



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

DEPARTAMENTO DE QUIMICA

Trabajo de Tesis Doctoral: Síntesis de nuevos derivados de hidratos de carbono mediante reordenamiento de Ferrier de 2-haloglicales e hidrogenación catalítica selectiva

Tesista: Lic. Rojas, Agustín Hugo

Directora: Dra. Vetere, Virginia

Director: Dr. Ponzinibbio, Agustín

Año: 2020

El presente trabajo pudo llevarse a cabo gracias a la beca interna doctoral otorgada por CONICET (2016-2021), en el Centro de Estudios de Compuestos de Estudios Orgánicos (CEDECOR) del Departamento de Química de la Universidad Nacional de La Plata, bajo la dirección del Dr. Agustín Ponzinibbio y de la Dra. Virginia Vetere.

Índice Resumido

1	. Introducción.....	1
1.1	Objetivos	2
1.2	Azúcares: carbohidratos y glicósidos.....	3
1.3	Endoglicales y endoglicales 2-sustituídos	5
1.4	Hidrogenación catalítica heterogénea.....	39
2	. Sección experimental	53
2.1	Generalidades	54
2.2	Solventes y Reactivos.....	55
2.3	Síntesis de reactivos	56
2.4	Síntesis de β -D-1-O-arilglicósidos.....	59
2.5	Obtención de catalizadores mono- y bimetálicos.....	65
2.6	Reducción de O-arilglicósidos por hidrogenación catalítica heterogénea	66
2.7	Síntesis de gastrodina	75
2.8	Síntesis de 2-haloglicales	76
2.9	Reordenamiento de Ferrier sobre 2-yodoglicales acetilados.....	80
3	. Resultados y discusión	99
3.1	Síntesis de reactivos	100
3.2	Preparación y caracterización de los catalizadores mono- y bimetálicos utilizados.....	105
3.3	Síntesis de β -D-1-O-arilglicósidos	109
3.4	Reducción de O-arilglicósidos por hidrogenación catalítica heterogénea	123
3.5	Síntesis de gastrodina.....	148
3.6	Síntesis de 2-haloglicales	151
3.7	Reordenamiento de Ferrier sobre 2-yodoglicales acetilados.....	160
4	. Conclusiones	202
5	. Anexos.....	208
5.1	Resumen diagramático de síntesis	209
5.2	Lista de moléculas sintetizadas.....	210
5.3	Datos de difracción de rayos X.....	214
5.4	Trabajos publicados	218
5.5	Índice Total.....	219

Abreviaciones Utilizadas

Ac: Acetilo.

Bn: Bencilo.

CCD: Cromatografía en capa delgada.

DBN: 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno

DCM: Diclorometano

DMAP: 4-(*N,N*-dimetilamino)-piridina.

DME: Dimetoxietano

DMF: *N,N*-dimetilformamida.

DMSO: Dimetilsulfóxido.

Et: Etilo.

gCOSY: ¹H-¹H correlation spectroscopy.

gHSQC: Heteronuclear single quantum correlation.

Hex: n-Hexano.

Me: Metilo.

MS: Molecular sieves.

NBS: *N*-bromosuccinimida.

NCS: *N*-clorosuccinimida.

NHS: *N*-hidroxisuccinimida.

NIS: *N*-yodosuccinimida.

NXS: *N*-halosuccinimida

Ph: Fenilo.

PTC: Catalizador de transferencia de fase.

RMN: Resonancia magnética Nuclear.

TBAHS: Sulfato ácido de tetrabutilamonio.

TBAN: Nitrato de tetrabutilamonio

TFAA: Anhídrido 2,2,2-trifluoroacético

THF: Tetrahidrofurano.

TOAcBrGala: 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-1-bromo-galactopiranososa.

TOAcBrGlu: 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-1-bromo-glucopiranososa.

TOAcBrGlic: 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-1-bromo-glicopiranososa.

TOAcIGal: 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-yodo-D-galactal.

TOAcIGlu: 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-yodo-D-glucal.

TOAcIGli: 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-yodo-D-glicol.

TOAcGal: 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal.

TOAcGlu: 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal.

TOAcGli: 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glicol.

TOBnBrGlu: 3,4,6-tri-*O*-bencil-2-bromo-D-glucal.

TOBnGli: 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glicial.

TOBnGlu: 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glucal.

TOBnIGal: 3,4,6-tri-*O*-bencil-2-yodo-D-galactal.

TOBnGal: 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal.

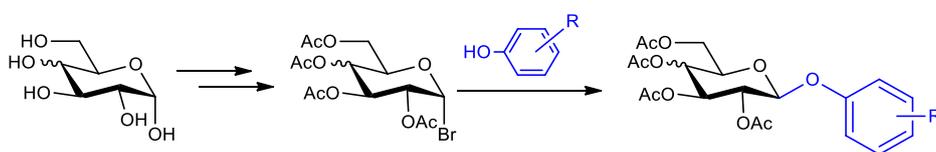
TPR: Reducción a Temperatura Programa

1 . Introducción

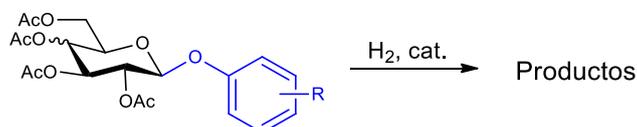
1.1 Objetivos

En la presente tesis doctoral se propuso investigar la síntesis de 2-haloglicales y la reactividad de 2-yodoglicales acetilados frente a distintos tipos de nucleófilos, así como también estudiar la hidrogenación catalítica heterogénea en distintos *O*-aril- β -D-glicósidos. Los objetivos específicos de este trabajo son:

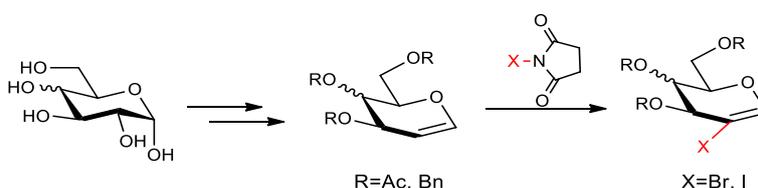
- * Sintetizar y analizar la estructura de 1-*O*-aril- β -D-glicósidos a partir de 1-bromoglicósidos protegidos.



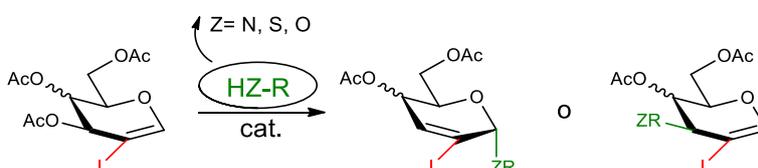
- * Obtener catalizadores mono- y bimetálicos y estudiar la hidrogenación catalítica heterogénea sobre 1-*O*-arilglicósidos sintetizados, analizando la estructura de los productos obtenidos.



- * Sintetizar 2-haloglicales a partir de glicales protegidos.



- * Estudiar la reacción de Reordenamiento de Ferrier sobre 2-yodoglicales acetilados con *O*-, *N*- y *S*-nucleófilos y analizar la estructura de los productos obtenidos.



1.2 Azúcares: carbohidratos y glicósidos

Los carbohidratos (o sacáridos) son los compuestos más abundantes en la naturaleza¹. Son polihidroxialdehídos o polihidroxicetonas, dependiendo del tipo de funcionalización presente en el esqueleto de estas sustancias. Este tipo de funcionalización es, a su vez, la causante de las estructuras piranósicas y furanósicas de los mismos. Los carbohidratos se pueden clasificar en mono-, di-, tri-, oligo- o polisacáridos, en función de la estructura que generen, siendo los monosacáridos las bases de los carbohidratos de mayor complejidad, a través de distintos tipos de uniones *glicosídicas*. En la **Figura 1.1**, se muestran ejemplos de estos.

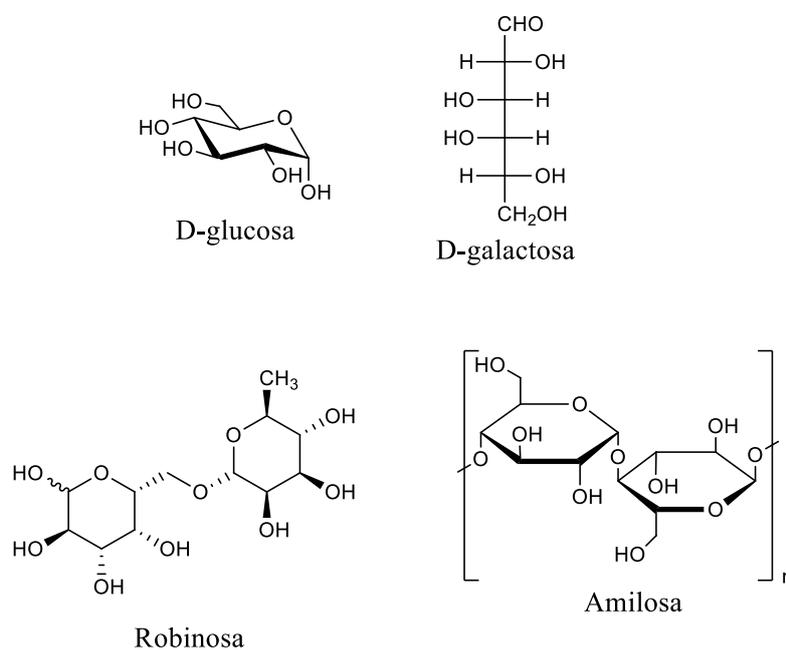


Figura 1.1. Estructura de distintos hidratos de carbono.

La α -D-glucosa junto con la D-galactosa son monosacáridos de la familia de los polihidroxialdehídos y, entre ellas, son epímeros en C4 ya que poseen configuración inversa en esa posición. La robinosa, es un disacárido que posee una unidad de β -D-galactosa unida al monosacárido α -L-rhamnosa (también llamado 6-deoxi- α -L-manosa) a través de un enlace (6 \rightarrow 1')-O-glicosídico. Por otro lado, la amilosa es un polisacárido presente en almidón que está formado por subunidades de α -D-glucosa con enlaces (1 \rightarrow 4)-O-glicosídicos.

¹ (a) Boons, G. J.; Hale, K. J. *Organic Synthesis of Carbohydrates*. Primera Edición, 2000, Sheffield Academic Press. (b) Stick, R. V. *Carbohydrates: the sweet molecules of life*. Primera Edición, 2001, Academic Press. (c) Levy, D. E.; Fügedi, P. *The Organic Chemistry of Sugars*. Primera Edición, 2006, Taylor & Francis.

Debido a la complejidad estructural de las moléculas de carbohidratos, a causa de la presencia de varios centros quirales y la generación de hemiacetales, se utilizan distintos tipos de representaciones de las mismas². Entre ellas, se encuentra la representación de Fischer, la representación de Haworth, la representación de Reeves y la representación de Mills (**Figura 1.2**).

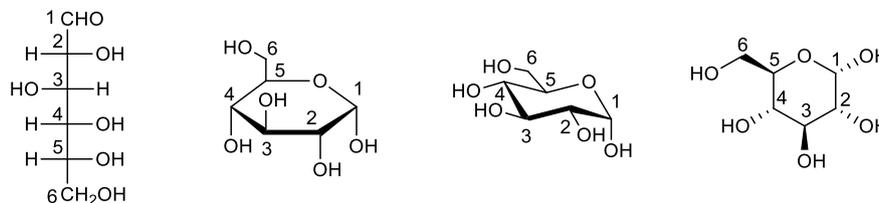


Figura 1.2. De izquierda a derecha: Representación de Fischer, representación de Haworth, representación de Reeves, representación de Mills de la D-glucosa.

Dentro de los distintos tipos de carbohidratos, se encuentran los glicósidos. Los glicósidos son sustancias formadas por un azúcar unido a otro grupo funcional a través de un enlace glicosídico que involucra al carbono anomérico. Así diferenciamos la glicona (estructura de azúcar de la molécula) y la aglicona (estructura a la que está unida el sacárido). Dentro de esta familia de compuestos, se diferencian los *N*-, *S*-, *O*- y *C*-glicósidos (**Figura 1.3**), los cuales presentan gran variedad de actividades biológicas, dependiendo del tipo de sustitución³.

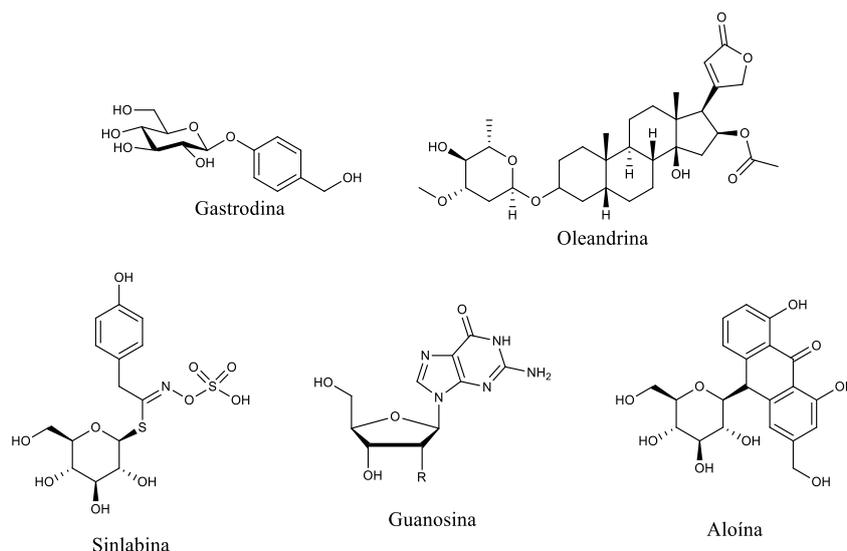


Figura 1.3. Estructuras de *O*-, *N*-, *S*- y *C*-glicósidos.

² Para más información sobre formas de representación, consultar la referencia 1c.

³ Danishefsky, S. J.; Bilodeau, M. T. *Angw. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1380.

La diversidad y abundancia de los carbohidratos en la naturaleza no es casual ya que forman parte de una gran cantidad de procesos bioquímicos dentro de todos los organismos de distinta complejidad⁴. Muchos monosacáridos son fuente de energía para las células; los polisacáridos, como la celulosa o el peptidoglucano, forman parte de las paredes celulares de distintos organismos. Los azúcares también están presentes en la comunicación intercelular, regulan procesos hormonales, modulan el funcionamiento de proteínas, tienen propiedades antibióticas, entre otros procesos biológicos importantes⁵.

Debido a estas características, un campo amplio de la química orgánica se dedica al estudio de la síntesis de derivados de carbohidratos. La generación de nuevas sustancias de alta pureza y estereoselectividad permite el estudio estructural a partir de distintos métodos como son la RMN y DRX. A su vez, estas nuevas sustancias pueden poseer actividad biológica interesante asociada a la estructura molecular de las mismas. Estas cualidades llevan al desarrollo del presente trabajo de tesis.

1.3 Endoglicales y endoglicales 2-sustituídos

Los glicales son sustancias derivadas de carbohidratos que presentan una insaturación en el carbono anomérico. Se pueden diferenciar en función de donde se encuentra esta insaturación: si se encuentra por fuera del ciclo es un *exo*-glicol y si se encuentra dentro del ciclo, un *endo*-glicol⁶. Estos últimos tienen la distinción de ser enoléteres cíclicos, ricos en electrones, que tienen la posibilidad de reaccionar regio y estereoselectivamente, dando la posibilidad de generar *N*-, *S*-, *O*- y *C*-glicósidos. A su vez, los endoglicales 2-sustituídos presentan grupos funcionales de distinta naturaleza en C2, como pueden ser grupos hidroxilo, formilo, nitro o halógeno. La reactividad se ve afectada por el tipo de sustituyentes que poseen, permitiendo distintas posibilidades de derivatización sobre estos tipos de carbohidratos⁷.

⁴ (a) Sears, P.; Wong, C. H. *Proceedings of the National Academy of Science of USA*. **1996**, *93*, 12086. (b) van Kooyk, Y.; Rabinovich, G. A. *Nature Immunology*. **2008**, *9*, 593. (c) Varky, A. *Glycobiology*. **1996**, *3*, 97.

⁵ (a) Dwek, R. A. *Chem Rev*, **1996**, *96*, 683. (b) Bertozzi, C. R.; Kiessling, L. L. *Science*, **2001**, *291*, 2357. (c) Helenius, A.; Aebi, M. *Science*, **2011**, *291*, 2364.

⁶ C. Taillefumier, Y. Chapleur, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 263.

⁷ Ferrier, R. J. *Adv Carbohydr Chem Biochem*. **1969**, *24*, 199.

1.3.1 Síntesis de endoglicales

Los endoglicales pueden sintetizarse por diversos métodos que fueron modificándose con el tiempo. El más comúnmente usado consiste en la reducción de un acetobromoglicósido en presencia de zinc metálico en polvo, en contacto con ácido acético diluido. Esta síntesis es conocida como la síntesis de Fischer-Zach⁸ la cual se presenta en la **Figura 1.4**.

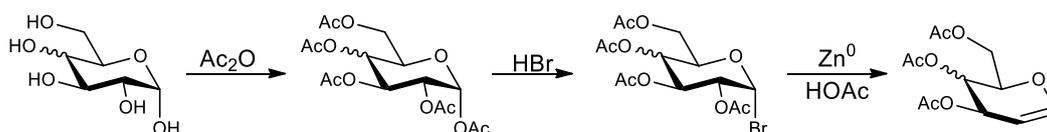


Figura 1.4. Esquema de síntesis de Fischer-Zach.

El primer paso consiste en la acetilación de glucosa o galactosa para dar el glicósido pentaacetilado. Luego, se realiza el agregado de ácido bromhídrico que lleva a la sustitución de un grupo acetilo por un bromuro en el carbono anomérico, dando lugar a la formación de un acetobromoglicósido. Finalmente, este último es reducido en presencia de Zn metálico en polvo con ácido acético diluido, para dar lugar a la formación de los glicales protegidos con grupos acetilos. Sobre esta síntesis se han realizado distintas modificaciones para optimizar los rendimientos, mediante la generación de una dupla Zn-Cu o Zn-Pt por agregado de una solución de sulfato de cobre (II) o de cloruro de platino (IV) al medio de reacción, así como también llevando a cabo la reacción de forma one-pot⁹.

Posteriormente, Bredenkamp, Holzapfel y Toerien¹⁰ desarrollaron un método de síntesis de endoglicales, nuevamente, a partir de la modificación del método de Fischer-Zach. Al tratar 1,2,3,4-tetra-*O*-acetil- β -L-rhamnopyranosa con ácido bromhídrico en THF, se genera el bromuro correspondiente. Una vez realizado el aislamiento, el producto crudo es disuelto, junto con acetato de sodio, en THF seco y ácido acético. Esta mezcla es llevada a 0 °C y luego, una cupla de Zn-Cu (a partir de Zn en polvo y sulfato de cobre (II) en solución), es agregada a la mezcla y es mantenida con agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla es tratada con Na₂CO₃ y los sólidos

⁸ (a) Fischer, E.; Zach, K. *Sitzungsberichte der Königlich Preussischen Akademie der Wissenschaften*. **1913**, *16*, 311. (b) Roth, W.; Pigman W. *Methods in Carbohydrate Chemistry*. **1963**, *2*, 405.

⁹ (a) F. Shafizadeh, *Methods in Carbohydrate Chemistry*, **1963**, *2*, 409. (b) Shull, B. K.; Wu, Z.; Koreeda, M. *J. Carbohydr. Chem.* **1996**, *15*, 955.

¹⁰ Bredenkamp, M. W.; Holzapfel, C. W.; Toerien F. *Synth Comm.* **1992**, *22*, 2459.

generados son filtrados con vacío. El residuo es disuelto en cloroformo y tratado, nuevamente, con Na_2CO_3 para neutralizar. Posteriormente, la fase orgánica es secada con MgSO_4 , el solvente evaporado y el producto crudo obtenido es purificado por destilación (**Figura 1.5**).

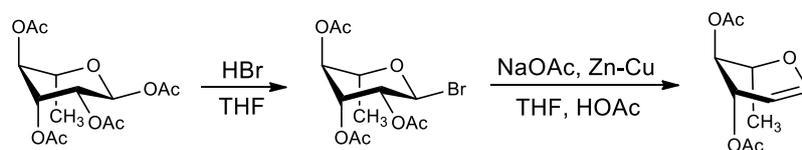


Figura 1.5. Síntesis de 3,4-di-O-acetil-rhmnal por el método de Bredekamp.

En 1999, Forbes y Franck publicaron un nuevo método de síntesis de glicales protegidos a través del uso de vitamina B-12 como catalizador de la reacción¹¹ (**Figura 1.6**). Para esta síntesis, se disuelve vitamina B-12 en metanol y se purga el sistema con N_2 . Luego se agrega zinc en polvo y cloruro de amonio a la solución, la cual es agitada durante 45 minutos. Transcurrido este tiempo, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-bromoglucopiranososa se disuelve en metanol y se agrega a la mezcla, evidenciándose un cambio de color de la solución final, al transcurrir el tiempo. Una vez finalizada la reacción, a través del monitoreo por CCD, se filtra la mezcla y se evapora en evaporador rotativo. Luego, el residuo se disuelve en agua y se extrae con cloroformo. La fase orgánica es separada de la acuosa y se seca con MgSO_4 anhidro. Se evapora el solvente y se obtiene el glucal protegido con pureza suficiente. Este método también puede ser utilizado para la síntesis de galactal acetilado.

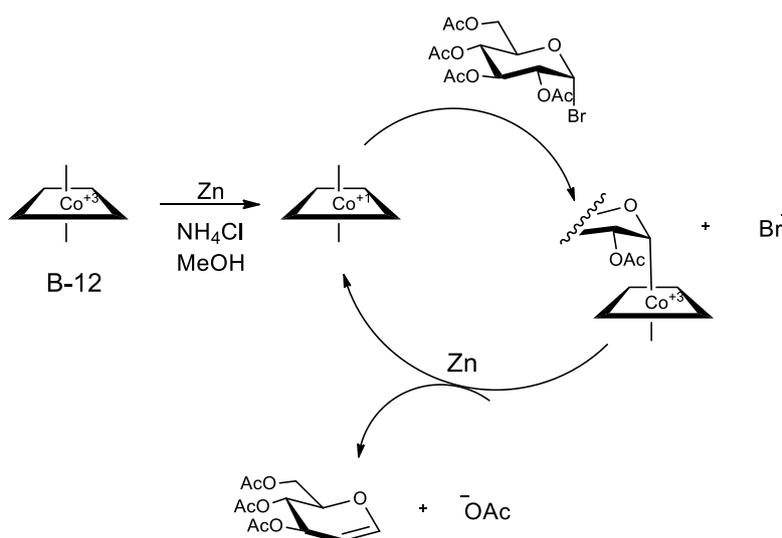


Figura 1.6. Síntesis de TOAcGlu por el método de Forbes y Franck.

¹¹ Forbes, C. L.; Franck, R. W. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1424.

Posteriormente, Spencer y Schwartz¹² desarrollaron un método de síntesis de 3,4,6-tri-*O*-acetilglucal a partir de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-bromoglucopiranososa en presencia de un titanoceno. La reacción es llevada a cabo al mezclar una solución de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-bromopiranososa en THF junto con el titanoceno disuelto en el mismo solvente. Esta reacción ocurre a través de un mecanismo del tipo radicalario, que lleva a la reducción del bromuro, generando los glicales correspondientes (**Figura 1.7**).

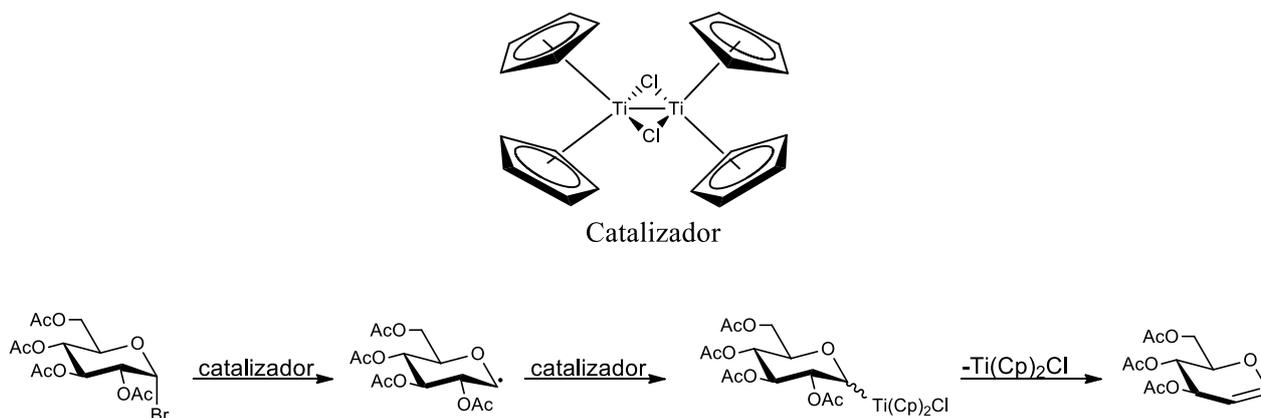


Figura 1.7. Esquema de reacción de la síntesis de Spencer y Schwartz.

Somsák y Németh¹³ desarrollaron, en 2012, un nuevo método de síntesis de glicales a través del uso de solventes apróticos, en presencia de una base nitrogenada aromática, derivada del imidazol (**Figura 1.8**). En esta síntesis, se realiza una suspensión de zinc en acetato de etilo (EtOAc) a la que se le agrega 1-metilimidazol. Esta mezcla es calentada a reflujo, en agitación constante. Posteriormente, se agrega, por goteo, una solución de peracetil-1-bromo-glicopiranososa en EtOAc durante 1 hora. Una vez finalizada la reacción (monitoreada por CCD), la mezcla es filtrada y lavada con soluciones acuosas de HCl al 10% y de NaHCO₃ acuoso saturado. La fase orgánica es separada, secada con un desecante apropiado y, el solvente, evaporado. El producto obtenido es recristalizado con una mezcla MeOH/H₂O, dando *O*-acetilglicales puros.

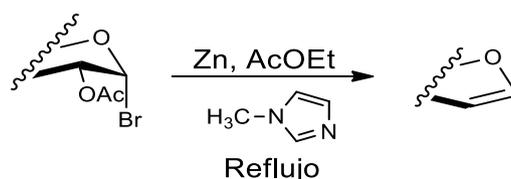


Figura 1.8. Síntesis de *O*-acetilglicales por el método de Somák y Németh.

¹² Spencer, R. P.; Schwartz, J. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2103.

¹³ Somsák, L.; Németh, I. *J. Carbohydr. Chem.* **2012**, *12*, 679.

Otras alternativas para las síntesis de glicales se presentan a través de reacciones de Diels-Alder a mediante el uso de aldehídos y dienos, seguida de una reducción con borohidruro de sodio en presencia de cloruro de cerio (III) para generar derivados de carbohidratos³ (**Figura 1.9**).

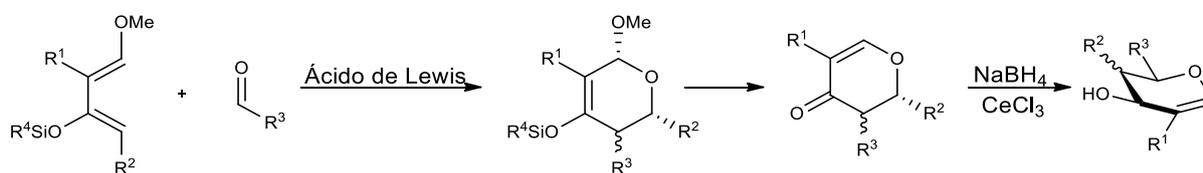


Figura 1.9. Síntesis de derivados de glicales a partir de reacción de Diels-Alder.

1.3.2 Síntesis de endoglicales 2-sustituídos

Los endoglicales, por ser enoléteres cíclicos, presentan características electrónicas que los convierten en compuestos de gran versatilidad como sintones para la generación de sustancias más complejas, dado que pueden ser fácilmente derivatizados. Esta sección se enfocará en la sustitución en C2 de estos derivados de carbohidratos.

1.3.2.1 Síntesis de 2-formilglicales y derivados de 2-hidroxiglicales

Los 2-formilglicales son derivados de endoglicales que poseen un grupo formilo en C2. Estas sustancias son de importancia ya que permiten la generación de ciclos fusionados a través de reacciones del tipo Diels-Alder¹⁴. En la actualidad, no existe un gran desarrollo de alternativas de síntesis para esta familia de compuestos, dado que, mayoritariamente, son sintetizados por métodos simples, tal como se describirá a continuación.

Los 2-formilglicales se desarrollaron primeramente por Ramesh y Balasubramanian en 1991, al realizar la reacción de Vilsmeier-Haack sobre glicales protegidos¹⁵. Esta metodología se basa en hacer reaccionar 3,4,6-tri-*O*-acetilglucal con oxicluro de fósforo en presencia de *N,N*-

¹⁴ Ramesh, N. G. *Eur. J. Org. Chem*, **2014**, 2014, 689.

¹⁵ Ramesh, N. G.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett*, **1991**, 32, 3875.

dimetilformamida (DMF), empezando a 0 °C y llevando a temperatura ambiente durante 4h (**Figura 1.10**).

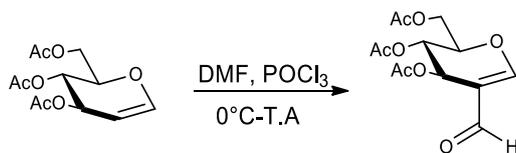


Figura 1.10. Esquema de Síntesis de Ramesh y Balasubramanian de 2-formilglicales.

Estos glicales sustituidos también fueron sintetizados a través de derivados de azúcares con grupos ditiano¹⁶, haciendo uso de un método oxidativo que consiste en la utilización de nitrato amónico de cerio a temperatura ambiente, tal como está descrito en el trabajo de Lopez, Lameignere y Lukacs (**Figura 1.11**).

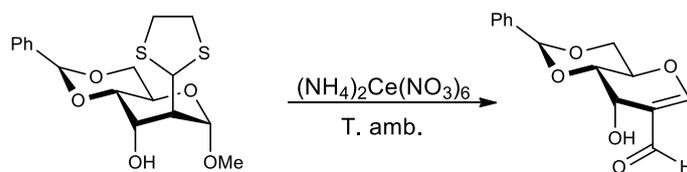


Figura 1.11. Síntesis de Lopez, Lameignere y Lukacs de 2-formilglicales.

Los derivados de 2-hidroxiglicales presentan un grupo -OH en C2 el cual se encuentra protegido. La primera síntesis registrada de este tipo de compuestos data de 1964, por parte de Lemieux y Lineback¹⁷. Esta reacción consiste en la deshidrobromación del bromuro de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glucopiranosilo a través del uso de Et₂NH como base, generando la eliminación del bromo por sustracción de hidrógeno en C2 (**Figura 1.12**).

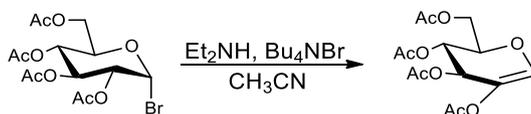


Figura 1.12. Síntesis de 3,4,6-tri-O-acetil-2-acetoxi-D-glucal.

¹⁶ Lopez, J. C.; Lameignere, E.; Lukacs, G. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1988**, 514.

¹⁷ Lemieux, R. U.; Lineback, D. R. *Can. J. Chem.* **1965**, 43, 94.

En ese mismo año, Preobrazhenskaya y Suvorov¹⁸, lograron la síntesis de 3,4,6-tri-*O*-bencil-2-benciloxi-glucal al intentar condensar el bromuro de 2,3,4,6-tetra-*O*-bencilglucopiranososa con indol en amoníaco líquido.

Una de las síntesis más recientes de 2-hidroxiglicales protegidos, surge en el año 2003 por Chambers y colaboradores¹⁹. Este método utiliza 1-selenoglicósidos para la síntesis de los 2-hidroxiglicales, a través de una oxidación tipo Sharpless, que conlleva el uso de peróxido de *tert*-butilo combinado con isopropóxido de titanio (IV), en presencia de diisopropiletilamina como base y utilizando diclorometano como solvente. Este método es muy eficiente dado que se obtienen rendimientos cuantitativos a partir del selenoglicósidos (**Figura 1.13**). Esta síntesis permite también, la obtención de 2-aminoglicales si se utiliza un 2-amino-1-selenoglicósido.

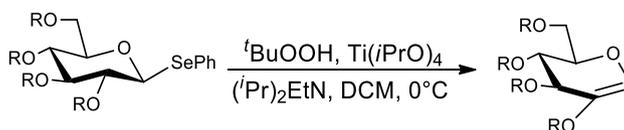


Figura 1.13. Síntesis de 2-hidroxiglicales a partir de 1-selenoglicósidos protegidos.

1.3.2.2 Síntesis de 2-nitroglicales

Esta familia de derivados de glicales se destaca por la presencia del grupo nitro en su esqueleto, el cual posee una gran versatilidad a la hora de derivatizar azúcares, debido a la generación de un sistema conjugado que abre la posibilidad de reacciones de tipo Michael, así como también permite reacciones de reordenamiento de Ferrier con el uso de catalizadores básicos. A su vez, el grupo nitro es capaz de reaccionar a través de cicloadición y también puede ser reducido, permitiendo la generación de 2-aminoazúcares, frecuentemente presentes en productos naturales como son las glicoproteínas²⁰.

Los 2-nitroglicales fueron sintetizados por primera vez en 1968 por parte de Lemieux²¹. Esta reacción consistió en el tratamiento de glicales acetilados con N_2O_4 , bajo una corriente de O_2 , en proporción (1:1) $O_2:N_2O_4$, a $-78\text{ }^\circ\text{C}$, en diclorometano como solvente, permitiendo obtener 2-

¹⁸ (a) Preobrazhenskaya, M. N.; Suvorov, N. N. *Zh. Obshch. Khim.* **1965**, *35*, 888. Preobrazhenskaya, M. N.; Suvorov, N. N. *Chem. Abstracts.* **1965**, *63*, 14952.

¹⁹ Chambers, D. J.; Evans R. G.; Fairbanks A. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5221.

²⁰ Schmidt, R. U.; Vankar, Y. D. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1059.

²¹ Lemieux, R. U.; Nagbhusan, T. L.; O'Neill I. K. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 413.

nitroglicales con buenos rendimientos. Posteriormente, Mallams y colaboradores²², pudieron obtener 2-nitroglicales a través del uso de cloruro de nitrosilo en presencia de glicales protegidos, al trabajar a 0 °C y llevando la reacción a 25 °C (**Figura 1.14**). En estos dos métodos se halla un nitroso-intermediario previo a la formación de los nitroglicales.

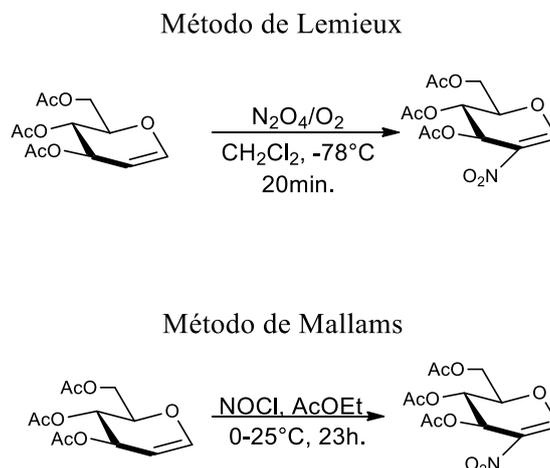


Figura 1.14. Métodos de Lemieux y Mallams para la obtención de 2-nitroglicales.

Dos años después del desarrollo de la síntesis de Mallams para la generación de 2-nitroglicales, Holzapfel y colaboradores²³ lograron obtener estos compuestos al utilizar tetrafluoroborato de nitronio como donador de grupo nitro, en dimetoxietano (DME) como solvente, a -40 °C durante 2 horas. Esta reacción fue llevada a cabo con glicales sustituidos con grupos acetilo, benciloxi, benzoílo y metoxi. En esta reacción se halla un alcoxi/aciloxi-1-fluoro-2-nitroglicopiranososa que, al eliminar flúor a través del uso de 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), genera el 2-nitroglicol correspondiente (**Figura 1.15**).

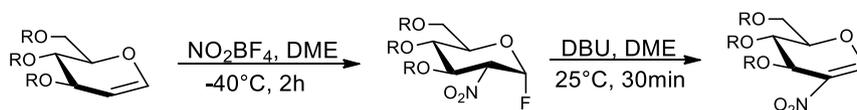


Figura 1.15. Síntesis de Holzapfel.

²² Kugelman, M.; Mallams, A. K.; Vernay, H. F. *Chem. Soc. Perkin Trans.* **1976**, *1*, 1113.

²³ Holzapfel, C. W.; Marais, C. F.; van Dyk, M. S. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 97.

Un método eficiente para la síntesis de nitrovinil éteres²⁴ consiste en la generación *in situ* de nitrato de acetilo, que funciona como donador de grupo nitro al ser un electrófilo que es capturado por el doble enlace vinílico. Schmidt y colaboradores²⁵, hicieron uso de este método para la síntesis de 2-nitroglicales al utilizar una mezcla de Ac₂O y HNO₃, la cual es enfriada a -30 °C y, posteriormente, se gotea una solución en anhídrido acético del glicial a nitrar. Esta síntesis genera un 2-nitro-1-acetilglicopiranósido que, por acción de Et₃N, elimina el grupo acetato en C1, regenerando el doble enlace y originando el nitroenol éter cíclico (**Figura 1.16**).

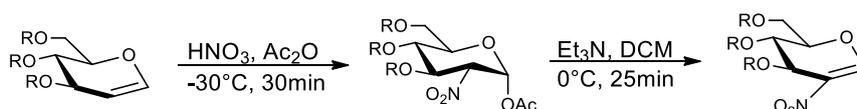


Figura 1.16. Síntesis de Schmidt y Das de 2-nitroglicales.

Posteriormente, en 2011 y 2013 respectivamente, Vankar y colaboradores²⁶, llevaron a cabo dos nuevos métodos de síntesis de 2-nitroglicales, con sistemas de reactivos más complejos, en la búsqueda de un medio de reacción neutro para la generación de estos compuestos. El primer método (**Figura 1.17**, método A), consiste en el uso de cloruro de acetilo, nitrato de plata y acetonitrilo como medio de reacción. Este sistema reactivo permite la generación de 2-nitroglicales, siendo la formación de cloruro de plata la fuerza motora de esta síntesis, generando el anhídrido acético nítrico. Puede observarse una reacción competitiva, que conduce a la formación de 2-nitro-1-acetamidoglicósidos por ataque del solvente sobre el intermediario que se genera. Para evitar esta reacción concomitante, este grupo de investigación desarrolló otra estrategia de síntesis (**Figura 1.17**, Método B) que consiste en la utilización de nitrato de tetrabutilamonio (TBAN), anhídrido trifluoroacético (TFAA) y DCM. Este nuevo método genera un 2-nitro-1-trifluoroacetoxiglicósido que, en presencia de Et₃N como base, elimina un grupo trifluoroacetato para generar un 2-nitroglycal.

²⁴ Kogan, T. P.; Gaeta, F. C. A. *Synthesis*. **1988**, 9, 706.

²⁵ Schmidt, R. R.; Das, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 4, 1609.

²⁶ (a) Kancharla, P. V.; Dharuman, S.; Vankar Y. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5832. (b) Dharuman, S.; Preeti, G.; Kancharla, Y. D.; Vankar, J. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8442.

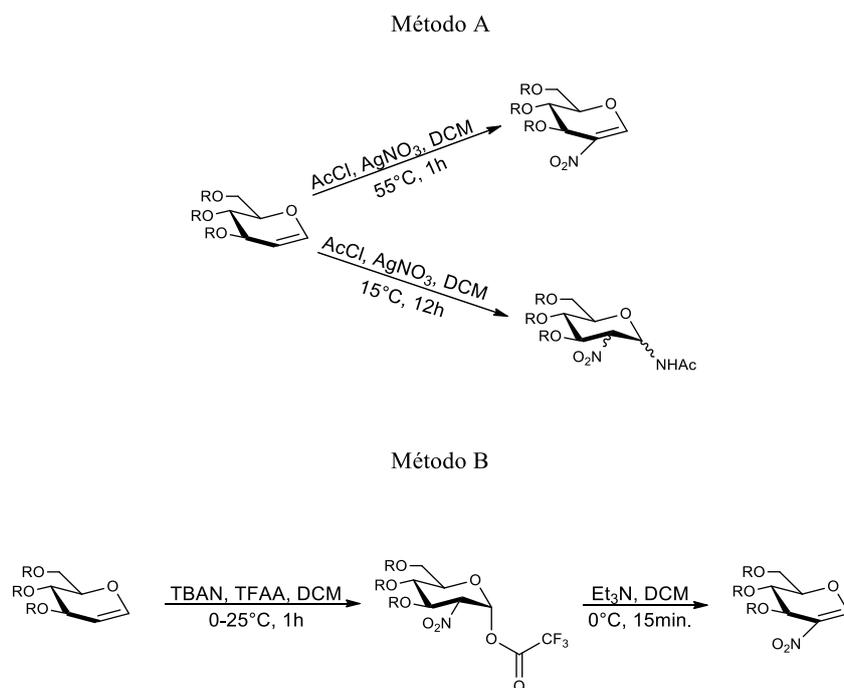


Figura 1.17. Síntesis de 2-nitroglicales desarrollada por Vankar y colaboradores en 2011 (A) y en 2013 (B).

1.3.2.3 Síntesis de 2-haloglicales

Los 2-haloglicales presentan un gran interés en síntesis orgánica debido a la reactividad del grupo halógeno unido. Este tipo de compuestos presentan gran capacidad de formar 2-C-glicósidos a través de acoplamiento con metales de transición, que se insertan en el enlace C-X (X: halógeno), permitiendo la unión de cadenas carbonadas sobre esta posición del glicial²⁷. La síntesis de este tipo de glicales y sus derivados se ha estudiado en la presente tesis doctoral.

La primera síntesis registrada de este tipo de compuestos data de 1966 y fue realizada por Hurd y Jenkins²⁸. El método utilizado permite la obtención de 3,4,6-tri-O-acetil-2-bromo-D-glucal a partir de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal, al hacer reaccionar este último con una solución al 20% de Br₂ en cloroformo, seguido de una eliminación tipo E2 con Et₃N como base (**Figura 1.18**). También se han podido obtener derivados de pirano que poseen función de enoléter cíclico, similar a la de los glicales.

²⁷ Bernardi, A.; Francesconi, O.; Galan, M. C.; Gammon, D. W.; Gentili, M.; Gomez, A. M.; Komorova, B. S.; Lobo F.; López, J. C.; Lu, D.; Medina S.; Murphy, P. V.; Nativi, C.; Nifantiev, N. E.; Nkambule, C. M.; Orekhova, M. V.; Reolens, S.; Sattin, S.; Sollogoub, M.; Tsvetkov, Y. E. *Carbohydrate Chemistry: Chemical and Biological Approaches*. Ed: Rauter, A. P.; Lindhorst, T. K.; Queneau, Y. **2015**, Vol. 41, 46-47.

²⁸ Hurd, C. D.; Jenkins, H. *Carbohydr. Res.* **1966**, 2, 240.

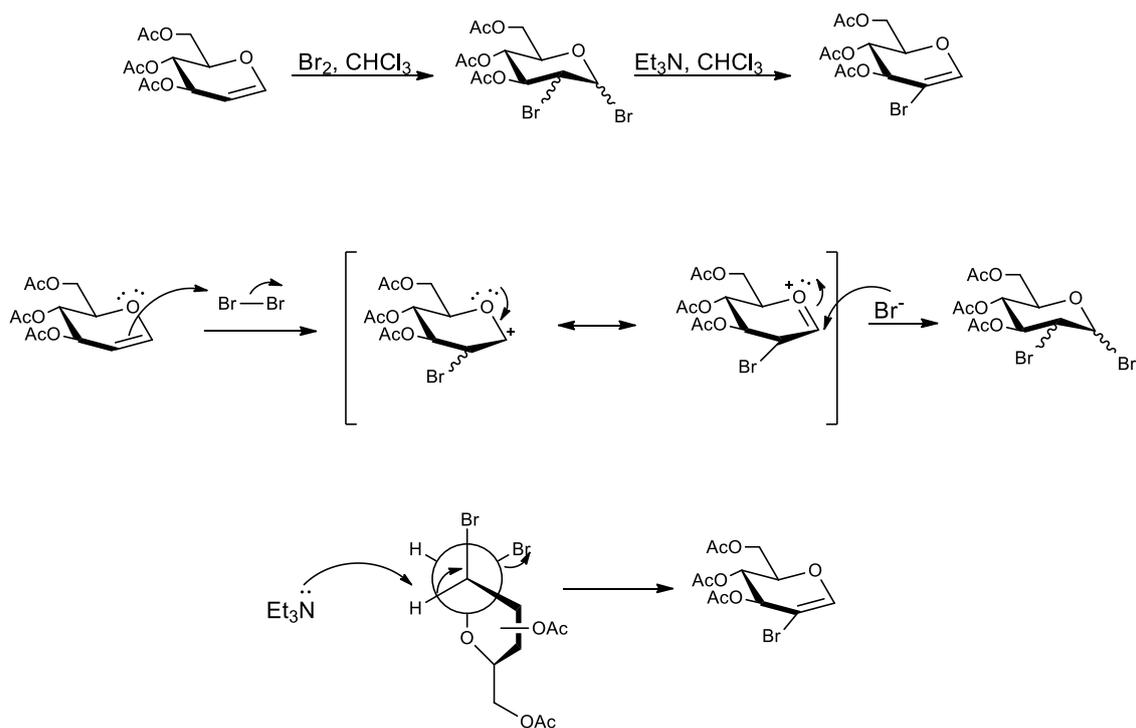


Figura 1.18. Síntesis y mecanismo de obtención de 3,4,6-tri-O-acetil-2-bromo-glucal por el método de Hurd y Jenkins.

Este método de síntesis presenta un problema ante el paso de eliminación, debido a los diferentes isómeros geométricos generados con la reacción de adición de Br_2 . Se observan cuatro posibilidades diastereoméricas (**Figura 1.19. A, B, C y D**) luego de esta etapa de reacción.

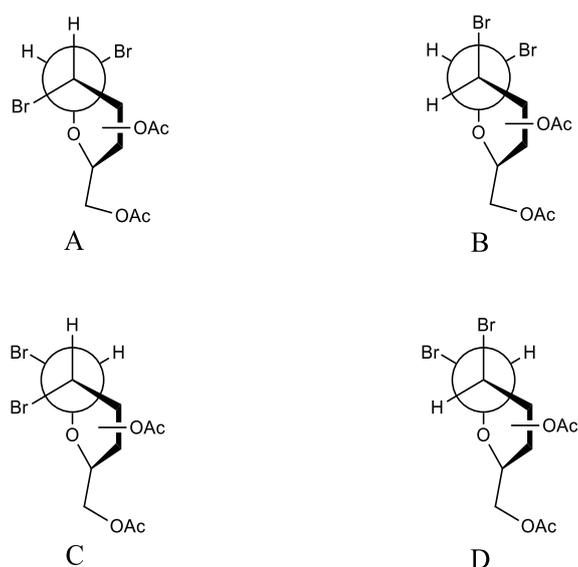


Figura 1.19. Diastereómeros posibles en la dibromación de glucal acetilado. A: α -D-mano. B: α -D-gluco. C: β -D-mano. D: β -D-gluco.

Se sabe que las proporciones diastereoméricas de esta reacción son del 60% para el isómero α -D-glucó, 30% para el isómero α -D-manó y el 10% restante está conformado por los isómeros β ²⁹. Como puede verse en la **Figura 1.19**, la única especie reactiva ante la E2 es el isómero α -D-glucó ya que es la única que presenta una disposición antiperiplanar de los enlaces H-C-C-Br, permitiendo que la trietilamina sustraiga el protón α a C1 y se genere el alqueno. Esta síntesis no es muy efectiva debido a la poca diastereoselectividad de la bromación inicial, generando rendimientos bajos. El producto final obtenido consiste en un aceite de color anaranjado.

Boyd, Hallett y colaboradores, presentaron, en 2006, la síntesis de 2-cloroglucal para posterior uso en la generación de reactivos de litio³⁰. En esta síntesis (**Figura 1.20**) se disuelve tri-O-alcoxi/aciloxiglucal en éter etílico seco, a 20 °C, en atmósfera de Ar. A esta solución se le agrega, lentamente, cloruro de sulfurilo y la mezcla se agita durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, la reacción se purga con argón y se le adiciona terbutóxido de potasio sólido. La mezcla resultante se mantiene con agitación durante 3 horas a 20 °C. Una vez finalizada la síntesis, el solvente es evaporado al vacío y el residuo es purificado por cromatografía en columna, dando un producto sólido de color amarillo pálido.

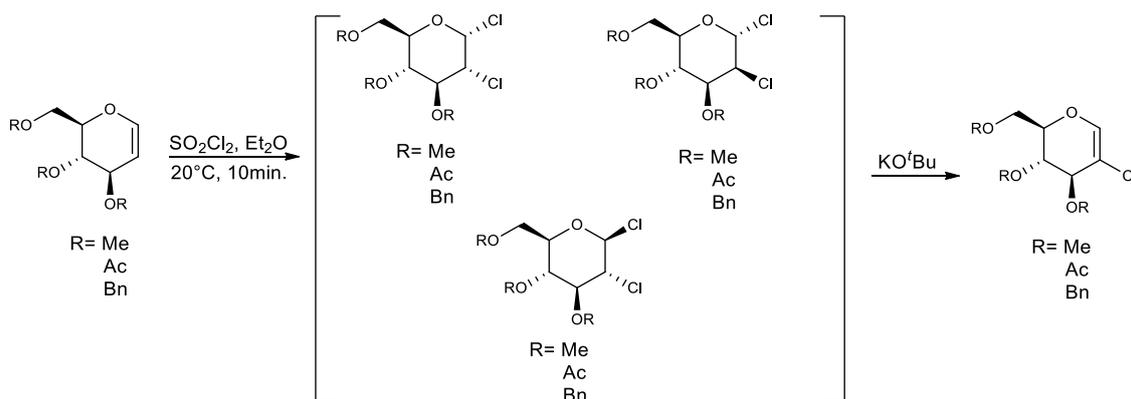


Figura 1.20. Síntesis de 2-cloroglucales protegidos a través del uso de cloruro de sulfurilo y terbutóxido de potasio.

En 2007, Rodríguez y colaboradores³¹, lograron la síntesis de 2-yodoglucales a partir de la eliminación deshidratante de glicales protegidos. En esta síntesis también fue posible obtener glicales no sustituidos y 1,1'-disacáridos, dependiendo del tipo de sacárido utilizado.

Este método consiste en la adición de yodo a través de especies tipo yodonio, sobre sulfanilalquenilos, con un primer paso de ciclización, que lleva a la generación de 2-deoxi-2-yodo-

²⁹ R. U. Lemieux, Fraser-Reid, B. *Can. J. Chem.* **1964**, 42, 532.

³⁰ Boyd, E.; Hallett, M. R.; Jones, R. V. H.; Painter, J. E.; Patel, P.; Quayle, P.; Waring, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8337.

³¹ Rodríguez, M. A.; Boutureia, O.; Matheu, M. I.; Diaz, Y.; Castellón, S.; Seeberg, P. H. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8998.

hexopiranosil-tioglicósidos³². Posteriormente, pueden ser derivatizados a 2-yodoglicósidos o 2-yodolactoles. Los 2-yodolactoles se generan cuando el medio de reacción es húmedo, mientras que los 2-yodoglicósidos ocurren en un medio ausente de agua (**Figura 1.21**).

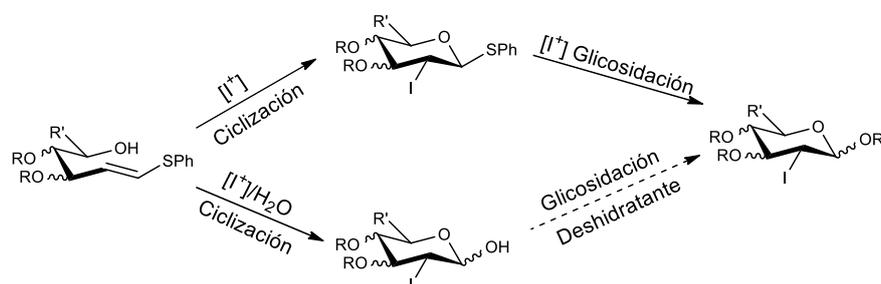


Figura 1.21. Posibilidades de síntesis sobre sulfanilalquenos.

Para la glicosidación deshidratante, los 2-yodolactoles son disueltos en diclorometano, junto con difenilsulfóxido (Ph_2SO) y 2,4,6-tri-*tert*-butil-pirimidina (TTBP), agitando durante 30 minutos sobre tamices moleculares. Luego de transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción es enfriada hasta $-60\text{ }^\circ\text{C}$. Una vez alcanzada esta temperatura, se agrega anhídrido triflico (Tf_2O), se lleva, lentamente, desde $-40\text{ }^\circ\text{C}$ hasta alcanzar temperatura ambiente. Una vez consumido el sustrato de partida (monitoreado por CCD), la reacción se detiene con Et_3N y se concentra en vacío. Los productos de reacción son purificados por columna cromatográfica (**Figura 1.22**).

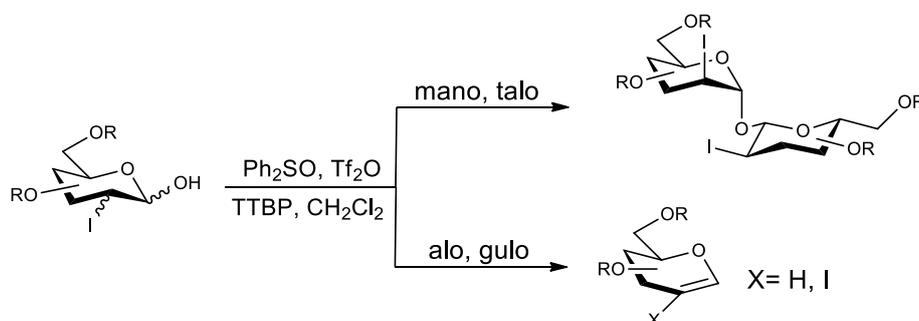


Figura 1.22. Productos generados a través de glicosidación deshidratante.

Sorpresivamente, este paso de reacción presenta cierta selectividad hacia la generación de distintos productos, en función de la estructura del azúcar del que se parte: los derivados de manosa y talosa, tienden a la generación 1,1'-disacáridos, mientras que los derivados de alosa y gulosa tienden a generar glicales. A su vez, la formación de 2-yodoglicales o glicales no sustituidos dependen del tipo y disposición de grupos protectores en la molécula (**Figura 1.23**).

³² Arnés, X.; Díaz, Y.; Castellón, S. *Synlett*, **2003**, *14*, 2143.

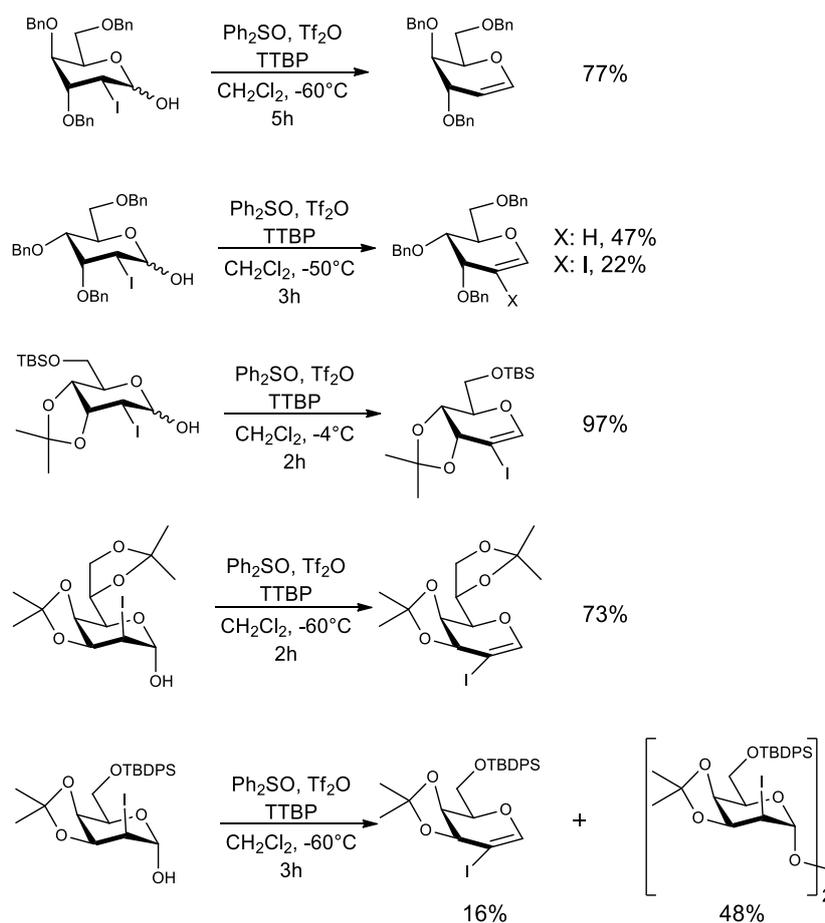


Figura 1.23. Productos obtenidos a partir de 2-yodolactoles con el sistema Ph₂SO/Tf₂O/TTBP. TBS: Tributilsililo. TBDPS: tert-butil-difenilsililo.

En el año 2014, se desarrolla el método de síntesis de 2-haloglicales más efectivo hasta hoy descrito. Esta estrategia es lograda accidentalmente por Dharuman y Vankar³³. Al intentar generar 2-nitroglicales a través del uso de *N*-halosuccinimida (NXS) y AgNO₃ como agente nitrante³⁴, observaron la formación de 2-haloglicales. Ante este resultado inesperado, realizaron distintos experimentos, variando el halógeno en la succinimida *N*-sustituida, así como también utilizaron diferentes ácidos de Lewis como Et₂O·BF₃, AgOTf, InCl₃, Yb(OTf)₃ y In(OTf)₃ (**Figura 1.24**). Cuando se utilizaron ácidos de Lewis distintos al nitrato de plata, se obtuvieron los productos de adición simple, generando 2-halo-1-*N*-succinimidoglicósidos.

³³ Dharuman, S.; Vankar, Y. D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1172.

³⁴ Nowrouzi, N.; Mehrampour, A. M.; Bashiri, E.; Shayan, Z. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4841.

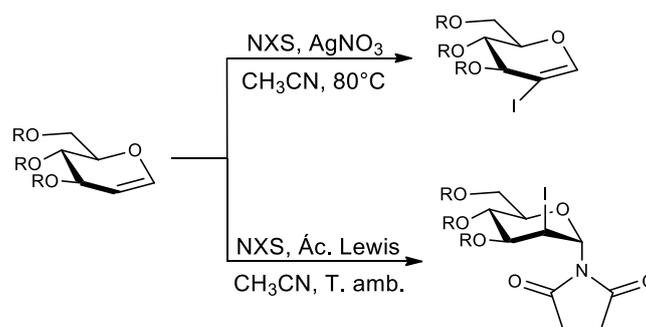


Figura 1.24. Productos generados por el uso de NXS con ácidos de Lewis en glicales protegidos.

A partir de los resultados encontrados, Vankar y Dharuman decidieron realizar experimentos usando NaNO_3 , KNO_3 y TBAN en lugar de nitrato de plata. Observaron que los tiempos de reacción eran mucho más largos y se obtenían menores rendimientos. También, realizaron el estudio sobre distintas halosuccinimidias, haciendo uso de NCS, NBS y NIS. Al utilizar NCS como agente clorante, solo se obtuvo un 20% de rendimiento. Por el contrario, dada la mayor reactividad de los congéneres bromados y yodados, la halogenación con NBS y NIS para dar los 2-bromo y 2-yodoglicales, respectivamente, dieron resultados muy efectivos, llegando a tener un consumo total del sustrato de partida.

Teniendo en cuenta todos los experimentos realizados, este grupo de investigación propone un mecanismo para la formación de los 2-haloglicales a través del sistema de reacción mostrado en la **Figura 1.25**. Suponen que la 2-halosuccinimida en presencia de AgNO_3 funciona como un electrófilo capaz de donar el halógeno al doble enlace del glicol y formar un ion oxocarbonio estabilizado junto con la formación de *N*-platasuccinimida. El anión nitrato proveniente de la sal de plata inicial, ataca al carbono anomérico (posición electrofílica del ion oxocarbonio), generando un éster nítrico intermediario el cual, a causa de la temperatura, toma el protón en C2, regenerando el doble enlace y liberando ácido nítrico. Posteriormente, la *N*-platasuccinimida reacciona con el ácido nítrico, produciendo AgNO_3 y continuando, así, el proceso de halogenación.

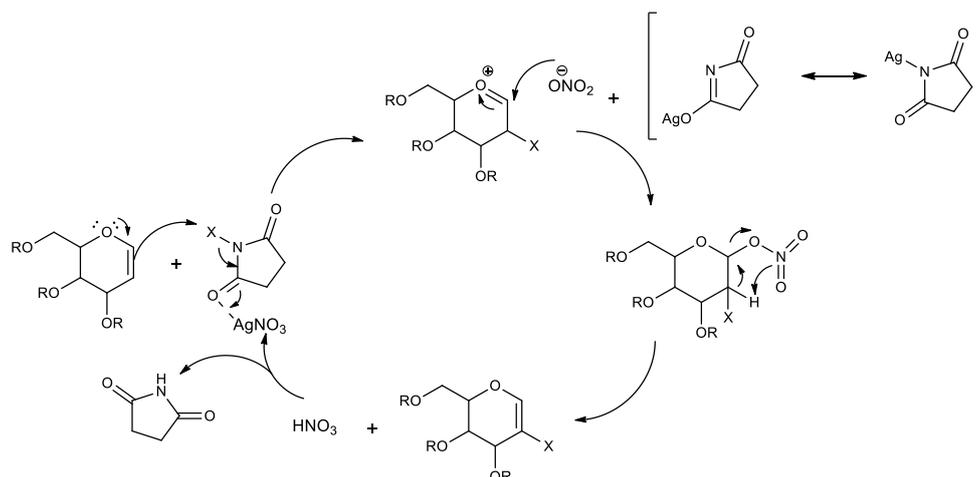


Figura 1.25. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de 2-haloglicales a través del sistema NXS/AgNO₃/ACN.

Para la síntesis de los 2-haloglicales, se utiliza un glicol protegido disuelto en acetonitrilo y la solución se calienta a 80 °C. Una vez alcanzada esta temperatura, se agrega NBS o NIS seguido por AgNO₃. Luego del agregado del nitrato, se observa la generación de bromuro o yoduro de plata, el cual precipita. La reacción se mantiene a 80 °C, en constante agitación hasta que se completa (verificado a través de CCD). Una vez finalizada, la mezcla se filtra a través de un embudo sinterizado y el solvente se evapora a presión reducida. El crudo de reacción es purificado a través de columna cromatográfica, obteniendo así los 2-haloglicales protegidos.

En este mismo trabajo, Dharuman y Vankar exploran la reactividad de los 2-haloglicales a través de distintas reacciones, que serán descriptas en el próximo capítulo.

1.3.3 Reactividad de 2-haloglicales

Los 2-haloglicales presentan diversas reacciones para su derivatización. La reacción de reordenamiento de Ferrier y las reacciones de adición simple al doble enlace se pueden llevar a cabo en estos compuestos, al igual que en la mayoría de los derivados de glicales. Por otro lado, presentan la particularidad de que el sustituyente en C2 de la molécula permite reacciones de sustitución del halógeno por metales, pudiendo dar lugar, con el uso de paladio, a acoplamientos de tipo Heck, llevando a la generación de 2-C-glicósidos derivados de azúcares.

1.3.3.1 Adición simple al doble enlace y reordenamiento de Ferrier

Los glicales, al ser enoléteres cíclicos, presentan la capacidad de adicionar hidrógeno y nucleófilos al doble enlace de la estructura. Si poseen un buen grupo saliente en C3, y la capacidad de generar un catión oxocarbonio, pueden presentar la reacción de reordenamiento de Ferrier al enfrentar un glicol con un ácido de Lewis en presencia de un nucleófilo. El reordenamiento de Ferrier se caracteriza por ser una sustitución nucleofílica con desplazamiento 2,3-alílico, con expulsión de un grupo protector³⁵. Estas dos reacciones tienden a competir entre ellas y se han desarrollado métodos que permiten aumentar la selectividad hacia una sola familia de productos.

Para el caso de la adición simple, se ha utilizado bromuro de hidrógeno³⁶, bromuro de hidrógeno-trifenilfosfina³⁷, resinas Dowex³⁸, complejos de Re(V)³⁹ y otras sustancias⁴⁰ como catalizador de la reacción. En la **Figura 1.26**, se muestra el mecanismo propuesto para este tipo de reacción. Estas reacciones, presentan, además, la generación de los anómeros α y β , cuyo exceso diastereomérico suele estar dirigido hacia el primer tipo, dado que es el más estable termodinámicamente. Sin embargo, siempre hay formación de ambos isómeros y la proporción en que ellos se obtienen puede ser manejada en función del catalizador utilizado.

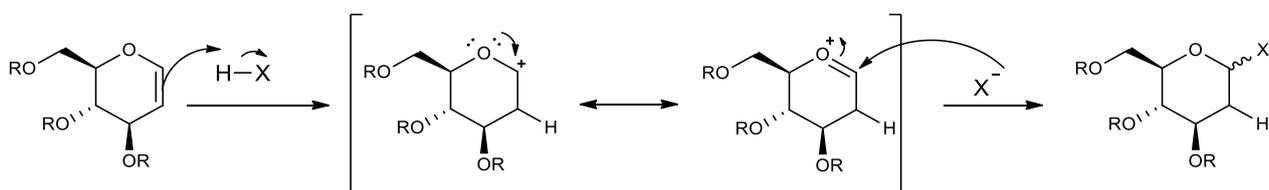


Figura 1.26. Mecanismo de la adición simple al doble enlace en glicales.

A través de esta metodología, se han podido generar distintos tipos de *O*-glicósidos a partir de diferentes alcoholes alílicos, fenoles e incluso colesterol, utilizando bromuro de hidrógeno-trifenilfosfina. Al utilizar cloruro de galio (III) con tioles, se pudieron generar distintos *S*-glicósidos.

³⁵ Bernardi, A.; Francesconi, O.; Galan, M. C.; Gammon, D. W.; Gentili, M.; Gomez, A. M.; Komorova, B. S.; Lobo F.; López, J. C.; Lu, D.; Medina S.; Murphy, P. V.; Nativi, C.; Nifantiev, N. E.; Nkambule, C. M.; Orekhova, M. V.; Reolens, S.; Sattin, S.; Sollogoub, M.; Tsvetkov, Y. E. *Carbohydrate Chemistry: Chemical and Biological Approaches*. Ed: Rauter, A. P.; Lindhorst, T. K.; Queneau, Y. **2015**, Vol. 41, 26-27.

³⁶ Lam, S. N.; Gervay-Hague, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4219.

³⁷ (a) Bolitt, V.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5812. (b) Colinas, P. A.; Bravo, R. D. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4509.

³⁸ Sabesan, S.; Neira, S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 5468.

³⁹ Sherry, B. D.; Loy, R. N.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4510.

⁴⁰ (a) Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. B.; Satyanarayana, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7009. (b) Kollar C.; Kneissl, G. *Angew Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, 28, 809 (c) Toshima, K.; Nagai, H.; Ushiki, Y.; Matsumura, S. *Synlett*, **1998**, 1007.

También, el uso de otros glicales y sacáridos con grupos -OH libres, han permitido la síntesis de trisacáridos a través de uniones *O*- y *S*-glicosídicas usando complejos de Re (V) como catalizador. Todas estas reacciones se describen en la **Figura 1.27**.

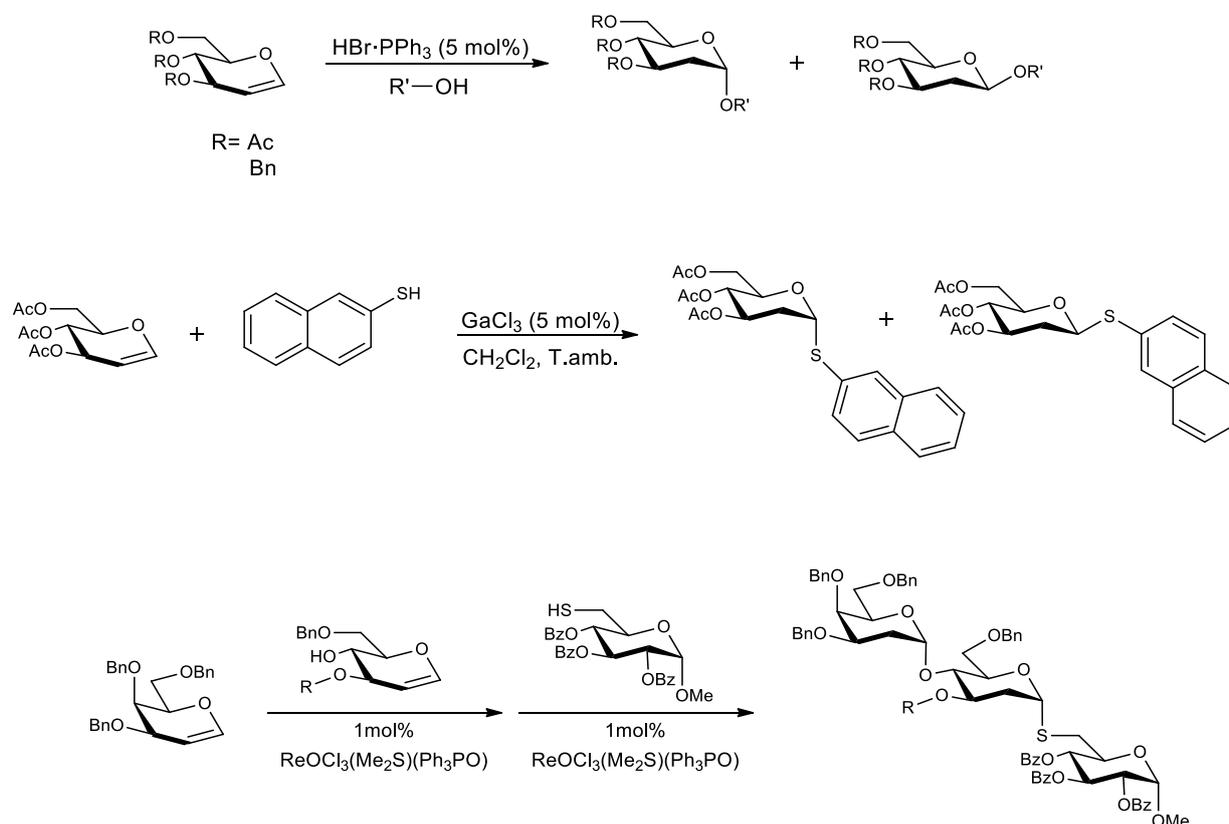


Figura 1.27. Reacciones de adición simple sobre endoglicales a través de catalizadores ácidos. La primera reacción muestra selectividad $\alpha:\beta$ de 9,5:0,5; la segunda reacción $\alpha:\beta$ de 9:1; la tercera reacción presenta la formación de un trisacárido con enlaces.

1.3.3.1.1 Mecanismo de la reacción de reordenamiento de Ferrier

La reacción de Reordenamiento de Ferrier⁴¹, consiste en una sustitución nucleofílica con desplazamiento alílico, utilizando un ácido de Lewis en presencia de un nucleófilo, dando como productos glicósidos 2,3-insaturados. Dependiendo de la naturaleza del nucleófilo, se pueden obtener distintos *O*-, *N*-, *S*- y *C*-glicósidos a través de este método. El mecanismo general de esta reacción (**Figura 1.28**) consiste en la sustracción del grupo saliente en C3 por parte del ácido de Lewis (AL), generando el movimiento del doble enlace de posición 1,2 a 2,3 y formando un carbocatión

⁴¹ Ferrier, R. J.; Overend, W. G.; Ryan, A. E. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3667.

estabilizado por resonancia con el oxígeno piranósico. Este intermediario es atacado por el nucleófilo en el centro anomérico, generando una mezcla de aductos, donde la posición preferida es la pseudoaxial.

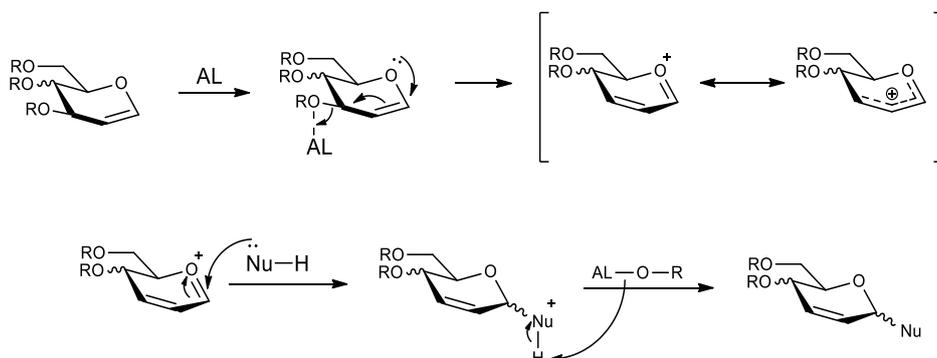


Figura 1.28. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de reordenamiento de Ferrier.

Esta reacción ocurre en los derivados piranósicos de glicales, pero no en los derivados furanósicos, debido a que el carbocatión intermediario formado puede, rápidamente, desprotonar para reestablecer aromaticidad del ciclo furanósico y estabilizarse sin reaccionar con un nucleófilo⁴².

Es de esperarse que la reactividad frente al reordenamiento de Ferrier esté asociada a la conformación de hemisilla que posee el glicol de partida. El doble enlace endocíclico en C1 y C2 del glicol fuerza a que los enlaces O-C1=C2-C3 sean coplanares, mientras que los C4 y C5 se pueden orientar por encima o por debajo de este plano, dando lugar a las conformaciones ⁴H₅ y ⁵H₄ (**Figura 1.29**), las cuales se encuentran en equilibrio termodinámico⁴³. En cuanto a los factores que afectan la estabilidad de las conformaciones de hemisilla en los glicales acetilados, podemos nombrar el efecto anomérico-vinílico (VAE del inglés "Vinylogous-Anomeric Effect"), descrito por Ferrier y Sankey como "efecto alílico"⁴⁴ el cual dicta la orientación pseudoaxial del grupo aciloxi en C3, en el glicol. Este efecto hace que la distancia C3-O aumente al igual que su reactividad. Este fenómeno se explica a través de la hiperconjugación vinílica entre el par libre del oxígeno endocíclico con el orbital σ^* antienlazante del enlace C3-O ($n \rightarrow \pi \rightarrow \sigma^*$) y se presenta en las estructuras como la del 3,4-di-O-acetil-D-xilal⁴⁵ (**Figura 1.30**).

⁴² Gómez, A. M.; Lobo, F.; Uriel, C.; López, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 32, 7221.

⁴³ Nowacki, A.; Walczak, D.; Liberek, B. *Carbohydr. Res.* **2012**, 352, 177.

⁴⁴ Ferrier, R. J.; Sankey, G. H. *J. Chem. Soc.* **1966**, 2345.

⁴⁵ (a) Curran, D. P.; Su, Y. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5002. (b) Katritzky, A. R.; Steel, P. J.; Danisenco, S. N. *Tetrahedron.* **2001**, 57, 3309.

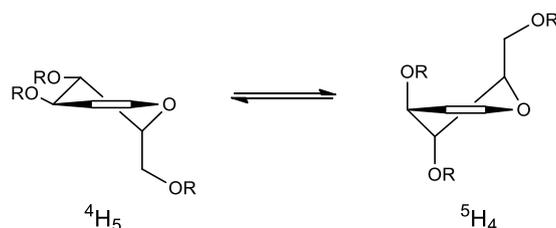


Figura 1.29. Conformaciones de hemisilla de los glicales.

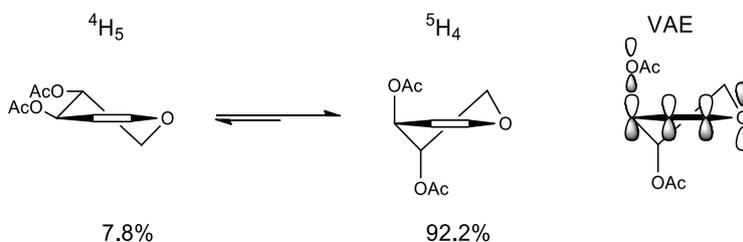


Figura 1.30. Efecto anomérico vinílico (VAE).

Otro efecto que forma parte de la estabilidad de la conformación de hemisilla en glicales acetilados es la interacción 1,3-diaxial. Esta se puede explicar a través de VAE, que desestabiliza la conformación 5H_4 cuando se halla un sustituyente en C5. Este nuevo efecto no muestra preferencia por la orientación pseudo axial del enlace C3-OAc cuando el grupo unido a C5 también presenta orientación psuedo axial, dado que no se producirá repulsión entre los grupos. Además, estas interacciones-1,3 están influenciadas por la orientación de C4 y son mayores cuando C3-OAc y C4-OAc están del mismo lado del plano (por ejemplo, C3-OAc pseudo ecuatorial y C4-OAc pseudo axial)⁴⁶. Este fenómeno se puede visualizar al comparar las proporciones en los confórmeros del 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal (TOAcGal) con 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal (TOAcGlu) en acetona⁴⁷. La primera muestra un desplazamiento hacia la conformación 4H_5 mayor que la segunda, debido a la configuración de C4-OAc (**Figura 1.31**).

⁴⁶ Liberek, B.; Tuwalska, D.; Konitz, A.; Sikorski, A. *Carbohydr. Res.* 2007, 342, 1280.

⁴⁷ (a) Thiem, J.; Ossowski, P. *J. Carbohydr. Chem.* 1984, 3, 287. (b) Rico, M.; Santoro, J. *Org. Magn. Reson.* 1976, 8, 49.

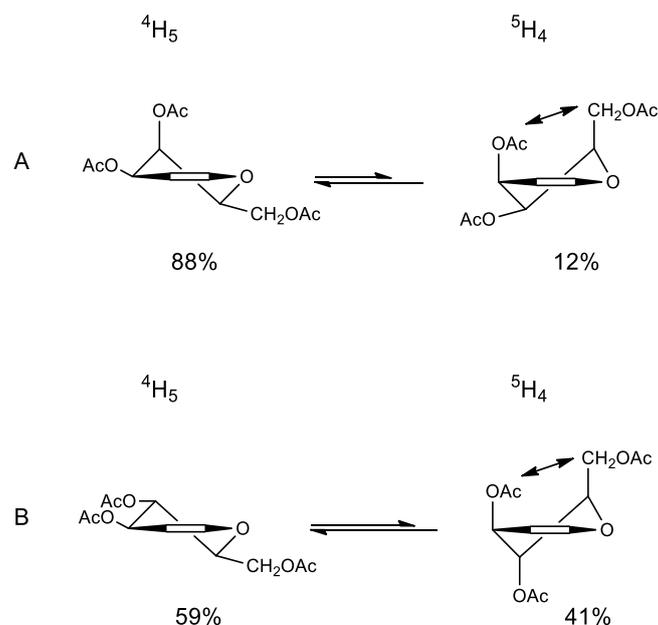


Figura 1.31. Proporción de conformaciones de hemisilla para TOAcGal (A) y TOAcGlu (B), en acetona.

Cabe destacar que la configuración del C4 homoalílico, respecto a su contraparte en C3 en el glicial acetilado, es de importancia en los rendimientos de los reordenamientos de Ferrier entre distinto epímeros en C3. Como es sabido, los *eritro*-derivados provenientes de TOAcGlu presentan mayores rendimientos que sus epímeros *treo*-derivados, provenientes de TOAcGal. Esto tiene relación con la potencial asistencia anquimérica para la salida del grupo en C3, que permite la posterior generación del enlace 2,3-insaturado⁴⁸ (**Figura 1.32**). Sin embargo, no todos los derivados de D-glucal presentan este tipo de asistencia y no es necesariamente requerida para que el reordenamiento de Ferrier ocurra sobre estos sustratos. Entonces, en base a VAE podemos afirmar que los compuestos que presenten orientación pseudoaxial del grupo saliente en C3, serán más reactivos frente al reordenamiento de Ferrier, respecto a sus epímeros en esta misma posición.

⁴⁸ Curran, D. P.; Su, Y. G. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 161.

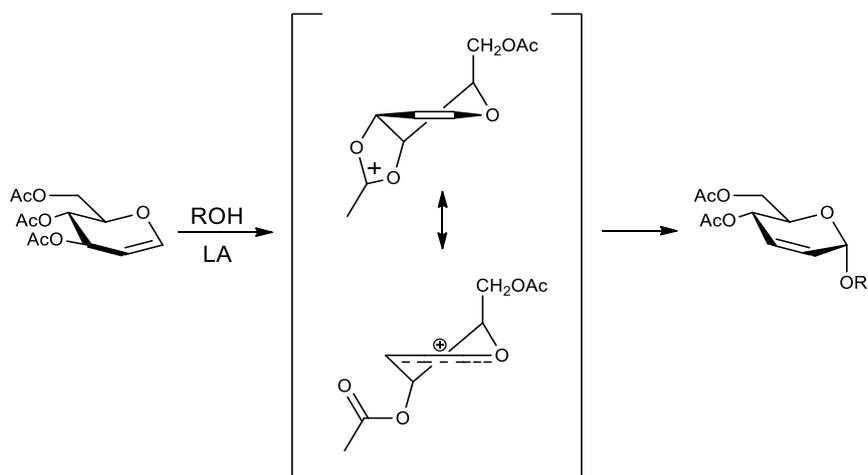


Figura 1.32. Asistencia anquimérica en TOAcGlu.

Debido a que la especie reactiva en esta reacción es el ion oxocarbenio descrito en la **Figura 1.28**, es posible el ataque a C3 y a C1 de la molécula, puesto que ambos son centros electrofílicos capaces de reaccionar con un nucleófilo. La regioselectividad de este ataque puede ser descrita a través del principio HSAB de Pearson (Hard/Soft Acid/Base) propuesto por Zamojski y colaboradores⁴⁹ para la reactividad de glicales. Este principio sostiene que aquellos sitios reactivos que funcionen como ácido de Lewis duro, serán atacados por bases duras, al igual que aquellos sitios que funcionen como ácido blandos, serán atacados por bases blandas. En el caso de los glicales, el ion oxocarbenio formado presenta un sitio ácido duro en C1 mientras que en C3 presenta un sitio ácido blando.

Al utilizar tioles como nucleófilos se observa que la regioquímica depende de las condiciones de reacción. En condiciones normales se obtiene el producto esperado por sustitución en C1 con configuración α (producto cinético) pero es posible forzar el sistema para la generación de los productos por ataque en C3 (producto termodinámico). Por ejemplo, el producto cinético puede isomerizar al producto termodinámico (y alcanzar el equilibrio entre las especies) al mantenerlo en presencia de un ácido de Lewis⁵⁰ por mayores tiempos de reacción o, incluso, puede ocurrir este proceso durante la purificación en columna cromatográfica⁵¹ (**Figura 1.33**). A su vez, los derivados en C3 del TOAcGlu y del TOAcGal se generan con configuración α debido a la manifestación del efecto anomérico vinílico. Los derivados de TOAcGlu llevan a 4,6-di-*O*-acetil-3-tioalquilalales y los de TOAcGal, 4,6-di-*O*-acetil-3-tioalquilgulales.

⁴⁹ Priebe, W.; Zamojski, A. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 287.

⁵⁰ Mukherjee, A.; Jayamaran, N. *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 1569.

⁵¹ Dunkerton, L. V.; Adair, N. K.; Euske, J. M.; Brady, K. T.; Robinson, P. D. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 845.

