



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Trabajo de Tesis Doctoral

Desarrollo de nuevas metodologías de síntesis de
O- y C-glicósidos utilizando líquidos iónicos

Lic. Gisela Díaz

(Dr. Rodolfo D. Bravo / Dr. Agustín Ponzinibbio)

2015

Este trabajo de tesis fue realizado en el Laboratorio de Estudio de Compuestos Orgánicos (LADECOR), Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, con el financiamiento del Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CIC) y la Universidad Nacional de La Plata.

Parte de las investigaciones que forman esta parte de este trabajo de tesis se han publicado en los siguientes artículos:

- “pTSA/[bmim][BF₄] Ionic Liquid: A Powerful Recyclable Catalytic System for the Synthesis of α -2-Deoxyglycosides.”
Díaz, G.; Ponzinibbio, A.; Bravo, R. D. *Top. Catal.* **2012**, *55*, 644.
- “Synthesis of novel 2-deoxy- β -benzyl-C-glycosides by highly stereo- and chemoselective hydrogenation of exo-glycals.”
Díaz, G.; Ponzinibbio, A.; Bravo, R. D. *Carbohydr. Res.* **2014**, *393*, 23.

Índice

1	Introducción	10
1.1	Objetivos	11
1.2	Glicósidos	12
1.2.1	Definiciones y ejemplos.....	12
1.2.2	2-Deoxiglicósidos, estructura e importancia biológica	14
1.2.3	Síntesis de 2-deoxiglicósidos	15
1.2.4	Síntesis de C-glicósidos.....	26
1.3	Desarrollo de nuevas metodologías de Síntesis Orgánica	29
1.3.1	Química Verde	29
1.3.2	Herramientas métricas de análisis de factibilidad de procesos	33
1.3.3	¿Cómo se modifican los procesos para mejorar la calidad de la síntesis?.....	38
1.4	Líquidos iónicos.....	42
1.4.1	Orígenes.....	42
1.4.2	Primeras reacciones en líquidos iónicos.....	43
1.4.3	Preparación.....	45
1.4.4	Algunas innovaciones en el campo de los líquidos iónicos	47
1.4.5	Líquidos iónicos e hidratos de carbono.....	50
2	Sección experimental	59
2.1	Generalidades	60
2.2	Solventes y reactivos	61
2.3	Síntesis de líquidos iónicos	64
2.3.1	Líquidos iónicos de imidazolio y piridinio.....	64
2.3.2	Líquidos iónicos que contienen el anión formiato	66
2.4	Preparación de reactivos	68
2.4.1	Síntesis de <i>endo</i> -glicales.....	68
2.4.2	Síntesis de <i>exo</i> -glicales	72
2.4.3	Síntesis de compuestos 2,3-insaturados por reordenamiento de Ferrier	74

2.4.4	1,2,3,4-di- <i>O</i> -isopropiliden- α -D-galactopiranososa	77
2.5	Síntesis de α -2-deoxiglicósidos en ILs.....	78
2.5.1	Reciclado del líquido iónico	82
2.5.2	Reacción de adición nucleofílica sobre glicales desprotegidos en ILs.....	83
2.6	Reacciones de cohalogenación	84
2.6.1	Síntesis de 2-iodoglicósidos.....	84
2.6.2	Ácido acético como nucleófilo	90
2.6.3	Cohalogenación de 3,4,6-tri- <i>O</i> -TBDMS-D-glucal	90
2.7	Reacciones tendientes a la preparación de derivados de la morfolina.....	92
2.7.1	Preparación de N-Boc-2-aminoetanol.....	92
2.7.2	Preparación de los haloglicósidos	92
2.7.3	Reacción con NaH.....	94
2.8	Obtención de compuestos 2,3 insaturados a partir de 2-deoxi-2-iodoglicósidos.	96
2.8.1	Preparación.....	96
2.9	Reacciones de reducción del doble enlace <i>endo</i> - y <i>exo</i> -cíclico	100
2.9.1	Reducción de compuestos 1,2-insaturados	100
2.9.2	Reducción de productos de Ferrier	103
2.9.3	Reducción del enlace <i>exo</i> -cíclico	106
3	Discusión de los resultados	107
3.1	Síntesis de líquidos iónicos	108
3.1.1	Líquidos iónicos de imidazolio y piridinio.....	108
3.1.2	Líquidos iónicos de formiato	112
3.1.3	Líquidos iónicos de fosfonio comerciales.....	113
3.1.4	Análisis de la preparación de líquidos iónicos.....	115
3.2	Preparación de sustratos y reactivos involucrados en los procesos investigados	119
3.2.1	Síntesis de <i>endo</i> -glicales.....	119
3.2.2	Síntesis de glicales desprotegidos: D-glucal y D-galactal	121
3.2.3	3,4,6-tri- <i>O</i> -TBDMS-D-glucal	122
3.2.4	Síntesis de glicósidos mediante el reordenamiento de Ferrier.....	122

3.2.5	Síntesis de <i>exo</i> -glicales	122
3.3	Síntesis de α -2-deoxiglicósidos utilizando pTSA/[BMIm][BF ₄]	126
3.3.1	pTSA.....	126
3.3.2	Acidez de los ácidos en líquidos iónicos.....	127
3.3.3	Reutilización del sistema pTSA/[BMIm][BF ₄]	128
3.3.4	Selectividad y rendimientos	130
3.3.5	Efecto de los grupos protectores presentes en el sustrato	136
3.3.6	Reacción sobre glicales desprotegidos.....	136
3.4	Síntesis de 2-iodoglicósidos	139
3.4.1	Alcoholes y agua como nucleófilos	141
3.4.2	Análisis estructural de los productos obtenidos	142
3.4.3	Iodoacetoxilación	143
3.4.4	Cohalogenación de 3,4,6-tri- <i>O</i> -TBDMS-D-glucal	151
3.5	Reacciones tendientes a obtener derivados de la morfolina	154
3.5.1	Estructura y aplicación	154
3.5.2	Estrategia de síntesis y análisis estructural	155
3.6	Síntesis de glicósidos 2,3 insaturados por eliminación con NaH.....	162
3.6.1	Análisis estructural por RMN.....	163
3.7	Reacción de Wittig utilizando PhosL.....	175
3.8	Reducción del doble enlace <i>endo</i> - y <i>exo</i> - cíclico	177
3.8.1	Reducción de <i>endo</i> -glicales.	178
3.8.2	Reducción de productos de Ferrier	184
3.8.3	Reducción de <i>exo</i> -glicales.....	192
4	Resumen y conclusiones	195
4.1	Líquidos iónicos.....	197
4.2	Síntesis de α -2-deoxiglicósidos	198
4.3	Reacciones de cohalogenación para la obtención de 2-deoxi-2-iodoglicósidos.	199
4.4	Reacciones de eliminación para la preparación de glicósidos 2,3-insaturados ..	200
4.5	Reacciones de hidrogenación usando líquidos iónicos	201

4.6 Conclusiones finales..... 202

Abreviaturas empleadas

Ac	Acetilo
[BMIm][BF ₄]	Tetrafluorborato de 1-butil-3-metilimidazolio
Bn	Bencilo
Bu	Butilo
n-BuLi	Butillitio
CC	Cromatografía en columna
CCD	Cromatografía en capa delgada
DCM	Diclorometano
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
gCOSY	Espectroscopía de correlación ¹ H- ¹ H
gHSQC	Espectroscopía de correlación heteronuclear ¹ H- ¹³ C
IDCP	Perclorato de iodonio di-colidina
ILs	Líquidos iónicos
Im	Imidazol
mmol	Milimol
MS	Tamiz molecular
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
nOe	Efecto Nuclear Overhauser
Ph	Fenilo

pTSA	Ácido p-toluensulfónico
Py	Piridina
RMN	Resonancia magnética nuclear
TBDMS	Ter-butildimetilsililo
TBDMSCl	Cloruro de ter-butildimetilsililo
TBAI	Ioduro de tetrabutilamonio
TBAS	Sulfato ácido de tetrabutilamonio
TCA	Ácido tricloroacético
TFA	Ácido trifluoroacético
TfO	Triflato
THF	Tetrahidrofurano

1 Introducción

1.1 Objetivos

El objetivo general de las tareas de investigación realizadas en esta tesis es la síntesis de derivados de hidratos de carbono, con potencial actividad biológica, mediante metodologías que procuren ser simples, eficientes, selectivas y benignas con el medio ambiente. En particular se buscó estudiar el uso de líquidos iónicos (ILs)¹ como solventes y/o promotores de reacción.

Los objetivos específicos se enumeran a continuación:

- Sintetizar y caracterizar estructuralmente líquidos iónicos de estructuras y características fisicoquímicas variadas.
- Emplear líquidos iónicos en la obtención de *O*- y *C*-glicósidos mediante métodos limpios y efectivos de síntesis.
- Sintetizar y caracterizar estructuralmente nuevos derivados de hidratos de carbono con potencial actividad biológica.

¹ Del inglés “Ionic Liquids”.

1.2 Glicósidos

En el trabajo de investigación realizado se sintetizaron derivados de hidratos de carbono, en particular glicósidos. Se trabajó sobre el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis que permiten obtener esta clase compuestos de gran relevancia por su potencial actividad biológica. Se realizaron adaptaciones de técnicas de síntesis existentes con la intención de mejorar la eficiencia de las reacciones en términos de la “Química Verde”.

En esta sección se realiza un recorrido por la actualidad en los aspectos principales de la síntesis y la estructura de los glicósidos, en particular sobre los productos específicos preparados en este trabajo, los 2-deoxiglicósidos.

1.2.1 Definiciones y ejemplos

Los glicósidos fueron originalmente definidos como acetales mixtos derivados de las formas cíclicas de los monosacáridos, por ejemplo el 1-*O*-metil-D-glucopiranosido. Sin embargo, el término glicósido se extendió para abarcar no sólo compuestos en los que el grupo hidroxilo del carbono anomérico es reemplazado por un grupo -OR sino aquellos en los que el grupo reemplazante es -SR (tioglicósidos), -SeR (selenoglicósidos), -NRR' (N-glicósidos) o también -CRR'R'' (C-glicósidos). Este abanico de posibilidades hace que los glicósidos sean una familia de compuestos de gran diversidad química.

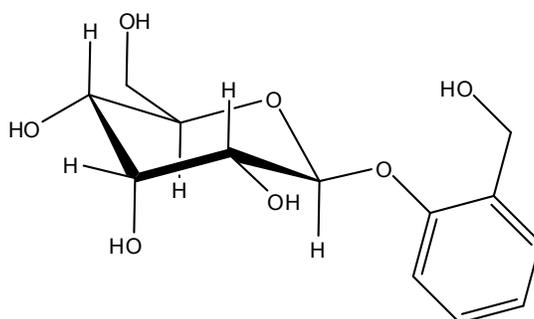


Figura 1. Estructura de la Salicina.

Un ejemplo de *O*-glicósido es la Salicina (Figura 1), un agente anti-inflamatorio que se produce a partir de la corteza del sauce. Este compuesto está emparentado con la Aspirina. En el organismo la unión acetal se hidroliza liberando glucosa y alcohol salicílico.

Otro ejemplo de *O*-glicósido es la Digoxina (Figura 2), un cardiotónico que se extrae de la planta *Digitalis purpurea* y que es usado en medicina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

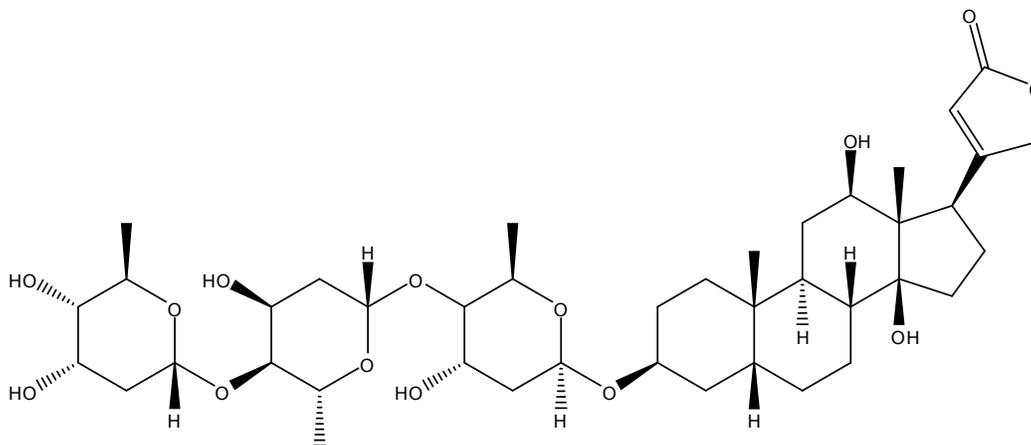


Figura 2. Estructura de la Digoxina.

El primer *C*-glicósido natural que se logró identificar se obtuvo a partir de la desfosforilación enzimática del ácido ribonucleico, denominado pseudouridina (Figura 3). El mismo posee un enlace carbono-carbono entre la base y el azúcar.² Posteriormente se logró aislarlo de orina y de cultivos de *Streptovercillum ladakanus*.³

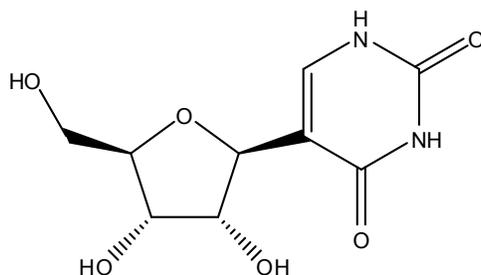


Figura 3. Estructura de la Pseudouridina.

A partir de la identificación de la pseudouridina, comenzó a desarrollarse la investigación en el área de *C*-glicósidos, en particular de *C*-nucleósidos. Como resultado de estos estudios se encontró que varios de ellos poseen actividad biológica, como bactericidas, antitumorales y antivirales. Entre los más importantes se encuentran, showdomicina, pirazofurina y formicina. (Figura 4)

² Davis, F.F.; Allen, F.W. *J. Biol. Chem.* **1957**, 227, 907.

³ Buchanan, J. G. *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* **1983**, 44, 243

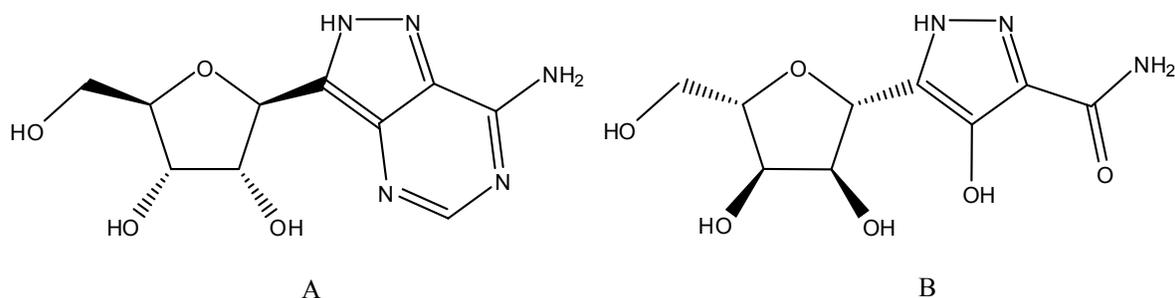


Figura 4. Estructuras de la Formicina (A) y Pirazofurina (B).

La síntesis orgánica permite preparar compuestos naturales o derivados sintéticos de ellos con el objetivo de ser empleados en las áreas de diseño de fármacos, agroquímicos, aditivos, cosméticos, entre otros.

1.2.2 2-Deoxiglicósidos, estructura e importancia biológica

Dentro de los glicósidos, una serie de compuestos que revisten gran importancia, son los 2-deoxiglicósidos. Como su nombre lo indica se caracterizan por la ausencia del hidroxilo en el carbono dos del hidrato de carbono.

Muchos tipos de α - y β -2-deoxiglicósidos aparecen con frecuencia en sustancias bioactivas naturales como los antibióticos derivados de la mitramicina y de la antraciclina, los glicósidos cardíacos, avermectinas, eritromicinas (Figura 5) y otros compuestos de gran relevancia.⁴

⁴ a) He, X.; Agnihotri, G.; Liu, H.-W. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4615. b) He, X. M.; Liu, H.W. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2002**, *6*, 590. c) Rohr, J.; Thiericke, P. *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 103. d) Weymouth-Wilson, A. C. *Nat. Prod. Rep.* **1997**, *14*, 99.

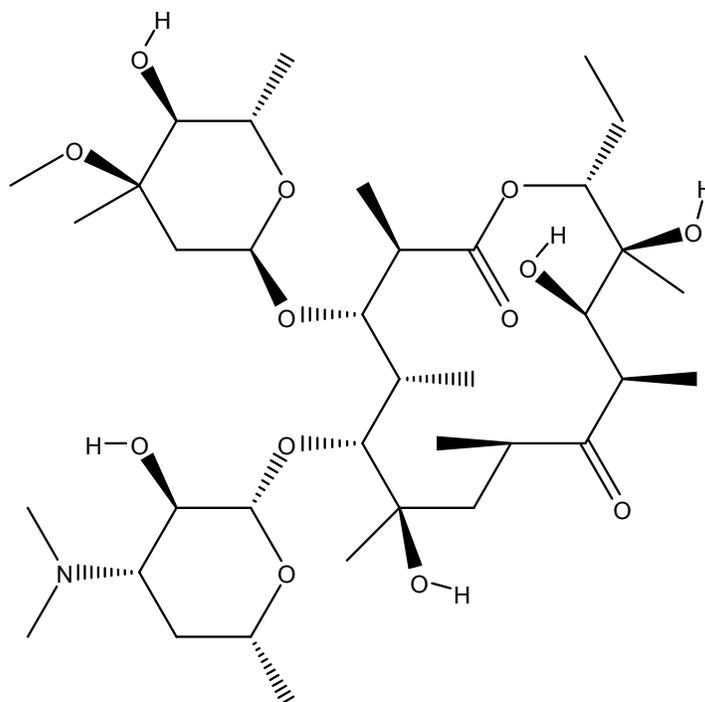


Figura 5. Estructura del antimicrobiano Eritromicina A.

Además tanto los 2-deoxiglicósidos como los 1-hidroxi-2-deoxi azúcares son estructuras de gran importancia en síntesis orgánica ya que a partir de ellos se pueden preparar estructuras más complejas y son excelentes sintones que permiten realizar una gran variedad de reacciones para transformarlos en derivados de hidratos de carbono de gran utilidad.

1.2.3 Síntesis de 2-deoxiglicósidos

La síntesis de estos compuestos puede realizarse por diferentes métodos. En particular haremos referencia en esta sección a las preparaciones que implican el uso de glicales como reactivos de partida. Los glicales son enol éteres cíclicos derivados de azúcares, que presentan un doble enlace entre las posiciones 1 y 2. (Figura 6)

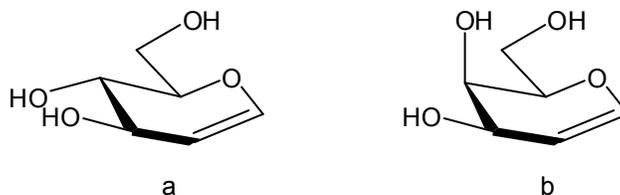


Figura 6. a) D-glucal; b) D-galactal.

A continuación vamos a presentar una descripción de las tres principales metodologías desarrolladas que utilizan como sustratos estos enol éteres. Éstas son las adiciones directas catalizadas por ácidos, las reacciones que involucran el reordenamiento de Ferrier y por último las reacciones de cohalogenación.

1.2.3.1 Adición directa catalizada por ácidos

La adición sobre glicales catalizada por ácidos representa la vía más directa para sintetizar 2-deoxiglicósidos. Sin embargo muchas de estas preparaciones presentan como reacción competitiva la formación de productos 2,3 insaturados obtenidos mediante el reordenamiento alílico, o de Ferrier.

Muchos métodos han intentado sortear esta competencia en busca de una mayor selectividad por la adición directa. Entre ellos pueden citarse los que usan como catalizadores al bromuro de hidrógeno,⁵ bromuro ácido de trifenilfosfina,⁶ resinas Dowex-50,⁷ complejos de renio (V),⁸ y otros tantos.^{9,10,11,12,13}

En la Figura 7 se esquematiza en forma general uno de los primeros trabajos en los que la reacción de adición directa sobre glicales se llevó a cabo usando bromuro ácido de trifenilfosfina, sin presentar reordenamiento de Ferrier. En dicho trabajo una amplia gama de compuestos hidroxílicos fueron empleados como nucleófilos, incluyendo alcoholes, fenoles, ácidos carboxílicos y colesterol. Para este último caso, con 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal como sustrato, el rendimiento obtenido fue 82% con una relación anomérocica α/β mayor a 95/5.

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

⁶ a) Bolitt, V.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5812. b) Colinas, P.; Bravo, R. D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4509. c) Wandzik, I.; Bieg, T. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 2702. d) Jaunzems, J.; Kashin, D.; Schonberger, A.; Kirschning, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3435. e) Hou, D.; Lowary, T. L. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1911.

⁷ Sabesan, S.; Neira, S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5468.

⁸ Sherry, B. D.; Loy, R. N.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4510.

⁹ a) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Reddy, K. B.; Satyanarayana, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7009. b) Rani, S.; Agarwal, A.; Vankar, Y. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5001.

¹⁰ a) Kolar, C.; Kneissl, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 809. b) Kaila, N.; Blumenstein, M.; Bielawska, H.; Franck, R. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4576.

¹¹ Toshima, K.; Nagai, H.; Ushiki, Y.; Matsumura, S. *Synlett* **1998**, 1007.

¹² Pachamuthu, K.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7511.

¹³ Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Vijaya Bhasker, E.; Raghavendra, S.; Narsaiah, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 677.

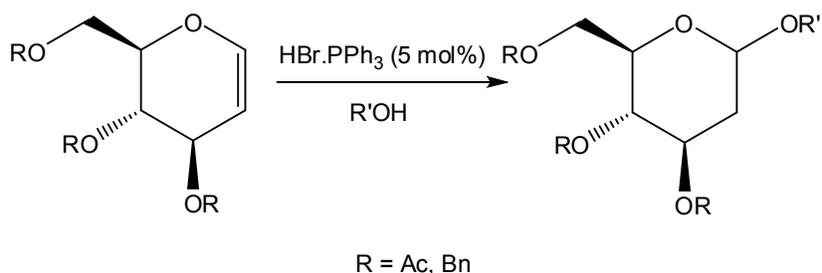


Figura 7. Preparación de *O*-glucósidos sin reordenamiento de Ferrier, usando TPHB como catalizador.

Los 2-deoxi-1-hidroxiázúcares, si bien no son estrictamente glicósidos, también son compuestos de importancia biológica y pueden ser preparados por adición directa sobre glicales. Una ruta interesante para la preparación de los mismos utiliza un sistema catalítico que contiene lantano (Figura 8).^{9b}

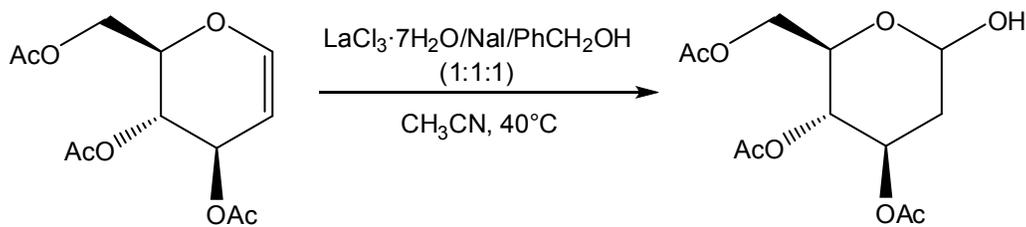


Figura 8. Hidratación directa de glicales.

En la Figura 9 se esquematiza una reacción llevada a cabo en nuestro grupo de trabajo, en la cual la obtención de *N*-2-glicosilsulfonamidas es altamente regio- y estereoselectiva. Además dos de los compuestos obtenidos por este método mostraron tener actividad antiproliferativa en células cancerosas en el rango micromolar.^{6b}

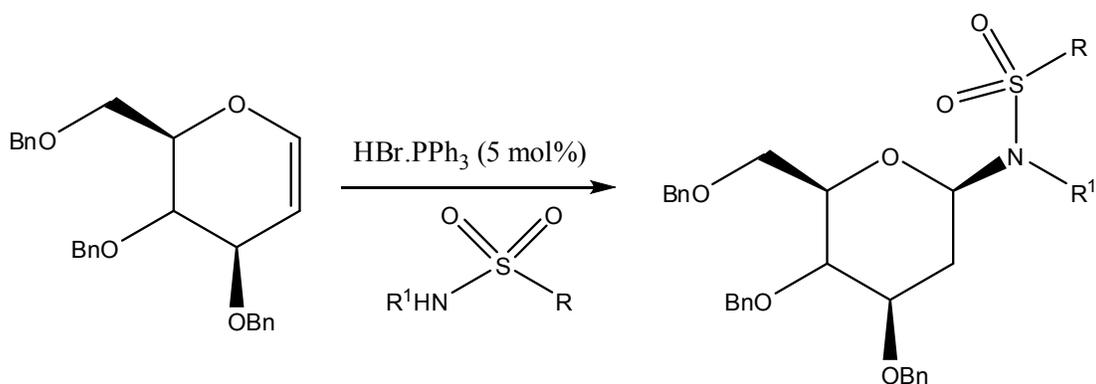


Figura 9. Síntesis de *N*-2-glicosilsulfonamidas usando HBr.PPh₃ como catalizador.

La preparación de S-glicósidos se puede realizar utilizando cloruro de galio (GaCl_3) como catalizador y variados tioles como nucleófilos. La preparación da muy buenos rendimientos, se lleva a cabo en condiciones suaves y con alta selectividad por el producto α . En la Figura 10 se muestra esta preparación en la que el β -tionaftol es el nucleófilo.¹³

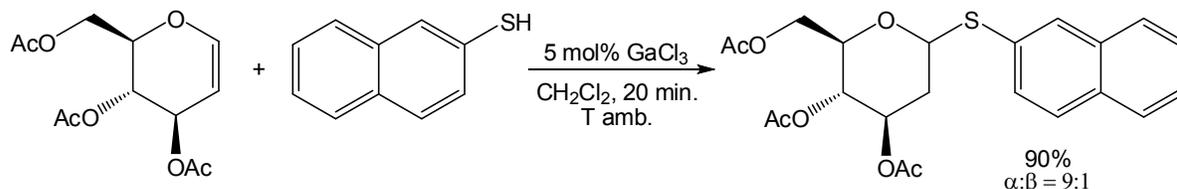


Figura 10. Preparación de S-glicósidos usando GaCl_3 como catalizador.

La adición directa sobre glicales permite obtener, además de los glicósidos simples, estructuras más complejas como di o trisacáridos. El uso de catalizadores de Renio (V) se empleó en la reacción de adición a *endo*-glicales para la obtención de α -2-deoxi-trisacáridos con una alta selectividad como se ilustra en la Figura 11.⁸

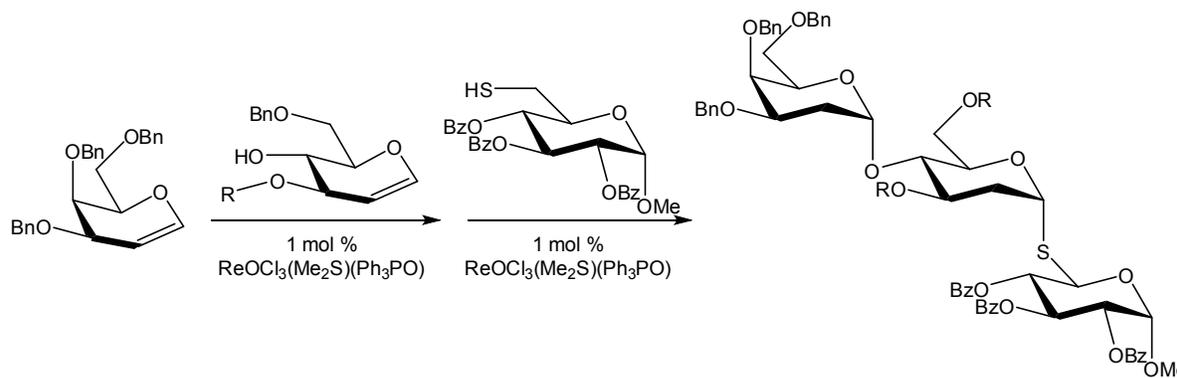


Figura 11. Síntesis de α -2-deoxiglicósidos usando un catalizador de Renio (V).

1.2.3.2 Adiciones a través del reordenamiento de Ferrier

Más allá de que muchas veces la ocurrencia de un reordenamiento de Ferrier en la adición de un glicál se considera contraproducente, otras veces, estos productos pueden ser de elevado interés.

Esta transformación debe su nombre a quien la reportara por primera vez,¹⁴ aunque Fischer también hubiera descrito con anterioridad una reacción similar utilizando agua como nucleófilo.¹⁵

Se puede decir que el reordenamiento de Ferrier, o reacción de Ferrier, es una sustitución nucleofílica con reordenamiento alílico, como se ilustra en la Figura 12.

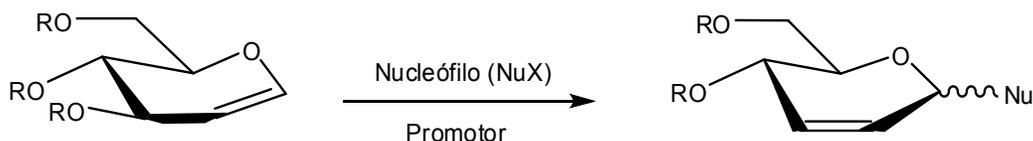


Figura 12. Esquema general de la reacción de Ferrier.

El reordenamiento de Ferrier generalmente se produce sobre glicales conteniendo grupos aciloxi, cuyo intermediario de reacción puede ser representado de la siguiente manera:

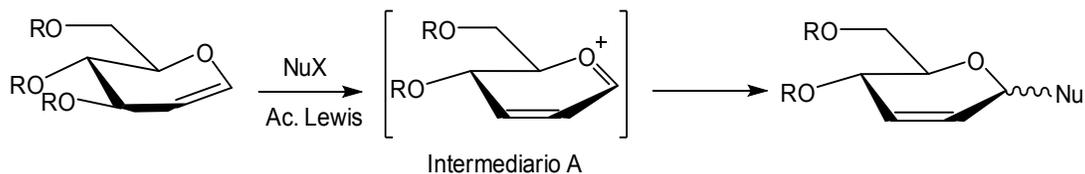


Figura 13. Esquema del intermediario de reacción.

El intermediario A reacciona con especies nucleofílicas (*O*-, *S*-, *N*- y *C*-) en el centro anomérico dando lugar al aducto final.

Sin dudas, la conformación del glicol de partida juega un rol muy importante en la reactividad de este mismo frente al reordenamiento y en el producto que se formará en mayor proporción.

El enlace endocíclico del anillo piranoide, fuerza al O, 1-C, 2-C y 3-C a estar en el mismo plano, con el 4-C y 5-C estando por arriba o por debajo de éste. Un glicol puede adoptar dos conformaciones opuestas que se hallan en equilibrio. (Figura 14)

¹⁴ Ferrier, R. J.; Overend, W. G.; Ryan, A. E. *J. Chem. Soc. C* **1962**, 3667.

¹⁵ Fischer, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914**, 47, 196.

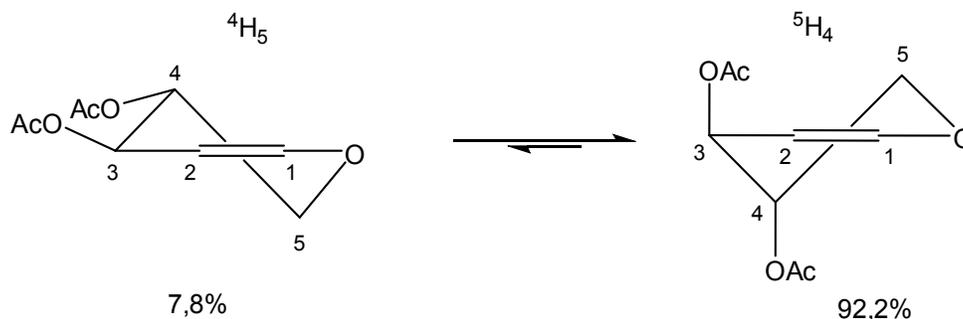


Figura 14. Equilibrio conformacional del 3,4-di-*O*-acetil-D-xilal.

El efecto anomérico, descrito como *efecto alílico*, fuerza al grupo de la posición 3-C a disponerse en posición pseudoaxial. Esto genera un aumento en la reactividad de este conformero.

Como se puede esperar, los compuestos que presenten grupos salientes en posición pseudoaxial en el carbono 3 serán más reactivos que sus epímeros.

La posición del sustituyente del carbono 4 también afecta los resultados de la reacción. Se sabe que existen condiciones en las que se obtienen altos rendimientos de reordenamiento de Ferrier para los *eritro*-glicósidos, provenientes del 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal y no así para sus análogos *treo*-, provenientes del 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal. Esto se ha relacionado al potencial de asistencia anquimérica sobre el grupo saliente alílico promovido por el sustituyente (orientado *trans*-) en posición 4.¹⁶

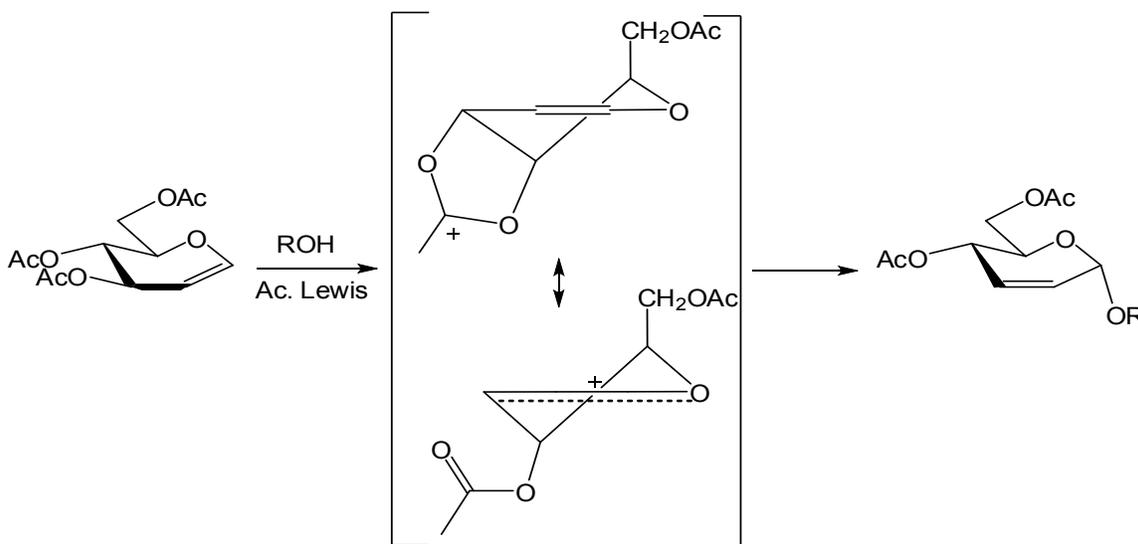


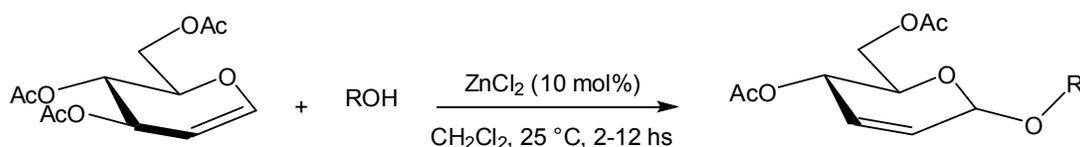
Figura 15. Efecto del grupo vecino en la reacción de Ferrier para el 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal.

¹⁶ Curran, D. P.; Suh, Y. G. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 161.

Respecto a los catalizadores empleados en este tipo de reacciones los primeros estudios realizados por Ferrier usaban ácidos de Lewis simples como el $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.¹⁷ Desde ese entonces, muchas investigaciones han estado destinadas a estudiar otros posibles catalizadores ácidos para esta reacción en busca de mejores resultados en cuanto a selectividad, rendimiento, posibilidad de reutilización de los mismos, entre otros factores.

Algunos de los que han mostrado ser más eficientes son SnCl_4 ,¹⁸ SnBr_4 ,¹⁹ ZrCl_4 ,²⁰ TiCl_4 ,²¹ ZnCl_2 ,²² FeCl_3 ,²³ InCl_3 .²⁴

A continuación en la Figura 16 se muestra la reacción usando ZnCl_2 como catalizador. La misma ocurre en condiciones suaves y permite utilizar alcoholes de estructuras bien variadas. De esta manera se pueden obtener los *O*-glicósidos 2,3 insaturados con rendimientos entre 65 y 90%.



R = Alcohol terciario, alílico, bencílico

Figura 16. Preparación de productos de reordenamiento usando ZnCl_2 y gran variedad de alcoholes.

Como ya se mencionó, los glicales conteniendo grupos éster orientados *syn*, como es el caso del 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal, no suelen ser buenos sustratos para la reacción de reordenamiento. Sin embargo, algunos catalizadores como SnCl_4 ,¹⁸ $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$,²⁵ NbCl_5 ,²⁶ y AuCl_3 ,²⁷ han demostrado ser superiores como promotores del reordenamiento por sobre la adición directa para este tipo de sustratos.

¹⁷ Ferrier, R. J.; Prasad, N. *J. Chem. Soc. C* **1969**, 570.

¹⁸ Gryniewicz, G.; Priebe, W.; Zamojski, A. *Carbohydr. Res.* **1979**, 68, 33.

¹⁹ a) Wieczorek, E.; Thiem, J. *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, 17, 785. b) Wieczorek, E.; Thiem, J. *Carbohydr. Res.* **1998**, 307, 263.

²⁰ Swamy, N.; Srinivasulu, M.; Reddy, T. S.; Goud, T. V.; Venkateswarlu, Y. *J. Carbohydr. Chem.* **2004**, 23, 435.

²¹ a) Nicolaou, K. C.; Hwang, C.-K.; Duggan, M. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 925. b) Ichikawa, Y.; Isobe, M.; Konobe, M.; Goto, T. *Carbohydr. Res.* **1987**, 171, 193.

²² Bettadaiah, B. K.; Srinivas, P. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7257.

²³ a) Masson, C.; Soto, J.; Bessodes, M. *Synlett.* **2000**, 1281. b) Tilve, R. D.; Alexander, M. V.; Khandekar, A. C.; Samant, S. D.; Kanetkar, V. R. *J. Mol. Catal. A* **2004**, 223, 237.

²⁴ a) Babu, B. S.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1271. b) Boga, S. B.; Balasubramanian, K. K. *Arkivoc* **2004**, 87. c) Ghosh, R.; Chakraborty, A.; Maiti, S. *Arkivoc* **2004**, 1.

²⁵ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, K. B.; Satyanarayana, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 7009.

²⁶ a) De Oliveira, R. N.; De Melo, A. C. N.; Srivastava, R.M.; Sinou, D. *Heterocycles* **2006**, 68, 2607. b) Hotha, S.; Tripathi, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4555.

²⁷ a) Kashyap, S.; Hotha, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2021. b) Balamurugan, R.; Koppolu, S. R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8139.

A continuación se ilustra un ejemplo en el que se utilizó un catalizador de oro para obtener muy buenos rendimientos del producto de reordenamiento con una alta estereoselectividad. (Figura 17)

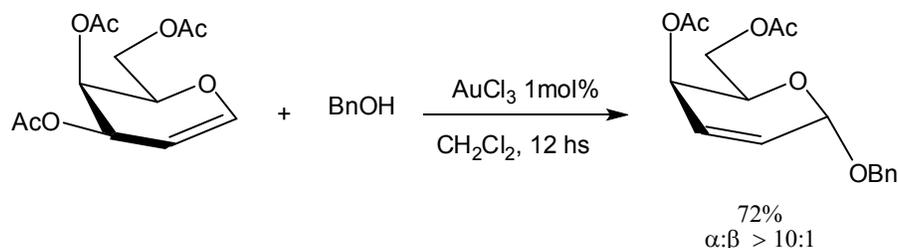


Figura 17. Reacción de Ferrier sobre 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal usando AuCl_3 como catalizador.

Algunos ácidos próticos también han sido estudiados como promotores del reordenamiento de Ferrier. Entre los más utilizados se pueden mencionar el pTSA,²⁸ TCA²⁹ y TFA.³⁰

Otros tipos de compuestos de interés biológico que permite obtener esta reacción son las *N*-glicosilsulfonamidas y los *C*-glicósidos.

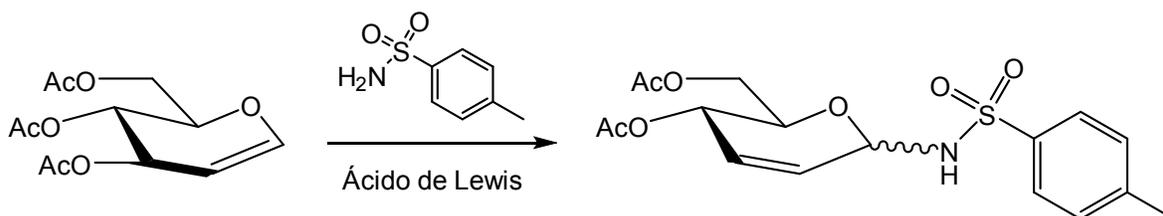


Figura 18. Síntesis de *N*-glicosilsulfonamidas por reordenamiento de Ferrier.

En nuestro grupo de trabajo se han logrado preparar *N*-glicosilsulfonamidas 2,3 insaturadas usando como catalizadores $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$,³¹ $\text{HBF}_4 \cdot \text{SiO}_2$ ³² y resinas Amberlyst-15,³³ con muy buenos rendimientos y alta estereoselectividad anomérica.

Isobe y sus colaboradores reportaron el uso del catalizador ácido $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ para obtener una mezcla de los anómeros α y β a partir del glucal triacetilado como se observa en la figura a continuación.³⁴

²⁸ a) Bowles, W. A.; Robins, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1252. b) Leutzinger, E. E.; Robins, R. K.; Townsend, L. B. *Tetrahedron Lett.* **1970**, *11*, 3751.

²⁹ Leutzinger, E. E.; Robins, H. K.; Townsend, L. B. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4475.

³⁰ Fuertes, M.; García-Muñoz, G.; Lora-Tamayo, M.; Madroñero, R.; Stud, M. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4089.

³¹ Colinas, P. A.; Bravo, R. D. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 2297.

³² Rodríguez, O. M.; Colinas, P. A.; Bravo, R. D. *Synlett* **2009**, *7*, 1154.

³³ Tempera, C. A.; Colinas, P. A.; Bravo, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5372.

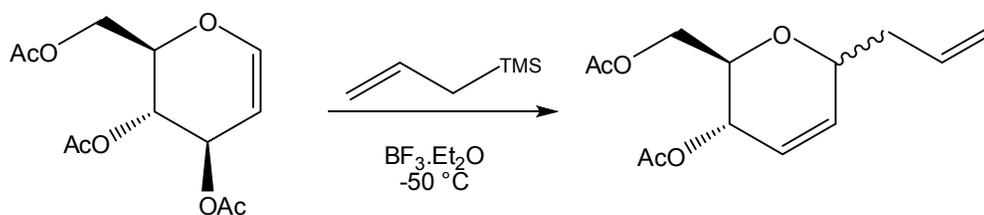


Figura 19. Preparación de C-glicósidos por reordenamiento alílico.

La mezcla anomérica de C-glicósidos puede separarse mediante cromatografía en columna para obtener los productos puros con buenos rendimientos.

La reacción de reordenamiento de Ferrier ha sido ampliamente investigada y permite obtener una gran variedad de glicósidos 2,3 insaturados, más ejemplos se encuentran descritos en el excelente *Review* de la Dra. Gómez y otros.³⁵

1.2.3.3 Reacciones de cohalogenación sobre glicales

Una de las alternativas para evitar la formación de productos vía el reordenamiento de Ferrier es preparar en primera instancia 2-haloglicósidos, y posteriormente deshalogenar el producto intermedio.³⁶ Los glicales constituyen un reactivo muy versátil para la preparación de 2-deoxiglicósidos halogenados. Lemieux y su grupo de trabajo observaron que la reacción entre un glical y un alcohol simple en presencia de I₂, una sal de plata y una base daba como producto un 2-deoxi-2-iodoglicósido con buenos rendimientos.³⁷

Muchos otros compuestos fueron estudiados con el objetivo de introducir halógenos, como por ejemplo IDCP,^{38,39} NBS⁴⁰ y NIS.⁴¹ El 2-deoxi-2-haloglicósido obtenido puede convertirse en el 2-deoxiglicósido por deshalogenación reductiva. (Figura 20)

³⁴ Ichikawa, Y.; Isobe, M.; Konobe, M.; Goto, T. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 193.

³⁵ Gómez, A. M.; Lobo, F.; Uriel, C.; López, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7221.

³⁶ a) Costantino, V.; Imperatore, C.; Fattorusso, E.; Mangoni, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9177. b) Costantino, V.; Fattorusso, E.; Imperatore, C.; Mangoni, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9047.

³⁷ Lemieux, R. U.; Levine, S. *Can. J. Chem.*, **1964**, *42*, 1473.

³⁸ Lemieux, R. U.; Morgan, A. R. *Can. J. Chem.*, **1966**, *43*, 2190.

³⁹ a) Friesen, R. W.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6656. b) Suzuki, K.; Sulikowski, G. A.; Friesen, R. W.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8895. c) Friesen, R. W.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 103.

⁴⁰ Tatsuta, K.; Fujimoto, K.; Kinoshita, M.; Umezawa, S. *Carbohydr. Res.* **1977**, *54*, 85.

⁴¹ a) Thiem, J.; Karl, H.; Schwentner, J. *Synthesis* **1978**, 696. b) Thiem, J.; Karl, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4999.

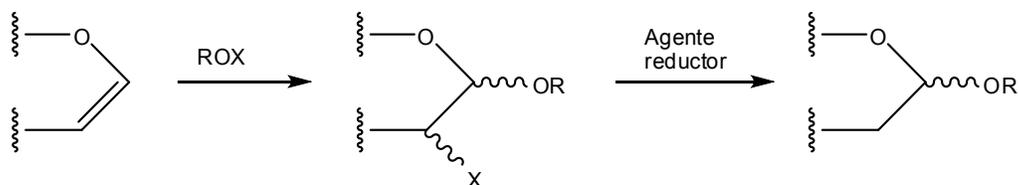


Figura 20. Esquema general de la obtención de 2-deoxicósidos.

De esta forma, el método fue utilizado por Tatsuta para la síntesis completa de Carbomicina B, Leucomicina A₃⁴² (Figura 22) y Tilosina.⁴³

El primer uso de IDCP, realizado por Lemieux, llevó a Danishefsky a estudiar la sulfonamidoglicosidación de un glicol, utilizando IDCP y bencensulfonamida.⁴⁴ Este procedimiento se aplicó, por ejemplo, para la síntesis total de la Alosamidina.⁴⁵ (Figura 21)

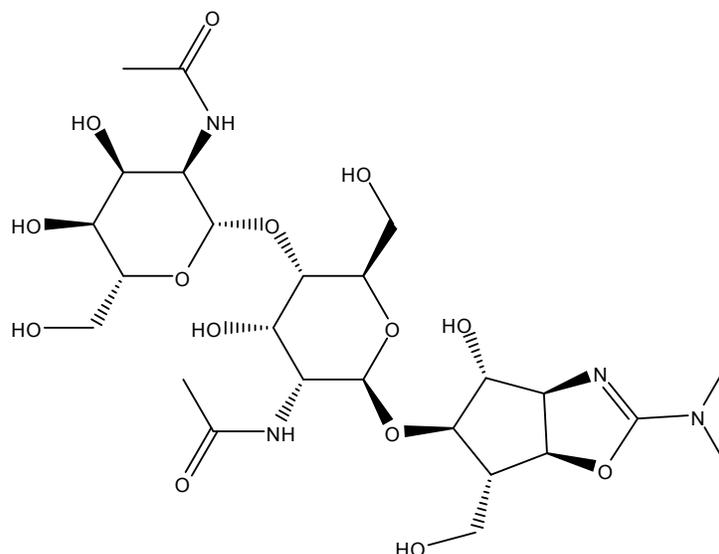


Figura 21. Estructura de la Alosamidina.

⁴² (a) Tatsuta, K.; Tanaka, A.; Fujimoto, K.; Kinoshita, M.; Umezawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5826. (b) Tatsuta, K.; Amemiya, Y.; Maniwa, S.; Kinoshita, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2837. (c) Tatsuta, K.; Yamauchi, T.; Kinoshita, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 3035.

⁴³ (a) Tatsuta, K.; Amemiya, Y.; Kanemura, Y.; Kinoshita, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3997. (b) Tatsuta, K.; Amemiya, Y.; Kanemura, Y.; Takahashi, H.; Kinoshita, M. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3375.

⁴⁴ Griffith, D. A.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5811.

⁴⁵ Griffith, D. A.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5863.

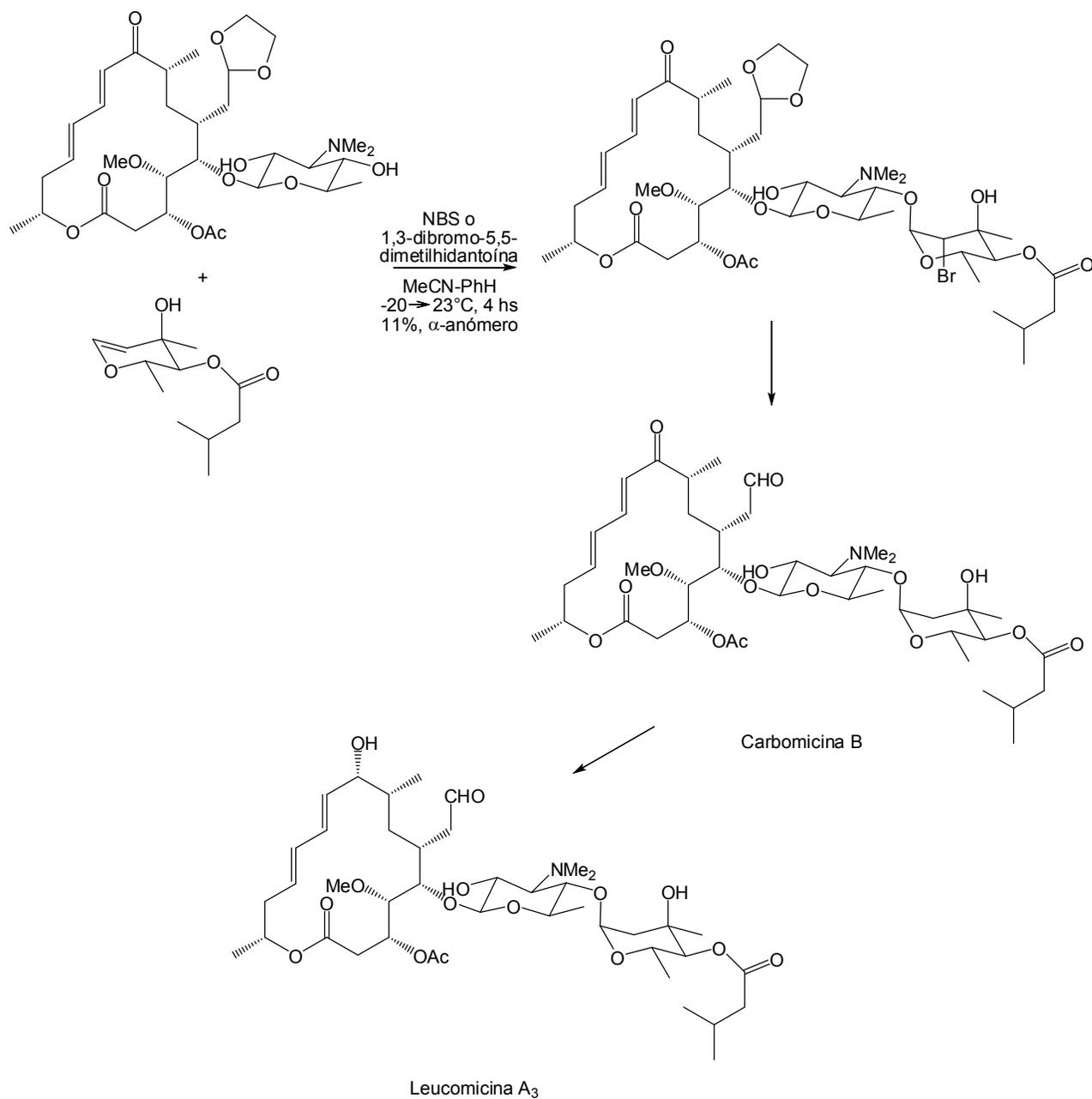


Figura 22. Obtención de Carbomicina B y Leuomicina A₃.

1.2.4 Síntesis de C-glicósidos

Los métodos anteriormente descritos permiten obtener una gran variedad de glicósidos, en particular aquellos que poseen como sustituyente del centro anomérico un oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo. Un capítulo especial merecen los C-glicósidos. Tanto por su peculiar estructura como por sus métodos de síntesis que escapan a las generalidades anteriormente mencionadas.

La preparación de compuestos en donde un azúcar se encuentra unido a otro azúcar o a aminoácidos, ceramidas, ácidos grasos, y otros, a través de un enlace carbono-carbono en lugar del enlace carbono-oxígeno o carbono-nitrógeno, es un área de gran interés en la química de azúcares.⁴⁶ Esto se debe a que son particularmente estables frente a la degradación química o enzimática. En especial, existe un gran interés en aquellos compuestos que son análogos a productos naturales.⁴⁷ Esta clase de sustancias tienen una potencial aplicación en el campo de la Química Medicinal como precursores de nuevas drogas terapéuticas. Además pueden ser utilizadas como inhibidores de las enzimas que catalizan reacciones en las que participan los hidratos de carbono. Otra área de interés, en la cual esta clase de compuestos pueden ser de extrema utilidad, es la Glicobiología,⁴⁸ ciencia dedicada al estudio de los azúcares y su rol en los procesos biológicos.

Existen diversos métodos para la obtención de C-glicósidos. Se pueden obtener estos compuestos mediante la reacción de Wittig, acoplamiento utilizando paladio mediante la reacción de Heck, reacciones de cicloadición, reordenamientos sigmatrópicos y metodologías que involucran radicales libres.⁴⁹

La preparación a partir de *exo*-glicales presenta varias ventajas frente a los caminos clásicos utilizados para sintetizar C-glicósidos.⁵⁰ Una de ellas es el alto grado de control en la estereoselectividad del C-glicósido formado. Otra es la gran versatilidad para introducir nuevos grupos funcionales al doble enlace *exo*-cíclico obteniendo así una gran variedad de C-glicósidos, de imposible acceso con los métodos tradicionales.

⁴⁶ a) Ogawa, T.; Kikuchi, Y.; Matsui, M. Ohru, H.; Kuzuhara, H.; Emoto, S. *Agric. Biol. Chem.* **1971**, *35*, 1825. b) Trummlitz, G.; Moffat, J. G. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1841. c) Horton, D.; Philips, K. D. *Carbohydr. Res.* **1973**, *30*, 367. d) Albrecht, H.; Repke, D. B.; Moffatt, J. G. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1836. e) Kobertz, W. R.; Bertozzi, C. R.; Bednarski, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 737. f) Bertozzi, C. R.; Bednarski, M. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3109. g) Lasterra Sanchez, M. E.; Michelet, V.; Besnier, V.; Genét, J. P. *Synlett* **1994**, 705. h) Labéguère, F.; Lavergne, J.-P.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7271.

⁴⁷ Patani, G. A.; LaVoie, E. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147.

⁴⁸ Para profundizar más en el tema se recomienda leer: a) Varki, A. *Glycobiology* **1993**, *3*, 97. b) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683. c) Varki, A., Cummings, R., Esko, J., Freeze, H., Hart, G., Marth, J. *Essential of Glycobiology*, Cold Spring Harbor Laboratory Press: Cold Spring Harbor, **1999**. d) Ernst, B.; Hart, G. W.; Sinay, P. *Carbohydrates in Chemistry and Biology*, Wiley-VCH: Weinheim, **2000**, Vol. 1.

⁴⁹ Postema, M. H. D. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8545.

⁵⁰ Taillefumier, C.; Chapleur, Y. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 263.

El caso más sencillo de reducción del doble enlace *exo*-cíclico es la hidrogenación catalítica de los *exo*-metilen azúcares obtenidos mediante la reacción de Tebbe.⁵¹ Donde como es de esperar se forman los *C*-metil azúcares correspondientes.

La reducción de dihalo olefinas *exo*-cíclicas derivadas de azúcares también fue investigada. Sin obtener resultados satisfactorios mediante la hidrogenación catalítica tradicional, probablemente debido a la formación de cloruro de hidrógeno durante el transcurso de la reacción. Las condiciones óptimas de reducción se alcanzaron utilizando Níquel Raney en acetato de etilo.⁵² Como se muestra en la Figura 23 esta metodología se aplicó en la síntesis de la muscarina, un tetrahidrofurano quiral natural.

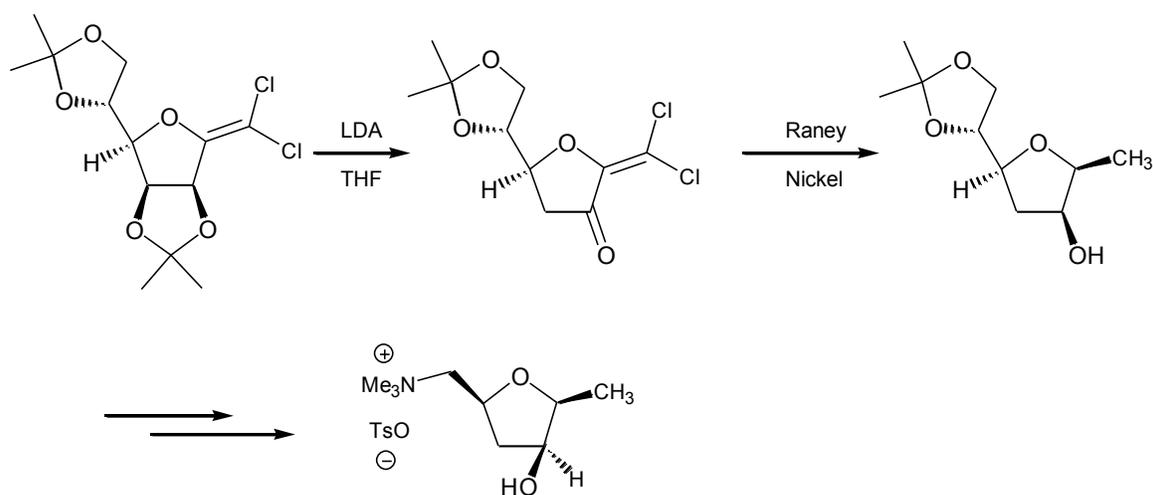


Figura 23. Síntesis de muscarina.

A partir de estos resultados la reducción de dihaloolefinas se investigó con profundidad.⁵³ Las aplicaciones de esta metodología a una serie de piranosidos y ribofuranósidos y la selectividad en los diastéromeros obtenidos se estudiaron minuciosamente alcanzándose resultados alentadores que permitieron sintetizar análogos de guanosil difosfofucosa (GDP).^{54,55} Otro resultado importante logrado fue la reducción de difluoro olefinas que condujo a difluorometil-*C*-glicósidos.⁵⁶

⁵¹ Wilcox, C. S.; Long, G. W.; Suh, H. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 395.

⁵² Bandzouzi, A.; Chapleur, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 1471.

⁵³ Bandzouzi, A.; Chapleur, Y. *Carbohydr. Res.* **1987**, 171, 13.

⁵⁴ Carchon, G.; Chretien, F.; Delannoy, P.; Verbert, A.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 8821.

⁵⁵ Gesson, J. P.; Jacquesy, J. C.; Mondon, M.; Petit, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3637.

⁵⁶ a) Motherwell, W. B.; Tozer, M. J.; Ross, B. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1471. b) Houlton, J. S.; Motherwell, W. B.; Tozer, M. J.; Ross, B. C.; Williams, D. J.; Slawin, A. M. Z. *Tetrahedron* **1993**, 49, 8087.

La reducción de *exo*-glicales con sustituyentes $-\text{CN}$ y $-\text{COOR}$ en el carbono sp^2 vecino al anomérico se logró mediante hidrogenación catalítica en condiciones suaves (Figura 24).⁵⁷ La estereoselectividad de esta reacción sigue ciertas tendencias. En la serie de las glucopiranosas la hidrogenación catalítica conduce preferentemente al anómero β . En la serie de las furanosas en cambio la reducción está gobernada por la orientación del sustituyente α al doble enlace en el ciclo, obteniéndose el producto *cis* a éste.

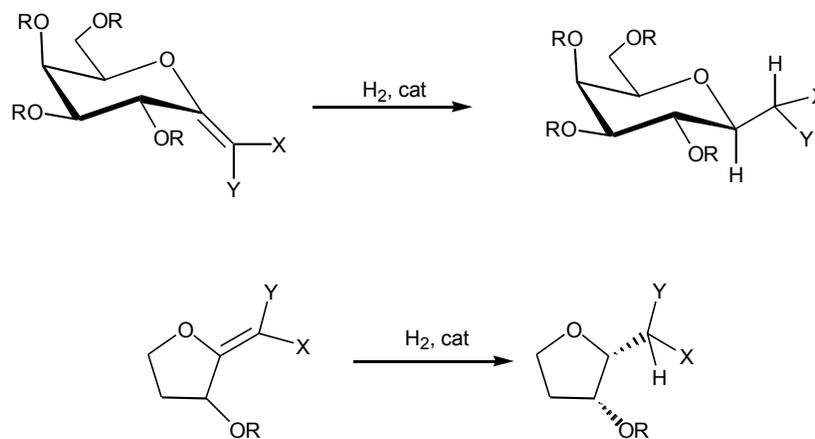


Figura 24. Hidrogenación catalítica de *exo*-glicales.

En nuestro laboratorio se ha desarrollado una vía de síntesis para preparar diversos *exo*-glicales derivados de la 2-deoxigalactosa, habiéndose realizado con éxito la hidrogenación de uno de éstos para obtener un C-disacárido.⁵⁸

⁵⁷ Lakhri, Y.; Taillefumier, C.; Lakhri, M.; Chapleur, Y. *Tetrahedron Asymm.* **2000**, *11*, 417.

