), 131,0 (C-16), 129,1 (C-28), 128,8-128,9 (C-aromáticos), 127,3 (C-15), 126,4 (C-27), 101,8 (C-24), 97,3 (C-1), 81,9 (C-4), 70,4 (C-3), 70,0 (C-7), 68,8 (C-

6), 62,9 (C-5), 54,7 (C-2). EMAR (M+Na) Encontrado: 712,1680; ( $C_{39}H_{38}AsNO_5+Na$ ) calculado: 712,1651.

**Síntesis de bencil 2-amino-2-desoxi-4,6-O-(p-metoxi)bencilidén-di-2-N,3-O-(2-(difenilarsenil)-benzoil)- $\alpha$ -D-glucopiranosido (414b)**



**Método 2:** Se colocó en un balón de reacción el ácido **418** (152 mg, 0,43 mmol) bajo atmósfera de  $N_2$ , se agregó HOBt (100 mg, 0,65 mmol) y DIPEA (0,11 mL, 0,65 mmol) y se solubilizó todo con  $CH_2Cl_2$  anhidro (1 mL). La mezcla de reacción se sumergió en un baño de hielo y sal antes de agregar EDCI (167 mg, 0,87 mmol). La mezcla se agitó a  $0\text{ }^\circ C$  por 30 min, y al cabo de este tiempo se agregó la amina-alcohol  $\alpha$ -**416b** (140 mg, 0,36 mmol) con  $CH_2Cl_2$  anhidro (1,0 mL). Se dejó alcanzar temperatura ambiente y se continuó la agitación durante 24 h, cuando se observó por CCD (pentano/EtOAc 2:1) la conversión completa del compuesto de partida  $\alpha$ -**416b** ( $R_f$  0,23) en uno de mayor movilidad ( $R_f$  0,72) y un segundo compuesto de menor movilidad que el anterior ( $R_f$  0,38).

Por otra parte, se colocó en un segundo balón de reacción el ácido **418** (152 mg, 0,43 mmol) bajo atmósfera de  $N_2$ , se agregó HOBt (100 mg, 0,65 mmol) y DIPEA (0,11 mL, 0,65 mmol) y se solubilizó todo con  $CH_2Cl_2$  anhidro (1 mL). La mezcla de reacción se sumergió en un baño de hielo y sal, antes de agregar EDCI (167 mg, 0,87 mmol). La mezcla se agitó a  $0\text{ }^\circ C$  por 30 min, y al cabo de este tiempo se agregó la mezcla de reacción anterior, se retiró el baño de hielo para alcanzar temperatura ambiente y se continuó agitando durante 24 h.

Se concentró el crudo de reacción y la separación se realizó por cromatografía en columna (pentano/EtOAc 100:0  $\rightarrow$  70:30) obteniéndose el ligando bisarsina **414b** (6 mg) y el ligando monoarsina **427b** (172 mg) como un sólido blanco en un 4% y 66% de rendimiento respectivamente.

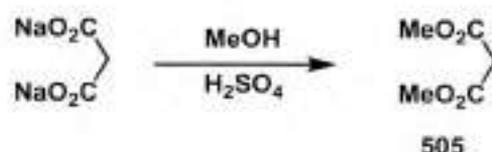
El producto **414b**; RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,17 (d, 1H,  $J_{15',1x} = 1,8$  Hz,  $J_{15',1x} = 7,3$  Hz, H-15'), 7,46 - 7,42 (m, 3H, H-26 x 2, H-15), 7,39 - 7,12 (m, 29H, H-aromáticos), 7,04 - 6,97 (m, 2H, H-18, H18'), 6,85 (d, 1H,  $J_{26,27} = 8,9$  Hz, H-27), 6,42 (d, 1H,  $J_{12,2} = 9,2$  Hz, H-12), 5,62 (dd, 1H,  $J_{2,3} = J_{3,4} = 10,0$  Hz, H-3), 5,43 (s, 1H, H-24), 4,84 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3,6$  Hz, H-1), 4,62 (d, 1H,  $J_{7a,7b} = 11,7$  Hz, H-7a), 4,57 (d, 1H,  $J_{2,3} = 10,0$  Hz, H-2), 4,43 (d, 1H,  $J_{7a,7b} = 11,7$  Hz, H-7b), 4,17 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 4,8$ ,  $J_{6a,6b} = 10,2$  Hz, H-6a), 3,91 (ddd, 1H  $J_{5,4} = 9,8$ ,  $J_{5,6a} = 4,8$ ,  $J_{5,6b} = 9,8$  Hz, H-5), 3,78 (s, 1H, H-29), 3,76 - 3,69 (m, 2H, H-4, H-6b); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 168,6 (C-13), 167,3 (C-13'), 160,2 (C-28), 143,6 (C-27), 143,3 (C-14'), 141, 141,0 (C-19', C-20' x 2), 140,9 (C-14), 140,7 (C-20 x 2), 138,9 (C-19), 136,8 (C-8), 134,8, 134,7 (C-18, C-18'), 133,9, 133,8, 133,6 (C-21 x 2, C-21' x 2), 132,6 (C-16'), 131,5 (C-15'), 130,9 (C-16), 129,5 (C-25), 129,0 - 127,6 (C-aromáticos), 127,2 (C-15), 101,4 (C-24), 97,7 (C-1), 79,3 (C-4), 70,9 (C-3), 70,4 (C-7), 68,8 (C-6), 63,2 (C-5), 55,3 (C-29), 54,1 (C-2).