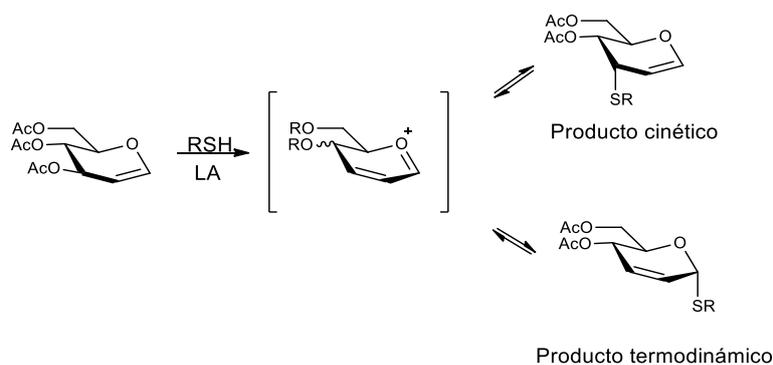


Figura 1.33. Equilibrio entre los productos termodinámicos y cinéticos en el reordenamiento de Ferrier de tioles.

1.3.3.1.2 Promotores de la reacción de reordenamiento de Ferrier

Para el reordenamiento de Ferrier, hay un compendio muy amplio de distintos tipos de promotores que pueden llevar a cabo esta reacción. En los primeros estudios realizados, se ha concluido que el trifluoruro de boro-eterato es una sustancia apropiada para promover esta reacción⁵². Hoy en día, se conoce el uso de varias sustancias, desde ácidos de Brønsted, ácidos de Lewis, ácidos soportados e, incluso, bases. A continuación, se describirán algunos ejemplos de estos casos.

El uso de ácidos de Brønsted como promotores de la reacción data de más de 45 años, habiendo hecho uso de ácido p-toluensulfónico⁵³, ácido tricloroacético⁵⁴ y ácido trifluoroacético⁵⁵. En estos trabajos se utilizaron bases nitrogenadas como nucleófilos, generando 1-*N*-glicósidos-2,3-insaturados. Sin embargo, presentan problemas en cuanto a los rendimientos químicos (**Figura 1.34**) y requieren de gran cantidad de ácido para poder completar la reacción.

⁵² Ferrier, R. J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc.* **1969**, 570.

⁵³ Bolues, W. A.; Robins, A. R. *J. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1252.

⁵⁴ Leutzinger, E. E.; Robins, H. K.; Townsend L. B. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 4475.

⁵⁵ Fuertes, M.; García-Muñoz, G.; Lora-Tamayo, M.; Madroñero, R.; Stud, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 9, 4089.

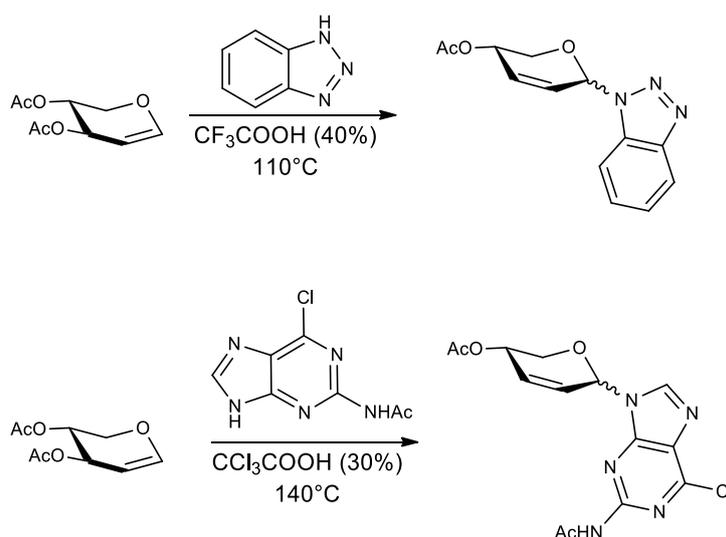


Figura 1.34. Reordenamiento de Ferrier con ácidos de Brønsted.

El uso de ácidos de Lewis comienza con la utilización de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, uno de los promotores principales de esta reacción, que permite la generación de distintos glicósidos. En nuestro centro de investigación, Colinas y colaboradores⁵⁶, lograron la síntesis de *N*-glicosilsulfonamidas a través del uso de este promotor en presencia TOAcGlu y TOAcGal, empleando distintas sulfonamidas como nucleófilos, llevando a cabo una reacción de *aza*-Ferrier. Además, estudiaron esta reacción utilizando ácido perclórico y ácido trifluoroborónico soportados en sílica, obteniendo resultados interesantes (**Figura 1.35**). Isobe y otros⁵⁷, lograron la síntesis de 1-*C*-glicósidos al utilizar $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en presencia de alil-trimetilsilano como nucleófilo (**Figura 1.35**).

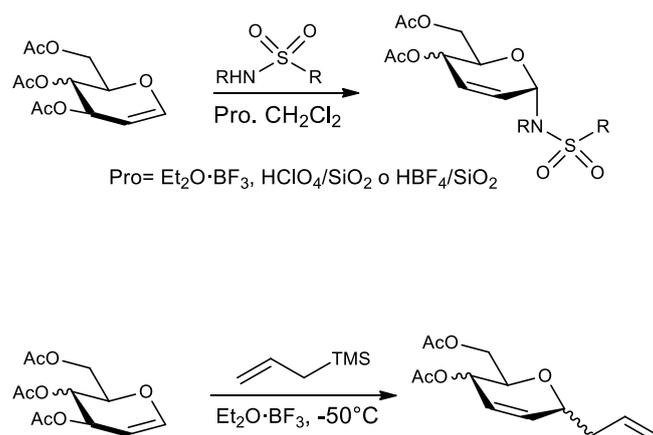


Figura 1.35. Síntesis de *N*-glicosilsulfonamidas y 1-*C*-glicósidos utilizando $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como promotor de la reacción.

⁵⁶ Colinas, P. A.; Bravo, R. D. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2297.

⁵⁷ Ichikawa, Y.; Isobe, M.; Konobe, M.; Goto, T. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 193.

Posteriormente, se inició el uso de sales de metales oxifílicos como ácidos de Lewis, con la expectativa de permitir la reacción de Ferrier. Se reporta el uso de SnCl_4 ⁵⁸, ZrCl_4 ⁵⁹, TiCl_4 ⁶⁰, FeCl_3 ⁶¹, así como también una serie de triflatos como $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ⁶², $\text{Er}(\text{OTf})_3$ ⁶³, $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ ⁶⁴ y $\text{Al}(\text{OTf})_3$ ⁶⁵. Este tipo de catalizadores han permitido resolver algunos problemas asociados a la reactividad de los compuestos, como es el caso del TOAcGal, al presentar una orientación *syn* de los grupos en C3 y C4, lo cual dificulta la reacción al utilizar $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como promotor. Cuando se emplea cloruro áurico como ácido de Lewis⁶⁶ para generar un reordenamiento de Ferrier, se obtienen buenos resultados y alta selectividad α , utilizando distinto tipos de compuestos OH-sustituidos como nucleófilos (**Figura 1.36**).

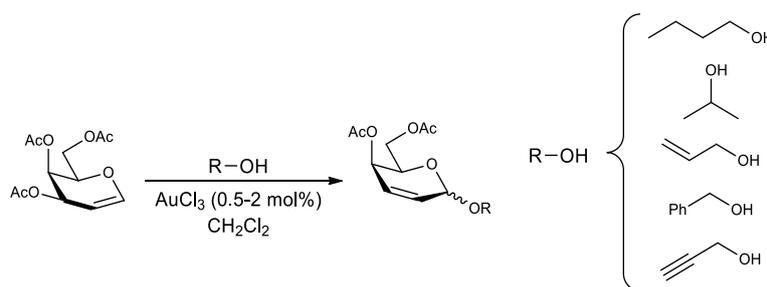


Figura 1.36. Reordenamiento de Ferrier de TOAcGal utilizando cloruro áurico como promotor.

A mediados de los 90, los grupos de investigación de Koreeda y de Bose, utilizaron yodo molecular como promotor del reordenamiento de Ferrier, por ser un ácido de Lewis suave⁶⁷. Se cree que, en este proceso, el catalizador real de la reacción es el HI que se genera *in situ* en el medio de reacción. Así, el grupo de Koreeda, pudo generar distintos derivados de TOAcGlu en presencia de alcoholes y I_2 como promotor, utilizando THF como solvente (**Figura 1.37**). Posteriormente, Reddy y colaboradores⁶⁸, se registran, en 2014, la utilización de yodo molecular como promotor de una reacción de *aza*-Ferrier, utilizando carbamatos y amidas primarias como nucleófilos de la reacción

⁵⁸ Gryniewicz, G.; Priebe, W.; Zamojski A. *Carbohydr. Res.* **1979**, *68*, 33.

⁵⁹ Swamy, N.; Srinivasulu, M.; Reddy, T. S.; Goud, T. V.; Venkateswarlu, Y. *J. Carbohydr. Chem.* **2004**, *23*, 435.

⁶⁰ Nicolau, K. C.; Hwang, C. -K.; Duggan, M. E. *J. Chem. Soc. Commun.* **1986**, 925.

⁶¹ Masson, C.; Soto, J.; Bessodes, M. *Synlett.* **2000**, *9*, 1281.

⁶² Takhi, M.; Abdel-Rahman, A. A. -H.; Schmidt, R. R. *Synlett*, **2001**, *3*, 427.

⁶³ Procopio, A.; Dalpozzo, R.; De Niño, A.; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Oliverio, M.; Russo, B. *Carbohydr Res.* **2007**, *342*, 2125.

⁶⁴ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, J. S. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **2002**, 2390.

⁶⁵ Williams, D. G. B.; Simelane, S. B.; Knife, H. H.; *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5636.

⁶⁶ Balamurugan, R.; Koppolu. S. R.; *Tetrahedron.* **2009**, *65*, 8139.

⁶⁷ (a) Koreeda, M.; Houston, T. A.; Shull, B. K.; Klemke, E.; Tuinman, R. J. *Synlett*, **1995**, *1*, 90. (b) Banik, B. K.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *J. Org. Chem.* **1994**, *54*, 4714. (c) Banik, B. K.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5077.

⁶⁸ Begum, Z.; Kishore, C.; Reddy, V. V.; Reddy, B. V. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6048.

(Figura 1.38). Se obtuvieron productos con alta selectividad α , los cuales podrían ser derivatizados a aminas a través de reacciones de desprotección del grupo amino.

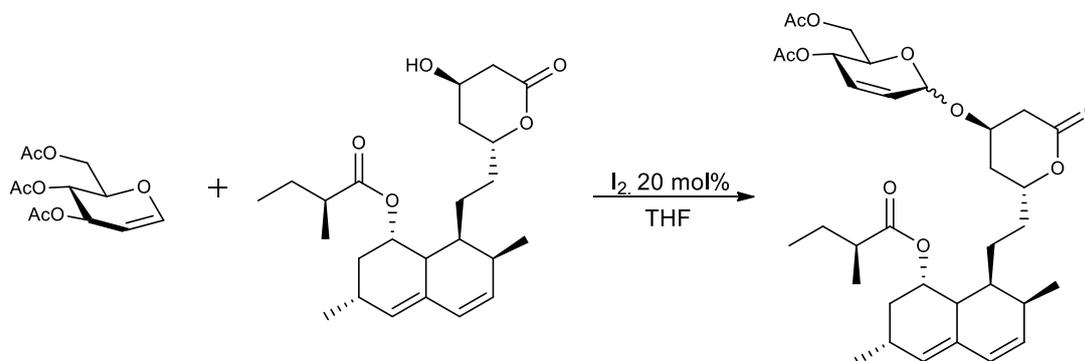


Figura 1.37. Reordenamiento de Ferrier utilizando I_2 como promotor.

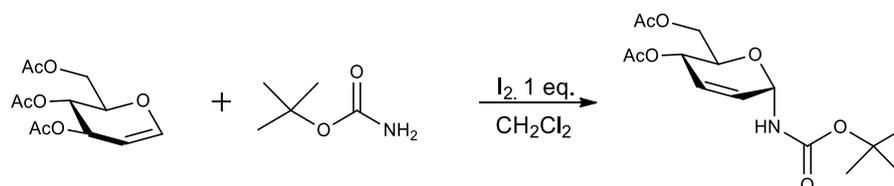


Figura 1.38. Reacción de *aza*-Ferrier utilizando I_2 como promotor.

Cabe destacar que se han podido llevar a cabo reacciones de reordenamiento de Ferrier en 2-nitroglicales con la utilización de catalizadores básicos como DMAP (4-(*N,N*-dimetilamino)-piridina) y PPY (4-pirrolidinopiridina), utilizando alcoholes como nucleófilos. Este experimento fue realizado, por primera vez, por Vankar y colaboradores^{26b} (Figura 1.39). En nuestro grupo de trabajo, se han realizado reacciones del mismo tipo⁶⁹, sintetizando 4,6-di-*O*-acetil-3-*O*-succinimido-2-nitroglucal.

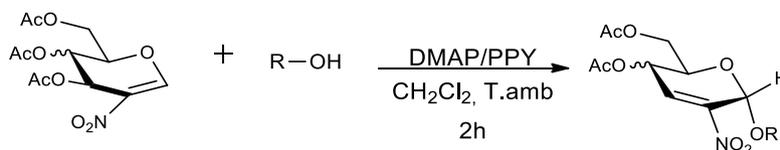


Figura 1.39. Reordenamiento de Ferrier de 2-nitroglicales utilizando DMAP o PPY como promotor.

⁶⁹ Lafuente, L.; Santiago, C. C.; Rojas, A. H.; Piro, O. E.; Echeverría, G. A.; Ponzinibbio, A. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 864.

El mecanismo de reacción de este tipo de reordenamiento de Ferrier no dista mucho del planteado para catálisis ácida. Sin embargo, no presenta la formación del catión oxocarbonio, explicado anteriormente, debido a que la reacción ocurre por un ataque en el carbono anomérico por parte del organocatalizador, con posterior expulsión de éste, luego del ataque del nucleófilo utilizado como aglicona. Debido a la presencia del grupo nitro en la molécula, también existe competencia con la adición simple al doble enlace a causa de la estabilidad del intermediario formado para esta reacción. El esquema de este mecanismo se presenta en la **Figura 1.40**.

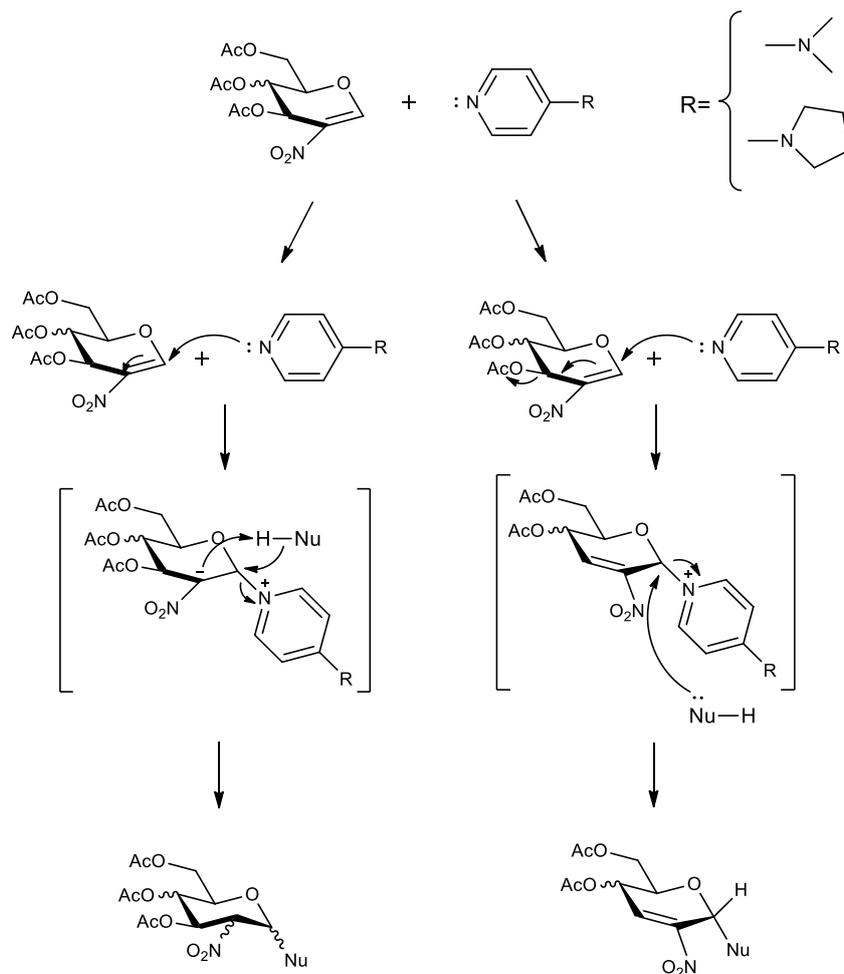


Figura 1.40. Mecanismo de reacción de reordenamiento de Ferrier, utilizando DMAP o PPY.

Hasta la fecha, hay pocos registros del uso de reordenamiento de Ferrier sobre 2-halogenales. En 2010, Werz y colaboradores⁷⁰, realizaron por primera vez esta reacción sobre 2-bromoglucal y 2-bromogalactal peracetilados, en presencia de un dialquilalcohol (**Figura 1.41**). Para optimizar la reacción, probaron el uso de $HClO_4/SiO_2$ y $BF_3 \cdot Et_2O$ como promotores. En paralelo, estudiaron el uso de distintas proporciones de promotor, así como también observaron la influencia de la

⁷⁰ Leibeling, M.; Koester, D. C.; Pawliczek, M.; Schild, S. C.; Werz, D. B. *Nat. Chem. Biol.* **2010**, 6, 1999.

temperatura sobre el rendimiento del sistema. A partir de los resultados obtenidos, concluyeron que el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ era el mejor promotor de la reacción y que esta debía ser llevada a temperatura ambiente durante 12 horas.

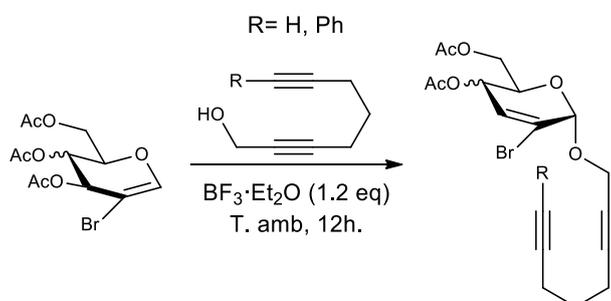


Figura 1.41. Reordenamiento de Ferrier de 2-bromoglicales con di-alquinil-oles.

Para llevar a cabo esta reacción, 1 equivalente de 2-bromoglicol es disuelto, junto con 1 equivalente del diinol, en diclorometano seco. Luego, se agregan 1,2 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y se mantiene la reacción durante la noche, a temperatura ambiente, con agitación. Posteriormente, la reacción es detenida utilizando solución de NaHCO_3 saturada. La fase orgánica es separada de la acuosa y esta es extraída tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos son reunidos y lavados con agua destilada. Este extracto orgánico es secado sobre Na_2SO_4 anhidro y, luego, el solvente se evapora en evaporador rotativo. El residuo es purificado dos veces por cromatografía en columna de sílica gel con mezcla tolueno:acetona como eluyente.

En 2014, Vankar y Dharuman, en su trabajo de síntesis de 2-haloglicales³³, presentaron una serie de productos de Ferrier a partir de los nuevos compuestos sintetizados. Para ampliar la información sobre la reactividad de estos compuestos, realizaron la reacción de reordenamiento de Ferrier sobre 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-yodo-D-glucal (TOAcIGlu) y 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-yodo-D-galactal (TOAcIGal). El sistema de reacción se basó en la técnica anteriormente descrita para los 2-bromoglicales, probando metanol, alcohol alílico y un azúcar con un grupo hidroxil libre como nucleófilos de la reacción (**Figura 1.42**).

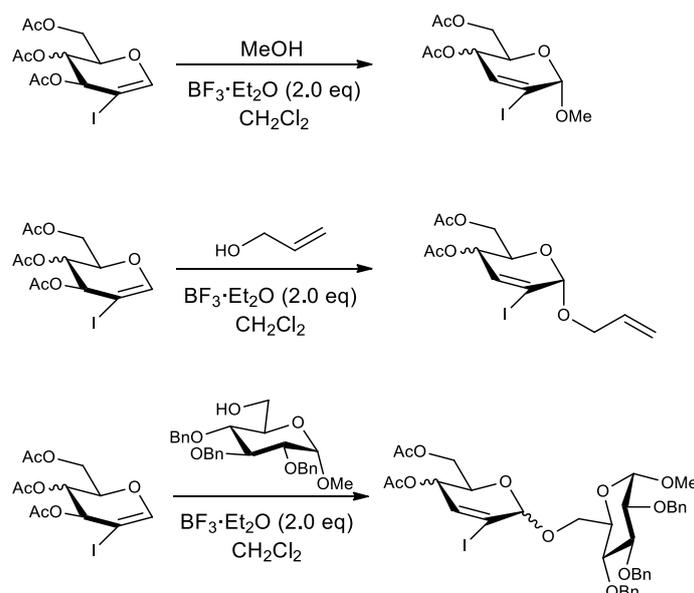


Figura 1.42. Productos de Ferrier obtenidos a partir de 2-yodoglicales acetilados.

Para llevar a cabo esta reacción, 1 equivalente de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-yodo-D-glicial (TOAcIGli) y 1,2 equivalentes del *O*-nucleófilo son disueltos en diclorometano seco, bajo atmósfera de nitrógeno. A esta mezcla, en agitación y a temperatura ambiente, se le agregan 2 equivalentes de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. La reacción se monitorea por CCD y, una vez que concluye, se detiene con el agregado de una solución de NaHCO_3 saturada. La fase acuosa se extrae dos veces con diclorometano. Las fracciones orgánicas se mezclan, se lavan con agua destilada y se secan con Na_2SO_4 anhidro. El solvente se evapora en evaporador rotativo y el residuo se purifica por cromatografía en columna de sílica gel, utilizando mezcla *n*-hexano (Hex):EtOAc como eluyente.

En 2019, Dong y colaboradores realizaron la reacción de reordenamiento de Ferrier sobre 2-halogluciales protegidos, utilizando un nanocatalizador magnético de hierro como promotor de la reacción y diversos *O*-nucleófilos (fenol, monosacáridos, colesterol, mentol, entre otros)⁷¹. A través de esta metodología, se logró ampliar significativamente la biblioteca de *O*-glucósidos 2-halo-2,3-insaturados derivados de 2-halogluciales (**Figura 1.43**).

⁷¹ Dong, Y.; Ding, Z.; Guo, H.; Zhou, L.; Jiang, N.; Chen, H.; Qiu, S.; Xu, X.; Zhang, J. *Synlett*, **2019**, 30, 1419.

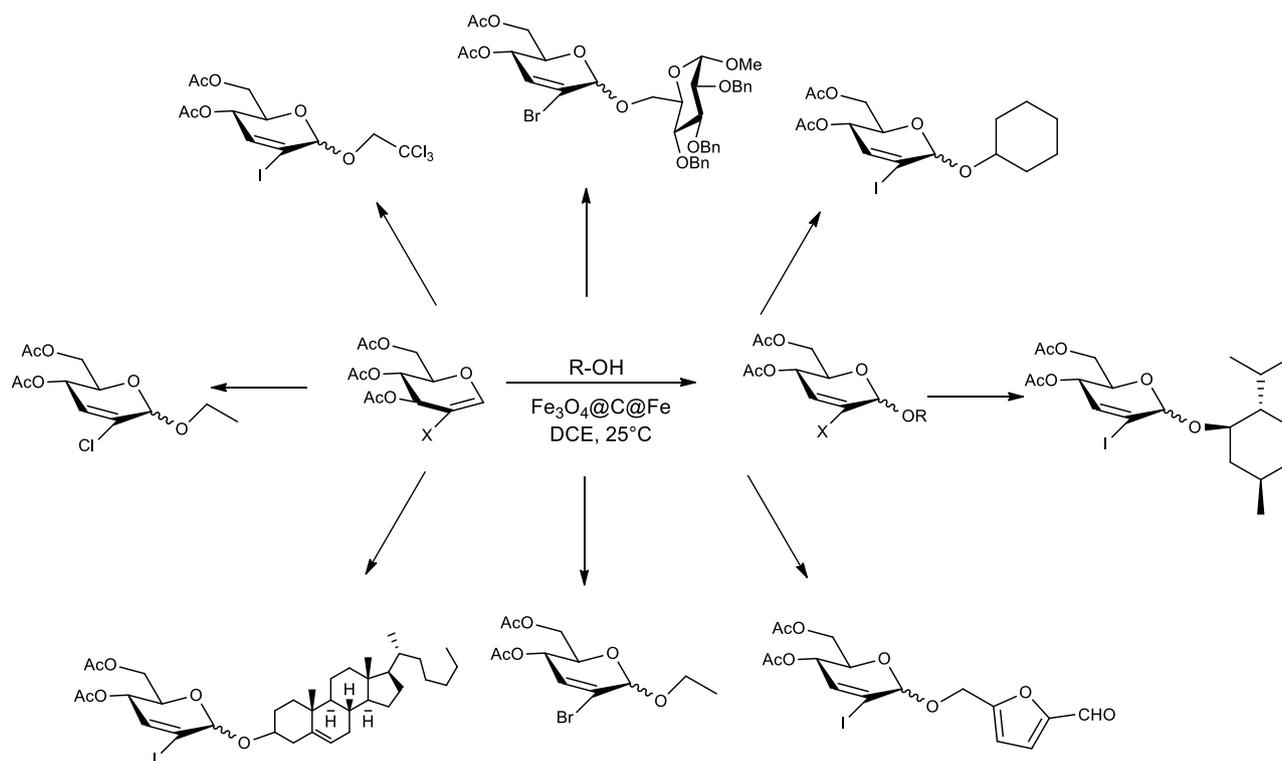


Figura 1.43. Productos de reordenamiento de Ferrier de 2-haloglucales obtenidos por el método de Ding.

Para llevar a cabo esta reacción, 1,0 eq. de 2-haloglucal se disuelve, junto con 1,2 eq. del *O*-nucleófilo, en 1,2-dicloroetano. A esta solución se le agrega el catalizador $\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{C}@\text{Fe}(\text{III})$ y se mantiene con agitación, a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción (monitoreada por CCD), se separa el catalizador con un imán y se evapora el solvente de la mezcla. El producto crudo es purificado por cromatografía en columna.

En el presente trabajo de tesis, ampliaremos la biblioteca de productos de reordenamiento de Ferrier provenientes de 2-yodoglucales, al utilizar distintos alcoholes, tioles y sulfonamidas como nucleófilos, para generar nuevos *O*-, *S*- y *N*-glicósidos.

1.3.3.2 Reacción de acoplamiento de Heck

La reacción de acoplamiento de Heck (o Mizoroki-Heck)⁷², es una reacción que permite la generación de enlaces C-C a través del uso de complejos de paladio con ligandos fosfina (permitiendo la estabilización de Pd(0) como complejos del tipo $\text{Pd}(\text{PR}_3)_2$ o $\text{Pd}(\text{PR}_3)_4$) con un

⁷² (a) Heck, R. F.; Nolley, J. P. Jr. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. (b) Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.

halogenuro de arilo o vinilo y un alqueno terminal. Este método fue descrito por primera vez en 1971, por Mizoroki en una comunicación corta. En ese trabajo, se plantea la arilación de eteno, 1-propeno, estireno y acrilato de metilo, usando yodobenceno como donador de grupo arilo, en presencia de PdCl_2 y acetato de potasio como base para secuestrar el yoduro de hidrógeno generado (**Figura 1.44**). Esta síntesis se basa en trabajos donde se describe la arilación de olefinas al utilizar hidrocarburos aromáticos⁷³ o compuestos de alquilmercurio⁷⁴, con cantidades estequiométricas de sales de Pd(II)

En estas investigaciones se demostró que la reacción se llevaba a cabo tanto con Pd(II) como con Pd(0) y, además, durante el transcurso de la reacción, ocurría la transformación de la forma oxidada a la reducida, manteniendo la capacidad catalítica.

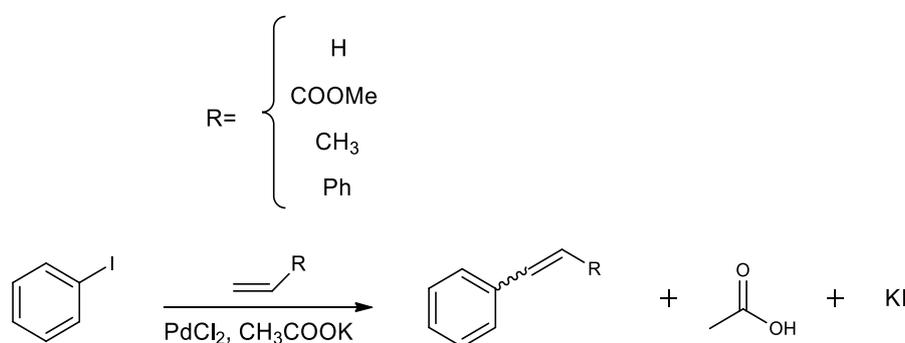


Figura 1.44. Acoplamiento de Mizokori con PdCl_2 de yodobenceno con olefinas.

En 1972, Heck y Nolley, presentaron esta misma reacción, pero con una metodología más eficiente y apta para el trabajo de laboratorio. En principio, plantearon el uso de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ como fuente de paladio, teniendo en cuenta que los complejos del tipo $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, tienen la capacidad de reaccionar con halogenuros orgánicos para dar especies del tipo $(\text{PPh}_3)_2\text{Pd}(\text{X})\text{R}$. En función de esta idea, supusieron que un mecanismo oxidativo similar ocurría durante la reacción, al generarse, *in situ*, Pd(0). La formación de Pd(0) ocurre por reacción con una olefina a partir del acetato de paladio que, al reaccionar con el halogenuro orgánico, forma haluros de Pd(II) solvatados, altamente reactivos. Estos haluros de alquilpaladio reaccionan con las olefinas, generando un aducto que luego se descompone liberando el producto de acoplamiento y un haluro de hidridopaladio. Este último también se descompone regenerando Pd(0) y formando el halogenuro de hidrógeno correspondiente. Debido a que la acumulación de halogenuro de hidrógeno presenta un detrimento para la reacción, Heck y Nolley optaron por el uso de NBu_3 como base para la neutralización.

⁷³ Fujikawa, Y.; Moritani, I.; Danno, S.; Asans, R.; Teranishi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166.

⁷⁴ Heck, R. F. *ibid.* **1969**, *91*, 6709.

A nivel mecanístico, esta reacción consta de 5 pasos⁷⁵: preactivación, adición oxidativa, inserción migratoria, β -eliminación de hidrógeno y eliminación reductiva. En la **Figura 1.45** se muestra un esquema simplificado de este mecanismo.

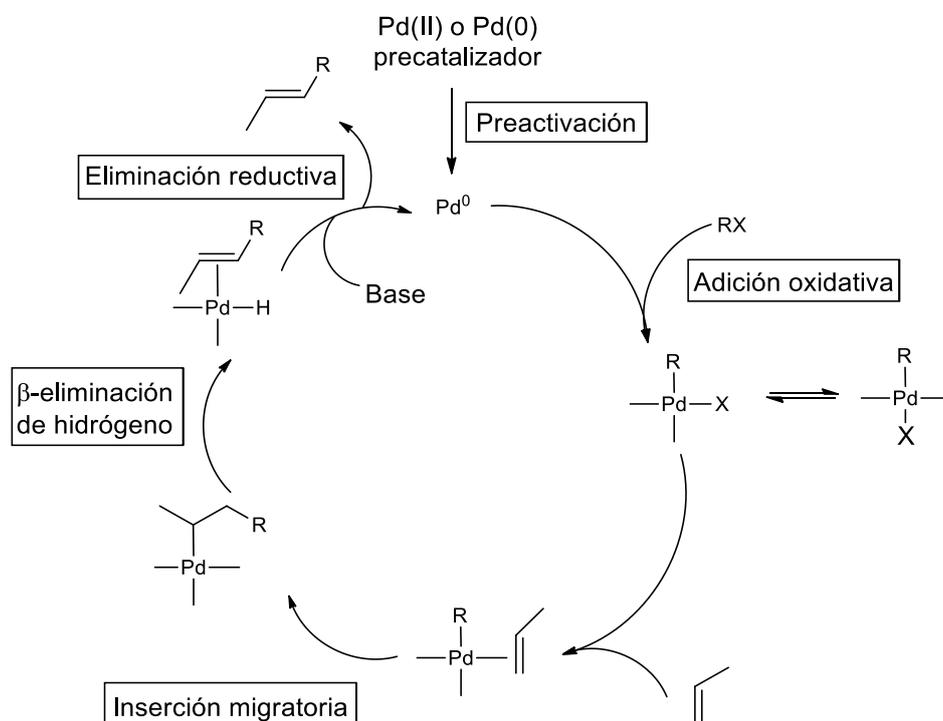


Figura 1.45. Esquema mecanístico de la reacción de acoplamiento de Heck.

Las distintas reacciones de acoplamiento con paladio (como el acoplamiento de Mizoroki-Heck, el acoplamiento de Suzuki⁷⁶, el acoplamiento de Negishi⁷⁷ o el acoplamiento de Sonogashira⁷⁸) se presentan como una potente herramienta para la síntesis de 2-C-glicales a partir de 2-haloglicales.

El primer trabajo que registra el uso de una reacción de acoplamiento para la síntesis de 2-C-glicales a partir de 2-haloglicales, fue realizado por Werz y colaboradores⁷⁹, en el cual utilizan 2-bromoglicales y productos de Ferrier de 2-bromoglicales para la obtención de derivados de cromonas e isocromonas, respectivamente (**Figura 1.46**)

⁷⁵ Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2010**, *100*, 3009.

⁷⁶ Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *36*, 3437.

⁷⁷ King, A. O.; Okukado, N.; Negishi, E. *J. Chem. Soc. Comm.* **1977**, 683.

⁷⁸ Sonogashira, K. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 46.

⁷⁹ Liebling, M.; Koester, D. C.; Pawliczek, M. Kratzert, D.; Dittrich, B.; Werz, D. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 3656.

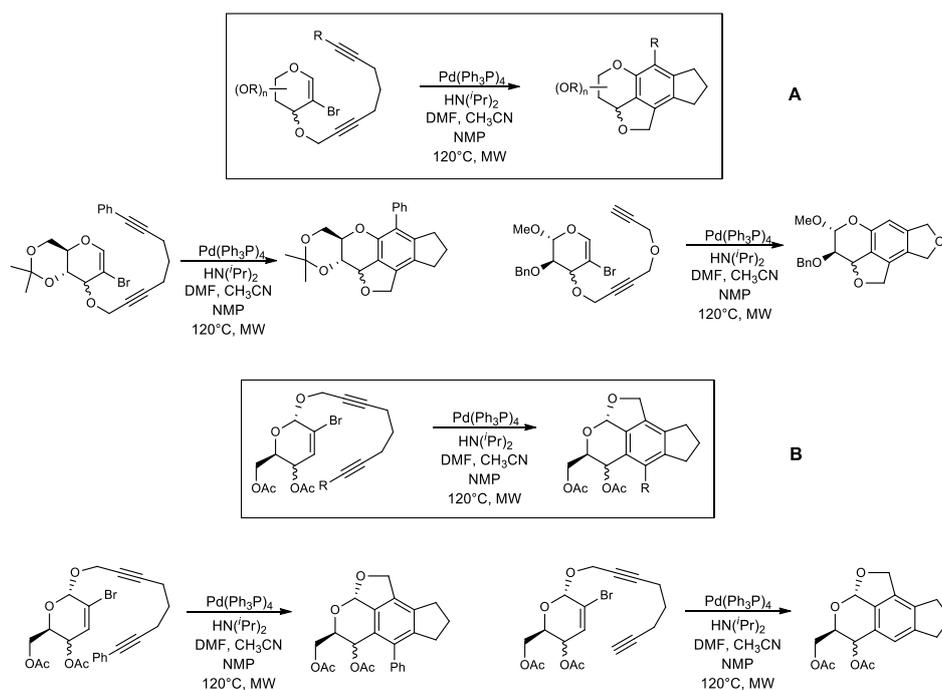


Figura 1.46. Síntesis de cromonas (A) e isocromonas (B) a partir de derivados de 2-bromoglicales protegidos. NMP: *N*-metil-2-pirrolidona.

Para esta síntesis, el bromoglicol alquilado, se disuelve en DMF/ CH_3CN /NMP. Se agrega $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ y diisopropilamina. Esta mezcla se mantiene con agitación en microondas durante 30 minutos a 120°C . Transcurrido este tiempo, la reacción se detiene con el agregado de solución saturada de NaCl. La fase acuosa es extraída tres veces con EtOAc y las fracciones orgánicas se combinan. La mezcla orgánica es lavada con agua y solución saturada de NaCl y secada sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente es eliminado por evaporación rotativa y el residuo es purificado por cromatografía en columna de sílica gel, utilizando mezcla pentano/EtOAc como eluyente.

Posteriormente, la reacción de acoplamiento de Heck fue utilizada por Vankar y Dharuman³³ sobre los productos obtenidos de formación de 2-yodoglicales, así como también sobre los productos de Ferrier (mencionados en el capítulo 1.3.3.1), para conocer la aptitud de estos compuestos en este tipo de procedimientos (**Figura 1.47**).

Para esta reacción, el yodoglicol es disuelto en dimetilformamida (DMF). A esta solución se le agrega $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PPh_3 y el alqueno a acoplar, seguido de la adición de de carbonato de potasio, bajo atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla se mantiene a 90°C y con agitación. Una vez finalizada la reacción (monitoreada por CCD), la mezcla se diluye en agua y es extraída dos veces con EtOAc. Las fracciones orgánicas se combinan y esta nueva mezcla es lavada con agua y salmuera. La solución orgánica se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se evapora el solvente con evaporador rotativo. El residuo

obtenido es purificado por cromatografía en columna con sílica gel, utilizando mezcla Hex:EtOAc como eluyente.

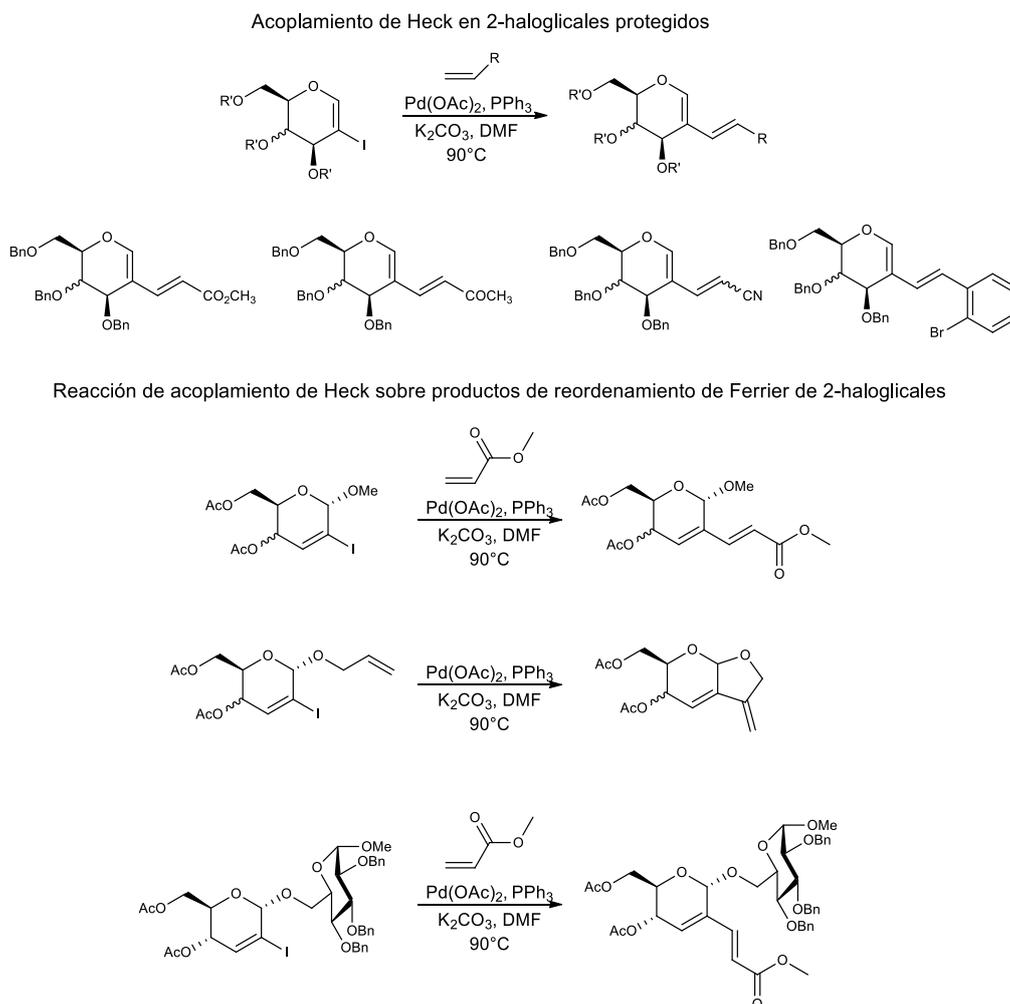


Figura 1.47. Acoplamiento de Heck de 2-yodoglicales y derivados.

En el año 2015, Stefani y colaboradores⁸⁰, presentan un acoplamiento de Sonogashira, libre de cobre y ligandos, para la obtención de 2-C-alkinilglicales, a través del uso de TOAcIGlu como sustrato de la reacción. Los alquinos utilizados presentan distintos sustituyentes: grupos aromáticos bencénicos, nafténicos y heterocíclicos, cicloalcanos y alcoholes propargílicos (**Figura 1.48**).

⁸⁰ Shamim, A.; Vasconcelos, S. N. S.; Ali, B.; Sousa Madureira, L.; Zukerman-Schpector, J. Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5836.

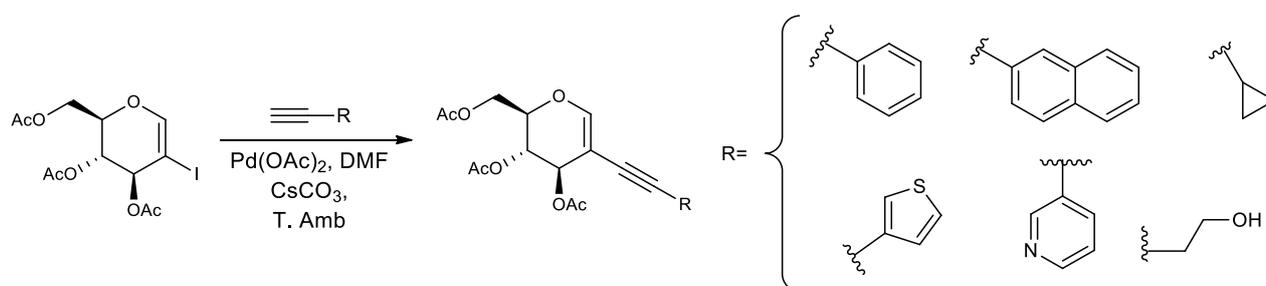


Figura 1.48. Acoplamiento de Sonogashira para la obtención de 2-C-alkinilglicales.

Para llevar a cabo esta reacción, 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal se disuelve en DMF, junto al alquino sustituido, con posterior agregado de 5 mol% de Pd(OAc)₂. A esta mezcla se le agrega CsCO₃ y se mantiene con agitación a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, se agrega solución saturada de hidróxido de amonio a la mezcla y se la extrae con acetato de etilo. La fase orgánica es lavada con agua bidestilada y se seca con sulfato de magnesio anhidro. Se evapora el solvente en vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna, utilizando mezcla Hex:EtOAc como eluyente.

1.4 Hidrogenación catalítica heterogénea

Muchos productos químicos y especialmente los pertenecientes a la química fina, se han obtenido tradicionalmente por medio de síntesis orgánicas utilizando rutas no catalíticas. Sin embargo, desde hace muchos años, la aplicación industrial de métodos catalíticos se ha incrementado debido a su influencia sobre los costos de producción y a la minimización de desechos y productos no deseados.

Los productos pertenecientes a la química fina, especialmente fármacos y agroquímicos, poseen algunas características particulares que deben ser tenidas en cuenta a la hora de diseñar o seleccionar los catalizadores a ser utilizados⁸¹:

- * Manipulación de moléculas complejas que pueden contener varios grupos funcionales, isómeros, etc.
- * Síntesis que involucran varios pasos (entre 5 y más de 10 etapas en fármacos y 3 a 7 en agroquímicos).

⁸¹ Chen, B.; Dingerdissen, U.; Krauter, J. G. E.; Lansink Rotgerink, H. G. J.; Möbus, K.; Ostgard, D. J.; Panter, P.; Riermeier, T. H.; Seebald, S.; Tacke, T.; Trauthwein, H. *Appl. Catal. A: Gen.* **2005**, *208*, 17. Y citas allí mencionadas.

- * Reacciones usualmente en solución, a presiones y temperaturas bajas o medias.
- * Producción a escala relativamente pequeña (1 a 1000 t/año en fármacos y 500 a 10000 t/año para agroquímicos).
- * Altos requerimientos de pureza (por ejemplo, para productos farmacéuticos se requiere generalmente >99% de pureza con <10 ppm de residuos metálicos y un exceso enantiomérico >98%).

La utilización de catalizadores puede influir en el proceso de producción de químicos finos de distintas formas:

1- Permitiendo realizar transformaciones que no son posibles sin el uso de catalizadores (hidrogenación de anillos aromáticos, hidroformilación de olefinas, carbonización de haluros de alquilo, etc).

2- Facilitando altas quimio- y/o enantioselectividades (hidrogenación de compuestos carbonílicos insaturados, hidrogenación de cetonas aromáticas proquirales, etc).

3- Posibilitando la combinación de varias transformaciones en un solo paso (alquilación reductiva de aminas con compuestos carbonílicos, hidrogenación-acilación de nitroarenos a acilanilinas, etc.).

4- Permitiendo reemplazar reactivos tóxicos o problemáticos (uso de H_2O_2 u O_2 en lugar de óxidos metálicos o perácidos, uso de H_2 en lugar de hidruros metálicos, etc.).

De este modo, una de las propiedades más importante que deben poseer los catalizadores a ser utilizados en la obtención de productos químicos finos, además de la actividad, es la selectividad. La síntesis de un gran número de productos farmacéuticos, de fragancias y sabores y agroquímicos involucra reacciones de hidrogenación selectiva (quimio-, regio-, estereo- y/o enantioselectivas) en alguna etapa de su producción.

Muchos compuestos naturales, como los hidratos de carbono y sus derivados, presentan una complejidad estructural propia relacionada a los diversos grupos funcionales que los constituyen. Las reacciones de hidrogenación catalítica son fundamentales en la construcción de nuevos derivados sintéticos. Tal como se ha mencionado, debido a la elevada pureza requerida en la mayor parte de los productos de la industria farmacéutica, es creciente la demanda de procesos altamente selectivos. Así, en este trabajo de tesis nos propusimos explorar diferentes sistemas catalíticos heterogéneos potencialmente activos y selectivos en reacciones de hidrogenación de 1-O-arilglicósidos, 2-yodoglicales y sus derivados.

Como bien es conocido el mecanismo de reacción para una hidrogenación catalítica heterogénea consta de, al menos, 5 pasos⁸² (**Figura 1.49**):

- * Difusión de los reactivos a la superficie del catalizador.
- * Adsorción de los reactivos sobre el catalizador. Esta adsorción puede ser o no disociativa.
- * Difusión superficial de reactivos.
- * Reacción superficial.
- * Desorción de los productos y difusión hacia afuera del catalizador.

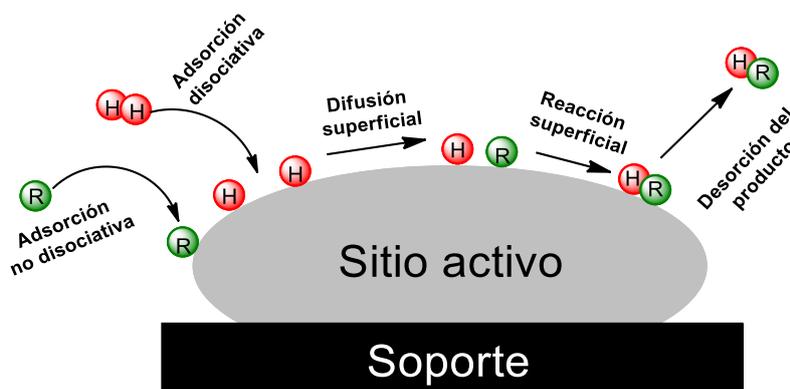


Figura 1.49. Esquema del mecanismo de reacción de una hidrogenación catalítica heterogénea. R es una molécula del reactivo a hidrogenar y H, un átomo de hidrógeno.

De lo expuesto se desprende que, la selectividad de un catalizador heterogéneo se ve afectada tanto por la estructura molecular del sustrato que se desea hidrogenar (fundamentalmente efectos estéricos y electrónicos producidos por sustituyentes) como por las características del catalizador (naturaleza de la fase activa, características del soporte, efectos geométricos o electrónicos provocados por la adición de alguna sustancia que modifique la fase activa, etc.).

Los catalizadores heterogéneos más utilizados en reacciones de hidrogenación suelen ser metales u óxidos, frecuentemente dispersos sobre un soporte inerte que permite que la fase activa pueda estar altamente distribuida sobre la superficie del sólido. A su vez, los metales activos para la

⁸² Ertl, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 1219.

reacción de hidrogenación pueden estar modificados con la adición de un segundo metal, un compuesto organometálico, entre otros. Esta modificación de los sitios activos puede conducir a sistemas más activos y/o selectivos.

1.4.1 Hidrogenación catalítica quimioselectiva

En el campo de la química fina, como fue mencionado anteriormente, se suelen encontrar pasos de síntesis que involucren reacciones de hidrogenación catalítica. En general, no suelen hallarse grandes complicaciones en la hidrogenación de compuestos monofuncionales, al igual que en el caso de compuestos polifuncionales con grupos de reactividad marcadamente diferente. Sin embargo, existe un desafío cuando se desea hidrogenar, selectivamente, un compuesto que posee más de un grupo funcional con reactividad similar o cuando el grupo que se desea reducir es el menos factible termodinámicamente. Podemos mencionar, como ejemplo, la hidrogenación de aldehídos o cetonas insaturadas, donde la reducción del doble enlace C=C está favorecida termodinámicamente, frente a la del grupo C=O⁸³, siendo los alcoholes insaturados, frecuentemente, los productos buscados. También puede mencionarse la reducción de grupos aldehído unidos a anillos aromáticos, donde el grupo C=O tiende a reducirse llevando a la generación de hidrogenólisis de los compuestos, perdiendo la funcionalidad del átomo de oxígeno⁸⁴ y la hidrogenólisis de nitroencil éteres, que llevan a la generación de bencilaminas⁸⁵ (**Figura 1.50**). Estos ejemplos ponen de manifiesto la importancia del diseño, desarrollo y preparación de catalizadores que puedan responder a las demandas de selectividad que conduzcan a los productos buscados.

⁸³ Merlo, A. B.; Vetere, V.; Casella, M. L. *Curr. Catal.* **2014**, *3*, 244.

⁸⁴ Liu, C.; Bao, H.; Wang, D.; Wang, X.; Li, Y.; Hu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6460.

⁸⁵ Chen, W.; Bao, H.; Wang, D.; Wang, X.; Li, Y.; Hu, Y. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 9240.

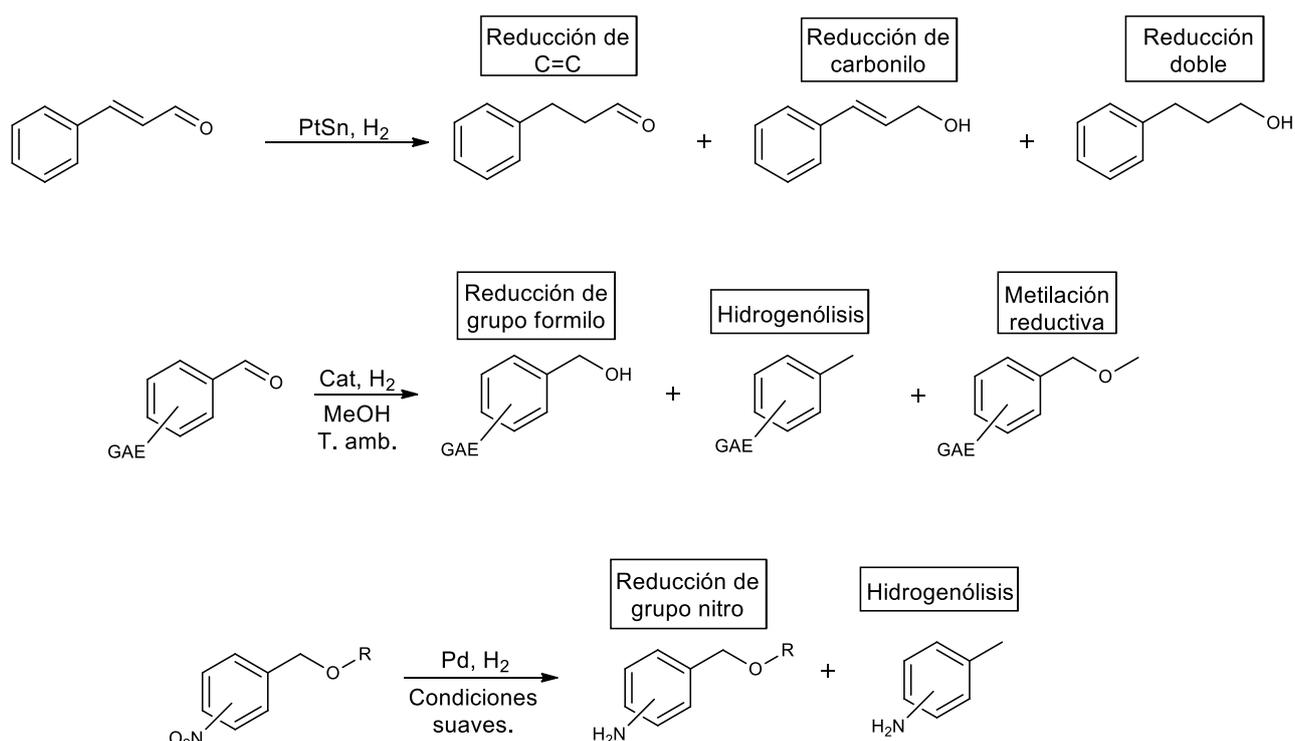


Figura 1.50. Productos de reducción sobre cinamaldehído, benzaldehídos sustituidos y nitrobenzil éteres. GAE: Grupo atractor de electrones.

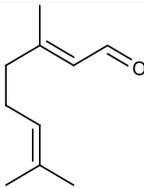
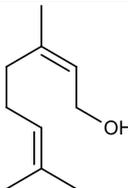
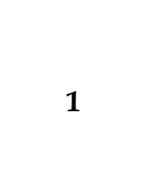
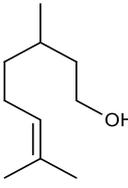
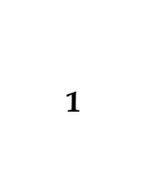
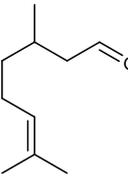
Como ya se ha mencionado, la selectividad de un catalizador heterogéneo depende de la estructura del sustrato a hidrogenar (teniendo en cuenta efectos estéricos y electrónicos), así como también el metal utilizado, la estructura del sitio activo, el efecto del soporte y la adición de algún modificador al metal activo. Optimizando estas variables, podemos diseñar catalizadores para hidrogenar selectivamente ciertos grupos funcionales de las moléculas de los sustratos. A continuación, se describirá, brevemente, la influencia de los parámetros enunciados, tomando como referencia la reacción de hidrogenación de aldehídos o cetonas α,β -insaturadas.

1.4.1.1 Propiedades del metal activo

Convencionalmente, los catalizadores monometálicos más utilizados para la hidrogenación de compuestos α,β -insaturados contienen elementos de transición pertenecientes al grupo 10, tales como Ni, Pd o Pt. También han sido utilizados catalizadores a base de Ir, Os, Ru, Rh y Co. La actividad de los sistemas catalíticos dependerá de la capacidad que posean los sitios activos metálicos para disociar las moléculas de hidrógeno, y de la habilidad para activar el enlace C=C y/o

C=O del sustrato⁸⁶. Se ha reportado que existe cierta correlación entre el ancho de las bandas *d* del metal y la selectividad en la hidrogenación de aldehídos α,β -insaturados. La interacción repulsiva del metal con los enlaces C=C se incrementa cuando éste exhibe un ancho de banda *d* mayor y así, la quimisorción del C=C disminuye, favoreciendo la hidrogenación de C=O. Por ejemplo, el ancho de banda *d* aumenta en el orden Pd < Pt < Ir \approx Os⁸⁷, esperando que, para catalizadores y condiciones similares, los sistemas a base de Ir u Os sean los más selectivos. A su vez, metales con orbitales *d* completamente ocupados, presentan una capacidad catalítica relativamente baja, como es el caso de Ag⁸⁸, Cu⁸⁹ y Au⁹⁰. En el caso de la hidrogenación de citral, se han encontrados buenas selectividades hacia el producto buscado, al utilizar catalizadores monometálicos soportados⁸⁷ (**Tabla 1.1**). Este tipo de sistemas han sido menos efectivos en la hidrogenación de la acroleína⁹¹ y crotonaldehído⁹².

Tabla 1.1. Selectividad en la hidrogenación de citral con distintos catalizadores monometálicos soportados.

Reactivo	Producto	Catalizador	Selectividad (%)	Conversión (%)
 (1)		Ru/C	39	70
		Pt/SiO ₂	76	30
		Os/SiO ₂	100	5
		Ir/SiO ₂	60	8
 1		Ni/Al ₂ O ₃	94	100
 1		Pd/Fibra polimérica	85	40
		Pd/SiO ₂	69	5
		Rh/SiO ₂	74	5

⁸⁶ Mäki-Areval, P.; Hájek, J.; Salmi, T.; Murzin, D.Yu. *Appl. Catal. A: Gen.* **2005**, *292*, 1 y citas allí mencionadas.

⁸⁷ Ryndin, Y. A.; Santini, C. C.; Prat, D.; Basset, J. M. *J. Catal.* **2000**, *190*, 364.

⁸⁸ Chambers, A.; Jackson, S. D.; Stirling, D.; Webb, G. *J. Catal.* **1997**, *168*, 301.

⁸⁹ Claus, P.; Hofmeister, H. *J. Phys. Chem. B.* **1999**, *103*, 2766.

⁹⁰ Milone, C.; Ingoglia, R.; Tropeano, M. L.; Neri, G.; Galvagno, S. *Chem. Commun.* **2003**, 868.

⁹¹ Hoang-Van, C.; Zegaoui, O. *Appl. Catal. A.* **1997**, *164*, 91.

⁹² Aguirre, C.; Reyes, P.; Oportus, M.; Melián-Cabrera, I.; Fierro, J. L. G. *Appl. Catal. A.* **2002**, *233*, 183.

Como se puede ver en la **Tabla 1.1**, el Ru y Pt generan una hidrogenación preferencial del grupo carbonilo, con isomerización a la configuración Z de la olefina obtenida. Para el caso de Os e Ir, se observa, únicamente, la hidrogenación del grupo carbonilo. Por otro lado, Pd y Rh, muestran la hidrogenación del doble enlace conjugado al grupo carbonilo. Y, finalmente, Ni conduce a la hidrogenación tanto del grupo carbonilo como del doble enlace C=C conjugado, siendo ésta la hidrogenación menos selectiva. Sin embargo, no pueden descartarse los efectos de la naturaleza del soporte y las otras características de la fase activa (carga metálica, modo de impregnación del metal sobre el sólido, interacción con el soporte, tamaño de las partículas metálicas, dispersión de la fase activa, etc.) sobre los resultados encontrados.

1.4.1.2 Efecto del soporte

La función principal del soporte es poder dispersar el metal sobre la superficie de este, permitiendo que haya una mayor área superficial y un aumento en la cantidad de sitios activos expuestos. A su vez, puede afectar la selectividad de un sistema catalítico, ya sea por restricciones estéricas por la estructura del propio soporte, así como también por cuestiones electrónicas y estereoelectrónicas asociadas a la naturaleza química del mismo y su interacción con el metal activo. En líneas generales, los soportes más utilizados en reacciones de hidrogenación son óxidos ácidos o básicos (SiO_2 , Al_2O_3 o MgO)⁹³ y distintas formas de carbón (activado, grafito, diamante, entre otros)⁹⁴. También se ha registrado el uso de zeolitas, materiales mesoporosos y arcillas como soportes para la hidrogenación catalítica heterogénea⁹⁵. En la **Tabla 1.2** se muestran los resultados obtenidos por Pinna y otros⁹⁶ en la hidrogenación de benzaldehído al utilizar Pd sobre carbono, sílica y alúmina tratada a 500 y 800 °C.

⁹³ (a) Alexeev, O. S.; Graham, G. W.; Shelef, M.; Gates, B. C. *J. Catal.* **2000**, *190*, 157. (b) Rodrigues, E. L.; Bueno, J. M. C. *Appl. Catal. A.* **2004**, *257*, 201. (c) Recchia, S.; Rossi, C.; Poli, N.; Fusi A.; Sordelli, L.; Psaro, R. *J. Catal.* **1999**, *184*, 1.

⁹⁴ (a) Aumo, J.; Lilja J.; Mäki-Arvela, P.; Salmi, T.; Sundell, M.; Vainio, H.; Murzin, D.Yu. *Catal. Lett.* **2002**, *84*, 219. (b) Koo-amompattana, W.; Winterbottom, J. M.; *Catal. Today.* **2001**, *66*, 77. (c) Dandekar, A.; Baker, R. T. K.; Vannice M. A. *J. Catal.* **1999**, *184*, 421.

⁹⁵ (a) Melendez, R.; Alaracón, A.; Del Angel, G.; Gómez, R. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2000**, *70*, 113. (b) Chatterjee, M.; Ikushima, Y.; Zhao, F. -Y. *Catal. Lett.* **2002**, *82*, 141. (c) Szöllösi, G.; Török, B.; Baranyi, L.; Bartók, M. *J. Catal.* **1998**, *179*, 619.

⁹⁶ Pinna, F.; Menegazzo, F.; Signoretto, M.; Canton, P. Fagherazzi, G.; Pernicone, N. *Appl. Catal. A. Gen.* **2001**, *219*, 195.

Tabla 1.2. Velocidades de reacción y selectividad hacia la formación de alcohol bencílico con catalizadores de Pd sobre distintos soportes.

Catalizador	Hidrogenación de	Hidrogenación de alcohol	Selectividad a alcohol bencílico (%) ^b
	Benzaldehído $k \times 10^3(\text{mol}/\text{sg}_{\text{Pd}})$	bencílico ^a $k \times 10^3(\text{mol}/\text{sg}_{\text{Pd}})$	
Pd/C	0.88	0.57	83
Pd/Al ₂ O ₃ 500 °C	0.37	-	100
Pd/Al ₂ O ₃ 800 °C	0.48	0.02	96
Pd/SiO ₂	0.36	0.01	98

^a Se considera la reacción de hidrogenólisis de alcohol bencílico.

Como se observa en la **Tabla 1.2**, el uso de paladio sobre carbono resulta la reacción menos selectiva, dado que promueve la hidrogenólisis del alcohol bencílico. Por otro lado, para el caso de la alúmina tratada a 800 °C y la sílica, se alcanza una selectividad menor debido a que favorece la hidrogenación de alcohol bencílico, pero con una velocidad relativamente baja. Para la alúmina tratada a 500 °C no se observa hidrogenólisis del alcohol formado.

1.4.1.3 Características de la superficie metálica

La actividad y selectividad de los catalizadores utilizados en reacciones de hidrogenación de compuestos α,β -insaturados puede estar también influenciada por el tamaño de las partículas metálicas, la forma de éstas, la naturaleza de los planos cristalinos expuestos del metal activo, la dispersión de la fase metálica, entre otras. Este efecto, denominado sensibilidad a la estructura, ha sido ampliamente estudiado en varias reacciones de hidrogenación selectiva⁹⁷.

Para el caso del 3-metilcrotonaldehído, al ser hidrogenado sobre Pt(111), a 353 K, se observó la formación del alcohol insaturado, a bajas conversiones⁹⁸. Por otro lado, al conducir esta hidrogenación sobre Pt(110), los productos principales fueron el alcohol y el aldehído saturado⁹⁹. Esta sensibilidad a la estructura puede explicarse a través de efectos geométricos. Por un lado, la estructura compacta de la superficie de Pt(111) genera un impedimento estérico para el

⁹⁷ Gallezot, P.; Richard, D. *Catal. Rev. Sci. Eng.* **1998**, *40*, 81 y citas allí mencionadas.

⁹⁸ Birchem, T.; Pradier, C. M.; Berthier, Y.; Cordier, G. *J. Catal.* **1994**, *146*, 503.

⁹⁹ Birchem, T.; Pradier, C. M.; Berthier, Y.; Cordier, G. *Catal. Lett.* **1994**, *29*, 371.

acomodamiento de los grupos metilo y, así, para la adsorción del doble enlace C=C; por lo tanto, la molécula se activa por una adsorción preferencial del enlace C=O. Por otro lado, la estructura corrugada de Pt(110), elimina el impedimento estérico y permite la activación de todo el sistema conjugado, seguido de una hidrogenación 1,4, que lleva a la generación del aldehído insaturado.

El cinamaldehído ha sido objeto de estudio de la reacción de hidrogenación sobre superficies metálicas planas. Los datos de selectividad para Pt y Rh, hacia el alcohol cinámico, muestran que esta aumenta, a medida que lo hace el tamaño de partícula⁹⁷; Por ejemplo, a 50% de conversión, la selectividad aumenta de 55 a 60% para catalizadores Pt/carbón activado cuando el tamaño de partícula se incrementa de 1,3 y 8,0 nm, respectivamente. Esto puede explicarse a través del modo de adsorción de las moléculas de cinamaldehído sobre la superficie metálica. Debido a una repulsión entre el anillo aromático del cinamaldehído y la superficie metálica, este no puede adsorberse en forma paralela a una superficie plana, favoreciendo la hidrogenación del enlace C=O. Cálculos teóricos muestran que la adsorción de los grupos fenilos sobre una superficie metálica debe yacer a una distancia que exceda los 0,3 nm, debido a la existencia de una barrera energética que no permite este proceso a distancias menores¹⁰⁰. Esta barrera impide que el enlace C=C se acerque a la superficie metálica como lo hace el enlace C=O, el cual es hidrogenado preferentemente. Este efecto no opera en partículas pequeñas, donde ambos enlaces pueden alcanzar la superficie e hidrogenarse (**Figura 1.51**). Cabe destacar que, en este caso, la mejora en la selectividad no se da por una mayor activación del enlace C=O sino por la menor probabilidad de activación del enlace C=C.

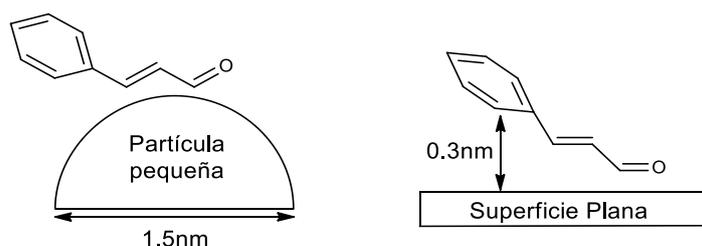


Figura 1.51. Modos de adsorción de cinamaldehído en sobre partículas metálicas de distinto tamaño⁹⁷.

1.4.1.4 Adición de modificadores o promotores

La actividad y selectividad de un sistema catalítico puede ser variada o cambiada a través del agregado de modificadores sobre el catalizador o en la mezcla de reacción⁹⁹. Una de las formas

¹⁰⁰ Minot, C.; Gallezot, P. *J. Catal*, **1990**, *123*, 341.

de llevar a cabo esta metodología es a través del diseño de catalizadores bimetalicos u organobimetalicos. Los catalizadores bimetalicos constan de un metal base, generalmente de los grupos 8, 9, 10 u 11 modificado con un metal más electropositivo. Este segundo metal, puede encontrarse en la forma de adátomo, como una aleación con el elemento base, en estado iónico o parcialmente oxidado¹⁰¹. Para el caso de compuestos α,β -insaturados, la presencia de un metal más electropositivo permite la polarización del enlace carbonilo que, al actuar como base de Brønsted, promueve su adsorción sobre la superficie bimetalica. A su vez, los efectos geométricos como el cambio en la dispersión de metal activo, la “decoración” de la superficie del elemento base por el segundo metal y la presencia de fragmentos orgánicos sobre el metal principal o en sus proximidades, tienen influencia en la selectividad de estos sistemas¹⁰². Es importante remarcar que todos estos efectos coexisten en este tipo de catalizadores a la hora de determinar la preferencia en la generación de los distintos productos.

Para interpretar el efecto de la presencia de un segundo metal, asociados a la hidrogenación de aldehídos o cetonas α,β -insaturadas, se han propuesto dos mecanismos:

- * El metal electropositivo funciona como ligando dador de electrones, incrementando la densidad electrónica en el metal de base, disminuyendo la energía de interacción del enlace C=C del sustrato y favoreciendo la hidrogenación del grupo C=O, respecto a la porción olefínica. Esto fue estudiado por Delbecq y Sautet¹⁰³ a través de cálculos teóricos sobre la superficie de Pt₈₀Fe₂₀(111), donde los átomos de Fe estaban presentes en la segunda capa de partículas. Los cálculos mostraron que el metal promotor electropositivo actúa como un ligando dador de electrones que aumenta la densidad electrónica sobre Pt. Este proceso de transferencia electrónica desde el Fe al Pt también se puede evidenciar por espectroscopía de rayos X (XANES, X-ray Absorption Near Edge Structure)¹⁰⁴.
- * Los metales electropositivos o las especies metálicas oxidadas que se encuentran en la superficie del metal de base actúan como electrófilos o ácidos de Lewis, que permiten la adsorción del enlace C=O, a través de los pares libres del átomo de oxígeno (**Figura 1.52**). Este mecanismo se conoce como “activación electrofílica del

¹⁰¹ (a) Santori, G. F.; Casella, M. L.; Ferretti, O. A. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *186*, 223. (b) Liberková, K.; Touroude R.; *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *180*, 221. (c) Marchi, A. J.; Gordo, D. A.; Trasarti, A. F.; Apesguía C. R. *Appl. Catal. A.* **2003**, *249*, 53. (d) Reyes, P.; Rodríguez C.; Pecchi, G.; Fierro, J. L. G. *Catal. Lett.* **2000**, *69*, 27.

¹⁰² (a) Reyes, P.; Pecchi, G. Fierro, J. L. G. *Langmuir* **2000**, *17*, 52. (b) Reyes, P.; Aguirre, M. C.; Fierro, J. L. G.; Santori, G.; Ferreti, O. *J. Mol. Catal. A. Chem.* **2002**, *184*, 431. (c) Mäki-Arvela, P.; Tiainen, L. -P.; Lindblad, M.; Demirhan, K.; Kumar, N.; Sjöholm, R.; Ollonqvist, T.; Väyrynen, J.; Salmi, T.; Murzi, D. Yu. *Appl. Catal. A.* **2003**, *241*, 271.

¹⁰³ Delbecq, F.; Sautet, P. *J. Catal.* **1996**, *165*, 152.

¹⁰⁴ Moraweck, B.; Bondot, P.; Goupil, D.; Fouilloux, P.; Renouprez, A. J. *J. Phys.* **1987**, *48*, 297.

enlace C=O'' y es el más utilizado para explicar el efecto promotor de especies electropositivas.

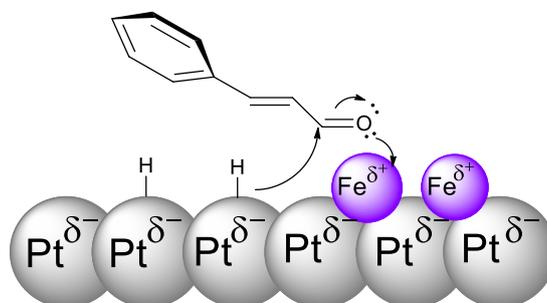


Figura 1.52. Esquema de adsorción de enlace C=O de un compuesto α,β -insaturadas en el catalizador PtFe.

Se han utilizado catalizadores bimetálicos en un amplísimo espectro respecto a la clase de metales base y modificadores utilizados. Se pueden nombrar RuCr/SiO₂, RuSn/TiO₂, RuSn/SiO₂, RuCe/C, RhSn/SiO₂, RhGe/Al₂O₃, RhMo/SiO₂, CoZn/SiO₂, PdCu/SiO₂, PdSn/SiO₂, NiCu/SiO₂, PtSn/C, PtSn/SiO₂, al igual que algunos catalizadores bimetálicos derivados de Ag, Cu y Au¹¹². En el presente trabajo, nos enfocaremos en aquellos catalizadores bimetálicos, cuyo metal base pertenece al grupo 10 de los metales de transición. Es decir, catalizadores que posean Pt, Pd y Ni como elemento principal.

Catalizadores bimetálicos de níquel fueron utilizados en la hidrogenación de acetofenona y citral^{105,102c}. El catalizador NiPt soportado sobre zeolita Y, mostró una actividad estable comparado con el sistema monometálico de Ni, el cual disminuye su actividad al ser reutilizado. Sin embargo, la selectividad hacia la formación del alcohol insaturado fue mayor para el caso del catalizador Ni/Y comparado con el bimetálico. También se ha utilizado NiCu/SiO₂ para la hidrogenación de citral^{103c}. Su mayor actividad se correlaciona con la menor temperatura de desorción total de hidrógeno, comparada con Ni/SiO₂.

Los catalizadores bimetálicos a base de Pt han sido ampliamente estudiados en reacciones de hidrogenación. Los sistemas PtSn presentan una alta quimioselectividad en la hidrogenación de enlaces carbonílicos, que puede deberse a la formación de aleaciones, la presencia de estaño iónico, el enriquecimiento electrónico de estaño sobre el platino, la modificación en la geometría de las

¹⁰⁵ Malyala, R. V.; Rode, C. V.; Arai, M.; Hedge, S. G.; Chaudhari, R. V. *Appl. Catal. A.* **2000**, *193*, 71.

partículas de Pt, entre otras. Por otro lado, puede observarse la disminución en la capacidad de adsorción de hidrógeno por presencia del segundo metal. Las especies $\text{Sn}^{\delta+}$ funcionan como sitios electrofílicos donde se adsorbe el enlace $\text{C}=\text{O}$ de los compuestos α,β -insaturados, lo que puede conducir a un aumento de la velocidad de reacción y la selectividad hacia la formación de alcoholes insaturados¹⁰¹. Esto ha sido observado al utilizar PtSn como catalizador para hidrogenar citral, cinamaldehído y crotonaldehído^{94c}. Catalizadores de Pd teniendo como segundo metal al estaño, también han sido utilizados para la hidrogenación de cinamaldehído, obteniendo bajas selectividades al alcohol insaturado debido a su posterior hidrogenación.

1.4.2 Hidrogenación catalítica heterogénea sobre carbohidratos

La hidrogenación catalítica heterogénea ha sido utilizada en sustratos de la familia de los carbohidratos. Cabe destacar que el uso de esta técnica sobre este tipo de sustancias no ha sido empleado extensamente. Hasta nuestro conocimiento, el uso de los sistemas catalíticos preparados en este trabajo de tesis no ha sido reportado para la reducción de los compuestos sintetizados.

Bieg y Szeja utilizaron la técnica de hidrogenación catalítica heterogénea para poder remover grupos protectores bencilo anclados a azúcares¹⁰⁶. Basándose en técnicas anteriores, utilizaron paladio sobre carbono 10% p/p junto a formiato de amonio como sistema catalítico, siendo esta última la sustancia encargada de generar hidrógeno *in situ* (**Figura 1.53**). Como sustrato, utilizaron azúcares que poseían grupos bencilo, propilideno, bencilideno y metilo como grupos protectores de hidroxilos. Observaron que sólo los primeros eran removidos con el uso de esta técnica.

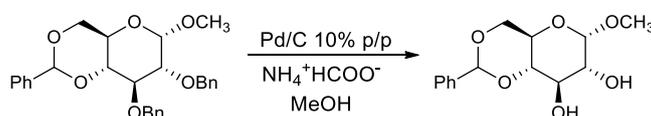


Figura 1.53. Hidrogenólisis de grupos bencilo por el método de Bieg y Szeja

Para llevar a cabo esta reacción, 1 mmol del azúcar protegido, 0,04 mmol de formiato de amonio y 1,0 g de Pd/C 10% p/p por grupo bencilo del azúcar, son mezclados en 15 ml de metanol

¹⁰⁶ Bieg, T.; Szeja, W. *Synthesis*. **1985**, *1*, 76.

o acetona. Esta mezcla se deja a reflujo hasta consumo total del sustrato monitoreado por CCD. La mezcla es filtrada y evaporada, para obtener una muestra cristalina de pureza apreciable.

Se ha utilizado también Pd(OH)₂/C 10% p/p junto a trietilsilano para la eliminación de benciliden acetales y grupos bencilo presentes en azúcares protegidos¹⁰⁷, empleando un medio suave de reacción que evita la generación de subproductos. La reacción se presenta en el **Figura 1.54**.

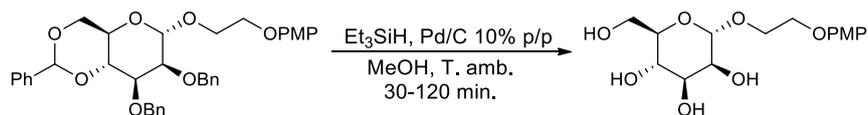


Figura 1.54. Desprotección de grupos bencilo y bencilideno a través del uso de Pd/C y Et₃SiH.

Para esta reacción, 1,36 mmol del azúcar protegido es disuelto en 5 ml de metanol junto con el agregado de 50 mg de Pd(OH)₂/C 10% p/p. A esta mezcla se le adiciona, poco a poco, 4,07 mmol de Et₃SiH y se mantiene con agitación a temperatura ambiente. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se filtra a través de celita y se enjuagan los restos de catalizador con metanol. Los filtrados se combinan y se evapora el solvente con vacío. El crudo es purificado por cromatografía en columna con EtOAc como eluyente.

En nuestro grupo de trabajo, se ha logrado la hidrogenación selectiva de exoglicales sustituido, protegidos con grupos bencilos, a través del uso de un complejo de paladio y etilendiamina, soportado sobre carbono¹⁰⁸. Esta reacción se describe en la **Figura 1.55**.

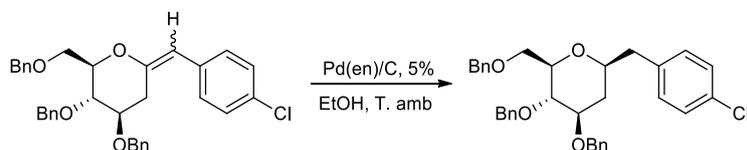


Figura 1.55. Hidrogenación selectiva de exoglicales utilizando Pd(en) como catalizador heterogéneo

Para llevar a cabo esta reacción, se disuelven 0,25 mmol del exoglicol de partida en 1,0 ml de metanol y se adicionan 0,25 mmol de Pd(en)/C 5% p/p. Esta mezcla se mantiene con agitación

¹⁰⁷ Santra, A.; Ghosh, T.; Misra, A. K. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 74.

¹⁰⁸ Diaz, G.; Ponzinibbio, A.; Bravo, R. D. *Carbohydr. Res.* **2014**, *393*, 23.

vigorosa a 2,5 atm de presión de H₂, a temperatura ambiente, durante 3 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtra a través de celita y el solvente se evapora en vacío. El producto crudo obtenido es purificado por cromatografía en columna utilizando mezcla Hex:EtOAc como eluyente.

Se ha publicado, también, la síntesis efectiva de gastrodina a partir de glucosa al utilizar nanopartículas bimetálicas de PdNi al 1% p/p. Este sistema bimetalico permite la reducción de un grupo benzaldehído, evitando la hidrogenólisis del enlace carbonílico⁸⁴. Este paso de síntesis, descrito por Liu y otros, se esquematiza en la **Figura 1.56**.

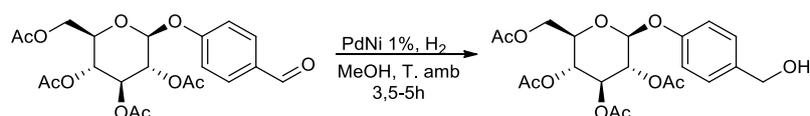


Figura 1.56. Paso de reducción en la síntesis de gastrodina.

Para llevar a cabo esta reacción, 1 mmol del sustrato y 60 mg del catalizador PdNi 1% p/p son mezclados en 10 ml de metanol. La reacción se lleva a cabo en un equipo a presión atmosférica de H₂ y, una vez que el consumo de hidrógeno cesa, la reacción finaliza. Se retira el catalizador con ayuda de una barra magnética y la solución remanente se evapora en vacío. El producto crudo es purificado por cromatografía flash utilizando sílica gel como fase estacionaria.

En el presente trabajo buscamos ampliar el uso de las hidrogenaciones catalíticas heterogéneas para obtener distintos compuestos provenientes de carbohidratos, utilizando un catalizador de Pd/C 10% p/p comercial, un catalizador de Ni/C 10% p/p obtenido por el método de humedad incipiente y un catalizador bimetalico a base de Pd modificado con Fe. Nos propusimos realizar una síntesis de gastrodina utilizando este catalizador bimetalico, no descrito en bibliografía.

2 . Sección experimental

2.1 Generalidades

Los compuestos sintetizados y los productos de las reacciones estudiadas en este trabajo de tesis fueron identificados por RMN. Los espectros fueron registrados en solución deuterada (se especifica el solvente según cada caso) en un equipo Bruker 600, Magneto Bruker UltraShield 14,1 tesla con sistema de shim BOSS II, frecuencia de resonancia del ^1H 600,13 MHz y ^{13}C 150,91 MHz. Probe multinuclear Bruker Smart Probe BBFO (5 mm), sistema de adquisición y control Bruker Avance III. Los desplazamientos químicos se indican como partes por millón respecto del tetrametilsilano (TMS, patrón interno de referencia) o de la señal del solvente utilizado. Las multiplicidades se han designado como: singulete (s), doblete (d), triplete (t), multiplete (m), doble doblete (dd) y singulete ancho (bs). Las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz.

Los análisis de las muestras caracterizadas por difracción de rayos X fueron realizados en el Instituto de Física de La Plata (IFLP-CONICET) con un equipo DRX marca ALIGENT modelo GEMINI-EOS. Se empleó radiación de onda corta (tubo de molibdeno) y radiación de longitud de onda larga (tubo de cobre) para compuestos quirales.

Los puntos de fusión de las muestras sintetizadas fueron determinados en un equipo Buchi-Tottoli, en capilares de vidrio cerrados. Para las cromatografías en capa delgada se utilizaron cromatofolios de sílica gel Merk 60 F254, con indicador de fluorescencia. Para visualizar la corrida cromatográfica en capa delgada se utilizaron como reveladores luz UV (254 nm), cámara de yodo o una solución de H_2SO_4 etanol al 5%v/v o bien utilizando reveladores específicos según se indica. Las cromatografías en columna fueron realizadas utilizando sílica gel GraceDavison grade 62, 60 x 200 mesh. Se empleó una relación entre la misma y el producto a purificar de 30 veces el peso, salvo otra indicación. En la variante de cromatografía en columna tipo flash, se empleó N_2 o aire para ejercer sobrepresión y sílica Merck LiChroprep Si 60 (15-25 μm) también con una relación de masa aproximada de 30 veces el peso de crudo.

Para las reacciones de hidrogenación se utilizaron catalizadores metálicos soportados sobre carbono. Como es bien conocido, la fase activa para la hidrogenación es el elemento en estado metálico. Para determinar la temperatura de activación del catalizador, esto es, la temperatura de reducción del metal, se realizaron ensayos de Reducción a Temperatura Programada (TPR). Estos análisis se llevaron a cabo en un equipo Quantachrome, modelo Quantasorb Jr, utilizando 50 mg de catalizador y mezcla de gases 10% H_2 y 90% N_2 , con un caudal de 20 ml/min. Se aplicó una rampa de temperatura desde temperatura ambiente hasta los 700 °C, con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

Se agradece la ayuda del Lic. Omar Guaymás por el manejo y tratamiento de las muestras para los estudios de RMN; al Dr. Gustavo Echeverría y al Dr. Oscar Piro por realizar los estudios de difracción de rayos X y al Lic. Pablo Fetsis por realizar los ensayos de TPR de los catalizadores obtenidos en el presente trabajo de tesis doctoral.

2.2 Solventes y Reactivos

Las sustancias comerciales utilizadas fueron purificadas, en caso de ser necesario, mediante técnicas conocidas en bibliografía¹⁰⁹.