⁵⁸ Colinas, P. A.; Ponzinibbio, A.; Lieberknecht, A.; Bravo, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7985.

1.3 Desarrollo de nuevas metodologías de Síntesis Orgánica

Uno de los objetivos principales de este trabajo de tesis es el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis orgánica. Este desarrollo busca investigar alternativas que permitan generar compuestos orgánicos de alto valor agregado y de interés por su potencial actividad biológica en el marco de la denominada “Química Verde”.

A continuación desarrollamos con detalle los principales conceptos y herramientas de análisis que utilizamos en este trabajo de investigación.

1.3.1 Química Verde

Hace ya un tiempo que el término “Química Verde” se ha vuelto cada vez más familiar, pero ¿A qué nos referimos cuando enmarcamos un trabajo en el campo de la Química Verde? ¿Qué significa el desarrollo y la investigación para obtener procesos más verdes?

Química Verde es asemejarse lo más posible a la manera en que la naturaleza realiza los procesos químicos. El objetivo principal es reducir los impactos negativos hacia la salud humana y el ambiente, ofreciendo una ruta estratégica para construir un futuro sustentable.

Para cumplir este objetivo primordial se requiere de un diseño y desarrollo de productos químicos y procesos que reduzcan o eliminen el uso o generación de sustancias peligrosas. Existen varias alternativas prácticas que se pueden llevar a cabo para implementar estos nuevos procesos, por ejemplo, el uso de materiales renovables y biodegradables que no permanezcan indefinidamente en el ambiente. También se pueden utilizar la catálisis y/o biocatálisis para mejorar la eficiencia y llevar a cabo reacciones a temperaturas bajas o cercanas a la ambiente, a los efectos de ahorrar energía.

A continuación se enumeran los 12 principios de la Química Verde, introducidos por P. T. Anastas en la década del 90,⁵⁹ que sirven como guía para introducir los principales conceptos teóricos desarrollados:

1. Prevención: Es mejor prevenir la formación de desperdicios que tener que tratarlos una vez formados.
2. Economía atómica: Los métodos sintéticos deberían ser diseñados de modo de incorporar la mayor cantidad de materia en el producto final. (Esto garantiza menor cantidad de desperdicios también).

⁵⁹ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998.

3. Síntesis química menos tóxica: Mientras sea posible, las metodologías empleadas deben usar y generar sustancias que posean la menor toxicidad posible para la salud humana y el medioambiente.
4. Diseñar reactivos y productos más seguros: Este diseño debe llevarse a cabo sin la pérdida de funcionalidad.
5. Utilizar solventes y condiciones de reacción más seguras: En la medida que sea posible, prescindir del uso de solventes, y cuando sean necesarios, que sean inocuos.
6. Aumentar la eficiencia de la energía: Los requerimientos energéticos de un proceso deben ser evaluados por su impacto económico y ambiental. El objetivo es que éstos sean lo menor posibles, para lo cual los procesos a temperatura y presión atmosféricas son las ideales.
7. Utilizar materia prima renovable: Mientras sea técnica y económicamente practicable.
8. Evitar el uso y producción de derivados: Las derivatizaciones deben ser minimizadas o en lo posible eliminadas, por la clara razón de que implican más pasos de síntesis en los que se consumen más reactivos, energía o solventes y también se generan más desperdicios.
9. Catálisis: El uso de catalizadores, tan selectivos como sea posible, llevan a mucho mejores resultados que las reacciones que no los utilizan.
10. Diseñar productos que sean degradables: La degradación de los productos es de suma importancia.
11. Realizar análisis en tiempo real para evitar la contaminación: Un monitoreo de la polución durante el proceso bajaría apreciablemente la contaminación.
12. Minimizar el potencial de accidentes: La elección de sustancias menos peligrosas además de reducir las posibilidades de accidentes, garantiza menores consecuencias aún si esto ocurriera.

La revolución de la Química Verde conlleva una enorme cantidad de desafíos para aquellos que hacen química en industrias, educación e investigación.

El desarrollo sustentable es de suma importancia a la hora de cumplir con objetivos ambientales, económicos y sociales a la par del avance científico. En este escenario, la Química tiene un rol clave.

La industria química es enorme, incluyendo entre las más importantes secciones, a la industria petroquímica, cuya producción ronda las 500.000 toneladas anuales. Sin embargo, la misma trae consigo millones de toneladas de desperdicio, y la reducción o eliminación de estos desperdicios es hoy en día un tema central tanto para la industria y los gobiernos, como para la sociedad.

El desafío para los químicos es entonces el desarrollo de nuevas rutas sintéticas que usen materias primas alternativas o procesos químicos más selectivos, minimizando el consumo energético y diseñando productos químicos menos tóxicos y más seguros. En la química sintética, lo ideal sería una combinación de tales objetivos como se ilustra en la Figura 25.



Figura 25. Componentes de la síntesis ideal.

Los químicos especialistas en síntesis orgánica, deben tener en cuenta todos estos principios, e intentar diseñar rutas sintéticas que logren la mayor eficiencia en los términos precedentemente expuestos.

Para describir con mayor claridad estos conceptos vamos a enumerar una serie de innovaciones llevadas a cabo en los últimos años. Existen numerosos ejemplos de aplicación de la química verde en procesos industriales que han sido exitosos.

En primer lugar se puede citar la esterificación enzimática, un proceso más verde diseñado por Eastman.⁶⁰ Éste consiste en un proceso biocatalítico que ocurre en condiciones moderadas, minimizando la formación de productos secundarios, ahorrando energía y aumentando la eficiencia. Enorme cantidad de litros de solventes orgánicos fueron ahorrados en comparación con el proceso que se realizaba con anterioridad.

En 2008, investigadores de Dow AgroSciences fueron reconocidos por desarrollar un pesticida verde conocido como Spinetoram. Se cree que en los primeros cinco años posteriores a su uso, se lograron reducir en alrededor de 800 toneladas el uso de insecticidas conteniendo organofosfatos aplicados a frutas y nueces sólo en Estados Unidos.⁶¹

En 2006 Merck diseñó una nueva ruta sintética de Sitagliptin, un β -aminoácido quiral que se utiliza para tratar la diabetes tipo 2.⁶² Esta mejora se basó en la hidrogenación catalítica

⁶⁰ Office of Pollution Prevention and Toxics, *The Presidential Green Chemistry Challenge Awards Program, Summary of 2009 Award Entries and Recipients*, US Environmental Protection Agency, Washington DC, 744K09001, **2009**.

⁶¹ Office of Pollution Prevention and Toxics, *The Presidential Green Chemistry Challenge Awards Program, Summary of 2008 Award Entries and Recipients*, US Environmental Protection Agency, Washington DC, EPA 744R08002, **2008**.

⁶² Office of Pollution Prevention and Toxics, *The Presidential Green Chemistry Challenge Awards Program, Summary of 2006 Award Entries and Recipients*, US Environmental Protection Agency, Washington DC, EPA 744R06003, **2006**.

asimétrica de enaminas desprotegidas, evitando la necesidad de etapas de derivatización.⁶³ (Figura 26)

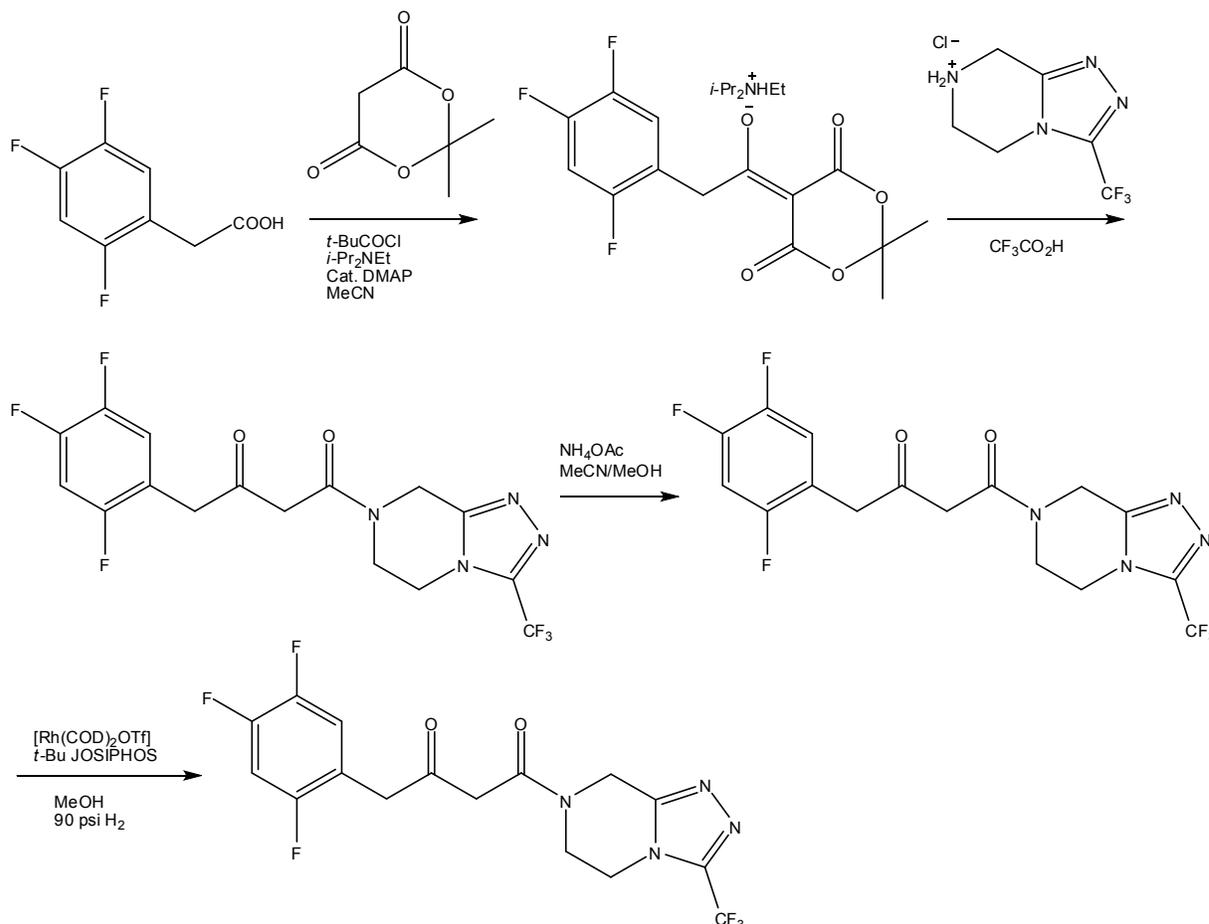


Figura 26. Nueva síntesis del β -aminoácido Sitagliptin.

En 2004 BMS desarrolló una nueva forma de obtener Paclitaxel, el ingrediente activo de la droga anticancerígena Taxol®.⁶⁴ El Paclitaxel se prepara comercialmente por una ruta semisintética que consta de 11 pasos. BMS consiguió prescindir de esta vía, usando los últimos avances en biotecnología. El compuesto es directamente extraído de cultivos de células vegetales, eliminándose así el uso de solventes y reactivos tóxicos antes necesarios.

⁶³ Hansen, K. B.; Hsiao, Y.; Xu, F.; Rivera, N.; Clausen, A.; Kubryk, M.; Krska, S.; Rosner, T.; Simmons, B.; Balsells, J.; Ikemoto, N.; Sun, Y.; Spindler, F.; Malan, C.; Grabowski, E. J. J.; Armstrong III, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8798.

⁶⁴ Ritter, S. K. *Chem. Eng. News.*, **2004**, *82*, 25.

En 2002, Pfizer dio con una nueva ruta sintética para la síntesis de sertralina, un ingrediente activo en el tratamiento de la depresión.⁶⁵ Entre las mejoras obtenidas, se destacan la disminución de número de pasos y sobre todo, que el solvente utilizado en todo el proceso es etanol. Con esto último se evita usar, destilar y recuperar los solventes que antes se utilizaban: diclorometano, tetrahidrofurano, tolueno y hexano.

Como se describió precedentemente ya se está trabajando en la industria en nuevos procesos “más verdes”, sin embargo es evidente que aún muchos otros desafíos quedan por delante. Podemos citar dos grandes familias de reacciones de la química sintética, como son las que utilizan catálisis ácida y las reacciones de reducción, en las que hay innumerables procesos muy valiosos desde el punto de vista de los productos obtenidos, pero que producen cantidades enormes de desperdicios peligrosos y utilizan condiciones de reacción en muchos casos extremas. Es necesario encontrar alternativas que sean más verdes. Como parte de este desafío en este trabajo de investigación se analizó la posibilidad de obtener mejoras en procesos de reducción y adiciones catalizadas por ácidos en el área de la química de hidratos de carbono.

1.3.2 Herramientas métricas de análisis de factibilidad de procesos

1.3.2.1 Introducción

La síntesis de un compuesto orgánico se puede analizar y calificar desde la eficiencia de la reacción considerando rendimientos y selectividad. Es importante también considerar los procesos de aislamiento y purificación. Otros parámetros que en los últimos tiempos se comenzaron a investigar son los relacionados con cuestiones de seguridad e impacto ecológico. Por lo tanto cuando se requiere una análisis del proceso global de síntesis se deben tener en cuenta múltiples factores, debiendo investigarse, todos, con detalle.

Para llevar a cabo este análisis se han desarrollado distintos sistemas de medida que cuantifican diversos parámetros que se relacionan en su sumatoria con la eficiencia de una síntesis orgánica. Estos sistemas métricos se utilizan como modelos predictivos para analizar el pasaje de una síntesis de laboratorio a una escala mayor como alternativa más beneficiosa desde el punto de vista económico, ambiental o de seguridad.⁵⁹

⁶⁵ Ritter, S. K. *Chem. Eng. News.*, **2002**, *80*, 26.

1.3.2.2 Parámetros individuales

A continuación realizamos una breve discusión de algunos de los parámetros que se usan en la actualidad para analizar desde puntos de vista económicos y ambientales una síntesis orgánica.

Economía atómica⁶⁶

Este concepto, también llamado eficiencia atómica, fue introducido en 1990 por Barry Trost y se refiere a la cantidad de materia prima que forma parte del producto.⁶⁷ La reacción ideal incorporaría todos los átomos en su producto final.

Este parámetro se calcula realizando el cociente entre el peso molecular del producto deseado y el peso molecular de todos los reactivos utilizados en la reacción.

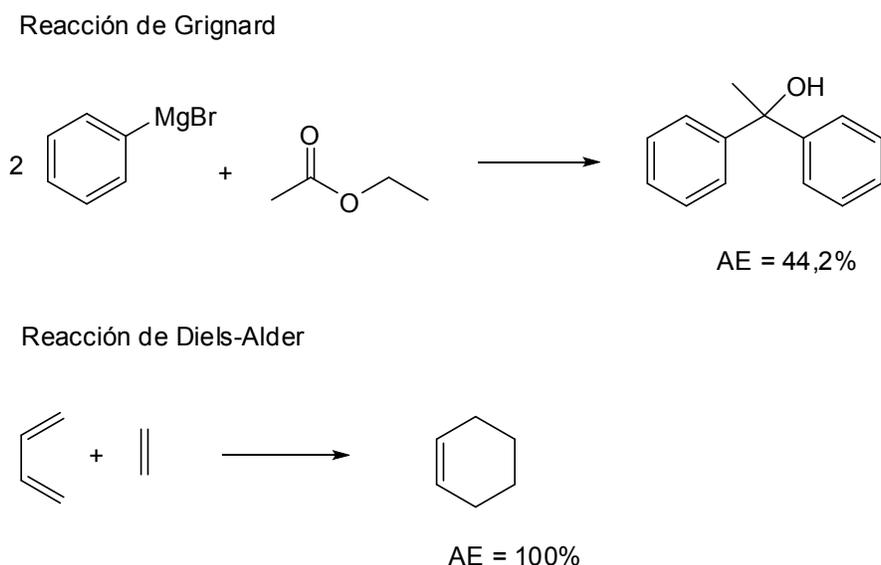


Figura 27. Cálculos de valores de eficiencia atómica en diferentes reacciones.

En la Figura 27 se muestran 2 ejemplos bastante diferentes respecto del punto de vista de la eficiencia atómica.

Este parámetro es una medida de la incorporación atómica de todos los reactivos en el producto final. Las reacciones de cicloadición son ejemplos de transformaciones con un 100% de economía atómica. Otras reacciones nunca pueden llegar a ese porcentaje debido a la naturaleza intrínseca de su mecanismo, por ejemplo las sustituciones. Este

⁶⁶ a) Trost, B. M. *Science* **1991**, 254, 1471. b) Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 695.

⁶⁷ Trost, B. M. *Angew. Chem.*, **1995**, 34, 259.

parámetro permite adaptar una secuencia de reacciones de tal manera que las etapas con baja economía atómica se limiten al mínimo posible.

Factor ambiental (E-factor)⁶⁸

Este parámetro es una relación entre el peso de los residuos generados respecto a la masa del producto final deseado. Es una herramienta muy útil que permite una evaluación rápida de los procesos basada en la generación de residuos. Por ejemplo la comparación del E-factor para las reacciones de alquilación del benceno utilizando catalizadores homogéneos o heterogéneos da una preferencia significativa por los últimos. Recientemente se desarrolló un proceso de síntesis del Sildenafil (comúnmente conocido como Viagra) con un E-factor muy bajo, solamente se generan unos 6 kg de residuos por kilogramo de producto sintetizado, industrialmente. En los procesos actualmente en uso el promedio oscila entre los 25 a 100 kg de residuos.⁶⁹

Cociente ambiental (EQ)⁷⁰

El valor del E-factor se encuentra limitado debido a que no considera ni la naturaleza ni el impacto ambiental de los residuos generados. De modo que para generar un parámetro que considere lo anteriormente expuesto se introduce una variable Q que considera el peligro ambiental. Por ejemplo se asigna un valor de Q igual a uno al NaCl mientras que a los metales pesados se les asigna un valor de Q de entre 100 y 1000 dependiendo de su toxicidad. Hace pocos años se desarrolló un programa basado en este parámetro EQ para comparar reacciones químicas.⁷¹

Rendimiento efectivo másico⁷²

Este parámetro introduce el concepto eco-toxicidad para los reactivos y productos involucrados en el proceso. Se define como el porcentaje de la masa del producto a obtener relativa a la masa de todos los productos y reactivos involucrados en la síntesis que son eco-tóxicos.

Intensidad másica⁷³

La intensidad másica mide la proporción de masa total en el proceso respecto a la masa del producto deseado. Tiene en cuenta: rendimiento, estequiometría, solventes y reactivos. También este parámetro incluye todos los solventes y reactivos involucrados en

⁶⁸ a) Sheldon, R. A. *Chem. Ind. (London)* **1992**, 903. b) Sheldon, R. A. *Chem. Ind. (London)* **1997**, 12.

⁶⁹ Dunn, P. J.; Galvin, S.; Hettenbach, K. *Green Chem.* **2004**, *6*, 43.

⁷⁰ Hungerbühler, K. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1998**, *37*, 3395.

⁷¹ Hungerbühler, K. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2000**, *37*, 960.

⁷² Hudlicky, T.; Frey, D. A.; Koroniak, L.; Claeboe, C. D.; Brammer, L. E. *Green Chem.* **1999**, 57.

⁷³ Curzons, A. D.; Constable, D. J. C.; Mortimer, D. N.; Cunningham, V. L. *Green Chem.* **2001**, *3*, 1.

las etapas posteriores a la síntesis como por ejemplo solventes orgánicos para extracciones, lavados o recristalizaciones, soluciones ácidas o básicas, entre otros.

1.3.2.3 Parámetros combinados

Además de los factores o parámetros mencionados precedentemente también se utilizan dos sistemas métricos que combinan estos parámetros individuales para generar uno más específico.

Perfil del proceso⁷⁴

Originalmente este factor que fue desarrollado como herramienta de evaluación económica, tiene en cuenta varios factores que involucran los procesos de producción en gran escala. A continuación se enumeran:

- Parámetros de procesos
- Costo de materia primas
- Rendimiento
- Tiempo de proceso
- Volumen de proceso
- Número de pasos en la secuencia de síntesis
- Requerimientos especiales de equipamiento
- Reproducibilidad
- Tolerancia al abuso
- Linealidad de secuencia
- Peligrosidad ambiental
- Disponibilidad de materias primas
- Protección legal (patentes)

Análisis del ciclo vital⁷⁵

En esta metodología se consideran todas las etapas del “ciclo de vida” de un producto químico. También se tienen en cuenta el impacto ambiental de los subproductos y de los reactivos auxiliares como por ejemplo los solventes. Considera tres aspectos:

- El análisis de los materiales de partida
- El análisis del impacto
- El análisis de las mejoras

Se lo utiliza tanto para evaluar los procesos existentes como para el diseño de nuevas síntesis.

⁷⁴ Berkoff, C. E.; Kamholz, K.; Rivard, D. E.; Wellman, G.; Winicov, H. *Chemtech* **1986**, 552.

⁷⁵ a) Anastas, P. T.; Lankey, R. L. *Green Chem.* **2000**, 2, 289. b) Herrchen, M.; Klein, W. *Pure Appl. Chem.* **2000**, 72, 1247.

Existen otros sistemas específicos que tienen en cuenta parámetros como por ejemplo el factor estequiométrico (SF), economía atómica (AE) o factor máximo de impacto ambiental (E_{max}) que han sido estudiados y aplicados a diversos procesos de síntesis.⁷⁶

1.3.2.4 Propiedad intelectual de los sistemas de medida

El análisis de todas las cuestiones que se encuentran involucradas en estos parámetros demuestra que una optimización de estos procesos puede llegar a disminuir los costos de producción considerablemente, estimándose en alrededor de un 40%.⁷⁷ Esta conclusión llevo a que muchos organismos estatales o corporaciones privadas desarrollen sus propios sistemas métricos de análisis. Por ejemplo el gigante farmacéutico GlaxoSmithKline ha publicado una serie de parámetros como la eficiencia de carbono (CE) y la eficiencia másica de reacción (RME) que permiten valoraciones sobre los procesos de síntesis en términos de producción de residuos, uso de energía y eficiencia química.⁷⁸ Estas medidas se basan en el análisis de:

- Número de etapas de síntesis
- Número de etapas de purificación
- Número de intermediarios aislados
- Rendimiento total
- Naturaleza química de los solventes
- Uso de condiciones extremas de reacción
- Uso de reactivos tóxicos

En el presente trabajo se realizó un estudio comparativo de los métodos empleados con respecto a los usualmente empleados para la preparación de esta clase de derivados de hidratos de carbono. En la sección discusión de los resultados se muestran los resultados obtenidos.

⁷⁶ a) Andreos, J. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 149. b) Andreos, J. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 404.

⁷⁷ Lancaster, M.; Hoyle, W., Eds.; *Clean Technology for the Manufacture of Speciality Chemical*, The Royal Society of Chemistry: Cambridge, **2001**.

⁷⁸ Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Freitas dos Santos, L. M.; Geen, G. R.; Hannah, R. E.; Hayler, J. D.; Kitteringham, J.; McGuire, M. A.; Richardson, J. E.; Smith, P.; Webb, R. L.; Yu, M. *Green Chem.* **2001**, *3*, 7.

1.3.3 ¿Cómo se modifican los procesos para mejorar la calidad de la síntesis?

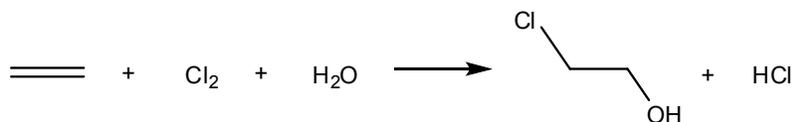
A continuación vamos a describir tres aspectos importantes de la síntesis orgánica que pueden modificarse para lograr una mejora sustancial en el impacto ambiental del proceso global de síntesis. Ellos son los *residuos*, los *catalizadores* y la *energía* y por último los *solventes* de reacción.

1.3.3.1 Residuos

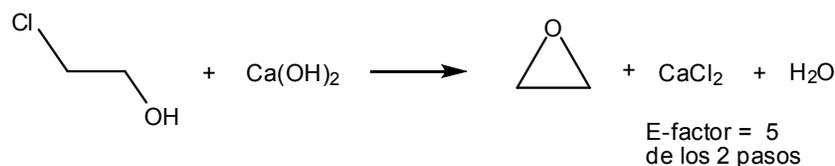
Ya se mencionó la importancia de disminuir la cantidad de desperdicios a lo largo de un proceso. Esto fue considerado dentro del Factor ambiental, conocido como E-factor, en 1992. Un ejemplo ilustrativo (Figura 28) es la preparación de óxido de etileno vía clorhidrina como intermediario.

Ruta tradicional de preparación del óxido de etileno

Paso 1



Paso 2



Nueva ruta

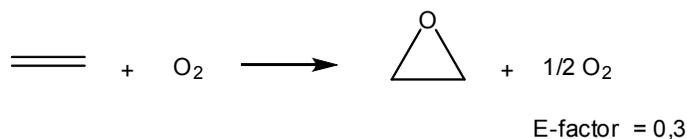


Figura 28. Comparación de las 2 rutas de obtención del óxido de etileno en cuanto a sus desperdicios.

También puede ocurrir que los residuos generados puedan ser reutilizados como materias primas de significativo valor en otros procesos. Un claro ejemplo es el caso de los biocombustibles.⁷⁹

⁷⁹ a) Khanal, S. K.; Rasmussen, M.; Shrestha, P.; Leeuwen, H. V.; Visvanathan, C.; Liu, H. *Water Environ. Res.*, 2008, 80, 1625. b) Centi, G.; Van Santen, R. A. *Catalysis for Renewables, From Feedstocks to Energy Production*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., KGaA, Weinheim, 2007. c) Cavani, F.; Centi, G.; Perathoner, S.; Trifiró, F. *Sustainable Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., KGaA, Weinheim, 2009.

1.3.3.2 Energía y catalizadores

Es más que evidente que el tema energético es un punto no menor a tener en cuenta. Desde el decaimiento de las fuentes de petróleo y el aumento de consumo energético a nivel mundial, cada vez es más primordial el uso eficiente de la energía. Sumado a esto, por ejemplo el costo de la misma ha ido aumentando, y para cualquier industria que pretenda llevar a cabo algún proceso, o innovación, este ítem será de mucho peso a la hora de tomar decisiones.

El diseño de reacciones químicas o procesos que no requieran un alto consumo energético es entonces uno de los objetivos. Reducir la barrera energética de la reacción o elegir los reactivos de modo que la reacción pueda proceder con buenos resultados a temperatura ambiente es uno de los desafíos con que más a menudo se encuentra un químico.

La catálisis puede cumplir un papel muy importante en esta búsqueda. Pero además de bajar la energía necesaria en una reacción, también puede contribuir a que no sean necesarios los agregados de excesos para que el proceso tenga mejores resultados, y de esta forma, también podrían los catalizadores contribuir a minimizar los desechos producidos.

Más allá de la eficiencia, la catálisis puede hacer que ciertas reacciones improbables, tengan lugar. Esto también amplía el espectro y puede permitir obtener nuevas rutas de síntesis más verdes que las previas.

1.3.3.3 Solventes

Los solventes son quizás el área más activa de la investigación en Química Verde. Esto es en gran parte debido a las grandes cantidades en que se utilizan y por ende, una de las mayores fuentes de desechos. Además, muchos solventes convencionales son tóxicos, inflamables y/o corrosivos. Sus elevadas volatilidades o solubilidades han contribuido a la contaminación, del aire, agua o suelo, han incrementado el riesgo de exposición de los trabajadores, ocasionando a veces serios accidentes. Si bien a veces se los puede recuperar y reutilizar, esto viene asociado, en general, con procesos que requieren elevados consumos de energía. Reacciones sin solventes, en agua,⁸⁰ fluidos supercríticos⁸¹

⁸⁰ a) Breslow, R. *Green Chem.*, **1998**, 225. b) Li, C. J.; Chan, T. H. *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media*, ed. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2nd edn, **2007**; c) Kerton, F. M. *Alternative Solvents for Green Chemistry*, RSC Green Chemistry Book Series, Royal Society of Chemistry, **2009**. d) Li, C. J.; Chen, L. *Chem. Soc. Rev.*, **2006**, 35, 68. e) Li, C. J. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 3095.

⁸¹ a) Arai, Y.; Sako, T.; Takebayashi, Y. *Supercritical Fluids*, Springer, New York, **2002**. b) Gordon, C. M.; Leitner, W. *Catalyst Separation Recovery and Recycling*, Springer, Netherlands, **2006**. c) Hyde, J. R.; Licence, P.; Carter, D.; Poliakoff, M. *Appl. Catal.*, A, **2001**, 222, 119.

o líquidos iónicos,⁸² son algunas de las alternativas en tendencia para intentar salvar las desventajas anteriormente mencionadas.

Lo ideal sería prescindir por completo del solvente, por ello se puede encontrar en varios trabajos actuales, el intento por llevar a cabo las reacciones sin solvente (solventless). Claro está que en la mayoría de los casos es necesario rediseñar el proceso para poder obtener resultados similares a los previos, ahora sin la presencia del solvente.⁸³

El uso de agua, como medio de reacción presenta tanto ventajas como desventajas. El agua es el solvente de mayor abundancia en el planeta y además no es peligrosa ni tóxica. Puede ser un solvente útil en varios procesos químicos. De hecho las propiedades del agua han mejorado los rendimientos en ciertas reacciones debido al denominado efecto hidrofóbico⁸⁴ y a la fácil separación de los productos. Pero así como esto puede ser una gran ventaja en algunos casos, puede ser una gran desventaja en otros. Si los reactivos no son solubles en agua, es casi imposible poder sortear tal obstáculo. Pero más allá de ello, aún cuando el agua pueda ser utilizada como solvente, el riesgo de contaminación de la misma, o el costoso proceso de recuperación pueden implicar un enorme gasto energético y la generación de nuevos desechos que van en detrimento de las mejoras obtenidas.

Los fluidos supercríticos se presentan como otra alternativa a los solventes tradicionales y han sido ampliamente estudiados en las décadas previas.⁸¹ Son sustancias que han sido simultáneamente calentados y comprimidos por encima de sus puntos críticos. (Figura 29)

Generalmente estos fluidos se generan a partir de agua, dióxido de carbono, metano, metanol, etanol o acetona. El dióxido de carbono (scCO₂) es uno de los fluidos supercríticos más ampliamente utilizado. Esto se debe a su gran versatilidad y a que es seguro y fácil de manipular.⁸⁵

⁸² Welton, T. *Chem. Rev.*, **1999**, *99*, 2071. Rogers, R. D.; Seddon, K. R.; Volkov, S. *Green Industrial Applications of Ionic Liquids*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, **2002**. Plechkova, N. V.; Seddon, K. R. *Methods and Reagents for Green Chemistry*, John Wiley & Sons Inc, Hoboken, **2007**. Seddon, K. R. *Nat. Mater.*, **2003**, *2*, 363. Earle, M. J.; Seddon, K. R. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72*, 1391.

⁸³ a) Kerton, F. M. *Alternative Solvents for Green Chemistry*, RSC Green Chemistry Book Series, Royal Society of Chemistry, **2009**. b) Tanaka, K. *Solvent-free Organic Synthesis*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, Weinheim, Germany, **2003**. c) Cave, G. W. V.; Raston, C. L.; Scott, J. L. *Chem. Commun.*, **2001**, 2159. d) Varma, R. S.; Ju, Y. *Green Separation Processes*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA, Weinheim, Germany, **2005**.

⁸⁴ Breslow, R. *Acc. Chem. Res.*, **1991**, *24*, 159.

⁸⁵ a) Leitner, W. *Modern Solvents in Organic Synthesis, Reactions in Supercritical Carbon Dioxide*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **1999**; b) Leitner, W. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 746; c) Jessop, P. G.; Subramaniam, B. *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2666; d) Franck, F.; Peter, L.; Howdle, V.; Steven, M.; Martyn, P. *Actualite Chimique*, **2003**, 4-5, 62.

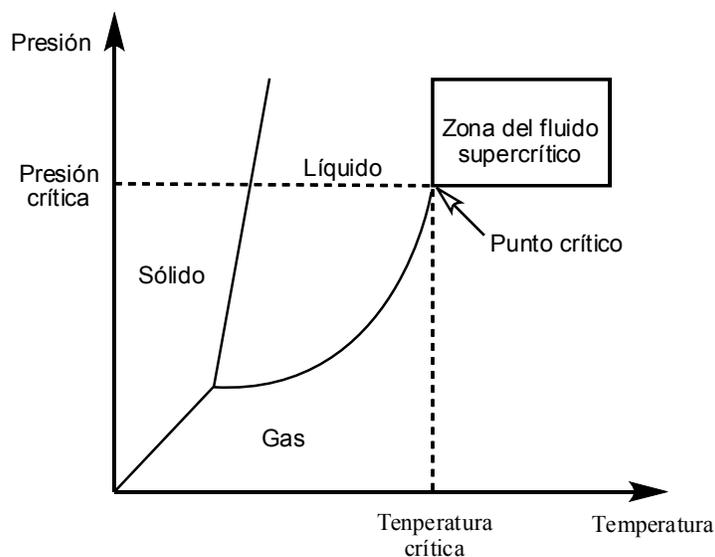


Figura 29. Diagrama de fases.

Lo que hace a los fluidos supercríticos tan atractivos es el cambio de estado que ocurre cuando se lo enfría o se reduce la presión. Por encima del punto crítico el scCO_2 será un líquido en el que se puedan llevar a cabo las reacciones y por debajo de ese punto, será un gas. Al desgasificar el sistema se produce el desalojo total del solvente.

Uno de los procesos a escala industrial en los que el scCO_2 ha sido de gran relevancia es en la obtención de café descafeinado a partir de los granos verdes. Otro ejemplo de gran utilidad se da en la limpieza a seco, en la que este fluido ha reemplazado al percloroetileno.⁸⁶

Se puede mencionar como otro ejemplo de solventes “más verdes” a los líquidos iónicos. En la sección 1.4, que se presenta a continuación, se hace un abordaje de manera más profunda y general debido a que los líquidos iónicos es uno de los temas centrales de este trabajo de tesis.

⁸⁶ DeSimone, J. M.; Tumas, W. *Green Chemistry Using Liquid and Supercritical Carbon Dioxide*, Green Chemistry Series, Oxford University Press, Inc., **2003**.

1.4 Líquidos iónicos

Los líquidos iónicos se presentan como una alternativa “verde” a los solventes tradicionales. Estos pueden ser diseñados y sintetizados de acuerdo a las características deseadas para favorecer un proceso o reacción química. Se presenta a continuación una introducción al tema que incluye una descripción, desde sus orígenes hasta la actualidad, de los principales aspectos referidos a sus estructuras, propiedades y síntesis. En particular al final de esta sección se revisan las investigaciones llevadas a cabo en el área de líquidos iónicos e hidratos de carbono, ya que este último es uno de los principales objetivos de este trabajo.

1.4.1 Orígenes

El origen de los líquidos iónicos depende de la definición de líquidos iónicos que se quiera utilizar.

Los líquidos iónicos pueden definirse como sales con punto de fusión por debajo del punto de ebullición del agua.⁸⁷ Existen muchos sinónimos de líquidos iónicos en la literatura. “Molten salt” (sal fundida) es el más común y ampliamente utilizado. Sin embargo, usarlos como sinónimos no es correcto. La diferencia esencial entre los líquidos y las sales fundidas, es no sólo su temperatura de fusión sino, el amplio rango en estado líquido que presentan los primeros, su mayor estabilidad al aire y humedad, y aún más, las sales fundidas suelen ser altamente corrosivas, no así los líquidos iónicos.

La primera observación de un líquido iónico documentada fue en una reacción de ‘Friedel-Crafts’ en la que se reportó la formación de un aceite rojo, a mediados del siglo XIX. Pero no fue hasta la accesibilidad de equipos de RMN que se pudo dilucidar su estructura (Figura 30).

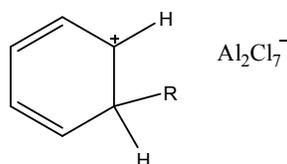


Figura 30. Estructura general de los primeros líquidos iónicos documentados.

Más adelante, a principios del siglo XX, se encontró que los nitratos de alquilamonio eran líquidos. Por ejemplo, el nitrato de etilamonio tiene un punto de fusión de 12 °C.

⁸⁷ Seddon, K. R. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **1997**, *68*, 351.

Los líquidos iónicos basados en cloroaluminatos de alquilpiridinio fueron reportados por primera vez a principios de los años 50.⁸⁸

Una desventaja considerable de los líquidos iónicos a temperatura ambiente se encontraba en la necesidad de cuidarlos rigurosamente de la humedad y del aire, y la tendencia de muchos sustratos a reaccionar con ellos. Su uso, entonces, quedaba limitado a un pequeño grupo de sustratos orgánicos, generalmente sustratos de Friedel-Crafts. En 1992, Wilkes y Zaworotko desarrollaron un nuevo tipo de líquidos iónicos conteniendo el catión EtMIm (etil-metilimidazolio) y aniones de tetrafluorborato, nitrato y acetato, entre otros.⁸⁹ Estos compuestos demostraron ser estables a la hidrólisis y tener alta tolerancia frente a grupos funcionales reactivos. Varios de ellos resultaron ser higroscópicos, pero con sólo secarlos en vacío a 80 °C se los tiene en excelentes condiciones. De ahí en adelante, esta clase de compuestos pasaron a ser una alternativa de uso como medio de reacción para la síntesis orgánica.

1.4.2 Primeras reacciones en líquidos iónicos

Los líquidos iónicos a temperatura ambiente (o también conocidos como RTILs del término en inglés) han sido estudiados en muchos procesos químicos que incluyen: operaciones bioprocesadas,⁹⁰ como electrolitos en electroquímica,^{91,92} en separaciones gaseosas como captura del CO₂,⁹³ extracciones líquido-líquido^{94,95} y como fluidos transmisores de calor.⁹⁶

Los cationes más comúnmente usados en RTILs son alquilamonio, alquifosfonio, *NN'*-dialquilimidazolio ([RR'IM]), y *N*-alquilpiridonio ([RPy]).⁹⁷

El campo de la síntesis en líquidos iónicos estuvo inicialmente limitado al uso de ILs de cloroaluminato (III). Su fuerte poder de solvatación es una gran ventaja, pero su sensibilidad a la humedad y fuertes interacciones con grupos funcionales comunes, limitaban su uso como medio de reacción.

Una de las primeras reacciones en realizarse en un cloroaluminato fue la reacción de Scholl. Ésta consiste en el acoplamiento inter- o intramolecular de dos anillos aromáticos.

⁸⁸ Hurley, F. H.; Wier, T. P. *J Electrochem. Soc.* **1951**, *98*, 203.

⁸⁹ Wilkes, J. S.; Zaworotko, M. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 965.

⁹⁰ Cull, S. G.; Holbrey, J. D.; Vargas-Mora, V.; Seddon, K. R.; Lye, G. J. *Biotechnol. Bioeng.* **2000**, *69*, 227.

⁹¹ Fuller, J.; Breda, A. C.; Carlin, R. T. *J. Electroanal. Chem.* **1998**, *459*, 29.

⁹² Kosmulski, M.; Osteryoung, R. A.; Ciszewska, M. *J. Electrochem. Soc.* **2000**, *147*, 1454.

⁹³ Bates, E. D.; Mayton, R. D.; Ntai, I.; Davis, J. H., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 926.

⁹⁴ Sheng, D.; Ju, Y. H.; Barnes, C. E. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1999**, 1201.

⁹⁵ Fadeev, A. G.; Meagher, M. M. *Chem. Commun.* **2001**, 295.

⁹⁶ Brennecke, J. F.; Maginn, E. J. *AIChE J.* **2001**, *47*, 2384.

⁹⁷ Wasserscheid, W.; Keim, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3772.

En la Figura 31 se esquematiza un ejemplo de esta reacción llevada a cabo alrededor del año 1978, en la que el 1-fenilpireno cicla a [1,2,3-cd]pireno.⁹⁸

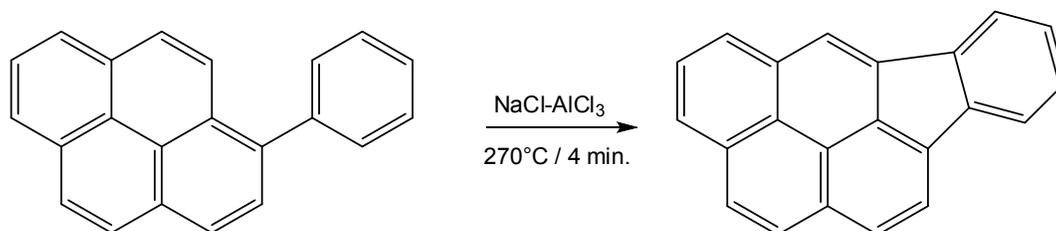


Figura 31. Una de las primeras reacciones de Scholl realizadas en ILs.

Con el desarrollo de líquidos iónicos “neutros” y más estables, a mediados de los años 90, el rango de reacciones que podían realizarse se expandió rápidamente.⁹⁹

Estos solventes neutros mostraron ser excelentes para uso en reacciones de Diels-Alder. El primer ejemplo fue la reacción entre metilacrilato y ciclopentadieno en $[\text{EtNH}_3][\text{NO}_3]$.¹⁰⁰

Más tarde, Howarth y colaboradores investigaron el rol del bromuro de dietilimidazolio, y otros dos líquidos iónicos en la reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y crotonaldehído o metacroleína.¹⁰¹

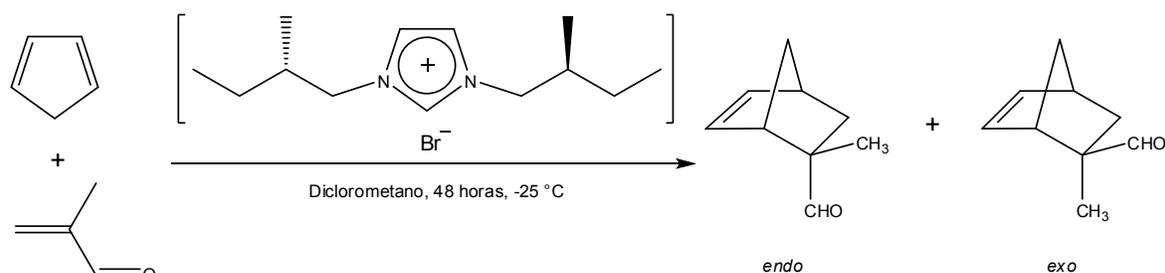


Figura 32. Reacción de Diels-Alder usando un líquido iónico quiral.

Los resultados fueron muy buenos en cuanto a la selectividad endo:exo de la reacción, estando en relaciones 15:85 y 10:90 para la metacroleína y alrededor de 95:5 para el crotonaldehído. Sin embargo, los rendimientos globales fueron moderados a bajos (entre

⁹⁸ Studt, P. *Lebigs Ann. Chem.* **1978**, 528.

⁹⁹ March, J. *Advanced Organic Chemistry*, 4th ed., Wiley, Chichester, **1992**.

¹⁰⁰ Jaeger, D. A.; Trucker, C. E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 1785.

¹⁰¹ Howarth, J.; Hanlon, K.; Fayne, D.; McCormac, P. B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3097.

un 35 y un 40%). Estos rendimientos se deben probablemente a que estos líquidos iónicos eran ácidos de Lewis débiles.

Cabe destacar que este trabajo es uno de los primeros ejemplos del uso de cationes quirales en líquidos iónicos.

1.4.3 Preparación

Generalmente los líquidos iónicos están formados por aniones inorgánicos y cationes orgánicos conteniendo nitrógeno, y sus propiedades químicas y físicas pueden ser “ajustadas” para un amplio rango de aplicaciones, con sólo variar los cationes o aniones que lo forman.¹⁰²

La historia de los líquidos iónicos se puede vincular con la primera publicación que hacía referencia a la síntesis de nitrato de etilamonio en 1941.¹⁰³ Ésta consistía en la adición de ácido nítrico concentrado a etilamina. Hoy en día esta técnica de protonación del material de partida (generalmente aminas o fosfinas) sigue siendo un método utilizado y de los más simples, aunque es útil sólo para un pequeño grupo de líquidos iónicos.

La mayoría de los líquidos iónicos comúnmente utilizados contienen cationes que no poseen protones ácidos. Las clases de cationes más comunes se ilustran en la Figura 33.

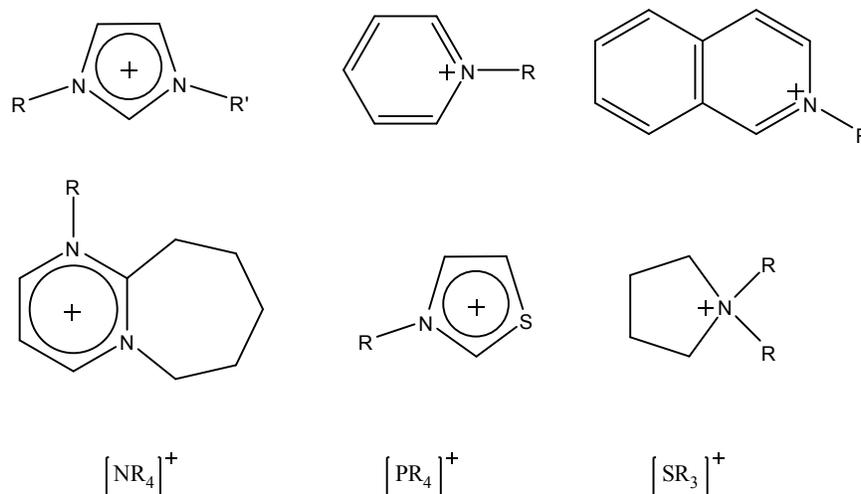


Figura 33. Cationes comúnmente utilizados en ILs.

¹⁰² Freemantle, M. *Chem. Eng. News* **1998**, 76(13), 32.

¹⁰³ Walden, P. *Bull. Acad. Imper. Sci. (St. Petersburg)* **1914**, 1800.

Dado que la naturaleza del anión tiene un gran efecto en las propiedades de los líquidos iónicos, con sólo diferir en el anión, dos líquidos iónicos pueden tener propiedades bien diferentes. Los aniones más comúnmente utilizados se ilustran en la Figura 34.

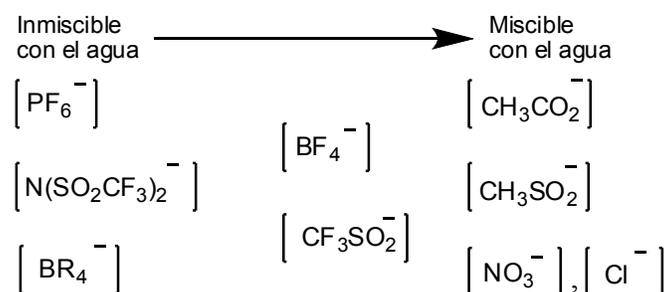


Figura 34. Aniones comúnmente utilizados en ILs.

La síntesis de ILs puede generalmente dividirse en 2 partes: la formación del catión deseado, y el intercambio aniónico para formar el producto. En algunos casos, sólo el primer paso es necesario.

La formación del catión puede llevarse a cabo ya sea por protonación con un ácido o bien por cuaternarización con un haloalcano. El proceso de alquilación presenta la ventaja de que además de ser de fácil acceso la mayoría de los haloalcanos, la reacción posterior de intercambio aniónico, en caso de ser necesaria, ocurre fácilmente en condiciones suaves.

La pureza con que se obtienen los líquidos iónicos, sin embargo, suele ser en general muy importante.¹⁰⁴ La baja presión de vapor que presentan los ILs impide que puedan ser purificados por destilación, aunque se han reportado escasos ejemplos en los que se ha utilizado esta técnica.¹⁰⁵ Por el contrario, pueden eliminarse todas las impurezas que sean volátiles por destilación.

La mayoría no se puede recrystalizar y la cromatografía en columna usando sílica no es tampoco una buena opción. Por ello es importante conocer qué tipo de impurezas pueden presentarse en el líquido iónico obtenido y luego ver qué alternativas existen para eliminarlas.

Para las reacciones con metales de transición la presencia de halogenuros representa un importante problema. Para el caso de líquidos iónicos de imidazolio conteniendo cadenas de extensión media (C_4 - C_8), los haluros pueden removerse extrayéndolos con agua. Sin embargo, cuanto más larga sea la cadena, más efectiva será la separación, pues el carácter hidrofóbico aumenta.

¹⁰⁴ Giernoth, R. *Top Curr Chem. "In situ NMR Methods in Catalysis"* **2007**, 276, 1.

¹⁰⁵ Kreher, U. P.; Rosamilia, A. E.; Raston, C. L.; Scott, J. Ll; Strauss, C.R. *Molecules*, **2004**, 9, 387.

Existen en la literatura varios métodos de purificación de los líquidos iónicos.¹⁰⁶ Por ejemplo en el caso del [BMIm][PF₆], una vez obtenido se lo puede lavar con agua desionizada, y titular estas extracciones con nitrato de plata hasta no observar precipitado. Una vez lavado, se lo disuelve en acetona y se lo puede tratar con carbón activado y filtrarlo reiteradas veces a través de una columna de tierra de diatomeas.

Muchas veces, debido a que los líquidos iónicos suelen ser difíciles de purificar, tener los reactivos en excelente estado puede minimizar apreciablemente la presencia de estas impurezas en el líquido final. Los reactivos suelen ser mucho más fáciles de purificar y generalmente son los responsables de aportar las impurezas finales.¹⁰⁷

1.4.4 Algunas innovaciones en el campo de los líquidos iónicos

La creciente importancia de los RTILs está asociada a sus propiedades deseables. Éstas incluyen presión de vapor casi despreciable, resultante en baja volatilidad, inflamabilidad nula, estabilidad térmica, ausencia total o casi total de olor, y reciclabilidad.

Muchos líquidos iónicos tienen bajos puntos de fusión, permitiendo su uso aún por debajo de la temperatura ambiente. Esta propiedad puede atribuirse a la naturaleza asimétrica de los iones constituyentes de la sal. Esta asimetría evita el empaquetamiento de los iones.¹⁰⁸ Por ejemplo el benzoato de 1-etil-3-metilimidazolio tiene un punto de fusión de -61 °C.

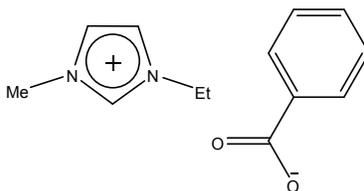


Figura 35. Benzoato de 1-etil-3-metilimidazolio.

A esto se suma que poseen un amplio intervalo de temperatura en el cual se encuentran en estado líquido, llegando en algunos casos cerca de 500 °C de rango.

Es sabido que en un proceso de síntesis, la etapa de separación del producto es muy importante. Muchas veces se necesitan varias etapas y abundante cantidad de materiales a fin de obtener nuestro producto aislado y purificado. A continuación dos ejemplos recientes ilustran alternativas a uno de los mayores desafíos en Química: la separación.

¹⁰⁶ a) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic liquids in Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.: Weinheim, **2002**. b) Paul, A.; Mandal, P. K.; Samanta, A. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *402*, 375.

¹⁰⁷ a) Nockemann, P.; Binnemans, K.; Driesen, K. *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *415*, 131.

¹⁰⁸ Murugesan, S.; Linhardt, R. J. *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 437.

En 2005, el primer líquido iónico “conmutable” fue reportado.¹⁰⁹ Se trataba de un líquido que puede cambiar de propiedades. Una mezcla conteniendo un alcohol y una amina se convierten en un líquido iónico por exposición a una atmósfera de CO₂, y luego revierte su condición a su forma de no-líquido iónico cuando se le hace pasar una corriente de gas N₂ o Ar.

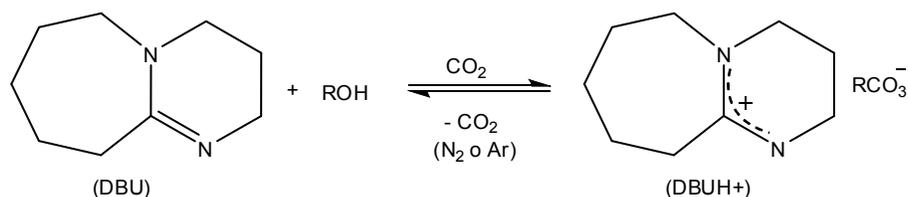


Figura 36. Líquido iónico conmutable.

La reacción es llevada a cabo en condiciones moderadas. Una mezcla 1:1 de los dos componentes, DBU (1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-eno) y 1-hexanol, se somete a 1 atmósfera de presión de CO₂ y temperatura ambiente, generándose la formación del líquido iónico como se grafica en la Figura 36. Esto puede revertirse burbujando la mezcla con nitrógeno o argón, a temperatura ambiente, o bien a 50°C para una recuperación más rápida. En el trabajo de Philip Jessop, se estimó que la mezcla inicial de la amina y el alcohol, tiene una polaridad similar al cloroformo, mientras que el líquido iónico obtenido se asemeja a la DMF o al ácido propanóico en cuanto a esta misma propiedad.

Otro ejemplo basado en el mismo concepto es el desarrollo de la catálisis bifásica realizado por el grupo del Dr. Horvath.¹¹⁰ Se tiene un solvente o fase fluorada conteniendo al catalizador que se desea utilizar y que no es miscible con el reactivo orgánico a temperatura ambiente. Cuando se los calienta, forman una única fase, permitiendo que la reacción proceda. Luego al enfriar la mezcla, la fase orgánica y el solvente fluorado se separan simplificando el proceso de aislamiento y/o purificación. Esta metodología resulta muy atractiva, solo que posee como desventaja el hecho de que los solventes fluorados son costosos.

La mayoría de los RTILs conocidos están hechos de sustratos orgánicos sintéticos. Sería conveniente, desde el punto de vista de la química verde, que pudieran ser preparados con fuentes biorenovables.

¹⁰⁹ Jessop, P. G. *Nature* **2005**, 436, 1102.

¹¹⁰ Curran, D.; Gladysz, J.; Horvath, I. T. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1451.

Existen en la literatura algunos ejemplos de líquidos iónicos derivados de la fructosa.¹¹¹ En la Figura 37 se muestra el esquema de la ruta sintética para obtener esta familia de compuestos.

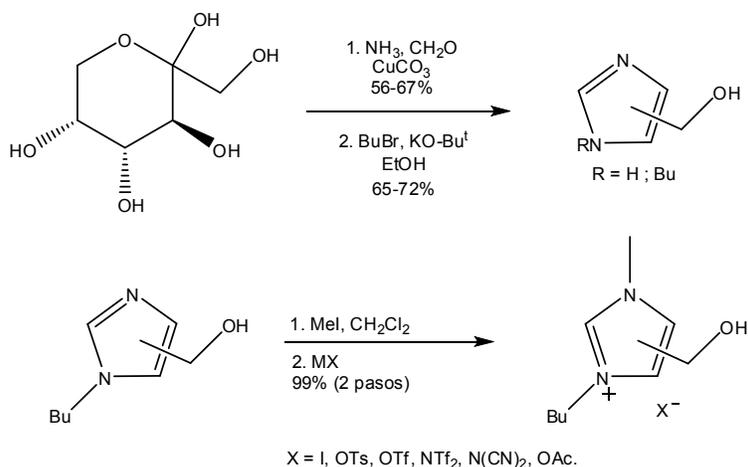


Figura 37. Síntesis de líquidos iónicos a partir de fructosa.

Esta familia de compuestos se probó como solvente prático en la reacción de Heck que se esquematiza en la Figura 38, obteniéndose rendimientos mayores al 95% en 1 hora de reacción a 100 °C.

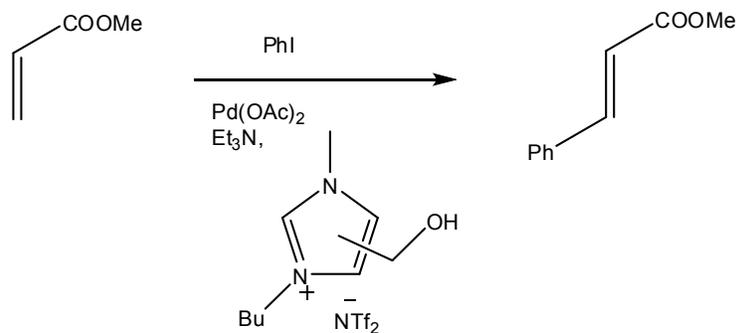


Figura 38. Reacción de Heck en líquidos iónicos.

¹¹¹ Handy, S. T.; Okella, M.; Dickenson, G. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2513.

1.4.5 Líquidos iónicos e hidratos de carbono

Los hidratos de carbono son productos naturales que juegan un importante papel como alimento, drogas y materias primas.

Las cadenas lineales de polisacáridos contienen estructuras secundarias que son esenciales para los componentes estructurales de las plantas (ej: celulosa y pectina) y tejido animal¹¹² (cadenas glicoaminogliconas y proteogliconas).

La celulosa es el polímero más abundante del planeta, pero debido a su alta estructura cristalina, que le aporta su alta estabilidad, es altamente insoluble. Debido a esto, es necesario encontrar nuevos solventes que puedan disolver esta clase de polisacáridos.

Otro rol biológico de los carbohidratos de suma importancia resulta de su localización preferencial en el dominio extracelular y su alto nivel de quiralidad. Estas propiedades hacen que estas moléculas sean parejas ideales de las proteínas en la comunicación celular. La glicosidación de moléculas transportadoras, como proteínas y lípidos da lugar a las glicoproteínas, proteogliconas y glicolípidos que sirven para distribuir carbohidratos en el espacio extracelular. Estas familias de compuestos son solubles en un limitado número de solventes,¹¹³ por lo que nuevos solventes para estos compuestos glicoconjugados son necesarios.

Los RTILs son solventes capaces de disolver un gran número de compuestos polares y no polares, ofreciendo una promesa como solventes para carbohidratos. En los últimos años, la química de carbohidratos ha estado estudiando el uso de RTILs en varias reacciones importantes.¹⁰⁸ A continuación vamos a describir las principales aplicaciones de los líquidos iónicos en la química de los hidratos de carbono, estas son: solventes de hidratos de carbono naturales y como catalizadores para la obtención de derivados de carbohidratos.

1.4.5.1 Solubilidad de hidratos de carbono en líquidos iónicos

Spear y sus colaboradores estudiaron la solubilidad de varios mono- y disacáridos como la xilosa, fructosa, glucosa y sacarosa en cloruro de 1-hexil-3-metilimidazolio.¹¹⁴

Los valores de solubilidad obtenidos fueron desde los 0,005 g/ml para la sacarosa hasta los 0,062 g/ml para la fructosa. Esta diferencia fue atribuida principalmente a las diferencias de peso molecular. Un dato algo curioso fue que estos mismos sacáridos

¹¹² Yalpani, M. *Polysaccharides syntheses, modifications and structure/ property relations*, Elsevier, Amsterdam, **1998**.

¹¹³ Foley, K. M.; Griffin, C. C.; Amaya, E. US. Pat. App, 898124, **1990**.

¹¹⁴ Spear, S. K.; Visser, A. E.; Rogers, R. D. *SPRI Conference on Sugar processing Research*. **2002**.

mostraron ser insolubles en el análogo hexafluorofosfato de 1-hexil-3-metilimidazolio. Este dato sirve como ejemplo de lo diferentes que pueden llegar a ser las propiedades de líquidos iónicos que difieran, por ejemplo, en su anión.

Este grupo también encontró que el polisacárido cristalino celulosa se podía disolver en cloruro de 1-butil-3-metilimidazolio y otros líquidos iónicos hidrofílicos. Colocando la celulosa en 10 veces el peso del líquido iónico a 70 °C y con pulsos de 3-5 segundos de máxima potencia de un microondas (DP≈1000) se logró obtener una solución límpida.¹¹⁵

Los líquidos iónicos conteniendo una función éter en su estructura (Figura 39) también resultaron buenos solventes de hidratos de carbono como la β-D-glucosa, α-ciclodextrina, amilosa, agarosa.¹¹⁶ Las solubilidades obtenidas fueron desde 10 mg/ml para la agarosa en el IL con n=1 y 450 mg/ml para la β-D-glucosa en cualquiera de los dos ILs.

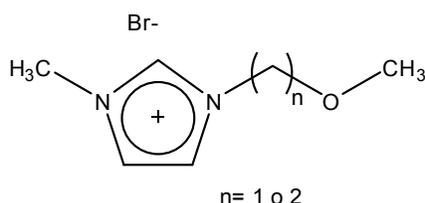


Figura 39. Estructura de los líquidos iónicos conteniendo una función éter.

El poder de solvatación de los líquidos iónicos sobre los hidratos de carbono fue el principal motor de investigaciones que intentaron utilizarlos como agentes de extracción de diferentes matrices. En 2013, un grupo de investigadores llevó a cabo la extracción de celulosa de las telas mixtas (algodón/poliéster) de desechos.¹¹⁷

Al tratar estos desechos textiles, podría resultar útil lograr separar las fibras de polietilentereftalato (PET) de las de celulosa, para su tratamiento posterior por separado. Sin embargo estas fibras se hallan entrelazadas y separarlas mecánicamente resulta imposible. Además ninguno de los dos tipos de fibras resulta soluble en los solventes orgánicos tradicionales.

En el trabajo de Zhang, utilizaron bisulfato de 1-hexil-3-metilimidazolio ([HMIm][HSO₄]) como solvente para extraer la celulosa de la fibra mixta en forma de acetato de celulosa. Este producto además es de gran utilidad en la industria por sus aplicaciones como base para películas de fotografía, adhesivos, filtros de cigarrillos y textiles, entre otros.

¹¹⁵ Swatloski, R. P.; Spear, S. K.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4974.

¹¹⁶ Kimizuka, N.; Nakashima, T. *Langmuir*, **2001**, *17*, 6759.

¹¹⁷ Sun, X.; Lu, C.; Zhang, W.; Tian, D.; Zhang, X. *Carbohydr. Polym.* **2013**, *98*, 405.

