



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY

Oligómeros quirales mediante biotransformación de aromáticos.

Aplicaciones supramoleculares

Lic. Grysette Daher

Trabajo de tesis para la obtención del título de
Doctor en Química

Programa de Posgrado en Química de la Facultad de Química

Universidad de la República

Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas

Octubre, 2023

Oligómeros quirales mediante biotransformación de aromáticos.

Aplicaciones supramoleculares

Tribunal

Dr. Oscar Varela (Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA)

Dr. Danilo Davyt (Facultad de Química, UdelaR)

Dr. Carlos Kremer (Facultad de Química, UdelaR)

Orientador

Dr. Gustavo Seoane

Oligómeros quirales mediante biotransformación de aromáticos.

Aplicaciones supramoleculares

Lic. Grysette Daher

Programa de Posgrado en Química de la Facultad de Química

Universidad de la República

2023

DIRECTOR: Dr. Gustavo Seoane

Facultad de Química, UdelaR

Resumen

La cicloadición catalizada por cobre(I) entre azidas y alquinos (CuAAC) es, sin lugar a duda, la reacción más empleada dentro de la Química *click*. Es tan eficiente que ha sido usada como método de polimerización, destacándose entre los sustratos más usados moléculas polioxigenadas, como azúcares, las cuales se oligomerizan para dar estructuras lineales o cíclicas.

Nuestro grupo tiene amplia experiencia en las aplicaciones sintéticas de *cis*-ciclohexadienodiolos quirales provenientes de la oxidación microbiana de arenos. A partir de éstos, se propone producir monómeros polioxigenados con funciones azida y alquino que podrán formar oligómeros quirales mediante reacciones CuAAC.

La investigación en esta área está limitada al uso de azúcares y derivados, que se oligomerizan mediante reacciones *click* (CuAAC) para dar estructuras lineales o cíclicas. Sin embargo, en todos los trabajos publicados no se han encontrado oligómeros que contengan homociclos oxigenados (derivados de ciclitolos) y triazoles. Por este motivo, y considerando la experiencia de nuestro grupo en la preparación y uso de ciclohexadienodiolos quirales, en esta tesis se postula su empleo para producir oligómeros quirales mediante polimerización *click*. Esto constituye una promisoriosa y novel línea de trabajo, ya que estos compuestos se han usado en polimerizaciones "clásicas" pero no hay reportes de su uso en polimerizaciones *click*. Se ha sintetizado una variedad de monómeros quirales polioxigenados, y se han oligomerizado para producir estructuras quirales, tanto lineales como cíclicas. A través de una metodología iterativa por pasos se encontró las mejores condiciones de la reacción *click*, y con éstas, junto con el uso de aditivos para modular la relación de productos, se ha logrado obtener oligómeros cíclicos como productos

mayoritarios. En particular, se logró la formación preferencial de ciclotetrámeros, ciclopentámeros y ciclohexámeros.

Finalmente, se estudió la química sustrato-receptor de estos macrociclos, destacando su preferencia por aniones y sustancias con alta densidad electrónica. En particular, para el tetrámero cíclico, se determinó su afinidad hacia halogenuros y nitratos, mostrando en todos los casos, la formación de complejos de estequiometría 1:1. Las constantes de asociación encontradas, junto con cálculos computacionales, indican la potencialidad del ciclotetrámero para su empleo como sensor de aniones y en otras aplicaciones de química supramolecular.

Synthesis of chiral oligomers by biotransformation of aromatics. Supramolecular applications

Lic. Grysette Daher

Graduate Program in Chemistry, Facultad de Química

Universidad de la República

2023

DIRECTOR: Dr. Gustavo Seoane

Facultad de Química, UdelaR

Abstract

The copper(I)-catalyzed cycloaddition between azides and alkynes (CuAAC) is, without a doubt, the most widely used reaction in click chemistry. It is so efficient that it has been used as a polymerization method, and among the most used substrates are polyoxygenated molecules, such as sugars, which oligomerize to give linear or cyclic structures.

Our group has ample experience in the synthetic applications of chiral *cis*-cyclohexadienediols derived from microbial oxidation of arenes. Using these diols as starting materials, it is proposed to produce polyoxygenated monomers, containing azide and alkyne functionalities, that can form chiral oligomers through CuAAC reactions.

Research in this area is limited to the use of sugars and derivatives, which are oligomerized by click reactions (CuAAC) to give linear or cyclic structures. However, in all published works, oligomers containing both oxygenated homocycles (derived from cyclitols) and triazoles have not been found. For this reason and taking advantage of the experience of our group in the preparation and use of chiral cyclohexadienediols, this thesis postulates their use to produce chiral oligomers by click polymerization. This constitutes a promising and novel line of work, since there are no reports of the use of these compounds in click polymerizations, although they have been used in "classical" polymerizations. A variety of polyoxygenated chiral monomers have been synthesized, which have been oligomerized to produce both linear and cyclic chiral structures. Through an iterative stepwise methodology, the best conditions for the click reaction were found, and with these conditions, together with the use of additives to modulate the ratio of products, it has been possible to obtain

cyclic oligomers as major products. In particular, the preferential formation of cyclotetramers, cyclopentamers and cyclohexamers was achieved.

Finally, the host-guest chemistry of these macrocycles was studied, highlighting their preference for anions and substances with high electronic density. In particular, for the cyclic tetramer, its affinity towards halides and nitrates was determined, showing in all cases the formation of complexes with 1:1 stoichiometry. The association constants found, together with computational calculations, indicate the potentiality of the cyclotetramer for its use as anion sensor and in other applications of supramolecular chemistry.

Agradecimientos

A mi familia, parece muy *cliché* pero sin su apoyo, amor y compañía no habría podido hacer esto. A mis padres, por siempre apoyar mis ideas y ocurrencias, por mas locas que parecían, sé que no entendían mi pasión por la química pero aún así me dieron todo su apoyo para para que pudiera realizar mi carrera de grado y, a pesar de la desgarradora ausencia física, también me apoyaron para que fuera a perseguir mis sueños, luego de varias años ya estamos acá, a poco de cumplir esta meta! LOS AMO. A mis hermanos, que son lo mejor que me ha pasado en esta vida, no pude ser más afortunada de tenerlos en mí vida, estoy totalmente segura de que sin ustedes no habría podido hacer esto, Gabo y Jesús, gracias por ser mis confidentes, consejeros, compañeros de locuras y tantas cosas más, ¡¡¡LOS AMO!!!! A mi tío abuelo Antonio, sé que fue difícil para ti aceptar que mi camino nos alejaba físicamente, y me llena de infinita tristeza saber que te fuiste al poco tiempo que inicié esto, pero a pesar de todo, me diste para adelante y sé que estarías muy orgulloso de mí, ¡esto es para ti! Y finalmente a mi abuela Georgette, fuiste la persona más sabia que he conocido en toda mi vida, siempre serena y agradecida, de ti me llevo las más grandes lecciones de vida, y hasta hoy me sigues enseñando.

A mi director de tesis, Gustavo, cuando inicié el posgrado tengo que admitir que no tenía la más mínima idea del gran viaje que iba a emprender. Gracias por darme la oportunidad de venir a este país a cumplir un sueño, nunca imaginé que la vida me traería acá, pero qué feliz estoy de que así haya sido. Ser tu estudiante ha sido, sin lugar a duda, el trabajo más difícil que he tenido hasta ahora, pero también ha sido el más satisfactorio y enriquecedor. Gracias por enseñarme, orientarme, tener paciencia y sobre todo, por siempre darme oportunidades para seguir creciendo, contigo descubrí la gran pasión que tengo a la investigación y sobre todo a este proyecto que iniciamos juntos! Sabes que si tuviera la oportunidad seguiría con esto el resto de mi carrera.

A Game, Nacho y Marga, por su increíble calidez cuando recién llegué a Uruguay y que no decayó durante los años. Gracias por enseñarme, por el lindo intercambio académico y por los lindos momentos fuera de facultad. ¡A Game, por siempre darme para adelante! Gracias por ser siempre una mano amiga, por ayudarme, aun cuando no tenías que hacerlo, y por confiar en mis capacidades, eres una gran persona.

A los akiros, y antes de iniciar tengo que nombrar a la gran: ¡¡¡Vickyyyy!!!! Bella, gracias por cederme tu lugar en el Akira, fue un gesto tan lindo y sé que formar parte del Akira ayudó inmensamente en mi desarrollo como investigadora, pero aun mas agradecida estoy de tu hermosa amistad, ¡no tienes idea de lo valioso que es para mi haber forjado ese lazo contigo

y me da muchísima alegría saber que cuento con alguien como tú! ¡GRACIAS! Ahora sí, tuve la dicha de pasar y ser parte de un cambio generacional en nuestro bello Lab del Akira así que: para los akiros *vintage*, Nia, MariP y Gonza: GRACIAS MIL, fueron los primeros “ejemplos a seguir” que tuve, me ayudaron justo en mis primeros pasos, jejeje, siempre con buena disposición y mucho cariño. Igualmente logramos formar lazos fuera de lo laboral lo cual enriqueció aún más los días de larga jornada y más bien era un gran disfrute. Para los nuevos akiros: acá se me complica un poco así que los divido en dos secciones 1) JuanMa y Pieri: Los akiros de la pandemia, jajaja, solo nosotros sabemos lo difícil que fueron esos momentos de trabajo, pero esa compañía hacía que todo fuese mucho más llevadero, a JuanMa, mi esposo de trabajo, gracias a tu apoyo y compañía es que pude transitar esos momentos de alta dificultad luego y durante la pandemia, gracias por bancarte las jornadas largas de trabajo y sobre todo por la hermosa amistad que formamos! Eres un hombre brillante y muy bondadoso, en cualquier lugar que vayas sé que brillaras inmenso. Es lindo pensar que, luego de la pandemia, tuvimos la oportunidad de disfrutar esa pasantía juntos en Canadá, siempre recordaré con muchísimo amor y alegría esos meses que pasamos juntos. 2) Bru y Lu, mis besties!! ¡Dios! ¡No sé qué habría hecho sin ustedes en estos últimos momentos, Gracias por tanto! No solo lo académico, que ha sido invaluable, pero sobre todo por la hermosa amistad, las lindas charlas, las risas, las rabias, los llantos. Son hermosísimas personas y me siento muy afortunada de tener su amistad.

A Carito, mi rubia favorita, gracias por siempre estar ahí para mí, por bancarme la cabeza en el Lab, pero también por los lindos momentos personales, las idas a Atlántida, el volley, las risas, los chismes y tanto más. Ha sido un real placer compartir estos años contigo. ¡Y al bello Peixotin, que grande! Siempre haciendo todo con mucha paz y serenidad, gracias por dar una mano siempre que lo necesite.

A Rissin, Schapi, Quique y David, por ser tan cálidos conmigo y por enseñarme tantas cosas. A Risso, por ser el orden y siempre preocuparse por las cosas en el Lab pero también por lindas charlas y disfruten que hacen los días mucho mejor. A David, el profe de la 103, aprendí muchísimo dando clase a tu lado, gracias.