- Acetato de Etilo, Anedra, 99,5%, RA.
- Acetonitrilo, Carlo Erba, RPE-ACS.
- Acetonitrilo d₃, Sigma-Aldrich.
- Ácido Acético Glacial, Biopack.
- Ácido Perclórico 70% p/p, Merck.
- Agua deuterada, Sigma Aldrich.
- Anhídrido Acético, Carlo Erba, RPE-ACS.
- 2-amino-4-nitrofenol, Fluka, 98%.
- Bencilmercaptano, Fluka, >99%.
- Bencilsulfonamida.*
- 3-clorobencilsulfonamida.*
- Bromo elemental*.
- N-Bromosuccinimida*.
- Carbón activo Norit®, Aldrich, ACS.
- Carbonato de Potasio.*
- Cloroformo, Sintorgan, 99%.
- Colesterol.*
- 1,10-decanodiol, Fluka, >98%.
- Diclorometano, Anedra, 99,8%.
- Dimetilsulfóxido d₆, Sigma-Aldrich.
- 1,4-dioxano, Alfa Aesar, grado espectroscópico.
- D-(+)-galactosa, Fluka, >99%.
- D-(+)-glucosa, Carlo Erba, RPE-ACS.
- Deuterocloroformo, Aldrich 99,8% de D. est. con lámina de Ag 0,5%.
- Etanol comercial, Purocol, 97°.
- Éter Etílico, Dorwil, puro.
- Fósforo Rojo, Sigma-Aldrich, >97%.
- n-hexano, Anedra, 98,5%, RA-ACS.
- 4-hidroxibenzaldehído*.
- Hexadecanotiol, Fluka, 98%.
- Hidróxido de Sodio, Aldrich, 97%.
- N-hidroxisuccinimida, Fluka, 98%.
- (-)-mentol, Fluka, 97%.
- 2-mercaptobenzotiazol, Sigma-Aldrich, 97%.
- Metanol absoluto, Cicarelli, PA, ACS.
- Metansulfonamida*.
- Nitrato férrico nonahidratado, Merck, 99%.
- Nitrato de níquel (II) hexahidratado, Merck, 99%.
- Nitrato de Plata, Anedra, 99%.
- 2-nitrofenol.*
- 4-nitrofenol, Fluka, 98%.
- Paladio sobre carbono, 10% p/p, Sigma Aldrich.
- Resina Amberlyst® 15*.
- Succinimida*.
- Sulfamida, Sigma Aldrich, purum, >99%.
- Sulfato Ácido de Tetrabutilamonio, Sigma-Aldrich, puriss. 99%.
- Tetracloruro de Carbono, Fluka, >97%.
- Tetrahidrofurano, Cicarelli, Proanálisis, ACS.
- Tiofenol*.
- Tolueno, Dorwil, puro.
- Trietilamina, Sintorgan, >99%.
- Trifluoruro de boro, eterato. Merck, >46,5% de BF₃.
- 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal, Sigma-Aldrich, 98%.
- Yodo elemental*.
- Zinc metálico en polvo, Biopack.

¹⁰⁹ Perrin, D. D.; Amarego, W. L. *Purification of Laboratory Chemicals*. Tercera Edición. 1988, Pergamo Press.

* Reactivo disponible en el laboratorio. Purificado y controlada su pureza por métodos estándar.

2.3 Síntesis de reactivos

En esta sección se describirán los métodos de síntesis para reactivos y/o precursores para la obtención de los sustratos base de la presente investigación.

2.3.1 Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-1-bromoglicopiranososa (TOAcBrGlic)

Se prepararon TOAcBrGlic derivados de glucosa y galactosa, a través de métodos descritos en bibliografía¹¹⁰. Se ejemplificará la síntesis para el caso de la glucosa como reactivo de partida.

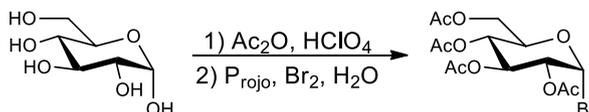


Figura 2.1. Síntesis de TOAcBrGlic.

En un balón de dos bocas con un termómetro adosado y con agitador magnético se agregaron 20 ml de anhídrido acético seguido de 0,1 ml de ácido perclórico 70%. Esta mezcla fue enfriada en baño de hielo/agua/sal hasta alcanzar una temperatura entre 0 y 4 °C. En este momento, se agregaron 5,11 g (0,0283 mol) de glucosa anhidra en pequeñas porciones, con agitación, cuidando de no superar los 40 °C. Posteriormente, se adicionaron 1,55 g (0,05 mol) de fósforo rojo a la mezcla y se adosó una ampolla de compensación, a la que se le vertieron 2,9 ml (9,05g, 0,113 mol) de Br₂. El bromo se agregó gota a gota a la mezcla, evitando que la temperatura supere los 20 °C. Finalizado esto, se adicionaron 1,8 ml (0,1 mol) de H₂O destilada a la ampolla. Este volumen se agregó gota a gota evitando, nuevamente, que se superen los 20 °C. Luego, se llevó la mezcla a temperatura ambiente y se dejó reaccionar durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, se diluyó la mezcla con 15 ml de CH₂Cl₂. Esta nueva solución se filtró a través de filtro sinterizado y se enjuagó el balón y el fósforo remanente con pequeñas porciones de diclorometano, hasta que el filtrado fue incoloro. La mezcla fue transferida a una ampolla de decantación en la que se le realizaron dos lavados de 40 ml de H₂O/hielo seguido de dos lavados con 25 ml de solución saturada de NaHCO₃ fría. La fracción orgánica se separó de la fase acuosa y se secó con Na₂SO₄ anhidro, se filtró con embudo y papel de

¹¹⁰ Furniss, Brian S. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*. 5^{ta} Edición, 1989, Pearson Education India.

filtro y se evaporó en evaporador rotativo. El jarabe obtenido se cristalizó al agregar una mezcla 2:1 Hex:Éter dietílico fría y raspar el fondo del recipiente. Posteriormente, el sólido obtenido fue recristalizado con mezcla de solvente Hex:Éter dietílico. Se obtuvieron 10,07 g de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-1-bromoglucopiranososa (TOAcBrGluc) puro. Rendimiento: 88%.

Este mismo procedimiento fue llevado a cabo para la síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-1-bromogalactopiranososa (TOAcBrGala), al utilizar galactosa como reactivo de partida, con un rendimiento del 89%.

2.3.2 Síntesis de 3,4,6-tri-O-acetilglicales (TOAcGli)

Se prepararon TOAcGli utilizando como reactivos de partida TOAcBrGluc y TOAcBrGala sintetizados. Para llevar a cabo esta síntesis se siguió el procedimiento descrito por Shafizadeh^{9a}. El proceso será ejemplificado para la obtención de TOAcGlu.

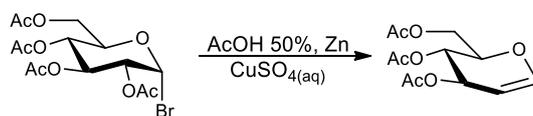


Figura 2.2. Síntesis de TOAcGlu a partir de TOAcBrGluc.

En un balón de tres bocas equipado con un agitador mecánico, se agregaron 80 ml de ácido acético 50%, 6,00 g (0,016 mol) de TOAcBrGluc, 5,00 g de zinc en polvo y 1 ml de solución al 27% de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Esta mezcla se mantuvo con agitación vigorosa durante 12 horas, observándose la formación de espuma durante el transcurso de la reacción. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró en vacío con un embudo Büchner y papel del filtro. El sólido remanente en el embudo fue lavado con 30 ml de agua fría. La solución acuosa obtenida, se trasvasó a una ampolla de decantación y se realizaron cuatro extracciones con 45 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos fueron reunidos y esta nueva solución se trasvasó a otra ampolla de decantación y se lavó tres veces con 75 ml de solución saturada de NaHCO_3 . Posteriormente, se realizaron tres lavados con 75 ml de agua destilada. Se separó la fase orgánica de la acuosa, se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró con embudo y papel de filtro y se evaporó el solvente a presión reducida. El jarabe obtenido se purificó

por cromatografía en columna de sílica gel, utilizando mezcla Hex:EtOAc 7:3 como eluyente. Se obtuvieron 2,26 gr (8,30 mmol) de TOAcGlu puro. Rendimiento: 55%. P.f= 54 - 55 °C

Este mismo procedimiento se llevó a cabo para la obtención de TOAcGal, al utilizar TOAcBrGala como azúcar de partida, con un rendimiento del 50%. El TOAcGal puro se presenta como un jarabe incoloro.

2.3.3 Síntesis de *N*-yodosuccinimida (NIS)

Esta síntesis consta de dos pasos: la obtención de *N*-platasuccinimida a partir de succinimida y posterior sustitución de Ag por I, obteniendo así la *N*-yodosuccinimida.

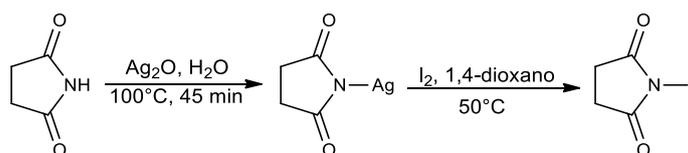


Figura 2.3. Síntesis de NIS a partir de succinimida.

La síntesis de *N*-platasuccinimida se realizó a través del método de Djerassi y Lenk¹¹¹. Para ello, 7,21 g (0,180 mol) de hidróxido de sodio se disolvieron en 33,8 ml de agua. Luego, se generó una solución de 28,08 g (0,165 mol) de nitrato de plata en 79 ml de agua. La solución básica fue agregada gota a gota y con agitación a la de AgNO_3 , formando Ag_2O . El sólido obtenido fue filtrado en Büchner y se conservó para su posterior uso. Por otro lado, en un matraz cubierto de papel aluminio, se disolvieron 15,00 g (0,151 mol) de succinimida en 452 ml de agua destilada a ebullición. A esta solución se le agregó el óxido de plata generado anteriormente y se dejó reaccionar por 45 minutos. Transcurrido este tiempo, se realizó una filtración en caliente con vacío. El filtrado se dejó en heladera durante toda la noche para permitir la cristalización de la *N*-platasuccinimida. El sólido obtenido se filtró rápidamente en embudo Büchner para evitar la exposición a la luz del compuesto y se secó en tambor de vacío a 60°C . Se obtuvo una masa de 24,74 g (0,120 mol) de *N*-platasuccinimida. Rendimiento: 79%.

¹¹¹ Djerassi, C.; Lenk, C. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 3494.

Para la síntesis de NIS, se siguió el procedimiento descrito por Benson, Mc Bee y Rand¹¹². Para ello, en un recipiente color caramelo con tapa a rosca, 5,55 g (0,022 mol) de I₂ se disolvieron en 25 ml de 1,4-dioxano seco y se agregaron 5,00 g (0,024 mol) de *N*-platasuccinimida seca. Esta solución se dejó reaccionar durante una hora, agitando en forma manual cada 15 minutos. Luego, el recipiente se cubrió de papel aluminio y se calentó a 50 °C durante 5 minutos en baño de agua. Transcurrido este tiempo, se filtró la mezcla en caliente a través de un embudo Büchner. El yoduro de plata remanente en el filtro se lavó con pequeñas porciones de dioxano. Al sobrenadante obtenido, se le agregaron 55 ml de tetracloruro de carbono seco y esta mezcla se dejó en a -20°C durante toda la noche, permitiendo la precipitación de la *N*-yodosuccinimida. El sólido obtenido se filtró en Büchner, se lavó con tetracloruro de carbono y se secó en tambor de vacío a temperatura ambiente. La NIS cruda se purificó por recristalización utilizando mezcla 1,4-dioxano:CCl₄, obteniéndose 5,27 g (0,022 mol) del producto puro. Rendimiento: 96%

2.4 Síntesis de β-D-1-O-arilglicósidos

O-arilglicósidos fueron sintetizados a partir de TOAcBrGlic, a través de modificaciones al método reportado por Bao y otros¹¹³. Este método consiste en la sustitución nucleofílica de bromoglicósidos protegidos con fenoles, en un sistema bifásico con la utilización de un catalizador de transferencia de fase (TBAHS), que llamaremos PTC¹¹⁴.

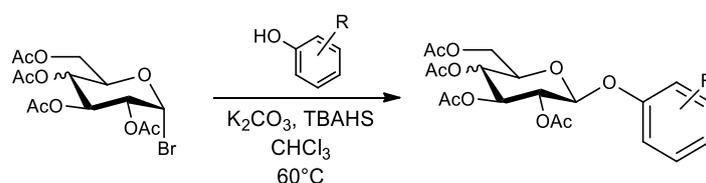


Figura 2.4. Síntesis de *O*-arilglicósidos.

En un balón se generó una solución de 100 mg (0,3 mmol) de sulfato ácido de tetrabutilamonio (TBAHS) en 2 ml de una mezcla 1:1 de H₂O:CHCl₃ y se llevó a 40 °C. Por otro lado, se disolvió 1 g (2,43 mmol) de TOAcBrGlic en 3ml de CHCl₃ y esta solución se agregó al balón

¹¹² Benson, W. R.; Mc Bee, E. T.; Rand, L. *Org. Synth.* **1962**, 42, 73.

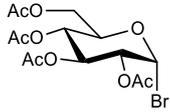
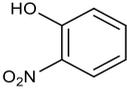
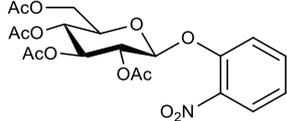
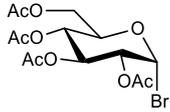
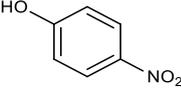
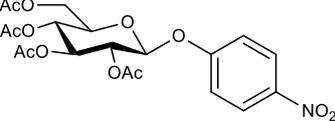
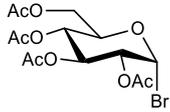
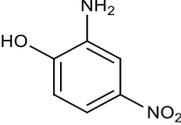
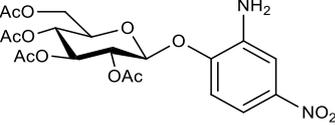
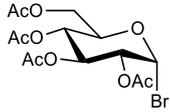
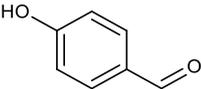
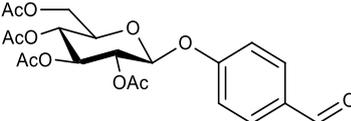
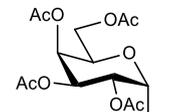
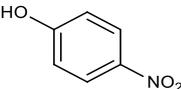
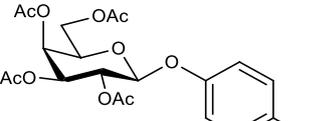
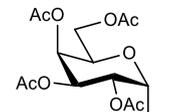
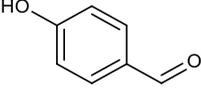
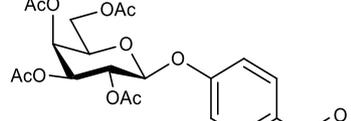
¹¹³ Bao, C.; Lu, R.; Jin, M.; Xue, P.; Tan, C.; Zhao, Y.; Liu, G. *Carbohydr. Res.* **2004**, 339, 1311.

¹¹⁴ Del inglés *Phase-Transfer Catalyst*.

conteniendo el PTC. Además, se generó una solución de fenóxido al mezclar 1,21 mmol del fenol correspondiente con 418 mg (3,02 mmol) de K_2CO_3 en 1,2 ml de H_2O . Esta última solución también se trasvasó al balón de reacción y el sistema se calentó a 60 °C. La reacción se monitoreó por CCD y, una vez finalizada, se diluyó el contenido del balón en 20 ml de $CHCl_3$. Esta mezcla bifásica se trasvasó a una ampolla de decantación y se separaron las fases. La fase orgánica fue transferida nuevamente a la ampolla y se le realizó un lavado con 15 ml de solución H_2O destilada, seguido de 15 ml de NaOH 5% p/v. La fase orgánica se separó de la acuosa, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó el solvente en evaporador rotativo. El producto crudo obtenido fue purificado por recristalización utilizando mezcla EtOH/ H_2O .

Los datos de esta síntesis son resumidos en la **Tabla 2.1**.

Tabla 2.1. Datos de la síntesis de O-arilglucósidos.

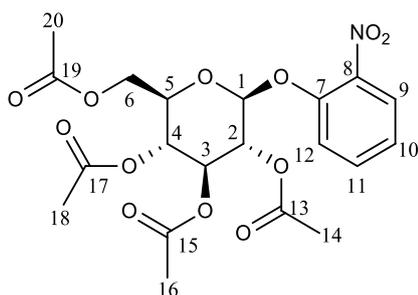
Entrada	Sustrato	Fenol ^b	Producto	Tiempo	Rend.
1				3	85
2				2	77
3				2	72
4				3	84
5				3	82
6				3	79

(a) Los rendimientos reportados fueron calculados posterior a la purificación del compuesto. (b) Para el uso de 4-hidroxibenzaldehído como nucleófilo, se utilizó tolueno como solvente de reacción.

Datos analíticos

1.

Nombre: 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(2-nitrofenil)- β -D-glucopiranososa.



Fórmula molecular: $C_{20}H_{23}NO_{12}$

$R_f = 0,48$ con Hex:EtOAc 7:3 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

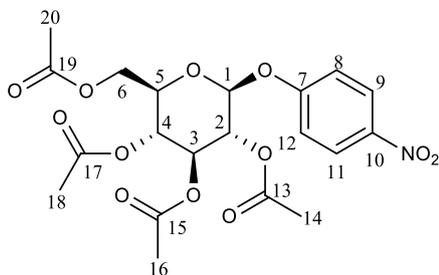
Características físicas: agujas blancas. Pf = 159 - 160 °C.

1H -RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)=2,05; 2,06; 2,10; 2,15 (s; s; s; s, 12H, $-COCH_3$), 3,89 (m, 1H, H^5), 4,24 (dd, $J=2,6, 12,5$ Hz, 1H, H^{6a}), 4,28 (dd, $J=5,1, 12,5$ Hz, 1H, H^{6b}), 5,14 (d, $J=7,3$ Hz, 1H, H^1), 5,20 (t, $J=9,5$ Hz, 1H⁴), 5,31 y 5,33 (m, 2H, H^2 y H^3), 7,20 (t, $J= 8.4$ Hz, 1H, H^{12}), 7,36 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, H^{10}), 7,50 (t, $J=8,4$ Hz, 1H, H^{11}), 7,80 (d, $J=8,4$ Hz, 1H. H^9).

^{13}C -RMN (151 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)=20,5-20,6 (C^{14} ; C^{16} ; C^{18} ; C^{20}), 61,8 (C^6), 68,1 (C^4), 70,5 (C^2), 72,3 (C^3 y C^5 , superpuesto), 100,1 (C^1), 119,9 (C^{10}), 123,9 (C^{12}), 125,1 (C^9), 133,7 (C^{11}), 141,5 (C^7), 149,2 (C^8), 169,3-170,5 (C^{13} , C^{15} , C^{17} , C^{19}).

2.

Nombre: 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranososa.



Fórmula molecular: $C_{20}H_{23}NO_{12}$

$R_f = 0,52$ con Hex:EtOAc 7:3 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

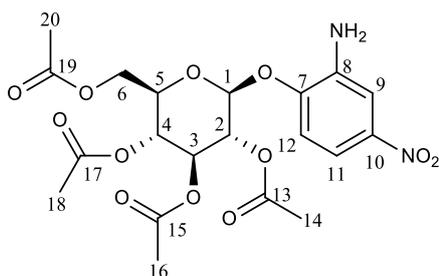
Características físicas: agujas blancas. Pf = 175 - 177 °C.

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ(ppm)=1,99; 2,00; 2,01; 2,02 (s; s; s; s, 12H, -COCH₃), 3,94 (ddd, J=2,4, 5,5, 10,1 Hz, 1H, H⁵), 4,15 (dd, J=2,4, 12,4 Hz, 1H, H^{6a}), 4,24 (dd, J=5,5, 12,4 Hz, 1H, H^{6b}), 5,15 (t, J=10,1 Hz, 1H, H⁴), 5,23 (d, J=7,3 Hz, 1H, H¹), 5,24 (t, J=8,7 Hz, 1H, H²), 5,29 (t, J=9,4 Hz, 1H, H³), 7,03 (d, J=9,2 Hz, 2H, H⁸, H¹²), 8,15 (d, J=9,2 Hz, 2H, H⁹, H¹¹).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃): δ(ppm)=20,5-20,6 (C¹⁴; C¹⁶; C¹⁸; C²⁰), 61,8 (C⁶), 68,0 (C⁴), 70,9 (C²), 72,3 (C³), 72,3 (C⁵), 97,9 (C¹), 116,7 (C⁸ y C¹²), 125,6 (C⁹ y C¹¹), 143,2 (C¹⁰), 161,2(C⁷), 169,2-170,3 (C¹³; C¹⁵; C¹⁷; C¹⁹).

3.

Nombre: 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(2-amino-4-nitrofenil)-β-D-glucopiranososa.



Fórmula molecular: C₂₀H₂₄N₂O₁₂

R_f = 0,50 con Hex:EtOAc 7:3 como eluyente y SiO₂ como fase estacionaria.

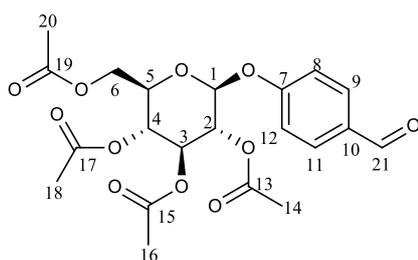
Características físicas: agujas amarillas. Pf = 190.5 - 191.5 °C.

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ(ppm)=2,11 (m, 12H, -COCH₃), 3,95 (m, 1H, H⁵), 4,15 (s, 2H, -NH₂), 4,22 (dd, J=2,2, 12,5 Hz 1H, H^{6a}), 4,3 (dd, J=5,5, 12,5 Hz, 1H, H^{6b}) 4,38 (m, 1H, H⁴), 5,11 (d, J=7,7 Hz, 1H, H¹), 5,17 (t, J=9,9 Hz, 1H, H³), 5,37 (t, J=9,9 Hz, 1H, H²), 6,95 (d, J= 8,80 Hz, 1H, H⁹), 7,57 (m, 2H, H¹¹, H¹²).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃): δ(ppm)=20,6-20,7 (C¹⁴; C¹⁶; C¹⁸; C²⁰), 61,7 (C⁶), 68,2 (C³), 71,9 (C²), 72,4 (C⁵), 74,1 (C⁴), 99,1 (C¹), 109,6 (C¹¹), 113,5 (C¹²), 113,8 (C⁹), 137,8 (C⁸), 143,9 (C¹⁰), 148,2 (C⁷), 169,9 (C¹³; C¹⁵; C¹⁷; C¹⁹).

4.

Nombre: 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-formilfenil)- β -D-glucopiranososa.



Fórmula molecular: $C_{21}H_{24}O_{11}$

R_f = 0,51 con Hex:EtOAc 7:3 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

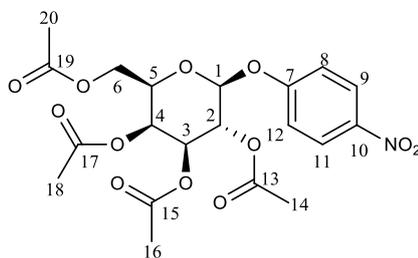
Características físicas: sólido blanco. Pf = 143 -145 °C.

1H -RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)=2,05; 2,06; 2,07; 2,08(s; s; s; s, 12H, -COCH₃), 3,95 (m, 1H, H⁵), 4,19 (dd, J=2,6, 12,1 Hz, 1H, H^{6a}), 4,30 (dd, J=5,5, 12,1 Hz, 1H, H^{6b}), 5,19 (t, J=9,2 Hz, 1H, H⁴), 5,24 (t, J=7,0 Hz, 1H, H¹), 5,32-5,34 (m, 2H, H² y H³), 7,11 (d, J=8,8 Hz, 2H, H⁸ y H¹²), 7,86 (d, J=8,8 Hz, 2H, H⁹ y H¹¹), 9,93 (s, 1H, H²¹).

^{13}C -RMN (151 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 20,05-20,08 (C¹⁴; C¹⁶; C¹⁸; C²⁰), 61,8 (C⁶), 68,1 (C⁴), 72,2 (C²), 72,3 (C⁵), 72,5 (C³), 97,8(C¹), 116,7 (C⁹ y C¹¹), 127,4 (C¹⁰), 131,7 (C⁸ y C¹²), 161,2 (C⁷), 169,2-170,5 (C¹³; C¹⁵; C¹⁷; C¹⁹), 190.6 (C²¹).

5.

Nombre: 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-nitrofenil)- β -D-galactopiranososa.



Fórmula molecular: $C_{20}H_{23}NO_{12}$

R_f = 0,43 con Hex:EtOAc 7:3 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

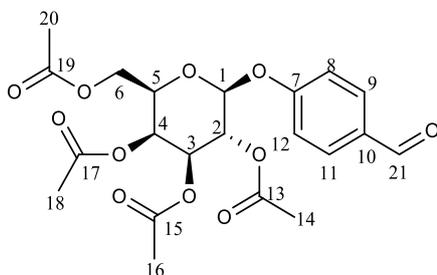
Características físicas: sólido blanco. Pf = 145 - 146 °C.

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 2,04; 2,06; 2,20 (s; s; s, 12H, -COCH₃), 4,15 (t, J=7,3 Hz, 1H, H⁵), 4,18 (dd, J=5,6, 10,9 Hz, 1H, H^{6a}), 4,24 (dd, J=6,5, 10,90 Hz, 1H, H^{6b}), 5,16 (dd, J=3,6, 10,5 Hz, 1H, H³), 5,20 (d, J=7,7 Hz, 1H, H¹), 5,50 (d, J= 3,2 Hz, 1H, H⁴), 5,53 (dd, J=7,7, 10,5 Hz, 1H, H²), 7,10 (d, J=8,9 Hz, 2H, H⁸ y H¹²), 8,10 (d, J=9,3 Hz, 2H, H⁹ y H¹¹).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 20,5-20,7 (C¹⁴; C¹⁶; C¹⁸; C²⁰), 61,4 (C⁶), 66,7 (C⁴²), 68,3 (C²), 70,6 (C³), 71,5 (C⁵), 98,6 (C¹) 116,1 (C⁸ y C¹²), 125,8 (C⁹ y C¹¹), 143,2 (C¹⁰), 161,2 (C⁷), 169,2-170,3 (C¹³; C¹⁵; C¹⁷; C¹⁹).

6.

Nombre: 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-formilfenil)-β-D-galactopiranososa.



Fórmula molecular: C₂₁H₂₄O₁₁

R_f = 0,26 con Hex:EtOAc 7:3 como eluyente y SiO₂ como fase estacionaria.

Características físicas: cristales blancos. Pf = 115 - 116 °C.

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 2,03; 2,07; 2,20 (s; s; s, 12H, -COCH₃), 4,15-4,24 (m, 3H, H⁵; H^{6a}; H^{6b}), 5,15 (dd, J=3,6, 10,5 Hz, H³), 5,19 (d, J=7,7 Hz, 1H, H¹), 5,49 (d, J=3,2 Hz, 1H, H⁴), 5,53 (dd, J=7,7, 10,5 Hz, 1H, H²), 7,12 (d, J=8,9 Hz, 2H, H⁸ y H¹²), 7,76 (d, J=8,5 Hz, 2H, H⁹ y H¹¹), 9,94 (s, 1H, H²¹).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃): δ(ppm)=20,5-20,7 (C¹⁴; C¹⁶; C¹⁸; C²⁰), 61,4 (C⁶), 66,8 (C⁴), 68,4(C²), 70,6 (C³), 71,3 (C⁵), 98,6 (C¹), 116,8 (C⁸ y C¹²), 131,8 (C⁹; C¹¹ y C¹⁰, superpuestos), 169,3-170,3 (C¹³; C¹⁵; C¹⁷;C¹⁹), 190,7 (C²¹).

2.5 Obtención de catalizadores mono- y bimetálicos

En esta sección, se describirá el método de obtención de los catalizadores utilizados en las distintas reacciones de hidrogenación llevadas a cabo en el presente trabajo. Se han seleccionado catalizadores a base de Pd y de Ni, ambos soportados sobre carbón. Se utilizó Pd/C 10%p/p comercial, Ni/C 10%p/p obtenido por el método de humedad incipiente y PdFe/C 10%p/p ($n_{\text{Fe}}/n_{\text{Pd}}=0,5$), utilizando el catalizador de Pd comercial como base y modificándolo por el método mencionado. En el caso del sistema Pd/C se empleó un catalizador comercial Sigma-Aldrich, ampliamente reportado en reacciones de reducción en química orgánica, con un contenido metálico de 10 % p/p. Este sistema es altamente activo y muy poco selectivo a los productos buscados, por lo que fue modificado en nuestro laboratorio con un segundo metal, Fe. Por otro lado, resultó interesante sintetizar catalizadores Ni/C con el mismo contenido metálico (10 % p/p). Si bien el Ni es un metal menos activo en reacciones de hidrogenación, cuenta con la ventaja de su bajo costo. Los catalizadores fueron caracterizados por reducción a temperatura programada (TPR) con el fin de determinar la temperatura de activación de la fase activa. Los resultados de los ensayos de TPR y la actividad y selectividad alcanzada con cada sistema serán analizados en la sección **Resultados y Discusión**.

2.5.1 Obtención de catalizador monometálico Ni/C 10%p/p

La obtención del catalizador Ni/C 10% p/p se llevó a cabo por el método de humedad incipiente¹¹⁵. Esta metodología consiste en el contacto de una solución del precursor de la fase activa con el soporte a utilizar. El volumen de solución que se utiliza debe coincidir (o ser levemente superior) con el volumen de poro del soporte, de forma tal que el precursor ingrese por capilaridad en el interior de estos poros. Posteriormente, la mezcla soporte-solución es secada a la temperatura de ebullición del solvente o bien a una temperatura más baja en condiciones estáticas durante tiempo suficiente hasta alcanzar peso constante. En una preparación convencional, el catalizador es calcinado en flujo de N₂ y, posteriormente se activa en corriente de hidrógeno a una temperatura apropiada, conocida a través de un ensayo TPR.

El soporte utilizado fue carbón activado Norit, cuyas propiedades texturales fueron determinadas a través de un equipo Micrometrics ACCUSORB 2100 E, determinándose un área

¹¹⁵ De Jong, K. P. *Synthesis of Solid Catalysts*. Primera Edición. 2009. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.

superficial de 1011 m²/g y un volumen de poro de 0,53 cm³/g. Para el catalizador de Ni/C, una solución de 1,7 g (5,84 mmol) de Ni(NO₃)₂ · 6H₂O en 2 ml de H₂O destilada fue adicionada a 3,0310 g de carbón activado Norit (1011 m²/g) hasta obtener una mezcla homogénea que se secó durante toda la noche a 110 °C. Luego, el sólido fue calcinado a 350 °C bajo atmósfera de N₂ durante 2 horas, evitando la descomposición del soporte. Finalmente, se llevó a cabo su reducción a 350 °C durante 2 horas, en flujo de hidrógeno con un caudal de 30 ml/min. La activación se llevó a cabo en un reactor de vidrio, con entrada y salida de gases, provisto de un horno y un programador de temperatura. El catalizador se conservó bajo 20 ml de THF (solvente de reacción) para su posterior utilización.

El catalizador comercial Pd/C 10%p/p se redujo a 350 °C durante 2 horas, en corriente de hidrógeno (con caudal de 30 ml/min) y se conservó bajo 20 ml de THF para su posterior uso.

2.5.2 Obtención de catalizador bimetálico PdFe/C

Para la generación del catalizador bimetálico PdFe/C se utilizó el método de humedad incipiente reportado por Kim y otros¹¹⁶. 1,5 g de Pd/C 10% p/p se pusieron en contacto con una solución de 0,3040 g (0,705 mmol) de Fe(NO₃)₃ · 9H₂O en 2 ml de H₂O destilada, generando así un sistema con una relación molar Fe/Pd = 0,5. Luego, se llevó a una estufa y se secó durante toda la noche a 110 °C. Posteriormente, el sólido fue calcinado a 350 °C bajo atmósfera de N₂ durante 2 horas, evitando la descomposición del soporte. Finalmente, se llevó a cabo su reducción a 350 °C durante 2 horas bajo corriente de hidrógeno, en el mismo reactor descrito anteriormente. El catalizador obtenido se conservó bajo 20 ml de THF para su posterior utilización.

2.6 Reducción de *O*-arilglicósidos por hidrogenación catalítica heterogénea

Los *O*-arilglicósidos sintetizados fueron sometidos a una reducción catalítica heterogénea, para estudiar su comportamiento en este sistema de reacción.

Para llevar a cabo estas reacciones, se siguió el mismo método experimental en todos los casos. En un reactor tipo batch, se colocó una solución conteniendo 0,4 mmol del *O*-arilglicósido, disueltos

¹¹⁶ Kim, J. K.; Lee, J. K.; Kang, K. H.; Lee, J. W.; Song, I. K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2015**, *410*, 184.

en 50 ml de THF con 100 mg del catalizador a utilizar, previamente activado. El sistema se llevó a 40 °C y 2 atm de presión de hidrógeno. Se tomaron muestras durante el transcurso de la reacción y, una vez consumido el reactivo (monitoreado por CCD), se aisló el producto filtrándolo a través de papel de filtro con celita, dejando atrás el catalizador heterogéneo. La solución orgánica se evaporó en evaporador rotativo y se purificó el crudo de reacción por cromatografía en columna de sílica gel utilizando EtOAc puro o mezcla Hex:EtOAc como eluyentes.

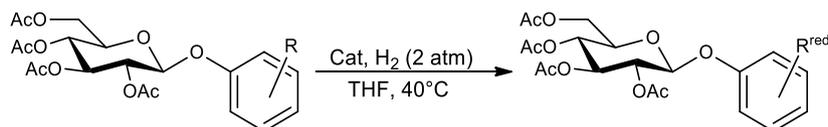


Figura 2.5. Esquema general de reacciones de hidrogenación.

2.6.1 Hidrogenación con Pd/C

En la **Tabla 2.2** se resumen los productos obtenidos en la hidrogenación de cada uno de los sustratos sintetizados, cuando se utilizó el catalizador Pd/C. En el capítulo **Resultados y discusión** se discutirán estos resultados.

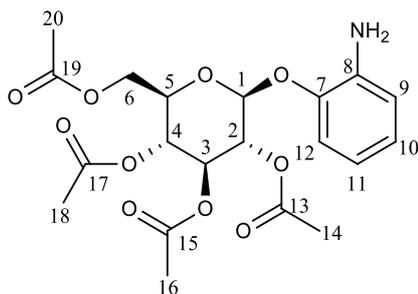
Tabla 2.2. Productos de hidrogenación obtenidos a través del uso de Pd/C 10% p/p como catalizador de la reacción.

Entrada	Sustrato	Producto	Tiempo (h)	Rend. (%) ^a
1			3	65
2			3	20
3			5	50
4			5	40

(a) Rendimientos calculados luego de la purificación en columna cromatográfica, al 100% de conversión

Datos analíticos**1.**

Nombre: 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(2-aminofenil)-β-D-glucopiranososa.

Fórmula molecular: C₂₀H₂₅NO₁₀R_f = 0,4 con Hex:EtOAc 7:3 como eluyente y SiO₂ como fase estacionaria.

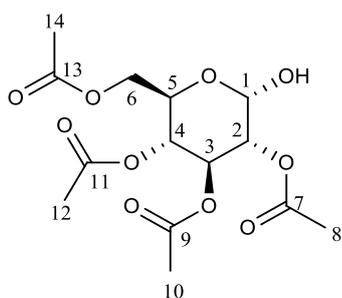
Características físicas: líquido viscoso incoloro.

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 2,06; 2,07; 2,10; 2,11 (s; s; s; s, 12H, -COCH₃), 3,87 (m, 1H, H⁵), 4,20 (dd, J=2,2, 12,74 Hz, 1H, H^{6a}), 4,32 (dd, J=5,5, 12,74 Hz, 1H, H^{6b}), 5,00 (t, J=3,9 Hz, 1H, H¹), 5,18 (m, 1H, H⁴), 5,32 (m, 2H, H² y H³), 6,68 (t, J=8,4 Hz, 1H, H¹⁰), 6,72 (dd, J=1,5, 7,9 Hz, 1H, H¹²), 6,91 (m, 1H, H¹¹), 6,93 (m, 1H, H⁹).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃): δ(ppm) = 20,6-20,8 (C¹⁴; C¹⁶; C¹⁸; C²⁰), 61,8 (C⁶), 68,4 (C⁴), 71,2 (C²), 72,0 (C³), 72,5 (C⁵), 100,5 (C¹), 115,8 (C¹²), 116,2 (C⁹), 118,1 (C¹⁰), 124,3 (C¹¹), 137,6 (C⁸), 144,4 (C⁷), 169,4-170,6 (C¹³; C¹⁵; C¹⁷; C¹⁹).

2.

Nombre: 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-glucopiranososa.



Formula molecular: $C_{14}H_{20}O_1$

$R_f = 0,48$ con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

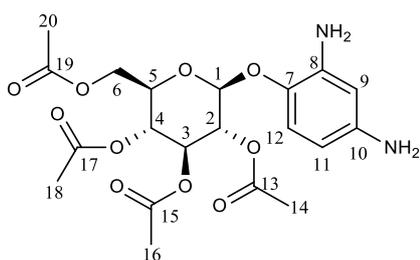
Características físicas: líquido viscoso incoloro

1H -RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 1,99 (s, 1H, -OH), 2,00; 2,01; 2,05; 2,06 (s; s; s; s, 12H, -COCH₃), 4,09 (dd, J=2,2, 12,5 Hz, 1H, H^{6a}), 4,26 (m, 1H, H⁵), 4,30 (dd, J=4,0, 12,5 Hz, 1H, H^{6b}), 4,79 (dd, J=4,0, 9,9 Hz, 1H, H²), 5,12 (t, J=10,3 Hz, 1H, H⁴), 5,50 (t, J=9,9 Hz, 1H, H³), 6,57 (d, J=4,0 Hz, 1H, H¹).

^{13}C -RMN (151 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 20,4-20,6 (C⁸; C¹⁰; C¹²; C¹⁴), 60,9 (C⁶), 67,1 (C⁴), 70,1 (C³), 70,5 (C²), 72,1 (C¹), 86,6 (C¹), 169,3-170,4 (C⁷; C⁹; C¹¹; C¹³).

3.

Nombre: 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(2,4-diaminofenil)- β -D-glucopiranososa.



Fórmula molecular: $C_{20}H_{26}N_2O_{10}$

$R_f = 0,74$ con EtOAc puro como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

Características físicas: líquido viscoso incoloro.

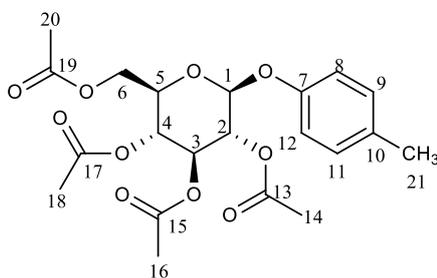
1H -RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 2,01; 2,02; 2,06; 2,07 (s; s; s; s, 12H, -COCH₃), 3,57 (bs, 4H, -NH₂), 3,75 (m, 1H, H⁵), 4,15 (dd, J=2,2, 12,5 Hz, 1H, H^{6a}), 4,27 (dd, J=5,1, 12,5 Hz, 1H, H^{6b}), 4,81 (d,

$J=7,7$ Hz, 1H, H¹), 5,12 (t, $J=8,4$ Hz, 1H, H⁴), 5,21 (t, $J=7,1$ Hz, 1H, H²), 5,25 (t, $J=9,2$ Hz, 1H, H³), 5,95 (dd, $J=2,6, 8,4$ Hz, 1H, H¹¹), 6,02 (d, $J=2,6$ Hz, 1H, H⁹) y 6,73 (d, $J=8,4$ Hz, 1H, H¹²).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 20,5-20,8 (C¹⁴; C¹⁶; C¹⁸; C²⁰), 61,8 (C⁶), 68,3 (C⁴), 71,4 (C²), 71,8 (C⁵), 72,6 (C³), 101,7 (C¹), 102,7 (C⁹), 104,6 (C¹¹), 119,9 (C¹²), 137,7 (C⁷), 138,9 (C⁸) 143,7 (C¹⁰) y 169,4-170,6 (C¹³; C¹⁵; C¹⁷; C¹⁹).

4.

Nombre: 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-metilfenil)- β -D-glucopiranososa.



Fórmula molecular: C₂₁H₂₆O₁₀

$R_f=0,57$ con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO₂ como fase estacionaria.

Características físicas: líquido viscoso incoloro.

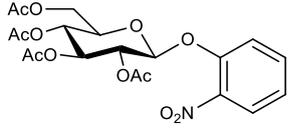
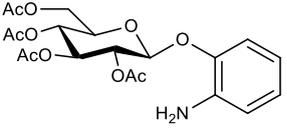
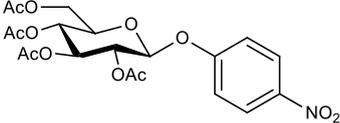
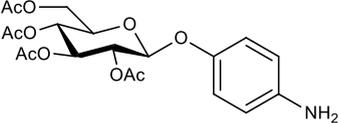
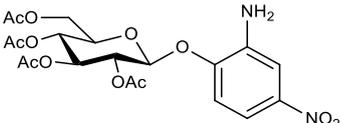
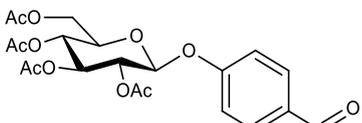
¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 2,03; 2,04; 2,06; 2,08 (s; s; s; s, 12H, -COCH₃), 2,30 (s, 3H, H²¹), 3,85 (m, 1H, H⁵), 4,16 (dd, $J=2,4, 12,1$ Hz, 1H, H⁶), 4,28 (dd, $J=5,2, 12,1$ Hz, 1H, H⁶), 5,04 (d, $J=7,7$ Hz, 1H, H¹), 5,16 (t, $J=9,3$ Hz, 1H, H⁵), 5,25 (t, $J=7,3$ Hz, 1H, H²), 5,29 (t, $J=9,3$ Hz, 1H, H³), 6,90 (d, $J=8,5$ Hz, 2H, H⁸ y H¹²), 7,09 (d, $J=8,5$ Hz, 2H, H⁹ y H¹¹).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 20,5-20,6 (C¹⁴; C¹⁶; C¹⁸; C¹⁹ y C²¹), 61,9 (C⁶), 68,3 (C⁵), 71,2 (C²), 71,9 (C⁵), 72,7 (C³), 99,5 (C¹), 117,0 (C⁸ y C¹²), 129,9 (C⁹ y C¹¹), 132,8 (C¹⁰), 154,8 (C⁷), 169,3-170,5 (C¹³; C¹⁵; C¹⁷; C¹⁹).

2.6.2 Hidrogenación con Ni/C

En la **Tabla 2.3** se reportan los productos obtenidos en la hidrogenación de los sustratos sintetizados, cuando se utilizó el catalizador Ni/C. En el capítulo 3 se discutirán estos resultados.

Tabla 2.3. Productos de hidrogenación utilizando Ni/C 10% p/p como catalizador de la reacción.

Entrada	Sustrato	Producto	Tiempo (h)	Rend. (%) ^a
1			>24	20
2			>24	25
3		-	>24	- ^b
4		-	>24	- ^b

(a) Rendimientos calculados luego de la purificación del producto aislado, al 100% de conversión. (b) Obtención de trazas de producto, recuperación mayoritaria de sustrato de partida.

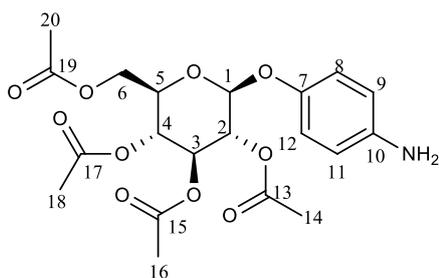
Datos analíticos

1.

Ya descrito en **Sección 2.6.1**

2.

Nombre: 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-aminofenil)-β-D-glucopiranososa.



Fórmula molecular: C₂₀H₂₅NO₁₀

$R_f = 0,37$ con Hex:EtOAc 1:2 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

Características físicas: líquido viscoso incoloro.

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2,02; 2,03; 2,05; 2,06 (s; s; s; s, 12H, $-\text{OCOCH}_3$), 3,79 (m, 1H, H^5), 4,14 (dd, $J=4,7, 12,3$ Hz, 1H, H^{6a}), 4,27 (dd, $J=6,7, 12,3$ Hz, 1H, H^{6b}), 4,91 (d, $J=7,6$ Hz, 1H, H^1), 5,14 (t, $J=9,4$ Hz, 1H, H^4), 5,19 (m, 1H, H^2), 5,25 (m, 1H, H^3), 6,46-6,63 (m, 2H, $\text{H}^9; \text{H}^{11}$), 6,81 (m, 2H, $\text{H}^8; \text{H}^{12}$)

$^{13}\text{C-RMN}$ (151 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 20,5; 20,6; 20,7 ($\text{C}^{14}; \text{C}^{16}; \text{C}^{18}; \text{C}^{20}$, superpuestos), 62,0 (C^6), 68,2 (C^4) 71,3 (C^2), 71,8 (C^5), 72,8 (C^3), 100,6 (C^1), 113,5 ($\text{C}^9; \text{C}^{11}$), 119,2 ($\text{C}^8; \text{C}^{12}$), 144,56 (C^{10}), 148,7 (C^7), 169,4; 169,5; 170,3; 170,7 ($\text{C}^{13}; \text{C}^{15}; \text{C}^{17}; \text{C}^{19}$).

2.6.3 Hidrogenación con PdFe/C

En la **Tabla 2.4** se reportan los productos obtenidos en la hidrogenación de los sustratos sintetizados, cuando se utilizó el catalizador PdFe/C. En el capítulo 3 se discutirán estos resultados.

Tabla 2.4. Productos de hidrogenación obtenidos al utilizar PdFe/C 10% p/p ($n_{\text{Fe}}/n_{\text{Pd}}=0.5$) como catalizador de la reacción.

Entrada	Sustrato	Producto	Tiempo (h)	Rend. (%) ^a
1			3	68
2			3	64
3			5	75
4			5	63

Entrada	Sustrato	Producto	Tiempo (h)	Rend. (%) ^a
5			3	65
6			6	66

(a) Rendimientos calculados luego de la purificación del producto aislado al 100% de conversión.

Datos analíticos

1.

Descrito en **Sección 2.6.1**

2.

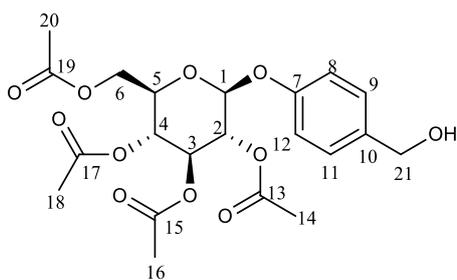
Descrito en **Sección 2.6.2**

3.

Descrito en **Sección 2.6.1**

4.

Nombre: 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-hidroximetilfenil)-β-D-glucopiranosas.



Fórmula molecular: C₂₁H₂₆O₁₁

$R_f = 0,28$ con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

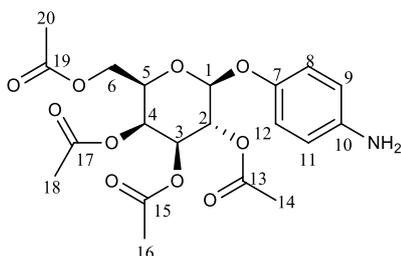
Características físicas: líquido viscoso incoloro

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 2,05; 2,06; 2,07; 2,09$ (s; s; s; s, 12H, $-\text{COCH}_3$), 3,87 (m, 1H, H^5), 4,19 (dd, $J=2,4, 12,1$ Hz, 1H, H^6), 4,30 (dd, $J=5,2, 12,1$ Hz, 1H, H^6), 4,65 (s, 2H, H^{21}), 5,09 (d, $J=7,3$ Hz, 1H, H^1), 5,17 (t, $J=9,7$ Hz, 1H, H^4), 5,29 (m, 2H, H^2 y H^3), 7,00 (d, $J=8,5$ Hz, 2H, H^8 y H^{12}), 7,35 (d, $J=8,5$ Hz, 2H, H^9 y H^{11}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (151 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 20,6-20,7 ($\text{C}^{14}; \text{C}^{16}; \text{C}^{18}; \text{C}^{20}$), 62,0 (C^6), 64,7 (C^{21}), 68,3 (C^4), 71,2 (C^2), 72,0 (C^5), 72,7 (C^3), 99,2 (C^1), 117,1 (C^8 y C^{12}), 128,5 (C^9 y C^{11}), 136,0 (C^{10}), 156,4 (C^7), 169,5-170,6 ($\text{C}^{13}; \text{C}^{15}; \text{C}^{17}; \text{C}^{19}$).

5.

Nombre: 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-aminofenil)- β -D-galactopiranososa.



Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_{10}$

$R_f = 0,3$ con Hex:EtOAc 7:3 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

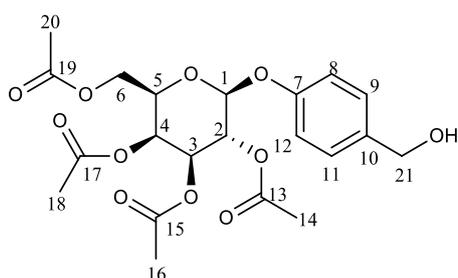
Características físicas: líquido viscoso amarillento.

$^1\text{H-RMN}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 2,01; 2,06; 2,09; 2,18$ (s; s; s; s, 12H, $-\text{COCH}_3$), 3,58 (bs, 2H, $-\text{NH}_2$), 4,00 (t, $J=6,5$ Hz, 1H, H^5), 4,16 (dd, $J=4,4, 11,3$ Hz, 1H, H^{6a}), 4,24 (dd, $J=6,9, 11,3$ Hz, 1H, H^6), 4,87 (d, $J=8,1$ Hz, 1H, H^1), 5,09 (dd, $J=3,2, 10,1$ Hz, 1H, H^2), 5,43-5,45 (m, 2H, H^3 y H^4), 6,60 (d, $J=8,9$ Hz, 2H, H^8 y H^{12}), 6,84 (d, $J=8,5$ Hz, 2H, H^9 y H^{11}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (151 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 20,6-20,8 ($\text{C}^{14}; \text{C}^{16}; \text{C}^{18}; \text{C}^{20}$), 61,3 (C^6), 66,9 (C^3), 68,8 (C^4), 70,8 (C^2), 70,9 (C^5), 101,1 (C^1), 115,5 (C^8 y C^{12}), 118,8 (C^9 y C^{11}), 142,5 (C^{10}), 149,9 (C^7), 169,4-170,3 ($\text{C}^{13}; \text{C}^{15}; \text{C}^{17}; \text{C}^{19}$).

6.

Nombre: 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-hidroximetilfenil)-β-D-galactopiranosas.



Fórmula molecular: C₂₁H₂₆O₁₁

R_f= 0,1 con Hex:EtOAc 7:3 como eluyente y SiO₂ como fase estacionaria.

Características físicas: líquido viscoso incoloro.

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 2,01; 2,06; 2,07; 2,18 (s; s; s; s, 12H, -COCH₃), 4,07 (t, J=6,5 Hz, 1H, H⁵), 4,16 (dd, J=6,5, 11,4 Hz, 1H, H^{6a}), 4,22 (dd, J=6,7, 11,4 Hz, 1H, H^{6b}), 4,30 (s, 2H, H²¹), 5,04 (d, J=8,1 Hz, 1H, H¹), 5,11 (dd, J=3,6, 10,5 Hz, 1H, H⁴), 5,45 (d, J=2,0 Hz, 1H, H³), 5,48 (t, J=8,1 Hz, 1H, H²), 6,99 (d, J=8,5 Hz, 2H, H⁸ y H¹²), 7,29 (d, J=8,5 Hz, 2H, H⁹ y H¹¹).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 20,5-20,7(C¹⁴; C¹⁶; C¹⁸; C²⁰), 61,2 (C⁶), 64,5 (C²¹), 66,8 (C³), 68,6 (C²), 70,7 (C⁴), 70,9 (C⁵), 99,7 (C¹), 116,8 (C⁸ y C¹²), 128,3 (C⁹ y C¹¹), 135,9 (C¹⁰), 156,4 (C⁷), 169,4-170,4 (C¹³; C¹⁵; C¹⁷; C¹⁹).

2.7 Síntesis de gastrodina

La síntesis de gastrodina se logró a través de la desprotección de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-hidroximetil)-β-D-glucopiranosas), mediante el uso de carbonato de potasio en metanol a temperatura ambiente.

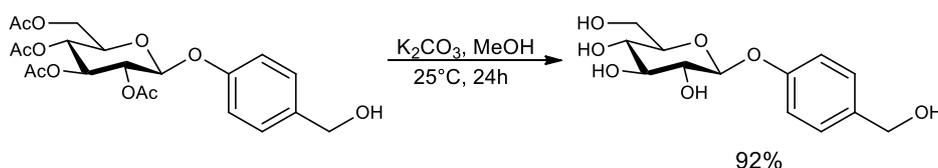
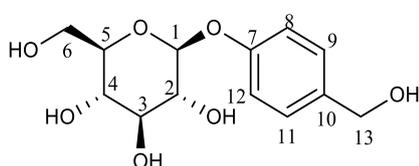


Figura 2.6. Obtención de gastrodina a través de desprotección de grupos acetilos de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-hidroximetilfenil)-β-D-glucopiranosas.

Para llevar a cabo esta síntesis, 86 mg (0,190 mmol) de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-hidroximetil)- β -D-glucopiranososa se disolvieron en 5 ml de metanol seco. A esta solución se le agregaron 15 mg de K_2CO_3 (0,108 mmol) y se dejó reaccionar durante 24 horas. Una vez consumido el reactivo de partida (monitoreado por CCD), se agregaron 100 mg de resina Amberlyst® 15 para neutralizar el medio. Se filtró la resina con embudo y papel de filtro y se la lavó con metanol. Posteriormente, se evaporó el metanol en evaporador rotativo y se purificó el compuesto crudo a través de columna cromatográfica de SiO_2 utilizando mezcla EtOAc:MeOH 7:3.

Datos analíticos

Nombre: 1-*O*-(4-hidroximetilfenil)- β -D-glucopiranososa



Fórmula molecular: $C_{13}H_{18}O_6$

R_f = 0,5 con EtOAc:MeOH 7:3 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

Características físicas: sólido blanco. P_f = 156 - 157 °C.

1H -RMN (600 MHz, D_2O): δ (ppm) = 3,41 (dd, J =8,6, 9,9 Hz, 1H, H^5), 3,47-3,53 (m, 2H, H^2 y H^4), 3,53-3,57 (m, 1H, H^3), 3,67 (dd, J =5,7, 12,5 Hz, 1H, H^{6a}) 3,85 (dd, 2,3, 12,5 Hz, 1H, H^{6b}), 4,51 (s, 2H, H^{13}), 5,04 (d, J =7,5 Hz, 1H, H^1), 7,06 (d, J =8,7 Hz, 2H, H^8 ; H^{12}), 7,29 (d, J =8,7 Hz, 2H, H^9 ; H^{11}).

^{13}C -RMN (151 MHz, D_2O): δ (ppm) = 60,5 (C^5), 63,3 (C^{13}), 69,4(C^6), 72,9(C^4), 75,5 (C^2), 76,1 (C^3), 100,1(C^1), 116,6(C^8 y C^{12}). 129,3 (C^9 y C^{11}), 134,9 (C^{10}), 155,6 (C^7).

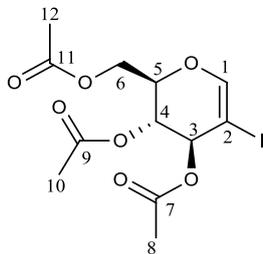
2.8 Síntesis de 2-haloglicales

A partir de glicales protegidos se lograron obtener 2-haloglicales con rendimientos moderados. Para llevar a cabo la síntesis de estos, se utilizó el método reportado por Dharuman³³. La técnica experimental dada a continuación se ejemplifica para glicales acetilados y tratamiento con NIS.

Datos analíticos

1.

Nombre: 3,4,6-tri-O-acetil-2-yodoglucal.



Fórmula molecular: C₁₁H₁₅IO₇

R_f = 0,66 con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO₂ como fase estacionaria.

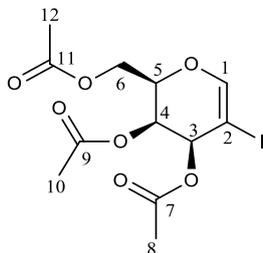
Características físicas: sólido blanco. Pf = 53 - 54 °C.

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 2,09; 2,10; 2,13 (s; s; s, 9H, -COCH₃), 4,21 (dd, J=5,6, 14,5 Hz, 1H, H^{6a}), 4,43 (m, 2H, H^{6b}; H⁵), 5,24 (t, J=5,2 Hz, 1H, H⁴), 5,52 (d, J=5,2 Hz, 1H, H³), 6,80 (s, 1H, H¹).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 20,6; 20,7; 20,8 (C⁸; C¹⁰; C¹²), 60,9 (C⁶), 66,3 (C²), 67,6 (C⁴), 70,6 (C³), 74,0 (C⁵), 149,3 (C¹), 169,3; 169,2; 170,4 (C⁷; C⁹; C¹¹).

2.

Nombre: 3,4,6-tri-O-acetil-2-yodogalactal.



Fórmula molecular: C₁₁H₁₅IO₇

R_f = 0,59 con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO₂ como fase estacionaria.

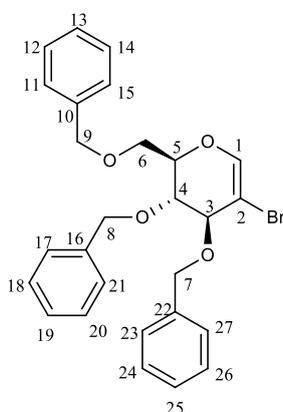
Características físicas: sólido blanco. Pf= 106 - 107 °C.

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 2,10; 2,11; 2,14 (s; s; s, 9H, -COCH₃), 4,21 (dd, J=5,2, 11,8 Hz, 1H, H^{6a}), 4,28 (dd, J=7,3, 12,1 Hz, 1H, H^{6b}) 4,45 (tdd, J=1,1, 2,1, 5,7 Hz, 1H, H⁵), 5,51 (dd, J=2,1, 4,6 Hz, 1H, H⁴), 5,61 (dt, J=1,3, 4,6 Hz, 1H, H³), 6,80 (d, J=1,6 Hz, 1H, H¹).

¹³C-RMN (151 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 20,5; 20,6; 20,7 (C⁸; C¹⁰; C¹²), 61,5 (C⁶), 64,4 (C⁴), 66,9 (C³), 67,2 (C²), 73,2 (C⁵), 149,2 (C¹), 169,9; 170,4 (C⁷; C⁹; C¹¹).

3.

Nombre: 3,4,6-tri-O-bencil-2-bromoglucal



Fórmula molecular: C₂₇H₂₇BrO₄

R_f= 0,46 con Hex:EtOAc 9:1 como eluyente y SiO₂ como fase estacionaria.

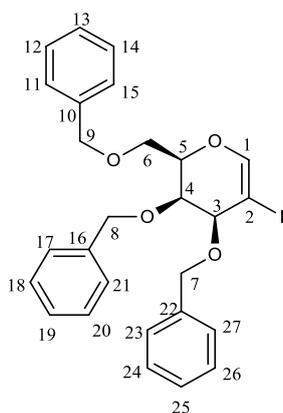
Características físicas: aceite incoloro.

¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 3,74 (dd, J=3,9, 10,7 Hz, 1H, H^{6a}), 3,82 (dd, J=6,0, 10,6 Hz, 1H, H^{6b}), 4,00 (dd, J=4,4, 5,9 Hz, 1H, H⁴), 4,16 (d, J=4,6 Hz, 1H, H³), 4,34 (tdd, J=1,0, 4,1, 5,8 Hz, 1H, H⁵), 4,56 (s, 2H, H⁷), 4,64 (m, 2H, H⁸), 4,72 (m, 2H, H⁹), 6,74 (s, 1H, H¹), 7,32-7,38 (m, 15H, H^{aromáticos})

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 67,8 (C⁶), 72,4 (C⁸), 72,9 (C⁹), 73,5 (C⁷), 74,0 (C⁴), 76,4 (C⁵), 77,3 (C³), 96,7 (C²), 127,75-128,55 (C¹¹⁻¹⁵; C¹⁷⁻²¹; C²³⁻²⁷), 137,6; 137,5; 137,9 (C¹⁰; C¹⁶; C²²), 144,2 (C¹).

4.

Nombre: 3,4,6-tri-O-bencil-2-yodogalactal



Fórmula molecular: $C_{27}H_{27}IO_4$

$R_f = 0,39$ con Hex:EtOAc 9:1 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

Características físicas: Sólido blanco. No se midió punto de fusión.

1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3,73 (dd, $J=4,3, 10,7$ Hz, 1H, H^{6a}), 3,84 (dd, $J=7,6, 10,7$ Hz, 1H, H^{6b}), 4,08 (t, $J=3,6$ Hz, 1H, H^4), 4,14 (dt, $J=1,3, 3,9$ Hz, 1H, H^3), 4,39 (m, 1H, H^5), 4,49 (d, $J=11,9$ Hz, 1H, H^7), 5,54 (d, $J=11,9$ Hz, 1H, H^7), 4,62 (d, $J=11,9$ Hz, 1H, H^8), 4,76-4,84 (m, 3H, $H^8; H^9; H^9$), 6,66 (d, $J=1,1$ Hz, 1H, H^1), 7,30-7,46 (m, 15H, $H^{aromáticos}$)

^{13}C -RMN (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 67,9 (C^6), 73,0 (C^4), 73,2 (C^8), 73,5 (C^7), 73,9 (C^9), 75,8 (C^5), 75,9 (C^3), 77,2 (C^2), 127,7-128,5 ($C^{11-15}; C^{17-21}; C^{23-27}$), 137,8 ; 137,9; 138,0 ($C^{10}; C^{16}; C^{22}$), 147,6 (C^1)

2.9 Reordenamiento de Ferrier sobre 2-yodoglicales acetilados

Se realizaron reacciones de reordenamiento de Ferrier con *O*-; *N*- y *S*-nucleófilos sobre TOAcIGli, pudiendo obtener una serie de compuestos no sintetizados hasta el momento.

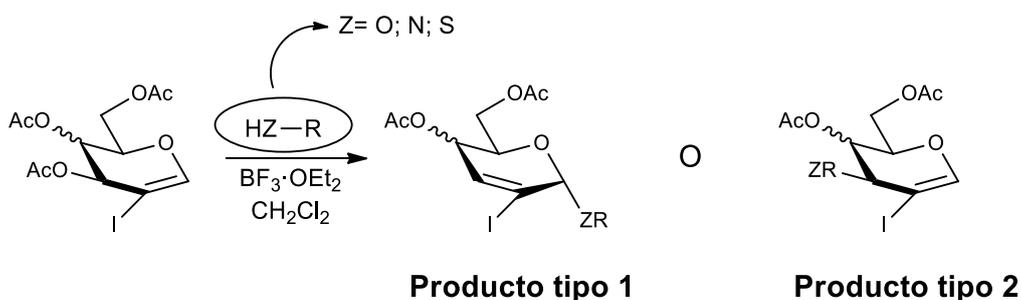


Figura 2.8. Reacción de Reordenamiento de Ferrier sobre 2-yodoglicales.

Para llevar a cabo estas reacciones, en un balón se agregaron 50 mg (0,125 mmol) de TOAcIGli, seguido de 0,187 mmol del nucleófilo. Esta mezcla se disolvió en 4 ml de CH₂Cl₂ seco y se agregaron 1,6 eq. (respecto a TOAcIGli) de BF₃·OEt₂. La reacción se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente, con agitación magnética hasta consumo del sustrato, monitoreado por CCD. Una vez consumido el reactivo de partida, la solución orgánica se transfirió a una ampolla de decantación y se detuvo la reacción por agregado de 15 ml de solución saturada de NaHCO₃. Posteriormente, la mezcla se lavó con agua y se secó con Na₂SO₄ anhidro. El solvente se evaporó en evaporador rotativo y los productos fueron purificados por cromatografía flash en columna de sílica gel utilizando mezcla Hex:EtOAc como eluyente de proporciones 9:1; 7:3; 3:2 o 4:1, según la polaridad de la sustancia a purificar.

2.9.1 Reordenamiento de Ferrier con O-nucleófilos

En la **Tabla 2.6** se observa los datos obtenidos para la síntesis de los productos de Ferrier con O-nucleófilos.

Tabla 2.6. Obtención de productos de Reordenamiento de Ferrier con O-nucleófilos.

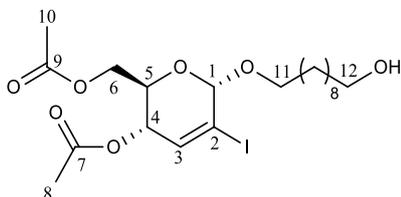
Entrada	Sustrato	O-Nucleófilo	Producto	Tiempo (h)	Rend. (%) ^a	Prop. α:β ^b
1		1,10-decanodiol	Tipo 1	5	60	9:1
2		(-)-mentol	Tipo 1	1	62	8:2
3	TOAcIGlu	N-hidroxisuccinimida	Tipo 1	2	57	9:1
4		Colesterol	Tipo 1	3,5	55	7:3
5		1,10-decanodiol	Tipo 1	4	55	9:1
6		(-)-mentol	Tipo 1	2,5	51	8:2
7	TOAcIGal	N-hidroxisuccinimida	Tipo 1	2,5	57	9:1
8		Colesterol	Tipo 1	5	50	7:3

(a) Rendimientos calculados luego de la purificación del producto. (b) Calculado a través de integración de picos de H anomérico en ¹H-RMN.

Datos analíticos

1.

Nombre: 4,6-di-O-acetil-1-O-(10-hidroxidecanil)-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranosido.



Fórmula molecular: $C_{13}H_{33}IO_7$

$R_f = 0,33$ con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

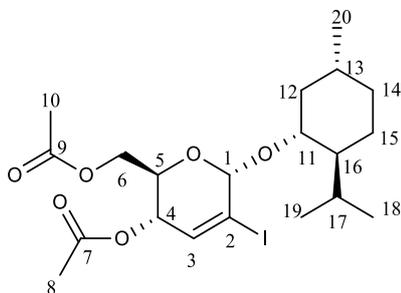
Características físicas: aceite incoloro.

1H -RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 1,32-1,67 (m, 16H, H^{decil}), 2,09; 2,10 (s; s, 6H, $-COCH_3$), 3,54-3,77 (dt; t; dt, $J=6,5, 9,7$ Hz; 6,6 Hz; 6,5, 9,6 Hz, 4H, $H^{11a,b}$ y $H^{12a,b}$), 4,15-4,27 (m, 3H, H^{6a} ; H^{6b} ; H^5), 4,99 (s, 1H, H^1), 5,30 (dt, $J=1.6, 9.6$ Hz, 1H, H^4), 6,47 (d, $J=2.1$ Hz, 1H, H^3).

^{13}C -RMN (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 20.7-20.8 (C^8 ; C^{10}), 20.8-32.8 (C^{decil}), 62.7 (C^6), 63.0 (C^{12}), 66.2 (C^4), 67.2 (C^5), 69.8 (C^{11}), 97.4 (C^2), 99.6 (C^1), 137.4 (C^3), 170.0; 170.7 (C^7 ; C^9).

2.

Nombre: 4,6-di-O-acetil-1-O-[-(-)-mentil]-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranosido.



Fórmula molecular: $C_{20}H_{31}IO_6$

$R_f = 0,76$ con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

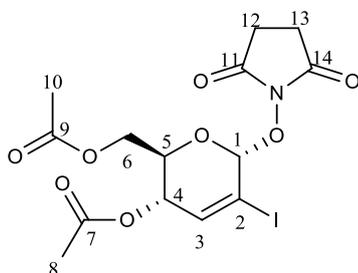
Características físicas: aceite incoloro.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 0,80-1,71 (m, 16H, H⁽⁻⁾-mentil), 2,09; 2,11 (s; s, 6H, -COCH₃), 2,24-2,58 (2H, H⁽⁻⁾-mentil), 3,41 (1H, H¹¹), 4,16 (dd, J=2,4, 12,1 Hz, 1H, H^{6a}), 4,22 (dd, J=5,3, 12,1 Hz, 1H, H^{6b}), 4,28 (ddd, J=2,3, 5,3, 9,6 Hz, 1H, H⁵), 5,11 (s, 1H, H¹), 5,27 (m, 1H, H⁴), 6,48 (d, J=2,2 Hz, 1H, H³).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 15,97 (C²⁰), 20,8 (C⁸; C¹⁰), 21,2-24,88 (C¹⁵; C¹⁷; C¹⁸; C¹⁹), 31,6 (C¹³), 34,2 (C¹⁴), 42,9 (C¹²), 48,8 (C¹⁶), 63,0 (C⁶), 66,0 (C⁵), 67,3(C⁴), 81,9 (C¹¹), 97,5(C²), 100,8 (C¹), 137,3 (C³), 170,0; 170,7 (C⁷; C⁹).

3.

Nombre: 4,6-di-O-acetil-1-O-succinimidil-2,3-dideoxi-α-D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranósido.



Fórmula molecular: C₁₄H₁₆INO₈

R_f= 0,22 con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO₂ como fase estacionaria.

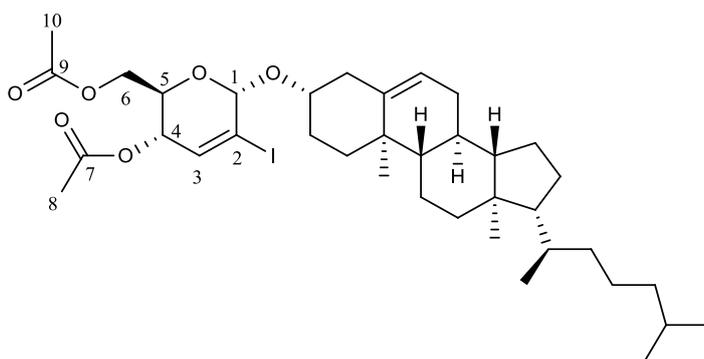
Características físicas: sólido blanco. Pf= 151 - 151.5 °C.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 2,10; 2,14 (s; s, 6H, -COCH₃), 2,77 (s, 4H, H¹² y H¹³), 4,18 (dd, J=2,4, 12,7 Hz, 1H, H^{6a}), 4,31 (dd, J=3,2, 12,7 Hz, 1H, H^{6b}), 4,70 (dt, J=2,8, 10,1 Hz, 1H, H⁵), 5,45 (ddd, J=1,1, 2,1, 10,1 Hz, 1H, H⁴), 5,58 (s, 1H, H¹), 6,76 (d, J=2,1 Hz, 1H, H³).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 20,7-20,8 (C⁸; C¹⁰), 25,5 (C¹²; C¹³), 61,5 (C⁶), 66,3 (C⁴), 67,8 (C⁵), 88,62 (C²), 102,1 (C¹), 142,0 (C³), 169,9; 170,5 (C⁷; C⁹), 170,7 (C¹¹; C¹⁴).

4.

Nombre: 4,6-di-O-acetil-1-O-(colesteril)-2,3-dideoxi-α-D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranósido.



Fórmula molecular: $C_{37}H_{57}IO_6$

$R_f = 0,48$ con Hex:EtOAc 9:1 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

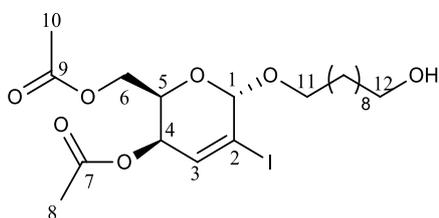
Características físicas: sólido blanco. Pf= 133 - 134 °C.

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 0,62-2,08 (m, 41H, $H^{colesterol}$), 2,10 (s; s, 6H, $-COCH_3$), 2,38 (m, 2H, $H^{colesterol}$), 3,55 (m, 1H, $H^{colesterol}$), 4,25-4,16 (m, 2H, H^{6a} ; H^{6b}), 4,28 (ddd, $J=2,7, 5,2, 9,6$ Hz, 1H, H^5), 5,13 (d, $J=1,0$ Hz, 1H, H^1), 5,29 (ddd, $J=1,0, 2,2, 9,7$ Hz, 1H, H^4), 5,37 (dt, $J=1,6, 5,2$ Hz, 1H, $H^{colesterol}$), 6,46 (d, $J=2,2$ Hz, 1H, H^3).

^{13}C -RMN (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 11,8-19,4 ($C^{colesterol}$), 20,8 (C^8 ; C^{10} , superpuestos) 21,0-56,7 ($C^{colesterol}$), 62,9 (C^6), 66,2 (C^4), 67,3 (C^5), 79,5 ($C^{colesterol}$), 98,4 (C^2), 98,5 (C^1), 122,0 ($C^{colesterol}$, $-C=C-$), 137,2 (C^3), 140,6 ($C^{colesterol}$, $-C=C-$), 170,0; 170,7 (C^7 ; C^9).

5.

Nombre: 1-O-(10-hidroxidecil)-4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranósido.



Fórmula molecular: $C_{13}H_{33}IO_7$

$R_f = 0,32$ Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

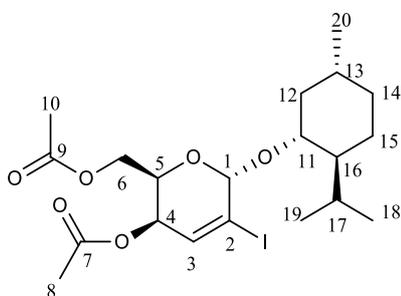
Características físicas: aceite amarillento.

¹H-RMN(500 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 1,32-1,64 (d; dt; dt, J=5,3 Hz ; 6,5, 7,9 Hz; 6,5, 9,6 Hz, 16H, H^{decil}), 2,06; 2,11 (s; s, 6H, -COCH₃), 3,54-3,78 (dt; t; dt, J=6,5, 9,6 Hz; 6,6 Hz; 6,6, 9,8 Hz, 4H, H^{11a,b} y H^{12a,b}), 4,21 (d, J=6,4 Hz, 2H, H^{6a}; H^{6b}), 4,40 (td, J=2,5, 6,3 Hz, 1H, H⁵), 4,95 (dd, J=2,6, 5,7 Hz, 1H, H⁴), 5,06 (s, 1H, H¹), 6,69 (d, J=5,6 Hz, 1H, H³).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 20,7-20,8 (C⁸; C¹⁰), 25,7-32,8 (C^{decil}), 62,5 (C⁶), 63,0 (C¹²), 65,4 (C⁴), 69,5 (C¹¹), 99,5 (C¹), 102,8 (C²), 134,0 (C³), 170,1; 170,5 (C⁷; C⁹).

6.

Nombre: 4,6-di-O-acetil-1-O-[-(-)-mentil]-2,3-dideoxi-α-D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranósido.



Fórmula molecular: C₂₀H₃₁IO₆

R_f= 0,30 con Hex:EtOAc 7:3 como eluyente y SiO₂ como fase estacionaria.

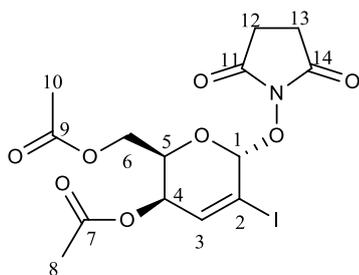
Características físicas: aceite incoloro.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 0,79-1,71 (m, 16H, H⁽⁻⁾-mentil), 2,09; 2,11 (s; s, 6H, -COCH₃), 2,25-2,58 (m, 2H, H⁽⁻⁾-mentil), 3,44 (td, J=4,4, 10,6 Hz, 1H, H¹¹), 4,20 (dd, J=2,4, 6,2 Hz, 2H, H^{6a}; H^{6b}), 4,48 (ddd, J=2,7, 5,4, 7,9 Hz, 1H, H⁵), 4,96 (dd, J=2,7, 5,6 Hz, 1H, H⁴), 5,18 (s, 1H, H¹), 6,69 (d, J=5,6 Hz, 1H, H³).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 16,0 (C²⁰), 20,7-20,8 (C⁸; C¹⁰), 21,1-24,9 (C¹⁵; C¹⁷; C¹⁸; C¹⁹), 31,7 (C¹³), 34,2 (C¹⁴), 42,9 (C¹²), 48,8 (C¹⁶), 62,7 (C⁶), 65,5 (C⁵), 65,6 (C⁴), 81,6 (C¹¹), 100,69 (C¹), 102,5 (C²), 134,1 (C³), 170,1; 170,6 (C⁷; C⁹).

7.

Nombre: 4,6-di-O-acetil-1-O-succinimidil-2,3-dideoxi-α-D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranósido.



Fórmula molecular: $C_{14}H_{16}INO_8$

$R_f = 0,11$ con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

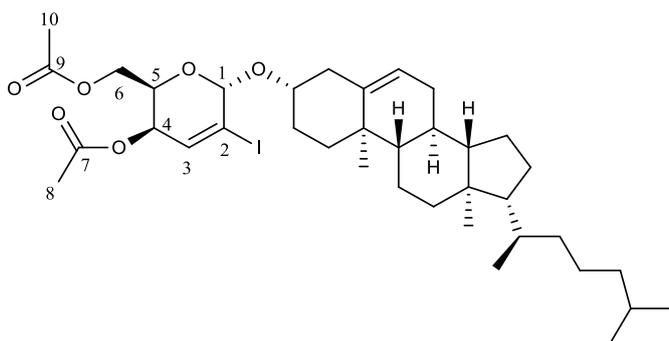
Características físicas: sólido blanco. Pf= 150 - 151 °C.

1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 2,10; 2,11 (s; s, 6H, $-COCH_3$), 2,78 (s, 4H, H^{12} ; H^{13}), 4,07 (dd, $J=6,3, 11,3$ Hz, 1H, H^{6a}), 4,33 (dd, $J=6,3, 11,3$ Hz, 1H, H^{6b}), 4,90 (td, $J=2,7, 6,3$ Hz, 1H, H^5), 5,08 (dd, $J=2,7, 5,9$ Hz, 1H, H^4), 5,68 (s, 1H, H^1), 6,96 (d, $J=5,8$ Hz, 1H, H^3).

^{13}C -RMN (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)=. 20,6-20,8 (C^8 ; C^{10}), 25,5 (C^{12} ; C^{13}), 61,5 (C^6), 64,5 (C^4), 67,4 (C^5), 94,2 (C^2), 101,8 (C^1), 137,9 (C^3), 169,9; 170,5 (C^7 ; C^9), 170,7 (C^{11} ; C^{14}).

8.

Nombre: 4,6-di-O-acetil-1-O-(colesteril)-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranósido.



Fórmula molecular: $C_{37}H_{57}IO_6$

$R_f = 0,48$ con Hex:EtOAc 9:1 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

Características físicas: sólido blanco. Pf= 168 - 169 °C.

1H -RMN (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 0,86-2,06 (m, 41H, $H^{colesteril}$), 2,09-2,11 (s; s, 6H, $-COCH_3$), 2,4 (m, 1H, $H^{colesteril}$), 3,56 (tdd, $J=4,4, 5,9, 10,5$ Hz, 1H, $H^{colesteril}$), 3,74 (q, $J=7,0$ Hz, 1H, $H^{colesteril}$), 4,18-4,24

(m, 2H, H^{6a}; H^{6b}), 4,48 (td, J=2,6, 6,2 Hz, 1H, H⁵), 4,96 (d, J=2,6, 5,7 Hz, 1H, H⁴), 5,19 (s, 1H, H¹), 5,38 (dt, J=1,8, 5,8 Hz, 1H, H^{colsteril}), 6,69 (d, J=5.6 Hz, 1H, H³).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 11,9-19,5 (C^{colesteryl}), 20,7; 20,8 (C⁸; C¹⁰), 22,6-56,6 (C^{colesteryl}), 62,7 (C⁶), 65,5 (C⁵), 65,8 (C⁴), 79,3 (C^{colesteryl}, -C=C-), 98,6 (C¹), 103,7 (C²), 122,0 (C^{colesteryl}, -C=C-), 134,0 (C³), 140,7 (C^{colesteryl}), 170.1; 170.6 (C⁷; C⁹)

2.9.2 Reordenamiento de Ferrier con N-nucleófilos

En la **Tabla 2.7** se observa los datos obtenidos para la síntesis de los productos de Ferrier con sulfonamidas utilizadas como N-nucleófilos.

Tabla 2.7. Productos de Reordenamiento de Ferrier con sulfonamidas como N-nucleófilos.

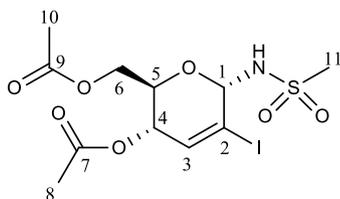
Entrada	Sustrato	N-Nucleófilo	Producto	Tiempo (h)	Rend. (%) ^a	Prop. α:β ^b
1		Metansulfonamida	Tipo 1	1,5	74	9:1
2		Sulfamida	Tipo 1	1	63	9:1
3	TOAcIGlu	Bencilsulfonamida	Tipo 1	2	76	8:1
4		m-cloro-bencilsulfonamida	Tipo 1	3,5	78	4:1
5		Metansulfonamida	Tipo 1	1,5	70	9:1
6		Sulfamida	Tipo 1	4	60	10:0
7	TOAcIGal	Bencilsulfonamida	Tipo 1	5	73	7:1
8		m-cloro-bencilsulfonamida	Tipo 1	5	74	4:1

(a) Rendimiento calculado luego de la purificación del producto crudo. (b) Calculados a través de integración de picos de H anoméricos en ¹H-RMN.

Datos analíticos

1.

Nombre: N-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi-α-D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-metansulfonamida.



Fórmula molecular: $C_{11}H_{16}INO_7S$

$R_f = 0,23$ con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

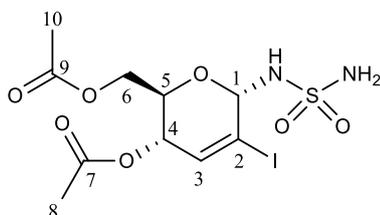
Características físicas: agujas blancas. Pf= 168 - 169 °C.

1H -RMN (600 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 2,08; 2,12 (s; s, 6H, $-COCH_3$), 3,14 (s, 3H, $-SO_2CH_3$), 4,08 (ddd, $J=2,4, 6,3, 9,4$ Hz, 1H, H^5), 4,14 (dd, $J=6,3, 12,1$ Hz, 1H, H^{6a}), 4,26 (dd, $J=2,4, 12,1$ Hz, 1H, H^{6b}), 5,26 (d, $J=9,4$ Hz, 1H, H^4), 5,54 (d, $J= 8,4$ Hz, 1H, H^1), 5,83 (d, $J= 8,5$ Hz, 1H, $-NH$), 6,59 (s, 1H, H^3).

^{13}C -RMN (151 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 20,6; 20,8 (C^8 ; C^{10}), 42,8 (C^{11}), 62,9 (C^6), 66,8 (C^5), 66,9 (C^4), 83,1 (C^1), 94,9 (C^2), 139,5 (C^3), 169,8; 170,4 (C^7 ; C^9).

2.

Nombre: N-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-sulfamida.



Fórmula molecular: $C_{10}H_{15}IN_2O_7S$

$R_f = 0,48$ con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

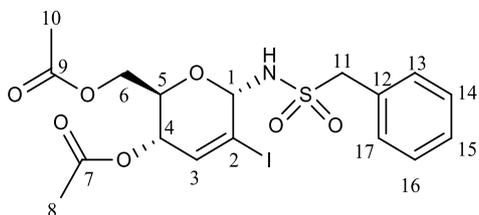
Características físicas: sólido blanco. Pf= 155 - 156 °C.

1H -RMN (600 MHz, CD_3CN): δ (ppm)= 2,07; 2,08 (s; s, 6H, $-COCH_3$), 4,24 (m, 2H, H^{6a} y H^{6b}), 4,33 (ddd, $J=2,8, 5,3, 10,0$ Hz, 1H, H^5), 5,32 (d, $J=9,7$ Hz, 1H, H^4), 5,40 (s, 1H, H^1), 6,63 (d, $J=2,2$ Hz, 1H, H^3).