1.4.5.2 Reacciones de carbohidratos catalizadas por líquidos iónicos

Además de mejorar las posibilidades de disolver carbohidratos, muchos RTILs pueden también actuar como catalizadores. La naturaleza del catión y del anión marcan las propiedades catalíticas del líquido así como también su miscibilidad con el agua. Recientemente se ha reportado una variedad de reacciones orgánicas que involucran hidratos de carbono y que usan RTILs como catalizadores o catalizadores/solventes y en los que la performance y recuperación del producto han sido optimizadas. Entre algunos ejemplos se pueden citar reacciones de peracetilación de monosacáridos simples y protegidos y de di- y tri-sacáridos,¹¹⁸ peracetilación de sacáridos sulfatados y perbenzoilación de sacáridos simples.¹¹⁹

El grupo de trabajo de Forsyth encontró una forma rápida, limpia y suave de proteger los hidroxilos de carbohidratos con grupos acetilos usando ILs que contienen el anión dicianamida.¹¹⁸ (Figura 40)

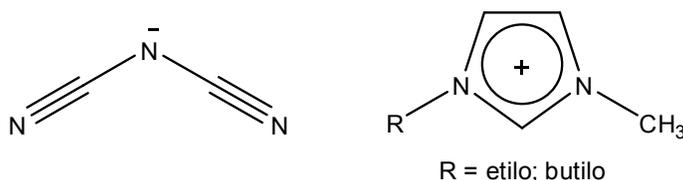


Figura 40. Estructura de los líquidos iónicos empleados por Forsyth.

Los líquidos iónicos utilizados fueron tanto solventes como catalizadores de las reacciones. La α -D-glucosa peracetilada se puede obtener en 10 minutos a 50 °C con un 98% de rendimiento.

El 5-hidroximetilfurfural (HMF) (Figura 41) es un importante material de partida en la preparación de polímeros no derivados del petróleo.

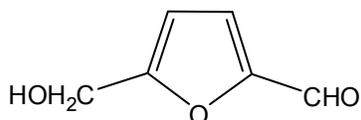


Figura 41. Estructura del 5-hidroximetilfurfural.

Novedosos trabajos utilizan líquidos iónicos como catalizadores para obtener HMF a partir de azúcares. Fructosa e inulina (un polisacárido constituido por unidades de fructosa) son convertidas en HMF usando [CmIm]Cl (cloruro de 1-carboxipropil-3-metilimidazolio) como

¹¹⁸ Forsyth, S. A.; MacFarlane, D. R.; Thomson, R. J.; Itzstein, M. V. *Chem. Commun.*, **2002**, 714.

¹¹⁹ Murugesan, S.; Karst, N.; Islam, T.; Wienczek, J. M.; Lindhart, R. J. *Synlett*, **2003**, 9, 2083.

catalizador y DMSO como solvente a una temperatura de 120 °C.¹²⁰ Los rendimientos obtenidos son del 96% partiendo de fructosa y de 88% partiendo de inulina. Además, cabe destacar que también pueden obtener HMF a partir de glucosa y sacarosa, dos productos mucho más abundantes en la naturaleza. En estos casos el catalizador es una mezcla de [CmIm]Cl / ZrOCl₂·8H₂O en relación 2:1. Los rendimientos son del 51% para la glucosa y del 73 % para la sacarosa.

Otros ejemplos de líquidos iónicos usados como catalizadores en la obtención de HMF a partir de fructosa son [BmIm]₂[CO₃], [BmIm][OH] y [BmIm][PhCOO]. Los rendimientos rondan el 93%.

Además del rol de líquidos iónicos como catalizadores de este proceso, también se puede usar otros RTILs neutros como solvente de reacción en combinación con catalizadores heterogéneos.¹²¹

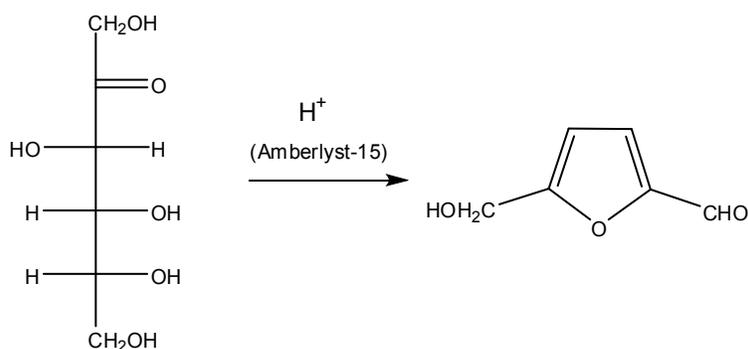


Figura 42. Deshidratación de la fructosa para obtener HMF.

Los líquidos iónicos estudiados fueron [BmIm][PF₆] y [BmIm][BF₄], usándose DMSO como cosolvente y resina Amberlyst-15 como catalizador protónico a temperaturas de 80 °C y con rendimientos de hasta 87%. (Figura 42)

1.4.5.3 Reacciones de glicosidación en líquidos iónicos

La síntesis de glicósidos, es quizás una de las transformaciones más interesantes y de mayor aplicación en la química de los hidratos de carbono. En este caso los líquidos iónicos podrían proveer un medio para obtener rendimientos más altos, facilitar la separación, entre otras mejoras.

En general existen antecedentes descritos en la literatura para la obtención de glicósidos utilizando líquidos iónicos mediante el empleo de dos procedimientos de síntesis

¹²⁰ a) Qu, Y. S.; Song, Y. L.; Huang, C. P.; Zhang, J.; Chen, B. H. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2012**, *51*, 13008. b) Hu, Z.; Liu, B.; Zhang, Z.; Chen, L. *Ind. Crops Prod.* **2013**, *50*, 264.

¹²¹ Lansalot-Matras, C.; Moreau, C. *Catal. Comm.*, **2003**, *4*, 517.

distintos. La reacción de glicosidación de Fischer de sustratos activados y la adición nucleofílica vía reordenamiento de Ferrier.

En primer lugar vamos a describir una serie de trabajos publicados que implican la reacción catalizada por ácidos de glicosidación directa de Fischer.

Se reportaron reacciones de glicosidación utilizando trifluorometansulfonato (TMSOTf) como catalizador en el líquido iónico [BMIm][PF₆] como solvente. Este sistema solvente/catalizador se empleó para la obtención de glicósidos a partir de derivados de azúcares que contienen sustituyendo la posición anomérica tricloroacetamidatos. (Figura 43) Estos sustratos se emplearon como donores glicosídicos en su reacción con diversos nucleófilos (aceptores), alcoholes alílicos y bencílicos y derivados de la ribofuranosa y glucofuranosa con hidroxilos libres.¹²²

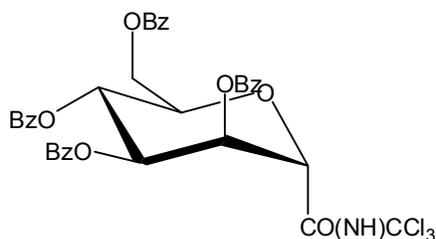


Figura 43. Estructura del tricloroacetamido de la tetra-*O*-benzoilmanosa.

En otro estudio realizado por Poletti y sus colaboradores¹²³ se utilizaron azúcares derivados de tricloroacetamidatos como donores en la reacción de glicosidación utilizando como solventes los líquidos iónicos [BMIm][PF₆] y [EMIm][OTf] para obtener isopropilglicósidos. (Figura 44)

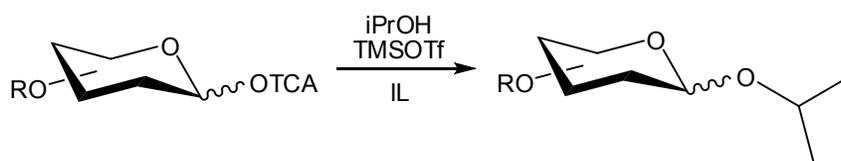


Figura 44. Esquema de la reacción de glicosidación para obtener isopropilglicósidos.

Esta reacción resultó ser estereoselectiva en cuanto a la posición del sustituyente anomérico. Esta selectividad se ve alterada de acuerdo al solvente empleado. Cuando se utiliza [BMIm][PF₆] el anómero α se ve favorecido, se obtiene una proporción 80:20 α : β . Sin embargo al emplear [EMIm][OTf] como medio de reacción la proporción de anómeros resulta ser 37:63 α : β . Estas observaciones muestran la implicancia del líquido iónico en el

¹²² Paulski, Z. *Synthesis*, **2003**, 2074.

¹²³ Poletti, L.; Rencurosi, A.; Lay, L.; Russo, G. *Synlett*, **2003**, 15, 227.

proceso de la reacción, en su mecanismo. Otra observación interesante de realizar es que el líquido iónico inmoviliza el catalizador. El promotor ácido siempre permanece en la fase líquido iónico aún luego de las extracciones de los productos de reacción. De esta manera se obtiene un sistema IL/catalizador que puede ser reutilizado varias veces sin perder actividad catalítica frente a la reacción estudiada.

También se utilizaron como donores glicosídicos glicosil fosfitos. Toshima¹²⁴ describió la reacción de glicosidación de varios alcoholes, incluyendo ciclohexanol, n-octanol, fenol e isopropanol en un sistema mixto líquido iónico/ácido. El uso de glicosil fosfito como sustrato permite realizar la reacción tanto con ácidos de Lewis como con ácidos próticos.

Para la reacción que se muestra a continuación el sistema más eficiente resulta ser una mezcla del líquido iónico [HMIm][NTf₂] y el ácido HNTf₂ como catalizador activo.

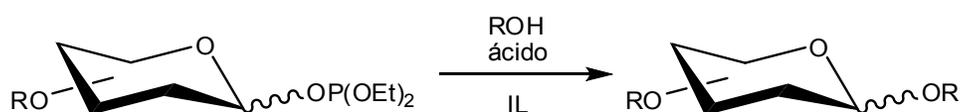


Figura 45. Obtención de *O*-glicósidos a partir de glicosilfosfitos.

De esta manera se obtiene con un rendimiento del 91% el anómero β . La concentración óptima de ácido en el sistema es de 1 mol %. Al realizar la reacción en solventes orgánicos tradicionales se observó que la performance del sistema IL/ácido es superior a la obtenida al emplear éter y tolueno. Se obtienen resultados similares cuando el solvente empleado es acetonitrilo o diclorometano respecto a los rendimientos de reacción. Sin embargo en todos los casos estudiados la estereoselectividad anomérica es siempre superior cuando se emplea el líquido iónico como solvente.

Las reacciones de glicosidación pueden llevarse a cabo en sistemas heterogéneos bifásicos. Recientemente se publicaron las investigaciones llevadas por el grupo de trabajo de Kumar y Talisman¹²⁵ en donde se sintetizan *S*- y *O*-glicósidos utilizando un sistema bifásico IL/H₂O. (Figura 46)

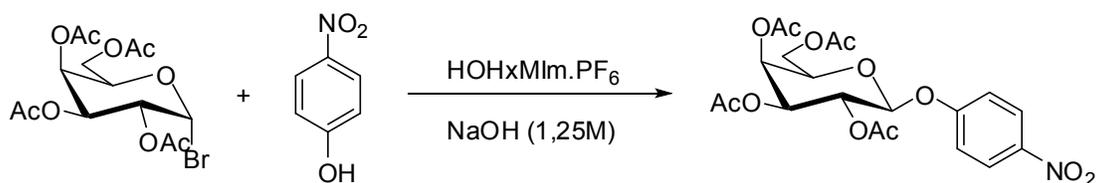


Figura 46. Glicosidaciones aromáticas catalizadas por bases en sistemas bifásicos.

¹²⁴ Sasaki, K.; Nagai, H.; Matsumura, S.; Toshima, K. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5605.

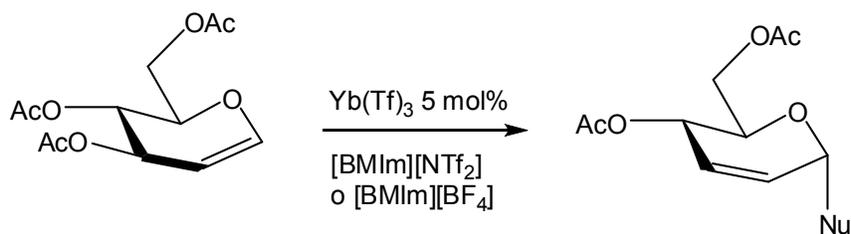
¹²⁵ Kumar, V.; Talisman, I. J.; Bukhari, O.; Razzaghy, J.; Malhorta, S. V. *RSC Adv.* **2011**, *1*, 1721.

Se diseñaron líquidos iónicos hidrofóbicos que actúan como solvente de reacción y catalizador de transferencia de fases en reacciones de glicosidación catalizada por bases. Se pueden emplear como aceptores una variedad de sustratos que incluyen fenoles, tiofenoles y chalconas. Los líquidos iónicos que poseen en su estructura un hidroxilo forman un sistema trifásico con agua y diclorometano permitiendo un aislamiento sencillo de los productos de reacción.

Este mismo grupo de trabajo desarrolló metodologías eficientes y limpias para la glicosidación de fenoles.¹²⁶ También se utilizaron líquidos iónicos como medio de reacción de *O*-glicosidación utilizando como catalizadores complejos de plata y carbenos.

En esta segunda parte de la sección se describen los principales resultados obtenidos en el estudio de la obtención de glicósidos por medio de la reacción de reordenamiento de Ferrier.

En la siguiente figura se muestra la reacción de reordenamiento, utilizando un catalizador de iterbio y líquidos iónicos como solventes. Los nucleófilos pueden ser sililenoléteres, arilsilanos o propargilsilanos. El líquido iónico se puede reutilizar y la reacción procede con gran estereoselectividad (>95%) por el anómero α .



Nu: sililenoléteres, alilsilanos, propargilsilanos

Figura 47. Reacción de Ferrier en líquidos iónicos.

En un estudio realizado por el grupo de trabajo de Yadav,¹²⁷ se lograron preparar otros glicósidos 2,3 insaturados a partir de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal, usando un sistema catalítico reciclable. Este sistema consistía en el catalizador triflato diprosio ($\text{Dy}(\text{OTf})_3$) inmovilizado en $[\text{BMIm}][\text{PF}_6]$.

¹²⁶ Kumar, V.; Talisman, I. J.; Malhotra, S. V. *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 3377.

¹²⁷ Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Reddy, J. S. S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **2002**, 1, 2390.

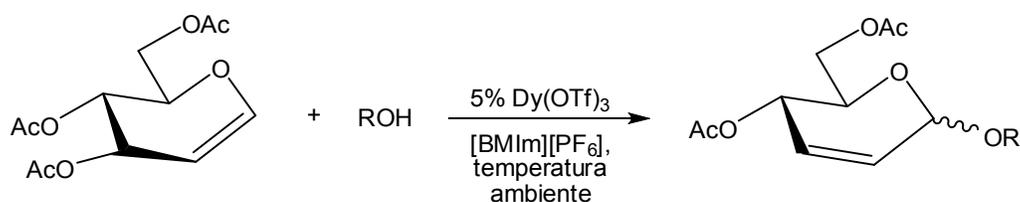


Figura 48. Glicosidación de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal usando alcoholes alquílicos o arílicos.

Para el caso de alcoholes alquílicos, se obtienen excelentes rendimientos (86 – 95%), siendo el producto α - el mayoritario. Cuando se utilizaron fenoles como nucleófilos, los rendimientos fueron similares, con la diferencia de que la estereoselectividad es mucho mayor, dado que se obtiene sólo el isómero α . El sistema catalítico retiene su actividad después del aislamiento de los productos y puede ser utilizado en subsecuentes reacciones sin que los rendimientos decrezcan apreciablemente.

Esto llevó al grupo de trabajo a ampliar la aplicación de esta reacción, usando como nucleófilos 2 α -aminoácidos protegidos: treonina y serina. En la Figura 49 se esquematiza la reacción usando treonina como donador.

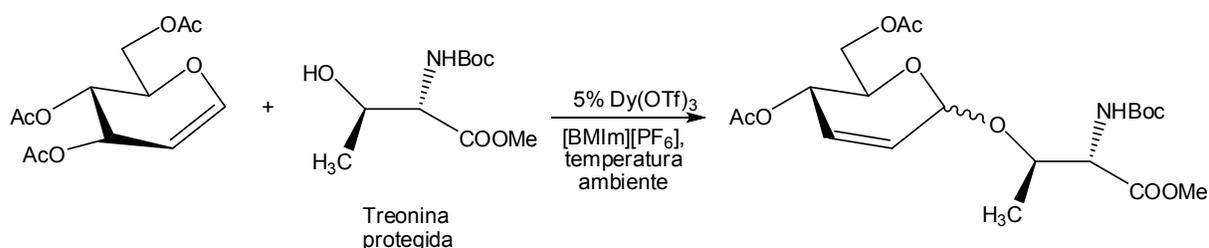


Figura 49. Reacción de glicosidación usando α -aminoácidos protegidos.

Investigaciones llevadas a cabo por Salunkhe y colaboradores¹²⁸ permitieron observar la capacidad catalítica de los nitratos metálicos como promotores de la reacción de reordenamiento de Ferrier. Como se ilustra en la figura, a continuación, el sistema líquido iónico/nitrato metálico resulta eficiente y selectivo para obtener los productos deseados, 2,3 insaturados.

¹²⁸ Naik, P. U.; Nara, S. J.; Harjani, J. R.; Salunkhe, M. M. *J. Mol. Catal. A.* **2005**, 234, 35.

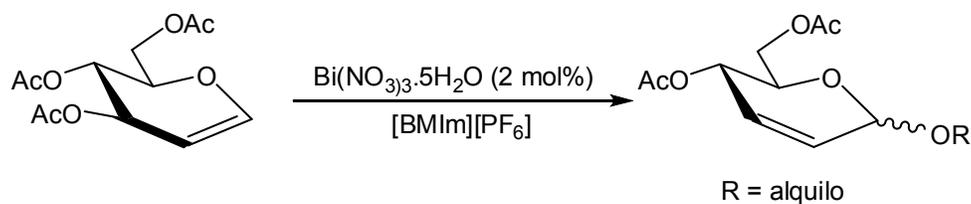


Figura 50. Nitratos metálicos como catalizadores en el reordenamiento de Ferrier en líquidos iónicos.

Al realizar un estudio comparativo entre diversos solventes de reacción se observó que el uso del líquido iónico [BMIm][PF₆] aumenta considerablemente la capacidad catalítica del nitrato de bismuto penta hidratado respecto a los solventes clásicos utilizados como el acetonitrilo. Se obtienen resultados satisfactorios con el uso de tan solo un 2 mol % de catalizador.

Los líquidos iónicos no solo actúan como solventes de reacción. Su diseño y síntesis permite obtener medios de reacción que presenten las características necesarias para catalizar la reacción en estudio. El uso del líquido iónico [BMIm]Cl-1.5FeCl₃ promueve el reordenamiento de Ferrier entre el 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal y varios alcoholes para dar los correspondientes productos 2,3-insaturados.¹²⁹

Como se ha demostrado precedentemente existen antecedentes que muestran la utilidad de los líquidos iónicos como solventes o promotores de reacción para la preparación de glicósidos.

Esta es un área recientemente desarrollada y que requiere mayores esfuerzos en la investigación para lograr un desarrollo de nuevas metodologías de síntesis que procuren ser eficientes, económicas y amigables con el medio ambiente.

¹²⁹ Tilve, R. D.; Alexander, M. V.; Khandekar, A. C.; Samant, S.- D.; Kanetkar, V. R. *J. Mol. Catal. A.* **2004**, *223*, 237.

2 Sección experimental

2.1 Generalidades

Los espectros de ^1H RMN fueron registrados en solución deuterocloroformica, salvo otra indicación, en un equipo Bruker AC 500 (500 Mhz) o en un equipo Varian Mercury Plus 200 (200 Mhz). Los desplazamientos químicos se indican como partes por millón respecto del tetrametilsilano (TMS) o de la señal del cloroformo ($\delta_{\text{H}}=7,26$ ppm). 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 espectros de ^{13}C RMN fueron medidos en un equipo Bruker AC 500 (125,8 Mhz) o en un Varian Mercury Plus 200 (50,3 Mhz), utilizando, salvo otra indicación, soluciones en deuterocloroformo. Los desplazamientos químicos se indican como partes por millón respecto del tetrametilsilano (TMS) o de la señal del cloroformo ($\delta_{\text{H}}=77,04$).

Los espectros de correlación ^1H - ^{13}C -RMN (gHSQC) y ^1H - ^1H -RMN (gCOSY) fueron realizados en un equipo Bruker AC 500 o en un Varian Mercury Plus 200.

Para las cromatografías en capa delgada se utilizaron cromatofolios de silicagel Merk 60 F₂₅₄, con indicador de fluorescencia. Para visualizar la corrida cromatográfica en capa delgada se utilizaron como reveladores luz UV o una solución de H₂SO₄-MeOH al 5% respectivamente.

Las cromatografías en columna fueron realizadas utilizando silicagel Grace-Davison *grade 62* 60x200 mesh. Se empleó una relación entre la misma y el producto a purificar de 30-40 veces el peso, salvo otra indicación.

Las cromatografías preparativas se realizaron usando placas de 20 x 20 cm, Merck 60 F₂₅₄.

2.2 Solventes y reactivos

Los productos comerciales cuyo origen se indica a continuación, fueron purificados en los casos indicados empleando técnicas generales de laboratorio.¹³⁰

Acetato de etilo, Biopack.

Acetona, Anedra. RA.

Acetonitrilo, Carlo Erba, RPE-ACS.

Ácido acético, Biopack.

Ácido fórmico, Sigma-Aldrich, >96%.

Álcohol t-amílico, Kodak, etiqueta amarilla.

Alcohol bencílico, Sigma-Aldrich, 99,8%.

Alcohol dodecílico, Sigma-Aldrich, reagent grade, 98%.

2-aminoetanol, BDH, 98%.

3-aminopropanol, Aldrich, 99%.

Anhídrido acético, Carlo Erba, RPE-ACS.

Benzaldehído, Merck, para síntesis, 98%

Bromo líquido

Bromobutano, Riedel de Häen, 99%.

Bromooctano, Aldrich, 99%.

n-Butanol, Merck pro-análisis.

Butil litio, Fluka, -pract. (solución 1,6 M en hexano).

Cloruro de bencilo, Aldrich, 99%.

Cloruro de ter-butil-dimetilsililo, Aldrich, 97%.

¹³⁰ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. Third Edition **1988**. Pergamon Press.

D(+)-Galactosa, Fluka, >99%

D(+)-Glucosa, Carlo Erba, RPE-ACS

Deuterocloroformo, Aldrich, 99,8% de D, est. con lámina de plata 0,5%

Ditionito de sodio, BDH.

Etanol absoluto, Merck.

Éter etílico, Dorwil, puro.

Fósforo rojo amorfo, Fluka, -pract.

Hexafluorofosfato de potasio, Aldrich

Hexano, Biopack.

Hidrobromuro de trifenilfosfina, Fluka, purum.

Hidróxido de sodio en perlas,

Hidruro de sodio, Fluka, 55-65%.

Imidazol, Sigma, 99%

Isopropanol, Aldrich, 99,7%.

Metanol, Fluka. Absolut.

Metilimidazol, Aldrich, 98%.

N,N-dimetilformamida, Sigma-Aldrich 99,8%

N-Iodosuccinimida, Aldrich, 99%.

n-Octanol, Fluka, analytical standard.

p-TSA, Merck, pro-análisis.

Piridina, Merck, pro-análisis

Sodio en trozos, Riedel de Häen, 99,5%.

Sulfato ácido de tetrabutilamonio, Riedel de Häen, min. 98%.

Tetrafluorborato de sodio, Aldrich 98%.

Tetrahidrofurano, Dorwill, puro.

Trifluoruro de boro eterato ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$), 50% BF_3 en éter.

Zinc metal en polvo, Biopack, Pro-Anal, 320 mesh.

2.3 Síntesis de líquidos iónicos

2.3.1 Líquidos iónicos de imidazolio y piridinio

Los líquidos iónicos de piridinio e imidazolio se prepararon con una metodología sencilla, con buenos rendimientos y sin uso de solvente.¹³¹

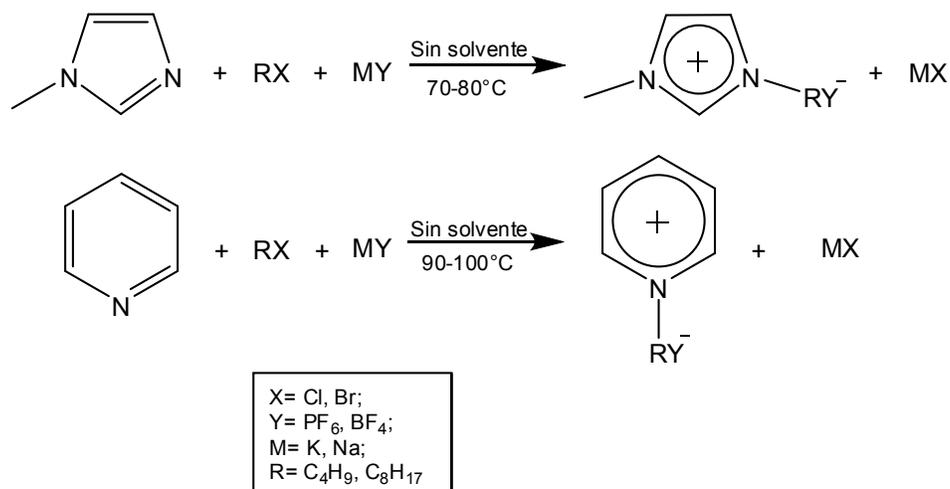


Figura 51. Esquema general de síntesis de líquidos iónicos de imidazolio y piridinio.

Se determinó la estructura de todos los líquidos iónicos mediante RMN realizando espectros de ¹H, ¹³C, gCOSY y gHSQC en un equipo Varian Mercury Plus 200 MHz, utilizando como solvente acetona-d₆.

2.3.1.1 BMImBF₄

En un balón de dos bocas provisto de refrigerante y bajo atmósfera de argón se agregaron 0,05 moles de 1-metilimidazol, y cantidades equimolares de 1-bromobutano y NaBF₄. La mezcla se agitó vigorosamente a 80 °C durante 3,5 horas. Luego, una vez que ésta alcanzó la temperatura ambiente, se agregaron 50 ml de acetonitrilo, se separó el NaBr precipitado, y luego la solución resultante se pasó a través de una pequeña columna de celite. Por último, se evaporó el solvente y se secó el BMImBF₄ a 80 °C en vacío (0,02 torr) durante 6 horas para obtener un líquido ligeramente amarillo.

Rto (%) = 98

¹³¹ Fang, D.; Cheng, J.; Gong, K.; Shi, Q. R.; Zhou, X. L.; Liu, Z. L. *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129*, 108.

2.3.1.2 **OPyBF₄**

En un balón de dos bocas provisto de refrigerante y bajo atmósfera de argón se agregaron 0,05 moles de piridina, y cantidades equimolares de 1-bromooctano y NaBF₄. La mezcla se agitó vigorosamente a 100 °C durante 4 horas. Luego, estando la mezcla a temperatura ambiente, se agregaron 50 ml de acetonitrilo, se separó el NaBr precipitado, y luego la solución resultante se pasó a través de una pequeña columna de celite. Por último, se evaporó el solvente y se secó el OPyBF₄ a 80 °C en vacío (0,02 torr) durante 6 horas para obtener un líquido ligeramente amarillo.

Rto (%) = 94

2.3.1.3 **BMImPF₆**

En un balón de dos bocas provisto de refrigerante y bajo atmósfera de argón se agregaron 0,05 moles de 1-metilimidazol, y cantidades equimolares de 1-bromobutano y de KPF₆. La mezcla se agitó vigorosamente a 80 °C durante 3,5 horas. Luego, una vez que ésta alcanzó la temperatura ambiente, y debido a que este líquido iónico es inmiscible con el agua, se transfirió la mezcla a una ampolla de decantación y se lavó con agua desionizada hasta que titulando el agua de lavado con solución de AgNO₃ no se observó formación del precipitado propio del AgBr. El líquido iónico se secó en forma similar al BMImBF₄, a 80 °C en vacío (0,02 torr) durante 6 horas para obtener un líquido incoloro.

Rto (%) = 92

2.3.1.4 **BPyBF₄**

En un balón de dos bocas provisto de refrigerante y bajo atmósfera de argón se agregaron 0,05 moles de piridina, y cantidades equimolares de 1-bromobutano y NaBF₄. La mezcla se agitó vigorosamente a 100 °C durante 4 horas. Luego de finalizada la reacción se agregaron 50 ml de acetonitrilo, se filtró el NaBr precipitado, y luego la solución resultante se pasó a través de una pequeña columna de celite. Por último, se evaporó el solvente y se secó el BPyBF₄ a 100 °C en vacío (0,02 torr) durante 6 horas para obtener un líquido ligeramente amarillo.

Rto (%) = 95

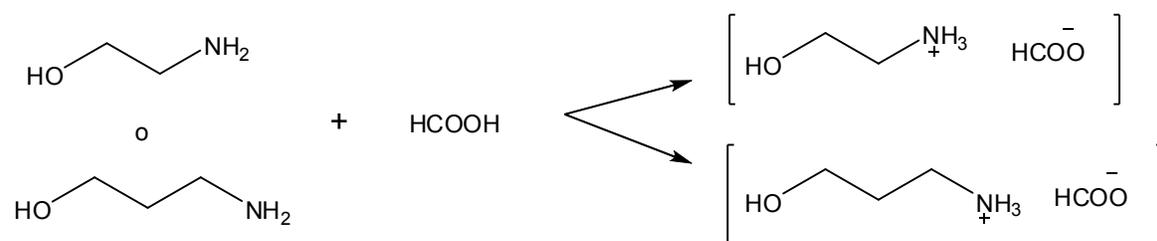
2.3.1.5 **OPyPF₆**

En un balón de dos bocas provisto de refrigerante y bajo atmósfera de argón se agregaron 0,05 moles de piridina, y cantidades equimolares de 1-bromooctano y KPF₆.

La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. Luego de finalizada la reacción se agregaron 50 ml de acetonitrilo, se separó el KBr precipitado, y luego la solución resultante se pasó a través de una pequeña columna de celite. Por último, se evaporó el solvente, obteniéndose un sólido anaranjado. Este sólido fue recristalizado desde una mezcla EtOH/agua y se secó en tambor de vacío (0,1 torr) a 35 °C. El sólido resultante es blanco y brillante. (pf= 64-65 °C)

Rto (%) = 91

2.3.2 Líquidos iónicos que contienen el anión formiato



2.3.2.1 [HEA⁺][HCOO⁻]¹³²

El formiato de hidroxietilamonio fue preparado colocando 12 ml (0,2 moles) de 2-aminoetanol en un balón de 2 bocas provisto por un refrigerante y una ampolla de compensación. Agitándose magnéticamente y en baño de hielo, se fueron goteando desde la ampolla 7,6 ml (0,2 moles) de ácido fórmico en un lapso de aproximadamente 45 minutos.

Una vez que fue agregado todo el ácido fórmico, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas obteniéndose un líquido incoloro más viscoso. Éste fue secado a 60 °C en alto vacío (0,02 torr) durante 4 horas, con el fin de eliminar cualquier resto de 2-aminoetanol o ácido fórmico sin reaccionar.

Se determinó la estructura del líquido mediante RMN realizando espectros de ¹H, ¹³C, utilizando como solvente acetona-d₆.

Rto (%) = 98

¹³² Bicak, N. *J. Mol. Liq.* **2005**, *116*, 15.

2.3.2.2 [HPA⁺][HCOO⁻]

La preparación del formiato de hidroxipropilamonio se planificó de manera análoga a la síntesis del [HEA⁺][HCOO⁻]. Se colocaron 15,3 ml de 3-aminopropanol en un balón de 2 bocas de 50 ml, sumergido en un baño de hielo, y desde una ampolla de compensación se gotearon 7,6 ml de ácido fórmico en un lapso de 45 minutos. Luego de agitarse la mezcla 24 horas a temperatura ambiente, el líquido viscoso obtenido también fue secado a 60 °C en vacío (0,02 torr) durante 4 horas.

Se determinó la estructura del líquido mediante RMN realizando espectros de ¹H, ¹³C, utilizando como solvente acetona-d₆.

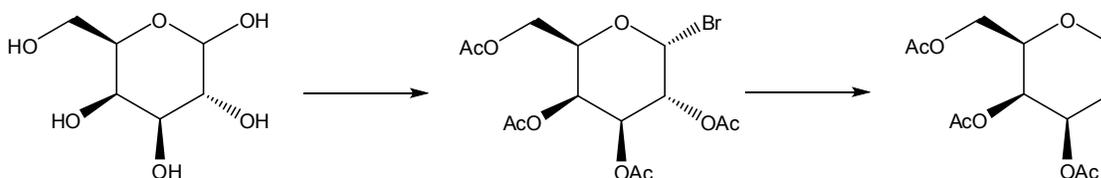
Rto (%) = 97

2.4 Preparación de reactivos

2.4.1 Síntesis de *endo*-glicales

Se sintetizaron *endo*-glicales que se utilizaron como sustratos para las reacciones de glicosidación, directa y mediante reordenamiento de Ferrier, por cohalogenación y para preparar las sales de fosfonio anómericas que reaccionan con una variedad de aldehídos mediante la reacción de Wittig. Se utilizaron como reactivos de partida la glucosa y la galactosa, los grupos protectores empleados fueron acetilos, bencilos y TBDMS.

2.4.1.1 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal



Paso 1.¹³³

Un balón de 100 ml con dos bocas se equipó con un agitador magnético, ampolla de compensación y termómetro para controlar la temperatura de la reacción. El balón fue colocado en un baño de agua, hielo y sal a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$; se le agregaron 40 ml de anhídrido acético y 0,2 ml de ácido perclórico al 70 % gota a gota cuidando que la temperatura de la mezcla de reacción no supere los 4°C . Luego se retiró el baño y se dejó que la solución alcance la temperatura ambiente. Se agregaron, en pequeñas porciones, 10g (0,056 moles) de α -D-galactosa, cuidando que la temperatura de la solución permanezca entre 30 y 40°C . El balón fue nuevamente colocado en un baño de agua y hielo, se agregaron 3,1g (0,1 moles) de fósforo rojo y desde la ampolla de compensación se gotearon 6 ml (0,12 moles) de bromo sin que la temperatura de la mezcla de reacción supere los 20°C , lo cual llevó alrededor de 30 minutos. Luego se agregaron 4 ml de agua cuidando que la temperatura no exceda los 20°C (esta etapa es altamente exotérmica). Transcurridas dos horas de agitación de la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó la misma con 100 ml de diclorometano y se filtró a través de un embudo con filtro de vidrio sinterizado. La solución se transvasó a una ampolla y se lavó dos veces con 100 ml de agua helada cada vez, luego con cuatro porciones de 100 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio, hasta pH neutro. Se hizo un último lavado con agua y la fase orgánica se trató con 2g de silicagel activada. Luego de diez minutos se separó la silica y el solvente fue

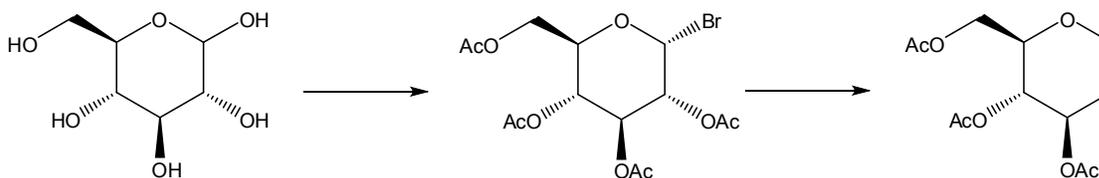
¹³³ Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Practical Organic Chemistry*, 5th Ed., Longman Scientific & Technical, Essex, **1989**, 647.

eliminado en evaporador rotativo a temperatura ambiente. El aceite obtenido se secó luego en vacío (0,1 torr) y posteriormente cristalizó tratándolo con una mezcla 2:1 de hexano y éter etílico. El sólido blanco filtra y enjuaga con éter frío para obtener 19 g de bromuro de α -D-2,3,4,6-tetra-O-acetilgalactopiranosilo crudo.

Paso 2.¹³⁴

En un balón de 3 bocas de 1000 ml equipado con agitador mecánico se preparó una solución de 280 ml de ácido acético al 50% en agua, 19 g (0,046 moles) de α -acetobromogalactosa, 19 g de zinc en polvo y una solución de sulfato de cobre (8 g en 24 ml de agua). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 6 horas, momento en el que un sólido gris nacarado propio del $Zn(AcO)_2$ se observa en forma de espuma. Transcurrido ese lapso de tiempo la mezcla se filtró con embudo tipo Büchner de vidrio sinterizado y el sólido se lavó con 150 ml de agua. La solución acuosa se extrajo cuatro veces con 150 ml de diclorometano cada vez. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con tres porciones de 100 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y tres veces con 100 ml de agua cada vez, hasta pH neutro. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio anhidro y el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido (10,84 g) puede ser destilado en un equipo Kugelrohr, o bien purificado por CC usando como eluyente la mezcla Hexano:AcOEt (4:1). Debido a las cantidades que se manipularon, este último método fue preferido, obteniéndose 7,92 g del 3,4,6-tri-O-acetil-D-galactal puro que resulta ser una melaza bastante viscosa y que fuera caracterizada por 1H y ^{13}C -RMN. Rendimiento (%) = 63.

2.4.1.2 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal

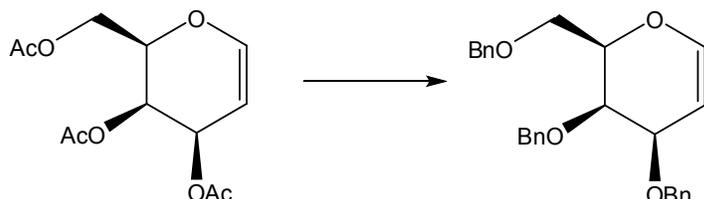


Utilizando una metodología idéntica a la descrita anteriormente se obtuvieron 20 gramos de bromuro de α -D-2,3,4,6-tetra-O-acetilglucopiranosilo crudos de pf = 84-88 °C, que resulta estar en condiciones suficientes para realizar el paso posterior. Rendimiento (%) = 87.

¹³⁴ Shafizadeh, F. *Methods in Carbohydrate Chemistry*, [103], 409

En la segunda parte de la síntesis, las cantidades utilizadas fueron en la misma proporción que para el derivado de la galactosa, obteniéndose 8,24 g de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal purificado por CC usando Hexano: AcOEt (4:1) como eluyente. Este sólido también fue caracterizado por ^1H - y ^{13}C -RMN. Rendimiento (%) = 62.

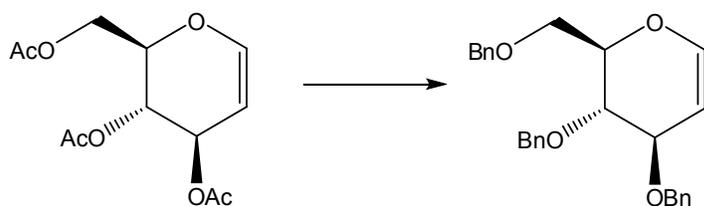
2.4.1.3 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal¹³⁵



En un balón de dos bocas de 100 ml provisto de agitación mecánica, se preparó una solución de 5,44 g (20 mmoles) de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal en 40 ml de tolueno. Se agregaron 1 ml de alcohol t-amílico, 0,68 g de sulfato ácido de tetrabutilamonio y una solución de NaOH (16 g en 16 ml de agua). Luego de 5 horas, la reacción se dio por finalizada al verificar por CCD la desaparición total del reactivo. A la mezcla de reacción se le agregaron 50 ml de ciclohexano y se decantó la fase acuosa. La fase orgánica se lavó tres veces con porciones de 40 ml de agua, secada sobre sulfato de sodio y luego de filtrar, el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido se purificó mediante una columna de silicagel usando Hexano:AcOEt (95:5) como eluyente, conteniendo 0,1% de trietilamina. Se obtuvieron 5,57 g del producto purificado. Rendimiento: 67%

La identidad y pureza del producto fueron constatadas por ^1H - y ^{13}C -RMN.

2.4.1.4 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glucal

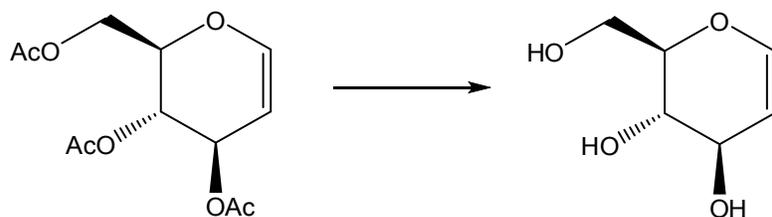


Utilizando una metodología idéntica a la descrita anteriormente se preparó 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glucal. A partir de 8,24 g de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal se obtuvieron 5,16 g de 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glucal puros. Rendimiento: 62 %.

¹³⁵ Szeje, W.; Fockt, I. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*. **1989**, *108*, 224.

En este caso, la identidad y pureza del producto también fueron constatadas por ^1H - y ^{13}C -RMN.

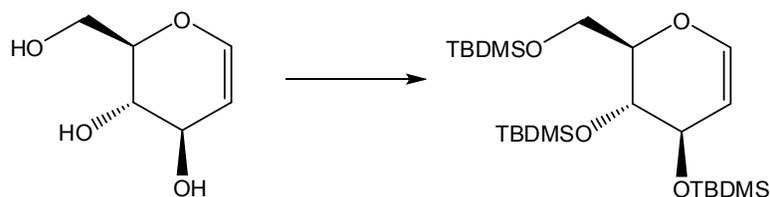
2.4.1.5 Síntesis de D-glucal/galactal



En un balón de 250 ml se colocaron 10,06 g (37 mmoles) de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal en 100 ml de MeOH. El balón se conecta a una corriente de nitrógeno y luego se agregan 0,2 ml de una solución comercial de NaOMe (25% NaOMe en MeOH). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se monitoreó por CCD usando como eluyente la mezcla $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ (95:5). Al cabo de 2 horas, no se había completado la reacción, de modo que se la dejó durante toda la noche (14 horas). El aislamiento consistió en agregar con espátula resina DOWEX 50WX8-100 hasta neutralidad. Luego se filtró la resina en Büchner y el compuesto se obtiene evaporando el solvente en vacío. El producto es un jarabe que al secarse en alto vacío (0,1 torr) cristalizó dando 5,481 g, lo que implica un rendimiento cuantitativo. El producto fue caracterizado por ^1H -RMN usando $\text{DMSO} (d_6)$ como solvente.

El D-galactal se preparó siguiendo la misma técnica con rendimiento de 100%. Su estructura fue corroborada por ^1H -RMN usando $\text{DMSO} (d_6)$ como solvente.

2.4.1.6 Síntesis de 3,4,6-tri-*O*-TBDMS-glucal

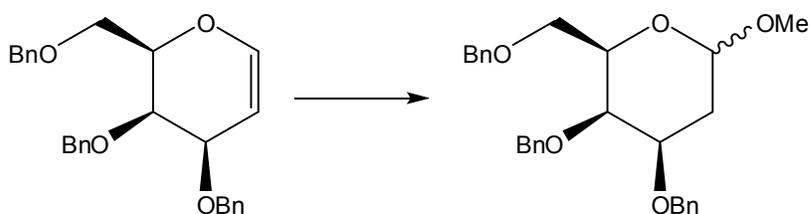


En un balón de 250 ml se colocaron 5,4 g (0,037 moles) de D-glucal, 11,42 g de imidazol y 0,62 g (0,005 moles) de DMAP y se disolvieron en 100 ml de DMF seca. Se enfrió la mezcla en baño de hielo y luego se agregaron 21,9 g (0,145 moles) de TBDMSCl, con mucho cuidado de no humedecer la mezcla ni el sólido que resulta ser muy higroscópico. El avance de la reacción se siguió por CCD usando la mezcla Hexano:AcOEt (9:1). Al cabo de 24 horas la reacción se dio por finalizada. El cloruro de imidazolio formado se separó por filtración en embudo tipo Büchner. La DMF se eliminó de la mezcla, agregando a la misma, 150 ml de diclorometano y lavando 6 veces con 80 ml de

agua. Luego se secó la fase orgánica con Na_2SO_4 y se evaporó el solvente en evaporador rotativo obteniéndose 13,85 g del compuesto crudo, el cual se purificó por CC usando inicialmente una mezcla de solventes Hexano:AcOEt (95:5) y luego de que el compuesto empezó a salir se aumentó la polaridad de la fase a la misma mezcla de composición 9:1. Se obtuvieron 8,7313 g del producto puro que resultó ser un líquido viscoso levemente amarillo. Rendimiento 48%. El producto se caracterizó por ^1H y ^{13}C -RMN.

2.4.2 Síntesis de *exo*-glicales

2.4.2.1 3, 4, 6-tri-*O*-bencil-1-*O*-metil- α/β -galactopiranosido (3)¹³⁶



En un balón de 100 ml se preparó una solución de 4,16 g (10 mmol) de 3, 4, 6-tri-*O*-bencil-D-galactal en 50 ml de diclorometano anhidro.¹³⁷ Se agregaron 1,5 equiv. de metanol anhidro¹³⁸ y 5 mol % de trifenilfosfina bromuro de hidrógeno. Luego de dos horas la mezcla de reacción se lavó con 50 ml de una solución saturada de bicarbonato de sodio y 50 ml de agua, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Luego de filtrar, el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite obtenido se purificó mediante una columna de silicagel eluyendo con mezcla Hexano:AcOEt (4:1) conteniendo 0,1% de trietilamina obteniéndose 3,58 g del producto esperado. Rendimiento: 80%

Este producto fue identificado por contraste con muestras presentes en el laboratorio.

2.4.2.2 Tetrafluoroborato de hidrogenotrifenilfosfonio¹³⁹



En un balón de 100 ml se colocaron 13,1 g de trifenilfosfina y 75 ml de benceno. La solución se agitó magnéticamente y se le agregaron 7 ml de solución acuosa 48% de ácido tetrafluorobórico. Luego de una hora el solvente fue eliminado en evaporador rotativo a temperatura ambiente y el sólido obtenido fue disuelto en 250 ml de

¹³⁶ Bolitt, V. Mioskowski, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5812-5813.

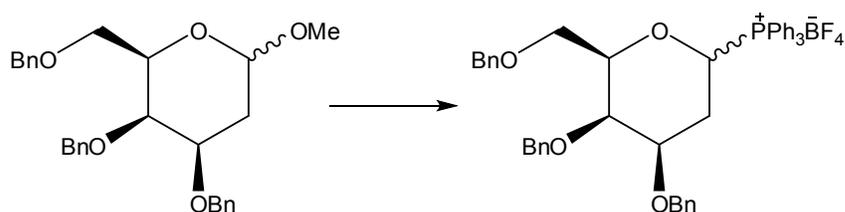
¹³⁷ Secado con P_2O_5 , destilado y almacenado sobre MS-4A

¹³⁸ Secado, destilado y almacenado sobre MS-4A.

¹³⁹ Clark, D. A.; Fuchs, P. L. *Synthesis*, **1977**, 628.

diclorometano. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente fue eliminado en evaporador rotativo a temperatura ambiente. El sólido obtenido fue tratado con 100 ml de éter etílico, se agitó magnéticamente y se agregaron 100 ml de hexano durante un lapso de cinco minutos. El sólido cristalino fue filtrado en embudo tipo Büchner y secado a temperatura ambiente en vacío (0,1 torr). Punto de fusión 173-174 °C, coincidente con la literatura. Rendimiento 85 %.

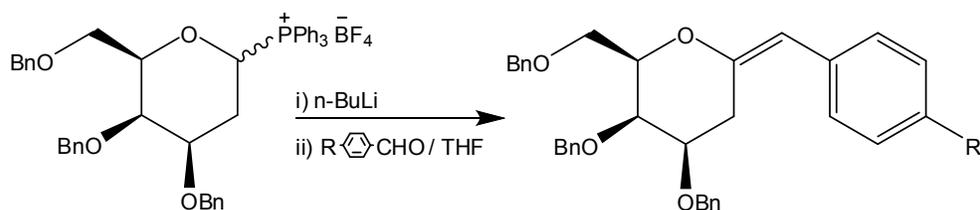
2.4.2.3 Tetrafluoroborato de (3,4,6-tri-*O*-bencil-2-deoxi- α/β -D-galactopiranosil)-trifenilfosfonio.



En un balón de 25 ml provisto de un refrigerante se preparó una solución de 4,5 g de 3,4,6-tri-*O*-bencil-metil- α/β -D-galactopiranosido en 5 ml de acetonitrilo absoluto.¹⁴⁰ Se agregaron 3,5 g de tetrafluoroborato de hidrogenotrifenilfosfonio. La mezcla se calentó a reflujo y se agitó magnéticamente durante una hora. Transcurrido este lapso el solvente fue eliminado en evaporador rotativo. Se disolvió el aceite obtenido en 10 ml de diclorometano, se agitó magnéticamente hasta disolución total y luego se agregó lentamente éter etílico hasta que no se observa más, la aparición de un precipitado blanco. Se filtró con succión a través de un embudo con vidrio sinterizado y el sólido se lavó con porciones de 5 ml de éter etílico y luego se secó en vacío (0,1 torr) a temperatura ambiente. Rendimiento para la mezcla de isómeros: 95%.

La identidad del producto fue corroborada por ^1H - y ^{13}C -RMN.

2.4.2.4 Reacción de Wittig



En un balón de 50 ml de dos bocas seco, provisto de septum y bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 770 mg (1 mmol) de la sal de fosfonio previamente obtenida y 5 ml de THF anhidro utilizando una jeringa. Se agitó magnéticamente y el balón fue

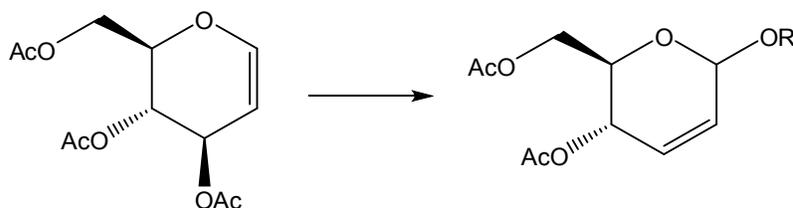
¹⁴⁰ Secado, destilado y almacenado sobre MS-4A.

colocado en un baño a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$.¹⁴¹ Luego de cinco minutos fueron adicionados mediante una jeringa, 0,83 mL de una solución 1,2 M de n-BuLi en hexano (1 mmol),¹⁴² gota a gota durante un lapso de diez minutos, observándose la aparición de un color rojo intenso. En otro balón de 10 ml se preparó una solución de benzaldehído (1 mmol) en 5 ml de THF anhidro. Utilizando una jeringa, esta solución se dejó gotear sobre la mezcla de reacción a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ en un lapso de quince minutos observándose la paulatina desaparición del color rojo intenso inicial, hasta alcanzar un color amarillo-naranja. La temperatura se mantuvo a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante una hora, y luego se dejó elevar lentamente hasta alcanzar la ambiente. Finalmente se dejó agitando durante la noche (12 a 14 horas). El solvente fue entonces eliminado en evaporador rotativo y el aceite obtenido disuelto en 40 ml de diclorometano y lavado dos veces con 20 ml de una solución acuosa 5% de NaCl cada vez. Luego la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y evaporó el solvente en evaporador rotativo, completando el secado en vacío (0,02 torr) a temperatura ambiente. El aceite obtenido se purificó mediante una columna de silicagel, eluyendo con Hexano:AcOEt (9:1) que contenía 0,1% de trietilamina.

El producto fue caracterizado por ^1H - y ^{13}C -RMN.

Rendimiento 55%.

2.4.3 Síntesis de compuestos 2,3-insaturados por reordenamiento de Ferrier



Este tipo de compuestos se preparó mediante una reacción de Ferrier.

En un balón de 10 ml se pesaron 272 mg (1 mmol) de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal. Se colocó un buzo magnético y se agregaron 4 ml de CH_2Cl_2 seco. Se conectó rápidamente el balón a una corriente de N_2 . La solución se sumergió en un baño de hielo, y al cabo de unos minutos, se procedió a agregar 1 mol % de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. La reacción se monitoreó por CCD usando como solvente la mezcla Hexano:AcOEt (4:1). Una vez que se dio por finalizada la reacción, se procedió a aislarla, agregando 5 ml de solución acuosa de

¹⁴¹ Se utilizó como refrigerante una mezcla de etanol y nitrógeno líquido.

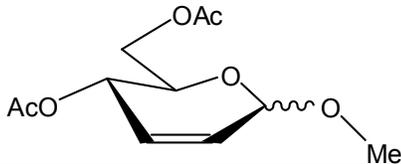
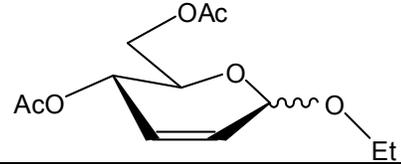
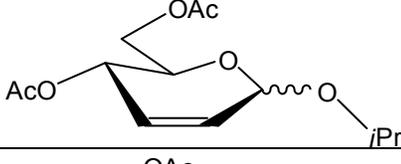
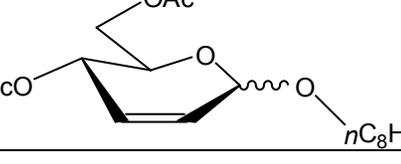
¹⁴² El título de la solución de n-BuLi en Hexano fue controlado por titulación con ácido trifluoroacético.

NaHCO₃ al 10%. Luego se separó la fase orgánica, se agregaron 5 ml de CH₂Cl₂ y se lavó con 4 ml solución 5% de NaCl en agua y luego con agua hasta pH neutro. Se agregó Na₂SO₄ a la fase orgánica, se filtró y se eliminó el solvente en evaporador rotativo. El producto crudo obtenido fue purificado por CC.

Todos los productos fueron analizados por ¹H- y ¹³C-RMN.

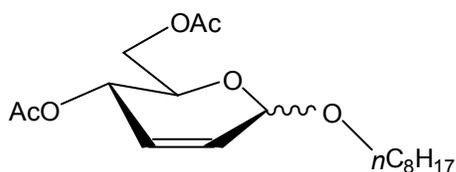
En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos usando diferentes alcoholes.

Tabla 1. Resultados de las reacciones de Ferrier.

Alcohol	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
MeOH	1		82
EtOH	2		76
<i>i</i> -PrOH	5		65
<i>n</i> -1-Octanol	1		73

Datos analíticos

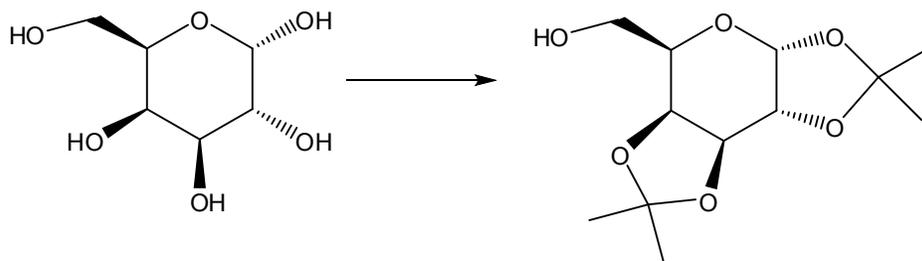
Los primeros tres compuestos obtenidos son conocidos y han sido reportados previamente. Por tal motivo se muestran sólo los datos del producto de reacción con n-octanol.



¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ: 0,89 (t, 3H, CH₃); 1,29 (m, 9H, 4 CH₂, 1H de CH₂); 1,61, (m, 3H, CH₂, 1H de CH₂); 2,08 (s, 3H, CH₃CO); 2,10 (s, 3H, CH₃CO); 3,51 (m, 1H, 1'-CH₂); 3,77 (m, 1H, 1'-CH₂); 4,11 (m, 1H, 5-CH); 4,18 (dd, 1H, J= 12,12; 2,46, 6-CH₂); 4,25 (dd, 1H, J= 12,12; 5,40, 6-CH₂); 5,02 (bs, 0,9H, 1-CH); 5,11 (q, 0,1H, 1-CH); 5,32 (m, 1H, 4-CH); 5,82-5,90 (m, 2H, 2-CH, 3-CH).

¹³C NMR (125,8 MHz, CDCl₃): δ: 14,1 (CH₃); 20,8-21,0 (CH₃CO); 22,6 (7'-CH₂); 26,2; 29,3; 29,4; 29,7; 31,8 (2'-CH₂-6'-CH₂); 63,0 (6-CH₂); 65,3 (4-CH); 66,9 (5-CH); 69,0 (1'-CH₂); 94,4 (1-CH); 95,2 (1-CH); 128,0-129,0 (2-CH, 3-CH); 170,3-170,8 (CO).

2.4.4 1,2,3,4-di-*O*-isopropiliden- α -D-galactopiranososa



En un balón de 500 ml se colocaron 9 g (0,05 moles) de D-galactosa, 20 g de sulfato cúprico anhidro, 1 ml de ácido sulfúrico concentrado y 200 ml acetona anhidra. La solución se agitó vigorosamente durante 24 h. Transcurrido el lapso de tiempo estipulado se filtró, separando el sólido que se lavó con 25 ml de acetona anhidra. La solución resultante se neutralizó con 9,5 gr de hidróxido de calcio en polvo. Se controló la neutralidad de la misma con papel indicador universal. Se filtró y el sólido se lavó con dos porciones de 15 ml de acetona anhidra. Por último se eliminó el solvente en evaporador rotativo. El aceite resultante, 9,75 g, se secó en vacío (0,2 torr) a temperatura ambiente.

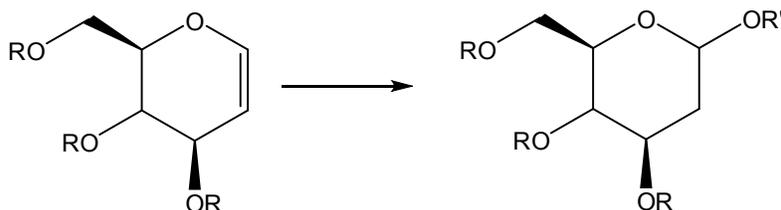
Rto (%) = 75

Datos analíticos

$^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ : 1,34 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$); 1,45 (s, 3H, CH_3); 1,53 (s, 3H, CH_3); 3,73 (m, 1H, CH_2); 3,83 (m, 1H, CH_2); 3,87 (m, 1H, 5-CH); 4,27 (dd, 1H, $J= 8,01$; 1,83, 4-CH); 4,33 (dd, 1H, $J= 5,10$; 2,37, 2-CH); 4,61 (dd, 1H, $J= 8,01$; 2,37, 3-CH); 5,56 (d, 1H, $J= 5,10$, 1-CH).

$^{13}\text{C NMR}$ (125,8 MHz, CDCl_3): δ : 24,3 (CH_3); 24,9 (CH_3); 25,9 (CH_3); 26,0 (CH_3); 62,2 (CH_2); 68,2 (2-CH); 70,6 (3-CH); 70,7 (4-CH); 71,5 (5-CH); 96,3 (1-C); 108,7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 109,4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

2.5 Síntesis de α -2-deoxiglicósidos en ILs



En un tubo de reacción se pesaron 0,5 mmoles del glicial correspondiente, 0,75 mmoles de nucleófilo, 5 mol % de pTSA. Se agregó 1 ml de [BMIm][BF₄] en el caso de los glicales acetilados y 3 ml en el caso de los derivados bencilados, observándose disolución total. Se agitó a temperatura ambiente, monitoreando el curso de la reacción por CCD. Una vez finalizada, se extrajo con éter etílico hasta no observar más presencia del producto en la fase orgánica (4 x 1 ml). El solvente orgánico fue removido en evaporador rotativo. El producto crudo fue purificado por CC de silicagel usando como eluyente una mezcla Hexano:AcOEt (4:1).

Todos los productos fueron caracterizados por ¹H- y ¹³C-RMN.

En la Tabla 2 se muestran los resultados obtenidos usando diferentes alcoholes y en la Tabla 3 los resultados de la hidratación.

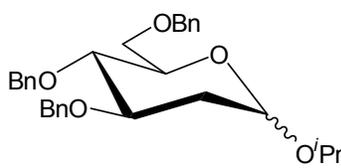
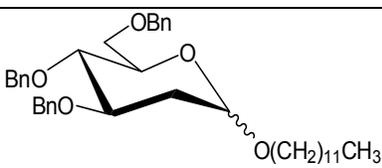
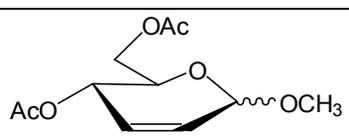
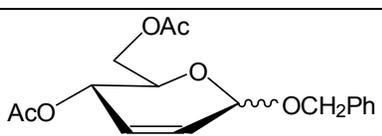
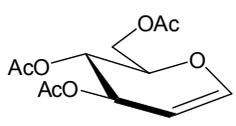
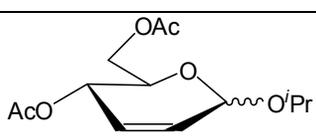
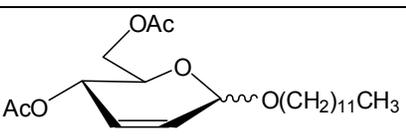
Tabla 2. Resultados de la reacción de glicosidación usando [BMIm][BF₄]/pTSA y alcoholes como nucleófilos.

Glicial	Nucleófilo	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento(%) ^a Relación (α : β) ^b
	CH ₃ OH	1,5		91+0 4:1
	PhCH ₂ OH	1,5		86+0 6:1

Sección experimental

	<i>i</i> -PrOH	4		75+0 8:1
	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ OH	1,5		94+0 6:1
	CH ₃ OH	1,5		90+0 4:1
	PhCH ₂ OH	1,5		89+0 5:1
	<i>i</i> -PrOH	4		78+0 8:1
	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ OH	1,5		92+0 6:1
	CH ₃ OH	1,5		95+0 3:1
	PhCH ₂ OH	1,5		83+0 4:1

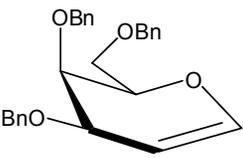
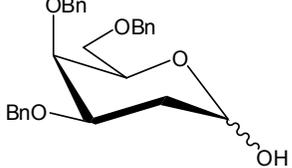
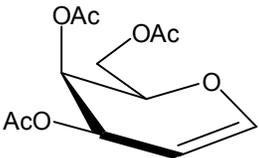
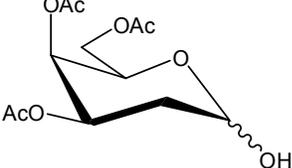
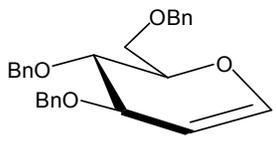
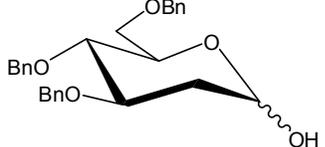
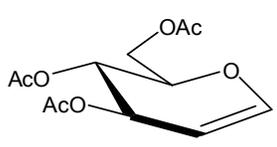
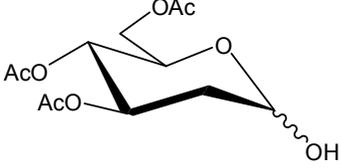
Sección experimental

	<i>i</i> -PrOH	4		71+0 5:1
	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ OH	1,5		90+0 4:1
	CH ₃ OH	1,5		10+82 2:1
	PhCH ₂ OH	1,5		15+80 4:1
	<i>i</i> -PrOH	4		12+71 4:1
	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ OH	1,5		9+84 3:1

^a Productos de protonación + reordenamiento de Ferrier. Rendimientos aislados luego de la purificación por CC.