A Fedé! Si bien compartimos pocos meses trabajando, fue muy lindo trabajar contigo. A Luchi, por la super buena onda con el LCMS, aun cuando tenía que hacer corridas muy improvisadas y por siempre tener lindas charlas entre una inyección y otra.

¡GRACIAS a la familia del LSO!!! ¡¡Me siento realmente afortunada de haber compartido estos años con compañeros de trabajo tan geniales!!

A mi amiguito Carlos, con quien tengo tantas cosas en común. Me alegra que estemos culminando este momento juntos (pero literal). Es un placer compartir charlas contigo, tragos, diversión y hasta momentos, no tan placenteros. Espero que la vida nos siga encontrando.

A Lore, Qué viaje, no? Son cuanto... 16 años? Emprendimos esto juntas, y me da una alegría inmensa poder culminarlo de igual manera. Tenerte a mí lado durante todos estos años acá ha sido increíble. GRACIAS! Sé que sin ti esto habría sido mucho más difícil, ya quiero ver que nos depara la vida para nuestro futuro, mi bella costilla.

Medea, llegaste a mi vida en el momento menos esperado y aun así hiciste que todo tuviera sentido, me has ayudado aún en la distancia y lo que más deseo es descubrir que me depara la vida contigo.

Finalmente a mis queridos amigos del Grupo de Mark: Thanks to everyone in Mark's group, specially to Mark, for giving me the opportunity to go to his Lab and learn so much. To Raksha, my fume hood partner and super sweet person, to Seiya for the late nights and to the everyone that made me feel so welcome. To my little Spanish friends: Miguel, you were just the best! I feel so lucky to have met you and I hope we can see each other again. Sole, Jose, Claudia, que momentos tan lindos que pasé a su lado! Hicieron que mi viaje a Vancouver fuese un real placer, espero vernos pronto nuevamente. Miguel, eres un excelente investigador, ver que un latino como tú este triunfando allá de esa forma es realmente inspirador, espero que el destino nos permita colaborar nuevamente.

AGRADECIMIENTOS II:

Facultad de Química- Universidad de la República

PEDECIBA (Programa para el Desarrollo de las Ciencias Básicas)

ANII (Agencia Nacional de Investigación e Innovación)

CSIC (Comisión Sectorial de Investigación Científica, UdelaR)

CAP (Comisión Académica de Posgrado)

UBC (University of British Columbia)

A Horacio, y Gonzalo por los RMN

A Alejandro y Rosario por los HRMS

Índice general

Contenido	
<i>Resumen</i>	i
<i>Abstract</i>	iii
<i>Agradecimientos</i>	v
Índice general	viii
Índice de figuras	x
Índice de tablas	xiii
Lista de abreviaciones	xiv
I. <i>Introducción</i>	1
II. <i>Antecedentes</i>	6
II.1. <i>Dihidroxilación enzimática como estrategia de síntesis enantioselectiva</i>	6
II.1.1. <i>Generalidades</i>	6
II.1.2. <i>Reactividad del ciclohexadienodiol derivado de halobencenos</i>	7
II.2. <i>Química click</i>	10
II.2.1. <i>Generalidades e historia</i>	10
II.2.2. <i>CuAAC: cicloadición entre alquinos y azidas catalizada por Cu (I)</i>	11
II. 2.2.1. <i>CuAAC. Mecanismo aceptado</i>	14
II.2.2.2. <i>CuAAC. Uso de azidas quelantes y acetato de cobre (II) como catalizador</i>	15
II.2.3. <i>Aplicaciones de la CuAAC en reacciones de oligomerización</i>	17
II.3. <i>Química Supramolecular</i>	28
II.3.1. <i>Definición y clasificación</i>	28
II.3.2. <i>Ciclodextrinas: generalidades</i>	28
II. 3.3. <i>Síntesis asistida por moléculas molde</i>	30
II.3.4. <i>Receptores de aniones</i>	32
III. <i>Metodología y objetivos</i>	45
III.1. <i>Objetivo General</i>	45
III.2. <i>Objetivos Específicos</i>	45
III.3. <i>Diseño sintético y metodología</i>	45
III.3.1. <i>Síntesis de monómeros adecuados</i>	45
III.3.2. <i>Estudio de oligomerización click usando catalizadores de cobre, CuAAC</i>	48
III.3.3. <i>Caracterización de estructuras obtenidas por oligomerización</i>	48
III.3.4. <i>Estudio de la capacidad de formación de complejos sustrato-receptor</i>	48
IV. <i>Discusión de resultados</i>	51
IV. 1 <i>Síntesis de monómeros</i>	51

IV.1.1 <i>Síntesis de monómeros difuncionalizados en relación 1,4</i>	51
IV.1.1.1 Síntesis de monómero 3. Ruta inicial	51
IV.1.1.2 Ruta optimizada para la síntesis de monómeros 2 y 3	56
IV.1.1.3 Migraciones de grupo TDS	58
IV.1.2 <i>Síntesis de monómeros difuncionalizados en relación 1,3</i>	65
IV.1.2.1 Síntesis de monómeros 4 y 5	65
IV.2 Reacciones <i>click</i>	69
IV.2.1 <i>Pruebas iniciales</i>	69
IV.2.2 <i>Dimerización CuAAC</i>	71
IV.2.3. <i>Oligomerizaciones CuAAC</i>	75
IV.2.3.1. Metodología por pasos	75
IV.2.3.2. Oligomerizaciones sobre monómero 5	77
IV.3. Estudio de la química sustrato-receptor con el tetrámero 47	99
V. <i>Conclusiones y perspectivas</i>	113
VI. <i>Experimental</i>	116
VI.2 Procedimientos sintéticos y caracterización de compuestos	117
VI.2.1 <i>Procedimientos generales de síntesis</i>	117
VI.2.2 Procedimientos específicos y caracterización de compuestos	120
VI.2.3 Espectros de RMN selectos	151
VI.3 Estudio migraciones grupo TDS	179
VI.4 Estudio cinético seguido por RMN	180
VI.5 Cromatogramas selectos de LC-MS	182
VI.5.1 <i>Cromatogramas de crudos de reacción</i>	182
VI.5.2 Espectros de masas de baja resolución ESI modo positivo	196
VI.6. Cromatogramas de estudio cinético.	199
VI.6.2.1 <i>Con naftaleno (t=5.07min)</i>	199
VII.6.2.2. <i>Sin aditivo a 10mM</i>	201
VI.7. Cálculos de interacciones sustrato-receptor	203
VI.7.1. <i>Bu₄NCl</i>	203
VI.7.2 <i>Bu₄NBr</i>	205
VI.7.3. <i>Bu₄NI</i>	207
VI.7.4 <i>Bu₄NNO₃</i>	209
VI.8. Factor de respuesta de oligómeros cíclicos	210
VI.9. Cálculos computacionales	211
II.9.1. <i>Estudio de migraciones grupo TDS</i>	211
VII.9.2. Estudio interacción sustrato-receptor usando tetrámero cíclico	213

Índice de figuras

Figura I.1. Número de publicaciones científicas encontradas en búsqueda SciFinder ⁿ bajo el término "sugar based macrocycle"	2
Figura I.2. Reacción de cicloadición descrita por Sharpless y Meldal	2
Figura I.3. Izquierda: estructura de α -CD (vista desde arriba). Derecha: Esquema estructural y funcional	3
Figura I.4. Resumen de monómeros a utilizar para la oligomerización click	4
Figura II.1. Estrategia general de síntesis enantioselectiva usando dioxigenasas	6
Figura II.2. Elementos de simetría que permiten control regio-, diastero- y estereoquímico	7
Figura II.3. Representación de la reactividad del cis-diol A-1 con el grupo diol protegido	8
Figura II.4. Síntesis de (-)-conduritol C (A-8) ²⁷	8
Figura II.5. Síntesis enantiodivergente de (+) y (-)-pinitol (A-15) de Hudlicky	9
Figura II.6. Aportes de nuestro grupo a las aplicaciones sintéticas de cis-ciclohexadienodiol	10
Figura II.7. Reacción de cicloadición descrita por Huisgen	11
Figura II.8. Regioquímica de la cicloadición catalizada por metales	12
Figura II.9. Mecanismo propuesto por Sharpless en 2002 para el acople catalizado por Cu(I)	13
Figura II.10. Recorrido en el tiempo de la evolución en el mecanismo de la CuAAC ⁵⁸	13
Figura II.11. Mecanismo dinuclear de la CuAAC. (X es un ligando puente) ⁵⁸	15
Figura II.12. Mecanismo de la CuAAC asistida por azida quelante. ⁵⁸	16
Figura II.13. Síntesis de glicoconjugados unidos por triazol	17
Figura II.14. Síntesis de oligómero lineal con unidades de trehalosa unidos por triazoles	18
Figura II.15. Síntesis de pseudo-glicoconjugados	18
Figura II.16. Síntesis de análogos de amilopectinas de maltosa y glucosa	19
Figura II.17. Síntesis de miméticos de heparosano y condroitina	20
Figura II.18. Método iterativo de oligomerización, con funcionalidad latente	21
Figura II.19. Macro ciclación CuAAC de mono-, di- y trisacáridos. Grupos reactivos en alfa	22
Figura II.20. Estudio de macro ciclación sobre varios monosacáridos	23
Figura II.21. Síntesis de glicopiranosidos de 2, 4 y 6 unidades, mediante metodología iterativa	24
Figura II.22. Síntesis de macrociclos conteniendo anillos furanósicos	25
Figura II.23. Formación de ciclodímeros a ciclotetrámeros	26
Figura II.24. Formación de ciclodímeros a pentámeros, grupos a reaccionar en beta	26
Figura II.25. Metodología de activación ortogonal para síntesis de macrociclos	27
Figura II.26. Síntesis de dímero asistida por molécula molde	27
Figura II.27. Representación esquemática de A) unidad de glucosa que compone la CD y su estructura tridimensional; B) estructura y dimensiones de la α -, β - y γ -ciclodextrinas. Tomada de la referencia 111	29
Figura II.28. Representación esquemática de la formación de un complejo de inclusión entre una CD (receptor) y un sustrato. Tomada de la referencia 111	30
Figura II.29. Efecto cinético del uso de molécula molde	31