^{13}C -RMN (151 MHz, CD_3CN): $\delta(\text{ppm}) = 20,1; 20,2 (\text{C}^8; \text{C}^{10}), 62,2 (\text{C}^6), 66,7 (\text{C}^4), 67,3 (\text{C}^5), 95,1 (\text{C}^2), 95,2 (\text{C}^1), 139,1 (\text{C}^3), 169,9; 170,4 (\text{C}^7; \text{C}^9)$.

3.

Nombre: *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-bencilsulfonamida.



Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{INO}_7\text{S}$

$R_f = 0,23$ con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

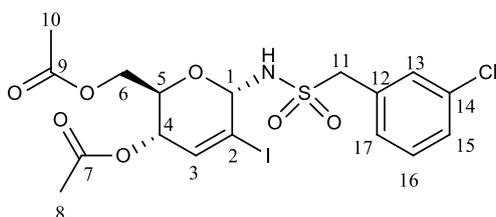
Características físicas: sólido blanco. Pf= 119 - 120 °C.

^1H -RMN (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta(\text{ppm}) = 1,87; 2,08 (\text{s}; \text{s}, 6\text{H}, -\text{COCH}_3), 4,10 (\text{dd}, J=7,3, 12,6 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}^{6a}), 4,20 (\text{m}, 2\text{H}, \text{H}^{6b}; \text{H}^5), 4,32 (\text{d}, J=13,6 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}^{11}), 4,47 (\text{d}, J=13,6 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}^{11}), 5,21 (\text{dt}, J=2,0, 9,2 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}^4), 5,36 (\text{dt}, J=1,5, 9,6 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}^1), 6,57 (\text{dd}, J=1,4, 2,1 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}^3), 7,40 (\text{m}, 5\text{H}, \text{H}^{13}; \text{H}^{14}; \text{H}^{15}; \text{H}^{16}; \text{H}^{17}), 9,07 (\text{d}, J=9,6 \text{ Hz}, 1\text{H}, -\text{NH})$.

^{13}C -RMN (126 MHz, DMSO-d_6): $\delta(\text{ppm}) = 20,9; 21,2 (\text{C}^8; \text{C}^{10}), 61,0 (\text{C}^{11}), 63,2 (\text{C}^6), 66,7 (\text{C}^4; \text{C}^5, \text{superpuestos}), 83,2 (\text{C}^1), 97, (\text{C}^2), 128,7 (\text{C}^{15}), 128,9 (\text{C}^{14}; \text{C}^{16}), 131,3 (\text{C}^{13}; \text{C}^{17}), 131,5 (\text{C}^{12}), 138,7 (\text{C}^3), 170,1; 170,4 (\text{C}^7; \text{C}^9)$.

4.

Nombre: *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-3-clorobencilsulfonamida.



Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{IClNO}_7\text{S}$

$R_f = 0,21$ con Hex:EtOAc 7:3 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

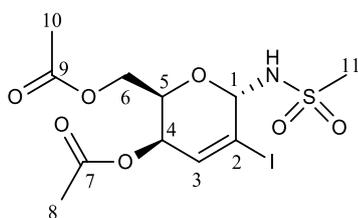
Características físicas: sólido blanco. Pf= 135 - 136 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)= 1,90; 2,08 (s; s, 6H, -COCH₃), 4,07-4,25 (m, 3H, H^{6a}; H^{6b}; H⁵), 4,37 (d, J=13,5 Hz, 1H, H¹¹), 4,50 (d, J=13,6 Hz, 1H, H¹¹), 5,21 (dt, J=2,0, 9,2 Hz, 1H, H⁴), 5,35 (d, J=8,4 Hz, 1H, H¹), 6,57 (t, J=1,7 Hz, 1H, H³), 7,37-7,45 (m, 4H, H¹³; H¹⁵; H¹⁶; H¹⁷), 9,14 (d, J=9,1 Hz, 1H, -NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm)= 20,9; 21,2 (C⁸; C¹⁰), 60,1 (C¹¹), 63,1 (C⁶), 66,7 (C⁴), 66,8 (C⁵), 83,1 (C¹), 97,6 (C²), 128,7 (C¹⁵), 130,1 (C¹³), 130,7 (C¹⁷), 130,9 (C¹⁶), 132,3 (C¹⁴), 133,4 (C¹²), 138,7 (C³), 170,1; 170,4 (C⁷; C⁹).

5.

Nombre: N-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-metansulfonamida.



Fórmula molecular: C₁₁H₁₆INO₇S

$R_f = 0,18$ con Hex:EtOAc 7:3 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

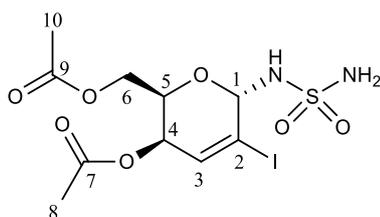
Características físicas: agujas blancas. Pf= 170 -171 °C.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 2,07; 2,14 (s; s, 6H, -COCH₃), 3,16 (s, 3H, -SO₂CH₃), 4,11 (dd, J=8,0, 11,9 Hz, 1H, H^{6a}), 4,25 (dd, J=8,0, 11,9 Hz, 1H, H^{6b}), 4,30 (dt, J=1,3, 8,0 Hz, 1H, H⁵), 5,00 (dd, J=2,5, 5,7 Hz, 1H, H⁴), 5,57 (d, J=8,2 Hz, 1H, -NH), 5,64 (dd, J=1,4, 8,2 Hz, 1H, H¹), 6,81 (dd, J=1,3, 5,7 Hz, 1H, H³).

$^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 20,6; 20,7 (C⁸; C¹⁰), 43,0 (C¹¹), 62,6 (C⁶), 64,8 (C⁴), 66,2 (C⁵), 83,3 (C¹), 99,7 (C²), 136,4 (C³), 170,0; 170,4 (C⁷; C⁹).

6.

Nombre: *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-sulfamida.



Fórmula molecular: $C_{10}H_{15}IN_2O_7S$

$R_f = 0,41$ con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

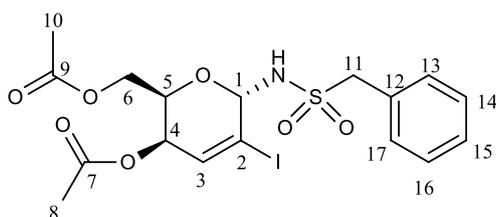
Características físicas: sólido blanco. Pf= 150 - 151 °C.

1H -RMN (500 MHz, CD_3CN): δ (ppm)= 2.01; 2.06 (s; s, 6H, -COCH₃). 4,07-4,12 (m, 1H, H^{6a}), 4,27 (dd, J=3,8, 11,6 Hz, 1H, H^{6b}), 4,32 (ddd, J=2,6, 3,8, 8,0 Hz, 1H, H⁵), 5,05 (dd, J=2,6, 5,7 Hz, 1H, H⁴), 5,41 (bs, 2H, -NH), 5,50 (dd, J=1,4, 10,1 Hz, 1H, H¹), 6,77 (dd, J=1,4, 5,7 Hz, 1H, H³).

^{13}C -RMN (126 MHz, CD_3CN): δ (ppm)= 19,8-20,2 (C⁸; C¹⁰), 62,6 (C⁶), 64,9 (C⁴), 66,2 (C⁵), 83,7 (C¹), 99,3 (C²), 136,1 (C³), 169,9; 170,2 (C⁷; C⁹).

7.

Nombre: *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-bencilsulfonamida.



Fórmula molecular $C_{17}H_{20}INO_7S$

$R_f = 0,18$ con Hex:EtOAc 7:3 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

Características físicas: sólido blanco. Pf= 199 - 200 °C.

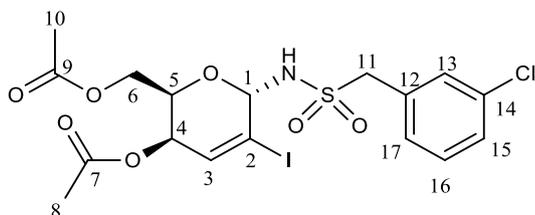
1H -RMN (500 MHz, CD_3CN): δ (ppm)= 1,88; 2,07 (s; s, 6H, -COCH₃), 4,18 (dd, J=8,0, 11,9 Hz, 1H, H^{6a}), 4,27 (dd, J=3,8, 11,9 Hz, 1H, H^{6b}), 4,36-4,41 (m, 2H, H⁵; H¹¹), 4,55 (d, J=13,6 Hz, 1H, H¹¹), 5,07

(dd, J=2,6, 5,7 Hz, 1H, H⁴), 5,60 (d, J=8,0 Hz, 1H, H¹), 6,79 (dd, J=1,4, 5,6 Hz, 1H, H³), 6,83 (d, J=8,8 Hz, 1H, -NH), 7,44-7,49 (m, 5H, H¹³; H¹⁴; H¹⁵; H¹⁶; H¹⁷).

¹³C-RMN (126 MHz, CD₃CN): δ(ppm)=19,8; 19,9 (C⁸; C¹⁰), 61,2 (C¹¹), 62,6 (C⁶), 64,8 (C⁴), 66,7 (C⁵), 83,3 (C¹), 100,0 (C²), 128,5 (C¹⁵), 128,6 (C¹⁴; C¹⁶), 129,3 (C¹²), 131,0 (C¹³; C¹⁷), 136,2 (C³), 169,; 170,2 (C⁷; C⁹).

8.

Nombre: N-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi-α-D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-3-clorobencilsulfonamida.



Fórmula molecular C₁₇H₁₉IClNO₇S

R_f= 0,23 con Hex:EtOAc 7:3 como eluyente y SiO₂ como fase estacionaria.

Características físicas: sólido blanco. Pf= 191 - 191.5 °C.

¹H-RMN (500 MHz, CD₃CN): δ(ppm)=1,92; 2,07 (s; s, 6H, -COCH₃), 4,11 (dd, J=8,0, 11,8 Hz, 1H, H^{6a}), 4,27 (dd, J=3,9, 11,8 Hz, 1H, H^{6b}), 4,35 (m, 1H, H⁵), 4,39 (d, J=13,8 Hz, 1H, H¹¹), 4,54 (d, J=13,7 Hz, 1H, H¹¹), 5,06 (dd, J=2,6Hz, 5,7 Hz, 1H, H⁴), 5,58 (s, 1H, H¹), 6,79 (d, J=5,7 Hz, 1H, H³), 7,41-7,54 (m, 4H, H¹³; H¹⁵; H¹⁶; H¹⁷).

¹³C-RMN (126 MHz, CD₃CN): δ(ppm)= 19,8; 19,9 (C⁸; C¹⁰), 60,3 (C¹¹), 62,6 (C⁶), 64,8 (C⁴), 66,7 (C⁵), 83,3 (C¹), 99,9 (C²), 128,6 (C¹⁵), 129,5 (C¹³), 130,2 (C¹⁷), 130,7 (C¹⁶), 131,5 (C¹²), 133,7 (C¹⁴), 136,2 (C³), 169,9; 170,2 (C⁷; C⁹).

2.9.3 Reordenamiento de Ferrier con S-nucleófilos

En la **Tabla 2.8** se muestran los resultados obtenidos para la reacción de Reordenamiento de Ferrier de 2-yodoglicales al utilizar tioles como S-nucleófilos.

Tabla 2.8. Productos de Reordenamiento de Ferrier con tioles como S-nucleófilos.

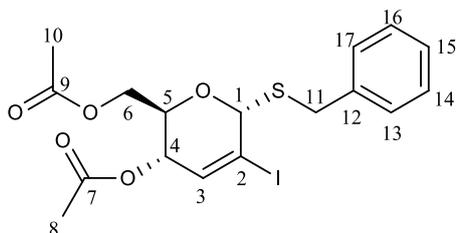
Entrada	Sustrato	S-Nucleófilo	Producto	Tiemp	Rend. (%) ^a	Prop. α:β ^b
1		Bencilmercaptano	Tipo 1	1,5	55	9.5:0.5
2		2-mercaptobenzotiazol	Tipo 2	3	61	-
3	TOAcIGlu	Hexadecanotiol	Tipo 1	1,5	57	9:1
4		Tiofenol	Tipo 1	2	64	9:1
5		Bencilmercaptano	Tipo 1	3,5	45	9:1
6		2-mercaptobenzotiazol	Tipo 2	3,5	50	-
7	TOAcIGal	Hexadecanotiol	Tipo 1	3	47	9:1
8		Tiofenol	Tipo 1 y 2	3,5	-	-

(a) Rendimiento calculado luego de la purificación del producto crudo. (b) Calculados a través de integración de picos de H anoméricos en ¹H-RMN.

Datos analíticos

1.

Nombre: 4,6-di-O-acetil-1-S-bencil-2,3-dideoxi-α-D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranósido.



Fórmula molecular: C₁₇H₁₉IO₅S

R_f = 0,58 con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO₂ como fase estacionaria.

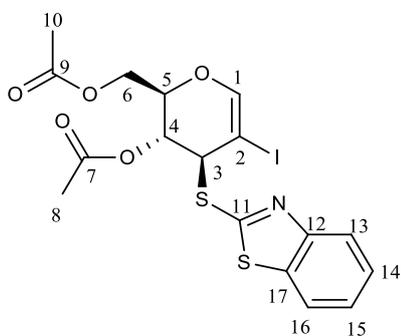
Características físicas: aceite amarillento.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 2,11; 2,13 (s; s, 6H, -COCH₃) 3,85 (d, J=13,4 Hz, 1H, H¹¹), 3,97 (d, J=13,4 Hz, 1H, H¹¹), 4,11 (dd, J=2,4, 12,2 Hz, 1H, H^{6a}), 4,23 (dd, J=5,4, 12,2 Hz, 1H, H^{6b}), 4,49 (ddd, J=2,5, 5,4, 9,6 Hz, 1H, H⁵), 5,30 (d, J=1,6 Hz, 1H, H¹), 5,37 (ddd, J=1,6, 2,4, 9,6 Hz, 1H, H⁴), 6,39 (dd, J=1,2, 2,4 Hz, 1H, H³), 7,29-7,31 (m, 1H, H¹⁵), 7,33-7,40 (m, 4H, H¹³; H¹⁴; H¹⁶; H¹⁷).

¹³C-RMN(126 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 20,8; 20,9 (C⁸; C¹⁰), 35,7 (C¹¹), 62,7 (C⁶), 66,3 (C⁵), 67,3 (C⁴), 86,3 (C¹), 96,5 (C²), 127,3 (C¹⁵), 128,6 (C¹⁴; C¹⁶), 129,0 (C¹³; C¹⁷), 136,7 (C³), 137,1 (C¹²), 170,0; 170,7 (C⁷; C⁹).

2.

Nombre: 4,6-di-O-acetil-3-S-(benzotiazol-2-il)-2-yodoglucal.



Fórmula molecular: C₁₇H₁₆INO₅S₂

R_f= 0,46 con Hex:EtOAc 7:3 como eluyente y SiO₂ como fase estacionaria.

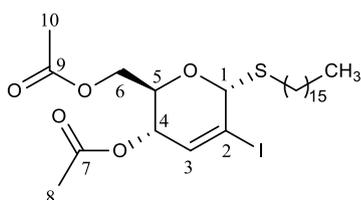
Características físicas: aceite incoloro.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm)=1,56; 2,10 (s; s, 6H, -COCH₃), 4,33 (dd, J=1,31, 12,2Hz, 1H, H^{6a}), 4,42 (m, 2H, H^{6b}, H⁵), 5,23 (d, J=4,4 Hz, 1H, H³), 5,63 (dd, J=4,4, 10,3Hz, 1H, H⁴), 6,75 (s, 1H, H¹), 7,34 (ddd, J=1,2, 7,3, 8,4 Hz, 1H, H¹⁵), 7,45 (ddd, J=1,2, 7,3, 8,3 Hz, 1H, H¹⁴), 7,78 (ddd, J=0,6, 1,3, 7,9 Hz, 1H, H¹⁶), 7,87 (ddd, J=0,6, 1,2, 8,2 Hz, 1H, H¹³).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ(ppm)=20,3; 20,7 (C⁸; C¹⁰), 54,1 (C³), 61,5 (C⁶), 62,0 (C²), 65,9 (C⁴), 71,2 (C⁵), 121,1 (C¹⁷), 121,7 (C¹³), 124,8 (C¹⁵), 126,1 (C¹⁴), 135,3 (C¹⁷), 149,7 (C¹), 152,6 (C¹²), 164,8 (C¹¹) 169,2; 170,5 (C⁷; C⁹).

3.

Nombre: 4,6-di-O-acetil-1-S-hexadecil-2,3-dideoxi-α-D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranósido.



Fórmula molecular: $C_{26}H_{45}IO_5S$

$R_f = 0,74$ con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

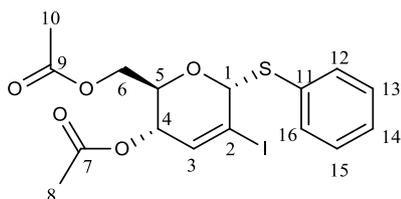
Características físicas: aceite amarillento.

1H -RMN(500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 0,90-1,67 (31H, $H^{hexadecil}$), 2,10; 2,11 (s; s, 6H, $-COCH_3$), 2,66 (dt, $J=7,6, 12,9$ Hz, 1H, $-S-CH_2-C_{15}H_{31}$), 2,78 (dt, $J=7,3, 12,8$ Hz, 1H, $-S-CH_2-C_{15}H_{31}$), 4,18 (dd, $J=2,5, 12,3$ Hz, 1H, H^{6a}), 4,26 (dd, $J=5,2, 12,3$ Hz, 1H, H^{6b}), 4,48 (ddd, $J=2,5, 5,2, 9,5$ Hz, 1H, H^5), 5,38 (dt, $J=2,0, 9,5$ Hz, 1H, H^4), 5,45 (d, $J=1,5$ Hz, 1H, H^1), 6,39 (dd, $J=1,1, 2,5$ Hz, 1H, H^3).

^{13}C -RMN (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 14,1 ($CH_3^{hexadecil}$), 20,8; 20,9 (C^8 ; C^{10}), 28,8-32,1 ($C^{hexadecil}$), 62,8 (C^6), 66,1 (C^5), 67,3 (C^4), 87,8 (C^1), 97,3 (C^2), 136,4 (C^3).

4.

Nombre: 4,6-di-O-acetil-1-S-fenil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-ilo yodo-piranosido.



Fórmula molecular: $C_{16}H_{17}IO_5S$

$R_f = 0,58$ con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

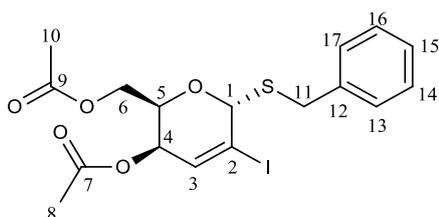
Características físicas: sólido blanco. $P_f = 85 - 86$ °C.

1H -RMN(500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 2,08; 2,14 (s; s, 6H, $-COCH_3$), 4,22 (dd, $J=2,6, 12,2$ Hz, 1H, H^{6a}), 4,27 (dd, $J=5,8, 12,2$ Hz, 1H, H^{6b}), 4,63 (ddd, $J=2,6, 5,7, 9,6$ Hz 1H, H^5), 5,39 (dt, $J=2,1, 9,6$ Hz, H^4), 5,62 (s, 1H, H^1), 6,47 (d, $J=2,1$ Hz, 1H, H^3), 7,31-7,39 (m, 3H, H^{13} ; H^{14} ; H^{15}) 7,55-7,61 (m, 2H, H^{12} ; H^{16}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 20,7; 20,9 (\text{C}^8; \text{C}^{10}), 62,9 (\text{C}^6), 66,6 (\text{C}^5), 67,3 (\text{C}^4), 91,4 (\text{C}^1), 96,5 (\text{C}^2), 128,1 (\text{C}^{14}), 129,1 (\text{C}^{13}; \text{C}^{15}), 132,3 (\text{C}^{12}; \text{C}^{16}), 133,9 (\text{C}^{11}), 137,2 (\text{C}^3), 170,0; 170,6 (\text{C}^7; \text{C}^9)$.

5.

Nombre: 4,6-di-O-acetil-1-S-bencil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosido.



Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{IO}_5\text{S}$

$R_f= 0,62$ con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

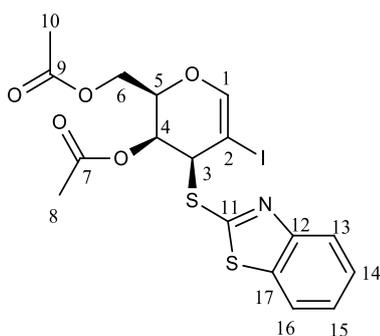
Características físicas: aceite amarillento.

$^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 2,11; 2,12 (\text{s}; \text{s}, 6\text{H}, -\text{COCH}_3), 3,84 (\text{d}, J=13,3 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}^{11}), 3,96 (\text{d}, J=13,3 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}^{11}), 4,20 (\text{dd}, J=7,5, 11,6 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}^{6a}), 4,25 (\text{dd}, J=5,1, 11,6 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}^{6b}), 4,68 (\text{ddd}, J=2,6, 5,0, 7,6 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}^5), 5,05 (\text{dd}, J=2,6, 5,6 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}^4), 5,36 (\text{d}, J=1,3 \text{ Hz}, \text{H}^1), 6,61 (\text{dd}, J=1,4, 5,6 \text{ Hz}, 1\text{H}, \text{H}^3), 7,32-7,44 (\text{m}, 5\text{H}, \text{H}^{13}; \text{H}^{14}; \text{H}^{15}; \text{H}^{16}; \text{H}^{17})$.

$^{13}\text{C-RMN}$ (126 MHz, CDCl_3): $\delta(\text{ppm})= 20,7; 20,8 (\text{C}^8; \text{C}^{10}), 35,0 (\text{C}^{11}), 62,4 (\text{C}^6), 66,0 (\text{C}^4; \text{C}^5), 86,0 (\text{C}^1), 101,7 (\text{C}^2), 127,3 (\text{C}^{15}), 128,7 (\text{C}^{14}; \text{C}^{16}), 129,1 (\text{C}^{13}; \text{C}^{17}), 134,3 (\text{C}^3), 137,0 (\text{C}^{12}), 170,0; 170,5 (\text{C}^7; \text{C}^9)$.

6.

Nombre: 4,6-di-O-acetil-3-S-(benzotiazol-2-il)-2-yodogalactal.



Fórmula molecular: $C_{17}H_{16}INO_5S_2$

$R_f=0,35$ con Hex:EtOAc 7:3 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

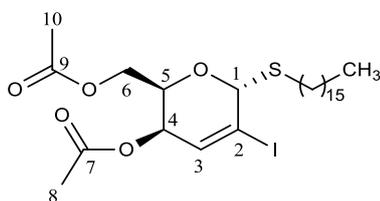
Características físicas: aceite incoloro.

1H -RMN(500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 2.09; 2.21 (s; s, 6H, $-COCH_3$), 4,18 (dd, $J=7,3, 11,9$ Hz, 1H, H^{6a}), 4,23 (dd, $J=4,8, 11,8$ Hz, 1H, H^{6b}), 4,61 (m, 1H, H^5), 4,64 (dt, $J=1,1, 2,2$ Hz, 1H, H^3), 5,67 (dd, $J=1,1, 2,2$ Hz, 1H, H^4), 6,90 (t, $J=0,7$ Hz, 1H, H^1), 7,35 (ddd, $J=1,2, 7,2, 8,3$ Hz, 1H, H^{15}), 7,46 (ddd, $J=1,2, 7,2, 8,3$ Hz, 1H, H^{14}), 7,81 (ddd, $J=0,6, 1,2, 8,2$ Hz, 1H, H^{16}), 7,92 (ddd, $J=0,6, 1,2, 8,2$ Hz, 1H, H^{13}).

^{13}C -RMN (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm)= 20,7; 20,9 (C^8 ; C^{10}), 52,7 (C^3), 62,6 (C^2), 62,9 (C^6), 68,7 (C^4), 70,0 (C^5), 121,1 (C^{13}), 122,2 (C^{16}), 124,9 (C^{15}), 126,3 (C^{14}), 135,6 (C^{17}), 150,3 (C^1), 152,9 (C^{12}), 162,1 (C^{11}), 169,4; 170,4 (C^7 ; C^9).

7.

Nombre: 4,6-di-O-acetil-1-S-hexadecil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosido.



Fórmula molecular: $C_{26}H_{45}IO_5S$

$R_f=0,72$ con Hex:EtOAc 3:2 como eluyente y SiO_2 como fase estacionaria.

Características físicas: aceite amarillento.

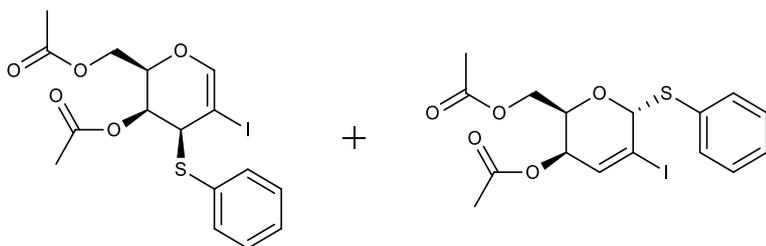
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 0,90-1,68 (31H, H^{hexadecil}), 2,09; 2,12 (s; s, 6H, -COCH₃), 2,64 (dt, J=7,6, 12,8 Hz, 1H, S-CH₂-C₁₅H₃₁), 2,78 (dt, J=7,3, 12,7 Hz, 1H, -S-CH₂-C₁₅H₃₁), 4,21 (dd, J=7,4, 11,6 Hz, 1H, H^{6a}), 4,21 (dd, J=5,1, 11,6 Hz, 1H, H^{6b}), 4,65 (ddd, J=2,6, 5,1, 7,6 Hz, 1H, H⁵), 5,04 (dd, J=2,6, 5,6 Hz, 1H, H⁴), 5,54 (d, J=1,3 Hz, 1H, H¹), 6,60 (dd, J=1,4, 5,6 Hz, 1H, H³).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ(ppm)= 14,1 (CH₃^{hexadecil}), 20,7 (C⁸; C¹⁰, superpuestos), 22,7-31,9 (C^{hexadecil}), 62,5 (C⁶), 65,8 (C⁵), 66,0 (C⁴), 87,6 (C¹), 102,4 (C²), 133,9 (C³), 170,0; 170,5 (C⁷; C⁹).

8.

Obtención de dos productos isoméricos, incluso, luego de purificar.

Nombre: 4,6-di-O-acetil-1-S-fenil-2,3-dideoxi-α-D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranósido y 4,6-di-O-acetil-3-S-fenil-2-yodogalactal.



Fórmula molecular: C₁₆H₁₇IO₅S

R_f= 0,73 con Hex:EtOAc 3:2 y SiO₂ como fase estacionaria.

Características físicas: la mezcla se presenta como un sólido gomoso difícil de manipular.

Los espectros de resonancia magnética nuclear de estas sustancias y otros aspectos relacionados a esta mezcla, serán tratados en la sección **Resultados y Discusión**.

* En el **Anexo 5.1** se muestra un resumen diagramático de síntesis, donde se relacionan las sustancias obtenidas en el presente trabajo de tesis. En el **Anexo 5.2** se muestra la estructura de todas las sustancias sintetizadas.

3 . Resultados y discusión

3.1 Síntesis de reactivos

En esta sección se discutirá en detalle algunos aspectos relacionados a las síntesis de los reactivos de partida del presente trabajo, así como también se darán a conocer las distintas modificaciones realizadas sobre las técnicas empleadas para adaptar los métodos sintéticos a las disponibilidades y facilidades encontradas en nuestro laboratorio.

3.1.1 Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-1-bromoglicopiranososa (TOAcBrGlic)

La síntesis de los TOAcBrGlic resultó efectiva pero requiere de una serie de cuidados, muy importantes para que la reacción ocurra correctamente. Se procuró, en todo momento, respetar las temperaturas de trabajo descriptas, al igual que el orden de agregado de reactivos. Sin embargo, se realizaron pequeñas variaciones respecto de la técnica descripta en la bibliografía¹¹⁰.

3.1.1.1 Modificaciones y detalles de la técnica empleada

En principio, la técnica original emplea HClO₄ al 60% (0,2 ml) como activante del anhídrido acético; en el presente trabajo, se utilizó ácido perclórico al 70% (0,1 ml), sin verse alterados los rendimientos. Por otro lado, se utilizó Na₂SO₄ como agente desecante del extracto orgánico, en vez de utilizar sílica como se describe en el método sintético. Se eligió este desecante debido a que permite un secado más rápido y efectivo que el SiO₂. Además, el sulfato de sodio es un desecante con gran inercia química que lo hace compatible con el sistema de trabajo.

Durante el desarrollo de la reacción, se debe tener precaución con los ciclos de enfriamiento para mantener las temperaturas indicadas en la técnica. Un enfriamiento por debajo de la temperatura descripta suele llevar a la solidificación del anhídrido acético, que funciona como solvente de la reacción. Este evento se presenta como un problema, debido a que se vuelve difícil el pasaje del solvente al estado líquido, lo que requiere de agregados de anhídrido acético fresco, diluyendo el sistema de reacción y desmejorando los rendimientos.

A la hora del aislamiento los lavados con agua y bicarbonato deben realizarse obligadamente en frío y rápidamente, debido a la labilidad del bromoglucósido generado. Además, se debe ser cuidadoso con la evaporación del solvente, debido a que, a medida que la solución se concentra, se

obtiene un jarabe capaz de generar espuma cuando el solvente escapa desde el seno de este. Esta espuma se expande debido a que se encuentra en condiciones de presión reducida, lo que presenta un riesgo, dado que se pueden arrastrar los compuestos por el evaporador rotativo y/o hacia la bomba de vacío. En este mismo paso, la técnica de bibliografía indica la evaporación total de solvente a 65 °C, hasta cristalización del compuesto crudo; en el presente trabajo, se evaporó el solvente a temperatura ambiente utilizando evaporador rotativo y, posteriormente, bomba de vacío. Además, la cristalización del sólido crudo se logró a través del agregado de mezcla Hex:Et₂O (2:1) fría al jarabe previamente secado, promoviendo la cristalización a través del raspado con varilla de vidrio.

Debido a la labilidad del enlace C-Br, los bromoglicósidos se conservaron a -20°C, bajo atmósfera de gas inerte y se utilizaron en el menor tiempo posible. Se prefirió conservarlos en recipientes grandes cuando su uso no fuera inmediato, ya que, en frascos pequeños, se observó gran descomposición del azúcar debido a la formación de grandes cantidades de bromuro de hidrógeno.

3.1.1.2 Mecanismo de reacción propuesto

La propuesta mecanística para esta reacción se basa en la ya descrita para la obtención de este compuesto en la bibliografía citada¹¹⁰. La generación de los TOAcBrGlic ocurre, en un primer paso, a través de la acetilación de los grupos hidroxilo por parte del anhídrido acético, formando el azúcar penta-*O*-acetilado. Este azúcar se presenta como una mezcla de anómeros α : β , cuya proporción dependerá del solvente, del catalizador utilizado y de la temperatura de trabajo. Posteriormente, al agregar fósforo rojo y bromo, se genera, *in situ*, tribromuro de fósforo, el cual hidroliza con la adición de agua, liberando HBr. El ácido bromhídrico funciona como agente bromante, sustituyendo el grupo -OAc en el carbono anomérico por un -Br. El producto bromado generado corresponde al anómero α , debido al efecto anomérico causado por la presencia del oxígeno en el anillo piranósico. En la **Figura 3.1** se detalla el mecanismo descripto.

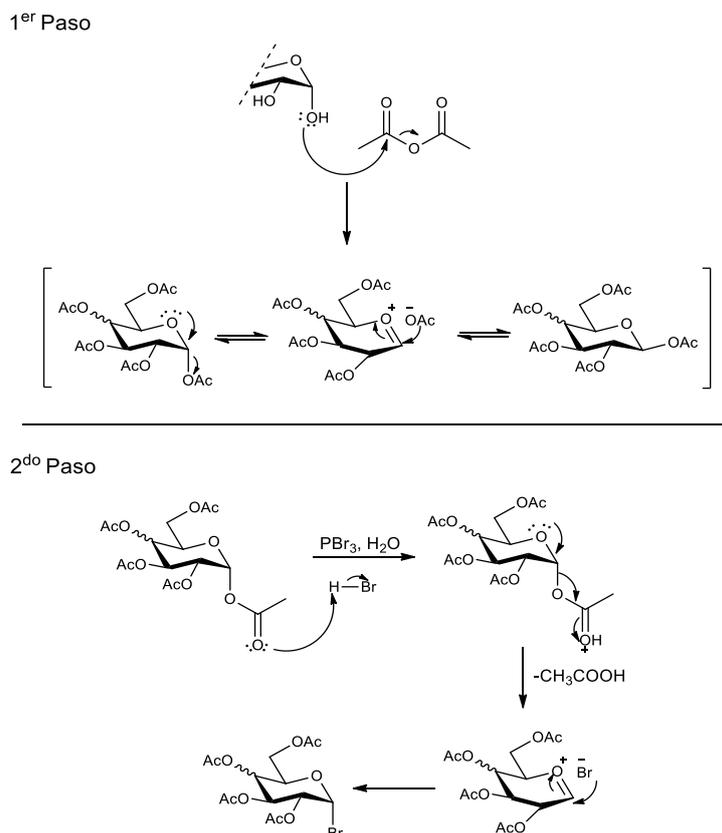


Figura 3.1. Mecanismo de reacción para la síntesis de TOAcBrGlic.

3.1.2 Síntesis de 3,4,6-tri-O-acetilglicales (TOAcGli)

En nuestro grupo de investigación, se han llevado a cabo la síntesis de TOAcGli a través de las técnicas descritas por Roth^{8b} y Shafizadeh^{9a}. Sin embargo, la primera resulta engorrosa y genera mezclas crudas de reacción con gran cantidad de impureza. Debido a esto, en el presente trabajo de tesis, se eligió el método de Shafizadeh para la obtención de los TOAcGli.

Sobre la base de este método se realizaron pequeñas modificaciones de la técnica, los cuales se detallan a continuación.

3.1.2.1 Modificaciones y detalles de la técnica empleada

Al llevar a cabo esta síntesis, se realizaron pequeñas modificaciones respecto al método propuesto en la bibliografía. En principio, la técnica nos indica la utilización de dos porciones de

zinc metálico en polvo, durante el transcurso de la reacción; sin embargo, se decidió utilizar una única porción de zinc de masa promediada entre los dos agregados descriptos. Esta diferencia en la masa de zinc no presentó un problema en el rendimiento final de la reacción.

Por otro lado, se realizó un cambio importante en la elección de la sal a utilizar como activante del zinc metálico. La técnica describe la utilización de cloruro platínico al 3% p/v pero, debido a la no disponibilidad de este reactivo, se decidió optar por la utilización de solución al 27% p/v de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, dado que ésta se utiliza como activante en la síntesis descrita por Roth^{8b}.

La técnica seleccionada requiere de un contacto íntimo entre los reactivos. Cabe destacar que es importante el uso de agitación mecánica, debido a que la mezcla de reacción puede apelmazarse si se utiliza agitación magnética.

Se debe tener precaución luego del agregado de la solución activante, dado que la generación de hidrógeno naciente lleva a la formación de espuma. La adición excesiva de solución conlleva a la pérdida del medio de reacción debido a que se escapa del recipiente por la formación de dicha espuma. A su vez, se debe tener en cuenta que la reacción es exotérmica, por lo que es necesario controlar que el sistema no se caliente demasiado, ya que podría llevar a la descomposición tanto del reactivo, como del producto.

Se pudo observar que tanto el agregado de TOAcBrGlic en forma sólida como el agregado del bromoglicósido en solución de diclorometano, no presentan diferencia en la obtención de los glicales esperados. Este tipo de agregado se prefiere en aquellos casos en los que se halla engorrosa la cristalización de los bromoglicósidos.

Si bien la técnica indica el uso de una destilación para la purificación del TOAcGal, ésta no es preferida ya que conlleva gran descomposición del producto de partida, bajando altamente el rendimiento final. Por otro lado, en la técnica de Roth se describe la cristalización para la formación de TOAcGlu y posterior recristalización; sin embargo, la recristalización de TOAcGlu puede llevar a la generación de un sólido gomoso difícil de manipular y capaz de ocluir gran cantidad de impurezas. Dada estas cuestiones, se prefirió la utilización de cromatografía en columna de sílica gel como técnica de purificación, a pesar del mayor tiempo operacional y los costos del método.

3.1.2.2 Mecanismo de reacción propuesto

Los TOAcBrGlic experimentan una eliminación de Boord¹¹⁷ en este sistema. Esta reacción se lleva a cabo cuando un β -halo éter se encuentra en presencia de un metal como Zn, Mg o Na. Esta reacción puede ocurrir tanto en β -halo éteres, como en β -halo ésteres en presencia de zinc, dando una eliminación no estereoespecífica (**Figura 3.2**).



Figura 3.2. Eliminación de Boord.

Esto demuestra un mecanismo de eliminación base conjugada E1cB (del inglés *Elimination conjugate Base*). No ocurre un mecanismo de tipo E2, debido a la pobre habilidad de los grupos -OR o -OCOR de funcionar como grupos salientes¹¹⁸.

Para este caso en particular, se propone una desacetoxihalogenación del reactivo de partida para la generación de los glicales. En principio, el Zn reacciona con el bromoglicósido, generando un reactivo organometálico. Esta nueva sustancia, libera la especie $ZnBr^+$, dando lugar a la formación de un carbanión intermediario el cual expulsa un grupo acetoxi, dando lugar a la formación del glicál y la sal $ZnBrAcO$. En la **Figura 3.3** se detalla el mecanismo descrito

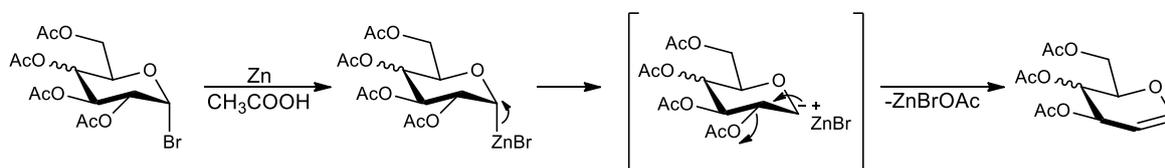


Figura 3.3. Mecanismo de reacción tipo E1cB.

¹¹⁷ (a) Swallen, L. C.; Boord, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 651. (b) Shoemaker, B. H.; Boord, C. E. *J. Am. Chem.* **1931**, *53*, 1505. (c) Soday, F. J.; Boord, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3293.

¹¹⁸ House, R.; Ro, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 182.

3.1.3 Síntesis de *N*-yodosuccinimida (NIS)

La síntesis de NIS fue llevada a cabo sin modificaciones respecto a la bibliografía ya que el método es sencillo y bien perfeccionado. Sin embargo, cabe destacar que la estabilidad de la *N*-platasuccinimida es relativamente baja, por lo que es imperativo trabajar en ausencia de luz, cubriendo los recipientes con papel aluminio¹¹². La descomposición de este compuesto se hace notar por aparición de un color levemente morado sobre el sólido.

Por otro lado, el paso de obtención de NIS también requiere de la ausencia de luz, dado que el enlace N-I es suficientemente débil como para lisarse en condiciones de irradiación lumínica. Este compuesto, debe ser conservado a -20°C, bajo atmósfera inerte y al resguardo de la luz para maximizar su vida útil.

3.2 Preparación y caracterización de los catalizadores mono- y bimetálicos utilizados

3.2.1 Preparación de los catalizadores.

Como ya ha sido mencionado en el capítulo 2, en este trabajo de tesis se han utilizado catalizadores a base de Ni y Pd soportados sobre carbón.

El catalizador Pd/C, con un contenido de metal de 10 % p/p, es de origen comercial. La selección de este catalizador, ampliamente utilizado en síntesis orgánica, se basa en la bien conocida capacidad hidrogenante del metal y su disponibilidad en nuestro laboratorio. La gran actividad de este sistema lo hace poco selectivo en las reacciones de hidrogenación, obteniéndose en general los productos provenientes de la reducción total de los compuestos de partida. De este modo, y en base a los resultados encontrados que se detallarán más adelante, fue necesario diseñar un catalizador que sea selectivo a los productos buscados. La adición de Fe, para formar el sistema bimetálico PdFe/C, provoca una modificación de las propiedades geométricas y electrónicas del catalizador monometálico de partida, adquiriendo características interesantes en cuanto a la selectividad. Los resultados catalíticos serán detallados en la **Sección 3.4**.

Con el objetivo de explorar la performance de sistemas catalíticos menos activos, diseñamos y preparamos en nuestro laboratorio un catalizador a base de Ni soportado sobre carbón. Este sistema cuenta con la ventaja de que el Ni es un metal mucho menos costoso que los metales nobles. Para su

preparación se seleccionó el método de impregnación a humedad incipiente, que es una técnica sencilla, ampliamente utilizada en la obtención de catalizadores heterogéneos.

3.2.2 Ensayos de reducción a temperatura programada (TPR) de los catalizadores utilizados

La técnica de reducción a temperatura programada se basa en la reducción de un sólido por H_2 a medida que la temperatura del sistema varía en forma predeterminada. De esta manera, se obtiene un diagrama de reducción en función de la temperatura, que presenta una serie de picos, cada uno de los cuales representa el proceso de reducción de una especie química particular en el sólido. La posición del pico en el diagrama queda determinada por la naturaleza de la especie química y su entorno. En este trabajo de tesis, los ensayos TPR han permitido seleccionar la temperatura a la que debieron ser reducidos los catalizadores, para proceder a su activación.

A continuación, se discutirá y analizará los resultados a partir de los ensayos de TPR para cada uno de los catalizadores utilizados.

3.2.2.1 Pd/C 10% p/p

En la **Figura 3.4**, se muestra el perfil de TPR para el catalizador comercial Pd/C 10%p/p

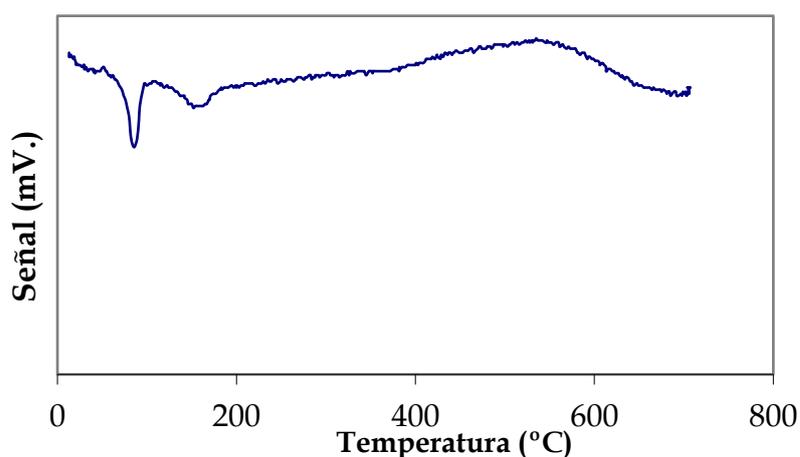


Figura 3.4. Perfil de TPR del catalizador Pd/C 10%p/p.

A partir del perfil de TPR, es posible observar 3 picos particulares. En primer lugar, se observa una señal a 86 °C, que corresponde con la descomposición de hidruro de paladio formado (PdH_x), caracterizado por la liberación de hidrógeno. Por otro lado, se halla un pico en 160 °C, el cual se asocia a la hidrogenación de Pd^{+2} a Pd^0 ; en particular, a la hidrogenación de PdO hacia Pd metálico. Teniendo en cuenta lo descrito en bibliografía^{119a}, este pico suele ser bastante pronunciado. Sin embargo, por tratarse en este caso de un catalizador comercial de Pd , es probable que sólo presente una pequeña fracción de óxido superficial sobre las partículas, producto de su oxidación a lo largo del tiempo, a pesar de que el catalizador fue guardado al resguardo del aire.

Finalmente, se encuentra un pico entre 500 °C y 600 °C, correspondiente con la gasificación del soporte. Estos datos son acordes con lo descrito en la bibliografía para este catalizador^{119a,b}.

Con esta información, se decidió realizar la reducción del catalizador a 350 °C durante 2 horas, de forma tal de asegurarnos la hidrogenación total del Pd a su forma activa, sin llegar a la degradación del soporte.

3.2.2.2 Ni/C 10% p/p

En la **Figura 3.5** se muestra el perfil de TPR para el catalizador de Ni/C 10%p/p.

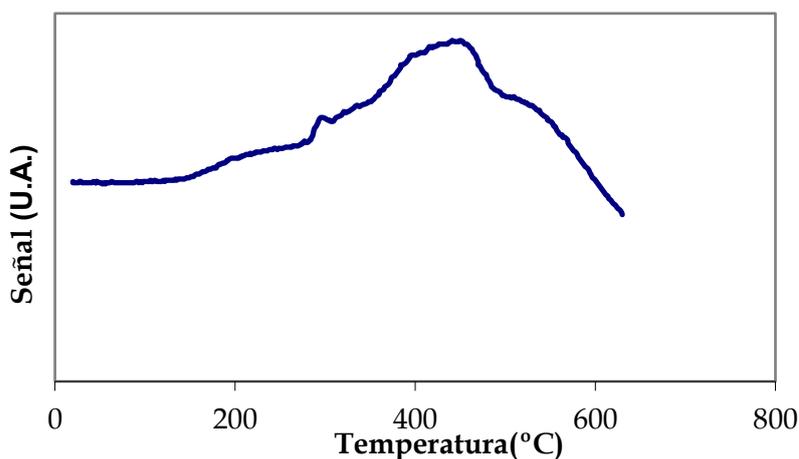


Figura 3.5. Perfil de TPR del catalizador Ni/C 10%p/p.

¹¹⁹ (a) Babu, N. S.; Lingaiah, N.; Kumar, J. V.; Prasad, P. S. S. *Appl. Catal. A* **2009**, 367, 70. (b) Tu, C.; Cheng, S. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2014**, 2, 629.

En este perfil de TPR, es posible observar, nuevamente, 3 zonas particulares. En principio, se halla una zona de consumo de hidrógeno entre 250 y 300 °C aproximadamente, correspondiente con la hidrogenación de partículas de NiO u Ni(OH)₂, las cuales no se encuentran interaccionando fuertemente con el soporte, lo que es esperado debido al método de preparación elegido en este trabajo de tesis. Por otro lado, los picos entre 400 y 500 °C y entre 500 y 600 °C se atribuyen a la descomposición de grupos funcionales oxigenados sobre la superficie del carbono, catalizada por el propio níquel y a la hidrogenación de grupos ácidos contenidos en el soporte. Esta asignación de picos fue lograda a través del análisis bibliográfico que, a su vez, es consistente con el catalizador obtenido¹²⁰.

A partir de este análisis, se optó por realizar la hidrogenación del catalizador a su forma activa, a una temperatura de 350 °C durante 2 horas, de forma tal de asegurarnos la reducción total de níquel, sin afectar la estructura del soporte.

3.2.2.3 Catalizador PdFe/C 10% p/p ($n_{Fe}/n_{Pd}=0,5$)

En la **Figura 3.6** se muestra el perfil de TPR para el catalizador de PdFe/C 10%p/p, , cuya relación molar Pd/Fe fue de 0,5 ($n_{Fe}/n_{Pd}=0,5$).

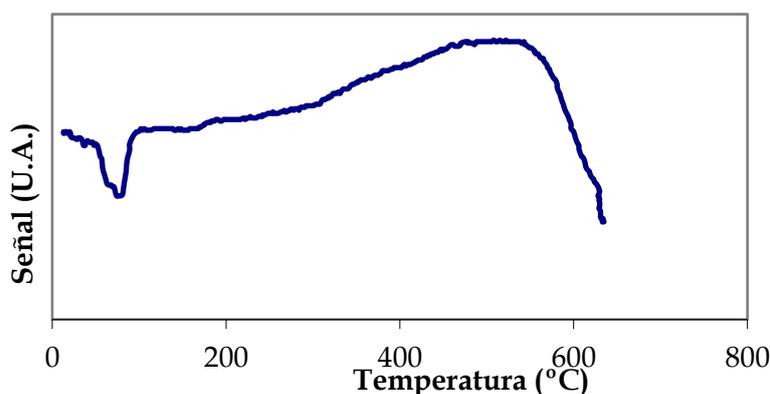


Figura 3.6. Perfil de TPR del catalizador PdFe/C 10%p/p ($n_{Fe}/n_{Pd}=0,5$).

En este perfil de TPR es posible observar un pico negativo en la zona de 80 °C. Este pico es llamativo dado que, en la bibliografía, se muestra que esta señal desaparece en los catalizadores

¹²⁰ (a) Venkateshwarlu, V.; Mohan, V.; Venkata Rao, M.; Nagaiah, P.; David Raju, B.; Rama Rao K. S. *Catal. Comm.* **2016**, *86*, 1. (b) Nieto-Márquez, A.; Gil, S.; Romero, A.; Valverde, J. S.; Gómez-Quero, S.; Keane, M. A. *App Catal A: Gen.* **2009**, *363*, 188.

bimetálicos de PdFe/C¹²¹. Esto podría deberse a que no todo el Fe adicionado forma una aleación PdFe, habiendo zonas donde se hallan partículas de paladio y de hierro separadas, lo que explicaría la presencia de esta señal, asociada a la descomposición de hidruro de paladio.

El resto del perfil de TPR puede ser explicado teniendo en cuenta los aportes dados por Kim y colaboradores¹²². Este grupo describe una desconvolución de las señales en la zona entre 200 °C y 600 °C para un catalizador PdFe/C y un catalizador de Fe/C. A partir de aquí, se deduce que el pequeño hombro que aparece en 220 °C se debe a la reducción del óxido de paladio a Pd metálico y a la reducción de Fe₂O₃ a Fe₃O₄. Este corrimiento se debe a la interacción entre los metales. Para el caso de los átomos de paladio, la presencia del hierro inhibe la hidrogenación de PdO, desplazando esta señal a temperaturas más altas. En cuanto al hierro, la presencia de paladio facilita la hidrogenación de Fe₂O₃ a Fe₃O₄, disminuyendo la temperatura a la cual esta reacción ocurre (en catalizadores Fe/C, el pasaje de Fe₂O₃ a Fe₃O₄ tiene lugar a 335 °C). A 362 °C, se observa otro hombro en la gráfica, que se asocia a la reducción de Fe₃O₄ a FeO y, la señal a 420 °C se asigna a la reducción de FeO a Fe metálico. Finalmente, entre 500 y 600 °C, se observa una zona de la gráfica de consumo constante de hidrógeno, asociada a la descomposición del soporte.

Dada esta información, se optó por reducir el catalizador a una temperatura de 350°C durante 2 horas, de forma tal que la especie activa para la hidrogenación alcance su estado metálico, sin descomponer el soporte.

3.3 Síntesis de β-D-1-O-arilglicósidos

Las porciones *O*-aril glicosídicas son frecuentemente encontradas en productos naturales. Aquellos derivados de hidratos de carbono que poseen una aglicona aromática, son compuestos de gran importancia debido a que presentan actividad biológica de diversa índole, que permiten su aplicación terapéutica¹²³. Algunas sustancias de este tipo son la gastrodina, la arbutina y la androsina, las cuales se encuentran, generalmente, en extractos de ciertas plantas: la gastrodina, se puede aislar desde extractos de *Gastrodia elata*, la arbutina, se extrae desde especímenes del género *Arctostaphylos* y la androsina, proveniente de extractos de *Apocynum androsaemifolium*¹²⁴.

¹²¹ Sun J.; Karim, A. M.; Zhang, H.; Kovarik, L.; Li, X. S.; Hensley, A. J.; McEwen J-S.; Wang, Y. *J. Catal.* **2013**, *306*, 7.

¹²² Kim, J. K.; Lee, J. K.; Kang, K. H.; Song, J. C.; Song, I. K. *Appl. Catal. A: Gen.* **2015**, *498*, 142.

¹²³ (a) Kren, V.; Martinková, L. *Curr. Med. Chem.* **2001**, *8*, 1303. (b) Jacobsson, M.; Malmberg, J.; Ellervik, U. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1266.

¹²⁴ (a) Ojemann, L. M.; Nelson, W. L.; Shim, D. S.; Rowe, A. O.; Buchanan, A. R. *Epilepsy Behav.* **2006**, *8*, 376. (b) Zeng, X. H.; Zhang, M. S.; Zhang, L.; Zhang K. P.; Zheng, X. X. *Planta Med.* **2006**, *72*, 1359. (c) Xue, S. T.; He, W. Y.; Ma, L. L.; Wang, H. Q.;

En la **Figura 3.7** se muestran las estructuras de estos compuestos.

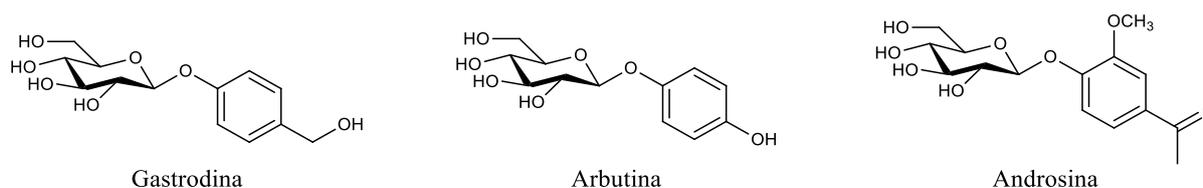


Figura 3.7. Estructuras de 1-O- β -D-arilglucósidos.

En particular, la gastrodina presenta propiedades sedantes, permite el tratamiento de convulsiones, funciona como analgésico, entre otras. También, es una sustancia de venta libre, al igual que se comercializa en forma de suplemento dietario¹²⁵. Dadas las características de este tipo de compuestos, se presenta un particular interés en la síntesis de *O*-arilglucósidos.

En el presente trabajo se utilizaron dos métodos para la obtención de los arilglucósidos, que serán descritos a continuación.

3.3.1 Descripción, modificaciones y detalles experimentales de los métodos sintéticos empleados

En primer lugar, se llevó a cabo la técnica descrita por Carrière¹²⁶. Este método (**Figura 3.8**), utiliza un cloruro de glicosilo, en presencia de un fenol y bromuro de tetrabutilamonio (TBABr) como catalizador de transferencia de fase, a temperatura ambiente. Estos compuestos son disueltos en una mezcla bifásica consistente de diclorometano en contacto con una solución 1M de NaOH acuoso y el sistema se agita vigorosamente. El aislamiento de la reacción se lleva a cabo por dilución con acetato de etilo y posteriores lavados con solución de NaOH 1M y agua destilada. El producto crudo obtenido, luego de evaporar el solvente, se purifica a través de una recrystalización desde isopropanol.

Wang, B. *Molecules*, **2013**, *18*, 3789. (d) Yang, R.; Liu, X.; Chen Z.; Yang, C.; Lin, Y.; Wang, S. *PLoS ONE*, **2014**, *9*, art. num. e110342.

¹²⁵ Gong, J-S.; Ma, W-P.; Pu, J-X.; Xu, S-G.; Zheng, S-Q; Xiao, C-J. *Chin. J. Biotech.* **2006**, *22*, 800.

¹²⁶ Carrière, D.; Eunier, S. J.; Tropper, F. D.; Cao, S.; Roy, R. *J Mol Cat A: Chem.* **2000**, *154*, 9.



Figura 3.8. Método de síntesis descrito por Carrière con TOAcClGlic como sustrato

Al llevar a cabo esta reacción, se suplantó el haloglicósido utilizado por el derivado bromado, ya que la obtención de TOAcBrGlic es habitual en nuestro grupo de trabajo. Por otro lado, se utilizó sulfato ácido de tetrabutilamonio (TABHS) como catalizador de transferencia de fase, dado que es una sustancia de fácil acceso y su uso está descrito en bibliografía para este tipo de sistemas¹²⁷. Si bien es preferible la utilización de agitación mecánica para reacciones en sistemas bifásicos, al realizar esta síntesis en el laboratorio, se hizo uso de agitación magnética vigorosa.

La presencia de NaOH en el medio de reacción presenta dos problemas notorios. Primero, al ser una base de fuerza significativa, puede promover la eliminación del halógeno en el carbono anomérico, cuando utilizamos derivados de glucosa y galactosa, a causa de la conformación espacial de los enlaces H-C-C-Br, que se muestra en la **Figura 3.9**. Podemos notar que la conformación 4C_1 presenta, en ambos glicósidos, una disposición antiperiplanar de los átomos y enlaces marcados.

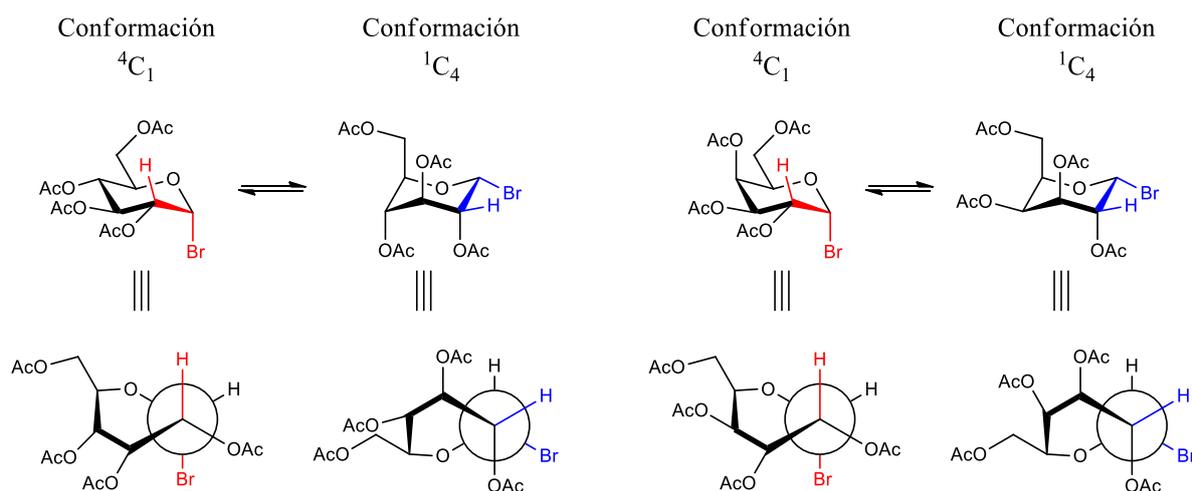


Figura 3.9. Conformaciones posibles para TOAcBrGlic derivados de glucosa y galactosa.

¹²⁷ Hongu, M.; Saito, K.; Tsujihara, K. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2775.

Esta disposición cumple con la condición estereoquímica para que se lleve a cabo una reacción tipo E2, donde el ion hidróxido puede sustraer el protón en C2, llevando a la eliminación del bromo y generando glicales tetra-*O*-acetilados. Por otro lado, el anión hidróxido presenta características referidas a un buen nucleófilo, haciendo posible el ataque de éste a la posición anomérica del bromoglicósido al igual que es capaz de promover la hidrólisis de los grupos protectores, llevando a la generación de una mezcla de azúcares parcialmente protegidos. Ambas posibilidades de reacción por parte del NaOH en este medio hacen que no sea una base del todo adecuada.

En segundo lugar, también se llevó a cabo la técnica descrita por Bao y colaboradores¹¹³. En este método (**Figura 3.10**), se disuelve el bromuro de tetrabutilamonio en una mezcla 1:1 CHCl₃:H₂O y se lleva a 40 °C. Por otro lado, el bromuro de glicosilo es disuelto en cloroformo y el fenol utilizado, se disuelve en una solución acuosa de carbonato de potasio. Estas soluciones son agregadas a la primera mezcla mencionada y el sistema se lleva a 60 °C. Una vez finalizada la reacción, la fase orgánica se separa, se realiza un lavado con solución de NaOH 5%p/v, seguido de un lavado con agua destilada. La fase orgánica se seca, se evapora el solvente y el producto crudo es purificado por recristalización desde etanol.



Figura 3.10. Método de síntesis descrito por Bao con TOAcBrGluc como sustrato.

Al llevar a cabo esta reacción, al igual que en la técnica descrita anteriormente, se reemplazó el TBABr por TBAHS y la reacción se realizó con agitación magnética vigorosa.

Esta técnica presenta un medio de reacción más suave, al utilizar K₂CO₃ como base para generar los fenóxidos. La menor basicidad del anión carbonato disminuye la probabilidad de que ocurran reacciones de eliminación al igual que, al presentar una baja nucleofilicidad, el ataque al carbono anomérico por parte de esta especie es muy poco probable. El uso de cloroformo como solvente permite aumentar la temperatura de trabajo, lo que disminuye, considerablemente, los tiempos de reacción sin disminuir los rendimientos.

Cabe destacar que la síntesis de los *O*-arilglicósido al usar 4-hidroxibenzaldehído como nucleófilo, ha presentado ciertos problemas. Al utilizar diclorometano o cloroformo como solventes

orgánicos de la mezcla bifásica, se observó la generación de una resina gomosa como subproducto de la reacción. La presencia de esta resina en las mezclas crudas de reacción impide su purificación por recristalización ya que coprecipita con los cristales del O-ariglicósidos de interés. Además, el uso de cromatografía en columna para purificar las sustancias no es adecuado, debido a que el producto glicosidado y los fenoles de partida poseen R_f muy similares. Se decidió probar tolueno como solvente de reacción y se observó que la generación de la resina disminuía considerablemente, permitiendo que la técnica se siguiera con normalidad. Debido a esto se hace la excepción del uso de tolueno como solvente para la síntesis de los 1-O-4-formilfenil-glicósidos bajo este método.

Al llevar a cabo la técnica de síntesis descrita por Bao, se obtuvieron rendimientos considerablemente mejores comparados con aquellos obtenidos por el método de Carrière: para el caso de la formación del 1-O-4-nitrofenil-glucósido, el rendimiento al utilizar el primer método fue del 30%, mientras que, al utilizar el segundo, fue del 85%.

Debido a las cualidades de estas técnicas, se decidió utilizar el método descrito por Bao. Si bien conlleva un desarrollo un poco más dificultoso, los rendimientos fueron considerablemente superiores, asegurándose un buen funcionamiento de la síntesis.

Podemos notar que ambas técnicas se rigen a través de un mismo mecanismo, dado que se obtienen productos con configuración anomérica β y la reacción ocurre en un sistema bifásico en medio básico. A continuación, se procederá a explicar el mecanismo de reacción propuesto para esta síntesis.

3.3.2 *Mecanismo de reacción propuesto*

Debido a que no se han descrito mecanismos para esta reacción, se propone el siguiente, teniendo en cuenta las características del sistema de síntesis. Notando que los TOAcBrGlic presentan un buen grupo saliente en el carbono anomérico y que los fenóxidos son buenos nucleófilos, se deduce que el mecanismo de reacción que domina esta síntesis es una sustitución nucleofílica. Teniendo en cuenta que se observa total inversión de la configuración en el carbono anomérico, se considera que esta sustitución nucleofílica es tipo 2 (S_N2). Sin embargo, para que la sustitución ocurra, se requiere de la reacción previa entre el catalizador de transferencia de fase y el fenóxido, generando una sal capaz de disolverse en la fase orgánica, cuyo anión reaccionará con el TOAcBrGlic. En la **Figura 3.11** se detalla el mecanismo propuesto.

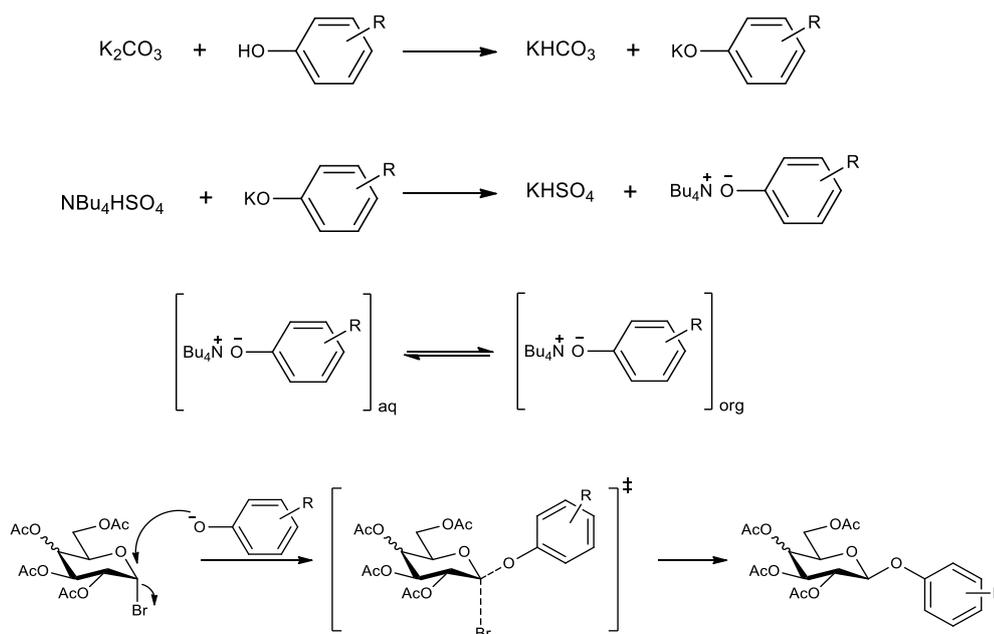


Figura 3.11. Mecanismo de reacción propuesto para la síntesis de β -D-O-arylglucósidos en un sistema bifásico.

Si bien es posible pensar en la formación de un ion oxocarbonio intermediario, estabilizado por la presencia del oxígeno piranósico, no se considera su generación debido a que no se observa la formación de productos con retención de la configuración. De poder formarse dicho ion, el carbono anomérico tomaría una hibridación tipo sp^2 , haciéndolo plano y propiciando el ataque a ambas caras del glicósido por parte del nucleófilo.

3.3.3 Análisis estructural de los productos obtenidos

Los O-arylglucósidos sintetizados fueron analizados por espectroscopia ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, gHSQC y gCOSY. Se procede a analizar los productos de sustitución con 4-nitrofenol.

En la **Figura 3.12**, podemos observar el espectro de ^{13}C -RMN para la 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranososa.

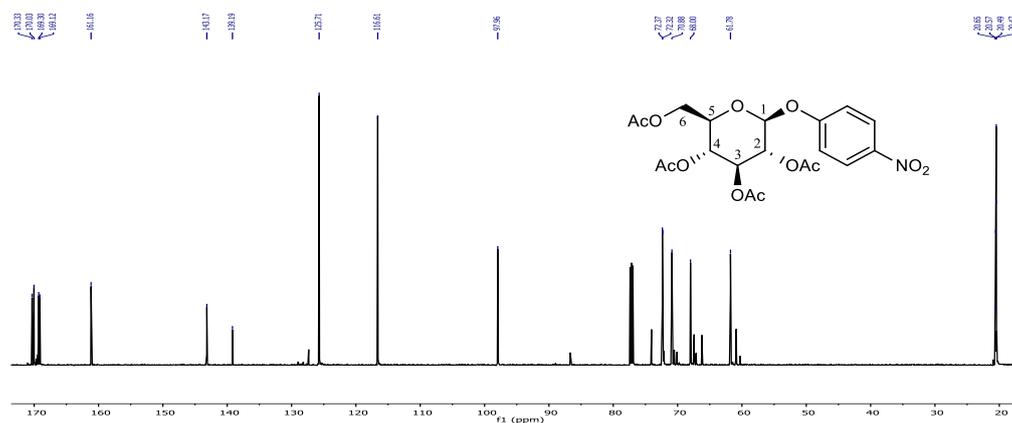


Figura 3.12. Espectro de ^{13}C -RMN de la 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranos.

Al observar este espectro, se observan zonas bien definidas: a campos muy altos, en $\delta \approx 20$ ppm, se encuentran los picos correspondientes a los metilos que pertenecen a los grupos acetilos. A campos más bajos, en la zona entre 60 y 75 ppm, se observan los picos pertenecientes al esqueleto glucosídico del compuesto (C^2 ; C^3 ; C^4 ; C^5 y C^6). Hacia la izquierda del espectro, se encuentra una señal a $\delta = 77$ ppm, correspondiente al solvente de trabajo (CDCl_3) y otra señal a $\delta = 97,9$ ppm, típica del carbono anomérico (C^1). En corrimientos entre 120 y 161 ppm, se encuentran las señales asociadas a los carbonos del anillo bencénico y, finalmente, en la zona de 170 ppm, la de los carbonos carbonílicos de los grupos acetilos.

Por otro lado, en la **Figura 3.13**, se muestra el espectro de ^1H -RMN para este mismo compuesto.

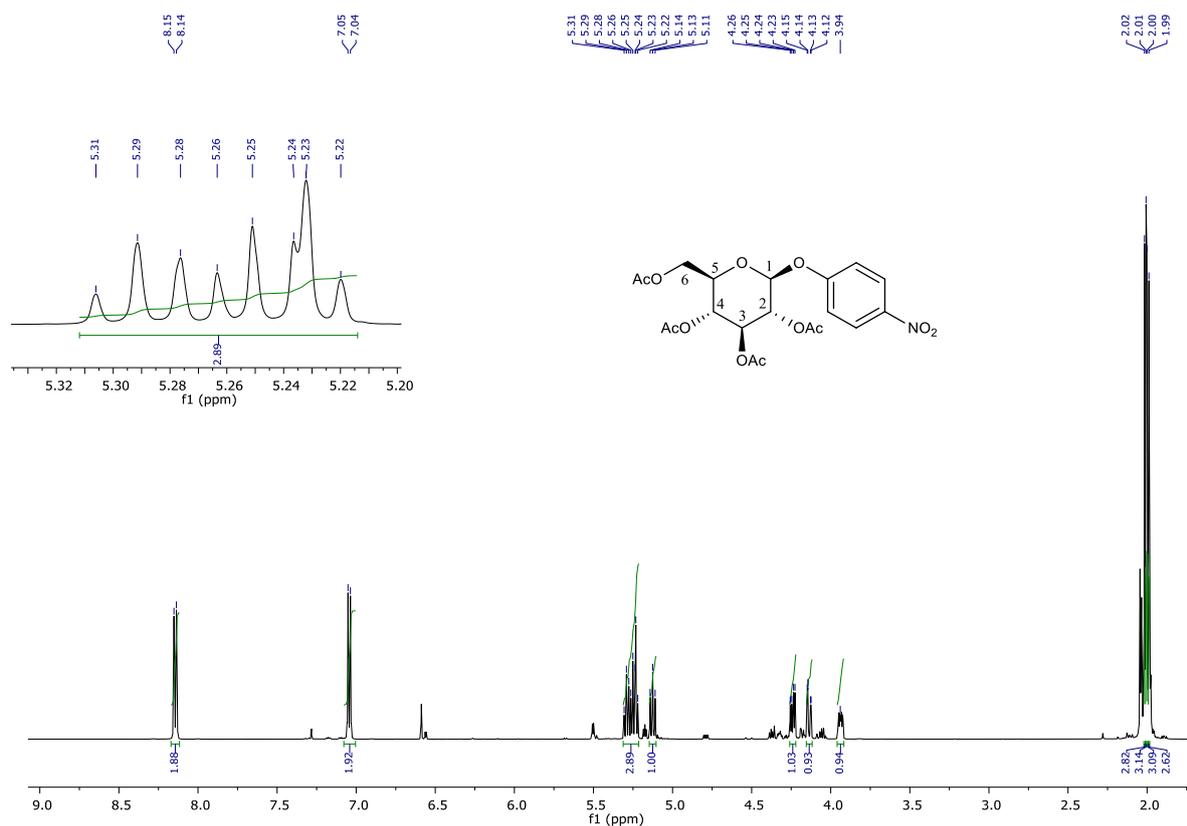


Figura 3.13. Espectro de ^1H -RMN de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranososa.

En este espectro, se halla una señal intensa a $\delta \approx 2,10$ ppm, que se corresponde con los metilos de los grupos acetilos. A campos un poco más bajos, se encuentran tres señales: en $\delta = 3,94$ ppm se observa un ddd ($J = 2,4, 5,5, 10,1$ Hz), en $\delta = 4,14$ ppm un dd ($J = 2,4, 12,4$ Hz) y en $\delta = 4,24$ ppm se encuentra otro dd ($J = 5,5, 12,4$ Hz). La primera de estas señales se corresponde con el H^5 , mientras que los dd conforman a los hidrógenos presentes en la posición 6 de la molécula. En $\delta = 5,13$ ppm se halla un triplete ($J = 10,1$ Hz) correspondiente con H^4 y, posteriormente, un multiplete que integra para 3H, siendo estos H^1 ; H^2 y H^3 . Este multiplete, que se muestra en la ampliación adjunta al espectro, se conforma de dos tripletes y un doblete que se superponen entre sí. Debido a esto, es posible encontrar ciertas constantes de acoplamiento: $J = 7,4$ Hz, $8,7$ Hz y $9,4$ Hz, siendo $J = 7,4$ Hz la constante de acoplamiento típica para un hidrogeno anomérico de configuración β^{128} . Luego, se detectan tres señales: un singulete en $\delta = 7,26$ ppm, correspondiente con la señal del solvente de trabajo (CDCl_3) y dos dobletes con $J = 9,2$ Hz que integran, ambos, para dos hidrógenos, en $\delta = 7,03$ ppm y $\delta = 8,15$ ppm. Estas dos últimas señales se corresponden con los hidrógenos aromáticos del anillo bencénico.

¹²⁸ Bubb, W. A. *Concept Magn. Reson. A.* **2003**, 19, 1.

Estas señales pudieron ser asignadas con la ayuda de un espectro bidimensional de correlación gHSQC, como se muestra a continuación, en la **Figura 3.14**.

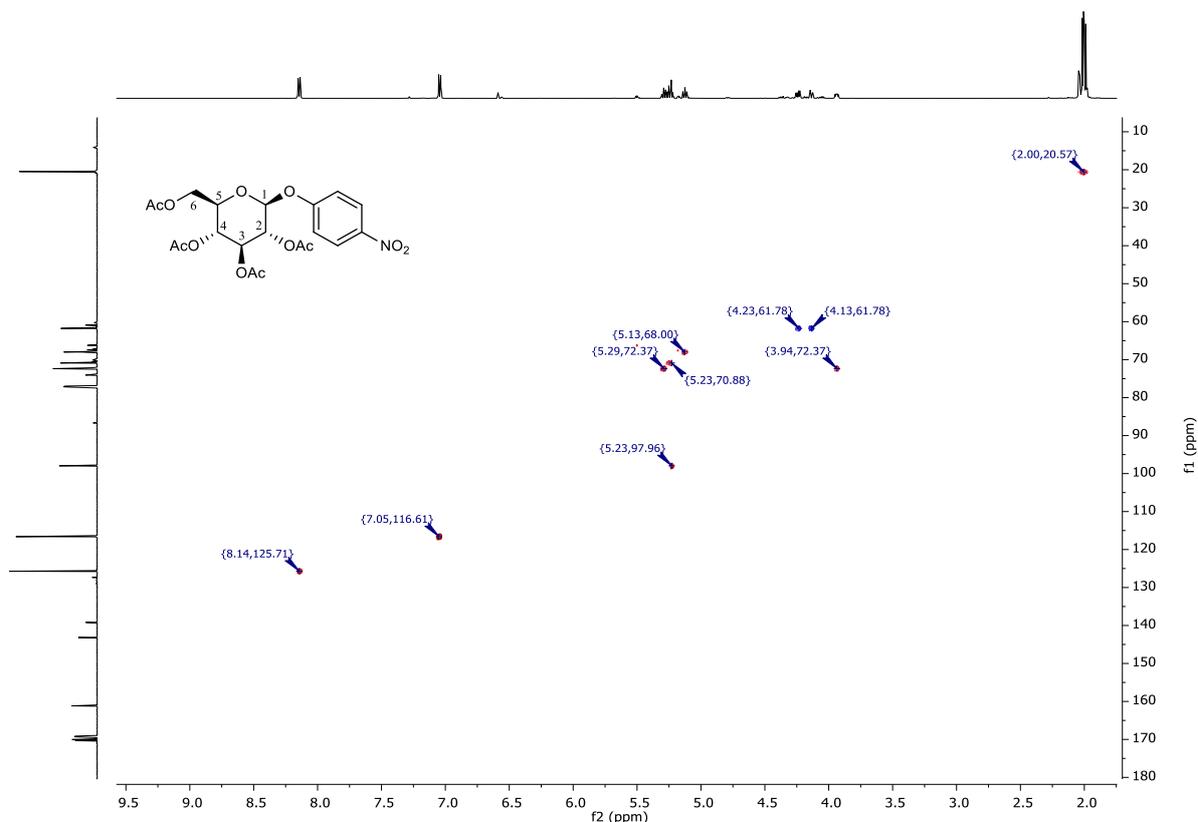


Figura 3.14. Espectro de correlación gHSQC de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)-β-*D*-glucopiranososa. El espectro horizontal (f2) corresponde a ^1H -RMN y el vertical (f1), a ^{13}C -RMN.

La técnica llevada a cabo para obtener este compuesto fue la descrita por Carrière. Teniendo esto en cuenta, se analizará la presencia de señales ajenas al glicósido de interés, luego de la purificación del producto sintetizado.

Primero, es notorio el “duplicado” de señales en los espectros de ^1H y ^{13}C , en las zonas correspondiente a los grupos protectores y al esqueleto glucosídico. Esta “duplicación” se debe a la presencia de una segunda sustancia que también presenta una estructura derivada de un sacárido protegido. Por otro lado, se encuentra una señal en $\delta=6,59$ ppm en ^1H -RMN que se correlaciona, a través de gHSQC, con el pico en $\delta=139,2$ ppm en el espectro de ^{13}C -RMN. A su vez, dentro de este último espectro, se encuentra una señal de baja intensidad, con $\delta=127,3$ ppm. Estos valores de δ y la correlación entre ellos en el espectro gHSQC muestra la presencia de un doble enlace C=C en esta segunda sustancia.

En la **Figura 3.15**, se observan las señales duplicadas en ^1H -RMN presentes en la zona de los hidrógenos asociados a los grupos protectores, al igual que el singulete en $\delta=6,59$ ppm y sus respectivas integraciones.

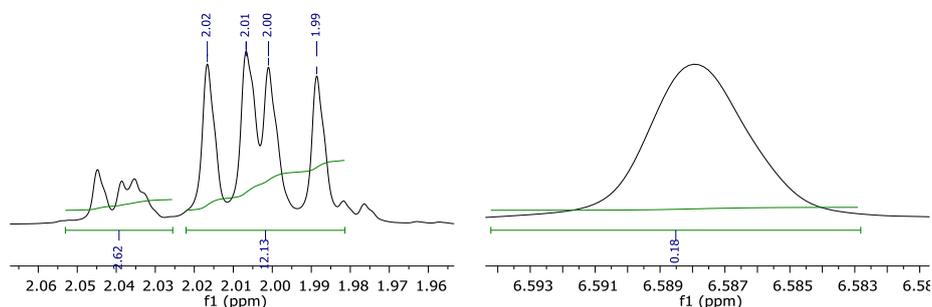


Figura 3.15. Espectro de ^1H -RMN. Izquierda: señales duplicadas de hidrógenos de los grupos acetilos. Derecha: señal singulete en $\delta=6,59$.

Con estos valores de integración, es posible inferir la cantidad de hidrógenos en esta segunda sustancia, si la misma estuviese pura, al tener en cuenta que el singulete nombrado debería presentar una integración con valor 1,00, dado que estaría unido a un doble enlace endocíclico. Sobre esta base, el valor de integración para los picos “duplicados” asociados a los grupos protectores sería de 12,01 hidrógenos, lo cual implica la presencia de 4 grupos acetilos presentes en esta impureza. En función de estos datos y comparando con bibliografía¹⁷, es fácil concluir que la impureza presente se trata del 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-glucal (**Figura 3.16**), siendo esta sustancia uno de los subproductos posibles al llevar a cabo esta técnica.

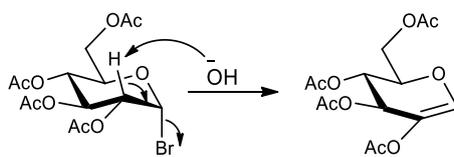


Figura 3.16. Formación de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-acetoxi-D-glucal.

En la **Figura 3.17**, se presenta el espectro de ^{13}C -RMN de la 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -D-galactopiranos. Este compuesto fue sintetizado a través de la técnica reportada por Bao, siendo ésta la preferida para la síntesis de estos compuestos.

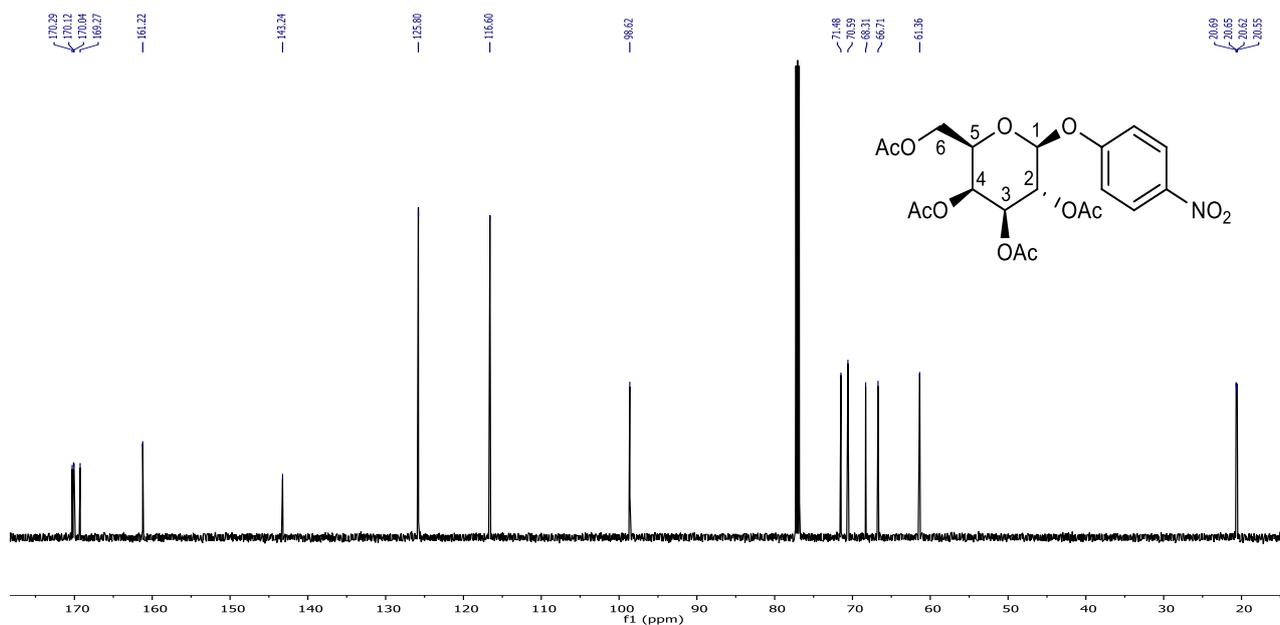


Figura 3.17. Espectro de ^{13}C -RMN de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)-β-*D*-galactopiranosas.

Al comparar este espectro con el del derivado de glucosa, es posible notar que se encuentra carente de señales ajenas a la sustancia, al igual que también es posible definir distintas zonas en función de los valores de δ . Las señales en $\delta \approx 20$ ppm se corresponden con los hidrógenos de los grupos protectores, las señales en $\delta = 61.4 - 71.5$ ppm, pertenecen a los carbonos del esqueleto de galactosa (C^2 ; C^3 ; C^4 ; C^5 y C^6), el pico en $\delta = 98,6$ ppm, correspondiente con el carbono anomérico (C^1), los picos en $\delta = 116,6 - 161,2$ ppm, asignados a los carbonos aromáticos y cuatro señales en $\delta \approx 170$ ppm, correspondientes con los carbonos carbonílicos de los grupos protectores.

En la **Figura 3.18** se presenta el espectro de ^1H -RMN de esta misma sustancia.