El producto **427b**; Pf: 100-101 °C;  $[\alpha]_D^{23} +48,2$  (c 0,3, MeOH); RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,47 (dd, 1H,  $J_{15,1x} = 2,2$  Hz,  $J_{15,1x} = 6,2$  Hz, H-15), 7,42 (d, 2H,  $J_{26,27} = 8,7$  Hz, H-26), 7,38 - 7,20 (m, 17H, H-aromáticos), 7,08 (dd, 1H,  $J_{18,1x} = 2,2$  Hz,  $J_{18,1x} = 6,0$  Hz, H-18), 6,87 (d, 2H,  $J_{26,27} = 8,7$  Hz, H-27), 6,25 (d, 1H,  $J_{12,2} = 8,8$  Hz, H-12), 5,50 (s, 1H, H-24), 4,86 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3,9$  Hz, H-1), 4,65 (d, 1H,  $J_{7a,7b} = 11,8$  Hz, H-7a), 4,43 (d, 1H,  $J_{7a,7b} = 11,8$  Hz, H-7b), 4,27 (d, 1H,  $J_{1,2} = 3,9$  Hz,  $J_{2,3} = 9,4$  Hz, H-2), 4,18 (dd, 1H,  $J_{5,6a} = 4,7$ ,  $J_{6a,6b} = 10,1$  Hz, H-6a), 3,91 (dd, 1H,  $J_{2,3} = J_{3,4} = 9,4$  Hz, H-3), 3,83 (ddd, 1H  $J_{5,4} = 9,4$ ,  $J_{5,6a} = 4,8$ ,  $J_{5,6b} = 10,2$  Hz, H-5), 3,78 (s, 1H, H-29), 3,71 (dd, 1H,  $J_{5,6b} = 10,2$ ,  $J_{6a,6b} = 10,1$  Hz, H-6b), 3,56 (dd, 1H,  $J_{4,3} = J_{4,5} = 9,4$  Hz, H-4); RMN-<sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz) δ 170,0 (C-13), 160,2 (C-28), 141,2, (C-20 x 2), 140,1 (C-14), 139,7 (C-19), 136,9 (C-8), 134,8 (C-18), 133,9, 133,8 (C-21 x 2), 131,0 (C-16), 129,7 (C-25), 128,8 - 128,2 (C-aromáticos), 127,7 (C-26), 127,2 (C-15), 113,6 (C-27), 101,8 (C-24), 97,2 (C-1), 81,9 (C-4), 70,4 (C-3), 70,0 (C-7), 68,8 (C-6), 62,8 (C-5), 55,3 (C-29), 54,6 (C-2). EMAR (M+Na) Encontrado: 742,1819; (C<sub>39</sub>H<sub>35</sub>AsNO<sub>6</sub>+Na) calculado: 742,1756.