Figura II.30. <i>Efecto termodinámico del uso de molécula molde</i>	32
Figura II.31. <i>Katapinandos</i>	32
Figura II.32. <i>Ejemplos de algunos receptores de aniones cargados</i>	34
Figura II.33. <i>Algunos ejemplos de receptores neutros, acíclicos y cíclicos</i>	34
Figura II.34. <i>Interacciones supramoleculares de 1, 2, 3-triazoles</i>	35
Figura II.35. <i>Receptores basados en triazoles para catálisis y sus constantes de asociación (K) para cloruro</i>	36
Figura II.36. <i>Algunos ejemplos de receptores basados en triazoles</i>	37
Figura II.37. <i>Algunos ejemplos de receptores basados en azúcares</i>	38
Figura III.1. <i>Posibilidades de funcionalización sobre el cis-diol 1</i>	46
Figura III.2. <i>Resumen de variantes a realizar</i>	46
Figura III.3. <i>Estrategia sintética para la obtención de los monómeros</i>	47
Figura III.4. <i>Esquema de síntesis para la obtención de los monómeros 2 a 5</i>	47
Figura III.5. <i>Reacción modelo para la optimización de la CuAAC</i>	48
Figura IV.1. <i>Síntesis del epóxido 8</i>	51
Figura IV.2. <i>Desprotección de acetato en el intermedio 9</i>	53
Figura IV.3. <i>Ruta sintética para la obtención de 2 y 3</i>	57
Figura IV.4. <i>Equilibrio de migraciones 1,4-O-O de TDS</i>	58
Figura IV.5. <i>Modificaciones propuestas para el estudio de migraciones</i>	59
Figura IV.6. <i>Síntesis de dioles monosililados con X=Br</i>	59
Figura IV.7. <i>Síntesis de dioles monosililados con X=H</i>	60
Figura IV.8. <i>Síntesis de diol monosililado con X=Cl</i>	60
Figura IV.9. <i>Esquema de las especies observadas durante el estudio de migración</i>	61
Figura IV.10. <i>Análisis del espectro ¹H-RMN del diol monosililado 20b</i>	61
Figura IV.11. <i>Apilamiento y asignación de espectros de ¹H-RMN de regioisómeros de 20</i>	62
Figura IV.12. <i>Sistema modelo para estudio teórico</i>	64
Figura IV.13. <i>Acople para formar el alquino vinílico</i>	66
Figura IV.14. <i>Ruta sintética para la obtención de monómeros 4 y 5</i>	667
Figura IV.15. <i>Espectros de ¹H-RMN y confórmers de los acetatos 5a y 39</i>	69
Figura IV.16. <i>Espectro de ¹H-RMN obtenido en la polimerización click de 2</i>	70
Figura IV.17. <i>Influencia de la luz en la dimerización usando Cu(OAc)₂·H₂O, según tabla IV.7. A) Entrada 17, oscuridad, t=50 min; B) Entrada 16, con luz, t=50 min; C) Placa TLC a t= 50min, carril 1: entrada 16, carriles 2 y 4: cosiembras, carril 3: patrones, carril 5: entrada 17</i>	74
Figura IV.18. <i>Crecimiento por pasos de oligómeros lineales</i>	75
Figura IV.19. <i>Activación de los oligómeros 41 y 43 ortogonalmente protegidos</i>	76
Figura IV.20. <i>Espectros de ¹H-RMN de fracciones de polaridad creciente (hacia abajo)</i>	78
Figura IV.21. <i>Espectros de ¹H-RMN de las fracciones "cíclicas" obtenidas de las reacciones a diferentes concentraciones (1, 10 y 100 mM)</i>	79
Figura IV.22. <i>Cromatogramas de los crudos de oligomerización del azidoalquino 5 a diferentes concentraciones. Condiciones: C18 15cm, fase móvil (1,25 mL/min): acetonitrilo:0,1% ácido fórmico, gradiente de 40% a 98% acetonitrilo. Detector UV 254 nm</i>	80

Figura IV.23. Espectros de masa de oligómeros lineales y cíclicos. Detector de masas desde 300 a 2000m/z en modo positivo (ESI)	82
Figura IV.24. Cromatogramas de los crudos de oligomerización del azidoalquino 5 usando aditivos. Condiciones: C18 15cm, fase móvil: acetonitrilo:0,1% ácido fórmico, gradiente: 40% a 98% acetonitrilo, detector UV 254nm	85
Figura IV.25. Cromatogramas de los crudos de oligomerización de 5 usando aditivos, como la figura IV.24	87
Figura IV.26. Cromatograma del crudo de hidrólisis de 47 según la entrada 1 de la tabla IV.13. Condiciones: C18 15cm, fase móvil: metanol: ácido fórmico 0,1% acuoso, gradiente de metanol desde 5% a 60%, detector UV a 254 nm. Detector de masas desde 300 a 2000 m/z, en modo positivo	90
Figura IV.27. Esquema de reacción y cromatograma del crudo de hidrólisis de la mezcla 48+49 Condiciones: C18 15cm, fase móvil: metanol: ácido fórmico 0,1% acuoso, gradiente de metanol desde 5% a 60%, detector UV a 254 nm. Detector de masas desde 300 a 2000 m/z, en modo positivo	90
Figura IV.28. Oligomerizaciones en presencia de aniones	901
Figura IV.29. Oligomerización de 5 usando anión cloruro. Estándar interno: p-nitrofenol (t=1,91min). Condiciones: C18 15cm, fase móvil: acetonitrilo:0,1% ácido fórmico, gradiente de 40% a 98% acetonitrilo, detector UV 254 nm	93
Figura IV.30. Oligomerización de 5 usando cloruro y BHT a varias temperaturas. Estándar interno: p-nitrofenol (t=1,91min)	94
Figura IV.31. Oligomerización de 5 usando yoduro y BHT a varias temperaturas	95
Figura IV.32. Perfil de reacción de oligomerización de 5 , sin y con aditivo (naftaleno)	96
Figura IV.33. Monitoreo por ¹ H-RMN de la oligomerización de 5 a 0,10 mM	97
Figura IV.34. Perfil aproximado de la reacción a 0,1 mM según datos de ¹ H-RMN	98
Figura IV.35. Espectros de ¹ H-RMN para el estudio inicial de receptores. 2mM en CD ₃ CN	99
Figura IV.36. Espectros de ¹ H-RMN (400MHz) para el estudio de receptores de aniones. 2mM de receptor en CD ₃ CN	100
Figura IV.37. Espectros de ¹ H-RMN para una serie de halogenuros. 2mM de receptor en CD ₃ CN	101
Figura IV.38. Modelado del tetrámero 47 con una molécula de fluoruro en su cavidad. Se usó 50 para facilitar el cálculo, realizado con HyperChem	101
Figura IV.39. Job-Plot para los complejos sustrato-receptor usando, de arriba hacia abajo: Bu ₄ NI, Bu ₄ NBr y Bu ₄ NCl	102
Figura IV.40. Arriba: trazas de ¹ H-RMN para la titulación de 47 con cloruro. Abajo: estructura tridimensional del aducto 47 ∩Cl ⁻ modelado con DFT, empleando el método PBE0-D3BJ/6-31+G(d,p), grid=ultrafine y SMD	105
Figura IV.41. Arriba: trazas de ¹ H-RMN para la titulación de 47 con bromuro. Abajo: estructura tridimensional del aducto 47 ∩Br ⁻ modelado con DFT, empleando el método PBE0-D3BJ/6-31+G(d,p), grid=ultrafine y SMD	106
Figura IV.42. Arriba: trazas de ¹ H-RMN para la titulación de 47 con yoduro. Abajo: estructura tridimensional del aducto 47 ∩I ⁻ modelado con DFT, empleando el método PBE0-D3BJ-SMD/GEN/6-31+G(d,p), grid=ultrafine y SMD	107
Figura IV.43. Arriba: trazas de ¹ H-RMN para la titulación de 47 con nitrato. Abajo: estructura tridimensional del aducto 47 ∩NO ₃ ⁻ modelado con DFT, empleando el método PBE0-D3BJ/6-31+G(d,p), grid=ultrafine y SMD	108
Figura V.1. Monómeros polioxigenados sintetizados	113
Figura V.2. Estudio de migraciones TDS	113
Figura V.3. Oligomerización click de 5	114

Índice de tablas

Tabla IV.1. <i>Estudio de la propargilación del epóxido 8</i>	52
Tabla IV.2. <i>Estudio para la protección del alcohol 9</i>	53
Tabla IV.3. <i>Estudio para la adición de azida sobre la posición alílica</i>	54
Tabla IV.4. <i>Estudio para la funcionalización sobre la posición alílica</i>	55
Tabla IV.5. <i>Proporciones en equilibrio de las especies monosililadas</i>	63
Tabla IV.6. <i>Condiciones ensayadas para la prueba de polimerización de 2</i>	70
Tabla IV.7. <i>Optimización de reacción CuAAC a través de dimerización click</i>	72
Tabla IV.8. <i>Estudio de la desililación sobre dímero 40</i>	74
Tabla IV.9. <i>Resultados obtenidos por TLC de la oligomerización de 5 usando diferentes concentraciones</i>	77
Tabla IV.10. <i>Uso de aditivos para la oligomerización click de 5</i>	84
Tabla IV.11. <i>Distribución de productos de oligomerización de 5, con distintos aditivos</i>	88
Tabla IV.12. <i>Condiciones ensayadas para la desacetilación de 47</i>	90
Tabla IV.13. <i>Condiciones para la oligomerización de 5 en presencia de haluros</i>	92
Tabla IV.14. <i>Constantes de asociación calculadas para varios aniones mediante titulación por RMN</i>	103
Tabla IV.15. <i>Complejos de inclusión del tetrámero 47 con halogenuros y nitrato</i>	104

Lista de abreviaciones

ABCC	1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo)
Bn	Bencilo
CD	Ciclodextrina
COSY	Correlation Spectroscopy
CuAAC	Cicloadición entre azida y alquino catalizada por cobre
DCM	Diclorometano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMP	2,2-dimetoxipropano
DOSY	Diffusion order spectroscopy
DPS	<i>Tert</i> -butildifenil sililo
DS	Desviación estándar
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HPLC	Cromatografía líquida de alto desempeño
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy
LCMS	Cromatografía líquida acoplada a detector de masas
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
MeOH	Metanol
MOM	Metoximetilo
NMO	<i>N</i> -Óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
PNB	<i>para</i> -nitrobencilo
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>para</i> -toluensulfónico
TA	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBS	<i>Tert</i> -butildimetil sililo
TDS	Texildimetil sililo
TEA	Trietilamina
TES	Trietil sililo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropil sililo
TMS	Trimetil sililo

Capítulo I.

INTRODUCCIÓN

I. Introducción

Una de las líneas fundamentales de nuestro grupo de investigación se basa en el estudio y aplicaciones sintéticas de la dihidroxilación enzimática de compuestos aromáticos,¹ una metodología eficiente para la producción de *cis*-ciclohexadienodiolos quirales, los cuales han sido ampliamente utilizados como sintones para la preparación de una gran variedad de compuestos. Para la producción de estos sintones, se realiza la biotransformación usando células enteras, y los mayores rendimientos se obtienen por oxidación de bencenos monosustituídos, como halobencenos y tolueno.² Los ciclohexadienodiolos obtenidos por esta metodología son de alto interés sintético debido a su alta funcionalización y facilidad de obtención en forma enantioméricamente pura, resultando en intermedios muy flexibles para la preparación de diversos productos finales, como terpenos, alcaloides, azúcares, metabolitos marinos, entre otros.