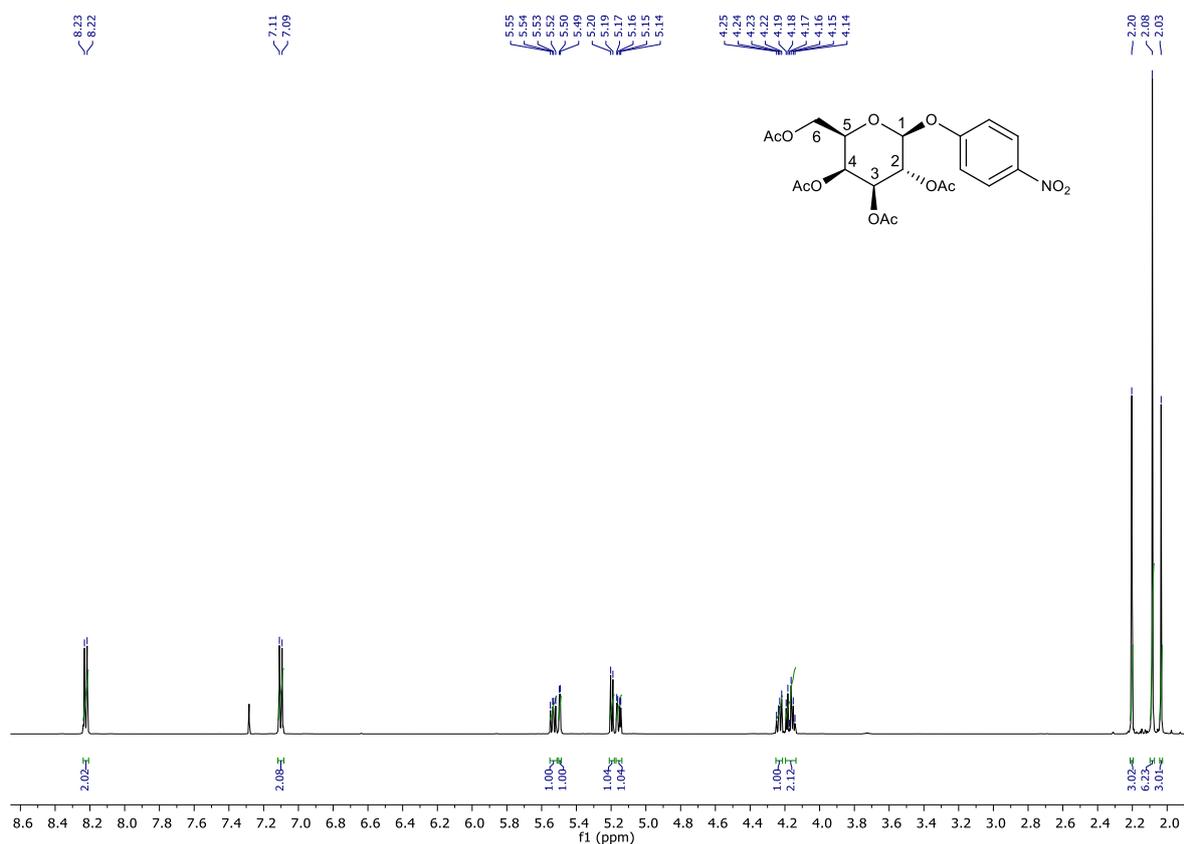


Figura 3.18. Espectro de ¹H-RMN de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-nitrofenil)-β-D-galactopiranosas.

En este espectro puede observarse una distribución de picos similar al derivado de glucosa, presentando algunas diferencias particulares. Por un lado, en $\delta=2,03 - 2,20$ ppm, se encuentran los picos de los hidrógenos asociados a los grupos acetilo; es posible notar la presencia de tres picos, lo que implica que dos grupos metilo están superpuestos y poseen el mismo desplazamiento químico ($\delta=2,09$ ppm). Hacia campos más bajos, en $\delta=4,14 - 4,25$ ppm, se observa la presencia de un multiplete que integra para 2H, asociados a H⁵ y uno de los hidrógenos H⁶ y, un dd con $J=6,5, 10,9$ Hz, correspondiente con el segundo hidrógeno H⁶. El multiplete nombrado anteriormente se muestra en la **Figura 3.19**.

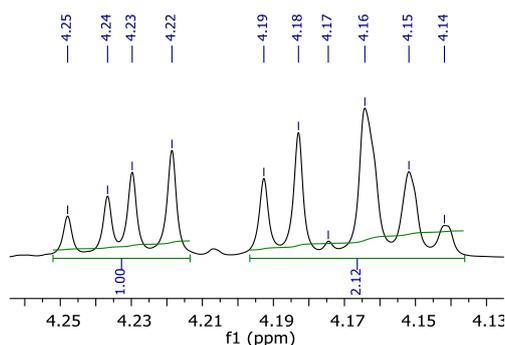


Figura 3.19. Ampliación del espectro de ¹H-RMN en la zona de $\delta=4,12 - 4,26$ ppm.

Al analizar este multiplete, se observa que está compuesto por un dd con $J=5,9, 10,9$ Hz, superpuesto a un triplete de $J=7,3$ Hz. Debido a que $J=10,9$ Hz es un valor de $^2J_{\text{HH}}$, típica de hidrógenos diastereotópicos de un grupo metileno, se asigna esta señal a uno de los $\text{H}^{6\text{a,b}}$. El valor de $\delta=4,14$ ppm y $J=7,3$ Hz se corresponde con el hidrógeno en posición 5. Estos valores de J , dentro del multiplete, pudieron ser calculados a través de realizar la deconvolución de los picos¹²⁹, lo que permite aproximar la forma de las señales que los componen (**Figura 3.20**).

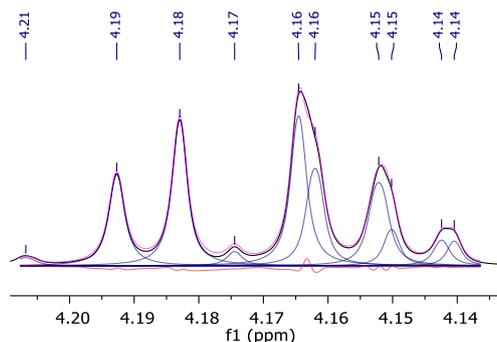


Figura 3.20. Deconvolución del multiplete en $\delta=4,14 - 4,20$ ppm.

Siguiendo con el análisis, se observan dos grupos de picos en el rango de $\delta=5,15 - 5,55$ ppm. En la **Figura 3.21** se muestra la ampliación de ambos grupos de señales

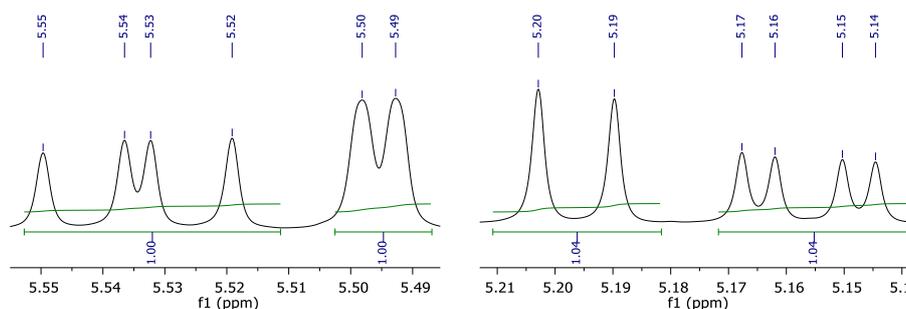


Figura 3.21. Ampliación del espectro de ^1H -RMN. Derecha: zona de $\delta=5,15 - 5,21$ ppm. Izquierda: zona de $\delta=5,49 - 5,55$ ppm.

En la zona de campos más bajos (**Figura 3.21**, derecha), se observa un dd con $J=3,6, 10,5$ Hz que integra para 1H, asignado H^3 y un doblete con $J=7,7$ Hz, que integra para 1H, asignado a H^1 ; este valor de $J=7,7$ Hz, coincide, nuevamente, con una configuración anomérica β . Luego, la señal en

¹²⁹ Deconvulsión realizada a través del programa MestReNova.

$\delta=5,49$ ppm se presenta como un doblete con $J=3,2$ Hz, que se asigna al H^4 y la señal en $\delta=5,50 - 5,55$ ppm se presenta como un dd con $J=7,7, 10,5$ Hz, que se asigna a H^2 .

Finalmente, se encuentran dos señales en forma de doblete y, ambas, integran para dos hidrógenos. La primera de estas señales se encuentra en $\delta=7,10$ ppm con $J=8,9$ Hz, mientras que la segunda se halla en $\delta=8,10$ ppm y tiene un valor de $J=9,3$ Hz. Estas señales se corresponden con los hidrógenos del anillo aromático dados los valores de corrimiento químico, y el desdoblamiento de ellas en forma de dobletes, lo cual es típico para anillos bencénico 1,4-disustituídos.

Teniendo en cuenta la multiplicidad y los valores de constante de acoplamiento de las distintas señales en el espectro de 1H -RMN de la molécula, se procederá a mostrar que tipos de acoplamientos $^nJ_{i,k}$ se generan entre los distintos hidrógenos (**Figura 3.22**).

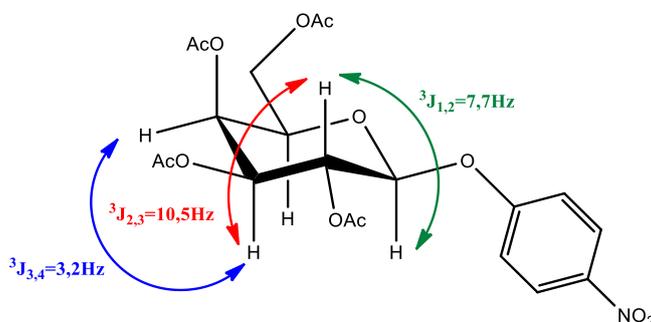


Figura 3.22. Relación de constantes de acoplamiento en 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -D-galactopiranososa.

Como puede observarse, los valores de $^3J_{i,k}$ para cada par de hidrógenos son concordantes con el tipo de estructura planteada: la magnitud de las constantes de acoplamiento depende del ángulo diedro dado por la conectividad entre los enlaces H-C-C-H. Cuanto mayor sea este ángulo, mayor será el valor de la constante de acoplamiento. Cabe destacar que, en este espectro, debido a la superposición de señales en $\delta=4,14 - 4,20$ ppm, no fue posible detectar la constante de acoplamiento $^3J_{4,5}$, al igual que no se observaron acoplamientos de largo alcance del tipo $^4J_{3,1}$, $^4J_{4,2}$, $^4J_{5,3}$ o $^4J_{5,1}$.

La asignación de las señales en ambos espectros unidimensionales se llevó a cabo a través del uso de un espectro bidimensional de correlación gHSQC, el cual se muestra en la **Figura 3.23**.

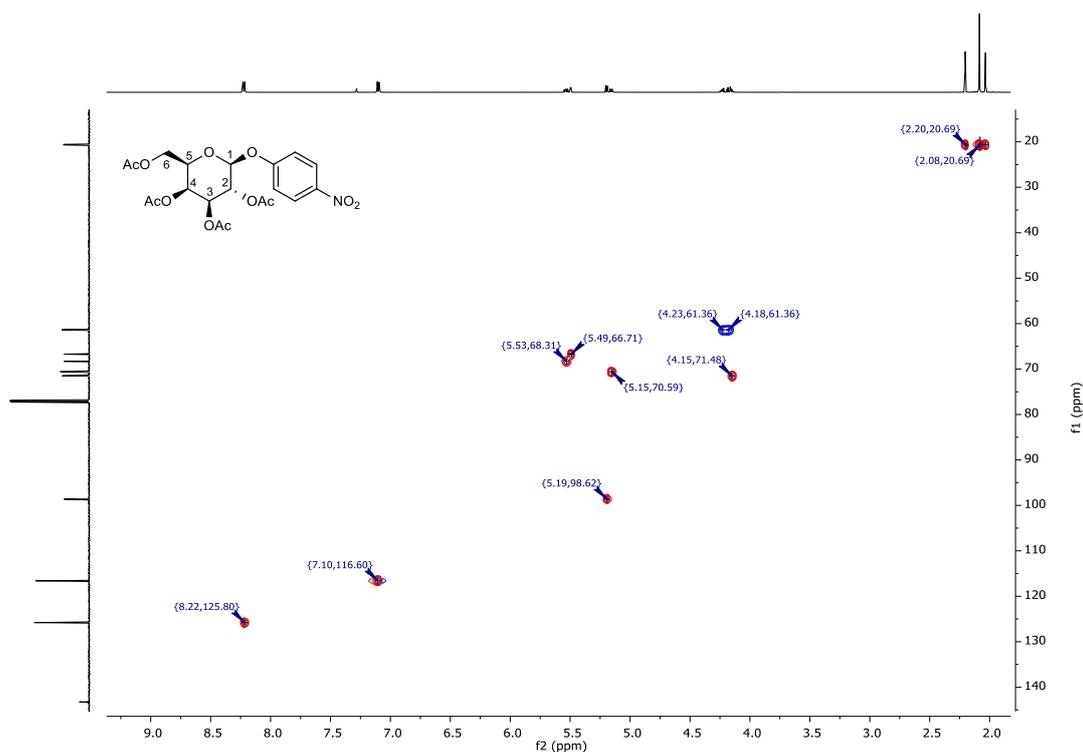


Figura 3.23. Espectro de correlación gHSQC de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -D-galactopiranososa. El espectro horizontal (f2) corresponde a ^1H -RMN y el vertical (f1), a ^{13}C -RMN.

3.4 Reducción de *O*-arilglicósidos por hidrogenación catalítica heterogénea

Al llevarse a cabo la hidrogenación de los 1-*O*-aril- β -D-glicósidos, se observó la formación de diferentes productos, dependiendo del tipo de catalizador utilizado. A continuación, se discutirán los detalles experimentales de la técnica empleada, las diferencias observadas en la formación de los distintos productos en función del catalizador utilizado y el análisis estructural de las sustancias obtenidas.

3.4.1 Detalles experimentales de la técnica empleada

Las reacciones de hidrogenación se llevaron a cabo en fase líquida, en un reactor tipo batch. Este sistema consiste en un cilindro hueco de acero inoxidable, que cuenta con válvulas para extraer las muestras y para la entrada y salida de gases. El reactor posee una termocupla para medir la

temperatura en su interior y un sistema de agitación magnética. El sistema es calentado en un horno cilíndrico provisto de un controlador de temperatura.

En cada ensayo se utilizaron 100 mg de catalizador, previamente reducido. La activación de los catalizadores se realizó en un reactor de vidrio con entrada y salida para gases. La reducción se llevó a cabo en flujo de H₂, a la temperatura determinada por los ensayos TPR, durante 2 horas. Transcurrido ese tiempo, el catalizador se deja enfriar en flujo de N₂ y se traspasa al reactor de acero inoxidable, manteniéndolo bajo solvente para evitar su oxidación. Posteriormente, se agrega una solución de la sustancia a hidrogenar, en THF, con un volumen final de 50 ml. Se calienta el sistema hasta la temperatura de trabajo, se purga con H₂ y se lleva hasta la presión elegida, dando comienzo a la reacción.

Con el objetivo de seleccionar las condiciones operativas óptimas, las reacciones de hidrogenación se probaron a diferentes presiones de hidrógeno (10 atm, 4 atm y 2 atm) y temperaturas (60 °C, 40 °C y 25 °C). Se observó que los productos obtenidos para los distintos casos no se veían influenciados por estas variables. En cuanto a la velocidad de reacción, no se observaron diferencias significativas con la presión, por lo que se eligió 2 atm como presión de trabajo. Como es de esperar, la velocidad de reacción se incrementó con la temperatura, pero no en tal medida que justificara trabajar a 60 °C. Con el objetivo de tener un buen control de temperatura tanto en época invernal como estival, se seleccionó 40 °C para llevar a cabo las reducciones de las sustancias sintetizadas.

La elección de THF como solvente de reacción se basa en que esta sustancia posee una toxicidad baja a moderada ante una intoxicación aguda, no genera irritabilidad ni sensibilidad en la piel y, en estudios *in vivo* e *in vitro*, no presenta efectos mutagénicos¹³⁰.

Una vez finalizada la reacción, se debe separar el catalizador de la mezcla líquida. Para ello, se prefirió realizar una filtración con embudo y papel de filtro, cargado de celita humedecida con THF. Este tipo de filtración asegura una separación completa del catalizador. En el caso de los compuestos reducidos con el catalizador PdFe 10%p/p n_{Fe}/n_{Pd}=0,5, se debe realizar la separación del catalizador lo antes posible, debido a que se observó la descomposición de productos y viraje de la mezcla a un matiz anaranjado.

Luego de la separación del catalizador y eliminación del solvente de reacción, las muestras son conservadas a -20°C, bajo atmósfera inerte hasta su purificación por cromatografía en columna.

¹³⁰ Fowles, J.; Boatman, R.; Bootman, J.; Lewis, C.; Morgott, D.; Rushton, E.; van Rooji, J.; Banton, M. *Crit. Rev. Toxicol.* **2013**, *43*, 811.

Los compuestos sintetizados fueron hidrogenados empleando catalizadores soportados sobre carbón, con un contenido metálico de 10 % p/p. La elección del sistema comercial Pd/C 10%p/p se fundamenta en que es un catalizador muy utilizado en reacciones de hidrogenación en síntesis orgánica. Este catalizador, con una gran actividad en reacciones de hidrogenación, es frecuentemente poco selectivo. Así, con el objetivo de diseñar un sistema catalítico que permitiera obtener los productos buscados se siguieron dos estrategias.

Por un lado, se prepararon catalizadores Ni/C, con el mismo contenido de fase activa. El Ni, es ampliamente utilizado en la obtención de compuestos orgánicos, pero en la forma de Ni Raney. En el presente trabajo, se prepararon catalizadores a base de este metal, pero soportados sobre carbón, lo que permite un uso más eficiente de la fase activa. El Ni cuenta con la ventaja de ser un metal menos costoso que los nobles. Además, su moderada actividad lo constituye en un sistema potencialmente más selectivo.

La otra estrategia utilizada en este trabajo de tesis para mejorar la selectividad de los sistemas catalíticos, fue modificar el catalizador monometálico Pd/C con el agregado de hierro, generando un sistema bimetálico PdFe/C. Basado en nuestra experiencia previa en la utilización de catalizadores bimetálicos para la hidrogenación de compuestos orgánicos, se seleccionó una relación atómica Fe/Pd de 0,5. Esta relación permitiría contar con la cantidad del metal modificador necesaria para provocar cambios que conduzcan a un aumento de selectividad, sin tener pérdida significativas en la actividad por bloqueo de los sitios metálicos activos para la hidrogenación. Hasta nuestro conocimiento, estos sistemas no han sido utilizados en la hidrogenación de carbohidratos.

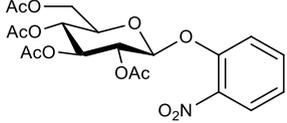
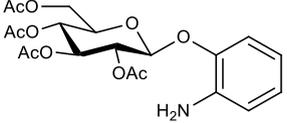
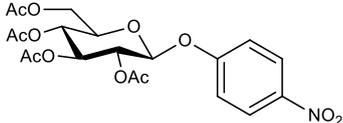
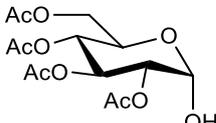
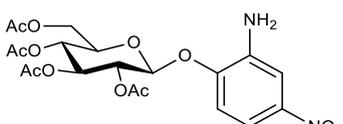
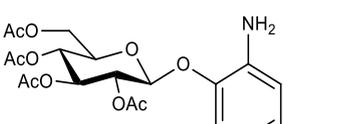
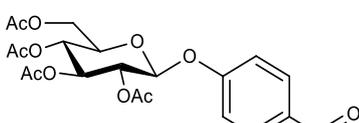
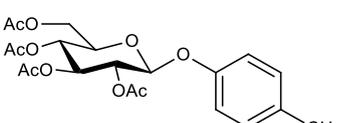
3.4.2 *Análisis estructural de los productos obtenidos*

En esta sección, se discutirán los resultados obtenidos para la hidrogenación de los arilglicósidos sintetizados a nivel experimental y estructural, haciendo uso de análisis de cromatogramas y espectroscopía ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, gHSQC y gCOSY.

3.4.2.1 *Catalizador Pd/C 10%p/p*

A continuación, se muestra la tabla con los productos de hidrogenación al utilizar este catalizador (**Tabla 3.1**).

Tabla 3.1. Productos de hidrogenación obtenidos a través del uso de Pd/C 10% p/p como catalizador de la reacción.

Entrada	Sustrato	Producto	Tiempo (h)	Rend. (%) ^a
1			3	65
2			3	20
3			5	50
4			5	40

(a) Rendimientos calculados luego de la purificación en columna cromatográfica del producto aislado, al 100% de conversión.

En la **Tabla 3.1**, es posible observar la generación de tres tipos de productos al utilizar Pd/C 10% p/p como catalizador: el producto de hidrólisis, para el caso del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido, el producto de hidrogenólisis del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-formilfenil)- β -D-glucopiranosido, y productos de reducción del grupo nitro a amino para 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(2-amino-4-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido y 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(2-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido. A continuación, se discutirá sobre la estructura de los productos de hidrólisis e hidrogenólisis y se analizará la reducción del grupo nitro a amino para el caso del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(2-amino-4-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido.

En la **Figura 3.24**, se muestra una cromatografía en capa delgada, correspondiente con el seguimiento de la hidrogenación del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido.

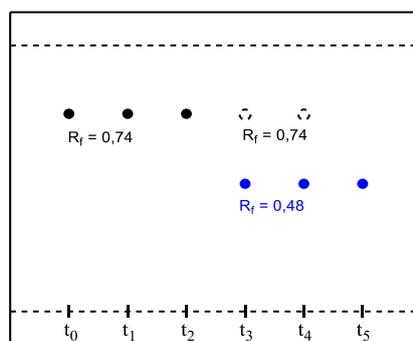


Figura 3.24. Cromatografía en capa delgada del seguimiento de la hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido con Pd/C 10%p/p como catalizador. Fase estacionaria de SiO₂ y Hex:EtOAc 3:2 como eluyente. t_i : muestra al tiempo i .

Las calles del cromatograma muestran los tiempos de reacción correspondiente a cada muestra tomada, en intervalos de 35 minutos entre cada una. En t_0 , t_1 y t_2 , se observa la presencia del reactivo de partida (mancha negra). Esta ausencia aparente de conversión del reactivo en producto se debe al período de inducción necesario para que la reacción de hidrogenación comience. El origen de este periodo de inducción, observado frecuentemente en este tipo de reacciones, no se conoce aún con certeza. Una posible explicación es la adsorción competitiva entre las moléculas de sustrato y el hidrógeno adsorbido sobre la superficie metálica durante su tratamiento de reducción¹³¹. Posteriormente, entre t_3 y t_4 (105 y 140 min.) se observa conversión, disminuyendo la concentración del sustrato de partida y generándose un producto (mancha azul), de R_f menor al del reactivo inicial. Finalmente, en t_5 (3 horas de reacción), no se observa la presencia del nitrofenil glicósido, dando por terminada la reacción. No obstante, al revelar el cromatograma, se observó que el producto obtenido era visualizado al utilizar mezcla MeOH/H₂SO₄ 5%v/v y calentar, pero no era capaz de revelarse a través de la irradiación con luz ultravioleta. Este sorprendente fenómeno se corresponde con la pérdida del anillo aromático debido a la ausencia de otros cromóforos dentro de la molécula de partida, lo que puede ocurrir debido a la gran capacidad hidrogenante del Pd. Esta suposición pudo ser verificada a través el análisis por espectroscopía de RMN de esta sustancia.

En la **Figura 3.25**, se muestra el espectro de ¹H-RMN para el producto de hidrogenación del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido.

¹³¹ Hong, X.; Li, B.; Wang, Y.; Lu, J.; Hu, G.; Luo, M., *Appl. Surf. Sci.* **2013**, 270, 388.

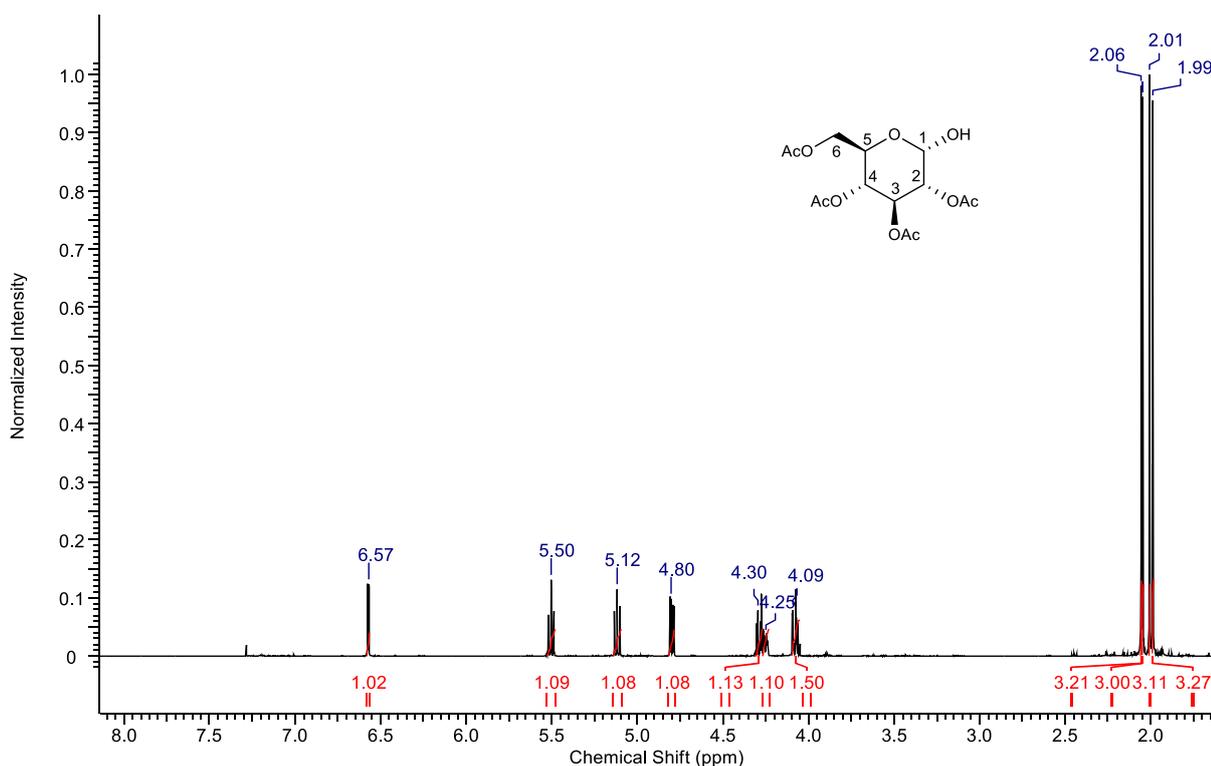


Figura 3.25. Espectro de ¹H-RMN del producto de hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-nitrofenil)-β-D-glucopiranosido con Pd/C 10%p/p.

Al observar este espectro, se evidencia la ausencia de picos en la zona de 6,7 a 8,0 ppm, donde se debería encontrar las señales asociadas a los hidrógenos aromáticos del anillo bencénico. El resto de la estructura del azúcar se halla intacta, dado que no se observa supresión de otras señales al compararlas con el sustrato de partida analizado anteriormente.

A su vez, la pérdida de este grupo ocurre con inversión de la configuración del carbono anomérico. En la **Figura 3.26** se muestra una ampliación de las señales asociadas al esqueleto piranósico del azúcar. Es posible observar que las señales entre $\delta=4,07$ y 4,30 ppm constan de dos dobles dobles y un multiplete, siendo los primeros las señales de los H⁶ y el segundo, el H⁵. A campos más bajos, entre 4,79 y 5,52 ppm, se observa un doble doblete, con $J=4,0, 9,9$ Hz, asignado a H², un triplete a $\delta=5,12$ ppm con $J=9,5$ Hz asignado a H⁴ y un triplete a $\delta=5,50$ ppm con $J=9,9$ Hz, asignado a H³. Finalmente, se observa, a $\delta=6,57$ ppm, un doblete de $J=4,0$ Hz, que se asigna a H¹.

Los valores de constante de acoplamiento que se observan para los picos en δ entre 4,00 y 5,50 ppm son consistentes con la configuración de los carbonos del sustrato de partida. Sin embargo, el valor de $^3J_{1,2}$ para el hidrógeno anomérico se corresponde con un azúcar de configuración α^{128} .

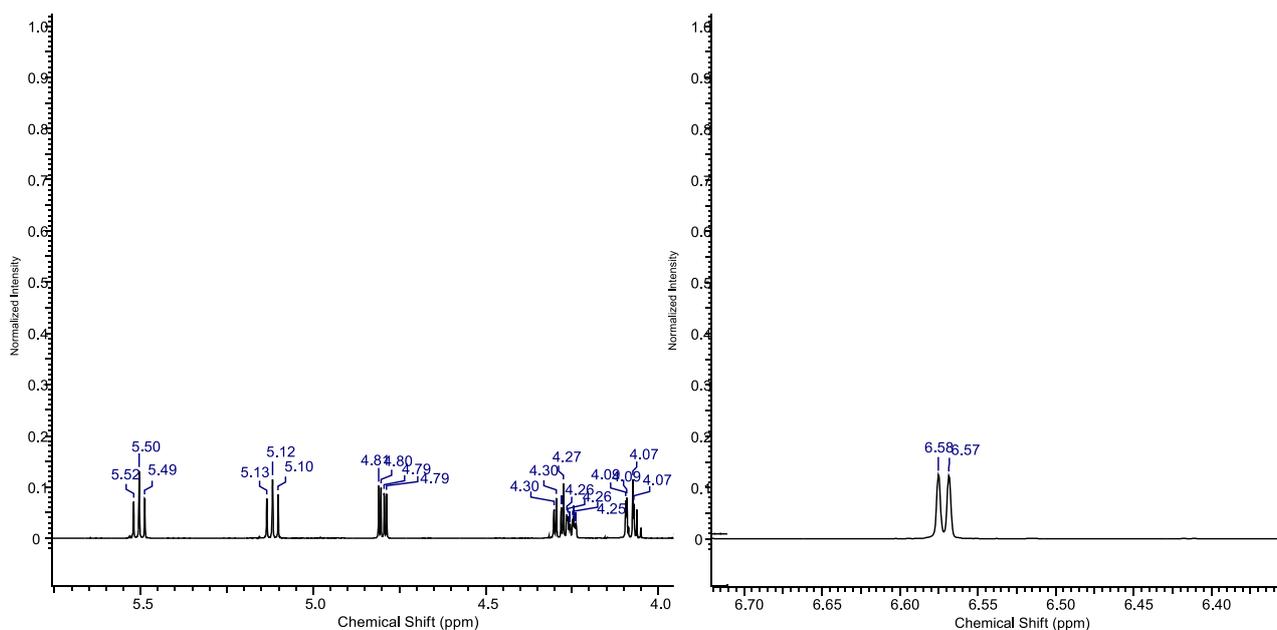


Figura 3.26. Ampliación del espectro de ^1H -RMN en la zona de $\delta=4,00$ -6,50 ppm.

Continuando con el análisis estructural, en la **Figura 3.27** se observa el espectro de ^{13}C -RMN para este compuesto.

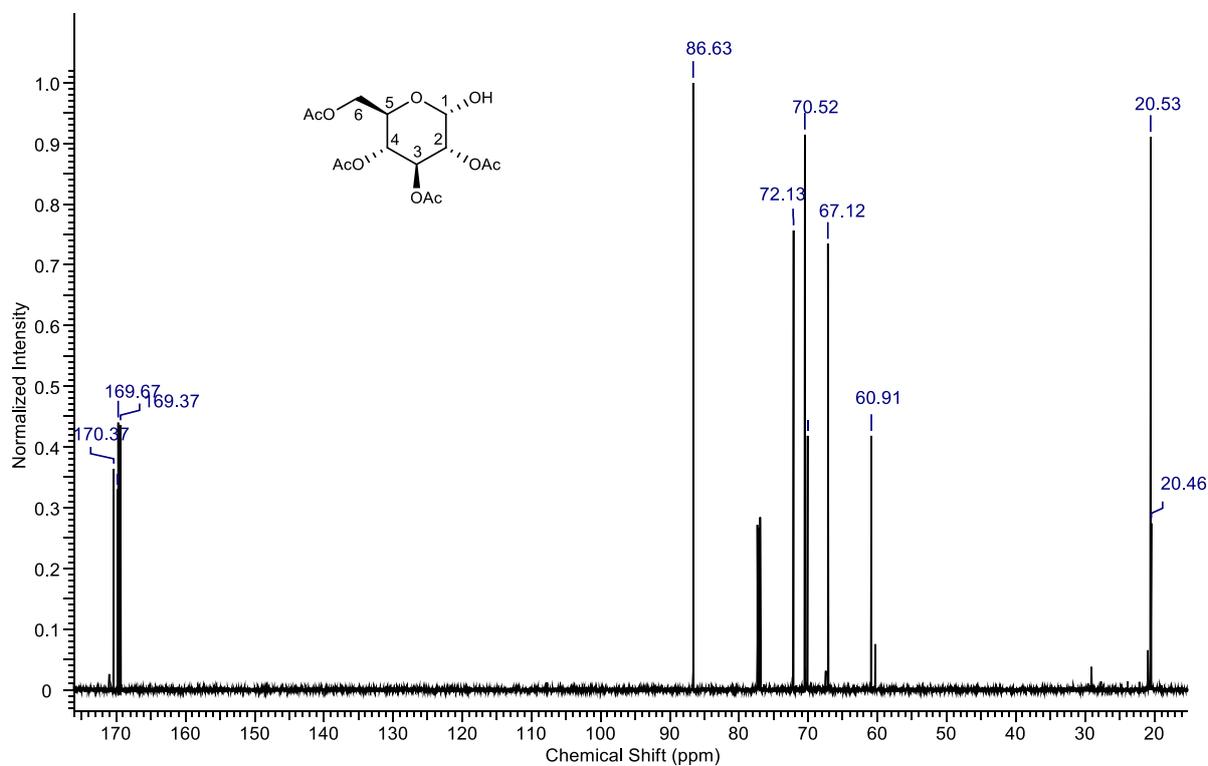


Figura 3.27. Espectro de ^{13}C -RMN del producto de hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido con Pd/C 10% p/p.

En este nuevo espectro, también es posible notar la ausencia de señales asociadas a carbonos aromáticos ya que estas deben encontrarse en valores de δ entre 110 y 150 ppm. Este dato, nuevamente, es consistente con la generación de un producto de hidrólisis del acetal. Cabe destacar que los picos en δ entre 60 y 72 ppm se corresponden con el esqueleto del azúcar, al igual que la señal en $\delta=86,6$ ppm, asignada al carbono anomérico. En los extremos del espectro se hallan 8 señales distribuidas en grupos de cuatro, las cuales corresponden con los carbonos asociados a los grupos protectores.

La asignación de picos dada en estos espectros fue lograda a través del uso de un espectro de RMN bidimensional gHSQC, el cual se muestra en la **Figura 3.28**.

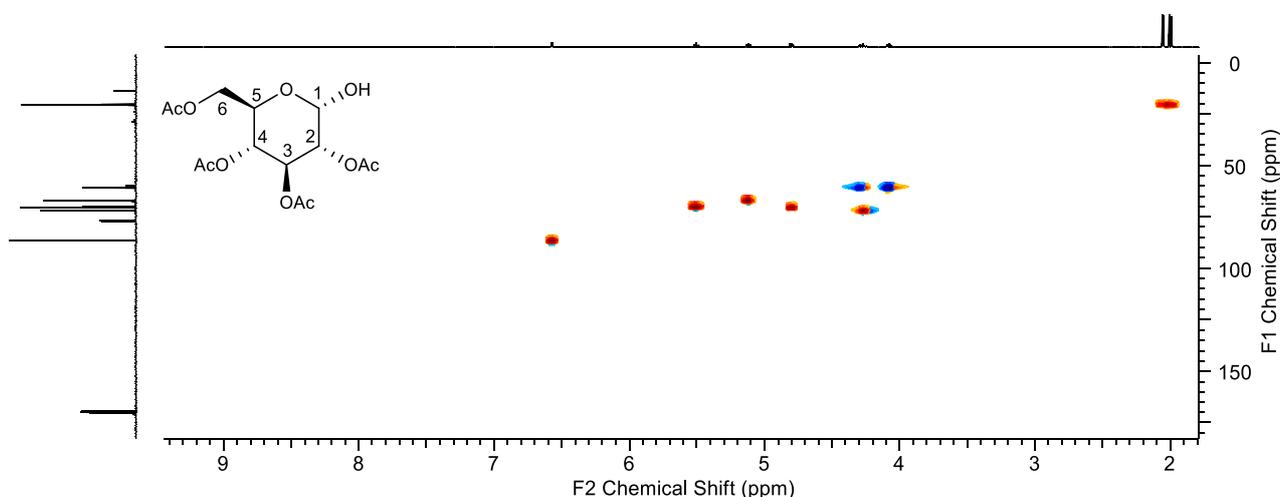


Figura 3.28. Espectro bidimensional gHSQC del producto de hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido con Pd/C 10%p/p. El espectro horizontal (f2) corresponde a ^1H -RMN y el vertical (f1), a ^{13}C -RMN.

Para el caso del 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-formilfenil)- β -D-glucopiranosido, se obtuvo un producto de hidrogenólisis del grupo aldehído. En la **Figura 3.29**, se muestra una cromatoplatea correspondiente con el seguimiento de la reacción.

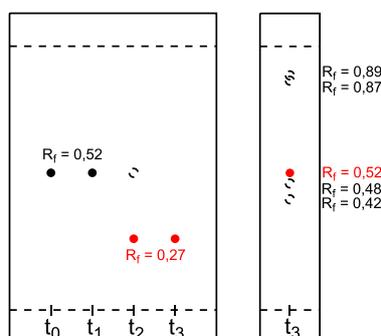


Figura 3.29. Cromatografía en capa delgada del seguimiento de la hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-formilfenil)- β -D-glucopiranosido con Pd/C 10%p/p. Izquierda: corrida con Hex:EtOAc 7:3. Derecha: Corrida con Hex:EtOAc 3:2 Fase estacionaria de SiO_2 . t_i : muestra al tiempo i .

En el cromatograma de la izquierda, se observan las calles desde t_0 hasta t_3 . Entre t_0 y t_1 se halla el tiempo de inducción, en un intervalo de una hora y media hora. Luego, en t_2 (3 horas de reacción), el sustrato (mancha negra) empieza a consumirse y se genera un producto (mancha roja) de R_f menor. Finalmente, al cabo de 5 horas de reacción, no se halla más reactivo de partida y sólo se observa un producto. Este producto, puede ser revelado por luz ultravioleta y por carbonización con mezcla MeOH/ H_2SO_4 . El cromatograma a la derecha corresponde a la corrida de la muestra final t_3 , con una mayor concentración de siembra y con el uso de un eluyente de mayor polaridad. Se puede notar que la mezcla está compuesta por más de una sustancia, las cuales pueden ser reveladas bajo luz ultravioleta pero no por carbonización, a excepción del compuesto de $R_f=0,55$, dándonos la idea de que este es el único que posee el esqueleto de un sacárido.

Teniendo en cuenta estos detalles, el compuesto a $R_f=0,55$ se purificó y se realizó su determinación estructural a través de espectroscopía de RMN. En la **Figura 3.30**, se observa el espectro de ^{13}C -RMN para esta sustancia.

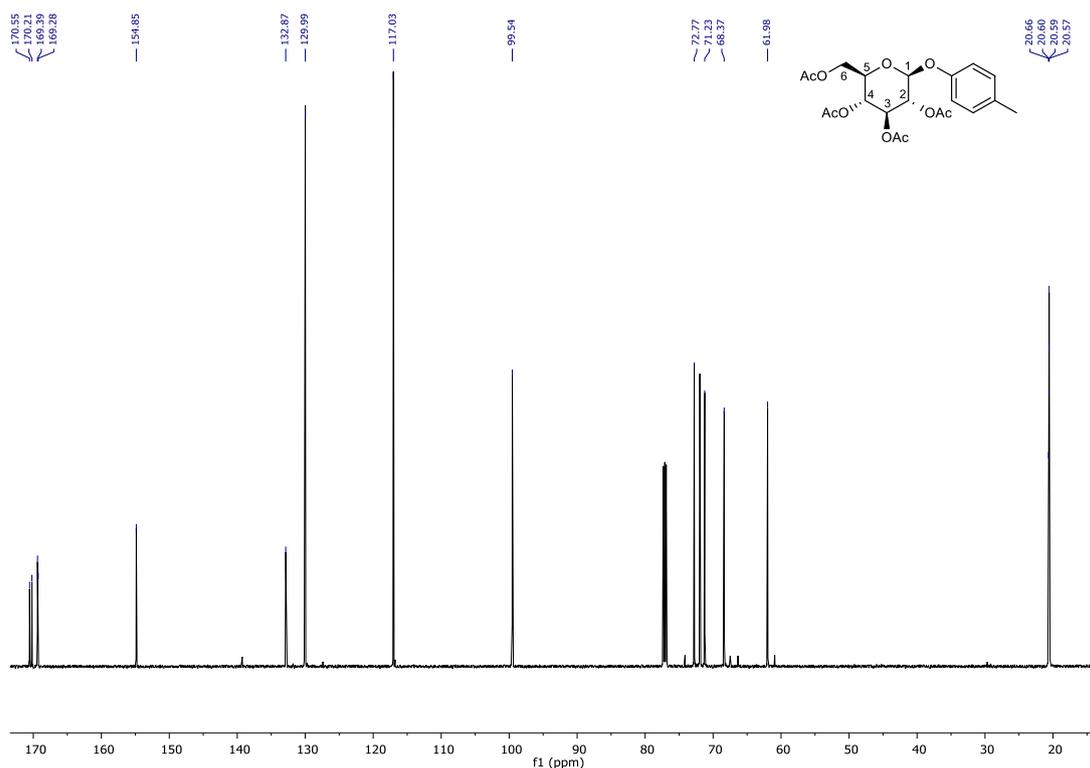


Figura 3.30. Espectro de ^{13}C -RMN para la hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-formilfenil)- β -D-glucopiranosido con Pd/C 10%p/p como catalizador.

En este espectro, se observa la presencia de picos asociados a los anillos aromáticos entre los valores 115 y 155 ppm. Sin embargo, entre los picos a $\delta=20$ ppm, se halla la señal correspondiente a un grupo metilo de más, junto con aquellos asignados a los grupos protectores. Para un análisis más detallado, en la **Figura 3.31** se muestra el espectro de 1H -RMN para este producto.

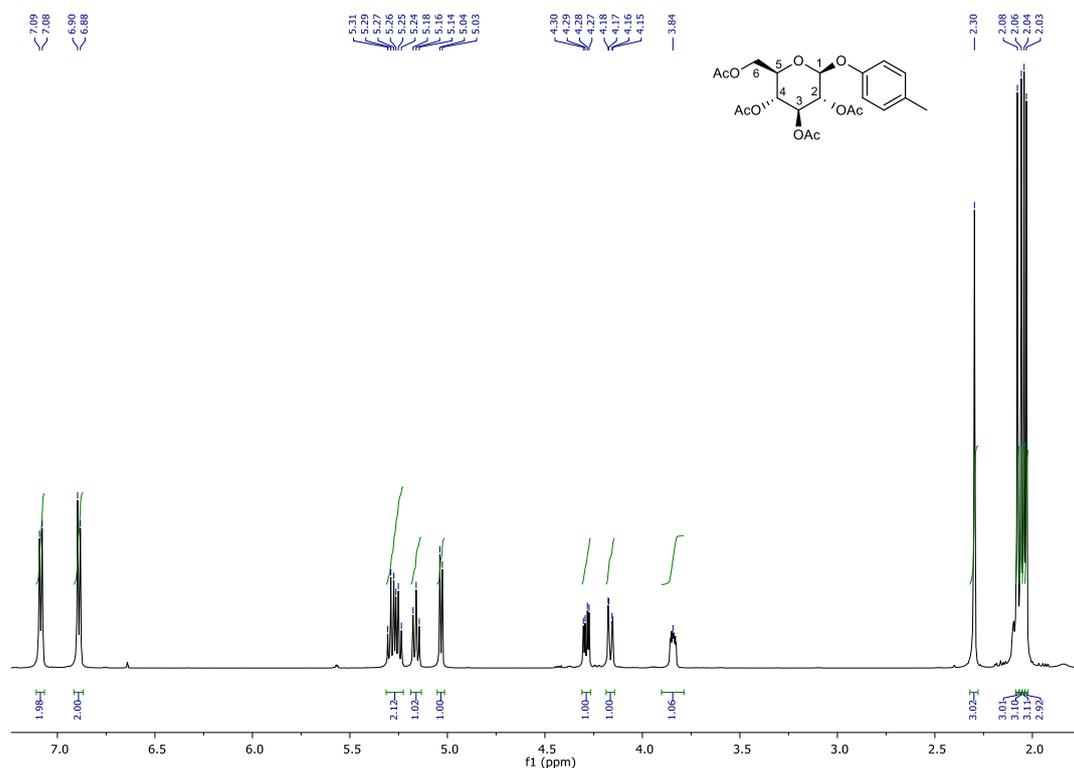


Figura 3.31. Espectro de ^1H -RMN para la hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-formilfenil)- β -D-glucopiranosido con Pd/C 10% p/p como catalizador.

Aquí es posible notar la presencia de una señal en forma de singulete en $\delta=2,30$ ppm, que integra para 3 hidrógenos. Esta señal se corresponde con el grupo metilo generado en el anillo aromático por hidrogenólisis del grupo carbonílico. Por otro lado, a campos más bajos, se observa un doblete en $\delta= 5,03\text{ppm}$ que se asigna al carbono anomérico H^1 y, esta señal, posee un valor de $^3J_{1,2}=7,7$ Hz, correspondiente con el anómero β , lo que implica que no ocurre inversión de la configuración en esta reacción, a comparación del caso anteriormente descrito para el uso de este catalizador. Finalmente, a campos bajos, se hallan dos dobletes con $J=8,48$ Hz, que integran para 2 hidrógenos cada uno. Estas señales son consistentes con los hidrógenos de un anillo aromático para-disustituido. El resto de la estructura del azúcar no se vio afectada por la reacción de hidrogenación.

Para el caso del producto de hidrogenación del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(2-amino-4-nitrofenil)- β -D-glucósido, se logró la reducción del grupo nitro a amino, sin hidrólisis del anillo bencénico. Al hacer el seguimiento por cromatografía en capa fina de SiO_2 , utilizando mezcla Hex:EtOAc 3:2 como eluyente (**Figura 3.32**), es posible observar la formación de un producto de R_f menor al reactivo de partida (mancha verde), de concentración baja, y un producto mayoritario en el punto de siembra de la cromatoplaque (mancha azul). Si bien ambos productos fueron revelados por acción de $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{SO}_4$ 5%v/v y calor, sólo la sustancia retenida en la siembra pudo ser

revelada por irradiación con luz UV. Estas muestras fueron tomadas en intervalos de 1,5 horas entre unas y otras.

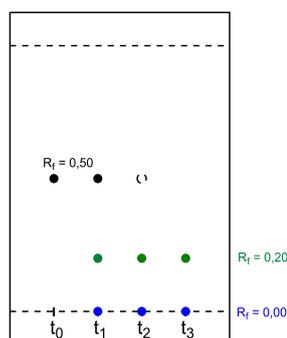


Figura 3.32. Cromatografía en capa delgada del seguimiento de la hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(2-amino-4-nitrofenil)-β-*D*-glucopiranosido con Pd/C 10%p/p como catalizador. Fase estacionaria de SiO₂ y Hex:EtOAc 7:3 como eluyente. t_i: muestra al tiempo *i*.

Es posible pensar que el subproducto minoritario de $R_f=0,20$ sea un producto de hidrólisis. Sin embargo, este valor no es coincidente con el correspondiente al producto de hidrogenación del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)-β-*D*-glucopiranosido (**Figura 3.24**), cuyo R_f es 0,48 para la misma fase estacionaria y el mismo eluyente. Teniendo esto en cuenta, se purificó y determinó la estructura del compuesto retenido en la siembra. Para su purificación por columna cromatográfica, se realizó una primera separación con mezcla Hex:EtOAc 3:2 como eluyente, seguida de metanol puro.

Este producto pudo ser identificado a través de espectroscopía de RMN. En la **Figura 3.33** se muestra el espectro de ¹³C-RMN para este glucósido

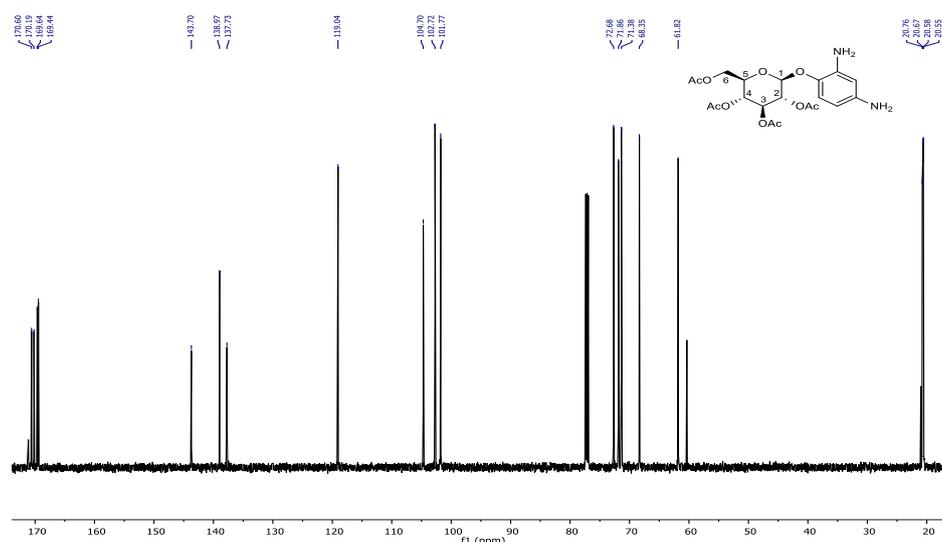


Figura 3.33. Espectro de ¹³C-RMN para la hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(2-amino-4-nitrofenil)-β-*D*-glucopiranosido con Pd/C 10%p/p como catalizador.

Se pueden apreciar las señales correspondientes al azúcar de partida en la zona entre 61,8 y 72,7 ppm, al igual que la señal en $\delta=101,7$ ppm correspondiente al carbono anomérico. Luego, entre 102 y 142 ppm se hallan las señales de carbonos aromático. Finalmente, a ambos extremos de este espectro, se encuentran las señales asociadas a los grupos protectores del azúcar. Al comparar los valores de δ para las señales en ^{13}C -RMN de esta sustancia con respecto al sustrato no hidrogenado, se observa que el producto reducido posee picos en corrimientos químicos menores. Este fenómeno es consistente con la generación de un segundo grupo amino, ya que los carbonos del anillo aromático se encontrarían apantallados a causa del efecto de resonancia dada por el par libre de los nitrógenos.

Este efecto, también es posible observarlo para las señales del espectro protónico. En la **Figura 3.34**, se muestra el espectro de ^1H -RMN para esta misma sustancia.

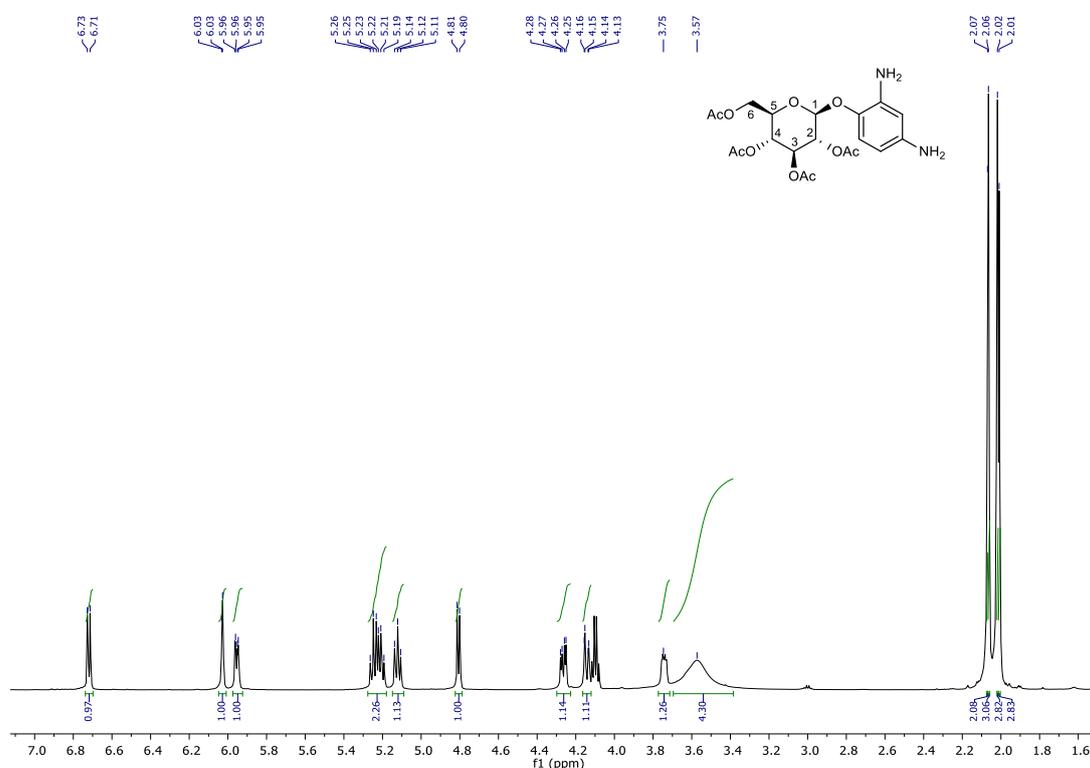


Figura 3.34. Espectro de ^1H -RMN para la hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(2-amino-4-nitrofenil)-β-*D*-glucopiranosido con Pd/C 10%p/p como catalizador.

En la zona de 6,00 a 6,80 ppm se encuentran las señales de los hidrógenos aromáticos. Estos hidrógenos poseen corrimientos químicos menores comparado con los del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(2-amino-4-nitrofenil)-β-*D*-glucopiranosido, que se encuentran en $\delta=6,95$ y $7,57$ ppm. A su vez, la señal en 3,57 ppm tiene un valor de integración de 4 y la forma de un singulete ancho. Este tipo de señales son típicas para hidrógenos unidos a átomos que sean capaces de formar puente de hidrógeno, siendo este el caso de los grupos amino presentes en la molécula. Finalmente, al analizar

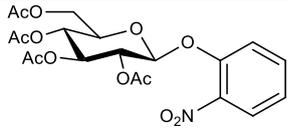
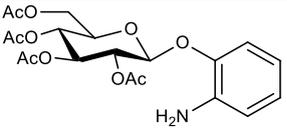
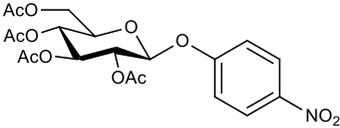
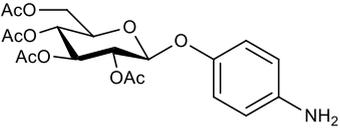
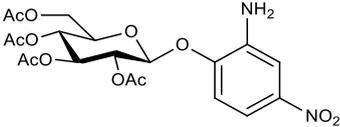
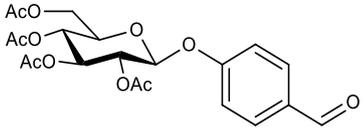
la señal asociada al carbono anomérico, en $\delta = 4,81$ ppm, se ve que se trata de un doblete con un valor de constante de acoplamiento $J_{1-2} = 7,4$ Hz, consistente con la configuración anomérica β del sustrato de partida.

La generación de los productos de hidrogenación para los distintos tipos de arilglicósidos, parece estar asociada tanto a la naturaleza del sustituyente del anillo aromático, como a su posición. Por un lado, es bien conocida la hidrogenólisis de aldehídos aromáticos al ser hidrogenados con Pd, debido a la reducción consecutiva del alcohol bencílico generado, una vez que se ha reducido el carbono carbonílico⁸⁴. Este mismo fenómeno ocurre con el 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-formilfenil)- β -D-glucopiranosido en presencia de este metal. Por otro lado, se observan las diferencias en los productos de hidrogenación entre los anillos nitrados. Estas diferencias parecen estar asociadas al modo de adsorción del sustrato sobre catalizador, lo que condiciona los sitios a hidrogenarse en la molécula. Los sustratos *o*-sustituídos en el anillo aromático se adsorberían de forma tal que pueden ser reducidos sin generar ruptura del enlace glicosídico, lo que explicaría la formación de los productos de hidrogenación tanto para el derivado del 2-nitrofenol como del 2-amino-4-nitrofenol. Sin embargo, para el caso del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido esta tendencia no se aprecia, dado que ocurre la ruptura del enlace glicosídico, generando un hemiacetal. Posiblemente, la presencia del grupo nitro en posición 4 del anillo aromático genere un modo de adsorción distinto al caso anterior, formando un sistema más reactivo, permitiendo la ruptura del enlace glicosídico.

3.4.2.2 Catalizador Ni/C 10%*p/p*

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos para con el uso de Pd/C 10%*p/p*, se decidió utilizar un catalizador a base de Ni para llevar a cabo la hidrogenación de estos compuestos debido a que este metal es menos activo en reacciones de hidrogenación con respecto al paladio. Sin embargo, al observar los datos de la **Tabla 3.2** es notorio que este catalizador sólo fue efectivo en la hidrogenación del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(2-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido y 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido, mientras que, para el resto de los derivados se observó muy poca conversión del reactivo, incluso luego de 24 horas de reacción.

Tabla 3.2. Productos de hidrogenación utilizando Ni/C 10% p/p como catalizador de la reacción.

Entrada	Sustrato	Producto	Tiempo (h)	Rend. (%) ^a
1			24	20
2			24	25
3		-	24	- ^b
4		-	24	- ^b

(a) Rendimientos calculados luego de la purificación del producto aislado, al 100% de conversión. (b) Obtención de trazas de producto, recuperación mayoritaria de sustrato de partida.

Estos resultados pueden explicarse en base a la gran reactividad de los grupos nitro en comparación a la de un grupo carbonilo, teniendo en cuenta, además, la menor actividad catalítica que posee el metal activo para estas reacciones de hidrogenación. Esto permite entender la muy baja conversión del glicósido derivado de p-hidroxibenzaldehído.

Sin embargo, se observa una situación inesperada para el derivado con 2-amino-4-nitrofenol, dado que presenta un grupo $-NO_2$, capaz de ser reducido. Este fenómeno puede ocurrir debido a que la presencia del grupo amino en la molécula puede llegar a envenenar al catalizador reduciendo drásticamente su actividad¹³².

Un resultado interesante obtenido durante este experimento es la obtención del producto de reducción del grupo nitro al hidrogenar el 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido, sin formación del producto de hidrólisis, como en el caso descripto anteriormente. Este resultado puede atribuirse a la menor actividad catalítica que presenta el Ni, en comparación con Pd, evitando la pérdida del anillo aromático e hidrogenando, selectivamente, al grupo nitro en esta porción de la molécula.

¹³² Du, Y.; Chen, H.; Chen, R.; Xu, N. *Chem. Eng. J.* **2006**, *125*, 9.

A continuación, se discutirá la determinación estructural de este compuesto y el seguimiento de su hidrogenación por cromatografía en capa delgada.

En la **Figura 3.35**, se observa el seguimiento por CCD de la hidrogenación de esta sustancia.

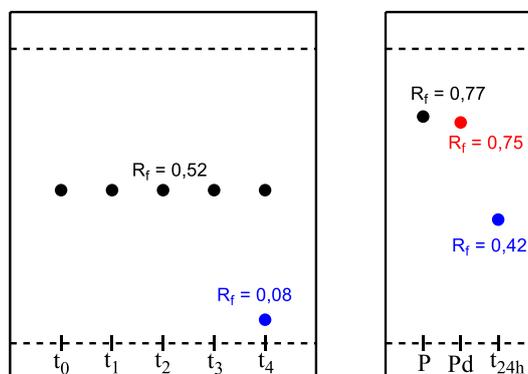


Figura 3.35. Cromatografía en capa delgada del seguimiento de la hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido con Ni/C 10% p/p como catalizador. Izquierda: fase estacionaria de SiO₂ y Hex:EtOAc 7:3 como eluyente. Derecha: fase estacionaria de SiO₂ y Hex:EtOAc 1:1 como eluyente. t_i: muestra al tiempo i. P: patrón de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido. Pd: patrón de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil- α -D-glucopiranososa.

El cromatograma de la izquierda muestra el seguimiento de la reacción a medida que avanza el tiempo, desde t₀ a t₄, con intervalos de 15 minutos entre cada muestra. Se observa un tiempo de inducción de 45 minutos, hasta que comienza la conversión de sustrato a partir de 1 hora de reacción. En este tiempo, se halla el sustrato de partida (mancha negra), con R_f=0,52 y la aparición de una sustancia de concentración baja a R_f=0,08 (mancha azul). Esta sustancia puede ser revelada a través del uso de mezcla MeOH/H₂SO₄ 5% v/v y por irradiación con luz UV. Estas cualidades dan la idea de que este producto posee características de azúcar, al igual que presenta un sistema conjugado capaz de absorber luz ultravioleta.

Por otro lado, el cromatograma de la derecha muestra tres calles, donde **P** es el sustrato de partida de esta reacción de hidrogenación, **Pd** es el producto de reducción de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido al utilizar Pd/C 10% p/p y t_{24h} es la muestra de reacción luego de 24 horas. En este cromatograma es posible corroborar que el producto de reducción al utilizar Ni/C 10% p/p (mancha azul) no es el producto de hidrólisis obtenido en el experimento con paladio como metal activo (mancha roja).

En función de este análisis, esta nueva sustancia fue purificada e identificada por espectroscopía ¹H-RMN, ¹³C-RMN y gHSQC. En la **Figura 3.36** se muestra el espectro de ¹³C-RMN para este compuesto.

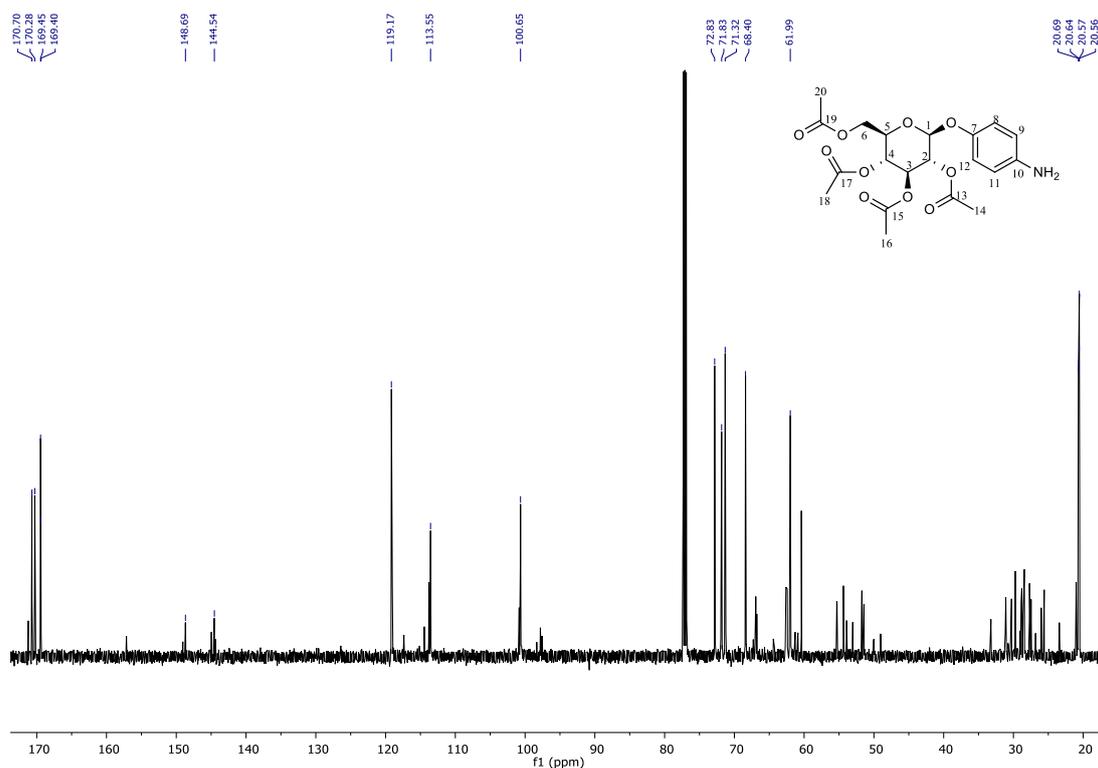


Figura 3.36. Espectro de ^{13}C -RMN para la hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -*D*-glucopiranosido con Ni/C 10%p/p como catalizador.

En este espectro, es posible observar la aparición de señales en la zona de los carbonos aromáticos, en δ entre 113 y 148 ppm (C^7 a 12). A su vez, también se hallan las señales del esqueleto del azúcar entre 61 y 72 ppm (C^2 a 6), la señal asociada al carbono anomérico (C^1) en 100,7 ppm, al igual que los picos correspondientes con los grupos acetilos, a ambos extremos del espectro. Al comparar este espectro con el del producto de reducción para este mismo sustrato al utilizar Pd 10%p/p (**Figura 3.27**), es posible notar, en este último, la ausencia de señales dentro de la zona de carbonos aromáticos.

A su vez, los picos de carbonos aromáticos se encuentran a menores valores de δ con respecto al producto sin hidrogenar (**Figura 3.12**), lo cual es consistente con la reducción del grupo nitro a amino: el efecto de resonancia causado por este último grupo genera un aumento en la densidad electrónica del anillo, desplazando el corrimiento químico a valores de δ menores.

En la **Figura 3.37**, se muestra el espectro de ^1H -RMN de este producto de hidrogenación. En él, es posible observar la aparición de picos en la zona de hidrógenos aromáticos, comparado con el espectro de ^1H -RMN para el producto de hidrogenación con Pd/C (**Figura 3.25**), al igual que un corrimiento a valores de δ menores para estas mismas señales, al comparar con el espectro del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -*D*-glucopiranosido (**Figura 3.13**).

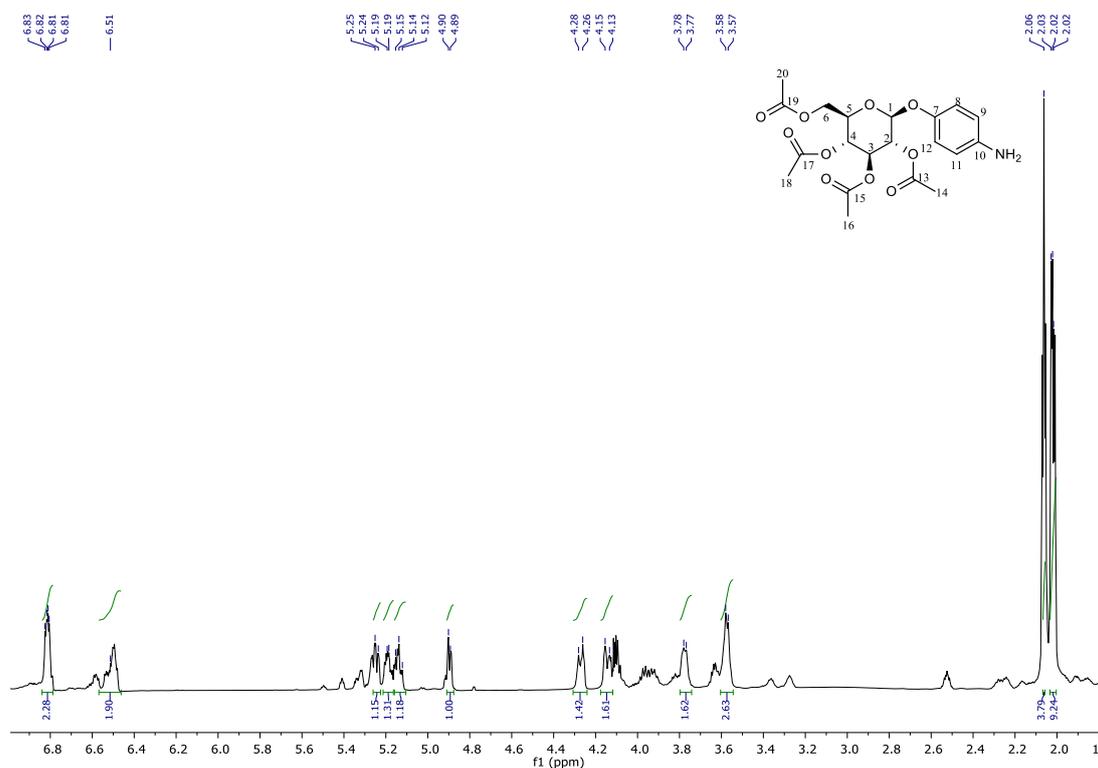


Figura 3.37. Espectro de ^1H -RMN para la hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido con Ni/C 10%p/p como catalizador.

Los picos de los hidrógenos aromáticos (H^8 ; H^9 ; H^{11} ; H^{12}) se hallan en la zona entre 6,50 y 6,80 ppm, mientras que para las señales para el sustrato se encuentran en la zona entre 3,50 y 5,40 ppm. Este corrimiento, nuevamente, es evidencia del efecto de resonancia del grupo amino generado. Para este producto de hidrogenación, es posible asignar el hidrógeno anomérico (H^1) a la señal en $\delta=4,90$ ppm, cuya constante de acoplamiento es $^3J_{1,2}=7,9$ Hz, lo que se corresponde con una configuración anomérica β , sugiriendo que esta reacción ocurre sin inversión de la configuración de dicha posición de la molécula. El resto de la estructura del azúcar no se vio afectada por la reacción.

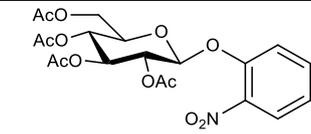
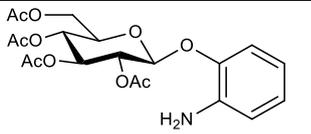
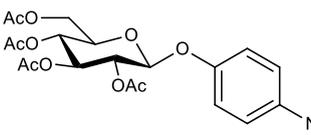
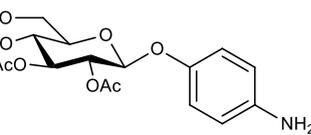
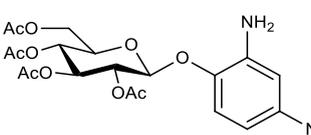
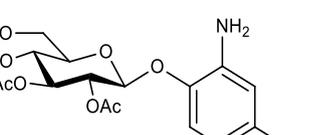
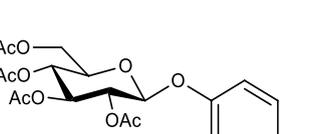
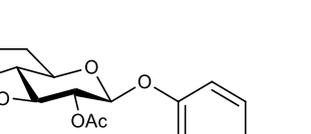
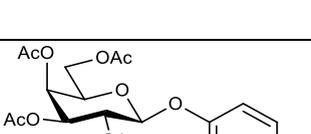
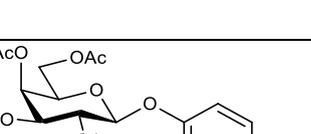
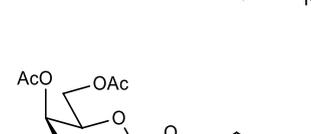
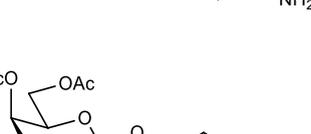
La hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(2-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido condujo al mismo producto obtenido cuando se utilizó en catalizador Pd/C, 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(2-aminofenil)- β -D-glucopiranosido.

3.4.2.3 Catalizador Pd/Fe 10%p/p ($n_{\text{Fe}}/n_{\text{Pd}}=0,5$)

Como ya ha sido mencionado, una de las estrategias utilizadas para mejorar la selectividad de los sistemas a base de Pd fue la preparación de catalizadores bimetálicos modificados con Fe,

PdFe/C. Estos sistemas fueron utilizados en la hidrogenación de los arilglucósidos sintetizados. En la **Tabla 3.3** se muestran los resultados obtenidos con su utilización.

Tabla 3.3. Productos de hidrogenación obtenidos al utilizar PdFe/C 10% p/p ($n_{Fe}/n_{Pd}=0.5$) como catalizador de la reacción.

Entrada	Sustrato	Producto	Tiempo (h)	Rend. (%) ^a
1			3	68
2			3	64
3			5	75
4			5	63
5			3	65
6			6	66

(a) Rendimientos calculados luego de la purificación del producto aislado, al 100% de conversión.

Teniendo en cuenta que los catalizadores bimetálicos presentan una quimioselectividad mayor, fue posible lograr la reducción del grupo nitro a amino en el 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido, al igual que la hidrogenación del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-formilfenil)- β -D-glucopiranosido, generando el derivado del alcohol bencílico buscado. No se observó variación en el producto obtenido al someter a hidrogenación los derivados de 2-amino-4-nitrofenol y 2-nitrofenol, obteniéndose, en ambos casos, la reducción del grupo -NO₂ a -NH₂. Es

importante destacar que, en la hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)- β -D-glucopiranosido, además de obtener el producto buscado, se logró aumentar de manera muy significativa la velocidad de reacción con respecto al catalizador Ni/C, alcanzándose una conversión total en tan solo 3 horas. Tal como se mencionó en un apartado anterior, el sistema Pd/C fue muy activo, pero no condujo al producto buscado, sino que provocó la pérdida del anillo aromático. Así, el resultado obtenido con PdFe es muy interesante desde un punto de vista catalítico, ya que pone de manifiesto la influencia de un modificador sobre el metal activo. El agregado de un metal más electropositivo (Fe) sobre el metal activo para la hidrogenación (Pd) produce dos efectos; por un lado, una modificación de carácter electrónico y por otro un cambio geométrico en el sitio activo. Así, el Fe actuaría como electrófilo para la adsorción y activación del grupo -NO₂. Además, este metal producirá un bloqueo de sitios activos para la hidrogenación sobre el Pd que impediría la adsorción del anillo aromático y, por lo tanto, la hidrogenólisis del compuesto con la pérdida del grupo *p*-nitrofenol. Este tipo de efectos han sido reportados en trabajos previos para la hidrogenación de otros compuestos orgánicos multifuncionales¹³³.

El catalizador PdFe/C fue utilizado, además, en la hidrogenación de arilglucósidos derivados de galactosa, obteniéndose resultados similares.

Cabe destacar que la determinación de los productos generados se llevó a cabo a través del análisis por cromatografía en capa delgada utilizando patrones de los compuestos puros obtenidos en las distintas reacciones de hidrogenación que se llevaron a cabo previamente. Así, fue posible determinar los productos obtenidos al realizar la hidrogenación de los derivados de 2-nitrofenol, 4-nitrofenol y 2-amino-4-nitrofenol. Sin embargo, se observó la generación de un nuevo producto para el derivado del 4-hidroxibenzaldehído.

A continuación, se discutirá la hidrogenación del 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-formilfenil)- β -D-glucopiranosido a través del seguimiento de la reacción por cromatografía en capa delgada y su determinación estructural por espectroscopía de ¹H-RMN, ¹³C-RMN y gHSQC.

En la **Figura 3.38**, se muestra una cromatografía en capa delgada del seguimiento de la hidrogenación del sustrato mencionado

¹³³ (a) Serrano, E.R.; Merlo, A.B.; Bengoa, J.F.; Marchetti, S.G.; Vetere, V. *XXIV Congreso Iberoamericano de Catálisis*, 2014. (b) Sithisa, S.; An, W.; Resasco, D.E. *J. Catal.* **2011**, 284, 90.

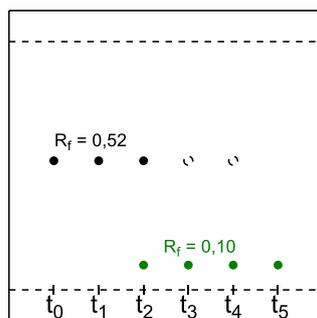


Figura 3.38. Cromatografía en capa delgada del seguimiento de la hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-formilfenil)- β -D-glucopiranosido con Pd/Fe/C 10%p/p, $n_{Fe}/n_{Pd}=0,5$. Corrida con Hex:EtOAc 7:3 y SiO₂ como fase estacionaria. t_i : muestra al tiempo *i*.

En esta cromatoplaca se muestran seis calles, que corresponden a distintas muestras de reacción tomadas en intervalos de 1 hora entre cada una de ellas. Es posible observar un tiempo de inducción de dos horas aproximadamente, hasta que comienza la conversión de reactivo (mancha negra) en un producto de R_f menor (mancha verde). A medida que avanza el tiempo, el sustrato se consume hasta alcanzar una conversión total a las 5 horas de reacción.

El producto obtenido puede ser revelado al utilizar una mezcla MeOH/H₂SO₄ 5%v/v y al irradiar con luz UV, lo que sugiere la presencia de una estructura derivada de un sacárido, al igual que la presencia de un sistema conjugado capaz de absorber radiación ultravioleta. A su vez, al comparar los valores de R_f de esta nueva sustancia ($R_f=0,10$ con Hex:EtOAc 7:3 y SiO₂ como fase estacionaria) con la obtenida en la hidrogenación del sustrato con Pd/C 10%p/p (**Figura 3.29**, $R_f=0,27$ con Hex:EtOAc 7:3 y SiO₂ como fase estacionaria), se observa una diferencia considerable entre ellos, lo que implica que se trata de compuestos diferentes.

Para dilucidar la estructura de este compuesto, se utilizó espectroscopía de RMN. En la **Figura 3.39**, se muestra el espectro de ¹H-RMN de esta sustancia.

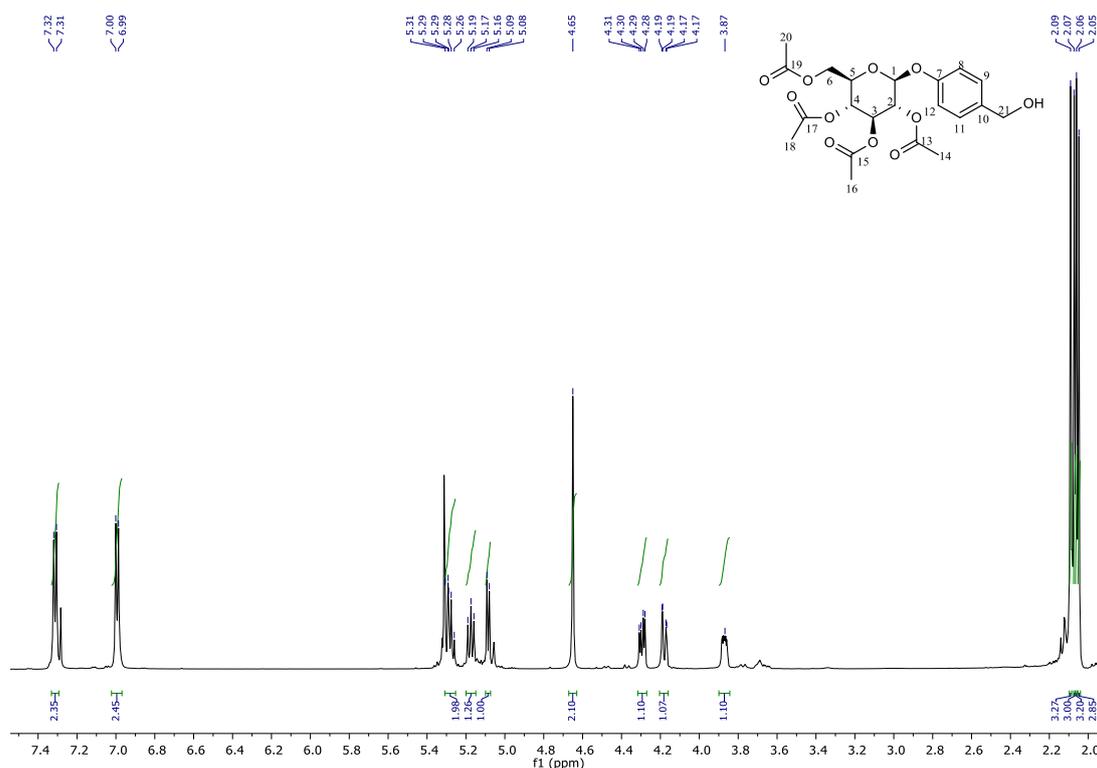


Figura 3.39. Espectro de ¹H-RMN para la hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-formilfenil)-β-D-glucopiranosido con PdFe/C 10%p/p $n_{Fe}/n_{Pd}=0,5$ como catalizador.

En este espectro, es posible observar las señales asociadas a los metilos de los grupos protectores, en $\delta=2,05-2,09$ ppm. Posteriormente, a campos más bajos se observan los picos del esqueleto del azúcar, entre 3,86 y 5,11 ppm. Sin embargo, entre estas señales, se halla un singulete en 4,65 ppm, el cual integra para dos hidrógenos. Esta señal no es parte del esqueleto del sacárido, sino que se asigna a los hidrógenos H²¹. A su vez, al comparar este espectro con el del producto de hidrogenación con Pd/C 10%p/p (**Figura 3.31**), no se observa la señal en $\delta=2,30$ ppm que integra para tres hidrógenos, lo cual implica que no ocurre la hidrogenólisis del sustrato de partida al utilizar el catalizador PdFe/C. Si bien no es posible observar la señal del hidrógeno hidroxílico del metileno unido al anillo aromático, el valor de δ de los hidrógenos metilénicos se corresponde con el entorno electrónico. Dentro de los picos asociados a los hidrógenos del azúcar, la señal en $\delta=5,09$ ppm se asigna al hidrógeno anomérico. Esta señal se presenta como un doblete, cuya constante de acoplamiento $^3J_{1,2}$ toma el valor de 7,2 Hz, lo que implica que la configuración anomérica de este azúcar es β , por lo que no ocurre inversión de la configuración durante esta hidrogenación. Finalmente, en $\delta=6,98$ y 7,31 ppm se observan dos dobletes correspondientes con los hidrógenos del anillo aromático. En función de este análisis, se puede concluir que sólo el grupo formilo se ve afectado por la reacción de hidrogenación.

Continuando con el análisis de determinación estructural, en la **Figura 3.40** se muestra el espectro de ^{13}C -RMN para este compuesto.

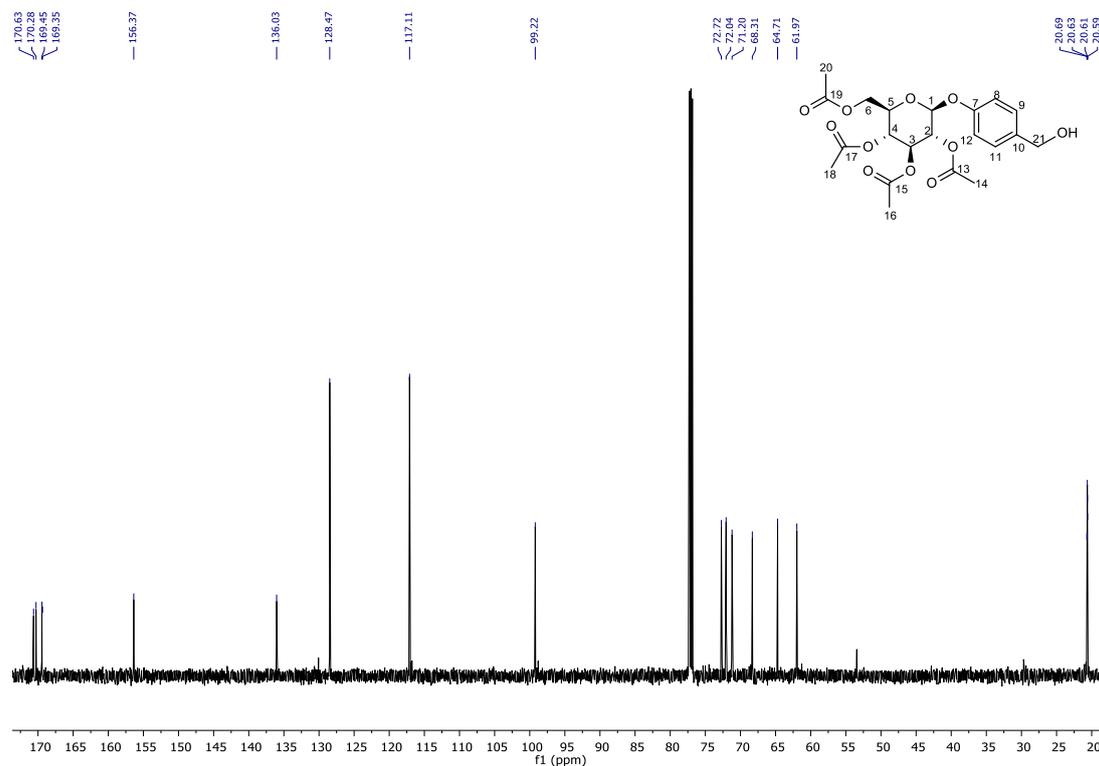


Figura 3.40. Espectro de ^{13}C -RMN para la hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-formilfenil)-β-*D*-glucopiranosido con PdFe/C 10%p/p $n_{\text{Fe}}/n_{\text{Pd}}=0,5$ como catalizador.