^b Relaciones anoméricas obtenidas al analizar los espectros de ¹H-RMN para el producto mayoritario.

Tabla 3. Hidratación directa de glicales usando agua en [bmim][BF₄]/pTSA.

Glicol	Producto	Tiempo (h)	Rendimiento% ^a Relación (α : β) ^b
		2,5	91 3:1
		5	71 3:1
		2,5	85 3:1
		5	82 2:1

^a Rendimiento después de la purificación por cromatografía en columna.^b Relaciones anoméricas obtenidas al analizar los espectros de ¹H-RMN

2.5.1 Reciclado del líquido iónico

Primero se estudió el comportamiento del ácido p-toluensulfónico en [BMIm][BF₄]. Para ello se disolvieron 15 mg del pTSA en 0,5 ml de [BMIm][BF₄]. La disolución fue completa e inmediata por lo cual se procedió a ensayar la capacidad del líquido iónico de mantener inmovilizado al catalizador. Se realizaron 4 extracciones con éter etílico (1 ml cada una) y se analizó la mezcla orgánica resultante por UV-Vis (con un equipo Spectronic 20), contrastándola con una solución patrón del ácido en el mismo solvente. No se detectó presencia del ácido en la fase orgánica.

Luego se tomó como modelo de estudio la reacción entre el 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal y con MeOH como nucleófilo. Se propuso entonces estudiar la reutilización no sólo del líquido iónico sino de la dupla IL/pTSA. Los resultados fueron excelentes, dado que sin necesidad de agregar más catalizador, los rendimientos de la reacción decrecieron en más de un 5% en 4 ciclos consecutivos como puede verse en la Tabla 4.

Tabla 4. Rendimientos de los sucesivos usos de la dupla [bmim][BF₄]/pTSA para la reacción sobre 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal y con MeOH como nucleófilo.

Reacción n°	Rendimiento (%)
1	91
2	91
3	87
4	88

2.5.2 Reacción de adición nucleofílica sobre glicales desprotegidos en ILs

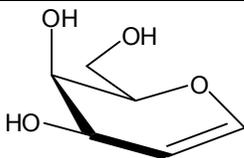
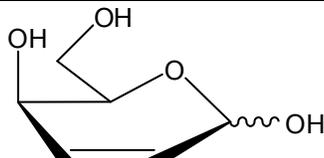
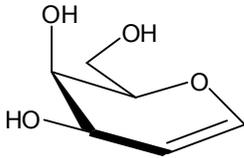
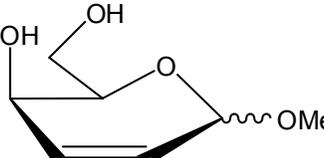
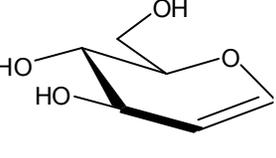
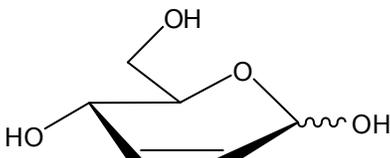
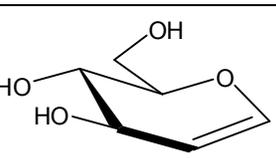
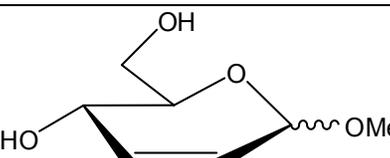
Tanto el D-glucal como el D-galactal fueron probados en esta reacción usando MeOH y H₂O como nucleófilos.

En un tubo de reacción se pesaron 50 mg (0,34 mmoles) del glicál correspondiente, se agregaron 0,75 mmoles de nucleófilo y 5 mol % de pTSA. Se disolvieron los mismos en 0,5 ml de [BMIm][BF₄]. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente siendo monitoreada por CCD. Una vez finalizada, se extrajo la mezcla con éter etílico hasta no observar más presencia del producto en la fase orgánica (5 x 1 ml). El solvente orgánico fue removido en evaporador rotativo. El producto crudo fue purificado por CC de silicagel usando AcOEt como eluyente.

Todos los productos fueron caracterizados por ¹H- y ¹³C-RMN.

En la Tabla 5 se muestran los resultados obtenidos.

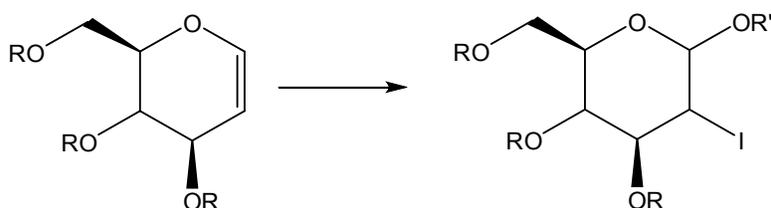
Tabla 5. Resultados de la reacción de glicosidación de D-galactal y D-glucal con H₂O y MeOH

Sustrato	Nucleófilo	Producto	Rendimiento (%)
	H ₂ O		47
	MeOH		58
	H ₂ O		49
	MeOH		56

2.6 Reacciones de cohalogenación

Una de las principales reacciones de preparación de 2-deoxiglicósidos consiste en la reacción de cohalogenación de *endo*-glicales. Estas reacciones se llevan a cabo con reactivos capaces de generar el catión iodonio o bromonio. En primera instancia se forma el compuesto cíclico de tres miembros y luego se produce la apertura espontánea mediante el ataque de un nucleófilo que se produce en el centro anomérico.

2.6.1 Síntesis de 2-iodoglicósidos



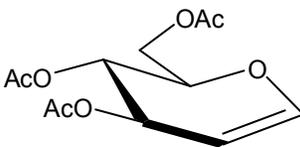
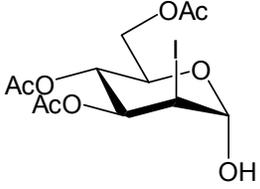
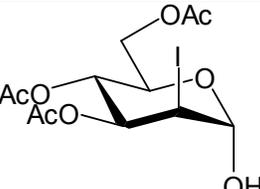
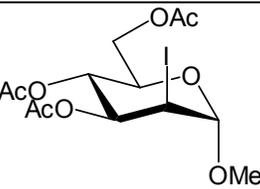
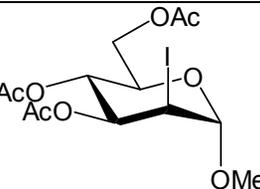
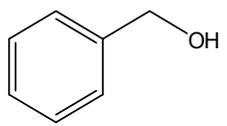
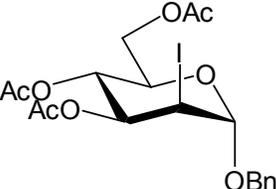
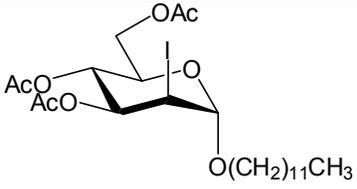
2.6.1.1 Cohalogenación de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal usando agua y alcoholes como nucleófilos

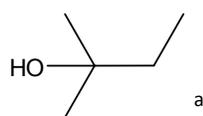
En un tubo de reacción se colocaron 136 mg (0,5 mmoles) de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal, 0,75 mmoles de N-iodosuccinimida, 1 ml de [BMIm][BF₄] o [BMIm][PF₆] y 0,75 mmoles de H₂O o alcohol. La mezcla se agitó magnéticamente a temperatura ambiente bajo nitrógeno y protegida de la luz. El avance de reacción se controló por CCD usando la mezcla Hexano:AcOEt (4:1) como eluyente. Una vez finalizada la reacción, el producto se extrae con éter etílico (5 veces con 3 ml cada una). Luego la fase orgánica se lava con solución 5% p/v de ditionito de sodio en agua, observándose la desaparición del color pardo propia del yodo. Luego se lava con 10 ml de agua y se seca sobre Na₂SO₄. Se evapora el éter etílico en evaporador rotativo y se purifica el producto crudo por CC usando la misma mezcla de elución que en CCD.

Los productos obtenidos fueron analizados por RMN (¹H, ¹³C, gHSQC y gCOSY).

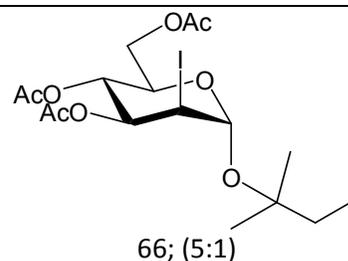
En la Tabla 6 se muestra un resumen de los resultados obtenidos.

Tabla 6. Resultados de la reacción de cohalogenación usando 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal como sustrato.

Reactivo	Nucleófilo/IL	Tiempo (h)	Producto Rendimiento (%); (α : β)
	H ₂ O ^a	1,5	 86; (3:1)
	H ₂ O ^b	1,5	 80; (3:1)
	CH ₃ OH ^a	1,5	 88; (4:1)
	CH ₃ OH ^b	1,5	 85; (4:1)
	^a	2,5	 78; (6:1)
	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ OH ^a	12	 59; (6:1)



12

a) El solvente fue BMImBF₄. b) El solvente fue BMImPF₆.

2.6.1.2 Cohalogenación de 3,4,6-tri-O-acetil-D-galactal usando agua y alcoholes como nucleófilos

También se ensayó la reacción de cohalogenación del 3,4,6-tri-O-acetil-D-galactal con agua y metanol para ver si se observaba alguna diferencia apreciable que pudiera relacionarse a la estructura del sustrato. La técnica que se siguió fue la descrita anteriormente para el 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal. En este caso se ensayó además la reutilización del [BMIm][BF₄] que fuera utilizado para la cohalogenación con agua, en la cohalogenación con metanol.

En un tubo de reacción se colocaron 0,5 mmoles del glicol, 0,75 mmoles de N-iodosuccinimida, 1 ml BMImBF₄ y 0,75 mmoles de H₂O o MeOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno y protegida de la luz. El avance de reacción se controló por CCD usando la mezcla Hexano:AcOEt (4:1) como eluyente. Una vez finalizada la reacción, el producto se extrae con éter etílico (5 veces con 3 ml cada una). Luego la fase orgánica se lavó con 10 ml de una solución acuosa 5% p/v de ditionito de sodio observándose la desaparición del color pardo propia del yodo. Luego se lavó con 10 ml de agua y se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el éter etílico en evaporador rotativo y se purificó el producto crudo por CC usando la misma mezcla de elución que en CCD.

El líquido iónico que fue utilizado en la reacción con agua como nucleófilo se secó a 60 °C en evaporador rotativo y finalmente a 80 °C en vacío (0,02 torr) durante 1 hora. A continuación se procedió a repetir la reacción usando MeOH como nucleófilo.

Los productos obtenidos fueron analizados por RMN (¹H, ¹³C, gHSQC y gCOSY).

En la Tabla 7 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 7. Resultados de la reacción de cohalogenación usando 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal como sustrato.

Sustrato	Nucleófilo	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) (α : β)
	H ₂ O	1,5		86 (3:1)
	MeOH	1,5		82 (4:1)
	MeOH ^a	1,5		81 (4:1)

a) Usando el líquido iónico recuperado de la reacción con agua.

2.6.1.3 Reacción de cohalogenación de 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glucal/galactal

La reacción de cohalogenación se realizó sobre el 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glucal y el 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal.

La técnica, aunque muy similar a la correspondiente para los derivados acetilados, requirió más cantidad de líquido iónico, pues estos glicales resultaron ser menos solubles.

En un tubo de reacción se colocaron 208 mg (0,5 mmoles) del glical, 0,75 mmoles de *N*-iodosuccinimida, 3 ml de BMImBF₄ y 0,75 mmoles de H₂O o alcohol. La mezcla se agitó magnéticamente a temperatura ambiente bajo nitrógeno y protegida de la luz. El avance de reacción se siguió por CCD usando una mezcla Hexano:AcOEt (9:1) como eluyente. Una vez finalizada la reacción, el producto se extrajo con éter etílico (5 veces con 4 ml cada vez). Luego la fase orgánica se lavó con 10 ml de una solución acuosa 5% p/v de ditionito de sodio, quedando la solución prácticamente incolora. Luego se lavó con 10

ml de agua y se secó sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el éter etílico en evaporador rotativo y se purificó el producto crudo por CC usando el mismo solvente de elución que en CCD.

Los productos obtenidos fueron analizados por RMN (^1H , ^{13}C , gHSQC y gCOSY).

En la Tabla 8 y en la Tabla 9 se muestran los resultados para el 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glucal y para el 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal respectivamente.

Tabla 8. Resultados de la reacción de cohalogenación usando 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glucal como sustrato.

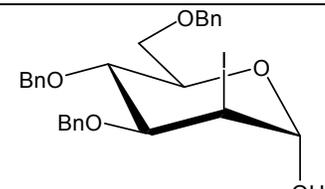
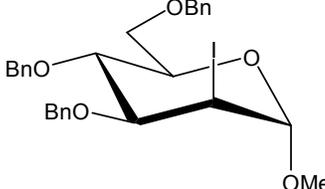
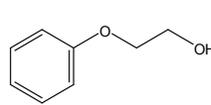
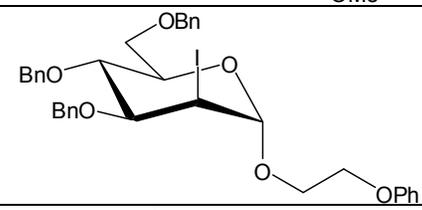
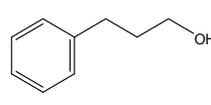
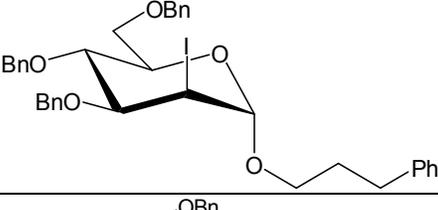
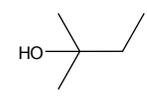
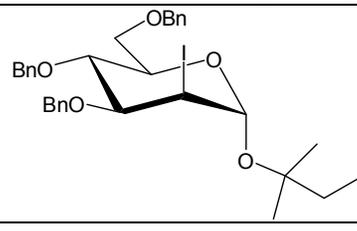
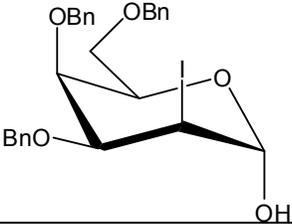
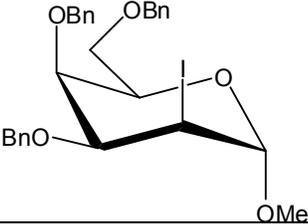
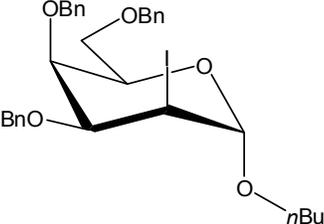
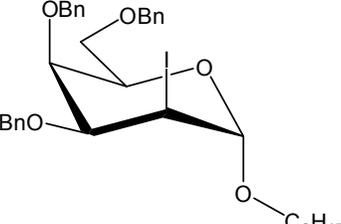
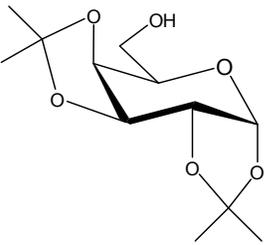
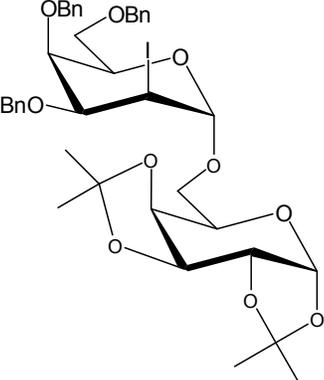
Nucleófilo	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
H_2O	3		80
MeOH	3		75
	4		65
	4		73
	12		66

Tabla 9. Resultados de la reacción de cohalogenación usando 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal como sustrato.

Nucleófilo	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
H ₂ O	3		82
MeOH	3		90
<i>n</i> -butanol	3		84
<i>n</i> -octanol	3		69
	3		72 ^a

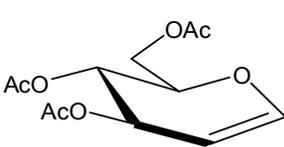
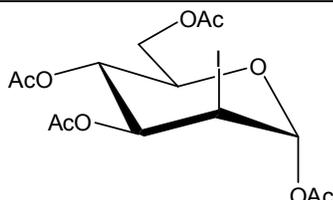
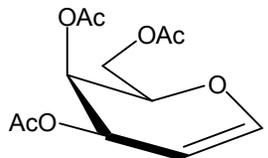
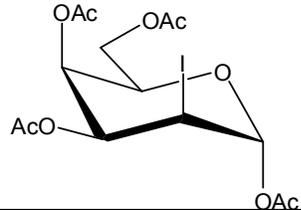
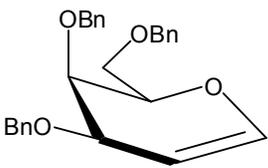
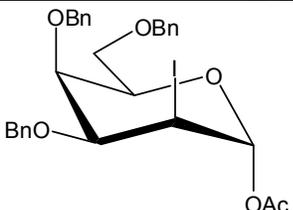
a. Este producto fue purificado por CCD preparativa usando Hexano:AcOEt 9:1 como eluyente.

2.6.2 Ácido acético como nucleófilo

Además de llevar a cabo la reacción de cohalogenación con una variada cantidad de alcoholes y agua, otro nucleófilo que se utilizó fue el ácido acético.

La técnica utilizada fue idéntica a la utilizada para alcoholes y agua. A continuación en la Tabla 10 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 10. Resultados de la reacción de cohalogenación usando ácido acético como nucleófilo.

Sustrato	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) ^c
	2 ^a		84
	1,25 ^a		81
	3 ^b		81

a) 1 ml de BMImBF₄. b) 3 ml de BMImBF₄. c) Relaciones α:β se discuten en la sección 3.4.3.

2.6.3 Cohalogenación de 3,4,6-tri-O-TBDMS-D-glucal

La reacción de cohalogenación se realizó sobre el 3,4,6-tri-O-TBDMS-D-glucal en [BMIm][BF₄].

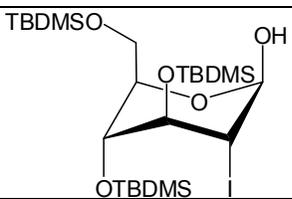
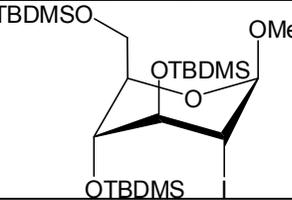
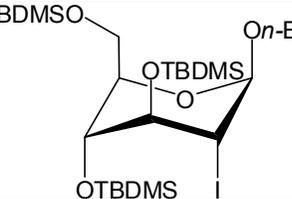
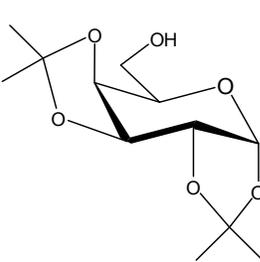
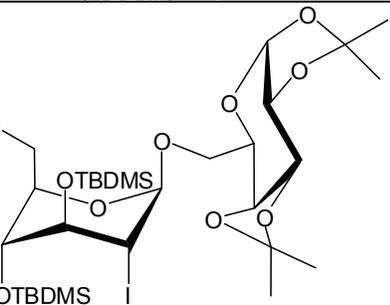
En un tubo de reacción se colocaron 293 mg (0,6 mmoles) del sustrato, 270 mg (1,2 mmoles) de N-iodosuccinimida, 1,5 ml de [BMIm][BF₄] y 0,9 mmoles del nucleófilo. La mezcla se agitó magnéticamente a temperatura ambiente bajo nitrógeno y protegida de la luz. El avance de reacción se controló por CCD usando una mezcla Hexano:AcOEt (9:1) como eluyente. Una vez finalizada la reacción, el producto se extrajo con éter etílico (5 veces con 2 ml cada vez). Luego la fase orgánica se lavó con 10 ml de una solución 5% p/v de ditionito de sodio en agua observándose la desaparición del color pardo propia

del iodo. Luego se lavó con 10 ml de agua y se secó sobre Na_2SO_4 . Se evaporó el solvente en evaporador rotativo y se purificó el producto crudo por CCD preparativa, usando la misma mezcla de elución que en CCD.

Los productos obtenidos fueron analizados por ^1H - y ^{13}C -RMN en un equipo Varian Mercury 200 MHz.

En la Tabla 11 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 11. Resultados de cohalogenación del 3,4,6-tri-*O*-TBDMS-D-glucal.

Nucleófilo	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
H_2O	6		67
MeOH	1,5		66
<i>n</i> -BuOH	1,5		69
	4		28

2.7 Reacciones tendientes a la preparación de derivados de la morfolina

Además de haber llevado a cabo la reacción con alcoholes, agua y ácido acético, la reacción se probó con N-Boc-2-aminoetanol en busca de obtener los compuestos morfolínicos.¹⁴³

2.7.1 Preparación de N-Boc-2-aminoetanol¹⁴⁴

En un balón de 25 ml se colocan 305 mg (5 mmoles) de 2-aminoetanol y 1,09 g (5 mmoles) de $(\text{Boc})_2\text{O}$. Luego, se agregaron 200 mg (5 mmoles) de NaOH disueltos en 7,5 ml de agua. La mezcla se dejó agitando a temperatura ambiente durante 12 horas. Se extrajo el producto con Et_2O (2 porciones de 10 ml cada una). La solución resultante se lavó 2 veces con 7 ml agua cada vez y se secó sobre Na_2SO_4 . Luego se separó el desecante y el éter fue eliminado en evaporador rotativo. El aceite se secó en vacío (0,02 torr) hasta peso constante. Rto (%) = 80.

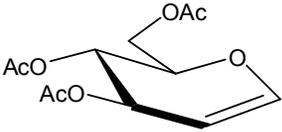
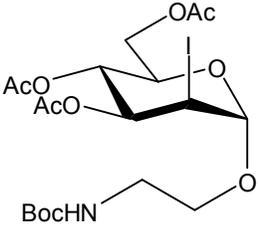
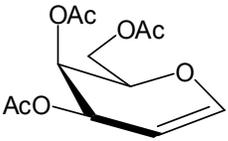
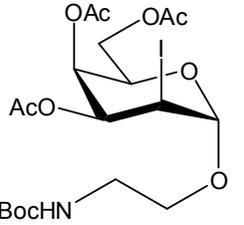
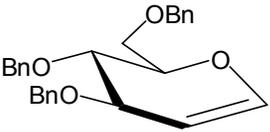
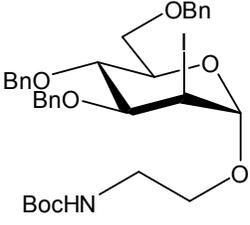
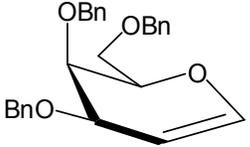
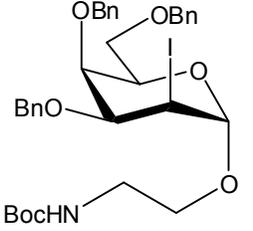
2.7.2 Preparación de los haloglicósidos

En un tubo de reacción se colocaron 0,6 mmoles del glicol correspondiente, 150 mg de N-Boc-2-aminoetanol y 2 ml de BMImBF_4 . El tubo se recubrió con papel aluminio para protegerlo de la luz y se le conectó una corriente de N_2 . A continuación 160 mg de NIS fueron agregados en un lapso de 10 minutos. La reacción se controló por CCD hasta desaparición del reactivo. La mezcla se extrajo con éter etílico hasta que no se detectó azúcar en la fase etérea (5 veces con 2 ml cada vez). La solución resultante se lavó con 5 ml agua, 5 ml de solución acuosa 5% p/v de hidrosulfito de sodio para remover el I_2 remanente y 5 ml de agua nuevamente. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , y luego de filtrar, se evaporó el solvente. El producto crudo se purificó por CC con mezclas de solventes Hexano:AcOEt de distintas polaridades según los glicales fueran bencilados o acetilados. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 12.

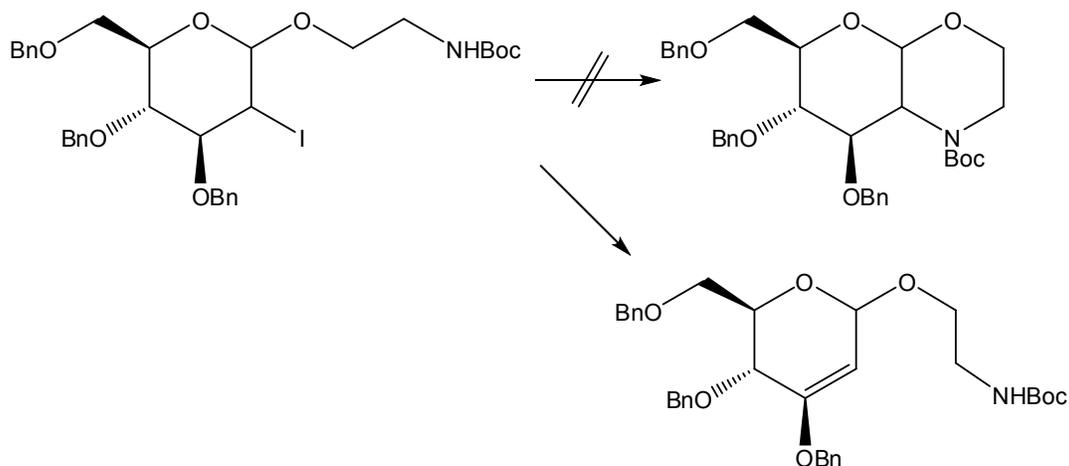
¹⁴³ Ver sección 3.5.

¹⁴⁴ Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., 2nd Ed., 1991, 327.

Tabla 12. Resultados de la cohalogenación de glicales usando N-Boc-2-aminoetanol como nucleófilo.

Reactivo	Tiempo (h)	Producto Rendimiento (%); (α : β)
	1,5	 88; (3:1)
	1,5	 91; (4:1)
	2,5	 78; (6:1)
	2,5	 84; (5:1)

2.7.3 Reacción con NaH

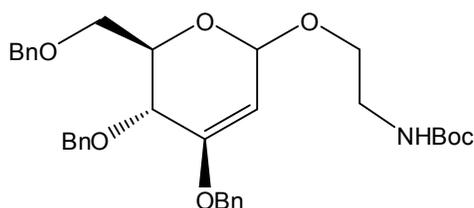


El 2-deoxi-2-iodoglucósido protegido con grupos bencilo fue sometido a la reacción para obtener una 1,4 morfolina.

En un balón de 10 ml se colocaron 352 mg (0,5 mmoles) del azúcar disueltos en 4 ml de DMF. A continuación se agregaron 45 mg de NaH (49%) y se dejó agitar la mezcla a temperatura ambiente y protegiéndola de la humedad, observando inmediatamente desprendimiento de gas.

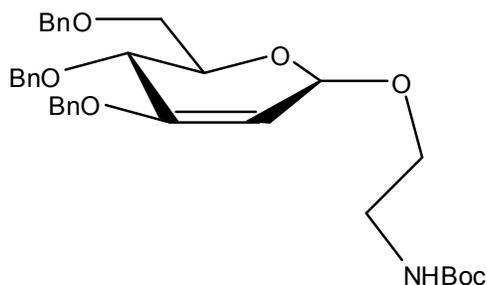
Cuando se percibió desaparición total del sustrato por CCD se procedió al aislamiento. La mezcla se disolvió en 10 ml de diclorometano y se extrajo 6 veces con 5 ml agua cada vez a fin de eliminar tanto las sales como la DMF. La fase orgánica conteniendo el producto se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó el solvente obteniéndose un aceite levemente amarillo. El producto crudo fue purificado por CC usando como eluyente Hexano:AcOEt (4:1).

El análisis por RMN mostró un producto distinto al esperado cuya estructura se muestra a continuación.¹⁴⁵



¹⁴⁵ Ver sección de discusión de los resultados.

Datos analíticos



δ en ppm, J en Hz

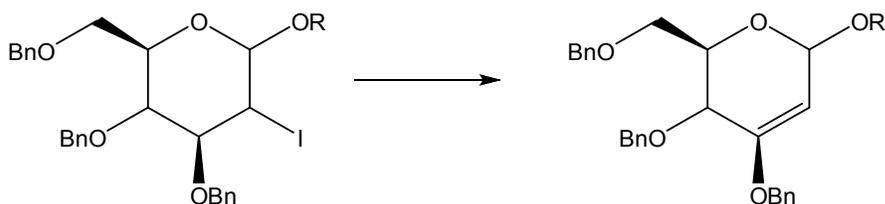
^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ : 1,47 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$); 3,37 (bs, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$); 3,58-3,83 (m, 4H, 6-CH_2 , $1'\text{-CH}_2$); 4,16-4,20 (m, 1H, 5-CH); 4,25 (d, 1H, $J=9,61$, 4-CH); 4,47 (d, 1H, $J=10,76$, CH_2Ph); 4,52 (d, 1H, $J=12,36$, CH_2Ph); 4,66 (d, 1H, $J=12,36$, CH_2Ph); 4,80 (d, 1H, $J=11,22$, CH_2Ph); 4,87-4,93 (m, 3H, CH_2Ph , CH_2Ph , 2-CH); 5,13-5,20 (bs, 1H, NH); 5,23 (d, 1H, $J=3,66$, 1-CH); 7,16-7,42 (m, 15H, $3\times\text{Ph}$).

^{13}C NMR (125,8 MHz, CDCl_3): δ : 28,5 ($3\times\text{CH}_3$); 40,8 ($\text{CH}_2\text{-N}$); 67,8 (6-CH_2); 68,8 ($1'\text{-CH}_2$); 69,5 (CH_2Ph); 69,9 (CH); 71,1 (CH); 73,4 (CH_2Ph); 74,4 (CH_2Ph); 79,2 (C, Boc); 95,8 (2-CH); 96,4 (1-CH); 127,0-129,1; 136,4-138,1 ($3\times\text{Ph}$); 156,1 (3-C); 158,0 (C=O).

2.8 Obtención de compuestos 2,3 insaturados a partir de 2-deoxi-2-iodoglicósidos

Visto el resultado precedente, varios de los 2-deoxi-2-iodoglicósidos con grupos protectores *O*-bencilo obtenidos con anterioridad se sometieron a la reacción de eliminación con NaH.

2.8.1 Preparación



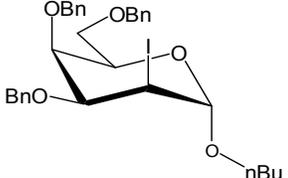
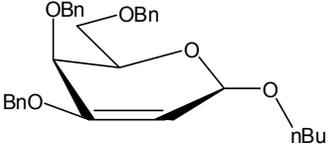
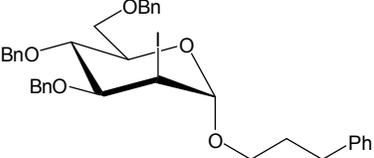
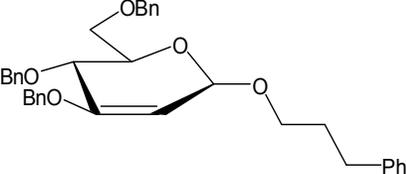
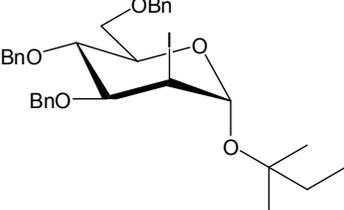
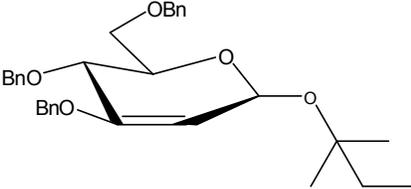
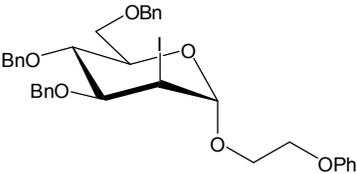
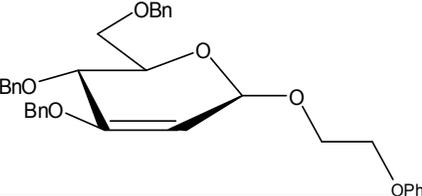
En un balón de 10 ml se colocaron 0,5 mmoles del 2-deoxi-2-iodoglicósido disueltos en 4 ml de DMF. A continuación se agregaron 45 mg de NaH (49%) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente, protegiéndola de la humedad. De inmediato se observa desprendimiento de gas.

Una vez que se dio por finalizada la reacción se procedió al aislamiento. La mezcla se disolvió en 10 ml de diclorometano y fue extraída 6 veces con 5 ml agua cada vez a fin de eliminar tanto las sales como la DMF. La fase orgánica conteniendo el producto se secó sobre Na₂SO₄. Se evaporó el solvente obteniéndose un aceite levemente amarillo. Los productos fueron purificados por CC usando como eluyente mezclas Hexano:AcOEt de diferentes polaridades según el caso.

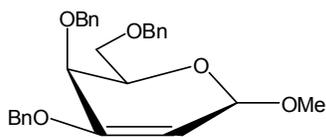
A continuación, en la Tabla 13 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 13. Resultados obtenidos para la preparación de compuestos 2,3 insaturados usando NaH.

Reactivo	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
	1,5		90

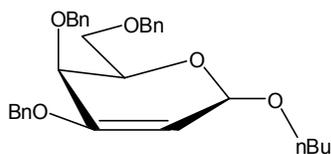
	1,5		85
	2		83
	2		80
	2		90

Datos analíticos



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 3,49 (s, 3H, CH_3); 3,82 (dd, 2H, $J = 6,29$; 1,72, 6- CH_2); 3,87 (d, 1H, 2,06, 4-CH); 4,38 (td, 1H, $J = 6,29$; 2,06, 5-CH); 4,58 (d, 1H, $J = 11,90$, CH_2Ph); 4,66 (d, 1H, $J = 11,90$, CH_2Ph); 4,69 (d, 1H, $J = 11,67$, CH_2Ph); 4,82-4,90 (m, 3H, 2x CH_2Ph); 5,01 (d, 1H, $J = 3,20$, 2-CH); 5,22 (d, 1H, $J = 3,20$, 1-CH); 7,26-7,45 (m, 15H, Ph).

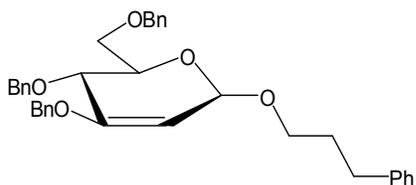
$^{13}\text{C NMR}$ (125,8 MHz, CDCl_3): δ : 55,4 (CH_3); 69,3 (6- CH_2); 69,4 (CH_2Ph); 70,0 (5-C); 71,1 (4-C); 73,1 (CH_2Ph); 73,5 (CH_2Ph); 96,6 (2-CH); 97,1 (1-CH); 127,6-128,6; 136,3-138,4 (3xPh); 156,4 (3-C).



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 0,91 (m, 3H, CH_3); 1,41 (m, 2H, 3'- CH_2); 1,59 (m, 2H, 2'- CH_2); 3,60 (m, 2H, 1'- CH_2); 3,76 (m, 2H, 6- CH_2); 3,81 (d, 1H, $J = 2,29$, 4-CH); 4,35 (td, 1H, $J = 6,41$; 2,29, 5-CH); 4,54 (d, 1H, $J = 11,44$,

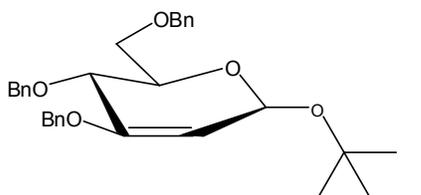
CH₂Ph); 4,64 (d, 1H, J= 10,99, CH₂Ph); 4,71 (d, 1H, J= 10,99, CH₂Ph); 4,78-4,83 (m, 2H, CH₂Ph); 4,84 (d, 1H, J= 11,44, CH₂Ph); 4,97 (2-CH); 5,26 (1-CH); 7,20-7,41 (Ph).

¹³C NMR (125,8 MHz, CDCl₃): δ: 13,9 (CH₃); 19,5 (3'-CH₂); 31,9 (2'-CH₂); 69,2 (CH₂Ph); 69,3 (6-CH₂); 69,9 (5-CH); 73,0 (CH₂Ph); 73,1 (4-CH); 74,5 (CH₂Ph); 95,3 (1-CH); 97,5 (2-CH); 127,6-128,5; 137,3-138,4 (3xPh).



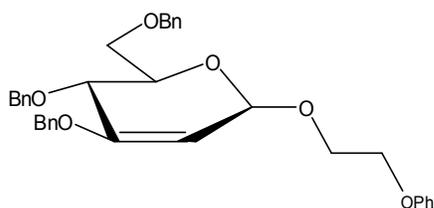
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ: 1,92 (m, 2H, 2'-CH₂), 2,68 (m, 2H, 3'-CH₂); 3,50 (m, 1H, 1'-CH₂); 3,77 (m, 1H, 1'-CH₂); 4,12-4,17 (m, 1H, 5-CH); 4,27 (d, 1H, J= 9,38, 4-CH); 4,43 (d, 1H, J= 10,99, CH₂Ph); 4,46 (d, 1H, J= 12,13, CH₂Ph); 4,61 (d, 1H, J= 12,13, CH₂Ph); 4,76 (d, 1H, J= 11,22, CH₂Ph); 4,82-4,91 (m, 3H, CH₂Ph y CH₂Ph, 2-CH); 5,10 (d, 0,3 H, J= 3,66, 1-CH); 5,19 (d, 0,7 H, J= 3,66, 1-CH); 7,13-7,38 (m, 20H, 4xPh).

¹³C NMR (125,8 MHz, CDCl₃): δ: 31,4 (2'-CH₂); 32,0 (3'-CH₂); 67,5 (1'-CH₂); 69,5 (CH₂Ph); 69,7 (5-C); 71,1 (4-C); 73,4 (CH₂Ph); 74,3 (CH₂Ph); 95,9 (2-C); 96,0 (1-C); 97,0 (1-C); 125,7-128,6; 136,5-141,9 (4xPh); 157,89 (3-C).



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ: 0,87 (t, 3H, J= 7,55, CH₃); 1,23 (s, 6H, 2xCH₃); 1,55 (q, 2H, J=7,55, 2'-CH₂); 3,62 (dd, 1H, J= 10,52; 2,06, 6-CH₂); 3,72 (dd, 1H, J= 10,52; 3,66, 6-CH₂); 4,18-4,22 (m, 1H, 5-CH); 4,26 (d, 1H, J= 9,38, 4-CH); 4,41 (d, 1H, J= 10,99, CH₂Ph); 4,45 (d, 1H, J= 12,43, CH₂Ph); 4,63 (d, 1H, J= 12,43, CH₂Ph); 4,72 (d, 1H, J= 10,99, CH₂Ph); 4,79 (d, 1H, J= 3,66, 2-CH); 4,87 (t, 2H, J= 10,99; J'= 10,99, CH₂Ph y CH₂Ph); 5,48, (d, 1H, J= 3,66, 1-CH); 7,15-7,38 (m, 15 H, Ph).

¹³C NMR (125,8 MHz, CDCl₃): δ: 8,6 (CH₃); 29,7 (2xCH₃); 34,4 (2'-CH₂); 68,8 (6-CH₂); 69,3 (CH₂c); 69,4 (5-CH); 71,1 (4-C); 73,3 (CH₂b); 74,2 (CH₂a) 90,3 (1-C); 97,5 (2-C); 127,5-128,5; 136,7-138,5 (3xPh); 157,2 (3-C).



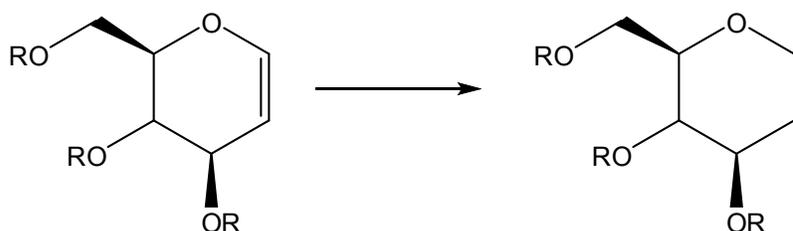
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ: 3,7 (m, 2H, 6-CH₂); 4,08-4,21 (m, 3 H, 5-CH y 1'-CH₂); 4,27 (d, 1H, J= 9,38, 4-CH); 4,43 (dd, 1 H, J= 10,93; 2,05, CH₂a); 4,49 (m, 1H, CH₂b); 4,61 (m, 1H, CH₂b); 4,73-4,95(m, 6H, 2xCH₂c, 2xCH₂d, CH₂ a, 2-CH); 5,09 (d, 0,59 H, J= 3,66, 1-CH); 5,31 (d, 0,41H, J= 3,66, 1-CH); 7,13-7,17; 7,21-7,36 (4xPh).

¹³C NMR (125,8 MHz, CDCl₃): δ: 67,2 (CH₂ 1'); 68,8 (6-C); 69,5 (CH₂d); 69,6 (CH₂c); 69,7 (5-CH); 71,1 (4-CH); 73,4 (CH₂b); 74,1 (CH₂a); 95,9 (2-CH); 96,4 (1-C); 97,0 (1-C'); 127,6-129,4; 136,4-138,3 (4xPh); 158,0 (3-C).

2.9 Reacciones de reducción del doble enlace *endo-* y *exo-*cíclico

Diversos sustratos fueron sometidos a reacciones de reducción. Entre ellos se encuentran los *endo*-glicales con grupos protectores acetilo y bencilo, productos del reordenamiento de Ferrier, y un *exo*-glicial.

2.9.1 Reducción de compuestos 1,2-insaturados



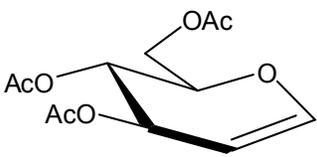
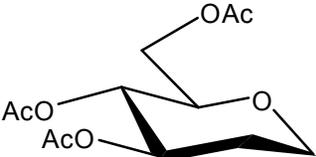
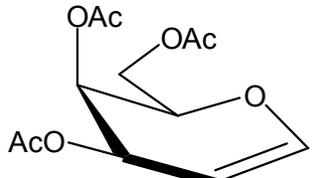
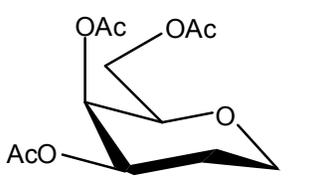
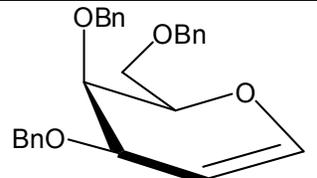
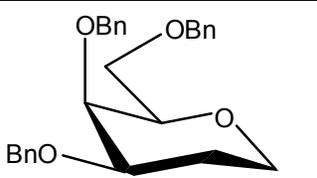
Los glicales conteniendo doble enlace en posición 1,2 fueron sometidos a hidrogenación sin H_2 , usando Pd/C y formiato de hidroxetilamonio como promotor y solvente de la reacción.

En un balón de 10 ml se colocaron 1 mmol del glicial, 1,07 g (10 mmoles) de [HEA][HCOO] y 30 mg de Pd(C) al 5%. A los pocos instantes se observaba la formación de espuma. La reacción se siguió por CCD y en algunos casos si bien no se observaban apreciables cambios, se procedió a aislar la mezcla de reacción para analizarla por RMN.

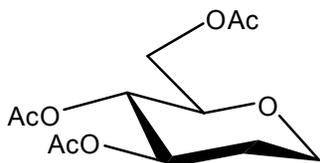
El aislamiento consistió en disolver la mezcla de reacción en 10 ml de AcOEt y filtrarla a través de celite para retener el Pd/C. Luego la fase orgánica se lavó 2 veces con 5 ml de agua cada vez. Se secó sobre Na_2SO_4 y luego se eliminó el AcOEt en evaporador rotativo. Los productos se purificaron por CC usando unas 15 veces el peso de sílica debido a lo limpias que resultan estas reacciones. El eluyente fue Hexano:AcOEt (4:1) para los glicales acetilados y la misma mezcla pero de composición 9:1 para los glicales bencilados.

En la Tabla 14 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 14. Resultados obtenidos para la hidrogenación de *endo*-glicales.

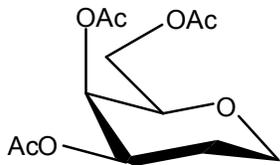
Reactivo	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
	3		80
	6		65
	3		75

Datos analíticos



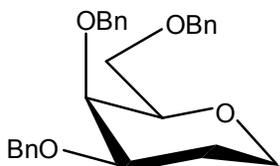
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 1,45 (m, 1H, 2- CH_2); 1,76 (m, 1H, 2- CH_2); 2,01 (s, 3H, CH_3); 2,06 (s, 3H, CH_3); 2,07 (s, 3H, CH_3); 3,38 (m, 1H, 1- CH_2); 3,50 (m, 1H, 1- CH_2); 4,05-4,23 (m, 3H, 6- CH_2 ; 4-CH); 4,65 (td, 1H, 3-CH); 4,94 (m, 1H 5-CH).

$^{13}\text{C NMR}$ (125,8 MHz, CDCl_3): δ : 20,6 (CH_3); 20,7 (CH_3); 20,9 (CH_3); 24,8 (2-C); 63,5 (6-C); 65,4 (1-C); 68,0 (4-C); 72,3 (3-C); 77,5 (5-C); 169,9-170,9 (3x C=O).



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 1,71 (m, 1H, 2- CH_2); 1,99 (s, 3H, CH_3CO); 2,05 (s, 3H, CH_3CO); 2,08 (m, 1H, 2- CH_2); 2,13 (s, 3H, CH_3CO); 3,57 (td, 1H, $J = 12,19$; 2,17, 1- CH_2); 3,74 (td, 1H, $J = 6,42$; 1,11, 5-CH); 4,07 (dd, 2H, $J = 6,42$; 1,89, 6- CH_2); 4,11 (m, 1H, 1- CH_2); 4,98 (m, 1H, 3-CH); 5,29 (m, 1H, 4-CH).

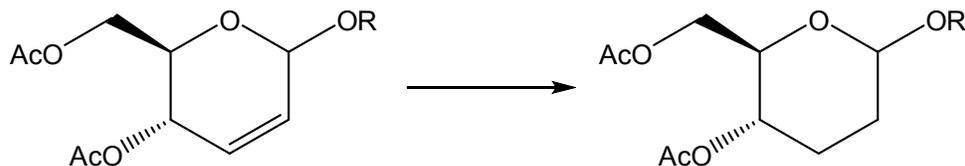
$^{13}\text{C NMR}$ (125,8 MHz, CDCl_3): δ : 20,7-20,9 (3x CH_3CO); 26,3 (2-C); 62,7 (6-C); 65,9 (1-C); 66,9 (4-C); 69,6 (3-C); 74,9 (5-C); 170,1-170,6 (3x C=O).



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ : 1,66 (m, 1H, 2- CH_2); 2,10 (m, 1H, 2- CH_2); 3,27-3,56 (m, 5H, 1x1- CH_2 , 2x 6- CH_2 , 4-CH, 3-CH); 3,75, (m, 1H, 5-CH); 3,96 (m, 1H, 1- CH_2); 4,31 (dd, 1H, $J = 11,90$; 5,04, CH_2Ph); 4,39 (dd, 1H, $J = 11,90$; 4,81, CH_2Ph); 4,48-4,55 (m, 3H, 2x CH_2Ph , 1x CH_2Ph); 4,84 (dd, 1H, $J = 11,67$; 5,72, CH_2Ph); 7,09-7,29 (15H, Ph).

$^{13}\text{C NMR}$ (125,8 MHz, CDCl_3): δ : 27,3 (2- CH_2); 66,3 (1- CH_2); 70,0 (6- CH_2); 70,1 (CH_2Ph); 73,3 (5-CH); 73,6 (CH_2Ph); 74,3 (CH_2Ph); 78,1 (4-CH); 78,6 (3-CH); 127,3-128,4; 138,1-138,9 (3xPh).

2.9.2 Reducción de productos de Ferrier



Algunos productos de Ferrier también fueron sometidos a la hidrogenación con Pd(C) al 5% y usando formiato de hidroxietilamonio como solvente y promotor de la reacción.

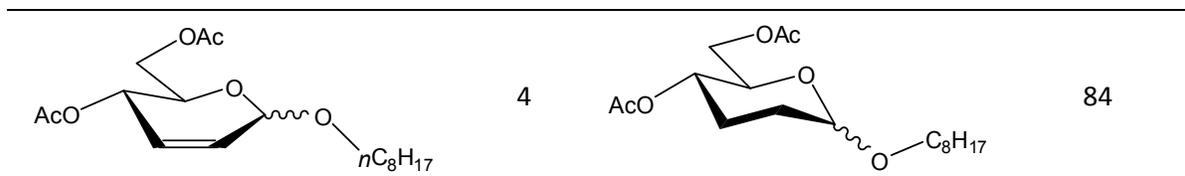
En un balón de 10 ml se colocaron 1 mmol del producto de Ferrier, 1,07 g (10 mmoles) de [HEA][HCOO] y 30 mg de Pd(C) al 5%. De la misma forma, al cabo de unos minutos se observaba formación leve de espuma. La reacción se siguió por CCD.

La mezcla de reacción se disolvió en 10 ml de AcOEt y se filtró a través de celite para retener el Pd/C. Luego la fase orgánica se lavó 2 veces con 5 ml de agua. Se secó sobre Na₂SO₄ y luego se eliminó el AcOEt en evaporador rotativo. Los productos se purificaron por CC usando unas 15 veces el peso de sílica usando como eluyente la mezcla Hexano:AcOEt (4:1), salvo para el producto conteniendo la cadena octílica, para el cual se usó Hexano:AcOEt (9:1).

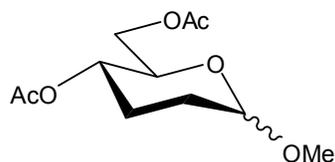
Los resultados se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Resultados obtenidos para la hidrogenación de productos de Ferrier.

Reactivo	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
	3		80
	3		72
	4		76

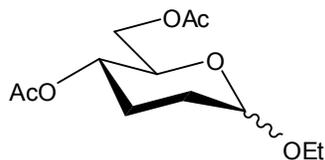


Datos analíticos



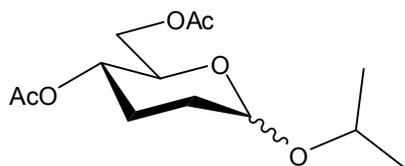
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ: 1,39 (td, 1 H, 3-CH₂); 1,50-1,60 (m, 1 H, 3-CH₂); 1,66 (m, 2H, 2-CH₂); 2,05 (s, 3H, CH₃CO); 2,09 (s, 3H, CH₃CO); 3,37 (s, 3H, CH₃); 3,95 (m, 1H, 5-CH); 4,11 (dd, 1H, J = 11,57; 2,04, 6-CH₂); 4,27 (dd, 1H, J = 11,57; 5,26, 6-CH₂); 4,72-4,77 (m, 2H, 1-CH, 4-CH).

¹³C NMR (125,8 MHz, CDCl₃): δ: 20,8 (CH₃CO); 21,0 (CH₃CO); 26,9 (3-CH₂); 29,3 (2-CH₂); 54,6 (CH₃); 63,2 (6-CH₂); 66,6 (5-CH); 67,7 (4-CH); 98,3 (1-CH); 170,9 (CO); 171,0 (CO).



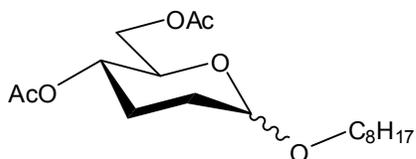
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ: 1,23 (t, 3H, CH₃); 1,38 (m, 1H, 2-CH₂); 1,57 (m, 1H, 2-CH₂); 1,64 (m, 2H, 3-CH₂); 2,05 (s, 3H, CH₃CO); 2,09 (s, 3H, CH₃CO); 3,47 (m, 1H, 1'-CH₂); 3,73 (m, 1H, 1'-CH₂); 3,98 (m, 1H, 4-CH); 4,05 (d, 2H, J = 5,26, 6-CH₂); 4,72 (m, 1H, 5-CH); 4,84 (bs, 0,15H, 1-CH); 4,88 (bs, 0,85H, 1-CH).

¹³C NMR (125,8 MHz, CDCl₃): δ: 15,1 (CH₃); 20,8 (CH₃CO); 21,0 (CH₃CO); 27,0 (2-CH₂); 29,5 (3-CH₂); 62,3 (1'-CH₂); 66,6 (4-CH); 67,2 (6-C); 67,8 (5-CH); 96,1 (1-CH); 96,9 (1-CH); 169,9 (CO); 170,9 (CO).



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ: 1,07 (d, 3H, J = 5,95, CH₃); 1,15 (d, 3H, J = 6,41, CH₃); 1,29 (m, 1H, 2-CH₂); 1,49 (m, 1H, 2-CH₂); 1,7-1,92 (m, 2H, 3-CH₂); 2,0 (s, 6H, 2xCH₃CO); 3,84 (m, 1H, 2'CH (iPr)); 3,91 (m, 1H, 4-CH); 3,96 (m, 1H, 5-CH); 4,01 (m, 1H, 6-CH₂); 4,17 (m, 1H, 6-CH₂); 4,87 (bs, 0,37 H, 1-CH¹); 4,90 (bs, 0,63 H, 1-CH²).

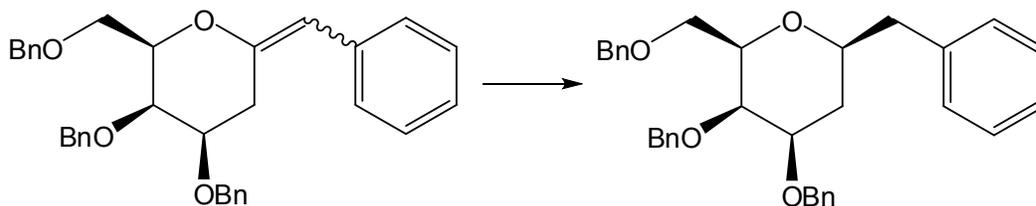
^{13}C NMR (125,8 MHz, CDCl_3): δ : 20,7-20,8 ($2\times\text{CH}_3\text{CO}$); 21,5-23,3 ($2\times\text{CH}_3$); 23,9 (3- CH_2); 27,1 (2- CH_2); 63,2 (6- CH_2); 66,7 (5-CH); 68,0 (CH(iPr)); 68,6 (4-CH); 94,2 (1- CH^1); 95,0 (1- CH^2); 169,7 (CO); 170,9 (CO).



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ : 0,89 (t, 3H, CH_3); 1,22-1,40 (m, 12 H, $6\times\text{CH}_2$); 1,62 (m, 4H, 2- CH_2 , 3- CH_2); 2,09 (s, 3H, CH_3CO); 2,11 (s, 3H, CH_3CO); 3,51 (m, 1H, 1'- CH_2); 3,78 (m, 1H, 1'- CH_2); 4,12 (m, 1H, 5-CH); 4,17-4,21 (dd, 1H, $J=12,15$; 2,36, 6- CH_2); 4,24-4,28 (dd, 1H, $J=12,15$; 5,40, 6- CH_2); 5,03 (m, 1H, 1-CH); 5,32 (m, 1H, CH).

^{13}C NMR (125,8 MHz, CDCl_3): δ : 14,1 (CH_3); 20,8 (CH_3CO); 21,0 (CH_3CO); 22,6 -31,8 ($8\times\text{CH}_2$); 63,05 (6- CH_2); 65,3 (CH); 66,9 (5-CH); 69,0 (1'- CH_2); 94,4 (1-C); 170,3 (CO); 170,8 (CO).

2.9.3 Reducción del enlace *exo*-cíclico

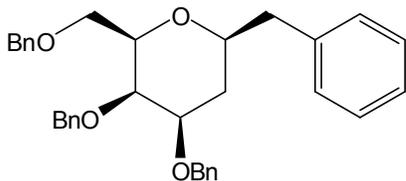


En vías de expandir la utilidad de la reacción de hidrogenación, se ensayó esta misma sobre el producto de la reacción de Wittig.

En un balón de 10 ml se colocaron 1 mmol del *exo* glicial, 1,07 g (10 mmoles) de [HEA][HCOO] y 30 mg de Pd(C) al 5%. La reacción se siguió por CCD y al darla por finalizada, al cabo de 5 horas, se disolvió la mezcla en 10 ml de AcOEt y se filtró a través de celite para retener el Pd/C. Luego la fase orgánica se lavó 2 veces con 5 ml de agua cada vez y se secó sobre Na₂SO₄. Luego se filtró, procediendo a evaporar el AcOEt en evaporador rotativo. El producto se purificó por CC usando 15 veces el peso de sílica y como eluyente la mezcla Hexano:AcOEt (9:1).

El producto que se obtuvo fue un aceite levemente coloreado, en un 78% de rendimiento.

Datos analíticos



¹H RMN: (500 MHz, CD₃Cl) δ: 1,64-1,93 (m, 2H, 2-CH₂); 2,62 (dd, 1H, J= 13,48; 7,03, 7-CH₂Ph), 2,98 (dd, 1H, J= 13,48; 6,3, 7-CH₂Ph); 3,45 (m, 5H, 1-CH, 3-CH, 4-CH, 6-CH₂), 3,76 (bs, 1H, 5-CH), 4,33 (s, 1H, CH₂Ph), 4,35 (s, 1H, CH₂Ph), 4,44 (s, 2H, CH₂Ph), 4,58 (d, 1H, J= 11,92, CH₂Ph), 4,85 (d, 1H, J=11,92, CH₂Ph), 7,07-7,33 (m, 20H, Ph).

¹³C RMN: (125,8 MHz, CD₃Cl) δ: 32,4 (2-CH₂); 42,5 (7-CH₂); 70,1 (6-CH₂); 70,4 (CH₂Ph); 72,6 (5-CH); 73,7 (CH₂Ph); 74,4 (CH₂Ph); 77,7; 78,0; 79,2 (1-CH, 3-CH y 4-CH); 126,4-129,7 (4x Ph); 138,4-139,2 (4x Ph).

3 Discusión de los resultados

3.1 Síntesis de líquidos iónicos

Si bien existen una serie de líquidos iónicos comercialmente disponibles, se sintetizaron la mayoría de ellos utilizando novedosas técnicas que no utilizan solventes orgánicos durante la síntesis. A continuación se describen tanto las reacciones realizadas como la caracterización estructural de los productos obtenidos.

3.1.1 Líquidos iónicos de imidazolio y piridinio

Estos líquidos iónicos fueron todos preparados de manera muy sencilla, evitando el uso de solvente en la etapa de síntesis y en tiempos muy cortos. Además, los rendimientos obtenidos fueron excelentes en todos los casos, siendo entre 91 y 98.¹⁴⁶ A continuación se ilustra la síntesis:

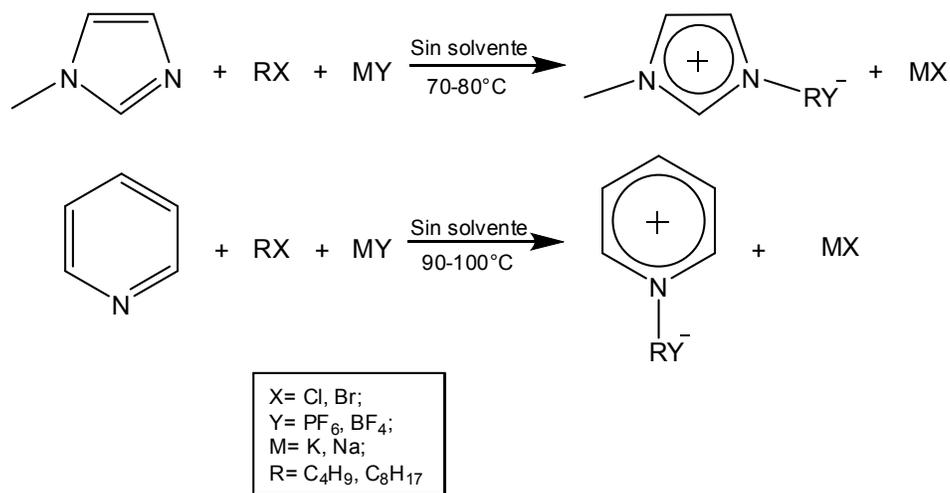


Figura 52. Esquema de síntesis de líquidos iónicos derivados de imidazol y piridina.

Esta técnica, además de permitir preparar diversos líquidos iónicos derivados del imidazol y la piridina, presenta enormes ventajas frente a otros métodos comúnmente empleados. En contraste con las grandes cantidades de haluros de alquilo y solvente orgánico usados como medio de reacción, esta alternativa emplea sólo cantidades equimolares del haluro de alquilo, que hace las veces de solvente. Pero ésta no es la única ventaja del método, sino que además, los tiempos de reacción son notablemente más cortos, pasando de ser necesarios días de reacción a sólo unas pocas horas.

¹⁴⁶ Fang, D.; Cheng, J.; Gong, K.; Shi, Q. R.; Zhou, X. L.; Liu, Z. L. *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129*, 108.

Además, no se observan grandes diferencias al usar haluros de alquilo de cadenas más largas que las utilizadas en la técnica original, en cuanto al rendimiento y las condiciones de reacción. Sin embargo, se observan cambios en su punto de fusión, siendo el caso más destacado el del OPyPF₆ de pf= 64-65 °C.