Hasta la fecha, las aplicaciones sintéticas de estos bloques de construcción quiral, han estado enfocadas en la síntesis de moléculas pequeñas, dejando de lado la gran potencialidad que estos sintones presentan en otras áreas de la síntesis orgánica, específicamente, en la síntesis de polímeros u oligómeros, donde pequeñas variaciones estructurales a nivel monomérico pueden traducirse en grandes cambios estructurales y de reactividad de sus correspondientes polímeros. En este sentido, en los últimos 20 años ha habido un notado aumento en la síntesis de polímeros basados en azúcares, en particular macrociclos y algunos oligómeros lineales, figura I.1. Es interesante comentar que antes de esta fecha, no hay reportes sobre el uso de azúcares directamente como bloques de construcción para formación de oligómeros, sino como aditivo funcional, para aportar quiralidad a la cavidad, en otros tipos de macrociclos, como éteres corona³⁻⁵ o porfirinas.⁶ También hay un reporte sobre la síntesis de varios macrociclos formados por dos unidades de trehalosa con un espaciador de tiourea.⁷

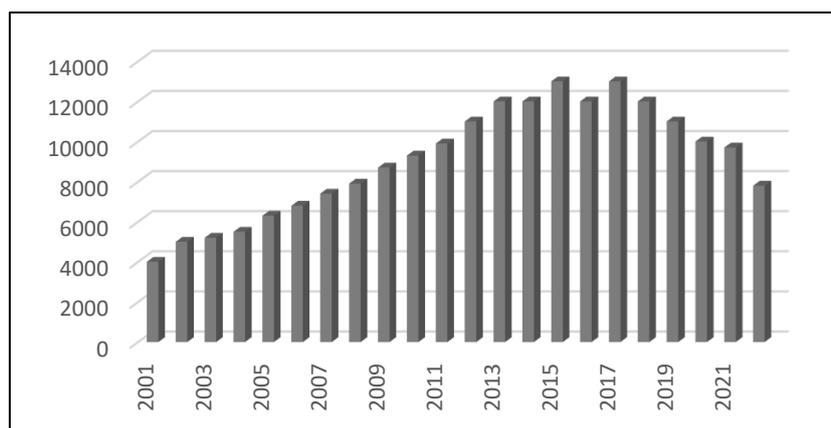


Figura I.1. Número de publicaciones científicas encontradas en búsqueda SciFinderⁿ bajo el término “sugar based macrocycle”

Asimismo, el aumento de publicaciones en esta área viene acompañado por la introducción del concepto de Química *Click*, realizado por Sharpless en 2001, que refiere a reacciones que generan productos de forma rápida, eficiente y cuantitativa mediante la unión de bloques de construcción en condiciones de reacción suaves.⁸ Sin lugar a duda, la reacción que destaca dentro de este concepto es la cicloadición entre azidas y alquinos catalizada por Cu(I), (CuAAC) que fue reportada independientemente por Sharpless y Meldal en 2002, y genera regioselectivamente triazoles 1,4-disustuidos, figura I.2.^{9,10}

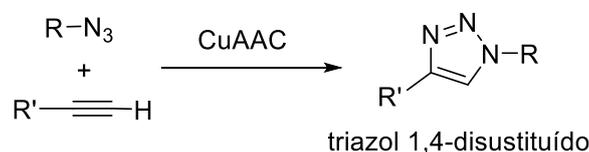


Figura I.2. Reacción de cicloadición descrita por Sharpless y Meldal

La eficiencia de la reacción de CuAAC es tan potente, que facilitó la exploración de su uso en la síntesis de oligómeros sintéticos, utilizando azúcares como monómeros. La investigación en este campo usa principalmente azúcares y sus derivados, que se oligomerizan mediante reacciones *click* (CuAAC) para dar estructuras lineales y/o cíclicas. Se ha descrito la preparación de oligómeros lineales mediante CuAAC usando un diazodisacárido y una bis-propiolamida con un espaciador de longitud variable.¹¹ También se ha realizado la preparación de oligómeros lineales en forma secuencial, agregando un monómero a la vez con la función alquino protegida, la cual debe manipularse químicamente para la adición del siguiente monómero.¹²⁻¹⁴

La síntesis de oligómeros cíclicos ha sido descrita por varios grupos, partiendo de azúcares que pueden ser mono-, di-, o trisacáridos; y con sus grupos a reaccionar en posiciones 1,4 (alfa)¹⁵ o 1,6 (beta),¹⁶ produciendo desde ciclodímeros hasta ciclopentámeros. No se han encontrado reportes de monómeros con grupos reactivos en posición *trans*.

El desarrollo en esta área se ha enfocado en el uso de moléculas altamente oxigenadas (azúcares), con la finalidad de producir macrociclos análogos a ciclodextrinas. Las ciclodextrinas (CD) son sustancias naturales que provienen de la degradación enzimática del almidón. Estas moléculas son oligómeros cíclicos, formados por unidades de α -glucopiranosas, y poseen una cavidad hidrofóbica estable y dimensionalmente definida que les permite atrapar o encapsular otras moléculas,¹⁷ produciendo fenómenos de reconocimiento molecular (química sustrato-receptor), figura I.3. Este tipo de fenómeno, junto con el autoensamblaje, se enmarca en el área de la Química Supramolecular, un campo interdisciplinario que estudia las especies químicas que se mantienen unidas mediante interacciones intermoleculares no covalentes.¹⁸

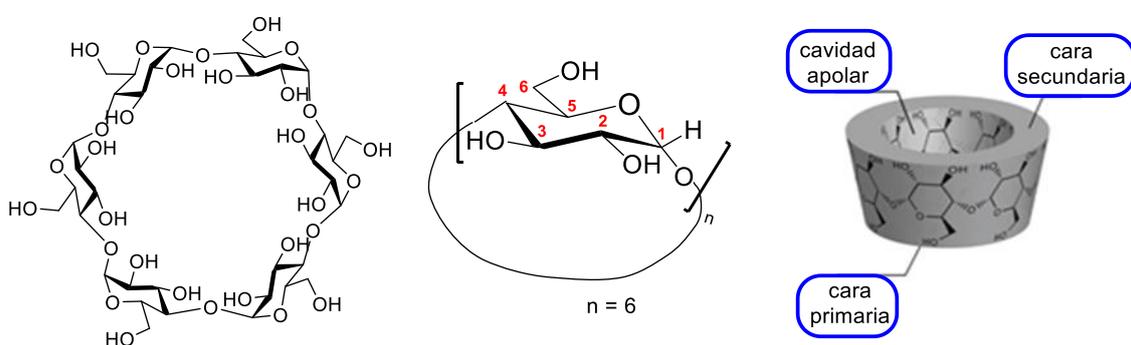


Figura I.3. Izquierda: estructura de α -CD (vista desde arriba). Derecha: Esquema estructural y funcional

La capacidad de las CD para encapsular moléculas es tal que el complejo sustrato-receptor formado presenta propiedades físicas, químicas o biológicas distintas a las del sustrato, dando lugar a una gran variedad de aplicaciones.¹⁷ Las ciclodextrinas tienen aplicaciones tanto con sus formas nativas (las más conocidas son: α -CD, $n=6$; β -CD, $n=7$; γ -CD, $n=8$) como funcionalizadas. Es por ello que la investigación en la producción eficiente de análogos de CD es tan atractiva. Sin embargo, la funcionalización selectiva de estos macrociclos es difícil,¹⁹ dada la reactividad poco diferenciada de sus distintos grupos hidroxilo y los bajos o moderados rendimientos en la macrociclación de monosas previamente funcionalizadas.

Es así que, aprovechando la alta oxigenación que se puede obtener a partir del *cis*-diol, este trabajo propone la exploración y aplicación de este sintón para producir monómeros oxigenados y con funciones azida y alquino que puedan reaccionar por química *click* (CuAAC) para producir macrociclos polioxigenados. Como no existen reportes del uso de monómeros carbonados (ciclitoles) en este tipo de síntesis, se propone una exploración de las variaciones estructurales posibles a nivel regio- y estereoquímico.

Para lograr esto, se propone la preparación de monómeros con sus grupos reactivos en relación 1,3 y 1,4 (figura I.4) que corresponden a la relación 1,4 o 1,6 descrita para los

azúcares. Este tipo de monómeros presenta una gran versatilidad química: se puede proteger selectivamente los grupos hidroxilos libres, lo que le confiere diferentes características químicas y de solubilidad; además, la facilidad en el cambio de la estereoquímica de los grupos a reaccionar puede producir cambios significativos en la cavidad quiral que atribuirá diferencias en el reconocimiento molecular. El estudio de sus propiedades de complejación se estudiará mediante el cálculo de constantes de asociación usando varios aniones.

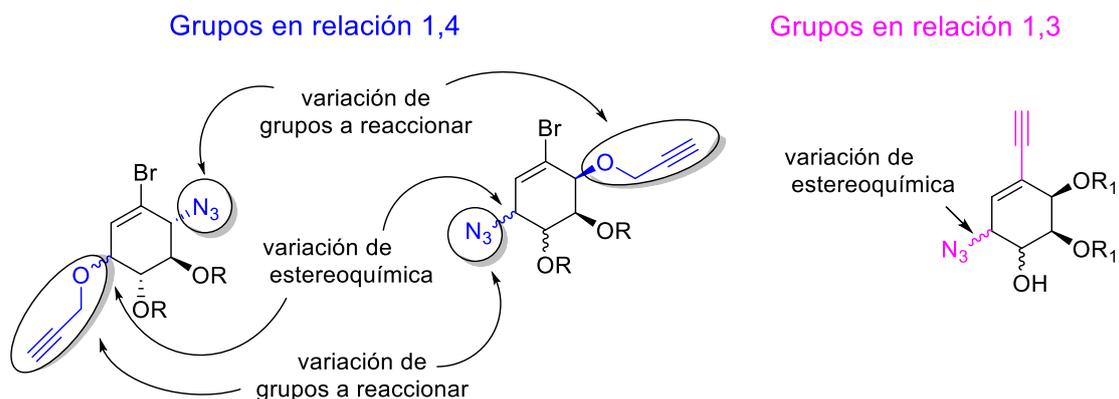


Figura I.4. Resumen de monómeros a utilizar para la oligomerización click

Referencias

- (1) Hudlicky, T.; Gonzalez, D.; Gibson, D. T. *Aldrichimica Acta* **1999**, 32, 35–62.
- (2) Vila, M. A.; Broveto, M.; Gamenara, D.; Bracco, P.; Zinola, G.; Seoane, G.; Rodríguez, S.; Carrera, I. *J Mol Catal B Enzym* **2013**, 96, 14–20.
- (3) Bakó, P.; Czinege, E.; Bakó, T.; Czugler, M.; T^o Oke, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 3651–3655
- (4) Bakó, P.; Bajor, Z.; Tó^oke, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 4539–4551.
- (5) Jiang, T.; Lawrence, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 1857–1858.
- (6) Casiraghi, G.; Cornia, M.; Zanardi, F.; Rassu, G.; Ragg, E.; Bortolini, R. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1801–1808.
- (7) Garcia Fernandez, J. M.; Jimenez Blanco, J. L.; Ortiz Mellet, C.; Fuentes, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun*, **1995**, 57–58.
- (8) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angewandte Chemie - International Edition* **2001**, 40, 2004–2021.
- (9) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angewandte Chemie - International Edition* **2002**, 41, 2596–2599.
- (10) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 3057–3064.
- (11) Srinivasachari, S.; Liu, Y.; Zhang, G.; Prevette, L.; Reineke, T. M. *J Am Chem Soc* **2006**, 128, 8176–8184.