En este espectro, se observan las señales asociadas a los carbonos de los grupos protectores a ambos extremos de este. En la zona entre 117,1 y 156,3 ppm, se hallan los picos correspondientes con el anillo aromático de la aglicona. En 99,2 ppm se evidencia la señal del carbono anomérico y entre 60 y 75 ppm, se encuentran los picos asociados al esqueleto del azúcar. Sin embargo, la señal en 64,7 ppm corresponde con el C²¹. Esta señal particular no se encuentra en el espectro del producto de hidrogenación al utilizar Pd/C 10%p/p, al igual que tampoco se encuentra en el espectro de ^{13}C -RMN del sustrato de partida. En la **Figura 3.41** se muestra una superposición de estos tres espectros.

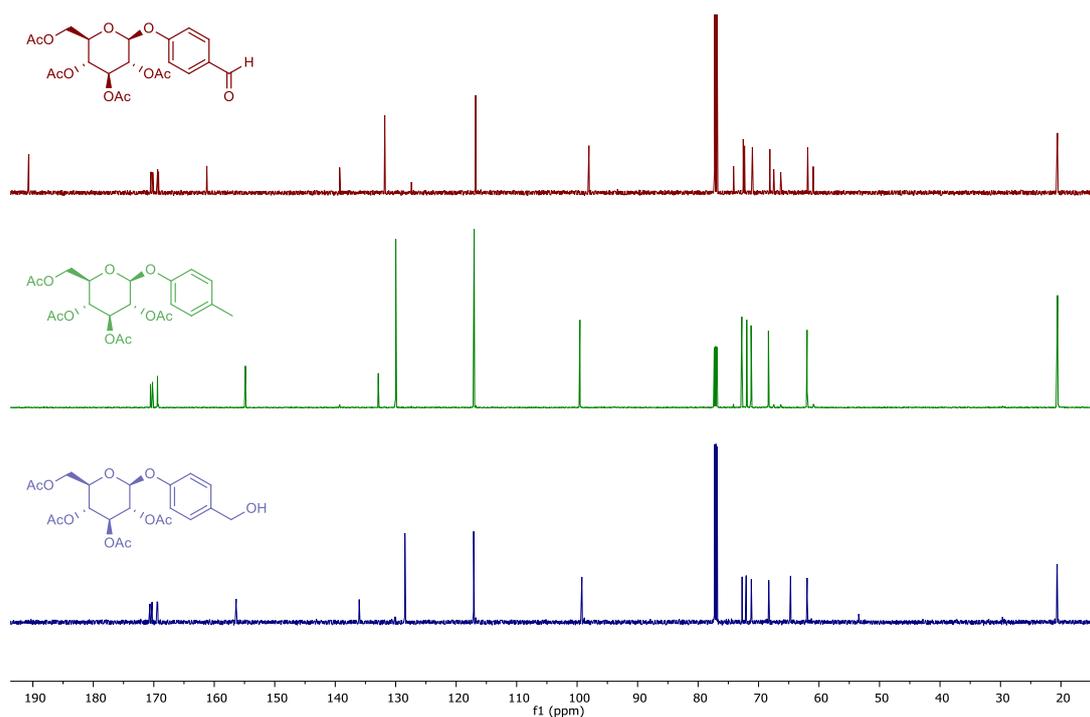


Figura 3.41. Espectros apilados de ^{13}C -RMN de: 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-hidroximetilfenil)- β -D-glucopiranosido (azul), 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-metilfenil)- β -D-glucopiranosido (verde) y 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-formilfenil)- β -D-glucopiranosido (rojo).

Resultados similares han sido encontrando en la hidrogenación del derivado de galactosa 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-formilfenil)- β -D-galactopiranosido con PdFe/C como catalizador. En la **Figura 3.42** se muestra la cromatografía en capa delgada del seguimiento de la reacción.

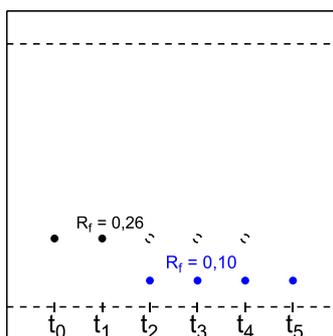


Figura 3.42. Cromatografía en capa delgada del seguimiento de la hidrogenación de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-formilfenil)- β -D-galactopiranosido con PdFe/C 10%p/p, $n_{\text{Fe}}/n_{\text{Pd}}=0,5$. Corrida con Hex:EtOAc 7:3 y SiO_2 como fase estacionaria. t_i : muestra al tiempo i .

En el cromatograma se muestran seis muestras comenzado en t_0 hasta t_6 , con intervalos de 1 hora entre cada una de ellas. Es posible observar que hay un tiempo de inducción de 2 horas, hasta

observarse conversión del reactivo en producto. Esta conversión avanza hasta las 5 horas de reacción, tiempo en el cual el sustrato fue completamente consumido, generándose un único producto de R_f menor a la sustancia de partida. Esta sustancia de $R_f=0,10$ puede revelarse a través de irradiación con luz UV y por tratamiento con solución MeOH/H₂SO₄ 5%v/v, lo cual es esperable para el producto esperado en esta reacción.

A continuación, se muestran los espectros apilados de ¹H-RMN y ¹³C-RMN para el sustrato de partida y su producto (**Figura 3.43** y **3.44** respectivamente).

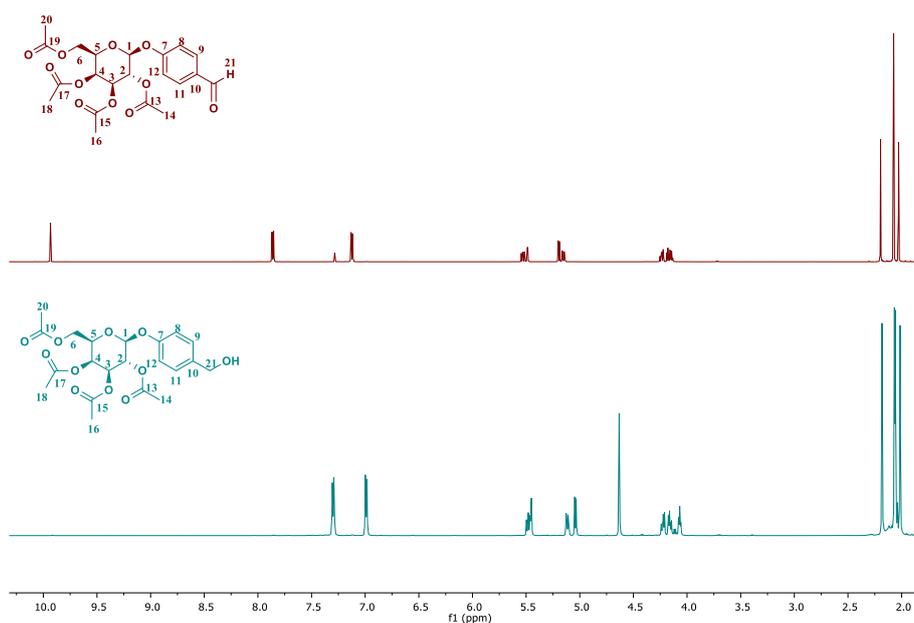


Figura 3.43. Espectros apilados de ¹H-RMN de: 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-formilfenil)-β-D-galactopiranosido (rojo) y 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-hidroximetilfenil)-β-D-galactopiranosido (verde azulado).

En estos espectros se observan las principales diferencias estructurales entre ambas sustancias.

Al analizar los espectros de ¹H-RMN, se observa que para el sustrato de partida se halla una señal con forma de singlete que integra para 1 hidrógeno, con $\delta=9,93$ ppm, el cual se asigna al hidrógeno del grupo aldehído H²¹. En cambio, esta señal desaparece en el espectro del producto y se halla un nuevo pico en $\delta=4,63$ ppm, el cual integra para 2 hidrógenos, que se asignan a los hidrógenos metilénicos en la posición 21. A su vez, es posible notar un corrimiento a campos más altos en los picos de los hidrógenos aromáticos. Este fenómeno es consistente con la hidrogenación del grupo formilo, dado que se pierde el efecto atractor por resonancia, el cual genera una disminución de densidad electrónica sobre el anillo aromático, llevando a que las señales aparezcan a valores de δ mayores. Ambos compuestos poseen una configuración anomérica tipo β , dado que

los valores de ${}^3J_{1,2}$ son $J_{1,2}=7,7$ Hz para el sustrato de partida y ${}^3J_{1,2}=8,1$ Hz para el producto, lo que implica que no ocurre inversión de la configuración al ocurrir la reacción de hidrogenación. Es posible notar que el resto de la estructura del azúcar se mantiene, dado el tipo de señales y corrimientos químicos encontrados.

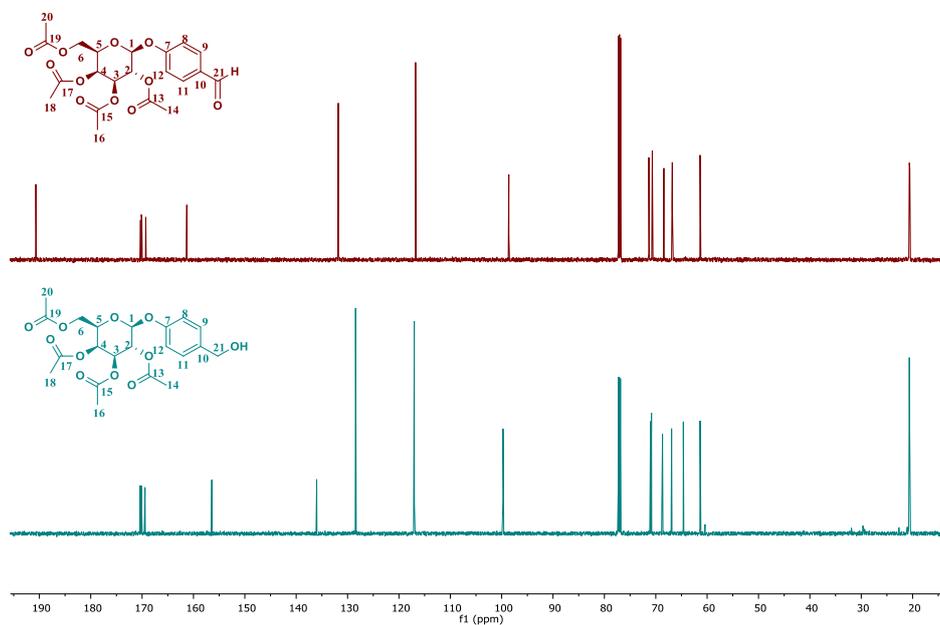


Figura 3.44. Espectros apilados de ${}^{13}\text{C}$ -RMN de: 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-formilfenil)- β -D-galactopiranosido (rojo) y 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-hidroximetilfenil)- β -D-galactopiranosido (verde azulado).

Al analizar los espectros de ${}^{13}\text{C}$ -RMN, se observa que, para el sustrato de partida, se halla una señal en $\delta=190,6$ ppm, el cual se asigna al carbono carbonílico del grupo aldehído. Como es de esperarse, esta señal desaparece en el espectro del producto de reacción y se encuentra una nueva señal en $\delta=64,6$ ppm, el cual se asigna al carbono metilénico unido al anillo aromático C²¹. En ambos casos, el carbono anomérico se encuentra en valores de δ muy similares: 98,6 ppm para el sustrato de partida y 99,7 ppm para el producto. Finalmente, no se observan grandes diferencias en los valores de δ de los carbonos aromáticos, al igual que ocurre con los carbonos del esqueleto de galactosa.

Estos resultados ponen nuevamente de manifiesto la importancia de los sistemas bimetálicos en la selectividad hacia los productos buscados. El catalizador Pd/C, con mayor capacidad hidrogenante, provoca la hidrogenólisis de grupo aldehído obteniéndose el 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-metilfenil)- β -D-glucopiranososa. El sistema PdFe permite la reducción quimioselectiva de los reactivos alcanzándose los productos buscados derivados del 4-hidroxibenzaldehído.

3.5 Síntesis de gastrodina

La síntesis de gastrodina fue lograda a través de la desprotección de 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-hidroximetilfenil)- β -D-glucopiranosa utilizando carbonato de potasio en metanol (Figura 3.45). Se eligió esta reacción de desprotección, dado que es de uso común en la generación de 1-*O*-glicósidos. También es posible lograr su desprotección a través del uso de metóxido de sodio en metanol, a pesar de ser una base de fuerza considerablemente mayor¹³⁴.

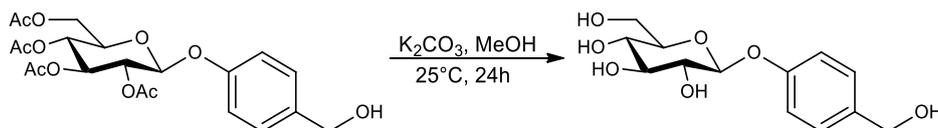


Figura 3.45. Reacción de desprotección para obtención de gastrodina.

3.5.1 Detalles experimentales de la técnica empleada

Esta técnica no presenta mayores dificultades para llevarse a cabo. Debe tenerse cuidado a la hora de la neutralización del medio, dado que, si se acidifica en exceso, ocurre la ruptura del acetal, que conlleva a la pérdida de la aglicona unida al azúcar. Por este motivo, se optó por la utilización de resina Amberlyst® como agente neutralizante, en vez de utilizar soluciones acuosas de ácido.

La purificación del producto de desprotección fue realizada por cromatografía en columna de SiO₂, siendo necesaria la utilización de mezclas altamente polares como eluyente. En este caso, se empleó una mezcla 7:3 EtOAc:MeOH, dado que permite una corrida cromatográfica efectiva.

No se recomienda la purificación por recristalización si se obtienen pequeñas cantidades de producto, dado que la presencia de ácido remanente durante la neutralización puede llevar a la posterior ruptura del azúcar con la aglicona.

¹³⁴ (a) Ling, Y. -D.; Liang, Y. -D.; Liang, S. -G.; Zhang, S. -X.; Chi, C. -S. *J. Fluor. Chem.* **1990**, *46*, 367. (b) Li, Y.; Ma, C. *J. Serb. Chem. Soc.* **2014**, *79*, 1205.

3.5.2 Análisis estructural del producto obtenido

El producto obtenido en esta reacción fue identificado a través del uso de espectroscopía ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y gHSQC. En la **Figura 3.46** se muestra el espectro de ^1H -RMN para esta sustancia.

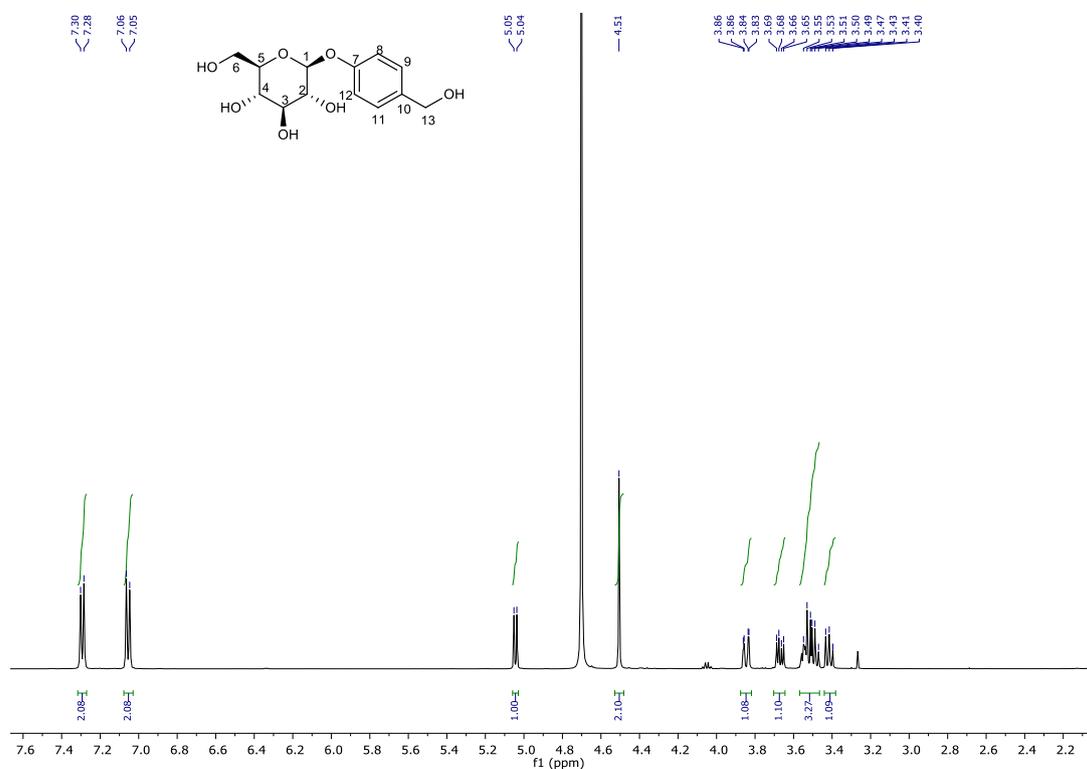


Figura 3.46. Espectro de ^1H -RMN de 1-O-(4-hidrometilfenil)- β -D-glucopiranososa (gastrodina).

En este espectro, puede notarse la ausencia de picos en $\delta \approx 2,1$ ppm, lo que implica la desaparición de las señales de los metilos de los grupos protectores. A su vez, existe un corrimiento a campos más altos de las señales de los hidrógenos del esqueleto de glucosa, moviéndose a la zona entre 1,4 - 4,0 ppm (H²; H³; H⁴; H⁵; H^{6a} y H^{6b}). Este fenómeno ocurre, nuevamente, por la desaparición de los grupos protectores. Por otro lado, la señal del hidrógeno anomérico H¹ se sigue hallando en la zona de $\delta \approx 5,00$ ppm, con forma de doblete y $J_{1-2} = 7,5$ Hz, consistente con una configuración anomérica tipo β . Finalmente, a campos más bajos se observan dos dobletes asociados a los hidrógenos del anillo aromático.

Cabe destacar que se utilizó agua deuterada (D_2O) como solvente de ensayo, lo cual lleva a la aparición del pico en $\delta = 4,70$ ppm, correspondiente con la señal residual de esta sustancia. A su vez, no es posible observar las señales de los hidrógenos hidroxílicos, dado que este solvente es capaz de intercambiar estos hidrógenos por deuterio, lo que hace que sus señales no puedan ser apreciadas por este método.

En la **Figura 3.47** se muestra el espectro de ^{13}C -RMN para esta sustancia.

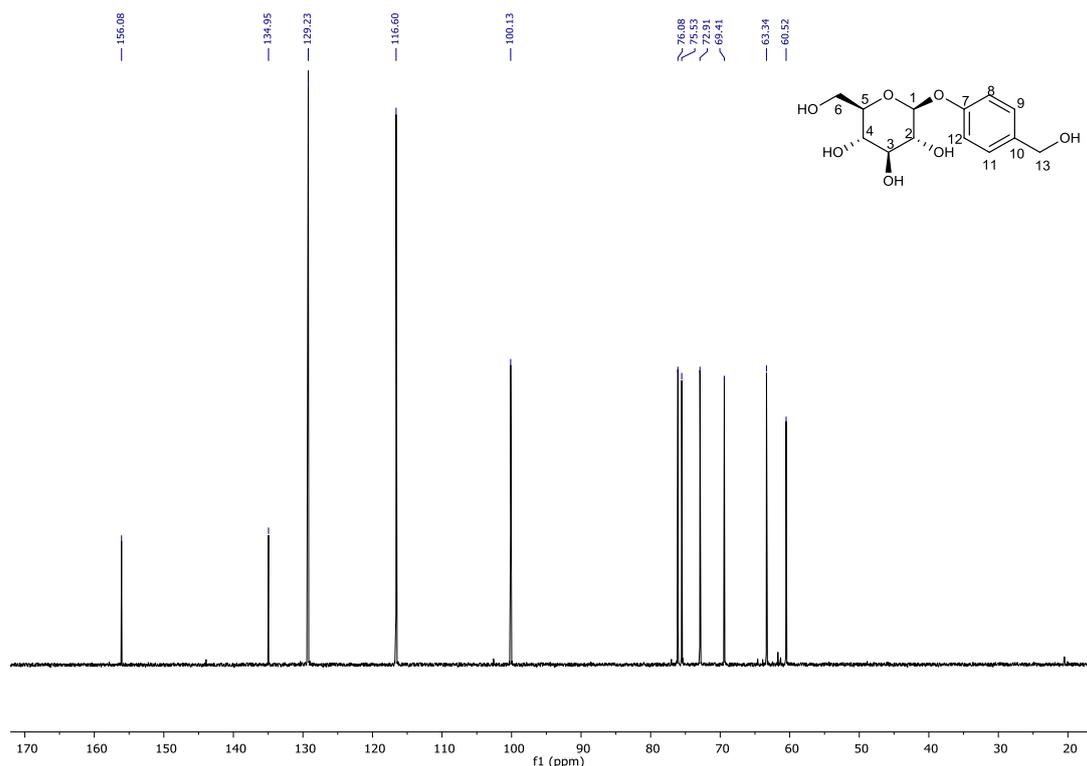


Figura 3.47. Espectro de ^{13}C -RMN de 1-O-(4-hidrometilfenil)- β -D-glucopiranos (gastrodina).

En este espectro, al igual que ocurre con el de ^1H -RMN, se puede apreciar la desaparición de las señales asociadas a los grupos protectores: no se hallan picos en $\delta \approx 20$, ni en δ entre 169 y 170 ppm. A su vez, al comparar el resto de las señales con las del sustrato de partida (**Figura 3.41**, espectro azul), es posible observar que no hay grandes variaciones en los corrimientos químicos, lo que implica que el resto de la estructura del glicósido se mantiene intacta: en δ entre 60 y 77 ppm, se encuentran las señales de los carbonos de la glucosa (C²; C³; C⁴; C⁵ y C⁶) y la del carbono C¹³; en 100 ppm se observa el pico del carbono anomérico y entre 116 y 156 ppm se hallan los picos de carbonos aromáticos de la aglicona.

Esta designación de señales fue posible a través del uso de uno espectro de correlación bidimensional gHSQC, el cual se muestra en la **Figura 3.48**.

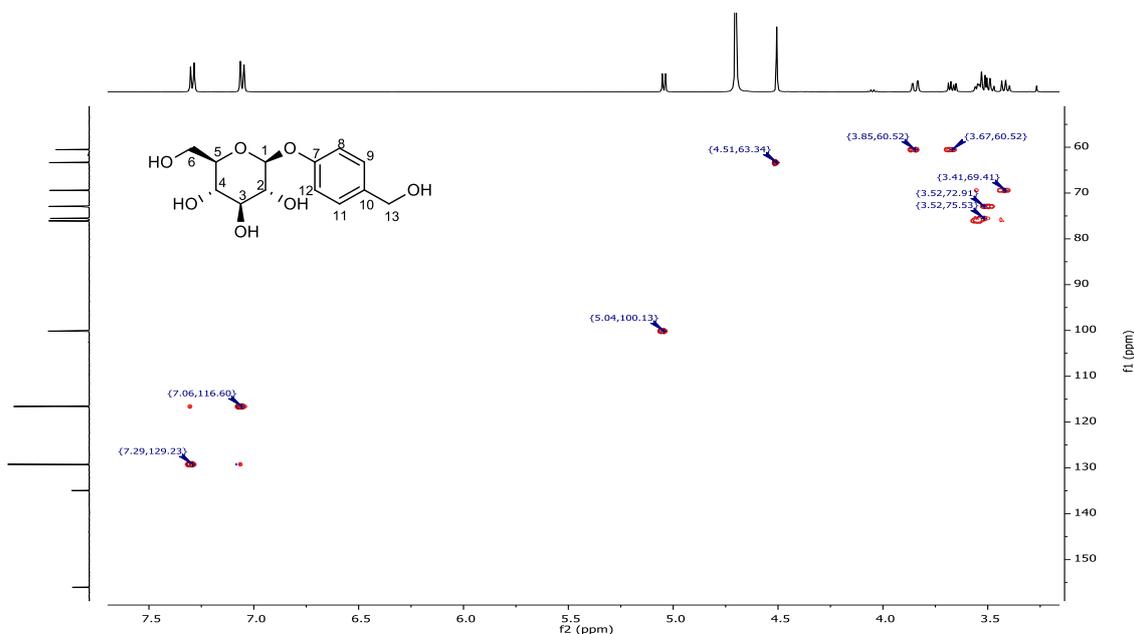


Figura 3.48. Espectro de correlación gHSQC de 1-O-(4-hidroximetilfenil)- β -D-glucopiranososa (gastrodina).

3.6 Síntesis de 2-haloglicales

Los 2-haloglicales son sustancias que presentan una gran capacidad reactiva. Debido a su estructura, son capaces de sufrir reacciones de reordenamiento de Ferrier, llevando a la generación de distintos tipos de derivados glicosídicos 2,3-insaturados y pueden utilizarse como sustratos para reacciones de acoplamiento C-C, generando 2-C-glicósidos.

En el presente trabajo se llevó a cabo la síntesis de distintos 2-haloglicales y, posteriormente, se realizaron reacciones de reordenamiento de Ferrier sobre glicales acetilados para la generación de nuevas sustancias no descritas en la bibliografía.

A continuación, se darán detalles acerca de la técnica empleada para la síntesis de estos compuestos, así como también se realizará su análisis estructural a través de espectroscopia de RMN.

3.6.1 *Detalles experimentales de la técnica empleada*

Para la síntesis de los 2-haloglicales, se llevó a cabo la técnica descrita por Dharuman³³, con algunas modificaciones.

En la técnica original, se utilizan 0,2 equivalentes de AgNO₃ y 1,2 equivalentes de *N*-halosuccinimida por equivalente de glicial de partida. Sin embargo, al llevar a cabo la reacción respetando estas proporciones, se observó que la síntesis se detenía luego de un determinado tiempo de reacción, sin avance aparente luego de más de 24 horas. A partir de estas observaciones y considerando que el nitrato de plata es el promotor de la reacción, se decidió aumentar la proporción de esta sustancia en el medio de reacción. Así, se encontró que al utilizar 0,5 equivalentes de AgNO₃, la reacción avanzaba sin problemas, manteniendo las cantidades de glicial de partida y de *N*-halosuccinimida sin variaciones.

En cuanto al aislamiento del producto, el método original consta de un filtrado para separar el halogenuro de plata generado y posterior evaporación del solvente. En la técnica llevada a cabo en el presente trabajo, se requirió de una dilución del medio de reacción con diclorometano para poder realizar lavados. Luego de diluir la mezcla y filtrar, se realizaron lavados con agua para retirar el exceso de AgNO₃, con solución de NaHCO₃ al 10% para eliminar ácidos que se puedan generar en el medio de reacción y con solución saturada de NaHSO₃ para eliminar la presencia de halógenos en su estado molecular, los cuales se generan por descomposición de la *N*-halosuccinimida. Fue necesario realizar estas modificaciones dado que se observó que al aumentar la cantidad de nitrato de plata y mantener el método de aislamiento original, los compuestos generados sufrían descomposición total al concentrarse la mezcla de reacción durante la evaporación del solvente.

3.6.2 *Análisis estructural de los productos obtenidos*

Para la determinación estructural de los 2-haloglicales, se realizaron espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN, un espectro bidimensional de correlación gHSQC y uno gCOSY.

A continuación, se analizarán los espectros de los 2-halogalactales sintetizados. En la **Figura 3.49**, se muestra el espectro de ¹³C-RMN del TOAcIGal.

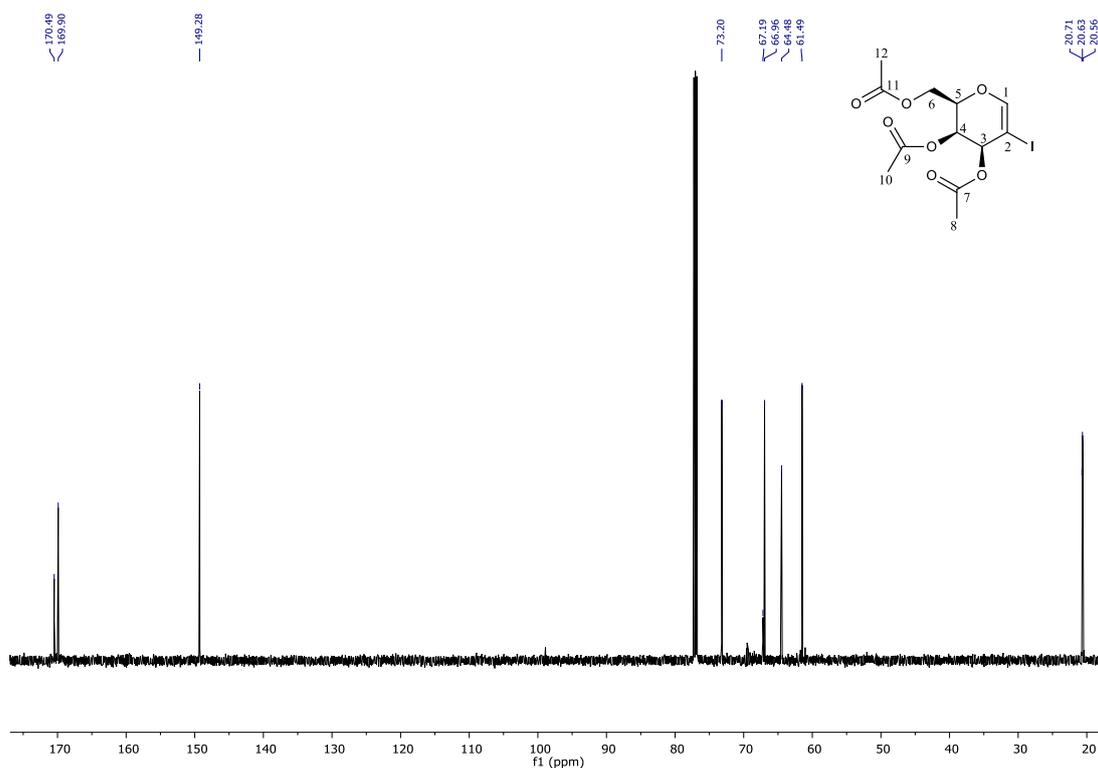


Figura 3.49. Espectro de ¹³C-RMN de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-yodogalactal.

En ambos extremos de este espectro se hallan las señales asociadas a los grupos protectores en $\delta \approx 20,0$ ppm y en $\delta \approx 170,0$ ppm. A campos bajos, en 149,2 ppm, se observa una señal que se corresponde con la del carbono anomérico C¹. Luego se encuentra un grupo de señales en la zona entre 61,0 y 74,0 ppm, que se muestran expandidas en la **Figura 3.50**.

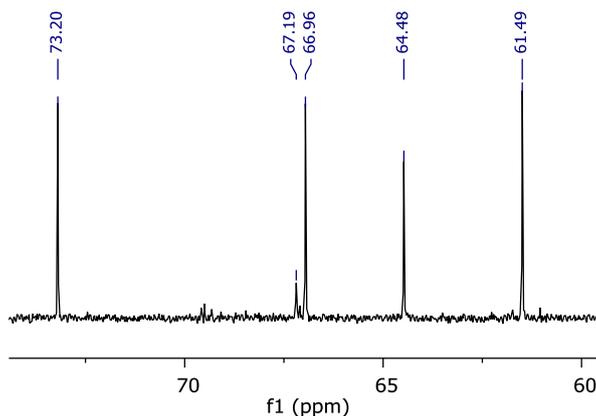


Figura 3.50. Expansión del espectro de ¹³C-RMN de TOAcIGal en la zona de 60,0 - 73,5 ppm.

En la **Figura 3.50**, es posible observar 5 señales bien diferenciadas. Las señales 61,5, 64,5, 66,9 y 73,2 ppm se asignan a los carbonos sp³ del esqueleto del galactal. Por otro lado, el pico pequeño en $\delta = 67,2$ ppm corresponde al C², siendo éste el carbono sp² unido al átomo de yodo.

En la **Figura 3.51** se muestra el espectro de ^1H -RMN para esta misma sustancia

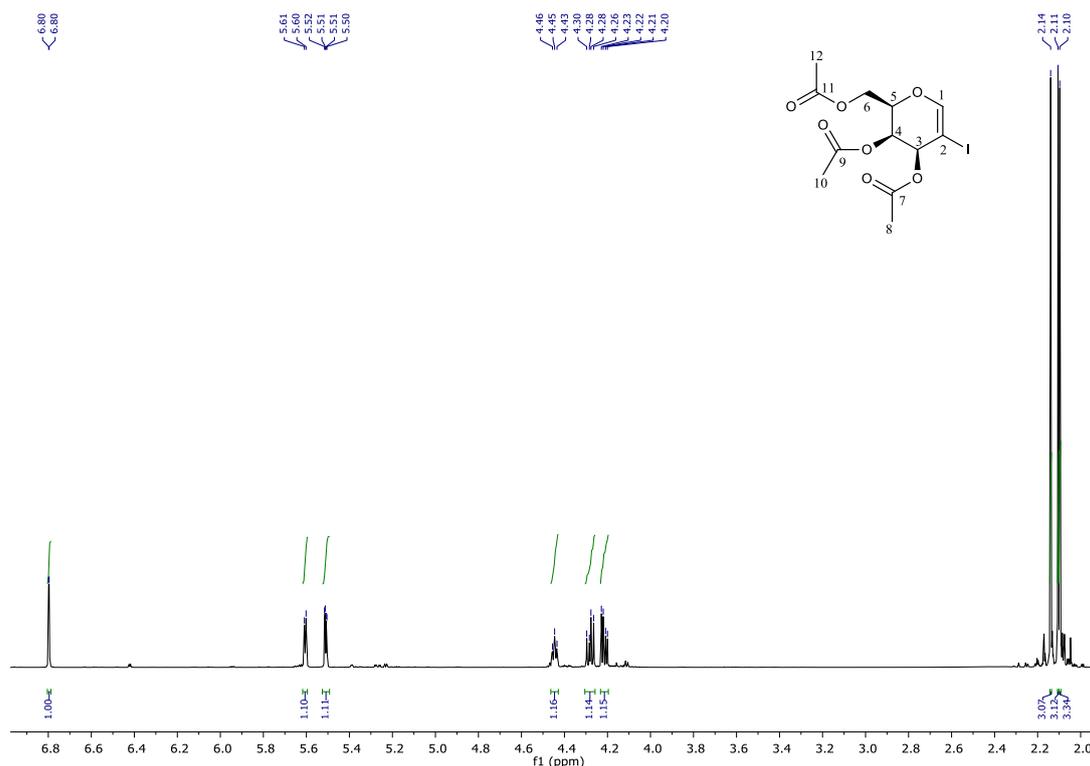


Figura 3.51. Espectro de ^1H -RMN de 3,4,6-tri-O-acetil-2-yodogalactal.

En este espectro se hallan los picos correspondientes a los hidrógenos de los grupos protectores en $\delta=2,10 - 2,15$ ppm. Estos picos son tres singuletes con un valor de integración 3 para cada uno de ellos. Posteriormente, en la zona entre 4,2 y 5,6 ppm se encuentran señales correspondientes con el esqueleto del galactal. En la **Figura 3.52** se muestran las expansiones de estas zonas del espectro.

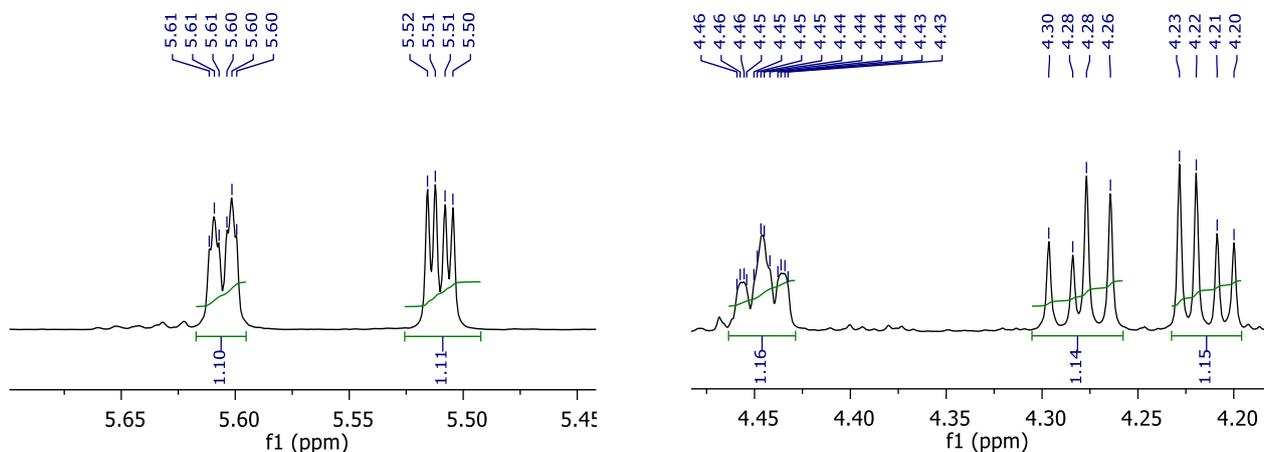


Figura 3.52. Expansión del espectro de ^1H -RMN de TOAcGal. Derecha: señales en $\delta=4,20 - 4,50$ ppm. Izquierda: señales en $\delta=5,45 - 5,70$ ppm.

Es posible observar, en la expansión de la derecha, dos dobles dobletes con $J=5,0, 11,7$ Hz (4,20 ppm) y $J=7,4, 11,7$ Hz (4,28 ppm), ambos integrando para 1 hidrógeno. Este tipo de señal, dada su multiplicidad, su integración y sus valores de constante de acoplamiento, se corresponde con los hidrógenos en la posición 6 de la molécula. Posteriormente, en $\delta=4,45$ ppm se halla un triple doblete (td) con $J=1,1, 2,1, 5,7$ Hz, que integra para 1 hidrógeno. Esta señal se asigna al hidrógeno en la posición 5.

Por otro lado, en la expansión de la izquierda, se observa un doble doblete a 5,50 ppm, con $J=2,1, 4,6$ Hz e integración de 1, que se asigna al H en la posición 4 de la molécula. Luego, se halla un doble triplete (dt), con $J=1,3, 4,6$ Hz e integración de 1, el cual corresponde al hidrógeno en la posición 3.

Finalmente, al realizar una expansión de la señal en $\delta=6,80$ ppm (**Figura 3.53**), se halla un doblete con $J=1,6$ Hz e integración 1, que se asigna al hidrógeno anomérico.

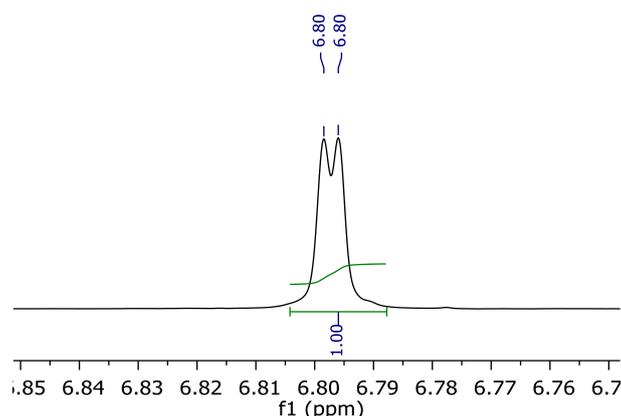


Figura 3.53. Expansión del espectro de ^1H -RMN de TOAcIGal en $\delta=6,80$ ppm.

Es de gran importancia, en la síntesis de carbohidratos, conocer la conformación espacial de las sustancias, dado que estas dan origen a la selectividad observada en distintas reacciones, al igual que brindan información sobre la estabilidad relativa de cada compuesto. Los glicales, al ser derivados de dihidropirano, poseen conformaciones de hemisilla, las cuales se centran en el doble enlace, alrededor del cual el resto de la estructura del azúcar se conforma de distintas maneras. Para los glicales, ya sea que estén o no sustituidos, se presentan dos tipos de conformaciones, interconvertibles entre sí: $^4\text{H}_5$ y $^5\text{H}_4$ (**Figura 3.54**). En este tipo de notación $^a\text{H}_b$, la letra H indica que se habla de una conformación de hemisilla, mientras que **a** indica el sustituyente por encima del plano de observación y **b**, el sustituyente por debajo. A su vez, estas conformaciones pueden deducirse a través del análisis de constantes de acoplamiento entre ^1H .

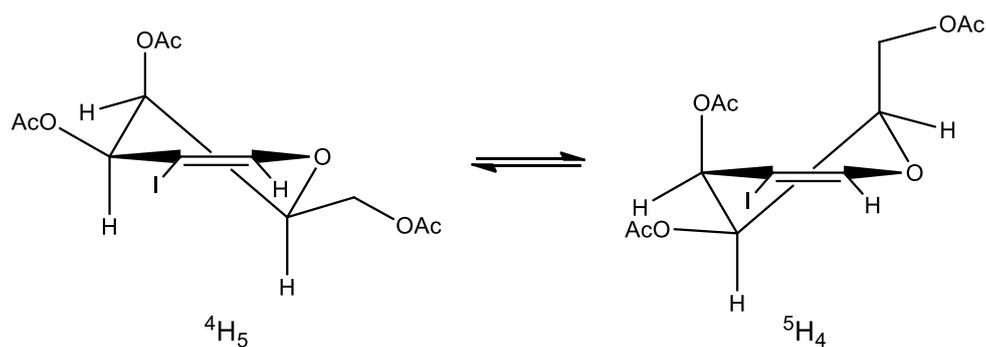


Figura 3.54. Conformaciones de hemisilla posibles para TOAcGal.

En función de los valores de constante de acoplamiento hallados en el espectro de ^1H -RMN y comparando con los descriptos en la bibliografía¹³⁵, se puede deducir que el TOAcGal posee una conformación de hemisilla del tipo $^4\text{H}_5$ cuando se encuentra en solución. En la Figura 3.55 se muestra la relación de constantes de acoplamiento en esta estructura.

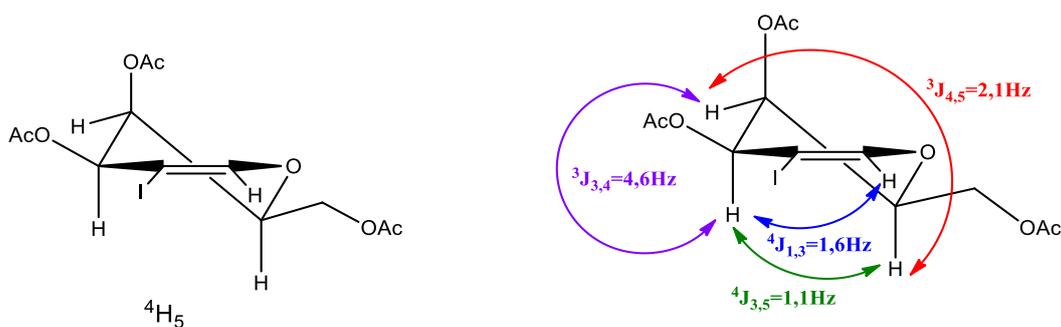


Figura 3.55. Derecha: conformación de hemisilla del TOAcGal del tipo $^4\text{H}_5$. Izquierda: asignación de constantes de acoplamiento entre hidrógenos en la conformación $^4\text{H}_5$.

Este tipo de conformación es esperable para esta sustancia, dado que minimiza las interacciones diaxiales entre los grupos C3-OAc y C5-C6-OAc. Sin embargo, se ha hallado que el 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-nitro-*D*-galactal tiende a tomar la conformación $^5\text{H}_4$, debido a una mayor energía de estabilización, según cálculos teóricos^{130b}.

Las relaciones entre constantes de acoplamiento y la asignación de hidrógenos y carbonos fue lograda a través del análisis de espectros bidimensionales complementarios, los cuales se muestran en la Figura 3.56.

¹³⁵ (a) Rico, M. Santoro, J. *Org. Magn. Reson.* **1976**, 8, 49. (b) Chalmers, A. A.; Hall, R. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 728. (c) Tafazzoli, M.; Ghiasi, M. *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 2086

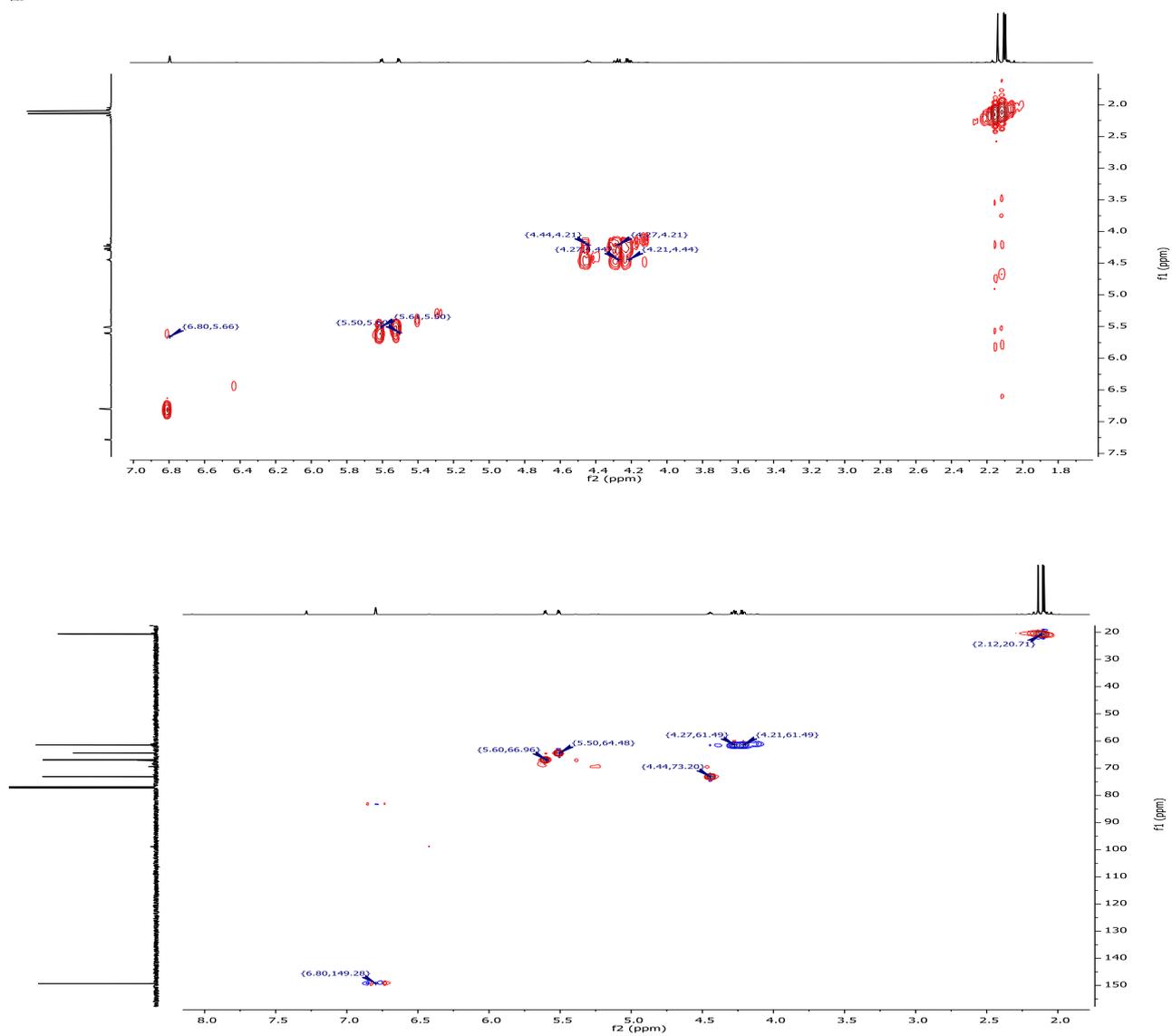


Figura 3.56. Espectros bidimensionales del TOAcGal. Superior: gCOSY. Inferior: gHSQC.

Por otro lado, también se logró la síntesis del 3,4,6-tri-*O*-bencil-2-yodo-D-galactal (TOBnGal). A continuación, se muestra el espectro de ^{13}C -RMN de este compuesto (Figura 3.57).

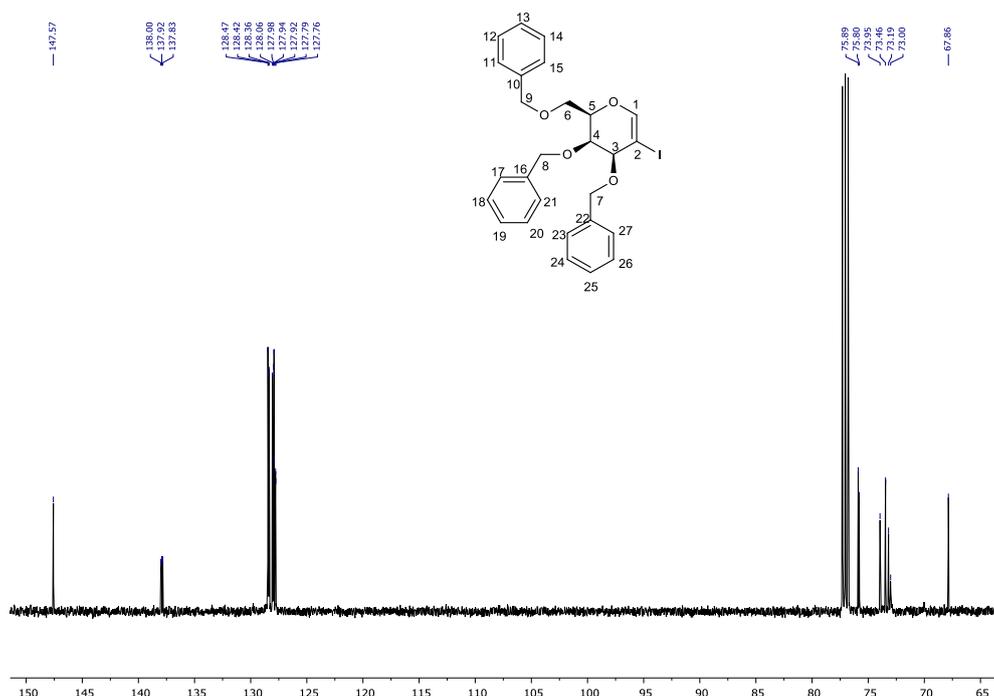


Figura 3.57. Espectro de ^{13}C -RMN del TOBnIGal.

En este espectro, podemos observar el pico del carbono anomérico (C^1) a campos bajos, con $\delta=147,5$ y las señales de los carbonos aromáticos (C^{10} a 27). A campos más altos, entre 67 y 75 ppm es posible hallar los carbonos asociados al esqueleto del galactal, al igual que los carbonos bencílicos. Sin embargo, no se encuentra el pico asociado al carbono halovinílico. Se sospecha que el mismo puede estar solapado entre los picos del solvente (CDCl_3), dado que se halla un pequeño hombro o bien, encontrarse en el pico en $\delta=73,0$ ppm el cual tiene baja intensidad y una forma ensanchada, a pesar de que se corresponde con C^3 por gHSQC. En la **Figura 3.58** se muestra una ampliación de esta zona.

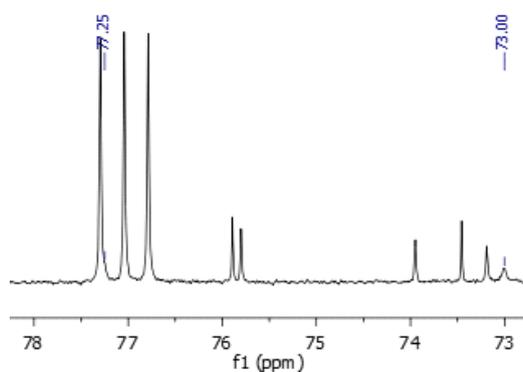


Figura 3.58. Ampliación del espectro de ^{13}C -RMN del TOBnIGal, entre 73 y 78 ppm.

En la **Figura 3.59**, se muestra el espectro de ^1H -RMN para esta misma sustancia.

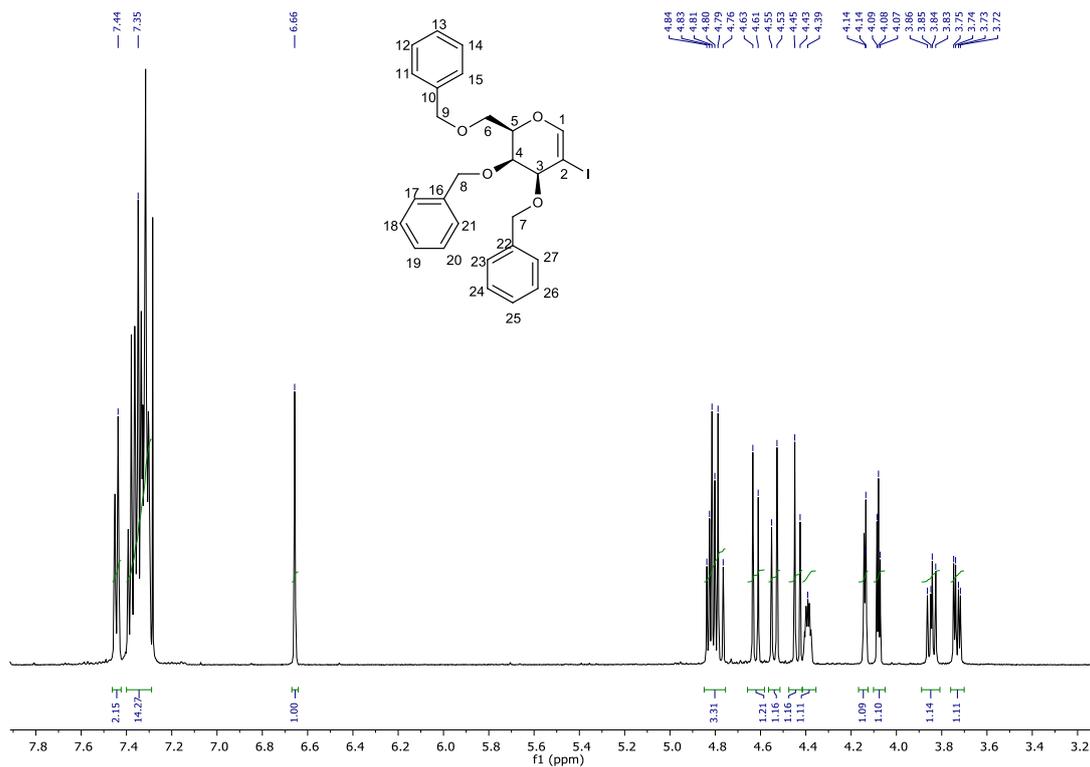


Figura 3.59. Espectro de ^1H -RMN del TOBnIGal.

Analizando de izquierda a derecha, en la zona entre 7,2 y 7,5 ppm se hallan las señales de los hidrógenos aromáticos de los grupos protectores de glicol. Luego, se encuentra una señal en 6,65 ppm asociada al hidrógeno anomérico H^1 . Esta señal se presenta en forma de un doblete con $J=1,1$ Hz e integra para 1H. A campos más altos, se observa una serie de señales las cuales se muestran en la **Figura 3.60**, en una ampliación de este espectro.

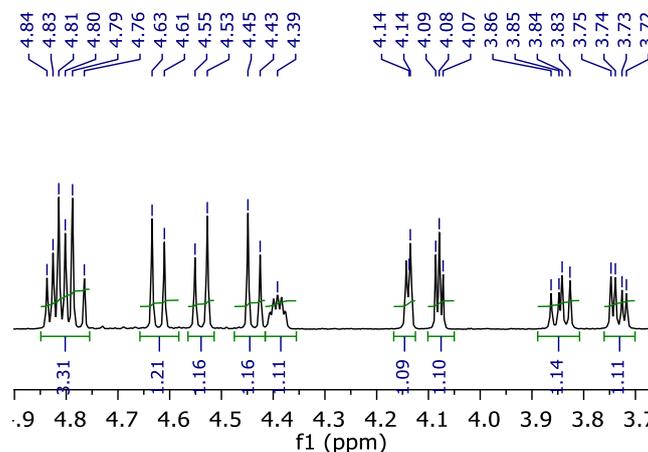


Figura 3.60. Ampliación del espectro de ^1H -RMN de TOBnIGal, en la zona de 3,8 - 4,8ppm.

Esta ampliación puede dividirse en dos subzonas, una entre 4,43 y 4,80 ppm y otra, entre 3,75 y 4,14 ppm. En la primera, se halla un multiplete con integración 1H, el cual se asocia al H⁵, un grupo de dobletes, los cuales poseen $J=11,9$ Hz e integración 1H seguido de un multiplete con integración 3H. Este último grupo de señales se asocia a los hidrógenos bencílicos de los grupos protectores. Luego, en la segunda zona, se encuentra un doble triplete (dt), con $\delta=4,14$ ppm y $J=1,3, 3,9$ Hz, con integración 1, el cual se asigna al H³; en 4,08 ppm se halla un triplete con $J=3,6$ Hz e integración 1, que se asigna a H⁴. Finalmente se observan dos dobles dobletes (dd), uno en 3,84 ppm y $J=7,6, 10,7$ Hz y otro en 3,73 ppm y $J=4,3, 10,7$ Hz, ambos con integración 1, por lo que se asignan a los H^{6a,b} de la molécula.

3.7 Reordenamiento de Ferrier sobre 2-yodoglicales acetilados.

En esta sección, se explicarán las cuestiones experimentales sobre las reacciones de reordenamiento de Ferrier (**Figura 3.61**). En primer lugar, se mostrará el estudio sobre la elección del mejor promotor para esta reacción, seguido del análisis estructural de sustancias modelo para cada familia de nucleófilos utilizados. Para el caso particular de las sulfonamidas, parte del análisis estructural implica el uso de difracción de Rayos X de dos derivados. Finalmente, se procederá a plantear un mecanismo de reacción posible, que nos permita explicar la obtención de los distintos productos.

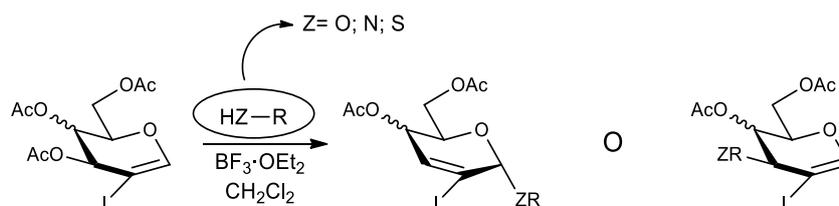


Figura 3.61. Reacción de reordenamiento de Ferrier.

3.7.1 Elección del promotor de la reacción

Debido a la escasa referencia bibliográfica sobre la reacción de reordenamiento de Ferrier sobre 2-haloglicales, se decidió llevar a cabo una serie de sistemas de reacción distintos, de forma tal de hallar las mejores condiciones para realizar la síntesis.

Para ello, se utilizó TOAcIGlu como sustrato y metansulfonamida como nucleófilo modelo y se llevó a cabo esta reacción con distinta combinación de posibles promotores y solventes, a temperatura ambiente.

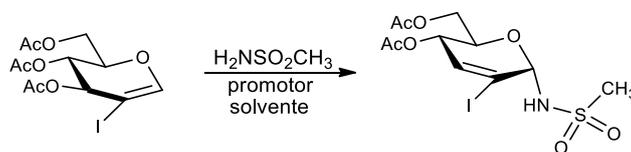


Figura 3.62. Esquema de reacción para la elección del promotor de reordenamiento de Ferrier.

Estas combinaciones promotor-solvente consistieron en:

- * 0,1 eq. de *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) en CH₂Cl₂.
- * 1,5 eq. de BF₃·Et₂O en CH₂Cl₂.
- * 1,5 eq. de BF₃·Et₂O en CH₃CN.
- * 2,0 eq. de BF₃·Et₂O en CH₂Cl₂.
- * 1,0 eq. HBF₄/SiO₂ (0,5mmol/ gr SiO₂) en CH₂Cl₂.
- * 1,0 eq. de I₂ en CH₂Cl₂.

Los resultados obtenidos para cada combinación se exponen, a continuación, en la **Tabla 3.4**.

Tabla 3.4. Resultados de las distintas combinaciones promotor-solvente para la reacción modelo.

Entrada	Solvente	Promotor (eq)	Tiempo (h)	Prop. α:β ^a	Rend. (%) ^b
1	CH ₂ Cl ₂	DMAP (0,1)	>24	-	NR ^c
2	CH ₂ Cl ₂	HBf ₄ /SiO ₂ (0,1)	>24	-	NR ^c
3	CH ₂ Cl ₂	BF ₃ ·Et ₂ O (1,5)	1,5	9:1	74
4	CH ₂ Cl ₂	BF ₃ ·Et ₂ O (2,0)	1,5	9:1	58
5	CH ₂ Cl ₂	I ₂ (1,0)	6	8:1	30
6	CH ₃ CN	BF ₃ ·Et ₂ O (1,5)	5	9:1	50

(a) Calculado a partir de integración de picos de hidrógeno anomérico en ¹H-RMN. (b) Calculado luego de la purificación del producto. (c) No hubo reacción.

Al analizar la tabla, podemos observar que el ácido tetrafluoroborónico soportado en sílica no generó avance alguno de la reacción. Si bien los ácidos soportados en sílica son un promotor común para este tipo de reacciones, puede haber ocurrido que el título de este ácido soportado fuese

menor al rotulado, haciendo no efectivo. Por su parte, la DMAP tampoco muestra avance de reacción. Esto es esperable, dado que, en la bibliografía, sólo los 2-nitroglicales son capaces de llevar a cabo reacciones de reordenamiento de Ferrier al utilizar este promotor básico^{26b}. Resultó interesante probar este promotor ya que hasta el momento no se había utilizado en 2-haloglicales.

Por otro lado, el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ y el I_2 muestran resultados positivos. Analizando los distintos casos, se observa que el uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ es más efectivo a nivel de rendimientos, selectividad α/β y tiempos de reacción en comparación con el yodo molecular.

A su vez, se hallan notables diferencias en tiempos de reacción y rendimientos al utilizar $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como promotor y diclorometano como solvente de reacción con respecto al uso de acetonitrilo. Este último, resulta ser menos apropiado para llevar a cabo la reacción. Finalmente, al analizar distintas proporciones de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, se observa que 1,5 equivalentes del promotor (con respecto al sustrato) funciona mejor a nivel de rendimientos que 2,0 equivalentes. Esta observación tiene sentido, dado que, al aumentar la cantidad de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ en el medio de reacción también se incrementa la acidez del sistema, promoviendo la hidrólisis del sustrato de partida y/o del producto obtenido.

Al utilizar 1,10-decanodiol y hexadecanotiol como *O*- y *S*-nucleófilos modelo en las distintas condiciones, se obtienen resultados similares a los descritos para metansulfonamida como *N*-nucleófilo. Debido a esto, se seleccionan las condiciones de reacción dadas en la **Entrada 3** de la **Tabla 3.4** como sistema de síntesis para la obtención de productos de reordenamiento de Ferrier.

3.7.2 *Detalles experimentales de la técnica empleada*

Al llevar a cabo esta técnica (descrita en la **Sección Experimental, Capítulo 2.9**), no se presentaron grandes dificultades. Cabe destacar que se debe tener precaución a la hora de agregar el promotor elegido. Una cantidad mayor a 2,0 equivalentes puede llevar a la descomposición tanto del reactivo como del producto. En particular, se sugiere un agregado de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ de 1,75 equivalentes para el reordenamiento de Ferrier de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-yodogalactal, debido a que poseen una menor reactividad frente a este promotor, como fue descrito en la introducción (**Capítulo 1.3.3.1.1, página 25**).

Por otro lado, es imperativo que el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ a utilizar se encuentre en condiciones anhidras. La presencia de agua en el medio lleva a la interrupción total de la reacción, observándose un avance nulo de la misma cuando el promotor se encuentra hidratado por la humedad ambiente. Debido a

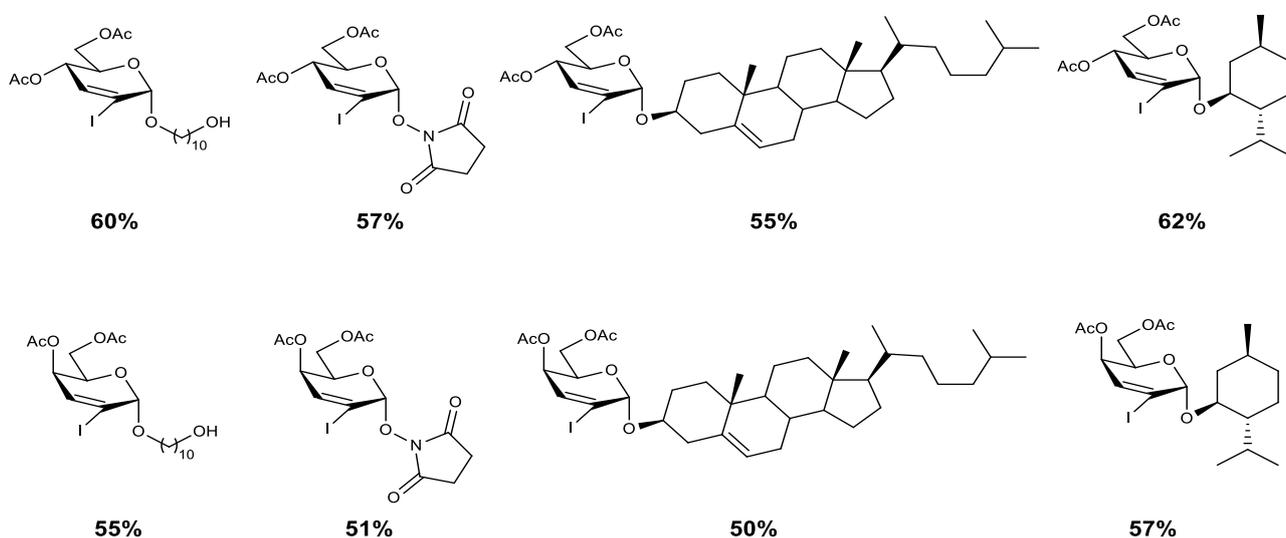
esto, se recomienda la purificación previa de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, a través de destilación fraccionada a presión reducida, sobre CaH_2 y bajo corriente de nitrógeno o bien, el uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ recientemente adquirido.

En cuanto a la elección de la temperatura de síntesis, se observó que, al realizarla en baño de hielo, la velocidad de reacción disminuye considerablemente, haciendo que la misma no finalice, incluso luego de 24 horas. Debido a esto, se prefirió llevar a cabo las síntesis a temperatura ambiente, asegurándose, así, el consumo total del sustrato de partida.

Las muestras crudas que presentan mayores problemas son las derivadas de hexadecanotiol y bencilmercaptano. Al llevar a cabo la reacción con estos nucleófilos, se observa la formación de varios productos de baja polaridad (en función de corridas en CCD). Para su purificación por columna cromatográfica se recomienda el uso de eluyentes poco polares que permitan que la sustancia de interés posea un $R_f=0,3$, logrando la eliminación de todos los subproductos generados por descomposición de los tioles y obteniendo un producto con alta pureza. También, es recomendable el uso de una solución acuosa de hidróxido de sodio 5% p/v como solvente de lavado durante el aislamiento de los productos, dado que permite la disolución del exceso de tiol en el medio, al igual que la de aquellas sustancias lo suficientemente ácidas.

3.7.3 Productos de reordenamiento de Ferrier obtenidos

En la Figura 3.63, se detallan los productos de reordenamiento de Ferrier obtenidos al utilizar TOAcIGlu y TOAcIGal como sustrato y distintos *O*-, *N*- y *S*-nucleófilos, con sus respectivos rendimientos.



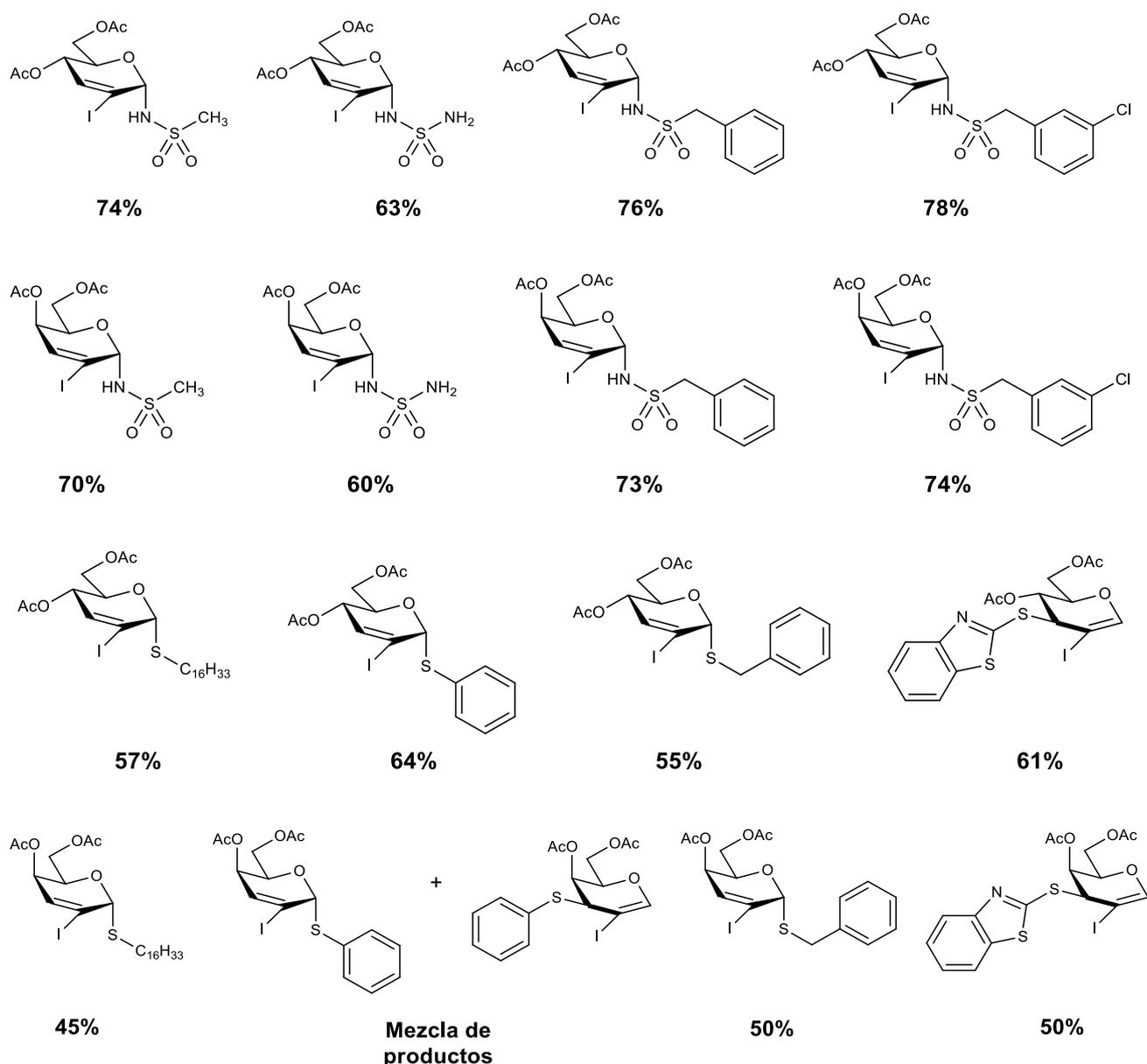


Figura 3.63. Productos de reordenamiento de Ferrier obtenidos.

Es importante destacar que las sustancias obtenidas no se han descrito, hasta el momento, en la bibliografía, a excepción de los productos de reordenamiento de Ferrier de TOAcIGlu con (-)-mentol y colesterol¹³⁶. Por lo tanto, en este trabajo de tesis, se han logrado sintetizar 22 nuevos glicósidos: 6 *O*-glicósidos, 8 *N*-glicósidos y 8 *S*-glicósidos, con rendimientos de moderados a buenos.

Al analizar los distintos rendimientos obtenidos, se observa que son similares dentro de cada familia de nucleófilos utilizados. Además, los rendimientos de los derivados TOAcIGal presentan menor valor que los de TOAcGlu. Como se describió en la **Introducción (Capítulo 1.3.3.1.1, páginas 22 a 25)**, esta disminución en el rendimiento se debe al efecto VAE (efecto anomérico-vinílico)

¹³⁶ Dong, Y.; Ding, Z.; Guo, H.; Zhou, L.; Jiang, N.; Chen, H.; Qiu, S.; Xu, X.; Zhang, J. *Synlett*, **2019**, *30*, 1419.

causada por la disposición del sustituyente en posición 3 en las distintas conformaciones de hemisilla que permiten que la reacción ocurra, al igual que la potencial asistencia anquimérica que estabiliza al intermediario derivado de TOAcIGlu, que no es capaz de generarse en los derivados de TOAcIGal.

El análisis estructural de cada una de estas sustancias es tratado en la sección siguiente.

3.7.4 *Análisis estructural de los compuestos obtenidos*

El análisis estructural de sustancias modelo para cada grupo de nucleófilos se realizó a través de espectroscopía de resonancia magnética nuclear. Para los derivados de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-yodoglucal y 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-yodogalactal con metansulfonamida, se llevaron a cabo estudios de difracción de rayos X para conocer su estructura en estado sólido y correlacionarla con los datos de constante de acoplamiento obtenidos por análisis espectroscópico, pudiendo conocer las conformaciones más estables de estos productos en estado sólido y en solución.

3.7.4.1 *Reordenamiento de Ferrier con O-nucleófilos*

Se ejemplificará el estudio estructural de los productos de reordenamiento de Ferrier con *O*-nucleófilos a través del análisis de espectros de RMN para los derivados con 1,10-decanodiol y *N*-hidroxisuccinimida.

En la **Figura 3.64** se muestra el espectro de ^{13}C -RMN para el producto de reordenamiento de Ferrier entre TOAcIGal y 1,10-decanodiol.

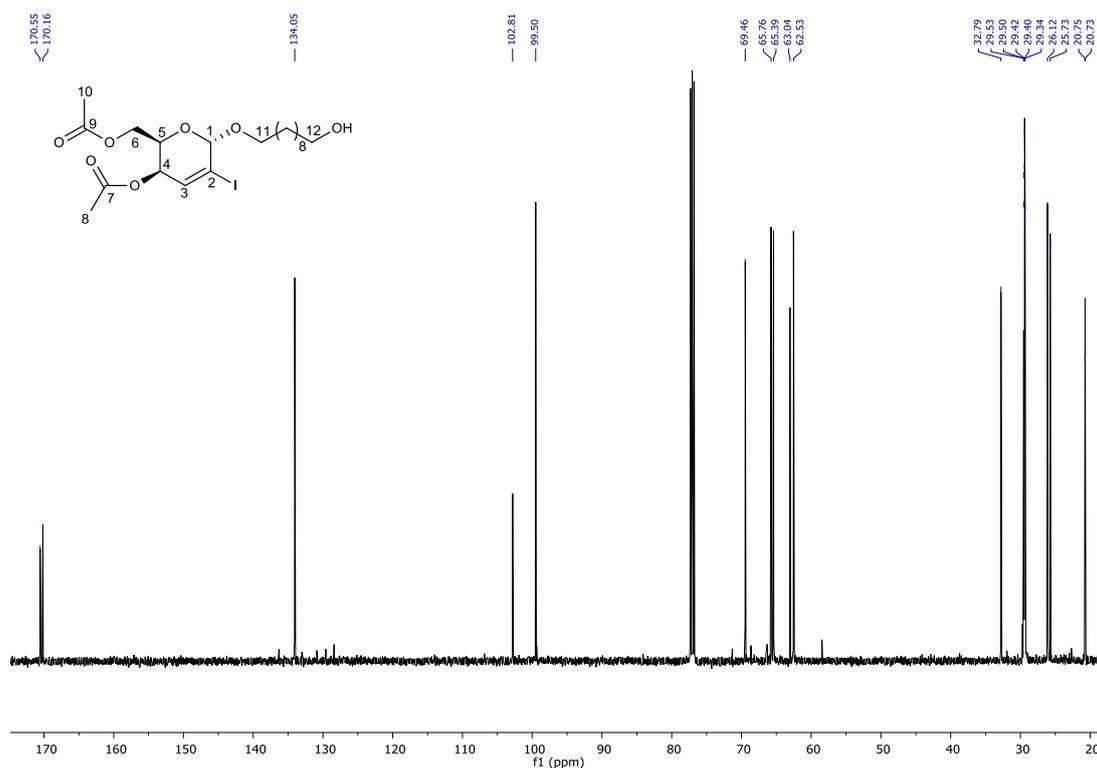


Figura 3.64. Espectro de ¹³C-RMN del 4,6-di-O-acetil-1-O-(10-hidroxidecanil)-2,3-dideoxi-α-D-treo-hex-2-en-2-yodopiranosido.

En este espectro se hallan las señales asociadas a los carbonos del compuesto mencionado. A campos altos, entre 20 y 40 ppm se observan los picos asociados a los carbonos del nucleófilo y las señales de los metilos de los grupos protectores del azúcar (25,7 ppm y 26,1 ppm). Luego, entre 60 y 80 ppm se encuentran las señales de lo C⁴, C⁵ y C⁶, al igual que las asociadas a los metilenos unidos a oxígeno del nucleófilo (63,0 ppm para C¹² y 69,5 ppm para C¹¹). A campos más bajos se hallan dos señales en 99,5 y 102,8 ppm, asignadas a C¹ y C², respectivamente. Finalmente, en 170 ppm se encuentran las señales de los dos grupos acetoxi presentes en la molécula. Con el análisis de este espectro, se observa que la reacción de reordenamiento de Ferrier fue efectiva sobre este compuesto, obteniéndose el producto esperado.

En la **Figura 3.65** se muestra el espectro de ¹H-RMN para este mismo compuesto.

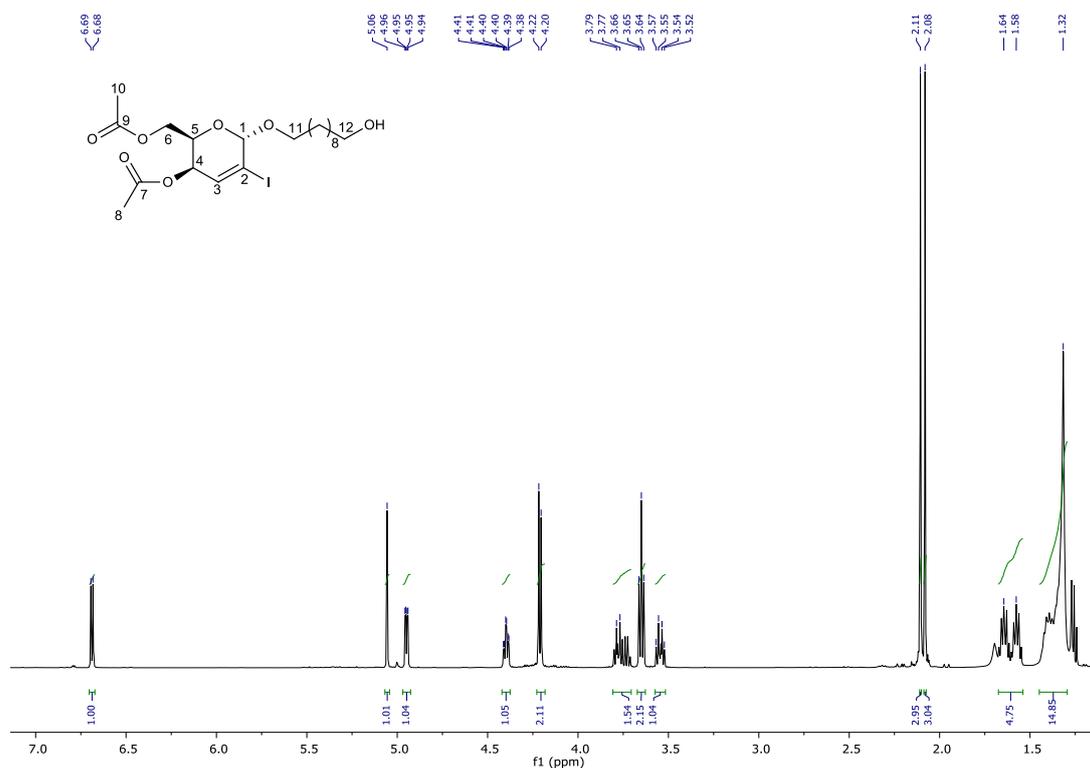


Figura 3.65. Espectro de ^{13}C -RMN del 4,6-di-O-acetil-1-O-(10-hidroxi-decanil)-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-en-2-ydo-piranosido.

En primer lugar, se observan dos grupos de señales particulares entre 1,20 y 1,80 ppm, junto con los picos entre 3,40 y 3,90 ppm. Estas señales se asocian a los hidrógenos del nucleófilo adicionado en la molécula. Las señales a campos más altos se asignan a los grupos CH_2 de esta porción, mientras que los picos a campos más bajos se asocian a los metilenos unidos a oxígeno, dando una integración total de 20 hidrógenos, acorde con la estructura propuesta. Dentro de esta zona, también se hallan dos singuletes en 2,08 y 2,10 ppm con integración de 3H para cada uno, correspondientes a los grupos metilos de los grupos protectores del azúcar.

En segundo lugar, se encuentran señales entre 4,20 y 6,80 ppm, asociadas a los hidrógenos de la estructura del azúcar. En la **Figura 3.66** se muestran ampliaciones de estos picos.

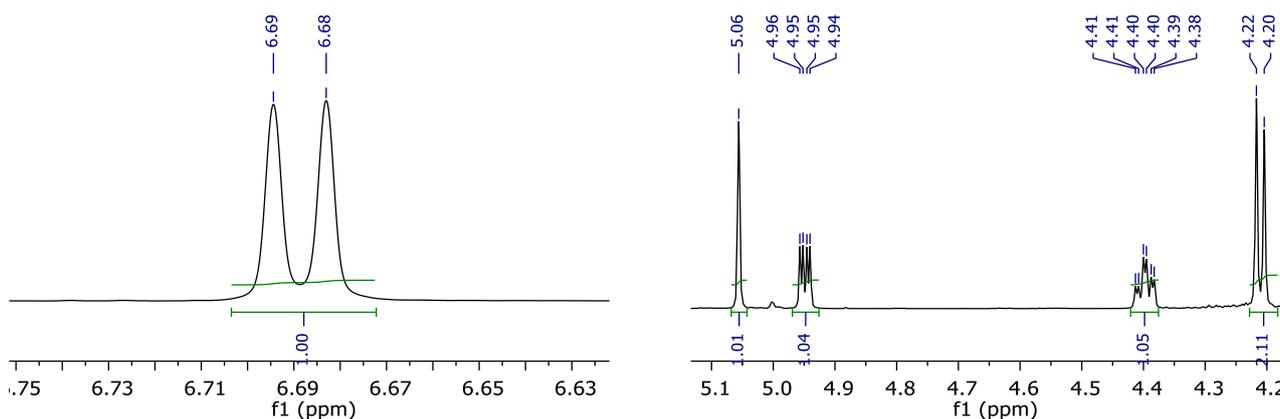


Figura 3.66. Ampliación del espectro de ^1H -RMN de 4,6-di-O-acetil-1-O-(10-hidroxidecanil)-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosido. Izquierda: ampliación en 6,68 ppm. Derecha: Ampliación entre 4,20 y 5,10 ppm.

En la zona entre 4,20 y 5,10 ppm (**Figura 3.66**, derecha) se observa una serie de distintas señales. Primero se encuentra un doblete en 4,21 ppm, con $J=6,4$ Hz e integración 2H, que se asocia al metileno en posición 6 de la molécula y en 4,40 ppm se halla un doble triplete (dt) con $J=2,5, 6,3$ Hz con integración 1H, que se asigna a H^5 . Luego, se observa un doble doblete (dd) en 4,95 ppm con $J=2,6, 5,7$ Hz e integración 1H, asignándose a H^4 . Finalmente, en 5,1 ppm se halla un singulete de integración 1H, que se asocia al hidrógeno anomérico H^1 . Por otro lado, en 6,69 ppm (**Figura 3.66**, izquierda), se observa un doblete con $J=5,7$ Hz, que se asigna al hidrógeno olefínico H^3 . La ausencia de efecto NOE entre H^1 y H^5 confirma la configuración anomérica α para este compuesto, esperada para este tipo de reacción.

Esta asignación fue lograda a través del uso de espectros de correlación gCOSY y gHSQC, los cuales se muestran en las **Figura 3.67** y **3.68**, respectivamente.