Otra gran ventaja de este método reside en llevar a cabo la reacción en un solo paso. En otras técnicas que se pueden encontrar en la literatura, primero debe sintetizarse el haluro de imidazolio o piridinio y luego una vez aislado, se procede a realizar el intercambio aniónico.¹⁴⁷ Esto implica más tiempo y la utilización de más reactivos y solventes, tanto en la etapa de síntesis como en el aislamiento y purificación.

En la técnica original se utilizaban sales de potasio como de sodio sin apreciables cambios en los rendimientos. En nuestro caso particular usamos KPF₆ y NaBF₄. En todos los casos estudiados los rendimientos son excelentes, de modo que resulta indistinto la sal que se utilice como reactivo.

A continuación se muestran en la Tabla 16 los líquidos iónicos sintetizados:

Tabla 16. Líquidos iónicos de imidazolio y piridinio sintetizados.

Reactivos	Líquido iónico	Rendimiento (%)
1-metilimidazol ; BrBu; NaBF ₄	[BMIm][BF ₄]	98
1-metilimidazol ; BrBu; KPF ₆	[BMIm][PF ₆]	92
Py; BrBu; NaBF ₄	[BPy][BF ₄]	95
Py; 1-bromooctano; NaBF ₄	[OPy][BF ₄]	94
Py; 1-bromooctano; KPF ₆	[OPy][PF ₆]	91

3.1.1.1 Purificación

Como resultado de la búsqueda de nuevos materiales que sirvan como medios de reacción se realizaron numerosas investigaciones que permiten visualizar la real importancia de los líquidos iónicos como solventes alternativos. En particular los derivados de sales de imidazolio fueron ampliamente estudiados en una gran variedad de reacciones.

Su utilidad como solventes de reacción llevó a realizar estudios sobre su estructura y propiedades tanto físicas como químicas. Es sabido que en general los líquidos iónicos son prácticamente no volátiles y estables térmicamente. Son fluidos viscosos con gran

¹⁴⁷ Fulmer, S. L.; Richardson, D. P.; Smith, T. E.; Wolff, S. *Org. Synth.* **2002**, 79, 236.

poder de disolución de una variedad de compuestos orgánicos, incluyendo hidratos de carbono.

Los líquidos iónicos han sido caracterizados utilizando principalmente métodos espectroscópicos como RMN, IR y Raman.¹⁴⁸ Los métodos ópticos empleados para analizar estos compuestos mostraron resultados diversos. Por ejemplo, un exhaustivo análisis del [BMIm][PF₆] demostró que el mismo puede ser considerado como un líquido ópticamente transparente, es decir que no posee absorción en la región del UV-Vis.¹⁴⁹

Varios análisis demostraron que la pureza del líquido iónico es determinante para poder considerarlos *transparentes*.

Para una mayor pureza se pueden emplear dos métodos adicionales al secado exhaustivo en vacío y con temperatura.

El primero de ellos consiste en el lavado con agua desionizada, en forma directa o estando el IL disuelto en otro solvente. Se controla el final de los lavados cuando luego de la reacción con nitrato de plata de una alícuota no muestra la presencia de opalescencia propia del halogenuro de plata formado. Así se eliminan los restos de aniones halogenuros provenientes de la síntesis.

El segundo método consiste en realizar una disolución del IL en acetonitrilo y tratarlo con carbón activado y agitando magnéticamente (600 rpm) durante 48 horas. Se lo filtra tres veces haciéndolo pasar a través de una cama de Celita.

3.1.1.2 Análisis de los espectros de RMN

Los espectros de ¹H y ¹³C de los líquidos iónicos derivados del imidazol y la piridina se llevaron a cabo en acetona-d₆ como solvente. En el espectro de ¹H se observan las señales características del heterociclo y de la cadena alifática correspondiente. (Figura 53)

¹⁴⁸ a) Talaty, E. R.; Raja, S.; Storhaug, V. J.; Dolle, A.; Carper, W. R. *J.Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 13177. b) Holbrey, J. D.; Seddon, K. R. *J. Chem. Soc.* **1999**, 2133. c) Suarez, P. A. Z.; Dullius, J. E. L.; Einloft, S.; De Souza, R. F.; Dupont, J. *Polyhedron* **1996**, *15*, 1217.

¹⁴⁹ Billard, I.; Moutiers, G.; Labet, A.; El Azzi, A.; Gaillard, C.; Mariet, C.; Lutzenkirchen, K. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 1726.

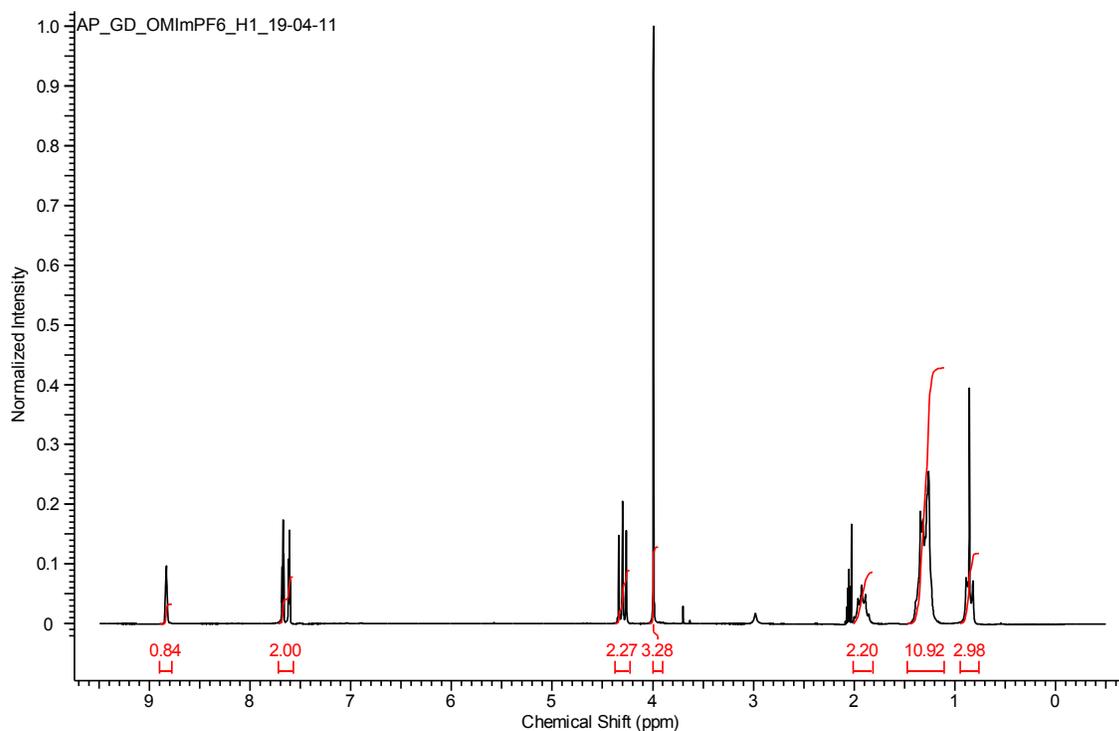


Figura 53. Espectro de protones del OMImPF₆.

A modo de ejemplo se presentan los espectros del líquido iónico sintetizado a partir del 1-metilimidazol y bromooctano, utilizando como sal de intercambio el KPF₆ (OMImPF₆).

En el espectro de protones se detectan a campos bajos los tres protones del imidazol cargado, a 8,8 ppm el CH que se encuentra entre los dos nitrógenos y a 7,6 ppm los dos CH restantes acoplados entre sí. Las cadenas alifáticas que sustituyen a los nitrógenos son en este caso un CH₃ singulete a 3,9 ppm y un triplete a 4,2. El resto de los protones alifáticos correspondientes a la cadena octílica aparecen entre 0,8 y 2,0 ppm.

El espectro de ¹³C es sencillo y se presenta a continuación en la Figura 54.

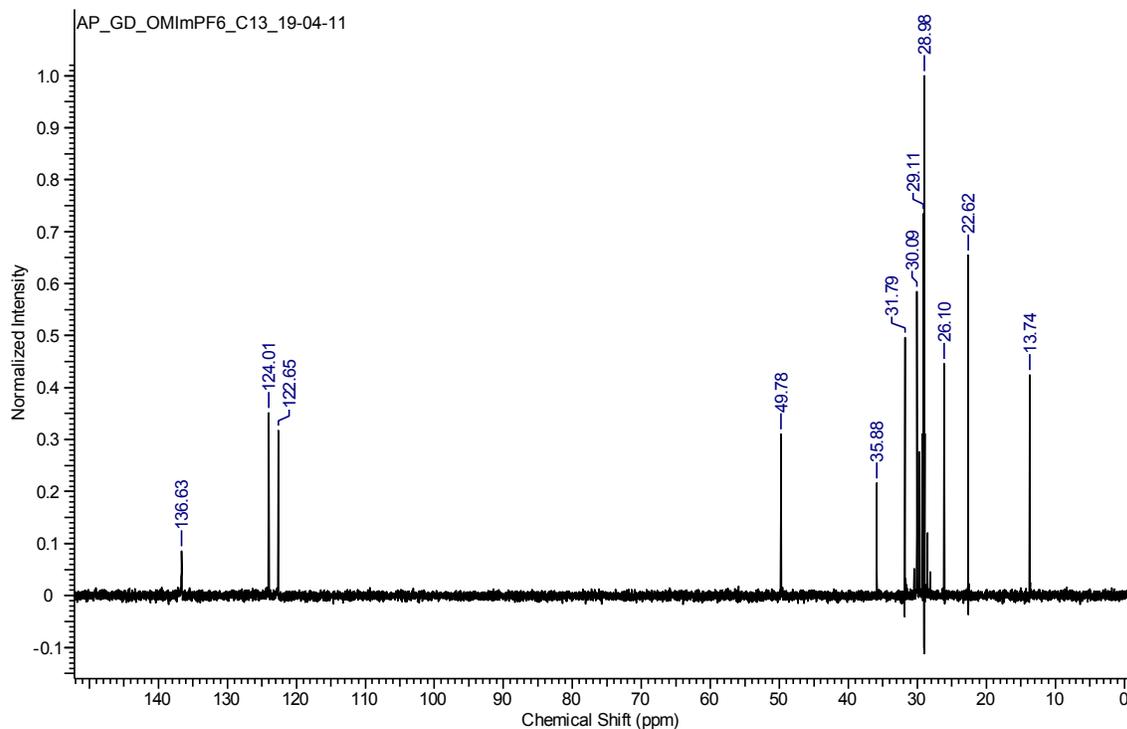


Figura 54. Espectro de ^{13}C del OMImpPF₆.

Las señales correspondientes a los carbonos del anillo heterocíclico se encuentran a campos bajos (136,6, 124,0 y 122,6 ppm). Los carbonos unidos a los nitrógenos del imidazol caen a 35,6 ppm (el del CH₃) y a 49,8 ppm (el de la cadena alifática larga). El resto de los carbonos del resto octílicos se encuentran entre 13,7 (CH₃) y 31,8 (CH₂).

3.1.2 Líquidos iónicos de formiato

En el año 2005 se descubrió accidentalmente que la mezcla de etanolamina y ácido fórmico forma un líquido iónico.¹⁵⁰ El mismo no cristaliza a temperaturas cercanas a la ambiente, sino que recién comienza el proceso de cristalización por debajo de los -80 °C. Es capaz de disolver una cantidad apreciable de moléculas orgánica y sales inorgánicas.

Estos líquidos iónicos se han utilizado recientemente como catalizadores en la condensación múltiple entre aldehídos aromáticos, malononitrilo y α o β -naftol para dar los correspondientes 2-amino-3-ciano-4-aryl-4H-benzo[h]cromenos y 2-amino-3-ciano-1-aryl-1H-benzo[f]cromenos.¹⁵¹

¹⁵⁰ Bicak, N. *J. Mol. Liquids* **2005**, *116*, 15.

¹⁵¹ Shaterian, H. R.; Mohammadnia, M. *Res. Chem. Interim.* **2015**, *41*, 1301.

Además se los ha utilizado como líquido iónico de propósito específico (TSIL) en la reacción de condensación de Knoevenagel entre compuestos carbonílicos con rodamina para obtener arilalquiliden rodaminas en condiciones libres de solventes tradicionales, obteniéndose excelentes resultados. (Figura 55)¹⁵²

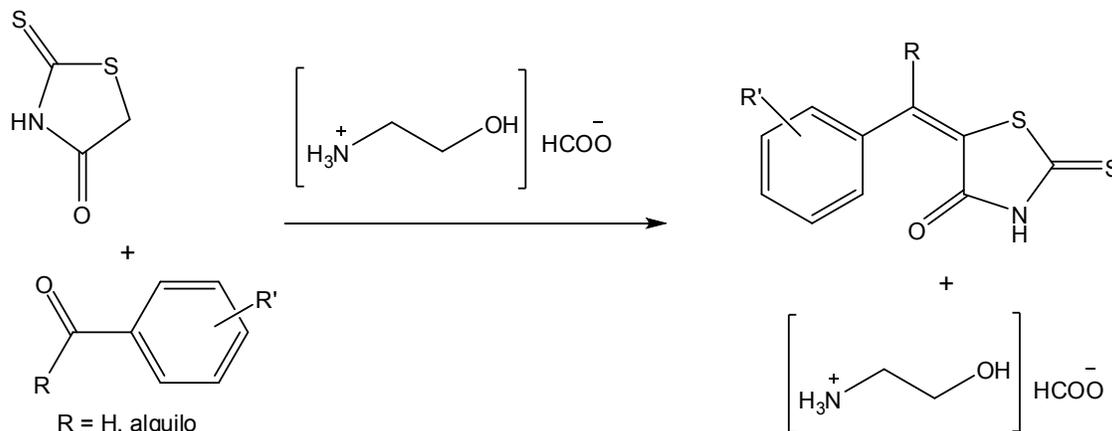


Figura 55. Esquema de la reacción de condensación utilizando [HEA][HCOO].

El líquido iónico se sintetizó agregando gota a gota ácido fórmico a la 2-hidroxiethylamina,¹⁵³ con agitación magnética vigorosa (800 rpm) a 0 °C y bajo atmósfera de N₂. El agregado se realizó lentamente y cuidando la temperatura de la reacción, debido a que ésta es exotérmica. De no controlar adecuadamente la temperatura de reacción se ha demostrado que la sal se deshidrata para dar formamida. De acuerdo a ensayos realizados el líquido iónico es estable térmicamente a temperaturas inferiores a los 150 °C. De acuerdo al análisis de las curvas de TGA la sal comienza a descomponerse para dar la 2-hidroetil-formamida.

Una vez finalizado el agregado se dejó reaccionar a 0 °C durante 1 hora y luego 24 horas a temperatura ambiente. Por último se lo seca en vacío (0,02 torr) a 60 °C durante 4 horas.

El [HPA][HCOO] se preparó y secó de forma análoga al [HEA][HCOO].

3.1.3 Líquidos iónicos de fosfonio comerciales

Varios de los líquidos iónicos que se sintetizaron en este trabajo están disponibles comercialmente. Sin embargo, su costo suele ser elevado, y como su preparación es

¹⁵² Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Eshghi, A. *Can. J. Chem.* **2010**, *88*, 514.

¹⁵³ Los reactivos se purificaron antes de su uso según:

Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. 3rd Ed., **1988**. Pergamon Press.

sencilla, se decidió sintetizarlos. Más allá de estos líquidos iónicos existen otras familias, por ejemplo, una de ellas posee un catión de fosfonio en su estructura (PhosIL).

Cytec es una de las empresas que los comercializa bajo el nombre de CYPHOS®. Estos ILs son preparados por cuaternarización directa de alquilfosfinas terciarias con cloruro, bromuro, ioduro o en otros casos ésteres como alquilsulfonatos, carboxilatos, sulfatos o fosfatos.

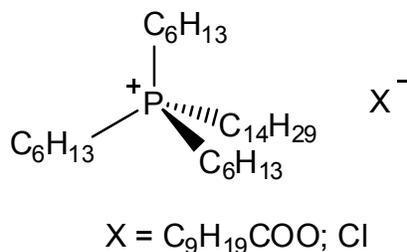


Figura 56. Estructura de 2 PhosILs.

Esta familia de líquidos iónicos presenta varios atributos entre los que pueden mencionarse la alta estabilidad térmica, su inercia química y estabilidad por ejemplo con bases muy fuertes,¹⁵⁴ haciéndolos útiles para reacciones del tipo Grignard y Wittig, entre otras. Además algunos de ellos presentan puntos de fusión muy por debajo de los 0 °C, por ejemplo el PhosCl se ha utilizado a -78 °C.

Estos líquidos iónicos presentan como desventaja operacional su miscibilidad en la mayoría de los solventes orgánicos haciendo muy dificultosa la extracción de los productos de reacción del medio. Ésta puede realizarse mediante destilación a presión reducida de los reactivos, sin embargo dada las características estructurales de los sustratos utilizados en este trabajo esta técnica es imposible de llevar a cabo.

Se realizaron ensayos para poder obtener *exo*-glicales mediante la reacción de condensación de Wittig en estos líquidos iónicos. Los resultados se discuten en la sección 3.7.

¹⁵⁴ Ramnial, T.; Taylor, S. a.; Bender, M. L.; Gorodetsky, B.; Lee, P. T. K.; Dickie, D. a.; McCollum, B. M.; Pye, C. C.; Walsby, C. J.; Clyburne, J. a C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 801.

3.1.4 Análisis de la preparación de líquidos iónicos

Se propuso la utilización de líquidos iónicos como solventes y promotores de reacción en la síntesis de derivados de hidratos de carbono con potencial actividad biológica. A continuación se discuten los resultados obtenidos de una cuantificación del proceso de preparación de [BMIm][BF₄] a través de una eco-escala y la comparación con un método clásico de esta síntesis.

3.1.4.1 Diseño y aplicación de una eco-escala

Recientemente se desarrolló un sistema métrico denominado *eco-escala*.¹⁵⁵ Esta herramienta es clara, precisa y fácil de utilizar. Además cubre una gran variedad de condiciones de reacción y técnicas propias de la síntesis orgánica. Está diseñada para ser utilizada a escala de laboratorio. A continuación la describiremos con particular detalle.

En primer lugar la escala utilizada va de 0 a 100 en donde el 0 representa una reacción completamente fallida, es decir rendimiento total 0% y el máximo, 100, indica una reacción ideal que se define de la siguiente manera:

“El compuesto A (sustrato) reacciona con (o en presencia de) reactivos baratos B para dar como producto C en un 100% de rendimiento a temperatura ambiente con un riesgo mínimo de seguridad para el operador y un mínimo impacto ambiental.”

Los parámetros que se utilizan para calcular el valor final en la eco-escala se dividen en seis categorías y se presentan a continuación en la Tabla 17.

Tabla 17. Cálculos de la penalidad.

Categoría	Calificación	Penalidad
1. Rendimiento		(100-R%)/2
2. Precio de los reactivos	Barato (<\$10)	0
	Caro (\$10-\$50)	3
	Muy caro (>%50)	5
3. Seguridad	N (peligroso para el medio ambiente)	5
	T (tóxico)	5
	F (muy inflamable)	5
	E (explosivo)	10
	F+ (extremadamente inflamable)	10
	T+ (extremadamente tóxico)	10
4. Equipamiento	Común	0

¹⁵⁵ Van Aken, K.; Streckowski, L.; Patiny, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, 2, 1.

Categoría	Calificación	Penalidad
5. Tiempo/temperatura	Accesorios para agregado controlado de reactivos	1
	Técnicas de activación convencionales	2
	Equipo para presión > 1atm	3
	Equipo de vidrio adicional	1
	Atmósfera de gas inerte	1
	Glove box	3
	Temperatura ambiente <1h	0
	Temperatura ambiente <24h	1
	Calentamiento <1h	2
	Calentamiento >1h	3
6. Aislamiento y purificación	Enfriamiento a 0 C	4
	Enfriamiento a <0 C	5
	Ninguno	0
	Enfriar a temperatura ambiente	0
	Agregado de solvente	0
	Filtración simple	0
	Evaporación de solvente (peb <150 C)	0
	Cristalización y filtrado	1
	Evaporación de solvente (peb >150 C)	2
	Extracción en fase sólida	2
	Destilación	3
	Sublimación	3
	Extracción líquido-líquido	3
	Cromatografía	10

Una serie de “penalidades” con distinto peso relativo se utilizan para considerar todas las variables que involucran una síntesis orgánica. Estos puntos son acumulativos para todos los componentes del proceso químico. Como una simplificación sugerida no se establecen diferencias entre reactivos, auxiliares, co-reactivos o catalizadores (usualmente presentes en proporción menor a 0,1 equiv.).

La eco-escala es igual a 100 - (la suma de las penalidades).

3.1.4.2 Aplicación de la eco-escala para la preparación de [BMIm][BF₄]

Se realizaron los cálculos de penalidad de la preparación de [BMIm][BF₄] utilizada en este trabajo y el cálculo de penalidad de una de las preparaciones tradicionales.¹⁵⁶

¹⁵⁶ Dupont, J.; Consorti, C. S.; Suarez, P. A. Z.; De Souza, R. F. *Org. Synth.* **2002**, *79*, 236.

A continuación se presentan ambas Tablas.

Tabla 18. Cálculo de la penalidad para la técnica utilizada en este trabajo para preparar [BMIm][BF₄].

Categoría	Calificación	Penalidad
1. Rendimiento	Rendimiento: 98%	1
2. Precio de los reactivos	BuBr	0
	Metilimidazol	0
	NaBF ₄	0
	ACN	0
3. Seguridad	BuBr (F, T, N)	15
	ACN (F, T, N)	15
	Metilimidazol (T, N)	10
	NaBF ₄	0
4. Equipamiento	Atmósfera de gas inerte	1
5. Tiempo/temperatura	Calentamiento >1h	3
6. Aislamiento y purificación	Agregado de solvente	0
	Filtración simple	0
	Evaporación de solvente (peb <150 C)	0
Sumatoria		45

De la Tabla 18 se desprende que el total de las penalidades para la metodología llevada a cabo en este trabajo es 45. Este número implica que el proceso tiene una calificación de 55 puntos, que corresponden a un método *acceptable*.

Tabla 19. Cálculo de la penalidad para una técnica general de preparación de [BMIm][BF₄].

Categoría	Calificación	Penalidad
1. Rendimiento	Rendimiento global: 81%	9,5
2. Precio de los reactivos	BuCl	0
	Metilimidazol	0
	KBF ₄	0
	ACN	0
	AcOEt	0
	CH ₂ Cl ₂	0
3. Seguridad	BuCl (F, T, N)	15
	ACN (F, T, N)	15
	Metilimidazol (T, N)	10

Categoría	Calificación	Penalidad
	KBF ₄	0
	AcOEt (F)	5
	CH ₂ Cl ₂ (T, N)	10
4. Equipamiento	Accesorios para agregado controlado de reactivos	1
	Atmósfera de gas inerte	1
5. Tiempo/temperatura	Calentamiento >1h	3
	Enfriamiento a <0 C	5
6. Aislamiento y purificación	Enfriar a temperatura ambiente	0
	Agregado de solvente	0
	Filtración simple	0
	Evaporación de solvente (peb <150 C)	0
	Cristalización y filtrado	1
Sumatoria		75,5

En la Tabla 19 se mostraron los cálculos para una técnica general de preparación de este mismo líquido iónico. Para esta metodología la calificación final es de 24,5 puntos, lo cual se traduce en un proceso *inadecuado*.

Estos resultados eran algo esperables debido a la simpleza de la técnica que se empleó y los excelentes rendimientos obtenidos. Cabe aclarar que en las penalidades no se tiene en cuenta cuánta cantidad de reactivos se utilizan para preparar una misma cantidad de producto. En este caso, la diferencia hubiera sido aún mayor, pues en la técnica con la que se comparó se utilizan excesos de algunos reactivos, mientras que en la empleada en este trabajo, se utilizan cantidades equimolares.

3.2 Preparación de sustratos y reactivos involucrados en los procesos investigados

3.2.1 Síntesis de *endo*-glicales

3.2.1.1 Síntesis de 3, 4, 6-tri-*O*-acetil-D-galactal/glucal

Para sintetizar el 3, 4, 6-tri-*O*-acetil-D-galactal o glucal se siguió la metodología descrita en la sección experimental.

Si bien existen métodos “one pot” para realizar esta síntesis, esta ruta que requiere de dos etapas de trabajo, resulta ser más limpia, además de permitir hacer un seguimiento de la reacción más continuo y gastar menos reactivos en la etapa de eliminación. Una agitación mecánica vigorosa en esta segunda parte es recomendable ya que acelera la reacción, la cual podría tardar muchas más horas con simple agitación magnética.

Algunas modificaciones realizadas a la técnica original

Es importante mencionar que se realizaron pequeñas modificaciones a las técnicas que figuran en las referencias de la sección experimental. Entre ellas la etapa de eliminación. Esta reacción está basada en la eliminación de Boord.¹⁵⁷ La eliminación de un grupo OR y un halógeno de un β-halo éter se puede llevar a cabo con zinc, magnesio, sodio y otros reactivos. (Figura 57)

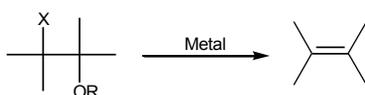


Figura 57. Eliminación de Boord

En general los rendimientos son altos y se presentan muchas variantes para poder sintetizar olefinas. La reacción se puede llevar a cabo con los grupos OCOR, OTs, NR₂, y SR en lugar del éter. Tanto los β-halo éteres y ésteres reaccionan con zinc mediante una eliminación no estereo específica. Esta evidencia demostraría un mecanismo E1cB en lugar de E2 debido a la pobre habilidad como grupo saliente del OR o OCOR.¹⁵⁸ Como activantes del zinc metálico en polvo se pueden utilizar soluciones acuosas de sales de Pt o Cu.

¹⁵⁷ a) Swallen, L. C.; Boord, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 651. b) Swallen, L. C.; Boord, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1505. c) Swallen, L. C.; Boord, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3293.

¹⁵⁸ House, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 182.

Debido a los costos y disponibilidad de reactivos, en lugar de utilizar una solución acuosa de cloruro de platínico al 3% se agregó una solución acuosa de sulfato cúprico pentahidratado (27%). Los resultados obtenidos fueron igualmente satisfactorios.

Independientemente de la metodología utilizada para sintetizar el triacetilglucal la última etapa, luego del aislamiento es la purificación.

El 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal puede ser purificado mediante una destilación, el mismo comienza a destilar cuando el baño calefactor alcanza una temperatura de 120-140 °C a una presión de 0,1 torr en un equipo de destilación “Kugelrohr”. Sin embargo, por una cuestión de las cantidades que permite utilizar esta técnica, en la mayoría de los casos se procedió a purificar el producto por CC usando Hex:AcOEt (4:1) como eluyente al igual que en la purificación del 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal.

Ambos productos son estables y no se detecta deterioro de los mismos durante meses, cuando se los almacena bajo atmósfera inerte y a -17 °C.

3.2.1.2 Síntesis de 3, 4, 6-tri-*O*- bencil-D-galactal/glucal

Los éteres bencílicos se utilizan comúnmente para la protección de los grupos hidroxílicos de los azúcares. Estos grupos protectores poseen la cualidad de ser más estables que los acetilos respecto a ácidos y bases. Es importante mencionar que son removidos fácilmente mediante hidrogenación catalítica en condiciones suaves.¹⁵⁹

La síntesis de estos derivados se puede realizar mediante distintas variantes de la clásica reacción de Williamson.¹⁶⁰ Estos procedimientos usualmente utilizan costosos solventes anhidros e involucran generalmente procedimientos complejos de aislamiento. Debido a estas dificultades se optó por preparar los derivados bencilados mediante una metodología que utiliza catalizadores de transferencia de fase (PTC). (Figura 58)

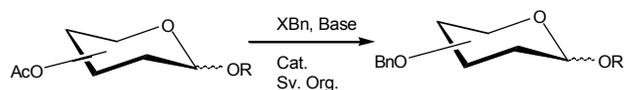


Figura 58. Bencilación de azúcares mediante utilizando PTC.

Las técnicas de catálisis de transferencia de fase que se pueden utilizar involucran un sistema heterogéneo de dos fases. Una de ellas básica, acuosa o sólida (NaOH), y la otra orgánica (Tolueno, THF, DMSO) en donde se encuentra el agente alquilante (ClBn, BrBn). Mediante el catalizador de transferencia de fase (TBAI, TBAS) se logra que los aniones

¹⁵⁹ Green, T.; Wuts, P. G. M. *Protective groups in organic synthesis*, J. Wiley and Sons, NY, **1981**.

¹⁶⁰ Glaudemans, C. P. J.; Fletcher, H. G. *Methods Carbohydr. Chem.* **1972**, *6*, 373.

hidroxílicos generados en la fase acuosa pasen, de forma considerable, a la fase orgánica, en la cual se produce la reacción entre el anión y el agente alquilante para dar el correspondiente éter.

Para optimizar las condiciones de reacción se agregó al sistema alcohol t-amílico. Es conocido que la presencia de un alcohol en estos sistemas altera significativamente los coeficientes de partición de los hidróxidos de amonio cuaternario entre la fase acuosa y un solvente no polar.¹⁶¹ Además para obtener un íntimo contacto entre las fases se utilizó un agitador mecánico.

Lamentablemente nunca se logró obtener el rendimiento de literatura pese a que se utilizaron todos los reactivos con excelente grado de pureza y se extremaron los cuidados de todas las condiciones de reacción. La purificación se realizó por cromatografía en columna de silica gel usando una mezcla de hexano y acetato de etilo (95:5) como eluyente. A la mezcla de solventes de elución se le agregó 0,1 % de trietilamina para evitar la descomposición del producto por catálisis ácida.

La identidad del producto sintetizado se comprobó mediante el análisis de los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN. Los resultados obtenidos se encuentran en concordancia con los datos extraídos de la literatura para los compuestos sintetizados.

Los productos son estables durante meses si se los conserva bajo atmósfera de gas inerte y a -17°C .

3.2.2 Síntesis de glicales desprotegidos: D-glucal y D-galactal

El D-glucal fue preparado por desprotección del 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal con NaOMe. Los rendimientos de la reacción son excelentes, obteniéndose el producto cuantitativamente. Debido a la metodología empleada, no es necesario purificar el producto, tal como queda demostrado a través de los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN en DMSO (d_6).

El D-galactal fue preparado usando la misma técnica y también fue caracterizado por ^1H y ^{13}C -RMN en DMSO (d_6).

¹⁶¹ Agarwall, B. H.; Diamond, R. M. *J. Phys. Chem.* **1963**, 87, 2785.

3.2.3 3,4,6-tri-*O*-TBDMS-D-glucal

Este reactivo fue preparado a partir del D-glucal usando TBDMSCl y empleando como solvente DMF. Debido a la polaridad del reactivo, es necesario utilizar un solvente capaz de solubilizarlo, y que a la vez solubilice los demás reactivos. La DMF cumple con esas condiciones pero presenta la desventaja de no poder ser evaporada una vez finalizada la reacción. En esta síntesis, se procedió a realizar entonces una partición de la misma entre diclorometano y agua, que permite remover la DMF casi totalmente. Se disuelve la mezcla de reacción en diclorometano y se van realizando sucesivos lavados con agua. Uno puede visualizar como el volumen de la fase orgánica inicial (CH₂Cl₂ y DMF) va disminuyendo a lo largo de los lavados.

Por otro lado se puede agregar que el TBDMSCl es altamente higroscópico, por lo cual debe trabajarse en condiciones libres de humedad. La pesada de este reactivo puede realizarse en un recipiente conteniendo argón, pero es conveniente no detenerse a pesar en busca de la exactitud para mantener los reactivos en condiciones anhidras.

3.2.4 Síntesis de glicósidos mediante el reordenamiento de Ferrier

Estos glicósidos se emplearon como sustratos en las reacciones de reducción empleando Pd/C en [HEA][HCOO]. La reacción de reordenamiento de Ferrier ha sido muy estudiada y discutida. Los productos 2,3 insaturados fueron preparados, en este caso, siguiendo técnicas generales usando BF₃·Et₂O como catalizador, CH₂Cl₂ seco como solvente, siendo el tri-*O*-acetil-D-glucal el sustrato.

En todos los casos los rendimientos fueron muy buenos, y los tiempos de reacción cortos. Los productos luego de su aislamiento y neutralización se purificaron por cromatografía en columna y se analizaron sus estructuras por espectroscopia de ¹H y ¹³C- RMN.

3.2.5 Síntesis de *exo*-glicales

La reacción entre un compuesto carbonílico y un iluro de fósforo, reacción de Wittig, es una de las transformaciones más importantes que se utilizan en síntesis orgánica. Investigaciones exhaustivas se han llevado a cabo desde el punto de vista de su aplicación sintética y mecanismo de la reacción.¹⁶²

¹⁶² Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863.

Los iluros son un importante grupo de compuestos en donde el carbono posee características nucleofílicas. Estos compuestos poseen estructuras de Lewis contribuyentes, con cargas opuestas sobre dos átomos adyacentes cuando estos átomos tienen sus octetos completos. Si bien esta definición es general, nuestro interés se encuentra en los iluros que poseen una carga negativa sobre el carbono. Estos iluros tienen una gran variedad de aplicaciones sintéticas, en particular cuando el átomo cargado positivamente es fósforo o azufre.



Figura 59. Reacción de Wittig.

Los iluros de fósforo, también llamados fosforanos, son generalmente estables, a pesar de su alta reactividad, y pueden ser representados mediante dos estructuras de Lewis. Un ejemplo se muestra en la Figura 60. Estas dos estructuras se llaman generalmente iluro e ileno respectivamente.



Figura 60. Iluro de metil trimetilfosfonio.

Los *exo*-glicales pueden sintetizarse mediante una vía sintética conocida, a partir de la sal de fosfonio de la 2-deoxigalactosa obtenida a partir de la galactosa comercial como se muestra en la Figura 61. La reacción de Wittig de las sales de fosfonio con diversos aldehídos nos proporciona los correspondientes *exo*-glicales.¹⁶³

¹⁶³ Colinas, P. A.; Ponzinibbio, A.; Lieberknecht, A.; Bravo, R. D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7985.

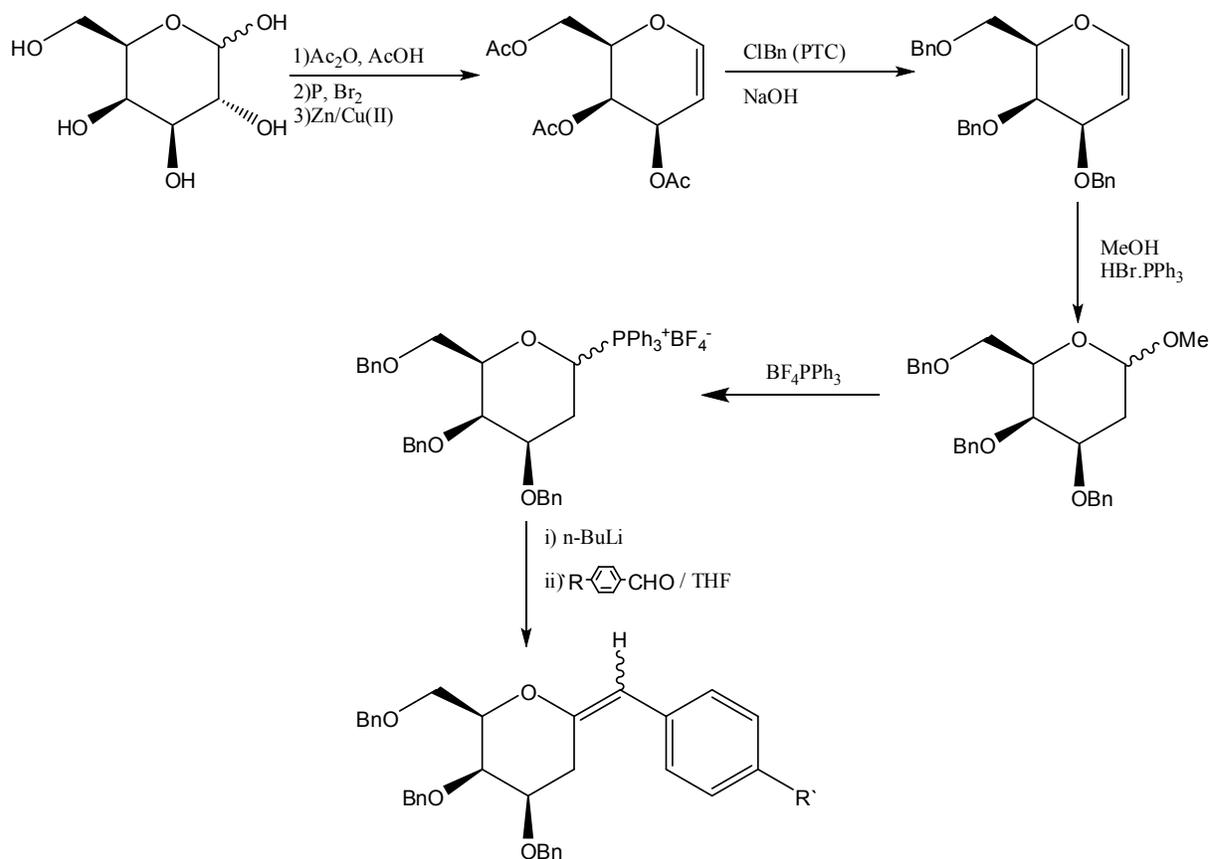


Figura 61. Esquema de la reacción de obtención de *exo*-glicales a partir de la galactosa.

3.2.5.1 Reactivos y transcurso de la reacción

La reacción de Wittig entre la sal de fosfonio de la 2-deoxigalactosa y benzaldehído se llevó a cabo como se muestra en la Figura 61.

Se controló la pureza del aldehído después de su purificación mediante espectroscopía de RMN y no se detectó la presencia de ácido benzoico, principal impureza y que interfiere en la reacción. El benzaldehído fue almacenado al resguardo de la luz, bajo atmósfera de nitrógeno.

La sal de fosfonio se preparó como se describió en la parte experimental. Se controló su pureza mediante ^1H y ^{13}C -RMN verificando que es un producto estable almacenado a temperatura ambiente, en condiciones libres de humedad y protegido de la exposición directa a la luz. Se procedió a utilizarla en la reacción de Wittig con benzaldehído, usando $n\text{-BuLi}$ como base para preparar el correspondiente iluro.

Trabajando con n-BuLi como base, el iluro se forma en ausencia del aldehído. Esta preparación se lleva a cabo a baja temperatura, -90 °C y bajo atmósfera de nitrógeno, lo que asegura ausencia de O₂ y agua. En estas condiciones el iluro es relativamente estable.

3.2.5.2 Purificación

Luego de aislar el producto de reacción se pasó a la etapa de purificación. El análisis de la CCD¹⁶⁴ del producto crudo mostró la presencia del producto, óxido de trifenilfosfina, aldehído y trifenilfosfina.

El óxido de trifenilfosfina y la trifenilfosfina se separaron en todos los casos por cromatografía en columna (CC). Los aldehídos en cambio eluyen mayoritariamente junto al *exo*-glicol. Afortunadamente pueden eliminarse por aplicación de vacío (0,1 torr) a temperatura ambiente.

Debido a que los compuestos preparados son muy reactivos por la presencia de la función enol-éter se procedió a realizar una columna de silicagel con sólo 15 veces el peso de muestra, cantidad suficiente para poder llevar a cabo la separación mencionada. De esta manera el *exo*-glicol permanece poco tiempo dentro de la columna, evitándose la posibilidad de descomposición del mismo. Otra precaución que se tomó fue la de agregar 0,1% de trietilamina al solvente de elución para neutralizar cualquier traza de ácido.

¹⁶⁴ El solvente de elución fue Hexano:AcOEt (9:1).

3.3 Síntesis de α -2-deoxiglicósidos utilizando pTSA/[BMIm][BF₄]

Se estudió el uso de la dupla pTSA/[BMIm][BF₄] como un sistema catalítico para la adición directa sobre glicales. A continuación se presentan las discusiones sobre los principales resultados obtenidos.

3.3.1 pTSA

El ácido p-toluensulfónico (p-CH₃C₆H₄SO₃H) comúnmente abreviado como TsOH, p-TsOH o pTSA es un ácido sulfónico aromático fuerte. Frecuentemente se hace referencia a la forma hidratada del mismo, el monohidrato del ácido para-metilbencenosulfónico que tiene un valor de constante de acidez pKa: -2.

También se puede utilizar la forma anhidra del mismo que se obtiene mediante una destilación azeotrópica con benceno y posterior recristalización desde cloroformo o acetato de etilo secándolo en vacío a 50 °C.

En síntesis orgánica se lo considera como un eficiente catalizador comparable al ácido sulfúrico. El pTSA es un sólido blanco, cuya forma monohidratada posee un punto de fusión de 105-107 °C, mientras que para el compuesto anhidro el valor de punto de fusión es de 38 °C. Es uno de los pocos ácidos fuertes sólidos, lo que lo convierte en un excelente catalizador debido a su fácil manipulación. Otra ventaja importante frente a los ácidos minerales más comunes es que no es un agente oxidante, evitando de esta manera reacciones laterales indeseadas debido a la posible formación de productos de oxidación.

Se lo ha utilizado como catalizador en reacciones clásicas de esterificación, acetilación, deshidratación y formación de enaminas entre otras.¹⁶⁵ En los últimos años se han desarrollado, en términos de la *Química Verde*, investigaciones para su utilización como catalizador en una serie de reacciones de Síntesis Orgánica.¹⁶⁶ Se lo considera un ácido de Brønsted fuerte, no volátil, fácil de manipular y barato, convirtiéndolo en un excelente catalizador tanto por su actividad como por sus características amigables con el medio ambiente respecto a otros ácidos de características similares. En particular, relacionado a este trabajo, es importante mencionar que en los últimos años se

¹⁶⁵ Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*, Wiley and Sons, Inc., **1967**, 1172.

¹⁶⁶ Hou, D.; Lowary, T. L. *Carbohydr. Res.* **2009**, *344*, 1911.

desarrollaron investigaciones para implementar sistemas de solventes y catalizadores empleando disoluciones del pTSA en líquidos iónicos.¹⁶⁷

Se utilizó pTSA comercial que fue previamente purificado según técnicas de laboratorio conocidas.¹⁶⁸ En primer lugar se estudió la solubilidad del mismo en los líquidos iónicos preparados. El ácido es completamente soluble en el líquido iónico en las cantidades catalíticas necesarias para las reacciones llevadas a cabo.

3.3.2 Acidez de los ácidos en líquidos iónicos

Existen trabajos publicados que investigan la acidez de los sistemas compuestos por líquidos iónicos y ácidos de Brønsted. En particular se han estudiado con bastante detalle los sistemas que contienen haluros de hidrógeno como HCl y el HBr.

Uno de los primeros líquidos [EMIm][Cl]/AlCl₃ se utilizó como modelo para investigar las propiedades ácidas del HCl disuelto en este IL.¹⁶⁹ Estos estudios se llevaron a cabo de una manera compleja analizando el grado de protonación de una serie de arenos con basicidades distintas en función de la composición de líquido iónico y la presión externa de HCl. Se obtuvieron resultados que muestran la relativa acidez del sistema, así 0,01 atm de HCl en equilibrio con un IL que contiene 51 mol% de AlCl₃ tiene un Ho=-12,6 y 1 atm de HCl en equilibrio con un IL de composición 67 mol% de AlCl₃ posee un valor de Ho=-18. De esta manera se puede inferir una caracterización del HCl en el IL como sistema superácido.

Posteriormente Trulove y Osteryoung¹⁷⁰ estudiaron la naturaleza de la especie HCl en líquidos iónicos del tipo [EMIm][Cl]/AlCl₃ tanto ácidos como básicos obtenidos variando la composición del aluminato. Este estudio se llevó a cabo analizando las disoluciones mediante espectrometría de RMN e IR. En los líquidos iónicos básicos se descubrieron dos especies en equilibrio con los aniones predominantes, el HCl y HCl₂⁻. En los ILs cuya composición los vuelve ácidos la única especie detectada fue el HCl.

Estos estudios revelan la complejidad del sistema y de las especies en equilibrio que pueden encontrarse en las disoluciones de ácidos en líquidos iónicos y las dificultades para poder realizar medidas directas de acidez. Sin embargo se pudieron establecer

¹⁶⁷ Rosatella, A. A.; Frade, R. F. M.; Afonso, C. A. M. *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 840.

¹⁶⁸ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*. Third Edition, **1988**. Pergamon Press.

¹⁶⁹ a) Smith G. P.; Dworkin A. S.; Pagni, R. M.; Zingg, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5075. b) Smith, G. P.; Dworkin, A. S.; Pagni, R. M.; Zingg, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 525.

¹⁷⁰ Trulove, P. C.; Osteryoung, R. A. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 3980.

ciertas correlaciones que indican la presencia de especies ácidas en las sales fundidas luego del agregado de ácidos de Brønsted.

En este trabajo de investigación se utilizó el ácido p-toluensulfónico disuelto en los líquidos iónicos mostrados en la sección precedente. El estudio de las especies involucradas es complejo y no fue objeto de estudio en este trabajo. Sin embargo, existen numerosas pruebas experimentales que explican los fenómenos observados. A pesar de que no existen medidas que cuantifiquen su acidez, como valores de constantes, existe evidencia obtenida de numerosos experimentos que permiten aceptar el carácter lo suficientemente ácido de las soluciones de ácidos de Brønsted en líquidos iónicos para catalizar una variedad de reacciones importantes en Química Orgánica.

Estas reacciones van desde clásicas y sencillas hasta más complejas. Algunas de ellas se ilustran en la siguiente Tabla.

Tabla 20. Ejemplos de reacciones catalizadas por ácidos de Brønsted realizadas en Líquidos iónicos.

Líquido iónico	Catalizador ácido	Reacción
[OMIm][BF ₄]	pTSA	Esterificación de Fischer ¹⁷¹
[BMIm][BF ₄]	pTSA	Esterificación de Fischer ¹⁷²
[PrMIm][Cl]	Ácido sulfámico (NH ₂ SO ₃ H)	Transesterificación ¹⁷³
[EMIm][OTf]	Nitrato de isoamilo; TfOH	Nitración de Ar ¹⁷⁴
[EMIm][BF ₄]	CF ₃ SO ₃ H; TfOH	Deacilación/Transacilación ¹⁷⁵
[EMIm][PhCOO]	Amberlyst IR-120	Glicosidación ¹⁷⁶
[nBu ₃ PEt][TsO]	pTSA	Reacción de Michael ¹⁷⁷

3.3.3 Reutilización del sistema pTSA/[BMIm][BF₄]

Una de las más grandes contribuciones que los ILs pueden aportar a la catálisis homogénea es la posibilidad de retener al catalizador inmovilizado en dicha fase, de modo de permitir un reuso de la dupla catalizador/IL.¹⁷⁸ Debido a ello, se procedió a

¹⁷¹ Nguyen, H-P.; Znifèche, S.; Baboulène, M. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 2085.

¹⁷² Izák, P.; Mateus, N. N. M.; Alfonso, C. A. M.; Crespo, J. G. *Separ. Purif. Tech.* **2005**, *41*, 141.

¹⁷³ Bo, W.; Ming, Y. L.; Shuan, S. J. *Tetrahedron. Lett.* **2003**, *44*, 5037.

¹⁷⁴ Laali, K. K.; Gettewert, V. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 35.

¹⁷⁵ Sarca, V. D.; Laali, K. K. *Green. Chem.* **2004**, *6*, 245.

¹⁷⁶ Park, T-J.; Weïwer, M.; Yuan, X.; Baytas, S. N.; Munoz, E. M.; Murugesan, S.; Linhardt, R. J. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342*, 614.

¹⁷⁷ Karodia, N.; Liu, X.; Ludley, P.; Pletsas, D.; Stevenson, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11039.

¹⁷⁸ a) Sheldon, R. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **2001**, 2399. b) Gordon, C. M. *Appl. Catal.*, A **2001**, *222*, 101. c) Zimmermann, H. E.; Wang, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2205.

estudiar el comportamiento del ácido p-toluensulfónico en [BMIm][BF₄] y la posterior extracción líquido-líquido con dietil éter. Los resultados fueron asombrosos cuando se vio que la totalidad del catalizador disuelto en el líquido iónico permanecía retenido en el mismo, aún después de realizar varias extracciones con éter etílico, con las que sería suficiente para extraer la totalidad de los productos de reacción.

Las extracciones con éter fueron analizadas por espectroscopía Uv-Vis, contrastándolas con una solución patrón de pTSA en éter. Los resultados obtenidos indicaban que el ácido no había sido extraído. Además, se procedió a repetir la reacción sin un agregado adicional del pTSA y esta misma ocurrió de igual manera que anteriormente, lo cual demuestra no sólo la permanencia del catalizador en el líquido iónico, sino también que su actividad no se ve afectada.

Se llevó a cabo un análisis de la capacidad catalítica en función del número de reacciones sucesivas llevadas a cabo en la misma dupla, analizando los rendimientos obtenidos como se ilustra a continuación.

Tabla 21. Resultados después de reutilizar la dupla [BMIm][BF₄]/pTSA para la reacción sobre 3,4,6-tri-O-bencil-D-galactal y con MeOH como nucleófilo.

Reacción n°	Rendimiento (%)
1	91
2	91
3	87
4	88

3.3.4 Selectividad y rendimientos

Es conocido que en esta clase de preparaciones existen dos reacciones competitivas, la adición simple y el reordenamiento de Ferrier como puede ilustrarse en la Figura 62.

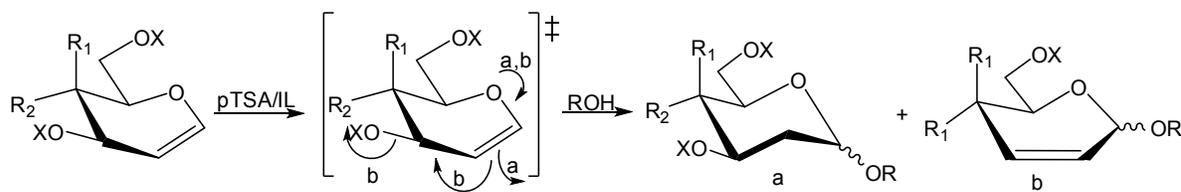


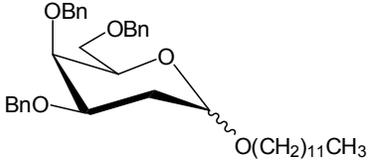
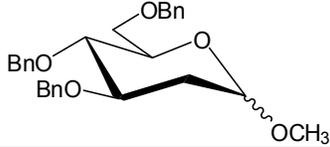
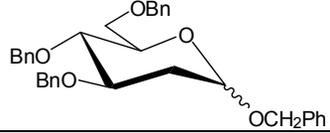
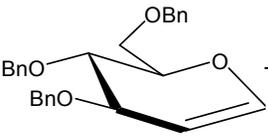
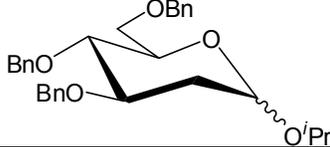
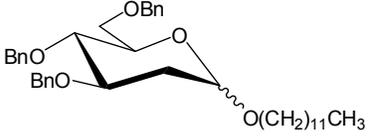
Figura 62. Mecanismos para dar los productos de adición simple (a) y de reordenamiento de Ferrier (b).

Se presentan a continuación los principales resultados luego de llevar a cabo la reacción en las condiciones descritas en la sección experimental.

Los rendimientos fueron de muy buenos a excelentes en todos los casos y los tiempos de reacción cortos, inferiores a 2 horas para alcoholes primarios y 4 horas para el alcohol secundario isopropanol. Se muestran en la Tabla 22 los resultados obtenidos para la reacción del galactal y glucal protegidos con grupos bencilo.

Tabla 22. Glicosilación de galactal y glucal protegidos con grupos bencilo, usando [BMIm][BF₄]/pTSA.

Glical	Nucleófilo (ROH)	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) Relación (α:β) ^a
	CH ₃ OH	1,5		91 4:1
	PhCH ₂ OH	1,5		86 6:1
	<i>i</i> -PrOH	4		75 8:1

	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{OH}$	1,5		94 6:1
	CH_3OH	1,5		95 3:1
	PhCH_2OH	1,5		83 4:1
	<i>i</i> -PrOH	4		71 5:1
	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{11}\text{OH}$	1,5		90 4:1

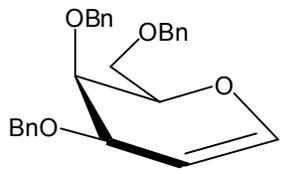
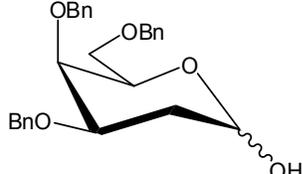
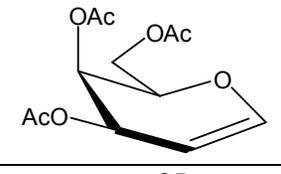
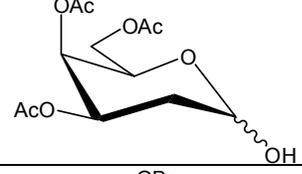
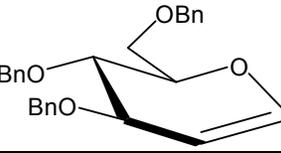
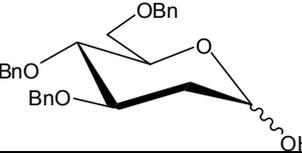
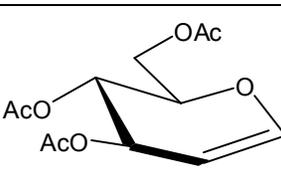
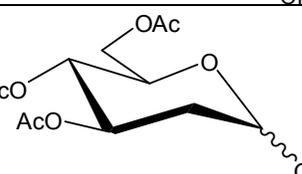
^a Relaciones anoméricas obtenidas al analizar los espectros de RMN ¹H.

3.3.4.1 Reacciones con agua como nucleófilo

Además de utilizar alcoholes como nucleófilos, se utilizó agua. Los resultados se muestran en la Tabla 23. Esta reacción permite obtener con buenos rendimientos los azúcares 2-deoxiderivados de la glucosa y galactosa. La reacción de hidratación de azúcares no es sencilla y estos productos son de gran utilidad como reactivos de partida para la preparación de derivados más complejos. Si bien existen métodos que permiten obtener estos productos la mayoría de ellos requiere el uso de reactivos costosos o tóxicos o bien varios pasos de síntesis.¹⁷⁹

¹⁷⁹ Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576.

Tabla 23. Hidratación directa de glicales usando agua en [BMIm][BF₄]/pTSA.

Glicol	Producto	Tiempo (h)	Rendimiento (%) Relación (α:β) ^a
		2,5	91 3:1
		5	71 3:1
		2,5	85 3:1
		5	82 2:1

^a Relaciones anoméricas obtenidas al analizar los espectros de RMN ¹H.

Como se describió precedentemente el sistema pTSA/[BMIm][BF₄] es efectivo en la reacción de adición directa a glicales para la obtención de diversos glicósidos. Esta metodología también se implementó para la reacción de hidratación directa de glicales.

A continuación se describen los espectros realizados. En ellos se ve claramente la ausencia de productos formados por el reordenamiento de Ferrier para la reacción de hidratación del 3,4,6-tri-O-bencil-D-galactal demostrando la selectividad del sistema para este tipo de sustratos.

En la Figura 63 se observa el espectro completo de ¹³C-RMN.

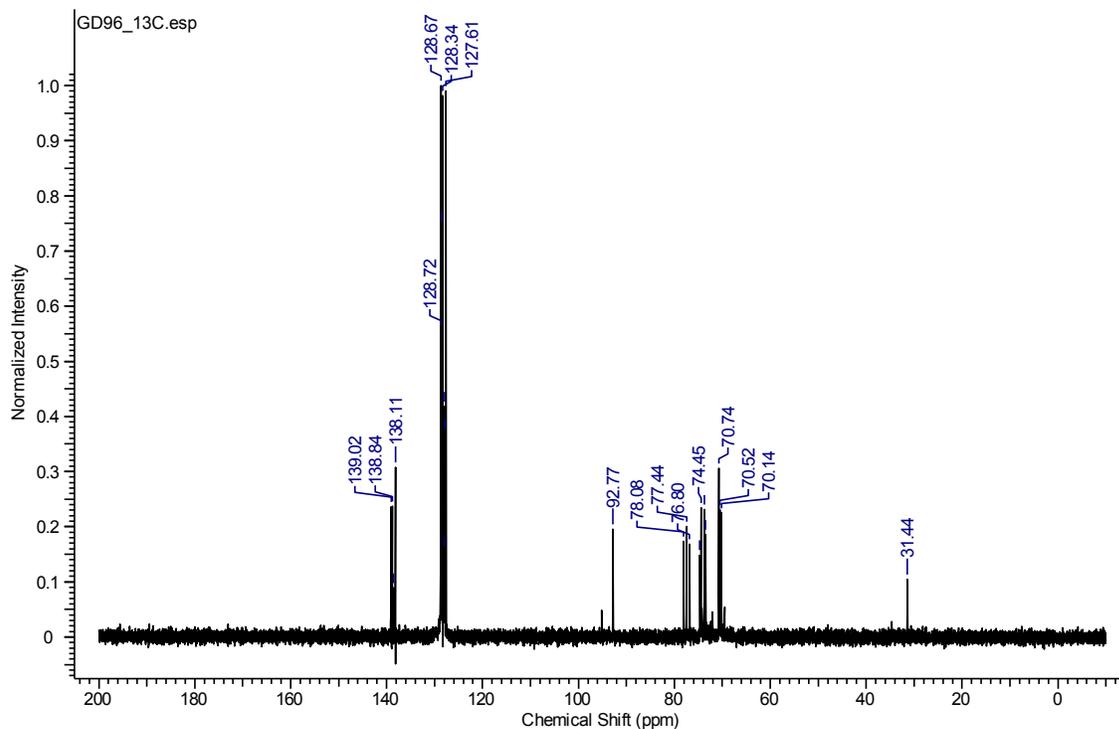


Figura 63. Espectro de ^{13}C -RMN para el producto de hidratación del 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal.

Estos espectros resultan los más apropiados para analizar el producto de esta clase de reacciones. La ausencia de señales típicas olefínicas tanto del reactivo (146 ppm) como del producto derivado del reordenamiento de Ferrier (131 ppm) es fácil de visualizar. En su lugar se observan a 138-139 ppm las señales propias de los 3 carbonos sustituidos de los anillos aromáticos. El espectro gHSQC permite asignar de manera sencilla todas las señales. (Figura 64)

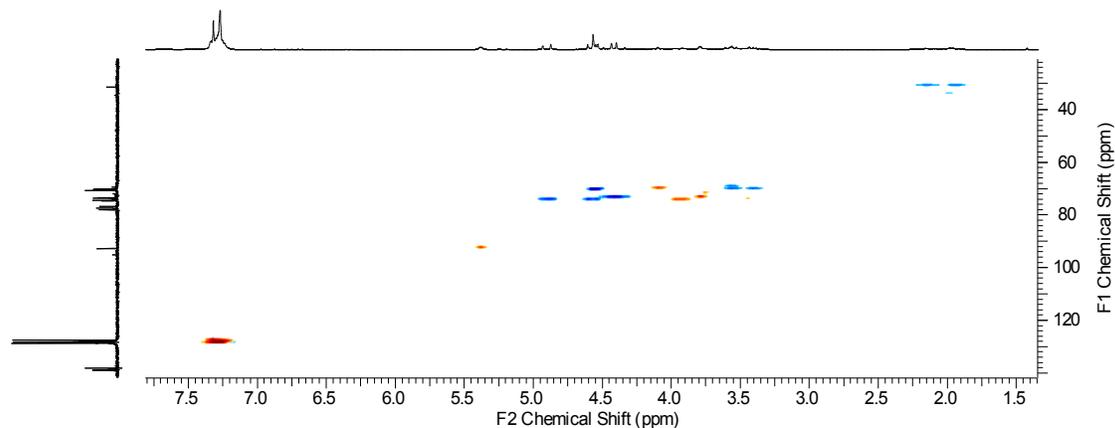


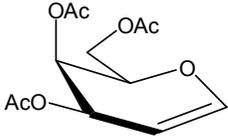
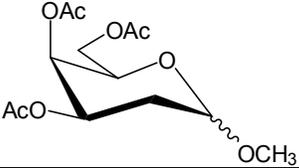
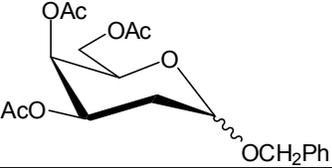
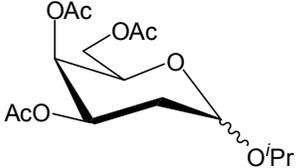
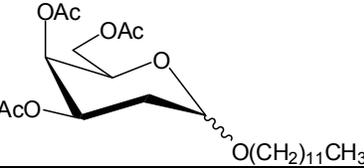
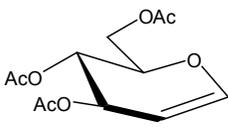
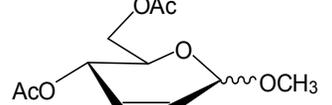
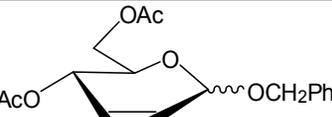
Figura 64. Espectro de gHSQC para el producto de hidratación del 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal.

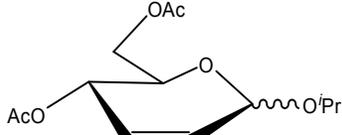
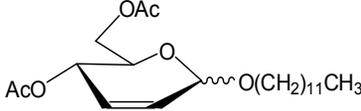
Se observa claramente la señal del carbono y protón anomérico (5,39 y 92,8 ppm), los protones y carbonos aromáticos correspondientes a los grupos protectores (7,33 y 128; 138 ppm), el metileno del carbono dos (1,96; 2,17 y 31,4 ppm) y las señales de los tres CH₂ bencílicos, los tres CH, 3, 4 y 5 y el 6-CH₂ (3,3 – 4,0 ppm y 70,1 – 74,45 ppm).

3.3.4.2 Diferentes resultados de acuerdo al mecanismo de reacción

Se observaron diferencias en los productos de la reacción al usar 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal y 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal como sustratos, tal como se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24. Glicosilación de galactal y glucal protegidos con grupos acetilo, usando [bmim][BF₄]/pTSA.