- (12) Xiong, D. C.; Zhou, Y.; Cui, Y.; Ye, X. S. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9405–9412.
- (13) Cheshev, P.; Marra, A.; Dondoni, A. *Org Biomol Chem* **2006**, *4*, 3225–3227.
- (14) Lo Conte, M.; Marra, A.; Chambery, A.; Gurcha, S. S.; Besra, G. S.; Dondoni, A. *Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 6326–6336.
- (15) Bodine, K. D.; Gin, D. Y.; Gin, M. S. *Org Lett* **2005**, *7*, 4479–4482.
- (16) Campo, V. L.; Carvalho, I.; Da Silva, C. H. T. P.; Schenkman, S.; Hill, L.; Nepogodieva, S. A.; Field, R. A. *Chem Sci* **2010**, *1*, 507–514.
- (17) Crini, G. *Chem Rev* **2014**, *114*, 10940–10975.
- (18) Steed, Jonathan W; Turner, David R; Wallace, K. J. **2007**, 321.
- (19) Bodine, K. D.; Gin, D. Y.; Gin, M. S. *J Am Chem Soc* **2004**, *126*, 1638–1639.

Capítulo II.

ANTECEDENTES

II. Antecedentes

II.1. Dihidroxilación enzimática como estrategia de síntesis enantioselectiva

II.1.1. Generalidades

Basándose en reacciones sencillas, la naturaleza es capaz de producir moléculas con una amplia diversidad estructural partiendo de bloques de construcción “simples”. Los químicos orgánicos sintéticos la han usado como fuente de inspiración para preparar moléculas complejas con enfoques distintos y novedosos. En la actualidad, existe una variedad de estrategias sintéticas que se pueden emplear para generar complejidad estructural partiendo de moléculas muy simples, y dentro de ellas la biocatálisis tiene un rol muy importante, dada su capacidad para producir compuestos quirales, que mediante metodologías tradicionales serían muy difíciles de obtener, en forma simple, eficiente y en armonía con el ambiente. Una de las biotransformaciones más estudiadas con fines sintéticos es la oxidación de arenos monosustituídos mediada por dioxigenasas bacterianas. En particular, la enzima toluenodioxigenasa (TDO) produce *cis*-ciclohexadienodiolos enantioméricamente puros que han sido usados como sintones para la preparación de una variedad de objetivos sintéticos, figura II.1.¹⁻¹⁴

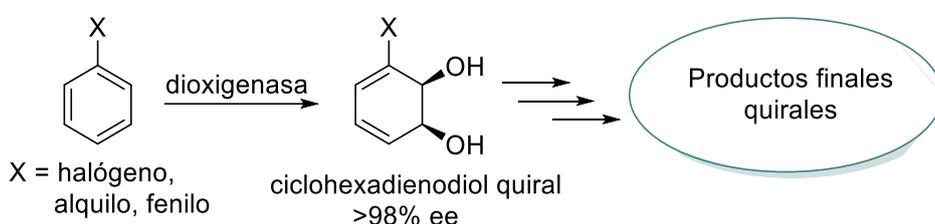


Figura II.1. Estrategia general de síntesis enantioselectiva usando dioxigenasas

Los *cis*-dioles se preparan partiendo del correspondiente areno monosustituído mediante una reacción de dihidroxilación usando un sistema de célula entera que contiene a la Toluendioxigenasa (TDO), como las cepas mutantes *Pseudomonas putida* F1 y *Pseudomonas putida* UV4,^{15,16} o mediante microorganismos recombinantes que expresan a la enzima y son más eficientes. Así, *Escherichia coli* JM109 (pDTG601) es una cepa recombinante¹⁷ que contiene los genes de la TDO de *P. putida* F1 y es el microorganismo más usado en biocatálisis para la producción de *cis*-ciclohexadienodiolos, lo que se evidencia por el alto número de reportes.^{1,2,8,9,12} Nuestro grupo ha optimizado el proceso de biotransformación con *E. coli*, usando un cultivo de alta densidad celular (entre 60-65 g peso seco/L) y un sistema bifásico en donde se agrega el sustrato disuelto en parafina.¹⁸ Esto

ha permitido un aumento de rendimiento de *cis*-diol de hasta 40 g/L de medio de cultivo, el mayor reporte hasta el momento para la producción de *cis*-dioles.¹⁹

II.1.2. Reactividad del ciclohexadienodiol derivado de halobencenos

La reactividad de los *cis*-ciclohexadienodiol ha sido ampliamente estudiada,^{2, 8, 9, 12, 20} y su gran utilidad como sintones en síntesis enantioselectiva se debe a su alta flexibilidad sintética, determinada por su capacidad polifuncional,^{2, 12} que se resume en la figura II.2.

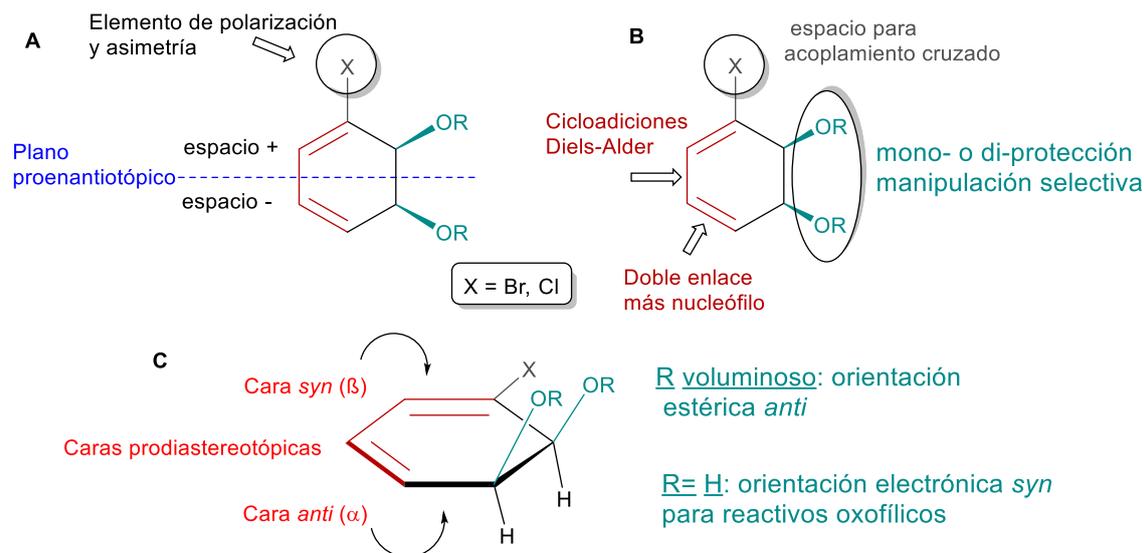


Figura II.2. Elementos de simetría que permiten control regio-, diastereo- y estereoquímico

Hay tres lugares claves de funcionalización selectiva generados por la presencia del sustituyente halogenado y la función *cis*-diol: 1) el grupo X actúa como elemento de polarización del sistema dieno, permitiendo una reactividad diferenciada de las olefinas, a la vez que posibilita las reacciones de acoplamiento cruzado sobre el haluro vinílico, figura II.2.B. 2) Los grupos hidroxilos en *cis* permiten diferenciar dos caras prodiastereotópicas, *syn* y *anti*, en el anillo, figura II.2.C; cuando el grupo *cis*-diol está protegido, el control estereoquímico se rige por efectos estéricos, mientras que cuando está desprotegido, el control se rige por efectos electrónicos, en donde los alcoholes libres pueden dirigir el ataque de un grupo oxofílico. 3) Adicionalmente, la presencia del grupo X, fácilmente removible, genera un plano proenantiotópico perpendicular al anillo, dando origen a una *enantiodivergencia latente* que permite la obtención de enantiómeros por simple alteración de la secuencia de adición de grupos en una cara u otra del plano (espacio + o espacio -), seguida de la remoción del grupo X. Esta estrategia ha sido ampliamente usada por el grupo de Hudlicky para sintetizar numerosas moléculas.^{2, 8, 20}

Una práctica común es la protección simultánea del grupo diol como acetónido, para posteriormente realizar reacciones altamente selectivas sobre la cara menos impedida, figura II.3.^{9, 21-25}

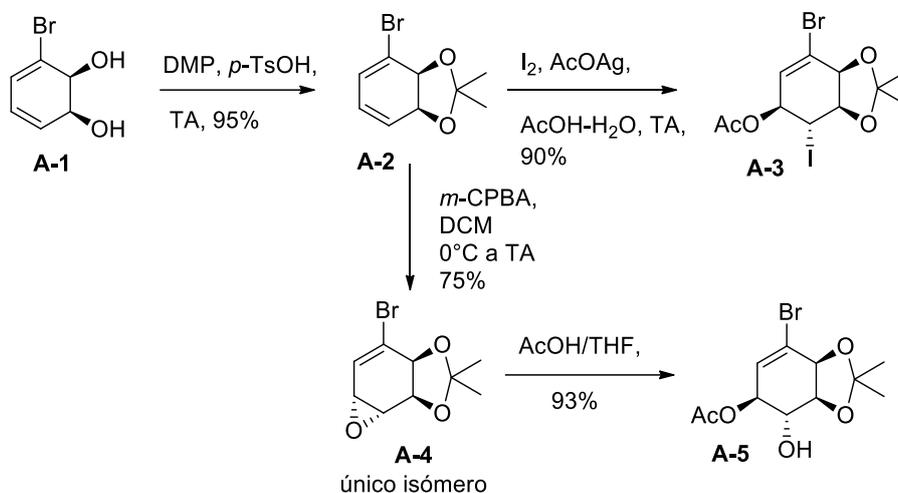


Figura II.3. Representación de la reactividad del *cis*-diol **A-1** con el grupo diol protegido

La secuencia de reacción mostrada en esta figura ejemplifica no sólo el control diastereoselectivo sobre la cara menos impedida del anillo (cara *anti*) sino también la regioselectividad posterior; de esta manera, el ataque nucleofílico para la apertura del epóxido y para la formación de la iodohidrina acetilada se da exclusivamente en la posición alílica.

En contraste, la figura II.4 muestra la regio- y diastereoselectividad que se puede obtener en la formación del epóxido al dejar la función diol libre,²⁶⁻²⁸ basándose en la oxofilia que presenta el perácido usado para la formación del epóxido. Usando esto y mediante algunos pasos de reacción sencillos se logró la síntesis del (-)-conduritol C con total selectividad.

