



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA**

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

---

Trabajo de Tesis Doctoral

**Líquidos iónicos como catalizadores y solventes de  
reacción en la síntesis de glicósidos**

---

Lic. Cintia C. Santiago

Dr. Rodolfo D. Bravo  
Dr. Agustín Ponzinibbio

2017

*Esta Tesis Doctoral fue realizada en el Laboratorio de Estudio de Compuestos Orgánicos (LADECOR), perteneciente al Departamento de Química de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata (UNLP), bajo la dirección del Dr. Rodolfo D. Bravo y la co-dirección del Dr. Agustín Ponzinibbio.*

*El desarrollo de la misma ha sido posible gracias a la Beca Interna de Posgrado otorgada por el CONICET y al cargo de Ayudante Diplomado con Dedicación Exclusiva de la División Química Orgánica.*

# Agradecimientos

A mis directores, parte imprescindible en el desarrollo de esta tesis. En particular, a Rodolfo D. Bravo por haberme hecho parte del LADECOR y a Agustín Ponzinibbio por enseñarme tantas cosas del trabajo y de la vida.

A Omar E. Guaymás por encargarse responsable y competentemente del envío de muestras de espectroscopia RMN, por su compañerismo y buen humor diario.

Al Dr. Darío Gerbino y a los profesionales del INQUISUR (Instituto de Química del Sur, Bahía Blanca), por facilitarnos solidariamente los espectros de RMN de varias muestras.

Al Dr. Lucas Fabián y al Lic. Nicolás Piccone (FFyB, UBA) y a los profesionales de UMYMFOR (FCEN, UBA), por los espectros de RMN realizados con rapidez y eficiencia.

A los profesionales de servicio a terceros del CETMIC por los ensayos TG-ATD obtenidos y su cálida atención.

A mis padres Nancy M. Pantaleone y Jorge O. Santiago por estar siempre presentes y sostenerme en los malos momentos con su apoyo y consejos.

A mi abuela Leonor García por sus mates y por las charlas telefónicas que siempre ayudan a sentirla cerca.

A mi novio Javier García por los buenos momentos, por las quejas compartidas y las opiniones honestas.

A mis amigas “azucareras” Leticia Lafuente, Gisela Díaz y Belén Colombo por su amistad adentro y afuera del laboratorio.

A Lucía Garritano Zendri, Vanesa Racigh, Darío Vargas y Agustín Rojas por hacer más amena mi jornada laboral y también por las divertidas terapias de grupo compartidas.

A los miembros del LADECOR Alicia Cánepa, Patricia Allegretti, Mercedes Schiavoni, Pedro Colinas, Leticia Méndez, Leonardo Riafrecha, Danila Ruiz y Sergio Laurella, por su compañerismo. En particular, a Diego Colasurdo y Matías Pila por las charlas.

A los docentes de la cátedra de Química Orgánica con los que trabajé, aprendí y me divertí: Dacio Iglesias, Belén Gastaca, Florencia Rochetti, Claudia Latorre, María Luisa Villalba, Magdalena Palacio, Tamara Oberti, Romina Frenzel y Carlos Témpera.

A Gustavo Suárez y Leandro Sasiambarrena por las risas y los consejos.

A los amigos que me regaló la Facultad: Maricel Caputo y Agustín Spaltro; a Laura Mosca, Agustina Osciak, Eliana Pereyra, Alejandro Prom Damiani y Ezequiel Contreras, a Marisa Navas, Paula Arrías y Rocío Pellegrino; Federico Garofalo, Roque Dietrich y Laureano Sabatier. En especial, a M. Laura Dittler por ser incondicional.

A Pamela Flores, Silvana Villar y Elizabeth Pantaleone por su aliento y cariño.

Muchas gracias a todos.

*Dedico este trabajo a la memoria de mi abuelo, Victorio Alberto Pantaleone, cuyo hermoso recuerdo me acompañará siempre.*

# Abreviaturas empleadas

Ac	Acetilo
ACN	Acetonitrilo
BMIIm	1-butil-3-metilimidazolio
BMIImBF <sub>4</sub>	Tetrafluoroborato de 1-butil-3 metil imidazolio
BMIImPF <sub>6</sub>	Hexafluorofosfato de 1- butil-3 metilimidazolio
BupyBF <sub>4</sub>	Tetrafluoroborato de N-butil piridinio
Bn	Bencilo
Bu	Butilo
CC	Cromatografía en columna
CCD	Cromatografía en capa delgada
CTF	Catalizador de transferencia de fase
Cyphos 105	Dicianoamiduro de trihexil(tetradecil)fosfonio
d	Densidad a 25,0°C, excepto otra indicación
δ	Desplazamiento químico, expresado en ppm
DCM	Diclorometano
Dod	Dodecil
DMDO	Dimetildioxirano
DodMIImBF <sub>4</sub>	Tetrafluoroborato de 1-dodecil-3-metil imidazolio
DodMIImPF <sub>6</sub>	Hexafluorofosfato de 1-dodecil-3-metilimidazolio
Et	Etil
gCOSY	Espectroscopia de correlación <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H
gHSQC	Espectroscopia de correlación heteronuclear <sup>1</sup> H- <sup>13</sup> C
LI	Líquido iónico
Me	Metil
mmol	Milimol
MS	Tamiz molecular (molecular sieves)
Nu	Nucleófilo
Ph	Fenil
Py	Piridina
R%	Rendimiento porcentual
RMN	Resonancia magnética nuclear
Sc.	Solución
t	tiempo

T	temperatura
TfO	Triflato (trifluorometansulfonato)
THF	Tetrahidrofurano
TOAcGal	3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-galactal
TOAcGlu	3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal
TOBnGal	3,4,6-tri- <i>O</i> -bencil-D-galactal
TOBnGlu	3,4,6-tri- <i>O</i> -bencil-D-glucal

# Índice general

I. Objetivos	7
II. Introducción	8
II.1 Hidratos de carbono	9
II.2 Glicósidos	11
II.3 Glicales	18
II.4 Desarrollo de nuevas estrategias de síntesis en Química Orgánica	33
II.5 Líquidos iónicos	39
III. Sección experimental	58
III.1 Generalidades	59
III.2 Solventes y reactivos	60
III.3 Síntesis de líquidos iónicos	61
III.4 Síntesis de <i>endo</i> -glicales	66
III.5 Reacciones de <i>endo</i> -glicales con nucleófilos en líquidos iónicos empleando diferentes catalizadores	72
III.6 Reacciones de epoxidación de glicales	84
IV. Discusión de los resultados	93
IV.1 Síntesis de líquidos iónicos	94
IV.2 Preparación de <i>endo</i> -glicales	119
IV.3 Reacciones de endoglicales con nucleófilos en líquidos iónicos	130
IV.4 Reacciones de epoxidación de glicales y posterior apertura nucleofílica	165
V. Conclusiones	188
V.1 Síntesis de líquidos iónicos	189
V.2 Síntesis de <i>endo</i> -glicales	189
V.3 Reacciones de <i>endo</i> -glicales con nucleófilos en líquidos iónicos	189
V.4 Reacciones de epoxidación de glicales y posterior apertura nucleofílica	190
VI. Apéndices	191
VI.1 Propiedades de moléculas relevantes	191
VI.2 Índice completo	196

# I. Objetivos

El objetivo general de las tareas de investigación propuestas 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 estudiará el uso de líquidos iónicos como catalizadores y solventes de reacción. Los objetivos específicos se enumeran a continuación:

- Sintetizar y caracterizar estructuralmente líquidos iónicos que contengan sales de imidazolinio (ImLIs) y piridinio (PyLIs).
- Emplear ácidos de Lewis en líquidos iónicos para la obtención de *O*-glicósidos mediante nuevos métodos de síntesis limpios y efectivos. Estudiar estas reacciones en cuanto a rendimientos, estereo y quimioselectividad.
- Emplear líquidos iónicos y el reactivo Oxona® para la obtención de 1,2-anhidro glicales. Estudiar estas reacciones en cuanto a rendimientos, estereo y quimioselectividad.
- Sintetizar, mediante apertura nucleofílica de los 1,2-anhidroglicales, 2-hidroxi-glicósidos. Estudiar estas reacciones en cuanto a rendimientos, estereo y quimioselectividad.
- Caracterizar estructuralmente los nuevos derivados de hidratos de carbono mediante espectroscopia de Resonancia Magnética Nuclear.

## II. Introducción

Este primer capítulo contiene las bases que permiten comprender los objetivos de este trabajo. El mismo incluye numerosas referencias que fundamentan las afirmaciones realizadas. Asimismo, esta información será indispensable en la Discusión de los resultados.

Esta Introducción consta esencialmente de dos partes. En la primera, se realiza una descripción de los carbohidratos naturales y sus derivados sintéticos, que son tanto sustratos como productos de este trabajo. Se resalta su importancia biológica, se describen sus características, se realiza un compendio de las reacciones más representativas y de innovaciones en su síntesis.

En la segunda parte, se desarrolla el tema de la Química Verde, como nueva tendencia de la Química. Se explican dentro de este marco las alternativas ecológicas a las síntesis convencionales, incluyendo el tema líquidos iónicos.

Este tópico reviste gran importancia en este trabajo, puesto que son los solventes y catalizadores de las reacciones realizadas. Se mencionan así, sus características, una breve reseña histórica, aplicaciones, síntesis y, finalmente, se describe el “estado del arte” de los mismos en síntesis orgánica con énfasis en los derivados de hidratos de carbono.

## II.1 Hidratos de carbono

Los carbohidratos<sup>1</sup> son los productos naturales más abundantes y diversos de la Naturaleza. Se acostumbra definirlos como polihidroxialdehídos, polihidroxicetonas o compuestos que por hidrólisis se convierten en estos, siendo las unidad no hidrolizables, los monosacáridos. En la Figura 1 se esquematizan algunos de los hidratos de carbono más difundidos y se realiza una breve descripción de los mismos en el párrafo siguiente.

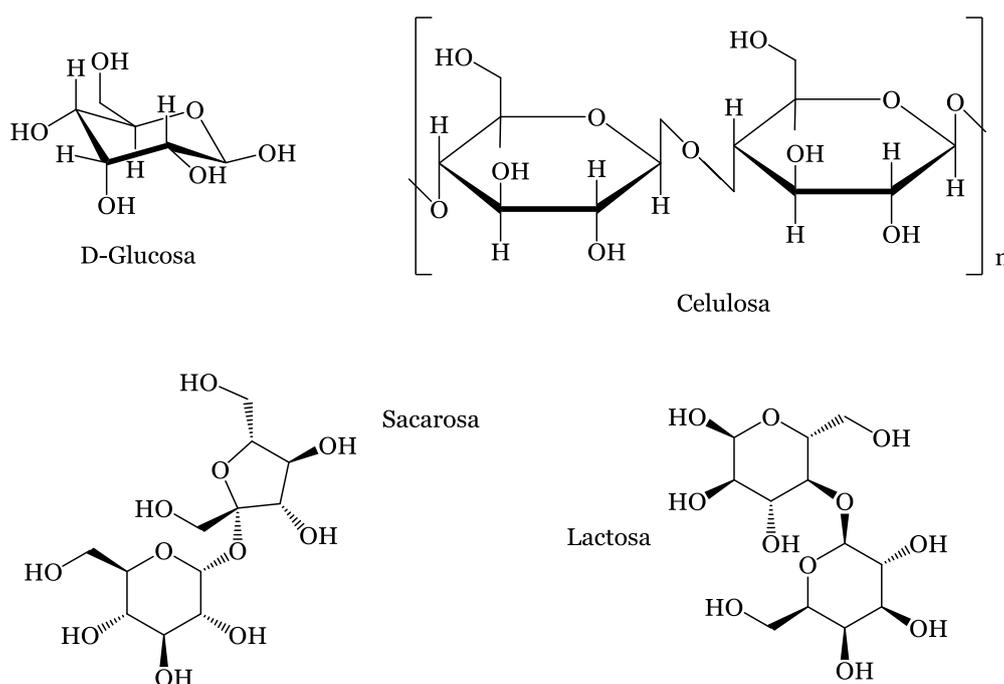


Figura 1. Ejemplos de hidratos de carbono.

La  $\beta$ -D-Glucosa es un monosacárido que es tal vez el azúcar más conocido. Mediante uniones 1-4 (entre los carbonos 1 de una molécula y el carbono 4 de la otra), genera el biopolímero Celulosa, un homopolisacárido con función estructural presente en vegetales. Asimismo, la  $\beta$ -D-Glucosa es parte del disacárido Lactosa, el azúcar de la leche de los mamíferos, que se encuentra formado además por una molécula de  $\beta$ -D-Galactosa. La Sacarosa o azúcar de mesa, en cambio, es un disacárido constituido por el anómero en C1 de la  $\beta$ -D-Glucosa, la  $\alpha$ -D-Glucosa. Esta se encuentra unida mediante enlace 1-2 a la  $\beta$ -D-Fructosa, un carbohidrato de estructura furanósica.

La forma de representar a los hidratos de carbono es diversa<sup>2</sup>. Existen las proyecciones de Fischer y de Newman, y las representaciones de Haworth, de

<sup>1</sup> Para más información ver: **a.** Boons, G-J. y Hale, K. J., *Organic Synthesis of Carbohydrates*, Primera edición, **2000**, Sheffield Academic Press; **b.** Stick, R. V., *Carbohydrates: The sweet molecules of life*, Primera edición, **2001**, Academic Press; **c.** Levy, D. E. y Fügedi, P. (eds), *The Organic Chemistry of Sugars*, Primera edición, **2006**, Taylor & Francis.

<sup>2</sup> Para una detallada enumeración de las maneras de representar un carbohidrato, se recomienda consultar Kuszmann, J. en la referencia 1c.

Mills y de Reeves (representaciones de las conformaciones tipo silla), por ejemplo. Estas se ilustran en Figura 2.

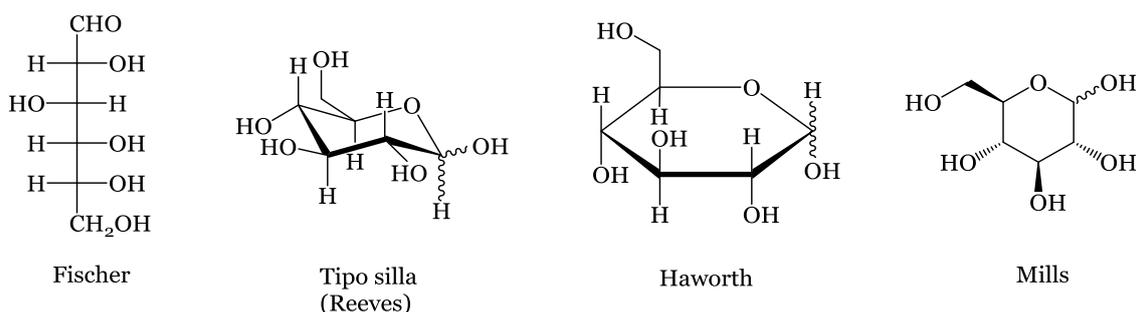


Figura 2. D-Glucosa según distintas representaciones.

En el presente trabajo se emplearán en particular, la de Mills y estructuras de conformaciones tipo silla.

Con respecto a la función de los carbohidratos, puede afirmarse que es variada, al igual que su estructura. Son la principal fuente de energía en la mayoría de las células, determinan estructuras celulares (como el polisacárido celulosa en los vegetales, componente de la pared celular) y participan en numerosos procesos biológicos. Una breve lista de los mencionados procesos celulares en los que intervienen los azúcares<sup>3</sup> como moléculas clave incluye comunicación célula-célula, fertilización, embriogénesis, modulación de las funciones de las proteínas, desarrollo neuronal y actividad hormonal, entre otras.

La síntesis de derivados de hidratos de carbono, en consecuencia, es un campo fundamental de la Química Orgánica. Obtener muestras de elevada pureza de ciertas estructuras de esqueleto glicosídico a partir de fuentes naturales, es una tarea muy compleja. Efectuar la síntesis de las mismas se convierte entonces en una alternativa casi obligatoria para acceder a razonables cantidades de material.

Por otra parte, es importante la síntesis de los llamados glicomiméticos, que son azúcares “no naturales”. Estos carbohidratos, que pueden actuar en algunos casos como antibióticos o anticancerígenos, tienen gran importancia en Química Bioorgánica y son de gran interés para la industria farmacéutica.

Como se indicó previamente, el acceso a muestras puras de hidratos de carbono y sus miméticos es fundamental para realizar ensayos biológicos y estudiar sus características a través de técnicas como RMN o Difracción de Rayos X. Las diversas y a menudo complejas técnicas de síntesis, la ausencia de técnicas automatizadas, la necesidad insalvable de purificar luego de cada paso de reacción, son algunos de los obstáculos que se presentan en dicho proceso.

Estos inconvenientes promueven la investigación en Química Orgánica orientada al desarrollo de nuevas estrategias de síntesis de derivados de carbohidratos. Este es uno de los objetivos del presente trabajo de tesis.

<sup>3</sup> a. Sears, P. y Wong, C-H., *Proceedings of de National Academy of Sciences of USA*, **1996**, 93, 12086; b. van Kooyk, Y. y Rabinovich, G. A., *Nature Immunology*, **2008**, 9, 6, 593; c. Varki, A., *Glycobiology*, **1996**, 3, 2, 97.

## II.2 Glicósidos

En esta sección se informará acerca de los glicósidos, productos que se han obtenido en las reacciones de la presente tesis doctoral. En primera instancia, se hará una introducción al tema incluyendo definiciones, ejemplos y clasificaciones. Luego, se tratarán algunos tópicos de interés como la importancia y fundamento de trabajar con compuestos protegidos y el llamado efecto anomérico, útil para discutir la estereoquímica del carbono anomérico de un glicósido.

### II.2.1 Generalidades

Los glicósidos son moléculas compuestas por un carbohidrato (glicona, suele aportarle solubilidad a la molécula en medios biológicos) unido mediante enlace glicosídico a otra estructura (aglicona o genina, comúnmente responsable de su actividad). Tanto el carbohidrato como la aglicona pueden tener variadas estructuras, como se ilustra en la Figura 3.

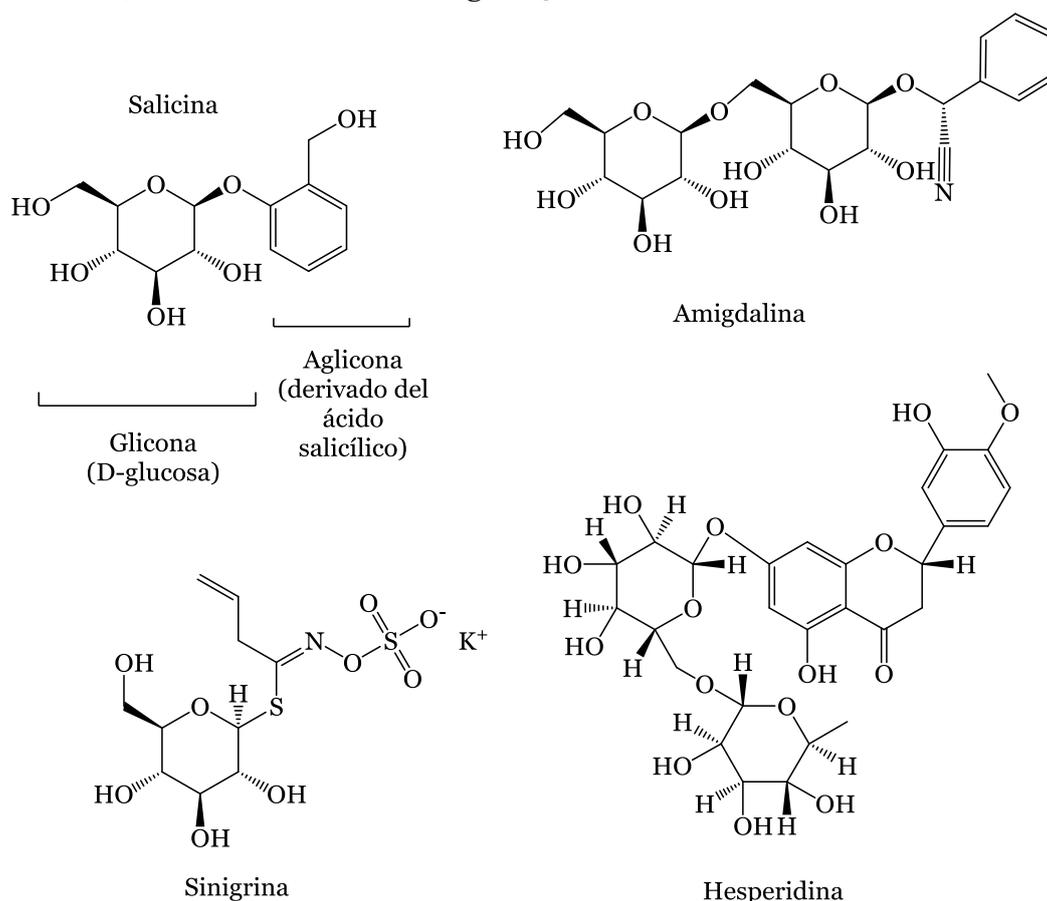


Figura 3. Ejemplos de glicósidos.

Estas especies son en su mayoría bioactivas y desempeñan importantes roles en el organismo. La salicina, por ejemplo, posee efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos ampliamente probados. Su aglicona es el alcohol salicílico y se encuentra presente en la naturaleza en la corteza de sauce.

La amígdalina ha sido llamada vitamina B17, aunque no es estrictamente una vitamina y sus efectos beneficiosos, entre los que se incluyen propiedades anticancerígenas, están en discusión desde su aislamiento en 1950. Este producto natural, presente en las almendras amargas entre otros frutos, posee 2 unidades de glucosa mientras que su aglicona deriva del alcohol bencílico sustituido con un grupo ciano.

La aglicona de los glicósidos también puede incluir estructuras más complejas como los flavonoides. Este hecho se evidencia en la estructura de la hesperidina que puede ser aislada de las cáscaras de las frutas cítricas. En el caso de la sinigrina, glicósido que se encuentra en las semillas de mostaza, la aglicona resulta ser una especie iónica derivada del grupo tiocianato.

En los anteriores ejemplos puede notarse que la unión entre las dos partes del glicósido (la glicona y la aglicona), puede establecerse mediante la participación de distintos átomos. En la sinigrina, el nexo es el azufre, mientras que en los restantes es el oxígeno. Este hecho propicia una clasificación de los glicósidos, según el átomo que vincula las dos partes del mismo<sup>4</sup> en:

- O-glicósidos (a veces llamados sencillamente glicósidos), hesperidina, salicina y amígdalina (Figura 3)
- S-glicósidos, la sinigrina (Figura 3)
- N-glicósidos, como la guanosina (Figura 4)
- C-glicósidos<sup>5</sup>, la pirazofurina (Figura 4)

Los cuatro tipos de glicósidos mencionados son estables frente a la acción de bases. Frente a los ácidos, los O-glicósidos y los N-glicósidos pueden sufrir modificaciones en su estructura, de la misma forma que en el caso de los S-glicósidos frente a los agentes tiofílicos.

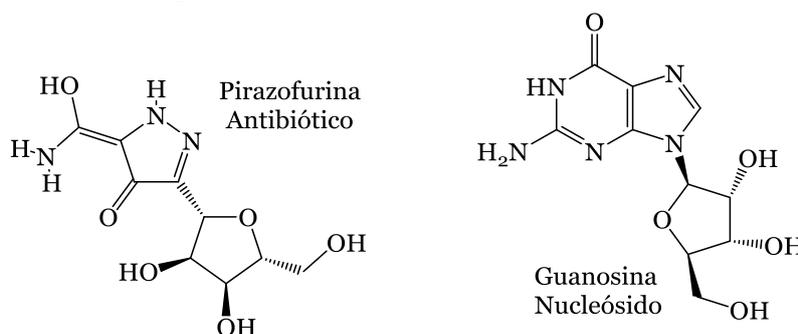


Figura 4. Otros ejemplos de glicósidos.

Los C-glicósidos, por otro lado, al poseer un enlace C-glicosídico (un enlace C-C) son los que presentan mayor estabilidad química, incluida la hidrólisis enzimática.

Esta sección constituye una primera aproximación a los glicósidos, que son los productos que han sido obtenidos en este trabajo.

<sup>4</sup> Notación: “**Símbolo del átomo del enlace glicosídico**”-glicósido.

<sup>5</sup> También existen, por ejemplo, los selenoglicósidos (Se-glicósidos) y los teluroglicósidos (Te-glicósidos), aunque no son tan comunes.

## II.2.2 Protección

En las reacciones de síntesis de glicósidos, como en la mayoría de las reacciones que involucran carbohidratos, se hace imprescindible recurrir a estrategias de protección de grupos funcionales. Esto se debe a la gran cantidad y, a menudo, variedad de funciones orgánicas dentro de la misma molécula. De esta forma, se promueve una necesaria regioselectividad en las reacciones que los involucran. Asimismo, esta acción puede cambiar la reactividad de un compuesto, afectando la naturaleza de los productos obtenidos en comparación con su análogo no protegido. Una de las propiedades que se altera es la solubilidad. Esto implica el empleo de solventes orgánicos como medio de reacción en lugar de agua, por lo menos para estructuras derivadas de monosacáridos con varios grupos hidroxilos. Este hecho, desde el punto de vista sintético fue y es conveniente, aunque no es así desde una perspectiva medioambiental, como se tratará más adelante.

Las condiciones de introducción y remoción de grupos funcionales en estas biomoléculas son similares a las empleadas con otras especies<sup>6</sup>. Especialmente en los carbohidratos, debe tenerse en consideración que las condiciones de remoción de los grupos protectores, no afecten otras estructuras en la molécula. Esto hace que en ocasiones, el proceso mencionado de protección-desprotección, resulte complejo. Especialmente si en una misma molécula se incluyen varios tipos de estructuras protectoras. Una lista de los grupos protectores que pueden emplearse en la química de los hidratos de carbono, se incluye en la Figura 5.

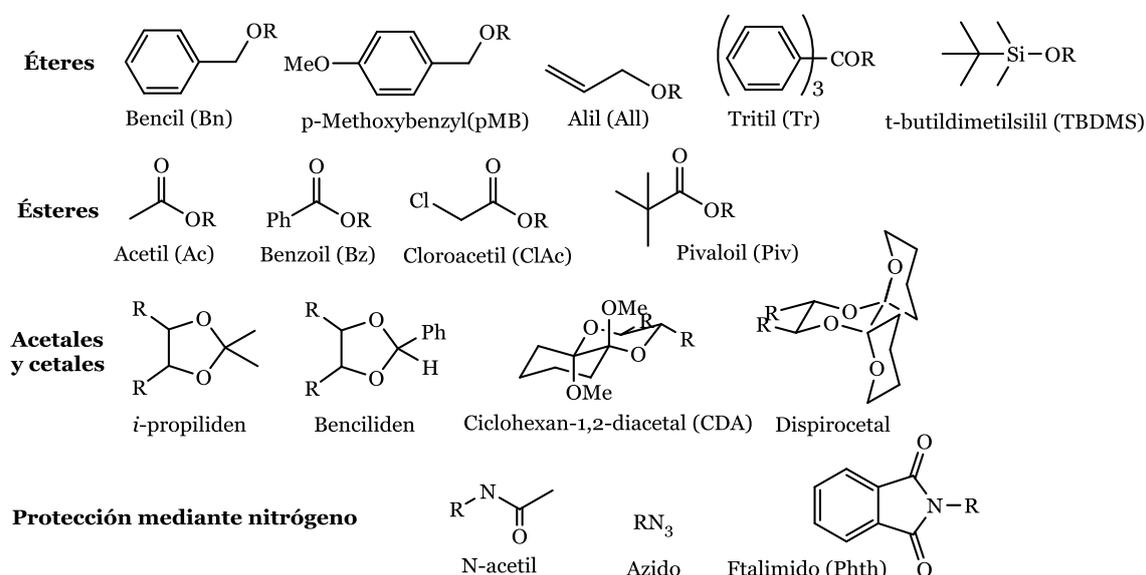


Figura 5. Grupos protectores empleados comúnmente en la química de los carbohidratos<sup>1a</sup>.

<sup>6</sup> Greene, T. y Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta edición, 2007, Wiley.

Entre los grupos protectores se destacan los grupos acetilo y bencilo por ser los ampliamente utilizados. En el primer caso, las condiciones estándar para la esterificación incluyen el empleo de anhídrido acético en piridina (o anhídrido acético y  $\text{HClO}_4$  como catalizador), como fuente de acetilos, sumado a algún cosolvente o base para favorecer la reacción. El éster resultante posee elevada resistencia frente a los ácidos pero no así frente a las bases. Como se observa en Figura 6, la reacción de remoción se logra mediante del uso de cantidades catalíticas de NaOMe en metanol, usualmente con cosolvente, o alguna otra base como amoníaco en MeOH.

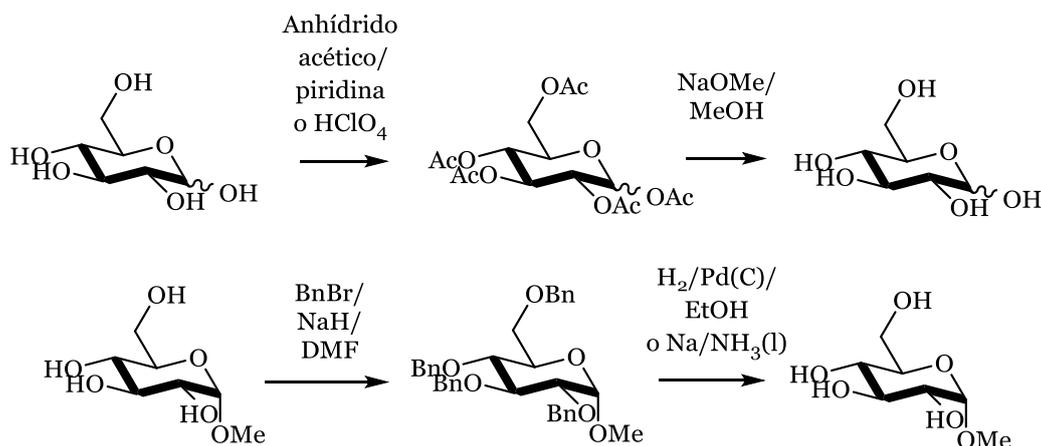


Figura 6. Acetilación-desacetilación de *D*-Glucosa y bencilación-desbencilación de  $\alpha$ -O-metil galactopiranosido.

Por otra parte, las bencilaciones suelen llevarse a cabo bajo condiciones fuertemente básicas. Los reactivos típicamente empleados son NaH en un solvente no prótico polar, aunque también pueden hacerse bajo condiciones más suaves con  $\text{Ag}_2\text{O}$ , triflato de bencilo o tricloroacetimidato de bencilo.

Los éteres bencilicos son altamente estables, excepto en condiciones fuertemente ácidas. Los mismos suelen desprotegerse mediante hidrogenación catalítica empleando catalizadores de Pd<sup>7</sup> o, en su defecto, a través de una reducción tipo Birch con  $\text{Na}/\text{NH}_3$ .

De lo anteriormente mencionado acerca de las estrategias de protección de grupos funcionales, se deduce que estas poseen numerosas variantes. Esto se debe, como se indicó al inicio de la sección, a la necesidad de anular las posibilidades de reacción de ciertos grupos dentro de la molécula para evitar la obtención de múltiples productos no deseados. Es por esto que en este trabajo de tesis, los sustratos que han sido utilizados son glicales protegidos.

<sup>7</sup> Este método es eficiente pero tiene el inconveniente del envenenamiento del catalizador, que puede darse por otros grupos de la molécula de azúcar como los amino o los tio. Es por eso que existe la alternativa de la reducción tipo Birch.

### II.2.3 Efecto anomérico

De acuerdo con los modelos conformacionales básicos de la química orgánica para las estructuras de anillos de seis miembros, los sustituyentes en posición ecuatorial son los más favorecidos energéticamente. Este hecho se fundamenta en factores estéricos como los efectos desestabilizantes de grupos voluminosos en posición axial y la interacción 1,3 diaxial, también llamado efecto Hassel-Ottar. Teniendo en consideración estas afirmaciones, el anómero mayoritario de la *D*-Glucopiranososa y sus derivados debería ser el  $\beta$ , sin embargo como se ilustra en la Figura 7 esto no es así.

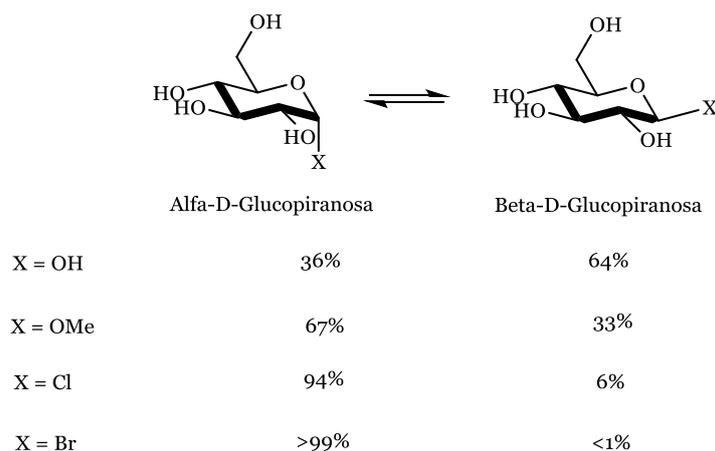


Figura 7. Relación de anomeros de derivados de *D*-Glucopiranososa en solución acuosa.

Este comportamiento se explica a través del *efecto anomérico*, definido por R. Lemieux<sup>8</sup> en 1971. El mismo, está presente en moléculas con dos o más heteroátomos unidos a un centro tetraédrico; las piranosas y sus derivados pertenecen a esta clase de compuestos. Estas estructuras incluyen el sintón Y-C-X, donde Y = N, O o S, y X = Br, Cl, F, N, O o S. Se observa que la magnitud del mismo es generalmente proporcional a la electronegatividad del sustituyente Y.

La explicación del efecto anomérico puede ser abordada desde dos perspectivas. La primera sostiene que la interacción entre los dipolos generados por los pares electrónicos del oxígeno endocíclico por un lado, y los del enlace C-Y por otro, se repelen en el anómero  $\beta$ , mientras que en el  $\alpha$  la interacción es mínima (Figura 8).

<sup>8</sup> Lemieux, R.U., *Pure and Applied Chemistry*, **1971**, 25, 527.

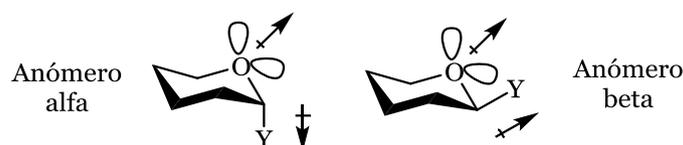


Figura 8. Esquema de los momentos dipolares para la conformación silla de los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$ .

La segunda está relacionada con la superposición de orbitales. Los electrones no compartidos del oxígeno endocíclico, en un orbital p axialmente orientado, pueden solaparse con el orbital de antienlace  $\sigma^*$  del sustituyente anomérico. Esto se traduce en un acortamiento del enlace C1-O con el consecuente estiramiento del C1-Y. Como se ilustra en la Figura 9, en el anómero  $\alpha$ , la mencionada superposición es factible, mientras que en el  $\beta$  no.



Figura 9. Orientación de los orbitales p y  $\sigma^*$  para los dos anómeros.

Sin embargo, en el caso de la *D*-Glucopiranososa y otros azúcares análogos con un sustituyente OH en el C1, la formación de un puente de hidrógeno intramolecular prima sobre este efecto favoreciendo la forma  $\beta$ , como se muestra en la Figura 10.

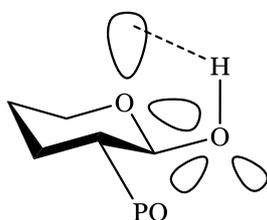


Figura 10. Caso de la *D*-Glucopiranososa.

Una deducción similar puede aplicarse para los glicósidos, aunque no es tan trivial. Frecuentemente deben considerarse otros factores además del solapamiento de orbitales para explicar la predominancia de un anómero. A pesar de esto, pueden predecirse ciertas conformaciones de la molécula. El fenómeno adopta el nombre de *efecto exo-anomérico* y se explica en la Figura 11, tomando como modelo un *O*-glicósido.

La libre rotación en torno al enlace C1-O genera tres posibles rotámeros para cada uno de los anómeros. El orbital de antienlace  $\sigma^*$  del enlace C1-O puede solaparse con los orbitales de los electrones no compartidos del O exocíclico. Puede verse que en ambos rotámeros (a), el solapamiento no es posible, en cambio sí puede darse en los (b) y (c). Estos últimos difieren en que en (b) el sustituyente R adopta una posición antiperiplanar con respecto al enlace C1-C2 pero en (c) esta posición es adoptada con respecto al enlace C1-H. Cuando R es

voluminoso se considera que la ubicación bajo o sobre el plano del anillo piranósico es energéticamente desfavorable, por lo que puede concluirse que el conformero mayoritario en ambos casos es el (b).

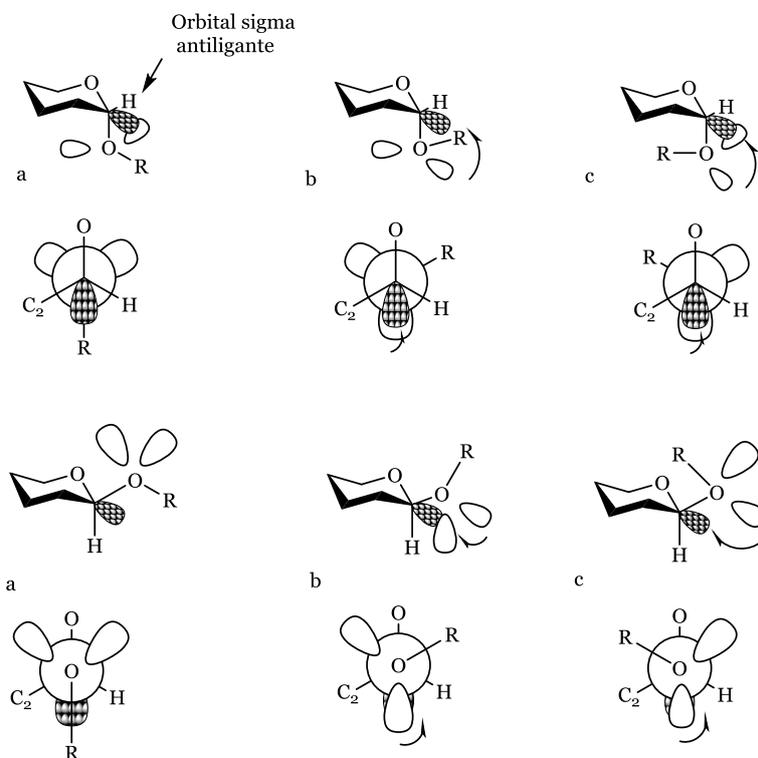


Figura 11. Los tres rotámeros del anómero  $\alpha$  y los tres rotámeros del anómero  $\beta$  de un *O*-glicósido.

Como puede deducirse en base a lo planteado, no es trivial intentar predecir la estereoquímica anomérica de un glicósido producto de una síntesis en el laboratorio.

En esta sección, se sentaron las bases del conocimiento necesario para interpretar las características de los productos obtenidos en este trabajo de tesis doctoral. En la Discusión de los resultados, se empleara esta información y se complementará según las incumbencias de cada caso.

## II.3 Glicales

Los glicales son los sustratos que han sido utilizados en las reacciones propuestas en este trabajo. Por lo tanto, se considera necesario en este apartado, identificarlos correctamente, describir sus alternativas de síntesis y su reactividad.

### II.3.1 Generalidades

Una variedad de carbohidratos de gran relevancia por su versatilidad química son los denominados glicales. Estos son derivados de azúcares 1,2-insaturados que poseen un doble enlace adyacente al carbono anomérico. Dicha insaturación convierte a la molécula en un enol-éter rico en electrones que puede reaccionar, en consecuencia, tanto regio- como estereoselectivamente.

Los glicales a que han sido empleados como sustratos en este trabajo son los llamados *endo*-glicales piranósicos, en los que la insaturación se encuentra entre los C1 y el C2 del anillo del azúcar (ver I y II de la Figura 12).

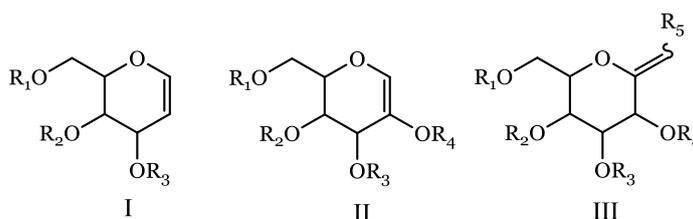


Figura 12. Tipos de glicales piranósicos.

Existen también los *exo*-glicales (III, Figura 12), en donde el doble enlace se establece entre el C1 y un C acíclico unido a este.

En este trabajo se emplearon los derivados acetilados y bencilados del glucal y del galactal, por lo que en lo sucesivo se hará hincapié en estos compuestos. Los mismos se muestran a continuación (Figura 13).

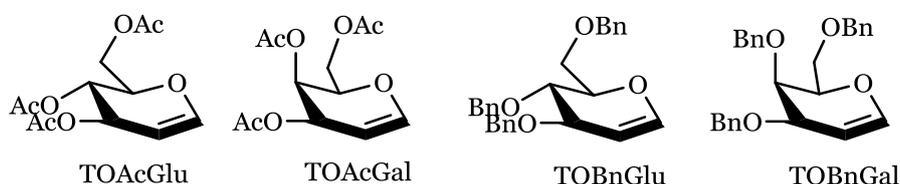


Figura 13. Glicales utilizados como sustratos en el presente trabajo.

Debe aclararse que la denominación según IUPAC de estos compuestos no es exactamente la empleada en este trabajo. La abreviatura TOAcGlu, que en esta tesis corresponde al llamado comúnmente 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal, es en realidad el 3,4,6-tri-*O*-acetil-1,5-anhidro-2-deoxi-D-arabino-hex-1-enitol. Análogamente, el TOAcGal, 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal, es el 1,3,4-Tri-*O*-acetil-2,6-anhidro-5-deoxi-D-arabino-hex-5-enitol. Con respecto a las

estructuras benciladas, el TOBnGlu, 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glucal, es el 1,5-anhidro-3,4,6-tri-*O*-benzyl-2-deoxy-D-arabino-hex-1-enitol y el TOBnGal, 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal, es 2,6-anhidro-1,3,4-tri-*O*-benzyl-5-deoxy-D-arabino-hex-5-enitol.

Como puede deducirse, el uso de los nombres IUPAC puede resultar un tanto engorroso. Es por esto que en el presente texto han sido empleadas las denominaciones más simples, tal y como se muestra en la tabla de abreviaturas ubicada en el inicio de este documento.

Como se adelantó en el principio de esta sección, la importancia de los glicales en la síntesis de carbohidratos radica en sus características como donores glicosídicos y por lo tanto, su potencial como eslabones en la construcción de *O*-, *N*-, *S*- y *C*-glicósidos. Obtener glicales de manera eficiente es el primer paso hacia la síntesis de los importantes glicósidos. Es por esto que en la siguiente sección se discuten sus métodos de preparación.

### II.3.2 Síntesis<sup>9</sup>

Históricamente, los glicales se sintetizan a través de una reacción de eliminación del acetobromoglicósido correspondiente en ácido acético mediada por Zn<sup>0</sup>, reacción que se conoce como el método de Fischer-Zach<sup>10</sup>. A comienzos del siglo XX, estos investigadores realizaron la primera reacción de obtención de Tri-*O*-acetil glucal a través de la ruta mostrada en la figura siguiente.

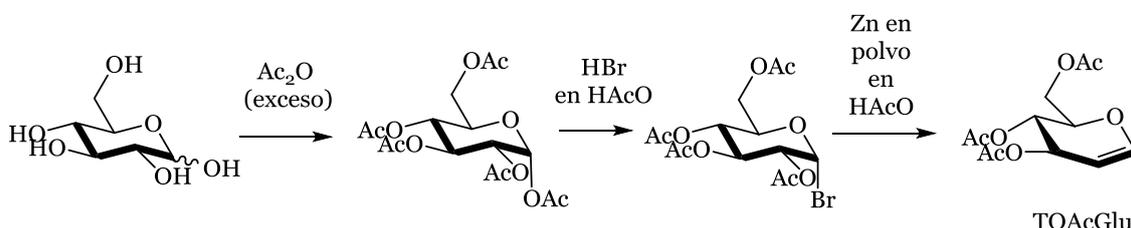


Figura 14. Esquema de síntesis del TOAcGlu.

Como puede verse en la Figura 14, el sustrato D-glucosa en anhídrido acético se transforma en pentaacetyl-D-glucosa. Luego, por acción de HBr en ácido acético se genera el acetobromoglucósido. Este, posteriormente, al sufrir una eliminación mediada por Zn<sup>0</sup> también en ácido acético, genera el glucal acetilado.

A través de los años, esta reacción fue optimizada y modificada para obtener mejores resultados. Algunas de dichas modificaciones incluyen el reemplazo del

<sup>9</sup> Se recomienda leer para mayor información el review de Ferrier titulado "Synthesis and reactions of unsaturated sugars", en donde realiza un compendio completo de este tema: Baker, D. C. y Horton, D. (eds), *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Elsevier (Ferrier, R. J. y Hoberg, J. O., **2003**, 58, 55).

<sup>10</sup> a. Fischer, E. y Zach, K., *Sitzungsberichte der Königlich Preussischen Akademie der Wissenschaften*, **1913**, 16, 311;

b. Roth, W. y Pigman, W., *Methods in Carbohydrate Chemistry*, **1963**, 2, 405.

Zn<sup>0</sup> en ácido acético por Zn<sup>0</sup> y 1-metilimidazol en acetato de etilo, propuesta por Somsák<sup>11</sup>. Por otra parte, Spencer<sup>12</sup> emplea un dímero de Ti (III) y THF para realizar una eliminación de tipo radicalaria, evitando el uso del metal. Finalmente, Forbes<sup>13</sup> utiliza Zn<sup>0</sup>, Vitamina B12 como catalizador y cloruro de amonio. Debe notarse que en estas tres adaptaciones se busca prescindir del empleo de ácido acético. Esto implica evitar en la etapa de aislamiento varios lavados para neutralizar así el medio de reacción.

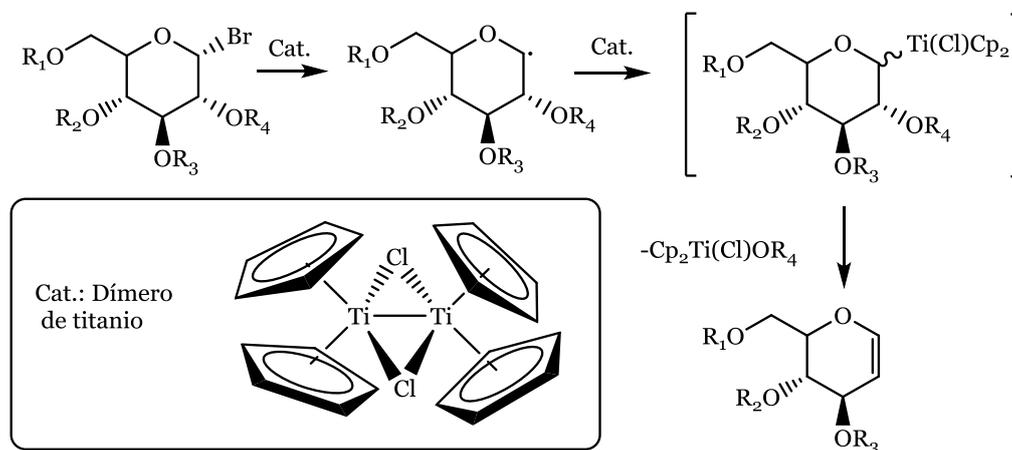


Figura 15. Mecanismo de reacción propuesto por Spencer para justificar la eliminación.

Asimismo, existen otras rutas de síntesis glicales más complejas. Danishevsky y Bilodeau<sup>14</sup> proponen una ruta en varios pasos a partir de reactivos acíclicos. Este método de preparación de glicales implica una reacción de Diels-Alder para formar el ciclo insaturado del azúcar. Esto se ilustra a continuación, en la Figura 16.

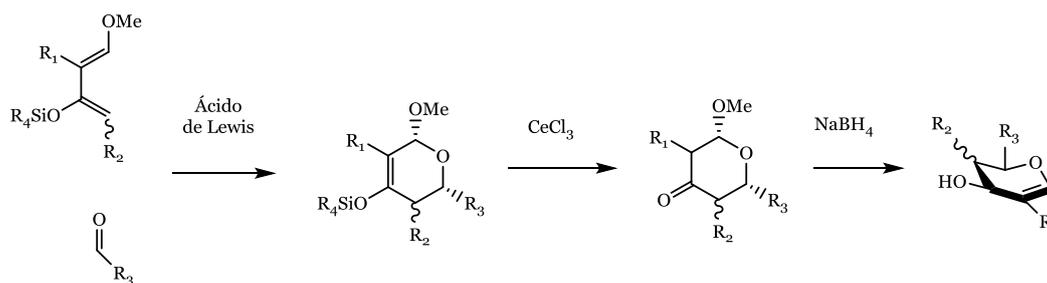


Figura 16. Obtención de glicales partiendo de reactivos acíclicos.

Entre las alternativas de síntesis de glicales que utilizan como sustrato hidratos de carbono, se puede citar el trabajo de Boutureira y otros<sup>15</sup>, que proponen una

<sup>11</sup> Somsák, L. y Németh, I., *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **1993**, 12, 679.

<sup>12</sup> Spencer, R. P. y Schwartz, J., *Tetrahedron*, **2000**, 56, 2103.

<sup>13</sup> Forbes, C. L. y Franck, R. W., *Journal of Organic Chemistry*, **1999**, 64, 1424.

<sup>14</sup> Danishevsky, S. J. y Bilodeau, M. T., *Angewandte Chemie International Edition*, **1996**, 35, 1380.

<sup>15</sup> Boutureira, O., Rodríguez, M. A., Matheu, M. I., Díaz, Y. y Castillo, S., *Organic Letters*, **2006**, 8, 4, 673.

secuencia de olefinación, ciclización y eliminación a partir de pentosas y el de Charette y Coté<sup>16</sup>, que plantean la eliminación de sustituyentes en el carbono anomérico de 2-deoxi-azúcares inducidas por ácido o base (Figura 17).

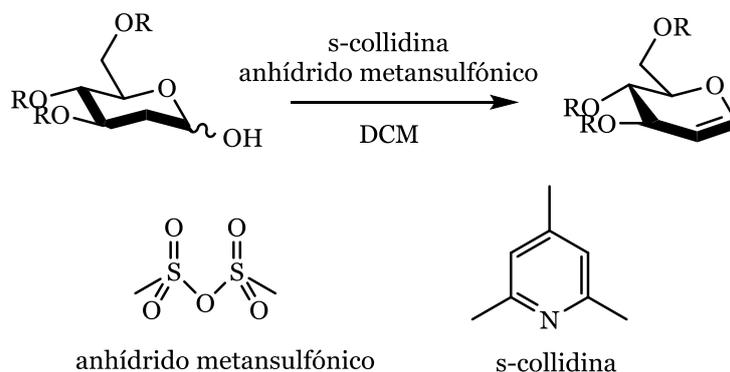


Figura 17. Alternativas de síntesis de glicales a partir de otros azúcares.

En la presente sección se intentó mostrar acotadamente las posibilidades de obtención de los glicales anteriormente presentados. Como se evidenció, existen varios métodos para obtenerlos, aunque el ya citado de Fischer-Zach sigue teniendo preponderancia a pesar de su antigüedad y ciertas desventajas. Debido a que una adaptación de esta síntesis es la que ha sido utilizada en este trabajo para preparar los sustratos empleados, en la sección de Discusión de los resultados, será retomada la enumeración de sus características, ventajas y desventajas.

Se explica a continuación, algunas cuestiones de reactividad de estos compuestos.

### II.3.3 Reactividad

Las reacciones típicas que experimentan los *endo*-glicales ante la presencia de un agente nucleofílico son la adición 1,2 y el reordenamiento de Ferrier (Figura 18).

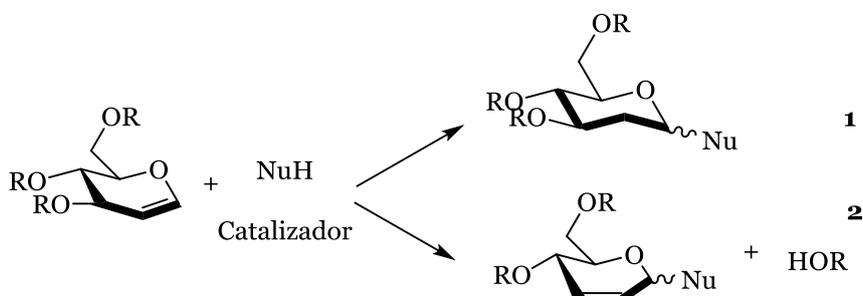


Figura 18. Reactividad de un derivado protegido del glucal frente a un NuH.

<sup>16</sup> Charette, A. B. y Côté, B., *Journal of Organic Chemistry*, **1993**, 58, 933.

Como se observa, ambas aportan rutas de síntesis de glicósidos con distintas características. Es importante remarcar que bajo ciertas condiciones, estas reacciones son competitivas entre sí. En consecuencia, la selectividad de esta reacción ha sido objeto de numerosas investigaciones en los últimos años.

La formación de derivados 1,2-anhidro a partir de los glicales y de su posterior apertura con diversos nucleófilos, también reviste gran importancia dado que representa otra posibilidad de síntesis de glicósidos. En la Figura 19, se ejemplifica lo afirmado a través de la formación general de un epóxido y su posterior apertura con un alcohol.

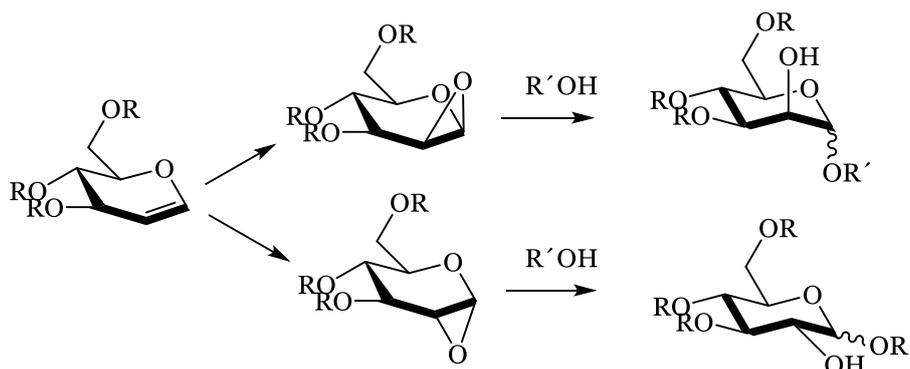


Figura 19. Síntesis de 1,2-anhidro glicales seguido de su lisis con ROH.

A continuación se describirán en mayor detalle las reacciones mencionadas debido a su relevancia en la presente investigación.

### II.3.3.1 Reacciones de adición

Como se mencionó anteriormente, una de las reacciones que experimentan los *endo*-glicales es la adición nucleofílica. Los productos que se originan en consecuencia son los llamados 2-deoxiglicósidos, importantes compuestos en la síntesis de estructuras bioactivas complejas. En la Figura 20, se muestra uno de los mecanismos propuestos para esta reacción sobre un glical protegido.

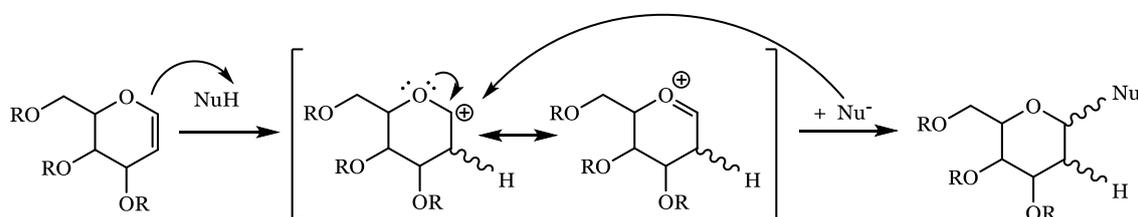


Figura 20. Mecanismo propuesto de la reacción de adición sobre glicales.

A través de los años se han desarrollado numerosos sistemas catalíticos tendientes a la obtención de estas sustancias con un alto grado de pureza, evitando la formación de productos secundarios. En la Tabla 1 se mencionan los catalizadores que pueden emplearse en esta reacción, así como también las

estructuras de las agliconas unidas al glicósido. Debe aclararse que debido a los alcances de este trabajo, se considerarán solo aquellos 2-deoxiglicósidos que posean en el C2 un H.

Tabla 1. Adición de NuH a glicales.

No	Catalizador	Estructura de la aglicona	Referencia <sup>17</sup>
1	Ácido canforsulfónico)	-OR (derivado de alcohol secundario)	Wakamatsu 1986 <sup>18</sup>
		-OR (derivado de Oleandolida)	Tatsuta 1988 <sup>19</sup>
		-OR (derivado de estructura macrocíclica)	Toshima 1988 <sup>20</sup>
2	Ácido paratoluensulfónico	-OR (antraciclina)	Tu 1987 <sup>21</sup>
		-SH(derivado de 2-mercaptopiridina)	Palmier 2003 y Mereyala 1991 <sup>22</sup>
		-OR (derivados de alcoholes y otros compuestos con grupos oxhidrilos)	Balmond 2014 <sup>23</sup>
3	Ácido paratoluensulfónico /BMIImBF <sub>4</sub>	-OR (derivados de alcoholes)	Díaz 2012 <sup>24</sup>
4	HBr	-OAc para luego reemplazar por -OAr o -I	Lam 2003 <sup>25</sup>
5	Ph <sub>3</sub> P.HBr	Varios (-OR, derivados del colesterol, etc.)	Bolitt 1990 <sup>26</sup>
		-NRSO <sub>2</sub> R' (derivados de sulfonamidas)	Colinas 2003 <sup>27</sup>
		-OR (derivados de alcoholes y otros compuestos con grupos oxhidrilos)	Wandzik 2006 <sup>28</sup>

<sup>17</sup> En esta columna se menciona solamente el apellido del primer autor del trabajo y el año en que fue editado el mismo. En las referencias correspondientes se incluyen los datos completos.

<sup>18</sup> Wakamatsu, T, Nakamura, H, Naka, E, y Ban, Y, *Tetrahedron Letters*, **1986**, 27, 3895.

<sup>19</sup> Tatsuta, K, Kobayashi, Y, Gunji, H, y Masuda, H, *Tetrahedron Letters*, **1988**, 29, 3975.

<sup>20</sup> Toshima, K, y Tatsuta, K M, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1988**, 61, 2369.

<sup>21</sup> Tu, C J, y Lednicer, D, *Journal of Organic Chemistry*, **1987**, 52, 5624.

<sup>22</sup> a. Palmier, S., Vauzeilles, B. y Beau, J. M., *Organic and Biomolecular Chemistry*, **2003**, 1, 1097; b. Mereyala, H. B. y Ravi, D., *Tetrahedron Letters*, **1991**, 32, 7317.

<sup>23</sup> Balmond, E. I., Benito-Alifonso, D., Coe, D. M., Alder, R. W., McGarrigle, E. M. y Galan, M. C., *Angewandte Chemie*, **2014**, 126, 8329.

<sup>24</sup> Díaz, G., Ponzinibbio, A. y Bravo, R. D., *Topics in Catalysis*, **2012**, 55:644.

<sup>25</sup> Lam, S. N., y Gervay-Hague, J., *Organic Letters*, **2003**, 5, 22, 4219.

<sup>26</sup> a. Bolitt, V, Mioskowski, C, Lee, S-G, y Falck, J R, *Journal of Organic Chemistry*, **1990**, 55, 5812; b. Kaila, N., Blumenstein, M., Bielawska, H. y Franck, R. W., *Journal of Organic Chemistry*, **1992**, 57, 4576.

<sup>27</sup> Colinas, P. y Bravo, R. D., *Organic Letters*, **2003**, 5, 23.

<sup>28</sup> Wandzik, I. y Bieg, T., *Carbohydrate Research*, **2006**, 341, 2702.

No	Catalizador	Estructura de la aglicona	Referencia <sup>17</sup>
		-OR (derivados de alcoholes y otros compuestos con grupos oxhidrilos)	Jaunzems 2004 <sup>29</sup>
6	HCl/iPr <sub>2</sub> -NEt	-Cl para luego reemplazar por -SPh	Beau 1985 <sup>30</sup>
7	BCl <sub>3</sub>	-OR (derivados de alcoholes)	Toshima 1998 <sup>31</sup>
8	BBr <sub>3</sub>	-OR (derivados de alcoholes)	Toshima 1998
9	BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O	-OR (derivados de alcoholes)	Wieczorek 1998 <sup>32</sup>
10	GaCl <sub>3</sub>	-SR (derivados de tioles)	Yadav 2007 <sup>33</sup>
11	AlCl <sub>3</sub> /microondas	-OR (derivados de alcoholes)	Lin 2011 <sup>34</sup>
12	HgOAc <sub>2</sub>	-OH	Bertelli 1998 <sup>35</sup>
13	Nitrato de cerio y amonio (NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Ce(NO <sub>3</sub> ) <sub>6</sub> )	Varios (derivados de alcoholes y otros compuestos con grupos oxhidrilos, y derivados de tioles)	Pachamuthu 2001 <sup>36</sup> Paul 2004 <sup>37</sup>
14	Complejos de Renio (V) como ReOCl <sub>3</sub> (SMe <sub>2</sub> )(Ph <sub>3</sub> PO)	-OR, -SR y -NHTs	Sherry 2004 <sup>38</sup>
15	CeCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O-NaI	-OR (derivados de alcoholes)	Yadav 2002 <sup>39</sup>
16	LaCl <sub>3</sub> .7H <sub>2</sub> O/NaI/ PhCH <sub>2</sub> OH	-OH	Rani 2003 <sup>40</sup>
17	TMSOTf (trimetilsilil triflato)	-OH y -OR (derivados de alcoholes)	Kolar 1990 <sup>41</sup>
18	NIS/P(OPh) <sub>3</sub> (N-iodosuccinimida/ trifenilfosfito)	-OR (derivados de alcoholes y otros compuestos con grupos oxhidrilos)	Kimura 2015 <sup>42</sup>

<sup>29</sup> Jaunzems, J., Kashin, D., Schönberger, A. y Kirschning, A., *European Journal of Organic Chemistry*, **2004**, 3435.

<sup>30</sup> Beau, J. M. y Sinay, P., *Tetrahedron Letters*, **1985**, 26, 6185.

<sup>31</sup> Toshima, K., Nagai, H., Ushiki, Y., y Matsumura, S., *Synlett*, **1998**, 1007.

<sup>32</sup> Wieczorek, E. y Thiem, J., *Synlett*, **1998**, 467.

<sup>33</sup> Yadav, J. S., Subba Reddy, B. V., Vijaya Bhasker, E., Raghavendra, S. y Narsaiah, A., *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 677.

<sup>34</sup> Lin, H-C., Pan, J-F., Chen, Y-B., Lin, Z-P. y Lin, C-H., *Tetrahedron*, **2011**, 67, 6362.

<sup>35</sup> Bettelli, E., Cherubini, P., D'Andrea, P., Passacantilli, P. y Pianeateni, G., *Tetrahedron*, **1998**, 54, 6011.

<sup>36</sup> Pachamuthu, K. y Vankar, Y D., *Journal of Organic Chemistry*, **2001**, 66, 7511.

<sup>37</sup> Paul, S. y Jayaraman, N., *Carbohydrate Research*, **2004**, 339, 2197.

<sup>38</sup> Sherry, B. D., Loy, R. N. y Toste, F. D. *Journal American Chemical Society*, **2004**, 126, 4510.

<sup>39</sup> Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Reddy, K. B. y Satyanarayana, M., *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 7009.

<sup>40</sup> Rani, S., Agarwal, A. y Vankar, Y. D., *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 5001.

<sup>41</sup> Kolar, C. y Kneissl, G., *Angewandte Chemie International Edition*, **1990**, 29, 809.

<sup>42</sup> Kimura, T., Takahashi, D. y Toshima, K., *Journal of Organic Chemistry*, **2015**, 80, 9552.

No	Catalizador	Estructura de la aglicona	Referencia <sup>17</sup>
19	TMSI/PPh <sub>3</sub> (ioduro de trimetilsililo y trifenilfosfina)	-OR (derivados de alcoholes y otros compuestos con grupos oxhidrilos)	Cui 2012 <sup>43</sup>
20	Tiourea	-OR (derivados de azúcares)	Balmond 2012 <sup>44</sup>
21	Sales de piridinio deficientes en electrones y tioureas	-OR (derivados de alcoholes y otros compuestos con grupos oxhidrilos)	Das 2015 <sup>45</sup>
22	1-NIS 2-Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	-OH	Constantino 2000 <sup>46</sup>
23	Glu-Fe <sub>3</sub> O <sub>4</sub> -SO <sub>3</sub> H (catalizador magnético)	-OR (derivados de alcoholes y otros compuestos con grupos oxhidrilos)	Thombal 2016 <sup>47</sup>
24	AG50 WX2 (Resina de intercambio catiónico)	-OR y -SR (derivados de alcoholes y otros compuestos con grupos oxhidrilos y tioles)	Sabesan 1991 <sup>48</sup>
25	LiBr+KU-2-8 (Resina de intercambio catiónico)	-OR (derivados de esteroides)	Flekhter 1997 <sup>49</sup>
26	β-Glicosil hidrolasa	-OR (derivados de alcoholes bencílicos)	Hahn 2014 <sup>50</sup>
		-OR (derivados de alcoholes y azúcares)	Trincone 2003 <sup>51</sup>

Como se desprende de un rápido análisis de la tabla, las variantes alcanzadas en pos de la síntesis de los 2-deoxiglicósidos, son numerosas. Puede verse que la reacción es catalizada por una amplia variedad de agentes, incluyendo ácidos de Bronsted, ácidos de Lewis, complejos, catalizadores heterogéneos (resinas y partículas magnéticas) e incluso enzimas.

Un caso curioso es el del BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O. Este ácido de Lewis, promueve típicamente reacciones de reordenamiento de Ferrier en numerosos glicales. Sin embargo en las condiciones especificadas en la entrada número 9 de la tabla, genera el producto de adición nucleofílica. Los autores de este trabajo especulan que la

<sup>43</sup> Cui, X-K., Zhong, M., Meng, X-B. y Li, Z-J., *Carbohydrate Research*, **2012**, 358, 19.

<sup>44</sup> Balmond, E. I., Coe, D. M., Galan, M. C. y McGarrigle, E. M., *Angewandte Chemie International Edition*, **2012**, 51, 9152.

<sup>45</sup> Das, S., Pekel, D., Neudorfl, J. M. y Berkessel, A., *Angewandte Chemie International Edition*, **2015**, 54, 12479.

<sup>46</sup> Costantino, V., Imperatore, C., Fattorusso, E., y Mangoni, A., *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 9177.

<sup>47</sup> Thombal, R. S. y Jadhav, V. H., *RSC Advances*, **2016**, 6, 30846.

<sup>48</sup> Sabesan, S. y Neira, S., *Journal of Organic Chemistry*, **1991**, 56, 5468.

<sup>49</sup> a. Flekhter, O. B., Baltina, L. A. y Tolstikov, G. A., *Russian Chemical Bulletin*, **1997**, 46, 7, 1335; b. Flekhter, O. B., Baltina, L. A., Spirikhin, L. V., Baikova, L. P. y Tolstikov, G. A., *Russian Chemical Bulletin*, **1998**, 47, 3, 513.

<sup>50</sup> Hahn, P., Kasprzycka, A. y Szeja, W., *Biocatalysis and Biotransformation*, **2014**; 32: 290.

<sup>51</sup> Trincone, A., Pagnotta, E., Giordano, A., Perugino, G., Rossi, M. y Moracci, M., *Biocatalysis and Biotransformation*, **2003**, 21, 17.

formación selectiva de los 2-deoxiglicósidos se debe al nucleófilo empleado, alcoholes derivados del 3-hidroxibutanoato de etilo.

Con respecto a las agliconas, estas incluyen alcoholes, esteroides, sulfonamidas, tioles, aminas, entre otras, permitiendo la obtención de los principales tipos de glicósidos.

Acerca de la estereoquímica de los productos, para derivados de glucal y galactal, suelen predominar los isómeros  $\alpha$  a causa del efecto anomérico, que favorece el enlace de tipo axial en C1 de los intermediarios protonados.

### II.3.3.2 Reordenamiento de Ferrier

El otro camino de reacción que puede experimentar un glical en presencia de un reactivo NuH y un catalizador, es el llamado reordenamiento alílico o de Ferrier<sup>52</sup>. Uno de los mecanismos propuestos para esta reacción, es ejemplificado en la Figura 21. El mismo se muestra a través de la reacción entre un derivado protegido del glucal y un alcohol ROH catalizado por  $\text{BF}_3$ <sup>53</sup>.

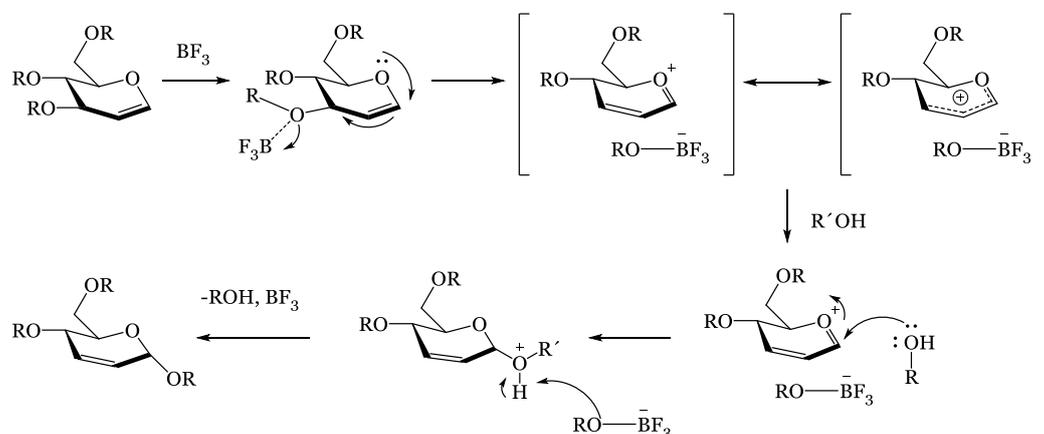


Figura 21. Mecanismo propuesto de reordenamiento de Ferrier.

Los catalizadores que conducen a los glicósidos 2,3-insaturados son más numerosos que los que promueven la adición nucleofílica, como se evidencia en los trabajos de Gómez y otros<sup>54</sup> de 2013 y 2017, los capítulos de libro de Ferrier y Zubkov<sup>55</sup> de 2003 y el de Wang<sup>53</sup> de 2010. A continuación se enumeran algunos ejemplos representativos:

- Ácidos próticos, como HCl en MeOH<sup>56</sup> y  $\text{H}_2\text{SO}_4$ <sup>57</sup>

<sup>52</sup> Ferrier, R. J.; Overend, W. G. y Ryan, A. E., *Journal of the Chemical Society*, **1962**, 3667.

<sup>53</sup> Wang, Z., *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Primera edición, **2010**, J. Wiley and sons.

<sup>54</sup> a. Gómez, A. M., Lobo, F., Uriel, C. y López, J. C., *European Journal of Organic Chemistry*, **2013**, 7221; b. Gómez, A. M., Miranda, S. y López, J. C., *Carbohydrate Chemistry*, **2017**, 42, 210.

<sup>55</sup> Overman, L. E. et al (eds), *Organic Reactions*, V. 62, 2003, J. Wiley and sons (Ferrier, R. J. y Zubkov, O. A., capítulo 4).

<sup>56</sup> Herscovici, J., Muleka, K., Boumaiza, L. y Antonakis, K., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1990**, 1995.

<sup>57</sup> Hadfield, A. F. y Sartorelli, A. C., *Carbohydrate Research*, **1982**, 101, 240.

- Ácidos de Lewis, como los halogenuros SnBr<sub>4</sub> y SnCl<sub>4</sub><sup>58</sup>, NbCl<sub>5</sub><sup>59</sup>, ZnCl<sub>2</sub><sup>60</sup>, FeCl<sub>3</sub><sup>61</sup>, ZrCl<sub>4</sub><sup>62</sup>, InCl<sub>3</sub><sup>63</sup>, los triflatos Er(OTf)<sub>3</sub><sup>64</sup>, Bi(OTf)<sub>3</sub><sup>65</sup>, Sc(OTf)<sub>3</sub><sup>66</sup> y el más comúnmente usado BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O<sup>58 a y b, 67</sup>
- Catalizadores neutros, como el perclorato de dicollidinio-iodonio<sup>68</sup>, 2,3-dicloro-5,6-diciano-p-benzoquinona (DDQ)<sup>69</sup>, la montmorillonita K-10<sup>70</sup>, como I<sub>2</sub><sup>58 b, 71</sup> y el complejo Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub><sup>72</sup>

Como se evidencia en la lista anterior, los catalizadores que dan lugar al reordenamiento de Ferrier son de naturaleza diversa. Acerca de los nucleófilos que han sido usados en esta reacción, son alcoholes los más comunes, aunque también se cuentan tioles<sup>73</sup>, aminoácidos<sup>74</sup>, monosacáridos<sup>58e</sup> y nucleófilos de

<sup>58</sup> a. Descotes, G. y Martin, J. C., *Carbohydrate Research*, **1977**, 56, 1680; b. Banik, B. K.; Manhas, M. S. y Base, A. K., *Journal of Organic Chemistry*, **1994**, 59, 4714; c. Gryniewicz, G., Priebe, W., Zamojski, A., *Carbohydrate Research*, **1979**, 68, 33; d. Bhate, P., Horton, D., y Priebe, W., *Carbohydrate Research*, **1985**, 144, 331; e. Frost, C. G. y Hartley, J. P., *Mini-Review Organic Chemistry*, **2004**, 1, 1.

<sup>59</sup> Hotha, S. y Tripathi, A., *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 4555.

<sup>60</sup> a. Bettadaiah, B. K. y Srinivas, P., *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 7257; b. Gorityala, B. K., Lorpitthaya, R., Bai, Y. y Liu, X-W., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 5844; c. Ding, F., William, R., Kishan Gorityala, B., Ma, J., Wang, S. y Liu, X-W., *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 3146.