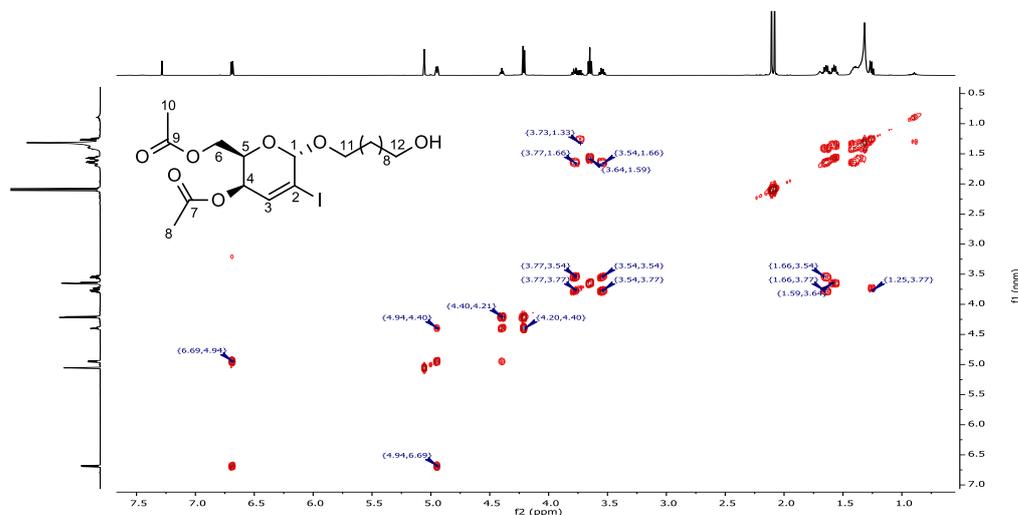


Figura 3.67. Espectro gCOSY de 4,6-di-O-acetil-1-O-(10-hidroxidecanil)-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosido.

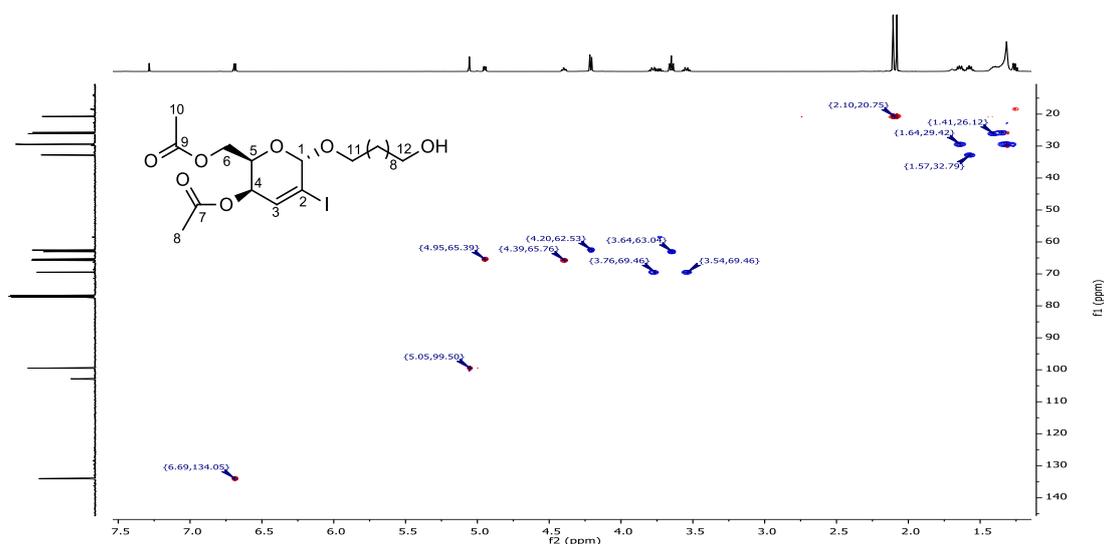


Figura 3.68. Espectro de gHSQC de 4,6-di-O-acetil-1-O-(10-hidrosidecanil)-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosido.

Al comparar los espectros del producto de reordenamiento de Ferrier entre 1,10-decanodiol y TOAcIGlu, se observa que ambos compuestos son muy similares, por lo que puede deducirse que el tipo de producto obtenido es el mismo para ambos (**Figura 3.69**).

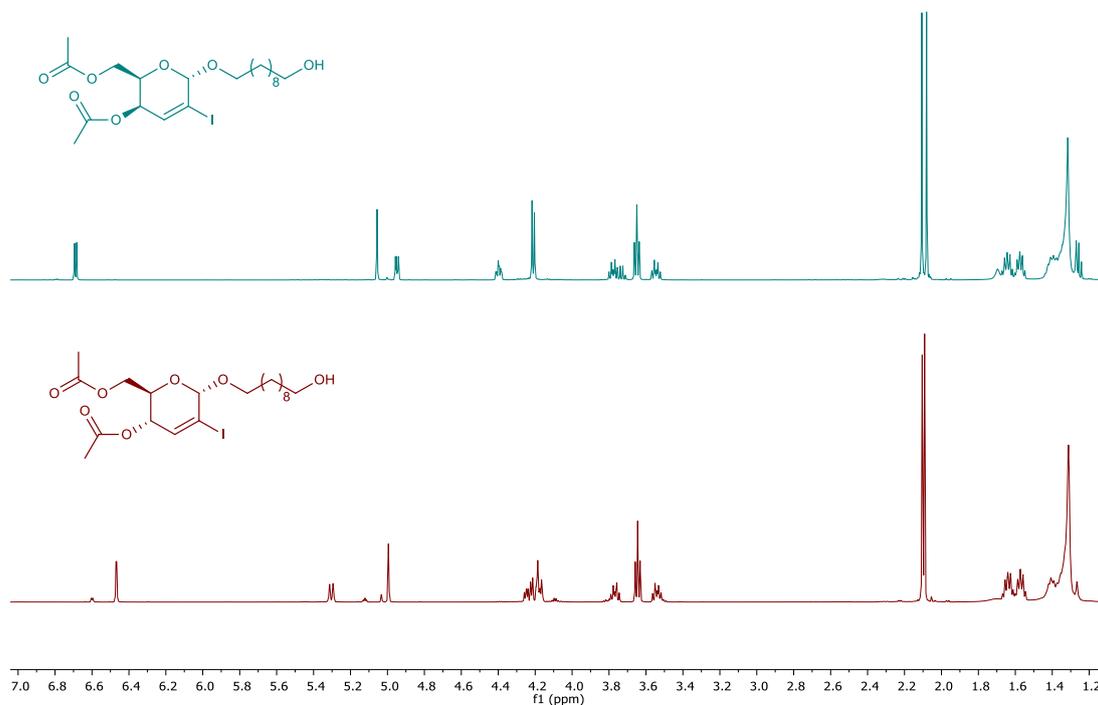


Figura 3.69. Apilado de espectros de ^1H -RMN. Superior: 4,6-di-O-acetil-1-O-(10-hidrosidecanil)-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosido. Inferior: 4,6-di-O-acetil-1-O-(10-hidrosidecanil)-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranosido.

Al llevar a cabo esta reacción no se observaron productos glicosilados por reacción entre ambos grupos -OH del 1,10-decanodiol con dos moléculas de TOAcIGli.

Por otro lado, también se realizó la reacción de reordenamiento de Ferrier con *N*-hidroxisuccinimida. Los glicósidos generados al utilizar este nucleófilo son de gran importancia en la química de carbohidratos, dado que los enlace aminoxi permiten la reacción con aldehídos para generar oximas, las cuales se presentan como sustancias biológicamente activas en sistemas fisiológicos, asociada a la estabilidad hidrolítica de este tipo de enlaces¹³⁷. A su vez, este tipo de compuestos están cobrando interés dentro de nuestro grupo de trabajo, debido a su versatilidad como sintones para la síntesis de distintos *O-N* glicósidos y de bases de Schiff¹³⁸.

A continuación, se analizará la estructura del derivado de TOAcIGlu con *N*-hidroxisuccinimida como nucleófilo. En la **Figura 3.70** se muestra el espectro de ¹³C-RMN para este compuesto.

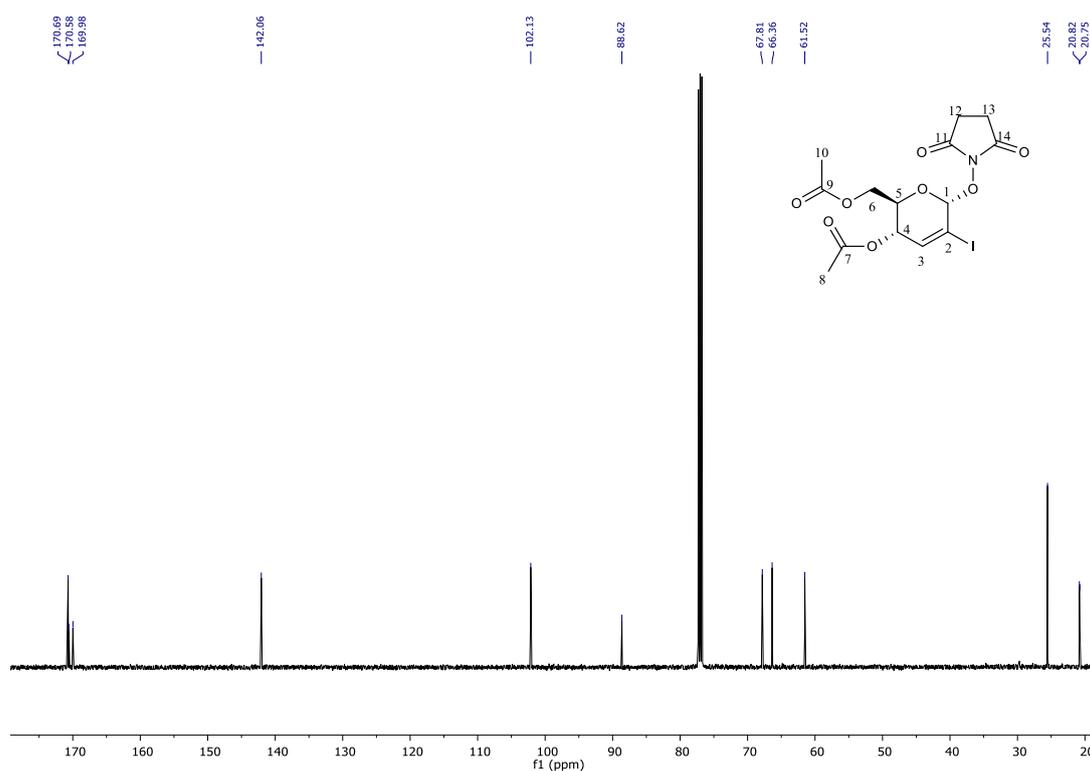


Figura 3.70. Espectro de ¹³C-RMN de 4,6-di-*O*-acetil-1-*O*-succinimidil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranosido.

¹³⁷ (a) Kiesslig, L. L.; Splain, R. A. *Annu. Rev. Biochem.* **2010**, *79*, 619. (b) Tiefenbrunn, T. K.; Dawson, P. E. *Biopolymers* **2010**, *94*, 95.

¹³⁸ (a) Lafuente, L.; Rojas, A. H.; Echeverria, G.; Piro, O.; Ponzinibbio, A. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152241. (b) Lafuente, L.; Santiago, C. C.; Rojas, A. H.; Piro, O.; Echeverria, G.; Ponzinibbio, A. *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 864.

Al observar este espectro, podemos notar grandes similitudes con el correspondiente al producto de reordenamiento de Ferrier con 1,10-decanodiol, dado las características similares entre los esqueletos moleculares. Sin embargo, hay dos señales claras que indican la presencia del grupo succinimido en la molécula: en $\delta=25,54$ ppm y $\delta=170,7$ ppm. La primera señal se corresponde con los grupos metilenos del anillo de succinimida. Dado que esta porción de la molécula es altamente simétrica, no se observan dos picos para estos carbonos, sino sólo uno con gran intensidad. Por su parte, la segunda señal a 170,7 ppm corresponde a los carbonos carbonílicos de esta porción de la estructura y, al igual que los metilenos, se observa un único pico de intensidad mayor comparada con las señales de los carbonos carbonílicos asociados a los grupos protectores (170,0 y 170,6 ppm).

Continuando con el análisis, en la **Figura 3.71** se muestra el espectro de ^1H -RMN para esta misma sustancia.

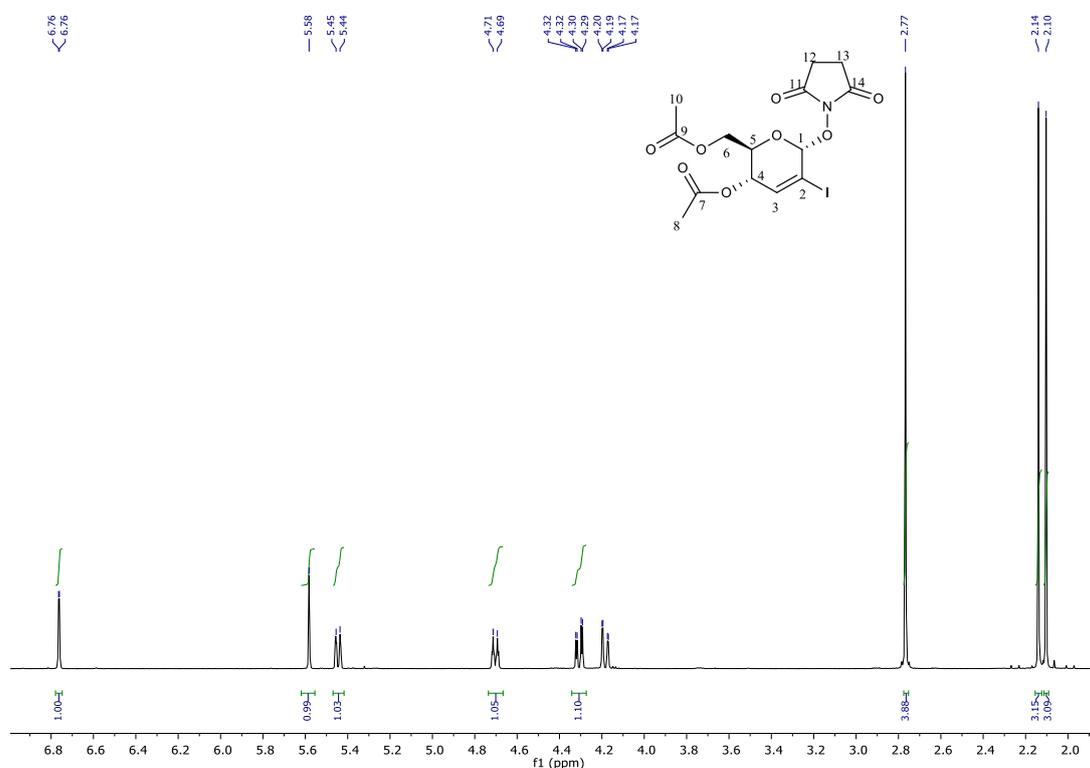


Figura 3.71. Espectro de ^1H -RMN de 4,6-di-O-acetil-1-O-succinimidil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranosido.

Las señales en, aproximadamente, 2,15 ppm corresponden a los hidrógenos metílicos de los grupos acetilos. Luego, se halla un singulete de gran intensidad a 2,77 ppm con integración 4H, que se asocian a los hidrógenos del grupo succinimido, seguido de dos dobles dobles (dd) con $^3J_{5,6a}=2,4$ Hz, $^2J_{6a,6b}=12,7$ Hz y $^3J_{5,6b}=3,2$ Hz que se asignan a los hidrógenos en la posición 6 de la molécula.

En la **Figura 3.72** se muestra una ampliación del resto de las señales.

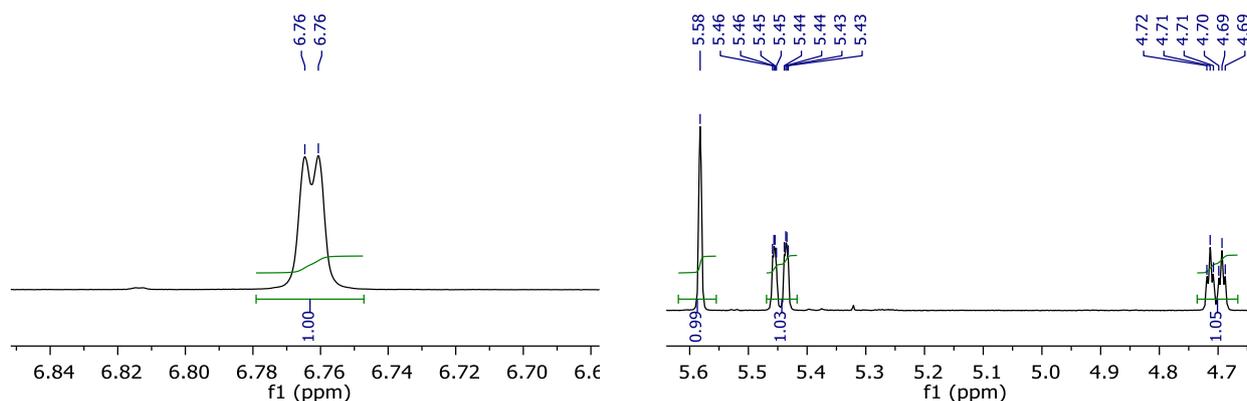


Figura 3.72. Ampliación del espectro de ^1H -RMN de 4,6-di-*O*-acetil-1-*O*-succinimidil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-ydo-piranosido. Derecha: ampliación entre 4,70 y 5,60 ppm. Izquierda: ampliación entre 6,68 y 6,84 ppm.

En la figura de la derecha, en 4,70 ppm se halla un doble triplete (dt) con $^3J_{5,6a}=2,8$ Hz, $^3J_{4,5}=10,1$ Hz e integración 1H, que se asigna a H^5 . Luego, se observa una señal en 5,44 ppm, con $J=1,1$ Hz, $^3J_{3,4}=2,1$ Hz y $^3J_{4,5}=10,1$ Hz, que se asocia a H^4 , seguido de un singulete con integración 1H, correspondiente con el hidrógeno anomérico. Posteriormente, en la figura de la izquierda, se muestra un doblete en $\delta=6,76$ ppm con $^3J_{3,4}=2,1$ Hz, el cual se asigna al hidrógeno olefínico H^3 .

A partir de estos valores de constantes de acoplamiento, es posible inferir la posible conformación mayoritaria en solución para este compuesto. En la **Figura 3.73** se muestran las conformaciones de hemisilla posibles para esta sustancia y las proyecciones de Newman sobre los enlaces C4-C5 para cada conformación.

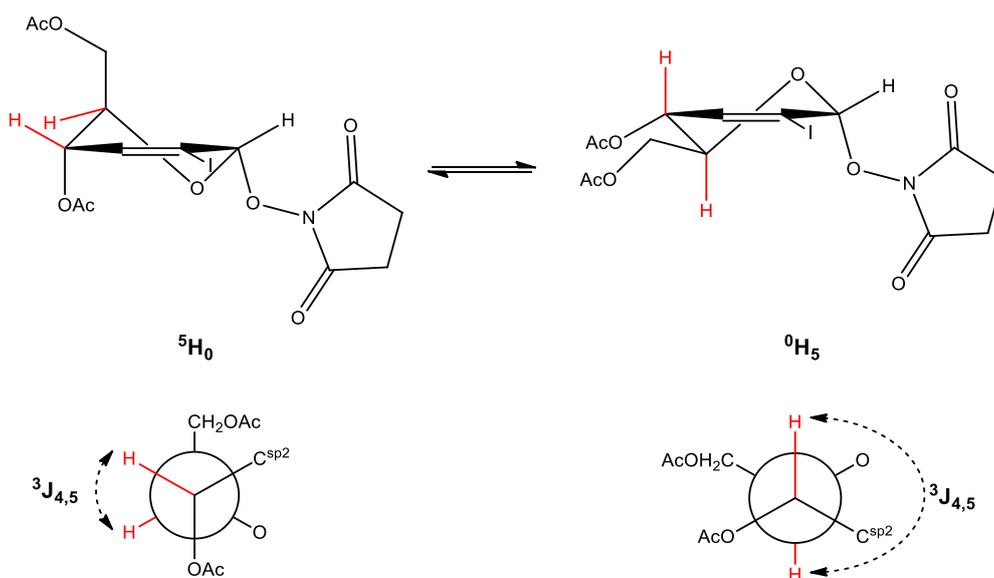


Figura 3.73. Conformaciones de hemisilla posibles y proyecciones de Newman para el producto obtenido.

Se puede notar la diferencia considerable en el ángulo de torsión formado entre los hidrógenos marcados. A partir de cálculos teóricos¹³⁹ se halló que para el caso de la conformación ⁵H₀, ³J_{4,5} posee un valor de 2,02 Hz aproximadamente, mientras que para la conformación ⁰H₅ el valor de esta constante de acoplamiento es de 10,01 Hz. Este último valor se condice con la J conseguida a través del análisis del espectro de RMN protónico, por lo que podemos inferir que el ángulo diedro entre los enlaces H-C3-C4-H es cercano a 180° y la conformación más estable en solución para este compuesto es ⁰H₅. A su vez, no se observa efecto NOE entre H¹ y H⁵, lo que es una prueba a favor de la configuración α del carbono anomérico. Finalmente, estos valores de ³J_{i,k} se corresponden con compuestos de estructura similar descritos en bibliografía¹⁴⁰.

Esta conformación predominante se extiende al resto de los productos de reordenamiento de Ferrier con O-nucleófilos. La propuesta de un mecanismo de reacción que explique la formación de estos productos se tratará al final de la presente sección.

3.7.4.2 Reordenamiento de Ferrier con N-nucleófilos

Las N-glicosilsulfonamidas han mostrado actividad inhibitoria de las enzimas tipo anhidrasa carbónica, junto con otras propiedades valiosas¹⁴¹. Recientemente, se han propuesto a las sulfonamidas yodadas como inhibidores selectivos de enzimas ciclooxigenasa-2 (COX-2) apuntando a la posibilidad de facilitar evaluaciones no invasivas para la expresión de COX-2 a través de técnicas de imagen¹⁴². En función de estos antecedentes, se optó por realizar la síntesis de nuevas N-(2-yodoglicosil)-sulfonamidas a través del uso de reordenamiento de Ferrier de 2-yodoglicales acetilados, pudiendo así obtener sustancias novedosas que combinan las características mencionadas anteriormente.

El análisis estructural de estos compuestos, utilizando como moléculas modelo los derivados TOAcIGlu y TOAcIGal con metansulfonamida como nucleófilo. Este análisis consta del estudio de

¹³⁹ Ecuación de Haasnoot-de Leeuw-Altona (HLA): $^3J = P_1 \cos^2 \phi + P_2 \cos \phi + P_3 + \sum \Delta \chi_i (P_4 + P_5 \cos^2 (\xi_i \phi + P_6 |\Delta \chi_i|))$. Donde P₁-P₆ son parámetros experimentales determinados por un conjunto de datos de constantes de acoplamiento dependientes de los sustituyentes. Δχ es la diferencia de electronegatividad entre el sustituyente y el hidrógeno. ξ es +1 o -1 dependiendo de la posición de i. El ángulo ha sido calculado con esta ecuación mediante el programa *MestRe-J*. La elección de esta ecuación para aproximar el ángulo φ está basada en que el conjunto de datos que definen las constantes P₁-P₆, el cual está restringido a estructuras conformacionalmente rígidas de seis miembros, unidos a diferentes sustituyentes: C-, N-, O-, S-, -Si-, -Se-, -halógenos.

¹⁴⁰ Ferrier, R. J. *Top. Curr. Chem.* **2001**, *215*, 153. Y citas allí mencionadas.

¹⁴¹ (a) Riafrichea, L. E.; Bua, S.; Supuran, C. T.; Colinas, P. A. *Bioorg. Chem.* **2018**, *76*, 61. (b) Riafrichea, L. E.; Bua, S.; Supuran, C. T.; Colinas, P. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 3892.

¹⁴² Yamamoto, Y.; Arai, J.; Hisa, T.; Saito, Y.; Mukai, T.; Ohshima, T.; Maeda, M.; Yamamoto F. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 3727.

espectros de RMN para ambos derivados, al igual que el uso de difracción de rayos X de monocristales.

3.7.4.2.1 Producto de reordenamiento de Ferrier de TOAcIGal con metansulfonamida

En la **Figura 3.74** se muestra el espectro de ^{13}C -RMN para el producto de reordenamiento de Ferrier utilizando TOAcIGal como sustrato.

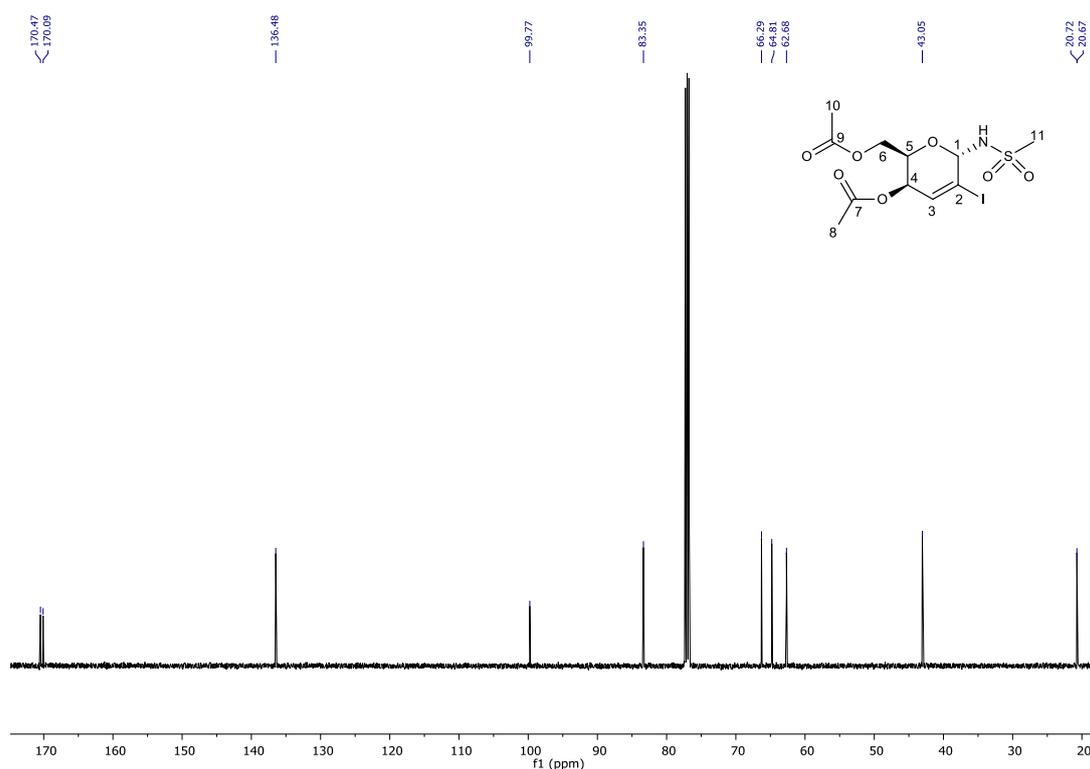


Figura 3.74. Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -*D*-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-metansulfonamida.

En este espectro, es posible observar la presencia de una señal en $\delta=43,0$ ppm que se asigna al grupo metilo unido a azufre de la sulfonamida adicionada. Entre 62,7 y 66,3 ppm se encuentran las señales de C^4 ; C^5 y C^6 , seguido de una señal en 83,3 ppm y otra en 99,7 ppm, asignadas a C^1 y C^2 , respectivamente. Luego, a campos bajos, se observa un pico con $\delta=136,5$ ppm que se asigna al carbono olefínico C^3 . Los grupos de dos señales a ambos extremos del espectro se corresponden con los carbonos de los grupos protectores C^7 ; C^8 ; C^9 y C^{10} . Que estas últimas señales mencionadas sean solo 4, junto con los valores de δ para C^1 ; C^2 y C^3 indica que es un producto de reordenamiento de Ferrier.

En la **Figura 3.75** se observa el espectro de ^1H -RMN para esta misma sustancia.

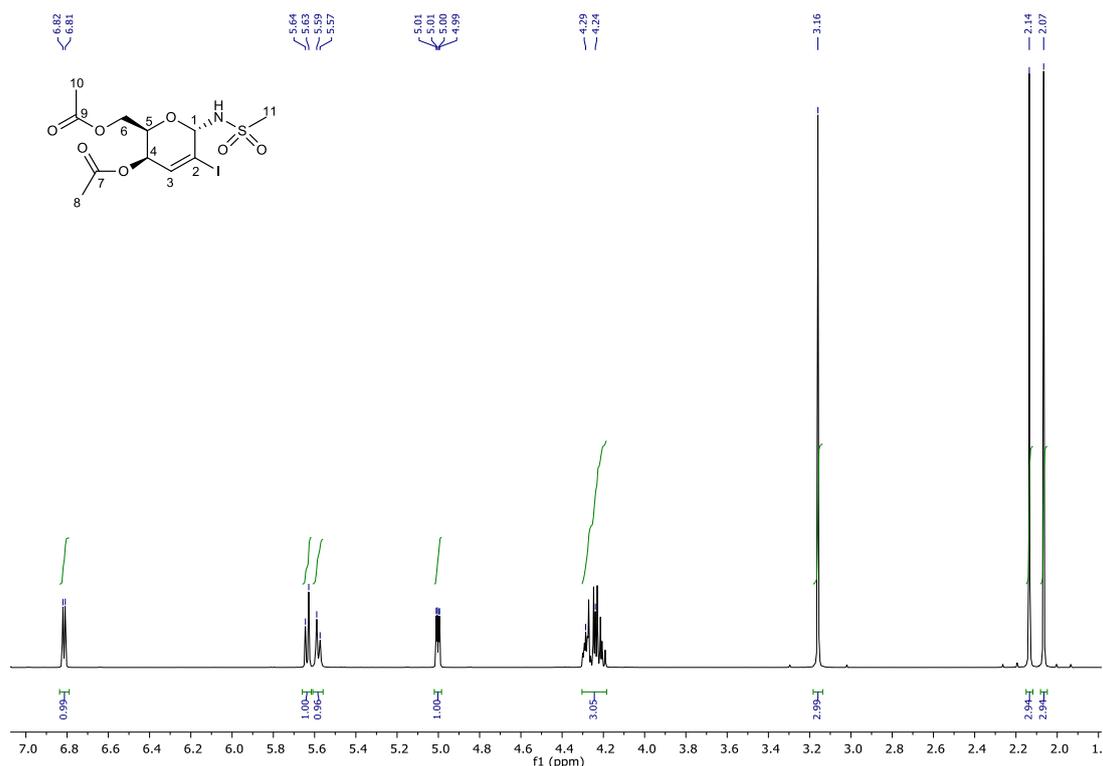


Figura 3.75. Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -*D*-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-metansulfonamida.

En este espectro se halla, a campos altos, un grupo de dos singuletes, con $\delta=2,07$ y $2,14$ ppm e integración 3H para cada señal, que corresponden a los hidrógenos asociados a los grupos acetilos. Luego, se encuentra otro singulete en $\delta=3,16$ ppm con integración 3H , asignado al grupo metilo de la porción sulfonamida de la molécula. Cabe destacar que se observa la presencia de satélites alrededor de estos picos, asociados al acoplamiento ^1H - ^{13}C . Luego se halla un multiplete entre $4,19$ y $4,29$ ppm, con integración 3H , que se asigna a H^5 , H^{6a} y H^{6b} . A campos más bajos, aparecen las señales de H^1 ; H^3 ; H^4 y H-N . En la **Figura 3.76** se muestra una ampliación de esta zona del espectro.

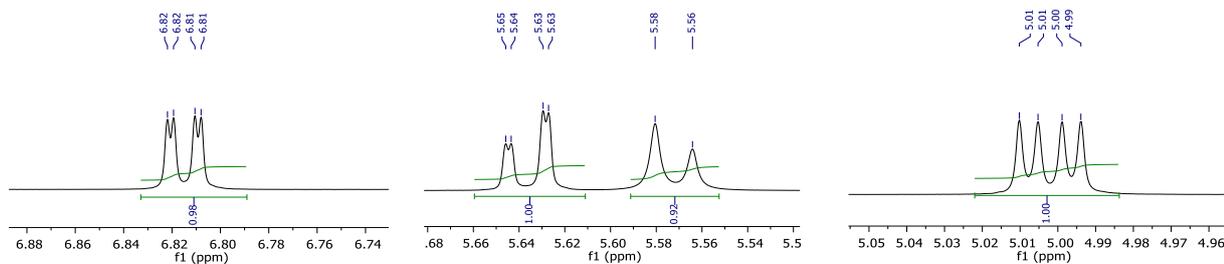


Figura 3.76. Ampliaciones del espectro de ^1H -RMN de *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -*D*-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-metansulfonamida. Izquierda: ampliación entre $6,74$ y $6,90$ ppm. Centro: ampliación entre $5,52$ y $5,68$ ppm. Derecha: ampliación entre $4,96$ y $5,06$ ppm.

En principio, se observa un doble doblete (dd) en 4,99-5,01 ppm con $J=2,5, 5,7$ Hz e integración 1H, el cual se asigna a H^4 . Luego, se observa un doblete en 5,57 ppm con $J=8,2$ Hz e integración 1H, seguido de un doble doblete con $J=1,4, 8,2$ Hz e integración 1H. Estas señales corresponden a H-N y H^1 , respectivamente. Es posible notar el acoplamiento entre ambos hidrógenos, al poseer el mismo valor de $^3J_{1,H-N}$. Finalmente, en 6,81 ppm se observa un doble doblete con $J=1,3, 5,7$ Hz. Esta señal se asocia a H^3 , correspondiéndose en el valor de $^3J_{3,4}$ con H^4 .

Estas asignaciones se complementaron con el uso de un espectro bidimensional de correlación gHSQC, el cual se muestra en la **Figura 3.77**.

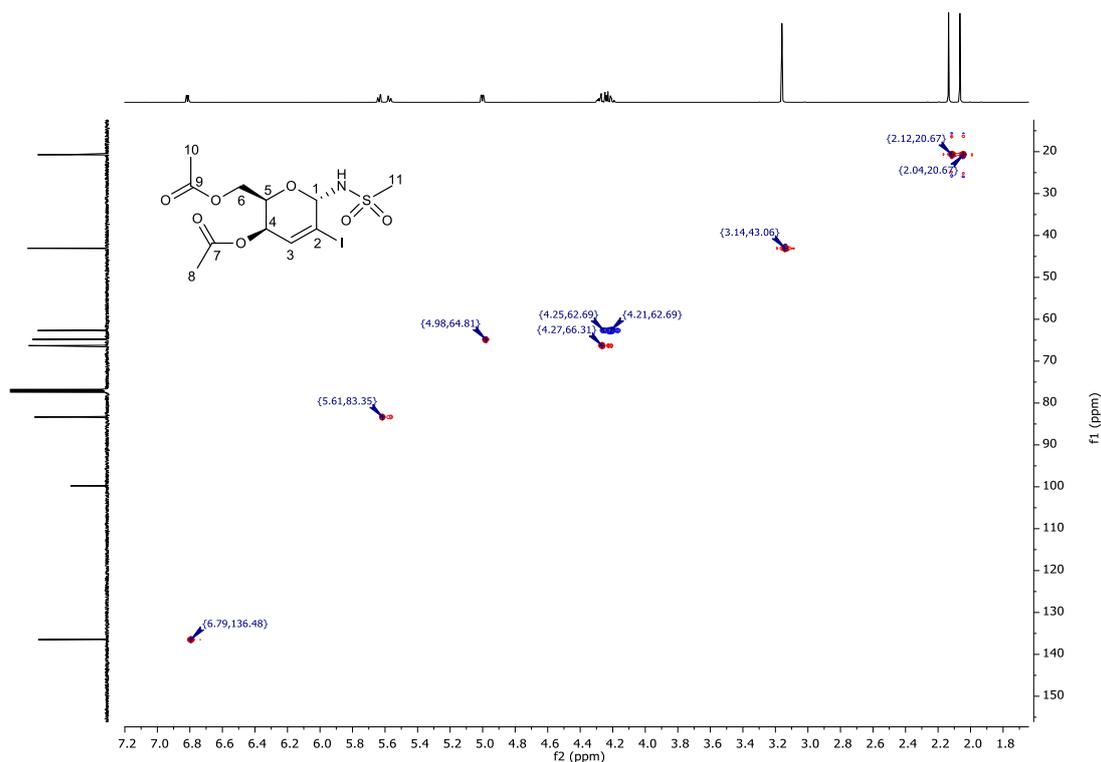


Figura 3.77. Espectro de correlación gHSQC de la *N*-(2-yodoglicosil)-mentansulfonamida.

Al observar las posibles conformaciones para este derivado (**Figura 3.78**), no se hallan grandes diferencias entre los ángulos de torsión entre C3 y C4 para cada una de ellas, por lo que no presentarán valores de $^3J_{3,4}$ lo suficientemente distintos como para poder diferenciarlas.

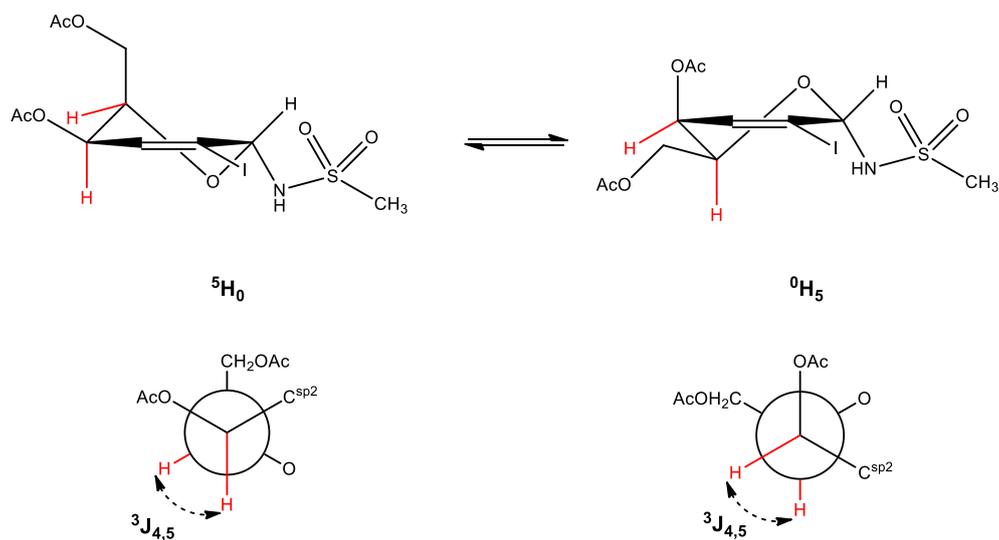


Figura 3.78. Conformaciones de hemisilla y proyecciones de Newman posibles para el producto obtenido.

Para poder conocer la conformación más estable de esta nueva glicosulfonamida, se llevó a cabo un ensayo de difracción de rayos X sobre un cristal de esta sustancia. Los cristales pudieron conseguirse a través de la evaporación lenta de una solución saturada de este compuesto. Para ello, una muestra purificada por cromatografía en columna se disolvió en una mezcla de n-hexano y acetona en proporción 5:1 y esta solución se dejó evaporar lentamente a temperatura ambiente en ausencia de humedad, obteniéndose cristales incoloros con forma de aguja.

En la **Figura 3.79** se muestra una representación ORTEP (Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot) de este compuesto. El siguiente análisis estructural se realiza utilizando el programa Mercury desarrollado por The Cambridge Crystallographic Data Center.

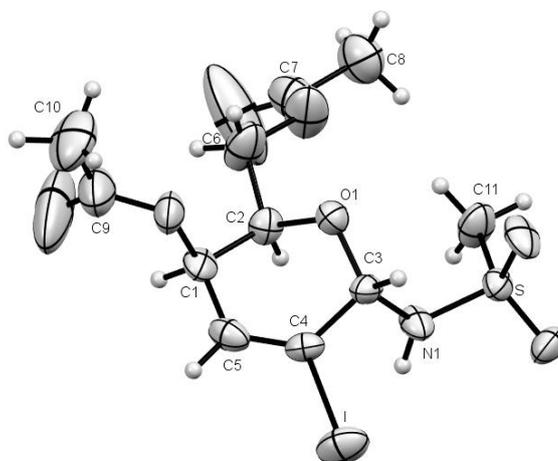


Figura 3.79. Representación ORTEP de la *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-metansulfonamida.

Cabe destacar que la numeración de los átomos en esta representación difiere con la empleada en los casos anteriores. Esta nueva numeración se empleará para realizar el análisis estructural por difracción de rayos X.

En principio, se analizará la estructura del ciclo piranósico, seguido de la conformación del grupo sulfonamida en esta nueva sustancia. A partir de aquí, las primeras características importantes que se observan son: este compuesto toma una conformación 0H_5 en estado sólido y la configuración del carbono anomérico es α (**Figura 3.80**).

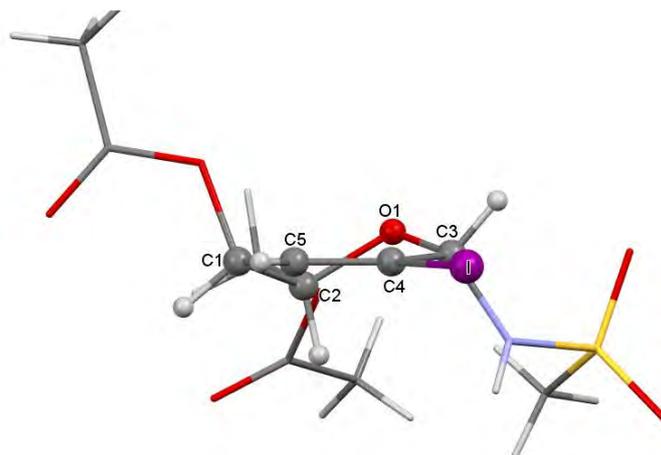


Figura 3.80. Representación de bolas y palillos de la *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-metansulfonamida.

Es posible notar que la geometría alrededor del doble enlace es prácticamente plana, con un ángulo de torsión I-C4-C5-H de sólo $1,77^\circ$. A su vez, la distancia de enlace C4-C5 es de $1,328 \text{ \AA}$, que se corresponde con la distancia de un doble enlace olefínico.

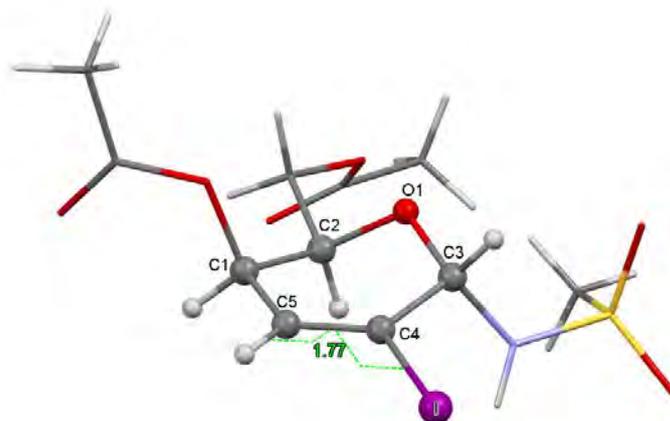


Figura 3.81. Ángulo de torsión del doble enlace C=C.

Los valores de distancia de enlace, ángulo de enlace y ángulo de torsión para el anillo piranósico son similares a aquellos reportados en bibliografía¹⁴³. Sin embargo, se observa que la distancia de enlace C3-C4 (1,51Å) es levemente mayor que el promedio. Esto puede atribuirse a la presencia del átomo de yodo en C4.

Con respecto al enlace *N*-glicosídico (**Figura 3.82**), se halla que la distancia de enlace C3-N1 es de 1,440 Å, el ángulo de enlace H3-C3-N1 tiene un valor de 107,13° y el ángulo de torsión O1-C3-N1-S es de 67,09°.

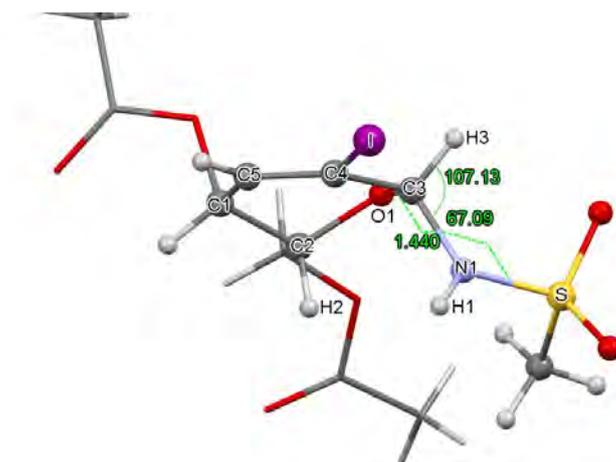


Figura 3.82. Distancia de enlace, ángulo de enlace y ángulo de torsión del enlace *N*-glicosídico.

A su vez, las distancias enlace H3-H2 y N1-H2 son de 3,495 Å y 2,798 Å, respectivamente. La distancia de enlace C3-N1, las distancias H3-H2 y N1-H2, el ángulo de torsión O1-C3-N1-S y el ángulo de enlace H3-C3-N1 corresponden a una configuración tipo α del carbono anomérico.

Continuando con el análisis, para la porción HN-SO₂-CH₃ se observa que el enlace N1-S es paralelo al doble enlace C4-C5, con un ángulo de torsión de 167,00° y el sustituyente metilo de la sulfonamida presenta un ángulo de torsión C3-N1-S-CH₃ de 91,57°, hallándose cuasi perpendicular al enlace C3-N1 (**Figura 3.83**).

¹⁴³ Colinas, P. A.; Bravo, R. D.; Echeverría, G. A. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343*, 3005.

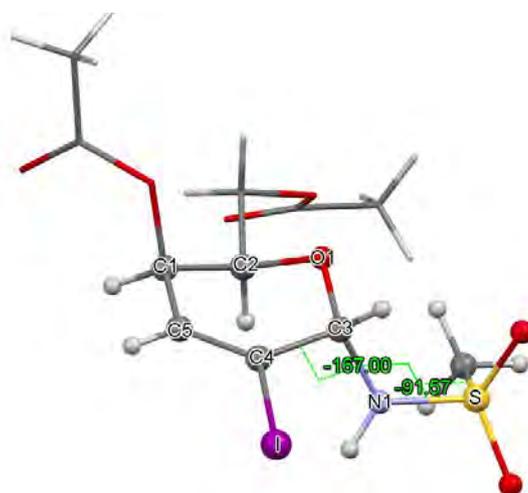


Figura 3.83. Ángulos de torsión de la porción HN-SO₂-CH₃.

En la **Tabla 3.5** se muestran las distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión del anillo piranósico y del grupo sulfonamido.

Tabla 3.5. Distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión de la *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-metansulfonamida.

Subestructura	Distancia de enlace (Å)		Ángulo de enlace (°)		Ángulo de torsión (°)	
Anillo piranósico	O1-C3	1,42(1)	O1-C3-C4	111,7(9)	C3-C4-C5-C1	4,0(2)
	C3-C4	1,51(2)	C3-C4-C5	122,0(1)	C4-C5-C1-C2	14,0(2)
	C4-C5	1,33(2)	C4-C5-C1	122,0(1)	C5-C1-C2-O1	-47,0(1)
	C5-C1	1,51(1)	C5-C1-C2	110,4(9)	C1-C2-O1-C3	65,0(1)
	C1-C2	1,49(2)	C1-C2-O1	110,7(9)	C2-O1-C3-C4	-44,0(1)
	C2-O1	1,43(1)	C2-O1-C3	114,1(8)	O1-C3-C4-C5	10,0(2)
	-NH-SO ₂ -CH ₃	C3-N1	1,44(2)	O1-C3-N1	113,4(9)	C4-C3-N1-S
	N1-S1	1,60(1)	C3-N1-S	122,9(8)	O1-C3-N1-S	67,0(1)
	S1-CH ₃	1,74(1)	N1-S-CH ₃	106,0(6)	C3-N1-S-CH ₃	-92,0(1)

Contrastando la información brindada por los espectros de resonancia magnética nuclear y por el ensayo de difracción de rayos X, se concluye que, tanto en estado sólido como en solución, la conformación mayoritaria para esta nueva sustancia es del tipo ⁰H₅ alrededor del anillo piranósico. Se extiende esta conformación para el resto de los derivados de TOAcIGal con sulfonamidas como nucleófilos, dada la concordancia en los distintos valores de constantes de acoplamiento.

Este compuesto cristaliza como un diasterómero puro. En estado sólido, las moléculas se configuran formando cadenas a través de interacción puente de hidrógeno entre el hidrógeno amídico y uno de los oxígenos del grupo sulfónico de moléculas contiguas. (**Figura 3.84**).

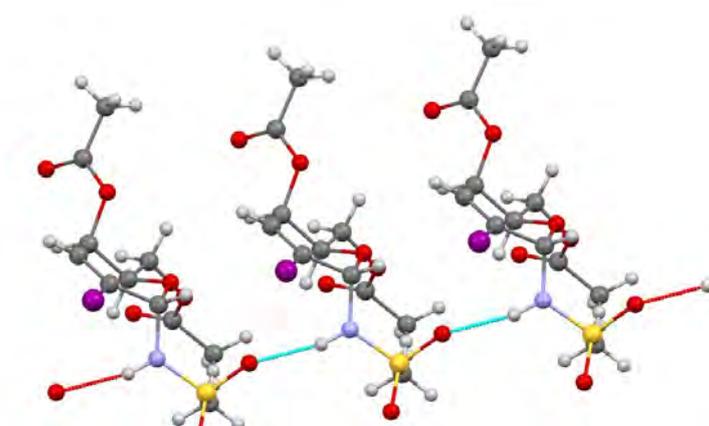


Figura 3.84. Interacción por puente de hidrógeno intermolecular en cristales *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-metansulfonamida.

3.7.4.2.2 *Producto de reordenamiento de Ferrier de TOAcIGlu con metansulfonamida*

Al igual que el caso anterior, se procederá a analizar la estructura de este compuesto a través de espectroscopía de RMN, seguido del uso de difracción de rayos X para poder confirmar la conformación del carbohidrato sintetizado.

En la **Figura 3.85**, se muestra el espectro de ^{13}C -RMN para esta sustancia. Es posible notar la gran similitud con el producto de reordenamiento de Ferrier al utilizar TOAcIGlu como sustrato de la reacción.

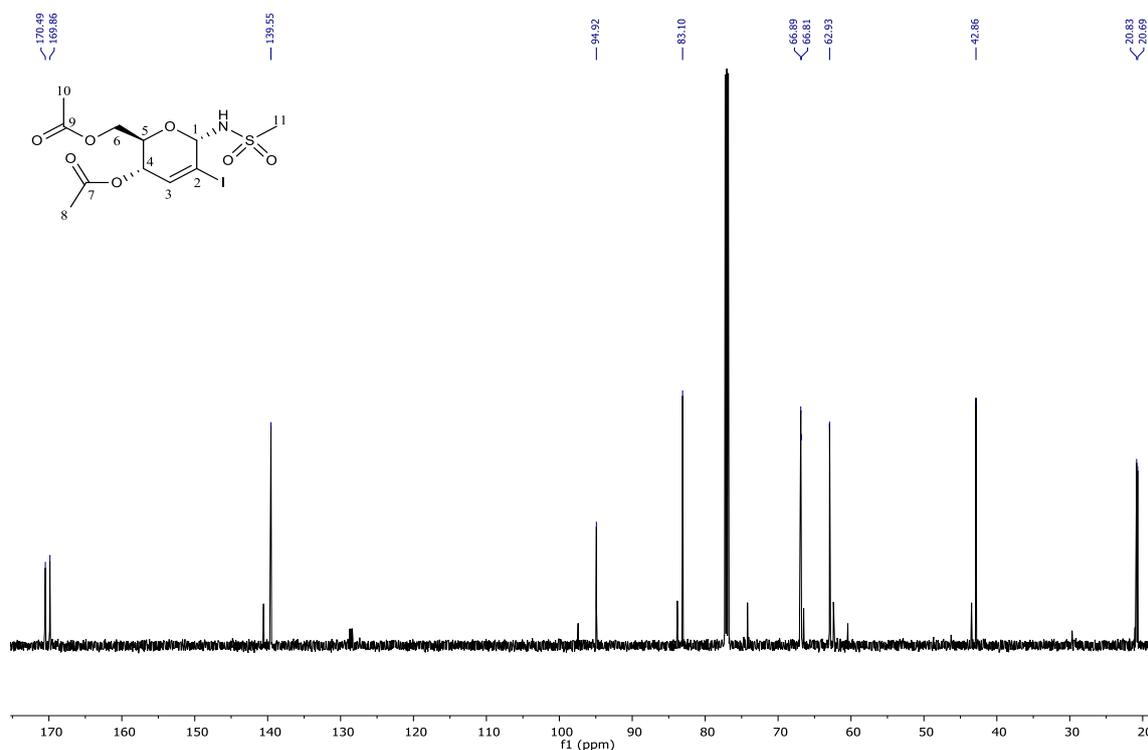


Figura 3.85. Espectro de ¹³C-RMN de la *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-metansulfonamida.

En este espectro, al igual que en el derivado con TOAcGal como sustrato, se observa un pico con $\delta=42,8$ ppm que se asigna al grupo metilo de la sulfonamida. Luego, se encuentra una serie de picos entre 40 y 70 ppm, que se asignan a C⁶, C⁵ y C⁴, seguido de dos señales en 83,1 y 94,9 ppm que corresponden a C¹ y C² respectivamente. A campos bajos, en $\delta=139,5$ ppm se halla la señal asignada a C³. Finalmente, se observa un grupo de dos señales a ambos extremos del espectro, que corresponden a los carbonos de los grupos protectores. Los valores de δ para C² y C³, junto con los picos asociados a los grupos protectores permiten concluir que la sustancia obtenida es un producto de reordenamiento de Ferrier.

En la **Figura 3.86**, se muestra el espectro de ¹H-RMN para esta sustancia.

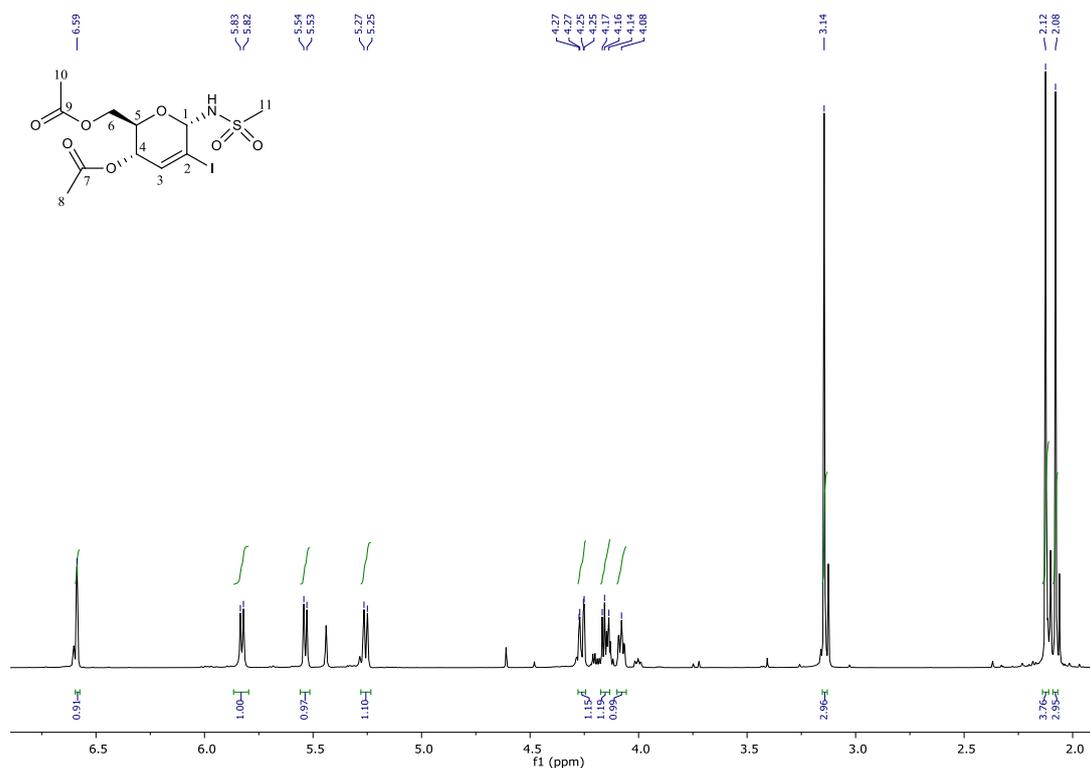


Figura 3.86. Espectro de ^1H -RMN de la *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-ilo-piranosil)-metansulfonamida.

Las primeras señales que se observan son dos singuletes en $\delta=2,08$ ppm; 2,12 ppm, con integración 3H para ambos, que se asignan a los hidrógenos de los grupos protectores, seguido de un singulete a 3,15ppm e integración 3H, que se asocia al grupo metilo de la sulfonamida. Luego, se halla un doble doblete, en 4,08 ppm con $J=2,4, 6,3, 9,4$ Hz e integración 1H, que se corresponde con H^5 y, posteriormente, se encuentran dos dobles dobles con $\delta=4,14$ ppm; 4,26 ppm, $J=6,3, 12,1$ Hz; $J=2,4, 12,1$ Hz respectivamente. Estas últimas señales poseen una integración 1H ambas y se asignan a H^{6a} y H^{6b} .

Posteriormente, se presentan tres señales entre 5,20 y 6,00 ppm. En la **Figura 3.87** se muestra una ampliación de esta zona.

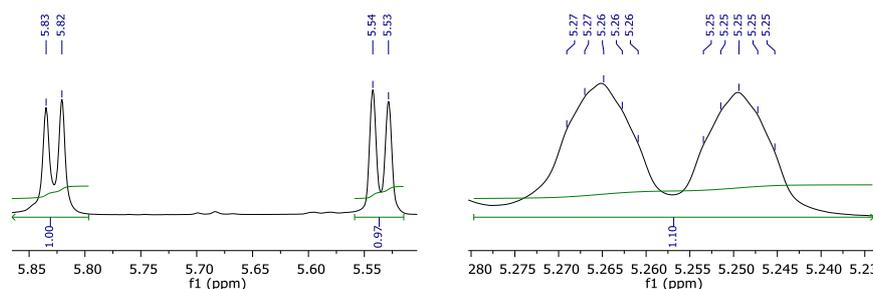


Figura 3.87. Ampliación del espectro de ^1H -RMN de la *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-ilo-piranosil)-metansulfonamida. Derecha: ampliación en 5,25 ppm. Izquierda: ampliación entre 5,50 y 5,90 ppm.

La primera señal en 5,26 ppm se trata de un doble doblete con $J=1,6, 2,5, 9,4$ Hz e integración 1H que se asigna a H^4 . Luego, se halla un doblete en $\delta=5,54$ ppm con $J=8,4$ Hz e integración 1H, que se corresponde con H^1 , seguido de otro doblete en $\delta=5,85$ ppm, $J=8,4$ Hz e integración 1H, el cual se asigna al hidrógeno H-N.

Finalmente, se halla un pico en 6,59 ppm que desdobra en forma de un doble doblete con $J=1,2, 2,5$ Hz e integración 1H, el cual se corresponde con H^3 .

Teniendo en cuenta estos datos, es posible distinguir cual es la conformación más estable para este compuesto en solución (**Figura 3.88**).

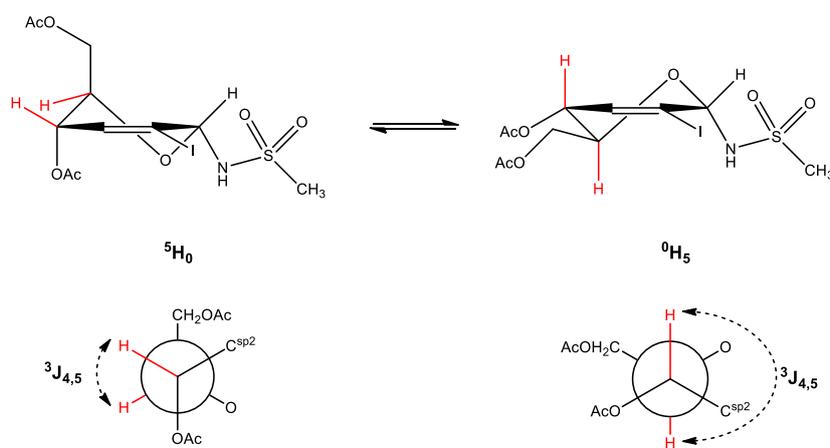


Figura 3.88. Posibles conformaciones de hemisilla para el derivado de TOAcIGlu con metansulfonamida.

El valor de ${}^3J_{4,5}$ varía considerablemente para cada una de las conformaciones, debido a la gran diferencia en el ángulo de torsión entre estos hidrógenos. Como se discutió para el derivado con *N*-hidroxisuccinimida, se espera que la conformación 5H_0 presente una ${}^3J_{4,5} \approx 2,02$ Hz, mientras que la conformación 0H_5 se espera un valor de ${}^3J_{4,5} \approx 10,01$ Hz. En este caso, el valor de esta constante de acoplamiento es de 9,4 Hz, por lo que la conformación más abundante en solución es la 0H_5 .

Para obtener más información sobre la estructura y estabilidad conformacional de este nuevo derivado de hidrato de carbono, se realizó un ensayo de difracción de rayos X sobre cristales de esta sustancia. Estos cristales fueron obtenidos a través de la evaporación lenta de una solución saturada de este compuesto. Para ello, una muestra previamente purificada de la glicosilsulfonamida se disolvió en una mezcla de *n*-hexano y acetona en proporción 5:1 y esta solución se dejó evaporar a temperatura ambiente en ausencia de humedad.

En la **Figura 3.89** se muestra la representación ORTEP de esta misma sustancia.

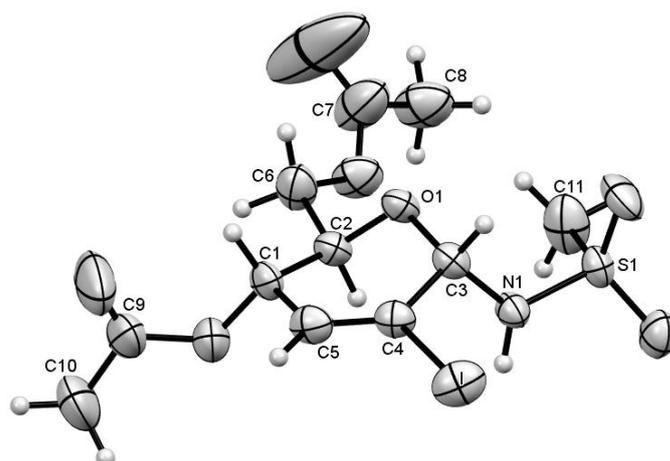


Figura 3.89. Representación ORTEP de la *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-metansulfonamida.

Al igual que en el derivado de TOAcIGal, se ha de tener en cuenta la nueva numeración asociada al esqueleto piranósico y a la porción sulfonamida.

Al observar esta estructura por difracción de rayos X, podemos concluir en que la conformación más estable de la glicosulfonamida alrededor del ciclo piranósico corresponde al tipo 0H_5 y la configuración del carbono anomérico es tipo α (**Figura 3.90**).

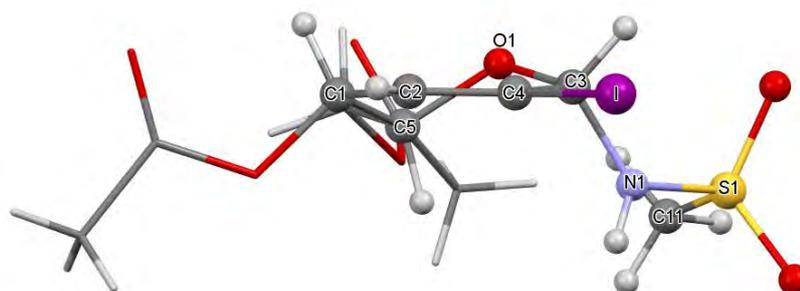


Figura 3.90. Representación de bolas y palillos de la *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-metansulfonamida.

La disposición del doble enlace olefínico es prácticamente plano, presentado un ángulo de torsión de $2,46^\circ$. Comparando esta estructura con el derivado de TOAcIGal, se observa que este

ángulo de torsión es un poco mayor. Por otro lado, la distancia de enlace C4-C5 es de 1,316 Å, lo que se corresponde con un doble enlace C=C (**Figura 3.91**).

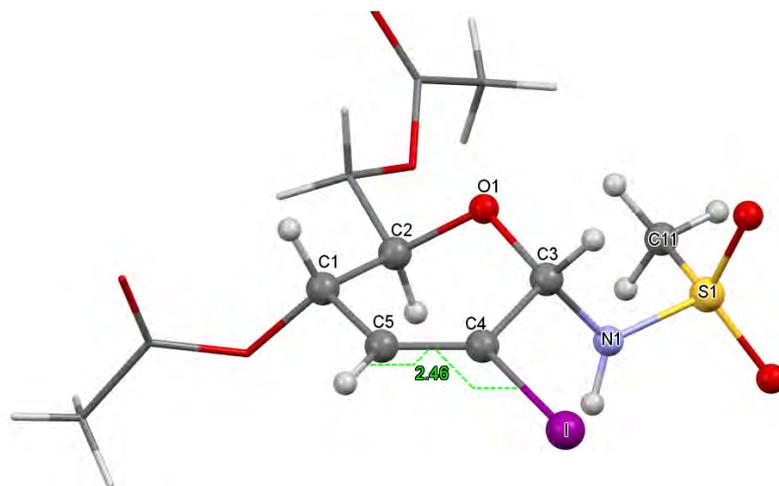


Figura 3.91. Ángulo de torsión de los enlaces H-C5-C4-I y distancia de enlace C4-C5.

Esta sustancia presenta concordancia con los resultados reportados en bibliografía, a excepción de las distancias de enlace C3-C4 y C1-C2 que se presentan con valores mayores¹³⁸. Al igual que en el caso anterior, estas diferencias en las distancias de enlace pueden atribuirse a la presencia del átomo de yodo en C4.

El ángulo de torsión entre los enlaces C3-C4-C5-C1 es prácticamente igual a cero ($6,21^\circ$) lo que hace que C2 junto con O1 se hallen fuera de este plano. Al medir el ángulo de torsión C1-C2-O1-C3 se encuentra un valor de $66,5^\circ$, siendo completamente consistente con la conformación 0H_5 (**Figura 3.92**).

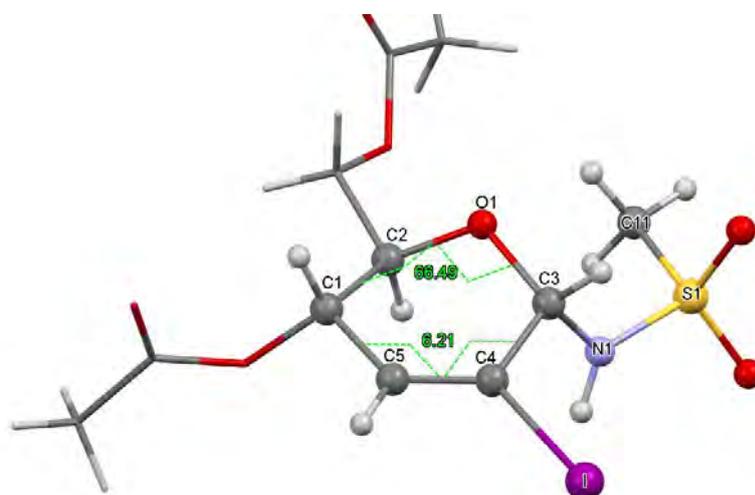


Figura 3.92. Ángulos de torsión C3-C4-C5-C1 y C1-C2-O1-C3.

Con respecto al grupo sulfonamido anomérico, se observa que las distancias H3-H2 y N1-H2 son 3,49 Å y 2,72 Å respectivamente; el ángulo de enlace H3-C3-N1 es de 107,7° y el ángulo de torsión O1-C3-N1-S1 vale 73,6°. Estos ángulos y distancias son acordes con la configuración α . El enlace N1-S1 se encuentra paralelo al enlace C3-C4 con un ángulo de torsión de 162,2° y el grupo metilo unido al grupo sulfonamido se acerca al anillo piranósico, con un ángulo de torsión C3-N1-S1-CH₃ de 85,3° (Figura 3.93).

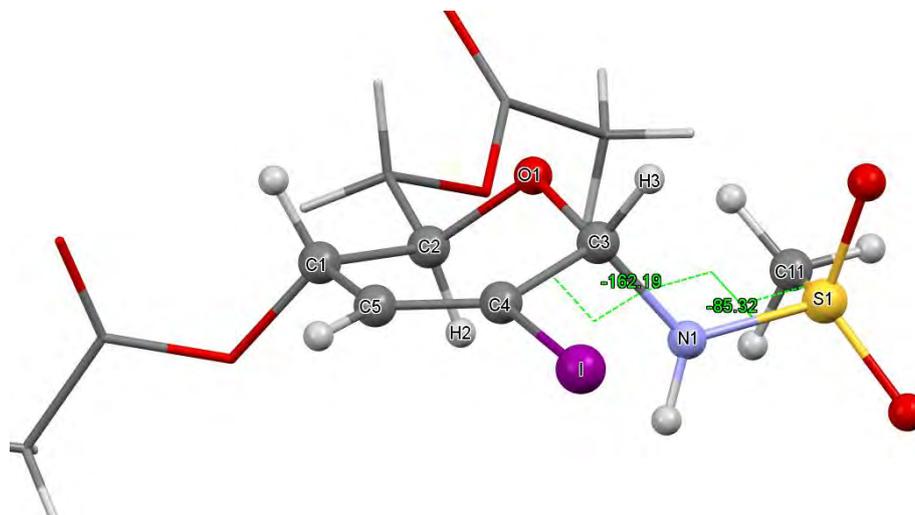


Figura 3.93. Ángulos de torsión de la porción NH-SO₂-CH₃.

En la **Tabla 3.6** se muestran los valores de distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión del anillo piranósico y del grupo sulfonamido presentes en esta molécula.

Tabla 3.6. Distancias de enlace, ángulos de enlace y ángulos de torsión de la *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-metansulfonamida.

Subestructura	Distancia de enlace (Å)		Ángulo de enlace (°)		Ángulo de torsión (°)	
Anillo piranósico	O1-C3	1,432(1)	O1-C3-C4	111,1(6)	C3-C4-C5-C1	6,0(1)
	C3-C4	1,51(1)	C3-C4-C5	121,8(7)	C4-C5-C1-C2	13,0(1)
	C4-C5	1,32(1)	C4-C5-C1	122,7(7)	C5-C1-C2-O1	-46,8(8)
	C5-C1	1,50(1)	C5-C1-C2	110,5(7)	C1-C2-O1-C3	66,5(7)
	C1-C2	1,54(1)	C1-C2-O1	108,2(6)	C2-O1-C3-C4	-46,5(7)
	C2-O1	1,43(1)	C2-O1-C3	114,3(5)	O1-C3-C4-C5	9,0(1)
	-NH-SO ₂ -CH ₃	C3-N1	1,447(8)	O1-C3-N1	111,7(5)	C4-C3-N1-S
N1-S1		1,619(8)	C3-N1-S	121,6(5)	O1-C3-N1-S	73,6(7)
S1-CH ₃		1,72(1)	N1-S-CH ₃	106,4(5)	C3-N1-S-CH ₃	-85,3(7)

Se observa que los valores de ${}^nJ_{i,k}$ de este compuesto son consistentes con la estructura obtenida por difracción de rayos X, por lo que se deduce que la conformación 0H_5 es la más abundante tanto en estado sólido como en solución.

A su vez, se halla concordancia entre los valores de constante de acoplamiento de este derivado con el resto de las sulfonamidas obtenidas a partir de TOAcIGlu, por lo que se extiende la conformación 0H_5 a toda esta familia de compuestos.

Por otro lado, esta sustancia cristaliza como un diasterómero puro. A diferencia del derivado con TOAcIGal, las moléculas no se disponen espacialmente formando cadenas, sino que forman unidades diméricas. Estos dímeros se generan por puentes de hidrógeno entre los grupos sulfonamido de dos moléculas contiguas (**Figura 3.94**).

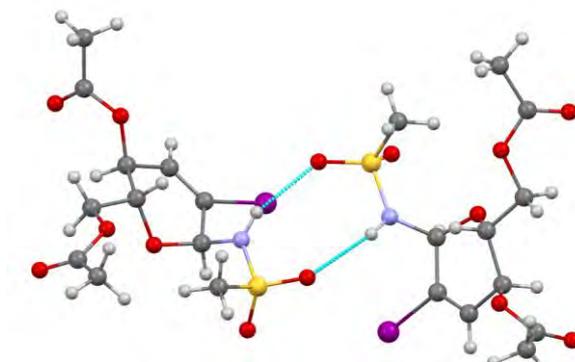


Figura 3.94. Interacción por puente de hidrógeno en cristales de *N*-(4,6-di-*O*-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-yodopiranosil)-metansulfonamida.

* En el **Anexo 5.3** se muestran los parámetros, datos y representación ORTEP de las difracciones de rayos X realizadas en el presente trabajo de tesis.

3.7.4.3 Reordenamiento de Ferrier con *S*-nucleófilos

La importancia de los *S*-glicósidos como compuestos biológicamente activos se ha demostrado a través de los años¹⁴⁴. Las porciones *S*-sacáridas han sido encontradas en muchos

¹⁴⁴ (a) Pachamuthu, K.; Schmidt, R. R.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 160. (b) Samuni-Blank, M.; Izhaki, I.; Dearing, M. D.; Gerchman, Y.; Trabelcy B.; Karasov, A. L. W. H.; Arad, Z. *Curr. Biol.* **2012**, *22*, 1218. (c) Lian, G.; Zhang, X.; Yu B. *Carbohydr. Res.* **2015**, *403*, 13.

productos naturales, principios activos e inhibidores enzimáticos¹⁴⁵. La síntesis de *S*-glicósidos a partir de 2-haloglicales es un área inexplorada que puede permitir la obtención de compuestos con alguna actividad biológica interesante.

Teniendo en cuenta los resultados expuestos en la **Sección Experimental (Capítulo 2.3.9)**, se observa la obtención de dos tipos de productos: por ataque al carbono anomérico o bien, por ataque a C³. Para ejemplificar estos tipos de sustancias obtenidas, se analizará la estructura de los productos de reordenamiento de Ferrier con tiofenol y 2-mercaptobenzotiazol, a través de espectroscopía de RMN.

3.7.4.3.1 Producto de reordenamiento de Ferrier de TOAcIGlu con tiofenol

En la **Figura 3.95** se muestra el espectro de ¹³C-RMN para este producto de reordenamiento de Ferrier.

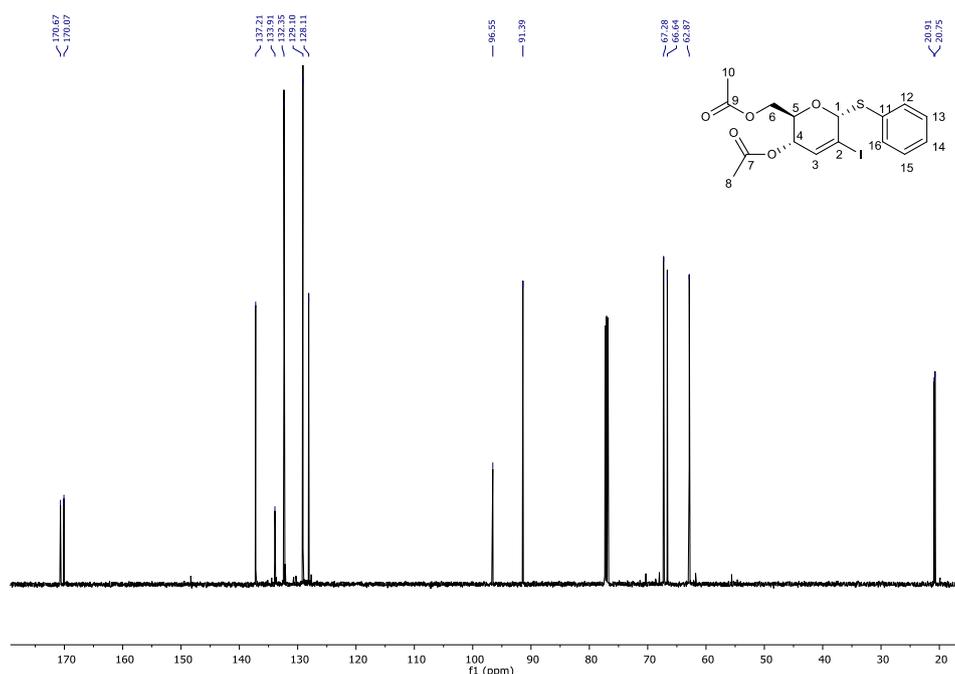


Figura 3.95. Espectro de ¹³C-RMN de 4,6-di-O-acetil-1-*S*-fenil-2,3-dideoxi-α-D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranósido.

¹⁴⁵ (a) Rodriguez, J.; Ganne, G.; Blanchard, B.; Saucier, C.; Giguere, D.; Shiao, T. C.; Varrot, A.; Imberty, A.; Roy, R. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6906. (b) Elgemeic, G. H.; Farag, A. B.; Amin, K. M.; El-Badry O. M.; Hassa, G. S. *Med. Chem.* **2014**, *4*, 814. (c) Aouad, M. R. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2016**, *35*, 1.

En principio, se observan las señales en $\delta=62,8$ ppm; 66,6 ppm y 67,3 ppm, las cuales se asignan a C^6 , C^5 y C^4 , respectivamente. En campos un poco más bajo, se hallan dos picos: uno en 91,3 ppm, que se atribuye a la señal del carbono anomérico C^1 , y otro en 96,5 ppm, que se asocia al carbono halovinílico C^2 . Luego, se encuentra un grupo de cinco señales entre 125,0 y 140,0 ppm. Aquí se observa un primer pico en $\delta=128,1$ ppm que se corresponde con C^{14} , seguido de una señal a 129,1 ppm que se asigna a los carbonos C^{13} y C^{15} , una señal a 132,3 ppm que se asigna a C^{12} y C^{16} y una señal de baja intensidad en 133,9 ppm que se asigna a C^{11} . Por último, se encuentra el pico en 137,2 ppm que se asigna al carbono vinílico C^3 . A ambos extremos del espectro se hallan las señales asociadas a los carbonos de los grupos protectores. Estos valores de δ para C^1 ; C^2 y C^3 , junto con la presencia de dos señales para cada tipo de carbono presente en los grupos protectores, implica que la sustancia analizada se trata de un producto de reordenamiento de Ferrier, generado por ataque nucleofílico al carbono anomérico.

En la **Figura 3.96** se muestra el espectro de ^1H -RMN para esta misma sustancia.

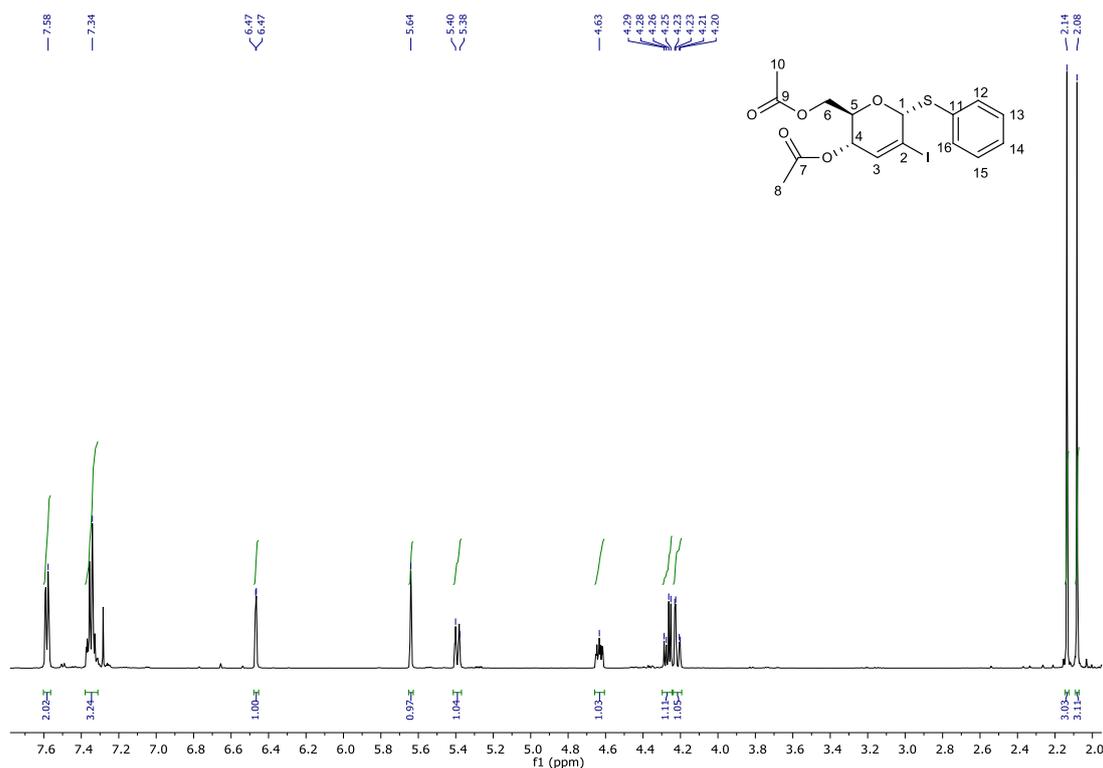


Figura 3.96. Espectro de ^1H -RMN de 4,6-di-O-acetil-1-S-fenil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-ydo-piranosido.

En este espectro se hallan dos singuletes en $\delta=2,08$ y 2,14 ppm, ambos con integración 3H que se asignan a los hidrógenos metílicos de los grupos protectores. Luego se observa un doblete (dd) en 4,22 ppm, con $J=2,6, 12,2$ Hz e integración 1H, seguido de otro doblete (dd) en 4,27 ppm con $J=5,8, 12,2$ Hz e integración 1H; estas señales se asociación a los hidrógenos $H^{6a,b}$.

Posteriormente, se hallan las señales de los hidrógenos del anillo piranósico. Para su análisis, en la **Figura 3.97** se muestran distintas ampliaciones del espectro en la zona entre 4,50 y 6,50 ppm.

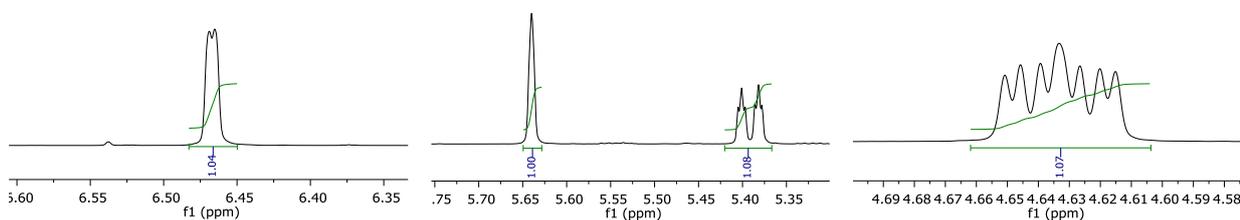


Figura 3.97. Ampliaciones del espectro de ^1H -RMN para el derivado de TOAcIGlu con tiofenol. Derecha: ampliación entre 4,58 y 4,69 ppm. Centro: ampliación entre 5,35 y 5,70 ppm. Izquierda: ampliación entre 6,35 y 6,55 ppm.

Recorriendo desde campos altos a campos bajos, primero se halla un doble doblete con $J=2,6, 5,7, 9,6$ Hz que integra para 1 hidrógeno. Esta señal se asigna al H^5 . Luego, se observa un doble triplete en 5,39 ppm con $J=2,1, 9,6$ Hz e integración 1H, que se corresponde con H^4 , seguido de un singulete en 5,62 ppm que se asigna al hidrógeno anomérico H^1 . Por último, se observa un doblete en 6,47 ppm con $J=2,1$ Hz e integración 1H que se asocia al hidrógeno vinílico H^3 .

Para finalizar, en la zona de 7,30 a 7,60 ppm se observan dos multipletes con una integración total de 5H, que se corresponde con las señales de los hidrógenos aromáticos H^{12-16} .