Glical	Nucleófilo (ROH)	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%) ^a Relación (α:β) ^b
	CH ₃ OH	1,5		90+0 4:1
	PhCH ₂ OH	1,5		89+0 5:1
	<i>i</i> -PrOH	4		78+0 8:1
	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ OH	1,5		92+0 6:1
	CH ₃ OH	1,5		10+82 2:1
	PhCH ₂ OH	1,5		15+80 4:1

<i>i</i> -PrOH	4		12+71 4:1
CH ₃ (CH ₂) ₁₁ OH	1,5		9+84 3:1

^a Productos de protonación + reordenamiento de Ferrier. Rendimientos luego de la purificación por columna cromatográfica utilizando Hexano: Acetato de Etilo 8:2.

^b Relaciones anoméricas obtenidas al analizar las señales correspondientes al H unido al C1 en los espectros de RMN ¹H para el producto mayoritario.

Como se mencionó en la introducción de este trabajo, la orientación relativa de los grupos presentes en la posición 4 de los glicales piranoides, que pueden proveer asistencia anquimérica para la salida del grupo saliente en posición alílica, puede afectar las reacciones de sustitución apreciablemente. (Figura 65)

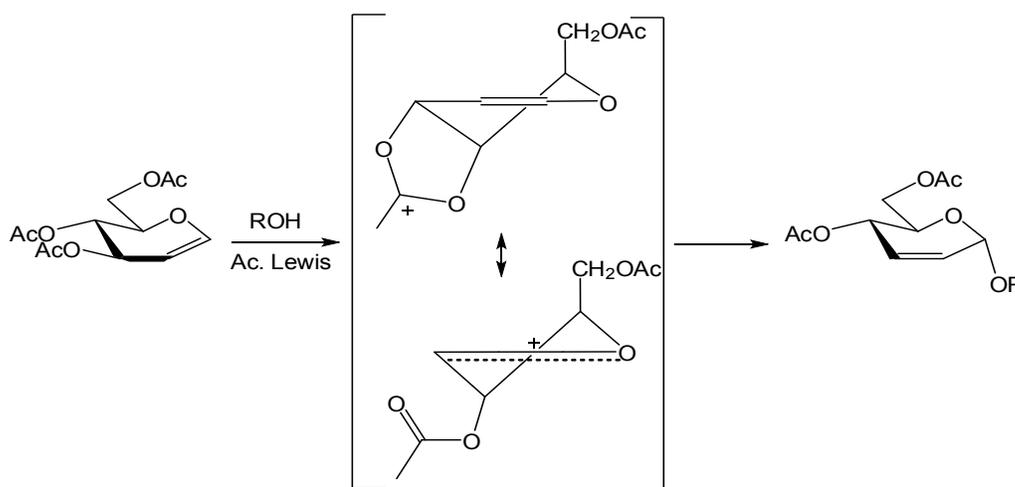


Figura 65. Asistencia anquimérica del grupo vecino.

Se sabe que existen condiciones en las que se obtienen altas proporciones de productos de reordenamiento de Ferrier para los *eritro*-glicósidos, provenientes del 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal y no así para sus análogos *treo*-, provenientes del 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal. Esto se ha relacionado al potencial de asistencia anquimérica sobre el grupo saliente alílico promovido por el sustituyente (orientado *trans*-) en posición 4.¹⁸⁰

¹⁸⁰ Curran, D. P.; Suh, Y. G. *Carbohydr. Res.* **1987**, *171*, 161.

La ausencia de estos grupos sin embargo no implica que el reordenamiento no pueda llevarse a cabo. Muchas veces, el rol de los catalizadores utilizados en el proceso es clave, y logran obtenerse dichos productos.

3.3.5 Efecto de los grupos protectores presentes en el sustrato

Es conocido el hecho de que los grupos protectores de los donores glicosídicos influyen las velocidades de reacción, dependiendo si estos grupos estabilizan el estado de transición o no.¹⁸¹ Grupos donores de electrones, como por ejemplo los benciléteres, facilitan la ruta de protonación. Por el contrario, grupos atractores de electrones, como los grupos acetato, hacen al ión oxonio relativamente menos estable, de modo que el reordenamiento de Ferrier se ve favorecido pues en esta vía se forma un ion oxonio α,β conjugado más estable.

3.3.6 Reacción sobre glicales desprotegidos

Una de las ventajas del uso de los líquidos iónicos como solventes de reacción es su gran poder de disolución de moléculas orgánicas polares. Como se describió en la introducción de este trabajo han sido ampliamente utilizados como solventes de hidratos de carbono, incluyendo oligo y polisacáridos.

Desarrollada la metodología de síntesis de glicósidos con el sistema pTSA/[BMIm][BF₄] se ensayó la reacción usando como sustratos D-galactal y D-glucal, y MeOH y H₂O como nucleófilos.

En primer lugar los líquidos iónicos disuelven eficientemente a los glicales desprotegidos. La solución de los mismos se agitó magnéticamente y se le agregó un leve exceso de metanol o agua (1,5 eq). Se siguió la reacción por CCD (AcOEt como eluyente) observando la aparición de un producto en todos los casos levemente menos polar.

Debido a la naturaleza de los productos obtenidos se realizaron espectros en D₂O y se determinó que la reacción principal es la de reordenamiento de Ferrier para estos sustratos. En la Figura 66 se esquematiza el producto de la reacción entre el D-galactal y MeOH, cuyos espectros se discuten a continuación. (Figura 66)

¹⁸¹ a) Zhang, Z.; Ollmann, I. R.; Ye, X.-S.; Wischnat, R.; Baasov, T.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 734. b) Paulson, H.; Richter, A.; Sinnwell, H.; Stenzel, W. *Carbohydr. Res.* **1974**, *38*, 312. c) Fraser-Raid, B.; Bocter, B. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 393.

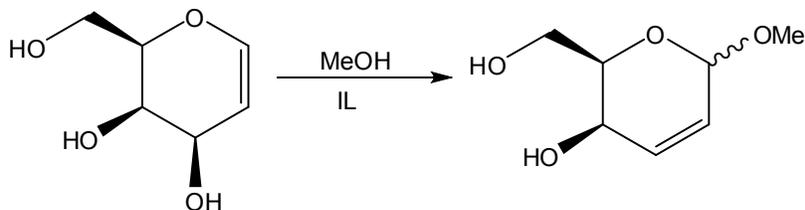


Figura 66. Esquema de la reacción empleando como sustrato D-galactal.

El espectro de ^1H es de difícil resolución debido a las características propias del producto y del solvente deuterado (D_2O).¹⁸² En el espectro de ^{13}C se observan las señales características de los productos obtenidos por este reordenamiento. (Figura 67)

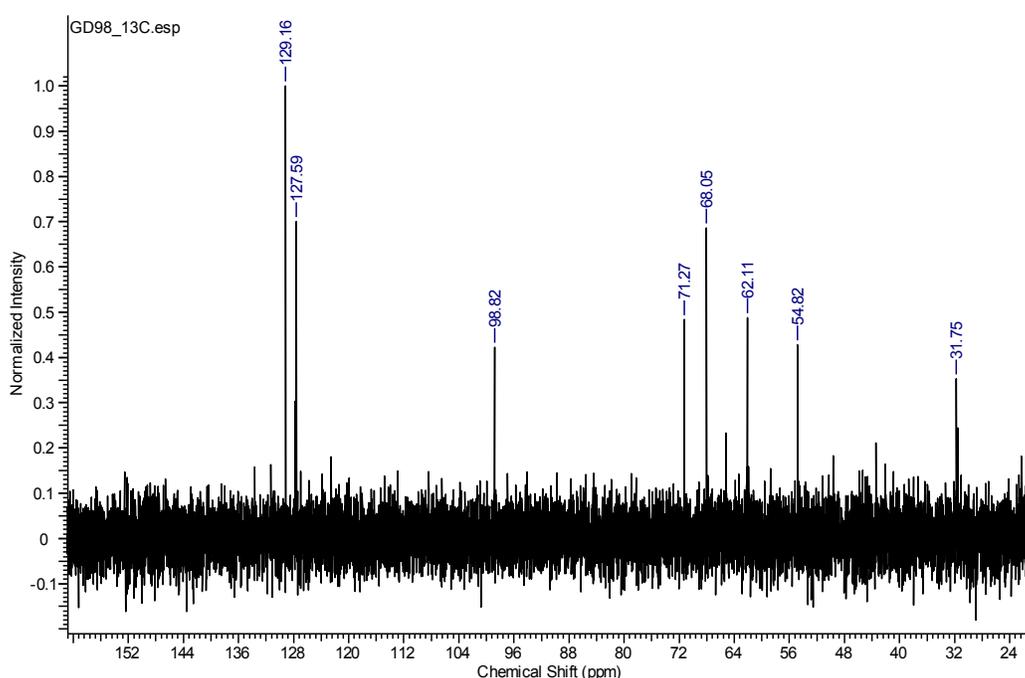


Figura 67. Espectro de ^{13}C del producto de la reacción sobre D-galactal.

En él se observan las señales correspondientes al carbono 2 (31,7 ppm), al $-\text{OCH}_3$ (54,8 ppm) y al carbono anomérico (98,8 ppm). También se observan las señales de los dos carbonos del doble enlace *endo*-cíclico entre las posiciones 2 y 3, a 127,6 y 129,2 ppm, y por último las señales de los carbonos de las posiciones 4, 5 y 6 a 62,1, 68,1 y 71,3 ppm respectivamente.

¹⁸² Debido a esta característica del espectro obtenido es imposible asignar correctamente la configuración del carbono anomérico.

Resultados similares se obtuvieron para todos los casos estudiados y descritos en la sección experimental.

3.4 Síntesis de 2-iodoglicósidos

La síntesis estereoselectiva de acetatos de 2-deoxi-2-iodoglicopiranosilo continúa siendo un área de investigaciones de gran interés.¹⁸³ Estas moléculas presentan características únicas que las hacen muy versátiles como intermediarios en síntesis más complejas de hidratos de carbono y sus derivados.¹⁸⁴

La *N*-iodosuccinimida provee la especie I^+ que reacciona con los electrones π del doble enlace de modo tal que se forma un intermediario cíclico catiónico. Sin embargo no ha sido posible afirmar con certeza la existencia de un estado de transición cíclico estable. El grupo de trabajo de Kim sugirió la posibilidad de la existencia de un equilibrio hipotético entre las dos formas iónicas, el iodonio cíclico y el oxonio.¹⁸⁵ (Figura 68)

Se realizaron varios estudios teóricos acerca del posible mecanismo de la reacción con NIS como promotor de la adición nucleofílica a glicales.¹⁸⁶ A pesar de las investigaciones realizadas aún no se ha definido claramente el mecanismo por el cual transcurre la reacción.

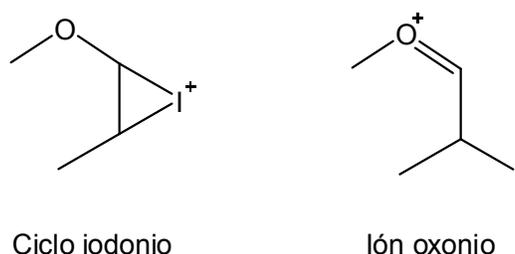


Figura 68. Posibles intermediarios de la reacción de cohalogenación con NIS.

Cuando se estudiaron teóricamente las posibles vías de cohalogenación de *endo*-glicales piranósicos se encontró que el intermediario oxonio en algunos casos es más estable que el epiodonio.¹⁸⁷

¹⁸³ a) Barluenga, J.; Marco-Arias, M.; Gonzáles-Bobes, F.; Ballesteros, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1677. b) Roush, W. R.; Narayan, S. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 899. c) Durham, T. B.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1871.

¹⁸⁴ a) Roush, W. R.; Bennett, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3541. b) Costantino, V.; Imperatore, C.; Fattorusso, E.; Mangoni, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9177. c) Suzuki, K.; Sulikowski, G. A.; Friesen, R. W.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8895. d) Roush, W. R.; Narayan, S.; Bennett, C. E.; Briner, K. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 895.

¹⁸⁵ Kim, C. U.; Luh, B. Y.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2642.

¹⁸⁶ a) Mota, A. J.; Castellanos, E.; Alvarez De Cienfuegos, L.; Robles, R. *Tetrahedron: Asymm.* **2005**, *16*, 1615. b) Bravo, F.; Viso, A.; Alcázar, E.; Molas, P.; Bo, C.; Castellón, S. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 686.

¹⁸⁷ Jones, D. K.; Liotta, D. C. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7209.

La estereoquímica de la reacción no puede ser generalizada ya que depende de las condiciones de la misma, y en particular del sustrato. La reacción de cohalogenación de *endo*-glicales ha sido estudiada y de acuerdo al análisis conformacional se puede establecer las posibilidades de obtener diferentes productos de acuerdo a las estabildades relativas de los confórmeros. (Figura 69)

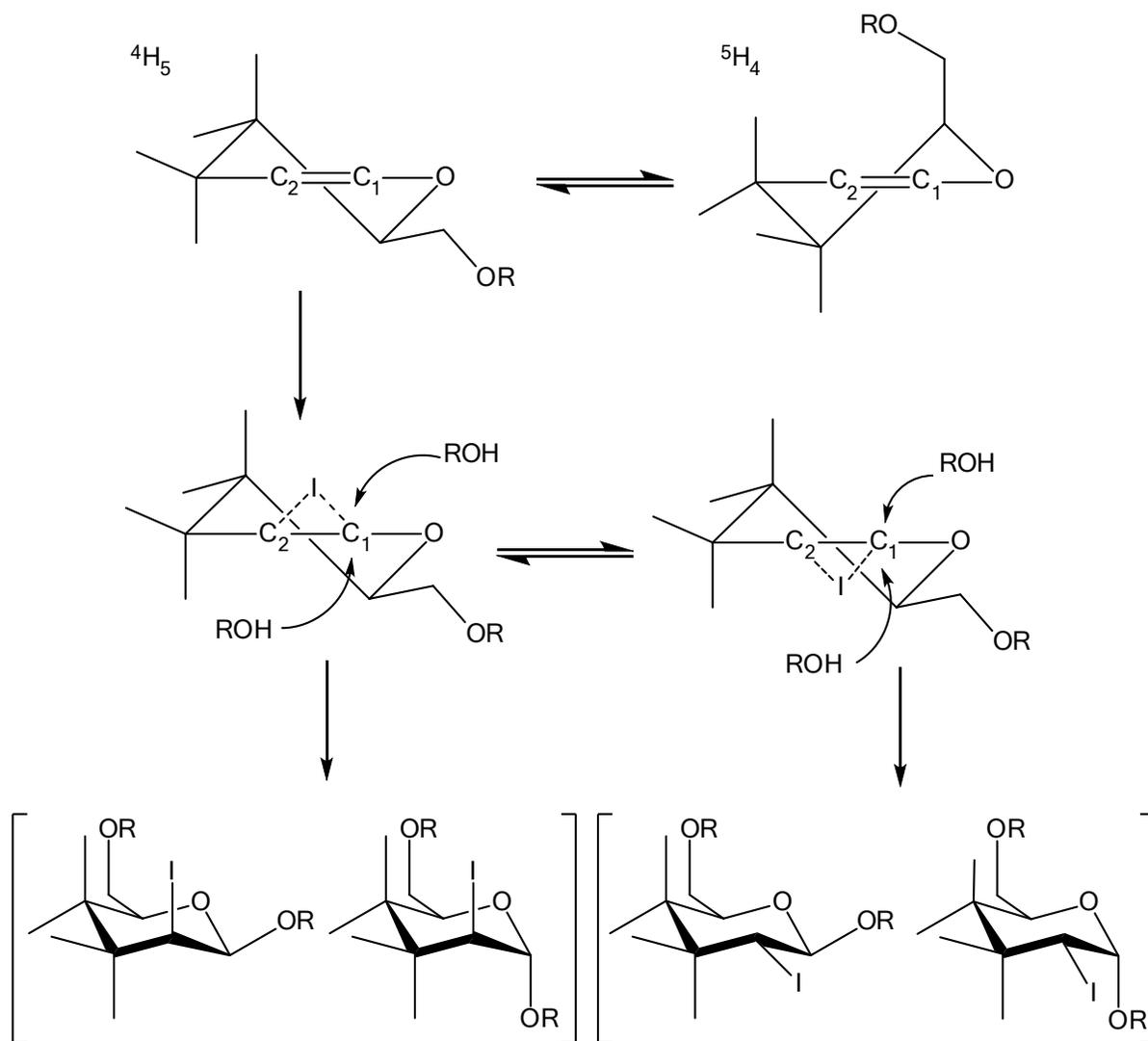


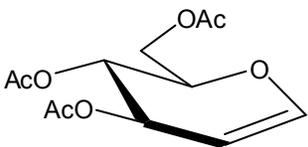
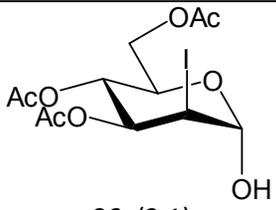
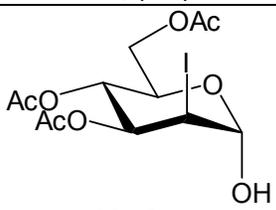
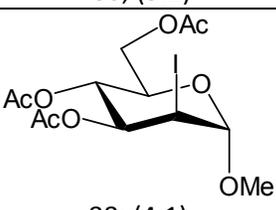
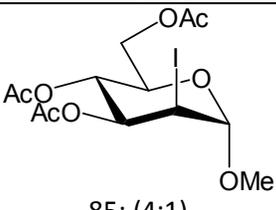
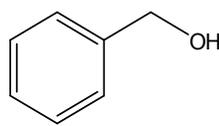
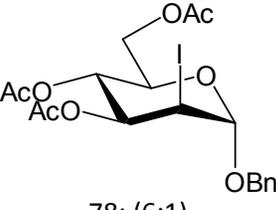
Figura 69. Confórmeros de los glicales y posibilidades de formación del ciclo iodonio y su posterior apertura.

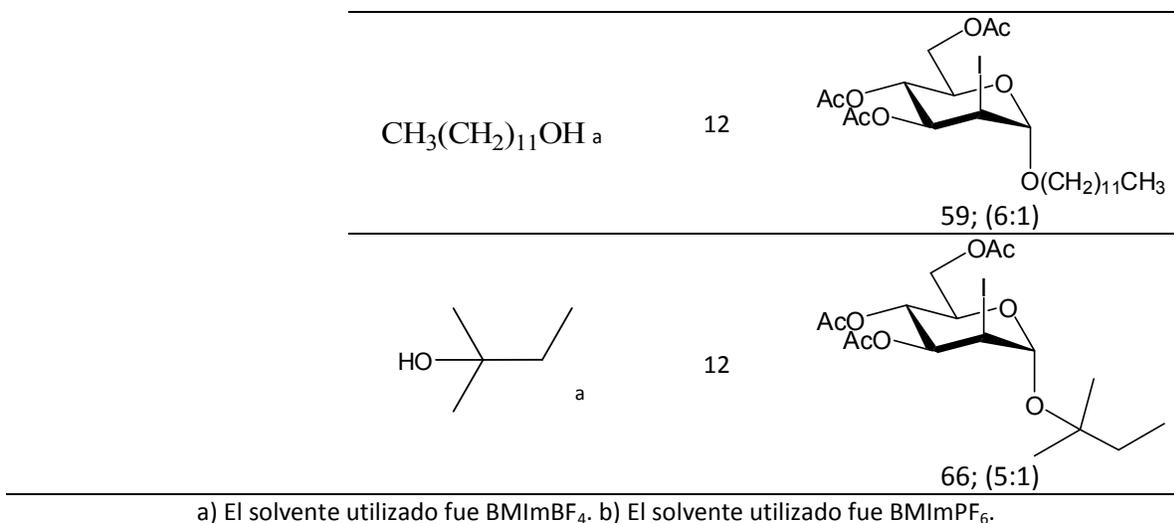
3.4.1 Alcoholes y agua como nucleófilos

La reacción de iodoglicosidación se estudió tanto en [BMIm][BF₄] como en [BMIm][PF₆] utilizando N-iodosuccinimida (NIS) como reactivo donador de I⁺.

A continuación se muestran los resultados obtenidos para el 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal como ejemplo ilustrativo general de todos los resultados.

Tabla 25. Resultados de la cohalogenación sobre el 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal.

Reactivo	Nucleófilo/IL ^a	Tiempo de reacción	Producto (R% α/β)
	H ₂ O ^a	1,5	 86; (3:1)
	H ₂ O ^b	1,5	 80; (3:1)
	CH ₃ OH ^a	1,5	 88; (4:1)
	CH ₃ OH ^b	1,5	 85; (4:1)
	^a	2,5	 78; (6:1)



Los rendimientos de la reacción al utilizar alcoholes como nucleófilos fueron muy buenos a excelentes en la mayoría de los casos, aún al emplear alcohol ter-amílico. A pesar de la estructura terciaria de este nucleófilo la reacción se lleva a cabo satisfactoriamente sin que los posibles efectos estéricos afecten la misma.

Se obtiene buena selectividad α/β comparable a los métodos tradicionales que utilizan acetonitrilo como solvente. Esta selectividad anomérica se acrecienta al bajar la temperatura de la reacción cuando se utilizan solventes tradicionales. En el caso estudiado se obtienen buenos resultados aún a temperatura ambiente. Lo descrito precedentemente significa una gran ventaja comparativa tanto desde el punto de vista económico como operacional; los cambios de temperatura durante los procesos de síntesis suelen tener un alto costo medioambiental.

Además, si bien se requiere una extracción con éter etílico, el proceso global resulta sencillo y equivalente a las síntesis tradicionales en cuanto a los resultados, con la ventaja del reemplazo de solventes tóxicos y costosos como el acetonitrilo.

3.4.2 Análisis estructural de los productos obtenidos

La selectividad α/β observada puede ser explicada por el mecanismo de la reacción que puede verse en la Figura 70. En primera instancia se forma un ciclo iodonio, del cual se habló anteriormente, que luego en posición *trans* sufre el ataque del nucleófilo, dando lugar a compuestos *trans*-diaxial o *trans*-diecuatorial. Además, se prevé que el ciclo iodonio formado sobre la cara superior del doble enlace se forme en mayor medida para

los casos de grupos protectores acetilo y bencilo, lo cual explica la selectividad *trans*-diaxial/ *trans*-diecuatorial.

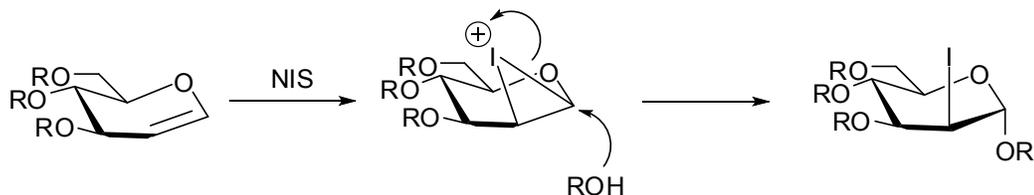


Figura 70. Posible mecanismo de cohalogenación.

En la sección que continúa se realiza un estudio detallado de los resultados obtenidos, las relaciones entre los diferentes sustratos, los posibles mecanismos de reacción y la selectividad observada.

3.4.3 Iodoacetoxilación

Los derivados acetilados en el carbono 1 de azúcares son importantes *donores glicosídicos*, es decir funcionan como sintones que proveen la parte compuesta por el azúcar en las reacciones de construcción de glicósidos.

Por otra parte el halógeno en posición 2 puede ser sustituido por otros nucleófilos para dar una variedad importante de 2-deoxiglicósidos o bien puede ser reducido y eliminado de la molécula. Durante las reacciones de glicosidación la presencia del iodo en el carbono 2 permite obtener una alta estereoselectividad anomérica, ya que el halógeno actúa como asistente anquimérico.

La síntesis de estos derivados halogenados de hidratos de carbono se lleva a cabo principalmente de tres maneras distintas como se ilustra en la Figura 71.

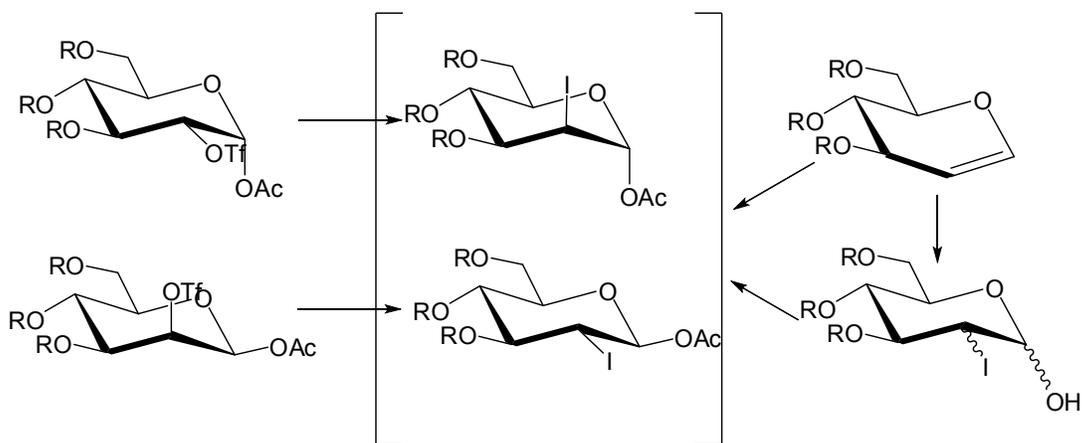


Figura 71. Rutas para la obtención de iodoacetilglicósidos.

El primer método empleado consiste la sustitución del grupo triflato presente en la posición 2, esta metodología de síntesis alcanza buenos rendimientos. Sin embargo posee una serie de desventajas principalmente en la preparación y manipulación del sustrato de partida. Los derivados de azúcares que poseen en 2 un grupo triflato son moderadamente estables y la síntesis selectiva de los mismos es de difícil acceso.¹⁸⁸

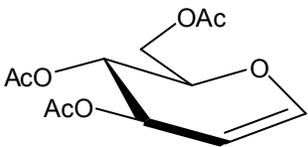
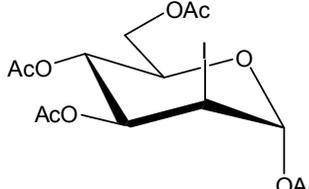
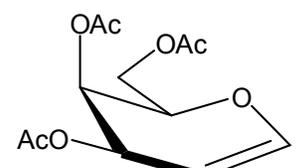
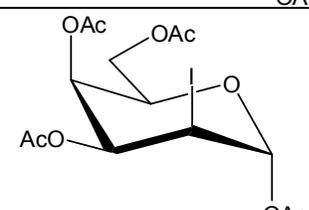
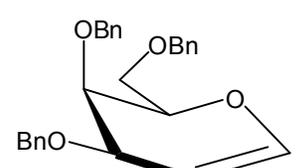
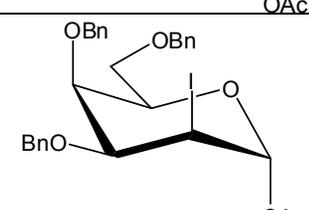
La segunda categoría de reacciones involucradas en la síntesis de acetatos de 2-deoxi-2-iodoglicopiranosilo consiste en la acetilación anomérica de iodohidrinias obtenidas a partir del correspondiente glicol. En la mayoría de los casos estas preparaciones no resultan eficientes debido a la baja diastereoselectividad en la formación de la iodohidrina.

Por último la reacción de glicales con una fuente del ión iodonio en ácido acético como solvente permite obtener los productos deseados con buenos rendimientos y selectividades que van desde 2:1 hasta 11:1 en favor de la configuración α -mano.

Se llevaron a cabo las reacciones de cohalogenación utilizando N-iodosuccinimida como fuente del catión iodonio en diversos líquidos iónicos y con glicales derivados de la glucosa y galactosa protegidos con grupos acetilo y bencilo para estudiar la reacción.

¹⁸⁸ Binkley, R. W.; Ambrose, M. G.; Hehemann, D. G. J. *Carbohydr. Chem.* **1987**, 6, 203.

Tabla 26. Resultados de la iodoacetoxilación.

Sustrato	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
	2 ^a		84
	1 ^a		81
	3 ^b		81

a) 1 ml de líquido iónico. b) 3 ml de líquido iónico.

Como era de esperar se obtuvieron los acetatos de 2-deoxi-2-iodoglicopiranosilo con buenos rendimientos. El análisis de la selectividad de la reacción se llevó a cabo empleando ¹H-RMN. Como se ilustra en la Figura 72 se obtiene una mezcla de dos isómeros.

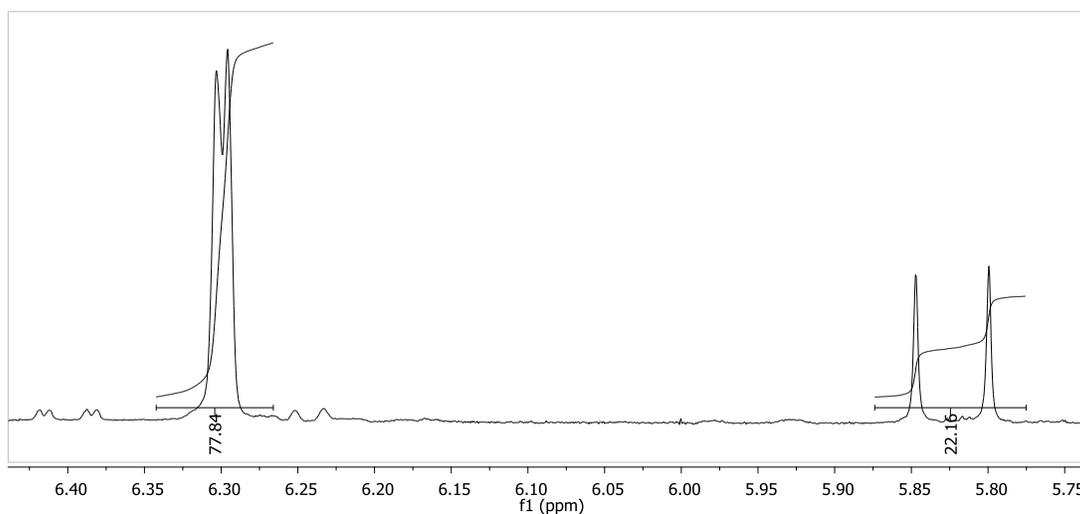


Figura 72. Relación de isómeros obtenidos en la iodoacetoxilación de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal calculada por ¹H-RMN.

Análisis estructural empleando las constantes de acoplamiento J

Un análisis de las constantes de acoplamiento permite determinar qué anómero es. Los acoplamientos entre protones que se encuentran a una distancia de tres enlaces proveen información importante acerca de la estereoquímica del compuesto estudiado. Como puede observarse en la Figura 73, las dos señales asignadas a los protones anoméricos poseen distintas constantes de acoplamiento. Del análisis del espectro se obtienen los siguientes valores de constantes de acoplamiento e integración relativa: δ 6,30 ppm (d, 78 H, $J = 1,5$ Hz), 5,82 ppm (d, 22 H, $J = 9,5$ Hz).

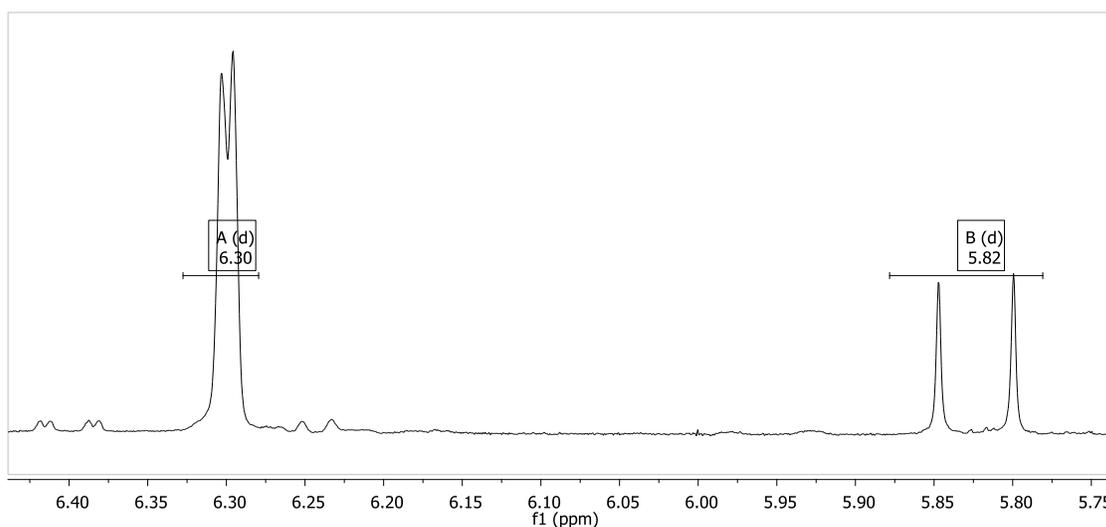


Figura 73. Señales de los protones anoméricos de la iodoacetoxilación de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal.

Como se mencionó anteriormente, se pueden obtener una serie de cuatro isómeros como se ilustra a continuación.

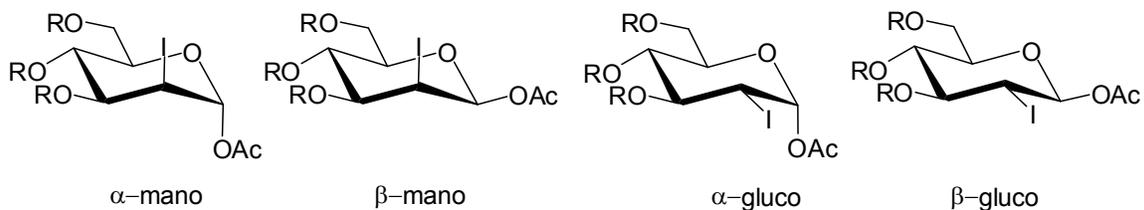


Figura 74. Posibles productos de la iodoacetoxilación.

Estas son las configuraciones α -mano, β -mano, α -gluco y β -gluco. Existen tres tipos de geometría diferente en las interacciones a tres enlaces entre el protón anomérico y el del carbono 2. Dos de los isómeros, β -mano y α -gluco, presentan la misma geometría

entre sí, $H_{axial}-H_{ecuatorial}$ (H_a-H_e). Para el isómero α -mano la geometría es $H_{ecuatorial}-H_{ecuatorial}$ (H_e-H_e) y para el isómero β -gluco $H_{axial}-H_{axial}$ (H_a-H_a).

Una correcta visualización de las mismas permite observar que los ángulos dihedros entre estos enlaces cambian considerablemente.

Los acoplamientos entre protones que se encuentran a una distancia de tres enlaces proveen información importante acerca de la estereoquímica del compuesto estudiado. En 1961 Karplus dedujo una relación matemática entre 3J (H-C-C-H) y el ángulo dihedro H-C-C-H (ϕ).¹⁸⁹ (Figura 75)

$$^3J = \begin{cases} A \cos^2\phi + C & \phi = 0 - 90^\circ \\ A' \cos^2\phi + C' & \phi = 90 - 180^\circ \end{cases}$$

Figura 75. Ecuación de Karplus.

Esta ecuación ofrece una herramienta cualitativa muy sencilla de aplicar. El gráfico que se muestra en la Figura 76 permite relacionar los valores de constante de acoplamiento con el ángulo ϕ .

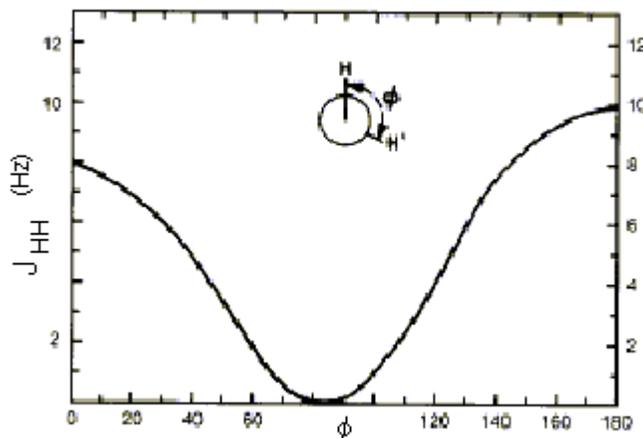


Figura 76. Gráfico de constantes de acoplamiento en función del ángulo dihedro (ϕ).

La relación de coseno cuadrado resulta del fuerte acoplamiento cuando los orbitales están paralelos y pueden coincidir con las geometrías *syn*-periplanar ($\phi=0^\circ$ a 30°) y *anti*-periplanar ($\phi=150^\circ$ a 180°) y de un acoplamiento más débil cuando los orbitales se encuentran ortogonales ($\phi=60^\circ$ a 120°).

¹⁸⁹ Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2870.

Las constantes aditivas C y C' usualmente se desprecian, ya que sus valores son menores a 0,3 Hz. Cuando las constantes A y A' se pueden evaluar, la cuantificación es posible. Si las constantes A y A' son diferentes esto significa que los valores de J son distintos para los máximos *syn* y *anti*. Lamentablemente estas constantes son muy diferentes cuando se cambia de sistema. Adoptan valores de entre 8 a 14 Hz (incluso más grandes para alquenos). Debido a esta gran variación, no es posible transferir resultados cuantitativos de una estructura a otra.

La ecuación de Karplus provee información valiosa en el caso de ciclos de seis miembros. Como se muestra en la Figura 77 para el ciclohexano el valor de $J_{a,a}$ es más grande debido a que ϕ_{aa} es cercano a 180° ; en cambio J_{ee} (suele tener valores entre 0 y 5 Hz) y J_{ae} (entre 1 y 6 Hz) suelen ser pequeños debido a que los ángulos ϕ_{ee} y ϕ_{ae} son cercanos a 60° .

Cuando existen dos conformaciones intercambiables, se pueden promediar los valores de $J_{a,a}$ y $J_{e,e}$ para obtener un valor medio J_{trans} que se encuentra entre los 4-9 Hz. De forma análoga la constante $J_{a,e}$ se promedia con $J_{e,a}$ para dar una J_{cis} . Esta constante de acoplamiento promedio tiene un valor que se encuentra entre 1-6 Hz.

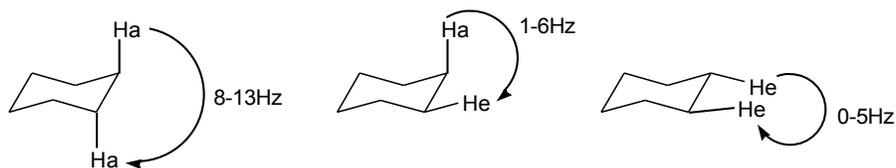


Figura 77. Constantes de acoplamiento para protones vecinos en el ciclohexano.

Resultados similares se obtienen en el caso de la piranosas. Varios grupos de investigación han trabajado en el tema ya que la determinación de la configuración del centro anomérico es de suma importancia en la química de los hidratos de carbono.

Para el caso en estudio, los valores obtenidos de las constantes de acoplamiento (1,5 Hz y 9,5 Hz) evidencian que se trata de las estructuras denominadas α -mano y β -gluco que se obtienen según la Figura 72 en una proporción 78:22. Esta reacción se llevó a cabo utilizando BMImBF_4 . Cuando se cambia el líquido iónico por BMImPF_6 se obtienen resultados similares, tanto en los rendimientos obtenidos como en la selectividad de la reacción.

Cambios notorios se observan al cambiar el sustrato. La selectividad hacia el producto *trans* diaxial se incrementa considerablemente al utilizar el derivado de la galactosa

como sustrato como se observa en la Figura 78. Las proporciones son 91:9, siendo el producto α -talo el mayoritario.

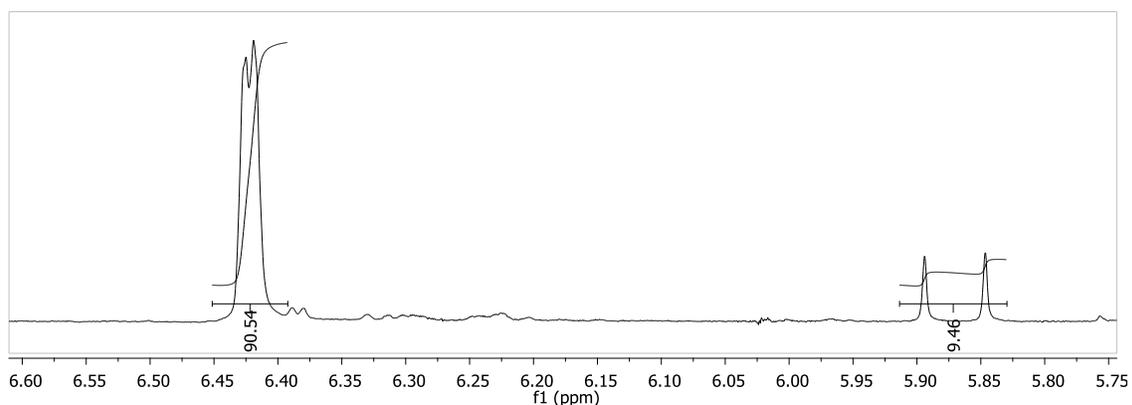


Figura 78. Señales de los protones anoméricos de la iodoacetoxilación de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal.

La variación en los grupos protectores también manifiesta cambios considerables en la selectividad de la reacción, así cuando se utilizan grupos bencilo en el derivado del galactal se obtienen tres de los cuatro isómeros posibles. (Figura 79)

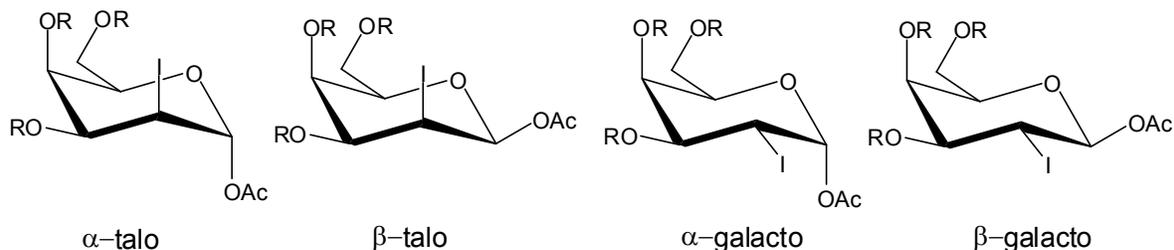


Figura 79. Estructura de los cuatro isómeros posibles.

Es importante mencionar que de acuerdo al espectro protónico se observa el isómero α -talo, β -galacto y la aparición de un isómero *cis*. Esta observación fue realizada previamente por el grupo de trabajo de Gammon en 2004.¹⁹⁰ No es simple decir si este isómero es el α -galacto o bien del β -talo, pues ambos presentarían similares valores en las constantes de acoplamiento. En principio, si se tiene en cuenta que para el derivado de la galactosa que se discutió precedentemente, el producto mayoritario se explica si el ciclo iodonio se forma mayoritariamente por la cara superior, sería de esperar que este

¹⁹⁰ Gammon, D. W.; Kinfe, H. H.; De Vos, D. E.; Jacobs, P. a.; Sels, B. F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9533.

isómero *cis* se trate del β -talo. Sin embargo, en el trabajo de Gammon, se dice que el producto *cis* que se obtuvo se trataba del isómero α -galacto.

La proporción asignada a los tres isómeros se ilustra mediante la integración de las tres señales correspondientes como se ilustra en el espectro a continuación.

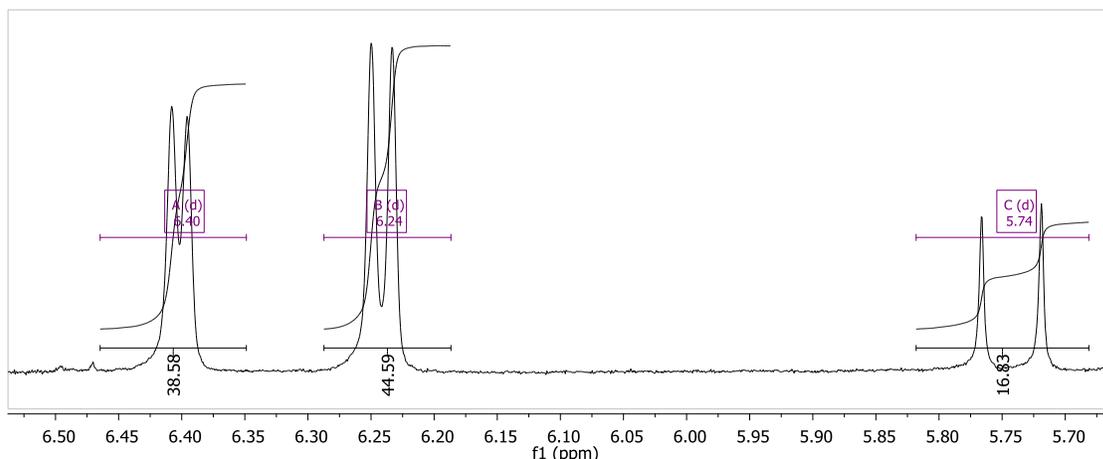


Figura 80. Señales de los protones anoméricos de la iodoacetoxilación de 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal.

Los valores de constantes de acoplamiento obtenidos y sus valores relativos de integración (δ : 6,40 ppm (d, $J = 2,4$ Hz, 7H), 6,24 (d, $J = 3,3$ Hz, 8H), 5,74 (d, $J = 9,5$ Hz, 3H) confirman la aparición en una elevada proporción del isómero obtenido por la adición 1,2 *cis*.

La formación de este producto puede explicarse teniendo en cuenta la propuesta mecanística en la que el ion oxonio es el intermediario.

3.4.3.1 Otros nucleófilos

Luego de observar la eficiencia del método para la obtención de 2-haloglicósidos se intentó extender la metodología desarrollada para la síntesis de *N*-glicósidos. Se probaron diferentes aminas y amidas como nucleófilos y en ningún caso se obtuvieron los resultados esperados.

Es probable que el carácter levemente ácido de los líquidos iónicos empleados sea suficiente para impedir la nucleofilia de las aminas, más básicas que los alcoholes y el agua.

Además de anilina, fenetilamina y bencilamina se intentó llevar a cabo la reacción con benzamida. En este caso la amida resultó ser muy poco soluble en [BMIm][BF₄] y tampoco logró adicionarse al correspondiente glicol empleado.

También se logró preparar un disacárido realizando la reacción de cohalogenación del 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal con 1,2,3,4-di-*O*-isopropiliden-galactosa como nucleófilo. A continuación se muestra la estructura del producto obtenido con un 72 % de rendimiento.

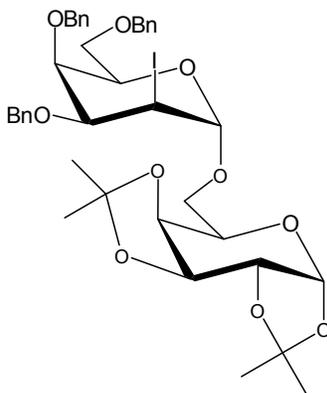


Figura 81. Estructura mayoritaria del disacárido obtenido.

3.4.4 Cohalogenación de 3,4,6-tri-*O*-TBDMS-D-glucal

Se ensayaron las reacciones de cohalogenación en [BMIm][BF₄] utilizando 3,4,6-tri-*O*-TBDMS-D-glucal como sustrato para analizar la influencia del *endo*-gical en el transcurso de la reacción.

Como se ilustra en la Figura 82 se llevó a cabo la reacción utilizando agua, metanol y *n*-butanol como nucleófilos.

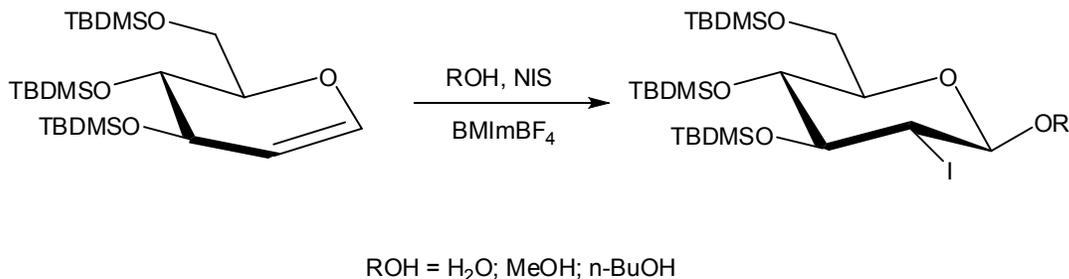


Figura 82. Esquema de la reacción de cohalogenación sobre 3,4,6-tri-*O*-TBDMS-D-glucal.

De acuerdo al análisis de los espectros de ¹H y ¹³C-RMN se obtuvieron los compuestos observados. Se encontraron algunas diferencias en cuanto a los rendimientos de reacción que resultan ser más bajos. Esto puede deberse en alguna medida a la muy baja polaridad del sustrato. En cuanto a la selectividad de la reacción, no fue fácil

determinar la configuración del carbono anomérico, pues los espectros de RMN no eran suficientemente claros como para poder hacer los cálculos de las constantes de acoplamiento correspondientes. Sin embargo, se ha reportado en la literatura la tendencia de estos grupos voluminosos a posicionarse en posición axial y no ecuatorial (Figura 83), haciendo que el ciclo iodonio formado mayoritariamente sea en la cara inferior, obteniéndose como producto mayoritario del ataque *trans*, el anómero β .¹⁹¹

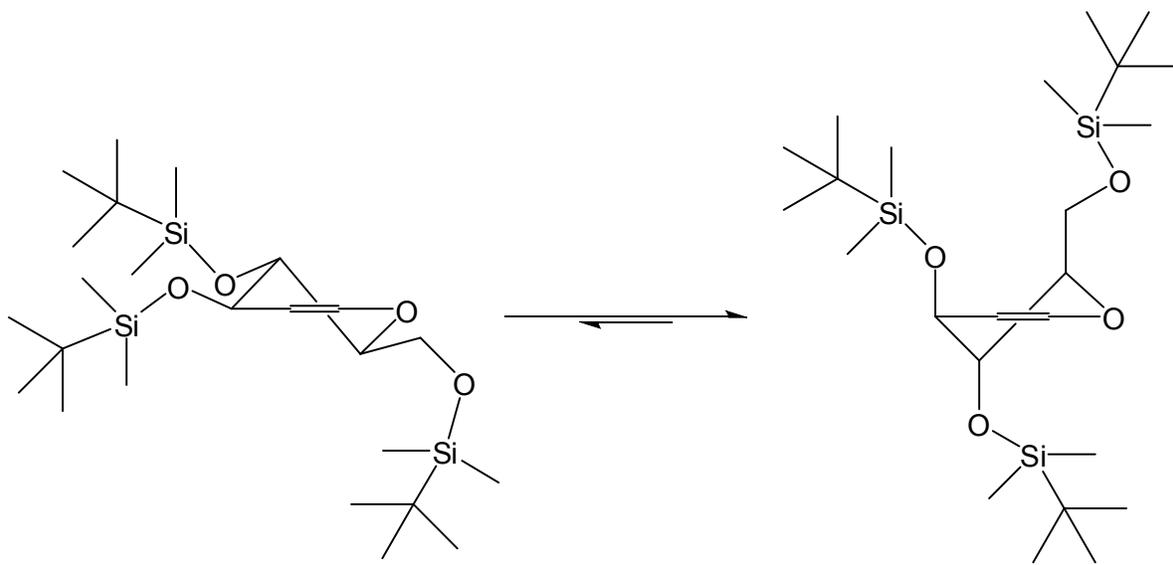


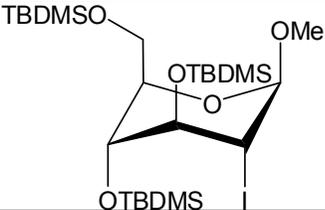
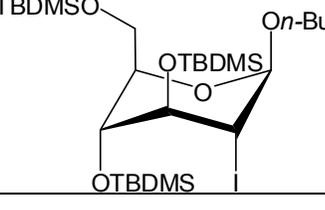
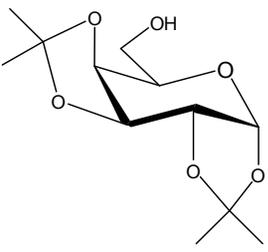
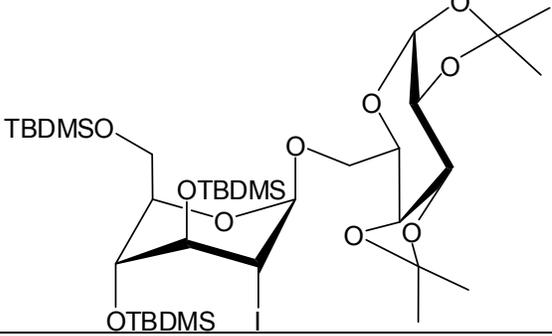
Figura 83. Conforméros del 3,4,6-tri-*O*-TBDMS-D-glucal.

En la Tabla 27 se vuelven a mostrar los resultados.

Tabla 27. Resultados de la cohalogenación sobre 3,4,6-tri-*O*-TBDMS-D-glucal en [BMIm][BF₄].

Nucleófilo	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
H ₂ O	6		67

¹⁹¹ a) Chong, P. Y.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4523. b) Reid, E. M.; Vigneau, E. S.; Gratia, S. S.; Marzabadi, C. H.; De Castro, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3295.

MeOH	1,5		66
n-BuOH	1,5		69
	4		28

También se usó la 1,2,3,4-di-isopropiliden-galactosa como nucleófilo, en busca de obtener un *O*-disacárido. Del análisis por ^1H -RMN se desprende que el producto presentaba impurezas. En la estimación del rendimiento se tuvieron en cuenta estas observaciones.

3.5 Reacciones tendientes a obtener derivados de la morfolina

Utilizando la metodología desarrollada y explicada en la sección anterior se intentó llevar a cabo la preparación de derivados de hidratos de carbono unidos a anillos morfolínicos.

3.5.1 Estructura y aplicación

La morfolina es un heterociclo de seis miembros, conteniendo tanto la función amina como la función éter. Los derivados de la morfolina son estructuras constituyentes de varios productos naturales y compuestos biológicamente activos. Esta clase de compuestos han encontrado importantes aplicaciones en la industria farmacéutica y agrícola. Además, los derivados quirales de la morfolina también presentan aplicaciones en el campo de la síntesis asimétrica, como auxiliares y/o ligandos quirales.

Muchos derivados de la morfolina de origen tanto natural como sintético, han mostrado tener actividad como antidepresivos, supresores del apetito, agentes antitumorales, antioxidantes, antibióticos, antagonistas selectivos α_1 en el tratamiento de la demencia y otros desórdenes del sistema nervioso central (SNC) caracterizados por síntomas de insuficiencia noradrenérgica, o como potente antagonista del receptor humano de neuroquinina1 (hnk-1) de larga duración.

En la Figura 84 se muestra la estructura del Gefitinib, una droga usada para el tratamiento del cáncer de mamas y pulmón, entre otros.

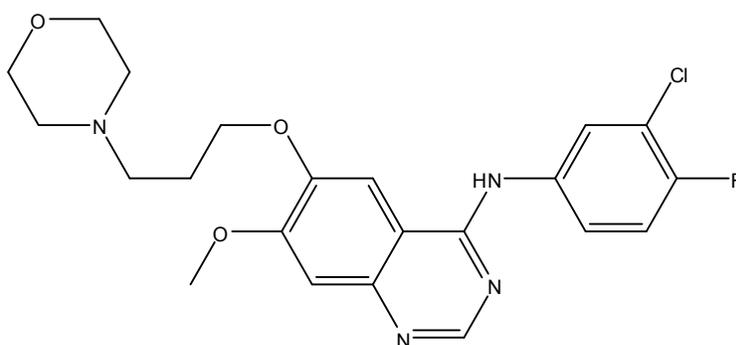


Figura 84. Estructura del antitumoral Gefitinib.

Entre las aplicaciones industriales de las morfolinias se puede citar su uso como inhibidores de la corrosión, agentes blanqueadores ópticos, tintura de textiles y preservación de frutas.

3.5.2 Estrategia de síntesis y análisis estructural

Para la preparación de estos derivados de hidratos de carbono se procedió a obtener el iodo-glicósido usando N-Boc-2-aminoetanol como nucleófilo como se esquematiza en la Figura 85.

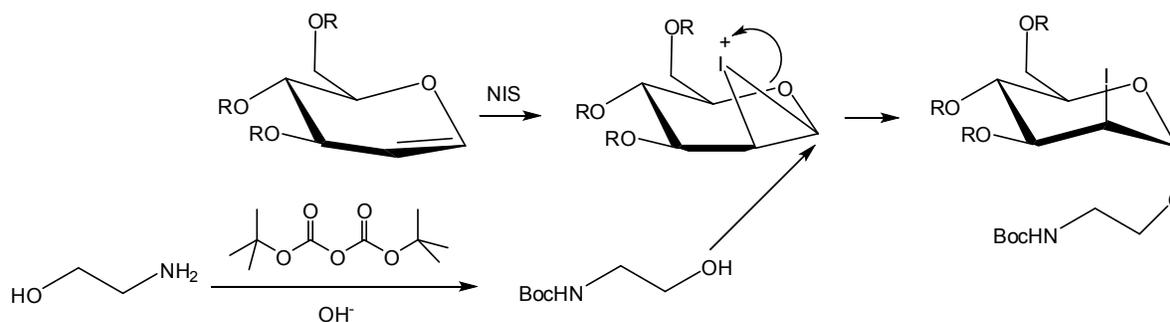


Figura 85. Mecanismo de la cohalogenación usando N-Boc-2-aminoetanol.

El principal objetivo de la cohalogenación usando N-Boc-2-aminoetanol, era la posibilidad de formar los anillos morfolínicos mediante la ciclización posterior por sustitución nucleofílica intramolecular utilizando NaH como base de acuerdo a referencias bibliográficas.¹⁹² Debido a la labilidad de los grupos acetilos frente a las bases fuertes se decidió ensayar la reacción con los bencilglicósidos. (Figura 86)

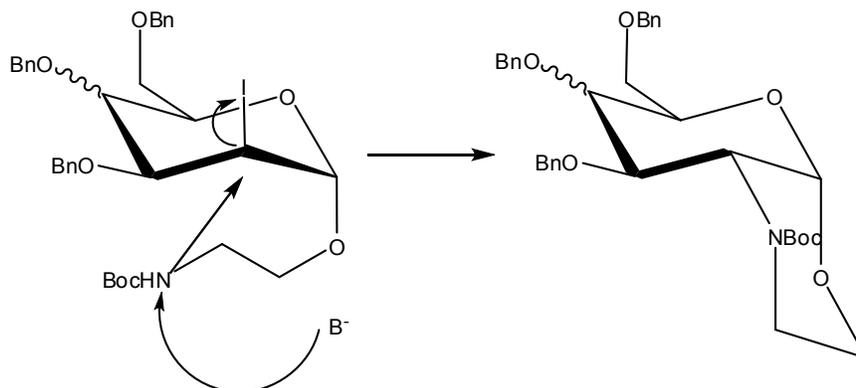


Figura 86. Mecanismo propuesto para la obtención del anillo morfolínico.

Sin embargo al ensayar esta reacción sobre el derivado de la glucosa se observó que el producto obtenido no coincidía estructuralmente con el derivado morfolínico que se esperaba.

¹⁹² Takemoto, T.; Iio, Y.; Nishi, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1785.

3.5.2.1 Análisis estructural

A continuación se desarrolla una explicación sobre la elucidación de la estructura del producto en la reacción descrita en la sección anterior.

En primer lugar se puede decir que el espectro de protones (Figura 87) muestra la presencia de las señales correspondientes a los grupos protectores bencilo, los cuales no fueron removidos en la reacción. A su vez se encuentran las señales propias del grupo protector Boc, y en otro grupo los de la cadena alifática y de la unidad del azúcar. Dentro de este ciclo de hidrato de carbono se encuentran una señal peculiar a más de 5 ppm.

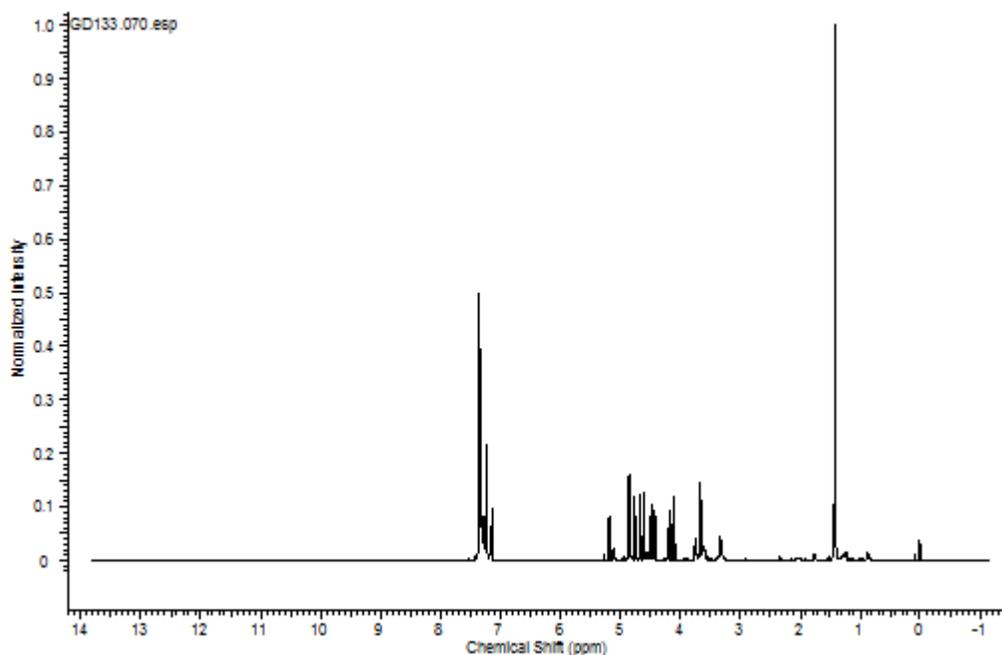


Figura 87. Espectro completo para el compuesto 2,3 insaturado.