<sup>61</sup> a. Masson, C., Soto, J., Bessodes, M., *Synlett*, **2000**, 1281; b. Zhou, J., Chen, H., Shan, J., Li, J., Yang, G., Chen, X., Xin, K., Zhang, J. y Tang, J., *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **2014**, 33:6, 313.

<sup>62</sup> Swamy, N. R., Srinivasulu, M., Reddy, T. S., Goud, T. V. y Venkateswarlu, Y., *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **2004**, 23, 435.

<sup>63</sup> a. Babu, B. S. y Balasubramanian, K. K., *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 1271; b. Das, S. K., Reddy, K. A. y Roy, J., *Synlett*, **2003**, 1607; c. Ghosh, R., Chakraborty, A. y Maiti, S., *ARKIVOC*, **2004**, 1; d. Yadav, J. S. y Reddy, B. V. S., *Synthesis*, **2002**, 511.

<sup>64</sup> Procopio, A., Dalpozzo, R., De Nino, A., Nardi, M., Oliverio, M. y Russo, B., *Synthesis*, **2006**, 2608.

<sup>65</sup> Babu, J. L., Khare, A. y Vankar, Y. D., *Molecules*, **2005**, 10, 884.

<sup>66</sup> Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Murthy, C. V. S. R. y Kumar, G. M., *Synlett*, **2000**, 1450.

<sup>67</sup> a. Lopez, J. C., Gómez, A. M., Valverde, S. y Fraser-Reid, B., *Journal of Organic Chemistry*, **1995**, 60, 3851; b. Hanna, I. y Wlodyka, P., *Journal of Organic Chemistry*, **1997**, 62, 6985; c. Gryniewicz, G., Priebe, W. y Zamojski, A., *Carbohydrate Research*, **1979**, 68, 33; d. Ferrier, R. J. y Prasad, N., *Journal of Chemical Society, Chemical Communications*, **1968**, 476; e. Klaffke, W., Pudlo, P., Springer, D. y Thiem, J., *Liebigs Annalen*, **1991**, 509.

<sup>68</sup> a. Lopez, J. C. y Fraser-Reid, B., *Journal of Chemical Society., Chemical Communications*, **1992**, 94; b. Lopez, J. C., Gomez, A. M., Valverde, S. y Fraser-Reid, B., *Journal of Organic Chemistry*, **1995**, 60, 3851.

<sup>69</sup> a. Toshima, K. y Tatsuta, K., *Chemical Reviews*, **1993**, 93, 1503; b. Toshima, K., Ishizuka, T.; Matsuo, G., Nakata, M. y Kinoshito, M., *Journal of Chemical Society., Chemical Communications*, **1993**, 704.

<sup>70</sup> a. Toshima, K., Miyamoto, N., Matsuo, G., Nakata, M. y Matsumura, S., *Journal of Chemical Society., Chemical Communications*, **1996**, 1379; b. Toshima, K., Ishizuka, T., Matsuo, G. y Nakata, M., *Synlett*, **1995**, 306; c. Toshima, K., Ishizuka, T., Matsuo, G. y Nakata, M., *Journal of Chemical Society., Chemical Communications*, **1995**, 306; d. Shanmugasundaram, B., Boseb, A. K. y Balasubramanian, K. K., *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 6795.

<sup>71</sup> Koreeda, M., Houston, T. A., Shull, B. K., Klemke, E. y Tuinman, R. J., *Synlett*, **1995**, 90.

<sup>72</sup> a. Zamojski, A., *Polish Journal of Chemistry*, **2002**, 76, 1053; b. Beyer, J., Skaanderup, P. R. y Madsen, R., *Journal of American. Chemical Society*, **2000**, 122, 9575.

<sup>73</sup> a. Valverde, S. y Garcia-Ochoa, S., *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **1989**, 9, 553; b. Valverde, S.; Garcia-Ochoa, S. y Martin-Lomas, M., *Journal of Chemical Society, Chemical Communication*, **1987**, 383; c. Priebe, W. y Zamojski, A., *Tetrahedron*, **1980**, 36, 287.

<sup>74</sup> Liberek, B. y Smiatacz, Z., *Polish Journal of Chemistry*, **2000**, 74, 989.

carbono para obtener C-glicósidos<sup>33</sup> y <sup>75</sup>. Los glicósidos que se obtienen en esta reacción son generalmente anómeros  $\alpha$ , debido a la propuesta mecanística especificada en Figura 21.

### II.3.3.3 Reacciones de epoxidación

Los *endo*-glicales también pueden reaccionar con un compuesto oxidante para generar epóxidos.

La epoxidación de glicales genera derivados 1,2-anhidro que son versátiles donores glicosídicos<sup>76</sup>. En la Figura 22, se muestra el 3,4,6-tri-O-acetil-1,2-anhidro- $\alpha$ -D-glucopiranososa o anhídrido de Brigl.

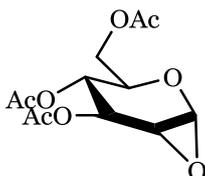


Figura 22. Anhídrido de Brigl.

El anhídrido de Brigl fue primer compuesto reportado con estas características. Este se obtuvo en el año 1922 mediante tratamiento del pentaacetato de  $\beta$ -glucopiranososa con  $\text{PCl}_5$  y luego con  $\text{NH}_3$ .

Los glicales pueden convertirse en epóxidos mediante distintos métodos. Di Bussolo y otros<sup>77</sup> proponen la utilización de anhídrido triflico y difenilsulfóxido, mientras que Bellucci y otros<sup>78</sup> emplean la dupla mCPBA (ácido metacloroperbenzoico)/KF. No obstante, las selectividades y rendimientos reportados por estos métodos son menores a los obtenidos utilizando el DMDO (dimetildioxirano) en acetona o reactivo de Murray<sup>79</sup>, un dioxirano.

Los dioxiranos son peróxidos cíclicos de 3 miembros que se sintetizan a partir de una cetona y Oxona® ( $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ , sal triple de peroximonosulfato de potasio  $\text{KHSO}_5$ ). En la Figura 23 se observa la estructura de estos compuestos relacionados con el oxirano y algunos ejemplos.

<sup>75</sup> a. Gemell, N., Meo, P. y Osborn, H. M. I., *Organic Letters*, **2003**, 5, 1649; b. Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Krishnam Raju, A. y Venkateswara Rao, C. *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 5437; c. Danishefsky, S. y Kerwin, J. F., *Journal of Organic Chemistry*, **1982**, 47, 3803; d. Dawe, R. D. y Fraser-Reid, B., *Journal of Chemical Society, Chemical Communication*, **1981**, 1180.

<sup>76</sup> a. Baker, D. C. y Horton, D. (eds), *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, Elsevier (Cerny, M., **2003**, 58, 121); b. Halcomb, R. L. y Danishefsky, S. J., *Journal of the American Chemical Society*, **1989**, 111, 6661; c. Liu, K. K. C. y Danishefsky, S.J. *Journal of Organic Chemistry*, **1994**, 59, 1895;

<sup>77</sup> Di Bussolo, V., Kim, Y.-J. y Gin, D.Y., *Journal of the American Chemical Society*, **1998**, 120, 13515.

<sup>78</sup> Bellucci G., Catelani, G., Chiappe, C. y D'Andrea, F., *Tetrahedron Letters*, 1994, 35, 45, 843.

<sup>79</sup> Murray, R. W. y Jeyaraman, R., *Journal of Organic Chemistry*, **1985**, 50, 2847.

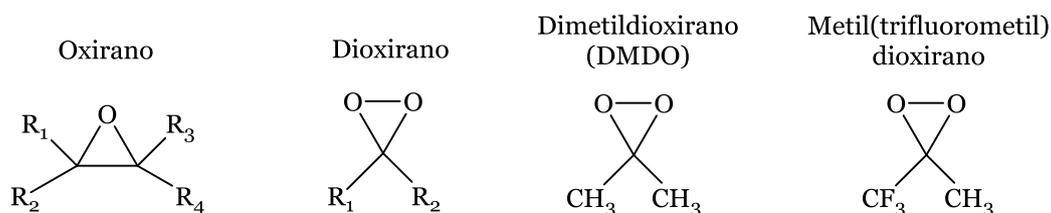


Figura 23. Dioxiranos, estructuras y ejemplos.

El DMDO es el peróxido derivado de la acetona, el reactivo más eficiente y ampliamente utilizado en la síntesis de 1, 2-anhidroglicales a partir de glicales. Como se observa en la Figura 24, la estereoselectividad alcanzada en la epoxidación de una serie de glicales es elevada, así como también los rendimientos<sup>80</sup>. Las cuatro reacciones presentadas poseen rendimientos porcentuales mayores a 95% y la selectividad es para las primeras dos, relación  $\alpha:\beta > 20:1$ , mientras que en la tercera este valor se invierte a favor del isómero  $\alpha$ , relación  $\alpha:\beta < 20:1$  y la última, no presenta selectividad ya que la relación  $\alpha:\beta = 1:1$ .

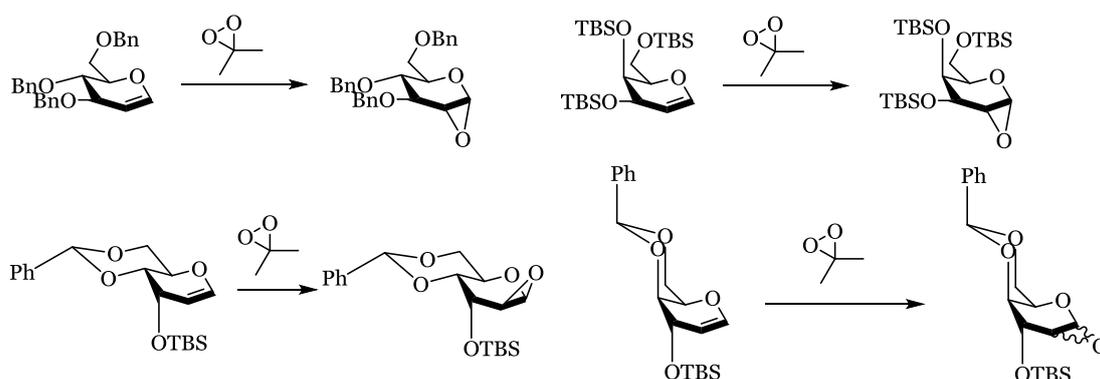


Figura 24. Epoxidación de una serie de glicales empleando DMDO.

La estereoselectividad del epóxido formado depende del grupo protector del glical, presumiblemente debido a cuestiones estéricas de las caras de los glicales, como puede inferirse en la Figura 24. En el caso de los grupos acetato, suele producirse una mezcla de anómeros, mientras que para los grupos bencilos o metilos predomina la forma  $\alpha$ <sup>81</sup>. La apertura del epóxido por nucleófilos se produce con inversión de la configuración del carbono anomérico, ya que el ataque es en sentido anti (Figura 25).

<sup>80</sup> Demchenko, A. V. (ed.), *Handbook of Chemical Glycosylation*, Primera edición, **2008**, Wiley.

<sup>81</sup> Brito-Arias, M., *Synthesis and Characterization of Glycosides*, Primera edición, **2007**, Springer.

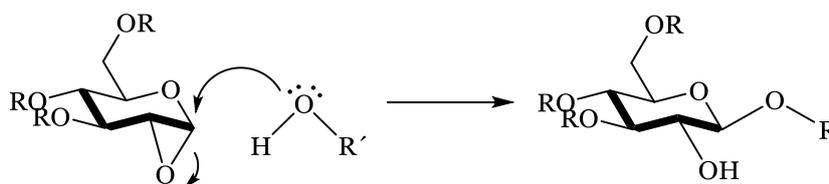


Figura 25. Esquema de la estereoquímica de apertura del anillo.

A pesar de la eficiencia y de los altos rendimientos del método, existen ciertos inconvenientes prácticos relativos a la generación y almacenamiento del DMDO. El procedimiento standard para sintetizar DMDO requiere temperaturas controladas inferiores a los 10°C, agitación eficiente<sup>79a</sup> y, si la reacción se realiza en mezcla de agua y acetona, pH=7-8<sup>82</sup>. Inmediatamente, debe realizarse una destilación bajo vacío moderado. Aún con estos recaudos, solo se obtiene una solución de DMDO en acetona y que nunca supera la concentración de 0,11 M (5% v/v). Esto implica que la adaptación del proceso a escalas mayores constituya una empresa complicada. Asimismo, debido a la naturaleza reactiva del peróxido, es dificultoso almacenar y conservar el título de las soluciones durante prolongados periodos de tiempo.

A causa de lo expuesto, ha surgido la alternativa de generar *in situ* el DMDO a través del agregado de Oxona® y acetona al medio de reacción a bajas temperaturas. Este tema se tratará en profundidad en la sección Discusión de los resultados.

Retomando la afirmación hecha anteriormente, la versatilidad sintética de los mencionados epóxidos convierte a la optimización de su síntesis en una ruta de investigación importante. La apertura catalizada de los 1,2-anhidroazúcares propicia la obtención de una variedad de 2-hidroxiglicósidos, como se ilustra en Figura 26, donde se muestran algunos ejemplos representativos.

La alternativa de reacción de 1,2-anhidroglicales más frecuente es la que conduce a la obtención de β-O-glicósidos<sup>83</sup> (**1** y **4**), en donde se suele emplear un promotor (típicamente un ácido de Lewis) y un alcohol.

También es posible sintetizar los isómeros α<sup>84</sup> a partir de la previa formación de un β-fluoroglicósido (**8**) o empleando tetrafluoroborato de plata (**2**).

Otros glicósidos que pueden obtenerse son los β-S-glicósidos<sup>85</sup> (**3**), β-N-glicósidos<sup>86</sup> (**5**) y β-C-glicósidos<sup>87</sup> (**7**).

<sup>82</sup> Adam, W., Bialas, J. y Hadjiarapoglou, L., *Chemische Berichte*, **1991**, 124, 2377.

<sup>83</sup> a. Gordon, D.M. y Danishefsky, S.J., *Carbohydrate Research*, **1990**, 206, 361; b. Cheshev, P., Marra, A. y Dondoni, A., *Carbohydrate Research*, **2006**, 341, 2714.

<sup>84</sup> a. Liu, K.K.C. y Danishefsky, S.J. *Journal of Organic Chemistry*, **1994**, 59, 1895.

<sup>85</sup> Pornsuriyasak, P. y Demchenko, A.V., *Chemistry – A European Journal*, **2006**, 12, 6630; b. Seeberger, P.H., Eckhardt, M., Gutteridge, C.E. y Danishefsky, S.J., *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, 119, 10064.

<sup>86</sup> a. Gallant, M., Link, J.T. y Danishefsky, S.J. *Journal of Organic Chemistry*, **1993**, 58, 343; b. Marzabadi, C. H. y Spilling, C. D., *Journal of Organic Chemistry*, **1993**, 58, 3761; c. Lee, G. S., Min, H. K. y Chung, B. Y., *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 543.

<sup>87</sup> a. Doddi, V. R., Kokatla, H. P., Pal, A. P. J., Basak, R. K. y Vankar, Y., *European Journal of Organic Chemistry*, **2008**, 5731; b. Doddi, V. R., Kancharla, P. K., Reddy, Y. S., Kumar, A. y Vankar, Y. D., *Carbohydrate Research*, **2009**, 344, 606; c. Sanhueza, C. A., Mayato, C.,

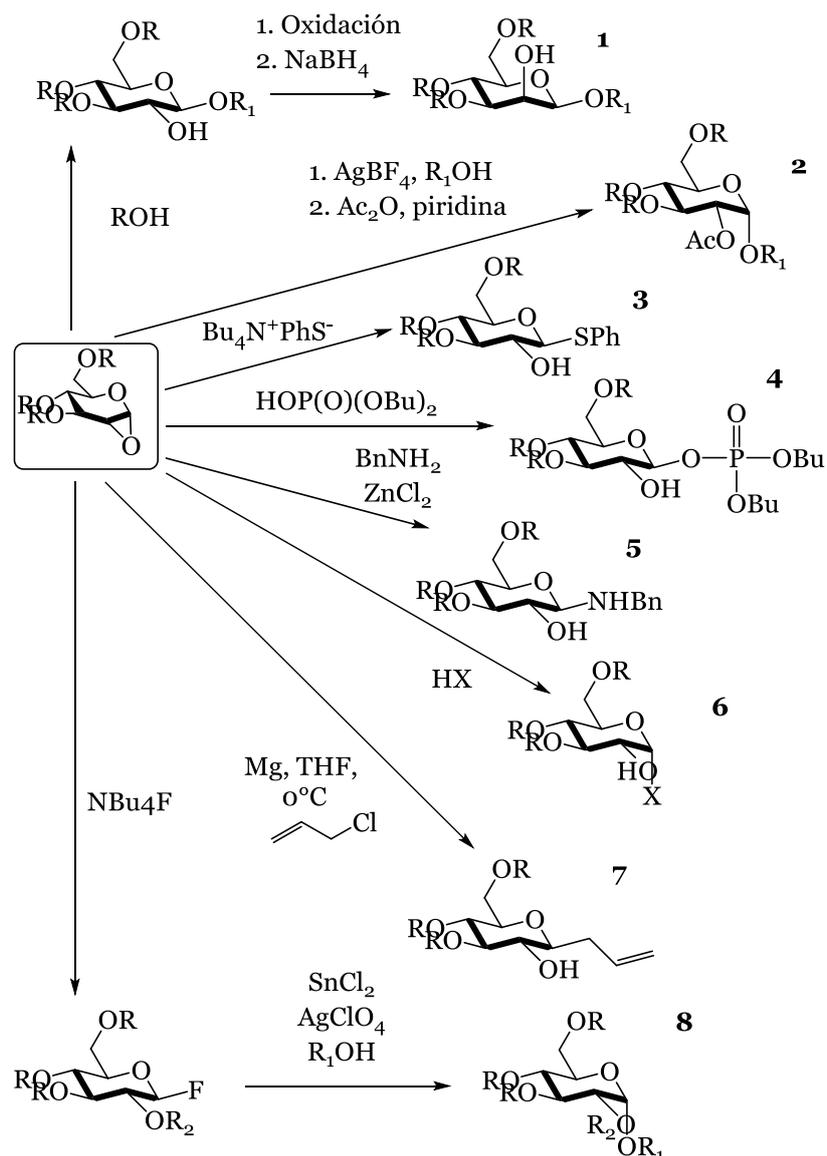


Figura 26. Glicósidos que pueden obtenerse a partir de la reacción con diversos nucleófilos de 1,2-anhidroazúcares.

Una aplicación de esta metodología permite preparar un oligosacarido<sup>76b</sup>, como ilustra la Figura 27.

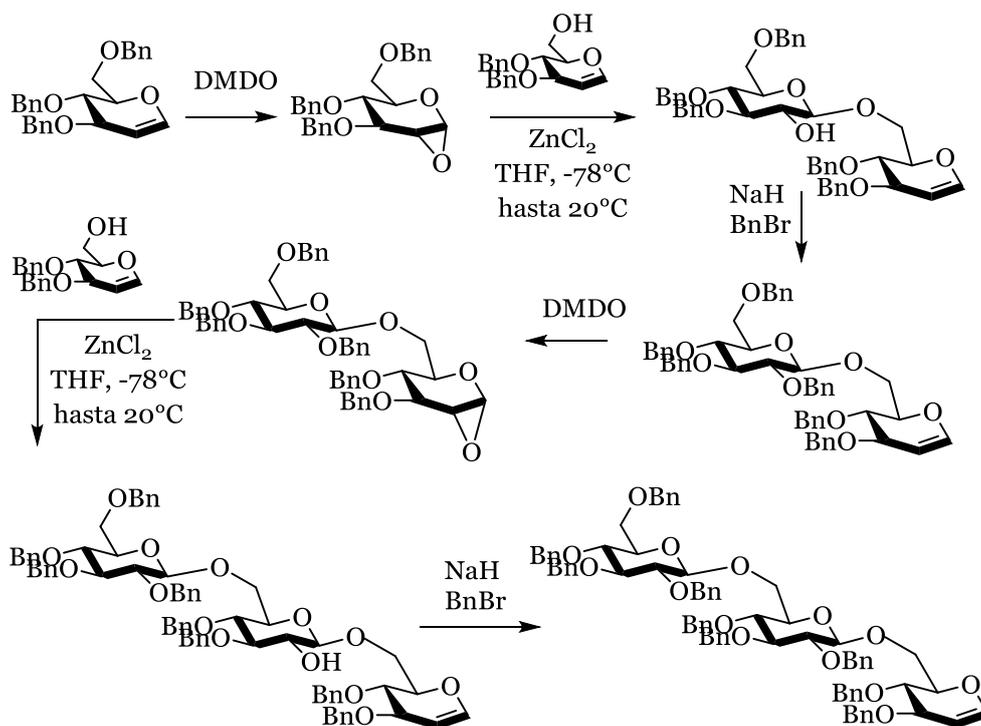


Figura 27. Glicosilación iterativa empleando 1,2- anhidroazúcares.

Esta técnica fue desarrollada por Halcomb en 1989, investigador perteneciente al grupo de Danishevsky, quien fue pionero en el desarrollo de rutas sintéticas utilizando DMDO. En el ejemplo presentado en la figura, se observa la aplicación de una estrategia reiterativa para la síntesis de oligosacáridos ligados mediante enlace O-glicosídico con configuración anomérica  $\beta$ . En particular, en este caso, se toma como sustrato el TOBnGlu, se lo somete a epoxidación con DMDO y se emplea otra molécula de TOBnGlu con el O del C6 desprotegido como reactivo para la etapa de apertura del mismo. Previo a una nueva repetición del proceso, se protege con el grupo protector bencilo el O del C2. En la ilustración, la ruta se repite solo dos veces, pero en teoría podría reiterarse para preparar oligosacáridos de mayor peso molecular.

\*\*\*

*Hasta aquí se ha hecho una introducción de manera parcializada a la Química de los hidratos de carbono con énfasis en aquellos que son los sustratos y productos de este trabajo de tesis doctoral, los glicósidos y los glicales. Con este fin, aspectos como sus características, propiedades e importancia en la Química Bioorgánica y en la Síntesis Orgánica, han sido desarrollados en esta primera parte de la sección Introducción.*

*En la segunda parte de la misma, presentada a continuación, se disertará acerca de los líquidos iónicos. Estas sustancias, se han empleado como solventes y catalizadores en las reacciones efectuadas en este trabajo. En consecuencia, la información de dichas especies es relevante para discutir luego los resultados obtenidos.*

## II.4 Desarrollo de nuevas estrategias de síntesis en Química Orgánica

Desde el siglo pasado, los efectos de la contaminación y la ocurrencia de graves accidentes industriales han despertado conciencia ecológica en el campo de la Química. El efecto invernadero, la lluvia ácida, la eutroficación, el smog y el agujero de la capa de ozono son solo algunos de los efectos colaterales perjudiciales del desarrollo humano.

En consecuencia, surge la necesidad de un cambio en las actividades del hombre en pos de la reducción del impacto ambiental que estas implican. Las estrategias propuestas con este objetivo incluyen: la dilución de contaminantes en efluentes o residuos para liberar al ambiente concentraciones que los seres vivos puedan resistir; tratamientos “end of pipe” diseñados para disminuir la concentración de los contaminantes en residuos y/o efluentes sin modificar el proceso y, finalmente, de forma ideal, la no generación de contaminantes<sup>88</sup>. Esta nueva Química, más benigna con el medio ambiente, se designa con el nombre de Química Verde.

El presente trabajo de tesis intenta enmarcarse dentro de esta nueva corriente a través del desarrollo de alternativas de síntesis de compuestos orgánicos con alto valor agregado y preferentemente, con potencial actividad biológica. Con este fin, se intentarán emplear, juzgar y crear metodologías respetuosas del medio ambiente.

### II.4.1 Química verde

Los objetivos perseguidos por la Química Verde adoptan la forma de 12 principios. Estos fueron enunciados en 1998 por Anastas y Warner<sup>89</sup> y se reproducen a continuación.

1. Prevención: es preferible evitar la formación de futuros desperdicios antes que eliminarlos o someterlos a algún tratamiento.
2. Economía atómica: los métodos de síntesis deberán ser diseñados de manera que incorporen en el producto final, todos los materiales usados durante el proceso, minimizando la formación de subproductos.
3. Usar metodologías que generen productos de toxicidad reducida: siempre que sea posible, los métodos de síntesis deberán diseñarse para utilizar y generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, tanto para el hombre como para el medio ambiente.
4. Generar productos eficaces pero no tóxicos: los productos químicos deberán ser diseñados de manera que mantengan la eficacia a la vez que reduzcan su toxicidad

---

<sup>88</sup> Clark, J. y Macquarrie, D. (eds.), *Handbook of Green Chemistry and Technology*, Primera edición, **2002**, Blackwell Science.

<sup>89</sup> Anastas, P. T., y Warner, J. C., *Green Chemistry: Theory and Practice*, **1998**, Oxford University Press, New York.

5. Reducir el uso de sustancias auxiliares: se evitará, en lo posible, el uso de sustancias que no sean imprescindibles como solventes y reactivos para separaciones. De ser utilizados deberán ser inocuos.
6. Disminuir el consumo energético: debe intentarse desarrollar los métodos de síntesis a temperatura y presión ambientes.
7. Utilizar de materias primas renovables, mientras sea técnica y económicamente aplicable.
8. Evitar la derivatización innecesaria: se evitará en lo posible la formación de derivados: grupos de bloqueo, de protección/desprotección.
9. Potenciar de la catálisis: se emplearán catalizadores lo más selectivos posible, reutilizables, en lugar de reactivos estequiométricos.
10. Generar productos biodegradable: los productos químicos se diseñarán de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente sino que se degraden en productos inocuos.
11. Desarrollar metodologías analíticas para la monitorización de la polución en tiempo real: las metodologías analíticas serán desarrolladas para permitir un control en tiempo real previo a la formación de sustancias peligrosas.
12. Minimizar el potencial de accidentes: se elegirán las sustancias empleadas de forma que se minimice el riesgo de accidentes químicos

Teniendo en cuenta los principios enumerados anteriormente, el objetivo de la “síntesis orgánica verde” consiste en desarrollar 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.

Existen numerosos ejemplos exitosos de innovaciones que tienden a aplicar los principios de la química verde en procesos industriales. En primer lugar, se puede citar la esterificación enzimática, un proceso más verde diseñado por la compañía Eastman (Eastman Chemical Company)<sup>90</sup>. Éste es 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<sup>91</sup>.

---

<sup>90</sup> 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**.

<sup>91</sup> 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**.

Por otra parte, en 2006 Merck diseñó una nueva ruta sintética de Sitagliptin, un  $\beta$ -aminoácido quiral que se utiliza para tratar la diabetes tipo 2<sup>92</sup>. Esta mejora se basó en la hidrogenación catalítica asimétrica de enaminas desprotegidas, evitando la necesidad de etapas de derivatización<sup>93</sup> (Figura 28).

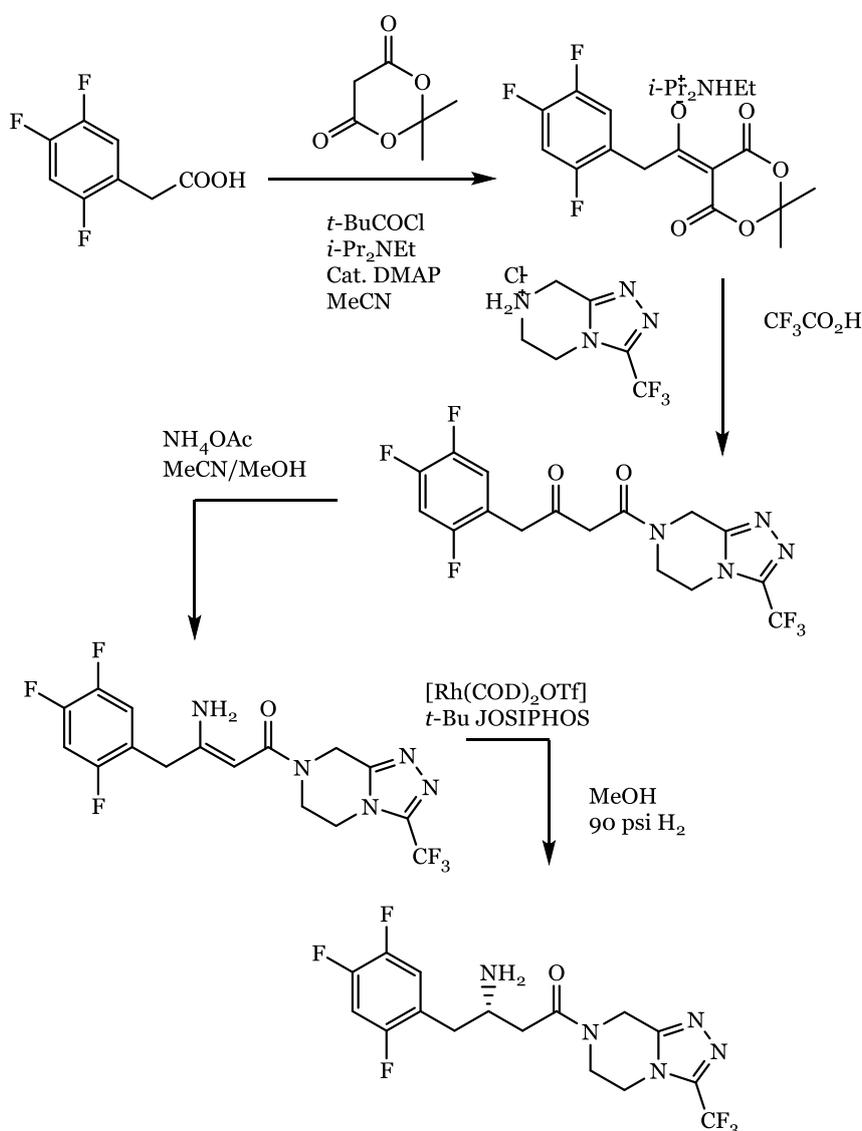


Figura 28. Nueva síntesis del  $\beta$ -aminoácido Sitagliptin.

Otro ejemplo incluye el desarrollo en el año 2004 por parte de Bristol-Myers Squibb (BMS) de una nueva ruta para obtener Paclitaxel, el ingrediente activo de la droga anticancerígena Taxol®<sup>94</sup>. 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

<sup>92</sup> 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**.

<sup>93</sup> 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. y Armstrong III, J. D., *Journal of the American Chemical Society*, **2009**, 131, 8798.

<sup>94</sup> Ritter, S. K., *Chemical and Engineering News*, **2004**, 82, 25.

directamente extraído de cultivos de células vegetales, eliminándose así el uso de solventes y reactivos tóxicos antes necesarios.

En 2002, Pfizer dio con una nueva ruta sintética para la síntesis de sertralina, un ingrediente activo en el tratamiento de la depresión<sup>95</sup>. 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 evidencia en los anteriores ejemplos, en la modificación de los procesos químicos según los principios de la Química Verde se persiguen básicamente tres objetivos:

- Reducción de los desperdicios de la reacción: esto implica minimizar la generación de productos secundarios intentando por ejemplo, utilizar reactivos que se integren en su totalidad a la estructura del producto, disminuir el número de pasos de una transformación química o emplear los desperdicios como materia prima en otros procesos, como el caso de los biocombustibles<sup>96</sup>.
- Ahorro de energía: teniendo en cuenta el agotamiento de las fuentes de combustibles fósiles, la demanda creciente de energía y los costos de la misma, el diseño de reacciones o procesos que no requieran un alto consumo energético, es un objetivo esencial. Esta meta podría alcanzarse reduciendo la barrera energética de las reacciones, mediante por ejemplo el uso de catalizadores, y/o la elección cuidadosa de reactivos que arrojen buenos resultados a temperatura ambiente.
- Solventes: esta es el área de más desarrollo en la investigación de la optimización de procesos por la Química Verde. Dada su importancia en este trabajo de tesis, se desarrollará en profundidad en el siguiente apartado.

#### **II.4.1.1 Solventes**

Los solventes constituyen probablemente el área más activa de la investigación en Química Verde. Esto se debe a las grandes cantidades de los mismos que se utilizan en los procesos, hecho que los convierte en 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 en ocasiones serios accidentes.

A pesar de que en numerosos procesos es posible recuperarlos y posteriormente reutilizarlos, esta acción se asocia generalmente, con procedimientos que

<sup>95</sup> Ritter, S. K., *Chemical and Engineering News*, **2002**, 80, 26.

<sup>96</sup> a. Khanal, S. K., Rasmussen, M., Shrestha, P., Leeuwen, H. V., Visvanathan, C. y Liu, H., *Water Environmental Research*, **2008**, 80, 1625; b. Centi, G. y Van Santen, R. A. *Catalysis for Renewables, From Feedstocks to Energy Production*, **2007**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., KGaA; c. Cavani, F., Centi, G., Perathoner, S. y Trifiró, F., *Sustainable Industrial Chemistry*, **2009**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., KGaA.

requieren elevados consumos de energía. En consecuencia, reacciones sin solventes y en agua<sup>97</sup>, fluidos supercríticos<sup>98</sup> o líquidos iónicos<sup>99</sup>, son algunas de las alternativas para intentar salvar las desventajas anteriormente mencionadas. Con respecto a las reacciones sin solvente, es posible encontrar en varios trabajos actuales ejemplos de estas. Sin embargo, en la mayoría de los casos es necesario rediseñar el proceso para poder obtener resultados similares a los previos, por lo que no es trivial la realización de este cambio<sup>100</sup>.

En segundo lugar, 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 para los seres vivos. Esta 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 hidrofóbico<sup>101</sup> 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. Además, aun cuando el agua pueda ser utilizada como solvente, el riesgo de contaminación o el costoso proceso de recuperación de la misma, pueden implicar un enorme gasto energético y la generación de nuevos desechos que van en detrimento de las mejoras obtenidas.

Por otra parte, los fluidos supercríticos se presentan como otra alternativa a los solventes tradicionales y han sido ampliamente estudiados en décadas pasadas<sup>98</sup>. 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 (scCO<sub>2</sub>) 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<sup>102</sup>.

La característica distintiva de los fluidos supercríticos, como puede deducirse del diagrama de fases, es su capacidad de cambiar de estado cuando se los enfría o se reduce la presión del sistema. Aplicado al caso de scCO<sub>2</sub>, es evidente que

<sup>97</sup> a. Breslow, R., *Green Chemistry*, **1998**, 225; b. Li, C. J. y Chan, T. H., *Comprehensive Organic Reactions in Aqueous Media*, Segunda edición, **2007**, John Wiley & Sons, Inc.; c. Kerton, F. M., *Alternative Solvents for Green Chemistry*, **2009**, RSC Green Chemistry Book Series, Royal Society of Chemistry; d. Li, C. J. y Chen, L., *Chemical Society Reviews*, **2006**, 35, 68; e. Li, C. J., *Chemical Reviews*, **2005**, 105, 3095.

<sup>98</sup> a. Arai, Y., Sako, T. y Takebayashi, Y., *Supercritical Fluids*, **2002**, Springer; b. Gordon, C. M y Leitner, W., *Catalyst Separation Recovery and Recycling*, **2006**, Springer; c. Hyde, J. R., Licence, P., Carter, D. y Poliakoff, M., *Applied Catalysis A*, **2001**, 222, 119.

<sup>99</sup> a. Rogers, R. D., Seddon, K. R. y Volkov, S., *Green Industrial Applications of Ionic Liquids*, **2002**, Kluwer Academic Publishers; b. Plechkova, N. V. y Seddon, K. R., *Methods and Reagents for Green Chemistry*, **2007**, John Wiley & Sons Inc.

<sup>100</sup> a. Kerton, F. M., *Alternative Solvents for Green Chemistry*, **2009**, RSC Green Chemistry Book Series, Royal Society of Chemistry; b. Tanaka, K., *Solvent-free Organic Synthesis*, **2003**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA; c. Cave, G. W. V., Raston, C. L. y Scott, J. L., *Chemical Communications*, **2001**, 2159; d. Varma, R. S. y Ju, Y., *Green Separation Processes*, **2005**, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA.

<sup>101</sup> Breslow, R. *Accounts of Chemical Research*, **1991**, 24, 159.

<sup>102</sup> a. Leitner, W., *Modern Solvents in Organic Synthesis, Reactions in Supercritical Carbon Dioxide*, 1999, Springer-Verlag; b. Leitner, W., *Accounts of Chemical Research*, **2002**, 35, 746; c. Jessop, P. G. y Subramaniam, B., *Chemical Reviews*, **2007**, 107, 2666; d. Franck, F., Peter, L., Howdle, V., Steven, M. y Martyn, P., *Actualite Chimique*, **2003**, 4–5, 62.

por encima del punto crítico este será un líquido en el que se puedan llevar a cabo reacciones y por debajo de ese punto, será un gas. Entonces, al desgasificar el equipo de reacción se producirá el desalojo total del solvente.

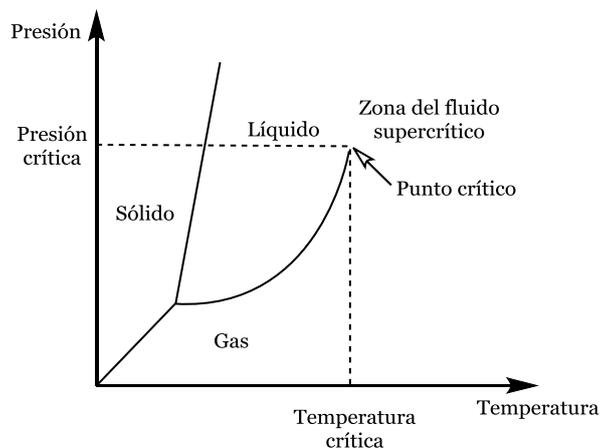


Figura 29. Diagrama de fases.

Uno de los procesos a escala industrial en los que el  $\text{scCO}_2$  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<sup>103</sup>.

Finalmente, como otro ejemplo de solventes “más verdes” se puede mencionar a los líquidos iónicos. A continuación, se hace un abordaje de manera más profunda debido a que los mismos han sido utilizados en este trabajo de tesis.

<sup>103</sup> DeSimone, J. M. y Tumas, W., *Green Chemistry Using Liquid and Supercritical Carbon Dioxide*, *Green Chemistry Series*, **2003**, Oxford University Press, Inc.

## II.5 Líquidos iónicos

En la presente sección se desarrolla el tema de los líquidos iónicos dado que han sido empleados en este trabajo de tesis como solventes y catalizadores. La descripción siguiente se realizará dentro del marco de la Química Verde, introducida con anterioridad en este capítulo.

### II.5.1 Definición

Wilkes<sup>104</sup> define a los líquidos iónicos como “sales con puntos de fusión por debajo del punto de ebullición del agua”. Esta descripción, advierte, es arbitraria y completamente carente de información estructural. Welton<sup>105</sup>, en su review “Ionic Liquids in Catalysis” brinda una definición similar.

Por otra parte, Johnson<sup>106</sup> opta por la acepción aún más general de líquido iónico como una sal líquida que contiene iones y pares de iones.

Claramente no es trivial definir a este tipo de compuestos. Son sales, sin embargo se usan como solventes, e incluso como catalizadores. En su mayoría a temperatura ambiente son líquidos, aunque pueden encontrarse algunos en estado sólido. Además, son polares ya que todos poseen cationes y aniones. Por lo discutido anteriormente, se considerará en este trabajo que

**“un líquido iónico es una sal cuyo catión y/o anión posee una estructura orgánica”**

Ejemplos de líquidos iónicos cuya estructura puede verse en la Figura 30 son el tetracloroaluminato de N-butilpiridina (molécula número **1**), el hexafluorofosfato de 1-etil-3metilimidazolio (molécula número **2**), el tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazolio (**3**), el formiato de hidroxietilamonio (**4**), el acetato de tetrabutilamonio (**5**) y el cloruro de trihexil(tetra decil) fosfonio o ciphos il 101 (**6**).

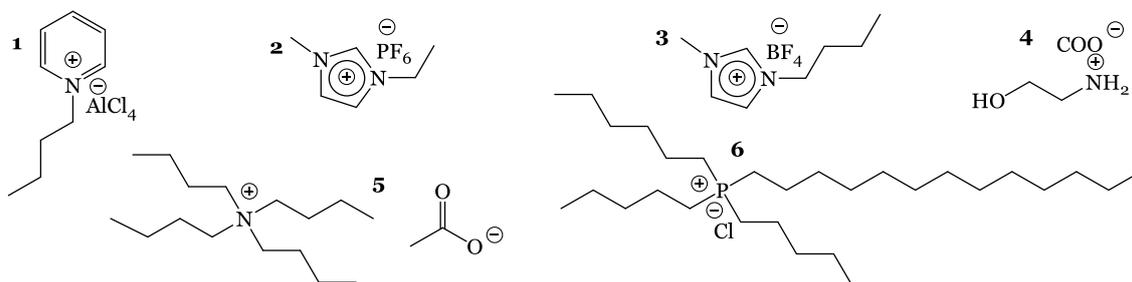


Figura 30. Ejemplos de líquidos iónicos.

<sup>104</sup> Wilkes, J. S. en Wasserscheid, P. y Welton, T. (eds), *Ionic Liquids in Synthesis*, Primera edición, **2002**, Wiley-VCH.

<sup>105</sup> Welton, T., *Coordination Chemistry Reviews*, 248, **2004**, 2459.

<sup>106</sup> Johnson, K. E., *The Electrochemical Society Interface*, **2007**, 38.

Si bien durante mucho tiempo se tomaron como sinónimos, es apropiado distinguir entre las sales fundidas (“molten salts”) y los líquidos iónicos (LIs). Las primeras son sales que poseen, en general, iones inorgánicos y funden a temperaturas superiores a los 100°C.

### II.5.2 Características

Los líquidos iónicos presentan ciertas propiedades fisicoquímicas distintas a los solventes tradicionales, por esto que se consideran una alternativa “verde” a estos. Dichas propiedades incluyen:

- Estabilidad química y térmica: no reaccionan fácilmente y se descomponen, en general a temperaturas superiores a los 300°C.
- Presión de vapor casi nula.
- Puntos de fusión bajos con respecto a sales análogas de características inorgánicas.
- Posibilidad de recuperación y reuso.
- Rango de solubilidad amplio: pueden disolver un amplio rango de compuestos de características estructurales variadas.
- Viscosidad elevada (comparado con un solvente orgánico tradicional).
- Buena conductividad eléctrica y térmica.

En el excelente libro “Topics in Current Chemistry: Ionic Liquids”<sup>107</sup>, Clare y otros, distinguen los tipos de cationes y aniones presentes en estos compuestos. Los cationes son clasificados como:

- Heterocíclicos de cinco miembros (Figura 31), como el 1-etil-3-metilimidazolio (EMIM<sup>+</sup>). Estos son los cationes imidazolio (**1**), pirazolio (**2**), oxazolio (**3**), triazolio (**4**), tiazolio (**5**) y metilmazoilo (**6**).

---

<sup>107</sup> Kirchner, B. (ed.), *Topics in Current Chemistry: Ionic Liquids*, 2009, Primera edición, Springer.

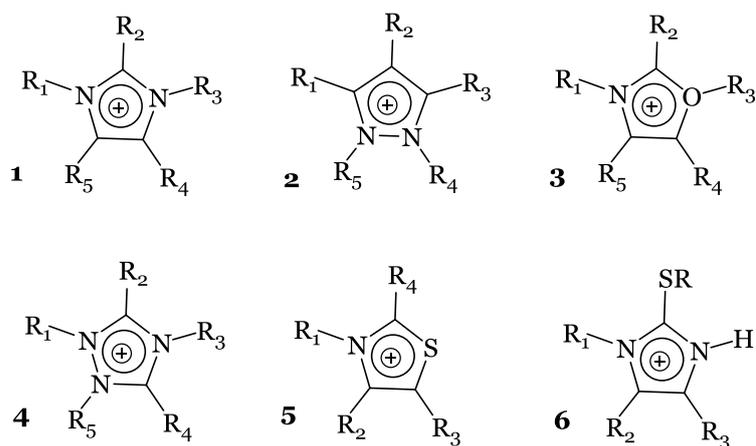


Figura 31. Cationes heterocíclicos de 5 miembros.

- Heterocíclicos de seis miembros y anillos heterocíclicos que contienen N fusionados (Figura 32), como el N-octilpiridinio (N-ocpy). Estos son el piridinio (**7**), tipo viológeno (derivados de N, N' -dialquil-4,4' bipiridinio **8**), benzotriazolío (**9**) e isoquinolinío (**10**).

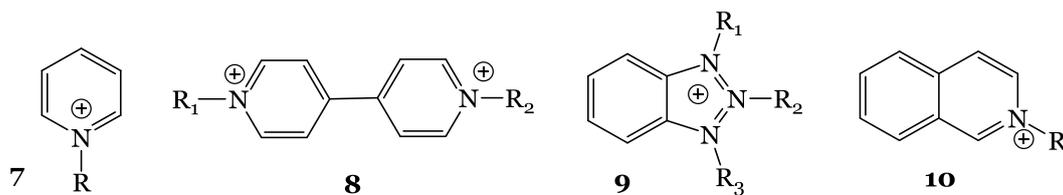


Figura 32 Heterocíclicos de seis miembros y anillos heterocíclicos del N fusionados.

- Cationes de amonio, sulfonio y fosfonio.
- Cationes de imidazol funcionalizados.
- Cationes quirales.

Las estructuras de estas tres últimas categorías de cationes se muestran en la Figura 33, son los cationes amonio (**11**), fosfonio (**12**), sulfonio (**13**), imidazolío funcionalizado (**14**) y (1S, 2R)-(+)-N,N-dimetilefedrinío (**15**).

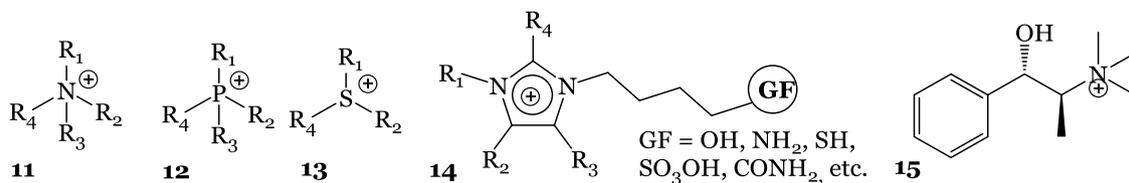


Figura 33. Cationes de amonio, fosfonio y sulfonio; funcionalizados y quirales.

Por otra parte, distingue seis grupos de aniones:

- Aniones basados en cloruro de aluminio y sales orgánicas

- Aniones basados en hexafluorofosfato, hexafluoroborato y hexafluoroantimoniato.
- Aniones con nitrógeno y azufre complejos, como Bis (trifluorometansulfonil) amina (**1**), Bis (trifluoroetilnsulfonil) amina (**2**), 2,2,2-trifluoro-N-(trifluorometansulfonil) acetamina (**3**).
- Aniones basados en alquilsulfonatos (**4**), alquilsulfatos (**5**), alquilsulfonatos (**6**), alquilsulfatos (**7**), alquilsulfonatos (**8**), alquilsulfatos (**9**).
- Aniones basados en mesilatos, tosilato, trifluoroacetato, triflato, acetato, tiocianato y dicianamida, y finalmente.
- Aniones basados en boratos (**10** y **11**) y carboranos (**12**).

Algunas de estas estas estructuras se muestran en la Figura 34.

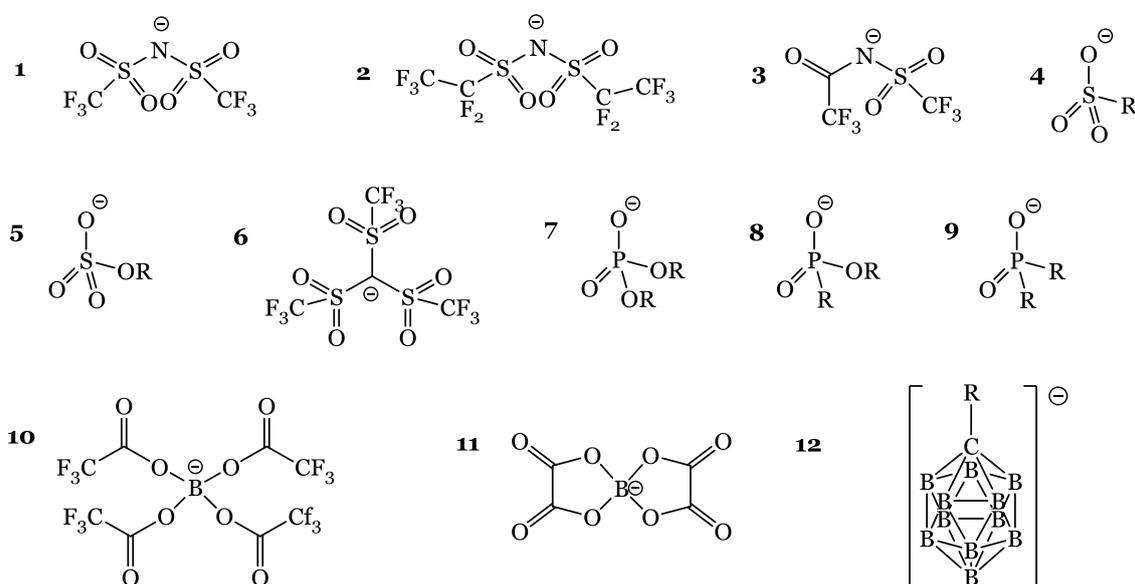


Figura 34. Algunos aniones típicos de los LI.

No obstante, la clasificación de los líquidos iónicos descrita anteriormente es arbitraria, puesto que no existe una única establecida. Por ejemplo, es común clasificarlos según su carácter ácido<sup>108</sup> (Figura 35), según su actividad óptica, en quirales o aquirales o según su solubilidad en agua. Generalmente, aquellos LI cuyo anión es el  $\text{PF}_6^-$ , son insolubles, mientras que los que tienen el  $\text{BF}_4^-$  son solubles, aunque puede haber excepciones.

<sup>108</sup> Prasad, V., Kale, R. R., Kumar, V. y Tiwari, V. K., *Current Organic Synthesis*, **2010**, 7, 506.

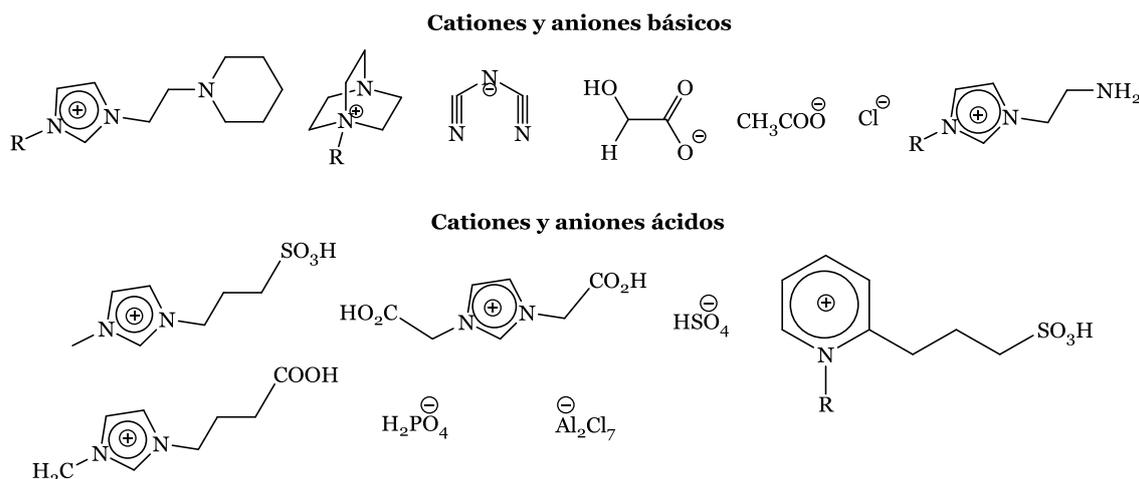


Figura 35. Clasificación según carácter ácido de los iones.

Como se desprende de un rápido análisis de la presente sección, la variedad de estructuras de LIs que pueden obtenerse es elevada. Solamente combinando el número de cationes y aniones nombrados en este apartado, la cantidad de sales que podrían sintetizarse asciende a miles.

Dicha variedad estructural, también se expresa como consecuencia, en las propiedades fisicoquímicas de los diferentes LIs. La siguiente tabla ilustra este hecho a través de los puntos de fusión de una serie de sales inorgánicas y varios líquidos iónicos que poseen el mismo anión que estas sales inorgánicas. Los LI mencionados son derivados del catión 1-etil-3-metilimidazolium (EMIM)<sup>135</sup>.

Tabla 2. Puntos de fusión de varias sales inorgánicas y líquidos iónicos.

X <sup>-</sup>	Pf de NaX (°C)	Pf de EMIMX (°C)
Cl <sup>-</sup>	801	87
BF <sub>4</sub> <sup>-</sup>	384	6
PF <sub>6</sub> <sup>-</sup>	>200	60
AlCl <sub>4</sub> <sup>-</sup>	185	7

Como se observa en la Tabla 2, las sales inorgánicas, cuyos puntos de fusión se ubican en la segunda columna, requieren temperaturas de por lo menos 185°C para fundirse, llegando en algunos casos hasta 800°C. Por el contrario, los LI con aniones análogos, funden a menos de 100°C. Esto hace referencia a lo mencionado al inicio de esta sección. Los LI poseen elevada polaridad por ser sales pero, a su vez, por poseer por lo menos un ión con esqueleto “orgánico”, funden a temperaturas mucho más bajas que las sales inorgánicas. Esto se traduce en un conjunto de características únicas (ya mencionadas al principio de la sección).

La intención de esta parte de la introducción es evidenciar el gran potencial de estas especies como solventes y catalizadores. Las múltiples posibilidades de aplicación de estas sales en Química Orgánica y otros campos de la Química, se fundamenta en sus diversas propiedades fisicoquímicas profundamente ligadas a sus características estructurales.

### II.5.3 Historia y actualidad

La breve historia de los líquidos iónicos comienza a mediados del siglo XIX. En una reacción de Friedel-Crafts se observó una nueva fase líquida que se llamó “aceite rojo”. Esta especie era un líquido iónico derivado del anión cloroaluminato con un contraión aromático (Figura 36). Sin embargo, la identidad del LI, no se supo hasta un siglo después gracias a la aplicación de la técnica RMN.

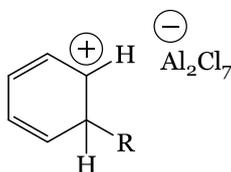


Figura 36. Sal de heptaclorodialuminato, primer líquido iónico reportado.

A principios del siglo XX, en 1914, Walden<sup>109</sup> descubre que algunas sales de nitrato de alquilamonio eran líquidas. Más tarde, Yoke<sup>110</sup> reporta el mismo comportamiento para las mezclas de cloruro de cobre (I) y cloruro de alquilamonio y Atwood<sup>111</sup> hace lo propio con sales de alquilaluminio ( $M[Al_2(CH_3)_6X]$ ).

En 1948 se registra una patente desarrollada por el grupo de King, Wilkes y Carlin de la fuerza aérea de Estados Unidos, donde describen la conductividad de mezclas de  $AlCl_3$  y haluros de 1-etilpiridinio. No obstante, estos cationes de alquilpiridinio son fáciles de reducir tanto química como electrolíticamente, desventaja que propicia el desarrollo de mezclas análogas pero con el catión 1-etil-3-metilimidazolio<sup>112</sup>, más estable.

Identificados los líquidos iónicos y estudiadas, en parte, las propiedades de algunos cloroaluminatos, surge el desafío de encontrar especies resistentes al agua ya que estos son altamente reactivos en medio acuoso. Así es como empiezan a sintetizarse especies con aniones voluminosos y poco coordinables tales como el tetrafluoroborato, hexafluorofosfato, nitrato, sulfato, etc<sup>113</sup>.

<sup>109</sup> Walden, P., *Bulletin de l'Academie Imperiale des Sciences de St.-Petersbourg*, **1914**, Serie VI, V. 8, Issue 6, 405.

<sup>110</sup> Yoke, J. T., Weiss, J. F. y Tollin, G., *Inorganic Chemistry*, **1963**, 2, 1210.

<sup>111</sup> Atwood, J. L. y Atwood, J. D., *Advance in Chemistry Series No. 150*, **1976**, 112.

<sup>112</sup> Wilkes, J. S., Levisky, J. A., Wilson, R. A. y Hussey, C. L., *Inorganic Chemistry*, **1982**, 21, 1263.

<sup>113</sup> Wilkes, J. S., Zaworotko, M. J., *Journal of Chemical Society, Chemical Communicatios*, **1992**, 965.

A partir de la innovación de los aniones, el desarrollo de nuevos LI y la aplicación de los mismos en numerosos campos de la ciencia y la tecnología ha sido extenso. Esto se ilustra en el crecimiento abrupto de las publicaciones acerca de estas sales, como se muestra en la Figura 37, tomada del review de Deetlefs y otros en el año 2016<sup>114</sup>.

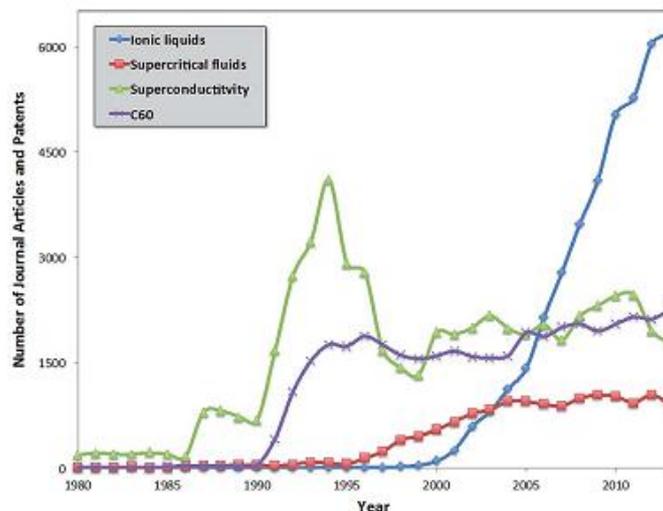


Figura 37. Comparación de número de publicaciones desde 1980-2013 de LIs, Fluidos supercríticos, Superconductividad y C60 (fulerenos).

El abrumador número de publicaciones, cuyo crecimiento en los últimos años se ilustra en la anterior figura, se fundamenta en los variados campos de aplicación de los líquidos iónicos. Se han utilizados en síntesis<sup>115</sup> tanto orgánica como inorgánica, síntesis de polímeros y reacciones biocatalíticas, en electrocatálisis<sup>116</sup> como electrolitos, en química medicinal<sup>117</sup>, no sólo como solventes, sino también como compuestos biológicamente activos y en sistemas de transporte de fármacos (“drug delivery”), entre otros.

#### II.5.4 Síntesis

En la actualidad existen varios métodos para sintetizar líquidos iónicos. Cada uno posee características particulares y, por ende, ventajas y desventajas. En esta sección, se describirán concisamente los dos métodos más generales y se mencionarán otros agrupados como no convencionales. La división mencionada se ilustra en la siguiente lista:

- Cuaternización e intercambio aniónico.
- Reacciones de neutralización.

<sup>114</sup> Deetlefs, M., Fanselow, M. y Seddon, K. R., *RSC Advances*, **2016**, 6, 4280.

<sup>115</sup> a. Hajipour, A. R. y Rafiee, F., *Organic Preparations and Procedures International*, **2015**, 47:4, 249; b. Welton, T., *Coordination Chemistry Reviews*, **2004**, 248, 2459.

<sup>116</sup> Zhang, G-R. y Etzold, B. J. M., *Journal of Energy Chemistry*, **2016**, 25, 199.

<sup>117</sup> Marrucho, I. M., Branco, L. C. y Rebelo, L. P. N., *Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering*, **2014**, 5, 527.

- Métodos no convencionales.

### II.5.4.1 Cuaternización e intercambio aniónico

Esta es una preparación en 2 pasos. La misma se ilustra en la Figura 38. Implica en primer término, la formación del catión y luego, de ser necesario, el intercambio del anión de la sal.

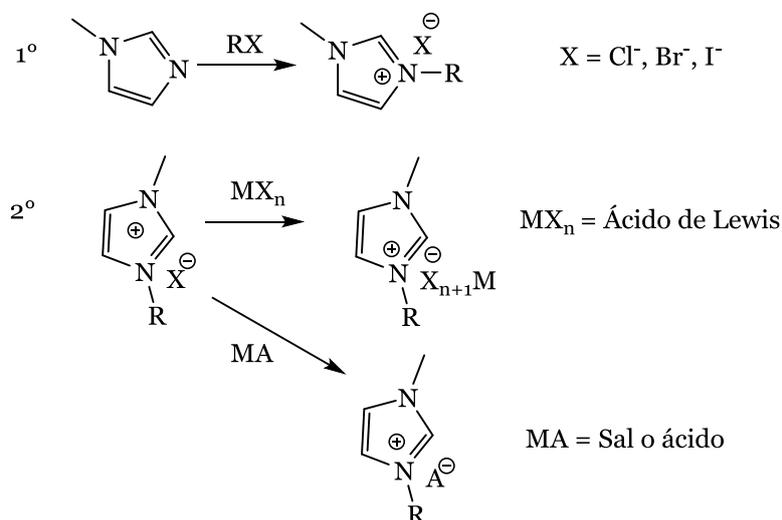


Figura 38. Esquema de síntesis de LI derivado del 1-metilimidazol en 2 pasos.

La generación de un catión puede realizarse a través de una protonación, con un ácido, o mediante una alquilación, como se observa en el primer paso. Este es un proceso versátil, pues permite el empleo de una variedad de halógenos fácilmente disponibles y baratos.

Los halógenos que se emplean como reactivos pueden ser cloruros, bromuros o ioduros. Debido a las diferencias de reactividad que presentan (facilidad como grupo saliente), el tiempo y la temperatura de la reacción varía. No obstante, dichos parámetros poseen rangos aceptables<sup>118</sup>, por lo menos en la síntesis de LIs derivados de 1-metilimidazol.

Probablemente, los halógenos óptimos para esta reacción sean los bromuros. Los tiempos de reacción y la temperatura son intermedios y no presentan la sensibilidad lumínica de los ioduros<sup>119</sup>.

Asimismo, la cuaternización genera sales de haluro que pueden ser fácilmente convertidas en sales de otros iones, lo que posibilita el siguiente paso de la reacción.

Experimentalmente el método requiere calentamiento, agitación, ausencia de humedad y atmósfera inerte. Esto se recomienda debido a la hidrofiliidad de los productos, ya que en general, cuanto más corta es la cadena alquílica que posean los LIs, más solubles serán en agua. La utilización de una atmósfera

<sup>118</sup> Fang, D.; Cheng, J.; Gong, K.; Shi, Q. R.; Zhou, X. L.; Liu, Z. L. *Journal of Fluorine Chemistry*, **2008**, 129, 108.

<sup>119</sup> Gordon, C. M., en Wasserscheid, P. y Welton, T. (eds), *Ionic Liquids in Synthesis*, Primera edición, **2002**, Wiley-VCH.

inerte se recomienda por la posible oxidación de los reactivos, en particular en el caso de emplear ioduros en la reacción. La misma, puede desarrollarse sin solvente, aunque por razones de manipulación suelen incluirse<sup>120</sup>.

Aunque no es tan común, como las sales de haluros también son líquidos iónicos, estos pueden usarse directamente como LIs, sin ser sometidos al segundo paso. Por ejemplo, el líquido iónico bromuro de 1-butil 3-metilimidazolio, BMImBr, es sintetizado por Lucas y otros<sup>121</sup>. Este LI es preparado a través de cuaternización directa empleando bromobutano y 1-metilimidazol.

El paso de intercambio aniónico posee dos variantes. Si se trata una sal cuaternaria con un ácido de Lewis que posea el mismo anión, la estructura dominante del líquido iónico dependerá de las cantidades relativas de ambas especies, tal como se observa en la Figura 39.

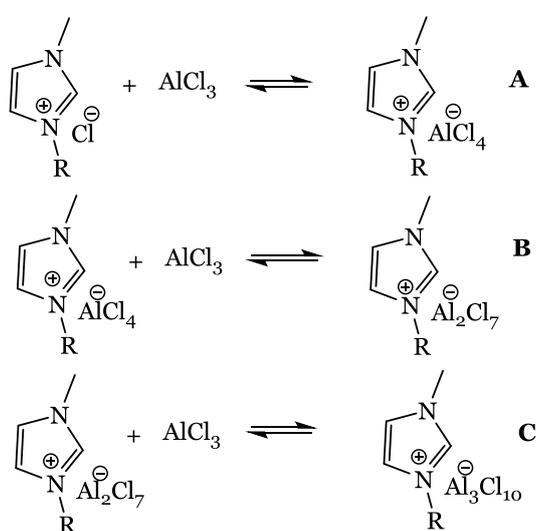


Figura 39. Ecuaciones de equilibrio de un LI derivado del 1-R-3-metilimidazol en contacto con el ácido de Lewis cloruro de aluminio.

Así, si la sal de 1-R-3-metilimidazol se encuentra en exceso con respecto al ácido de Lewis, el equilibrio A es el que estará presente. Mientras que si el AlCl<sub>3</sub> es el reactivo en exceso, predominarán los equilibrios B y C.

La reacción de la mezcla es exotérmica y si no se realiza cuidadosamente, el incremento zonal de la temperatura puede causar la descomposición y coloración del LI. También debe cuidarse esta reacción de la presencia de humedad, puesto que muchos ácidos de Lewis son altamente higroscópicos.

Por otra parte, cuando la etapa de intercambio aniónico involucra sales de carácter neutro, lo ideal es utilizar sales de plata. Cuando se pone en contacto el halogenuro del catión cuaternizado con una solución acuosa o metanólica de plata, se genera el halogenuro de plata, altamente insoluble (Figura 40). Esto simplifica el aislamiento del producto.

<sup>120</sup> Lucas, P., El Mehdi, N., Ho, H. A., Bélanger, D. y Breau, L., *Synthesis*, **2000**, 1253.

<sup>121</sup> Dupont, J., Consorti, C. S., Suarez, P. A. Z., y de Souza, R. F., *Organic Syntheses*, **2002**, 79, 236.

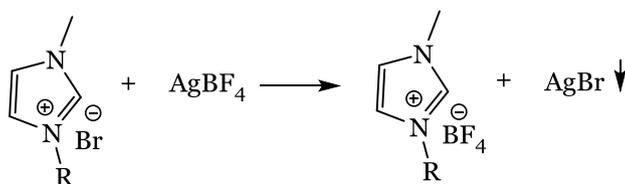


Figura 40. Intercambio aniónico utilizando una sal de plata.

No obstante la facilidad del método, el elevado costo de las sales de plata es una desventaja. Las alternativas disponibles incluyen resinas de intercambio aniónico<sup>122</sup>(método atractivo para la síntesis a escala industrial), ácidos fuertes (debe tenerse especial cuidado en la purificación, puesto que la trazas pueden descomponer al LI)<sup>123</sup>, sales de amonio o de metales, como por ejemplo el sodio. El intercambio puede llevarse a cabo en solventes orgánicos tales como DCM<sup>124</sup> o acetona<sup>125</sup>, aun cuando los reactivos no se encuentren totalmente solubilizados en el medio de reacción.

#### II.5.4.2 Reacciones de neutralización

Este procedimiento solo es aplicable a un reducido número de reactivos, no obstante es el método más simple de formación de líquidos iónicos. Consiste en protonar reactivos de cierta basicidad tales como aminas y fosfinas. De hecho, el primer reporte de una síntesis de un LI, la preparación de nitrato de etilamonio en 1914<sup>109</sup>, describía una reacción de neutralización (Figura 41).

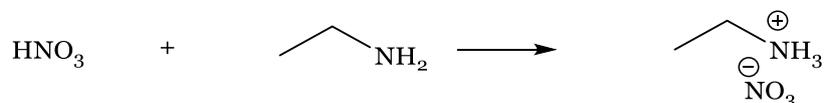


Figura 41. Síntesis de nitrato de etilamonio mediante neutralización.

Como puede deducirse de la Figura 41, la gran ventaja de esta preparación es la inexistencia de productos secundarios. Sin embargo, la posible descomposición de algunos de los reactivos durante la reacción (algunas aminas) es un hecho que limita aún más esta variante de síntesis. No obstante, para LI tales como el hidrocloreuro de piridinio y LIs que contienen el anión formiato<sup>126</sup>, es un método adecuado.

<sup>122</sup> Lall, S.I., Mancheno, D., Castro, S., Behaj, V., Cohen, J.I., Engel, R., *Chemical Communication*, (Cambridge), **2000**, 2413.

<sup>123</sup> Lancaster, N. L., Welton, T., Young, G. B., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, **2001**, 12, 2267.

<sup>124</sup> Cammarata, L., Kazarian, S., Salter, P. y Welton, T., *Physical Chemistry Chemical Physics*, **2001**, 3, 5192.

<sup>125</sup> Fuller, J., Carlin, *Proceedings of the Electrochemical Society*, **1999**, 98, 227.

<sup>126</sup> Díaz, G., *Trabajo de Tesis Doctoral Desarrollo de nuevas metodologías de síntesis de O- y C-glicósidos utilizando líquidos iónicos*, Departamento de Química, FCE, UNLP, **2015**, 63.

### II.5.4.3 Métodos no convencionales

Recientemente se han intentado desarrollar otros métodos de síntesis de líquidos iónicos. La búsqueda de estas variantes se realiza en concordancia con los principios de la Química Verde, en un intento de realizar las síntesis de forma más ecológica. Asimismo, algunas son un intento de adaptar las síntesis de laboratorio a escala industrial y otras persiguen la construcción de nuevas sales.

Entre los métodos no convencionales, se cuentan aquellos que utilizan una fuente de energía que no es térmica, como son las microondas y el ultrasonido. La metodología de microondas aplicada a la síntesis orgánica ha reducido sensiblemente los tiempos de reacción. Sin embargo, los costos de los equipos, los límites de masa en cada reacción y la imposibilidad de usar ciertos compuestos (como por ejemplo, ciertos compuestos fluorados), son en la actualidad desventajas en la aplicación masiva de la técnica.

A pesar de lo mencionado la aplicación de microondas como fuente de energía en la síntesis de LI se desarrolla desde hace un par de décadas<sup>127</sup>. Permite llevar a cabo las reacciones de cuaternización en menores tiempos de reacción e inclusive reacciones en un solo paso<sup>128</sup>.

La electrodiálisis también se ha utilizado en el campo de la síntesis de LIs. Haerens y otros<sup>129</sup>, han logrado sintetizar una serie de LIs hidrofílicos derivados del N,N,N-trimetiletanoamonio, mediante esta técnica. Estos investigadores sostienen que su método presenta notables ventajas en comparación con los que involucran resinas de intercambio iónico, en lo referente a la síntesis a escalas industriales.

Finalmente, Fang y otros<sup>118</sup>, propusieron en 2008 una síntesis "one pot solvent free", es decir una síntesis empleando solo los reactivos en cantidades equimolares (sin ningún tipo de solvente) sin realizar aislamiento de los intermediarios. Los rendimientos reportados son excelentes y el procedimiento es simple y efectivo. Esta metodología novedosa será discutida detalladamente en la sección de Discusión de los resultados.

### II.5.4.4 Purificación

Usualmente, en los reportes de síntesis de líquidos iónicos, no se incluye la etapa de purificación de los mismos. Esto se debe a que dicho paso no suele ser necesario para la utilización de estas sales en la mayoría de sus aplicaciones y por lo tanto, no se realiza.

Considerando la ausencia de purificación, se recomienda utilizar en la síntesis de líquidos iónicos, reactivos con un alto grado de pureza.

Si bien depende de cada síntesis y de cada LI en particular, las impurezas presentes en los líquidos incluyen comúnmente sales de haluros, restos de reactivos, trazas de solvente y de agua. Algunas pueden ser removidas mediante

<sup>127</sup> Deetlefs, M. y Seddon, K. R., *Green Chemistry*, **2003**, 5, 181.

<sup>128</sup> Varma, R. S. y Nambodiri, V. V., *Chemical Communications.*, **2001**, 643.

<sup>129</sup> Haerens, K., Vreese, P. D., Matthijs, E., Pinoy, L., Binnemans, K., y der Bruggen, B. V., *Separation and Purification Technology*, **2012**, 97, 90.

la aplicación de vacío: las bajas presiones propician la evaporación de solventes, reactivos volátiles y el agua. Las sales, por otro lado, pueden ser un problema en los LIs solubles en agua.

También son comunes las impurezas que otorgan una coloración al LI. Observando su estructura, los LI no deberían poseer ningún color. En la práctica esto no suele ser así, resultando coloreados con un variable tono amarillo. Las especies que fundamentan este color no han podido ser identificadas (de hecho suelen estar presentes en tan reducida cantidad que son indetectables por  $^1\text{H}$  RMN). Se sospecha que son productos de polimerización de aminas, impurezas de los halogenuros o especies oxidadas. Justamente como no pueden ser detectadas no suelen interferir en ningún ensayo que involucren al LI. Este tema se volverá a tratar en la sección Discusión de los resultados con mayor detalle.

## II.5.5 Líquidos iónicos en Síntesis Orgánica

En el apartado Historia y actualidad se han mencionado solo algunos de los numerosos campos de aplicación de los líquidos iónicos. La síntesis orgánica es uno de ellos.

El número de reacciones orgánicas que involucran líquidos iónicos es elevado. Excelentes reviews como los de Welton<sup>130</sup>, Earle<sup>131</sup>, Sheldon<sup>132</sup>, Kumari<sup>133</sup> y el reciente de Hajipour y Rafiee<sup>134</sup>, por mencionar solo algunos, documentan la extensa variedad de aplicaciones en síntesis orgánica. A estos se suman completos capítulos de libro como el de “Organic Synthesis” en “Ionic Liquids in Synthesis<sup>135</sup>”.

Realizar un completo compendio de líquidos iónicos en síntesis orgánica, excede el objetivo de esta sección y de esta tesis. Es por este motivo que se mencionarán solo algunas reacciones de cierta importancia descritas en la bibliografía mencionada anteriormente.

La reacción de Friedel-Crafts fue la primera en donde se reportó la presencia de un supuesto líquido iónico derivado del cloroaluminato. En consecuencia, sales fundidas de cloroaluminato y líquidos iónicos de organocloroaluminato se han utilizado en los últimos años en esta reacción con variable éxito.