Al tener en cuenta los valores de constante de acoplamiento obtenidos, se observa que el valor de $^3J_{4,5}$ es de 9,6 Hz, lo que corresponde, al igual que los casos anteriores, a una conformación mayoritaria $^0\text{H}_5$ en solución. A su vez, no se observa efecto NOE entre H^1 y H^5 , lo cual evidencia la configuración anomérica α para este producto (**Figura 3.98**).

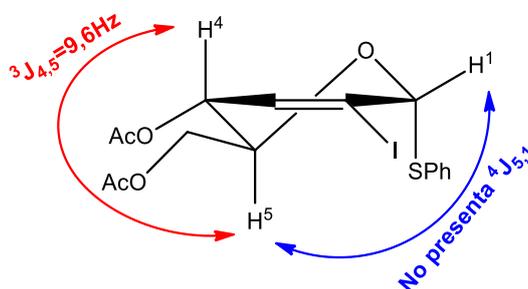


Figura 3.98. Conformación propuesta y relación de constantes de acoplamiento.

La asignación de las señales en los espectros a cada uno de los carbonos e hidrógenos de la molécula se pudo llevar a cabo con el uso de un espectro bidimensional de correlación gHSQC, el cual se muestra en la **Figura 3.99**.

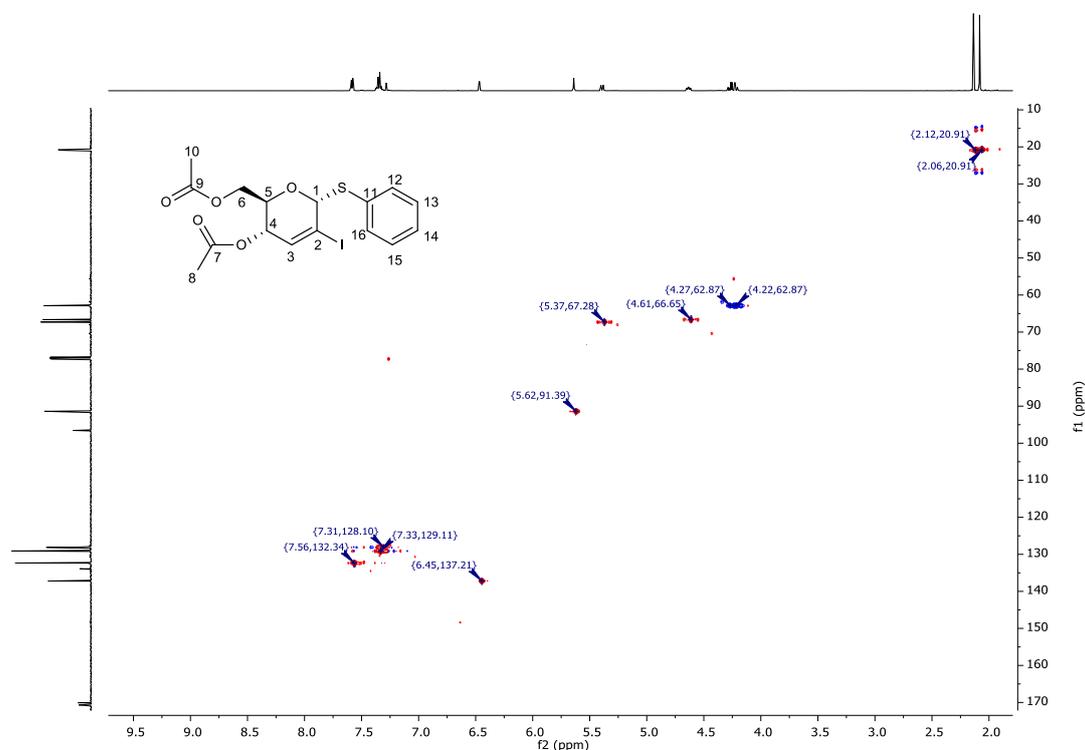


Figura 3.99. Espectro de correlación gHSQC de 4,6-di-O-acetil-1-S-fenil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranosido

3.7.4.3.2 Producto de reordenamiento de Ferrier de TOAcIGal con tiofenol.

Como se mencionó en la **Sección Experimental** (página 102), al llevar a cabo la reacción de reordenamiento de Ferrier con tiofenol sobre TOAcIGal, se obtiene una mezcla de productos por ataque del nucleófilo tanto en la posición anomérica del azúcar, como en la posición 3 del anillo piranósico. A continuación, se muestra un apilamiento de los espectros de ¹³C-RMN del producto de reordenamiento de Ferrier descrito anteriormente y la mezcla obtenida con TOAcIGal como sustrato (**Figura 3.100**).

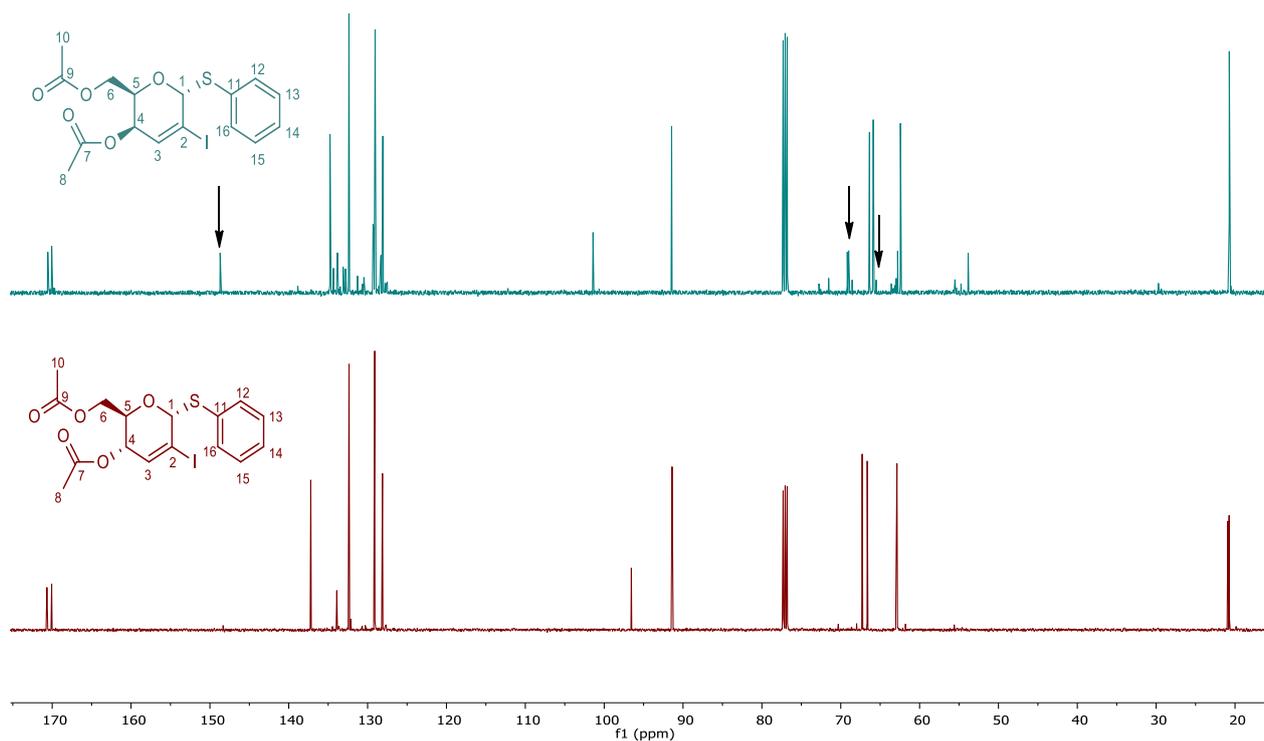


Figura 3.100. Espectros apilados de ¹³C-RMN para los productos de reordenamiento de Ferrier con TOAcIGal (superior) y TOAcIGlu (inferior).

Al observar estos espectros apilados, se halla bastante concordancia entre ambas estructuras; sin embargo, los picos señalados con flechas en el espectro del derivado de TOAcIGal no están presentes en el producto obtenido con TOAcIGlu como sustrato. Estas señales poseen valores de corrimiento químico de 65,5, 69,0 y 148,7 ppm y se corresponden con los valores de δ para el carbono halovinílico, el carbono en posición 3 sustituido y el carbono anomérico insaturado, respectivamente. A su vez, se observa la duplicación y corrimiento de señales de carbonos en el espectro del producto con TOAcIGal, lo que implica la presencia de más de una sustancia.

En la **Figura 3.101** se muestran los espectros apilados de ¹H-RMN para los productos de reordenamiento de Ferrier con tiofenol para ambos sustratos.

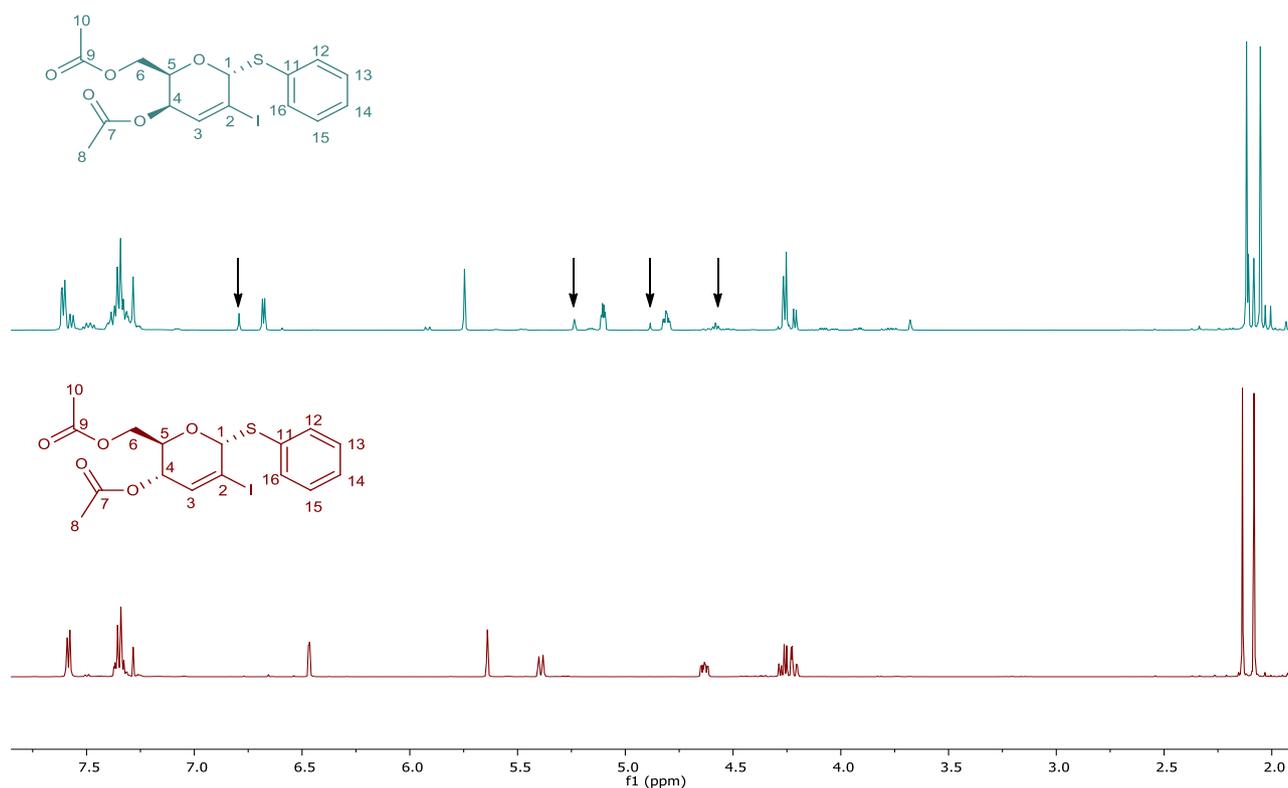


Figura 3.101. Espectros apilados de ^1H -RMN para los productos de reordenamiento de Ferrier con TOAcGal (superior) y TOAcGlu (inferior).

En la figura se comparan los espectros de ^1H -RMN para ambos derivados. En el espectro del producto obtenido con TOAcGal como sustrato se señalan una serie de picos en distintos valores de δ : 4,58, 4,88, 5,24 y 6,79 ppm. Estas señales no solo indican la presencia de una segunda sustancia en la mezcla, en una concentración menor, sino que también se corresponden con los valores de δ para un producto de reordenamiento de Ferrier que se genera por ataque al carbono 3 del anillo piranósico. Las señales en 4,58 y 6,79 ppm nos dan información clara sobre la estructura de este segundo componente: la primera, indica la presencia de un sustituyente en el carbono 3 y, la segunda, implica que el carbono anomérico se encuentra insaturado.

Esta hipótesis sobre la generación de dos productos al hacer reaccionar tiofenol con TOAcGal para dar un producto de reordenamiento de Ferrier, se verifica al observar el espectro de correlación bidimensional gHSQC para esta mezcla (**Figura 3.102**).

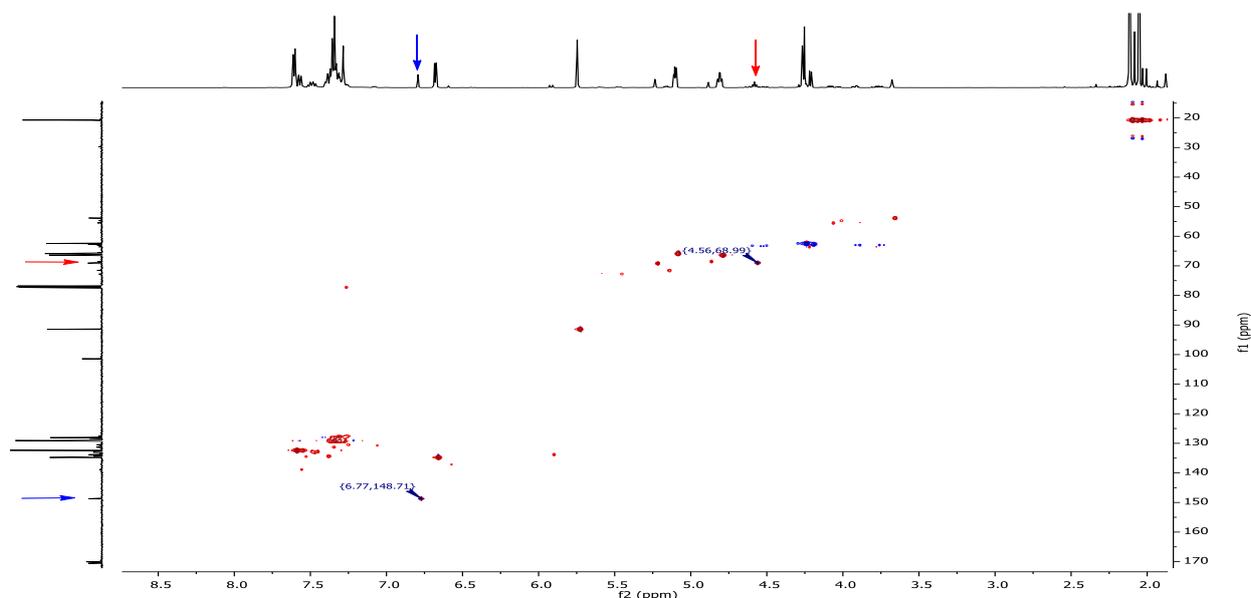


Figura 3.102. Espectro de correlación gHSQC de la mezcla de productos derivados de TOAcIGal con tiofenol.

Con estos datos, se puede deducir que al llevar a cabo esta reacción sobre TOAcIGal y tiofenol como nucleófilo, se obtiene una mezcla de productos, dada por los dos posibles compuestos a generarse.

La regioselectividad del ataque del nucleófilo se puede explicar a través del principio HSAB (Hard/Soft-Acid/Base) propuesto por Zamojski⁴⁹. Este principio sostiene que aquellos sitios reactivos que funcionen como ácidos de Lewis duros, serán atacados por bases duras, mientras que aquellos sitios que funcionen como ácido blando, serán atacados por bases blandas. Los ácidos y bases de Lewis duros tienden a ser poco polarizables y altamente electronegativos, mientras que los blandos presentan una tendencia contraria.

El ion oxocarbonio intermediario presenta un sitio ácido de gran dureza en la posición anomérica ya que posee una estructura carbocatiónica, mientras que la posición vínica en C³ funciona como un ácido blando. A partir de aquí, se deduce que el tiofenol presenta una basicidad límite, por lo que puede atacar cualquiera de los dos sitios de la molécula. Por otro lado, el bencilmercaptano y el hexadecanotiol se comportan como bases más duras, generando productos por ataque a la posición anomérica. Tanto los nucleófilos de oxígeno como los de nitrógeno también funcionan como bases duras¹⁴⁶, lo que es consistente con los productos obtenidos a partir de estos reactivos.

¹⁴⁶ Parr, R. G.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7512.

3.7.4.3.3 Productos de Reordenamiento de Ferrier de TOAcIGlu y TOAcIGal con 2-mercaptobenzotiazol

Los productos de reordenamiento de Ferrier obtenidos para ambos sustratos al utilizar 2-mercaptobenzotiazol como nucleófilo, se caracterizan por generarse a través del ataque a la posición 3 del anillo piranósico.

Para realizar el estudio estructural, se ejemplificará con el producto de reacción al utilizar TOAcIGlu como sustrato. En la **Figura 3.103** se muestra el espectro de ^{13}C -RMN para este compuesto.

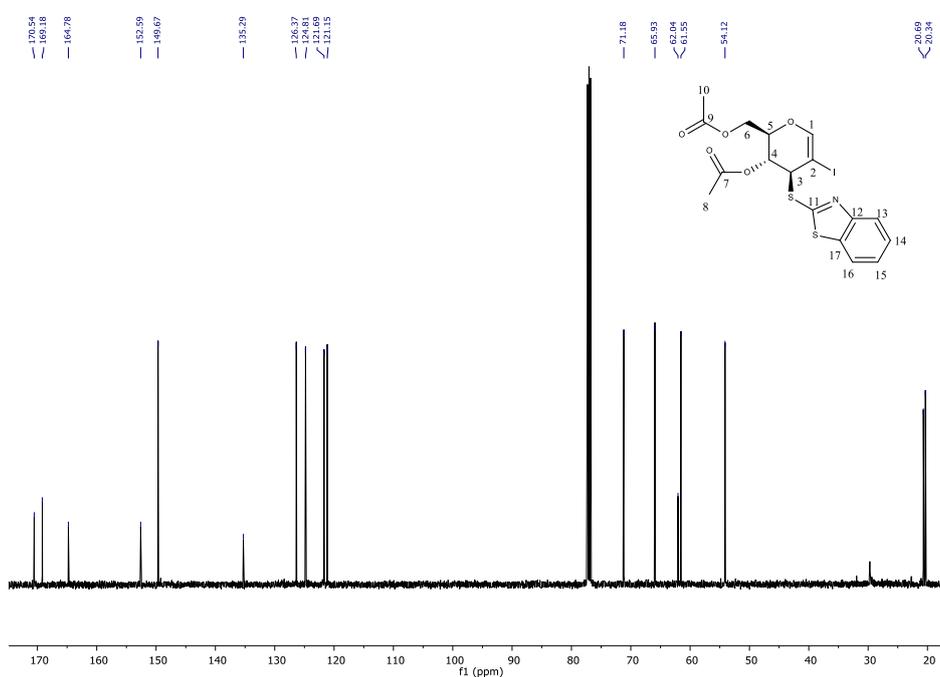


Figura 3.103. Espectro de ^{13}C -RMN de 4,6-di-O-acetil-3-S-(benzotiazol-2-il)-2-yodoglucal.

En este espectro se observa un grupo de cinco señales entre 50 ppm y 75 ppm. Estas señales se corresponden con los carbonos del anillo piranósico a excepción de la señal de carbono anomérico, la cual se halla en 152,6 ppm. Cabe destacar el pico pequeño en 62,0 ppm, el cual se asigna al carbono halovinílico C². Las señales en 54,1, 61,5, 65,9 y 71,2 ppm se asignan a C³, C⁶, C⁴ y C⁵, respectivamente. Luego, a campos bajos, se encuentra una serie de siete señales entre 120 y 165 ppm, exceptuando la señal de carbono anomérico en 152,6 ppm. Estos picos se corresponden con los carbonos aromáticos del esqueleto del benzotiazol. Las primeras cuatro señales en 121,1, 121,7, 124,8 y 126,4 ppm se asignan a los carbonos C¹⁷, C¹³, C¹⁵, C¹⁴, respectivamente. Luego, se encuentran tres picos de menor intensidad en 135,3, 125,6 y 164,8 ppm que corresponden a los carbonos carentes de hidrógenos de

los ciclos aromáticos condensados. Finalmente, a ambos extremos del espectro se observan las señales asociadas a los carbonos de los grupos protectores.

A partir de esta información, se puede deducir que el producto de reordenamiento de Ferrier con 2-mercaptobenzotiazol no ocurre por ataque al carbono anomérico. Al comparar este espectro con el resto de los productos ya descritos en la presente tesis, se observa que no se presentan picos en la zona de 90-100 ppm, donde aparecen las señales de C¹ y C² cuando se trata de productos con sustitución en el carbono anomérico.

En la **Figura 3.104** se muestra el espectro de ¹H-RMN para esta misma sustancia

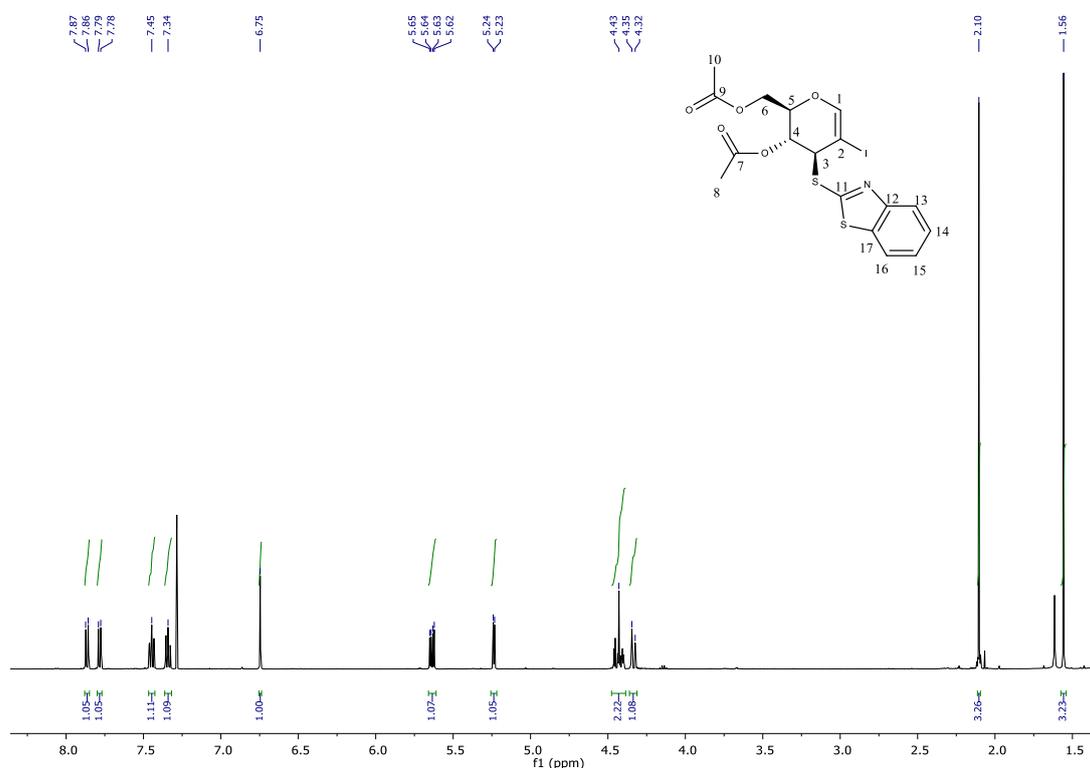


Figura 3.104. Espectro de ¹H-RMN de 4,6-di-O-acetil-3-S-(benzotiazol-2-il)-2-yodoglucal.

Las primeras señales que se observan en este espectro son dos singletes en $\delta=1,56$ ppm; 2,10 ppm. Estos picos poseen una integración de 3H y se corresponden con los hidrógenos metílicos de los grupos protectores. Luego, se halla una serie de señales entre 4,30 y 4,50 ppm; la primera de ellas se trata de un doblete con $J=1,3, 12,2$ Hz e integración 1H, que se asocia a H^{6a}. La segunda serie de señales se trata de un multiplete con integración 2H que se asignan a H⁵ y H^{6b}. Luego, se hallan dos señales entre 5,10 y 5,70 ppm. Para su análisis, se muestra una ampliación de esta zona del espectro en la **Figura 3.105**.

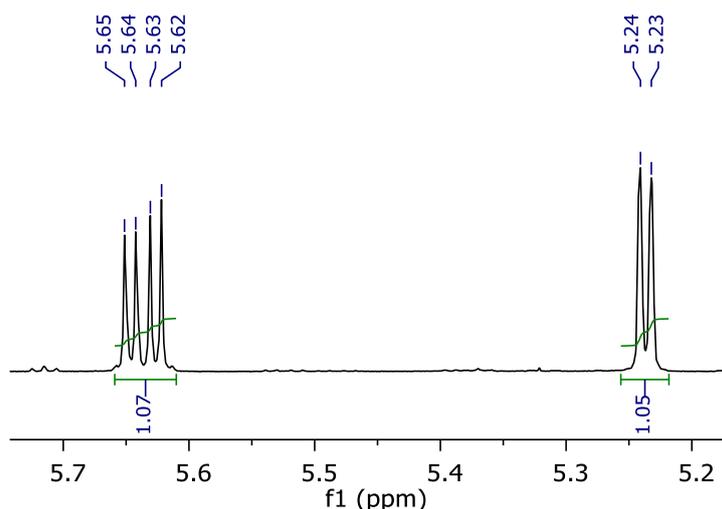


Figura 3.105. Ampliación del espectro de ^1H -RMN en la zona de 5,20 - 5,70 ppm.

Se observa que la primera señal se trata de un doblete en $\delta=5,23$ ppm, con $J=4,4$ Hz e integración 1H, la cual se asigna a H^3 . La segunda señal se trata de un doble doblete con $J=4,4, 10,3$ Hz que se asigna a H^4 .

A campos más bajos, se observa un singulete en 6,75 ppm que integra para 1H y esta señal se asigna al hidrogeno anomérico H^1 . Posteriormente, se hallan 4 grupos de señales entre 7,30 y 7,90 ppm, las cuales se corresponden con los hidrógenos aromáticos H^{13} a 16 del grupo benzotiazol.

Es interesante saber la configuración del carbono 3, dado que permite conocer no sólo la posición en el espacio del nuevo sustituyente, sino también como se da el ataque sobre el ion oxocarbonio intermediario. Para establecer la configuración de este carbono, es necesario conocer el valor de $^3J_{3,4}$. Para este compuesto, el valor de $^3J_{3,4}$ es de 4,4 Hz, el cual es comparable con resultados obtenidos previamente sobre productos de reordenamiento de Ferrier sobre C3 de glicales 2-sustituídos¹⁴⁷ (Figura 3.106).

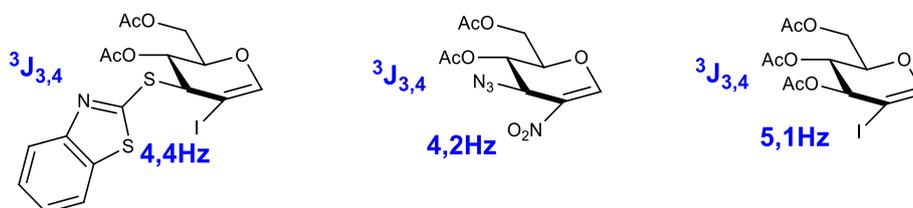


Figura 3.106. Valores de $^3J_{3,4}$ para distintos glicales 2,3-disustituídos.

¹⁴⁷ Dharuman, S.; Gupta, P.; Kancharla, P. K.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8442.

Teniendo en cuenta esto, se deduce que el ataque al carbono 3 se da por la cara superior del anillo piranósico, generando un derivado de 2-yodo-D-glucal, 3-S-sustituído.

La formación de este producto se puede explicar, al igual que el derivado de TOAcIGal con tiofenol, a través del principio de Zamojski. Considerando la estructura del 2-mercaptobenzotiazol, es notoria su estabilidad como base, en comparación con el resto de los tioles utilizados en el presente trabajo. Al ser una base más estable, es más blanda y atacará a la posición ácida de menor dureza de la molécula. En el ion oxocarbonio intermediario, la posición con menor dureza es la posición 3.

Para conocer la estructura del derivado de TOAcIGal con 2-mercaptobenzotiazol, se muestra un apilamiento de los espectros de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de este compuesto y el descrito anteriormente. (Figura 3.107).

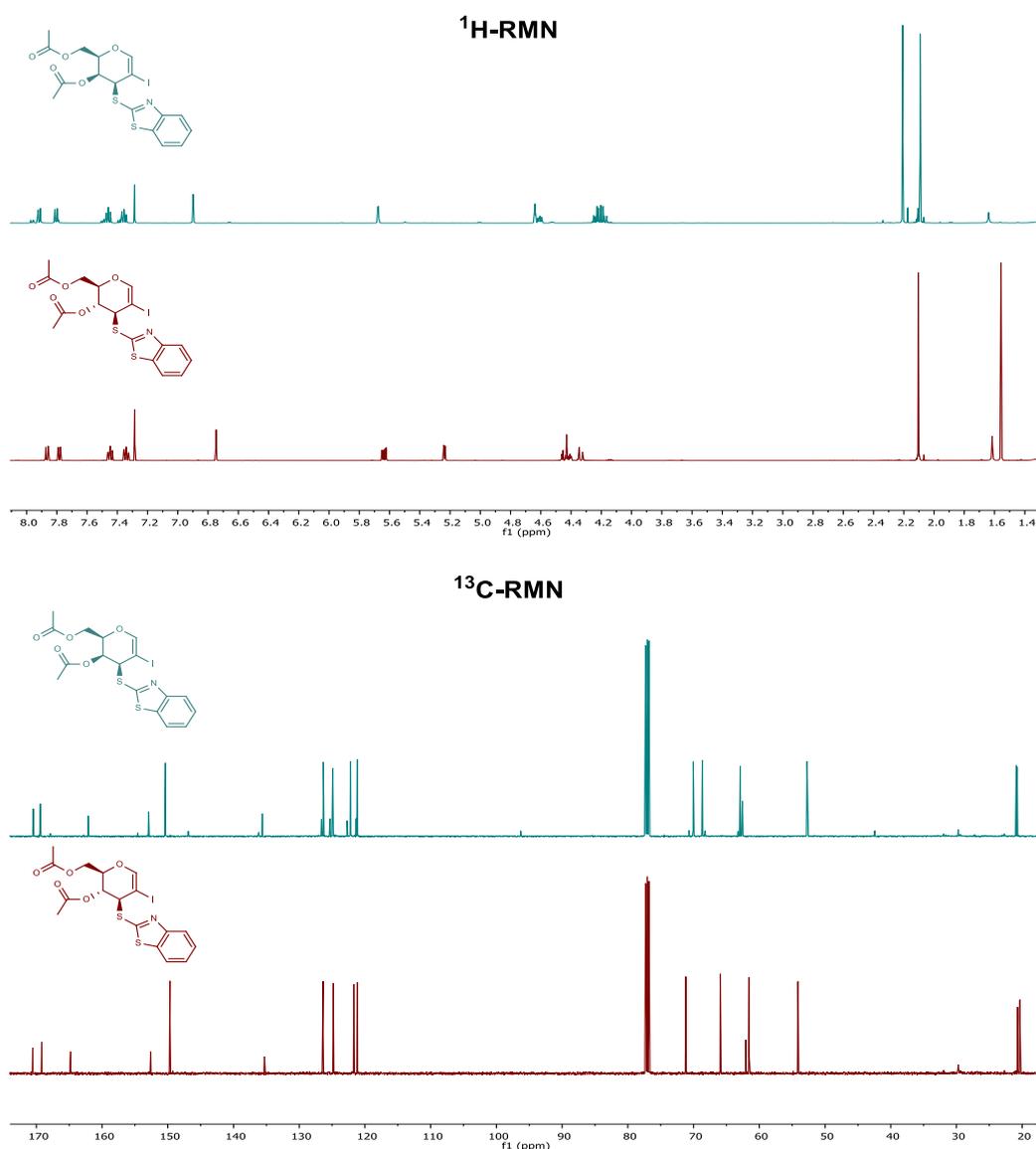


Figura 3.107. Espectros apilados de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN de los productos de reordenamiento de Ferrier de TOAcIGlu y TOAcIGal con 2-mercaptobenzotiazol como nucleófilo.

Es clara la gran similitud entre los espectros de estos productos, tanto para el caso de ^1H -RMN como para ^{13}C -RMN. Teniendo en cuenta esto, se deduce que ambos compuestos reaccionan de la misma manera: a través del ataque del nucleófilo a la posición 3 del ion oxocarbonio intermediario.

Para el derivado de galactosa, se halla que el valor de $^3J_{3,4}$ es 1,1 Hz. Esta constante de acoplamiento es consistente con un ataque por la cara superior del anillo piranósico del TOAcIGal, al igual que ocurre con TOAcIGlu¹⁴¹ (**Figura 3.108**).

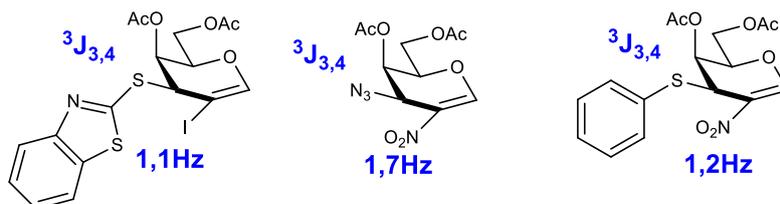


Figura 3.108. Valores de $^3J_{3,4}$ para distintos glicales 2,3-disustituídos.

Desafortunadamente, no es posible determinar la conformación más estable para estos compuestos debido a que los datos de constantes de acoplamiento no son suficientes para esclarecerla.

3.7.5 Mecanismo de reacción propuesto

Para explicar la formación de los distintos productos para la reacción de reordenamiento de Ferrier, se procede a plantear un mecanismo posible, teniendo en cuenta aquel propuesto para la reacción de reordenamiento de Ferrier al utilizar trifluoruro de boro como catalizador (**Capítulo 1.3.3.1.1**, página 22-27).

Al encontrarse un glicol acetilado con el trifluoruro de boro, ocurre el ataque por parte del oxígeno carbonílico al orbital p libre del átomo de boro. Esta unión, desencadena un desplazamiento alílico 1,2 a 2,3, despidiendo un grupo acetato y generando un carbocatión que se estabiliza por resonancia con un par electrónico libre del átomo de oxígeno piranósico. Este ion oxocarbonio estabilizado es atacado por el nucleófilo. Aquí, es donde se pone en juego la selectividad de la reacción, dado que el nucleófilo puede atacar tanto la posición 1 como 3 del intermediario y hacerlo por la cara superior o inferior del anillo piranósico. En base a la información recolectada, se deduce que los nucleófilos que atacan a la posición anomérica del sustrato lo hacen a través de la cara

inferior, mientras que aquellos que atacan la posición 3, lo hacen por la cara superior del anillo piranósico.

En la **Figura 3.109** se muestra un esquema del mecanismo planteado, utilizando al TOAcIGlu como ejemplo.

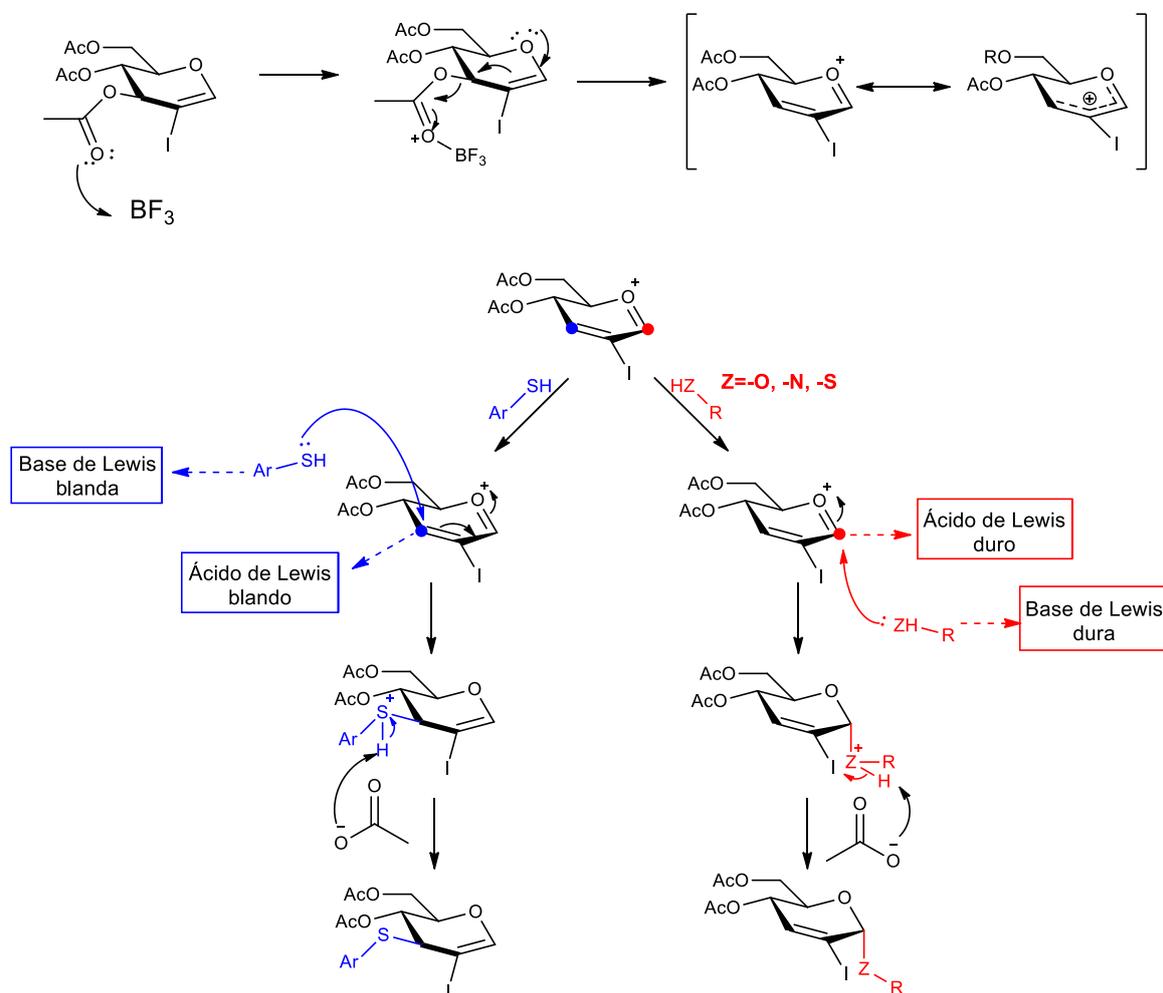


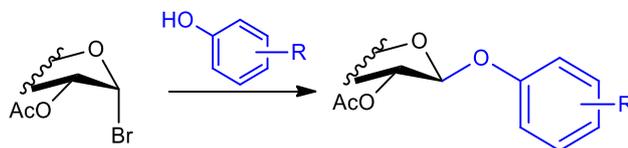
Figura 3.109. Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de reordenamiento de Ferrier con 2-yodoglicales acetilados.

Así, a partir de las investigaciones realizadas en el presente trabajo de tesis, fue posible obtener nuevos *O*-, *N*- y *S*- glicósidos con potencial actividad biológica, a través de distintas metodologías de síntesis.

4 . Conclusiones

A continuación, se presentan las principales conclusiones de este trabajo de investigación.

i. Síntesis de 1-O-β-D-arilglucósidos



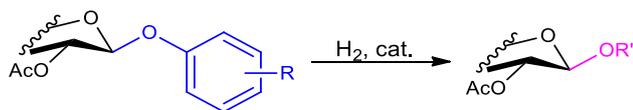
En el presente trabajo, se logró la síntesis efectiva de 6 arilglucósidos. Se probaron dos métodos de síntesis pudiendo observar sus diferencias en cuanto a su rendimiento sintético y se realizaron modificaciones para optimizar la reacción de obtención. El análisis estructural por RMN permitió conocer la conformación de estas moléculas y, aquellas ya reportadas, coinciden con lo descrito en la bibliografía. De este compendio de sustancias, no se han hallado registro en bibliografía de: 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(2-amino-4-nitrofenil)-β-D-glucopiranosas, 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-nitrofenil)-β-D-galactopiranosas y 2,3,4,6-tetra-*O*-acetil-1-*O*-(4-formilfenil)-β-D-galactopiranosas. Estas nuevas sustancias obtenidas son de gran importancia debido a que funcionan como precursores de compuestos con actividad biológica conocida, así como también pueden poseer propiedades bioquímicas de interés.

ii. Obtención de catalizadores mono y bimetálicos

En el presente trabajo, fue posible diseñar y obtener un catalizador monometálico de Ni soportado en carbono 10% p/p, y un catalizador bimetálico PdFe($n_{\text{Fe}}/n_{\text{Pd}}=0,5$) soportado en carbono, a partir de un catalizador comercial Pd/C 10% p/p. Estos sistemas pudieron caracterizarse a través del análisis de ensayos de TPR. Lamentablemente, debido al aislamiento social preventivo y obligatorio (ASPO) por la pandemia producida por la Covid-19 no fue posible realizar el resto de las caracterizaciones previstas para los catalizadores en el marco de este trabajo.

Los sistemas bimetálicos PdFe fueron, además de activos, selectivos al producto buscado. Estos resultados son muy interesantes ya que permiten proyectar futuras investigaciones empleando estos catalizadores en otras familias de compuesto o diseñando otros sistemas bimetálicos similares para las reacciones de hidrogenación estudiadas en este trabajo de tesis.

iii. Hidrogenación de 1-O-β-D-arilglucósidos por catálisis heterogénea



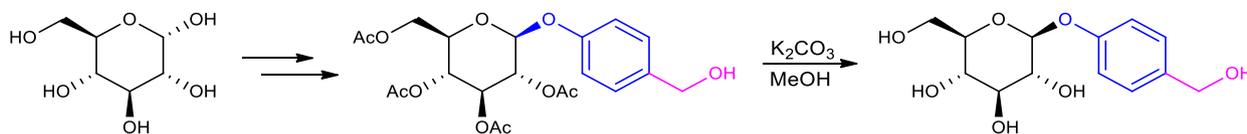
Se logró la hidrogenación de los distintos 1-O-β-D-arilglucósidos sintetizados, utilizando los catalizadores soportados preparados y un catalizador comercial Pd/C. Se observó la generación de productos de hidrogenación para los derivados de glucosa con 2-nitrofenol y 2-amino-4-nitrofenol, hidrólisis para el derivado con 4-nitrofenol e hidrogenólisis para el derivado de 4-hidroxibenzaldehído, a través del uso de un catalizador comercial de Pd/C 10%p/p. Al utilizar Ni/C 10%p/p se obtuvieron productos de hidrogenación para los derivados de glucosa con 2-nitrofenol y 4-nitrofenol, mientras que el resto de los fenilglucósidos no se vieron afectados por la reacción. Estos hechos son consistentes con la menor actividad del Ni como metal hidrogenante. Finalmente, al modificar el catalizador comercial de Pd/C 10%p/p con hierro, generando un catalizador bimetalico PdFe/C 10%p/p ($n_{Fe}/n_{Pd}=0,5$) se observaron los productos de hidrogenación para los 4 derivados de glucosa. Este sistema, dio resultados similares para 1-O-β-D-arilgalactopiranosidos. Los resultados obtenidos con el catalizador bimetalico son muy interesantes desde un punto de vista catalítico, ya que pone en manifiesto la influencia de un modificador sobre el metal activo. El agregado de un metal más electropositivo (Fe) sobre el metal activo para la hidrogenación (Pd) produce modificaciones geométricas y electrónicas en el sitio activo que conducen a aumentar la selectividad a los productos buscados. Hasta nuestro conocimiento, no se ha reportado el uso de este catalizador en las reacciones estudiadas en este trabajo.

Los productos de estas reacciones pudieron ser identificados a través de espectroscopía RMN, observando que, en todos ellos, no hay pérdida de los grupos acetilos, al igual que no ocurre inversión de la configuración anomérica a excepción del producto de hidrólisis del 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-nitrofenil)-β-D-glucopiranosido. De todas estas sustancias descriptas, se consideran nuevos derivados de hidratos de carbono a: 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(2,4-diaminofenil)-β-D-glucopiranosido, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-aminofenil)-β-D-glucopiranosido, 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-aminofenil)-β-D-galactopiranosido y 2,3,4,6-tetra-O-acetil-1-O-(4-hidroximetilfenil)-β-D-galactopiranosido, dado que no se hallan registro de estos productos en la bibliografía.

Estas sustancias son de interés ya que permiten la generación derivados de hidratos de carbono que forman parte del ámbito de la química fina. A su vez, se sabe, a través del registro bibliográfico,

que estas sustancias presentan distinto tipo de actividad biológica y forman parte de los metabolitos secundarios en plantas.

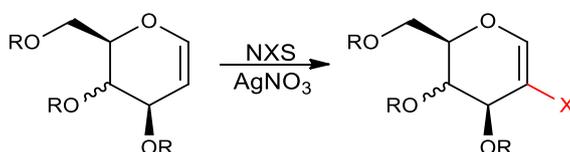
iv. Síntesis de gastrodina



En el presente trabajo, se logró la síntesis total de gastrodina, partiendo de glucosa y combinando las técnicas anteriormente descritas, seguido por un paso simple de desprotección, con un buen rendimiento global. El análisis estructural de este compuesto se llevó a cabo a través de espectroscopía de RMN, correspondiéndose con los descritos en bibliografía. Esta síntesis habilita al uso del catalizador de PdFe/C como una alternativa para la obtención de esta sustancia. Hasta el momento no ha sido reportada la utilización de este catalizador para la preparación de este compuesto.

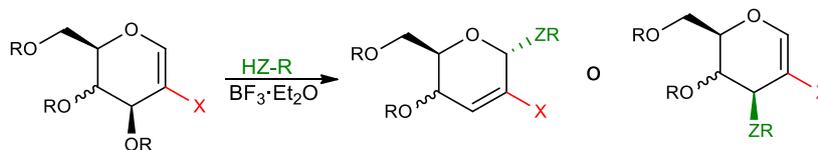
A partir de la síntesis de arilglucósidos, hidrogenación y obtención de gastrodina, se logró la publicación de un artículo científico, titulado "Synthesis of Potential Bioactive Carbohydrate Derivates by Chemoselective Hydrogenation with PdFe Catalyst" (*ChemistrySelect*, 2019, 4, 14228).

v. Síntesis de 2-haloglicales



Fue posible sintetizar 2-haloglicales, a través de la modificación de una técnica ya descrita en bibliografía, logrando así optimizar el sistema de reacción empleado. Se pudieron obtener 2-haloglicales derivados de D-glucal y D-galactal, protegidos con grupos acetilos y bencilos. Estos productos pudieron ser identificados a través del uso de espectroscopía de RMN.

vi. Reacción de reordenamiento de Ferrier sobre 2-yodoglucos acetilados



Se logró realizar y optimizar la reacción de reordenamiento de Ferrier sobre 2-haloglucos acetilados. En primer lugar, se realizó un estudio comparativo entre distintos promotores de la reacción y solventes, observando que el trifluoruro de boro eterato y diclorometano son los mejores candidatos para llevar a cabo este reordenamiento.

Habiendo optimizado la reacción, se realizaron reacciones de reordenamiento de Ferrier utilizando nucleófilos de oxígeno, azufre y nitrógeno. Se halló que la reacción con *O*- y *N*-nucleófilos ocurre a través de un ataque al carbono anomérico, generando productos con alta selectividad anomérica α . Por su parte, los nucleófilos de azufre presentan ataque en el carbono anomérico o sobre la posición 3 de la molécula, dependiendo del tipo de tiol utilizado, la acidez de este y la basicidad del sitio de ataque.

La estructura y conformación de estos compuestos fue deducida a través de espectroscopía de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN y del uso de espectros de correlación bidimensionales. Se realizó difracción de rayos X sobre cristales de los productos de reordenamiento con metansulfonamida como nucleófilo, observándose que estas sustancias poseen una conformación $^0\text{H}_5$ en estado sólido y configuración anomérica α , correlacionándose muy bien con su conformación mayoritaria en solución a través del análisis de constantes de acoplamiento en los espectros de ^1H -RMN.

Es muy importante destacar que, a través del uso de esta reacción se lograron sintetizar 22 sustancias no descritas en bibliografía hasta hoy: los 8 productos de reordenamiento de Ferrier con sulfonamidas, los productos de reordenamiento de Ferrier con *S*-nucleófilos y los productos de reordenamiento de Ferrier con *O*-nucleófilos, a excepción de los derivados de 3,4,6-tri-*O*-acetil-2-yodoglucal con colesterol y (-)-mentol.

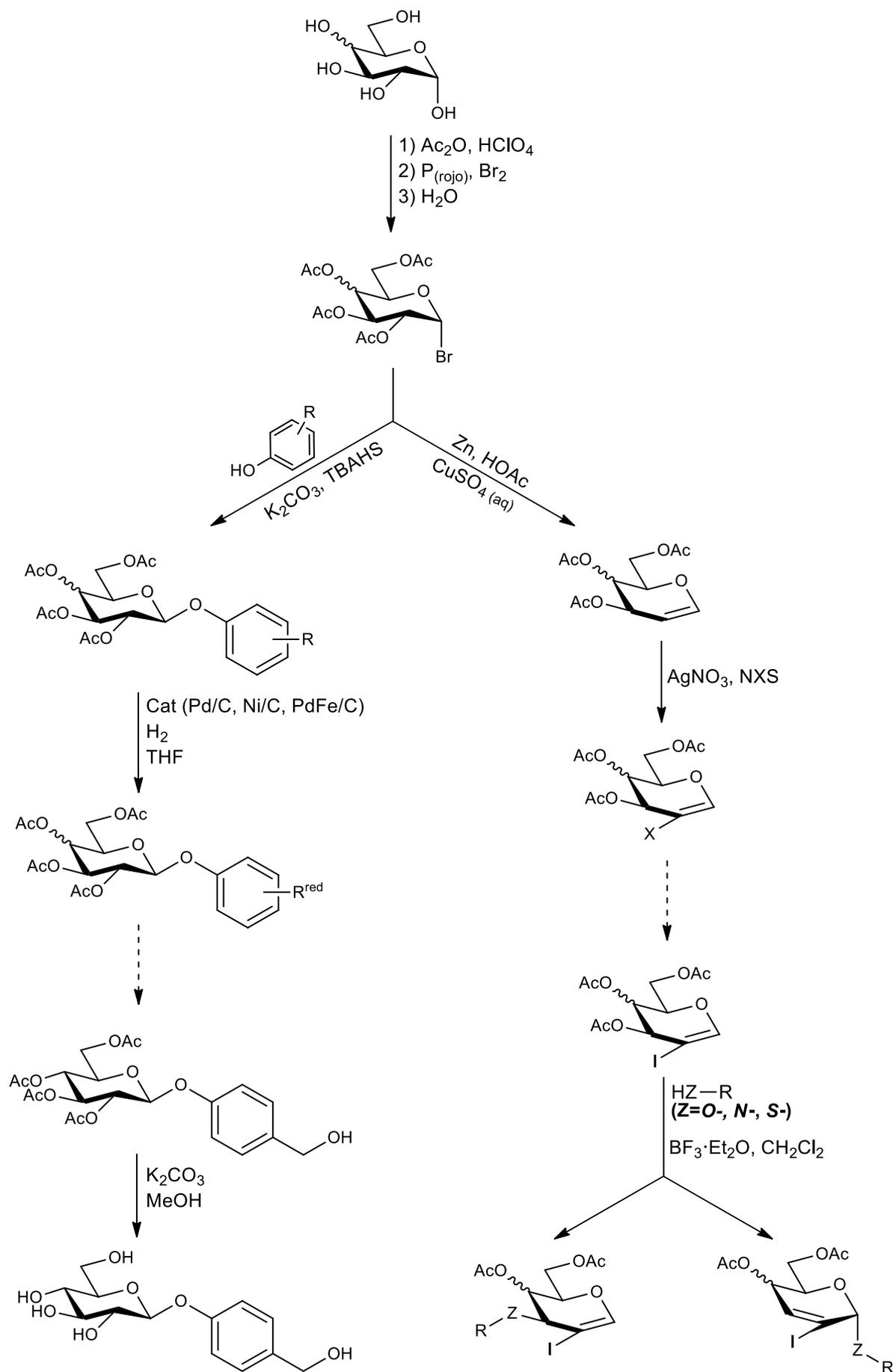
En función de estos datos, se logró publicar un trabajo científico, que se titula "Synthesis and Structure of Novel Iodinated *N*-glycosyl-sulfonamides through Aza-Ferrier Reaction of 2-substituted glycals" (*Tetrahedron Letters*, **2020**, 61, 152282). A su vez, también se logró generar un artículo, aún

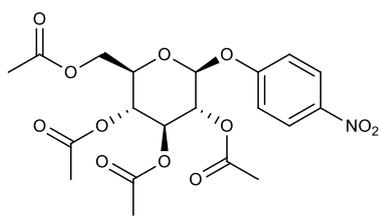
no revisado por pares, en el portal de trabajos Pre-print ChemRxiv, titulado “New Insights into the Reactivity of 2-Halo-Glycals. Synthesis of Novel Iodinated O- and S-Glycosides” (ChemRxiv, 2020).

* *En el Anexo 5.4 se muestran todas las publicaciones realizadas durante la presente instancia doctoral.*

5 . Anexos

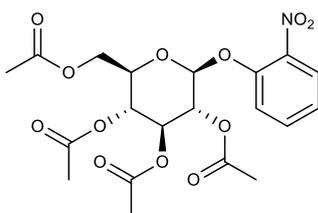
5.1 Resumen diagramático de síntesis



5.2 Lista de moléculas sintetizadas¹⁴⁸

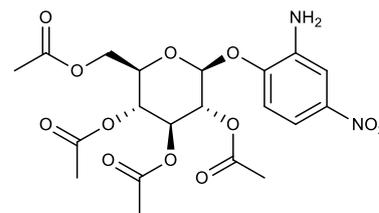
1

S.E: 61-62; R.D: 116



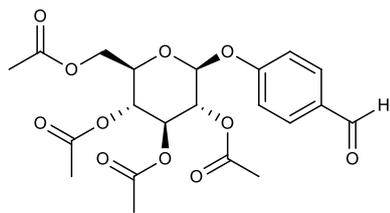
2

S.E: 61; R.D: 116



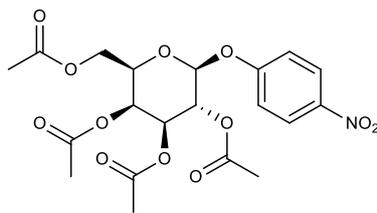
3

S.E: 62; R.D: 116



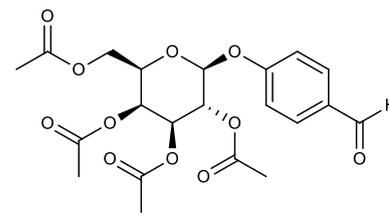
4

S.E: 63; R.D: 116



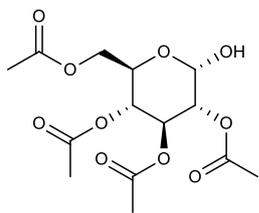
5

S.E: 63-64; R.D: 120



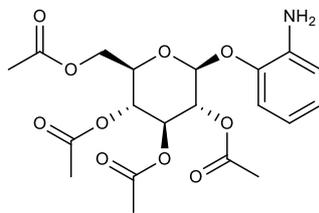
6

S.E: 64; R.D: 120



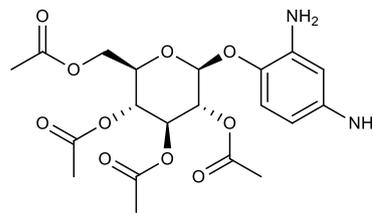
7

S.E: 69; R.D: 128



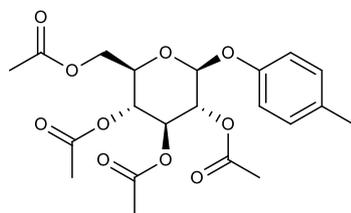
8

S.E: 68; R.D: 133



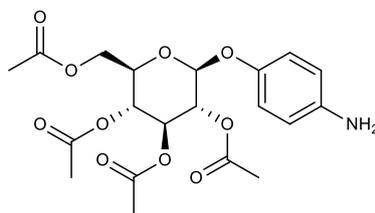
9

S.E: 69-70; R.D: 133



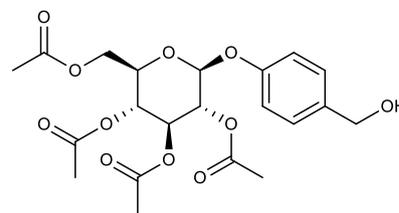
10

S.E: 70; R.D: 131



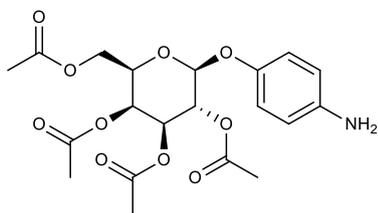
11

S.E: 71-72; R.D: 138



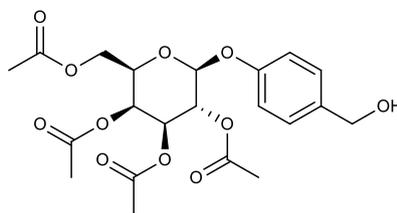
12

S.E: 73-74; R.D: 143



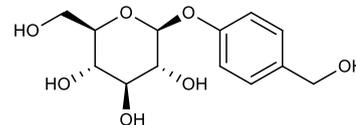
13

S.E: 74; R.D: 146



14

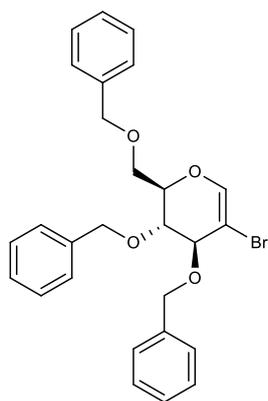
S.E: 75; R.D: 146



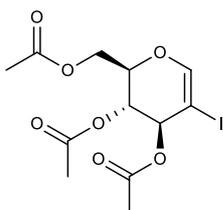
15

S.E: 76; R.D: 149

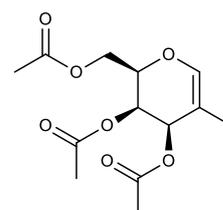
¹⁴⁸ P.E: página en Sección Experimental. R.D: página en Discusión y Resultados.



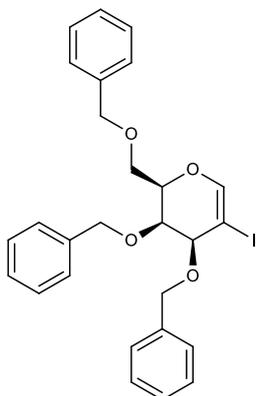
16
S.E: 79; R.D: 159



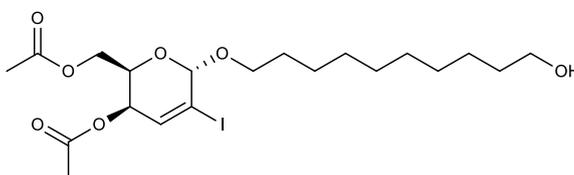
17
S.E: 78; R.D: 153



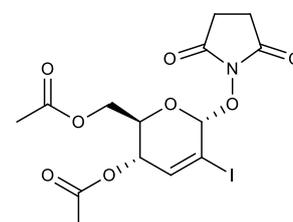
18
S.E: 78-79; R.D: 153



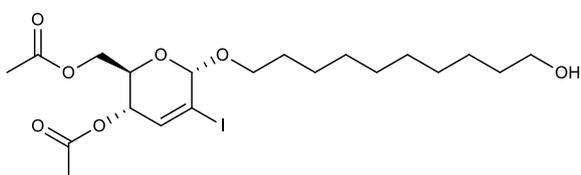
19
S.E: 80; R.D: 159



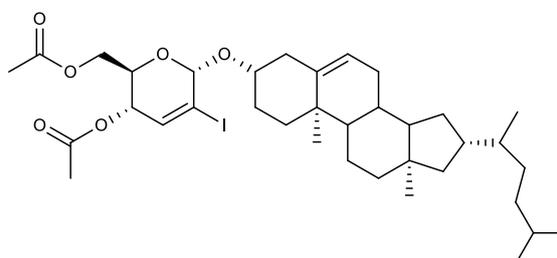
20
S.E: 82; R.D: 166



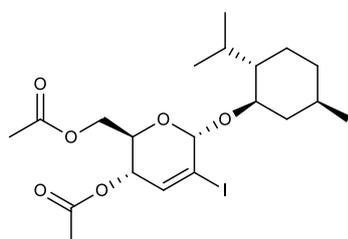
21
S.E: 83; R.D: 171



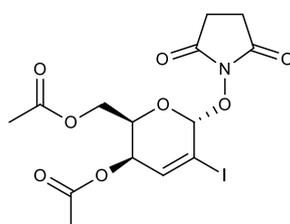
22
S.E: 84-85; R.D: 170



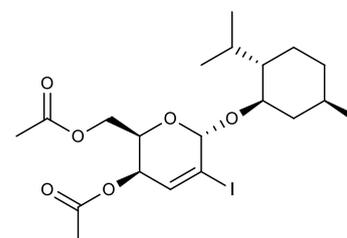
23
S.E: 84; R.D: 166



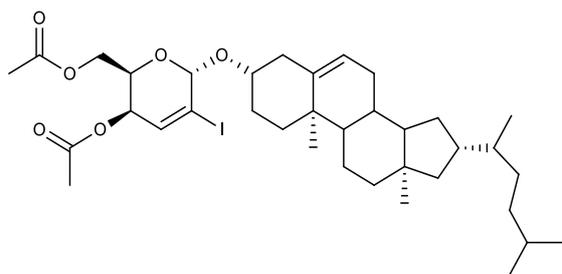
24
S.E: 82-83; R.D: 166



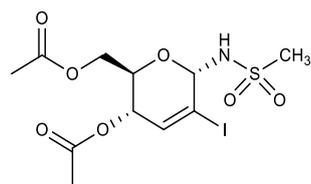
25
S.E: 86 R.D: 171



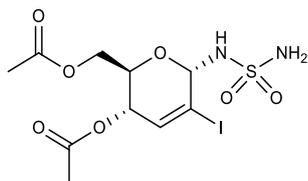
26
S.E: 85; R.D: 166



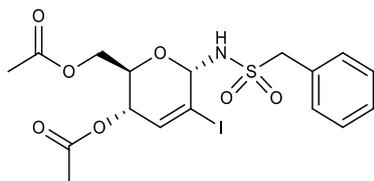
27
S.E: 86-87; R.D: 166



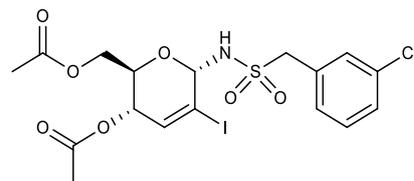
28
S.E: 88; R.D: 182



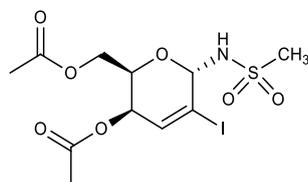
29
S.E: 88-89; R.D: 182



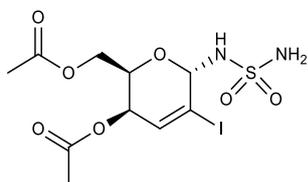
30
S.E: 89; R.D: 182



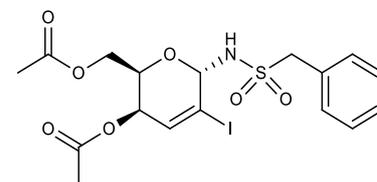
31
S.E: 89-90; R.D: 182



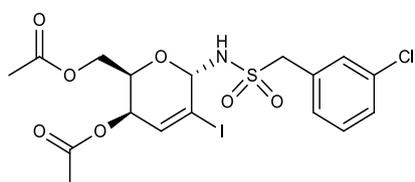
32
S.E: 90; R.D: 175



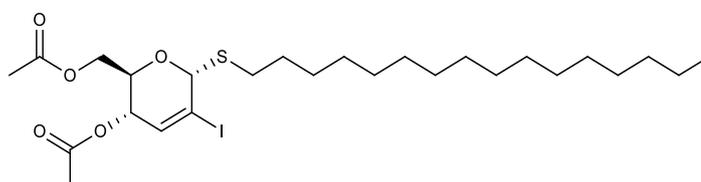
33
S.E: 91; R.D: 175



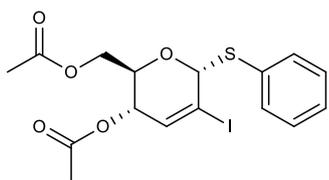
34
S.E: 91-92; R.D: 175



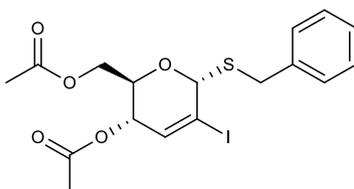
35
S.E: 92; R.D: 175



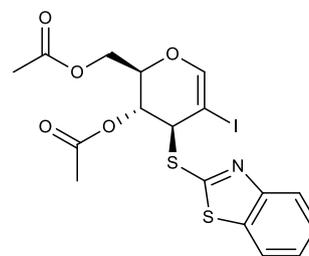
36
S.E: 95 R.D: 189



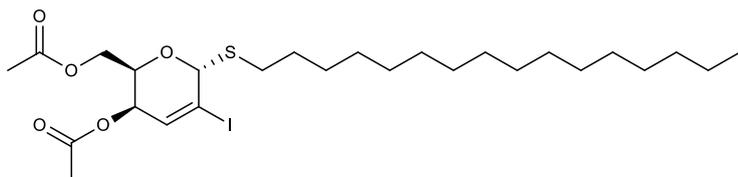
37
S.E: 95-96; R.D: 189



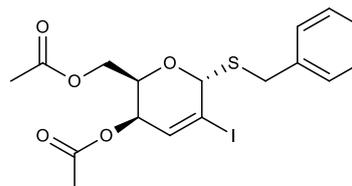
38
S.E: 93-94 R.D: 189



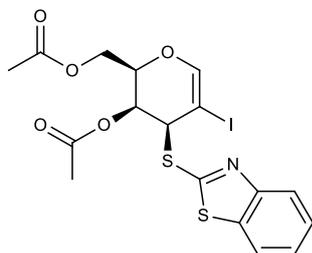
39
S.E: 94; R.D: 197



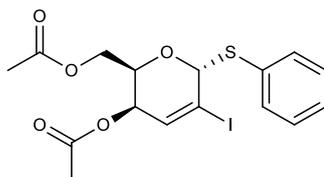
40
S.E: 97-98; R.D: 189



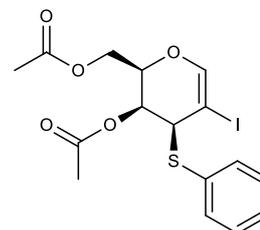
41
S.E: 96; R.D: 189



42
S.E: 97; R.D: 200



43
S.E: 98; R.D: 193



44
S.E: 98; R.D: 193

5.3 Datos de difracción de rayos X

I.

Nombre IUPAC: N-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-eritro-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-metansulfonamida

Fórmula Molecular $C_{11}H_{16}INO_7S$

Peso Molecular 433g/mol

Temperatura (K) 283-303

Grupo espacial C2

a (Å) 17,3098(14)

b (Å) 5,8870(2)

c (Å) 18,2947(16)

V (Å³) 1654,09

Z 4

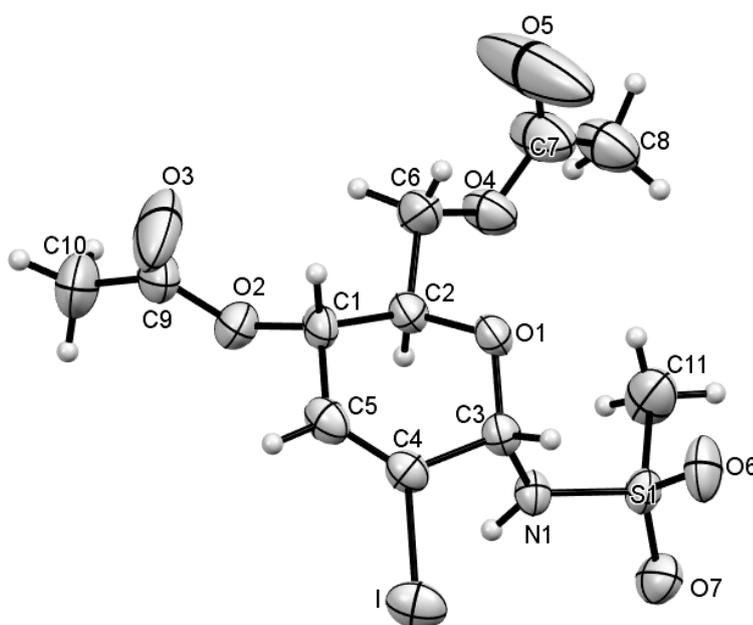
R (%) 3,8

Sv. de cristalización acetona:hexano (1:5)

Pto. de fusión (°C) 155-156

Apariencia: agujas blancas

Representación ORTEP



Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)		Ángulos de torsión (°)	
<i>Anillo piranósico</i>					
C3-C4	1,51(1)	C3-C4-C5	121,8(7)	C3-C4-C5-C1	6(1)
C4-C5	1,32(1)	C4-C5-C1	122,7(7)	C4-C5-C1-C2	13(1)
C5-C1	1,50(1)	C5-C1-C2	110,5(7)	C5-C1-C2-O1	-46,8(8)
C1-C2	1,54(1)	C1-C2-O1	108,2(6)	C1-C2-O1-C3	66,5(7)
C2-O1	1,43(1)	C2-O1-C3	114,3(5)	C2-O1-C3-C4	-46,5(7)
O1-C3	1,432(7)	O1-C3-C4	111,1(6)	O1-C3-C4-C5	9(1)
C4-I	2,089(6)				
<i>1-O-acetil</i>					
C1-O2	1,44(1)	C1-O2-C9	118,1(7)	C4-C5-C1-O2	131,0(8)
O2-C9	1,34(1)	O2-C9-O3	123(1)	O1-C2-C1-O2	-166,7(6)
C9-O3	1,16(2)	O3-C9-C10	126(1)	C1-O2-C9-C10	-178,6(8)
C9-C10	1,50(2)	O2-C9-C10	111,0(9)	O3-C9-O2-C1	5(2)
		O2-C1-C2	106,8(6)		
		C5-C1-O2	110,3(7)		
<i>Acetoximetil</i>					
C2-C6	1,49(1)	C2-C6-O4	108,9(7)	C2-C6-O4-C7	-149,4(8)
C6-O4	1,45(1)	C6-O4-C7	119,9(8)	C6-O4-C7-O5	1(2)
O4-C7	1,30(1)	O4-C7-O5	120(1)	C6-O4-C7-C8	-177,9(8)
C7-O5	1,16(1)	C7-O5-C8	126(1)	O1-C2-C6-O4	73,6(8)
C7-C8	1,47(2)	C7-C8-O4	114(1)	C1-C2-C6-O4	-166,6(7)
		O1-C2-C6	107,5(6)	O2-C1-C2-C6	73,8(8)
		C1-C2-C6	113,8(7)	C3-O1-C2-C6	-170,1(6)
<i>NH-SO₂-CH₃</i>					
C3-N1	1,447(8)	C3-N1-S1	121,6(5)	O1-C3-N1-S1	-162,2(5)
N1-S1	1,619(8)	N1-S1-O6	107,2(4)	C4-C3-N1-S1	-162,2(5)
S1-O6	1,430(8)	N1-S1-O7	106,9(3)	C3-N1-S1-O6	29,8(7)
S1-O7	1,431(4)	S1-O7-C11	109,5(5)	C3-N1-S1-O7	158,3(5)
S1-C11	1,72(1)	S1-O6-C11	107,8(5)	C3-N1-S1-C11	-85,3(7)

II.

Nombre IUPAC: N-(4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- α -D-treo-hex-2-en-2-yodo-piranosil)-metansulfonamida

Fórmula Molecular $C_{11}H_{16}INO_7S$

Peso Molecular 433g/mol

Temperatura (K) 283-303

Grupo espacial $P2_1$

a (Å) 9,1796(3)

b (Å) 5,1546(2)

c (Å) 18,1368(8)

V (Å³) 836,566

Z 2

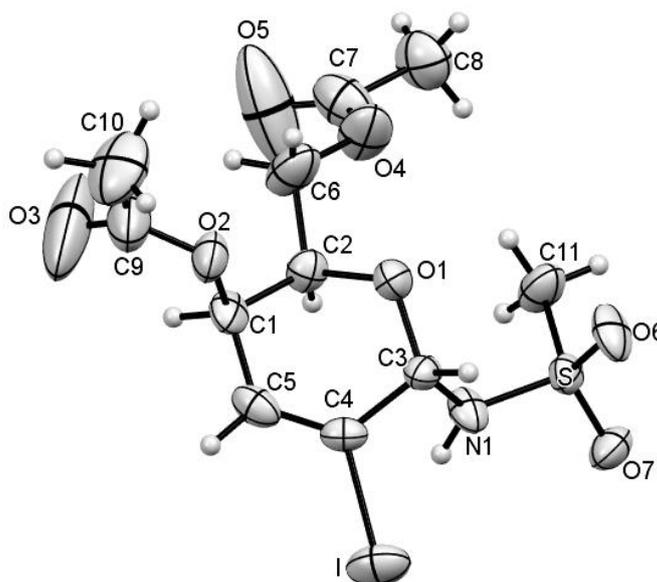
R (%) 4,62

Sv. de cristalización acetona:hexano (1:5)

Pto. de fusión (°C) 170-171

Apariencia: agujas blancas

Representación ORTEP



Distancias de enlace (Å)		Ángulos de enlace (°)		Ángulos de torsión (°)	
<i>Anillo piranósico</i>					
C3-C4	1,51(2)	C3-C4-C5	122(1)	C3-C4-C5-C1	4(2)
C4-C5	1,33(2)	C4-C5-C1	122(7)	C4-C5-C1-C2	14(2)
C5-C1	1,51(1)	C5-C1-C2	110,4(9)	C5-C1-C2-O1	-47(1)
C1-C2	1,49(2)	C1-C2-O1	110,7(9)	C1-C2-O1-C3	65(1)
C2-O1	1,43(1)	C2-O1-C3	114,1(8)	C2-O1-C3-C4	-44(1)
O1-C3	1,42(1)	O1-C3-C4	111,7(9)	O1-C3-C4-C5	10(2)
C4-I	2,078(9)				
<i>1-O-acetil</i>					
C1-O2	1,45(1)	C1-O2-C9	120(1)	C4-C5-C1-O2	-104(1)
O2-C9	1,29(2)	O2-C9-O3	122(2)	O1-C2-C1-O2	69(1)
C9-O3	1,22(3)	O3-C9-C10	124(2)	C1-O2-C9-C10	178(1)
C9-C10	1,49(3)	O2-C9-C10	111,4(2)	O3-C9-O2-C1	-4(2)
		O2-C1-C2	110,0(9)		
		C5-C1-O2	105,5(9)		
<i>Acetoximetil</i>					
C2-C6	1,50(2)	C2-C6-O4	111(1)	C2-C6-O4-C7	114(1)
C6-O4	1,44(2)	C6-O4-C7	119(1)	C6-O4-C7-O5	-3(3)
O4-C7	1,30(2)	O4-C7-O5	121(2)	C6-O4-C7-C8	177(1)
C7-O5	1,16(3)	C7-O5-C8	126(21)	O1-C2-C6-O4	63(1)
C7-C8	1,49(3)	C7-C8-O4	113(1)	C1-C2-C6-O4	-176(1)
		O1-C2-C6	106,4(9)	O2-C1-C2-C6	-49(1)
		C1-C2-C6	112(1)	C3-O1-C2-C6	-173,1(9)
<i>NH-SO₂-CH₃</i>					
C3-N1	1,44(2)	C3-N1-S	122,9(8)	O1-C3-N1-S	67(1)
N1-S	1,60(1)	N1-S-O6	106,3(6)	C4-C3-N1-S	-167,0(8)
S-O6	1,43(1)	N1-S-O7	107,9(5)	C3-N1-S-O6	24(1)
S-O7	1,431(8)	S-O7-C11	108,2(6)	C3-N1-S-O7	152,7(9)
S-C11	1,74(1)	S-O6-C11	108,6(6)	C3-N1-S-C11	-92(1)

5.4 Trabajos publicados

- * Synthesis of Potential Bioactive Carbohydrate Derivates by Chemoselective Hydrogenation with PdFe Catalyst (*ChemistrySelect*, **2019**, 4, 14228).

- * Synthesis and Structure of Novel Iodinated *N*-glycosyl-sulfonamides through Aza-Ferrier Reaction of 2-substitued glycals (*Tetrahedron Letters*, **2020**, 61, 152282).

- * New Insights into the Reactivity of 2-Halo-Glycals. Synthesis of Novel Iodinated *O*- and *S*-Glycosides (ChemRxiv, **2020**, sin referato).

- * Selective Synthesis and Molecular Structure of Novel Aminoxyglycosyl Derivatives Bearing Hydroxyphenyl Moieties (*ChemistrySelect*, **2020**, 5, 864).

- * Synthesis, NMR and X-ray studies on novel heteroaromatic aldoxime *O*-ether 2- and 2,3-unsaturated glycosides. (*Tetrahedron Letters*, **2020**, 61, 152241).

5.5 Índice Total

1	. Introducción	1
1.1	Objetivos	2
1.2	Azúcares: carbohidratos y glicósidos	3
1.3	Endoglicales y endoglicales 2-sustituídos	5
1.3.1	<i>Síntesis de endoglicales</i>	6
1.3.2	<i>Síntesis de endoglicales 2-sustituídos</i>	9
1.3.2.1	Síntesis de 2-formilglicales y derivados de 2-hidroxiglicales	9
1.3.2.2	Síntesis de 2-nitroglicales	11
1.3.2.3	Síntesis de 2-haloglicales	14
1.3.3	<i>Reactividad de 2-haloglicales</i>	20
1.3.3.1	Adición simple al doble enlace y reordenamiento de Ferrier	21
1.3.3.1.1	<i>Mecanismo de la reacción de reordenamiento de Ferrier</i>	22
1.3.3.1.2	<i>Promotores de la reacción de reordenamiento de Ferrier</i>	27
1.3.3.2	Reacción de acoplamiento de Heck	34
1.4	Hidrogenación catalítica heterogénea	39
1.4.1	<i>Hidrogenación catalítica quimioselectiva</i>	42
1.4.1.1	Propiedades del metal activo	43
1.4.1.2	Efecto del soporte	45
1.4.1.3	Características de la superficie metálica	46
1.4.1.4	Adición de modificadores o promotores	47
1.4.2	<i>Hidrogenación catalítica heterogénea sobre carbohidratos</i>	50
2	. Sección experimental	53
2.1	Generalidades	54
2.2	Solventes y Reactivos	55
2.3	Síntesis de reactivos	56
2.3.1	<i>Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-acetil-α-D-1-bromoglicopiranososa (TOAcBrGlic)</i>	56
2.3.2	<i>Síntesis de 3,4,6-tri-O-acetilglicales (TOAcGli)</i>	57
2.3.3	<i>Síntesis de N-yodosuccinimida (NIS)</i>	58
2.4	Síntesis de β -D-1-O-arilglocósidos	59
2.5	Obtención de catalizadores mono- y bimetálicos	65
2.5.1	<i>Obtención de catalizador monometálico Ni/C 10%p/p</i>	65
2.5.2	<i>Obtención de catalizador bimetálico PdFe/C</i>	66
2.6	Reducción de O-arilglicósidos por hidrogenación catalítica heterogénea	66
2.6.1	<i>Hidrogenación con Pd/C</i>	67
2.6.2	<i>Hidrogenación con Ni/C</i>	70
2.6.3	<i>Hidrogenación con PdFe/C</i>	72

2.7	Síntesis de gastrodina	75
2.8	Síntesis de 2-haloglicales	76
2.9	Reordenamiento de Ferrier sobre 2-yodoglicales acetilados	80
2.9.1	Reordenamiento de Ferrier con O-nucleófilos.....	81
2.9.2	Reordenamiento de Ferrier con N-nucleófilos.....	87
2.9.3	Reordenamiento de Ferrier con S-nucleófilos.....	93
3	. Resultados y discusión	99
3.1	Síntesis de reactivos	100
3.1.1	Síntesis de 2,3,4,6-tetra-O-acetil- α -D-1-bromoglicopiranososa (TOAcBrGlic)	100
3.1.1.1	Modificaciones y detalles de la técnica empleada.....	100
3.1.1.2	Mecanismo de reacción propuesto.....	101
3.1.2	Síntesis de 3,4,6-tri-O-acetilglicales (TOAcGli).....	102
3.1.2.1	Modificaciones y detalles de la técnica empleada.....	102
3.1.2.2	Mecanismo de reacción propuesto.....	104
3.1.3	Síntesis de N-yodosuccinimida (NIS).....	105
3.2	Preparación y caracterización de los catalizadores mono- y bimetálicos utilizados.....	105
3.2.1	Preparación de los catalizadores.....	105
3.2.2	Ensayos de reducción a temperatura programada (TPR) de los catalizadores utilizados.....	106
3.2.2.1	Pd/C 10% p/p	106
3.2.2.2	Ni/C 10% p/p.....	107
3.2.2.3	Catalizador PdFe/C 10% p/p ($n_{Fe}/n_{Pd}=0,5$).....	108
3.3	Síntesis de β -D-1-O-arilglicósidos	109
3.3.1	Descripción, modificaciones y detalles experimentales de los métodos sintéticos empleados	110
3.3.2	Mecanismo de reacción propuesto	113
3.3.3	Análisis estructural de los productos obtenidos	114
3.4	Reducción de O-arilglicósidos por hidrogenación catalítica heterogénea	123
3.4.1	Detalles experimentales de la técnica empleada.....	123
3.4.2	Análisis estructural de los productos obtenidos	125
3.4.2.1	Catalizador Pd/C 10%p/p.....	125
3.4.2.2	Catalizador Ni/C 10%p/p	135
3.4.2.3	Catalizador Pd/Fe 10%p/p ($n_{Fe}/n_{Pd}=0,5$).....	139
3.5	Síntesis de gastrodina	148
3.5.1	Detalles experimentales de la técnica empleada.....	148
3.5.2	Análisis estructural del producto obtenido.....	149
3.6	Síntesis de 2-haloglicales	151
3.6.1	Detalles experimentales de la técnica empleada.....	152
3.6.2	Análisis estructural de los productos obtenidos	152
3.7	Reordenamiento de Ferrier sobre 2-yodoglicales acetilados.....	160

3.7.1	<i>Elección del promotor de la reacción</i>	160
3.7.2	<i>Detalles experimentales de la técnica empleada</i>	162
3.7.3	<i>Productos de reordenamiento de Ferrier obtenidos</i>	163
3.7.4	<i>Análisis estructural de los compuestos obtenidos</i>	165
3.7.4.1	Reordenamiento de Ferrier con O-nucleófilos.....	165
3.7.4.2	Reordenamiento de Ferrier con N-nucleófilos	173
3.7.4.2.1	<i>Producto de reordenamiento de Ferrier de TOAcIGal con metansulfonamida</i>	174
3.7.4.2.2	<i>Producto de reordenamiento de Ferrier de TOAcIGlu con metansulfonamida</i>	181
3.7.4.3	Reordenamiento de Ferrier con S-nucleófilos.....	188
3.7.4.3.1	<i>Producto de reordenamiento de Ferrier de TOAcIGlu con tiofenol</i>	189
3.7.4.3.2	<i>Producto de reordenamiento de Ferrier de TOAcIGal con tiofenol</i>	192
3.7.4.3.3	<i>Productos de Reordenamiento de Ferrier de TOAcIGlu y TOAcIGal con 2-mercaptobenzotiazol</i>	196
3.7.5	<i>Mecanismo de reacción propuesto</i>	200
4	. Conclusiones	202
5	. Anexos	208
5.1	Resumen diagramático de síntesis	209
5.2	Lista de moléculas sintetizadas	210
5.3	Datos de difracción de rayos X	214
5.4	Trabajos publicados	218