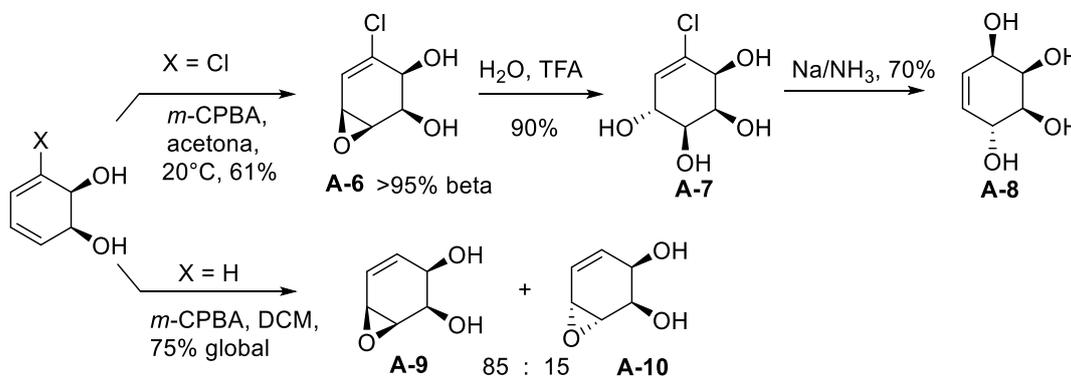


Figura II.4. Síntesis de (-)-conduritol C (**A-8**)²⁷

En síntesis, todos los elementos de simetría deben ser tomados en cuenta para un correcto control enantio- y estereoselectivo, permitiendo además realizar síntesis enantiodivergentes,²⁹ como se ejemplifica en la elegante síntesis del (+)- y (-)-pinitol, **A-15**, realizada por Hudlicky (figura II.5).³⁰

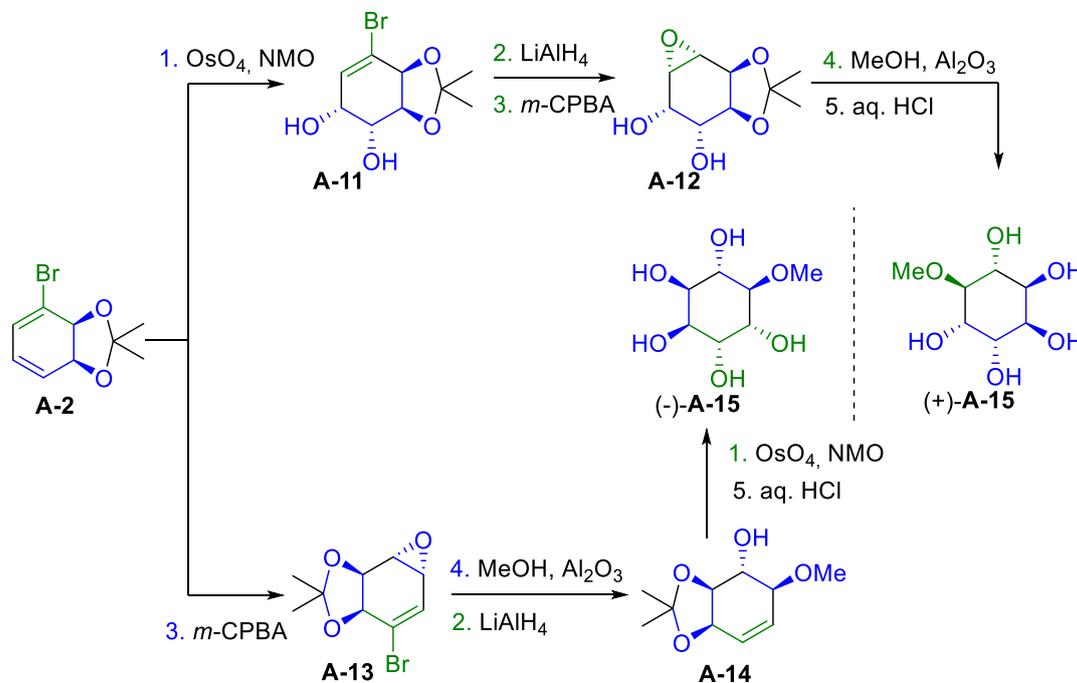


Figura II.5. Síntesis enantiodivergente de (+) y (-)-pinitol (**A-15**) de Hudlicky

La síntesis enantiodivergente del pinitol **A-15** a partir del acetónido **A-2** usa el mismo tipo de reacciones, pero variando únicamente el orden en el cual se realizan las mismas. Si se inicia con la epoxidación de la olefina distal se obtiene el isómero (-)-**A-15**, mientras que si se inicia con la osmilación de la misma olefina se obtendrá el enantiómero. En nuestro grupo, la versatilidad sintética de estos dioles se ha demostrado con la síntesis de otros objetivos sintéticos como varios carbohidratos y ciclitoles (desoxiazúcares, ácidos urónicos, inositoles, conduritoles, inosaminas), así como ampelominas, acetogeninas, intermedios de metabolitos marinos, aminohidroxiesteres quirales, entre otros, y algunos ejemplos se muestran en la figura II.6.¹⁴

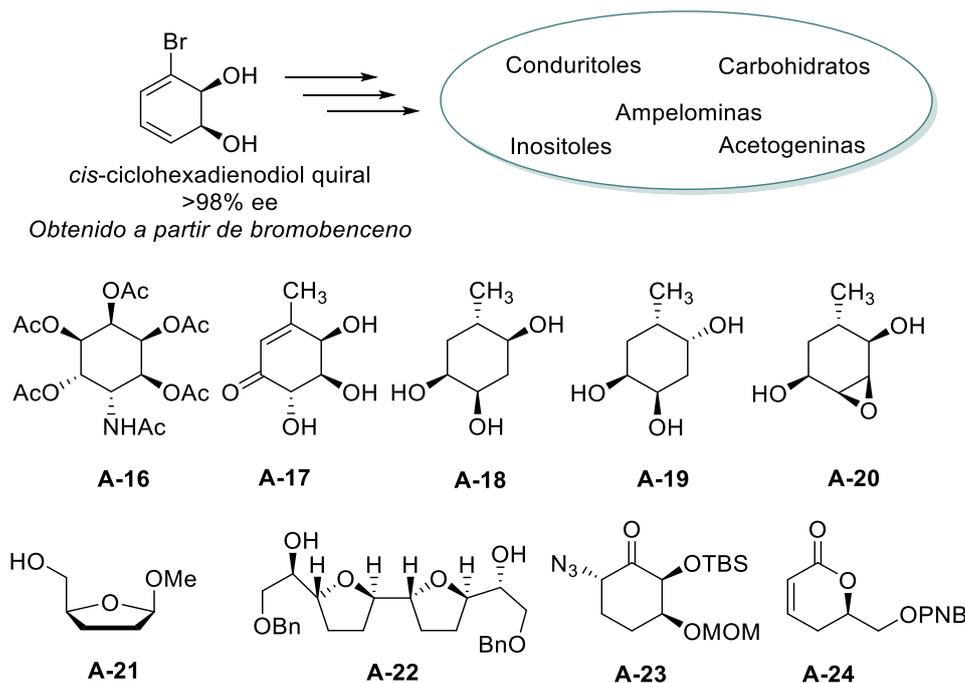


Figura II.6. Aportes de nuestro grupo a las aplicaciones sintéticas de *cis*-ciclohexadienodiol

II.2. Química *click*

II.2.1. Generalidades e historia

La introducción del concepto de Química *click*, realizado por Sharpless en 2001,³¹ nació del deseo de aprovechar la potencialidad de aplicaciones que posee el ensamblaje molecular. La idea de este concepto es simple y se refiere a reacciones que generan productos de forma rápida, eficiente y cuantitativa en condiciones de reacción suaves. La palabra “*click*” surge de la conveniencia y eficiencia de unir objetos a través de un broche, como el de una correa de equipaje.³² Si ambas partes del broche se pueden acercar lo suficiente, sin importar la naturaleza de la pieza, éstas se unirán.

Inicialmente, las reacciones descritas dentro del concepto *click* incluyeron: i) cicloadiciones de especies insaturadas, especialmente reacciones de cicloadición 1,3-dipolar (donde ha destacado la CuAAC, que se tratará en profundidad en la siguiente sección); ii) sustituciones nucleofílicas, particularmente aperturas de ciclos pequeños muy tensionados como epóxidos, aziridinas, iones aziridonios y episulfonios; iii) reacciones de carbonilo de tipo no aldólicas, como al formación de ureas, tioureas, heterociclos aromáticos, éteres de oximas, hidrazonas y amidas y vi) reacciones de adición a enlaces múltiples carbono-carbono, como epoxidaciones, hidroxilaciones, aziridinaciones, entre otras.

Ahora, a más de 20 años del desarrollo de este concepto y luego del otorgamiento del Premio Nobel en Química en 2022 a los Profesores Barry Sharpless, Morten Meldal y Carolyn Bertozzi, la química *click* encuentra una nueva ola de reacciones contempladas en este concepto.³² Entre estos ejemplos se tiene dos tipos de cicloadiciones basadas en la reactividad de nitronas³³ y compuestos mesoiónicos,³⁴ el uso de ciclopentadieno como actor en reacciones tipo Diels-Alder;³⁵ así como la adición nucleofílica sobre alquinos activados,³⁶ y procesos que se basan en reacciones tipo Staudinger.³⁷ Franzini resume una serie de reacciones bioortogonales basadas en una reacción de Diels-Alder de demanda inversa, cicloadiciones 1,3-dipolares y reacción de Staudinger, mostrando resultados en sistemas biológicos.³⁸ Complementariamente, también se ha desarrollado una serie de reacciones *click* foto-inducidas, suplementando la alta demanda energética que algunas de estas reacciones necesitan.³⁹⁻⁴¹

Finalmente, en los últimos tiempos también se ha explorado el concepto de la desconexión localizada,⁴² llamada química "*clip*". La aplicación estratégica de esta reacción en consonancia con la química *click*,⁴³⁻⁴⁵ promete realizar transformaciones en sistemas complejos, como sistemas de estructuras macro-biomoleculares, con un control excepcional.

II.2.2. CuAAC: cicloadición entre alquinos y azidas catalizada por Cu (I)

Cuando se habla de química *click* es innegable la inmediata asociación con la cicloadición 1,3-dipolar entre azidas y alquinos; reacción que forma parte de la familia de reacciones que une dos reactivos insaturados para producir anillos heterocíclicos de cinco miembros.⁴⁶⁻⁴⁸

Originalmente, la cicloadición 1,3-dipolar de azidas y alquinos para generar mezclas de 1,2,3-triazoles, fue descrita por Huisgen en 1967,⁴⁹ figura II.7.