En la alquilación de benceno con cloruro de bencilo en presencia de cloroaluminato de 1-etil-3-metilimidazolio (EMIMCl-AlCl<sub>3</sub>), la actividad y selectividad de la reacción mostró un incremento considerable con respecto a la

<sup>130</sup> Welton, T., *Chemical Reviews*, **1999**, 99, 2071; Welton, T., *Coordination Chemistry Reviews*, **248**, **2004**, 2459 y Welton, T., *Proceedings of the Royal Society A*, **2015**, 471: 20150502.

<sup>131</sup> Earle, M. J. y Seddon, K. R., *Pure and Applied Chemistry*, **2000**, 72, 7, 1391.

<sup>132</sup> Sheldon, R., *Chemical Communications*, **2001**, 2399.

<sup>133</sup> Kumari, K., Singh, P. y Mehrotra, G. K., *International Journal of Green Nanotechnology*, **2012**, 4:3, 262.

<sup>134</sup> Hajipour, A. R. y Rafiee, F., *Organic Preparations and Procedures International*, **2015**, 47:249.

<sup>135</sup> Wasserscheid, P. y Welton, T. (eds), *Ionic Liquids in Synthesis*, Primera edición, **2002**, Wiley-VCH.

reacción convencional con  $\text{AlCl}_3$ <sup>136</sup> y puede ser reutilizado una segunda vez sin pérdida de efectividad. También se ha empleado en acilaciones<sup>137</sup>. Los análogos de piridinio también se han probado en alquilaciones de este tipo<sup>138</sup>.

El primer ejemplo de una cicloadición de Diels-Alder en un líquido iónico fue reportado por Jaeger<sup>139</sup> en 1989. La reacción entre metilacrilato y ciclopentadieno en nitrato de etilamonio evidenció un importante incremento en la velocidad de reacción en comparación con las realizadas en solventes orgánicos y una preferencia por el producto *endo*. Dicha reacción se esquematiza en la Figura 42.

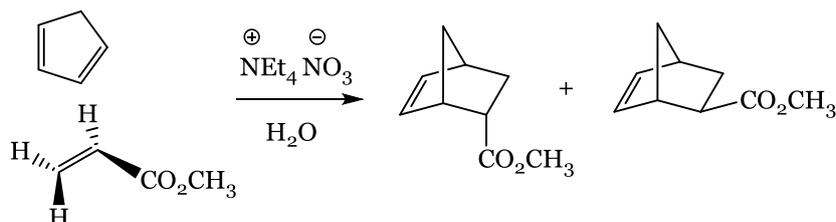


Figura 42. Reacción de Diels-Alder empleando una solución acuosa de LI.

A pesar de que la velocidad de la mencionada reacción no superó a la realizada en agua, la ventaja de la misma reside en la posibilidad de emplear reactivos sensibles a degradación en medio acuoso.

En este tipo de reacciones también se han empleado con éxito otros LIs tales como  $\text{BMImPF}_6$  con  $\text{ZnI}_2$ <sup>140</sup>,  $\text{EMImBF}_4$ ,  $\text{EMIMClO}_4$ ,  $\text{EMIMMOTf}$ ,  $\text{EMIMNO}_3$ , y  $\text{EMIMPF}_6$ <sup>141</sup>. Inclusive Howarth<sup>142</sup> utilizó uno de los primeros ejemplos de cationes quirales, logrando una enantioselectividad del 5%. Recientemente se han agregado a esta lista sistemas catalíticos que incluyen LIs piridínicos con cloruros y triflatos de itrio<sup>143</sup>, como trifluorometanosulfonato de N-butil-3-metilpiridinio.

En “Ionic Liquids in Synthesis”, Wasserscheid<sup>135</sup> examina el rol del LI en las reacciones catalizadas por metales de transición en líquidos iónicos. Distingue así 3 categorías: LI como solvente “inocente o inocuo”, LI como ligando o precursor de ligando y LI como catalizador o co-catalizador. Describe además algunas de las principales reacciones, como hidrogenaciones<sup>144</sup>, oxidaciones<sup>145</sup>, y

<sup>136</sup> Kim, D. S. y Ahn, W. S., *Korean Journal of Chemical Engineering*, **2003**, 20(1), 39.

<sup>137</sup> Boon, J. A., Levisky, J. A., Pflug, J. L. y Wilkes, J. S., *Journal of Organic Chemistry*, **1986**, 57, 480.

<sup>138</sup> Newman, D. S., Winans, R. E. y McBeth, R. L., *Journal of Electrochemical Society*, **1984**, 131, 1079.

<sup>139</sup> Jaeger, D. A., y Trucker, C. E., *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30, 1785.

<sup>140</sup> Earle, M. J., McCormac, P. B. y Seddon, K. R., *Green Chemistry*, **1999**, 1, 23.

<sup>141</sup> Fischer, T., Sethi, A., Welton, T. y Woolf, J., *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 793.

<sup>142</sup> Howarth, J., Hanlon, K., Fayne, D., y McCormac, P. B., *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38, 3097.

<sup>143</sup> Bittner, B., Pelech, R., Janus, E. y Milchert, E., *Catalysis Letters*, **2012**, 142, 332; y Dzdudza, A. y Marks, T. J., *Chemistry- A European Journal*, **2010**, 16, 3403.

<sup>144</sup> a. Melo, C. I., Szczepanska, A., Bogel-Lukasik, E., Nunes da Ponte, M. y Branco, L. C., *ChemSusChem*, **2016**, 9, 1081; b. Vijayakrishna, K., Prabhu Charan, K. T., Manojkumar, K., Venkatesh, S., Pothanagandhi, N., Sivaramakrishna, A., Mayuri, P., Senthil Kumar, A. y

reacciones de acoplamiento<sup>146</sup> (Heck, Suzuki, Stille, Negishi y Sonogashira). Aunque resulta interesante la perspectiva de Wasserscheid de una clasificación para poder ordenar las numerosas reacciones en las que se han utilizado líquidos iónicos, en la práctica es difícil implementarla debido a que son escasos los estudios mecanísticos de reacciones en las que intervienen estas especies. Una reacción de adición de Michael<sup>147</sup> se ejemplifica en la Figura 43, utilizando el LI cloruro de 1-butil 3-metilimidazolio y fosfato de potasio.

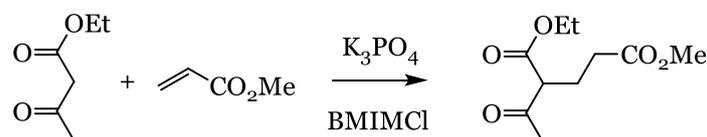


Figura 43. Ejemplo de adición de Michael en líquidos iónicos.

Reacciones como la condensación de Knoevenagel<sup>148</sup>, sustituciones nucleofílicas<sup>149</sup> y reacciones con reactivos de organometálicos tipo Grignard<sup>150</sup>, también tienen sus variantes empleando LIs.

Hasta aquí se ha realizado una breve enumeración de las reacciones en que se han aplicado los LIs. No obstante, en el siguiente apartado, se disertará acerca del empleo de estas sustancias en la síntesis de glicósidos, debido a que en este campo de la síntesis orgánica se enmarca el presente trabajo de tesis.

Sreedhar, B., *ChemCatChem*, **2016**, 8, 1139; c. Abdul Rahman, B., Jumbri, K., Basri, M., Abdulmalek, E., Sirat, K. y Salleh, A. B., *Molecules*, **2010**, 15, 2388.

<sup>145</sup> a. Song, C. E., y Roh, E. J., *Chemical Communication*, **2000**, 837; b. Zhang, Q., Zhao, H., Lu, B., Zhao, J. y Cai, Q., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2016**, 421, 117; c. Wang, Q., Cai, X., Liu, Y., Xie, J., Zhou, Y. y Wang, J., *Applied Catalysis B: Environmental*, **2016**, 189, 242.

<sup>146</sup> a. Singh, R., Sharma, M., Mangain, R. y Rawai, D. S., *Journal of Brazilian Chemistry Society*, 2008, 19, 3, 357 (review Heck, Suzuki, Stille, Negishi y Sonogashira, entre otros); b. Oestreich, M. (eds), *The Mizoroki-Heck Reaction*, Primera edición, **2009**, Wiley (Bonrath, W., Létinois, U., Netscher, T. y Schultz, J., *Mizoroki-Heck Reactions: Modern solvent systems and reaction techniques*, capítulo 15); c. Brennecke, J. F., Rogers, R. D. y Seddon, K. R. (eds), *Ionic Liquids IV, Not Just Solvents Anymore*, Primera edición, **2007**, American Chemical Society (Kabalka, G. W., Venkataiah, B. y Dong, G., *Organic synthesis in ionic liquids utilizing organometallic reagents*, capítulo 6, Heck, Stille, Negishi y Suzuki, entre otras reacciones); d. Bo Wang, H., Hu, Y-L. y Li, D-J., *Journal of Molecular Liquids*, **2016**, 218, 429 (Suzuki-Miyaura); e. Rafiee, E. y Kahrizi, M., *Journal of Molecular Liquids*, **2016**, 218, 625 (Heck); f. Faye, D., Vyborny, M., Boeda, F. y Legoupy, S., *Tetrahedron*, **2013**, 69, 5421 (Stille).

<sup>147</sup> a. Ghasemi, M. H., Kowsari, E. y Shafiee, A., *Tetrahedron Letters*, **2016**, 57, 1150; b. Zheng, X., Qian, Y., y Wang, Y., *Catalysis Communications*, **2010**, 11, 567; c. Sawant, A. D., Jagadale, S. D., Desaib, U. V. y Salunkhe, M. M., *New Journal of Chemistry*, **2013**, 37, 1.

<sup>148</sup> a. Hu, X., Ngwa, C. y Zheng, Q., *Current Organic Synthesis*, **2016**, 13, 101; b. Yuan, H., Jiao, Q., Zhang, Y., Zhang, J., Wu, Q., Zhao, Y., Neerunjun, S., y Li, H., *Catalysis Letters*, **2016**, 146, 5, 951; c. Moriel, P., García-Suárez, E. J., Martínez, M., García, A. B., Montes-Morán, B. A., Calvino-Casilda, V. y Bañares, M. A., *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 4877; d. Pavlovica, S., Zicmanis, A., Gzibovska, E., Klavins, M. y Mekss, P., *Green and Sustainable Chemistry*, **2011**, 1, 103.

<sup>149</sup> Li, J., Cao, J. J., Wei, J. F., Shi, X. Y., Zhang, L. Z., Feng, J. J. y Chen, Z. G., *European Journal of Organic Chemistry*, **2011**, 229.

<sup>150</sup> a. Ford, L., Atefi, F., Singer, R. D. y Scammells, P. J., *European Journal of Organic Chemistry*, **2011**, 942; b. Kude, K., Hayase, S., Kawatsura, M. y Itoh, T., *Heteroatom Chemistry*, **2011**, 22, 39; c. Winkel, A. y Wilhelm, R., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 2344

## II.5.6 Líquidos iónicos en la síntesis de glicósidos

Al igual que en otros campos de la síntesis orgánica, también se ha experimentado con líquidos iónicos en la preparación de carbohidratos. Esta innovación pretende aplicar los principios de la química verde en los procesos de síntesis buscando la reducción de la utilización de COVs (compuestos orgánicos volátiles), el reemplazo de reactivos y catalizadores tóxicos y/o peligrosos y el empleo de condiciones de reacción menos extremas.

Asimismo, en algunos casos, la solubilidad alcanzada por los azúcares en los LI representa una ventaja adicional. Por ejemplo, Swatloski<sup>151</sup> expone que la celulosa, el polisacárido cristalino más abundante del planeta, altamente insoluble en agua y la mayoría de los solventes orgánicos<sup>152</sup>, puede ser disuelto en 1-butil-3-metilimidazolio y otros líquidos iónicos hidrofílicos. Con solo 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.

Dichas propiedades de solubilización han facilitado varias reacciones químicas tales como esterificaciones<sup>108</sup>, benzoilaciones<sup>153</sup>, glicosidaciones<sup>108</sup> y acetilaciones<sup>154</sup>. Cabe destacar dentro de este último tipo de reacciones, una técnica notable desarrollada en nuestro laboratorio por Lafuente y otros<sup>154b</sup>. Dicho protocolo propone la acetilación de varias especies: alcoholes, fenoles, tioles, aminas, oximas, y carbohidratos empleando solo un 10% de exceso de anhídrido acético, temperatura ambiente y acetato de trietilamonio, como solvente y catalizador (Figura 44). Esta versátil metodología, es rápida, selectiva, barata y presenta buenos rendimientos. Además permite no solo recuperar el LI empleado, sino generar mayor cantidad a partir del producto secundario de la reacción, el ácido acético, y del agregado de trietilamina. Todas estas características la convierten en un claro ejemplo de una síntesis “verde”.

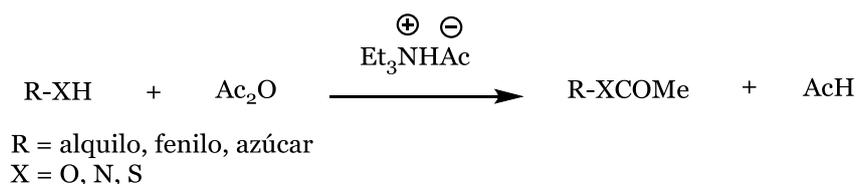


Figura 44. Esquema de acetilación empleando un LI reciclable.

Existen excelentes reviews que dan cuenta de los avances realizados en el campo de la síntesis de glicósidos empleando líquidos iónicos, tanto como solventes como promotores o incluso ambos simultáneamente. El de Murugesan y

<sup>151</sup> Swatloski, R. P., Spear, S. K., Holbrey, J. D. y Rogers, R. D., *Journal of American Chemical Society*, **2002**, 124, 4974.

<sup>152</sup> Liebert, T., Heinz, T. J. y Edgar, K. J. (eds), *Cellulose solvent: for analysis, shaping and cemicla modifications*, ACS symposium series, ACS, **2010** (Liebert, T., Capítulo 1: Cellulose solvents- Remarkable History, bright future).

<sup>153</sup> Murugesan, S., Karst, N., Islam, T., Wiencek, J. M. y Lindhart, R. J., *Synlett*, **2003**, 9, 2083.

<sup>154</sup> a. Forsyth, S. A., MacFarlane, D. R., Thomson, R. J. y Itzstein, M. V., *Chemical Communications*, **2002**, 714; b. Lafuente, L., Díaz, G., Bravo, R. D. y Ponzinibbio, A., *Letters in Organic Chemistry*, **2016**, 13(3).

Linhardt<sup>155</sup> fue el primero publicado en el año 2005. Realiza luego de la introducción a los LIs y a los carbohidratos, una descripción de los estudios de solubilidad efectuados, una enumeración de las reacciones en las que ambos están presentes (protecciones de varios tipos de sacáridos, catálisis enzimática, glicosilaciones, modificación de azúcares tendientes a la síntesis de LIs, etc.) y las potenciales aplicaciones.

Rosatella y otros<sup>156</sup> en 2011 hacen hincapié en el comportamiento de solubilidad de una extensa serie de LIs, adecuadamente referenciado, para luego mencionar una serie de reacciones.

Finalmente Galan y otros<sup>157</sup> en 2013, actualiza de alguna manera el trabajo de Murugesan y Lindhardt enumerando glicosilaciones tendientes a la síntesis de oligosacáridos, incluyendo además ejemplos de LIs soportados.

No es el objetivo de esta sección enumerar mecánicamente todas las aplicaciones en la química de carbohidratos en las que intervienen los LIs, sino demostrar la importancia de esta innovación e informar las fuentes a las que en la actualidad se puede recurrir para hallar información más vasta acerca del tema. Es por este motivo que, habiendo expresado esto, se describirán a continuación una serie de papers de relevancia e inspiración para este trabajo de tesis.

Pueden encontrarse en bibliografía reacciones de reordenamiento de Ferrier con LIs sobre glicales. En la Figura 45 se muestra una reacción de este tipo, 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  $\alpha$ .

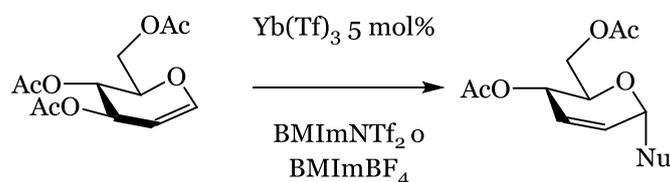


Figura 45. Reacción de Ferrier en líquidos iónicos.

En un estudio realizado por el grupo de trabajo de Reddy<sup>158</sup>, 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 de disprosio ( $Dy(OTf)_3$ ) inmovilizado en  $BMImPF_6$  (Figura 46).

<sup>155</sup> Murugesan, S. y Linhardt, R. J., *Current Organic Synthesis*, **2005**, 2, 437.

<sup>156</sup> Rosatella, A. A., Fradeb, R. F. M. y Afonso, C. A. M., *Current Organic Synthesis*, **2011**, 8, 840.

<sup>157</sup> Galan, M. C., Jones, R. A. y Tran, A-T., *Carbohydrate Research*, **2013**, 375, 35.

<sup>158</sup> Yadav, J. S., Reddy, B. V. S. y Reddy, J. S. S., *Journal of Chemical Society Perkin Transactions 1*, **2002**, 1, 2390.

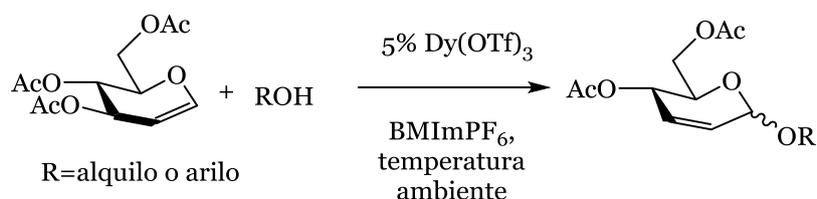


Figura 46. Glicosidación de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal usando alcoholes alquílicos o arílicos.

Para el caso de alcoholes alquílicos, se obtienen excelentes rendimientos (86 – 95%), siendo el producto  $\alpha$  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  $\alpha$ . El sistema catalítico retiene su actividad después del aislamiento de los productos y puede ser utilizado en subsecuentes reacciones sin que los rendimientos disminuyan apreciablemente.

Esto llevó al grupo de trabajo a ampliar la aplicación de esta reacción, usando como nucleófilos 2- $\alpha$ -aminoácidos protegidos: treonina y serina (Figura 47).

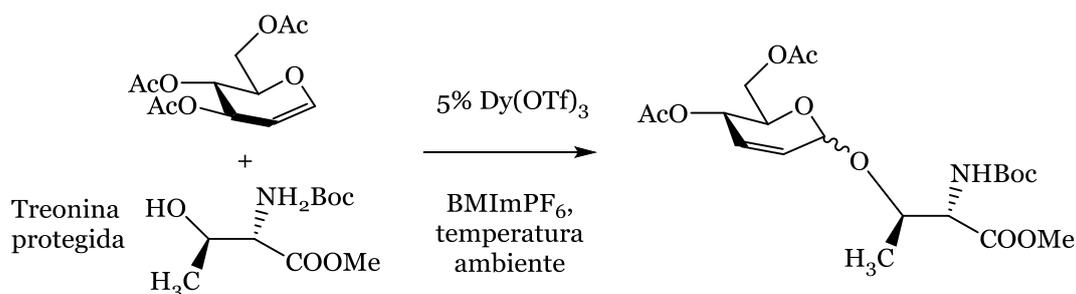


Figura 47. Reacción de glicosidación usando  $\alpha$ -aminoácidos protegidos.

Investigaciones llevadas a cabo por Naik y otros<sup>159</sup> permitieron observar la capacidad catalítica de los nitratos metálicos como promotores de la reacción de reordenamiento de Ferrier. Como se ilustra en la Figura 48, el sistema líquido iónico/nitrato metálico resulta eficiente y selectivo para obtener los productos deseados, 2,3 insaturados.

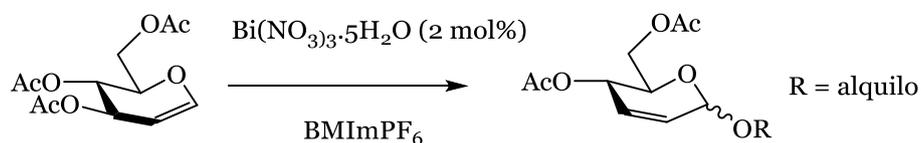


Figura 48. Nitratos metálicos como catalizadores en el reordenamiento de Ferrier en líquidos iónicos.

Al realizar un estudio comparativo entre diversos solventes de reacción se observó que el uso del líquido iónico BMImPF<sub>6</sub> aumenta considerablemente la capacidad catalítica del nitrato de bismuto penta hidratado respecto a los

<sup>159</sup> Naik, P. U., Nara, S. J.; Harjani, J. R. y Salunkhe. M. M., *Journal of Molecular Catalysis A*, **2005**, 234, 35.

solventes clásicos utilizados como el acetonitrilo. Se obtienen resultados satisfactorios con el uso de tan solo un 2 mol % de catalizador.

En nuestro laboratorio también se ha incursionado en las reacciones de reordenamiento expuestas. Díaz y otros<sup>24</sup> desarrollaron un método para obtener O-glicósidos a partir de glicales empleando la dupla reutilizable ácido p-toluensulfónico o pTSA en cantidades catalíticas y BMImBF<sub>4</sub>.

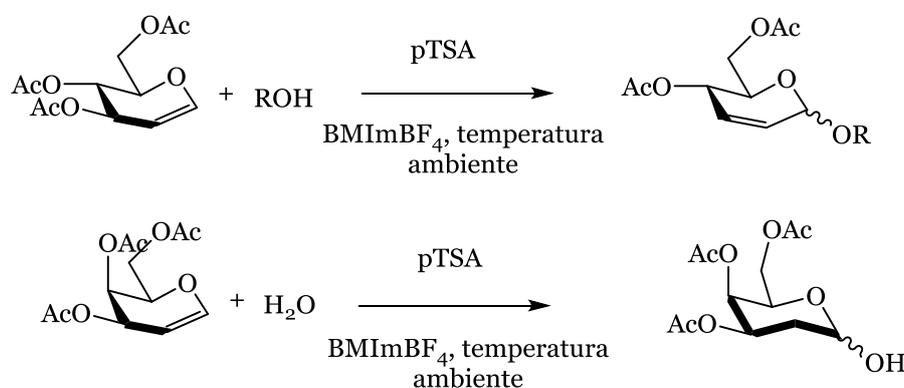


Figura 49. Método de O-glicosidación e hidratación de glicales.

Una serie de alcoholes fueron empleados como aceptores obteniendo excelentes rendimientos y alta selectividad. También se llevó a cabo la adición directa usando el TOAcGlu, siendo los rendimientos mayores para estos productos que para los de reordenamiento de Ferrier. La síntesis es sencilla, rápida (1,5-4 hs), el sistema catalítico es fácilmente reciclable (2 ciclos sin pérdida de eficiencia para luego decaer de forma paulatina y leve). Estas condiciones de reacción se usaron para la hidratación de glicales, generándose en este caso productos de adición directa.

Tilve y otros<sup>160</sup> generan el líquido iónico BMImCl-1.5 FeCl<sub>3</sub> mediante la mezcla de cantidades no catalíticas de ácido de Lewis con el LI. Dicha mezcla, en la que se usa la fracción molar 1,5 de FeCl<sub>3</sub>, 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.

Finalmente, las reacciones de glicosidación también pueden llevarse a cabo en sistemas heterogéneos bifásicos. Recientemente se publicaron las investigaciones llevadas por el grupo de trabajo de Kumar y Talisman<sup>161</sup>. En este trabajo, muy completo, se evalúa en primera instancia, la capacidad de una serie de LI como catalizadores de transferencia de fase para una reacción de glicosidación en un medio bifásico (Figura 50). De este experimento resulta óptimo el BMImCl a 45°C, en 7 hs, con rendimiento de 75%, empleando 0,5 equivalentes.

<sup>160</sup> Tilve, R. D., Alexander, M. V., Khandekar, A. C., Samant, S.-D. y Kanetkar, V. R., *Journal of Molecular Catalysis A*, **2004**, 223, 237.

<sup>161</sup> Kumar, V., Talisman, I. J., Bukhari, O., Razzaghy, J. y Malhorta, S. V., *RSC Advances*, **2011**, 1, 1721.

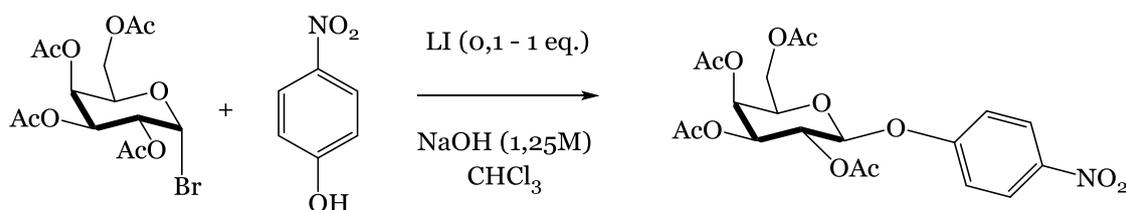


Figura 50. Glicosidaciones aromáticas.

Luego, se ensaya la misma reacción prescindiendo de la fase orgánica, solo solución acuosa y LI, resultando ser el HOHxMimPF<sub>6</sub> el más eficiente. Estos 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, con lo que se suma una ventaja más para su empleo. Este nuevo sistema bifásico permite emplear aceptores que incluyen fenoles, tiofenoles y chalconas, obteniendo así *S*- y *O*-glicósidos.

Este mismo grupo de trabajo, desarrolló metodologías eficientes y limpias para la glicosidación de fenoles y también se utilizaron líquidos iónicos como medio de reacción de *O*-glicosidación utilizando como catalizadores complejos de plata y carbenos<sup>162</sup>. A este último tópico también contribuyó Cui<sup>163</sup>, sintetizando con metodología similar β-glicosil 1-ésteres (Figura 51).

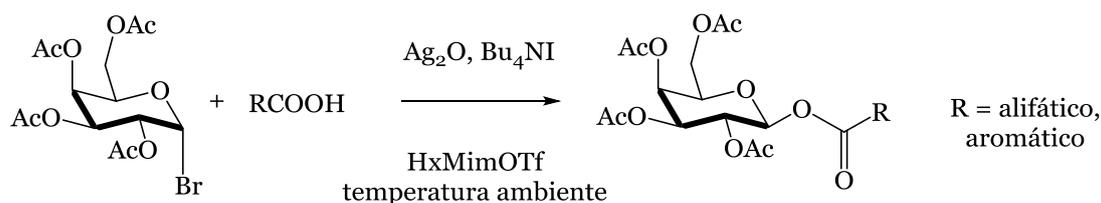


Figura 51. La síntesis de β-glicosil ésteres.

Con lo anterior se completan algunos ejemplos donde se observa 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 nuevos esfuerzos en la investigación para lograr un desarrollo de nuevas metodologías de síntesis que procuren ser eficientes, económicas y amigables con el medio ambiente.

\*\*\*

*De esta manera concluye el primer capítulo del presente trabajo de tesis. En este, han sido tratados los principales temas que permiten comprender los objetivos perseguidos, la Química de los hidratos de carbono y los líquidos iónicos. En la Discusión de los resultados se retomarán algunos tópicos y se ampliarán otros para debatir acerca de los resultados obtenidos, los cuales también se incluyen en la sección siguiente.*

<sup>162</sup> Kumar, V., Talisman, I. J. y Malhotra, S. V., *European Journal of Organic Chemistry*, **2010**, 3377.

<sup>163</sup> Cui, Y., Xu, M., Yao, W. y Mao, J., *Carbohydrate Research*, **2015**, 407, 51.

### **III. Sección experimental**

En este capítulo se describirán detalladamente los procedimientos experimentales utilizados en esta tesis. Esto se realizó en pos de que el lector pueda visualizar exactamente los pasos seguidos y también, de estar interesado, reproducir sin ambigüedades las técnicas mencionadas.

### III.1 Generalidades

Los espectros de RMN fueron registrados en solución deuterocloroformica en un equipo Bruker 600, Magneto Bruker UltraShield 14.1 tesla con sistema de shim BOSS II, frecuencia de resonancia del  $^1\text{H}$  600.13 MHz y  $^{13}\text{C}$  150.91 MHz. Probe multinuclear Bruker Smart Probe BBFO (5 mm), sistema de adquisición y control Bruker Avance III.

Los desplazamientos químicos se indican como partes por millón respecto del tetrametilsilano (TMS, patrón interno de referencia) o de la señal del cloroformo ( $\delta_{\text{H}}=7,26$  ppm,  $\delta_{\text{C}}=77,04$ ). 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 RMN que fueron realizados en otras condiciones o en equipos distintos se indican puntualmente en los datos analíticos.

Los puntos de fusión fueron determinados en un equipo Buchi-Tottoli, en capilares de vidrio cerrados.

Para las cromatografías en capa delgada se utilizaron cromatofolios de silicagel Merk 60 F<sub>254</sub>, con indicador de fluorescencia. Para visualizar la corrida cromatográfica en capa delgada se utilizaron como reveladores luz UV (254 nm), cámara de yodo o una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> etanol al 5%v/v.

Las cromatografías en columna fueron realizadas utilizando silicagel Grace-Davison grade 62, 60 x 200 mesh. Se empleó una relación entre la misma y el producto a purificar de 30 veces el peso, salvo otra indicación. En la variante de cromatografía en columna tipo flash, se empleó N<sub>2</sub> para ejercer sobrepresión y sílica Merck LiChroprep Si 60 (15-25  $\mu\text{m}$ ) también con una relación de masa aproximada de 30 veces el peso de crudo.

El ensayo termogravimétrico junto al análisis térmico diferencial (TG-ATD) se realizaron en un equipo NETZSCH Simultaneous thermal analyzer (STA) 409 PC/PG. En cuanto a las condiciones del experimento, se utilizó un crisol de Pt para contener la muestra, alúmina como material de referencia (NETZSCH, Exton, PA, USA), aire como atmósfera del medio y un incremento constante de la velocidad de calentamiento (10°C/min).

### III.2 Solventes y reactivos

Los solventes y reactivos utilizados en las síntesis descriptas en este capítulo, fueron adquiridos comercialmente y purificados según Perrin<sup>164</sup>, a menos que se especifique alguna variante. En la siguiente lista se mencionan por orden alfabético con nombre completo, marca y concentración, si corresponde.

Acetato de etilo, 99,5% RA, Anedra.  
 Acetona, Anedra, RA-ACS.  
 Acetonitrilo, Carlo Erba, RPE-ACS.  
 Ácido acético glacial, Biopack.  
 Ácido fluorbórico, Flucka, solución acuosa 50 % v/v.  
 Alcohol t-amílico, Kodak, etiqueta amarilla.  
 Alcohol bencílico, Sigma-Aldrich, 99,8%.  
 Alcohol dodecílico, Sigma-Aldrich, reagent grade, 98%  
 Amberlite IR-120 (sodium form), Sigma-Aldrich.  
 Anhídrido acético, Carlo Erba, RPE-ACS.  
 Bromo líquido en ampollas, reagent grade, Sigma-Aldrich.  
 Bromobutano, Riedel de Häen, 99%.  
 Bromuro de dodecilo, Aldrich 98%.  
 n-Butanol, Merck pro-análisis.  
 Cloruro de bencilo, Aldrich, 99%.  
 Cloruro de hierro (III), reagent grade, Aldrich.  
 Cloruro de zinc, Merck.  
 D(+)-Galactosa, Fluka, >99%.  
 D(+)-Glucosa, Carlo Erba, RPE-ACS.  
 Deuterocloroformo, Aldrich, 99,8% de D, estabilizado con láminas de plata.  
 Diclorometano, RA-ACS, Anedra.  
 Etanol absoluto, Merck.  
 Éter etílico, Dorwil, puro.  
 Fósforo rojo amorfo, Fluka.  
 Hexafluorofosfato de potasio, Aldrich.  
 n-Hexano (mezcla de isómeros), RA-ACS, 98,5%, Anedra  
 Hidróxido de sodio, Aldrich 97%.  
 Isopropanol, Aldrich, 99,7%.  
 Metanol, Fluka, absolut.  
 Metilimidazol, Aldrich, 98%.  
 Oxona®, Aldrich.  
 Piridina, Merck, pro-análisis.  
 Sodio en trozos, Riedel de Häen, 99,5%.  
 Sulfato ácido de tetrabutilamonio, Riedel de Häen, 98%.  
 Tetrafluorborato de sodio, Aldrich 98%.  
 Tolueno, Anedra, RA-ACS.  
 Triflato de cobre, Aldrich 98%.  
 Zinc metálico en polvo, Biopack, Pro-Anal, 320 mesh.

<sup>164</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F., *Purification of Laboratory Chemicals*, Tercera edición, 1988, Pergamon Press.

### III.3 Síntesis de líquidos iónicos

La mayoría de los líquidos iónicos empleados en el presente trabajo fueron sintetizados en el laboratorio, tomando como base la metodología propuesta por Fang y otros<sup>118</sup>.

A pesar de encontrarse, casi todos los LI empleados, disponibles comercialmente, solo aquellos que contienen el catión fosfonio fueron adquiridos comercialmente. Es por eso que estos no se incluyen en la presente sección.

Debe aclararse que en las síntesis de los líquidos que contienen el anión tetrafluoroborato, la sal NaBF<sub>4</sub> fue sintetizada en el laboratorio mediante la técnica incluida en el apartado III.3.1.

En las preparaciones detalladas en este capítulo, se empleó el llamado ensayo de AgNO<sub>3</sub>, el cual se realiza a los efectos de asegurar la no existencia de halogenuros en los LI. Este se describe en la sección III.3.2, para luego hacer lo propio con los procedimientos y las caracterizaciones de los LIs.

#### III.3.1 Preparación de la sal tetrafluoroborato de sodio

En un balón de 100 ml de boca ancha, provisto buzo para agitación magnética y sumergido en baño de agua/hielo, se agregaron 10,00 ml de solución acuosa 50% v/v de HBF<sub>4</sub>. Se pesaron 2,00 g de NaOH en gránulos y se procedió a agregarla al balón.

Como se trata de una reacción de neutralización, la misma es exotérmica y debe tenerse cierto cuidado (balón amplio y enfriamiento externo). Si la reacción no evoluciona (no se observan indicios de calentamiento y el hidróxido no se consume), se recomienda triturar los gránulos de base para aumentar la superficie de contacto. En su defecto, puede quitarse temporariamente el baño de agua helada.



Para aislar la sal disuelta en el agua, se aplicó a la solución en el balón una presión de 0,50 torr a una T=50-60°C hasta casi sequedad<sup>165</sup>. Se transvasó entonces la sal humedecida a un vaso de precipitado y se llevó a tambor de vacío hasta peso constante (0,50 torr, T=60°C). La sal blanca se trituró en mortero y se almacenó en frasco protegido de la humedad.

R%=99

#### III.3.2 Ensayo de AgNO<sub>3</sub>

Se toma una gota de la fase acuosa producto del lavado del LI o de la fase orgánica que contiene disuelto al LI. Se la deposita en un tubo de ensayo chico y

<sup>165</sup> No es conveniente secar la sal por completo en el balón, puesto que es dificultoso sacarla de dicho recipiente en su forma anhidra.

se le agregan dos gotas de solución de  $\text{AgNO}_3$  (0,0997 N). Se agita y se observa el aspecto de la solución. Si se observa opalescencia o partículas en suspensión (positivo), existen haluros presentes en elevada concentración en la fase del lavado y por lo tanto en el LI. Realizando por lo tanto, otro lavado del LI. Véase la sección Discusión de los resultados para mayor información del método

### III.3.3 Síntesis de tetrafluoroborato de 1-butil 3-metilimidazolio

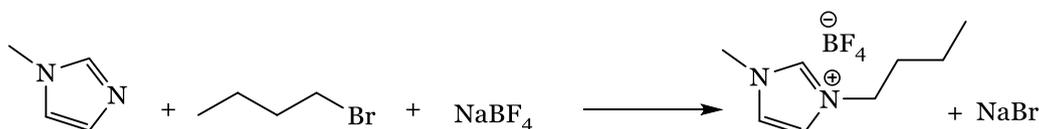


Figura 52. Síntesis de  $\text{BMImBF}_4$ .

En un balón de 100 ml se colocaron 0,14 mol de  $\text{NaBF}_4$  (15,30 g, previamente secada a 0,5 torr a  $40^\circ\text{C}$ ), 0,14 mol de 1-metilimidazol (11,5 ml) y 0,14 mol de bromuro de butilo (15,0 ml). Adosando un refrigerante y bajo atmósfera de nitrógeno, se procedió a calentar el sistema a  $80^\circ\text{C}$  por 3,5 hs con agitación magnética eficiente.

La densa suspensión obtenida se dejó enfriar y se le agregaron 25,0 ml de acetonitrilo para poder filtrarla con mayor facilidad. Al realizar este paso, en el embudo quedó retenido un sólido blanco, el  $\text{NaBr}$ , y el filtrado se observa límpido. A este último, se le evaporó el solvente y se secó al vacío (0,02 torr) por 6 hs a  $80^\circ\text{C}$ . Se obtuvo un líquido denso levemente amarillo ( $m=30,06$  g).

$R\%=95$

$R\%_{\text{lit}}=98^{118}$

#### III.3.3.1 Purificación de $\text{BMImBF}_4$

Una porción del LI se disolvió en DCM ( $m=10$  g) y se realizaron lavados en ampolla de decantación con  $\text{H}_2\text{O}$  destilada hasta ensayo negativo con solución de  $\text{AgNO}_3$ . La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y evaporó. El LI fue secado al vacío (0,02 torr) por 6 hs a  $80^\circ\text{C}$ , obteniéndose un aceite amarillento ( $m=3,10$  g).

$R\%=31$

### III.3.4 Hexafluorofosfato de 1-butil 3-metil imidazolio



Figura 53. Síntesis de BMImPF<sub>6</sub>.

En un balón de 100 ml se depositaron 0,105 mol de la sal KPF<sub>6</sub> (19,39 g, previamente secado a 0,5 torr a 40°C), 0,105 mol de 1-metilimidazol (8,40 ml) y 0,105 mol de bromuro de butilo (11,40 ml). Adosando un refrigerante y bajo atmósfera de nitrógeno, se procedió a calentar el sistema a 80°C por 3,5 hs con agitación magnética eficiente.

Luego del tiempo indicado, la suspensión blanquizca obtenida se dejó enfriar y se le agregaron 40,0 ml de DCM. La misma se filtró para retener el sólido (KBr) y se le realizaron los siguientes lavados:

1. 3 x 25,0 ml de H<sub>2</sub>O destilada. Ensayo con solución de AgNO<sub>3</sub> negativo en aguas del tercer lavado.
2. 1 x 20,0 ml de éter etílico, para extraer probables restos de reactivos sin reaccionar.

La fase orgánica fue secada con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrada y reducida a un aceite levemente amarillento en evaporador rotatorio. El aceite amarillento obtenido fue secado al vacío (0,02 torr) a 120°C por 2 hs (m=26,85 g).

R%=90

R%<sub>lit</sub>= 93<sup>118</sup>

### III.3.5 Tetrafluoroborato de 1-dodecil 3-metilimidazolio

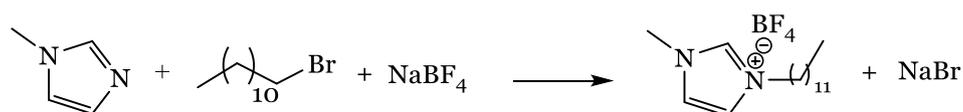


Figura 54. Síntesis de DodMImBF<sub>4</sub>.

Para la preparación de DodMImBF<sub>4</sub>, se empleó el mismo procedimiento que para el BMImBF<sub>4</sub>, excepto que la reacción se mantuvo a 80°C por 4 hs. Se obtuvo un sólido con aspecto de grasa amarillento (m=45,93 g).

R%= 97

R%<sub>lit</sub>= 88<sup>166</sup>

Esta sal fue analizada por RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, coincidiendo los datos espectrales con la estructura esperada. Un análisis detallado de ambos espectros se realiza en la

<sup>166</sup> Wang, M., Pan, X., Xiao, S., Zhang, C., Li, W. y Dai, S., *Journal of Materials Chemistry*, **2012**, 22, 2299.

Discusión de los resultados. Además, se llevó a cabo un análisis de la descomposición térmica del LI.

A continuación se reportan los datos analíticos tomados de los espectros correspondientes. Para la asignación de las señales se enumeraron los carbonos de la molécula tal y como se muestra en la figura siguiente.

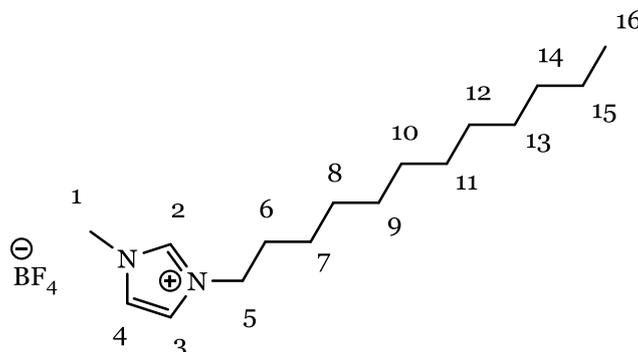


Figura 55. Estructura del DodMImBF<sub>4</sub> con los carbonos numerados.

RMN <sup>1</sup>H (500,13 MHz en CCl<sub>3</sub>D): δ 8,97 (s, 1 H, H del C2), 7,42 (s, 1 H, H del C4), 7,34 (s, 1 H, H del C3), 4,14 (t, J = 7,78 Hz, 2 H, Hs del C5), 3,91 (s, 3 H, Hs del C1), 1,81 (t ancho, 2 H, Hs del C6), 1,25-1,18 (m, 18 H, Hs de los C7-C15), 0,81 (t, J= 7,28 Hz, 3 H, Hs del C16).

RMN <sup>13</sup>C (125 MHz en CCl<sub>3</sub>D): δ 136,20 (C2); 123,79 (C3), 122,13 (C4), 49,96 (C5); 36,22 (C1), 31,83 (C6); 30,07 (C14), 29,55 (C9), 29,53 (C10), 29,47 (C11), 29,34 (C12), 29,26 (C8), 28,93 (C13), 26,16 (C7), 22,60 (C15); 14,04 (C16).

El análisis por TG-ATD muestra que el DodMImBF<sub>4</sub> es térmicamente estable hasta 200 °C por lo menos.

### III.3.6 Hexafluorofosfato de 1-dodecil 3-metilimidazolio (DodMImPF<sub>6</sub>)



Figura 56. Síntesis de DodMImPF<sub>6</sub>.

La preparación de DodMImPF<sub>6</sub> se realizó de manera idéntica a la de DodMImBF<sub>4</sub>. Se obtuvo un sólido amarillento (m= 43,82 g).

R%= 79

R%<sub>lit</sub>= 90<sup>167</sup>

pf= 49-50°C

pf<sub>lit</sub>= 50°C<sup>167</sup>

<sup>167</sup> Lee, J. K. y Kim, M-J., *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **2011**, 68, 275.

El DodMImPF<sub>6</sub>, al igual que su análogo de tetrafluoroborato, también fue analizado mediante RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, y TG-ATD. Un análisis detallado de ambos ensayos se realiza en la discusión.

A continuación se reportan los datos analíticos tomados de los espectros correspondientes. Para la asignación de las señales se enumeraron los carbonos de la molécula como se muestra en la figura siguiente.

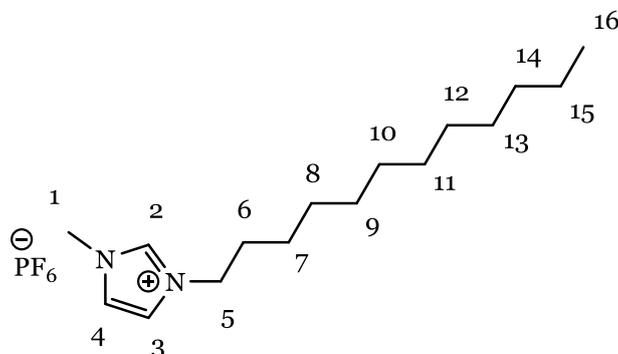


Figura 57. Estructura del DodMImPF<sub>6</sub> con los carbonos numerados.

RMN <sup>1</sup>H (600,13 MHz en CCl<sub>3</sub>D): δ 8,48 (s, 1 H, H del C2), 7,32 (s de tres picos, 1 H, H del C4), 7,28 (s de tres picos, 1 H, H del C3), 4,14 (t, J = 7,37 Hz, 2 H, Hs del C5), 3,91 (s, 3 H, Hs del C1), 1,87 (t ancho, 2 H, Hs del C6), 1,33-1,26 (m, 18 H, Hs de los C7-C15), 0,89 (t, J = 7,27 Hz, 3 H, Hs del C16).

RMN <sup>13</sup>C (150 MHz en CCl<sub>3</sub>D): δ 135,81 (C2); 123,67 (C3), 122,07 (C4), 50,13 (C5); 36,16 (C1), 31,91, (C6 y C14) 29,92 (C9), 29,62 (C10), 29,53 (C11), 29,37 (C12), 29,34 (C8), 28,94 (C13), 26,19 (C7), 22,67 (C15); 14,11 (C16).

El análisis por TG-ATD muestra que el DodMImPF<sub>6</sub> es térmicamente estable hasta 200°C por lo menos.

### III.3.7 Tetrafluoroborato de N-butilpiridinio

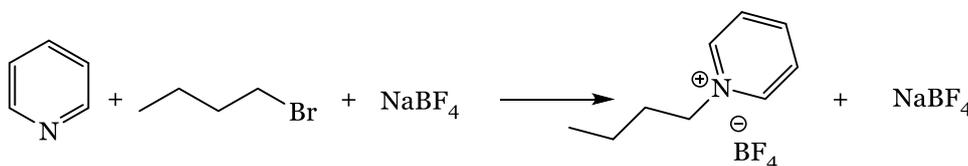


Figura 58. Síntesis de BpyBF<sub>4</sub>.

La síntesis y el aislamiento realizados son análogos a los del BMImBF<sub>4</sub>, con la salvedad de que durante la preparación se procedió a calentar el sistema a 100°C por 4 hs con agitación magnética. Se logró obtener un líquido amarillo (m = 18,12 g).

R% = 58

R%<sub>lit</sub> = 92<sup>118</sup>

### III.4 Síntesis de *endo*-glicales

En este apartado perteneciente a la Sección experimental, se describirán las técnicas utilizadas para sintetizar los sustratos empleados en el presente trabajo de tesis.

#### III.4.1 Síntesis de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal

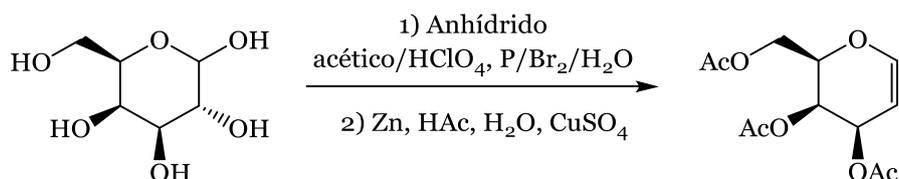


Figura 59. Síntesis resumida del 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal.

La presente síntesis fue realizada en dos pasos. En primer lugar, se obtuvo el  $\alpha$ -acetobromogalactosa según la técnica incluida en el libro *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*<sup>168</sup>, un derivado acetilado que posee un átomo de bromo en el carbono anomérico.

En segundo lugar, se realizó una reacción de eliminación de Boord<sup>209</sup>, basada en la modificación de Shafizadeh, para obtener finalmente el producto deseado. En la siguiente figura se muestra el reactivo de partida y el producto final que se obtiene luego de estos dos pasos.

#### III.4.1.1 Síntesis de bromuro de $\alpha$ -D-2,3,4,6-tetra-*O*-acetilgalactopiranosas ( $\alpha$ -acetobromogalactosa)<sup>168</sup>

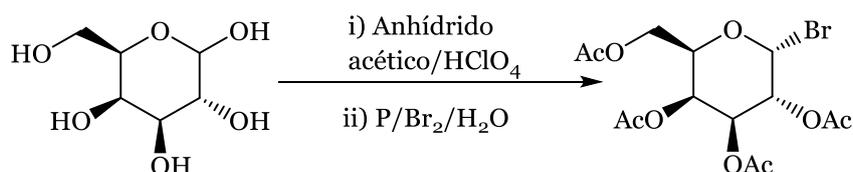


Figura 60. Síntesis de bromuro de  $\alpha$ -D-2,3,4,6-tetra-*O*-acetilgalactopiranosas.

En un balón de 250 ml de 2 bocas con un adaptador de termómetro para medir la temperatura del medio de reacción en una de ellas y un buzón para agitación magnética, se colocaron 80,0 ml de anhídrido acético. Empleando un baño de agua/hielo se enfrió el balón a 10°C y se agregaron 0,50 ml de HClO<sub>4</sub> 70% v/v, tornándose amarillo el medio de reacción.

<sup>168</sup> Furniss, B. S., Hannaford, A. J., Smith, P. W. G., Tatchell, A. R., *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Fifth Edition, 1989, Longman Scientific and Technical, página 647.

Cuidando que la temperatura no supere los 30°C, se le agregó lentamente sobre la solución amarillenta, 20,00 g de glucosa (0,11 mol). A continuación, se agregaron 6,20 g de fósforo rojo en pequeñas porciones.

Adosando una ampolla de compensación y manteniendo la temperatura interna por debajo de los 20 °C, se introdujeron por goteo lento a la mezcla 12,0 ml de Br<sub>2</sub> y a continuación 7,20 ml de agua destilada.

La mezcla se dejó reaccionar por 2 hs a temperatura ambiente (22°C), verificándose por CCD la presencia de una especie menos polar que la glucosa y la consecuente desaparición de reactivo.

Posteriormente, se agregaron 60,0 ml de DCM y se filtró el fósforo rojo remanente. Luego se realizaron los siguientes lavados de la fase orgánica:

1. 2 x 50,0 ml de H<sub>2</sub>O helada.
2. 1 x 100,0 ml sc. 10% p/v de NaHCO<sub>3</sub>, fría.
3. 1 x 50,0 ml de H<sub>2</sub>O helada.

Finalmente la solución resultante fue secada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> obteniéndose una fase amarilla translúcida. Se filtró el desecante y se llevó a evaporador rotatorio. El aceite denso amarillo fue secado al vacío cuidadosamente<sup>169</sup>. Luego se agregaron 10,0 ml de una mezcla hexano/éter etílico 2:1 y se indujo la cristalización del mismo mediante el raspado con una varilla en la base del recipiente que lo contenía. Luego de unas horas en el freezer, se decantó el solvente y el sólido blanco obtenido fue secado al vacío (0,02 torr). Se empleó sin purificación posterior en la reacción siguiente (m=34,00 g).

R%(crudo)=76

R%<sub>lit</sub>=88<sup>168</sup>

pf(crudo)=80-85°C

Con una porción del crudo obtenido se ensayó una recristalización con mezcla hexano-éter etílico. Los resultados de este procedimiento se muestran a continuación.

R%(de purificación)=50

pf(purificado)=83-85°C

pf<sub>lit</sub>=84-85°C

---

<sup>169</sup> El compuesto posee la textura y viscosidad del caramelo, con lo cual, al someterlo a bajas presiones, se generan burbujas que pueden cubrir el adaptador e inclusive llegar a la manguera de vacío. Se debe aplicar, en consecuencia, vacío pacientemente y de forma pausada para permitir la ruptura de esas burbujas que ocluyen solvente.

### III.4.1.2 Reducción del bromuro de $\alpha$ -D-2,3,4,6-tetra-O-acetilgalactopiranososa<sup>170</sup>

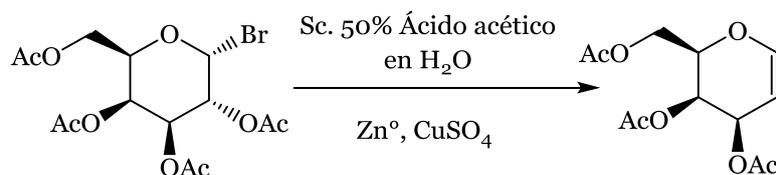


Figura 61. Síntesis del 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal.

En un balón de 3 bocas de 1 l de capacidad, se depositaron 34,00 g de  $\alpha$ -acetobromogalactosa y 500 ml de una solución acuosa de ácido acético 50% v/v. Con agitación mecánica intensa, se disolvió el sólido<sup>171</sup> y se agregaron, lentamente para evitar aglomeraciones, 31,00 g de Zn° en polvo, seguidos de 5,00 ml de solución acuosa de CuSO<sub>4</sub> 25% p/v. Se observa espuma blanca.

Durante la siguiente hora, se realizó un segundo agregado de Zn° en polvo, también de 31,00 g, seguido de 5,00 ml de solución acuosa de CuSO<sub>4</sub> 25% p/v<sup>172</sup>. Dos horas después (aproximadamente 3 hs en total desde el comienzo de la reacción, según los resultados observados mediante CCD), se dio por finalizada la reacción a través de una CCD.

Para aislar el producto, se filtró la suspensión con embudo provisto de vidrio sinterizado para retener el Zn<sup>0</sup><sup>173</sup> y se procedió a extraer el producto con DCM frío (5 x 100 ml). La fase orgánica obtenida se lavó de la siguiente manera:

- 1- 2 x 100,0 ml de H<sub>2</sub>O helada.
- 2- 2 x 100,0 ml de Sc. acuosa 10%p/v de NaHCO<sub>3</sub> helada.
- 3- 2 x 100,0 ml de H<sub>2</sub>O helada.

La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró para luego llevarse a evaporador rotatorio y se secó cuidadosamente a 0,02 torr<sup>174</sup> Se obtuvo un aceite transparente de m=23,06 g.

El producto crudo fue purificado a través de cromatografía en columna utilizando como fase móvil una mezcla hexano/acetato de etilo 7:3 y como fase estacionaria sílica gel, en una cantidad en gramos 30 veces superior al peso del crudo. Se siguió el proceso mediante CCD, empleándose para detectar el

<sup>170</sup> Whistler, R. L., Wolfrom, M. L. (eds), BeMiller, J. N., Shafizadeh, F. (eds asistentes), *Methods in carbohydrate chemistry*, Primera edición, 1962, Academic Press New York (Shafizadeh, F, *D-Galactal*, 409)

<sup>171</sup> Si la disolución del sólido se dificulta, se pueden agregar unos ml de acetato de etilo (5 ml aproximadamente para esta cantidad) para favorecer la disolución.

<sup>172</sup> Puede notarse un aumento de temperatura al tacto, debido al progreso de la reacción. Si se considera necesario, puede agregarse un baño de agua en el exterior del balón.

<sup>173</sup> Aunque el polvo de Zn° suele introducirse en los poros del vidrio del embudo, este puede ser limpiado mediante lavados con sc. diluída de HCl. Este ácido, oxida al Zn° hacia la especie Zn<sup>+2</sup> que es soluble en agua. De todas formas, el polvo de Zn° puede filtrarse con papel.

<sup>174</sup> Caben los mismos recaudos que para el bromuro.

producto mezcla 5% v/v H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/EtOH. Se obtuvo un aceite transparente de m=18,00 g.

R%=60

R%<sub>lit</sub>=59<sup>170</sup>

### III.4.2 Síntesis de 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal

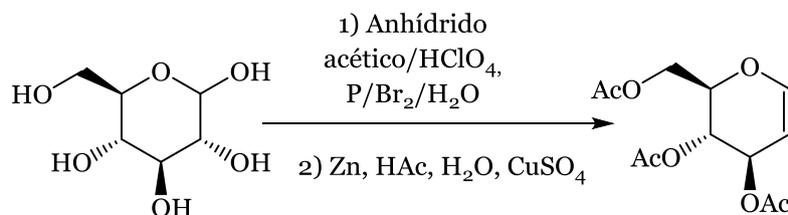


Figura 62. Síntesis resumida del 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal.

La síntesis de este epímero en C<sub>4</sub> del 3,4,6-tri-O-acetil-D-galactal, es completamente análoga a la descrita en la sección III.4.1 para este, al igual que los pasos de aislamiento y purificación. La preparación se realiza en dos pasos, posee el mismo mecanismo y las cuestiones experimentales de manejo de los reactivos y rendimientos de los productos son similares. La única diferencia radica en el producto final, el cual es un sólido blanco.

Para el intermediario bromuro de  $\alpha$ -D-2,3,4,6-tetra-O-acetilglucopiranos, el rendimiento del crudo y su punto de fusión se muestran a continuación.

R%(crudo)= 81

R%<sub>lit</sub>= 92<sup>168</sup>

pf (crudo)= 89-92°C

Se realizó la purificación mediante recristalización de una fracción del bromuro para evaluar la eficiencia de este proceso. Para esto se empleó como solvente una mezcla de éter hexano 1:1. El sólido obtenido es blanco brillante en forma de agujas.

R% (de purificación)= 55

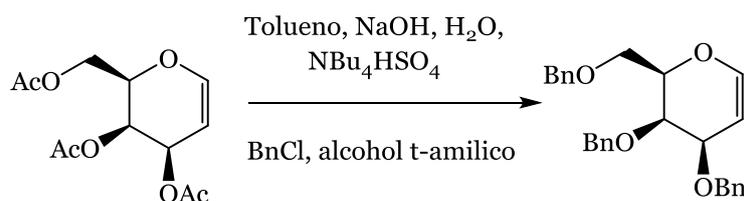
pf (purificado)= 89-90°C

pf<sub>lit</sub>= 88-89°C

El crudo de TOAcGlu, típicamente un aceite denso amarillento aunque en ocasiones puede solidificar, fue purificado a través de cromatografía en columna utilizando como fase móvil una mezcla hexano/acetato de etilo 7:3 y como fase estacionaria sílica gel, en una cantidad en gramos 30 veces superior al peso del crudo. Se siguió el proceso mediante CCD, empleándose para detectar el producto mezcla 5% v/v H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/EtOH. Así, se obtuvo el 3,4,6-tri-O-acetil-D-glucal como un sólido blanco (m= 22,80 g).

R%= 76

pf (purificado)= 51-53°C

III.4.3 Síntesis de 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactalFigura 63. Síntesis del 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal.

Para obtener los derivados bencilados de los *endo*-glicales, se emplearon como sustratos los homólogos acetilados cuya síntesis fue descrita anteriormente. El método se basa en el desarrollado por Szeja y otros<sup>175</sup>.

En un balón de 250 ml, se depositaron 13,33 g (0,049 mol) de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal y 100,0 ml de tolueno. Con agitación mecánica, el sólido se disolvió y se agregaron 2,5 ml de alcohol t-amílico<sup>176</sup> y 2,1 ml de cloruro de bencilo (0,1764 mol). A esta solución transparente, se le agregaron 40,0 ml de una solución acuosa de NaOH (40,0 g de NaOH en 40,0 ml de agua), notándose un cambio progresivo en la coloración del medio en cuestión de minutos: amarillo, rojizo y finalmente pardo. Por último, se agregaron 2,00 g de sulfato ácido de tetrabutilamonio (NBu<sub>4</sub>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), un catalizador de transferencia de fase.

Pasadas 3 hs de reacción, se realizó una CCD y se observó la desaparición del sustrato, por lo que se la dio por terminada.

Para proceder al aislamiento del producto, se agregó un volumen de 100,0 ml de hexano, y se lavó la fase orgánica con H<sub>2</sub>O (3 x 100,0 ml). La solución amarilla se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> para luego filtrar el desecante y evaporar el solvente. El sólido obtenido se secó cuidadosamente a 0,20 torr.

Se realizó una CC para purificar el crudo utilizando como fase estacionaria sílica gel, en una cantidad en gramos 30 veces el peso del crudo, y como fase móvil mezcla hexano/acetato de etilo 9:1 inicialmente, para luego elevar la polaridad a 8:2, luego de la elución del subproducto de la reacción, el dibenciléter. Se controlaron las fracciones mediante CCD, empleándose para detectar el producto, revelado UV y mezcla 5% v/v H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/EtOH. El 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal sintetizado es un sólido blanco levemente amarillento (m= 10,60 g).

R%= 52

pf= 52-54°C

<sup>175</sup> Szeja, W., Fokt, I. y Gryniewicz, G., *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, **1989**, 108/6, 224.

<sup>176</sup> Alcohol t-amílico: también llamado alcohol t-pentílico, es el 2-metil 2-butanol (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(OH)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

### III.4.4 Síntesis de 3,4,6-tri-*O*-bencil-*D*-glucal

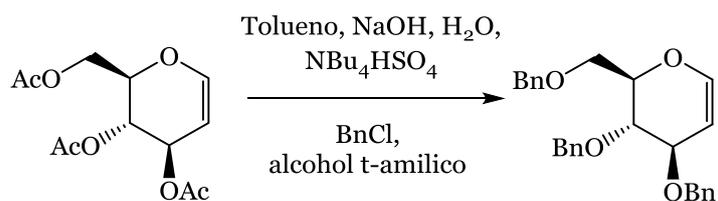


Figura 64. Síntesis del 3,4,6-tri-*O*-bencil-*D*-galactal.

La técnica seguida para sintetizar este compuesto, es idéntica a la de 3,4,6-tri-*O*-bencil-*D*-galactal, descrita en la sección anterior, al igual que el aislamiento y la purificación.

El 3,4,6-tri-*O*-bencil-*D*-glucal puro es un sólido blanco (m= 10,20 g).

R%= 50

R%<sub>lit</sub>= 90

pf= 56-58°C

### III.5 Reacciones de *endo*-glicales con nucleófilos en líquidos iónicos empleando diferentes catalizadores

En el presente trabajo se realizaron transformaciones sobre el doble enlace de varios *endo*-glicales, utilizando catalizadores de naturaleza ácida y LIs como medio de reacción. Los posibles productos esperados son dos (Figura 65).

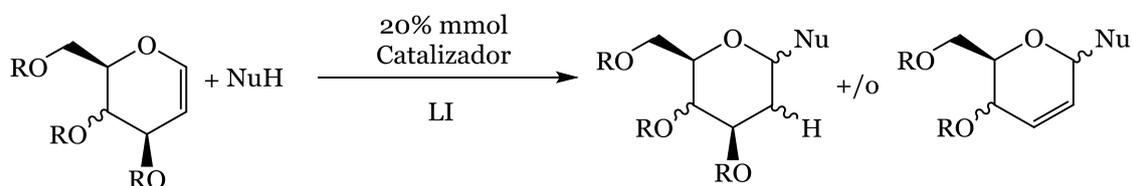


Figura 65. Esquema de la reacción de ataque nucleofílico sobre *endo*-glicales.

Con el objetivo de seleccionar el mejor sistema catalítico, se eligió una reacción de referencia en la que se varió el par catalizador/LI. La misma se detalla en la siguiente figura.

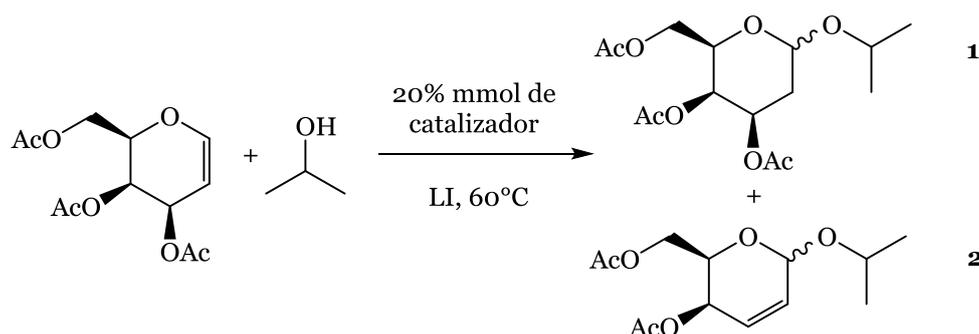


Figura 66. Reacción de referencia: TOAcGal con i-PrOH a 60°C en presencia de catalizador y LI.

Las mencionadas combinaciones de catalizador/LI, junto a los resultados obtenidos, se ilustran en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacción del TOAcGal con i-PrOH empleando varios sistemas catalíticos

Catalizador	LI	t (hs)	Proporción 1 : 2	R% de cada producto	Relación anomérica $\alpha:\beta$	
					1	2
Cu(OTf) <sub>2</sub>	BMImBF <sub>4</sub>	8	NR*	-	-	-
Cu(OTf) <sub>2</sub>	BMImBF <sub>4</sub> Purificado	5	2 : 1	35% : 18%	$\alpha$	$\alpha$
FeCl <sub>3</sub>	BMImBF <sub>4</sub>	7	2,3 : 1	41% : 17%	$\alpha$	$\alpha$
ZnCl <sub>2</sub>		2	2,5 : 1	14% : 6%	$\alpha$	1:1

Catalizador	LI	t (hs)	Proporción 1 : 2	R% de cada producto	Relación anomérica $\alpha:\beta$	
					1	2
Amberlite		1,5	1 : 0	51% : 0	4:1	-
Cu(OTf) <sub>2</sub>	BMImPF <sub>6</sub>	1	1 : 1	45% : 45%	$\alpha$	$\alpha$
FeCl <sub>3</sub>		6	2 : 1	27% : 13%	$\alpha$	$\alpha$
ZnCl <sub>2</sub>		2	1 : 0	16% : 0	3,3:1-	-
Amberlite		1,5	-	Degradación del sistema	-	-

\*1 NR= No reaccionó.

\*2 Rendimientos de los productos indicados separados por CC flash.

A continuación se describen los procedimientos realizados para el sustrato TOAcGal, divididos según el catalizador utilizado.

### III.5.1 FeCl<sub>3</sub>

En un tubo de reacción de 10 ml, se depositaron 12 mg de FeCl<sub>3</sub> (20% mmol de FeCl<sub>3</sub> con respecto al glical), previamente secado<sup>177</sup>, y 0,50 ml del LI correspondiente. Con agitación magnética, aplicando vacío (0,5 torr) y temperatura (80°C), se procedió a disolver el ácido de Lewis en el LI, al mismo tiempo que se secaba el sistema<sup>178</sup>.

A esta solución anaranjada, se le agregaron 100,0 mg de glical y 0,10 ml de alcohol (exceso de nucleófilo en todos los casos). Adosando al tubo de reacción un refrigerante y en la salida del mismo un tubo con CaCl<sub>2</sub>, se calentó a 60°C con agitación magnética.

El progreso de la reacción se controló por CCD, empleándose como eluyente hexano/acetato de etilo 7:3.

Para aislar los productos, se realizaron extracciones con éter etílico (5 x 2,00 ml), se lavó una vez la fase etérea con H<sub>2</sub>O destilada y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se filtró, se evaporó el solvente, se secó a 0,02 torr y finalmente, se purificó mediante CC, utilizando la misma mezcla hexano/acetato de etilo que en CCD.

### III.5.2 ZnCl<sub>2</sub>

En un tubo de reacción de 10 ml, se depositaron 10 mg de ZnCl<sub>2</sub> (20% mmol con respecto al azúcar). Adosando un adaptador para aplicar corriente de N<sub>2</sub> (N5.0), se procedió a calentar el sistema empleando una pistola de calor (300°C

<sup>177</sup> Secado del FeCl<sub>3</sub> hidratado según Perrin.

<sup>178</sup> Se observa en este paso la presencia de burbujas en mayor o menor cantidad según la humedad alojada en el LI.

aproximadamente), hasta ausencia de opalescencia generada por el vapor de agua en la muestra sobre la paredes del tubo.

A continuación, se agregaron 0,50 ml de LI, 100,0 mg de glicol y 0,10 ml de alcohol. Adosando al tubo de reacción un refrigerante y en la salida del mismo una bocha de  $\text{CaCl}_2$ , se calentó a  $60^\circ\text{C}$  con agitación magnética.

El progreso de la reacción se controló por CCD, empleándose como eluyente hexano/acetato de etilo 7:3.

Se realizaron luego, extracciones con éter etílico (5 x 2 ml) y los extractos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se filtró, evaporó el solvente, secó a 0,02 torr y finalmente, se purificó el crudo mediante CC, utilizando la misma mezcla de solventes que en CCD.

### III.5.3 Cu (OTf)<sub>2</sub>

En un tubo de reacción de 10 ml, se agregaron 100,0 mg de glicol, 27 mg de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (20%mol con respecto al azúcar de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ), 0,10 ml de alcohol y 0,50 ml de LI. Con agitación magnética, se procedió a calentar a  $60^\circ\text{C}$  el sistema compuesto por el tubo de reacción, refrigerante y bocha de  $\text{CaCl}_2$ . La reacción se siguió por CCD, empleándose como eluyente hexano/acetato de etilo.

Para realizar el aislamiento, se extrajo el sistema con éter etílico (5 x 2,00 ml) para posteriormente secar sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . A continuación, se filtró el desecante y el solvente evaporado, para secar el producto crudo a 0,02 torr. El mismo se purificó mediante CC, utilizando la misma mezcla hexano/acetato de etilo que en CCD.

### III.5.4 Amberlite IR-120 (H<sup>+</sup>)

Para realizar las reacciones que involucran a este catalizador heterogéneo, es necesario generar la forma protónica de la resina. Esta se comercializa en su forma sódica, por lo que se deben cambiar los cationes sodio por protones. En consecuencia, en esta sección se explicará la preparación de la resina seguida por la metodología de las reacciones que la involucran.

#### III.5.4.1 Preparación de la resina

La resina empleada en la reacción previamente descrita se denomina amberlite IR-120 (H<sup>+</sup>) y se adquiere comercialmente en su forma sódica. Si bien existen numerosas técnicas en bibliografía para generar la forma protónica, se optó por realizar una adaptación de la recomendada por la compañía Rohm y Haas<sup>179</sup>, detallada a continuación.

---

<sup>179</sup> Tomada de la hoja de seguridad del producto: PRODUCT DATA SHEET AMBERLITE™ IR120 H Industrial Grade Strong Acid Cation Exchanger, disponible en <http://www.lenntech.es/productos/Rohm-Haas-Resins/Amberlite-IR120-H/Amberlite-IR120-H/index.html>.

En un balón de 25 ml, 1,00 g de resina amberlite IR-120 en forma sódica fue suspendida en 10,00 ml de solución acuosa de HCl 8% v/v. Con agitación magnética, se dejó en contacto a temperatura ambiente por espacio de 1,5 hs. Se filtró la suspensión con embudo de vidrio y papel de filtro y se realizaron lavados de las partículas:

1. 2 x 2,00 ml de H<sub>2</sub>O.
2. 1 x 2,00 ml de EtOH comercial.

La resina se depositó en un balón para secarla durante 6 hs a 0,20 torr y 40°C.

#### **III.5.4.2 Empleo de amberlite IR-120 (H<sup>+</sup>) como catalizador**

En un tubo de reacción de 10 ml, se agregaron 100,0 mg de glicol, 200,0 mg de amberlite, 0,10 ml de alcohol y 0,50 ml de LI. Con agitación magnética, se procedió a calentar a 60°C el sistema, compuesto por el tubo de reacción, refrigerante y bocha de CaCl<sub>2</sub>. La reacción se siguió por CCD, empleándose como eluyente hexano/acetato de etilo 7:3.

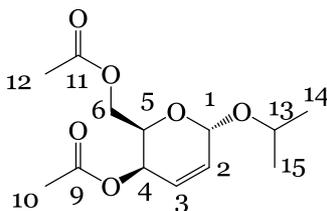
Para realizar el aislamiento, se extrajo la mezcla con éter etílico (5 x 2,0 ml) y los extractos fueron secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Posteriormente se filtró, el solvente fue evaporado y el producto crudo resultante fue secado a 0,02 torr. Se purificó mediante CC, utilizando la misma mezcla hexano/acetato de etilo que en CCD.

#### **III.5.5 Cromatografía en columna. Variante flash**

En los casos particulares en los que se decidió separar los isómeros productos de reacción, se empleó la técnica de cromatografía en columna tipo flash. En esta técnica, se empleó N<sub>2</sub> para ejercer presión sobre el líquido y posibilitar así su circulación a través de la columna, sílica Merck LiChroprep Si 60 (15-25 µm), con una relación de masa de por lo menos 30 veces el peso de la masa a separar y como fase móvil mezcla hexano/acetato de etilo en proporción 7:3. Debe aclararse que la referida masa a separar, es filtrada previamente con sílica de mayor diámetro de partícula (como ya se especificó).

## Datos analíticos

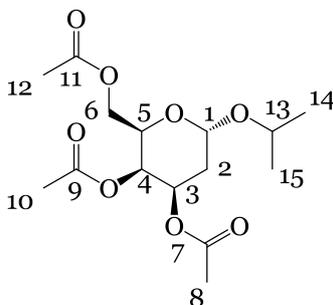
### Isopropil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-treo-hex-2-enopiranosido



RMN  $^1\text{H}$  (500,13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  6,12-6,09 (c, 1 H, H del C2), 6,02-5,99 (d, 1 H, H del C3), 5,18 (d, 1 H, H del C1), 5,02 (c, 1 H, H del C4), 4,40 (m, 1 H, H del C5), 4,23 (m, 2 H, Hs del C6), 4,01 (q,  $J = 6,52$  Hz, 1 H, H del C13), 2,09-2,06 (m, 6H, Hs de los C10 y C12), 1,26 (s, 3 H, Hs del C14), 1,19 (s, 3 H, Hs del C15).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  170,54 (C11), 170,29 (C9), 131,17 (C3), 124,90 (C2), 92,38 (C1), 70,45 (C13), 66,61 (C5), 62,97 (C4), 62,92 (C6), 23,42 (C14), 21,96 (C15), 20,79 (C10), 20,69 (C12).

### 1-O-isopropil-3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxi- $\alpha$ -D-galactopiranososa



RMN  $^1\text{H}$  (500,13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  5,26 (m, 2 H, H del C3 y C4), 5,06 (d, 1 H, H del C1), 4,15 (m, 1 H, H del C5), 4,02 (m, 2 H, H del C6), 3,81 (m, 1 H, H del C13), 2,06 (s, 3 H, Hs del C12), 2,02 (m, 1H, Ha del C2, H ecuatorial), 1,97 (s, 3 H, Hs del C10), 1,91 (s, 3 H, Hs del C8), 1,75 (m, 1H, Hb del C2, H axial), 1,14 (d, 6,43 Hz, 3H, H del C15), 1,08 (d, 6,31 Hz, 3 H, H del C14).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  170,47 (C11), 170,32 (C9), 170,04 (C7), 95,52 (C1), 69,47 (C13), 66,81 (C5), 66,55 (C4), 66,34 (C3), 62,50 (C6), 30,67 (C2), 23,15 (C15), 21,50 (C14), 20,84 (C12), 20,70 (C10), 20,67 (C8).