El espectro de ^{13}C -RMN muestra tres señales típicas bien diferenciadas de los grupos funcionales que se esperarían para estos derivados morfolínicos. Ellas son los dos carbonos a 95,8 y 96,4 ppm y otro carbono a 156 ppm. (Figura 88)

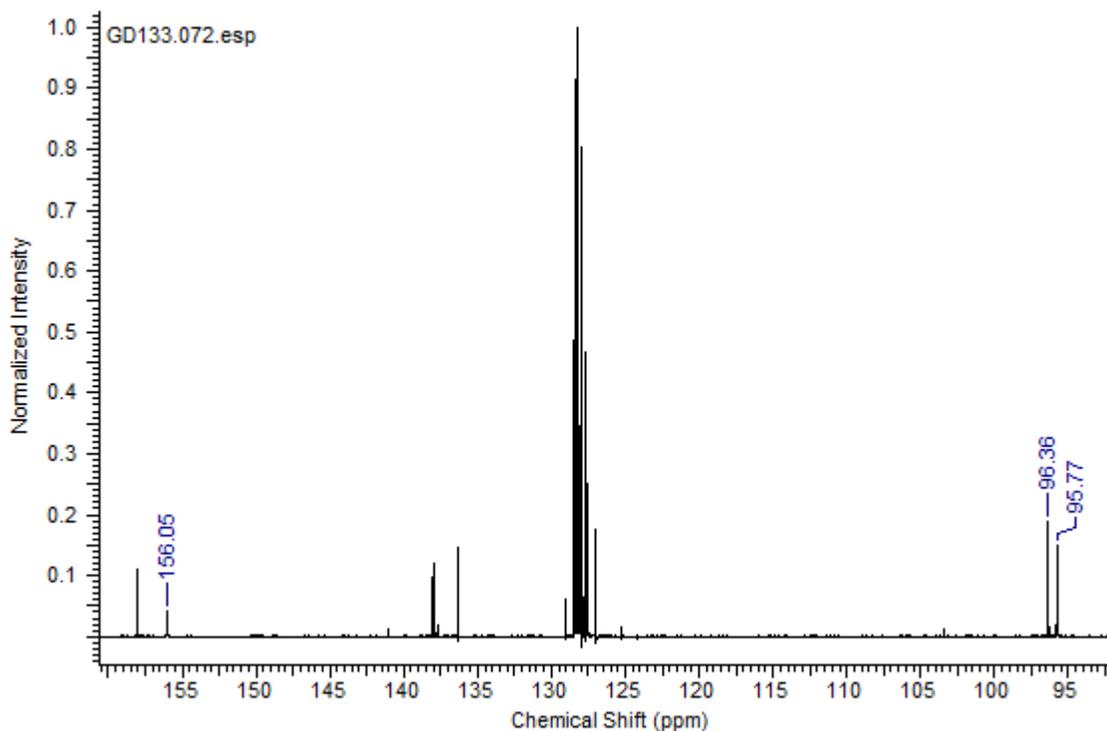


Figura 88. Señales ajenas al compuesto conteniendo el anillo morfolínico.

Estas observaciones hacen suponer la presencia de un doble enlace endocíclico. Frente a la evidencia mostrada por los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN se desarrolló como hipótesis la ocurrencia de una reacción de eliminación competitiva.

Se propone una estructura derivada de la reacción de eliminación del H3 y la salida del iodo como se muestra a continuación incluyendo su numeración.

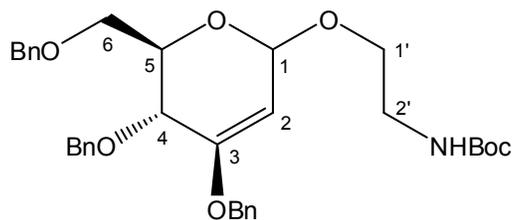


Figura 89. Estructura del producto obtenido.

Esta hipótesis se verifica analizando el resto de los espectros de ^1H , ^{13}C y gHSQC-RMN como a continuación se describe con detalle.

En la sección del espectro que se muestra en la Figura 90 se observan las señales de los protones 1, 1', 2, 2', 4, 5, 6, las de los CH_2 de los 3 grupos bencilo y la señal del protón

unido al nitrógeno (17 H). Los valores relativos de las integrales coinciden con la estructura propuesta.

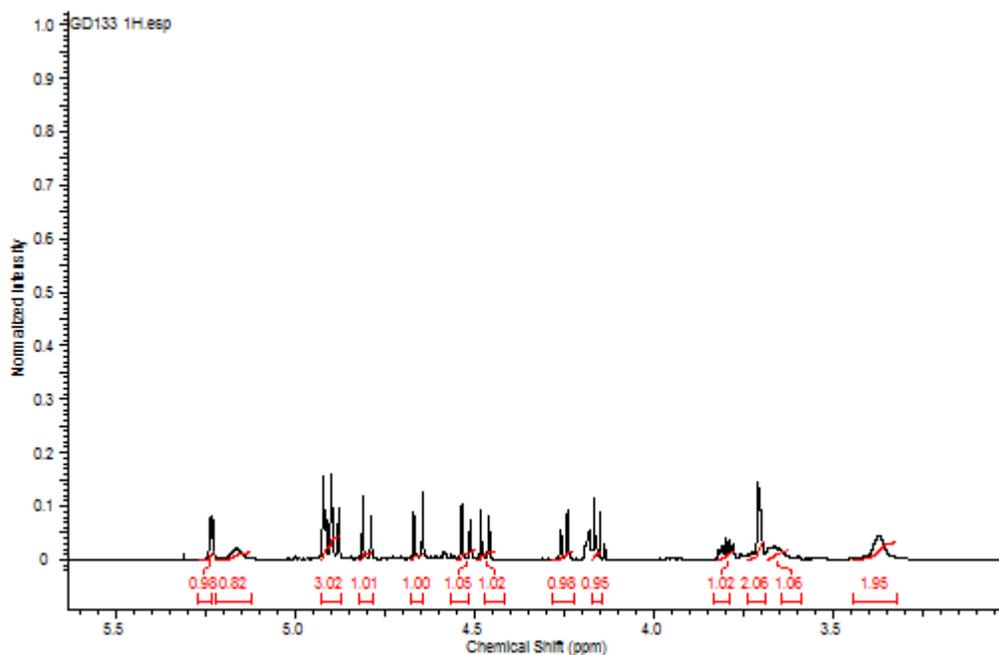


Figura 90. Sección del espectro de protones.

Esta asignación se corrobora a través del análisis del espectro de correlación ^1H - ^{13}C gHSQC. En el mismo se observa claramente la presencia de cuatro señales de valor positivo correspondientes a los CH y 6 de valor negativo correspondientes a los cuatro CH_2 . El H unido al nitrógeno no presenta correlación.

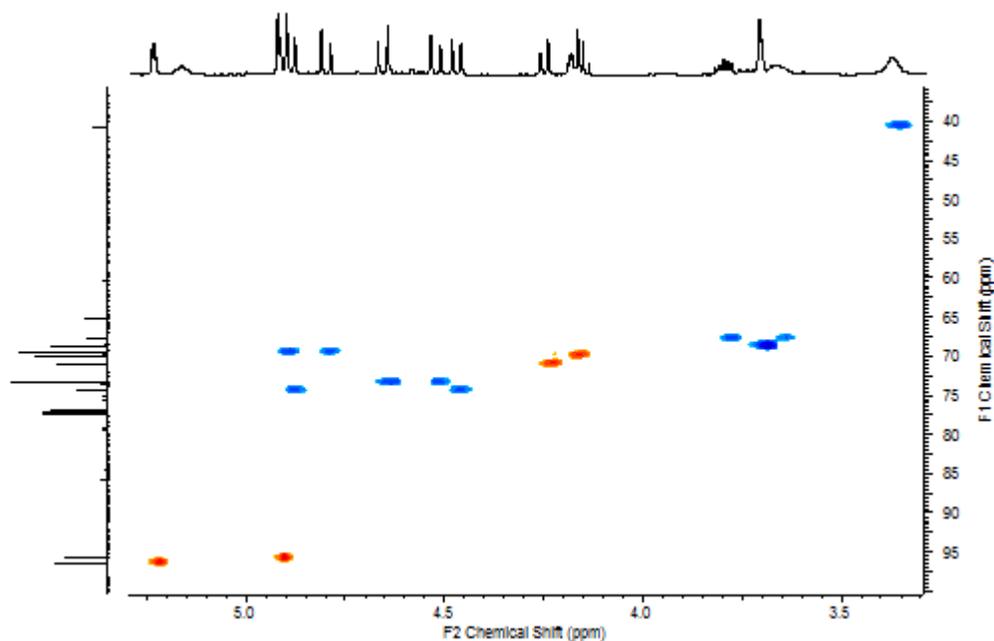


Figura 91. Sección del espectro de correlación gHSQC.

La señal correspondiente a los corrimientos 3,37 ppm y 40,8 ppm se asigna al grupo CH₂ en posición 2'. Esta señal se presenta como un pico ancho debido a su cercanía al nitrógeno.

Las señales entre 3,60 y 3,86 ppm corresponden a dos metilenos, asignados al carbono 1' y al carbono 6. Estos últimos protones aparecen desdoblados.

La próxima señal es la correspondiente al 5-CH y es un multiplete concordante con su acoplamiento con el protón del carbono 4 y los dos protones del 6-CH₂. En la señal del 4-CH a 4,25 ppm se puede medir claramente la constante de acoplamiento que tiene este protón con su vecino y que es de 9,61 Hz, acorde a los valores típicos de hidrógenos vecinos en posiciones *trans* diaxial. (Figura 92)

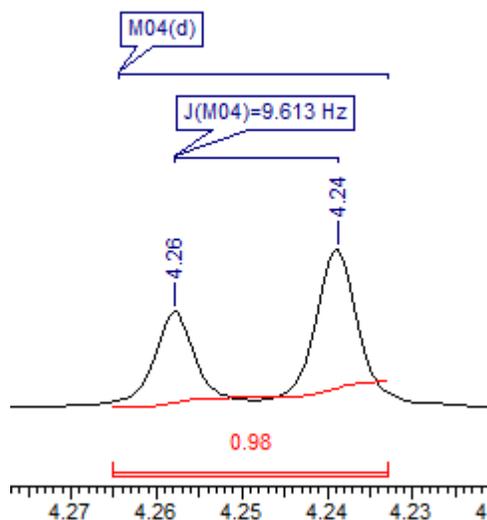


Figura 92. Constante de acoplamiento ${}^3J_{4,5}$.

Las señales negativas restantes que se encuentran entre 4,44 ppm y 4,97 ppm corresponden a los 3 metilenos de los grupos *O*-bencilo. Todas ellas presentan la forma típica de estas señales como sistema AB. Aunque no en todos los casos es preciso el valor, debido a que algunas señales se superponen, en todos los casos están entre 10,5 y 12,5 Hz. Además en el grupo de señales que se encuentran entre 4,87 y 4,93 ppm se halla la correspondiente al CH de carbono 2, cuya constante de acoplamiento no puede ser medida. Sin embargo, a 5,23 ppm se detecta el doblete del 1-CH en el cual se calcula un ${}^3J_{1,2}$ de 3,66 Hz. Entre 5,13 y 5,20 ppm se puede observar el singlete ancho típico de la unión NH.

En la Figura 93, se muestra una propuesta para la reacción de eliminación que explica la formación del producto mayormente obtenido.

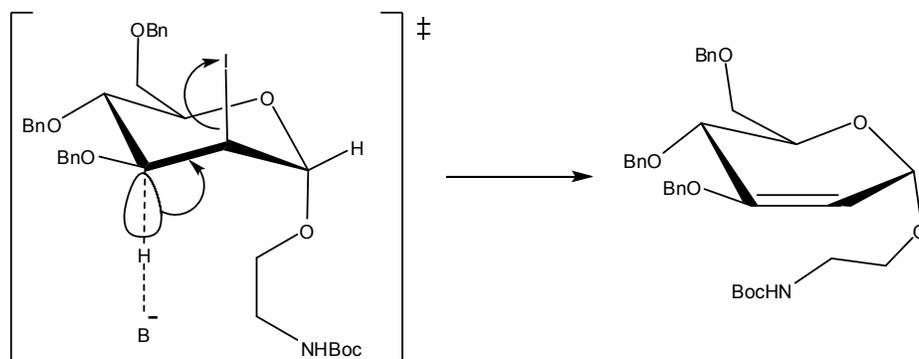


Figura 93. Propuesta mecanística para la obtención del producto 2,3 insaturado.

En principio, hubiera sido esperable una remoción del H unido al nitrógeno, desde el punto de vista de su acidez, comparada con el protón unido a un carbono alifático. Sin embargo, es probable que la presencia del grupo protector Boc, un grupo muy voluminoso, haya interferido en esta etapa.

Para poder obtener resultados satisfactorios se diseñaron nuevas estrategias de síntesis. Se intentó, remover el grupo protector una vez obtenido el iodoglicósido antes de la reacción de ciclización, ya que en la etapa de cohalogenación es imprescindible la presencia de un grupo protector en el nitrógeno para que la reacción proceda.

Entre otros métodos se ensayó la desprotección del NHBoc con I_2 ,¹⁹³ un método que prometía ser neutro y selectivo para esta desprotección, pero no se obtuvieron buenos resultados. Tampoco con los tradicionales que utilizan HCl.

Dado el alto rendimiento y selectividad de la reacción llevada a cabo se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica para determinar la relevancia de los productos obtenidos por la reacción de eliminación.

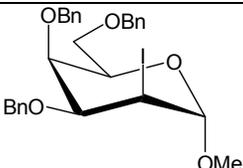
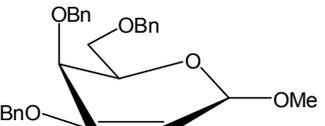
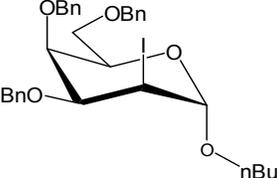
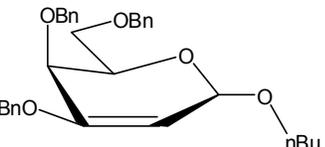
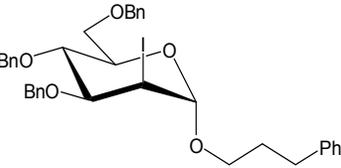
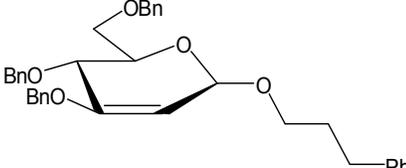
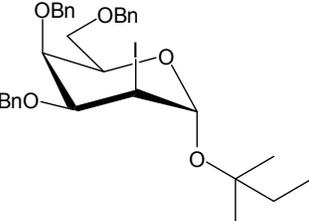
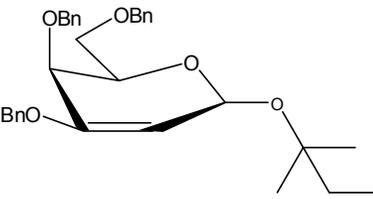
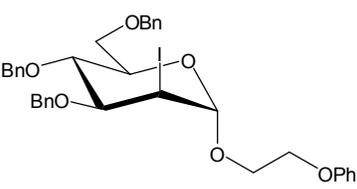
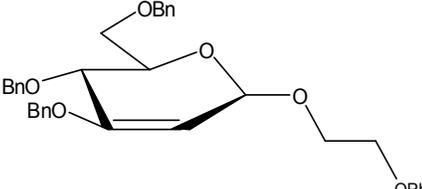
Esta clase de compuestos, presentan un gran interés dado que prácticamente no han sido reportados en la literatura. Además poseen características estructurales muy interesantes. Tanto como productos finales como precursores en la derivatización de los mismos para la construcción de derivados más complejos. Por este motivo se decidió estudiar con más detalle la reacción y la posibilidad de síntesis de nuevos carbohidratos no descritos en la literatura.

¹⁹³ Kumar, G. P.; Rambabu, D.; Rao, M. V. B.; Pal, M. *J. Chem.* **2013**, *2013*, 1.

3.6 Síntesis de glicósidos 2,3 insaturados por eliminación con NaH

En vista de los resultados precedentes se decidió someter a los iodo-glicósidos con grupos protectores *O*-bencilo a la reacción de eliminación con NaH en DMF, para investigar la generalidad de la reacción tanto respecto a los rendimientos como a la selectividad de la misma. En la Tabla 28 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 28. Resultados de las síntesis de glicósidos 2,3 insaturados.

Reactivo	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
	1,5		90
	1,5		85
	2		83
	2		80
	2		90

Los rendimientos obtenidos fueron muy buenos en todos los casos estudiados. También se observó una alta selectividad manteniendo la configuración anomérica. Todos los compuestos obtenidos resultaron ser nuevos y no se encontraron referencias en la

bibliografía actualizada a la fecha. Debido a la escasa información relevante sobre las estructuras y métodos de preparación de estos derivados de carbohidratos 2,3 insaturados el interés por investigar con mayor profundidad estos compuestos resulta evidente. Además poseen un grupo funcional muy versátil, un doble enlace en las posiciones 2,3, que puede ser sometido a posteriores modificaciones en busca de obtener nuevos compuestos más complejos.

3.6.1 Análisis estructural por RMN

La estructura de estos compuestos puede ser estudiada utilizando como referencia los trabajos realizados de análisis estructural mediante ^1H -RMN. El análisis de las constantes de acoplamiento permite obtener información muy valiosa. Sakakibara y sus colaboradores compilaron información precisa sobre una variada familia de carbohidratos, en particular con el objetivo de analizar la estereoselectividad de la reacción de adición a 2-enopiranosidos.¹⁹⁴

Se determinó la estructura de los compuestos obtenidos mediante espectroscopía de ^1H , ^{13}C , gHSQC y gCOSY-RMN.

Los espectros muestran las señales típicas de esta clase de compuestos. Se detectan los protones aromáticos pertenecientes a los grupos bencilo, las señales características de los alcoholes adicionados en la reacción de cohalogenación, y por último, las señales propias del carbohidrato. El análisis de la integración, corrimientos químicos, constantes de acoplamiento, y correlación carbono protón, demuestran la naturaleza de los compuestos de forma inequívoca.

Además, un análisis exhaustivo de los espectros permite obtener información sobre las conformaciones y estructuras configuracionales de estos derivados de hidratos de carbono.

3.6.1.1 Estructura general

A modo de ejemplo, en la Figura 94 se presenta la estructura de uno de los compuestos preparados que analizaremos en más detalle.

¹⁹⁴ Seta, A; Tokuda, K; Kaiwa, M; Sakakibara, T. *Carbohydr Res.* **1996**, *281*, 129.

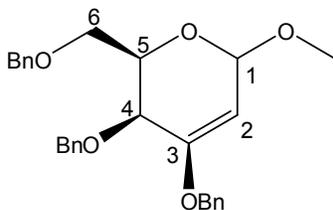


Figura 94. Estructura del azúcar analizado.

En el espectro de protones (Figura 95) se observa claramente la presencia de los protones aromáticos a 7,26-7,45 ppm, así como también un singlete a 3,49 ppm correspondiente al metilo del alcohol. Las señales observadas entre 3,7 y 5,3 ppm pertenecen a los protones del ciclo que constituye la unidad del hidrato de carbono.

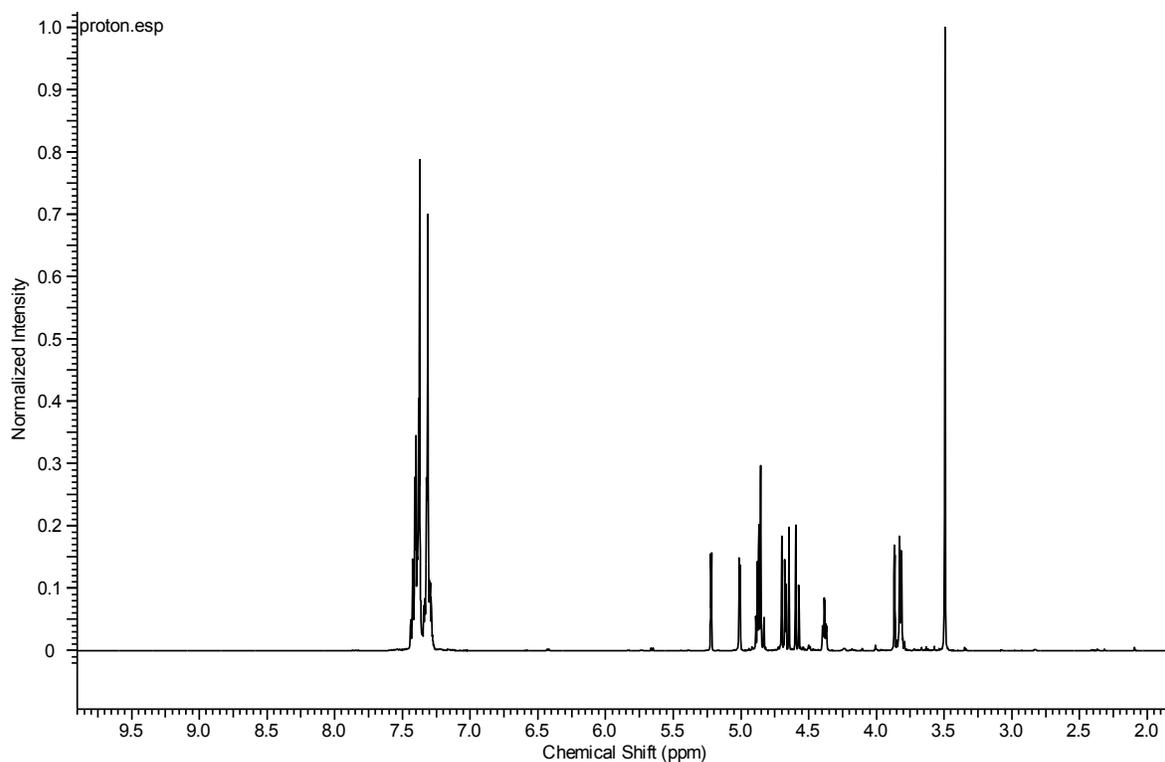


Figura 95. Espectro completo de ^1H -RMN.

En la sección del espectro que se muestra a continuación se observan las señales de los protones 1, 2, 4, 5, 6 y las de los CH_2 de los tres grupos bencilo (Figura 96). Los valores relativos de las integrales coinciden con la estructura propuesta.

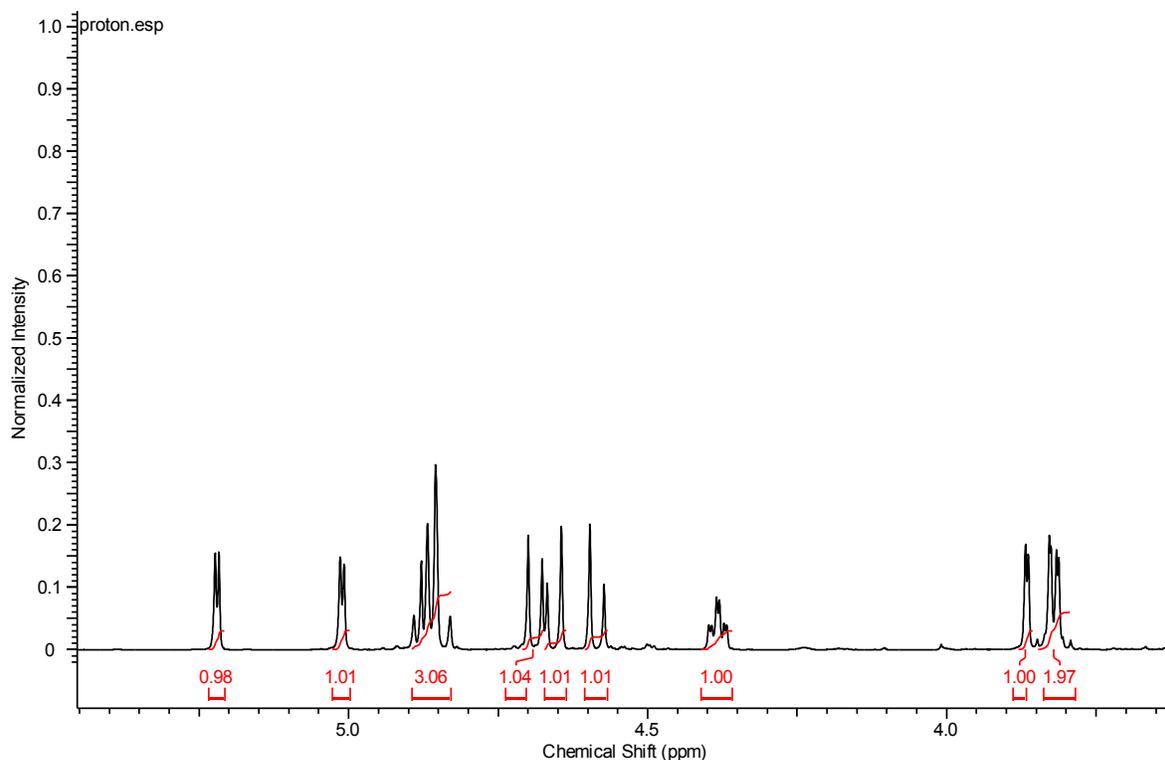


Figura 96. Sección del espectro de ^1H en el que se ven los protones de la unidad del hidrato de carbono y los CH_2 de los grupos bencilo.

Mediante el análisis del espectro de correlación ^1H - ^{13}C gHSQC (Figura 97) se corrobora la asignación realizada. En el mismo se observa claramente la presencia de cuatro señales de valor positivo correspondientes a los CH y 4 de valor negativo correspondientes a los cuatro CH_2 .

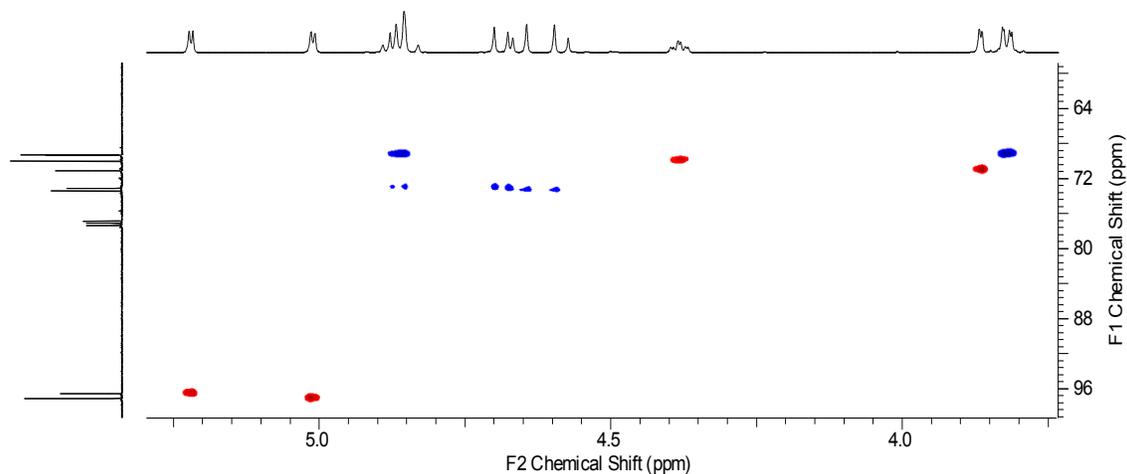


Figura 97. Vista de una sección del espectro de correlación gHSQC.

La señal correspondiente a los corrimientos 3,82 ppm y 69,3 ppm se asigna al grupo CH₂ en posición 6. Esta señal presenta dos constantes de acoplamiento de 6,29 Hz y 1,72 Hz. La constante de 1,72 Hz es acorde al valor típico para los acoplamientos escalares geminales de esta clase de sistemas. La constante de acoplamiento de 6,29 Hz corresponde al acoplamiento escalar con el protón del carbono 5.

La señal del protón del carbono 5 presenta a su vez dos constantes de acoplamiento, la anteriormente descrita y otra constante de valor 2,06 Hz correspondiente a su acoplamiento con el protón del carbono 4 (señal de 3,87 ppm y en la que se puede ver el mismo valor de J).

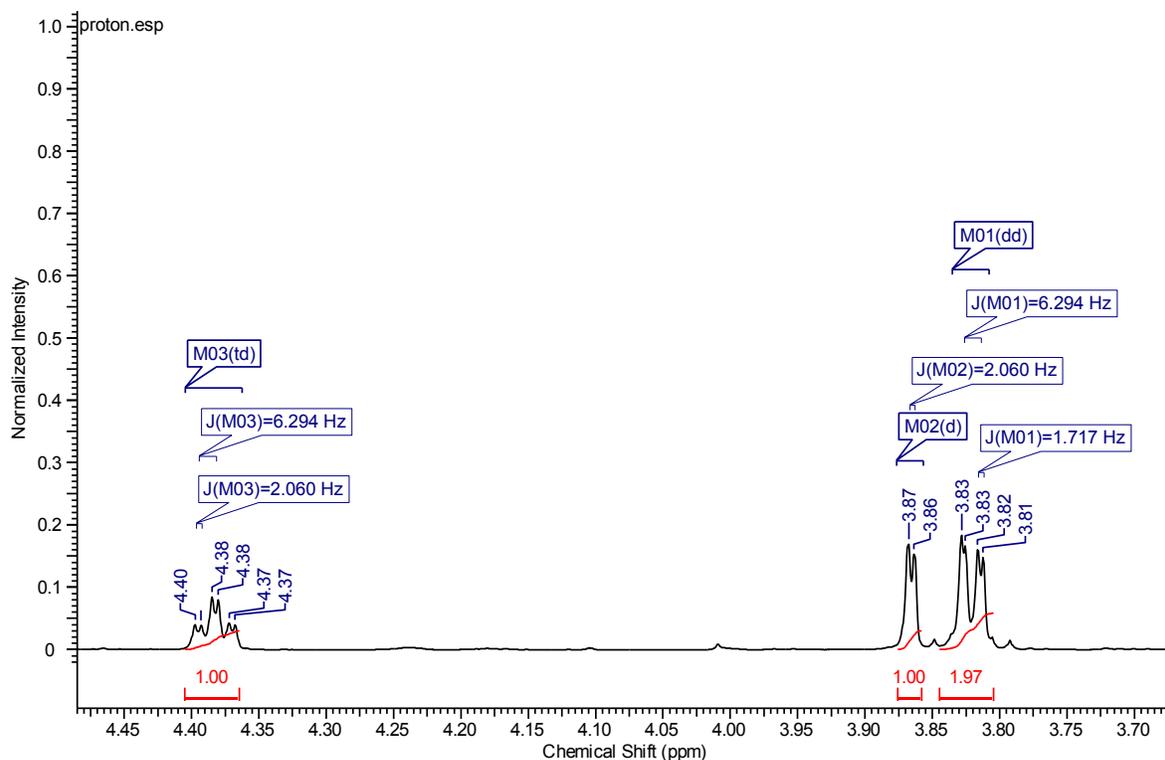


Figura 98. Señales de los protones 6-C, 4-C y 5-C respectivamente (de der. a izq.).

Las señales negativas restantes que se encuentran entre 4,5 ppm y 4,9 ppm corresponden a los 3 metilenos de los grupos *O*-bencilo. Una de ellas presenta la forma típica de estas señales como sistema AB con una constante de acoplamiento de 11,90 Hz.

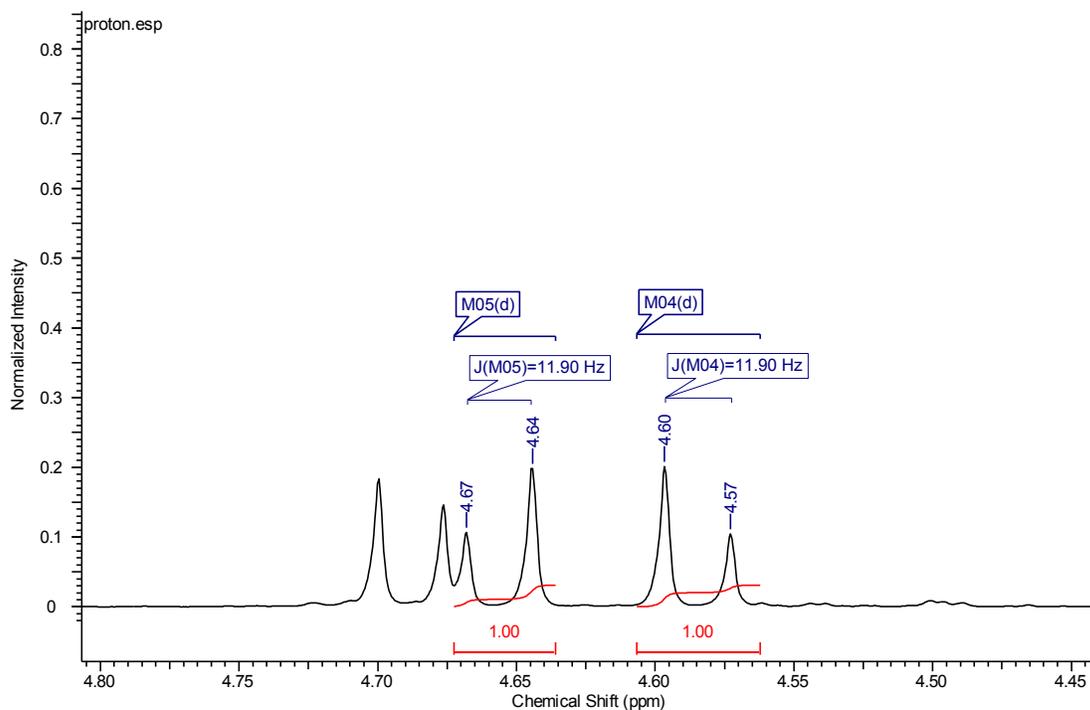


Figura 99. Sistema AB de un grupo CH₂ de los grupos O-bencilo.

Las señales de los CH de 5,01 y 5,22 ppm corresponden al carbono anomérico y al carbono 2 (Figura 100). Éstos presentan constantes de acoplamiento entre ellos de 3,20 Hz. De acuerdo a los valores de referencia y calculados teóricamente, se asigna el pico de 5,01 ppm al protón del carbono 2 y el pico de 5,22 al del carbono anomérico.

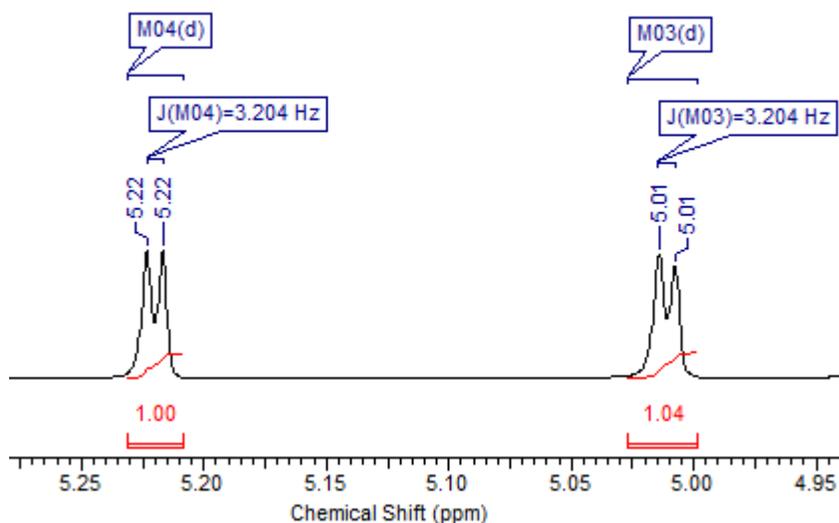


Figura 100. Picos correspondientes al 1-C y al 2-C con sus constantes de acoplamiento.

Además, en el espectro de ^{13}C se encuentra el pico característico del carbono vinílico en posición 3 (Figura 101), el cual se encuentra en 156,4 ppm, y que no se presenta en el espectro de correlación ^1H - ^{13}C debido a que no posee ningún hidrógeno unido a él.

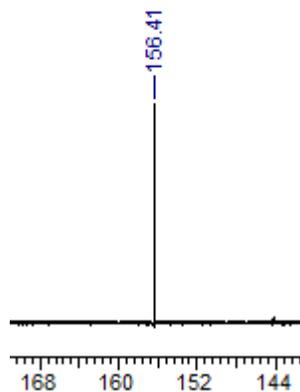


Figura 101. Pico característico del carbono vinílico disustituido.

3.6.1.2 Análisis configuracional y conformacional

La estructura de los derivados 2,3 insaturados sintetizados presenta dos características propias que se pueden determinar mediante espectroscopía de RMN. La primera es la configuración del centro anomérico y la segunda es la conformación predilecta en que se presentan en solución.

El carbono anomérico presenta la configuración determinada por el reactivo de partida. Las reacciones de cohalogenación son selectivas, de acuerdo a su mecanismo, dando como producto principal el anómero α , producto *trans* diaxial. Esta configuración se mantiene luego de la reacción de eliminación. De acuerdo a los datos previamente publicados, los valores del $^3J_{1,2}$ son de aproximadamente 1Hz para el anómero β y 3 Hz para el α (Figura 102).

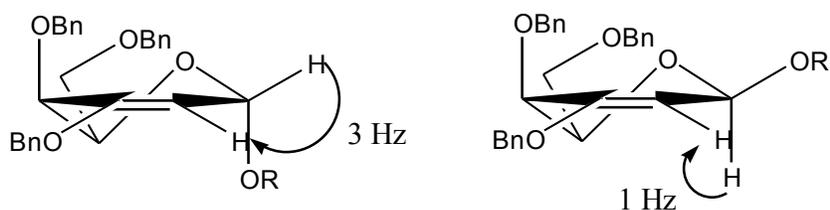


Figura 102. Configuración α y β para los compuestos 2,3 insaturados.

De acuerdo a lo descrito en la sección experimental todos los valores de las constantes de acoplamiento 1,2 se encuentran entre los 3,0 y 3,7 Hz. Se puede así confirmar la hipótesis de inalterabilidad de la configuración anomérica durante la reacción.

La conformación adoptada en solución puede determinarse estudiando los acoplamientos 4,5 de estas moléculas. De acuerdo a referencias bibliográficas es conocido estos compuestos 2,3 insaturados pueden adoptar las conformaciones que se muestran a continuación.¹⁹⁴

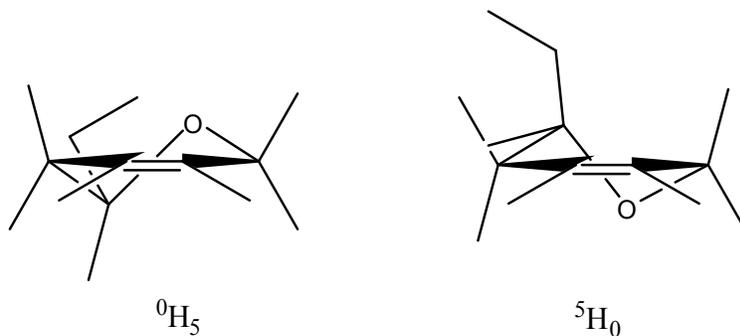


Figura 103. Confórmeros posibles.

En el caso de los derivados de la glucosa se observa claramente que las posiciones adoptadas por los protones 4 y 5 generan constantes de acoplamiento bien diferentes, según la conformación que la molécula haya adoptado. (Figura 104)

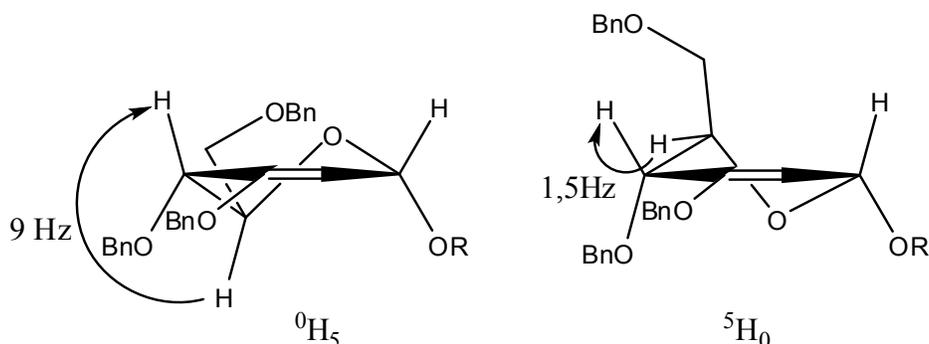


Figura 104. Constantes de acoplamiento de los protones 4 y 5 para las distintas conformaciones de los derivados de la glucosa.

Los valores de J encontrados en las sustancias sintetizadas son en todos los casos de entre 9 y 9,5 Hz. De esta manera se puede concluir que la conformación mayoritariamente adoptada es la 0H_5 y la configuración, α .

En el caso de los derivados de la galactosa (Figura 105) las interacciones de acoplamiento escalar entre los protones unidos a los carbonos 4 y 5 son para ambas conformaciones similares. De esta manera no se puede afirmar fehacientemente que la conformación mayoritaria sea la 0H_5 en este caso.

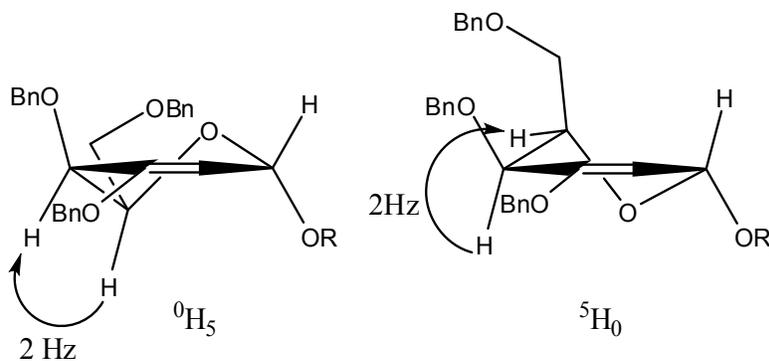


Figura 105. Constantes de acoplamiento de los protones 4 y 5 para las distintas conformaciones de los derivados de la galactosa.

Conformación predilecta para los anómeros β

Un análisis más detallado de los espectros correspondientes a los compuestos obtenidos luego de la reacción de eliminación muestra la presencia minoritaria de un isómero determinado por el espectro gHSQC. En la Figura 106 se observan tres señales positivas correspondiente a los CH de las posiciones 1 y 2, el carbono anomérico claramente presenta dos configuraciones distintas.

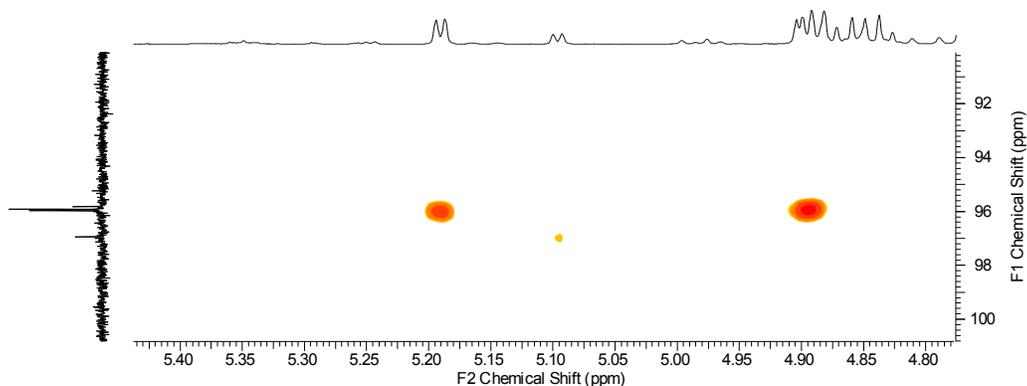


Figura 106. Sección del espectro gHSQC donde se observan los dos anómeros.

Esta observación es coincidente con lo discutido en la sección correspondiente a la reacción de cohalogenación de glicales. Para ciertos sustratos existe una proporción de adición 1,2-*trans* diecuatorial, obteniendo así la configuración beta del carbono anomérico.

En la Figura 107 se observan las dos señales correspondientes a los anómeros alfa y beta. En todos los casos estudiados el valor de constante de acoplamiento es idéntico.

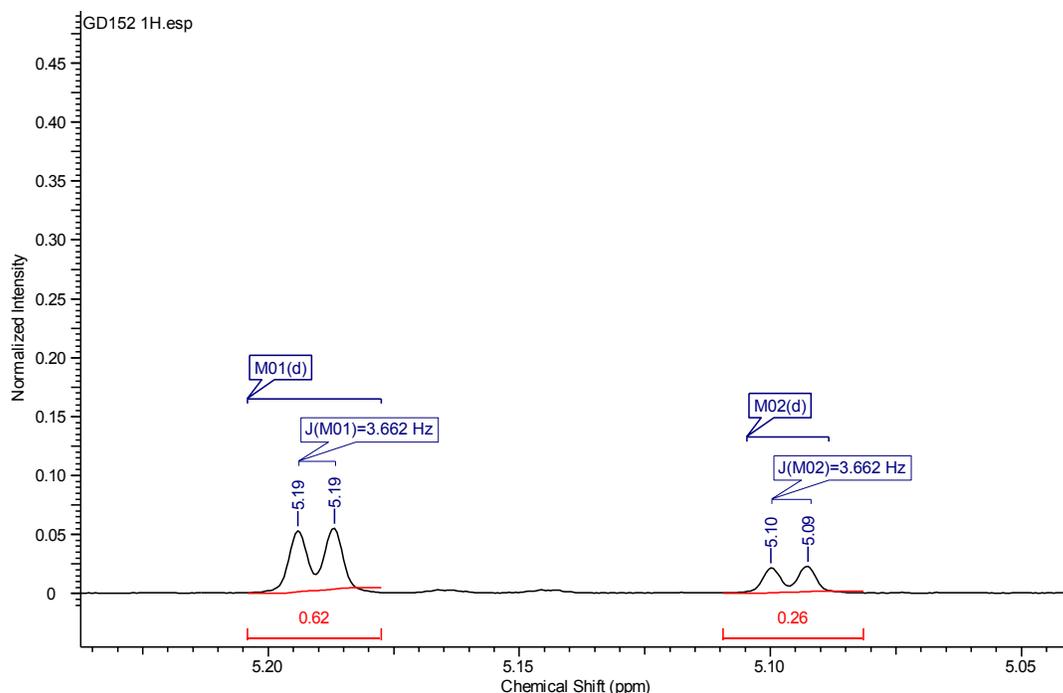


Figura 107. Constantes de acoplamiento idénticas para los 2 anómeros con el H de la posición 2.

En principio, esta peculiar observación puede ser explicada si se tiene en cuenta que la presencia del doble enlace en el ciclo influye en las posiciones relativas, y ya no existen las posiciones axiales y ecuatoriales típicas de un ciclohexano, sino que se trata de las llamadas posiciones pseudoaxiales y pseudoecuatoriales. En el caso en que ambos protones del C1 de los anómeros α y β formaran el mismo ángulo dihedral con el hidrógeno de la posición 2, las constantes podrían ser iguales. (Figura 108)

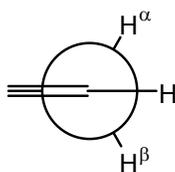


Figura 108. Esquema de los ángulos dihedros equivalentes.

Por otro lado, si la conformación mayoritaria adoptada por los isómeros alfa y beta es distinta, las constantes de acoplamiento 1,2 podrían ser idénticas debido a las posiciones intercambiadas en ambas conformaciones. Esto se esquematiza en la Figura 109.

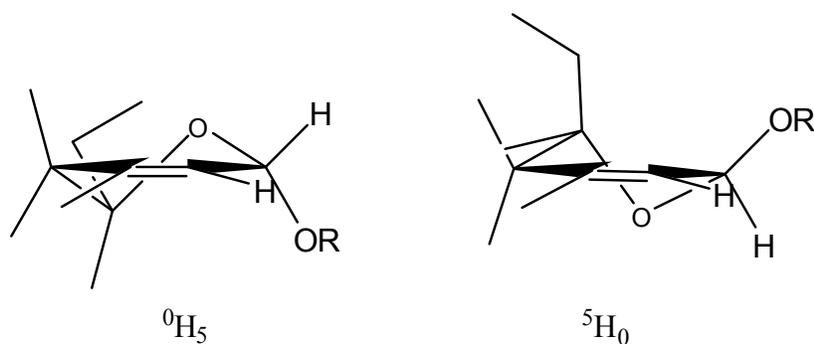


Figura 109. Confórmeros preferidos para los isómeros α (izq.) y β (der.).

Existen referencias sobre esta posibilidad en donde se privilegian factores electrónicos sobre estéricos haciendo que los anómeros beta de derivados de hidratos de carbono 2,3 insaturados adoptan preferentemente la conformación 5H_0 .¹⁹⁵

La posición anomérica en esta clase de compuestos es una posición alílica. Se puede especular que existe una resonancia entre los electrones π del doble enlace 2,3 y el orbital antienlazante C1-OR. Este efecto sería superador a los efectos estéricos que favorecen la tendencia a adoptar la conformación 0H_5 (en la que el OR se encuentra en una posición pseudoecuatorial). Esta estabilización resonante es sólo posible cuando el sustituyente -OR se ubica pseudoaxialmente. (Figura 110)

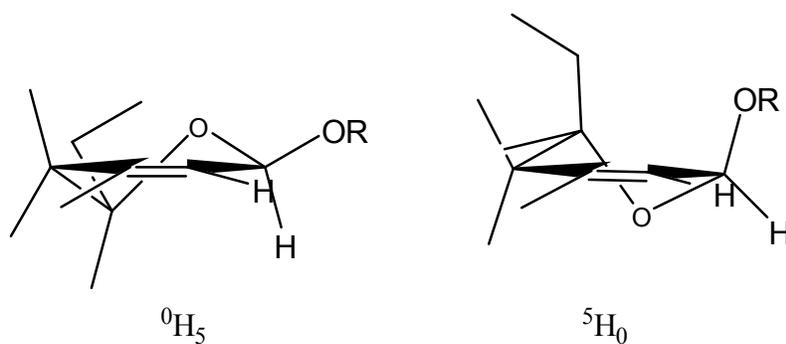


Figura 110. Confórmeros para el anómero β .

Este fenómeno se ha descrito anteriormente y ha servido para explicar fenómenos similares en el caso de posiciones alílicas para diversos sistemas cíclicos.¹⁹⁶

¹⁹⁵ Doboszewski, B.; Blaton, N.; Herdewijn, P. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7909.

¹⁹⁶ a) Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects of Oxygen*; Springer-Verlag: New York, **1983**. b) Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5019.

3.7 Reacción de Wittig utilizando PhosIL

La síntesis de C-glicósidos a partir de la reducción de *exo*-glicales se estudió previamente en nuestro grupo de trabajo. Los *exo*-glicales se pueden obtener mediante la reacción de Wittig de una sal de fosfonio derivada de la 2-deoxigalactosa y una serie de aldehídos tanto alifáticos como aromáticos.

La relevancia de esta reacción nos llevó a investigar la posibilidad de llevarla a cabo en líquidos iónicos. Las condiciones de reacción no son *suaves*, ya que la misma se lleva a cabo a $-90\text{ }^{\circ}\text{C}$ y con una base fuerte, que puede ser t-BuOK o n-BuLi.

Los líquidos iónicos de imidazolio han sido ampliamente estudiados y utilizados, principalmente en reacciones catalizadas por ácidos. Son pocos los ejemplos en donde la catálisis básica se lleva a cabo en estos líquidos iónicos.¹⁹⁷

Los iones de imidazolio reaccionan con las bases para dar los carbeno N-heterocíclicos como se muestra en la siguiente figura.

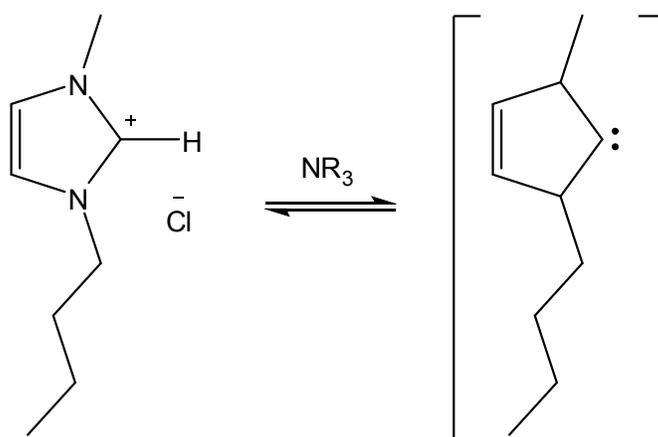


Figura 111. Formación del carbeno por acción de una base.

Los líquidos iónicos derivados de sales de fosfonio, denominados comúnmente PhosILs presentan propiedades atractivas ya que pueden ser solventes en reacciones que involucran bases fuertes, por ejemplo reacciones de Grignard o Wittig.¹⁵⁴

Se estudió la posibilidad de realizar la reacción de Wittig para obtener *exo*-glicales a partir de sales de fosfonio anoméricas derivadas de la 2-deoxigalactosa.

¹⁹⁷ a) Freemantle, M. *Chem. Eng. News* **2005**, 83(33), 31. b) Aggarwal, V. K.; Emme, I.; Mereu, A. *Chem. Commun.* **2002**, 1612. c) Dupont, J.; Spencer, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 5296.

La sal de fosfonio es soluble a temperatura ambiente en la mayoría de los líquidos iónicos de fosfonio, sin embargo al bajar la temperatura una dispersión muy densa se forma. A pesar de esta dificultad se intentó proceder con la reacción. El agregado de n-BuLi o t-BuOK a la dispersión enfriada no produce la coloración típica de los iluros de fósforo que deben formarse y la agitar la mezcla es prácticamente imposible. El posterior aislamiento y análisis de la mezcla de reacción dio como resultados la observación de una mezcla compleja de productos.

Una de las prácticas propias del uso de los líquidos iónicos como solventes de reacción cuando estos fallan, por cuestiones de solubilidad o estabilidad de los reactivos o intermediarios en el medio, es la utilización de un co-solvente. En nuestro caso se probó el THF anhidro como co-solvente. Los resultados fueron negativos haciendo imposible el desarrollo de una alternativa al método de síntesis tradicional de esta reacción.

Cabe aclarar que existen trabajos que reportan reacciones con bases fuertes en esta clase de ILs. Los productos no son aislados sino que los rendimientos son reportados en base a cromatografía gas-líquido con detector de MS.¹⁹⁸

¹⁹⁸ Ramnial, T.; Taylor, S. a.; Bender, M. L.; Gorodetsky, B.; Lee, P. T. K.; Dickie, D. a.; McCollum, B. M.; Pye, C. C.; Walsby, C. J.; Clyburne, J. a C. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 801.

3.8 Reducción del doble enlace *endo-* y *exo-* cíclico

Las reacciones de reducción son muy comunes en la síntesis orgánica. Dentro de las metodologías de síntesis más ampliamente utilizadas se encuentran las reducciones empleando H_2 y la presencia de un catalizador metálico generalmente soportado sobre un material inerte.

La reacción de reducción catalítica utilizando H_2 y un catalizador metálico es el método establecido para la hidrogenación de dobles enlaces en la química de hidratos de carbono. Estos dobles enlaces generalmente se encuentran presentes formando parte de los denominados *glicales*. Los mismos pueden ser *endo* u *exo* cíclicos. De esta manera se pueden obtener una gran variedad de hidratos de carbono a partir de glicales, resultando ser éstos muy importantes como intermediarios de síntesis, por ejemplo en la preparación de C-glicósidos o 2,3-deoxi azúcares.

Si bien estas reacciones han demostrado ser versátiles y eficientes presentan varios inconvenientes. En primer lugar podemos mencionar la utilización de H_2 en algunos casos a elevadas presiones de trabajo. Además estas reacciones utilizan catálisis heterogénea empleando costosos catalizadores que contienen metales activos como Pd, Rh y Pt.

Una de las alternativas presentadas hace unas décadas a las reacciones clásicas de hidrogenación catalítica es la reacción de transferencia de hidrógeno utilizando formiato de amonio.

La utilización del formiato de amonio en síntesis orgánica es conocida y ha sido utilizada en varias oportunidades. Este compuesto se preparó por primera vez en 1941, siendo utilizado luego en la síntesis de aminas a partir del correspondiente compuesto carbonílico. (Figura 112)

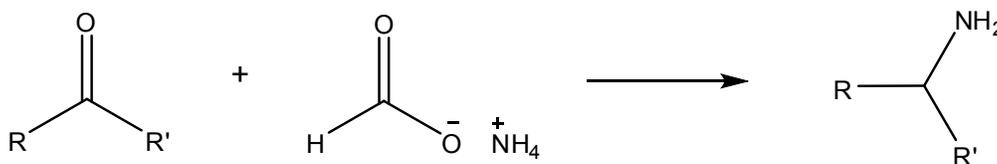


Figura 112. Primera reacción en que fuera utilizado el formiato de amonio.

Esta reacción fue denominada con el nombre de quien la investigó, *Reacción de Leucart*. A partir de estos primeros resultados se realizaron estudios del mecanismo de la reacción determinando que el formiato de amonio funciona como un donador de hidrógeno en la reducción del carbono carbonílico.

Numerosos grupos funcionales pueden reducirse utilizando el formiato de amonio en presencia de diversos catalizadores metálicos como el Pd, Pt y Ni. Esta reacción, en numerosas ocasiones, ha resultado ser selectiva para ciertos grupos funcionales. De esta manera se constituye en un método de reducción que cumple con amplias expectativas al poseer las propiedades de ser seguro, selectivo y llevarse a cabo en condiciones *suaves* de reacción.

Tomando como premisa lo descrito anteriormente se planeó ensayar reacciones en donde esta clase de líquidos iónicos actúe como solvente y reactivo.

En particular se estudió la posibilidad de utilizar el líquido iónico [HEA][HCOO] como solvente capaz de disolver los sustratos y como fuente de hidrógeno.

3.8.1 Reducción de *endo*-glicales.

En primer lugar se decidió utilizar como sustratos en las reacciones de reducción mediante transferencia de hidrógeno, a los *endo*-glicales más simples. Tanto los derivados de la glucosa como de la galactosa, protegidos con grupos acetilo o bencilo, sirvieron de sustrato en la reacción estudiada.

El líquido iónico es un excelente solvente de reacción permitiendo la fácil disolución de los azúcares de manera sencilla.

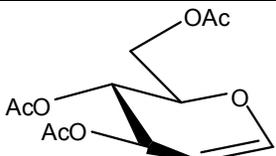
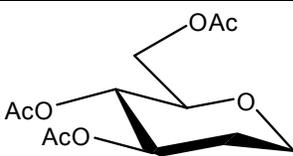
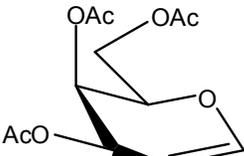
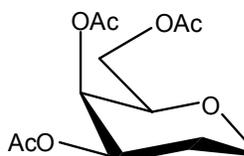
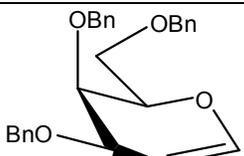
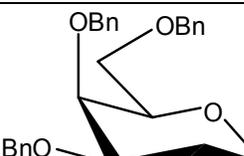
El anión formiato que compone el líquido iónico actúa como reactivo en esta reacción generando una transferencia de hidrógeno capaz de reducir el doble enlace *endo* cíclico de los reactivos empleados.

Como catalizador se utilizó Pd/C (5%). Un estudio preliminar permitió cuantificar la cantidad mínima de catalizador a emplear para llevar a cabo las reacciones. (ver sección experimental) La cantidad utilizada es en todos los casos mucho menor a los ejemplos similares que se reportaron en la literatura.¹⁹⁹

A continuación se presentan los resultados obtenidos.

¹⁹⁹ Suzuki, H.; Yoshioka, S.; Igesaka, A.; Nishioka, H.; Takeuchi, Y. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6399.

Tabla 29. Resultados obtenidos para la hidrogenación de *endo*-glicales.

Reactivo	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
	3		80
	6		65
	3		75

Se puede observar en la Tabla 25 que los resultados obtenidos fueron buenos respecto a los rendimientos, tiempos y condiciones de reacción, presentando como clara ventaja frente a las reducciones clásicas que utilizan H₂, la ausencia de este gas altamente inflamable y a presión atmosférica.

Es importante mencionar que al encontrarse disperso en el líquido iónico el catalizador Pd/C 5% pierde su capacidad pirofórica presentando así otra ventaja sobre los métodos tradicionales.

Sin embargo se debe aclarar que el aislamiento de la reacción resulta algo más complicado que el simple filtrado del Pd/C que se lleva a cabo en las reacciones clásicas. En nuestro caso, para obtener una buena recuperación de los productos, primero debe disolverse la mezcla en acetato de etilo, para así poder filtrar el catalizador a través de celite. Luego, la fase orgánica se lava 2 a 3 veces con la mitad del volumen de agua para extraer el líquido iónico.

3.8.1.1 Selectividad

La reducción quimioselectiva ha sido uno de los aspectos más importantes en el campo de la química sintética. Al efecto, las hidrogenaciones catalíticas usualmente consisten en usar un catalizador envenenado con compuestos de azufre o nitrógeno. Excepto algunos casos, como el catalizador de Lindlar y la reducción de Rosenmund, generalmente estos métodos suelen no ser generales. Aunque el Pd/C es conocido

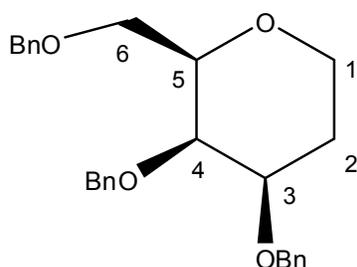
como el catalizador para reacciones de hidrogenación más universal, presenta una pobre selectividad debido a su eficiente actividad catalítica. La adición de amoníaco, piridina, o acetato de amonio al sistema de hidrogenación con Pd/C inhibe la hidrogenólisis de bencil éteres alifáticos con suave hidrogenación de otros grupos funcionales presentes como olefinas, grupos benzoílo y azido.²⁰⁰

En la química de hidratos de carbono se vuelve fundamental el uso de metodologías selectivas para la reducción de dobles enlaces.

3.8.1.2 Análisis estructural por RMN

Los productos obtenidos fueron analizados utilizando espectroscopía de ^1H , ^{13}C , gHSQC y gCOSY-RMN.

La estructura del compuesto, cuyos espectros se discutirán, y la numeración a la que se hará referencia se muestran en la siguiente figura:



En primer lugar, se detectan en el espectro completo de protones (Figura 113), los grupos aromáticos, una zona alifática y la zona del resto del azúcar.

²⁰⁰ Sajiki, H.; Kuno, H.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7127.