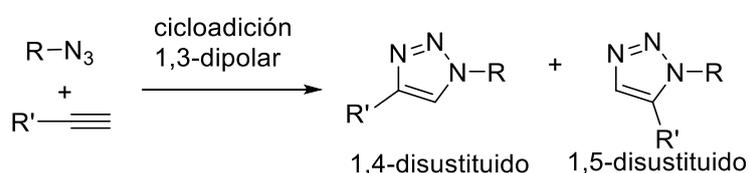


Figura II.7. Reacción de cicloadición descrita por Huisgen

La utilidad de esta reacción viene dada por la gran estabilidad del grupo azida hacia agua, oxígeno y la mayoría de las condiciones usadas en reacciones orgánicas,⁵⁰ tanto así que sólo muestra su potencial frente a grupos dipolarófilos.^{51,52} En su presencia, es capaz de producir, usando altas temperaturas (usualmente 130°C), mezclas de regioisómeros 1,5- y 1,4-

disustituídos. Quizás este gasto energético, así como los cuidados necesarios para manejar azidas a esas temperaturas y la poca selectividad en la proporción de productos, fue lo que mantuvo esta reacción prácticamente inexplorada hasta 2002, cuando los grupos de Sharpless⁵³ y Meldal⁵⁴ reportaron independientemente el uso de catalizadores de Cu(I) para producir regioselectivamente el 1,2,3-triazol 1,4-disustituído, figura II.8. Adicionalmente, reportaron el uso de catalizadores de rutenio para la preparación de triazoles 1,5-disustituídos.

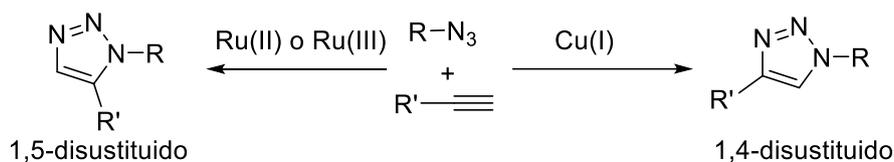


Figura II.8. Regioquímica de la cicloadición catalizada por metales

Meldal reportó sus hallazgos en el área de síntesis de péptidos usando resinas en fase sólida. Los mismos consistieron en la versatilidad y robustez de la reacción usando sales de cobre (I) ante una variedad de sustratos; para ello ancló el alquino terminal a la resina y usó diversas azidas alquílicas (primarias, secundarias y terciarias). No realizó ningún estudio sobre el mecanismo de la reacción, pero sí comentó sus observaciones: postuló la polarización del triple enlace terminal mediante la clásica formación de acetiluro de cobre, observado en reacciones como el acople de Sonogashira,⁵⁵ lo que probablemente cambiaría el mecanismo de reacción de su forma concertada a un mecanismo por pasos. Además, indicó que el catalizador de cobre (I) no reacciona con alquinos internos.

En contraste, Sharpless exploró la potencialidad de la reacción en función de la variedad de grupos funcionales que puede soportar, variando tanto los tipos de azida (aromáticas y alquílicas) como de alquinos. Además, ensayó una gran variedad de sales de cobre, desde el uso directo de sales de Cu(I), las cuales necesitan del uso de aditivos como aminas y acetonitrilo como co-disolvente; hasta la generación directa de Cu(I) partiendo de sales de Cu(II), generalmente sulfato de cobre y ascorbato de sodio como reductor,^{56, 57} en medios acuosos. También realizó una propuesta sobre el mecanismo, iniciado inequívocamente con la formación del acetiluro de cobre, **I**, como se muestra en la figura II.9. Pero cálculos intensivos demostraron que, en lugar de seguir con un mecanismo concertado de cicloadición [2+3] (paso B-directo), se apunta a un mecanismo por pasos (pasos B1 a B3), transcurriendo a través de un intermedio cíclico de 6 miembros que contiene un átomo de cobre, formando el metalaciclo **III**, que luego se transforma al intermedio **IV**.⁵³

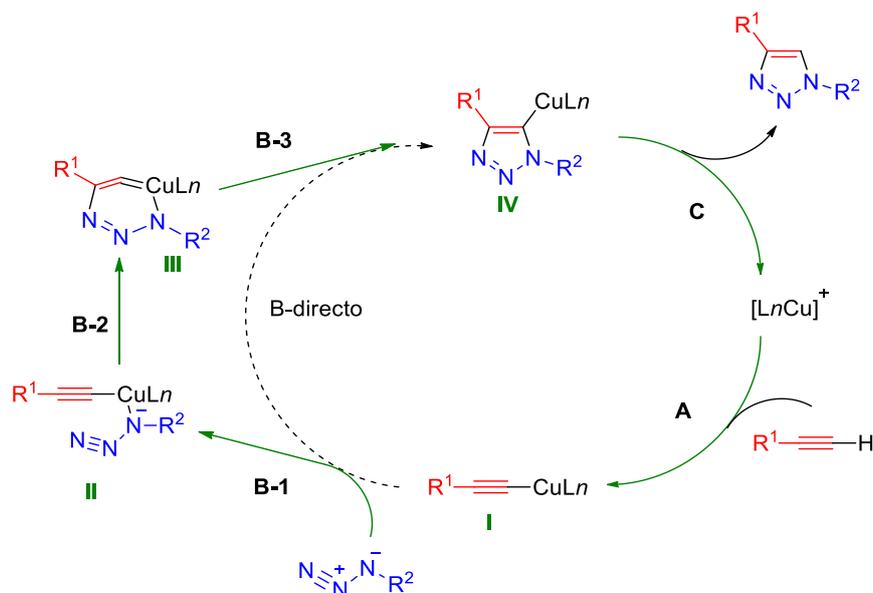


Figura II.9. Mecanismo propuesto por Sharpless en 2002 para el acople catalizado por Cu(I)

Con estos resultados del mecanismo de reacción, Sharpless usa la palabra en inglés “ligation” (ligadura) en vez de cicloadición, ya que estrictamente no lo es. Aun así, esta reacción es mencionada como cicloadición entre azidas y alquinos catalizada por Cu(I), y referida como CuAAC, por sus siglas en inglés. Desde entonces, su mecanismo se ha estudiado extensamente;⁵⁸ desde el modelo inicial de Sharpless hasta la fecha se ha logrado realizar análisis computacionales y aislar intermedios que validan lo que hoy se acepta como el mecanismo de la CuAAC. En la figura II.10 se sintetizan los eventos más relevantes en este aspecto.

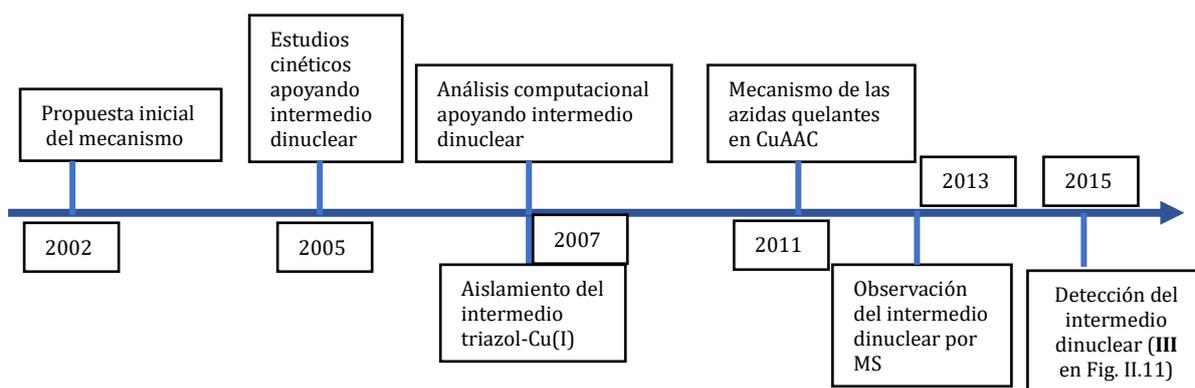


Figura II.10. Recorrido en el tiempo de la evolución en el mecanismo de la CuAAC⁵⁸

Hay muchísima investigación realizada en este tema que no será discutida; sin embargo, será abordado tanto el mecanismo confirmado actualmente para la CuAAC así como el llamado mecanismo de las azidas quelantes, ya que fue usado en el desarrollo de gran parte de este trabajo.

II. 2.2.1. CuAAC. Mecanismo aceptado

Inicialmente la investigación se enfocó en explicar la rápida formación del metalacido que contiene el primer enlace C-N (figura II.9, intermedio **III**), ya que este paso requiere una gran energía de activación. Luego se determinó, mediante cálculos computacionales^{59, 60} y experimentos cinéticos,⁶¹⁻⁶³ que la introducción de otro átomo de cobre al metalacido podría disminuir la tensión de este intermedio y hacerlo energéticamente más accesible. La figura II.11 muestra el mecanismo de la CuAAC aceptado en la actualidad; inicia la reacción la formación del complejo acetiluro- σ,π -dicobre (figura II.11, intermedio dinuclear, **I**), luego este acetiluro capta la azida para formar el complejo ternario azida/alquino/cobre(I) (intermedio **II**). La formación del metalacido **III** ocurre mediante la oxidación de uno de los átomos de Cu(I) a Cu(III). El paso siguiente es la contracción reductiva de este anillo para formar el triazolil-Cu(I) (intermedio **IV**), que desprotona a un alquino para dar el triazol y terminar el ciclo catalítico.

De los 4 intermedios claves mostrados en el ciclo catalítico, las estructuras del complejo acetiluro- σ,π -dicobre⁶⁴ (intermedio **I**) y el triazolil-Cu(I)⁶⁵ (intermedio **IV**) han sido totalmente caracterizadas y verificadas como intermedios viables. Sin embargo, el aislamiento de los intermedios **II** y **III** (figura II.11) no ha sido posible hasta la fecha, lo que indica que los pasos c y d de la figura II.11 son los pasos rápidos del ciclo catalítico. El paso b es relativamente lento, lo que se puede inferir por la dificultad de observar el intermedio **II**; por tanto, las estrategias que favorezcan tanto a desprotonar el alquino como a formar el enlace con la azida, han mostrado una gran aceleración en la velocidad de la CuAAC. El intermedio **II** sólo ha sido detectado usando espectrometría de masas por ionización con electro spray, marcando el ion buscado.⁶⁶ Complementariamente, Fokin y colaboradores encontraron que el intermedio **III** está involucrado en un rápido equilibrio de rearreglo interno entre los átomos de cobre.⁶⁷