### III.5.6 Reacciones empleando el sistema catalítico $\text{Cu}(\text{OTf})_2/$

#### **BMImPF<sub>6</sub>**

En base a los resultados obtenidos expresados en la Tabla 4, se seleccionó el sistema catalítico  $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{BMImPF}_6$  por sus múltiples ventajas. Empleando el mismo, se sintetizaron una serie de glicósidos derivados del galactal (Figura 67) que se muestran en la Tabla 4.

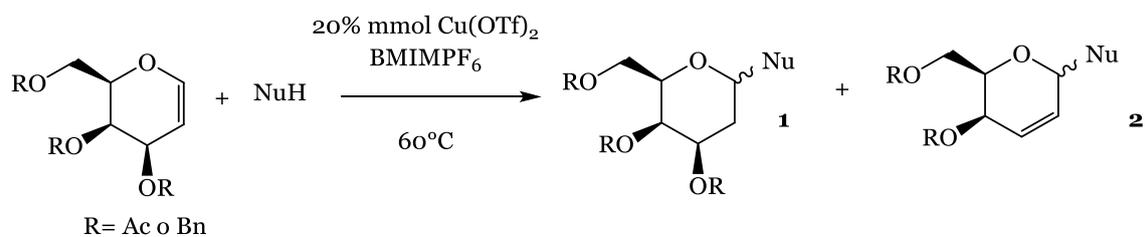


Figura 67. Reacción de glicosilación para sustratos derivados del galactal.

Tabla 4. Reacciones sobre sustratos derivados del galactal empleando el sistema  $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{BMImPF}_6$ .

Sustrato	Reactivo	Tiempo de reacción (hs)	Proporción de productos 1 : 2	Rendimiento porcentual de cada producto	Relación anomérica $\alpha:\beta$	
					1	2
TOAcGal (R=Ac)	MeOH	8	NR <sup>*1</sup>	-	-	-
	EtOH	8	NR	-	-	-
	<i>i</i> -PrOH	1	1 : 1	45% : 45%	$\alpha$	$\alpha$
	BnOH	0,5	0 : 1	0 : 53%	$\alpha$	-
	<i>n</i> -BuOH	0,5	2 : 1	40% : 20%	4 : 1	$\alpha$
TOBnGal (R=Bn)	MeOH	8	NR	-	-	-
	EtOH	8	NR	-	-	-
	<i>i</i> -PrOH	2	3,5 : 1	46% : 13%	$\alpha$	$\alpha$
	BnOH	1	1 : 0	49% : 0%	$\alpha$	-
	<i>n</i> -BuOH	0,5	1,5 : 1	38% : 25%	$\alpha$	$\alpha$

\*<sup>1</sup> NR= No reaccionó.\*<sup>2</sup> Rendimientos de los productos indicados separados por CC flash.

Además se ensayaron derivados del glucal (Figura 68), los cuales se muestran en la Tabla 5.

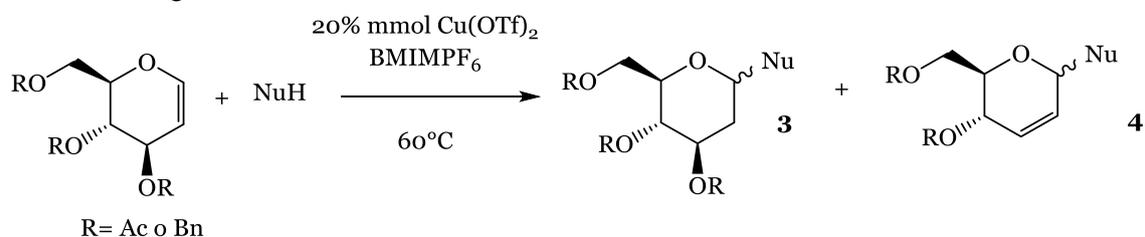


Figura 68. Reacción de glicosilación para sustratos derivados del glucal.

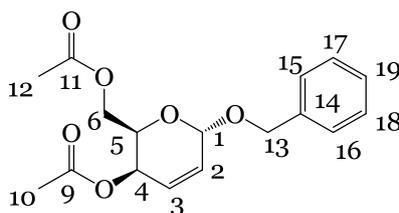
Tabla 5. Reacciones sobre sustratos derivados del glucal empleando el sistema Cu(OTf)<sub>2</sub>/BMIImPF<sub>6</sub>

Sustrato	Reactivo	Tiempo de reacción (hs)	Proporción de productos 3 : 4	Rendimiento porcentual de cada producto	Relación anomérica α:β	
					3	4
TOAcGlu (R=Ac)	MeOH	8	NR	-	-	-
	EtOH	8	NR	-	-	-
	<i>i</i> -PrOH	1	1 : 4	23% : 68%	2,4 : 1	α
	BnOH	0,5	0 : 1	0% : 80%	-	α
	<i>n</i> -BuOH	1	0 : 1	0% : 47%	-	8,7 : 1
TOBnGlu (R=Bn)	MeOH	8	NR	-	-	-
	EtOH	8	NR	-	-	-
	<i>i</i> -PrOH	2	1 : 0	62% : 0%	1,2 : 1	-
	BnOH	1	1 : 1	39% : 39%	α	α
	<i>n</i> -BuOH	2	6,67 : 1	53% : 8%	2,33 : 1	α

\*<sub>1</sub> NR= No reaccionó.\*<sub>2</sub> Rendimientos de los productos indicados separados por CC flash.

## Datos analíticos

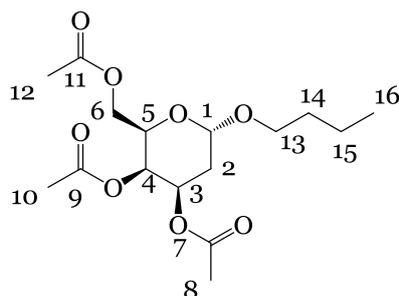
### Bencil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-treo-hex-2-enopiranosido



RMN  $^1\text{H}$  (600,13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  7,29 (m, 5 H, H de los C15, C16, 17, 18 y 19), 6,17-6,14 (m, 1 H, H del C2), 6,08-6,06 (dd, 1H,  $J=3,03$  Hz, 8,78 Hz, H del C3), 5,19 (d, 1 H, H del C1), 5,07-5,05 (dd, 1 H,  $J=2,44$  Hz, 5,35 Hz, H del C4), 4,85-4,83 (d, 1H,  $J=11,79$  Hz, Ha del C6), 4,63-4,61 (d, 1 H,  $J=12,37$  Hz, Hb del C6), 4,45 (m, 1H, H del C5), 4,28-4,22 (m, 2 H, Hs del C13), 2,11 (s, 3 H, Hs del C10), 2,10 (s, 3 H, Hs del C12).

RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  170,56 (C11), 170,32 (C9), 137,36 (C14), 130,55 (C3), 128,47, 128,14, 127,91, 127,57, 126,91 (C15, 16, 17 18 y 19), 125,30 (C2), 92,89 (C1), 69,77 (C6), 66,92 (C5), 62,82 (C4 y C13), 20,78 (C10), 20,74 (C12).

### n-Butil-3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxi- $\alpha$ -D-galactopiranososa



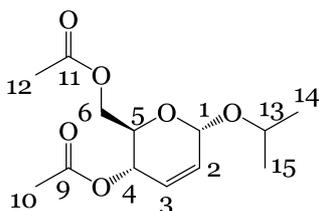
RMN  $^1\text{H}$  (500,13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  5,33 (m, 2 H, H del C3 y C4), 5,00 (d, 1 H,  $J=3,25$  Hz, H del C1), 4,36 (m, 1 H, H del C5), 4,08 y 4,23 (m, 2 H, H del C6), 3,52 (m, 1 H,  $J=9,46$  Hz, H del C13), 2,13-2,05 (m, 9 H, Hs de los C12, C10 y C8), 1,87 (m, 2 H, H del C14), 1,72 (q, 2 H, H del C2), 1,45-1,32 (m, 2 H, C15), 0,96-0,92 (m, 3 H, H del C16).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  170,52 (C11), 170,37 (C9), 170,08 (C7), 97,40 (C1), 68,30 (C13), 67,55 (C5), 66,78 (C4), 66,73 (C3), 62,92 (C6), 31,73 (C2), 30,26 (C14), 20,85 (C10), 20,81 (C12), 20,70 (C8), 19,39 (C15), 13,43 (C16).

Minoritario  $\beta$   $\delta$  4,55 (dd, 1H,  $J= 3,03$  Hz, 7, 48 Hz), 100,08 (C1).

Minoritario Ferrier  $\alpha$  (n-Butil- 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranososa):  $\delta$  5,05 (d ancho, 1 H,  $J=3,52$  Hz), 93,8 (C1).

### Isopropil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosido



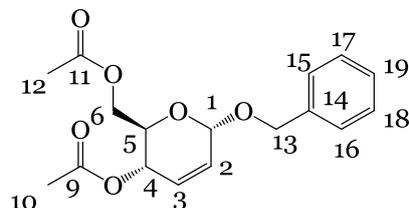
RMN  $^1\text{H}$  (600,13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  5,88-5,86 (d, 1 H, H del C2), 5,82-5,79 (dd, 1 H, H del C3), 5,31-5,29 (dq, 1 H, H del C4), 5,13 (d, 1 H, H del C1), 4,25-4,22 (m, 1 H, H del C5), 4,19-4,14 (m, 2 H, Hs del C6), 4,01-3,97 (q,  $J = 6,31$  Hz, 1 H, H del C13), 2,09-2,08 (m, 6H, Hs de los C10 y C12), 1,26-1,18 (m, 6 H, Hs de los C14 y C15).

RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  170,78 (C11), 170,32 (C9), 131,22 (C3), 129,02 (C2), 92,85 (C1), 70,77 (C13), 68,78 (C5), 65,43 (C4), 63,14 (C6), 23,51 (C12), 22,00 (C10), 20,96 (C14), 20,75 (C15).

Minoritario Ferrier  $\beta$ :  $\delta$  5,20, 93,20 (C1).

Minoritario adición  $\alpha$  (isopropil-3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxi- $\alpha$ -D-galactopiranososa):  $\delta$  5,04, 94,23 (C1).

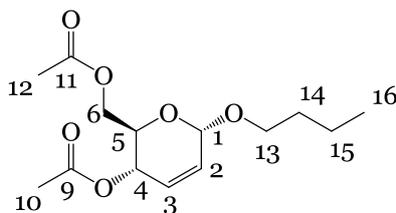
### **Bencil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosido**



RMN  $^1\text{H}$  (500,13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  7,21 (m, 7 H, H de los C15, C16, 17, 18 y 19), 5,78-5,68 (m, 2 H, H del C2 y C3), 5,21-5,19 (d, 1 H, H del C4), 4,98 (s ancho, 1 H, H del C1), 4,67 y 4,53 (m, 2 H, H de C13), 4,12-3,97 (m, 3H, H de los C5 y C6), 4,28-4,22 (m, 2 H, Hs del C13), 1,92 (s, 6 H, Hs de los C10 y C12).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  171,22 (C11), 170,57 (C9), 137,63 (C14), 128,32 (C3), 128,63-127,05 (C2, C15, 16, 17 18 y 19), 93,68 (C1), 70,34 (C13), 67,15 (C5), 65, 45 (C4), 63,04 (C6), 20,99 (C10), 20,80 (C12).

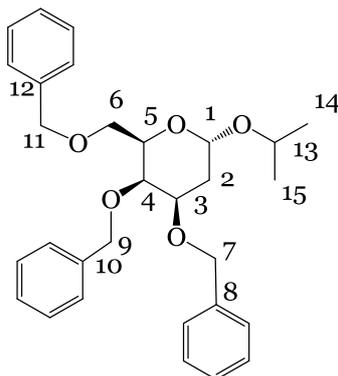
### **n-Butil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosido**



RMN  $^1\text{H}$  (600,13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  5,88-5,82 (m, 2 H, H de los C2 y C3), 5,32-5,30 (dd, 1 H,  $J = 9,70$  Hz, 1,36 Hz, H del C4), 5,02 (d, 1 H, H del C1), 4,26-4,17 (m, 2 H, H del C13), 4,12-4,09 (m, 1 H, H del C5), 3,80-3,76 y 3,53-3,50 (m, 2 H, Hs del C6), 2,10 (m, 6 H, Hs de los C10 y C12), 1,60 (m, 2H, Hs de C14), 1,41 (m, 2 H, Hs del C15), 0,93 (m, 3 H, Hs del C16).

RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  170,76 y 170,27 (C9 y C11), 128,95 y 127,99 (C3 y C2), 94,39 (C1), 68,64 (C6), 66,89 (C5), 65,35 (C4), 63,08 (C13), 31,77 (C14), 20,95 y 20,76 (C10 y C12), 19,39 (C15), 13,80 (C16).

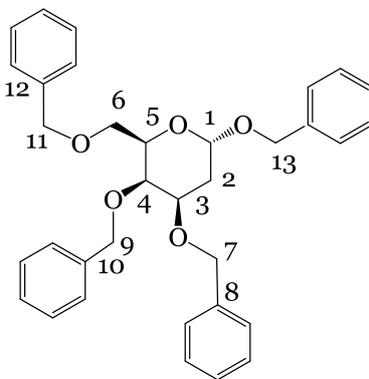
Minoritario  $\beta$   $\delta$  5,11, 95,14 (C1).

**Isopropil-3,4,6-tri-O-bencil-2-deoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosido**

**RMN  $^1\text{H}$  (500.13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):**  $\delta$  7,25-7,17 (m, 15 H,H de los tres fenilos), 5,00 (d, 1H,  $J=3,51$  Hz, H del C1), 4,54 y 4,80 (m, 2 H, H del C7), 4,35 y 4,40 (m, 2 H, H del C9), 4,50 (m, 2 H, H del C11), 3,88 (m, 1 H, H del C13), 3,85 (m, 1 H, H del C4), 3,78 (m, 1 H, H del C5), 3,75 (m, 1 H, H del C3), 3,53 y 3, 49 (m, 2 H, Hs del C6), 2,18-2,12 y 1,87-1,83 (m, 2H, Hs del C2), 1,02-1,09 (s deformados, 6 H, Hs de los C14 y 15).

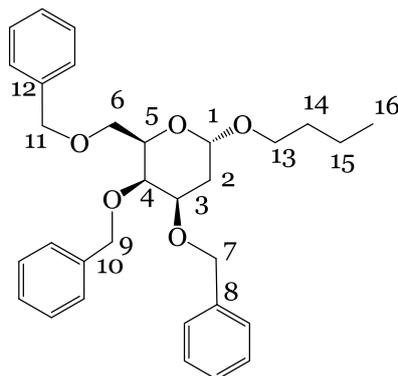
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):**  $\delta$  139,06, 138,73 y 138,26 (C8, 10 y 12), 128,50-127,36 (C de los tres fenilos, menos los numerados), 95,66 (C1), 75,14 (C13), 74,36 (C7), 73,52 (C9), 73,21 (C4), 70,54 (C11), 69,84 (C5), 69,65 (C6), 68,41 (C3), 31,76 (C2), 23,46 (C15), 21,48 (C14).

**Minoritario Ferrier  $\alpha$**  (isopropil 4,6-di-O-bencil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-treo-hex-2-enopiranosido:  $\delta$  6,06-6,00 (H de C2 y C3), 5,08, 92,42 (C1).

**1-O-bencil-3,4,6-tri-O-bencil-2-deoxi- $\alpha$ -D-galactopiranososa**

**RMN  $^1\text{H}$  (600.13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):**  $\delta$  7,42-7,28 (m, 20 H,H de los cuatro fenilos), 5,13 (d, 1H,  $J=3,30$  Hz, H del C1), 4,50- 4,73 (m, 10 H, metilenos), 4,05, 4, 03 y 3,99 (m, 3 H, C3, C4 y C5), 2,02-2,03 (m, 2 H, Hs de C2).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):**  $\delta$  138,58, 138,17 y 137,91 (C8, 10 y 12), 129.15-127.03 (C de los cuatro fenilos, menos los cuaternarios), 97,18 (C1), 74,89, 74,35, 73,53, 70,54, 65,28 (C6, C7, C9, C11 y C13), 70,20 (C3), 70,17 (C5), 69,65 (C4) 31,18 (C2).

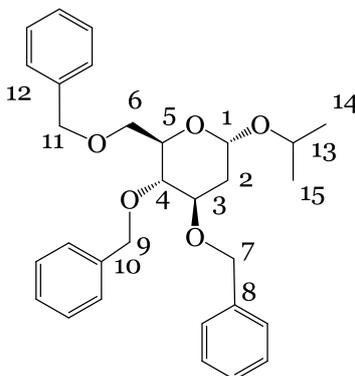
**1-O-n-butil-3,4,6-tri-O-bencil-2-deoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa**

RMN  $^1\text{H}$  (600.13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  7,38-7,28 (m, 15 H,H de los tres fenilos), 5,02 (d, 1H,  $J=3,16$  Hz, H del C1), 4,67-4,48 (m, 6 H, Hs de los C7, C9 y C11), 3,97 (m, 2 H, Hs de los C3 y 4), 3,77 (dd, 1 H, 2,64 Hz, 5,35 Hz, H del C5), 3,41 y 3,67 (m, 2 H, Hs del C6), 3,64 y 3,87 (m,2H, Hs del C13), 2,27 y 2,04 (m, 2 H, H del C2), 1,59 (m, 2H, Hs del C14), 1,41 (m, 2H, Hs del C15), 0,95 (m, 3 H, Hs del C16).

RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  138,99-138,21 (C8, 10 y 12), 128,47-127,34 (C de los tres fenilos, menos los numerados), 97,77 (C1), 74,99, 71,03 y 73,08 (C7, C9 y C11), 74,31(C3), 69,84 (C4), 69,66 (C13), 67,41 (C6), 67,21 (C5), 31,85 (C2), 31,72 (C14), 19,47 (C15), 13,95 (C16).

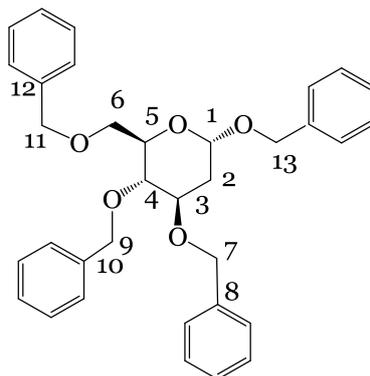
Minoritario  $\beta$ :  $\delta$  4,45, 100,50 (C1).

Minoritario Ferrier  $\alpha$  (n-butil 4,6-di-O-bencil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-treo-hex-2-enopiranosido:  $\delta$  6,15 y 6,04, 129,85 y 126, 93 (C2 y C3, olefínicos), 5,11 (d, 1 H, 2,86, H del C1), 94,10 (C1).

**1-O-isopropil-3,4,6-tri-O-bencil-2-deoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa.**

RMN  $^1\text{H}$  (600.13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  7,40-7,28 (m, 15 H,H de los tres fenilos), 5,10-5,09 (d, 1H,  $J=3,00$  Hz, H del C1), 4,75 y 4,50 (m, 6 H, Hs de los C7, C9, C11 y C4), 4,10 (m, 1 H, H del C3), 3,85 (m, 1 H, H del C5), 3,78 (m, 1 H, H del C5), 3,70-3,80 (m, 2 H, H del C6), 3,56 (m, 1 H, H del C13), 2,36-2,20 (m, 2 H, H del C2) y 1,41-1,19 (m, 6H, Hs de los C14 y C15).

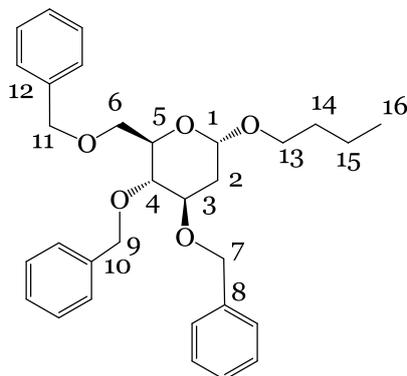
RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ )  $\delta$  138,73, 138,53 y 137,82 (C8, 10 y 12), 128,50-127,05 (C de los tres fenilos, menos los numerados), 96,84 (C1), 78,34 (C13), 77,74 (C3), 75,14 (C4), 73,20-74,00 (C7, 9 y 11), 71,15 (C5), 36,73 (C2), 23,40 (C15), 22,79 (C14).

**1-O-bencil-3,4,6-tri-O-bencil-2-deoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa**

RMN  $^1\text{H}$  (600.13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  7,42-7,32 (m, 20 H, H de los cuatro fenilos), 5,13 (d, 1H,  $J=2,98$  Hz, H del C1), 4,76- 4,50 (m, 10 H, metilenos), 4,25, 4,09 y 4,07 (m, 3 H, C3, C4 y C5), 2,30-1,82 (m, 2 H, Hs de C2).

RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  138,79-137,76 (C8, 10 y 12), 128,58-127,64 (C de los cuatro fenilos, menos los cuaternarios), 96,86 (C1), 71,07 (C3), 70,50 (C4), 69,44 (C5), 73,40, 71,89, 68,98, 68,91 y 67,08 (metilenos, C7, C9, C11, C13 y C6), 35,54 (C2).

Minoritario Ferrier  $\alpha$  (bencil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosido):  $\delta$  6,16 y 5,87, 129,77 y 126,63 (olefínicos), 5,19, 94,04 (C1)

**1-O-n-butil-3,4,6-tri-O-bencil-2-deoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa**

RMN  $^1\text{H}$  (600.13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  7,40-7,31 (m, 15 H, H de los tres fenilos), 5,02 (d, 1H,  $J=3,16$  Hz, H del C1), 4,70-4,55 y 3,83-3,56 (m, Hs de los C6, C7, C9, C11 y C13), 1,75 y 1,62 (m, 4 H, Hs de los C2 y C14), 1,59 (m, 2H, Hs del C14), 1,47 (m, 2H, Hs del C15), 1,00 (m, 3 H, Hs del C16).

RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  138,76-138,32 (C8, 10 y 12), 128,36-127,90 (C de los tres fenilos, menos los numerados), 97,40 (C1), 77,69, 73,47 y 69,39 (C3, C4 y C5), 74,94, 73,43, 69,46, 69,35 y 67,06 (C6, C7, C9, C11 y C13), 32,47 (C2), 32,14 (C14), 19,49 (C15), 13,94 (C16).

Minoritario  $\beta$ :  $\delta$  4,82, 98,29 (C1).

Minoritario Ferrier  $\alpha$  (n-butil 4,6-di-O-bencil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosido):  $\delta$  6,12 y 5,82, 128,4 y 126,83 (olefínicos), 5,07, 94,63 (C1).

### III.6 Reacciones de epoxidación de glicales

La epoxidación de glicales se llevó a cabo en medio bifásico, utilizando como precursor de la oxidación la sal triple Oxona® ( $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ , sal triple de peroximonosulfato de potasio  $\text{KHSO}_5$ ).

De forma análoga a lo descrito para las adiciones nucleofílicas, se seleccionó un sustrato para probar la eficiencia de varios líquidos iónicos como catalizadores de transferencia de fase en una reacción de epoxidación. En este caso fue el 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glucal, TOBnGlu, el elegido.

Debe aclararse que para evaluarse la eficacia de los LIs como CTF en la reacción de referencia, el epóxido no fue analizado mediante RMN debido a su reactividad sino que se lo aisló para dejarlo en contacto con metanol anhidro e intentar así obtener el *O*-metilglucósido, compuesto estable.

Se especifica a continuación, el proceso general de epoxidación, seguido por reacciones de apertura del epóxido resultante en MeOH por un lado y por otro, la apertura nucleofílica con otros reactivos.

#### III.6.1 Procedimiento general de epoxidación

En un balón de 50 ml, se colocaron 200 mg de TOBnGlu (0,48 mmoles de glicial), 2,0 ml de DCM comercial, 0,8 ml (11 mmol) de acetona, 1,5 ml de solución acuosa 10% p/v de  $\text{NaHCO}_3$  y 10% equivalentes con respecto al glicósido del catalizador de transferencia de fase (LI). Con vigorosa agitación, a  $0^\circ\text{C}$ , se agregaron durante 15 minutos 600,0 mg de Oxona® (0,9760 mmol) en 2,5 ml de  $\text{H}_2\text{O}$  destilada<sup>180</sup>. Se mantuvo a esa temperatura 20 minutos más y luego se dejó reaccionar a temperatura ambiente ( $20^\circ\text{C}$  aproximadamente). La evolución de la reacción se siguió por CCD.

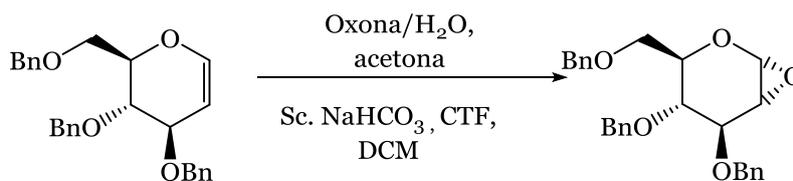


Figura 69. Epoxidación sobre *endo*-glicales.

Posteriormente, ante la completa desaparición de producto o el no avance de la reacción, se extrajo la suspensión con DCM (5 x 2,0 ml). Esta fase orgánica incolora fue secada con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y filtrada, para luego evaporar el solvente y secar brevemente a 0,50 torr.

<sup>180</sup> Puede ocurrir que la Oxona® no se disuelva del todo, generando una solución opalescente. No obstante la reacción procede.

### III.6.2 Reacciones de apertura de epóxidos

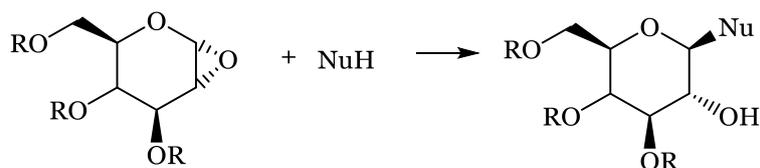


Figura 70. Reacción general de ruptura de epóxidos.

En la siguiente sección, como ya se adelantó, se describen las dos metodologías utilizadas en las reacciones de apertura del epóxido derivado de los azúcares.

#### III.6.2.1 Reacción de ruptura del epóxido con MeOH

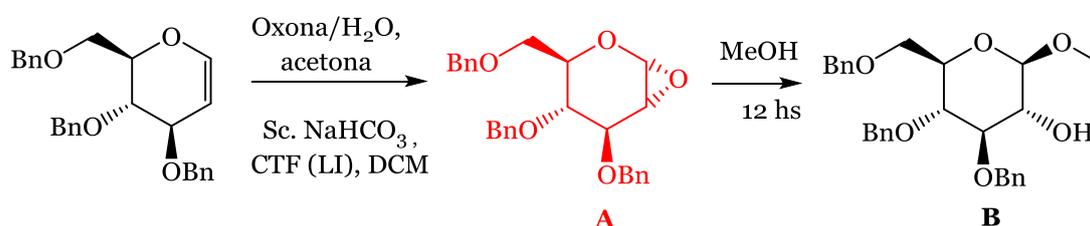


Figura 71. Reacción de prueba.

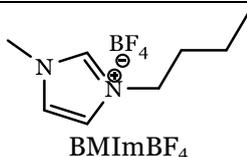
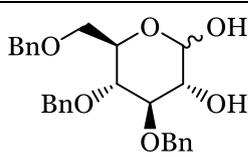
La reacción de la figura anterior se realizó para evaluar la eficacia de varios LIs como CTF. Dado que en ensayos preliminares de la reacción se comprobó que el epóxido reacciona durante su caracterización por espectrometría RMN (conduciendo así a resultados distintos a los obtenidos inicialmente), se optó por estabilizarlo convirtiéndolo en un O-metil glicósido.

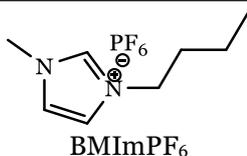
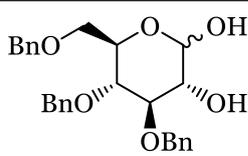
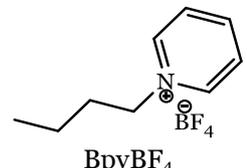
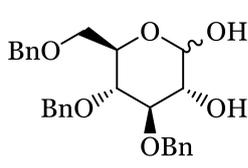
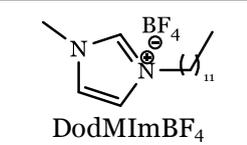
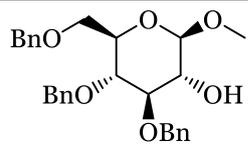
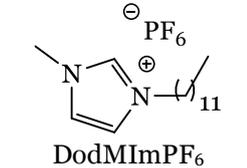
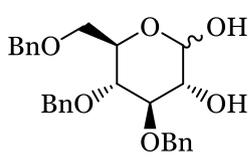
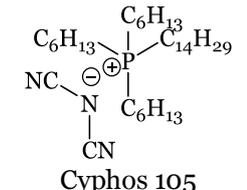
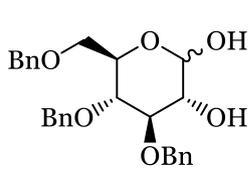
Al epóxido crudo obtenido, se le agregaron 5,0 ml de alcohol, dejándose reaccionar a 20°C (temperatura ambiente), con agitación magnética hasta el día siguiente, protegido de la humedad ambiente.

Se aisló el producto evaporando el solvente en evaporador rotatorio y secando a 0,05 torr. Se purificó por CC.

Producto de este procedimiento, se obtuvieron los resultados expresados en la siguiente tabla.

Tabla 6. CTF empleados en reacción de referencia.

No	CTF	t (hs) de formación del epóxido A	Producto final	R%
1		8		Trazas

No	CTF	t (hs) de formación del epóxido A	Producto final	R%
2	 BMImPF <sub>6</sub>	8		Trazas
3	 BpyBF <sub>4</sub>	5		40%
4	 DodMImBF <sub>4</sub>	2		70%
5	 DodMImPF <sub>6</sub>	8		Trazas
6	 Cyphos 105	4		37%

### III.6.2.2 Reacción de ruptura del epóxido con EtOH

En base a los resultados obtenidos con MeOH, se seleccionó el DodMImBF<sub>4</sub> (entrada 4 de la tabla anterior), como CTF para ensayar otros nucleófilos con y sin solvente.

Al epóxido crudo obtenido, se le agregaron 5,00 ml de alcohol, dejándose reaccionar a 20°C (temperatura ambiente), con agitación magnética hasta el día siguiente, protegido de la humedad ambiente.

Se aisló el producto evaporando el solvente en evaporador rotatorio y secando a 0,05 torr. Se purificó por CC.

### III.6.2.3 Reacción de ruptura del epóxido con otros nucleófilos

El epóxido fue disuelto en 5,00 ml de acetato de etilo<sup>181</sup> para luego agregarle 5 equivalentes de reactivo<sup>182</sup>, 2 unidades de MS-4 Å (molecular sieves, tamiz molecular), y buzo para agitación magnética. Cuidando al sistema de la humedad empleando bocha de CaCl<sub>2</sub>, se dejó reaccionar a cierta temperatura, siguiendo el progreso de la reacción mediante CCD.

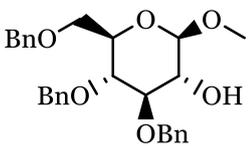
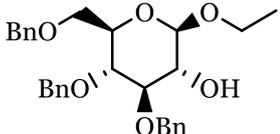
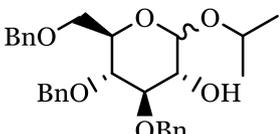
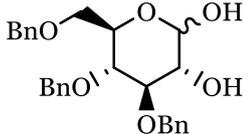
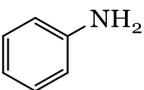
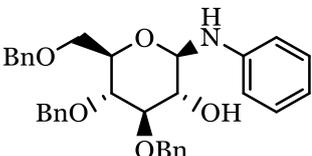
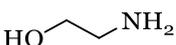
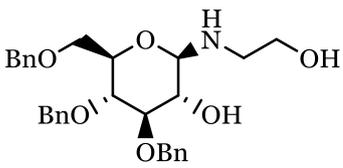
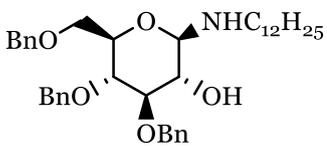
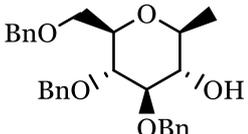
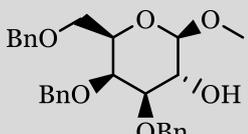
<sup>181</sup> Con excepción del caso del bromuro de metilmagnesio, en donde se empleó THF anhidro.

<sup>182</sup> Aproximadamente 0,10 ml para las moléculas empleadas.

El producto fue aislado filtrando y luego evaporando el solvente a 20,0 torr. El crudo se secó a 0,05 torr hasta peso constante y se purificó por CC.

Reacción de apertura del epóxido con bromuro de metilmagnesio

Tabla 7. Reacciones de 1,2-anhidro-3,4,6-tri-O-bencilglucopiranososa con una serie de nucleófilos.

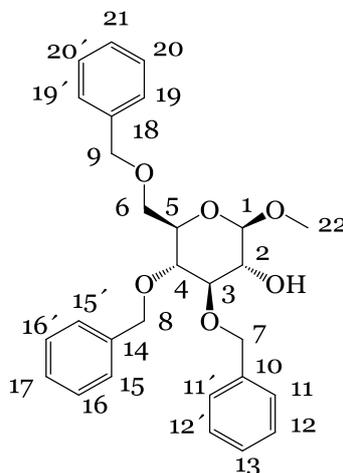
No	Reactivo	t (hs)	T (°C)	Producto	R%
1	CH <sub>3</sub> OH	12	20		70
2	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	12	20		75
3		12	20		64
4	H <sub>2</sub> O	8	20		68
5		8*	35		60
6		6*	35		61
7	NH <sub>2</sub> C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	12*	20		81
8	CH <sub>3</sub> MgBr	1*	0-20		72
9	CH <sub>3</sub> OH	12	20		77

\*con solvente.

A continuación, se presentan los datos analíticos junto con las figuras de las moléculas. Se han asignado números a cada C para indicar la procedencia de las señales de los espectros de forma más clara.

## Datos analíticos

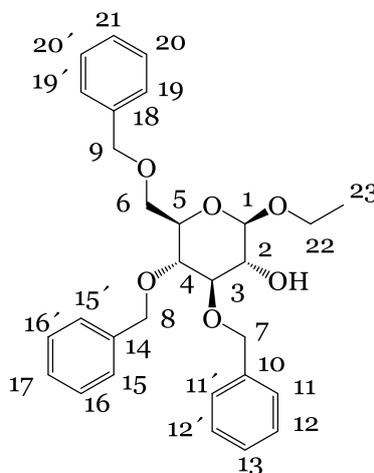
### 1. O-metil-2-hidroxi- 3,4,6,-tri-O-bencil-β- D-glucopiranososa.



RMN  $^1\text{H}$  (300.13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  7,38-7,15 (m, 15 H, H de los tres fenilos: 11, 11', 12, 12' y 13; 15, 15', 16, 16' y 17; 19, 20, 20' y 21), 4,94-4,81 y 4,64-4,52 (multipletes, 6 H, H de los bencilos C8, C9 y C10), 4,19 y 4,16 (d, 1 H,  $J=7,26$  Hz, H del C1), 3,74 (m, 2 H, H del C6), 3,60-3,58 (m, 3 H, H de los C3, C4 y C5), 3,55 (s, 3 H, Hs del C22), 3,53 (s deformado, 1 H, H de C2), 2,46 (s ancho, 1 H, Hs del OH del C2).

RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  138,65 (C10), 138,16 (C14), 138,11 (C18), 128,56-128,27 y 127,99-127,61 (C de los tres fenilos 11, 11', 12, 12' y 13; 15, 15', 16, 16' y 17; 19, 20, 20' y 21), 103,74 (C1), 84,54 (C3), 77,68 (C4), 75,22 (C10), 75,17 (C9), 75,03 (C8), 74,66 (C2), 73,56 (C5), 68,90 (C6); 57,17 (C22).

### 2. O-etil-2-hidroxi- 3,4,6,-tri-O-bencil-β- D-glucopiranososa.

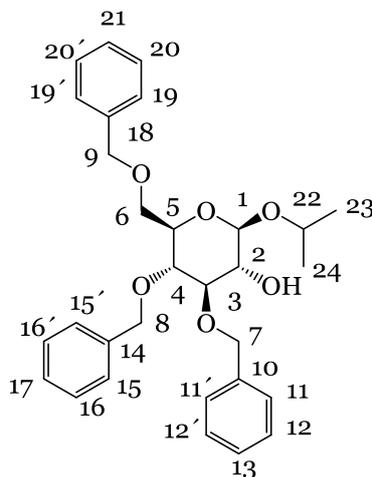


RMN  $^1\text{H}$  (600.13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  7,40-7,20 (m, 15 H, H de los tres fenilos: 11, 11', 12, 12' y 13; 15, 15', 16, 16' y 17; 19, 20, 20' y 21), 4,97-4,86 y 4,66-4,56 (multipletes, 6 H, H de los bencilos C7, C8 y C9), 4,30 (d, 1H,  $J=7,55$  Hz, H del

C1), 4,03-4,00 y 3,65-3,63 (m, 2 H, H del C6), 3,84-3,79 (m, 2 H, H del C22), 3,62-3,51 (m, 2 H, H de los C3, C4 y C5), 1,30 (m, 3 H, H del C23).

RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  138,68-138,11 (C10, C14 y C18), 128,49-127,64 (C de los fenilos menos los cuaternarios), 102,52 (C1), 84,57 (C3), 77,67 (C4), 75,20 (C7), 75,12 (C9), 75,03 (C8), 74,70 (C2), 73,53 (C5), 68,99 (C22); 65,46 (C6), 15,20 (C23).

### **3. O-isopropil-2-hidroxi-3,4,6,-tri-O-bencil- $\beta$ - D-glucopiranososa**



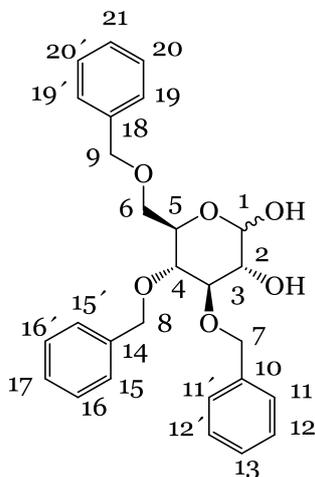
RMN  $^1\text{H}$  (600.13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  7,44-7,24 (m, 15 H,H de los tres fenilos: 11, 11', 12, 12' y 13; 15, 15', 16, 16' y 17; 19, 20, 20' y 21), 5,00 y 4,90 (m, 2 H, Hs de C7), 4,62 (multipletes, 6 H, H de los bencilos C8 y C9), 4,38 (d, 1 H,  $J=7,38$  Hz, H del C1), 4,07 (q, 1H, H del C2), 3,81-3,74 (m, 2H, H del C6), 3,66-3,55 (m, 4 H, C3, C4, C5 y C22), 1,76 (s ancho, 1H, H del OH del C2), 1,35 (m, 6 H, Hs de los C23 y C24).

RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  138,79-138,21 (C10, C14 y C18), 128,47-127,63 (C de los fenilos menos los cuaternarios), 101,27 (C1), 84,70 (C3), 77,71 (C4), 75,22 (C7), 75,12 (C9), 75,05 (C8), 74,80 (C22), 73,49 (C5), 71, 97 (C2), 69,15 (C6), 23, 61 (C23 y 24).

Minoritario  $\alpha$  :  $\delta$  4,33 (d,  $J=7,89$  Hz), 102,1.

Relación anomérica 3:1.

### **4. 3,4,6,-tri-O-bencil-D-glucopiranososa.**

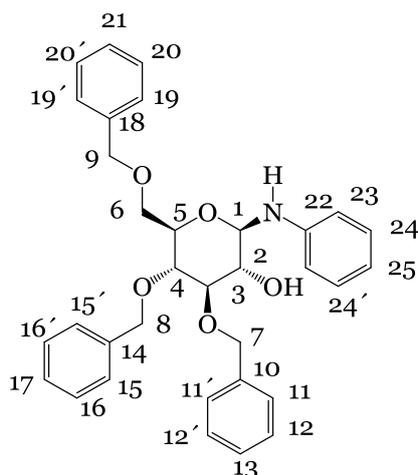


**RMN  $^1\text{H}$  (500.13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):**  $\delta$  7,43-7,27 (m, 15 H,H de los tres fenilos: 11, 11', 12, 12' y 13; 15, 15', 16, 16' y 17; 19, 20, 20' y 21), 5,43 (d, 1 H,  $J=3,16$  Hz), 4,92-4,73 (m, 1 H, H del C2), 4,66-4,56 y 4,59-4,43 (m, 6 H, H de los C7, C8 y C9), 4,30 (d, 1H,  $J=7,55$  Hz, H del C1), 4,01 (d, 1H, H del C4), 3,59 y 3,47 (m, 2 H, H del C6), 1,86 y 1,38 (m, 2H, H de los OH de los C2 y C3).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):**  $\delta$  138,15-136,01 (C10, C14 y C18), 128,50-127,94 (C de los fenilos menos los cuaternarios), 93,38 (C1), 82,73 (C4), 78,39 (C3), 75,22 (C2), 74,87 (C7), 73,58 (C8 y C5), 73,23 (C9), 69,21 (C6).

Minoritario  $\beta$  4,82, 97,39 (C1).

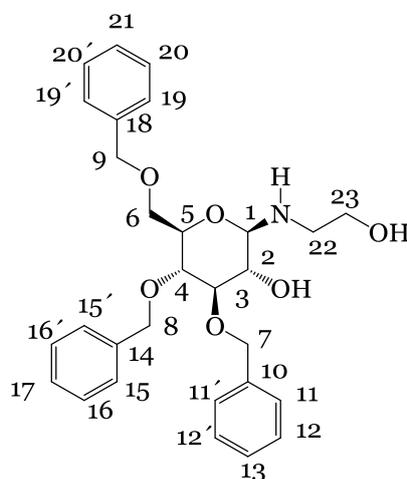
### **5. N-anilin-2-hidroxi-3,4,6-tri-O-bencil- $\beta$ - D-glucopiranosido.**



**RMN  $^1\text{H}$  (600.13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):**  $\delta$  7,44-7,23 (m, 17 H, H de los C 11, 11', 12, 12' y 13; 15, 15', 16, 16' y 17; 19, 20, 20', 21, 24 y 24'), 5, 70 (H unido a N), 6,94-6,82 (m, 3 H, Hs de los C25, C23 y C23'), 5,23 (t, 1 H, 4,00 Hz, H del C1), 4,98-4,52 (m, 7 H, Hs de los C7, C8, C9 y C3), 4,08 y 3,97 (m, 2H, H del C6), 3,90-3,70 (m, H de los C4, C2 y C5),

**RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):**  $\delta$  145,67 (C22), 138,15- 138,04 (C10, C14 y C18), 129,25-127,83 (C 12, 12', 13, 13', 14, 16, 16', 17, 17', 18, 20, 20', 21, 21', 22, 24 y 24'), 119,97 (25), 115,21 y 113,81 (C23 y C23'), 85,85 (C1), 85,69 (C3), 77,82 (C4), 76,12 (C5), 75,21 (C2), 74,99, 74,18 y 73,57 (C7, C8 y C9), 68,75 (C6).

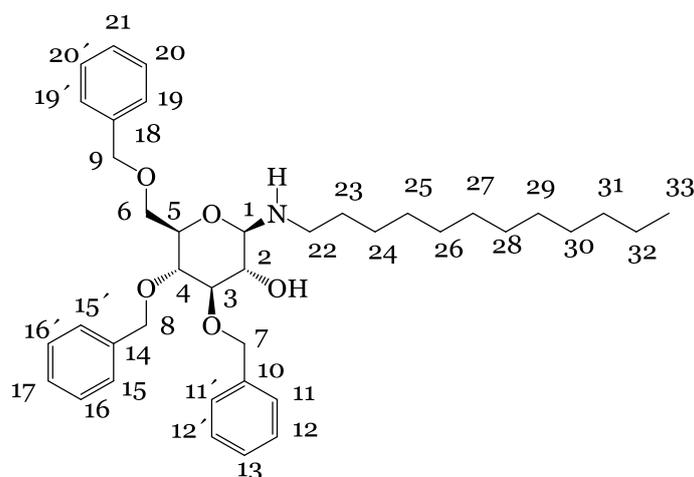
### **6. N-etanolamina-3,4,6-tri-O-bencil- $\beta$ - D-glucopiranosido.**



RMN  $^1\text{H}$  (600.13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  7,42-7,18 (m, 15 H, H de los tres fenilos: 11, 11', 12, 12' y 13; 15, 15', 16, 16' y 17; 19, 20, 20' y 21), 5,00 (d, 1 H, 11,37 Hz, H del C5), 4,88-4,85; 4,62-4,60 y 4,56-4,53 (m, 6 H, H de los bencilos C8, C9 y C10), 3,90 (d, 1 H,  $J=8,83$  Hz, H del C1), 3,73-3,71 (dd, 1 H, H del C6), 3,66-3,53 (m, 5H, H de los C23, C3, C4, C6), (s, 3 H, Hs del C7), 3,38-3,35 (T, 1 H, 8,91 Hz, H del C2), 3,03-3,00 (m, 2 H, H del C22).

RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  138,71 (C11), 138,08 (C15), 137,86 (C19), 128,61-127,72 (C de los tres fenilos 12, 12', 13, 13' y 14; 16, 16', 17, 17' y 18; 20, 20', 21, 21' y 22), 90,91 (C1), 85,54 (C3), 77,67 (C4), 75,87 (C5), 75,09 (C2), 75,02 (C10), 74,58 (C9), 73,52 (C8), 68,98 (C6), 62,99 (C23), 49,48 (C24).

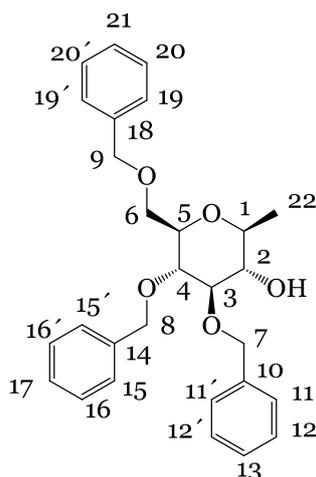
### **7. N-dodecilamin-2-hidroxi-3,4,6,-tri-O-bencil- $\beta$ - D-glucotopiranososa**



RMN  $^1\text{H}$  (600.13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  7,41-7,16 (m, 15 H, H de los tres fenilos: 11, 11', 12, 12' y 13; 15, 15', 16, 16' y 17; 19, 20, 20' y 21), 5,01, 4,87, 4,65 y 4,54 (m, 6 H, Hs de los C7, C8 y C9), 3,83 (d, 1 H, 8,56 Hz, H del C1), 3,73 (m, 2 H, H del C6), 3,62 (m, 2 H, H de los C3 y C4), 3,32 (t, 1 H, H del C2), 2,68 (t, 2 H, 7,48 Hz, Hs del C22), 1,28 (m, 10 H, H de los C23-C32), 0,90 (t, 3 H, 7,54 Hz, H del C33).

RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  138,89-138,29 (C10, C14 y C18), 128,38-127,86 (C de los tres fenilos 12, 12', 13, 13' y 14; 16, 16', 17, 17' y 18; 20, 20', 21, 21' y 22), 90,77 (C1), 85,73 (C3), 77,59 (C4), 76,24 (C5), 74,99 (C2), 74,87 (C10), 74,72 (C9), 73,52 (C8), 68,99 (C6), 42,17 (C22), 33,69 (C23), 31,94 (C31), 29,68-29,36 (C25-C30), 26,90 (C24), 22,70 (C32), 14,12 (C33).

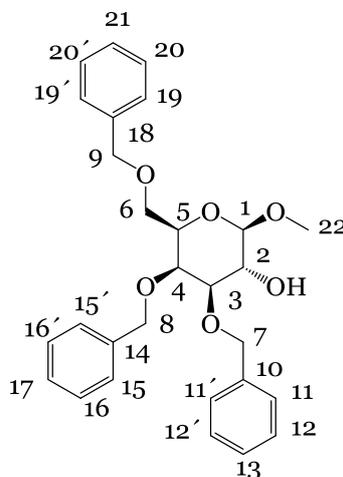
### **8. Metil-2-hidroxi-3,4,6-tri-O-bencil- $\beta$ - D-glucopiranososa.**



**RMN  $^1\text{H}$  (600.13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):**  $\delta$  7,37-7,29 (m, 15 H, H de los tres fenilos: 11, 11', 12, 12' y 13; 15, 15', 16, 16' y 17; 19, 20, 20' y 21), 4,90-4,84 y 4,66-4,50 (m, 6 H, Hs de los C7, C8 y C9), 4,25 (m, 1 H, H del C5), 4,07 (m, 1 H, H del C3), 4,05 (m, 1H, H del C2), 3,80 (m, 2 H, Hs de los C1 y C4), 3,83-3,60 (m, 2 H, H del C6), 1,75 (s ancho, 1 H, H del OH del C2), 1,28 (m, 3 H, Hs del C22).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):**  $\delta$  137,80-137,71 (C10, C14 y C18), 128,52-127,75 (C de los fenilos menos los cuaternarios), 82,51 (C1), 81,53 (C3), 77,77 (C4), 76,30 (C2), 75,75 (C5), 73, 53, 74,44 y 76,79 (C7, C8 y C9), 68,57 (C6), 29,61 (C22).

### **9. O-metil-2-hidroxi- 3,4,6,-tri-O-bencil- $\beta$ - D-galactopiranososa.**



**RMN  $^1\text{H}$  (600.13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):**  $\delta$  7,41-7,28 (m, 15 H, H de los tres fenilos: 11, 11', 12, 12' y 13; 15, 15', 16, 16' y 17; 19, 20, 20' y 21), 4,93, 4,91 y 4,77, 4,76, 4,53-4,47, 4,69-4,64 (m, 6 H, H de los bencilos C8, C9 y C10), 4,22 y 4,21 (d, 1 H,  $J=7,58$  Hz, H del C1), 3,98 (t, 2H, Hs de los C4 y C2), 3,68-3,63 (m, 2 H, Hs de los C5 y C6), 3,57 (s, 3 H, Hs del C22), 3,48-3,46 (dd, 1H, H del C3), 2,49 (s ancho, 1 H, Hs del OH del C2).

**RMN  $^{13}\text{C}$  ( 150,03 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):**  $\delta$  138,53-137,90 (C10, C14 y C18), 128,56-127,60 (C de los tres fenilos 12, 12', 13, 13' y 14; 16, 16', 17, 17' y 18; 20, 20', 21, 21' y 22), 104,15 (C1), 82,05 (C3), 74,56 (C4), 73,75 (C10), 73,62 (C9), 72,82 (C8), 72,41 (C2), 71,31 (C5), 68,74 (C6), 57,00 (C22).

## **IV. Discusión de los resultados**

En esta sección se analizarán los resultados experimentales informados en el capítulo previo. Con este fin, se discutirán los procedimientos seguidos, se informaran de manera más amplia los resultados obtenidos empleando los mismos y se analizarán estos datos. Para este análisis, se utilizará lo descrito en la Introducción, complementada con nueva información presente en este capítulo.

## IV.1 Síntesis de líquidos iónicos

Se inicia la sección de discusión con el análisis de los líquidos iónicos empleados como solventes y catalizadores en el presente trabajo.

En primer lugar, se explicará el ensayo con nitrato de plata y su utilización en el marco de esta tesis, para luego discutir en forma general acerca de las síntesis de los líquidos iónicos, haciendo hincapié en algunos casos particulares. Asimismo, se realizará una evaluación cuantitativa de una preparación seleccionada para evidenciar fehacientemente las ventajas de la misma con respecto a las metodologías convencionales.

### IV.1.1 Aislamiento exhaustivo de los líquidos iónicos

En la instancia de aislamiento de los LIs, se controló cualitativamente la eficacia de los lavados realizados con agua a través del llamado ensayo con  $\text{AgNO}_3$ .

Los lavados con agua de la fase orgánica que contiene disuelto el LI, tienen como fin disolver las impurezas que provienen de la síntesis del mismo. Principalmente, se realizan con el objetivo de eliminar el producto secundario de la reacción, la sal de cloruro o bromuro generada a partir del catión perteneciente a la sal inorgánica que aporta el anión al LI y del anión del halogenuro de alquilo.

No obstante, debe evaluarse de forma rápida, simple y efectiva el número de lavados que el sistema requiere. Con este objetivo, se introduce el ensayo con  $\text{AgNO}_3$ , una adaptación de los métodos de argentometría que pueden encontrarse en textos clásicos de Química Analítica.

Al mezclar en un tubo de ensayo unas gotas de solución acuosa de  $\text{AgNO}_3$  con unas gotas de muestra que contenga cloruros o bromuros, se forma inmediatamente el haluro de plata correspondiente. Esta especie, es altamente insoluble y su presencia se evidencia por la generación de una suspensión o una opalescencia en la solución mezcla, “positivo” en el ensayo.

Luego de varios lavados de la fase orgánica, la opalescencia de la mezcla del ensayo, tenderá a hacerse menos evidente hasta que se torne transparente como un blanco (mezcla de solución de  $\text{AgNO}_3$  y agua destilada). Esto es lo que se llama un “negativo”, lo que indica que la concentración de halogenuro en el LI sintetizado es igual o inferior al valor de solubilidad de la sal de plata<sup>183</sup>.

Claramente, el método es solo de carácter cualitativo y no posee ningún rigor analítico. De hecho, el “objeto” para evaluar el análisis es el ojo del operador, con sus múltiples defectos y problemas de precisión. A pesar de su precariedad, el método es rápido y efectivo para evaluar la pureza de los LI en lo referente a la presencia de sales inorgánicas, por ello fue utilizado. En los trabajos ya citados de Fang y otros<sup>118</sup> y Cammarata y otros<sup>124</sup>, se lo emplea de la misma forma que en esta tesis.

---

<sup>183</sup> En el caso de  $\text{AgBr}$  su solubilidad a  $20^\circ\text{C}$  es  $1,135 \text{ mg/l}$  y la del  $\text{AgCl}$  es  $1,400 \text{ mg/l}$  (Haynes, W. M. (ed.), *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 84 va. edición, CRC, 2003).

### IV.1.2 Generalidades de la síntesis de líquidos iónicos

La metodología utilizada en la síntesis de los líquidos iónicos presenta múltiples ventajas desde el punto de vista químico tradicional y desde la perspectiva de la Química Verde.

El procedimiento no requiere solvente, a diferencia de las técnicas tradicionales<sup>184</sup>, es extremadamente sencillo, puede utilizarse para obtener varios LI y la reacción es rápida y eficiente.

Estas características, junto a razones económicas, llevaron a elegir la síntesis de los LIs en lugar de su adquisición comercial. No obstante, debe aclararse que la mayoría de los LIs usados en este trabajo se encuentra disponible en el mercado.

En la siguiente tabla, se muestran los rendimientos obtenidos en la síntesis de cada uno de los líquidos iónicos.

Tabla 8. Rendimientos de las síntesis de los LIs.

Entrada	LI	R%
1	BMImBF <sub>4</sub>	95
2	BMImBF <sub>4</sub> purificado	31
3	BMImPF <sub>6</sub>	90
4	DodMImBF <sub>4</sub>	97
5	DodMImPF <sub>6</sub>	79
6	BpyBF <sub>4</sub>	58 (85)

Como se puede observar en la Tabla 8, los rendimientos son muy buenos y cercanos a los reportados en bibliografía. Constituyen excepciones a esta afirmación el caso del BpyBF<sub>4</sub>, cuyo rendimiento es aceptable y la purificación del BMImBF<sub>4</sub>, que presenta un rendimiento bajo. Este último se discute con detalle en el apartado IV.1.3.

Con respecto a la síntesis del LI BpyBF<sub>4</sub>, la bibliografía consultada indica que la reacción requiere mayor tiempo y mayor temperatura. Aunque esto se tuvo en cuenta al realizar la preparación, el rendimiento obtenido experimentalmente no alcanza los valores reportados cercanos al 90%<sup>118</sup>. En pruebas posteriores, fue posible lograr un 85% de rendimiento de la reacción elevando el tiempo de contacto de los reactivos a 5 hs y empleando una piridina purificada dos veces mediante destilación fraccionada a presión reducida<sup>164</sup>.

Las preparaciones del DodMImBF<sub>4</sub> y del DodMImPF<sub>6</sub>, demuestran que la longitud de la cadena carbonada del LI no afecta sensiblemente el rendimiento de la reacción. De hecho, el LI DodMImBF<sub>4</sub> es el que pudo ser obtenido más eficientemente en términos de rendimiento. La diferencia más notable de estas sales orgánicas con respecto a las demás, es su estado de agregación: el DodMImBF<sub>4</sub> es el LI más viscoso (el menos “líquido” de la serie), mientras que el DodMImPF<sub>6</sub> es un sólido a temperatura ambiente.

<sup>184</sup> Para ejemplos de síntesis tradicionales (en dos pasos o más), ver sección II.5.4.

Por lo anteriormente expuesto, se evidencia la conveniencia de la síntesis planteada para la obtención de los LIs mencionados. Asimismo, la versatilidad de la misma, permite adaptarla fácilmente para preparar especies análogas, como fue comprobado en los casos de  $\text{DodMImBF}_4$  y del  $\text{DodMImPF}_6$ .

A continuación, se discuten algunos tópicos particulares relacionados con la síntesis de LIs.

#### IV.1.3 $\text{BMImBF}_4$ purificado

En las reacciones que involucran  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  (ver III.5.3), se observó que al poner en contacto este ácido de Lewis con el líquido iónico  $\text{BMImBF}_4$ , la mezcla se tornaba violeta. Además, la reacción no procedía. Estos dos hechos impulsaron la hipótesis de que el líquido iónico o alguna especie presente en este, desactivaba el catalizador mediante la formación de un compuesto coloreado de cobre, probablemente un complejo. Dicha especie, se supuso, podría ser un producto secundario o un reactivo remanente.

Cabe destacar que esto no sucedía con el LI  $\text{BMImPF}_6$ , por lo que se sospechó inicialmente que el responsable de este comportamiento podía ser el anión  $\text{BF}_4^-$ . Asimismo, considerando que el aislamiento de  $\text{BMImBF}_4$  es menos complejo que el del  $\text{BMImPF}_6$  (filtración solamente versus filtración y lavados, ver III.3.3 y III.3.4), era probable entonces que trazas de 1-metilimidazol, de bromuro de butilo y de  $\text{NaBr}$  estuvieran presentes en el LI y promovieran la formación del supuesto complejo citado.

Para intentar resolver este problema, se realizaron ensayos colorimétricos. En distintos tubos de ensayo, se mezcló el catalizador con distintos compuestos que podrían estar presentes en el LI. Dichas sustancias son productos secundarios de la reacción y reactivos del  $\text{BMImBF}_4$ . La idea era comparar el color de las mezclas e inferir por lo tanto, cuál es la sustancia o el ligando que se une al  $\text{Cu}^{+2}$  generando la coloración y la desactivación especificadas anteriormente. En consecuencia, en 6 tubos de ensayo se mezclaron las siguientes sustancias:

- 1-  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  con  $\text{BMImBF}_4$ .
- 2-  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  con 1-metilimidazol.
- 3-  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  con bromuro de butilo.
- 4-  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  con  $\text{NaBF}_4$  en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (solvente inerte).
- 5-  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  con  $\text{NaBr}$ , en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (solvente inerte).
- 6-  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  con  $\text{BMImBF}_4$  purificado.

Las soluciones obtenidas se muestran en la figura siguiente.

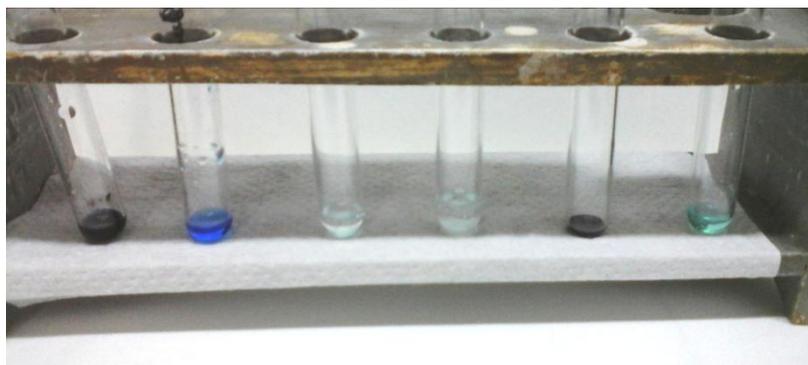


Figura 72. Tubos de ensayo con las mezclas 1-6, de izquierda a derecha.

En el tubo número 1, de izquierda a derecha, se observa la solución problema violeta oscuro, formada por el BMImBF<sub>4</sub> y el catalizador Cu(OTf)<sub>2</sub>. Como contraparte, en el tubo número 6 se muestra la misma mezcla utilizando un BMImBF<sub>4</sub> lavado. El aspecto de la mezcla es el que adopta el Cu(OTf)<sub>2</sub> en el BMImPF<sub>6</sub>, celeste claro.

En los tubos número 2, 3 y 4, se mezcló el triflato de cobre con los reactivos que fueron empleados en la síntesis del LI. Nótese que solo en el caso del 1-metilimidazol (tubo 2), se observa un cambio intenso de coloración (azul), mientras que en los restantes tubos la mezcla adopta el color del catalizador, celeste claro y además el sólido no se solubiliza por completo. Como lo demuestran Holbrey y otros<sup>185</sup>, el mencionado color azul es típico de los complejos de Cu (II) con cationes 1-alkil 3-metilimidazol con algún contraión voluminoso, con lo cual la coloración del tubo 2 está justificada.

En el tubo número 5, se observa la mezcla del catalizador con el producto secundario de la síntesis, la sal NaBr en solvente inerte. El color adoptado es difícil de describir, es una especie de pardo oscuro.

Entonces, por comparación de los tubos 2-5 con la muestra 1, la sustancia responsable de la formación de la especie de Cu (II) coloreada parecería ser el Br<sup>-</sup>, debido a la similitud de la tonalidad de las mezclas descriptas. A pesar de esta prueba, se intentará en un futuro aislar el compuesto y verificar su identidad a través de alguna técnica espectroscópica.

Una vez identificado el problema, como se demostró en los párrafos anteriores se decidió realizar lavados del líquido iónico (ver III.3.3.1) a modo de segundo aislamiento/purificación, de forma análoga al caso del BMImPF<sub>6</sub>. El procedimiento es efectivo, puesto que al mezclar el BMImBF<sub>4</sub> “lavado” y el Cu(OTf)<sub>2</sub>, el complejo no se forma (tubo 6). Por lo tanto, se decidió probar este BMImBF<sub>4</sub>, llamado en lo sucesivo BMImBF<sub>4</sub> purificado, en la reacción de referencia con el objetivo de evaluar los resultados. Este tema se discute en la sección IV.3.

Debe aclararse, que a pesar de la utilidad de esta sencilla purificación (ver IV.3), el rendimiento del proceso es de solo 31 %. Esto se debe a que el LI BMImBF<sub>4</sub> es parcialmente soluble en agua y se particiona entre las dos fases, quedando una importante cantidad del mismo en fase acuosa. Sin embargo, es posible

<sup>185</sup> Holbrey, J. D., Seddon, K. R. y Wareing, R., *Green Chemistry*, **2001**, 3, 33.

recuperarlo mediante la evaporación del solvente, obteniendo un volumen de LI con elevada concentración de sales. Luego de un filtrado cuidadoso, el proceso de lavado puede repetirse o el LI puede utilizarse para reacciones que no involucren  $\text{Cu}^{+2}$  y en las que por lo tanto, las trazas de haluro no afecten al catalizador.

Una alternativa a la síntesis de  $\text{BMImBF}_4$  que asegura un producto libre de haluros, la propone Lancaster<sup>123</sup>. Este investigador plantea una reacción de intercambio iónico en agua entre el  $\text{BMImCl}$  y el  $\text{HBF}_4$ , seguida por extracciones del producto con DCM. Esta fase orgánica es lavada con agua hasta prueba de cloruros negativa ( $\text{AgNO}_3$ ), se evapora el solvente y se realiza el procedimiento de purificación descrito por Cammarata y otros<sup>124</sup>, agitación con carbón activado por varias horas. Los rendimientos reportados ascienden a 70%, trabajando en escala de gramos: la síntesis utiliza aproximadamente 1 mol de reactivos.

Como puede deducirse, en ocasiones la carencia de la etapa de purificación puede generar ciertos inconvenientes. En este trabajo, fue posible dilucidar en forma sencilla el problema de la desactivación de un catalizador de  $\text{Cu}$  (II) y desarrollar un método simple para resolver este problema. En la siguiente sección y en relación con lo expuesto en la presente, se discute brevemente acerca de la purificación de los LIs, sus posibilidades e inconvenientes.

#### IV.1.4 Purificación

En casos como el anterior, se evidencia el problema que puede generar la inexistencia del paso de purificación en los LIs, tópico que se mencionó en la introducción (II.5.4.4). En bibliografía, este tema no se encuentra desarrollado ampliamente, probablemente debido a dos motivos:

- Las técnicas convencionales de purificación de líquidos tales como la destilación fraccionada y la cromatografía en columna, se tornan dificultosas con los LIs.
- En la mayoría de las aplicaciones de los LI, síntesis orgánica, separaciones, etc., sus impurezas no interfieren de mayormente con el proceso que los involucra.

En la literatura no se observan ejemplos de destilación fraccionada. Las condiciones de este procedimiento aplicadas a un LI (alta temperatura), resultarían extremas para las especies, causando su degradación.

El paper ya mencionado de Cammarata y otros<sup>124</sup>, brinda uno de los escasos ejemplos de purificación de LIs. Luego del primer aislamiento del LI (filtrado y o lavados), se le agrega carbón activado y se agita la suspensión por 12 hs a temperatura ambiente. Posteriormente, se realiza un filtrado en columna con fase fija de alúmina ácida o neutra, se evapora el solvente y se le aplica vacío para secar el LI.

Esta técnica fue probada en nuestro laboratorio para el líquido iónico BMImBF<sub>4</sub>. No obstante, el aspecto del líquido iónico se mantuvo idéntico que al inicio y los resultados obtenidos en las reacciones ensayadas con este, comparados con el aislado “normalmente”, no presentaron una sensible mejora. Por otra parte, Gordon<sup>119</sup> advierte que en las aplicaciones de los LIs en unión con los metales de transición, la presencia de los haluros es un problema puesto que desactivan a los catalizadores basados en el metal. Esto constituye una referencia directa al problema referido en la sección anterior con el BMImBF<sub>4</sub> y Cu(OTf)<sub>2</sub>.

Existen pocas menciones en bibliografía de que las impurezas afecten las funciones de estos solventes. Un trabajo relativo a este tema pertenece a Seddon y otros<sup>186</sup>. En este, se prueba que la presencia de impurezas como cloruros y cationes sodio, afectan propiedades del LI tales como la viscosidad, pero no analiza si esto altera los resultados de alguna reacción.

Lamentablemente, el tema de la purificación de los LIs, no posee demasiadas referencias. No obstante, existen algunos métodos de probada eficacia, como los mencionados anteriormente. A continuación se analizan, ciertos aspectos de algunos de los LIs empleados en este trabajo de tesis.

#### IV.1.5 Hexafluorofosfato de 1-butil 3-metil imidazolio

El hexafluorofosfato de 1-butil 3-metil imidazolio es uno de los LIs más utilizados debido principalmente, a su extremadamente baja solubilidad en agua. A 295 K la fracción molar BMImPF<sub>6</sub> en agua es  $\chi=0,00113$  el equivalente a 18 g/l aproximadamente, mientras que el BMImBF<sub>4</sub> por ejemplo, presenta una solubilidad de  $\chi=0,030$  (38 g/l) a apenas 275 K<sup>187</sup>. Este comportamiento de solubilidad se suele justificar a través de la naturaleza voluminosa y poco coordinable del anión hexafluorofosfato, que forma parte de su estructura.

Esta característica, permite el empleo del mismo en sistemas bifásicos BMImPF<sub>6</sub>-agua en reacciones químicas y separaciones. Modificaciones en una cadena lateral del LI, como en el caso del hexafluorofosfato de 1-hidroxihexil-3-metilimidazolio, permiten incluso la formación de sistemas trifásicos LI-agua-solvente orgánico<sup>161</sup>, como se muestra en la Figura 73.

<sup>186</sup> Seddon, K. R., Stark, A. y Torres, M.-J., *Pure and Applied Chemistry*, **2000**, 72, 12, 2275.

<sup>187</sup> a. Carda-Broch, S., Berthod, A. y Armstrong, D. W., *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **2003**, 375, 191; b. Freire, M. G., Santos, L., Fernandes, A. M., Coutinho, J. y Marrucho, I. M., *Fluid Phase Equilibria*, **2007**, 261, 449.

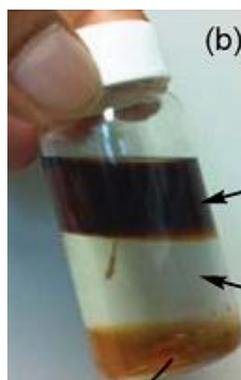


Figura 73. Sistema trifásico H<sub>2</sub>O (fase superior), DMC (fase media) y líquido iónico hexafluorofosfato de 1-hidroxihexil-3-metilimidazolio (HOHxMImPF<sub>6</sub>, fase inferior)<sup>161</sup>, luego de una reacción.

El referido comportamiento hidrofóbico de este LI, fundamenta su amplio empleo puesto que constituye una ventaja en los pasos de aislamiento y/o recuperación del sistema catalítico en reacciones orgánicas. En particular, cuando es posible extraer los productos y /o lavar el medio con agua, claro está. A pesar de sus interesantes propiedades, debe remarcarse un inconveniente del anión PF<sub>6</sub><sup>-</sup>: en determinadas condiciones, puede sufrir hidrólisis<sup>188</sup>. El contacto de este anión con fases acuosas ácidas produce HF y PO<sub>4</sub><sup>-3</sup>, según la siguiente reacción<sup>189</sup>:



Este hecho obliga a realizar una manipulación cuidadosa del LI, puesto que las especies de degradación son corrosivas llegando a dañar vidrio, plástico y otros materiales de laboratorio<sup>190</sup>. A pesar de este inconveniente, los LI que contienen el anión hexafluorofosfato siguen siendo de los más utilizados por sus ventajas únicas ya mencionadas y su probada utilidad en síntesis.

Luego de esta discusión introductoria con respecto al BMImPF<sub>6</sub>, se discutirá a continuación acerca de la síntesis realizada para obtener el mismo, que ya fue descrita en la sección experimental.

#### **IV.1.5.1 Síntesis**

El primer aspecto experimental a considerar de la síntesis del hexafluorofosfato de 1-butil 3-metil imidazolio, está relacionado con la sal que aporta el anión en la reacción. En el ya citado paper de Fang y otros<sup>118</sup>, se aclara que tanto la sal NaPF<sub>6</sub> como la sal KPF<sub>6</sub>, pueden ser utilizadas en la síntesis de BMImPF<sub>6</sub>.

<sup>188</sup> Huddleston, J. G., Visser, A. E., Reichert, W. M., Willauer, H. D., Broker, G. A. y Rogers, R. D., *Green Chemistry*, **2001**, 3, 156.

<sup>189</sup> Visser, A. E., Swatloski, R. P., Reichert, W. M., Griffin, S. T. y Rogers, R. D., *Industrial and Engineering Chemistry Research*, **2000**, 39, 3596.

<sup>190</sup> Rogers, R. D. y Seddon, K. R., *Ionic Liquids as Green Solvents, Progress and Prospects*, Primera edición, 2003, American Chemical Society symposium series (Capítulo 1: Selection of Ionic Liquids for Green Chemical Applications, Holbrey, J. D., Turner, M. B. y Rogers, R. D.).

Sin embargo, en su trabajo sólo se emplea el  $\text{KPF}_6$  previamente triturado para facilitar la mezcla de los reactivos aplicando agitación vigorosa. En nuestro laboratorio se probaron ambas sales obteniéndose resultados muy similares. El empleo de una u otra en consecuencia es indistinto y está sujeto a la disponibilidad de la sal.

La principal desventaja de la síntesis del  $\text{BMImPF}_6$  en la versión “one pot”, seguida en esta tesis, está relacionada con la baja solubilidad de las sales de hexafluorofosfato. Se observó que, a diferencia de la síntesis de  $\text{BMImBF}_4$ , la sal  $\text{KPF}_6$  no se disuelve completamente en el medio, aun cuando la temperatura y el tiempo de reacción empleados en la síntesis del  $\text{BMImPF}_6$ , fueron mayores que en la del  $\text{BMImBF}_4$ . En consecuencia, durante todo el transcurso de la reacción, se observa la presencia de un sólido blanco en suspensión.

En algunos ensayos previos de la preparación de  $\text{BMImPF}_6$ , el rendimiento de la reacción fue muy bajo, debido presumiblemente a este comportamiento. No obstante, aplicando una agitación magnética vigorosa, los resultados mejoraron y fue posible lograr rendimientos altos, como se reportó anteriormente en este capítulo.

A modo de resumen, debe considerarse que:

- El rendimiento obtenido en la reacción de síntesis de  $\text{BMImPF}_6$  es alto.
- Las cantidades de reactivos empleadas en la reacción son equimolares. Es decir, la sal no está en exceso con respecto a los restantes reactivos.
- La cantidad de sólido blanco es observable durante toda la reacción y de hecho, el primer paso de aislamiento es el filtrado.

Entonces, ¿cómo es posible que la reacción proceda cuando al parecer uno de los reactivos no desaparece? Considerando los puntos mencionados, y como respuesta a esta pregunta, surge la siguiente hipótesis.

A medida que el LI se forma, incorporando por consiguiente el ion hexafluorofosfato a su estructura y disolviéndolo en consecuencia, la sal de  $\text{KPF}_6$  es reemplazada por otra sal, el  $\text{KBr}$ , el producto secundario de la reacción. Debido a esto, se observa continuamente un sólido en suspensión a medida que la reacción procede.

Con respecto al aislamiento, los pasos no representan grandes inconvenientes, por lo que es posible obtener este LI de forma sencilla y efectiva.