## 7.5 Sección experimental Capítulo 5

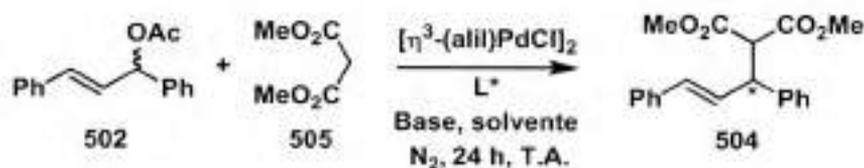
## 7.5.1 Métodos sintéticos

## Síntesis del malonato de dimetilo (505)



En un erlenmeyer equipado con agitación magnética y un refrigerante, se colocó la sal malonato de sodio (30 mmol) y se adicionó MeOH (29 mL). Lentamente se agregó H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> conc (2 mL) y H<sub>2</sub>O (2 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se adicionó H<sub>2</sub>O (40 mL). Se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 40 mL) y las fases orgánicas se juntaron y secaron con MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. Se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio y se llevó a un equipo Küghelrohr para destilar el malonato de dimetilo. El éster **505** destiló entre 80-100 °C (84 %). EM (16 eV) m/e (%): 132 (5), 101 (100), 74 (88), 68 (30), 59 (93), 42 (72).

## Procedimiento general para las alquilaciones alílicas catalizadas por Pd



**Reacciones utilizando LiOAc como base:** En un tubo de Schlenk equipado con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó el catalizador de paladio ( $\eta^3\text{-(C}_3\text{H}_5\text{)PdCl}$ )<sub>2</sub> (2,5 mol %) junto con el ligando correspondiente (Pd:L 1:3) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (0,4 mL). Se dejó con agitación durante 1 h, hasta que la solución se tornó amarilla. Posteriormente, se adicionó el sustrato (*E*)-1,3-difenil-3-acetoxiprop-1-eno (**502**, 43 mg, 0,17 mmol) y la solución del catalizador tomó un color más intenso. Se mantuvo la agitación durante algunos minutos, y se adicionó el nucleófilo dimetilmalonato de metilo (**505**, 54 mg, 0,41 mmol), LiOAc (1 mol%) y BSA (3 mmol).

En el momento en que se adicionó el nucleófilo se observó un cambio importante en el color de la mezcla de reacción, tornándose, de manera gradual, marrón. La

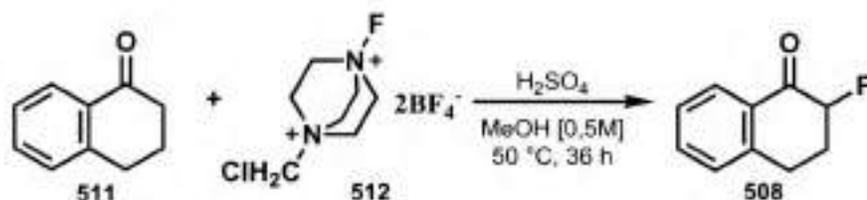
reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se procesó la reacción adicionando H<sub>2</sub>O (10 mL) y extrayendo con éter etílico (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron con MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. La fase orgánica así obtenida se analizó por CG-EM y RMN para el cálculo de ee%.

**Reacciones utilizando NaH como base:** El procedimiento para la preparación del catalizador y el sustrato fue el mismo que se detalló arriba. En este caso, el nucleófilo fue preparado para luego ser agregado a la reacción. Para esto, en un tubo de Schlenk equipado con agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocó el catalizador [ $\eta^3$ -(alil)PdCl]<sub>2</sub> (2,5 mol %) con el ligando correspondiente (Pd:L 1:3) y el sustrato **502** (0,4 mmol) en THF recién destilado (0,4 mL). Se adicionó por último el dimetilmalonato (**505**, 54 mg, 0,41 mmol) previamente preparado.

Para la preparación del nucleófilo se colocó el dimetil malonato (**505**) en un tubo de Schlenk en atmósfera de nitrógeno, con THF recién destilado (0,4 mL) y se agregó NaH (0,4 mmol, dispersión al 60 % p/p), luego de 30 min de agitación se agregó a la reacción.

La reacción se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Transcurrido este tiempo, se agregó H<sub>2</sub>O (10 mL) y se extrajo con éter etílico (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se juntaron, se secaron con MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. La solución así obtenida se analizó por CG-EM y RMN para el cálculo de ee%.