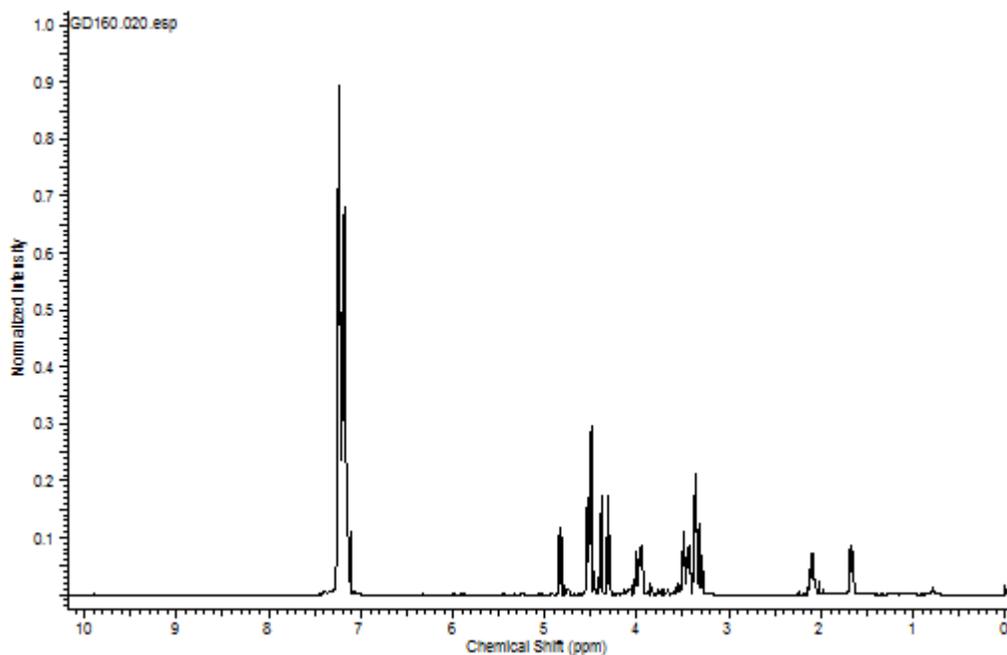


Figura 113 Espectro completo de protones.

Además si se observa con detalle, no están presentes las señales del doble enlace que se encontrarían entre 5 y 6,5 ppm.

Las primeras 2 señales a 1,66 y 2,10 ppm son las correspondientes a los 2 hidrógenos del carbono 2 y que acoplan entre sí.

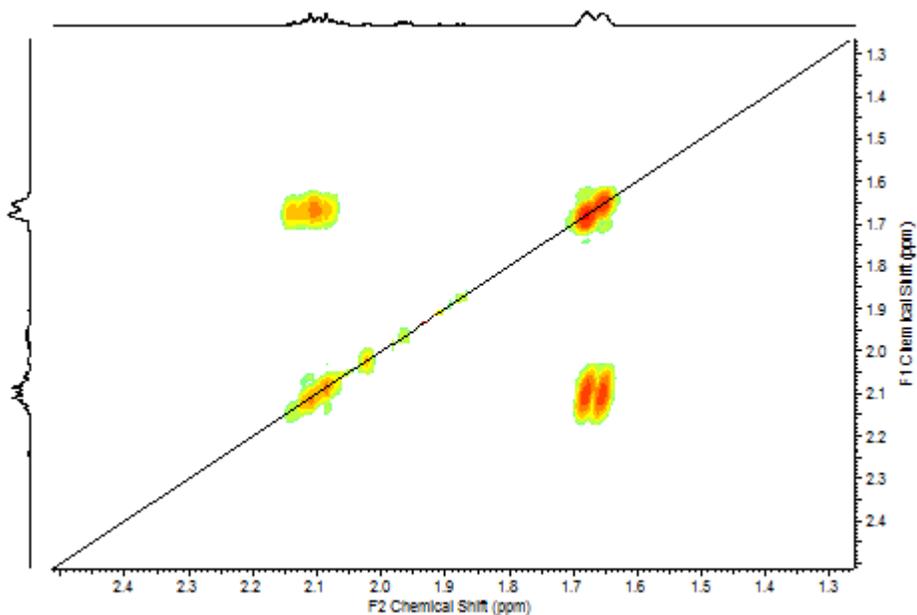


Figura 114. Acoplamiento geminal en el carbono 2 observado en el espectro de correlación gCOSY.

En la zona del espectro de correlación gHSQC que se muestra a continuación se pueden ver cinco señales negativas y tres señales positivas. (Figura 115)

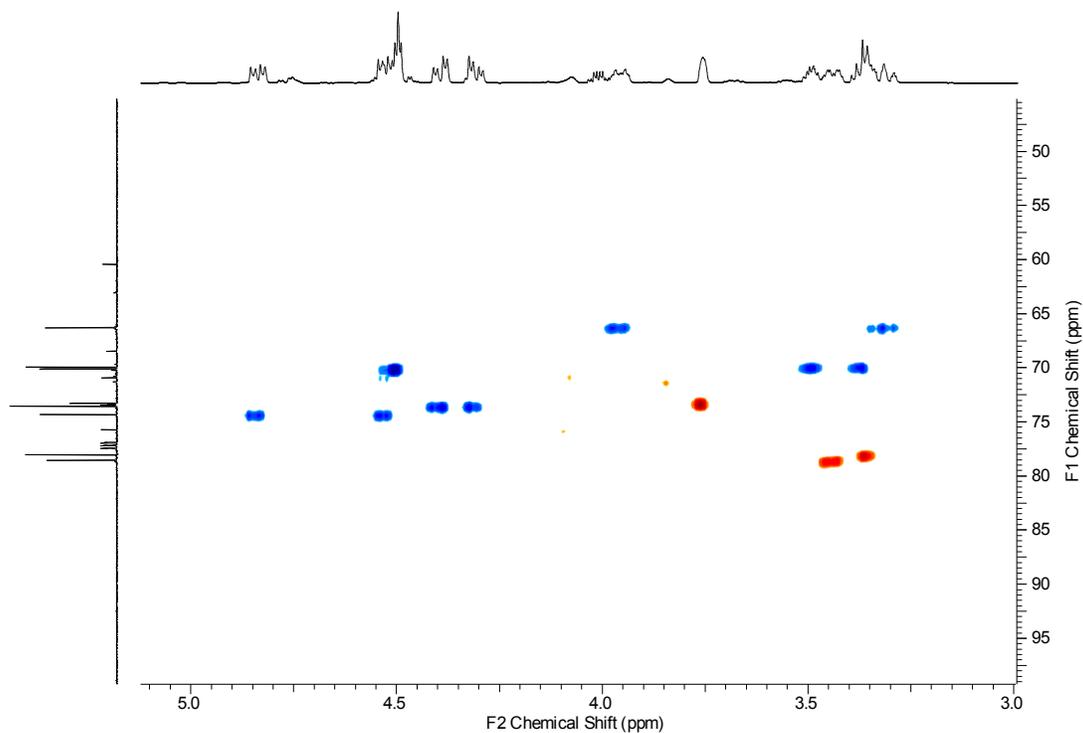


Figura 115. Sección del espectro de correlación gHSQC.

Las señales negativas corresponden a los tres metilenos de los bencilos, al metileno de la posición 6 y al de la posición 1. Y las señales positivas corresponden a los CH de las posiciones 3, 4 y 5.

Esto se corrobora con las integraciones del espectro de protones que se muestra en la Figura 116.

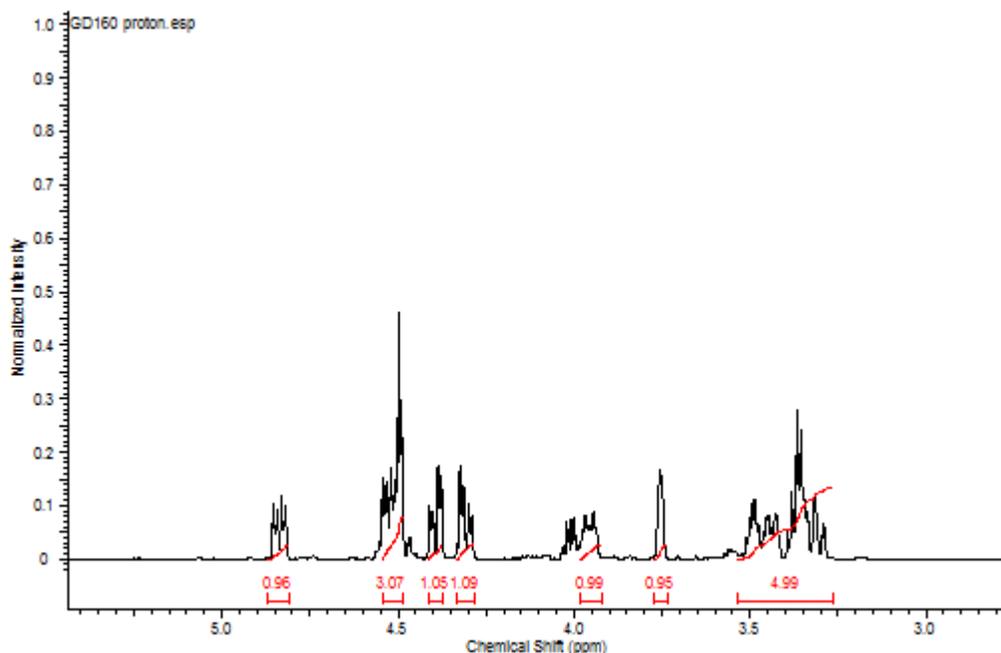


Figura 116. Sección del espectro de protones.

3.8.2 Reducción de productos de Ferrier

La reacción de reordenamiento de Ferrier permite obtener derivados de hidratos de carbono con una insaturación en las posiciones 2,3. Estos productos son compuestos muy valiosos per se, debido a que se encuentran presentes como subestructuras de numerosos productos naturales.²⁰¹

Además de la relevancia mencionada en el párrafo anterior, el doble enlace *endo* cíclico puede convertirse mediante una variedad de reacciones. Esto convierte a los productos del reordenamiento de Ferrier en excelentes sintones para la construcción de derivados de azúcares más complejos. Se pueden llevar a cabo reacciones de dihidroxilación, epoxidación, amino hidroxilación e hidrogenación.²⁰²

La reducción del doble enlace *endo* cíclico permite obtener una gran variedad de 2,3 dideoxiglicósidos con facilidad. De acuerdo a la revisión bibliográfica realizada se utilizan principalmente dos métodos para llevar a cabo esta reacción:

- Hidrogenación catalítica empleando catalizadores de Pd o Pt.

²⁰¹ a) Patterson, L.; Keown, L. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5727. b) Horita, K.; Sakurai, Y.; Nagasawa, M.; Hachiya, S.; Tonemistu, O. *Synlett.* **1994**, 43. c) Tolstikov, A. G.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Rev.* **1993**, *62*, 579.

²⁰² Kim, H.; Men, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1336.

- Reducciones de transferencia de hidrógeno empleando diimidias.

Como ya se mencionó anteriormente el reemplazo de las reacciones de hidrogenación catalítica *clásicas* por otros métodos más suaves y que involucren reactivos menos difíciles de manipular es de interés.

Las reducciones empleando diimidias presentan también ciertas dificultades. La especie diimida $\text{HN}=\text{NH}$ es muy reactiva y es la responsable de hidrogenar múltiples enlaces. Además, la diimida existe como un intermediario y no puede ser aislado en condiciones normales. Debido a su inestabilidad la diimida se genera *in situ* a través de la oxidación de hidracina o por la descomposición de ciertas hidracidas. Algunos de estos compuestos presentan toxicidad elevada, lo cual hace al método no del todo conveniente.

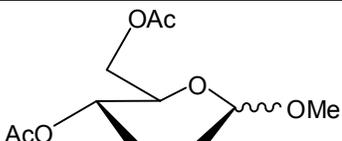
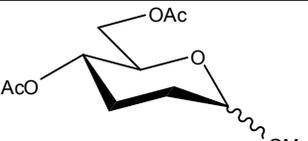
Al haber obtenido buenos resultados en la hidrogenación de compuestos 1,2-insaturados, se intentó extender esta utilidad del $[\text{HEA}][\text{HCOO}]$ como promotor y solvente de reacción a productos de Ferrier.

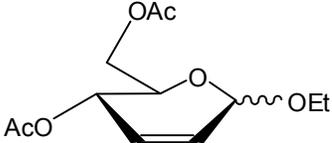
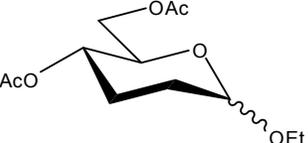
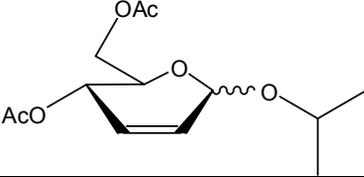
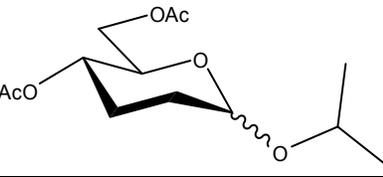
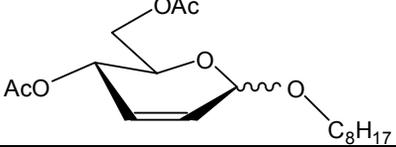
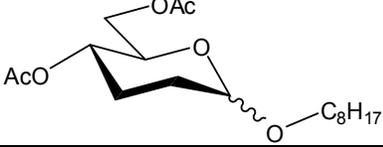
En primer lugar se llevó a cabo la síntesis de los sustratos empleando técnicas conocidas como fue descrito en la sección experimental. Estos sustratos se sometieron a la reacción de transferencia de hidrógeno generada por el anión formiato perteneciente al líquido iónico $[\text{HEA}][\text{HCOO}]$.

Se estudiaron las condiciones de reacción óptimas en cuanto a cantidad de catalizador y solvente necesarios. Se estudió el avance de reacción mediante cromatografía en capa delgada, dando por finalizada la reacción al observar la desaparición del reactivo.

En la Tabla 30 se muestran los principales resultados obtenidos:

Tabla 30. Resultados obtenidos en la hidrogenación de productos de Ferrier.

Reactivo	Tiempo (h)	Producto	Rendimiento (%)
	3		80

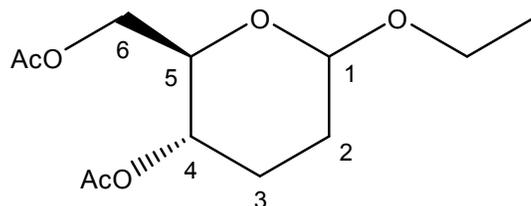
	3		72
	4		76
	4		84

Como puede observarse se obtuvieron excelentes resultados en cuanto a los rendimientos de reacción y los tiempos de conversión. Los productos de hidrogenación de derivados de azúcares 2,3 insaturados suelen obtenerse luego de 24 horas de hidrogenación catalítica con otros métodos.

3.8.2.1 Análisis de los productos obtenidos por RMN

Se determinó la estructura de los compuestos obtenidos mediante espectroscopía de ^1H , ^{13}C , gHSQC y gCOSY-RMN.

Se esquematiza el compuesto cuyo análisis se detallará a continuación:



En primer instancia, se puede observar en el espectro de protones la ausencia de las señales características del doble enlace de los productos de Ferrier, y que suelen estar entre 5 y 6 ppm. (Figura 117)

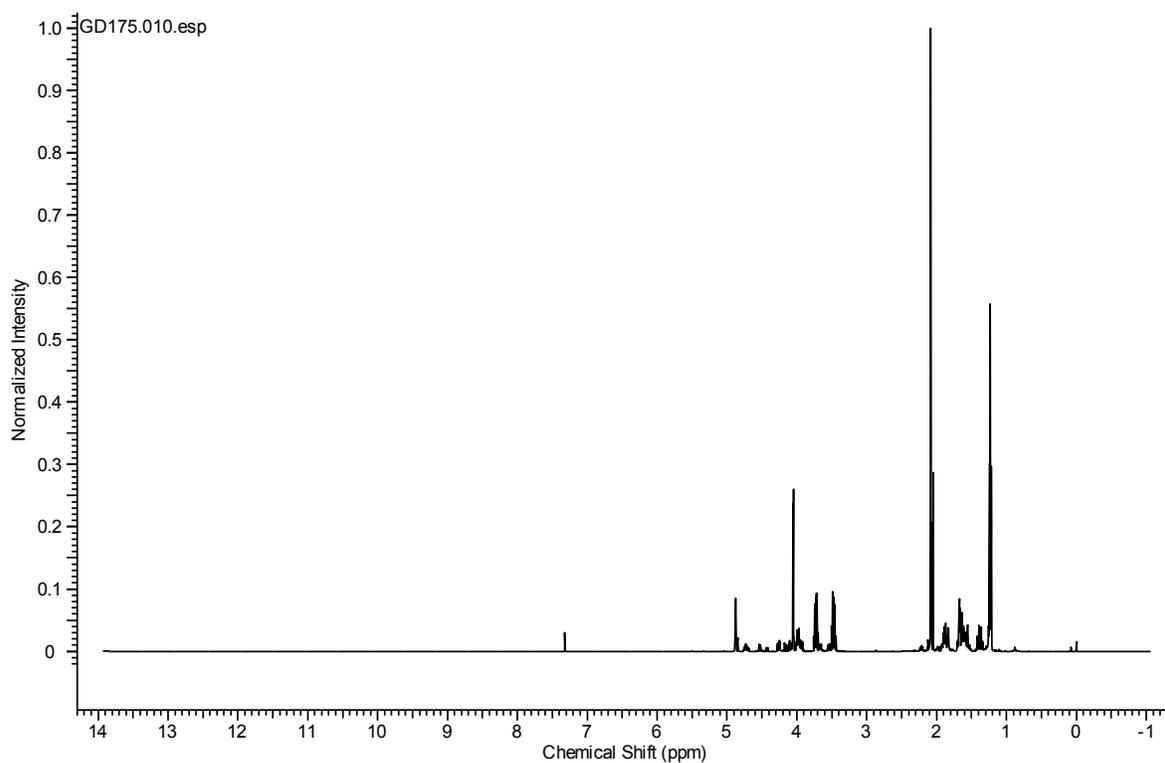


Figura 117. Espectro completo de protones del producto reducido.

En la Figura 118 se muestra el espectro completo de ^{13}C -RMN. En éste puede apreciarse también la ausencia de los picos característicos de los carbonos 2 y 3 del doble enlace, que suelen estar entre 120 y 130 ppm.

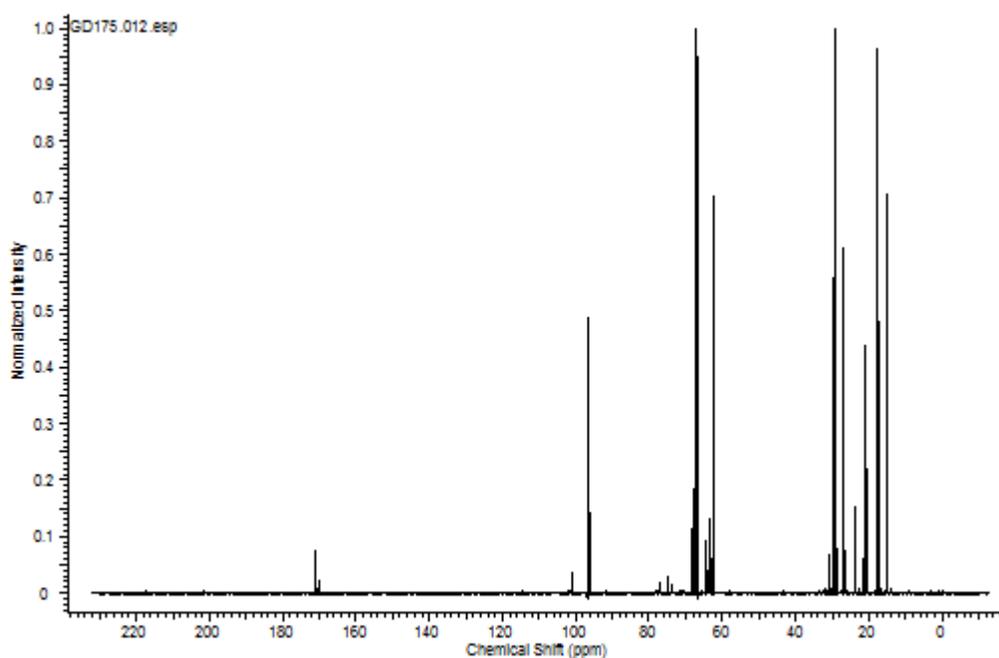


Figura 118. Espectro completo de ^{13}C .

Con esto queda evidenciada la ausencia del doble enlace en el producto de la reacción.

A continuación, en la sección del espectro ^1H -RMN que se muestra en la Figura 119, se pueden ver los picos correspondientes al CH_3 del alcohol (1,23 ppm) y a los 6 hidrógenos de los 2 grupos acetilo (2,05-2,09 ppm).

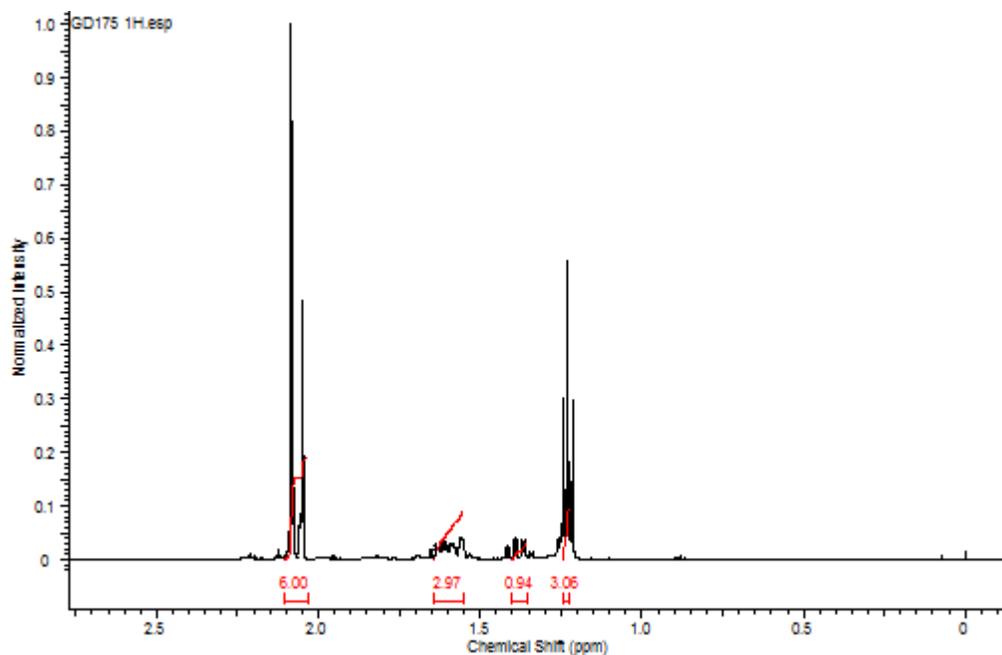


Figura 119. Sección del espectro de protones.

Además pueden verse otras dos señales que integran para 1 y 3 protones. Ellas corresponden a dos metilenos, y que son los de las posiciones 2 y 3. Esto se corrobora con el espectro de correlación ^1H - ^{13}C que se muestra en la Figura 120.

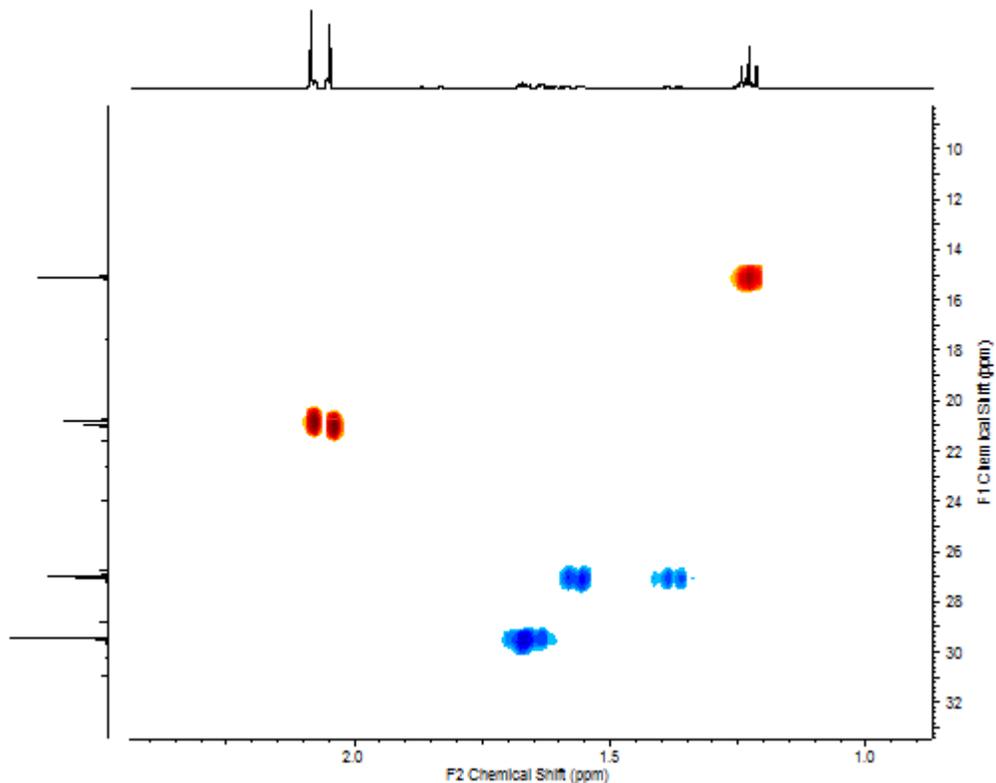


Figura 120. Sección del espectro de correlación ^1H - ^{13}C gHSQC.

En la Figura 121 se muestra otra sección del espectro gHSQC que contiene las señales restantes. Se pueden apreciar dos señales negativas y cuatro positivas. Las dos negativas son correspondientes al metileno de la posición 6, que aparece desdoblada, y al metileno del resto proveniente del alcohol. Las tres señales positivas que se ven corresponden al CH de la posición 4, al CH de la posición 5 y al CH anomérico, de derecha a izquierda.

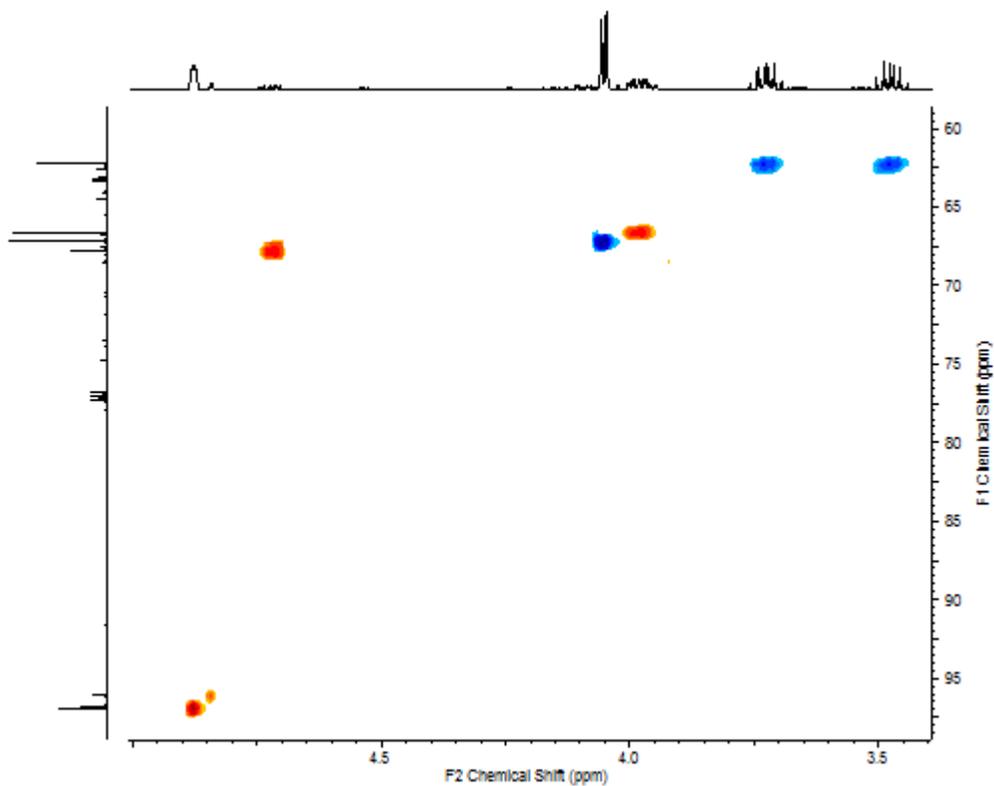


Figura 121. Otra sección del espectro de correlación gHSQC.

Esta última señal presenta otra señal más pequeña a su lado que corresponde al anómero. En la Figura 122 se muestran los valores relativos de integración.

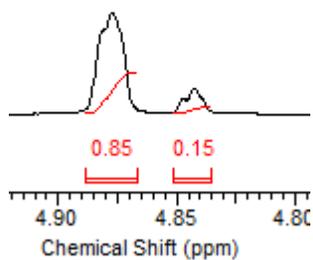
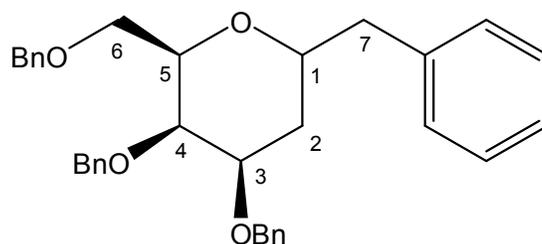


Figura 122. Señales de los anómeros del producto y sus proporciones.

3.8.3 Reducción de *exo*-glicales

Un *exo*-glicial producto de la reacción de Wittig se intentó hidrogenar usando Pd/C y formiato de hidroxietilamonio. El producto fue analizado por RMN (^1H , ^{13}C y gHSQC).

La estructura del compuesto y numeración de referencia utilizados se muestran a continuación.



En la Figura 123 se muestra el espectro completo de protones para el compuesto *exo*-cíclico hidrogenado, en el que se puede observar la ausencia de la señal del doble enlace que suele aparecer entre 5 y 7 ppm.

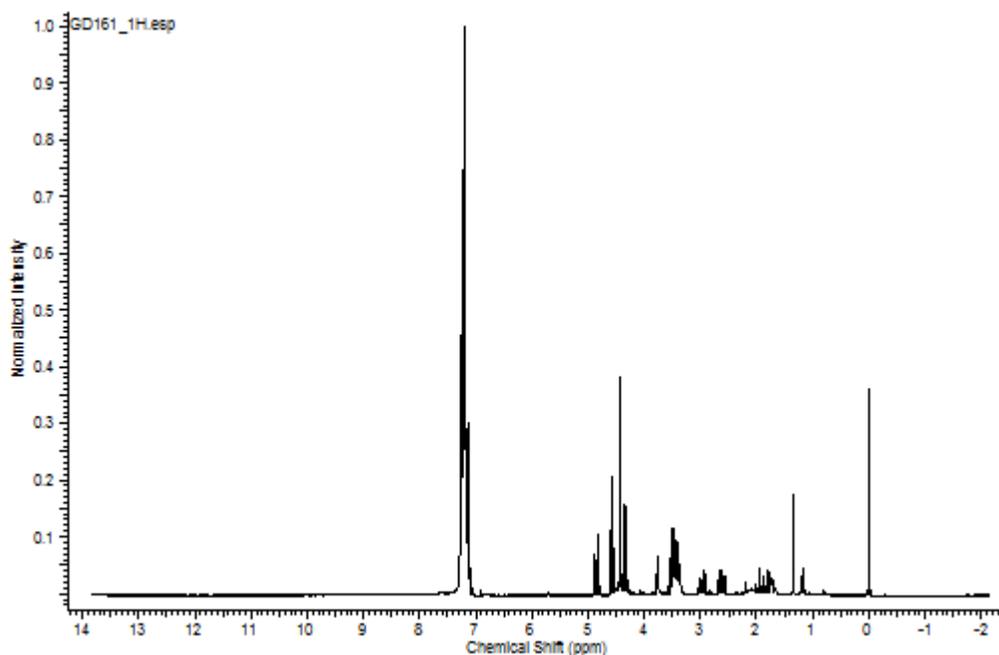
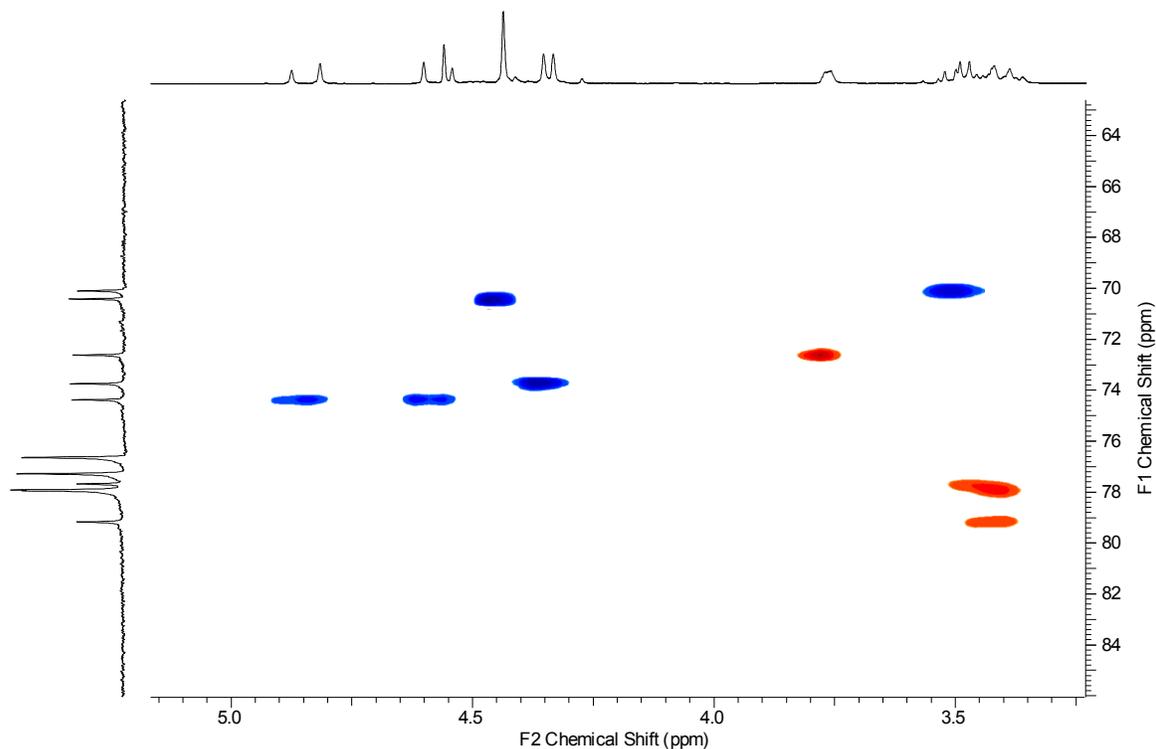


Figura 123. Espectro completo de protones del *exo*-glicial hidrogenado.

En la sección del espectro de correlación gHSQC que se muestra a continuación se observan las señales de las posiciones 1, 3, 4, 5, que se ven como 3 señales positivas porque dos de ellas se superponen, la señal negativa de la posición 6 y los 3 metilenos de los grupos protectores.



Esto se halla en concordancia con las integraciones que se muestran a continuación en la Figura 124.

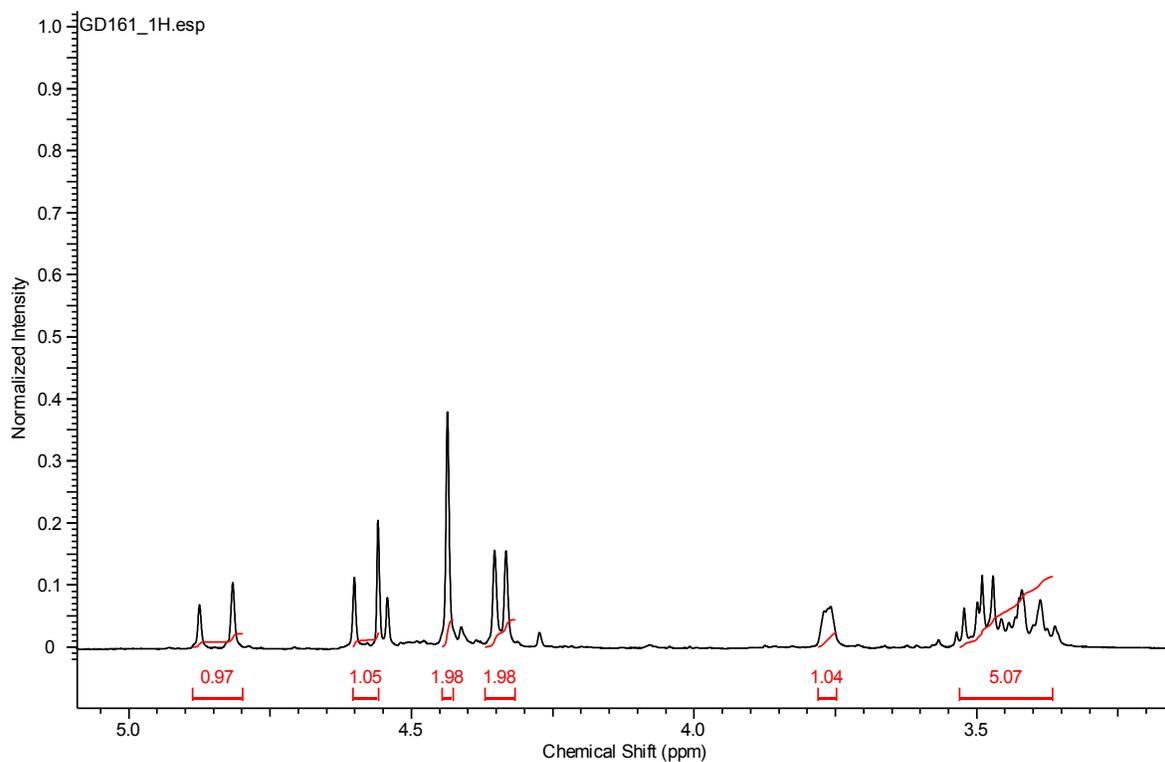


Figura 124. Sección del espectro de protones.

Además se puede observar a continuación, el sistema AB que presentan los 2 protones unidos al carbono de la posición 7, cuya constante de acoplamiento J_{gem} es de 13,48 Hz.

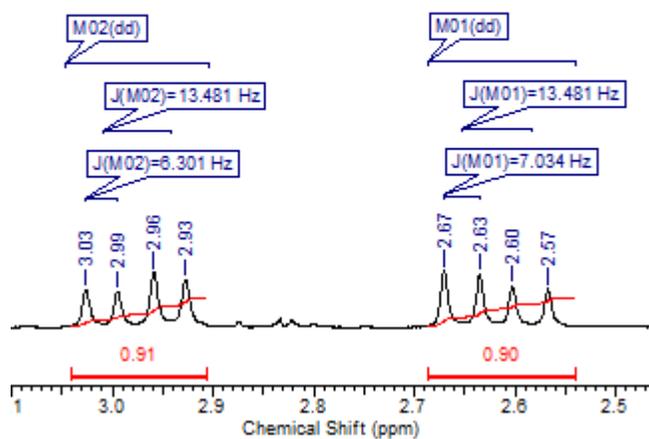


Figura 125. Sistema AB entre protones de la posición 7.

4 Resumen y conclusiones

A continuación se presentan las conclusiones del trabajo de investigación realizado. Para una mejor comprensión de las mismas se las divide en secciones de acuerdo a las establecidas para la sección precedente titulada *discusión de los resultados*.

4.1 Líquidos iónicos.

4.2 Síntesis de α -2-deoxiglicósidos.

4.3 Reacciones de cohalogenación para la obtención de 2-iodo-2-deoxiglicósidos.

4.4 Reacciones de eliminación para la preparación de glicósidos 2,3-insaturados.

4.5 Reducciones en líquidos iónicos.

4.1 Líquidos iónicos

Se sintetizaron la mayoría de los líquidos iónicos utilizados en el presente trabajo, con excepción de los derivados del catión fosfonio.

Los líquidos iónicos derivados de imidazolio y piridinio se prepararon utilizando una técnica más amigable con el medio ambiente que la que es utilizada generalmente y con excelentes rendimientos lo cual fue evidenciado por los resultados de las *eco-escalas*. Esta metodología se realiza en un solo paso, incluyendo la etapa de alquilación del nitrógeno heterocíclico y la de intercambio aniónico. Además se realizan en tiempos más cortos a los usualmente establecidos y sin solvente como medio de reacción. El aislamiento y purificación, incluyendo el secado se llevó a cabo de manera sencilla y efectiva. El análisis estructural de los mismos y sus propiedades físicas son coincidentes con los reportados en la literatura.

Los líquidos iónicos que contienen el anión formiato, empleados en las reacciones de reducción se prepararon también de manera sencilla. Su aislamiento y purificación permitió obtener el producto esperado con rendimientos excelentes.

4.2 Síntesis de α -2-deoxiglicósidos

Se desarrolló una novedosa metodología que implica la inmovilización del catalizador ácido en el medio de la reacción. Esto permite obtener un sistema solvente/catalizador efectivo para la obtención de α -2-deoxiglicósidos y que puede ser reutilizado prácticamente sin perder efectividad.

Se encontró como dupla óptima para llevar a cabo esta reacción al ácido para-toluensulfónico inmovilizado en el líquido iónico [BmIm][BF₄]. Un análisis exhaustivo permite determinar la ausencia del ácido para-toluensulfónico en la fase etérea cuando se realiza la extracción de los productos.

Varios α -2-deoxiglicósidos fueron preparados de una manera muy simple y con excelentes resultados tanto desde el punto de vista de la selectividad anomérica (α), como de los rendimientos de reacción.

Se analizó con detalle la posibilidad de ocurrencia de dos reacciones competitivas, la adición directa y el reordenamiento de Ferrier. Se observaron diferencias atribuibles a la naturaleza del sustrato y justificadas con referencias y explicaciones propias de la estructura electrónica y estérica. Los resultados dependen de la configuración del hidrato de carbono, D-glucosa o D-galactosa, y de los grupos protectores presentes. Se estudiaron reacciones a partir de glicales protegidos con grupos bencilos y acetilos.

Debido a la capacidad del solvente de disolver compuestos polares se pudo llevar a cabo la reacción sobre D-glucal y D-galactal, sustratos que poseen los hidroxilos libres. En estos casos, se observó un fenómeno raramente descrito en la literatura, ya que se produjo casi exclusivamente la reacción de reordenamiento de Ferrier, por sobre la adición directa.

4.3 Reacciones de cohalogenación para la obtención de 2-deoxi-2-iodoglicósidos

La reacción de cohalogenación de endo-glicales permite obtener 2-deoxi-2-iodoglicósidos. Se estudió el uso de líquidos iónicos como solventes de esta reacción. Se obtuvieron excelentes resultados tanto respecto al rendimiento como a la selectividad α/β de los productos sintetizados. La metodología resultó ser bastante simple, pues una vez finalizada la reacción los productos se extraen de la mezcla fácilmente.

Se utilizaron una amplia variedad de nucleófilos para obtener diversos glicósidos. Estos incluyen alcoholes, agua, ácido acético y un derivado de la galactosa. La cohalogenación con este último con 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal y 3,4,6-tri-*O*-TBDMS-D-glucal sirvió para obtener 2 disacáridos, el primero de ellos en muy buenos rendimientos.

Se analizó la reactividad de varios sustratos derivados de la D-galactosa y la D-glucosa protegidos con grupos acetilo, bencilo, y terbutiltrimetilsililo, así como también diferentes líquidos iónicos.

Los resultados obtenidos en todos los casos son comparables respecto al empleo de solventes comúnmente utilizados en estas reacciones como el acetonitrilo y el diclorometano. Los valores de selectividad anomérica alcanzados cuando la reacción procede a temperatura ambiente en ILs son comparables a los que se obtienen en los mencionados solventes cuando la reacción es llevada a cabo a bajas temperaturas (-78 °C), lo cual representa una gran ventaja operacional y energética.

Un estudio detallado de los espectros de RMN de los productos obtenidos permitió obtener información importante acerca del mecanismo de la reacción. La proporción de diasterómeros C1-C2 varía con el sustrato empleado y con el nucleófilo. Se detectó la presencia de productos propios de adiciones *trans* diaxiales, *trans* diecuatoriales y *syn* axial-ecuatorial cuando se utilizó ácido acético como nucleófilo.

La metodología desarrollada permitió también la adición de N-Boc-2-aminoetanol, que tenía como objetivo obtener derivados morfolínicos, pero que nos abrió una nueva vía de obtención de glicósidos 2,3 insaturados.

4.4 Reacciones de eliminación para la preparación de glicósidos 2,3-insaturados

Se optimizaron las condiciones de reacción para obtener una familia de glicósidos 2,3 insaturados a partir de 2-deoxi-2-iodoglicósidos previamente sintetizados. Estos compuestos presentan un gran interés debido a que son estructuralmente novedosos. Además pueden ser sintones debido a la característica reactividad del doble enlace *endo*-cíclico, y potencialmente estar involucrados en síntesis más complejas con el objetivo de obtener derivados de hidratos de carbono de interés.

El análisis de los productos obtenidos mediante espectroscopia de RMN permitió elucidar de manera inequívoca su estructura. A partir de un estudio completo de los datos espectrales se logró determinar no sólo la estructura sino también analizar variables conformacionales en solución. Se establecieron las conformaciones predilectas para los casos de productos con la configuración anomérica tanto alfa como beta.

4.5 Reacciones de hidrogenación usando líquidos iónicos

En primera instancia se prepararon sustratos con diversos grupos funcionales de modo de obtener moléculas destacadas para ser analizadas desde la perspectiva de las reacciones de hidrogenación. Se prepararon enoléteres tanto *endo*- como *exo*-cíclicos y productos de reordenamiento de Ferrier. La reducción del doble enlace tiene un gran interés debido a la naturaleza de los productos obtenidos, 2-deoxi-*O*-glicósidos y 2-deoxi-*C*-glicósidos.

Se desarrolló una nueva metodología de síntesis para llevar a cabo esta clase de reacciones sin utilizar H₂, este es el reactivo reductor más ampliamente utilizado en la química de síntesis de hidratos de carbono. Se investigó el uso de líquidos iónicos que contienen en su estructura el anión formiato. Este anión es capaz de generar hidrógeno en su interacción con catalizadores metálicos, en este caso, empleando Pd/C al 5%.

Los resultados obtenidos fueron muy satisfactorios tanto al analizar los rendimientos de la reacción como su selectividad. Se logró una reducción de los dobles enlaces *endo* y *exo* cíclicos sin alterar la presencia de los grupos protectores bencilo, que suelen ser lábiles frente a este tipo de reacciones. Asimismo, la configuración anomérica permanece inalterable durante el transcurso de la reacción. De esta manera se logró sintetizar una variedad de glicósidos con estructuras de interés.

4.6 Conclusiones finales

A modo de resumen se puede decir que se lograron preparar líquidos iónicos de estructura y aplicabilidad variada. En todos los casos en que fueron utilizados resultaron ser buenos solventes, con gran capacidad de disolver diferentes tipos de reactivos. En los casos de glicosidación se ensayó la posibilidad de reutilizar los correspondientes ILs, obteniéndose muy buenos resultados, pues los rendimientos y selectividades de las reacciones no se vieron afectados.

Además estas metodologías de glicosidación permitieron obtener un importante número de productos en tiempos cortos, con muy buenos rendimientos, altas selectividades y en condiciones de reacción moderadas. Entre los compuestos sintetizados se encuentra un disacárido obtenido con muy buenos rendimientos. El aislamiento de los productos suele ser además, simple.

Más allá de haber demostrado ser buenos solventes de reacción, los líquidos iónicos que contienen el ión formiato resultaron ser excelentes promotores de la reacción de hidrogenación de variados compuestos insaturados en ausencia de H_2 . Estas reacciones de reducción fueron aplicables a diferentes tipos de glicósidos. Además, las reacciones fueron rápidas, selectivas y de muy buenos rendimientos, lográndose reducir selectivamente dobles enlaces en presencia de grupos lábiles, como los grupos bencilo.

Algunos 2-deoxi-2-iodoglicósidos sintetizados se sometieron a reacción de eliminación con NaH. Esta metodología permitió obtener una serie de glicósidos 2,3 insaturados. Estos compuestos son muy novedosos y prácticamente no están referenciados en la literatura. Además, son potenciales sintones en reacciones de glicosidación más complejas debido al versátil grupo funcional que presentan en su estructura.

Índice de figuras

Figura 1. Estructura de la Salicina.....	12
Figura 2. Estructura de la Digoxina.....	13
Figura 3. Estructura de la Pseudouridina.	13
Figura 4. Estructuras de la Formicina (A) y Pirazofurina (B).....	14
Figura 5. Estructura del antimicrobiano Eritromicina A.	15
Figura 6. a) D-glucal; b) D-galactal.....	15
Figura 7. Preparación de <i>O</i> -glucósidos sin reordenamiento de Ferrier, usando TPHB como catalizador.	17
Figura 8. Hidratación directa de glicales.	17
Figura 9. Síntesis de <i>N</i> -2-glicosilsulfonamidas usando HBr.PPh ₃ como catalizador.	17
Figura 10. Preparación de <i>S</i> -glicósidos usando GaCl ₃ como catalizador.....	18
Figura 11. Síntesis de α -2-deoxiglicósidos usando un catalizador de Renio (V).	18
Figura 12. Esquema general de la reacción de Ferrier.	19
Figura 13. Esquema del intermediario de reacción.....	19
Figura 14. Equilibrio conformacional del 3,4-di- <i>O</i> -acetil-D-xilal.	20
Figura 15. Efecto del grupo vecino en la reacción de Ferrier para el 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal.....	20
Figura 16. Preparación de productos de reordenamiento usando ZnCl ₂ y gran variedad de alcoholes.....	21
Figura 17. Reacción de Ferrier sobre 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-galactal usando AuCl ₃ como catalizador.	22
Figura 18. Síntesis de <i>N</i> -glicosilsulfonamidas por reordenamiento de Ferrier.....	22
Figura 19. Preparación de <i>C</i> -glicósidos por reordenamiento alílico.	23
Figura 20. Esquema general de la obtención de 2-deoxiglicósidos.	24
Figura 21. Estructura de la Alosamidina.....	24
Figura 22. Obtención de Carbomicina B y Leucomicina A ₃	25
Figura 23. Síntesis de muscarina.	27
Figura 24. Hidrogenación catalítica de <i>exo</i> -glicales.	28
Figura 25. Componentes de la síntesis ideal.	31
Figura 26. Nueva síntesis del β -aminoácido Sitagliptin.....	32
Figura 27. Cálculos de valores de eficiencia atómica en diferentes reacciones.	34
Figura 28. Comparación de las 2 rutas de obtención del óxido de etileno en cuanto a sus desperdicios.....	38
Figura 29. Diagrama de fases.	41
Figura 30. Estructura general de los primeros líquidos iónicos documentados.	42
Figura 31. Una de las primeras reacciones de Scholl realizadas en ILs.....	44

Figura 32. Reacción de Diels-Alder usando un líquido iónico quiral.....	44
Figura 33. Cationes comúnmente utilizados en ILs.....	45
Figura 34. Aniones comúnmente utilizados en ILs.....	46
Figura 35. Benzoato de 1-etil-3-metilimidazolio.....	47
Figura 36. Líquido iónico conmutable.....	48
Figura 37. Síntesis de líquidos iónicos a partir de fructosa.....	49
Figura 38. Reacción de Heck en líquidos iónicos.....	49
Figura 39. Estructura de los líquidos iónicos conteniendo una función éter.....	51
Figura 40. Estructura de los líquidos iónicos empleados por Forsyth.....	52
Figura 41. Estructura del 5-hidroximetilfurfural.....	52
Figura 42. Deshidratación de la fructosa para obtener HMF.....	53
Figura 43. Estructura del tricloroacetamido de la tetra- <i>O</i> -benzoilmanosa.....	54
Figura 44. Esquema de la reacción de glicosidación para obtener isopropilglicósidos.....	54
Figura 45. Obtención de <i>O</i> -glicósidos a partir de glicosilfosfitos.....	55
Figura 46. Glicosidaciones aromáticas catalizadas por bases en sistemas bifásicos.....	55
Figura 47. Reacción de Ferrier en líquidos iónicos.....	56
Figura 48. Glicosidación de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal usando alcoholes alquílicos o arílicos.....	57
Figura 49. Reacción de glicosidación usando α -aminoácidos protegidos.....	57
Figura 50. Nitratos metálicos como catalizadores en el reordenamiento de Ferrier en líquidos iónicos.....	58
Figura 51. Esquema general de síntesis de líquidos iónicos de imidazolio y piridinio.....	64
Figura 52. Esquema de síntesis de líquidos iónicos derivados de imidazol y piridina.....	108
Figura 53. Espectro de protones del OMIImPF ₆	111
Figura 54. Espectro de ¹³ C del OMIImPF ₆	112
Figura 55. Esquema de la reacción de condensación utilizando [HEA][HCOO].....	113
Figura 56. Estructura de 2 PhosILs.....	114
Figura 57. Eliminación de Boord.....	119
Figura 58. Bencilación de azúcares mediante utilizando PTC.....	120
Figura 59. Reacción de Wittig.....	123
Figura 60. Iluro de metil trimetilfosfonio.....	123
Figura 61. Esquema de la reacción de obtención de <i>exo</i> -glicales a partir de la galactosa.....	124
Figura 62. Mecanismos para dar los productos de adición simple (a) y de reordenamiento de Ferrier (b).....	130
Figura 63. Espectro de ¹³ C-RMN para el producto de hidratación del 3,4,6-tri- <i>O</i> -bencil-D-galactal.....	133
Figura 64. Espectro de gHSQC para el producto de hidratación del 3,4,6-tri- <i>O</i> -bencil-D-galactal.....	133

Figura 65. Asistencia anquimérica del grupo vecino.....	135
Figura 66. Esquema de la reacción empleando como sustrato D-galactal.	137
Figura 67. Espectro de ¹³ C del producto de la reacción sobre D-galactal.	137
Figura 68. Posibles intermediarios de la reacción de cohalogenación con NIS.	139
Figura 69. Confórmeros de los glicales y posibilidades de formación del ciclo iodonio y su posterior apertura.	140
Figura 70. Posible mecanismo de cohalogenación.....	143
Figura 71. Rutas para la obtención de iodoacetilglicósidos.	144
Figura 72. Relación de isómeros obtenidos en la iodoacetoxilación de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal calculada por ¹ H-RMN.	145
Figura 73. Señales de los protones anoméricos de la iodoacetoxilación de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal.	146
Figura 74. Posibles productos de la iodoacetoxilación.	146
Figura 75. Ecuación de Karplus.....	147
Figura 76. Gráfico de constantes de acoplamiento en función del ángulo dihedral (φ)...	147
Figura 77. Constantes de acoplamiento para protones vecinos en el ciclohexano.	148
Figura 78. Señales de los protones anoméricos de la iodoacetoxilación de 3,4,6-tri-O-acetil-D-galactal.	149
Figura 79. Estructura de los cuatro isómeros posibles.....	149
Figura 80. Señales de los protones anoméricos de la iodoacetoxilación de 3,4,6-tri-O-bencil-D-galactal.	150
Figura 81. Estructura mayoritaria del disacárido obtenido.....	151
Figura 82. Esquema de la reacción de cohalogenación sobre 3,4,6-tri-O-TBDMS-D-glucal.	151
Figura 83. Confórmeros del 3,4,6-tri-O-TBDMS-D-glucal.	152
Figura 84. Estructura del antitumoral Gefitinib.	154
Figura 85. Mecanismo de la cohalogenación usando N-Boc-2-aminoetanol.....	155
Figura 86. Mecanismo propuesto para la obtención del anillo morfolínico.	155
Figura 87. Espectro completo para el compuesto 2,3 insaturado.	156
Figura 88. Señales ajenas al compuesto conteniendo el anillo morfolínico.	157
Figura 89. Estructura del producto obtenido.	157
Figura 90. Sección del espectro de protones.	158
Figura 91. Sección del espectro de correlación gHSQC.....	159
Figura 92. Constante de acoplamiento ³ J _{4,5}	160
Figura 93. Propuesta mecanística para la obtención del producto 2,3 insaturado.	161
Figura 94. Estructura del azúcar analizado.....	164
Figura 95. Espectro completo de ¹ H-RMN.....	164

Figura 96. Sección del espectro de ^1H en el que se ven los protones de la unidad del hidrato de carbono y los CH_2 de los grupos bencilo.....	165
Figura 97. Vista de una sección del espectro de correlación gHSQC.	166
Figura 98. Señales de los protones 6-C, 4-C y 5-C respectivamente (de der. a izq.).....	167
Figura 99. Sistema AB de un grupo CH_2 de los grupos <i>O</i> -bencilo.	168
Figura 100. Picos correspondientes al 1-C y al 2-C con sus constantes de acoplamiento.	168
Figura 101. Pico característico del carbono vinílico disustituido.	169
Figura 102. Configuración α y β para los compuestos 2,3 insaturados.	170
Figura 103. Confórmeros posibles.....	170
Figura 104. Constantes de acoplamiento de los protones 4 y 5 para las distintas conformaciones de los derivados de la glucosa.	171
Figura 105. Constantes de acoplamiento de los protones 4 y 5 para las distintas conformaciones de los derivados de la galactosa.....	171
Figura 106. Sección del espectro gHSQC donde se observan los dos anómeros.	172
Figura 107. Constantes de acoplamiento idénticas para los 2 anómeros con el H de la posición 2.....	173
Figura 108. Esquema de los ángulos dihedros equivalentes.....	173
Figura 109. Confórmeros preferidos para los isómeros α (izq.) y β (der.).	174
Figura 110. Confórmeros para el anómero β	174
Figura 111. Formación del carbeno por acción de una base.	175
Figura 112. Primera reacción en que fuera utilizado el formiato de amonio.	177
Figura 113 Espectro completo de protones.	181
Figura 114. Acoplamiento geminal en el carbono 2 observado en el espectro de correlación gCOSY.....	182
Figura 115. Sección del espectro de correlación gHSQC.....	183
Figura 116. Sección del espectro de protones.	184
Figura 117. Espectro completo de protones del producto reducido.	187
Figura 118. Espectro completo de ^{13}C	188
Figura 119. Sección del espectro de protones.	189
Figura 120. Sección del espectro de correlación ^1H - ^{13}C gHSQC.	190
Figura 121. Otra sección del espectro de correlación gHSQC.....	191
Figura 122. Señales de los anómeros del producto y sus proporciones.	191
Figura 123. Espectro completo de protones del <i>exo</i> -glical hidrogenado.	192
Figura 124. Sección del espectro de protones.	194
Figura 125. Sistema AB entre protones de la posición 7.....	194

Índice de tablas

Tabla 1. Resultados de las reacciones de Ferrier.	75
Tabla 2. Resultados de la reacción de glicosidación usando [BMIm][BF ₄]/pTSA y alcoholes como nucleófilos.	78
Tabla 3. Hidratación directa de glicales usando agua en [bmim][BF ₄]/pTSA.	81
Tabla 4. Rendimientos de los sucesivos usos de la dupla [bmim][BF ₄]/pTSA para la reacción sobre 3,4,6-tri- <i>O</i> -bencil-D-galactal y con MeOH como nucleófilo.	82
Tabla 5. Resultados de la reacción de glicosidación de D-galactal y D-glucal con H ₂ O y MeOH.	83
Tabla 6. Resultados de la reacción de cohalogenación usando 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal como sustrato.	85
Tabla 7. Resultados de la reacción de cohalogenación usando 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-galactal como sustrato.	87
Tabla 8. Resultados de la reacción de cohalogenación usando 3,4,6-tri- <i>O</i> -bencil-D-glucal como sustrato.	88
Tabla 9. Resultados de la reacción de cohalogenación usando 3,4,6-tri- <i>O</i> -bencil-D-galactal como sustrato.	89
Tabla 10. Resultados de la reacción de cohalogenación usando ácido acético como nucleófilo.	90
Tabla 11. Resultados de cohalogenación del 3,4,6-tri- <i>O</i> -TBDMS-D-glucal.	91
Tabla 12. Resultados de la cohalogenación de glicales usando N-Boc-2-aminoetanol como nucleófilo.	93
Tabla 13. Resultados obtenidos para la preparación de compuestos 2,3 insaturados usando NaH.	96
Tabla 14. Resultados obtenidos para la hidrogenación de <i>endo</i> -glicales.	101
Tabla 15. Resultados obtenidos para la hidrogenación de productos de Ferrier.	103
Tabla 16. Líquidos iónicos de imidazolio y piridinio sintetizados.	109
Tabla 17. Cálculos de la penalidad.	115
Tabla 18. Cálculo de la penalidad para la técnica utilizada en este trabajo para preparar [BMIm][BF ₄].	117
Tabla 19. Cálculo de la penalidad para una técnica general de preparación de [BMIm][BF ₄].	117
Tabla 20. Ejemplos de reacciones catalizadas por ácidos de Brønsted realizadas en líquidos iónicos.	128
Tabla 21. Resultados después de reutilizar la dupla [BMIm][BF ₄]/pTSA para la reacción sobre 3,4,6-tri- <i>O</i> -bencil-D-galactal y con MeOH como nucleófilo.	129

Tabla 22. Glicosilación de galactal y glucal protegidos con grupos bencilo, usando [BMIm][BF ₄]/pTSA.	130
Tabla 23. Hidratación directa de glicales usando agua en [BMIm][BF ₄]/pTSA.	132
Tabla 24. Glicosilación de galactal y glucal protegidos con grupos acetilo, usando [bmim][BF ₄]/pTSA.	134
Tabla 25. Resultados de la cohalogenación sobre el 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal.	141
Tabla 26. Resultados de la iodoacetoxilación.	145
Tabla 27. Resultados de la cohalogenación sobre 3,4,6-tri- <i>O</i> -TBDMS-D-glucal en [BMIm][BF ₄].	152
Tabla 28. Resultados de las síntesis de glicósidos 2,3 insaturados.	162
Tabla 29. Resultados obtenidos para la hidrogenación de <i>endo</i> -glicales.	179
Tabla 30. Resultados obtenidos en la hidrogenación de productos de Ferrier.	185