#### **IV.1.6 Tetrafluoroborato de 1-dodecil 3-metilimidazolio**

##### **(DodMImBF<sub>4</sub>) y hexafluorofosfato de 1-dodecil 3-metilimidazolio (DodMImPF<sub>6</sub>)**

Los LIs  $\text{DodMImBF}_4$  y  $\text{DodMImPF}_6$  fueron sintetizados con el objetivo de obtener LIs con características anfotéricas. Esto se enmarca dentro las reacciones de epoxidación que se realizaron en este trabajo y del intento de ensayar la utilización de LIs como catalizadores de transferencia de fase.

Para la síntesis de ambos LIs, se emplearon las mismas condiciones que en la preparación de BMImPF<sub>6</sub>, elevando el tiempo de reacción teniendo en cuenta la mayor longitud de cadena del halogenuro de alquilo (12 C).

A diferencia de los otros LIs, no se ha encontrado abundante bibliografía acerca de estos LIs empleados en síntesis orgánica y además, ha sido la primera vez que se obtuvieron en nuestro laboratorio. Por eso, se decidió caracterizarlos particularmente mediante RMN y TGA. A continuación, se presentan y discuten estos ensayos.

#### IV.1.6.1 RMN

En solución deuterocloroformica, se realizaron los ensayos <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN para ambos LIs, a temperatura ambiente (21° C). Los espectros de la muestra DodMImBF<sub>4</sub> fueron obtenidos en un equipo Bruker Avance AV 500 (500 MHz), mientras que los de la muestra DodMImPF<sub>6</sub> fueron generados en un equipo Bruker Avance AV 600 (600 MHz).

Debe aclararse que debido a que la diferencia entre ambos LIs se encuentra en el anión, el cual no es activo en los experimentos RMN especificados, las señales obtenidas son muy similares y la asignación de las mismas, completamente análoga.

A continuación se repiten los datos analíticos obtenidos de los espectros del LI DodMImBF<sub>4</sub> con el objetivo de facilitar la comprensión del análisis que se realizará luego. Para facilitar la expresión de las asignaciones, se incluye la molécula numerada en la Figura 74.

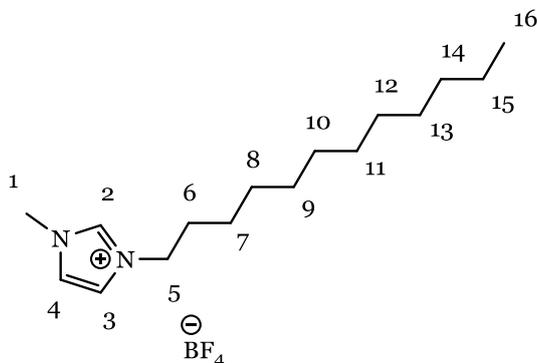


Figura 74. Estructura del DodMImBF<sub>4</sub> con los carbonos numerados.

RMN <sup>1</sup>H (500,13 MHz en CCl<sub>3</sub>D): δ 8,97 (s, 1 H, H del C2), 7, 42 (s, 1 H, H del C4), 7,34 (s, 1 H, H del C3), 4,14 (t, J = 7,78 Hz, 2 H, Hs del C5), 3,91 (s, 3 H, Hs del C1), 1,81 (t ancho, 2 H, Hs del C6), 1,25-1,18 (m, 18 H, Hs de los C7-C15), 0,81 (t, J= 7,28 Hz, 3 H, Hs del C16).

RMN <sup>13</sup>C (125 MHz en CCl<sub>3</sub>D): δ 136,20 (C2); 123,79 (C3), 122,13 (C4), 49,96 (C5); 36,22 (C1), 31,83 (C6); 30,07 (C14), 29,55 (C9), 29,53 (C10), 29,47 (C11), 29,34 (C12), 29,26 (C8), 28,93 (C13), 26,16 (C7), 22,60 (C15); 14,04 (C16).

Como puede observarse, en el espectro protónico se ubican a δ altos los carbonos del anillo imidazólico del catión del LI (8,97, 7,42 y 7,34 ppm). Las señales de los protones de los carbonos unidos a nitrógenos acíclicos (C1 y C5),

están presentes en  $\delta$  cercanos a 4 ppm, como cabría esperar. En la zona de 1-2 ppm, típica de H alquílicos, se encuentran todas las señales de carbonos de la cadena del dodecilo (C7-16). Lo descripto se muestra en la Figura 75, en la que se incluye, además de los valores de los desplazamientos químicos en ppm, las integraciones y los números correspondientes a las asignaciones propuestas.

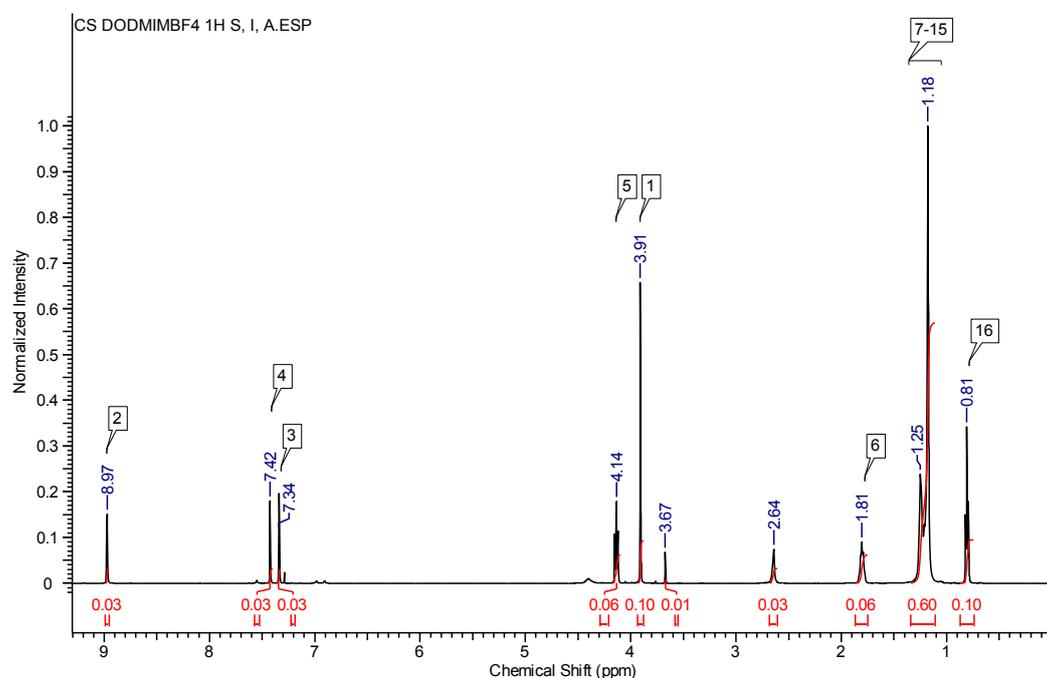


Figura 75. Espectro  $^1\text{H}$ -RMN resuelto de DodMImBF<sub>4</sub>.

Por otra parte, en el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de  $^{13}\text{C}$ , las señales fueron asignadas como se muestra en la Figura 76.

En este caso, cabe aclarar en primer término, que el triplete ubicado en 77,20 ppm (picos de 77,40 ppm, 77,20 ppm y 76,94 ppm) corresponde a la señal del solvente deuterado.

A la izquierda de la señal residual mencionada o en otras palabras, a  $\delta$  elevados, se ubican los C aromáticos pertenecientes al anillo imidazólico. Justamente, la zona de 110-170 ppm es típica de C pertenecientes a anillos heterocíclicos aromáticos<sup>191</sup>, por lo que la presencia de estas señales es esperable en dicha ubicación.

A la derecha de la señal de solvente, se observan las señales originadas por los C unidos a N fuera del anillo, los C1 y C5. Estos carbonos unidos a nitrógeno, se encuentran en valores de  $\delta$  intermedios entre los C aromáticos del heterociclo y los C de la cadena lateral de la molécula, como se verifica en la simulación del espectro realizada por el programa ChemDraw. Esto se debe a la desprotección generada por su enlace a un N.

Con respecto a los C de los metilenos de la cadena de dodecilo, sus valores de  $\delta$  son muy similares entre sí. Se observa que el C6, por ser vecino del C5, se ubica

<sup>191</sup> Pretsch, E., Buhlmann, P. y Affolter, C., Structure Determination of Organic Compounds, 3era ed., Springer, 2000.

en una zona de  $\delta$  más altos, mientras que el resto genera su señal en la zona típica de metilenos.

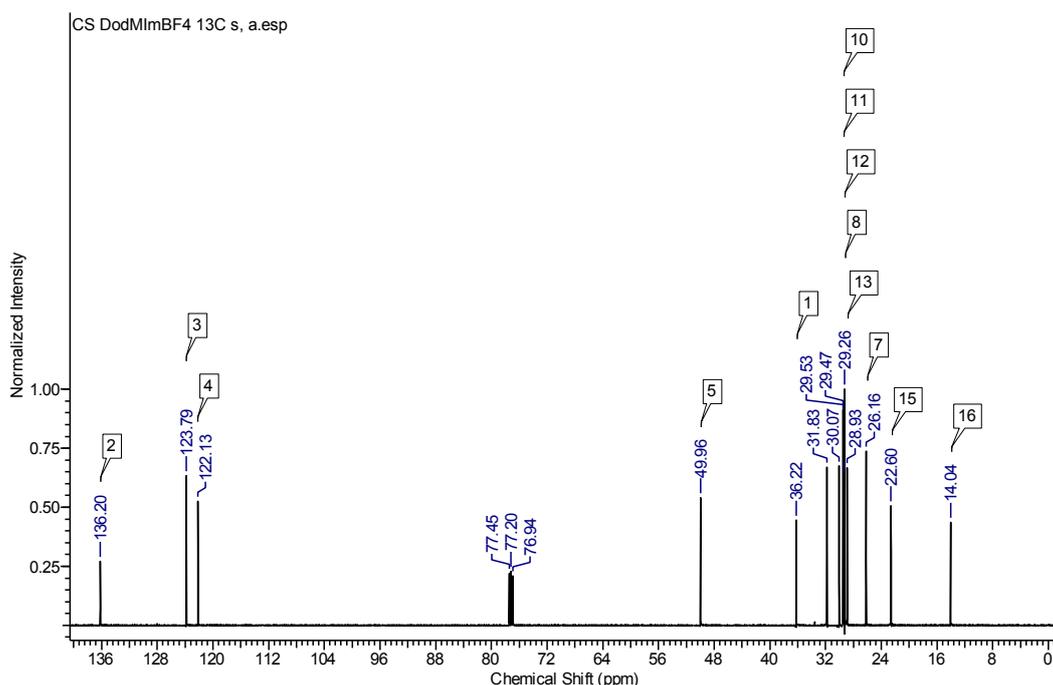


Figura 76. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de DodMImBF<sub>4</sub>.

Finalmente, como se adelantó al principio de esta sección, también se realizaron los espectros  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN de la molécula de DodMImPF<sub>6</sub>, estructuralmente análoga a DodMImBF<sub>4</sub>. En la Figura 77, se muestra la molécula numerada junto a los datos analíticos.

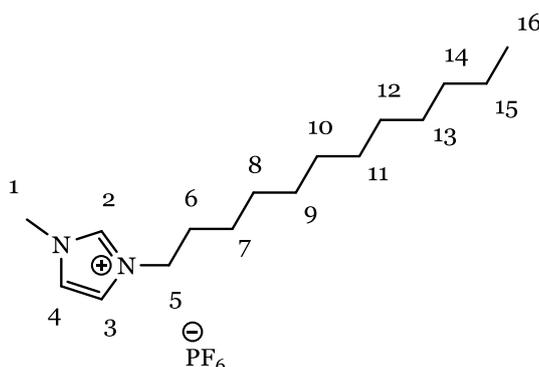


Figura 77. Estructura del DodMImPF<sub>6</sub> con los carbonos numerados.

RMN  $^1\text{H}$  (600,13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  8,48 (s, 1 H, H del C2), 7, 32 (s de tres picos, 1 H, H del C4), 7,28 (s de tres picos, 1 H, H del C3), 4,14 (t,  $J = 7,37$  Hz, 2 H, Hs del C5), 3,91 (s, 3 H, Hs del C1), 1,87 (t ancho, 2 H, Hs del C6), 1,33-1,26 (m, 18 H, Hs de los C7-C15), 0,89 (t,  $J = 7,27$  Hz, 3 H, Hs del C16).

RMN  $^{13}\text{C}$  (150 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  135,81 (C2); 123,67 (C3), 122,07 (C4), 50,13 (C5), 36,16 (C1), 31,91, (C6 y C14) 29,92 (C9), 29,62 (C10), 29,53 (C11), 29,37 (C12), 29,34 (C8), 28,94 (C13), 26,19 (C7), 22,67 (C15); 14,11 (C16).

A continuación se muestran los espectros del DodMImPF<sub>6</sub> siendo evidente la similitud entre los espectros de ambos LIs.

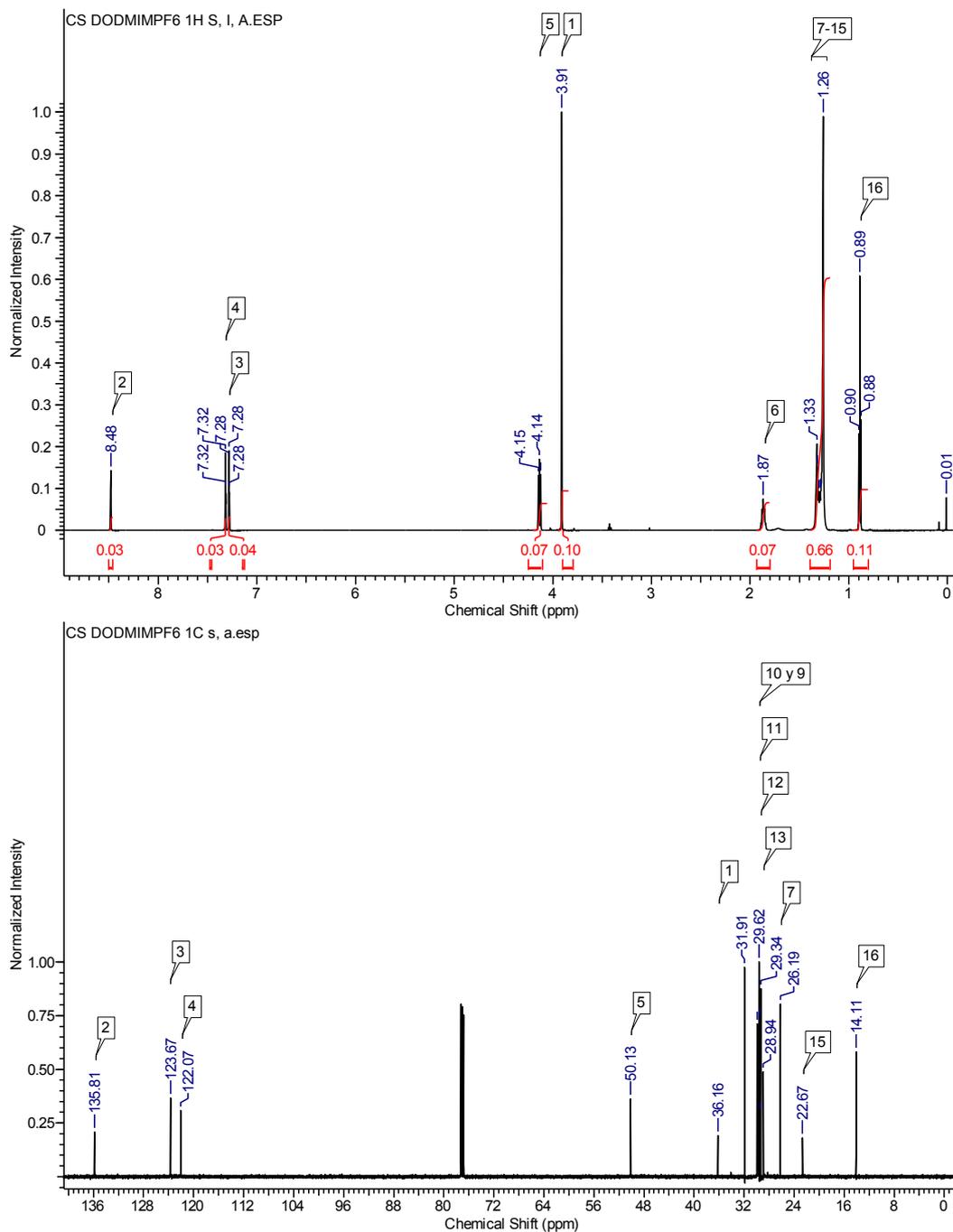


Figura 78. Espectros resueltos <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN de la molécula de DodMImPF<sub>6</sub>.

De un rápido análisis de los espectros anteriores, se desprende que las señales son similares a las presentes en los espectros del LI DodMImBF<sub>4</sub>, como cabría esperar a causa de la ya mencionada analogía estructural.

Gracias a la técnica de Resonancia Magnética Nuclear, fue posible verificar las identidades de los LIs sintetizados por primera vez en nuestro grupo de trabajo. Se comprueba así que la técnica empleada es útil también para obtener LIs con

cadena alquílica más extensa. No obstante, la realización de una purificación podría probablemente mejorar la calidad de los espectros obtenidos, en particular del  $^1\text{H}$ -RMN del  $\text{DodMImBF}_4$ . A pesar de esto último, debido a que el empleo de los LIs en las síntesis de este trabajo no ha presentado grandes inconvenientes, la técnica mencionada resulta extremadamente útil.

#### **IV.1.6.2 TG-ADT**

En esta sección, se continúa con la descripción de las caracterizaciones de los LIs que contienen la función dodecilo. Además de los experimentos de RMN, se realizaron ensayos termogravimétricos (TG) y de análisis térmico diferencial (ATD) para estas muestras. Los mismos se describen a continuación.

##### *IV.1.6.2.1 Introducción*

Antes de realizar el análisis de los ensayos de degradación térmica de los mencionados LIs, se explicará acotadamente en qué consiste los análisis térmicos realizados.

Los análisis térmicos estudian como varía una determinada propiedad de una muestra cuando se la somete a altas temperaturas. Si la mencionada propiedad a medir es la masa, la técnica se denomina termogravimetría (TG), si es la temperatura, análisis térmico diferencial (ATD), la entalpía, calorimetría diferencial de barrido (DSC), las propiedades mecánicas, análisis termomecánico (TMA), las propiedades magnéticas, termomagnetometría (TM), etc. En lo sucesivo, se hará hincapié en las dos primeras por ser las que se utilizaron en este trabajo.

Con respecto a la termogravimetría (TG), el equipo típico para la realización del ensayo posee:

- un horno con un amplio intervalo de temperatura, generalmente hasta  $1500^\circ\text{C}$  y velocidad de calentamiento variable (la más común es de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ ),
- una balanza analítica, cuyo soporte en el interior del horno posee una capacidad de 1 g a 5 mg, aproximadamente, aunque se suelen emplear cantidades del orden de los 100 mg para lograr un calentamiento homogéneo,
- un sistema de ingreso de gas, para realizar por ejemplo ensayos bajo atmósfera inerte, y
- un microprocesador para el control del instrumento y el procesamiento de los datos.

La información que se obtiene gracias al instrumental descrito es una curva de pérdida de masa en función del tiempo y de la temperatura, cuya forma da cuenta del tipo de modificación-descomposición de la sustancia. En la Figura 79 se muestran los tipos de curvas que pueden obtenerse.

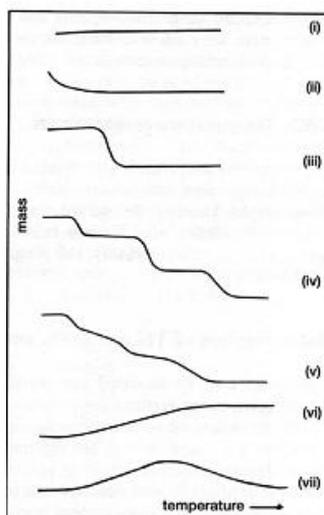


Figura 79. Tipos de curvas termogravimétricas.

Como puede deducirse, obtener una curva como la (i) implica que el material no se sufre ningún tipo de descomposición, mientras que la (ii), de rápida pérdida inicial refleja procesos de secado o desorción. En el caso de (iii), la sustancia se descompone en un proceso simple, a diferencia de la (iv) que presenta una descomposición etapa cuyos plateaus definidos indican compuestos intermedios medianamente estables. Esto no ocurre en la (v) en donde la descomposición también sucede en etapas pero sin intermedios estables. Las dos últimas, (vi) y (vii) presentan una ganancia de masa (curva con pendiente positiva), justificable a través de la formación de un producto de oxidación: la molécula incorpora oxígeno. En el caso (vii) este producto se descompone a su vez a mayores temperaturas.

Se desprende entonces de lo expuesto, que este tipo de ensayo permite conocer el rango de estabilidad térmica de los materiales o también, mediante el uso de atmósfera de aire u oxígeno, las condiciones en las que se oxidan los mismos.

Por otra parte, en la técnica de ATD, se mide la diferencia de temperatura  $\Delta T$  entre la muestra  $T_m$  y un material inerte (generalmente alúmina) de referencia  $T_r$ , mientras son sometidos a las mismas condiciones de calentamiento. En consecuencia, si la muestra experimenta un proceso endotérmico  $\Delta T = T_m - T_r$ , será negativo y la curva  $\Delta T$  vs  $T$  tendrá pendiente negativa. Caso contrario, si el proceso es exotérmico,  $\Delta T$  es positiva y la pendiente de la curva también. En la siguiente figura se muestra un esquema de un aparato clásico (a), siendo S la muestra y R el material de referencia, un esquema de flujo de calor (b), y una curva típica de ATD (c).

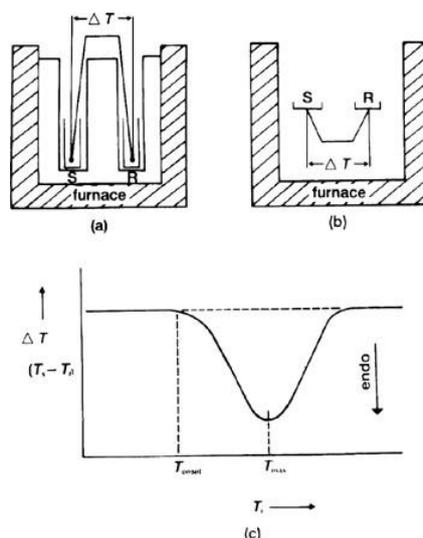


Figura 80. Esquemas de ATD.

Habiendo descrito en términos generales las características de los ensayos realizados, en los párrafos siguientes se discutirá acerca de ciertas características descritas en literatura acerca del comportamiento térmico de los LIs

En primer lugar, debe mencionarse que Awad y otros<sup>192</sup> realizaron una enumeración completa respecto de este tema en base a la información de descomposición de una serie de LIs y a datos de bibliografía. Estas observaciones, modificadas con lo tomado de otras fuentes, se transcriben a continuación:

- Comparando el comportamiento térmico de los LI derivados de imidazolio y aquellos derivados de un catión de amonio cuaternario, se observa que el primero es notablemente más estable. Ngo y otros<sup>193</sup>, ya habían reportado esto en el año 2000.
- El tipo de anión que contienen los LIs afecta sensiblemente la estabilidad del material. En líneas generales, la estabilidad decrece según el siguiente orden:  $\text{PF}_6^- > \text{N}(\text{SO}_2\text{CF}_3) > \text{BF}_4^- > \text{Cl}^-$ ,  $\text{Br}^-$ . Este hecho estaría justificado a través de un mecanismo de pirolisis  $\text{SN}_2$  de la sal, dato indicado por otros autores<sup>194</sup>. Esto se ilustra en la Figura 81.

<sup>192</sup> Awad, W. H., Gilman, J. W., Nydena, M., Harris, Jr., R. H., Sutto, T. E., Callahan, J., Trulove, P. C., DeLong, H. C. y Fox, D. M., *Thermochimica Acta*, **2004**, 409, 3.

<sup>193</sup> Ngo, H. L., LeCompte, K., Hargens, L. y McEwen, A. B., *Thermochimica Acta*, **2000**, 357-358, 97.

<sup>194</sup> a. Chan, B.K.M, Chang, N.-H. y Grimmett, M.R., *Australian Journal of Chemistry*, **1977**, 30, 2005; b. Kost, A. N. y Grandberg, I. I., *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1966**, 6, 417.

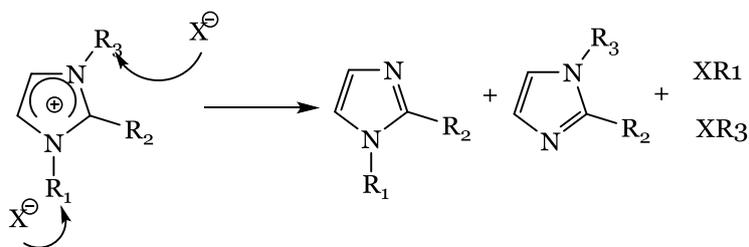


Figura 81. Mecanismo de pirolisis propuesto.

- La estabilidad térmica del catión imidazolio depende de la estructura de la cadena alquílica unida al anillo y de su posición en el mismo. En la Figura 82 se ilustra la pirolisis de un catión imidazolio con un sustituyente proclive a sufrir SN1, el *t*-butilo. Se comprobó experimentalmente que este catión es menos estable que un análogo con una cadena de *n*-butilo. Presumiblemente debido al mecanismo siguiente.

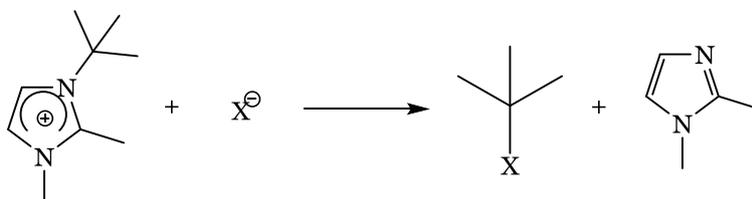


Figura 82. Pirolisis del catión imidazolio con sustituyente sensible a SN1.

- La sustitución del H del C2 del anillo imidazólico por un CH<sub>3</sub>, eleva la estabilidad térmica. Esto se debe presumiblemente al carácter ácido del mismo.
- La atmósfera en la que se realiza el ensayo TG-ATD, suele afectar las estabilidades de ciertos LIs, en particular la de aquellos que poseen los aniones PF<sub>6</sub><sup>-</sup> y BF<sub>4</sub><sup>-</sup>. Se observa que bajo atmósfera de N<sub>2</sub>, existe un incremento en la estabilidad con respecto a los ensayos realizados con exposición al aire. La causa de esto no se encuentra dilucidada definitivamente pero estaría relacionada con el oxígeno y sus propiedades oxidantes.

Debe aclararse que las tendencias descriptas anteriormente suelen tener excepciones. No obstante, se consideró necesario introducir brevemente algunos lineamientos para poder interpretar los siguientes resultados. A continuación se debaten los mismos.

#### IV.1.6.2.2 Ensayos

Como ya se mencionó, se decidió caracterizar a los LIs DodMImBF<sub>4</sub> y DodMImPF<sub>6</sub>, debido a que era la primera vez que se sintetizaban en nuestro

laboratorio. Se les realizó, en consecuencia, un análisis térmico cuyos resultados se presentan en esta sección.

En primer lugar, se presenta la curva de degradación térmica del DodMImBF<sub>4</sub>, que se muestra en la Figura 83.

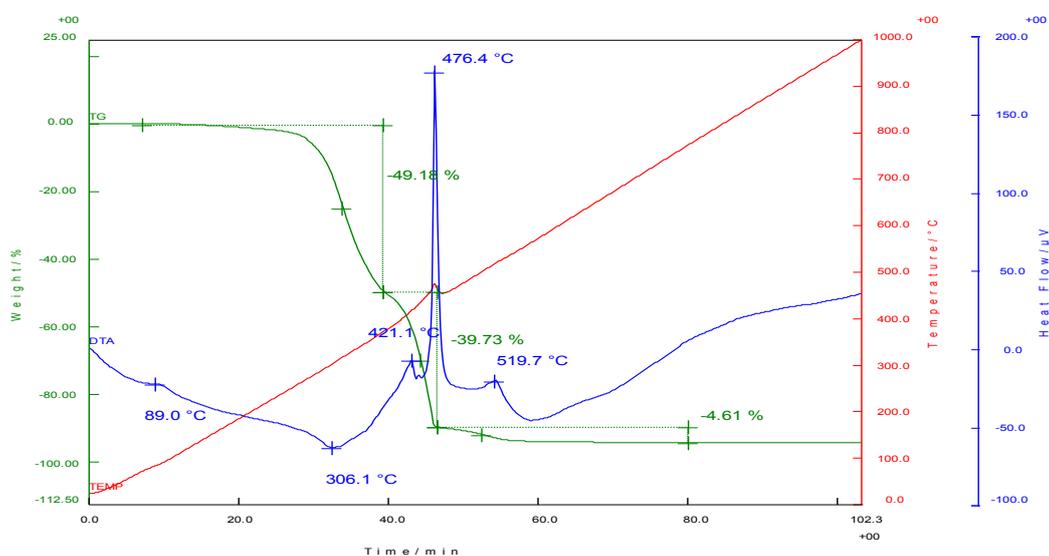


Figura 83. TG-ATD del DodMImBF<sub>4</sub>.

Como vemos en el ensayo TG-ATD del LI mencionado, el eje x pertenece al tiempo en minutos (Time/min), mientras que en el eje y de la derecha se observa el ascenso de temperatura en grados centígrados (Temperature/°C). En la diagonal, se ubica la velocidad de calentamiento resultante, la cual es constante salvo alguna mínima oscilación hacia la mitad del ensayo. En el eje y de la izquierda se aprecia la pérdida/ganancia de masa de la muestra (Weight %). Esta medida parte del 0% y contempla ganancia de masa de hasta +25% (no aplicable a nuestro caso) y la pérdida de masa más allá de 100%. Las variaciones para esta sustancia oscilan entre 0%-100%.

Acerca de las curvas mostradas en la figura, cabe mencionar que la identidad de cada una se aclara en el inicio de las mismas desde el eje de pérdida de masa porcentual (eje y de la izquierda). Así, la curva verde (curva superior), corresponde al TG (termogravimetría), la azul al ATD (análisis térmico diferencial) y la roja a la temperatura en función del tiempo del ensayo en °C/min.

De la observación de las líneas, se deduce que la descomposición sucede en etapas, puesto que en la curva de TG de DodMImBF<sub>4</sub>, se distinguen claramente tres pérdidas de masa. Dichas pérdidas poseen los valores 49,18% (hasta 400°C aproximadamente), 39,73% (desde 400°C hasta 476,4°C, coincidiendo con un pico endotérmico del ATD) y 4,61% (desde 476,4°C hasta 800°C).

Con respecto a la curva de ATD, podemos remarcar que existen mayormente procesos endotérmicos (curva descendente) con picos exotérmicos (curva ascendente) a 421,1°C, 476,4°C y otro a 519,7°C.

Acerca del análisis del LI a través del ensayo mencionado, puede asegurarse que hasta aproximadamente 200°C no existe ninguna pérdida de masa. Esto

significa que el LI es estable térmicamente hasta esa temperatura. De hecho, considerando que el material puede llegar a contener agua y que cierto porcentaje de pérdida de masa se debe a la humedad retenida, es probable que la temperatura en que comienza a degradarse realmente sea superior.

A 89°C, a través de la curva de ATD, se observa un cambio en el material que no conlleva pérdida de masa y que posee características exotérmicas (pico muy leve ascendente). Esto suele deberse a variaciones en la estructura cristalina de la sustancia. En el presente caso, a esa temperatura el DodMImBF<sub>4</sub>, un aceite denso tipo gel, podría transformarse en líquido<sup>195</sup>.

Es sabido que cada escalón en la curva de TG implica la presencia de un intermediario cuya estabilidad es variable. Escalones más extensos que describen un plateau, indican la existencia de un intermediario de degradación estable. En este caso, esto no ocurre, por lo que podemos deducir que las especies de degradación son inestables.

En la curva de ATD, puede observarse un pico exotérmico elevado a 476,4°C rodeado de una temperatura de onset de descomposición de 421,1°C y una de offset de 519,7°C. Este comportamiento marca claramente la definitiva descomposición del material, ratificado por las pérdidas de masa restantes.

En síntesis, la temperatura máxima a la que el DodMImBF<sub>4</sub> resiste sin ninguna alteración en su composición química es de 200°C, siendo la temperatura de degradación térmica definitiva 476,4°C.

En las mismas condiciones, se realizó el TG-ATD del DodMImPF<sub>6</sub>, el cual se muestra en la siguiente figura.

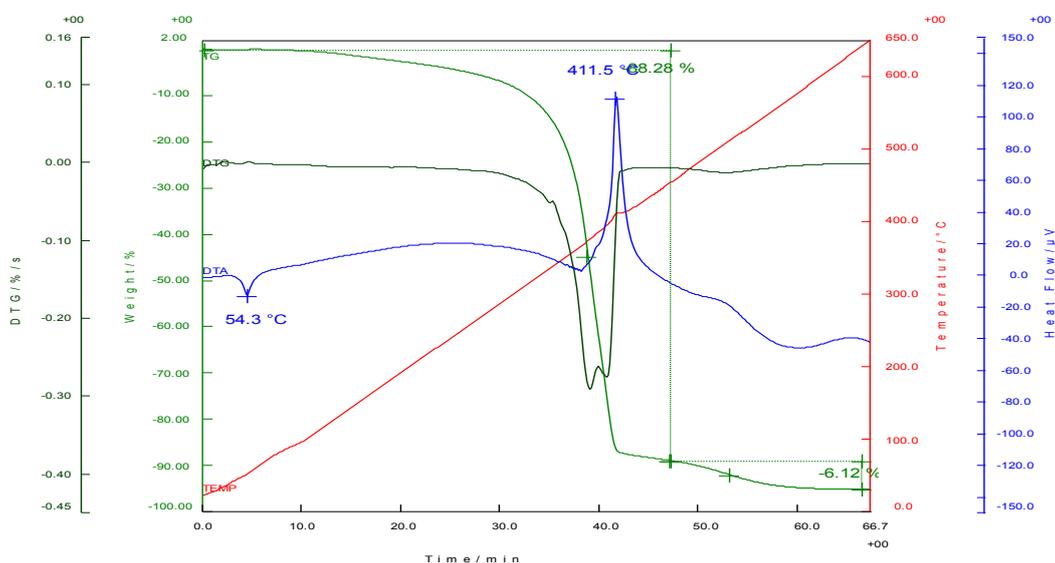


Figura 84. TG-ATD del DodMImPF<sub>6</sub>.

En este caso, podemos ver que la curva de TG presenta solo dos pérdidas de masa, una casi masiva de 88,28 %, hasta 450°C, y otra de 6,12 %, hasta el

<sup>195</sup> Goossens, K., Lava, K., Nockemann, P., Van Hecke, K., Van Meervelt, L., Driesen, K., Gorller-Walrand, C., Binnemans, K. y Cardinaels, T., *Chemistry: A European Journal*, **2009**, 15, 656.

término del ensayo, a 650°C. Al igual que para el DodMImBF<sub>4</sub>, hasta casi los 200°C, el material no evidencia pérdida de masa.

Con respecto a la curva de ATD, hasta cerca de los 400°C las variaciones de ΔT son mínimas ya que la curva azul es casi constante. Se observa un pequeño pico endotérmico a 54,3°C el cual, como se justificó anteriormente, es probable que se deba a un cambio en la estructura cristalina del LI. Además, la degradación térmica del DodMImPF<sub>6</sub>, genera un pico exotérmico a 411,5°C que coincide con la mayor pérdida de masa. Esto se debe a la degradación definitiva del material. De los análisis precedentes puede concluirse que ambos LIs son estables por lo menos hasta 200°C y, en consecuencia, pueden emplearse como solventes de reacción en síntesis que requieran altas temperaturas.

Por otra parte, es evidente que los mecanismos de pirolisis de ambos LIs, difieren. En el primer caso, encontramos una degradación escalonada, mientras que en el segundo, la misma es abrupta. Considerando que la diferencia entre los LIs mencionados radica en su anión, es altamente probable que la diferencia mencionada se deba a algún mecanismo que involucre al anión.

Finalmente, debe aclararse que la temperatura de degradación de ambas especies es muy cercana. Para el DodMImBF<sub>4</sub>, la misma asciende a 421 °C (el comienzo de la degradación), mientras que para el DodMImPF<sub>6</sub>, la misma es de 411 °C. En este caso, no se cumple solo por unos grados Celsius la tendencia planteada en la introducción, que sostiene que para LIs con el mismo catión, aquellos con anión PF<sub>6</sub><sup>-</sup> son más estables que los que poseen anión BF<sub>4</sub><sup>-</sup>.

Habiendo discutido las caracterizaciones de estos LIs, en la siguiente sección se informará brevemente acerca de los LIs de fosfonio. Estas especies fueron adquiridas comercialmente y empleadas en este trabajo en los ensayos preliminares de las reacciones de epoxidación de glicales.

#### IV.1.7 Líquidos iónicos de fosfonio comerciales (PhosLIs)

Sumados a los sintetizados en el laboratorio para este trabajo de tesis, se emplearon líquidos iónicos de fosfonio de procedencia comercial. Estos son provistos por la empresa Cytec, que los llama CYPHOS® y los numera para una identificación más práctica de los mismos. Su estructura general se ilustra en la Figura 85.

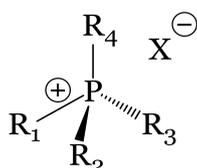


Figura 85. Estructura general de los PhosILs.

La síntesis típica de estos LI es análoga a los métodos ya tratados en la introducción. Consiste un paso de cuaternización de alquilfosfinas terciarias con halogenuros de alquilo y de manera opcional, un segundo paso de intercambio iónico (metátesis).

Los líquidos iónicos de fosfonio presentan ciertas características únicas que los diferencian de los ya mencionados. Térmicamente son más estables que sus análogos derivados de nitrógeno, lo que permite por ejemplo que los productos de una reacción puedan ser aislados del LI mediante destilación<sup>196</sup>, siempre y cuando los productos resistan las condiciones planteadas.

Asimismo, son inertes químicamente y estables a bases muy fuertes<sup>197</sup>, haciéndolos útiles en reacciones que involucran reactivos como  $\text{BH}_3$ , reactivos de Grignard y reacciones de Wittig, entre otras. En este trabajo de tesis se empleó el cyphos 105 o dicianoamiduro de trihexil(tetradecil)fosfonio cuya estructura se muestra a continuación.

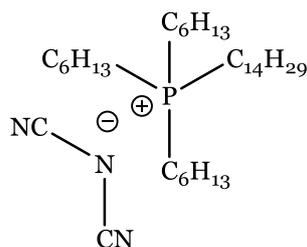


Figura 86. Estructura del LI cyphos 105.

No obstante su estabilidad, su elevada miscibilidad en la mayoría de los solventes orgánicos es una desventaja, puesto que la extracción de los productos de reacción del medio mediante contacto entre el LI y solvente orgánico, se vuelve imposible.

#### IV.1.8 Análisis de la preparación de líquidos iónicos

Dado que en este trabajo se propuso la utilización de líquidos iónicos como solventes y promotores de reacción en la síntesis de derivados de hidratos de carbono, se consideró necesario juzgar su empleo de alguna manera. Más allá de la enumeración de sus ventajas y desventajas, en los últimos años un desafío importante para la Química Verde ha sido lograr fundamentar que las variantes en los procesos que propone los convierten en más ecológicos que los convencionales.

Con este objetivo, se han desarrollados herramientas métricas de factibilidad de procesos que permiten comparar métodos y calificarlos como más o menos adecuados en referencia a los principios de la Química Verde.

Estos parámetros incluyen por ejemplo, el concepto de Economía atómica<sup>198</sup> que mide la cantidad de materia prima que forma parte del producto final, el

<sup>196</sup> Bradaric, C. J., Downard, A., Kennedy, C., Robertson, A. J. y Zhou, Y., *Green Chemistry*, **2003**, 5, 143.

<sup>197</sup> Ramnial, T., Taylor, S., Bender, M. L., Gorodetsky, B., Lee, P. T. K., Dickie, D., McCollum, B. M., Pye, C. C., Walsby, C. J. y Clyburne, J., *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, 73, 801.

<sup>198</sup> a. Trost, B. M., *Science*, **1991**, 254, 1471; b. Trost, B. M., *Accounts of Chemical Research*, **2002**, 35, 695; c. Trost, B. M., *Angewandte Chemie International Edition*, **1995**, 34, 259.

Factor ambiental<sup>199</sup> que tiene en cuenta la cantidad de residuos generados y el Cociente ambiental<sup>200</sup>, similar al anterior pero considerando además la naturaleza e impacto ambiental de los residuos.

Asimismo, existen sistemas métricos más complejos como Perfil del proceso<sup>201</sup>, Análisis del ciclo vital<sup>202</sup> y la Eco-escala. Estos combinan parámetros o factores de relevancia de los procesos como rendimientos, tiempo, costos de la preparación, seguridad del método, equipamiento y selectividad

En este trabajo, se ha optado por emplear la eco-escala, la cual se describe a continuación y se aplica a ciertas síntesis de LIs.

#### IV.1.8.1 Diseño y aplicación de una eco-escala

En el año 2006, Van Aken y otros desarrollaron un sistema métrico denominado eco-escala<sup>203</sup>. Esta herramienta es clara, precisa y fácil de utilizar y cubre una gran variedad de condiciones de reacción y técnicas propias de la síntesis orgánica. Asimismo, está diseñada para ser utilizada a escala de laboratorio. A continuación se describirá con mayor detalle.

En primer lugar la escala utilizada tiene un rango de 0-100, en donde el 0 representa una reacción completamente fallida, es decir rendimiento total 0% y el 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 9.

Tabla 9. Cálculos de la penalidad

Categoría	Calificación	Penalidad
1. Rendimiento		(100-R%)/2
2. Precio de los reactivos <sup>204</sup>	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

<sup>199</sup> a. Sheldon, R. A., *Chemistry Industrial (London)*, **1992**, 903; b. Sheldon, R. A., *Chemistry Industrial (London)* **1997**, 12.

<sup>200</sup> Hungerbühler, K., *Industrial and Engineering Chemistry Research*, **1998**, 37, 3395.

<sup>201</sup> Berkoff, C. E., Kamholz, K., Rivard, D. E., Wellman, G. y Winicov, H., *CHEMTECH*, **1986**, 552.

<sup>202</sup> a. Anastas, P. T. y Lankey, R. L., *Green Chemistry*, **2000**, 2, 289; b. Herrchen, M. y Klein, W., *Pure and Applied Chemistry*, **2000**, 72, 1247.

<sup>203</sup> Van Aken, K., Strekowski, L. y Patiny, L., *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 2, 3.

También puede consultarse <http://www.ecoscale.org/>

<sup>204</sup> \$ = Dólares estadounidenses.

<b>Categoría</b>	<b>Calificación</b>	<b>Penalidad</b>
4. Equipamiento	E (explosivo)	10
	F+ (extremadamente inflamable)	10
	T+ (extremadamente tóxico)	10
	Común	0
	Accesorios para agregado controlado de reactivos	1
	Técnicas de activación no convencionales	2
	Equipo para presión > 1atm	3
	Equipo de vidrio adicional	1
	Atmósfera de gas inerte	1
5. Tiempo/temperatura	Glove box	3
	Temperatura ambiente <1h	0
	Temperatura ambiente <24h	1
	Calentamiento <1h	2
	Calentamiento >1h	3
	Enfriamiento a 0 C	4
	Enfriamiento a <0 C	5
6. Aislamiento y purificación	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

Siendo el valor de la eco-escala:

$$\text{Eco-escala} = 100 - (\text{la suma de las penalidades})$$

Mientras que los valores de referencia que permiten juzgar el proceso en términos “verdes” son los siguientes:

- Valor >75: Excelente
- Valor >50: Aceptable
- Valor <50: Inadecuado

Como se desprende de la Tabla 9, se utilizan una serie de “penalidades” con distinto peso relativo para considerar todas las variables que involucran una síntesis orgánica. En total son seis los parámetros considerados:

- Rendimiento: parámetro de elevada importancia ya que incluye consideraciones de selectividad de la reacción y de eficiencia de la misma.
- Precio de los reactivos: este es un parámetro subjetivo puesto que varía con el tiempo y el lugar donde se lleve a cabo la reacción. Sin embargo, el mismo permite la evolución en el tiempo de la eco-escala. Se define para cada componente de la reacción como el costo del reactivo/solvente que implica sintetizar 10 mmoles de producto final.
- Seguridad: este es un parámetro de gran relevancia para el operador y para el medio ambiente. Se basa en las consideraciones de Riesgo y Seguridad (información R y S), the Material Safety Data Sheets y los símbolos romboides de advertencia de peligro.
- Equipamiento, tiempo y temperatura y aislamiento y purificación: son los parámetros referentes a la síntesis misma del producto evaluado. Cuanto más dificultosa, larga y extremas sean las condiciones de reacción, más penalidades se le asignarán a la misma.

Luego de esta introducción y breve descripción de la eco-escala, a modo de ejemplo se la emplea en una de las preparaciones de LIs realizada en este trabajo de tesis.

#### ***IV.1.8.2 Aplicación de la eco-escala para la preparación de BMImBF<sub>4</sub>***

En esta sección se realizaron los cálculos de penalidad de la preparación de BMImBF<sub>4</sub> utilizada en este trabajo. Con el objetivo de comparar, también se calcularon las penalidades de una preparación tradicional por Dupont y otros<sup>121</sup>. A continuación, se presentan ambos cálculos en forma de tabla.

Tabla 10. Cálculo de la penalidad para la técnica utilizada en este trabajo para preparar BMImBF<sub>4</sub> (síntesis empleada en este trabajo de tesis).

<b>Categoría</b>	<b>Calificación</b>	<b>Penalidad</b>
1. Rendimiento	Rendimiento: 95%	2,5
2. Precio de los reactivos	BuBr	0
	Metilimidazol	0
	NaBF <sub>4</sub>	0
	ACN	0
3. Seguridad	BuBr (F, T, N)	15
	ACN (F, T, N)	15
	Metilimidazol (T, N)	10
	NaBF <sub>4</sub>	0
4. Equipamiento	Atmósfera de gas inerte	1
5. Tiempo/temperatura	Calentamiento >1h	3

Categoría	Calificación	Penalidad
6. Aislamiento y purificación	Agregado de solvente	0
	Filtración simple	0
	Evaporación de solvente (peb <150 C)	0
Sumatoria		46,5

De la Tabla 10 se desprende que el total de las penalidades para la metodología llevada a cabo en este trabajo es 46,5. Este número implica que el proceso tiene una calificación en la eco-escala de 53,5 puntos ( $100-46,5=53,5$ ), valor que corresponde a un método *acceptable*.

A continuación se ejemplifica el cálculo de la categoría dos de la eco-escala, el precio de los reactivos.

Tabla 11. Cálculo de los costos de los componentes de la reacción.

Reactivos y solventes	Cantidad para preparar 10 mmoles de producto	Precio <sup>205</sup>	Costo de la cantidad indicada (U\$s)	Penalidad
Bromuro de butilo	1,359 g	277,07U\$s/kg	0,3764	0
Metilimidazol	0,8477 g	346,98 U\$s/500 g	0,5883	0
NaBF <sub>4</sub>	1,093 g	203,01 U\$s/500g	0,5027	0
Acetonitrilo	1,80 ml	344,39 U\$s/1 l	0,615	0

A pesar de haber demostrado, desde el punto de vista de la Química Verde, la conveniencia de esta preparación mediante la aplicación de la eco-escala, se realizaron los cálculos para una técnica general de preparación de este mismo líquido iónico, por Lall y otros<sup>121</sup>. En la Tabla 12 se muestra la suma de las penalidades.

Tabla 12. Cálculo de la penalidad para una técnica general de preparación de BMImBF<sub>4</sub>

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

<sup>205</sup> Valores tomados de Sigma-Aldrich Argentina en febrero de 2017.

<b>Categoría</b>	<b>Calificación</b>	<b>Penalidad</b>
	ACN (F, T, N)	15
	Metilimidazol (T, N)	10
	KBF <sub>4</sub>	0
	AcOEt (F)	5
	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (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
<b>Sumatoria</b>		<b>75,5</b>

El valor de la eco-escala para esta síntesis es de 24,5 puntos, lo cual se traduce en un proceso *inadecuado*. De esta manera, se evidencia la ventaja de esta síntesis frente a las convencionales.

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 de todos los componentes.

## IV.2 Preparación de *endo*-glicales

En la presente sección, se discutirán las preparaciones de los sustratos empleados en este trabajo de tesis doctoral. En consecuencia, se mencionarán tanto apreciaciones experimentales de los procedimientos como datos relativos a los mecanismos de las reacciones.

### IV.2.1 Obtención de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal y de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal

En la síntesis de estos dos compuestos se empleó la misma técnica, por lo que se discutirán en una misma sección. En principio se describirán ciertas observaciones experimentales para luego, haciendo uso de los mecanismos de reacción, fundamentar cada paso seguido.

El procedimiento de síntesis de ambos se realizó en dos pasos que consisten en la preparación de bromuro de  $\alpha$ -D-2,3,4,6-tetra-*O*-acetilgalacto/glucopiranosa y su posterior reducción al *endo*-glicol correspondiente.

En el primer paso, el mayor cuidado que debe tenerse durante la síntesis es el de controlar la temperatura, ya que el bromuro es sensible a esta variable y en consecuencia puede degradarse. Contar con un termómetro en el medio de reacción se vuelve indispensable para que la misma no supere los 30°C.

En el aislamiento es necesario filtrar el fósforo rojo, paso que reviste cierta dificultad a causa de las finas partículas en que se presenta este reactivo. Se intentaron varias alternativas como filtrar a través de un embudo con vidrio fritado y un embudo con lana de vidrio (como recomendaba la técnica original), pero no solamente estas variantes no fueron eficientes (partículas de reactivo atravesaron el material, suspendiéndose en las aguas madres), sino que también resultaron lentas. Finalmente se optó por filtrar el medio de reacción a través de un embudo Buchner con papel de filtro y capa de celite, aplicando vacío con trompa de agua.

En los lavados de la fase orgánica, siguiente paso de aislamiento, se emplearon solventes y soluciones previamente enfriadas por la misma razón que se aclaró en la parte de síntesis (estabilidad del producto).

El crudo que se obtiene es una melaza amarillenta que debe secarse mediante aplicación de vacío. En este paso se debe ser cuidadoso puesto que la evaporación del solvente genera burbujas densas en el crudo que pueden ocupar todo el recipiente e inclusive introducirse en la manguera de vacío. Este paso, si bien puede resultar lento e incómodo es totalmente necesario, ya que restos de DCM pueden entorpecer la formación de cristales en el paso siguiente.

La cristalización es promovida por una mezcla de solventes (hexano/éter 2:1, aproximadamente un volumen equivalente al 2,5 veces de la masa de crudo) y puede resultar un tanto dificultosa. Al agregar la mezcla líquida sobre la pasta del crudo, debe removerse la misma con varilla de vidrio para asegurar estrecho contacto de las dos fases y rasparse el fondo del recipiente para favorecer la cristalización. Según la experiencia de la autora, la cristalización puede ocurrir

inmediatamente o luego de unas horas a bajas temperaturas (freezer,  $-17^{\circ}\text{C}$ ), obteniéndose un sólido blanco.

Como el sólido resultante es un tanto pegajoso, conviene decantar el líquido y realizar un lavado del mismo en el balón, para luego someterlo a vacío para secarlo. El crudo obtenido puede purificarse mediante recristalización desde éter hexano. Sin embargo, dado que fue posible obtener el producto con un alto nivel de pureza, dicha instancia se obvió, se empleándose como reactivo en el posterior proceso de reducción. Esta especie debe almacenarse en freezer para evitar su degradación.

Con respecto a los rendimientos, la técnica utilizada reporta para el crudo de bromuro de  $\alpha$ -D-2,3,4,6-tetra-O-acetilgalactopiranososa un 88%, mientras que para el crudo de bromuro de  $\alpha$ -D-2,3,4,6-tetra-O-acetilglucopiranososa, un 92%. Los rendimientos experimentales ascendieron a 76% y 81% respectivamente, siendo aceptables ambos.

En el segundo paso, como ya se detalló, se realizó la reducción del bromuro al *endo*-glicol. Como en el caso anterior, debe cuidarse la temperatura. La reacción debe proceder cerca de los  $20^{\circ}\text{C}$ , por eso en ocasiones conviene enfriar en baño de agua fría. El factor clave en este caso es la agitación, la cual debe ser vigorosa para permitir estrecho contacto entre los reactivos y evitar la aglomeración del polvo de zinc. Para esto se empleó agitación mecánica y un balón cuyo contenido al agregar los reactivos no excediera la mitad de su capacidad. Es importante agregar el polvo de zinc pausadamente no solo por lo expuesto, sino también porque a medida que la reacción procede, este tiende a cubrirse con la sal de zinc formada ocultándose así la superficie de  $\text{Zn}^{\circ}$  (ver IV.2.1.1).

Debe aclararse que debido a los costos y disponibilidad de reactivos, en lugar de utilizar una solución acuosa de cloruro de platínico al 3%, como indicaba la técnica seguida, se agregó una solución acuosa de sulfato cúprico pentahidratado (25% p/v), obteniéndose resultados satisfactorios.

Una modificación importante con respecto a la técnica original de Shafizadeh<sup>170</sup>, consistió en la reducción de la cantidad total de  $\text{Zn}^{\circ}$  utilizado<sup>206</sup>. Esta decisión estuvo basada en lo observado en una técnica similar para la obtención del 3,4,6-tri-O-acetil-D-galactal/glucal desarrollada por Rosenthal, A. y Read, D.<sup>207</sup> que consta de un solo paso y reporta un rendimiento final similar.

En esta técnica se genera in situ el bromo glicósido y en solución de anhídrido acético sin aislarlo completamente ni cristalizarlo, es utilizado en la reducción con  $\text{Zn}^{\circ}$ . En este paso se emplea menor cantidad de  $\text{Zn}^{\circ}$  que en la técnica de Shafizadeh, como se aclara en la siguiente tabla.

<sup>206</sup> Para 34,00 g de bromuro de  $\alpha$ -D-2,3,4,6-tetra-O-acetilgalactopiranososa, la técnica indicaba un primer agregado de 31,00 g de  $\text{Zn}^{\circ}$  y un segundo de 61,80 g. En la síntesis se realizaron dos agregados de 31,00 g cada uno.

<sup>207</sup> Rosenthal, A y Read, D., en Whistler, R. L., Wolfrom, M. L. (eds), BeMiller, J. N., Shafizadeh, F. (eds asistentes), *Methods in carbohydrate chemistry*, Primera edición, **1962**, Academic Press New York, Vol II: Reaction of carbohydrates, 457.

Tabla 13. Comparación cuantitativa de las cantidades de Zn° empleadas en las técnicas mencionadas.

Reactivos	Técnica de Rosenthal, A. y Read, D.	Técnica de Shafizadeh
D-Galactosa	17,00 g (0,09444 mol)	17,00 g (0,09444 mol)
Zn°	34,00 g (0,5200 mol)	1° Agregado = 31,00 g (0,4741 mol) 2° Agregado = 61,80 g (0,9452 mol) Total = 92,80 g (1,4193 mol)
Exceso molar con respecto al sustrato	5,51	15,03

En la citada técnica alternativa de Rosenthal, A. y Read, D., no se aísla completamente el intermediario de reacción y puede ser completada en una jornada laboral (9 hs aproximadamente). La misma fue probada en nuestro laboratorio. Sin embargo, las impurezas que presenta el crudo obtenido en estas condiciones, dificultan la etapa de purificación y en consecuencia, los rendimientos obtenidos no resultan tan elevados como los valores reportados por estos autores. Por este motivo, este método no fue empleado en la preparación de los sustratos referidos.

En consecuencia, el hecho de que existiera una técnica que incluyera la misma reducción pero que empleara una menor cantidad de zinc, impulsó la decisión de utilizar menor cantidad del mismo. Asimismo, experimentalmente se observó que si se realizaban dos agregados Zn°, una masa considerable de metal permanecía sin reaccionar, sugiriendo un exceso en el material empleado. En consecuencia, se optó por realizar los agregados descriptos con menor cantidad total.

Una vez completada la reacción, los crudos obtenidos de los compuestos 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal y de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal, suelen presentar generalmente 2 conjuntos de impurezas más polares. A continuación, se muestra una CCD de un crudo del primero a modo representativo.

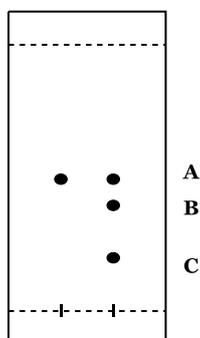


Figura 87. CCD de un crudo típico de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal.

En la CCD de la Figura 87 se empleó como fase móvil mezcla hexano/acetato de etilo 7:3 y pueden apreciarse dos siembras: la de la izquierda corresponde a un

patrón de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal, mientras que la derecha pertenece a un crudo del mismo. La placa fue revelada con mezcla 5% v/v H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/EtOH, obteniéndose en la segunda calle tres manchas de R<sub>f</sub>s 0,5, 0,4 y 0,2, estas dos últimas (B y C) de menor intensidad que la primera. Debe mencionarse además, que en cámara de iodo se revelan solo A y C.

Acercas de la identidad de cada una de las especies, vemos que A es el producto esperado mientras que B y C, las impurezas del mismo. Para separar el producto de estas impurezas, existen dos posibilidades, destilación a presión reducida o columna cromatográfica. La primera opción se realiza con un equipo “Kugelrohr<sup>208</sup>”, el cual se muestra en la Figura 88.



Figura 88. Equipo Kugelrohr.

Este consiste en un equipo de destilación al vacío de “corto recorrido” debido a que la implementación de una columna o un codo de destilación, considerando la textura viscosa del líquido, no es posible. Este equipo se califica como de “microdestilación”, permitiendo purificar no más de 2,0 ml en cada ciclo, por lo que su aplicación es limitada.

En este trabajo se probaron ambas alternativas de purificación. Sus características más relevantes se ilustran en la siguiente tabla.

Tabla 14. Comparación entre ambas técnicas de purificación.

Características/técnicas	Kugelrohr	Columna cromatográfica
Cantidad de crudo a purificar	2,0 ml como máximo	0,10-10 g (o según disponibilidad de la columna)
Cantidad de fracciones obtenidas en el procedimiento	1	2
Identidad de las fracciones	F1= A + B	F1= A

<sup>208</sup> Para mayor información puede consultarse **a.** Vogel (referencia 168); **b.** Graeve, R. y Wahl Jr., G. H., *Journal of Chemical Education*, **1964**, 41 (5), 279; **c.** Somanathan, R. y Hellberg, L., *Journal of Chemical Education*, **1984**, 61 (1), 77.

Características/técnicas	Kugelrohr	Columna cromatográfica
		F2= A + B
Porcentaje en masa de cada fracción	F1= 50%	F1=70% F2=10%

De la Tabla 14 se desprende en primer lugar, que el límite en las cantidades de crudo a utilizar en cada una de las técnicas es bastante diferente. El volumen de crudo que puede destilarse en el equipo mencionado es pequeño en comparación con el que puede sembrarse en una columna. En la microdestilación, se obtiene una fracción única que no suele ser pura, dado que codestila cierta cantidad de B, apreciable por CCD. Por el contrario, en la CC se obtienen dos fracciones que contienen al producto, una mayoritaria de solo A y otra de A con restos de B. Con respecto a la capacidad de recuperación de las fracciones, se observa que en el Kugelrohr solo la mitad de la cantidad de crudo inicial puede recuperarse frente al 80% de rendimiento alcanzado a través de la cromatografía.

Debe mencionarse que la baja recuperación en el Kugelrohr se debe al porcentaje que en el proceso se carameliza en el balón empleado. El calor directo, suelen degradar parte del crudo, con lo que se pierde producto en el proceso. Acerca de la fracción dos F2 obtenida en CC, esta puede separarse para recuperar una cantidad variable de A empleando CC flash, con lo que el porcentaje de recuperación aumenta.

Acerca de los costos de cada operación, el Kugelrohr conlleva la utilización de poca energía y recursos, mientras que en la CC se invierten solventes y sílica. No obstante, con esta última técnica es posible obtener productos de alto valor agregado de elevada pureza y además, debe mencionarse que existe la posibilidad de recuperar tanto la fase móvil como la fase estacionaria empleadas en la misma.

Como se justifica a través de los datos expuestos, la cromatografía resulta ser una mejor opción de purificación a pesar del mayor tiempo operacional que conlleva. Por consiguiente, en este trabajo la mayoría de las purificaciones de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal y de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal se realizaron mediante columna cromatográfica tal y como se explica en el sección experimental.

Antes de pasar a la discusión del mecanismo de la acetilación, debe mencionarse que en base a ensayos con espectroscopia RMN, el compuesto B es el producto de adición de ácido acético al glical, especie factible de encontrarse presente en el crudo dado que el solvente de la reacción es ácido acético glacial. Por otra parte, se especula que C es un conjunto de compuestos con distintos grados de desacetilación (el glical monoacetilado, el diacetilado y el desacetilado), pero que poseen el doble enlace endocíclico, ya que se revelan en cámara de iodo.

### IV.2.1.1 Mecanismo

Para desarrollar las explicaciones en este apartado, se tomó como referencia el bromuro de tetraglucopiranososa, pero debe aclararse que las mismas se aplican también al derivado de la *D*-Galactosa.

En la obtención del bromuro de tetraglucopiranososa, el primer paso es la acilación de todos los hidroxilos presentes por efecto del anhídrido acético y catalizado en este caso por ácido perclórico, como se muestra en la Figura 89. Se genera así una mezcla de anómeros de pentaacetil-*D*-glucosa,  $\alpha$  y  $\beta$ , cuyas concentraciones se encuentran influenciadas por la temperatura, el solvente y el catalizador utilizado<sup>168</sup>.

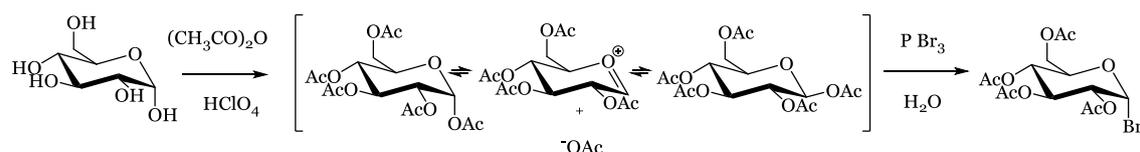


Figura 89. Esquema de la reacción de síntesis de la  $\alpha$ -acetobromoglucosa.

In situ, debido a la presencia de fósforo rojo, bromo y agua, se forma HBr, especie que aporta  $\text{Br}^-$  al medio. Estos reemplazan fácilmente el acetato del carbono anomérico generando el isómero más estable, el alfa en este caso, por efecto anomérico (sección II.2.3).

El bromo en el C1, es altamente reactivo y puede ser fácilmente desplazado por un grupo alcoxilo o inclusive por agua, implicando en ocasiones, una inversión de la configuración. En nuestro caso, el acil-glicosil haluro experimenta una eliminación de Boord<sup>209</sup>, una reacción en la que se elimina un grupo -OR y un halógeno de un alfa-halo éter (Figura 90).

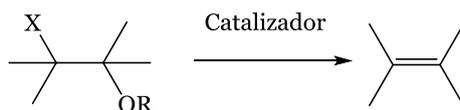


Figura 90. Eliminación de Boord.

La eliminación de Boord es un método efectivo de obtención de olefinas. Los sustratos pueden poseer halógenos como el Br y el I y los grupos  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ ,  $-\text{OTs}$ ,  $-\text{NR}_2$  y  $-\text{SR}$  además del grupo éter. Es elemental la participación de metales como zinc<sup>210</sup> (el más ampliamente utilizado), magnesio y sodio<sup>213</sup> o ácidos de

<sup>209</sup> a. Swallen, L. C. y Boord, C. E., *Journal of the American Chemical Society*, **1930**, 52, 651; b. Dykstra, H. B.; Lewis, J. F. y Boord, C. E., *Journal of the American Chemical Society*, **1930**, 52, 3396; c. Swallen, L. C. y Boord, C. E., *Journal of the American Chemical Society*, **1931**, 53, 1505; d. Swallen, L. C. y Boord, C. E. *Journal of the American Chemical Society*. **1933**, 55, 3293.

<sup>210</sup> a. Niemann, C. y Wagner, C.D., *Journal of Organic Chemistry*, **1942**, 7, 227; b. Shanahan, C. S., Fang, C., Paull, D. H. y Martin, S. F., *Tetrahedron*, **2013**, 69, 7592; c. Yadav, J. S., Ravishankar, R. y Lakshman, S., *Tetrahedron Letters*, **1994**, 35, 3617; d. Soday, F. J. y Boord, C. E., *Journal of the American Chemical Society*, **1933**, 55, 3293; e. Bowman, M. D. y Olofson, R. A., *Journal of Organic Chemistry*, **1990**, 55, 2240

Lewis tales como el  $\text{InBr}_3$ <sup>211</sup>. Rowlands y otros<sup>212</sup> descubrieron que en las eliminaciones inducidas por zinc, la reactividad del grupo saliente varía según el peso molecular, en el siguiente orden: metoxi > etoxi > butoxi > isobutoxi > 2-etilhexoxi.

En cuanto al mecanismo de la eliminación, House y Ro propuso un mecanismo E1cB (Elimination conjugate Base, Figura 91) en lugar de E2 debido a la pobre habilidad como grupo saliente del OR o OCOR<sup>213</sup> y a la no estereoespecificidad de la reacción.

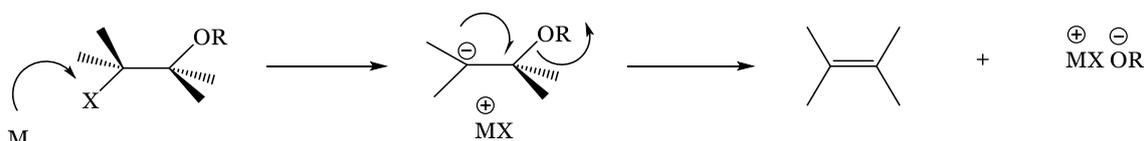


Figura 91. Mecanismo E1cB

En nuestro caso particular, se propone que el  $\text{Zn}^{214}$ , reacciona con el acil-glicosil haluro generando un reactivo organometálico, un compuesto de organozinc. La especie  $\text{ZnBr}^+$  se elimina impulsando la constitución de un intermediario de carácter aniónico. Posteriormente, se separa el grupo OAc del C2, formándose el doble enlace olefínico y la sal  $\text{ZnBrOAc}$  (Figura 92).

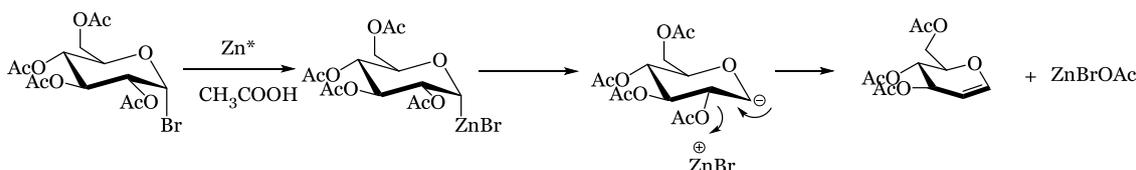


Figura 92. Mecanismo de eliminación del β-halo éster α-acetobromoglucosa

Esta sal de zinc,  $\text{ZnBrOAc}$ , como ya se mencionó, puede cubrir la superficie del Zn metálico entorpeciendo el avance de la reacción<sup>215</sup>. Es por esto que es importante garantizar una agitación vigorosa y que el agregado del polvo del metal se realice en porciones pausadamente.

En las reacciones de formación de compuestos de organozinc, como en otras reacciones de formación de reactivos organometálicos, es necesario “activar” al metal. Esto implica elevar la reactividad del mismo eliminando los óxidos y otras impurezas de su superficie o transformándolo de alguna manera<sup>216</sup>. En el caso del zinc metálico en polvo, las técnicas consultadas utilizaban como activantes soluciones acuosas de sales de  $\text{Pt}^{+4}$  o  $\text{Cu}^{+2}$ . En la síntesis de los 3,4,6-

<sup>211</sup> Peppe, C., de Azevedo Mello, P. y Pavao das Chagas, R., *Journal of Organometallic Chemistry*, **2006**, 691, 2335.

<sup>212</sup> Rowlands, D. C., Greenlee, K. W., Derfer, J. M. y Boord, C. E., *Journal of Organic Chemistry*, **1952**, 17, 807.

<sup>213</sup> House, H. O. y Ro, R. S., *Journal of the American Chemical Society*, **1958**, 80 (1), 182.

<sup>214</sup> Peppe et al. propone un mecanismo análogo con el  $\text{InBr}$  (I) en la referencia 211.

<sup>215</sup> a. Wang., Z., *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, **2010**, John Wiley & Sons, Inc; b. Dykstra, H. B., Lewis, J. F. y Boord, C. E., *Journal of the American Chemical Society*, **1930**, 52, 3396.

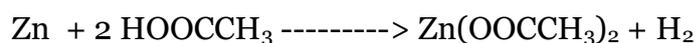
<sup>216</sup> Rieke, R. D., *Science*, **1989**, 246, 1260.

tri-*O*-acetil-D-galactal y de 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal, se utilizó una solución de CuSO<sub>4</sub> como activante del metal. La ecuación de la reacción mencionada es la siguiente:



Se propone como vía de activación del Zn<sup>o</sup>, la formación de la amalgama Zn(Cu), de comprobada reactividad<sup>217</sup>. Dicha transformación del zinc es la que permite que la reacción proceda.

Debe aclararse que en el medio de reacción también sucede otra reacción de óxido-reducción, la cual se manifiesta a través de la liberación de burbujas. El zinc reacciona con el ácido acético generando hidrógeno, según la siguiente reacción:



#### IV.2.2 Obtención de 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal y de 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glucal

La presente es una reacción en medio bifásico que involucra catálisis de transferencia de fase. En consecuencia, la agitación resulta fundamental. Para cantidades superiores a 5,00 gr de sustrato (20 mmol aproximadamente), se recomienda la utilización de agitación mecánica, en caso contrario la agitación magnética vigorosa es suficiente.

El CTF empleado es el sulfato ácido de tetrabutilamonio, aunque es probable que también sean útiles otras sales de amonio y demás especies anfotéricas.

El agregado de solución de hidróxido provoca un cambio en la coloración del medio con la aparición de 2 fases. La solución resultante de color pardo eleva su temperatura levemente, por lo que puede agregarse un baño de agua si se considera demasiado alta.

Para optimizar las condiciones de reacción se agregó al sistema alcohol t-amílico, dado que la presencia de un alcohol (inerte frente a los reactivos empleados) en estos sistemas altera significativamente los coeficientes de partición de los hidróxidos de amonio cuaternario entre la fase acuosa y un solvente no polar<sup>218</sup>.

Al seguirse la reacción por CCD (antes de su finalización), comúnmente se observan 3 manchas. Esto se ilustra para el caso del TOBnGlu<sup>219</sup> en la Figura 93.

<sup>217</sup> LeGoff, E., *Journal of Organic Chemistry*, **1964**, 29, 2048.

<sup>218</sup> a. Agarwall, B. R. y Diamond, R. M., *Journal of Physical Chemistry*, **1963**, 67 (12), 2785; b. Szeja, W., *Carbohydrate Research*, **1988**, 183, 135.

<sup>219</sup> Si bien para ejemplificar una CCD típica se eligió el TOBnGlu, lo mismo se obtiene para el caso del TOBnGal. El Rf de este último es apenas menor.

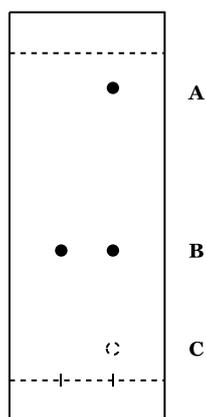


Figura 93. CCD de la reacción incompleta de bencilación.

En la figura anterior se observa una corrida realizada con mezcla hexano/acetato de etilo 9:1 y revelada al UV. Esta placa posee dos siembras, la de la izquierda es el patrón y la de la derecha, el crudo de reacción. La mancha más polar C corresponde al sustrato (el 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal o glucal según la reacción), no observable al UV pero visible con mezcla 5% v/v H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/EtOH, la intermedia B es el producto y la menos polar A, abundante, intensa a la luz UV y transparente al revelado con H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/EtOH, corresponde al producto secundario de la reacción, el dibencil éter.

Este producto secundario se elimina durante la purificación a través de CC. Una mezcla hexano/acetato de etilo 9:1 basta para remover a este éter del crudo. Luego se eleva la polaridad de la mezcla a 8:2 para acelerar el proceso.

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 hipótesis concebida para el bajo rendimiento obtenido es que los tri-*O*-acetil glicales, 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal y 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal, se desacetilan pero no reaccionan en su totalidad con el halogenuro. La primera parte de la reacción se desarrolla con éxito, no así la segunda. Esto concuerda con el consumo de sustrato que se observa a medida que avanza el tiempo durante la reacción y con el hecho de que como lo evidencia el rendimiento, no se transforma en producto. Es decir, según el seguimiento de la reacción por CCD, la reacción procede y se completa a juzgar por la desaparición de reactivo, pero al aislar y purificar, la masa no es la esperada. Así, el sustrato desacetilado llamado glucal o galactal según la síntesis, podría permanecer en las aguas de lavado o en su defecto, en el crudo y confundirse con impurezas altamente polares quedando retenido en la siembra de la CC.

Las razones por las cuales, según la hipótesis sostenida, la eterificación no sucede completamente podrían incluir:

- Reacción secundaria de formación del dibenciléter. Esta reacción es imposible de evitar en las condiciones de reacción (halogenuro de bencilo en contacto con una solución acuosa). Como ya se mencionó se intentó agregar el cloruro de bencilo a la reacción goteándolo sobre la mezcla de los

restantes reactivos para así controlar su concentración, pero no se lograron mejoras notables. Emplear mayor cantidad que la propuesta (mayor exceso) tampoco ha funcionado y representa además, una incomodidad operativa debido a que el cloruro de bencilo es lacrimógeno.