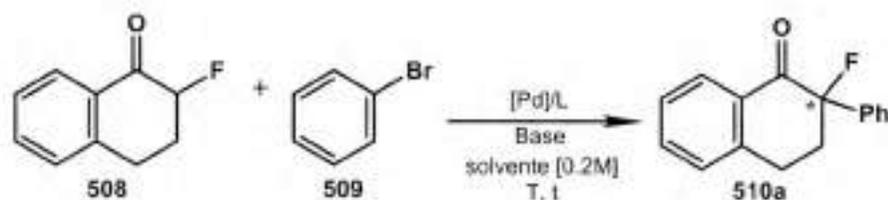
#### Síntesis de 2-fluoro- $\alpha$ -tetralona (**508**)



En un erlenmeyer equipado con agitación magnética y un refrigerante, se colocó  $\alpha$ -tetralona (**511**, 6,6 g, 44,8 mmol) y el N-fluoro-N'-(clorometil)trietildiamina bis(tetrafluoroborato) (**512**, 23,8 g, 67,2 mmol)<sup>13</sup> se adicionó MeOH (90 mL) y lentamente se agregó H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (0,2 mL). La mezcla se calentó a 50 °C durante 36 h. Transcurrido este tiempo, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se evaporó a sequedad en un evaporador rotatorio y la purificación se realizó mediante columna cromatográfica (hexano/EtOAc 100:0 → 50:50). El compuesto fluorado **508**

se obtuvo como un sólido blanco (6,33 g, 86 %). Los datos espectroscópicos coincidían con los descritos en bibliografía.

#### Procedimiento general para las arilaciones alílicas catalizadas por Pd



Dentro de una *glovebox* (campana cerrada en atmósfera de nitrógeno), se instaló un tubo de reacción con agitación magnética, se colocó el precursor de Pd, el ligando y el 50% del solvente de reacción. La mezcla se dejó con agitación durante 30 min a temperatura ambiente.

Luego de la activación del catalizador se agregó 1 equivalente del nucleófilo **508**, 1 equivalente de bromobenceno, y diferentes equivalentes de la base según corresponda con el resto del solvente de reacción para que la concentración final del nucleófilo sea de 0,2 M, se dejó en agitación por 10 min para luego agregar 1,3 equivalentes de bromobenceno. Una vez cerrado el tubo de reacción se retiró de la *glovebox* y se procedió a poner en agitación y temperatura por el tiempo estipulado para cada reacción. La cuantificación se realizó por método de estándar interno mediante cromatografía gaseosa y para el cálculo del exceso enantiomérico fue necesario la purificación del producto, la cual se realizó mediante columna cromatográfica (hexano/EtOAc 100:0  $\rightarrow$  70:30). Las muestras fueron analizadas mediante el uso de HPLC con columna quiral. El compuesto fluorado **510** se obtuvo como un sólido blanco, los datos espectroscópicos coincidían con los descritos en el grupo de trabajo.<sup>14</sup>

---

## 7.6 Bibliografía

---

- 1 Compuesto **234** descrito en: Regeling, H.; Rouville, E.; Chittenden, G.; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. **1987**, *106*, 461-464.  
Compuesto **236** descrito en: De Souza, M. C. B. V.; de Silva, M. N.; Ferreira, V.F. *Synlett*. **1998**, 1339-1342.
- 2 Compuestos **239**, **235** y **240** descritos en: Csuk, R.; Hugerner, M.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 609-618.
- 3 Compuesto **242** descrito en: Gerspacher, M.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3700-3706.
- 4 Compuesto **419** CAS Registry N°: 72-87-7 7512-17-6.
- 5 Compuesto **420** CAS Registry N°: 3055-51-4. Gross, P. H.; Jeanloz, R. W. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2759-2763.
- 6 Lioux, T.; Busson, R.; Rozenski, J.; Nguyen-Disteche, M.; Frere, J. M.; Herdewijn, P. *Collect. Czech. Chem. Comm.* **2005**, *70*, 1615-1641.
- 7 Compuesto **416** CAS Registry N°: 13347-83-6. Gross, P. H.; Jeanloz, R. W. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2759-2763.
- 8 Coogan, M. P.; Pottenger, M. J. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 1409-1411.
- 9 Este color azul se debe a un exceso de electrones solvatados, y su permanencia durante un tiempo de reacción prolongado implica que se consumió completamente el reactivo  $\text{AsPh}_3$ .
- 10 Cuando el sustrato es líquido previamente se lo pesa en una jeringa y luego se lo agrega al tubo de Schlenk que contiene los demás reactivos.
- 11 Bonaterra, M.; Martin, S. E.; Rossi, R. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2731-2734.
- 12 Gassman, P. G.; Schenk, W. N. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 918-920.
- 13 (a) Phipps, R. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1268-1271.  
(b) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264.
- 14 Resultados del grupo de trabajo de Hartwig, no publicados.

1