- Falta de tiempo de reacción. Fueron extendidos los tiempos de reacción con respecto a la técnica hasta 24 hs, pero no fue productivo. Además el producto bencilado es sensible y no es recomendable que permanezca a temperatura ambiente demasiado tiempo.

A pesar de lo expuesto, se elige realizar este método por ser simple, medianamente efectivo, económico y fácilmente realizable debido a los reactivos que emplea e implica condiciones de reacción aceptables en términos de tiempo y energía (3 hs a temperatura ambiente).

#### **IV.2.2.1 Mecanismo**

Como se mencionó en la introducción, uno de los grupos protectores de azúcares más ampliamente utilizados es el bencilo. Este grupo es más estable que el acetilo frente a los ácidos y a las bases y pueden ser removidos fácilmente mediante hidrogenación catalítica en condiciones suaves<sup>6</sup>.

Una variante aplicada a la síntesis de Williamson es la utilización de sistemas bifásicos y de catalizadores de transferencia de fase debido a la diferencia en el comportamiento de solubilidad de los reactivos involucrados. Asimismo presenta las ventajas de evitar la utilización de solventes anhidros y facilitar el aislamiento de los productos.

Las técnicas de catálisis de transferencia de fase involucran un sistema heterogéneo de dos fases. En el caso de la obtención de los 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-galactal y de 3,4,6-tri-*O*-bencil-D-glucal, se propone que el estrecho contacto y el intercambio de iones entre las fases es promovido por el CTF. Esto permite que los iones OH<sup>-</sup> inicialmente en solución acuosa, se transfieran a la fase orgánica y ataquen al sustrato acetilado provocando su desacetilación in situ. Esta reacción forma el alcóxido del glical.

En un segundo paso de la reacción, el alcóxido del glical ataca al halogenuro de alquilo para generar el éter de bencilo.

El dibenciléter es el producto secundario de la reacción. Esta especie se forma cuando el cloruro de bencilo es atacado por el hidróxido de sodio formando alcohol bencílico (Figura 94).

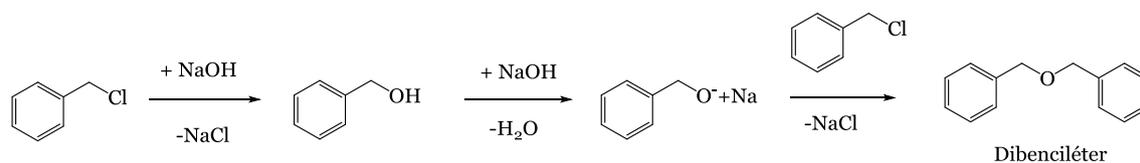


Figura 94. Reacción de formación del dibenciléter.

Este se desprotona también por acción del hidróxido de sodio formando el alcóxido correspondiente para luego atacar a una molécula de cloruro de bencilo y formar el dibenciléter.

\*\*\*

*Habiendo discutido previamente tópicos relacionados con la síntesis de los sustratos y reactivos utilizados en este trabajo, se disertará a continuación acerca de las reacciones de síntesis de glicósidos de este trabajo de tesis. Dichas reacciones son las experimentadas por endoglicales en presencia de nucleófilos, y reacciones de epoxidación y apertura nucleofílica de los mismos sustratos.*

### IV.3 Reacciones de endoglicales con nucleófilos en líquidos iónicos

En la sección experimental del presente trabajo, III.5, se explicó el procedimiento seguido para investigar las reacciones de endoglicales y especies nucleófilas empleando ácidos de Lewis en líquidos iónicos.

En este apartado, se discutirán los resultados obtenidos y se interpretarán los mismos en base a observaciones experimentales, consideraciones mecanísticas y bibliografía especializada. Asimismo, se explicará el método de cuali y cuantificación de productos que fue desarrollado para adquirir dichos datos.

#### IV.3.1 Reacción de referencia

El primer paso en este capítulo es explicar la metodología seguida que fue mencionada oportunamente en la sección experimental.

En primer lugar, debe recordarse se seleccionó una reacción de referencia para poder elegir el sistema catalítico más adecuado. El sustrato de esta reacción de referencia es el 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-galactal, mientras que el nucleófilo es un alcohol, el isopropanol o 2-propanol. Esto se esquematiza en la figura siguiente.

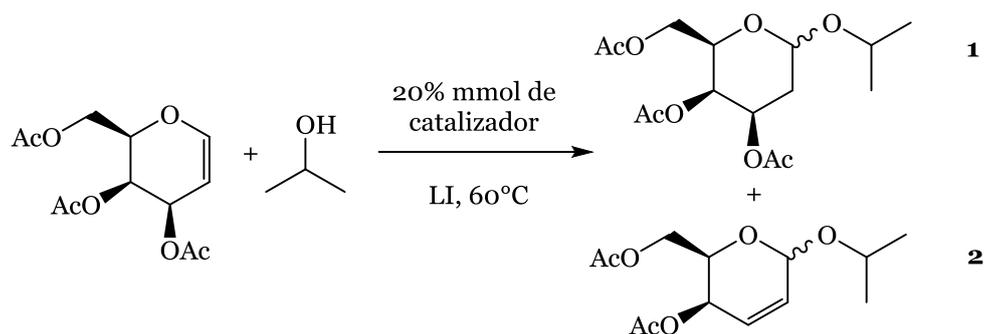


Figura 95. Reacción de referencia: TOAcGal con i-PrOH a 60°C en presencia de catalizador y LI.

Como se muestra en la figura anterior, la reacción de referencia puede dar una serie de productos, según lo esperado en base a lo reportado en bibliografía (ver Introducción). En la Figura 96, se muestran las cuatro probables estructuras de los mencionados productos de reacción probables.

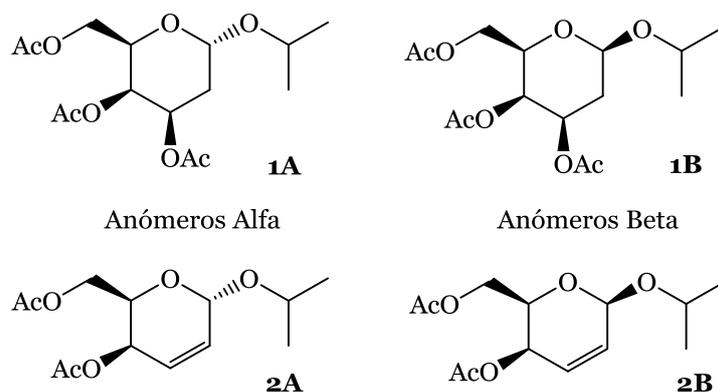


Figura 96. Productos probables de la reacción mencionada.

Estas especies son los anómeros  $\alpha$  y  $\beta$  de los glicósidos generados por adición nucleofílica 1,2 del isopropanol al TOAcGal (**1A** y **1B**), y los productos análogos obtenidos vía reordenamiento de Ferrier (**2A** y **2B**).

No obstante, en ensayos preliminares de la reacción de referencia, se observó por CCD, a priori<sup>220</sup>, la presencia de solo dos productos. Empleando hexano/acetato de etilo 7:3 como eluyente, las mencionadas especies se caracterizaron por poseer valores de Rf de 0,90 y 0,81.

En base a este resultado, se diseñó un método analítico que permite determinar cuali y cuantitativamente los productos obtenidos sin necesidad de separarlos. Debido a la naturaleza de los compuestos a analizar, este método utiliza la técnica de Resonancia Magnética Nuclear. En particular, fueron empleados los espectros <sup>1</sup>H RMN de las muestras.

De esta manera, se lograron identificar inequívocamente las señales correspondientes a cada especie y, mediante la integración de las mencionadas señales, es posible cuantificar correctamente los productos de reacción.

### IV.3.2 Asignación de señales

Se describirá a continuación, el procedimiento seguido para desarrollar el método de análisis de las mezclas de reacción.

#### IV.3.2.1 Patrones

En primer lugar, se decidió separar los productos de una de estas reacciones para verificar la identidad de los compuestos observados por CCD. Para esto, se utilizaron los productos obtenidos en la reacción en el sistema Cu(OTf)<sub>2</sub>/BMImPF<sub>6</sub>, tal como se describió en la sección experimental. Una cromatografía de capa delgada típica de la reacción se muestra a continuación.

<sup>220</sup> No es correcto concluir el número de especies orgánicas presentes en una muestra por CCD. Es posible que 2 especies posean un Rf idéntico y que generen una sola mancha en la placa. Por ello, solo pueden hacerse suposiciones acerca de la cantidad mínima de moléculas.

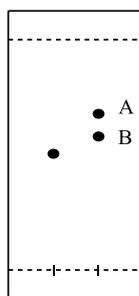
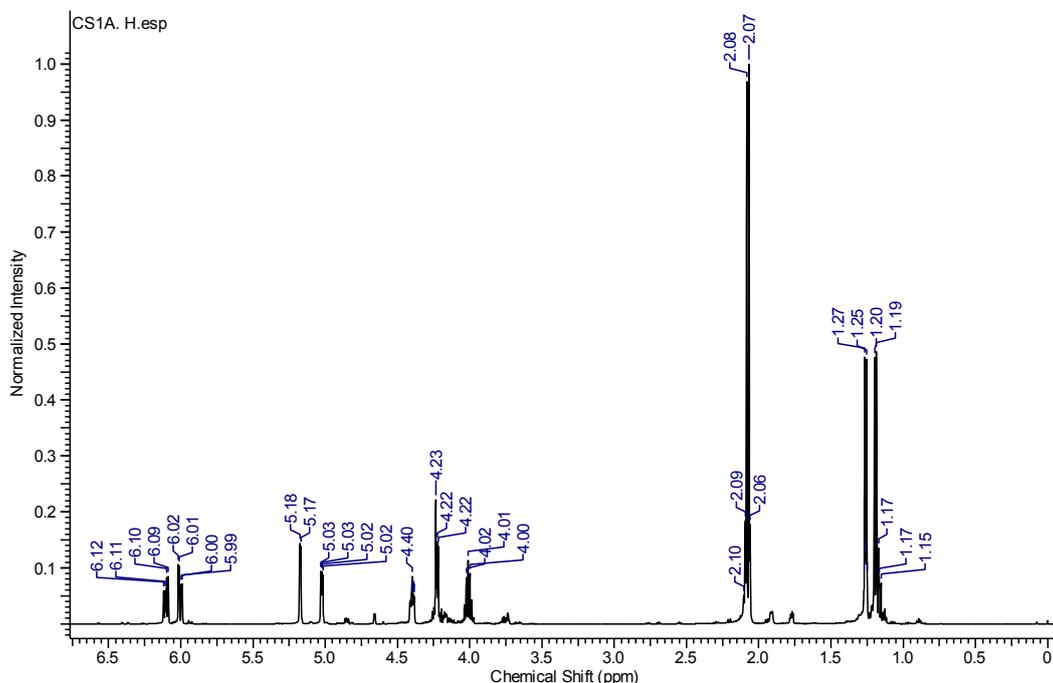


Figura 97. CCD típica de la reacción de referencia.

En la figura de la CCD referida, se ilustra en la siembra de la izquierda el patrón de TOAcGal. En la siembra de la derecha el producto de reacción. Se observa en esta última, la formación de dos especies de menor polaridad y la desaparición del TOAcGal de partida.

Para poder separar dichas especies, se desarrolló una cromatografía en columna flash empleando como fase fija sílica gel Merck LiChroprep Si 60 (15-25  $\mu\text{m}$ ), para separar efectivamente los compuestos, como se mencionó en la sección experimental. Las dos fracciones obtenidas fueron analizadas mediante RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , asignando inequívocamente todas las señales con la ayuda de los espectros de correlación gHSQC y gCOSY. Dicho análisis se describe a continuación.

En la figura siguiente, se presentan los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN para especie menos polar, la llamada A, en la Figura 97.



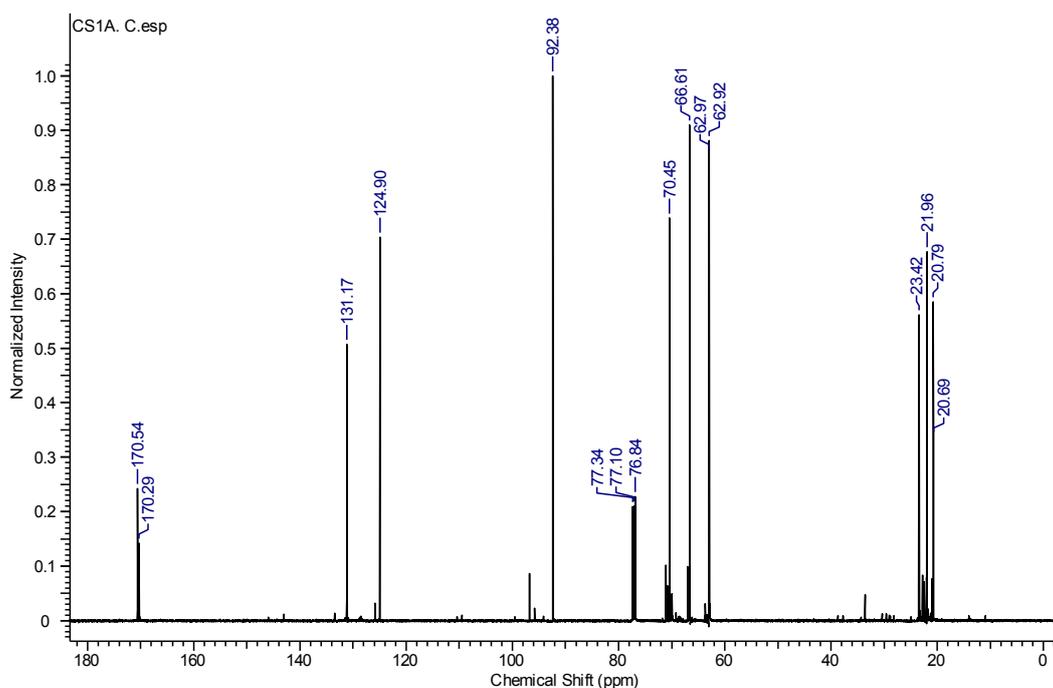


Figura 98. Espectro  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN para el producto de reordenamiento de Ferrier de la reacción de referencia.

Para poder asignar inequívocamente cada señal al o los átomos que la originan, se empleó además el espectro gHSQC, que se muestra a continuación.

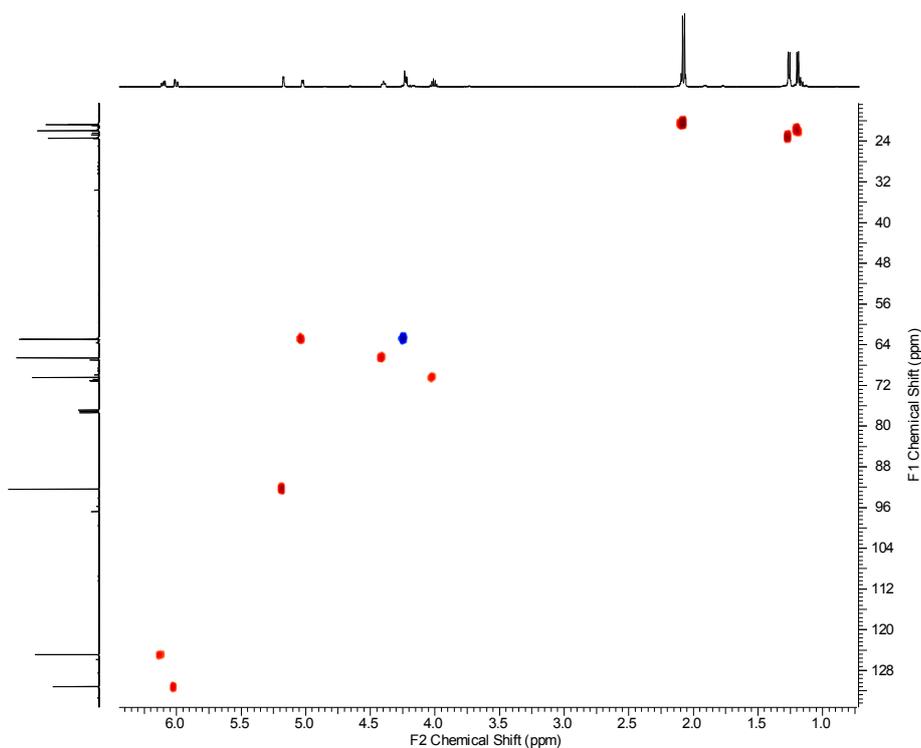


Figura 99. Espectro gHSQC para el producto A de la reacción de referencia.

Del análisis de estos tres experimentos de RMN, es posible afirmar que estos espectros se corresponden con la estructura del 1-O-isopropil 4,6-di-O-acetil-

2,3-dideoxi-D-eritro-hex-2-enopiranosido. Este producto de reordenamiento de Ferrier, a diferencia del de adición directa, presenta un doble enlace endocíclico cuyas señales  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN son características de carbonos  $\text{sp}^2$ , lo que permite diferenciar ambos productos con facilidad. Especificando esta información, las señales se observan en el espectro referido a 131,17 y 124,90 ppm y están acopladas con protones en la zona de 6 ppm (ver gHSQC).

Una figura de esta molécula, con los átomos de carbono numerados para facilitar la asignación de señales, se presenta a continuación junto con los datos analíticos correspondientes.

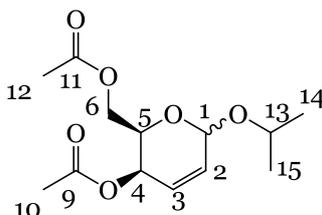


Figura 100. 1-O-isopropil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi-D-treo-hex-2-enopiranosido, con numeración.

RMN  $^1\text{H}$  (500,13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  6,12-6,09 (c, 1 H, H del C2), 6,02-5,99 (d, 1 H, H del C3), 5,18 (d, 1 H, H del C1), 5,02 (c, 1 H, H del C4), 4,40 (m, 1 H, H del C5), 4,23 (m, 2 H, Hs del C6), 4,01 (q,  $J = 6,52$  Hz, 1 H, H del C13), 2,09-2,06 (m, 6H, Hs de los C10 y C12), 1,26 (s, 3 H, Hs del C14), 1,19 (s, 3 H, Hs del C15).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  170,54 (C11), 170,29 (C9), 131,17 (C3), 124,90 (C2), 92,38 (C1), 70,45 (C13), 66,61 (C5), 62,97 (C4), 62,92 (C6), 23,42 (C14), 21,96 (C15), 20,79 (C10), 20,69 (C12).

El conjunto de señales presentes en los espectros anteriores, y en particular la señal del carbono anomérico a 92 ppm, fundamenta la presencia de una única molécula. Esto implica que la reacción presenta una elevada estereoselectividad anomérica. Sin embargo, ¿Cuál es el anómero de Ferrier al que pertenece el espectro, el  $\alpha$  o el  $\beta$ ? Es decir, ¿el producto es **2A** o **2B**?

Para dilucidar esta incógnita, es necesario detenernos e introducir una herramienta valiosa de elucidación estructural mediante RMN: la ecuación de Karplus.

#### IV.3.2.1.1 La ecuación de Karplus

En 1961, Martin Karplus dedujo una relación matemática entre  $^3J$  (HCCH) y el ángulo dihedro H-C-C-H ( $\Phi$ )<sup>221</sup>.

$$^3J = A \cos^2\Phi + C \quad \Phi = 0-90^\circ$$

<sup>221</sup> Karplus, M. *Journal of American Chemical Society*, **1963**, *85*, 2870.

$${}^3J = A' \cos^2\Phi + C' \Phi = 90^\circ - 180^\circ$$

Esta ecuación ofrece una herramienta cualitativa muy sencilla de aplicar. El gráfico que se muestra en la Figura 101 permite relacionar los valores de constante de acoplamiento con el ángulo  $\Phi$ .

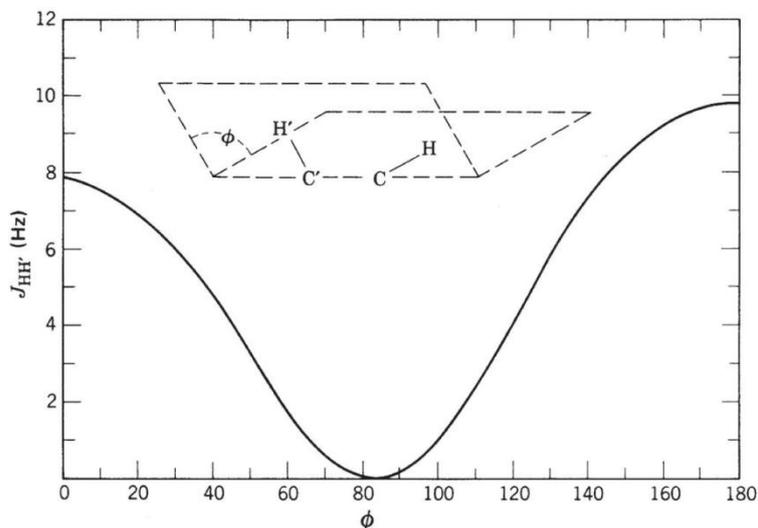


Figura 101. Gráfico de constantes de acoplamiento vs ángulo dihedro ( $\Phi$ ).

La relación de coseno cuadrado resulta del fuerte acoplamiento cuando los orbitales están paralelos y pueden coincidir con las geometrías *synperiplanar* ( $\Phi = 0^\circ - 30^\circ$ ) y *antiperiplanar* ( $\Phi = 150^\circ - 180^\circ$ ) y de un acoplamiento más débil cuando los orbitales se encuentran ortogonales ( $\Phi = 60^\circ - 120^\circ$ ).

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. 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 102 para el ciclohexano el valor de  $J_{aa}$  es más grande debido a que  $\Phi_{aa}$  es cercano a  $180^\circ$ ; 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  $\Phi_{ee}$  y  $\Phi_{ae}$  son cercanos a  $60^\circ$ .

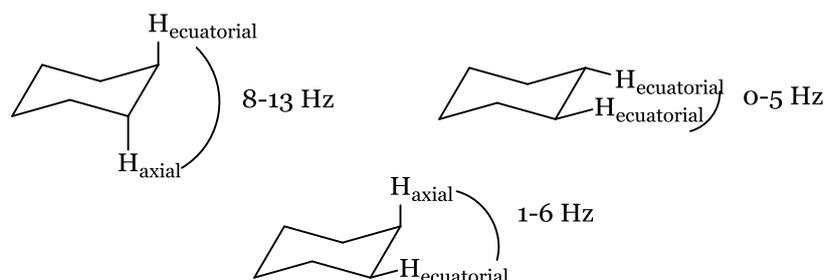


Figura 102. Constantes de acoplamiento para protones vecinos en el ciclohexano.

Cuando existen dos conformaciones intercambiables se pueden promediar los valores de  $J_{aa}$  y  $J_{ee}$  para obtener un valor medio  $J_{trans}$  que se encuentra entre los 4-9 Hz. De forma análoga la constante  $J_{ae}$  se promedia con  $J_{ea}$  para dar una  $J_{cis}$ . Esta constante de acoplamiento promedio tiene un valor entre 1-6 Hz.

Resultados similares se obtienen en el caso de las piranosas. Varios grupos de investigación trabajaron 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.

Aplicado a nuestro caso, determinando los valores de  $J$  del espectro  $^1\text{H}$ -RMN, podemos definir si se trata del anómero de Ferrier  $\alpha$  o  $\beta$  y así responder a la incógnita presentada previamente.

#### IV.3.2.2 Dilucidación de la configuración anomérica

Como se concluyó anteriormente, la configuración anomérica de un glicósido puede determinarse estudiando los valores de la constante de acoplamiento de los protones anoméricos y sus adyacentes. Los acoplamientos escalares pueden describirse teóricamente empleando la conformación más estable para estos compuestos, la  $^o\text{H}_5$  (figura).

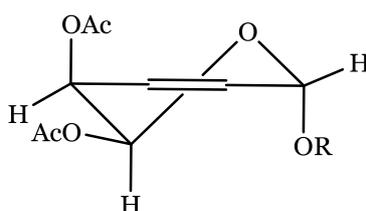


Figura 103. Conformación  $^o\text{H}_5$  para un  $O$ -glicósido derivado del TOAcGal.

Si trazamos la proyección de Newman de dicha conformación entre los C1 y C2, obtenemos la ilustración de la siguiente figura, donde el H del C1 se sitúa en posición ecuatorial.

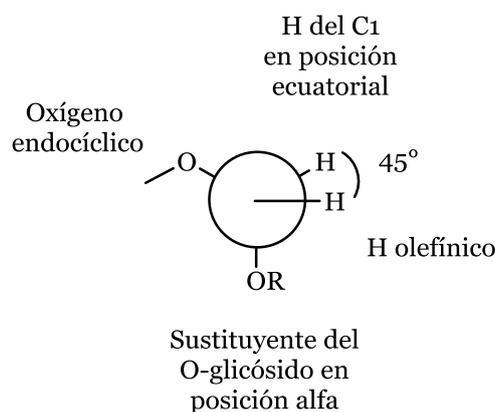


Figura 104. Proyección de Newman del O-glicósido de la figura anterior.

Como se desprende de la figura anterior, el ángulo entre el H del C2, olefínico, y el H del C1 variará según este se encuentre en posición axial o ecuatorial. En la figura, puesto que se ha ilustrado un  $\alpha$ -O-glicósido, el H del C1 se encuentra en posición ecuatorial, por lo que el ángulo  $\Phi$  de éste con el H anomérico es, aproximadamente,  $45^\circ$ . Según la ecuación de Karplus, los valores de las constantes de acoplamiento escalares  ${}^3J_{HH}$  a  $\Phi=45^\circ$  oscilan entre 2-5 Hz. Valores coincidentes con los obtenidos del espectro de  ${}^1\text{H}$ -RMN que a continuación se ilustra.

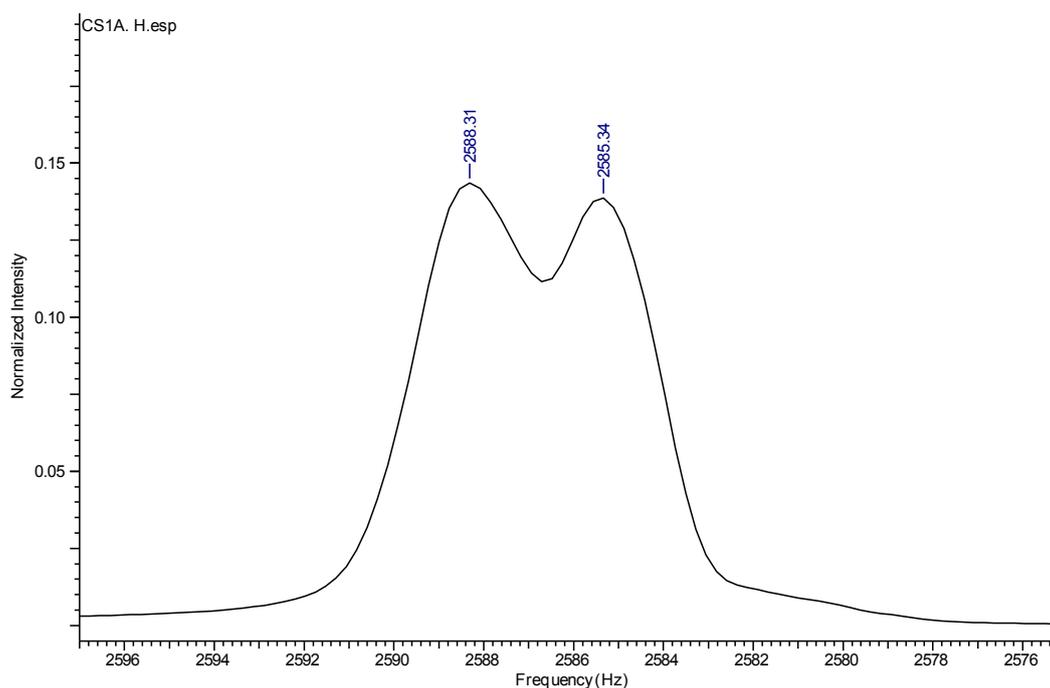


Figura 105. Doblete de la señal de 5,18 ppm, en Hz.

En la Figura 105, se muestra el doblete de la señal generada por el protón del carbono anomérico. Los valores en Hz de cada pico, 2588,31 y 2585,34, dan mediante su resta una constante de acoplamiento  $J$  de 2,97 Hz. Por lo que puede asegurarse que el ángulo  $\Phi$  entre los H presentes en los carbonos 1 y 2 es de  $45^\circ$ .

Este hecho implica que la configuración del O-glicósido generado via reordenamiento de Ferrier es  $\alpha$  (**2A**).

Es oportuno señalar que de tratarse del anómero  $\beta$ , el valor en Hz de la  $^3J_{HH}$  sería entre 0-2 de acuerdo a un ángulo aproximado  $\Phi$  de  $90^\circ$ .

Retomando la discusión anterior, debe aclararse que se realizó para la otra especie originada en la reacción referida previamente, la llamada B en la CCD de la Figura 97, el mismo análisis espectrométrico que para la sustancia A. En la figura siguiente se muestran el experimento gHSQC perteneciente a esta muestra.

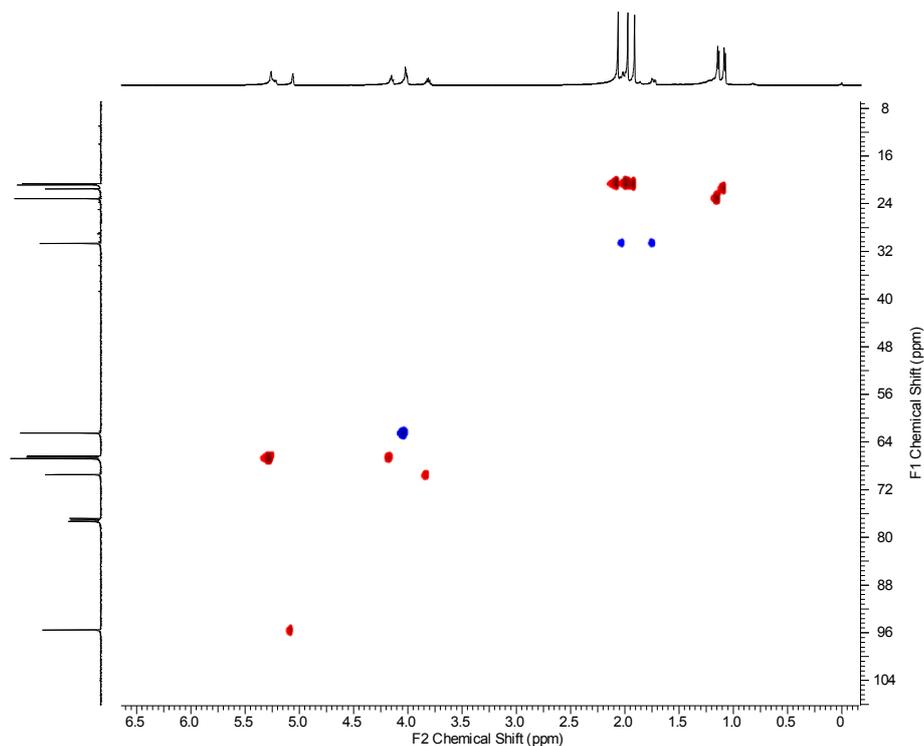


Figura 106. Espectro gHSQC para el producto B de la reacción de referencia.

A través de los datos otorgados por el espectro gHSQC, podemos ver que se trata de un producto de adición nucleofílica directa derivado del TOAcGal, el 1-O-isopropil-3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxi-D-galactopiranososa. La figura del compuesto junto a los datos analíticos obtenidos de los espectros  $^1H$ -RMN y  $^{13}C$ -RMN, se muestran a continuación.

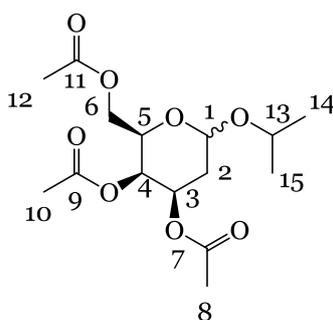


Figura 107. 1-O-isopropil-3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxi-D-galactopiranososa con numeración.

RMN  $^1\text{H}$  (500,13 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  5,26 (m, 2 H, H del C3 y C4), 5,06 (d, 1 H, H del C1), 4,15 (m, 1 H, H del C5), 4,02 (m, 2 H, H del C6), 3,81 (m, 1 H, H del C13), 2,06 (s, 3 H, Hs del C12), 2,02 (m, 1H, Ha del C2, H ecuatorial), 1,97 (s, 3 H, Hs del C10), 1,91 (s, 3 H, Hs del C8), 1,75 (m, 1H, Hb del C2, H axial), 1,14 (d, 6,43 Hz, 3H, H del C15), 1,08 (d, 6,31 Hz, 3 H, H del C14).

RMN  $^{13}\text{C}$  (125 MHz en  $\text{CCl}_3\text{D}$ ):  $\delta$  170,47 (C11), 170,32 (C9), 170,04 (C7), 95,52 (C1), 69,47 (C13), 66,81 (C5), 66,55 (C4), 66,34 (C3), 62,50 (C6), 30,67 (C2), 23,15 (C15), 21,50 (C14), 20,84 (C12), 20,70 (C10), 20,67 (C8).

De la misma forma en que se definió la identidad del anómero del producto de reordenamiento de Ferrier, utilizando la ecuación de Karplus, se concluyó que el isómero de adición nucleofílica es el  $\alpha$  (**1A**).

Esto se fundamenta en el valor de la constante de acoplamiento,  $J=2,97$  Hz, obtenida de la misma manera que para el producto A en la CCD mostrada. Este valor implica un ángulo  $\Phi=45^\circ$  entre el hidrógeno del carbono anomérico y los hidrógenos del C2, como se esquematiza en la siguiente figura.

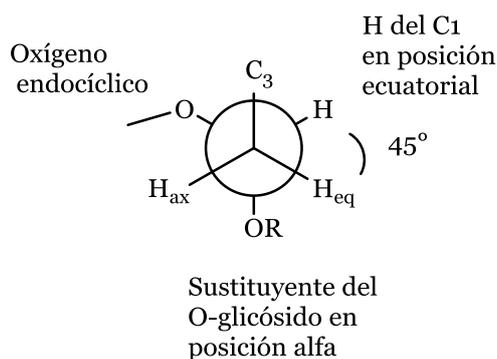


Figura 108. Proyección de Newman del O-glicósido, producto B.

Hasta aquí se describió la caracterización de los patrones, es decir, se separaron ambos productos y se analizaron por RMN, asignando todas las señales de cada átomo activo. Esto permitió dilucidar inequívocamente sus estructuras, respondiendo así a la pregunta realizada al principio de esta sección. Dichas estructuras se muestran a continuación.

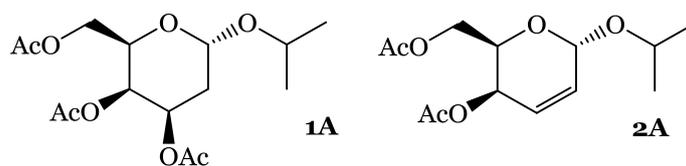


Figura 109. Productos de la reacción. Ambos anómeros  $\alpha$ .

Entonces, los productos de la reacción analizada son el 1-O-isopropil-3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxi- $\alpha$ -D-galactopiranosido, el producto de adición nucleofílica directa, y el 1-O-isopropil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-treo-hex-2-enopiranosido, el producto generado via reordenamiento de Ferrier.

Surge entonces la pregunta, ¿Cómo emplear esta información en el desarrollo de un método que permita analizar los productos de reacción sin necesidad de separarlos en todos los casos? La respuesta a esta incógnita se explica en la sección siguiente.

#### IV.3.2.3 Selección de señales

La respuesta a la pregunta con que se concluyó el apartado anterior, radica en los espectros protónicos. Si se observan nuevamente los espectros de cada producto mencionado, es decir el espectro protónico del compuesto A y el de B, se verifica que ciertas señales son propias de cada uno. En otras palabras, ciertas señales no son comunes a ambos, aunque las moléculas posean alguna similitud. Seleccionar las señales específicas de cada molécula permitiría individualizarlas en un espectro de  $^1\text{H}$ -RMN realizado a una mezcla de ambas especies.

La opción más obvia es emplear las señales de los protones anoméricos. Dichas señales de ambas moléculas, se encuentran en la zona no muy poblada de 5,00 a 5,20 ppm y poseen valores distintivos.

Según los espectros de los patrones ya mostrados, el protón del C1 del anómero  $\alpha$  del producto de Ferrier presenta su señal a 5,18 ppm, acoplada con una actividad a 92,38 ppm en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (figura).

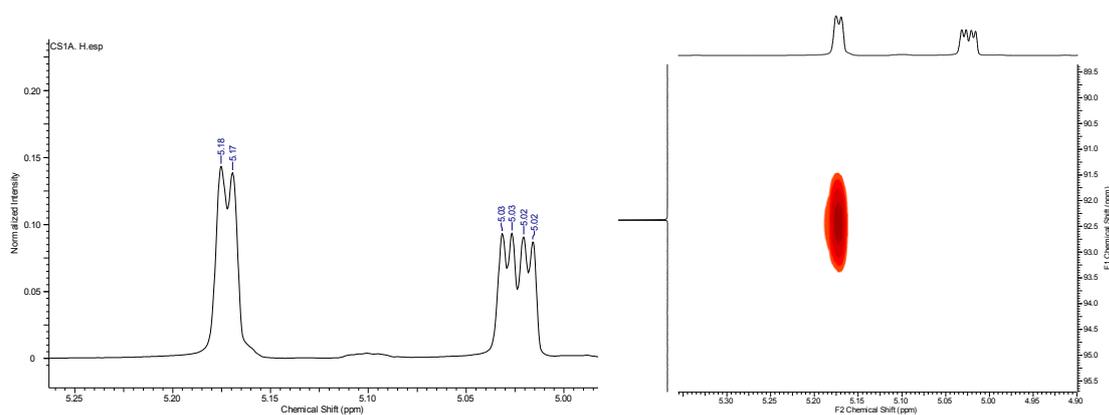


Figura 110. Zona de 5,00-5,25 ppm del espectro  $^1\text{H}$ -RMN de **2A** y zona del gHSQC donde se muestra los acoplamientos de las señales con el correspondiente C a aproximadamente 92 ppm.

Según Bartlett y otros<sup>222</sup>, la señal correspondiente al protón anomérico del isómero  $\alpha$  de Ferrier (**2A**), es 5,13 ppm y la del carbono es 92,82 ppm, información que coincide con lo obtenido. Los valores de las señales análogas del isómero  $\beta$  (**2B**), no pudieron hallarse completas en bibliografía. También Bartlett y otros indican que esta señal en el espectro de carbonos es de 93,17 ppm, pero que la de protones no pudo ser determinada. Por comparación con compuestos similares a **2B**, por ejemplo el metil 2,3-Dideoxi-4,6-di-O-acetil- $\beta$ -D-eritro-hex-2-enopiranosido, se puede inferir que la señal de protón será de menor valor que la del isómero  $\alpha$  en torno a 5,00 ppm.

Para el producto de adición nucleofílica, el protón del C1 del anomero  $\alpha$  del producto de adición (**1A**), presenta su señal en 5,06 ppm y está acoplado con una señal en  $^{13}\text{C}$ -RMN de 95,52 ppm.

En la bibliografía consultada, los valores son muy similares, siendo la señal protónica de 5,08 ppm y la del carbono 95,8 ppm, según Hsu y otros<sup>223</sup>, mientras que Durantie y otros<sup>224</sup> reportan valores de 5,11 ppm y 95,6 ppm, respectivamente. Estos mismos autores, indican los valores para el anomero  $\beta$  (**1B**) a 4,62 ppm y 98,4 ppm.

Entonces, comparando las integraciones en el espectro protónico de las dos señales mencionadas, podemos calcular la proporción de cada producto en la muestra. La figura siguiente muestra un ejemplo para aclarar esta afirmación.

<sup>222</sup> Bartlett, M. J., Northcote, P.T., Lein, M. y Harvey, J. E., *Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 79, 5521 (valores obtenidos en  $\text{Cl}_3\text{CD}$ , en un equipo de 500 MHz).

<sup>223</sup> Hsu, M-Y., Liu, Y-P., Lam, S., Lin, S-C. y Wang, C-C., *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2016**, 12, 1758 (valores obtenidos en  $\text{Cl}_3\text{CD}$ , en un equipo de 400 MHz).

<sup>224</sup> Durantie, E., Bucher, C. y Gilmour, R., *Chemistry, A European Journal*, **2012**, 18, 8208 (valores obtenidos en un equipo de 400 MHz).

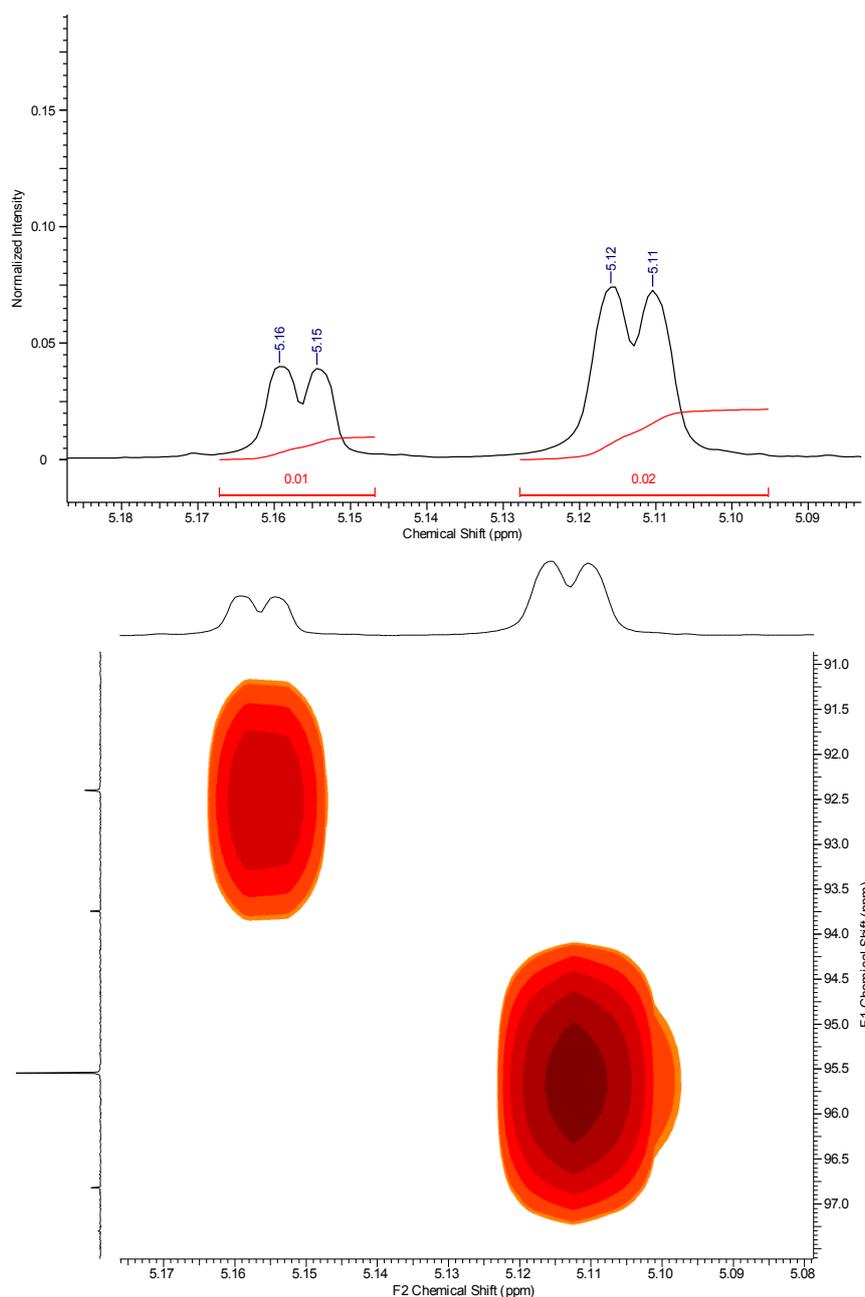


Figura 111. Zona de carbonos anoméricos en espectros  $^1\text{H}$ -RMN y gHSQC para una muestra mezcla.

La Figura 111 muestra un zoom de la zona de carbonos anoméricos tanto del espectro  $^1\text{H}$ -RMN como del gHSQC del ensayo realizado con  $\text{FeCl}_3$  y  $\text{BImPF}_6$  de la Tabla 15. Por lo discutido con anterioridad, se desprende que las señales presentes corresponden a los anómeros  $\alpha$  de los productos de adición y de reordenamiento, **1A** y **2A**. En el espectro  $^1\text{H}$ -RMN se muestran las integraciones de las señales cuyo cociente permite conocer la proporción de cada isómero en la mezcla. En este caso vemos que el producto de adición  $\alpha$  o **1A** está presente en una cantidad que duplica la correspondiente al producto de Ferrier  $\alpha$  o **2A**. En los casos en los que se encontraron las señales de los isómeros  $\beta$ , estas también se integraron para recolectar los datos de la Tabla 15 reflejados en las columnas “Proporción de productos (**1** : **2**)” y “Relación anomérica  $\alpha$ : $\beta$ ”.

Debe aclararse que a modo de verificación, también se cuantificaron los productos empleando las señales de los protones olefínicos del producto de reordenamiento de Ferrier (5,99 - 6,12 ppm) y los correspondientes a uno de los protones del metileno del C2 en el producto de adición directa (1,72 - 1,85 ppm), para realizar una integración y así calcular la proporción de los productos. A continuación se muestran las zonas mencionadas y las integraciones para el mismo caso expuesto en la figura anterior.

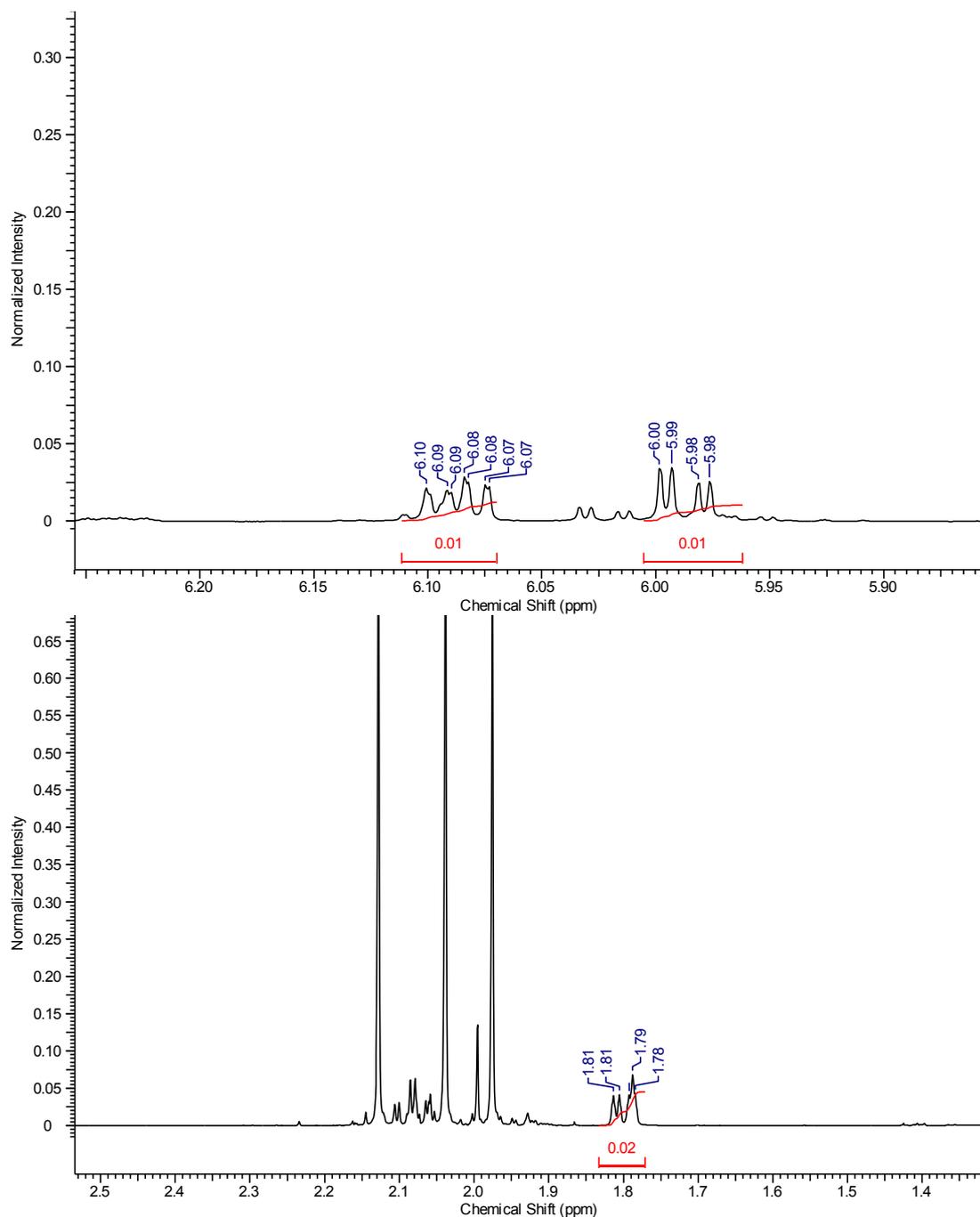


Figura 112. Zoom de las zonas de verificación del espectro <sup>1</sup>H-RMN anterior.

Al integrar las señales mostradas en la Figura 112, se obtienen las cantidades totales de cada tipo de producto presente en la muestra, tanto los anómeros α

como los  $\beta$ , ya que los átomos que generan las señales están presentes en ambos anómeros. En consecuencia, para definir las relaciones anoméricas debe recurrirse indefectiblemente a las señales de los protones anoméricos.

De esta forma, es posible calcular la proporción de productos presentes en una mezcla. Como el glicósido de adición se obtuvo mayoritariamente en todas las reacciones, en la tabla de resultados se expresan los productos como la proporción de productos de adición directa respecto de los productos de Ferrier. Queda así comprobado, por lo explicado con anterioridad, que si se realiza un espectro protónico y un espectro bidimensional gHSQC a una mezcla de productos que contenga la especie generada vía reordenamiento de Ferrier y el de adición directa, es factible determinar mediante el análisis de los picos mencionados, la identidad de cada sustancia presente en la mezcla. Además, gracias a la posibilidad de integración en el espectro protónico, es posible determinar la proporción de cada tipo de glicósido en la muestra.

En esto se basa el método desarrollado, un análisis cuali y cuantitativo de la mezcla de reacción. A continuación, se ejemplifica el procedimiento seguido para una mezcla, seguido de los resultados obtenidos.

### IV.3.3 Datos obtenidos

Empleando el método descrito previamente, se identificaron los productos generados en la reacción de referencia realizada en distintas oportunidades variando el catalizador y el líquido iónico utilizados. Asimismo, se cuantificaron las especies a partir del espectro protónico y se calcularon los rendimientos de cada reacción. Estos datos se muestran a continuación, en la siguiente tabla.

Tabla 15. Productos de la reacción de referencia obtenidos variando el sistema catalítico.

Catalizador	Líquido iónico	Tiempos de reacción (hs)	Proporción de productos 1 : 2	Rendimiento porcentual de cada producto	Relación anomérica $\alpha:\beta$	
					1	2
Cu(OTf) <sub>2</sub>	BMImBF <sub>4</sub>	8	NR* <sub>1</sub>	-	-	-
Cu(OTf) <sub>2</sub>	BMImBF <sub>4</sub> Purificado	5	2 : 1	35% : 18%	$\alpha$	$\alpha$
FeCl <sub>3</sub>	BMImBF <sub>4</sub>	7	2,3 : 1	41% : 17%	$\alpha$	$\alpha$
ZnCl <sub>2</sub>		2	2,5 : 1	14% : 6%	$\alpha$	1:1
Amberlite		1,5	1 : 0	51% : 0	4:1	-
Cu(OTf) <sub>2</sub>	BMImPF <sub>6</sub>	1	1 : 1	45% : 45%* <sub>2</sub>	$\alpha$	$\alpha$
FeCl <sub>3</sub>		6	2 : 1	27% : 13%	$\alpha$	$\alpha$
ZnCl <sub>2</sub>		2	1 : 0	16% : 0	3,3:1-	-
Amberlite		1,5	-	Degradación del sistema	-	-

\*<sub>1</sub> NR= No reaccionó.

\*<sub>2</sub> Rendimientos de los productos indicados separados por CC flash.

Una rápida lectura de los datos presentados en la tabla, evidencia que cada sistema arroja resultados bastante distintos. En consecuencia, en las secciones siguientes se discutirán detalladamente las propiedades de cada uno.

No obstante, antes de tratar cada caso en particular, puede observarse en líneas generales, una predominancia del producto de adición 1,2 con respecto al producto de reordenamiento Ferrier.

Con respecto a la selectividad de los anómeros de cada uno de los productos, también se presenta una abundancia en los isómeros  $\alpha$ . La excepción a esta afirmación es el sistema  $\text{ZnCl}_2/\text{BMImBF}_4$ , en el que los productos  $\alpha$  y  $\beta$  de Ferrier se encuentran en cantidades equivalentes.

#### IV.3.4 Reacciones con $\text{FeCl}_3$ y $\text{ZnCl}_2$

Los ácidos de Lewis cloruro de zinc y cloruro férrico fueron empleados en este trabajo de tesis para evaluar sistemas catalíticos para una reacción de referencia. Esta elección, se encuentra fundamentada en el conocido comportamiento ácido de los mismos y en su probada utilidad como catalizadores en reacciones de ciclización<sup>225</sup>, adición<sup>226</sup> y sustitución<sup>227</sup>, por mencionar solo algunos ejemplos.

Dentro de la química de los carbohidratos, el empleo de los ácidos de Lewis  $\text{FeCl}_3$  y  $\text{ZnCl}_2$  ha sido parcialmente explorado. Por ejemplo, es conocida la eficacia del  $\text{FeCl}_3$  para obtener productos de reordenamiento de Ferrier. Los trabajos de Masson y otros<sup>228</sup> y de Krohn y otros<sup>229</sup>, donde se emplea  $\text{FeCl}_3$  en acetonitrilo y DCM respectivamente, para obtener O-glicósidos 2,3-insaturados, son prueba de ello. En una variante más “verde”, Zhou y otros<sup>230</sup> emplean un catalizador de  $\text{FeCl}_3$  hidratado soportado en carbón activado,  $\text{FeCl}_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}/\text{C}$ , en las mismas condiciones que los anteriores trabajos.

No obstante, solo Tilve y otros<sup>160</sup> como se mencionó brevemente en la introducción, emplean en este tipo de reacciones cloruro férrico y un líquido iónico, el  $\text{BMImCl}$ . En este trabajo, se sintetiza la mezcla  $\text{BMImCl}$ -1,5  $\text{FeCl}_3$  (1,5

<sup>225</sup> a. Danishefsky, S. y DeNinno, M. P., *Angewandte Chemie, International Edition Engl.* **1987**, 26, 15; b. Liu, H.-J. y Han, Y., *Tetrahedron Letters*, **1993**, 34, 423; c. Denmark, S. E., Wallace, M. A. y Walker, C. B., Jr., *Journal of Organic Chemistry*, **1990**, 55, 5543.

<sup>226</sup> a. Zhai, D., Zhai, W. y Williams, R. M., *Journal of American Chemical Society*, **1988**, 110, 2501; b. Williams, R. M., Sinclair, P. J., Zhai, D., y Chen, D., *Journal of American Chemical Society*, **1988**, 110, 1547; c. Paterson, I. y Fleming, I., *Tetrahedron Letters*, **1979**, 20, 993, 995, 2175.

<sup>227</sup> a. Kunz, H. y Pfrengle, W., *Journal of Organic Chemistry*, **1989**, 54, 4261, b. Eliel, E. L., Hutchins, R. O. Sr. y Knoeber, M., *Organic Synthesis*, **1970**, 50, 38; c. Cabral, J., Laszlo, P. y Mahe, L., *Tetrahedron Letters*, **1989**, 30, 3969.

<sup>228</sup> Masson, C., Soto, J. y Bessodes, M., *Synlett*, **2000**, 1281.

<sup>229</sup> Krohn, K., Flörke, U. y Gehle, D., *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **2002**, 21,431.

<sup>230</sup> Zhou, J., Chen, H., Shan, J., Li, J., Yang, G., Chen, X., Xin, K., Zhang, J. y Tang, J., *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **2014**, 33:6, 313.

en fracción molar de  $\text{FeCl}_3$  con respecto al LI), y se logran obtener una serie de O-glicósidos 2,3-insaturados, con buenos rendimientos.

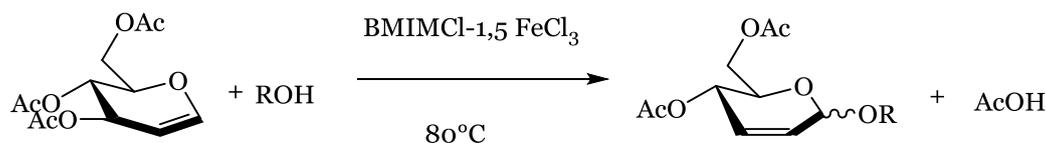


Figura 113. Reacción desarrollada por Tilve y otros.

En lo referente al  $\text{ZnCl}_2$ , los trabajos de Gorityala y otros<sup>60b</sup> y de Ding y otros<sup>60c</sup>, ya citados, emplean a este catalizador soportado en alúmina, en este tipo de reacciones. La variante de soportarlo sobre una matriz sólida, se realiza justamente por sus características altamente higroscópicas, las cuales se discutirán detalladamente más adelante en esta sección. No se han encontrado antecedentes del empleo del  $\text{ZnCl}_2$  en combinación con LIs en reacciones de síntesis de glicósidos. Debe mencionarse de todas formas, que se ha utilizado en reacciones de acetilación de azúcares junto con el cloruro de colina ( $\text{ChCl}$ ;  $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{Me})_3\text{Cl}$ )<sup>231</sup>.

Como se desprende de lo anteriormente expuesto, las combinaciones catalizador/LI planteadas, según exhaustiva investigación bibliográfica<sup>232</sup>, no han sido reportadas aún para la reacción de referencia propuesta, hecho que impulsó la realización de los ensayos de este trabajo de tesis. Luego de esta breve descripción de los antecedentes encontrados en bibliografía para sistemas similares, se discutirán los resultados obtenidos informados previamente.

Se observa en la Tabla 15, que los sistemas de estos dos ácidos de Lewis junto a los LIs derivados del metilimidazol, han arrojado resultados interesantes. Con los pares formados por  $\text{FeCl}_3/\text{BMImBF}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2/\text{BMImBF}_4$  y  $\text{FeCl}_3/\text{BMImPF}_6$ , es posible obtener tanto los productos de adición como los de Ferrier en una proporción igual o mayor a 2:1, siendo la minoritaria la especie generada por reordenamiento de Ferrier. Estas dos estructuras, pueden identificarse y cuantificarse fácilmente, como demuestra el método desarrollado en este trabajo, descrito anteriormente y separarse de manera sencilla.

Asimismo, el proceso es altamente selectivo, el cual se traduce en la presencia de un solo anómero para cada especie, el  $\alpha$ , con excepción del caso del  $\text{ZnCl}_2/\text{BMImBF}_4$ , ya mencionado.

Es importante mencionar, la diferencia en los productos obtenidos con respecto a bibliografía. Como se comentó al inicio de este apartado, estos catalizadores suelen emplearse para obtener solamente sustancias derivadas de reordenamiento de Ferrier. Sin embargo, en las reacciones desarrolladas, el producto mayoritario resultó ser el de adición en la mayoría de las pruebas. De hecho, en el caso del par  $\text{ZnCl}_2/\text{BMImPF}_6$ , solo se obtuvo el de adición, estableciendo así un sistema no reportado para la obtención de 2-deoxiglicósidos.

<sup>231</sup> Abbott, A. P., Bell, T. J., Handa, S. y Stoddart, B., *Green Chemistry*, **2005**, 7, 705.

<sup>232</sup> Hasta diciembre de 2016.

No obstante, en los sistemas catalíticos mencionados los rendimientos obtenidos no son muy altos. Con la excepción en un caso de 41% (producto de adición del sistema  $\text{FeCl}_3/\text{BMImBF}_4$ ), el resto de los valores de rendimiento porcentual de la reacción se encuentran en el rango 6-27%.

Por otra parte, existe una desventaja del tipo operativo: tanto el cloruro de zinc como el cloruro de hierro (III) son extremadamente higroscópicos. En particular, el cloruro de zinc anhidro no resiste más de unos segundos de exposición en la atmósfera, transformándose en una pasta blancuzca que contiene la humedad que absorbe del ambiente.

Ambos catalizadores, en consecuencia, deben conservarse cuidadosamente en condiciones anhidras, de lo contrario comienzan a hidratarse y deben realizarse procedimientos de secado. Las alternativas para realizar esto incluyen para el  $\text{FeCl}_3$ , secado mediante tratamiento con cloruro de tionilo<sup>233</sup>, destilación azeotrópica con benceno<sup>234</sup> o la aplicación de temperatura y presiones bajas. Este último método fue el empleado en este trabajo, ya que se disponía de cloruro férrico hidratado como material de partida.

Por otra parte, según la bibliografía consultada, el  $\text{ZnCl}_2$  puede ser calentado a reflujo en dioxano en presencia de  $\text{Zn}^0$ , filtrado y luego precipitado o también, sublimado bajo  $\text{HCl}$  seco seguido de calentamiento a  $400^\circ\text{C}$  en atmósfera de nitrógeno<sup>235</sup>. En esta tesis, se optó por secarlo por calentamiento empleando pistola de calor a  $300^\circ\text{C}$  aproximadamente, en atmósfera de nitrógeno seco, como se explicó en la sección experimental.

Como se desprende de los párrafos anteriores, las características altamente higroscópicas de estas especies, no solo dificulta la manipulación de los mismos, sino también su conservación. Debe cuidarse de trabajar en condiciones totalmente anhidras, ya que en ocasiones puede verse afectada los resultados de la reacción, generándose productos de adición de agua.

Finalmente, debe mencionarse que el cloruro de hierro (III) es extremadamente soluble en dietiléter, propiedad que dificultaría la potencial reutilización del sistema. Como se mencionó en la introducción de este trabajo, una de las características más atractivas de los líquidos iónicos, es la posibilidad de usar nuevamente el solvente o el sistema catalítico del cual es parte el LI. Para esto, debe ser posible extraer mediante algún método el material crudo de la reacción que fue realizada para así volver a efectuar dicha reacción. En este caso, como en las extracciones de los productos crudos de la reacción de referencia, se empleó éter etílico, en el proceso se extrae también cloruro de hierro<sup>236</sup>, alterándose así la concentración del sistema catalítico. Debe tenerse en cuenta, en consecuencia, que el LI se puede recuperar pero con una concentración de catalizador menor a la inicial, hecho que puede afectar la eficiencia de la reacción del segundo ciclo.

---

<sup>233</sup> Frazier, R. H. Jr. y Harlow, R. L., *Journal of Organic Chemistry*, **1980**, 45, 5408.

<sup>234</sup> Neumann, S. M. y Kochi, J. K., *Journal of Organic Chemistry*, **1975**, 40, 599.

<sup>235</sup> Mc Garvey, G. J. en *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 1999-2014, John Wiley and sons.

<sup>236</sup> Experimentalmente, este hecho es evidente, puesto que la fase orgánica se observa de color naranja.

La precedente discusión de las ventajas y desventajas de los sistemas que contienen cloruro férrico y cloruro de zinc en líquidos iónicos, demuestra que existen ventajas y desventajas en el proceso. Obtener selectivamente una sustancia es altamente ventajoso, pero en estos casos, deben tenerse numerosas consideraciones operativas.

#### IV.3.5 Reacciones con Amberlite IR 120

Las resinas de intercambio iónico son materiales poliméricos que poseen grupos funcionales ácidos o básicos<sup>237</sup>. Estos grupos contienen especies como H<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, OH<sup>-</sup>, Cl<sup>-</sup>, entre otros, que pueden intercambiarse con otros iones en un medio líquido, de ahí su nombre.

Estos materiales porosos se emplean ampliamente en cromatografía, en procesos de purificación de aguas y también en síntesis, como catalizadores heterogéneos. En esta sección, se empleó una resina de intercambio catiónico en líquidos iónicos, en una reacción entre un glicol y un alcohol, la amberlite IR 120.

La resina amberlite IR 120 es un material polimérico derivado del poliestireno entrecruzado y sometido a una reacción de sulfonación. Por consiguiente, es una resina de intercambio catiónico fuertemente ácida debido a la presencia de estos grupos funcionales que poseen protones lábiles.

La amberlite IR 120 se ha utilizado en reacciones de esterificación<sup>238</sup>, hidrólisis<sup>239</sup> y condensaciones<sup>240</sup>, entre otras. No obstante, existen escasos antecedentes de su empleo en la síntesis de carbohidratos. Condensaciones de aminoésteres glicosilados<sup>241</sup> y reacciones de glicosidación en LIs<sup>242</sup> (Figura 114), son ejemplos de ello.

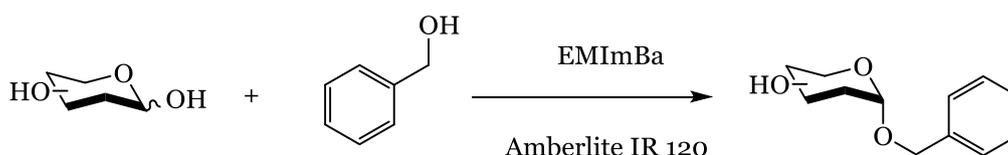


Figura 114. Glicosilación empleando Amberlite IR 120 y benzoato de 1-etil-3-metilimidazolio (EMImBa).

<sup>237</sup> Crittenden, J. C., Rhodes Trussell, R., Hand, D. W., Howe, K. J. y Tchobanoglous, G en e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, 1999-2014, John Wiley and sons y *MWH's Water Treatment: Principles and Design, Third Edition* Copyright © 2012 John Wiley & Sons, Inc.

<sup>238</sup> Yadav, G. D. y Thathagar, M. B., *Reactive & Functional Polymers*, **2002**, 52, 99.

<sup>239</sup> a. Leveneur, S., Yu. Murzin, D. y Salmia, T., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, **2009**, 303, 148; b. Dondoni, A., Zuurmond, H. M. Y Boscarato, A., *Journal of Organic Chemistry*, **1997**, 62, 8114.

<sup>240</sup> Forouzani, M. y Ghasemnejad-Bosra, H., *Arabian Journal of Chemistry*, **2016**, 9, S752.

<sup>241</sup> Tewari, N., Katiyar, D., Tiwari, V. K. y Tripathi, R. P., *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 6639.

<sup>242</sup> Park, T.-J., Weiwer, M., Yuan, X., Baytas, S. N., Munoz, E. M., Murugesan, S. y Linhardt, R. J., *Carbohydrate Research*, **2007**, 342, 614.

Con respecto a las reacciones ensayadas con este catalizador, se observa en la Tabla 15 que el sistema amberlite IR 120/BMImBF<sub>4</sub>, arroja resultados interesantes. En primer término, el tiempo de reacción disminuye sensiblemente con respecto a la mayoría de las restantes duplas. Como puede verse, la reacción se completa en solo 1,5 hs.

En segundo lugar, este sistema genera únicamente uno de los dos posibles productos, el de adición nucleofílica directa. Asimismo, debe destacarse que la reacción no solo presenta regioselectividad, sino también selectividad anomérica, ya que se obtiene el anómero  $\alpha$  en mayor proporción que el  $\beta$ .

Por otra parte, otra característica interesante de esta reacción, valiosa especialmente para explorar la reutilización del sistema, es que el medio no sufre degradación. Este comportamiento se explica a continuación.

En ocasiones, se observa un cambio de coloración en las reacciones de este tipo desde su tono inicial hacia el verde oscuro o pardo oscuro. Este comportamiento, observado en varias reacciones realizadas en este trabajo de tesis, se adjudica a la degradación parcial del LI, probable en los solventes que poseen en su estructura el anión PF<sub>6</sub><sup>-</sup> y catalizada por la presencia de agua, como ya se introdujo en la sección IV.1.5. Esta degradación, no solo anula las posibilidades de reutilización del sistema, tópico de gran interés en el marco de la química verde, sino que también puede degradar o afectar la formación de los productos de reacción y suele dificultar la extracción de los mismos del medio de reacción.

En relación a esto último, puede afirmarse que esto fue lo que sucedió en la reacción con la dupla amberlite IR 120/BMImPF<sub>6</sub>. Según controles por CCD durante el transcurso de la reacción, los productos generados poseían el mismo R<sub>f</sub>, pero el medio de esta reacción se tornó verde oscuro unos pocos minutos antes de completarse los 90 minutos de contacto. En la etapa de aislamiento se notó que el líquido era mucho más denso, dificultando la extracción. Finalmente no pudo recuperarse el producto por este motivo.

Intentando explicar la ocurrencia de este comportamiento, debe decirse que si se considera que el medio fue secado previamente, es probable que la degradación del BMImPF<sub>6</sub> fuera provocada por la presencia de los H<sup>+</sup> de la resina y las condiciones de reacción. Podría intentarse entonces, el empleo de una resina ácida débil (con grupos funcionales -COOH), para evitar esta complicación.

#### IV.3.6 Reacciones con Cu(OTf)<sub>2</sub>

El triflato de cobre (II), también denominado trifluorometansulfonato de cobre (II), es un ácido de Lewis que fue obtenido por primera vez en el año 1972 por los investigadores Jenkins y Kochi<sup>243</sup>. Su estructura se muestra a continuación.

---

<sup>243</sup> Jenkins, C. L. y Kochi, J. K., *Journal of American Chemical Society*, **1972**, 94, 843.

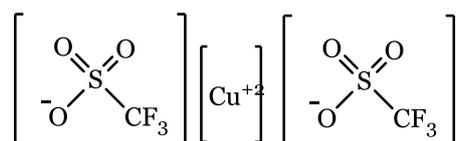


Figura 115. Estructura del triflato de cobre (II).

Pese a su breve historia, a partir de la década de los ochenta, ha sido utilizado como catalizador en numerosas reacciones debido a su efectividad y ventajas operativas. Algunos ejemplos de estas reacciones incluyen dimerización de enolatos de cetonas y enol éteres de tetrametilsilano (TMS)<sup>244</sup>, ciclización de dienolatos<sup>245</sup> y sililenoléteres insaturados<sup>246</sup>, alilación de cetonas<sup>247</sup>, reacciones de diazocompuestos<sup>248</sup> y deshidratación de alcoholes<sup>249</sup>.

En cuanto a la aplicación del mencionado  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  en la química de los carbohidratos, los ejemplos son escasos. Battina y Kashyap<sup>250</sup> emplearon este catalizador en la glicosilación estereoselectiva de 2-iodo-O-acetilglicósidos con una serie de alcoholes. De esta forma, argumentan los autores, se logra obtener los productos de una forma sencilla desde el punto de vista operativo, más barata y menos tóxica, al evitar el uso de agentes como el ácido triflico, utilizado comúnmente en esta reacción (Figura 116).

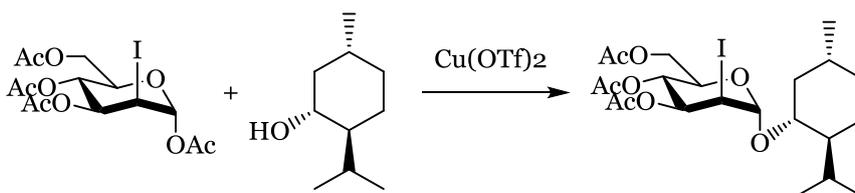


Figura 116. Glicosilación estereoselectiva según Battina y Kashyap.

También con alcoholes, Koide y otros<sup>251</sup>, diseñaron un donador glicosídico, el glicosil 1-piridinacarboxilato, para obtener  $\alpha$  y  $\beta$  glicósidos con  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  en éter etílico y acetonitrilo. Otros ejemplos incluyen la síntesis en un solo paso de *S*- y *O*-glicósidos protegidos para aplicarlos en la construcción de oligosacáridos<sup>252</sup>.

<sup>244</sup> a. Kobayashi, Y., Taguchi, T. y Tokuno, E., *Tetrahedron Letters*, **1977**, 3741; b. Kobayashi, Y., Taguchi, T., Morikawa, T., Tokuno, E. y Sekiguchi, S., *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **1980**, 28, 262.

<sup>245</sup> Kobayashi, Y., Taguchi, T. y Morikawa, T., *Tetrahedron Letters*, **1978**, 3555.

<sup>246</sup> Snider, B. B. y Kwon, T., *Journal of Organic Chemistry*, **1992**, 57, 2399.

<sup>247</sup> Takeda, T., Ogawa, S., Koyama, M., Kato, T. y Fujiwara, T., *Chemical Letters*, **1989**, 1257.

<sup>248</sup> a. Doyle, M. P., Dorow, R. L., Buhro, W. E., Griffin, J. H., Tamblyn, W. H. y Trudell, M. L., *Organometallics*, **1984**, 3, 44; b. Saha, B., Bhattacharjee, G. y Ghatak, U. R., *Tetrahedron Letters*, **1986**, 27, 3913; c. Maryanoff, B. E., *Journal of Organic Chemistry*, **1979**, 44, 4410.

<sup>249</sup> Laali, K., Gerzina, R. J., Flajnik, C. M., Geric, C. M. y Dombroski, A. M., *Helvetica Chimica Acta*, **1987**, 70, 607.

<sup>250</sup> Battina, S. K. y Kashyap, S., *Tetrahedron Letters*, **2016**, 57, 811.

<sup>251</sup> Koide, K., Ohno, M. y Kobayashi, S., *Tetrahedron Letters*, **1991**, 32, 48, 7065.

<sup>252</sup> a. Tran, A.-T., Jones, R. A., Pastor, J., Boisson, J., Smith, N. y Galan, M.C., *Advanced Synthesis and Catalysis*, **2011**, 353, 2593; b. Padungros, P., Alberch, L. y Wei, A., *Organic Letters*, **2012**, 14, 13 3380.

El único antecedente encontrado relacionado con la síntesis de glicósidos a partir de glicales empleando el catalizador  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ , corresponde a la autoría de Srinivas y otros<sup>253</sup>. En este trabajo, luego de ensayar varias concentraciones de catalizador, solventes y temperaturas, se seleccionó un sistema que permite obtener *O*-, *S*- y *N*- glicósidos.

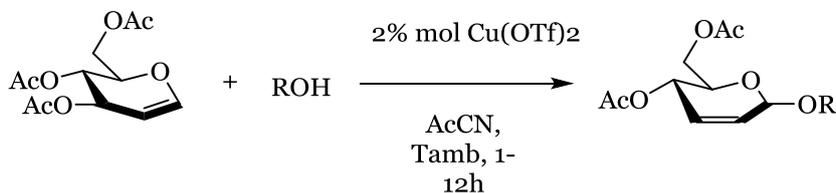


Figura 117. Sistema para la obtener *O*-glicósidos.

Como se desprende de los párrafos anteriores, en bibliografía no se han encontrado ejemplos de la utilización de  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  en combinación con líquidos iónicos para la obtención de glicósidos.

Asimismo, según se observa en la Tabla 15, el sistema  $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{BMImPF}_6$ , genera buenos resultados. Por un lado, es posible obtener los dos productos posibles de la reacción con buenos rendimientos luego de la etapa de purificación por CC flash. Además, ambas sustancias se generaron de forma selectiva, ya que se detectaron mediante espectroscopia RMN solo los anómeros  $\alpha$ . Por otra parte, la reacción mencionada se completa en una hora, el tiempo más corto de todos los sistemas probados.

Desde el punto de vista operativo, la manipulación del ácido de Lewis es sencilla, a diferencia del caso del  $\text{ZnCl}_2$ . Si bien el triflato de cobre (II) presenta cierta tendencia a la hidratación en presencia de humedad, la velocidad de este proceso es mucho menor que en el caso del cloruro de zinc, según observaciones experimentales. Este hecho permite una cómoda ejecución de la reacción, más rápida y sin cuidados exhaustivos.

Por lo expuesto anteriormente, se decidió elegir el sistema  $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{BMImPF}_6$  para explorar sus propiedades en la obtención de una serie de *O*-glicósidos. Estos ensayos se exponen en la sección siguiente.

Finalmente, es necesario comentar el caso de las reacciones realizadas con la dupla  $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{BMImBF}_4$ . Como se indicó en la tabla de resultados, en una primera prueba con este LI, no se obtuvo conversión alguna, además se notó que al mezclar el catalizador y solvente, el medio se coloreaba de violeta oscuro. Se sospechó, por consiguiente, que se formaba alguna especie entre estas dos sustancias.

Este comportamiento se investigó de manera sencilla, tal como se expuso oportunamente en la sección IV.1.3, comprobándose la formación de la sal  $\text{CuBr}_2$  por reacción *in situ* entre las trazas de  $\text{Br}^-$  del LI y el  $\text{Cu}^{+2}$  del catalizador. Como se explica en la mencionada sección, se planteó una etapa de purificación extra del  $\text{BMImBF}_4$  a través de lavados con agua para eliminar la presencia de

<sup>253</sup> Srinivas, B., Raghavender Reddy, T., Radha Krishna, P. y Kashyap, S., *Synlett*, **2014**, 25, 1325.

bromuros. Hecho esto se comprobó que usando el LI purificado, la mezcla no cambiaba de color y que además, la reacción procedía normalmente. Los tiempos de reacción en el sistema Cu(OTf)<sub>2</sub>/BMImBF<sub>4</sub> purificado, son mayores comparados con el del sistema Cu(OTf)<sub>2</sub>/BMImPF<sub>6</sub>, cinco horas versus una hora, respectivamente. Asimismo, la proporción de productos difiere, siendo el producto mayoritario el de adición, en una cantidad que duplica al de Ferrier. No obstante, es interesante notar la selectividad con que se obtiene cada uno, ya que en ambos se detecta la presencia de solo los anómeros α. Por otra parte, los rendimientos, obtenidos son aceptables, frente al resto de las combinaciones realizadas, aunque no alcanzan los valores del sistema elegido Cu(OTf)<sub>2</sub>/ BMImPF<sub>6</sub>.

Tabla 16. Selección de las reacciones de Cu(OTf)<sub>2</sub> de la Tabla 15.

Catalizador	Líquido iónico	Tiempo de reacción (hs)	Proporción de productos 1 : 2	Rendimiento porcentual de cada producto	Relaciones anoméricas α:β	
					1	2
Cu(OTf) <sub>2</sub>	BMImBF <sub>4</sub>	8	NR* <sub>1</sub>	-	-	-
Cu(OTf) <sub>2</sub>	BMImBF <sub>4</sub> Purificado	5	2 : 1	35% : 18%	α	α
Cu(OTf) <sub>2</sub>	BMImPF <sub>6</sub>	1	1 : 1	45%* <sub>2</sub> : 45%	α	α

\*<sub>1</sub> NR= No reaccionó.

\*<sub>2</sub> Rendimientos de los productos indicados separados por CC flash.

En base a lo discutido, puede decirse que el empleo del catalizador Cu(OTf)<sub>2</sub> junto con el LI BMImBF<sub>4</sub>, constituyen un sistema efectivo para la obtención de glicósidos.

### IV.3.7 Reacciones realizadas empleando el sistema Cu(OTf)<sub>2</sub>/BMImPF<sub>6</sub>

En la sección previa, se discutieron los argumentos de la elección del sistema Cu(OTf)<sub>2</sub>/BMImPF<sub>6</sub>. Los glicales protegidos, 3,4,6-tri-O-acetil y bencil D-galactal (Figura 118) y glucal (Figura 119) respectivamente, fueron sometidos a la acción de varios nucleófilos para obtener glicósidos saturados e insaturados, productos de adición 1,2 y vía reordenamiento de Ferrier. Los resultados de estas reacciones, se muestran en las Tabla 17 y Tabla 18.

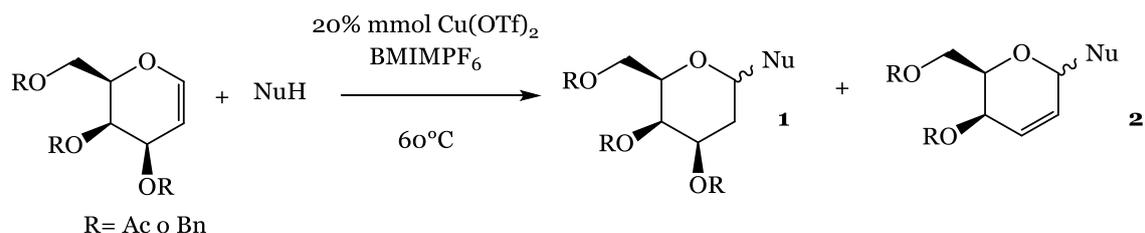


Figura 118. Reacción de glicosilación para sustratos derivados del galactal.

Tabla 17. Reacciones sobre sustratos derivados del galactal empleando el sistema Cu(OTf)<sub>2</sub>/BMImPF<sub>6</sub>

Sustrato	Reactivo	Tiempo de reacción (hs)	Proporción de productos 1 : 2	Rendimiento porcentual de cada producto	Relación anomérica α:β	
					1	2
TOAcGal (R=Ac)	MeOH	8	NR* <sup>1</sup>	-	-	-
	EtOH	8	NR	-	-	-
	<i>i</i> -PrOH	1	1 : 1	45% : 45%	α	α
	BnOH	0,5	0 : 1	0 : 53%	α	-
	<i>n</i> -BuOH	0,5	2 : 1	40% : 20%	4 : 1	α
TOBnGal (R=Bn)	MeOH	8	NR	-	-	-
	EtOH	8	NR	-	-	-
	<i>i</i> -PrOH	2	3,5 : 1	46% : 13%	α	α
	BnOH	1	1 : 0	49% : 0%	α	-
	<i>n</i> -BuOH	0,5	1,5 : 1	38% : 25%	α	α

\*<sup>1</sup> NR= No reaccionó.

\*<sup>2</sup> Rendimientos de los productos indicados separados por CC flash.

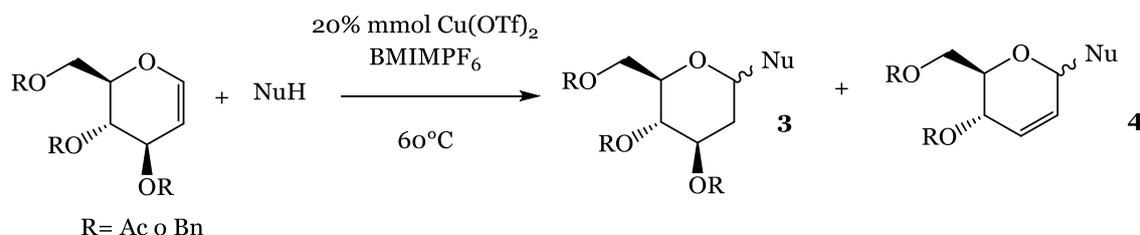


Figura 119. Reacción de glicosilación para sustratos derivados del glucal.

Tabla 18. Reacciones sobre sustratos derivados del glucal empleando el sistema Cu(OTf)<sub>2</sub>/BMImPF<sub>6</sub>

Sustrato	Reactivo	Tiempo de reacción (hs)	Proporción de productos 3 : 4	Rendimiento porcentual de cada producto	Relación anomérica α:β	
					3	4
TOAcGlu (R=Ac)	MeOH	8	NR	-	-	-
	EtOH	8	NR	-	-	-
	<i>i</i> -PrOH	1	1 : 4	23% : 68%	2,4 : 1	α
	BnOH	0,5	0 : 1	0% : 80%	-	α
	<i>n</i> -BuOH	1	0 : 1	0% : 47%	-	8,7 : 1
TOBnGlu (R=Bn)	MeOH	8	NR	-	-	-
	EtOH	8	NR	-	-	-
	<i>i</i> -PrOH	2	1 : 0	62% : 0%	1,2 : 1	-
	BnOH	1	1 : 1	39% : 39%	α	α
	<i>n</i> -BuOH	2	6,67 : 1	53% : 8%	2,33 : 1	α

\*1 NR= No reaccionó.

\*2 Rendimientos de los productos indicados separados por CC flash.

A continuación se discutirán los datos reportados en las tablas anteriores. En primer lugar se analizarán los resultados en forma general, haciendo hincapié en los tiempos de reacción, los productos obtenidos y los rendimientos.

En segundo término, se analizarán los resultados para cada sustrato, exponiéndose espectros seleccionados excepto para el caso del TOAcGal dado que en secciones previas ya se analizaron espectros de sus derivados. Debe recordarse no obstante, que los datos analíticos completos de los productos obtenidos, se encuentran en la sección experimental.

Finalmente se discutirán los resultados desde un punto de vista mecanístico estudiando y comparando con la información obtenida luego de una intensa y completa búsqueda bibliográfica.

### IV.3.7.1 Discusión de los datos obtenidos

En las Tabla 17 y Tabla 18, se muestran las reacciones llevadas a cabo en el sistema descrito al principio de esta sección. Puede verse que se han empleado cuatro sustratos protegidos y una serie de alcoholes que incluye primarios, un secundario y el bencílico. Se muestran los tiempos de reacción en cada caso y además, los productos de las reacciones con sus respectivos rendimientos y selectividad.

Los tiempos de reacción para todos los casos son cortos, logrando conversiones efectivas en el lapso de una hora o menos. Las excepciones a esta afirmación, son los casos del metanol y etanol, los alcoholes de menor peso molecular, con los cuales no se logra obtener productos aún en tiempos prolongados, ni siquiera variando el sustrato utilizado.

Los productos obtenidos son variados, notándose la existencia de compuestos derivados de la adición 1,2 como también productos de Ferrier. La justificación de esta regioselectividad, se discutirá oportunamente. Asimismo, es importante mencionar que los rendimientos totales son buenos a muy buenos, incluyendo valores que oscilan entre el 50% y el 90% aproximadamente.

Finalmente, en todos los casos se observa selectividad anomérica, como se comprueba realizando un rápido análisis de las columnas de relaciones anoméricas en cada una de las tablas, fundamentándose así la selectividad de la reacción.

#### IV.3.7.1.1 TOAcGal

Para el sustrato TOAcGal se desprende de la Tabla 17, que la predominancia del producto de la reacción depende del alcohol. Esto significa que en las condiciones de reacción propuestas, se pueden obtener tanto los productos de adición 1,2 como los de reordenamiento de Ferrier variando solamente el alcohol utilizado. Así, empleando alcohol bencílico por ejemplo, se obtiene el producto insaturado (Ferrier), mientras que con isopropanol<sup>254</sup> y n-butanol es posible obtener ambos. Además, puede afirmarse que existe una elevada selectividad anomérica en los productos, ya que en todos los casos predomina la configuración  $\alpha$  en el carbono uno.

#### IV.3.7.1.2 TOBnGal

Observando la tabla de resultados, para la reacción del *endo*-glicol TOBnGal con *i*-PrOH, los tiempos de reacción se duplican y la proporción de productos se modifica. En este ensayo, el producto de adición nucleofílica predomina frente al de reordenamiento de Ferrier, cuya presencia se verifica en el espectro protónico. En este se observan dos conjuntos de señales que coinciden con los

<sup>254</sup> Para esta reacción se ensayó la reutilización del sistema previo secado del mismo a 0,5 torr y 80°C. Se notó que luego de tres ciclos el rendimiento de reacción disminuía solo un 5 %.

protones de los C2 y C3 de naturaleza olefínica, un multiplete en 6,06-6,00 y otro en 5,91-5,85 (Figura 120) acoplados en el espectro gHSQC con carbonos de señales 127 y 130 ppm, aproximadamente.

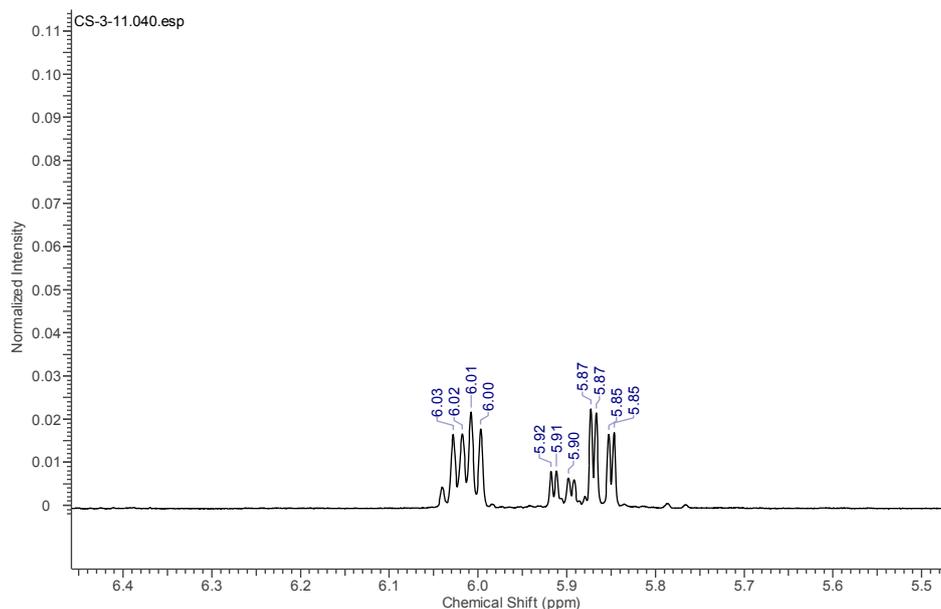


Figura 120. Zoom del espectro  $^1\text{H}$  del compuesto referido.

Mediante integración de estas señales y comparación con las del carbono dos del compuesto mayoritario (adición 1,2), fue posible calcular la proporción de productos.

En la figura siguiente, se muestra el espectro gHSQC de la muestra referida. Vemos en la zona de los protones aromáticos, cerca de 7,0 ppm, las señales correspondientes a los protones de los anillos bencénicos. A menores valores de desplazamiento químico, se observa la señal del carbono anomérico (5,00,  $J=3,51$  Hz, H1 y 95,66, C1), que confirma la identidad del anómero presente, el  $\alpha$ .

Continuando el recorrido por el eje X del espectro gHSQC hacia zonas de campos altos (derecha), notamos un área de metilenos, los de los bencilos de los grupos protectores, seguida por el conjunto de los carbonos endocíclicos del carbohidrato, el carbono unido al O de la aglicona (el carbono uno del isopropanol) y el metileno del carbono exocíclico del esqueleto del glicósido.

En la zona de 2,0 ppm y 30 ppm aproximadamente, se ubican las señales del metileno del carbono dos, que justifica la denominación 2-deoxi de la molécula. Finalmente, los metilos de la aglicona muestran su presencia en la zona de 1,0 ppm y 22,00 ppm aproximadamente.

Como se deduce, las señales del producto de Ferrier no son detectables empleando la saturación de fases elegida.

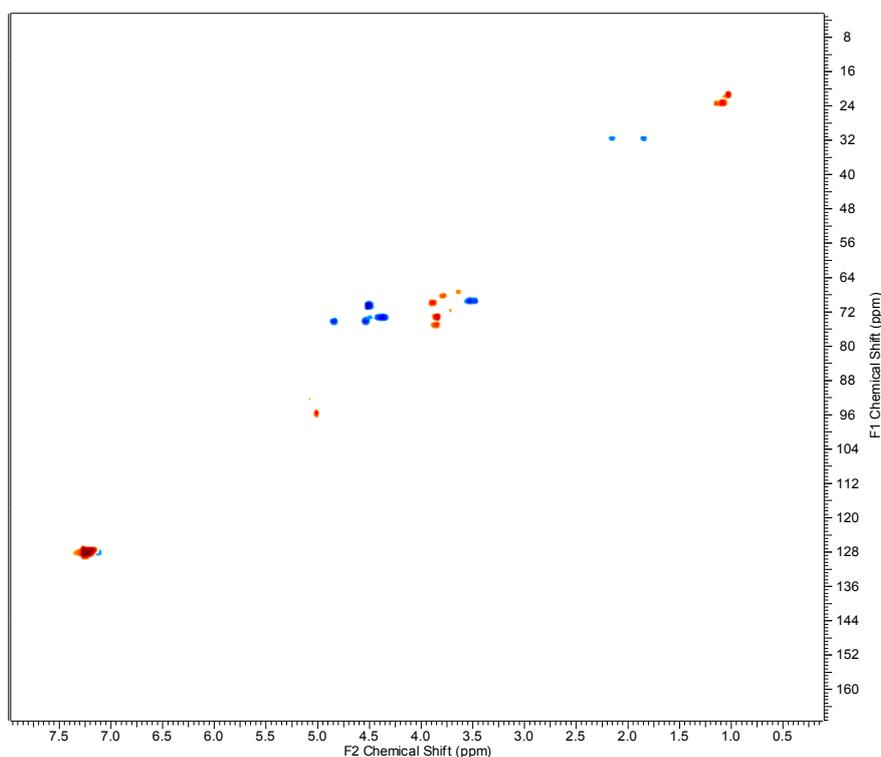


Figura 121. Espectro gHSQC para el producto mayoritario de la reacción entre *i*-PrOH y TOBnGal.

Para concluir el análisis de las reacciones de este sustrato, en la reacción del TOBnGal con *n*-butanol, la predominancia del producto de adición se mantiene aunque en menor proporción: 1,5:1 vs 3,5:1 en el caso del *i*-PrOH. Por otro lado, con alcohol bencílico se genera un único producto, el anómero  $\alpha$  de adición nucleofílica.

#### IV.3.7.1.3 TOAcGlu

En lo referente a las reacciones en las que se utilizó como sustrato el TOAcGlu, es evidente la predominancia de los productos originados a través de reordenamiento de Ferrier. Con los alcoholes bencílico y *n*-butanol, solo se obtiene esta especie, mientras que con isopropanol se generan ambas en una proporción 1:4, a favor de la sustancia 2,3-insaturada. Esta tendencia es esperable en moléculas derivadas del glucal, ya que son más proclives a seguir el mecanismo de reordenamiento antes que el de adición directa. Esto se argumentará en la sección correspondiente.

En la figura siguiente, se muestra el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del O-glucósido 2,3-insaturado generado mediante reacción con *n*-butanol, a modo de ejemplo de los compuestos derivados del sustrato TOAcGlu.

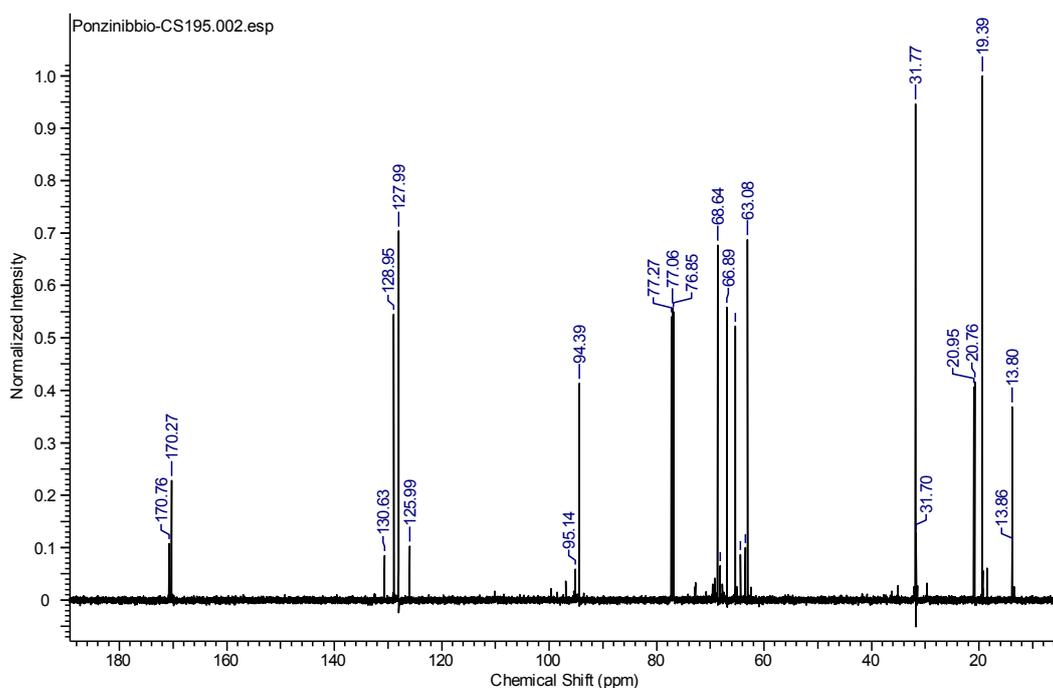


Figura 122.  $^{13}\text{C}$ -RMN del n-Butil- 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritro-hex-2-enopiranosas.

La Figura 122 constituye un típico espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN de un producto de reordenamiento de Ferrier derivado de un sustrato acetilado. Si recorremos el espectro hacia menores valores de desplazamiento químico, observamos dos señales en 170 ppm aproximadamente, correspondientes a los carbonilos de los acetilos de los grupos protectores del glucósido. Es de destacar la presencia de solo dos señales, característica que coincide con los productos de reordenamiento.

Siguiendo el recorrido a través del espectro, observamos un conjunto de señales cerca de 127 ppm, zona de carbonos olefinicos. Estas señales pertenecen a los carbonos dos y tres, insaturados. La existencia de cuatro señales en vez de dos, indica la presencia de dos anómeros, en este caso,  $\alpha$  y  $\beta$ . De la misma manera, en la zona de carbonos anoméricos (típicamente entre 90 y 100 ppm), se perfilan dos señales. No obstante, mediante integración de las señales correspondientes en el espectro protónico, se verifica que la proporción del anómero  $\beta$  es insignificante.

Hacia menores valores de desplazamiento, luego de la señal residual de solvente, encontramos las señales de los carbonos del carbohidrato y a partir de 40 ppm las de la aglicona, el grupo butilo.

Otro resultado de las reacciones realizadas con el TOAcGlu, es el producto de Ferrier obtenido con alcohol bencílico, cuyas señales son análogas a las descritas para el caso anterior. A continuación se muestran los espectros correspondientes.

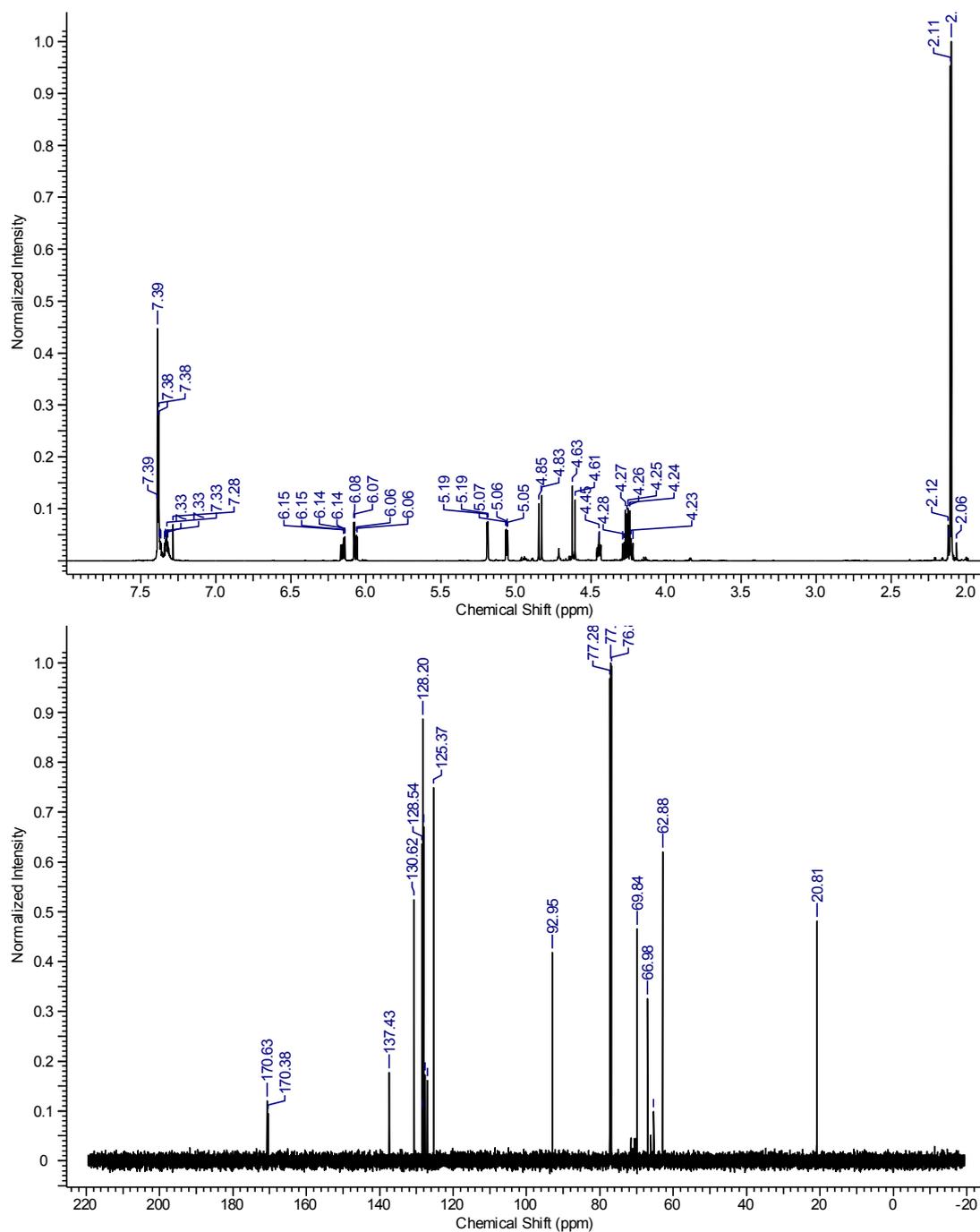


Figura 123. Espectros  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN del Bencil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi- $\alpha$ -D-eritrohex-2-enopiranosido.

Volviendo a la lectura de los datos de la tabla, del análisis de la selectividad de las reacciones se concluye que son altamente selectivas, ya que predomina claramente en todos los casos el anómero de configuración  $\alpha$ .

#### IV.3.7.1.4 TOBnGlu

Por último, se analizarán los resultados de las reacciones efectuadas con el endo-glicol TOBnGlu. En este caso, con *i*-PrOH se obtiene solamente el producto de adición 1,2, debido probablemente a la menor tendencia de los

sustratos bencilados hacia la reacción de reordenamiento. En la figura siguiente se ilustra una porción del espectro bidimensional obtenido en la reacción de TOBnGlu con este alcohol.

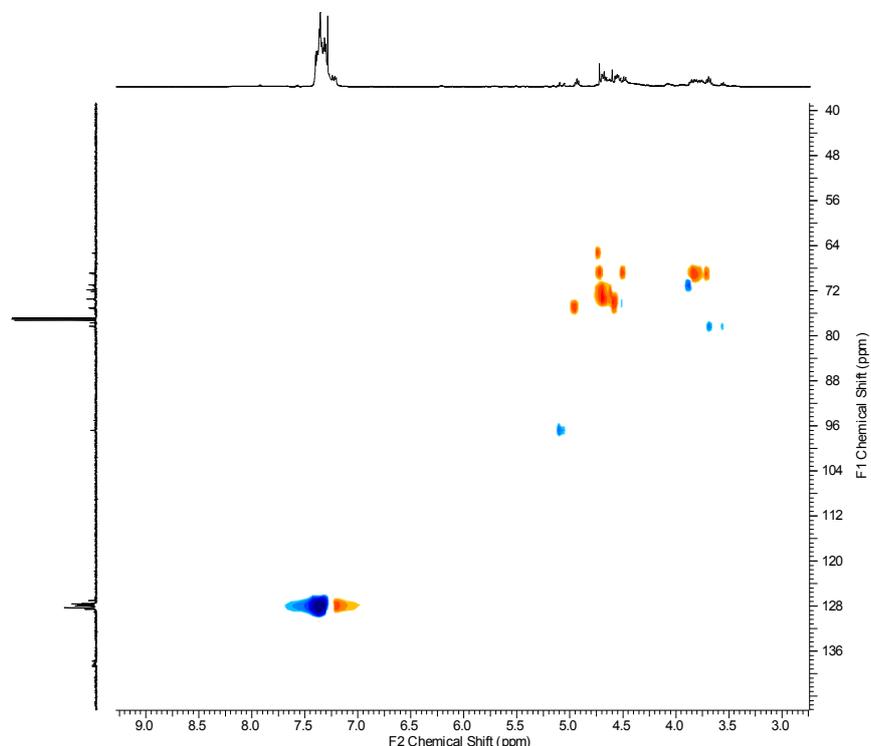


Figura 124. Zoom del espectro HSQC para la 1-O-isopropil-3,4,6-tri-O-bencil-2-deoxi- $\alpha$ -D-glucopiranososa.

Nótese la similitud con el sustrato análogo derivado del galactal, descrito anteriormente y la ausencia de las señales de los carbonos y protones olefínicos, típicamente en zonas cercanas a 127 ppm y 6,00 ppm, respectivamente.

Cabe señalar que en todas las reacciones de TOBnGlu, la selectividad de los productos generados es elevada hacia la configuración  $\alpha$  en el carbono anomérico del glicósido. Con respecto a las características de la reacción, puede afirmarse que si bien los tiempos son un tanto mayores comparados con por ejemplo su análogo acetilado TOAcGlu, estos siguen siendo cortos y los rendimientos buenos.

A continuación, se discutirán brevemente los resultados obtenidos desde el punto de vista de las suposiciones mecanísticas actuales.

#### **IV.3.7.2 Consideraciones mecanísticas**

De los datos reportados y discutidos en el apartado anterior, se desprenden ciertas tendencias que pueden comprenderse describiendo las características conformacionales y estereoquímicas de los sustratos utilizados en las reacciones referidas.

En particular, las preguntas que surgen son ¿por qué los O-glucósidos derivados del TOAcGlu muestran preferencia por la vía de reacción de Ferrier? Asimismo, ¿por qué esta tendencia no se conserva en las sustancias benciladas?

Para dar respuesta a la primera pregunta, es necesario observar la conformación del reactivo ya que esta característica reviste gran importancia en el producto que se formará.

Como podemos ver en la siguiente figura, el enlace endocíclico del anillo piranoide, presente en los glicales, fuerza a los átomos de O, C1, C2 y C3 a situarse en un mismo plano, con los C4 y C5 ubicándose por arriba o por debajo de éste adoptando las conformaciones  ${}^4H_5$  y  ${}^5H_4$ <sup>255</sup>. Por ende, un glicál puede adoptar dos conformaciones opuestas que se hallan en equilibrio.

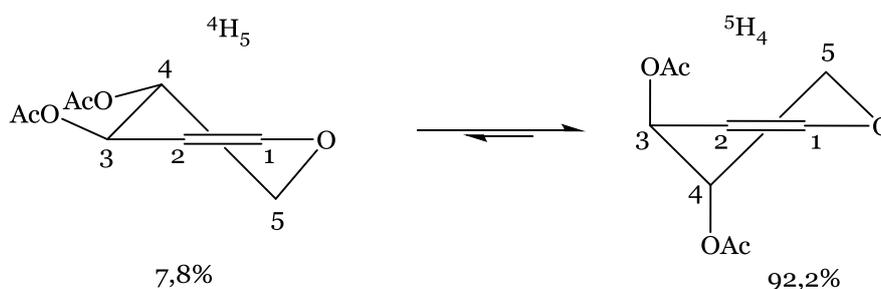


Figura 125. Equilibrio conformacional del 3,4-di-O-acetil-D-xilal.

El efecto anomérico vinílico (VAE, vinylogous anomeric effect), descrito originalmente por Ferrier y Sankey<sup>256</sup>, fuerza al grupo OR del C3 a adoptar la conformación pseudoaxial<sup>257</sup> que se indica en la figura anterior como  ${}^5H_4$ . Este efecto induce un alargamiento del enlace O-C3 y un consecuente incremento de su reactividad lo que explica que las estructuras que puedan adoptar esta conformación sean propensas a reaccionar a través la reacción de reordenamiento de Ferrier.

La justificación de este fenómeno involucra la interacción entre el orbital  $\pi$  del doble enlace endocíclico del glicál, el n del oxígeno endocíclico (electrones no compartidos) y el orbital sigma antiligante del enlace O-C3<sup>258</sup>. Esta interacción solo es posible en la conformación referida  ${}^5H_4$  donde el sustituyente alílico adopta la conformación pseudoaxial y no en la  ${}^4H_5$  donde el enlace O-C3 se ubica en posición pseudo ecuatorial. Esto se ilustra en la Figura 126.

<sup>255</sup> En esta notación la letra en mayúscula indica la conformación que adopta el anillo. En la figura, H se refiere al término *half-chair*, conformación de media silla en inglés. Existen además C, *chair*, S, *skew*, B, *boat* y E, *envelope* (silla, bote torcido, bote y forma plegada, respectivamente). Mientras que los números en formato de superíndice y subíndice son los átomos que se ubican por arriba y por debajo del mismo respectivamente. En la estructura  ${}^4H_5$  el C4 se encuentra sobre el plano de la media silla y el C5, por debajo. En la estructura  ${}^5H_4$  ocurre exactamente al revés.

<sup>256</sup> Ferrier, R. J. y Sankey, G. H., *Journal of Chemical Society C*, **1966**, 2345.

<sup>257</sup> a. Curran, D. P. y Suh, Y.-G., *Journal of American Chemical Society*, **1984**, 106, 5002; b. Denmark, S. E. y Dappen, M. S., *Journal of Organic Chemistry*, **1984**, 49, 798; 806; c. Katritzky, A. R., Steel, P. J. y Danisenko, S. N., *Tetrahedron* **2001**, 57, 3309.

<sup>258</sup> Gómez, A. M., Lobo, F., Uriel, C. y López, J. C., *European Journal of Organic Chemistry*, **2013**, 7221.

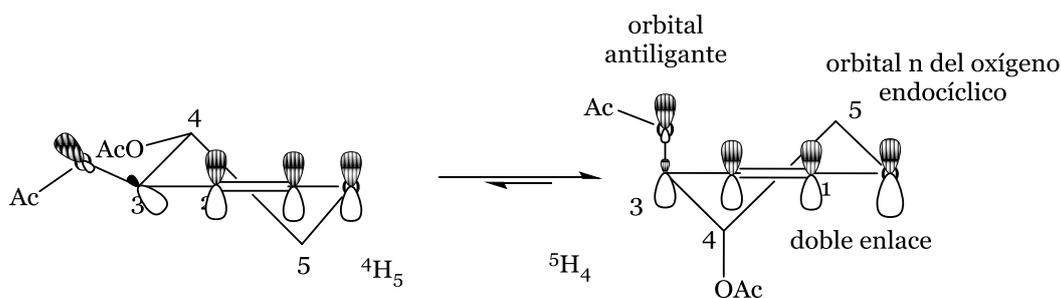


Figura 126. Conformaciones del 3,4-di-O-acetil-D-xilal que incluyen los orbitales involucrados en el efecto alílico.

Retomando la afirmación anterior, en aquellos glicales que puedan adoptar la conformación  ${}^5H_4$ , el enlace O-C3 se encuentra debilitado debido a la hiperconjugación y por lo tanto, es reactivo. Esta característica es crucial para la reacción de Ferrier puesto que entre otros cambios, esta unión debe romperse para posibilitar dicho reordenamiento.

Ejemplos de glicales que pueden adoptar la conformación  ${}^5H_4$  son los cuatro sustratos trabajados, por lo que a priori, según la anterior explicación, todos podrían generar productos de reordenamiento alílico. No obstante, deben tenerse en cuenta otros factores para entender las diferencias de reactividad entre los sustratos utilizados.

Otro de los factores que afecta el equilibrio conformacional de una estructura piranósica, es la presencia de interacciones 1,3-diaxiales. Cuando en el C5 existe un sustituyente y el grupo del C3 adopta la conformación pseudoaxial referida anteriormente, se genera una repulsión estérica de naturaleza 1,3-diaxial. En consecuencia, este fenómeno afecta negativamente a la conformación  ${}^5H_4$ , convirtiéndola en ocasiones en la conformación minoritaria del glical. Adicionalmente, la orientación del sustituyente del C4 influye la repulsión mencionada. Se ha comprobado que las interacciones 1,3-diaxiales son más fuertes cuando el grupo -OR del C3 y el -OR del C4 se ubican en el mismo lado del anillo piranósico<sup>259</sup>. En la figura siguiente se esquematiza lo explicado.

<sup>259</sup> Liberek, B., Tuwalska, D., Konitz, A. y Sikorski, A., *Carbohydrate Research*, **2007**, 342, 1280.

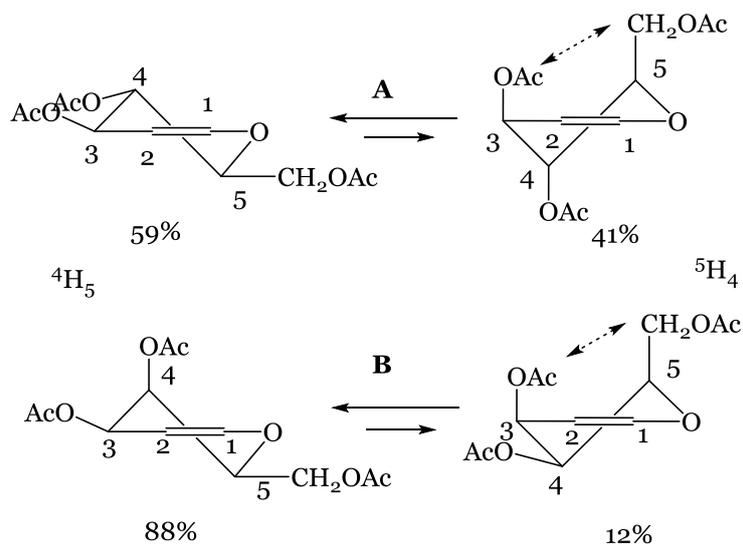


Figura 127. Equilibrios conformacionales para el TOAcGlu y para el TOAcGal.

La figura anterior muestra los equilibrios conformacionales para el TOAcGlu<sup>260</sup>(A) y para el TOAcGal<sup>261</sup>(B) en acetona. Como puede verse en el esquema, existe una diferencia en las proporciones de las dos conformaciones planteadas. En el caso A, del TOAcGlu, la conformación donde el grupo OAc del C3 se encuentra pseudoaxial, se encuentra menos favorecida que la <sup>4</sup>H<sub>5</sub> debido a las repulsiones 1,3 diaxiales ya mencionadas.

Por otra parte, esta distribución de las conformaciones, se hace más notoria en el caso del TOAcGal, B, 88% versus 12%. Esto es debido a que la repulsión se ve acrecentada por la cercanía del grupo OAc del C4.

Por lo descripto, es esperable que los derivados del glucal sean más reactivos hacia la vía de reacción de Ferrier que sus epímeros en el C4, los derivados del galactal. Esto se debe a que la conformación reactiva hacia Ferrier, la <sup>5</sup>H<sub>4</sub>, no se encuentra tan desfavorecida en los primeros como en los derivados del galactal: 41% vs 12%, respectivamente.

Asimismo, existe otro factor a considerar en los sustratos acetilados que justifica la mayor efectividad del reordenamiento de Ferrier para dar derivados eritro en vez de treo. Dicho factor, está relacionado con el potencial de asistencia anquimérica sobre el grupo saliente del C3, promovido por el sustituyente (orientado trans) en el C4<sup>257a</sup>. Esto es ilustrado en la siguiente figura.

<sup>260</sup> Thiem, J. y Ossowski, P., *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **1984**, 3, 287.

<sup>261</sup> Rico, M. y Santoro, J., *Organic Magnetic Resonance*, **1976**, 8, 49.

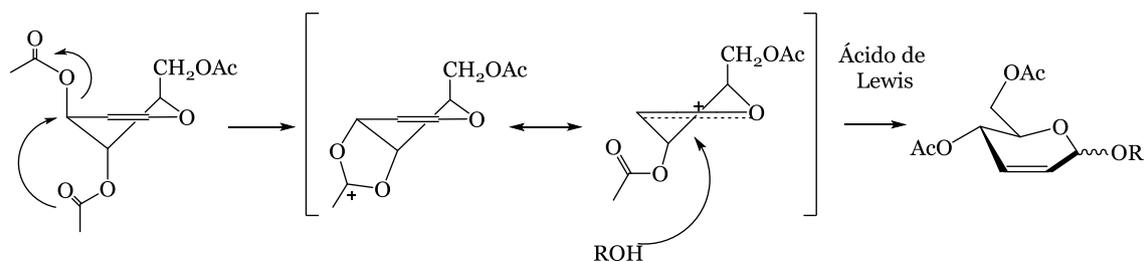


Figura 128. Efecto del grupo vecino en la reacción de Ferrier para el 3,4,6-tri-*O*-acetil-D-glucal.

Sin embargo, aunque esta asistencia potencia la reacción en los derivados del glucal, existen puebas de que aún sin grupos vecinos participantes, la reacción procede<sup>262</sup>.

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<sub>4</sub><sup>67c</sup>, CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O,<sup>263</sup> NbCl<sub>5</sub><sup>264</sup> y AuCl<sub>3</sub>,<sup>265</sup> han demostrado ser superiores como promotores del reordenamiento por sobre la adición directa para este tipo de sustratos.

En los párrafos anteriores se discutió la mayor reactividad hacia el reordenamiento de Ferrier de los derivados del glucal frente a los del galactal. Sólo resta aclarar que entre los sustratos acetilados y bencilados, estos últimos no suelen reaccionar preferencialmente por la vía mencionada. Esto se debe a la naturaleza del grupo saliente, el AcO- (grupo éster) comparado con el BnO- (grupo alcoxi). Claramente, el acetilo y otros grupos derivados de ésteres como el benzoílo, presentan una mayor estabilidad como grupos salientes y es por eso que el TOAcGlu suele generar más fácilmente productos 2,3 insaturados que el TOBnGlu.

\*\*\*

*En la sección anterior se ha explicado la forma en qué se seleccionó un sistema catalítico con el que fue posible sintetizar una serie de O-glicósidos. Asimismo se discutieron los resultados obtenidos considerando datos experimentalmente y conceptos teóricos.*

*A continuación se disertará acerca de la segunda serie de reacciones de este trabajo de tesis: epoxidación y apertura nucleofílica de glicales.*

<sup>262</sup> Descotes, G. y Martin, J.-C., *Carbohydrate Research*, **1977**, 56, 168.

<sup>263</sup> Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Reddy, K. B. y Satyanarayana, M., *Tetrahedron Letters*, **2002**, 43, 7009.

<sup>264</sup> a. De Oliveira, R. N., De Melo, A. C. N., Srivastava, R.M. y Sinou, D., *Heterocycles*, **2006**, 68, 2607. b. Hotha, S. y Tri-pathi, A., *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 4555.

<sup>265</sup> a. Kashyap, S. y Hotha, S., *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 2021; b. Balamurugan, R. y Koppolu, S. R., *Tetrahedron*, **2009**, 65, 8139.

## IV.4 Reacciones de epoxidación de glicales y posterior apertura nucleofílica

Las reacciones de epoxidación de glicales y posterior apertura nucleofílica de los epóxidos generados, son el segundo conjunto de reacciones investigadas con detalle en el presente trabajo de tesis.

Como se mencionó en la Introducción, la versatilidad sintética de estos epóxidos fundamenta la importancia de investigaciones tendientes a la optimización de su síntesis y posteriores transformaciones. En consecuencia, este tema se consitutuye como eje central de los objetivos de trabajo. Los resultados se muestran y discuten en este capítulo.

### IV.4.1 Epoxidación de glicales

Los pasos de síntesis realizados en el marco de este trabajo referentes a la obtención de 2-hidroxi glicósidos son dos. En este apartado se desarrolla el primero, la reacción de epoxidación.

#### IV.4.1.1 DMDO

En la sección II.3.3.3 perteneciente a la introducción, se mencionó la existencia de varios métodos que permiten sintetizar 1,2-anhidroglicales. No obstante, un reactivo se destaca de entre los demás por su eficiencia y selectividad, el dimetildioxirano (DMDO).

Los dioxiranos son especies altamente reactivas cuya principal propiedad, desde el punto de vista de la síntesis orgánica, es la de transferir un átomo de oxígeno a aceptores que contienen sistemas  $\pi$  de electrones, como un enlace olefínico por ejemplo. Este proceso se encuentra favorecido por la debilidad del enlace O-O y la tensión del anillo de tres miembros<sup>266</sup>.

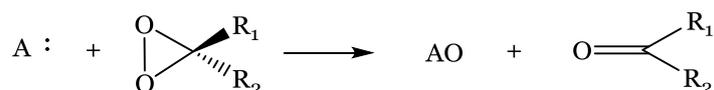


Figura 129. Reacción de donación de oxígeno de un dioxirano a un aceptor A.

Varias cetonas pueden generar su correspondiente dioxirano mediante una reacción de oxidación de las mismas empleando peróxidos<sup>267</sup>: No obstante, el dimetildioxirano o reactivo de Murray es el más ampliamente utilizado. Este compuesto se sintetiza mediante la oxidación de la acetona o propanona por parte del ácido peroxomonosulfúrico,  $\text{H}_2\text{SO}_5$  o ácido de Caro<sup>268</sup>, en honor al químico alemán Heinrich Caro, quien fue el primero en describir su estructura (Figura 130).

<sup>266</sup> Curi, D., Pardini, V. L. y Viertler, H., *Química Nova*, **1999**, 22(1).

<sup>267</sup> a. Adam, W., Curci, R. y Edwards, J. O., *Accounts of Chemical Research*, **1989**, 22, 205; b. Murray, R. W. y Jeyaraman, R., *Journal of Organic Chemistry*, **1985**, 50, 2847.

<sup>268</sup> Caro, H., *Angewandte Chemie*, **1898**, 845.

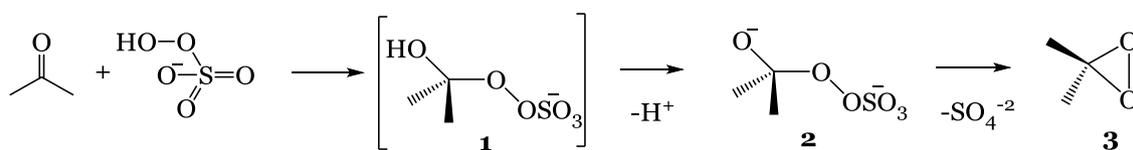


Figura 130. Síntesis de dimetildioxirano.

El mencionado ácido peroxomonosulfúrico es un potente oxidante de carácter explosivo<sup>269</sup>, por lo que su aislamiento, purificación y caracterización en estado puro es dificultosa y peligrosa. Por este motivo, en la actualidad se emplea como sal triple de potasio,  $2 \text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ , sólido estable que conserva las características oxidantes del ácido de Caro. Esta sal de peroxomonosulfato de potasio adopta el nombre comercial de Oxona®, término utilizado en este trabajo de tesis para hacer referencia a la misma, aunque también se lo conoce como “Caroato”, según la empresa que lo comercialice.

La Oxona® es un sólido blanco cristalino, no tóxico, soluble en agua (29 g/100 ml de agua a 20°C<sup>270</sup>), fácil de manipular, barato y estable. Al emplearla debe tenerse en cuenta que posee solo un 50% del oxidante activo, el anión peroxomonosulfato  $\text{HSO}_5^-$ , por mol. Además, reacciona con una amplia variedad de compuestos como haluros<sup>271</sup>, alcoholes<sup>272</sup> e inclusive enlaces C-H no activados<sup>273</sup>, por citar solo algunos ejemplos.

Durante mucho tiempo los dioxiranos se han preparado mediante la mezcla de cetona y Oxona® para luego aislarlos y emplearlos como donores de oxígeno en reacciones de epoxidación. No obstante, su elevada reactividad ha promovido la innovación de generarlos *in situ* para aprovecharlos de manera más efectiva. Este es el método empleado en las reacciones de epoxidación desarrolladas en este trabajo y descritas en la sección III.6. En el siguiente apartado se argumentan los pasos realizados en dicha reacción.

#### IV.4.1.2 Consideraciones experimentales

La generación *in situ* del DMDO constituye una simplificación del método de reacción convencional de síntesis previa del mismo, aislamiento y posterior agregado al medio donde se encuentra el sustrato. Por este motivo, este método fue el empleado en las reacciones realizadas en este trabajo.

La generación *in situ* del dioxirano y su posterior reacción requieren ser analizadas para lograr mayor aprovechamiento de la epoxidación del sustrato utilizado. Para poder discutir a continuación estas cuestiones, se recuerda en la siguiente figura la reacción de epoxidación realizada en el marco de esta tesis.

<sup>269</sup> Epifano, F., Marcotullio, M. C. y Curini, M., *Trends in Organic Chemistry*, **2003**, 10, 21.

<sup>270</sup> DuPont™ Oxona®, General Technical Attributes.

<sup>271</sup> Kandepi, V. V. K. M. y Narender, N., *Synthesis*, **2012**, 44, 15.

<sup>272</sup> Thottumkara, A. P., Bowsher, M. S. y Vinod, T. K., *Organic Letters*, **2005**, 7, 293.

<sup>273</sup> a. Wong, M. K., Chung, N. W., He, L. y Yang, D., *Journal of American Chemical Society*, **2003**, 125, 158; b. Wong, M. K., Chung, N. W., He, L., Wang, X. C., Yan, Z., Tang, Y. C. y Yang, D., *Journal of Organic Chemistry*, **2003**, 68, 6321.

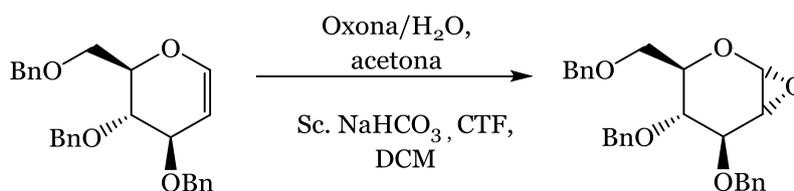


Figura 131. Epoxidación de TOBnGlu.

En primer lugar, para formar en el medio de reacción el dioxirano, es recomendable trabajar a pH 7-8<sup>274</sup>, dado que este medio ligeramente alcalino favorece la pérdida del protón del intermediario (**1**, Figura 130), y la posterior eliminación del sulfato. Por el contrario, pHs mayores aceleran la degradación del mismo según las rutas mostradas en el siguiente esquema.

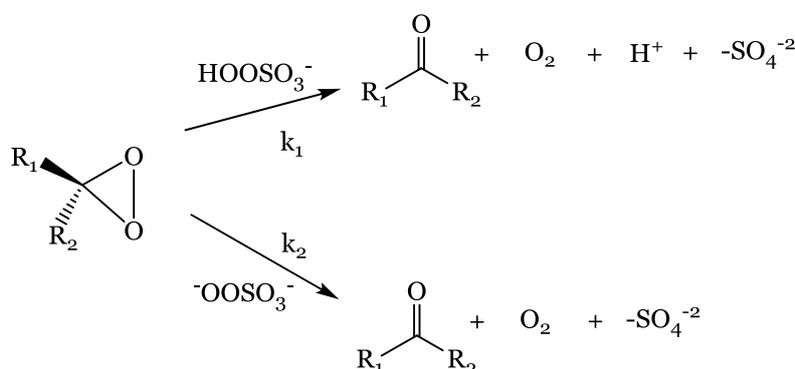


Figura 132. Descomposición de un dioxirano.

Como puede observarse en la figura anterior, existen dos alternativas de degradación de los dioxiranos provocadas por especies derivadas del ácido de Caro, el anión,  $\text{HOOSO}_3^-$  y el dianión,  $^-\text{OOSO}_3^-$ . Ambos son nucleofílicos, pero el dianión o peroxianión es aproximadamente 25 veces más reactivo que el anión ( $k_1 \ll k_2$ ). Pese a esto, como el pKa del  $\text{HOOSO}_3^-$  es 9,4, a pH 7-8 (las condiciones de reacción recomendadas), el anión es el que predomina y por lo tanto, la velocidad de descomposición es baja<sup>266</sup>.

Los motivos expuestos fundamentan entonces la utilización en la reacción de una solución ligeramente básica, una solución acuosa 10% p/v de  $\text{NaHCO}_3$ . Además, debe recordarse que el agregado de la solución acuosa de Oxona® se realiza a 0°C, temperatura que se mantiene también durante los primeros minutos de la reacción. Esto se hace para disminuir la velocidad de los procesos de degradación del reactivo ya descriptos.

En la reacción, tal como se desprende de la Figura 131, coexisten dos fases, orgánica, donde se solubiliza el sustrato, y acuosa, donde se encuentran los reactivos. Por esto, se utilizó un CTF a fin de facilitar el transcurso de la misma. En el presente trabajo, fueron ensayados con este objetivo una serie de líquidos iónicos, hecho que se discutirá en la siguiente sección.

<sup>274</sup> Bayer, A. y Villiger, V., *Chemische Berichte*. **1899**, 32, 3625

### IV.4.1.3 Catalizadores de transferencia de fase

Los catalizadores de transferencia de fase (CTF) son sustancias empleadas en reacciones bifásicas que transfieren reactivos de una fase a otra<sup>275</sup>. Su mecanismo de acción incluye el intercambio iónico entre el CTF y uno de los reactivos de la reacción sumado a la partición de la especie entre dos medios inmiscibles entre sí. Esto se ejemplifica en la siguiente figura.

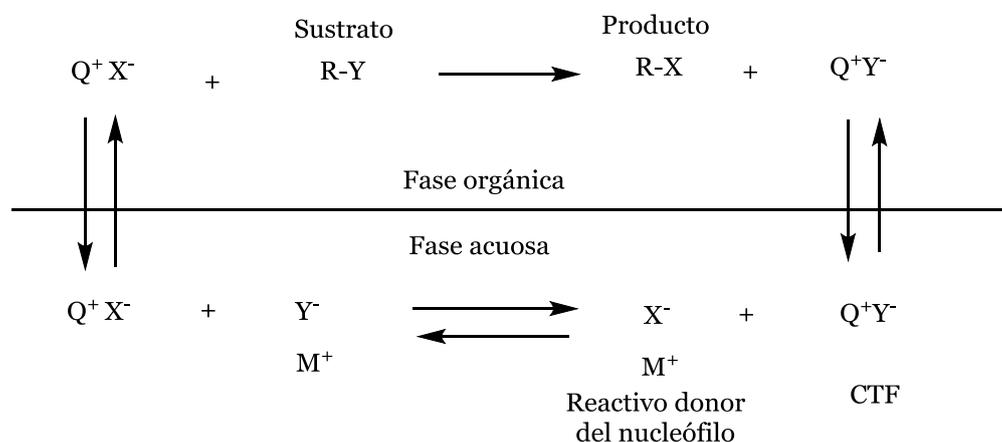


Figura 133. Ciclo de catálisis de transferencia de fase.

En la figura previa puede verse un equilibrio de intercambio iónico entre un CTF (QY) y un reactivo (MX) presente en fase acuosa. La nueva especie generada (QX), que contiene en este caso un nucleófilo X<sup>-</sup>, se particiona entre ambas fases gracias al carácter parcialmente organofílico de Q<sup>+</sup>. En fase orgánica, ante la presencia del sustrato, el nucleófilo mencionado lo ataca formando el producto (RX). En el caso del esquema, el grupo saliente del sustrato al unirse al catión remanente, propicia la regeneración del CTF, cuya solubilización en fase acuosa cierra el ciclo.

Los catalizadores de transferencia de fase típicamente suelen ser sales de aniones voluminosos y de cationes con cadenas carbonadas extensas. Los más comunes son sales de amonio cuaternarias como el sulfato ácido de tetra-n-butilamonio (Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub>) y los halogenuros análogos (Bu<sub>4</sub>NCl, Bu<sub>4</sub>NBr y Bu<sub>4</sub>NI) y el cloruro de N-metil-N,N,N-octilamonio (Aliquat 336), aunque también se suelen emplear sales de fosfonio. Justamente la presencia de la unión iónica permite su solubilidad en agua, mientras que el esqueleto carbonado poco polar del catión fundamenta su afinidad por los solventes orgánicos.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, se decidió ensayar LIs como en la reacción bifásica de epoxidación de 3,4,6-tri-O-bencil-D-glucal mostrada en la Figura 131. De esta forma, se diseñó una nueva metodología de síntesis que

<sup>275</sup> En esta sección se referirá únicamente a la catálisis de transferencia de fase en un medio bifásico integrado por un solvente orgánico y una fase acuosa, por ser el sistema empleado en este trabajo. No obstante, debe aclararse que el tema es mucho más amplio ya que incluye sistemas integrados por un líquido y un sólido, dos líquidos orgánicos inmiscibles e inclusive sistemas trifásicos.

mejora la técnica propuesta por Cheshev y otros<sup>276</sup>, cuyos resultados son poco reproducibles.

La similitud estructural manifiesta entre los CTF convencionales y los líquidos iónicos, condujeron al ensayo de estos últimos como catalizadores de transferencia de fase en la reacción de epoxidación del TOBnGlu. Los resultados de estas pruebas se discuten en la siguiente sección.

#### IV.4.1.4 Líquidos iónicos como catalizadores de transferencia de fase

Para realizar estos ensayos se realizó la siguiente reacción de epoxidación (Figura 134). Como se deduce de la misma, en dichas pruebas se optó por no analizar mediante espectroscopia RMN el epóxido directamente debido a su reactividad, sino transformarlo en un O-metil glicósido para estabilizarlo y poder evaluar así la eficiencia de la reacción.

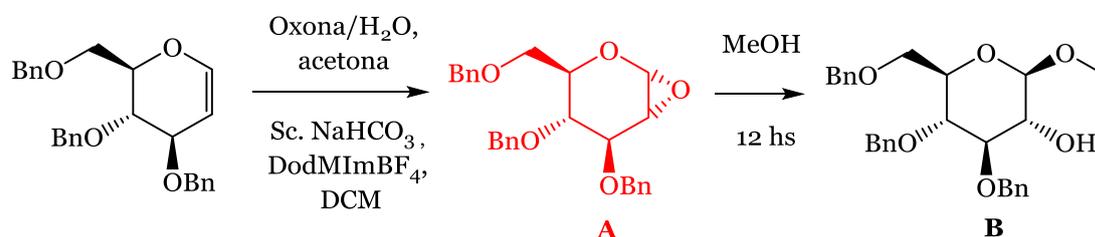
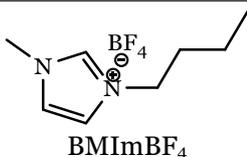
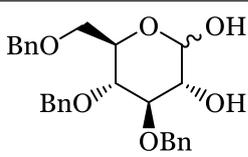


Figura 134. Reacción de prueba.

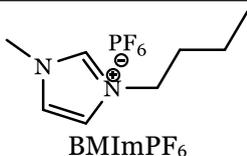
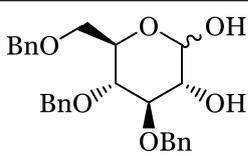
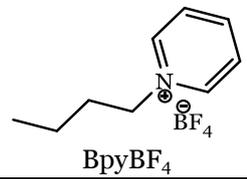
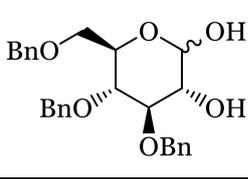
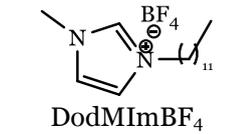
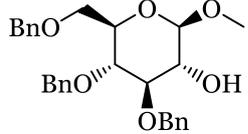
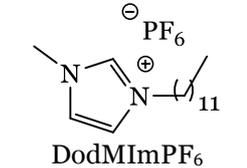
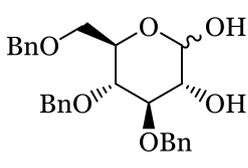
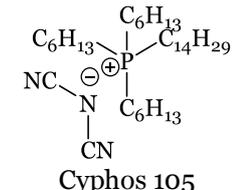
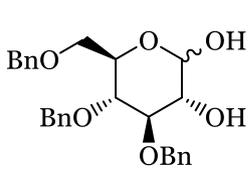
La evolución en el tiempo de esta reacción fue controlada por CCD. Una vez detectada la desaparición completa del sustrato, el TOBnGlu o bien, el no avance de la reacción, se procedió al aislamiento de la mezcla formada<sup>277</sup>. El crudo fue aislado como se detalla en la sección experimental para luego disolverse en metanol anhidro y dejar reaccionar durante 12 hs a temperatura ambiente. El producto resultante de este proceso, luego de su purificación, fue analizado por espectroscopia RMN. Los resultados obtenidos se informan en la siguiente tabla.

Tabla 19. Reacciones de epoxidación de 3,4,6-tri-O-bencil-D-glucal empleando LIs como CTF.

No	CTF	t (hs) de formación del epóxido A	Producto final	R%
1		8		Trazas

<sup>276</sup> Cheshev, P., Marra, A. y Dondoni, A., *Carbohydrate Research*, **2006**, 341, 2714.

<sup>277</sup> Los posibles productos de la reacción, el epóxido y/o el diol, no pueden ser diferenciados correctamente mediante CCD de una alícuota de la reacción por la proximidad de sus RFs.

No	CTF	t (hs) de formación del epóxido A	Producto final	R%
2	 BMImPF <sub>6</sub>	8		Trazas
3	 BpyBF <sub>4</sub>	5		40%
4	 DodMImBF <sub>4</sub>	2		70%
5	 DodMImPF <sub>6</sub>	8		Trazas
6	 Cyphos 105	4		37%

En la Tabla 19 podemos ver que en la reacción indicada se probaron seis LIs con distintas características estructurales. Cinco derivados nitrogenados y una sal de fosfonio.

Los tiempos de reacción, que incluyen los veinte minutos a 0°C luego del agregado de la solución acuosa de Oxona®, son relativamente cortos, oscilando entre las 2 hs (4) y las 8 hs (1).

Acerca de los productos obtenidos, se desprende de la Tabla 19 que solo con el DodMImBF<sub>4</sub> (entrada 4) fue posible obtener el O-metil glicósido, mientras que con los otros LIs se generó el diol. Esto significa que en el medio de reacción en donde se utilizó el DodMImBF<sub>4</sub>, se generó de manera efectiva el epóxido, fue posible aislarlo y luego generar el producto mencionado. En cambio, en los otros casos, el epóxido solo se generó parcialmente, como evidencian los rendimientos y en el medio de reacción el agua que constituye la fase acuosa motivó la formación del diol antes del aislamiento.

Estas y otras conclusiones que se desprenden de la tabla anterior, se discutirán con mayor detalle en las secciones siguientes.

## IV.4.1.4.1 Productos obtenidos

Esta sección se centra en la identidad de los dos productos obtenidos mediante la reacción planteada en la Figura 134. Por ello, se incluyen las caracterizaciones de los mismos y algunas consideraciones mecánicas tendientes a justificar la predominancia isomérica de los productos mayoritarios.

## IV.4.1.4.1.1 1- O-metil-2-hidroxi- 3,4,6,-tri-O-bencil-β- D-glucopiranososa

Observando la entrada 4 de la Tabla 19, se advierte que se logró obtener el Metil 3,4,6,-tri-O-bencil-β-D-glucopiranosido únicamente empleando como CTF el líquido iónico DodMImBF<sub>4</sub>. Este β-O-glicósido se obtuvo selectivamente con un rendimiento del 70% y en un tiempo de solo 2 hs.

A continuación se muestran los datos analíticos<sup>278</sup> y la estructura numerada de la molécula, junto con los espectros <sup>1</sup>H-RMN y <sup>13</sup>C-RMN obtenidos de este producto.

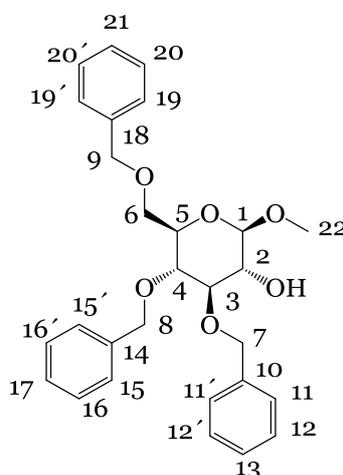


Figura 135. Estructura numerada del O-metil-β- D-glucopiranosido.

RMN <sup>1</sup>H (300.13 MHz en CCl<sub>3</sub>D): δ 7,38-7,15 (m, 15 H,H de los tres fenilos: 11, 11', 12, 12' y 13; 15, 15', 16, 16' y 17; 19, 20, 20' y 21), 4,94-4,81 y 4,64-4,52 (multipletes, 6 H, H de los bencilos C7, C8 C9 y C10), 4,19 y 4,16 (d, 1 H, J=7,26 Hz, H del C1), 3,74 (m, 2 H, H del C6), 3,60-3,58 (m, 3 H, H de los C3, C4 y C5), 3,55 (s, 3 H, Hs del C22), 3,35 (s deformado, 1 H, H de C2), 2,46 (s ancho, 1 H, Hs del OH del C2).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz en CCl<sub>3</sub>D): δ 138,65, 138,16 y 138,11 (C10, C14 y C18), 128,56-128,27 y 127,99-127,61 (C de los tres fenilos 11, 11', 12, 12' y 13; 15, 15', 16, 16' y 17; 19, 20, 20' y 21), 103,74 (C1), 84,54 (C3), 77,68 (C4), 75,22 (C7), 75,17 (C9), 75,03 (C8), 74,66 (C2), 73,56 (C5), 68,90 (C6); 57,17 (C22).

<sup>278</sup> Señales coincidentes con lo reportado por Lafont y otros en la referencia 292.

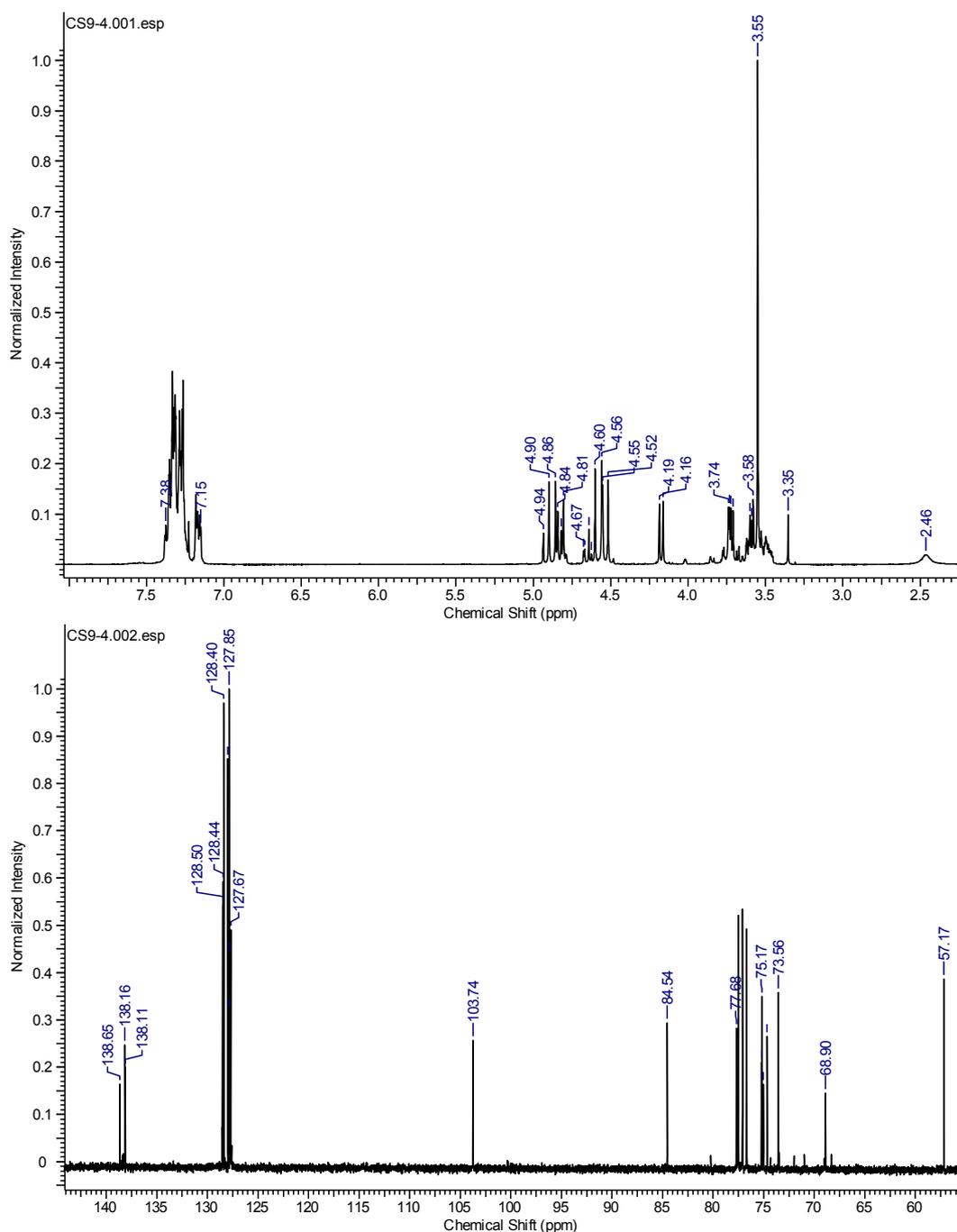


Figura 136. Espectros  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -RMN del O-metil glicósido (300 MHz).

En el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN de la Figura 136, podemos ver en la región de los 138 ppm, las señales características de los carbonos cuaternarios de los anillos aromáticos. En la zona de los 127,00 ppm se encuentran los restantes carbonos aromáticos, en total quince, cuyos protones generan un multiplete en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN de 7,38-7,15 ppm. Las señales de los carbonos endocíclicos del anillo del glicósido adoptan los valores esperados de 78,00-73,00 ppm y 3,50 ppm aproximadamente en el espectro protónico. En la misma región se encuentran los metilenos de los grupos protectores bencilos, con sus correspondientes protones activos en 4,94-4,81 y 4,64-4,52 ppm.

Fuera de esta zona, hacia menores valores de desplazamiento químico se ubican el metileno del carbono exocíclico del azúcar, 68,90 ppm con sus protones en 3,74 ppm y el metilo de la aglicona cuyo carbono genera la señal de 57,17 ppm y sus protones la de 3,55 ppm.

También fuera de la zona referida anteriormente pero hacia mayores valores de desplazamiento químico, encontramos las dos últimas señales por describir. La que se ubica en 84,54 ppm corresponde al C3, con la señal de su protón en la zona de 3,60 ppm. Es de destacar el valor elevado de desplazamiento químico de este carbono, puesto que comúnmente las señales de los C3 de muchos glicósidos se encuentran en el rango 73,00-78,00 ppm<sup>279</sup>. El valor atípico de este átomo se fundamenta en la proximidad del mismo al grupo hidroxilo unido a un carbono adyacente, el C2. Como se verá más adelante, este corrimiento en el valor de la señal del C3, es frecuente en los 2-hidroxiglicósidos.

Finalmente, la señal de 103,74 ppm en el espectro <sup>13</sup>C-RMN pertenece al carbono anomérico de la molécula. Análogamente al caso recientemente expuesto del C3, el C1 también sufre un corrimiento de sus valores típicos cercanos a 90 ppm, por la presencia del grupo hidroxilo en el carbono vecino. Lo mismo ocurre con el protón anomérico cuya señal aparece en 4,19 ppm, aproximadamente una unidad menor del valor esperado, debido a la desprotección causada por el oxígeno unido al C2.

Una particularidad a destacar de la reacción de epoxidación del TOBnGlu empleando DodMImBF<sub>4</sub> como CTF que se evidencia en la Figura 136, es la presencia de un solo isómero puesto que se observan solo dos señales correspondientes a los C1 y C3. En otras palabras, la reacción presenta una elevada estereoselectividad.

Es conocido que en el mecanismo de apertura de los epóxidos, el nucleófilo ataca en el sentido opuesto a la ubicación del oxígeno del oxirano, formando en consecuencia el producto anti.

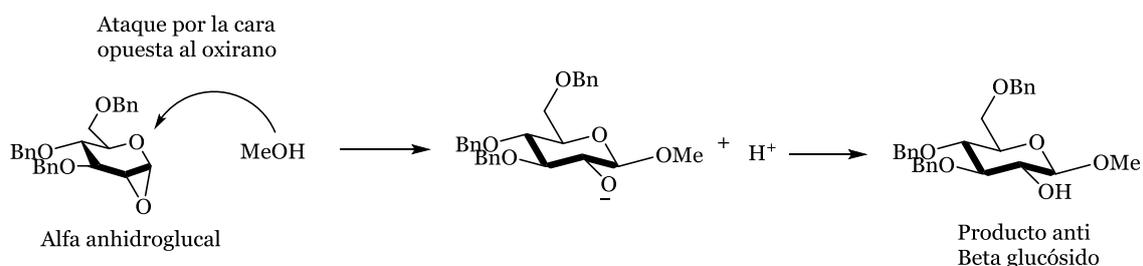
Teniendo en cuenta esto, pensando en la reacción realizada, el hecho de obtener un solo producto anti como se demostró mediante los espectros anteriores, implica que en la reacción de epoxidación se generó un solo epóxido.

La identidad del producto anti generado, el β-O-metil glucósido, se confirma fácilmente por el análisis de la constante de acoplamiento del doblete de la señal del carbono anomérico, J=7,26 Hz, según la ecuación de Karplus, método que ya se ejemplificó anteriormente en este capítulo.

Si el producto es β o en otras palabras, el nucleófilo que se adicionó a la molécula se encuentra por sobre el plano de la silla del glicósido, quiere decir que el epóxido formado tiene que ser el α. Esto se expresa en el siguiente esquema.

---

<sup>279</sup> Bubb, W. A., *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 2003, 19 A (1), 1.

Figura 137. Reacción de ataque del metanol al epóxido  $\alpha$ .

En conclusión, por lo expuesto, era esperable la obtención del  $\beta$  glicósido. No obstante, la estructura del mismo como ya se indicó, fue confirmada además mediante espectrometría RMN y el análisis de las constantes de acoplamiento y multiplicidades.

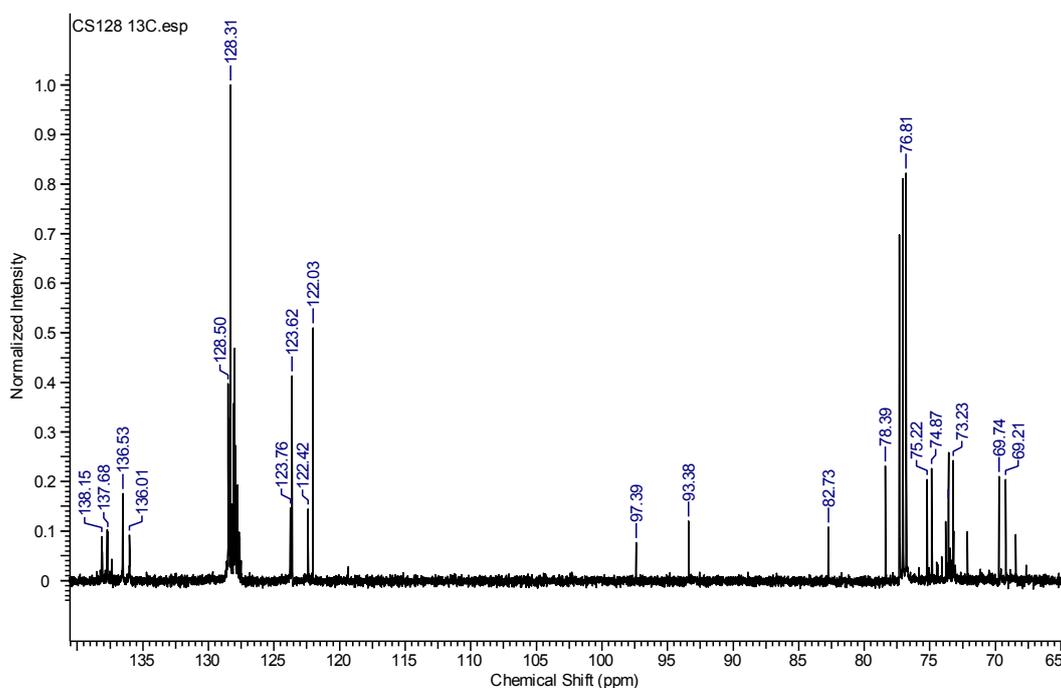
#### IV.4.1.4.1.2 3,4,6-tri-O-bencil-D-glucopiranososa

Como fue aclarado previamente, en las reacciones de la Tabla 19, se generó el epóxido en primer término y luego se agregó metanol para intentar obtener el O-metil glucósido mediante reacción de apertura nucleofílica. No obstante, se observó que en la mayoría de los casos se obtuvo el diol 3,4,6,-tri-O-bencil-D-glucopiranososa.

Se observó que los LIs con los que se pudo obtener el diol en una cantidad cuantificable fueron los de las entradas **3** y **6**. Los rendimientos calculados ascienden a 40% y 37% respectivamente, y los tiempos de reacción fueron de 4 hs y 5 hs, respectivamente. El resto de los CTF empleados, mostrados en las entradas **1**, **2** y **5**, luego de 8 hs de reacción, solo generaron trazas del diol.

Este hecho evidencia que el método de síntesis desarrollado en este trabajo, también resulta útil para preparar la 3,4,6-tri-O-bencil-D-glucopiranososa. En consecuencia, el mismo fue caracterizado mediante espectroscopia RMN para verificar su identidad. Sus características espectrales y fisicoquímicas, que permiten distinguirlo fácilmente del O-metil glucósido, se mencionan a continuación.

Observando el espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN mostrado en la siguiente figura perteneciente al diol obtenido utilizando el líquido iónico BupyBF<sub>4</sub>, podemos apreciar rápidamente que la ausencia de señales en la zona de 100,00 ppm, donde se ubicaba la señal del carbono anomérico para el compuesto anterior. De hecho, se aprecian dos señales correspondientes a C1, hecho sumado a un número abundante de señales en la zona de 70 ppm, por lo que se deduce la presencia de dos isómeros.

Figura 138. Espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del diol.

La señal a 97,39 ppm corresponde al carbono anomérico del compuesto  $\alpha$ , mientras que la de 93,38 ppm al compuesto  $\beta$ , según comparación con bibliografía<sup>280</sup>.

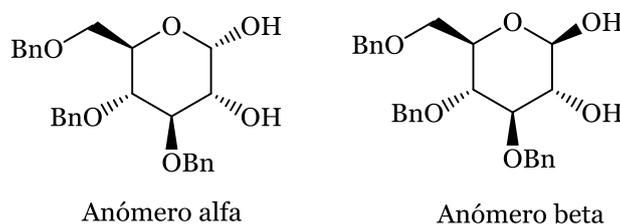


Figura 139. Anómeros obtenidos.

Observando el espectro de correlación  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  gHSQC (Figura 140), notamos los protones acoplados con estos carbonos. La señal del C1 del anómero  $\alpha$  acopla con el protón unido a este carbono cuya señal es 5,43 ppm (d,  $J=3,17$  Hz), mientras que la señal de su análogo en el anómero  $\beta$  se ubica a 4,82 ppm.

Como afirman Crich y Lim<sup>281</sup>, esta última señal se encuentra en la zona de las señales de los hidrógenos bencílicos de la molécula, por lo que la integración en este caso es un estimativo.

No obstante, mediante el análisis de los espectros de los dioles obtenidos en las entradas 3 y 6 de la Tabla 19, se observó en ambos casos la presencia de los dos anómeros con una ligera predominancia del isómero  $\alpha$ , siendo la relación anomérica calculada mediante la integración de las señales de los protones correspondientes  $\alpha/\beta$  1,6:1.

<sup>280</sup> Furstner, A. y Konetzki, I., *Journal of Organic Chemistry*, **1998**, 63, 3072.

<sup>281</sup> Crich, D. y Lim, L. B. L., *Journal of Chemical Society Perkin Translation 1*, **1991**, 1, 2209.

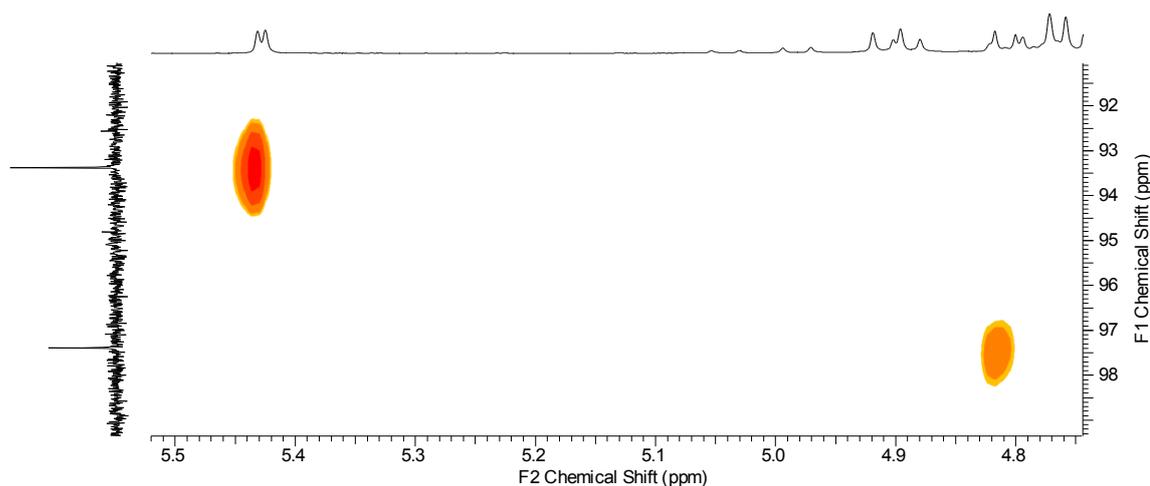


Figura 140. Zoom de la zona de carbonos anoméricos del espectro gHSQC del diol.

En adición a la verificación de identidad mediante espectroscopia, debe mencionarse que el diol es claramente distinguible por CCD del O-metil glucósido empleando como eluyente mezcla hexano/acetato de etilo 6:4. En estas condiciones sus  $R_f$  son visiblemente distintos, como se muestra en la Figura 141 en la que se observan el epóxido (siembra 1,  $R_f=0,23$ , aislado de una reacción empleando  $\text{DodMImBF}_4$ ), el producto metilado, el menos polar (siembra 1,  $R_f=0,44$ ) y el diol, el más polar (siembra 2,  $R_f=0,2$ ). Además, los dos se diferencian de su sustrato en común, el  $\text{TOBnGlu}$ , que es poco polar en comparación (eluye con el frente del solvente en este caso).

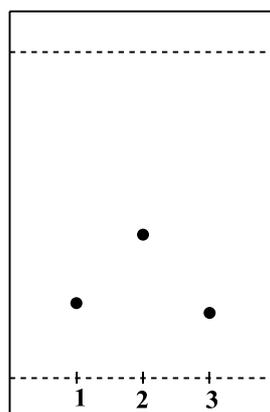


Figura 141. CCD del epóxido, O-metil glucósido y el diol.

Para concluir, no debe dejar de considerarse la última característica de ambos productos que contribuye a su diferenciación a priori, el punto de fusión. Siendo ambos sólidos blancos, el diol presenta un valor de  $88-90^\circ\text{C}^{282}$ , mientras que el O-metil glucósido posee un  $pf=71-72^\circ\text{C}^{283}$ . Experimentalmente, se midieron

<sup>282</sup> Gent, P. A. y Gigg, R., *Carbohydrate Research*, **1976**, 49, 325.

<sup>283</sup> Ekborg, G., Lindberg, B. y Lönnngren, *Acta Chemica Scandinavica*, **1972**, 26, 3287.

ambos pfs obteniendo los valores de 85-87°C y 72-73 °C, respectivamente, comprobándose así la diferencia indicada en la literatura.

Volviendo a lo comentado al principio de este apartado, la obtención del diol, a pesar de no haber sido el objetivo principal perseguido, resulta interesante desde el punto de vista sintético. Esto se fundamenta en los escasos trabajos existentes en literatura en los que se realiza su síntesis controlada ya que solo se encontró una preparación competitiva con la propuesta<sup>284</sup>.

Por otro lado, la posibilidad de realizar variedad de transformaciones sobre los dos hidroxilos desprotegidos de los carbonos uno y dos, tales como acetilaciones y posterior bromación son indicativos del alto valor agregado del diol sintetizado. De hecho, estas especies son intermediarios importantes en la síntesis de polioles<sup>280</sup>, O-glicósidos<sup>285</sup> y C-glicósidos<sup>286</sup>, por mencionar solo algunos ejemplos.

Luego de esta disertación acerca de los productos obtenidos a continuación, se intentan explicar los resultados mediante un sencillo análisis estructural de los líquidos iónicos empleados como catalizadores de transferencia de fase en la reacción de epoxidación mencionada.

#### IV.4.1.4.2 Eficacia de LIs como CTF relacionada con su estructura

De un análisis de la reacción de epoxidación ya mostrada en la Figura 134, puede deducirse que como los dos reactivos, el DMDO y el TOBnGlu, se encuentran en fases distintas, acuosa y orgánica respectivamente, cuanto más eficiente sea el catalizador de transferencia de fase, más rápidamente se generará el epóxido. Entonces, la efectividad y rapidez con que se forma este oxirano son fundamentales para la conservación del mismo, puesto que cuanto más tiempo se mantenga esta especie en el medio de reacción bifásico, más probable será que sufra el ataque nucleofílico del agua, presente en abundancia. No es extraño, en consecuencia, que las reacciones en las que se genera el diol sean las de mayor duración: todas superan las 4 hs. Esto significa que el epóxido se genera en el medio de reacción y sufre el ataque del agua que integra la fase acuosa.

En la reacción de epoxidación en la que se emplea DodMImBF<sub>4</sub>, el epóxido se genera en cantidades apreciables solo en 2 hs gracias a la eficacia del LI como CTF. Por esto es posible aislarlo del medio y hacerlo reaccionar con un nucleófilo, en este caso MeOH.

Habiendo aclarado lo que sucede en la reacción de prueba cuyos resultados se expresan en la Tabla 19, surge el siguiente interrogante. ¿Por qué solo con DodMImBF<sub>4</sub> fue posible obtener el O-metilglicósido mientras que con los otros líquidos iónicos se obtuvo el diol? La hipótesis planteada en respuesta a esta pregunta está relacionada con las características estructurales de los LIs y sus

---

<sup>284</sup> Rani, S. y Vankar, Y. D., *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 907.

<sup>285</sup> Sanders, W. J. y Kiessling, L. L., *Tetrahedron Letters*, **1994**, 35, 7335.

<sup>286</sup> Vidal, T., Haudrechy, A. y Langlois, Y., *Tetrahedron Letters*, **1999**, 40, 5677.

consecuentes propiedades anfipáticas. Este sencillo análisis estructural se tratará a continuación intentando así explicar los resultados obtenidos.

Retomando lo explicado en la sección IV.4.1.3 acerca de los catalizadores de transferencia de fase, la propiedad fundamental de estos que permite la migración de iones entre dos fases inmiscibles es que poseer una doble afinidad, es decir que sean parcialmente solubles tanto en agua como en solventes orgánicos. Estas moléculas suelen denominarse anfipáticas o anfotéricas.

En términos estructurales esto implica que este tipo de catalizador debe poseer un esqueleto hidrocarbonado para poder interactuar con la fase orgánica y una parte cargada para que sea posible la solvatación con las moléculas de agua. Es por esto que en general se trata de sales cuyo catión posee una o varias cadenas alquílicas.

Justamente esta condición está presente en los líquidos iónicos: son sales de bajo punto de fusión que presentan en su catión (generalmente) cadenas alquílicas. Este hecho, ha propiciado en los últimos quince años la experimentación de los mismos como catalizadores de transferencia de fase en varias reacciones como eterificaciones<sup>287</sup>, sustitución nucleofílica<sup>288</sup>, reacciones de acoplamiento de Heck<sup>289</sup>, condensación benzoínica<sup>290</sup> y fluorinación<sup>291</sup>.

Considerando lo anterior en este trabajo se han utilizado seis líquidos iónicos como catalizadores de transferencia de fase. Esta serie se observa en la siguiente figura.

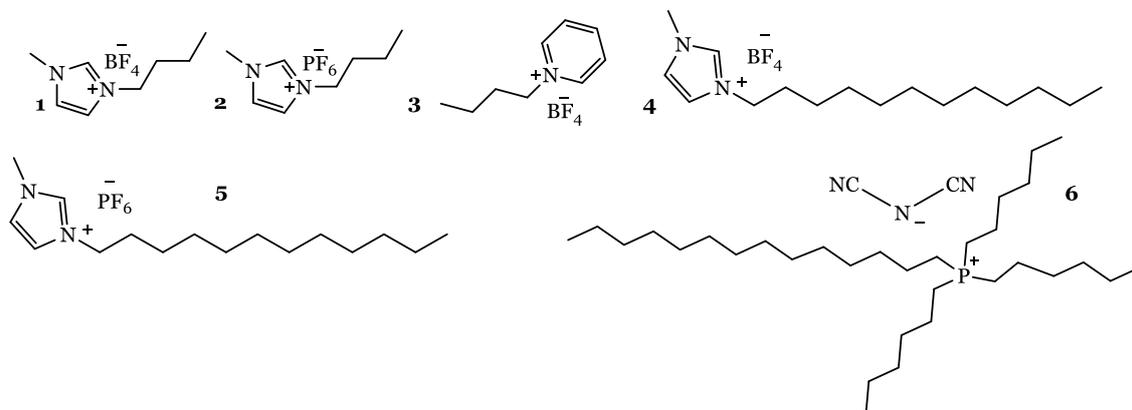


Figura 142. Líquidos iónicos empleados como catalizadores de transferencia de fase.

Sin embargo, como evidencian los resultados, no todos los LIs han resultado idóneos para la reacción efectuada. Los derivados del catión 1-butil-3-metilimidazolio, BMImBF<sub>4</sub> y BMImPF<sub>6</sub> y el DodMImPF<sub>6</sub> (entradas **1**, **2** y **5** de la

<sup>287</sup> Bender, J., Jepkens, D. y Husken, H., *Organic Process Research & Development*, **2010**, 14, 716.

<sup>288</sup> a. Lourenco, N. M. T. y Afonso, C. A. M., *Tetrahedron*, **2003**, 59, 789; b. Shinde, S. S., Min Chi, H., Lee, B. S. y Yoon Chi, D., *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 6654.

<sup>289</sup> Hagiwara, H., Shimizu, Y., Hoshi, T., Suzuki, T. Ando, M., Ohkuboc, K., y Yokoyama, C., *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 4349.

<sup>290</sup> Xu, L-W., Gao, Y., Yin, J.-J., Li, L. y Xia, C.-G., *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 5317.

<sup>291</sup> Kim, D. W., Song, C. E. y Chi, D. Y., *Journal of American Chemical Society*, **2002**, 124, 10278.

Tabla 19), al cabo de 8 hs no fueron efectivos para facilitar la interacción de los reactivos, puesto que solo se observaron trazas de producto.

Por consiguiente, se observa que estos tres LIs no son efectivos como CTF en la reacción realizada. Esta afirmación, para los LIs BMImBF<sub>4</sub> y BMImPF<sub>6</sub>, coincide parcialmente con lo reportado por Kumar y Talisman<sup>161</sup>, quienes emplean una serie de líquidos iónicos entre los que se incluyen los mencionados, como CTF en reacciones de glicosidación utilizando un medio bifásico cloroformo-agua.

Estos investigadores, reportan para la reacción que fue especificada en la sección II.5.6 de la introducción, que con el BMImBF<sub>4</sub>, se obtiene un 83% de rendimiento al cabo de 30 hs, mientras que para el BMImPF<sub>6</sub>, 23% luego de 48 hs.

Antes de discutir otros casos, debe mencionarse que si bien no se aclara en el trabajo citado, los mejores resultados registrados con el BMImBF<sub>4</sub> probablemente tienen origen en el anión, puesto que es lo que diferencia ambas sustancias. La mayor solubilidad en agua del anión tetrafluoroborato<sup>107</sup> (ver datos de solubilidad en la sección IV.1.5) generaría una partición de la molécula entre ambas fases mucho más equitativa que el BMImPF<sub>6</sub> dado que el anión hexafluorofosfato es poco soluble en agua y por lo tanto la molécula sería hipotéticamente más afín por la fase orgánica. Esta partición más proporcionada entre ambas fases, resulta en la mayor eficiencia del BMImBF<sub>4</sub>, los que se evidencia a través de mejores resultados de la reacción en función de tiempo y rendimientos.

Con respecto al caso del DodMImPF<sub>6</sub>, el cual tampoco resultó efectivo como CTF para la reacción de epoxidación, puede decirse que debido a la naturaleza poco coordinable de su anión y la presencia de una extensa cadena alquílica en su catión, presenta un comportamiento análogo al ya explicado para el BMImPF<sub>6</sub>: la partición entre ambas fases no resulta proporcionada por sus características fuertemente hidrofóbicas.

Acerca las especies BupyBF<sub>4</sub> y el cyphos 105, los resultados logrados los convierten en buenas opciones para obtener dioles en escaso tiempo. El método propuesto mejora los tiempos obtenidos siguiendo la técnica propuesta por Rani y Vankar<sup>284</sup> para la misma reacción: 4 hs aproximadamente para los LIs versus 12 hs para el método sin catalizador de Rani y Vankar.

Finalmente, el LI que permite mayor contacto en menor tiempo entre los reactivos es el DodMImBF<sub>4</sub>. Su cadena hidrocarbonada extensa sumada a su anión soluble en agua propician la formación del epóxido de manera rápida, permitiendo su aislamiento y como se verá en la sección que sigue, su reacción con numerosos nucleófilos.

Esta nueva metodología de epoxidación propuesta, reduce en 20% el tiempo de la reacción reportada por Lafont y otros<sup>292</sup>, entre otras mejoras que se resumen en la Tabla 20. Estos investigadores utilizan NBu<sub>4</sub>HSO<sub>4</sub> como CTF en la reacción ya indicada.

---

<sup>292</sup> Lafont, D., D'Attoma, D., Gomez, R. y Goekjian, P. G., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22 1197

Tabla 20. Comparación entre la metodología propuesta y una tomada de bibliografía.

Características	Nueva metodología	Lafont y otro
Tiempo de reacción (hs)	2	2,5
CTF	DodMImBF <sub>4</sub>	NBu <sub>4</sub> HSO <sub>4</sub>
Moles de catalizador con respecto al sustrato	10%	30%
Masa de catalizador para 100 mg de TOBnGlu	8,13 mg	27,24 mg

Asimismo, otra mejora que introduce el método desarrollado en este trabajo, es la menor cantidad de CTF empleado: mientras que Lafont y otros, emplean 30 % mol con respecto al glicial, en este trabajo se utilizó solamente 10% mol de DodMImBF<sub>4</sub>. Este cambio introduce una considerable baja en la masa de catalizador, puesto que ambas sales poseen pesos moleculares similares<sup>293</sup>.

Por los motivos expuestos anteriormente, el LI tetrafluoroborato de 1-dodecil-3-metilimidazolio (DodMIBF<sub>4</sub>) fue el empleado en la reacción de epoxidación con DMDO del TOBnGlu. Con el 1,2-anhidro glucal generado a través de dicho método, se obtuvieron variados glicósidos. Este tema se desarrolla en la próxima sección.

#### IV.4.2 Reacción de apertura del epóxido con otros nucleófilos

En base a los resultados logrados en los ensayos de distintos líquidos iónicos como CTF en la reacción de epoxidación de TOBnGlu mostrados en la Tabla 19, se seleccionó la especie más eficiente para sintetizar el derivado 1,2-anhidro-3,4,6-tri-*o*-bencilglucopiranos. En consecuencia, la reacción optimizada se muestra a continuación.

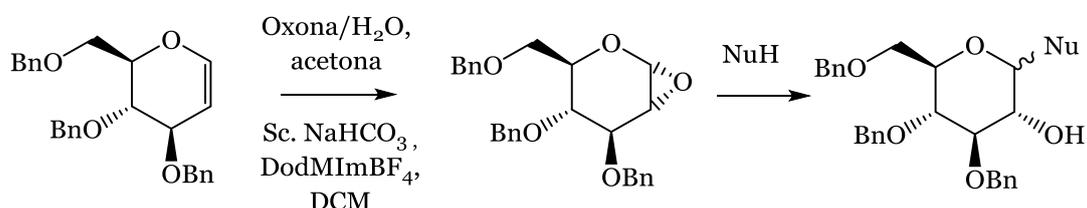


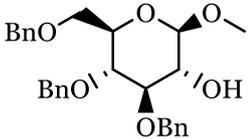
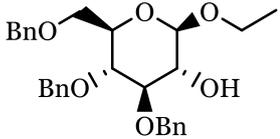
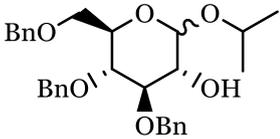
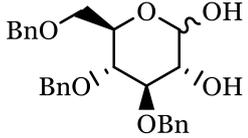
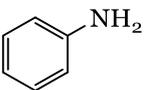
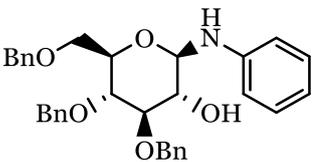
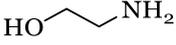
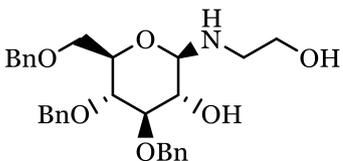
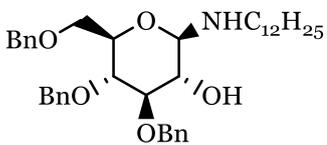
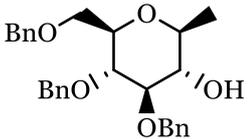
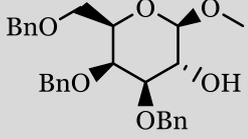
Figura 143. Reacción de epoxidación de TOBnGlu propuesta y posterior apertura nucleofílica del epóxido.

Una vez halladas las condiciones óptimas que permiten una rápida y eficiente epoxidación del sustrato, se procedió a probar distintos nucleófilos en la segunda etapa de la reacción.

<sup>293</sup> PM NBu<sub>4</sub>HSO<sub>4</sub>= 339,5 mg/mmol y PM DodMImBF<sub>4</sub>=338,25 mg/mmol.

Los resultados de la síntesis de 2-hidroxiclucósidos a partir de los oxiranos derivados del 3,4,6-tri-O-bencil-glucal, se muestran en la tabla siguiente .

Tabla 21. Reacciones del 1,2-anhidro-3,4,6-tri-O-bencilglucopiranososa con una serie de nucleófilos.

No	Reactivo	t (hs)	T (°C)	Producto	R%
1	CH <sub>3</sub> OH	12	20		70
2	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	12	20		75
3		12	20		64
4	H <sub>2</sub> O	8	20		68
5		8*	35		60
6		6*	35		61
7	NH <sub>2</sub> C <sub>12</sub> H <sub>25</sub>	12*	20		81
8	CH <sub>3</sub> MgBr	1*	20		72
9	CH <sub>3</sub> OH	12	20		77

\*=con solvente

Como puede verse en la tabla anterior, fue posible obtener mediante la metodología propuesta tanto O-glucósidos como N- e inclusive un C-glucósido. Las condiciones de reacción incluyen variantes con y sin solvente. Por otra parte, los tiempos de las reacciones son aceptables mientras que en referencia a las temperaturas, en la mayoría de los casos la reacción de ataque nucleofílico se realizó a temperatura ambiente. Por último, los rendimientos han sido muy buenos sobrepasando todos un 60% y la selectividad por el producto  $\beta$  de la reacción demuestra ser elevada en casi todos los casos.

A continuación se discutirán en detalle los resultados reportados.

#### IV.4.2.1 O-glicósidos

Observando las primeras cuatro entradas de la tabla, vemos que a los O-glicósidos derivados del metanol y del agua ya obtenidos y descritos en la sección anterior, se suman los derivados del etanol y del isopropanol.

En el primer caso, el del 1-O-etil-2-hidroxi-3,4,6,-tri-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranososa, se obtuvieron espectros totalmente análogos al analizado previamente del metil 3,4,6,-tri-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosido. Se observa un pequeño corrimiento en la ubicación del carbono y el protón anoméricos de 102,52 ppm y 4,30 ppm respectivamente frente a 103,74 ppm y 4,19 ppm para el O-metilglucósido. Además se notan cambios en valores bajos de desplazamiento químico, típico de las cadenas alquílicas. Se presenta así una señal en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN correspondiente al metileno extra en la aglicona: 65,46 ppm y en 15,20 ppm el metilo de la misma estructura. El espectro de correlación  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  gHSQC del mencionado glicósido se muestra en la Figura 144.

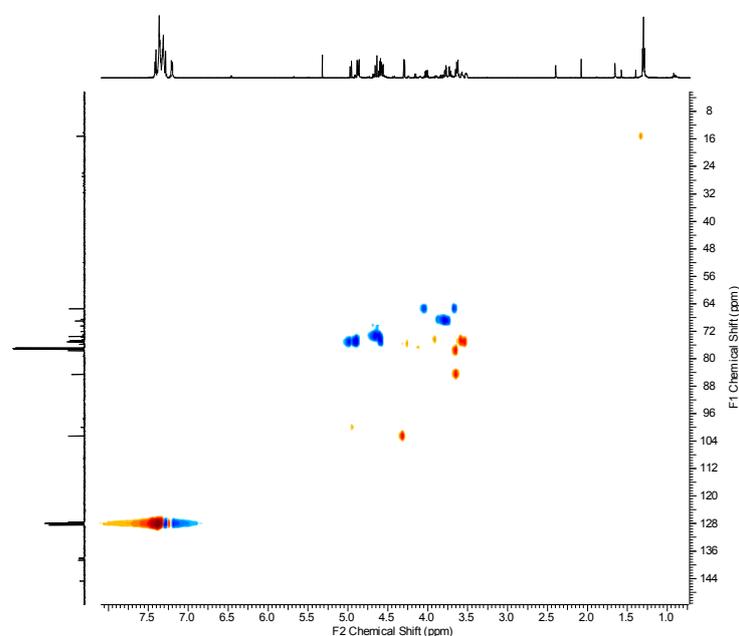


Figura 144. gHSQC del etil 3,4,6,-tri-O-bencil- $\beta$ -D-glucopiranosido.

En el caso del isopropanol encontramos dos isómeros y un comportamiento aparentemente opuesto a la tendencia seguida por el resto de los glicósidos. En los espectros RMN se presentan dos señales pertenecientes a los dos anómeros, el  $\alpha$  y el  $\beta$ , pero el primero predomina según una relación aproximada de 3:1. Esto se ilustra en la Figura 145.

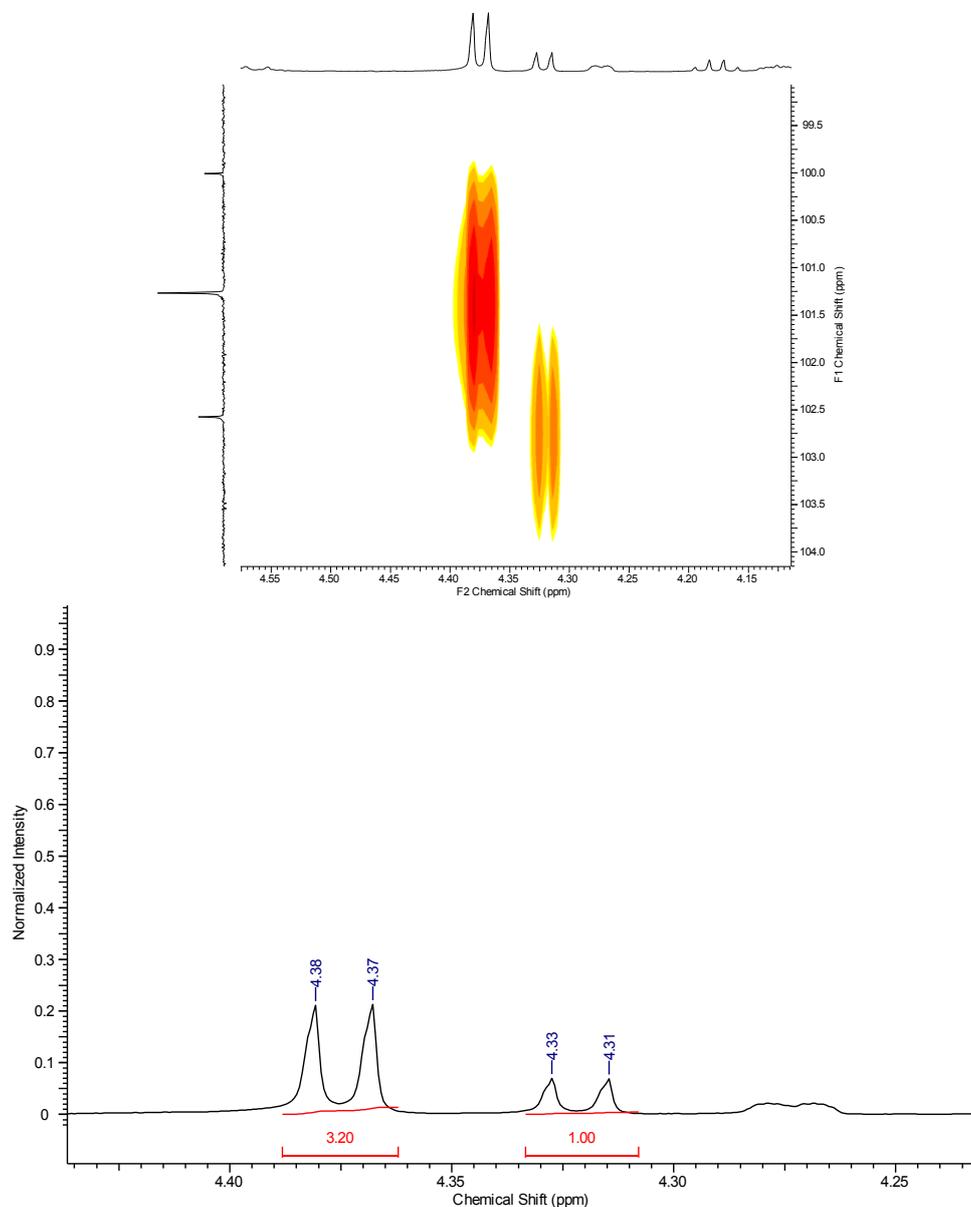


Figura 145. Selección de la zona de anoméricos de los espectros RMN gHSQC y  $^1\text{H}$  para el compuesto derivado de isopropanol.

Considerando que las condiciones de esta reacción son idénticas al resto de las empleadas para los otros O-glicósidos, esta variante en la tendencia parecería deberse al alcohol, el único elemento distintivo. Se planea continuar investigando este comportamiento ya que consultando reacciones similares en

bibliografía solo se ha encontrado predominancia del anómero  $\beta^{294}$ , como cabría esperar.

#### IV.4.2.2 N-glicósidos

Los N-glicósidos obtenidos se muestran en las entradas 5-7 de la Tabla 21. Vemos que todos pudieron obtenerse con elevada estereoselectividad, en tiempos razonables, temperaturas amigables y rendimientos muy buenos.

El rasgo distintivo de estos compuestos en términos espectrales es el corrimiento de la señal del carbono anomérico hacia menores valores de desplazamiento químico provocado por la presencia del nitrógeno, comparados con los valores análogos en los O-glicósidos.

Comparando los carbonos anoméricos, vemos que los N-glicósidos derivados de etanolamina y dodecilamina adoptan valores cercanos a 90 ppm, mientras que el derivado de anilina presenta un valor de 85 ppm, casi el valor típico de los carbonos tres de estas estructuras (Figura 147).

En la entrada 6 de la Tabla 21, vemos un ejemplo de una reacción regioselectiva. La etanolamina, compuesto con dos grupos funcionales nucleofílicos el  $-OH$  y el  $-NH_2$ , genera en la reacción de apertura nucleofílica del epóxido, un solo producto. El espectro  $^{13}C$ -RMN, que corresponde al N-glicósido, se muestra a continuación.

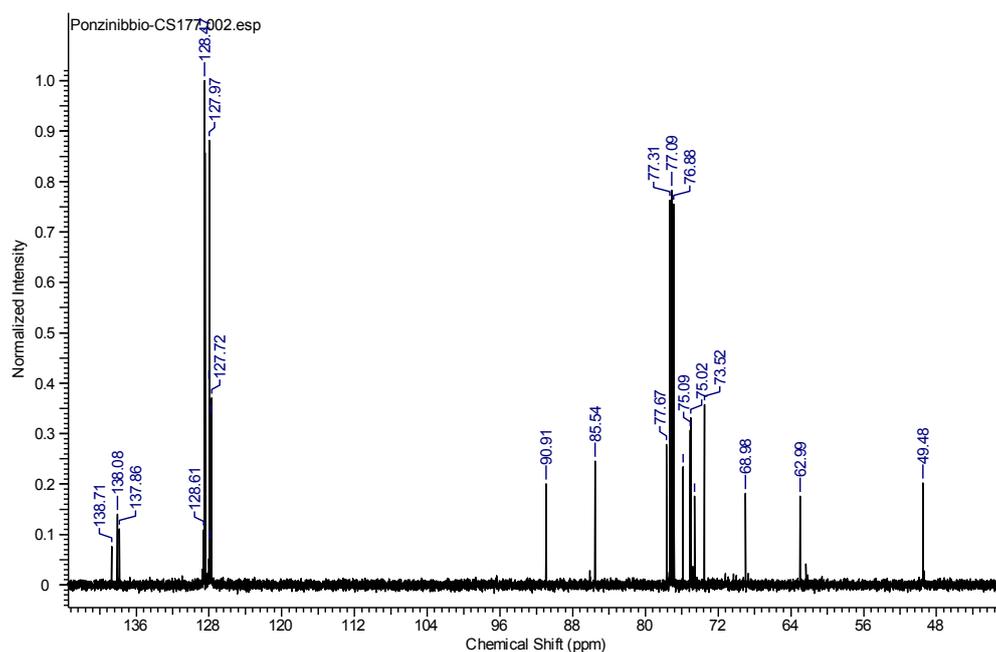


Figura 146. Espectro  $^{13}C$ -RMN de N-glicósido de la entrada 6 de la Tabla 21

<sup>294</sup> a. Sánchez-Roselló, M., Puchlopek, M. A., Morgan, A. J. y Miller, S. J., *Journal of Organic Chemistry*, **2008**, 73, 1774; b. Leeuwenburgh, M. A., van der Marel, J. A., Overkleeft, H. S. y van Boom J. H., *Journal Of Carbohydrate Chemistry*, **2003**, 22, 7 & 8, 549.

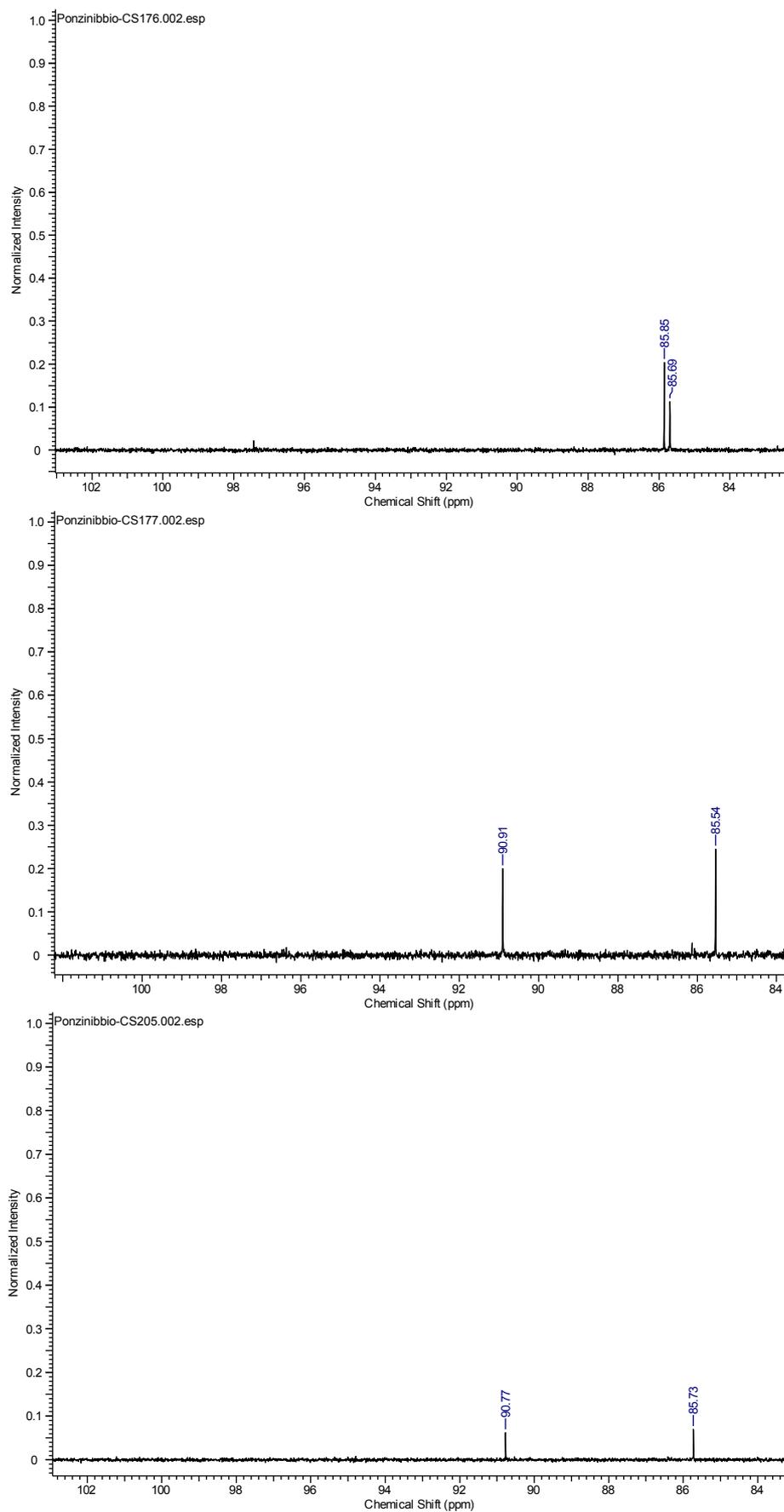


Figura 147. Zona de los anoméricos de los  $^{13}\text{C}$ -RMN para los N-glicósidos obtenidos.

Como ya se afirmó, esta es una reacción regioselectiva ya que bajo las condiciones de la reacción no se genera el O-glicósido a través del ataque nucleofílico del grupo hidroxilo de la etanoamina, sino el N-glicósido. En adición a esto, también existe selectividad anomérica, puesto que como se aprecia en la figura anterior, la forma  $\beta$  es la única presente.

Debe mencionarse que no se han hallado antecedentes de su preparación en bibliografía, por lo que los tres N-glicósidos sintetizados son compuestos nuevos.

Al valioso hecho de poder obtener este compuesto, se suma la posibilidad de transformar no solo el hidroxilo del carbono dos, sino también el hidroxilo presente en la aglicona, lo que convierte a este N-glicósido en una especie altamente versátil en términos de síntesis orgánica.

#### **IV.4.2.3 Otros glicósidos**

En la serie de reacciones de apertura nucleofílica ilustradas en Tabla 21, también fue posible sintetizar un C-glicósido, empleando el bromuro de metilmagnesio. Como rasgo distintivo en los espectros de esta especie, se observa un corrimiento de la señal del carbono anomérico a 94,39 ppm puesto que el enlace entre este carbono y la aglicona es C-C.

Si bien es necesario tomar ciertos recaudos relacionados con el ambiente anhidro imprescindible para la conservación del reactivo de Grignard, el tiempo de reacción corto y el buen rendimiento de esta primera prueba, alientan próximos ensayos tendientes a la preparación de una familia de C-glicósidos empleando este método, ya que su potencial actividad biológica<sup>295</sup> y su utilidad en la preparación de éteres policíclicos fusionados<sup>296</sup> se han explorado solo parcialmente.

Finalmente, en la entrada 9 de la Tabla 21 se muestra un ensayo realizado con un compuesto análogo al 3,4,6-tri-O-bencil-D-glucal, su epímero en el carbono 4. Los espectros RMN de este compuesto, se muestran a continuación.

---

<sup>295</sup> Sanhueza, C. A., Mayato, C., García-Chicano, M., Díaz-Peñate, R., Dorta, R. L. y Vázquez, J. T., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2006**, 16, 4223.

<sup>296</sup> Allwein, S. P., Cox, J. M., Howard, B. E., Johnson, H. W. B. y Rainie, J. D., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 1997.

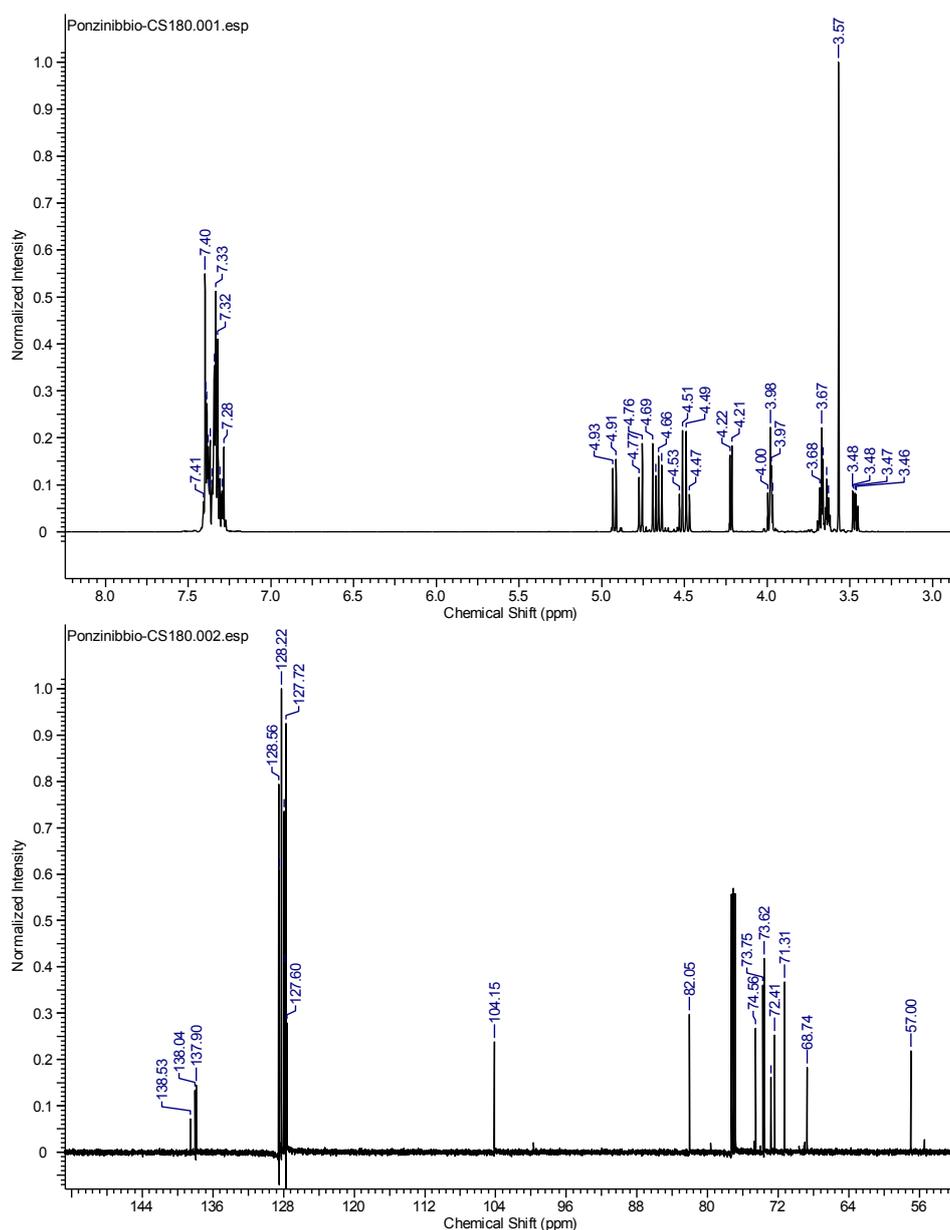


Figura 148. Espectros <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN del metil 3,4,6,-tri-O-bencil-D-galactósido.

La obtención del 1-O-metil-2-hidroxi-3,4,6-galactopiranososa en las mismas condiciones que se emplearon para el primero y con similares resultados, alienta ensayos futuros utilizando los mismos nucleófilos para obtener productos análogos y analizar si el cambio de sustrato afecta sensiblemente características de la reacción como la selectividad, los tiempos y los rendimientos.

\*\*\*

*Habiendo discutido la última serie de reacciones llevadas a cabo en este trabajo de tesis, resta solamente presentar las conclusiones y perspectivas futuras. Las mismas se desarrollan en el capítulo siguiente.*

## V. Conclusiones

En este último capítulo se realiza un resumen de las reacciones realizadas y sus correspondientes resultados. Asimismo se incluyen los proyectos a futuro que pretenden ampliar y enriquecer a juicio de la autora, el trabajo ya efectuado.

Para ordenar las conclusiones aquí presentadas, se subdivide esta sección de forma idéntica a la anterior:

V.1 Síntesis de líquidos iónicos

IV.2 Síntesis de endo-glicales

V.3 Reacciones de endo-glicales con nucleófilos en líquidos iónicos

V.4 Reacciones de epoxidación de glicales y posterior apertura nucleofílica

## V.1 Síntesis de líquidos iónicos

En primer lugar, fueron sintetizados una serie de líquidos iónicos derivados de los heterociclos con nitrógeno piridina y 1-metilimidazol: el tetrafluoroborato de 1-butil-3 metil imidazolio (BMImBF<sub>4</sub>), el hexafluorofosfato de 1- butil-3 metilimidazolio (BMImPF<sub>6</sub>), el tetrafluoroborato de N-butil piridinio (BupyBF<sub>4</sub>), el tetrafluoroborato de 1-dodecil-3-metil imidazolio (DodMImBF<sub>4</sub>) y el hexafluorofosfato de 1-dodecil-3-metilimidazolio (DodMImPF<sub>6</sub>). Dichas síntesis fueron adaptadas en algunos casos, optimizadas y juzgadas desde el punto de vista de la Química Verde mediante la aplicación de una eco-escala, confirmando sus ventajas frente a métodos convencionales.

En el caso del BMImBF<sub>4</sub>, ante la problemática de desactivación del catalizador Cu(OTf)<sub>2</sub> en las reacciones de adición nucleofílica sobre glicales, fue posible identificar la posible causa del problema, la presencia de Br<sup>-</sup>, y resolverlo efectivamente de manera muy sencilla a través de la purificación del líquido iónico mediante lavados con agua destilada.

El tetrafluoroborato de 1-dodecil-3-metil imidazolio (DodMImBF<sub>4</sub>) y el hexafluorofosfato de 1-dodecil-3-metilimidazolio (DodMImPF<sub>6</sub>) se sintetizaron por primera vez en nuestro laboratorio mediante una adaptación propia. En consecuencia se los caracterizó mediante RMN y se les realizó ensayos TG-ATD, verificando su estructura y su estabilidad hasta 200°C.

## V.2 Síntesis de *endo*-glicales

Los glicales protegidos con grupos bencilos y acetilos derivados de D-glucal y D-galactal fueron obtenidos en el laboratorio realizando ciertas modificaciones a la técnica original tendientes a su optimización.

Las metodologías de síntesis perfeccionadas también serían aplicables a otros azúcares y grupos protectores.

## V.3 Reacciones de *endo*-glicales con nucleófilos en líquidos iónicos

Habiendo obtenido satisfactoriamente tanto los líquidos iónicos como los glicales, se procedió a realizar las reacciones propuestas en los objetivos de este trabajo.

La primera de estas reacciones fue la adición nucleofílica sobre glicales empleando duplas catalizador/líquidos iónicos como sistemas catalíticos en la obtención de una serie de O-glicósidos.

En dichos sistemas se utilizaron como catalizadores tres ácidos de Lewis, cloruro de zinc, cloruro férrico y triflato de cobre (II) y una resina de intercambio catiónico, la amberlite IR-120-H<sup>+</sup>, mientras que los líquidos iónicos elegidos fueron el BMImBF<sub>4</sub>, el BMImPF<sub>6</sub>.

Se ensayaron combinaciones de las especies mencionadas aplicadas a una reacción de referencia. En base a los resultados, sopesándose ventajas y desventajas se optó por el sistema catalítico integrado por  $\text{Cu}(\text{OTf})_2 / \text{BImPF}_6$ . El mismo se empleó para sintetizar una serie de *O*-glicósidos de forma efectiva y en condiciones amigables con el medio ambiente. Así se obtuvieron tanto 2-deoxiglicósidos (productos de adición) como 2,3-dideoxiglicósidos (productos de reordenamiento de Ferrier) con elevada selectividad  $\alpha$  y buenos rendimientos en todos los casos.

Debe destacarse que los sistemas empleados no se encuentran descritos en la literatura. Esta nueva metodología posee ventajas interesantes y valorables desde el punto de vista de la Química Verde. En consecuencia, el trabajo realizado sirve como plataforma para el ensayo de nuevas alternativas a las conocidas y tradicionales.

#### **V.4 Reacciones de epoxidación de glicales y posterior apertura nucleofílica**

Se estudió la reacción de epoxidación en medio bifásico de *endo*-glicales, en el marco del desarrollo de nuevas metodologías sintéticas de glicósidos, utilizando LIs como CTF.

Para ello se eligió como modelo el sustrato 3,4,6-tri-*o*-bencil-D-glucal llevando a cabo la epoxidación del mismo con DMDO generado *in situ* a partir de acetona y Oxona® en un medio bifásico integrado por DCM y agua, utilizándose una serie de líquidos iónicos como CTF.

Los resultados obtenidos en estos ensayos, evidenciaron que el más rápido y eficiente es el DodMImBF<sub>4</sub>, que fue empleado para preparar el 1,2-anhidroglicósido de forma efectiva, con excelentes rendimientos.

El mismo fue sometido a la acción de variados nucleófilos, obteniéndose con elevados rendimientos de reacción, de forma sencilla y selectiva tanto *O*-glicósidos, un *C*-glicósidos y varios nuevos *N*-glicósidos.

El uso de LIs como CTF para la obtención de glicósidos no presenta antecedente en literatura y por lo tanto constituye una nueva metodología. Esta es particularmente significativa para la síntesis de *N*-glicósidos.

## VI. Apéndices

### VI.1 Propiedades de moléculas relevantes<sup>297</sup>

Compuesto	Datos de importancia
Tetrafluoroborato de sodio	PM=109,79 g/mol pf=406°C <sup>298</sup> Sólido blanco
Tetrafluoroborato de 1-butil 3-metilimidazolio (BImBF <sub>4</sub> )	Fórmula molecular: C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> BF <sub>4</sub> N <sub>2</sub> PM=226,02 g/mol pf= -74°C <sup>299</sup> Líquido levemente amarillento
Hexafluorofosfato de 1-butil 3-metilimidazolio (BImPF <sub>6</sub> )	Fórmula molecular: C <sub>8</sub> H <sub>15</sub> N <sub>2</sub> F <sub>6</sub> P PM=284,18 g/mol pf=12°C <sup>300</sup> Líquido levemente amarillento
Tetrafluoroborato de 1-dodecil 3-metilimidazolio (DodMImBF <sub>4</sub> )	Fórmula molecular: C <sub>16</sub> H <sub>31</sub> BF <sub>4</sub> N <sub>2</sub> PM=338,25 g/mol pf=27-28°C <sup>301</sup> Aceite denso amarillo
Hexafluorofosfato de 1-dodecil 3-metilimidazolio (DodMImPF <sub>6</sub> )	Fórmula molecular: C <sub>16</sub> H <sub>31</sub> F <sub>6</sub> N <sub>2</sub> P PM=396,40 g/mol pf= 50 °C <sup>302</sup> Sólido blanco
Tetrafluoroborato de N-butilpiridinio (BpyBF <sub>4</sub> )	Fórmula molecular: C <sub>9</sub> H <sub>14</sub> BF <sub>4</sub> N PM=223,12 g/mol Líquido levemente amarillento
Cyphos 105	Fórmula molecular: C <sub>34</sub> H <sub>68</sub> N <sub>3</sub> P PM=549,52 g/mol Líquido transparente
1-metilimidazol	Fórmula molecular: C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> N <sub>2</sub> PM=82,10 g/mol Densidad=1,032 g/ml Líquido transparente
Bromuro de butilo	Fórmula molecular: C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> Br PM=137,02 g/mol Densidad=1,268 g/ml Líquido transparente
Piridina	Fórmula molecular: C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> N PM=79,10 g/mol Densidad=0,9831 g/ml Líquido transparente
3,4,6-tri-O-acetil-D-galactal	Fórmula molecular: C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> O <sub>7</sub> PM=272,25 g/mol Aceite transparente

<sup>297</sup> Las propiedades de sustancias convencionales fueron tomadas de Perrin<sup>164</sup>.

<sup>298</sup> Zarubitskii, D. *Russian Journal of Applied Chemistry*, **2005**, 78, 7, 1048.

<sup>299</sup> Santos Nunes, C., Vieira da Silva, M. J., Da Silva, D. C., dos Reis Freitas, Andreia Rosa, F., Forti Rubira, A. y Curti Muniz, E., *RSC Advances*, **2014**, 4, 39, 20308.

<sup>300</sup> Endo, T., Kato, T., Tozaki, K-I. y Nishikawa, K., *Journal of Physical Chemistry B*, **2010**, 114, 1, 407.

<sup>301</sup> Hodyna, D., Kovalishyn, V., Metelytsia, L., Rogalsky, S., Blagodatnyi, V. y Petko, K., *Chemical Biology and Drug Design*, **2016**, 422.

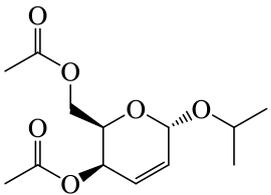
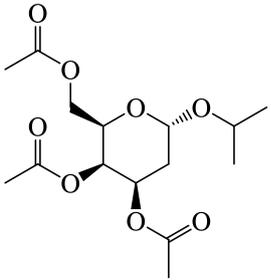
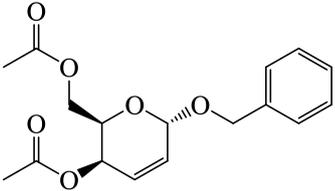
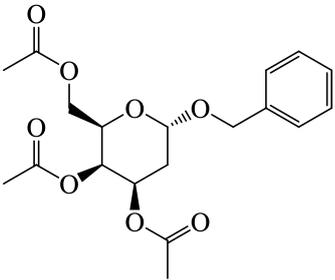
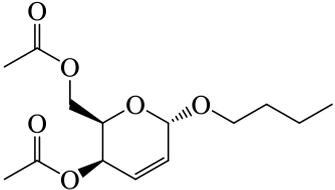
<sup>302</sup> Lee, J. K. y Kim, M-J., *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, **2011**, 68, 3-4, 275.

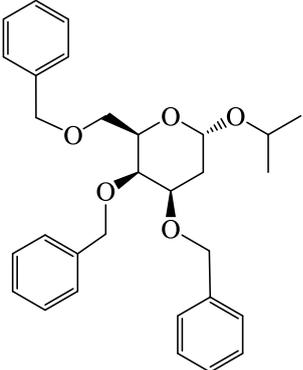
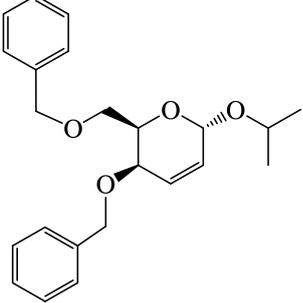
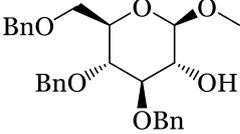
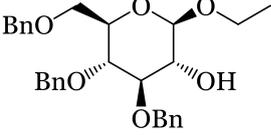
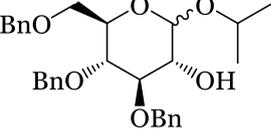
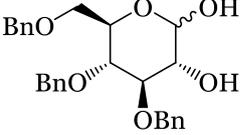
Compuesto	Datos de importancia
3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal	Fórmula molecular: idem ant. PM=idem ant pf=53-55°C <sup>303</sup> Sólido blanco
3,4,6-tri- <i>O</i> -bencil-D-galactal	Fórmula molecular: C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> O <sub>4</sub> PM=416,20 g/mol pf=53-54°C <sup>304</sup> Sólido blanco-amarillento
3,4,6-tri- <i>O</i> -bencil-D-glucal	Fórmula molecular: idem ant. PM=idem ant. pf=57-58°C <sup>304</sup> Sólido blanco-amarillento
Cloruro de bencilo	Fórmula molecular: C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> Cl PM=126,58 g/mol Densidad=1,098 g/ml Líquido transparente
Hexafluorofosfato de potasio	PM=184,06 g/mol pf=575°C <sup>305</sup> Sólido blanco
Cloruro férrico	PM=162,19 g/mol Sólido marrón oscuro
Cloruro de zinc	PM=136,28 g/mol Sólido blanco
Triflato de cobre II	PM=361,67 /mol Sólido celeste
Isopropanol	Fórmula molecular: C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O PM=60,06 g/mol peb=82,5°C d=0,783 g/ml
Anilina	Fórmula molecular: C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N PM=93,06 g/mol peb=184,4°C /760 mmHg d=1,022 g/ml
Etanolamina	Fórmula molecular: C <sub>2</sub> H <sub>7</sub> NO PM=61,08 g/mol peb=171,1°C/760 mmHg d=1,012 g/ml

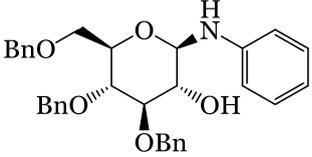
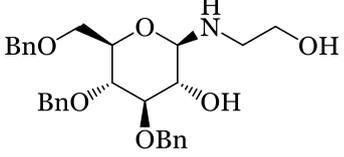
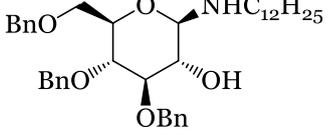
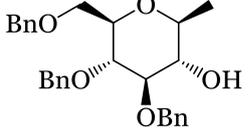
<sup>303</sup> Grodner, J., Urbanski, R., Belzecki, C. y Chmielewski, M., *Polish Journal of Chemistry*, **1992**, **66**, 5, 813.

<sup>304</sup> Vedachalam, S., Tan, S- M., Teo, H. P., Cai, S. y Liu, X-W., *Organic Letters*, **2012**, **14**, 1, 174.

<sup>305</sup> Sigma-Aldrich.

Compuesto	Datos de importancia
 <p data-bbox="240 398 810 454">1-O-isopropyl 4,6-di-O-acetyl-2,3-dideoxy-α-D-threo-hex-2-enopyranoside</p>	<p data-bbox="922 280 1273 342">Fórmula molecular: C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> PM= 272,30</p>
 <p data-bbox="256 757 794 813">1-O-isopropil-3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxi-α-D-galactopiranososa</p>	<p data-bbox="922 593 1273 656">Fórmula molecular: C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub> PM= 332,15</p>
 <p data-bbox="240 1025 810 1081">1-O-bencil 4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi-α-D-treo-hex-2-enopiranosido</p>	<p data-bbox="922 925 1273 987">Fórmula molecular: C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> PM= 320,34</p>
 <p data-bbox="276 1384 778 1440">1-O-bencil-3,4,6-tri-O-acetil-2-deoxi-α-D-galactopiranososa</p>	<p data-bbox="922 1238 1273 1301">Fórmula molecular: C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub> PM= 380,39</p>
 <p data-bbox="228 1653 826 1709">1-O-n-butyl-4,6-di-O-acetil-2,3-dideoxi-α-D-treo-hex-2-enopiranosido</p>	<p data-bbox="922 1552 1273 1615">Fórmula molecular: C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub> PM= 286,32</p>

Compuesto	Datos de importancia
 <p>1-O-isopropil-3,4,6-tri-O-bencil-2-deoxi-α-D-galactopiranososa</p>	<p>Fórmula molecular: C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub> PM= 476,61</p>
 <p>1-O-isopropil-4,6-di-O-bencil-2,3-dideoxi-α-D-treo-hex-2-enopiranosido</p>	<p>Fórmula molecular: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>4</sub> PM= 368,47</p>
<p>Oxona® 2KHSO<sub>5</sub>.KHSO<sub>4</sub>.K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></p>	<p>PM=614,78</p>
 <p>Metil 3,4,6,-tri-O-bencil-β- D-glucopiranosido (β-1-O-metil-2-α-hidroxi-3,4,6-tri-O-bencil-D-glucopiranososa)</p>	<p>Fórmula molecular: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub> PM= 464,56</p>
 <p>Etil 3,4,6,-tri-O-bencil-β- D-glucopiranosido (β-1-O-etil-2-α-hidroxi-3,4,6-tri-O-bencil-D-glucopiranososa)</p>	<p>Fórmula molecular: C<sub>29</sub>H<sub>34</sub>O<sub>6</sub> PM=478,58</p>
 <p>Isopropil 3,4,6,-tri-O-bencil-β- D-glucopiranosido (β-1-O-isopropil-2-α-hidroxi-3,4,6-tri-O-bencil-D-glucopiranososa)</p>	<p>Fórmula molecular: C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub> PM=492,61</p>
 <p>3,4,6,-tri-O-bencil-β- D-glucopiranososa</p>	<p>Fórmula molecular: C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub> PM= 450,53</p>

Compuesto	Datos de importancia
 <p data-bbox="244 360 807 427">β-1-N-anilin-2-α-hidroxil-3,4,6-tri-O-bencil-D-glucopiranososa</p>	<p data-bbox="911 277 1283 342">Fórmula molecular: C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub> PM= 525,25</p>
 <p data-bbox="228 598 823 665">β-1-N-etanolamin-2-α-hidroxil-3,4,6-tri-O-bencil-D-glucopiranososa</p>	<p data-bbox="911 515 1283 580">Fórmula molecular: C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>5</sub> PM= 493,25</p>
 <p data-bbox="260 813 791 880">β-1-N-dodecilamin-2-α-hidroxil-3,4,6-tri-O-bencil-D-glucopiranososa</p>	<p data-bbox="911 743 1283 808">Fórmula molecular: C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>5</sub> PM= 617,41</p>
 <p data-bbox="260 1028 791 1093">β-1-metil-2-α-hidroxil-3,4,6-tri-O-bencil-D-glucopiranososa</p>	<p data-bbox="919 958 1275 1023">Fórmula molecular: C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub> PM= 448,22</p>

## VI.2 Índice completo

I.	Objetivos	7
II.	Introducción	8
II.1	Hidratos de carbono.....	9
II.2	Glicósidos.....	11
II.2.1	Generalidades.....	11
II.2.2	Protección.....	13
II.2.3	Efecto anomérico.....	15
II.3	Glicales.....	18
II.3.1	Generalidades.....	18
II.3.2	Síntesis.....	19
II.3.3	Reactividad.....	21
II.3.3.1	Reacciones de adición.....	22
II.3.3.2	Reordenamiento de Ferrier.....	26
II.3.3.3	Reacciones de epoxidación.....	28
II.4	Desarrollo de nuevas estrategias de síntesis en Química Orgánica.....	33
II.4.1	Química verde.....	33
II.4.1.1	Solventes.....	36
II.5	Líquidos iónicos.....	39
II.5.1	Definición.....	39
II.5.2	Características.....	40
II.5.3	Historia y actualidad.....	44
II.5.4	Síntesis.....	45
II.5.4.1	Cuaternización e intercambio aniónico.....	46
II.5.4.2	Reacciones de neutralización.....	48
II.5.4.3	Métodos no convencionales.....	49
II.5.4.4	Purificación.....	49
II.5.5	Líquidos iónicos en Síntesis Orgánica.....	50
II.5.6	Líquidos iónicos en la síntesis de glicósidos.....	53
III.	Sección experimental	58
III.1	Generalidades.....	59
III.2	Solventes y reactivos.....	60
III.3	Síntesis de líquidos iónicos.....	61
III.3.1	Preparación de la sal tetrafluoroborato de sodio.....	61
III.3.2	Ensayo de AgNO <sub>3</sub> .....	61
III.3.3	Síntesis de tetrafluoroborato de 1-butil 3-metilimidazolio.....	62
III.3.3.1	Purificación de BImBF <sub>4</sub> .....	62
III.3.4	Hexafluorofosfato de 1-butil 3-metilimidazolio.....	63
III.3.5	Tetrafluoroborato de 1-dodecil 3-metilimidazolio.....	63

III.3.6	Hexafluorofosfato de 1-dodecil 3-metilimidazolio (DodMImPF <sub>6</sub> ) .....	64
III.3.7	Tetrafluoroborato de N-butilpiridinio.....	65
III.4	Síntesis de <i>endo</i> -glicales .....	66
III.4.1	Síntesis de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-galactal.....	66
III.4.1.1	Síntesis de bromuro de $\alpha$ -D-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetilgalactopiranososa ( $\alpha$ -acetobromogalactosa) .....	66
III.4.1.2	Reducción del bromuro de $\alpha$ -D-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -acetilgalactopiranososa.....	68
III.4.2	Síntesis de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal.....	69
III.4.3	Síntesis de 3,4,6-tri- <i>O</i> -bencil-D-galactal.....	70
III.4.4	Síntesis de 3,4,6-tri- <i>O</i> -bencil-D-glucal .....	71
III.5	Reacciones de <i>endo</i> -glicales con nucleófilos en líquidos iónicos empleando diferentes catalizadores.....	72
III.5.1	FeCl <sub>3</sub> .....	73
III.5.2	ZnCl <sub>2</sub> .....	73
III.5.3	Cu (OTf) <sub>2</sub> .....	74
III.5.4	Amberlite IR-120 (H <sup>+</sup> ).....	74
III.5.4.1	Preparación de la resina.....	74
III.5.4.2	Empleo de amberlite IR-120 (H <sup>+</sup> ) como catalizador.....	75
III.5.5	Cromatografía en columna. Variante flash .....	75
III.5.6	Reacciones empleando el sistema catalítico Cu(OTf) <sub>2</sub> / BMImPF <sub>6</sub> .....	76
III.6	Reacciones de epoxidación de glicales .....	84
III.6.1	Procedimiento general de epoxidación .....	84
III.6.2	Reacciones de apertura de epóxidos.....	85
III.6.2.1	Reacción de ruptura del epóxido con MeOH.....	85
III.6.2.2	Reacción de ruptura del epóxido con EtOH .....	86
III.6.2.3	Reacción de ruptura del epóxido con otros nucleófilos .....	86
IV.	Discusión de los resultados	93
IV.1	Síntesis de líquidos iónicos .....	94
IV.1.1	Aislamiento exhaustivo de los líquidos iónicos.....	94
IV.1.2	Generalidades de la síntesis de líquidos iónicos .....	95
IV.1.3	BMImBF <sub>4</sub> purificado .....	96
IV.1.4	Purificación .....	98
IV.1.5	Hexafluorofosfato de 1-butil 3-metilimidazolio (BMImPF <sub>6</sub> ) .....	99
IV.1.5.1	Síntesis.....	100
IV.1.6	Tetrafluoroborato de 1-dodecil 3-metilimidazolio (DodMImBF <sub>4</sub> ) y hexafluorofosfato de 1-dodecil 3-metilimidazolio (DodMImPF <sub>6</sub> ) .....	101
IV.1.6.1	RMN.....	102
IV.1.6.2	TG-ADT.....	106
IV.1.6.2.1	Introducción.....	106
IV.1.6.2.2	Ensayos.....	109
IV.1.7	Líquidos iónicos de fosfonio comerciales (PhosLIs) .....	112

IV.1.8	Análisis de la preparación de líquidos iónicos .....	113
IV.1.8.1	Diseño y aplicación de una eco-escala .....	114
IV.1.8.2	Aplicación de la eco-escala para la preparación de BMImBF <sub>4</sub> .....	116
IV.2	Preparación de <i>endo</i> -glicales .....	119
IV.2.1	Obtención de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-galactal y de 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetil-D-glucal.....	119
IV.2.1.1	Mecanismo.....	124
IV.2.2	Obtención de 3,4,6-tri- <i>O</i> -bencil-D-galactal y de 3,4,6-tri- <i>O</i> -bencil-D-glucal .....	126
IV.2.2.1	Mecanismo.....	128
IV.3	Reacciones de endoglicales con nucleófilos en líquidos iónicos.....	130
IV.3.1	Reacción de referencia.....	130
IV.3.2	Asignación de señales.....	131
IV.3.2.1	Patrones .....	131
IV.3.2.1.1	La ecuación de Karplus.....	134
IV.3.2.2	Dilucidación de la configuración anomérica .....	136
IV.3.2.3	Selección de señales .....	140
IV.3.3	Datos obtenidos .....	144
IV.3.4	Reacciones con FeCl <sub>3</sub> y ZnCl <sub>2</sub> .....	145
IV.3.5	Reacciones con Amberlite IR 120 .....	148
IV.3.6	Reacciones con Cu(OTf) <sub>2</sub> .....	149
IV.3.7	Reacciones realizadas empleando el sistema Cu(OTf) <sub>2</sub> / BMImPF <sub>6</sub> .....	153
IV.3.7.1	Discusión de los datos obtenidos.....	155
IV.3.7.1.1	TOAcGal .....	155
IV.3.7.1.2	TOBnGal.....	155
IV.3.7.1.3	TOAcGlu.....	157
IV.3.7.1.4	TOBnGlu.....	159
IV.3.7.2	Consideraciones mecanísticas .....	160
IV.4	Reacciones de epoxidación de glicales y posterior apertura nucleofílica.....	165
IV.4.1	Epoxidación de glicales .....	165
IV.4.1.1	DMDO .....	165
IV.4.1.2	Consideraciones experimentales .....	166
IV.4.1.3	Catalizadores de transferencia de fase .....	168
IV.4.1.4	Líquidos iónicos como catalizadores de transferencia de fase .....	169
IV.4.1.4.1	Productos obtenidos .....	171
IV.4.1.4.1.1	1- <i>O</i> -metil-2-hidroxi- 3,4,6,-tri- <i>O</i> -bencil-β- D-glucopiranososa.....	171
IV.4.1.4.1.2	3,4,6-tri- <i>O</i> -bencil-D-glucopiranososa.....	174
IV.4.1.4.2	Eficacia de LIs como CTF relacionada con su estructura.....	177
IV.4.2	Reacción de apertura del epóxido con otros nucleófilos .....	180
IV.4.2.1	<i>O</i> -glicósidos .....	182
IV.4.2.2	<i>N</i> -glicósidos .....	184
IV.4.2.3	Otros glicósidos .....	186

V. Conclusiones	188
V.1 Síntesis de líquidos iónicos .....	189
V.2 Síntesis de <i>endo</i> -glicales .....	189
V.3 Reacciones de <i>endo</i> -glicales con nucleófilos en líquidos iónicos.....	189
V.4 Reacciones de epoxidación de glicales y posterior apertura nucleofílica.....	190
VI. Apéndices	191
VI.1 Propiedades de moléculas relevantes.....	191
VI.2 Índice completo .....	196