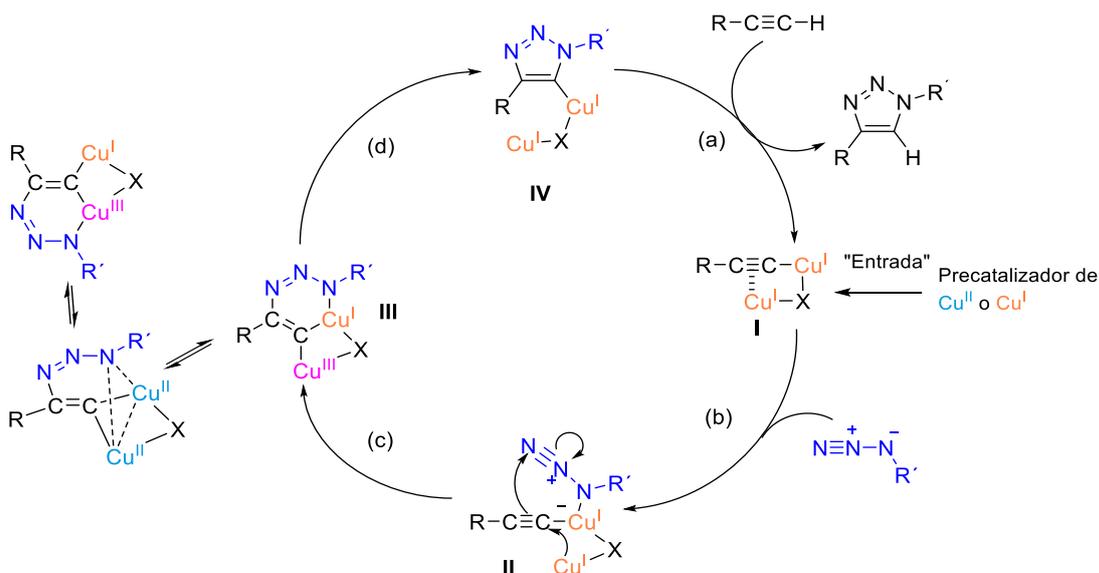


Figura II.11. Mecanismo dinuclear de la CuAAC. (*X* es un ligando puente)⁵⁸

II.2.2.2. CuAAC. Uso de azidas quelantes y acetato de cobre (II) como catalizador

La gran mayoría de los estudios mecanísticos sobre la CuAAC se enfocan, principalmente, en la formación del acetiluro y sus cambios sobre el cobre, pero poco se ha estudiado sobre la otra parte importante de esta reacción: la azida. El uso de azidas quelantes, que contienen un grupo que favorece la interacción entre el Cu(I) y el nitrógeno proximal de la azida (paso b, figura II.11, relativamente lento), produce una aceleración en la velocidad de reacción de la CuAAC.⁶⁸⁻⁷² En este sentido, el grupo de Clark y colaboradores ha hecho grandes contribuciones sobre el uso de acetato de cobre (II) como precatizador⁶⁹ (sin agregar reductores) y usando azidas quelantes, específicamente la azida de 2-picolilo. Cuando se usa Cu(II) como precatizador, la azida quelante coordina con el Cu(II) antes de la formación del acetiluro de Cu(I).

El mecanismo mostrado en la figura II.12 exhibe los hallazgos encontrados al usar acetato de cobre (II) como precatizador. El primer paso es el período de inducción (secuencia superior, figura II.12, parte A), donde se observa la coordinación de la azida quelante con el Cu(II), seguido de la oxidación (incipiente) del alquino terminal por medio del dímero de cobre (II) con puente acetato, produciendo un homoacople alquino-alquino y la reducción concomitante del Cu(II) formando un dímero de cobre (I) con puente acetato, intermedio **III** de la figura II.12, que será usado en el ciclo catalítico, parte B de la figura II.12. La desprotonación del alquino es lenta,⁷³⁻⁷⁷ y por tanto, determinante en la velocidad de la reacción.⁶⁸⁻⁷² En los siguientes pasos, el dímero de Cu(I), formado en el período de

inducción, cataliza efectivamente la transferencia de los dos electrones necesaria para formar el anillo de triazolil-Cu(I), figura II-12, intermedios **IV** a **VI**. Finalmente, la transferencia de protones se realiza por una catálisis general ácido-base entre la pequeñísima cantidad de ácido acético formado y la azida quelante (en este caso, azida de 2-picolilo) y esto constituye la parte C del mecanismo.

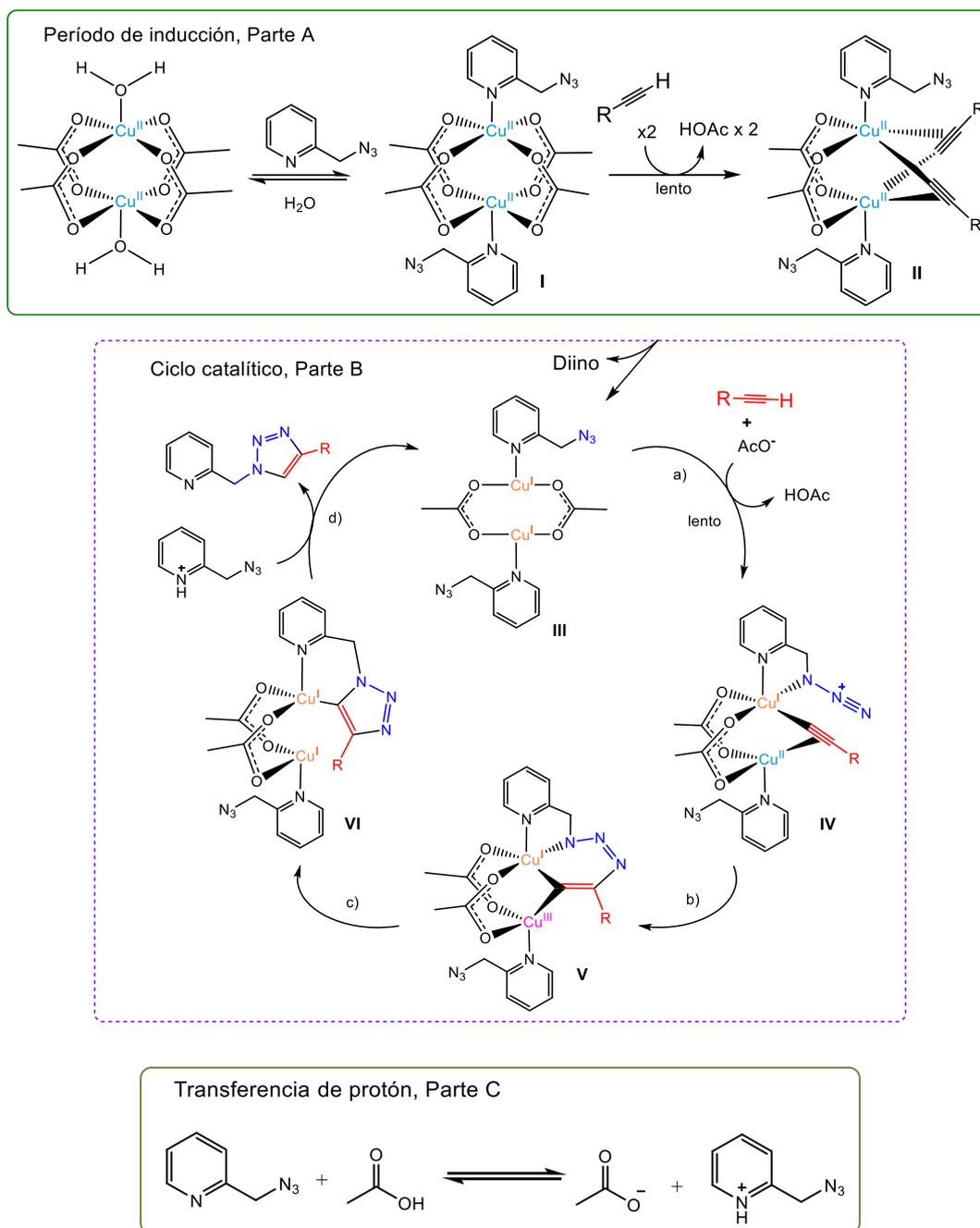


Figura II.12. Mecanismo de la CuAAC asistida por azida quelante.⁵⁸

II.2.3. Aplicaciones de la CuAAC en reacciones de oligomerización

Debido al gran impacto que tuvo la CuAAC en síntesis orgánica, dada su simplicidad y los excelentes rendimientos que reporta, se comenzó a usar también como metodología de polimerización. En particular, en esta sección se abordará la investigación realizada usando azúcares como precursores de monómeros en polimerizaciones tipo *click*, para formar polímeros/oligómeros lineales y/o cíclicos.⁷⁸⁻⁸⁰

Se iniciará la descripción con el uso de azúcares en reacciones *click* para formar estructuras lineales (desde oligómeros hasta polímeros). En los primeros reportes, se trató la 6-propargil- α -D-galactopiranososa protegida **A-25** con la 1-azido- β -D-glucopiranososa tetraacetilada **A-26** usando el sistema CuSO_4 /ácido ascórbico en agua, para producir el disacárido **A-27**, unido a través del triazol.⁸¹ También se ha reportado el uso directo de sales de Cu(I) (como $\text{CuBr}\cdot(\text{PPh}_3)_3$), que permite realizar la reacción en solventes orgánicos para producir el trisacárido híbrido **A-28** partiendo del bisalquino **A-29** y la azida **A-30**,⁸² figura II.13.

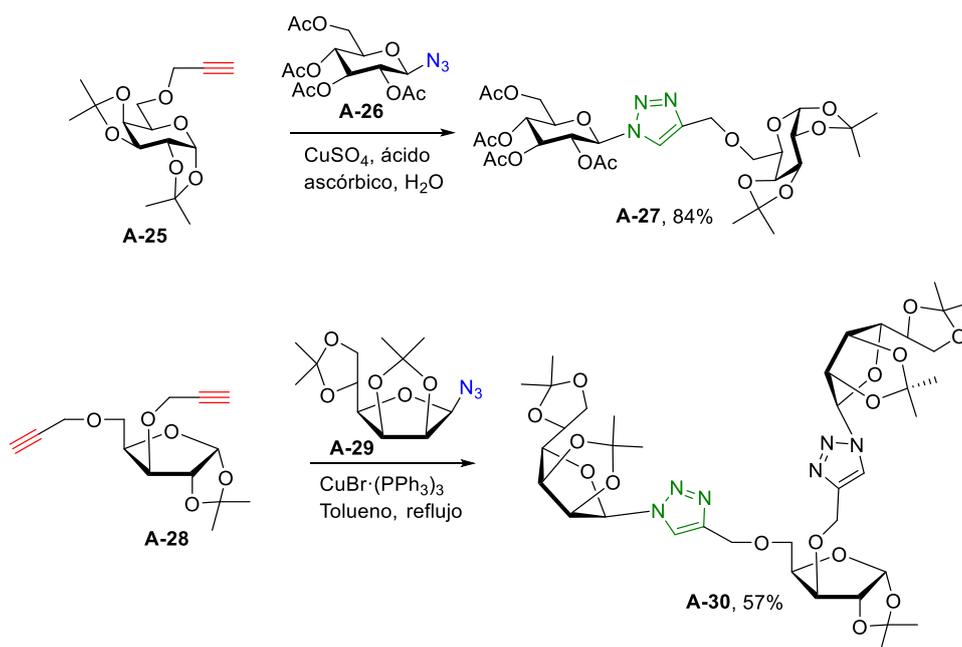


Figura II.13. Síntesis de glicoconjugados unidos por triazol

Reineke describió la preparación de oligómeros (con grado de polimerización $n = 56-61$) por CuAAC entre diazidas y dialquinos, usando un 6,6'-diazidodisacárido **A-31** y una bispropiolamida **A-32** con un espaciador de longitud variable (de 9, 12 y 15 átomos, ver figura II.14). Los oligómeros se purificaron por diálisis y liofilización.⁸³

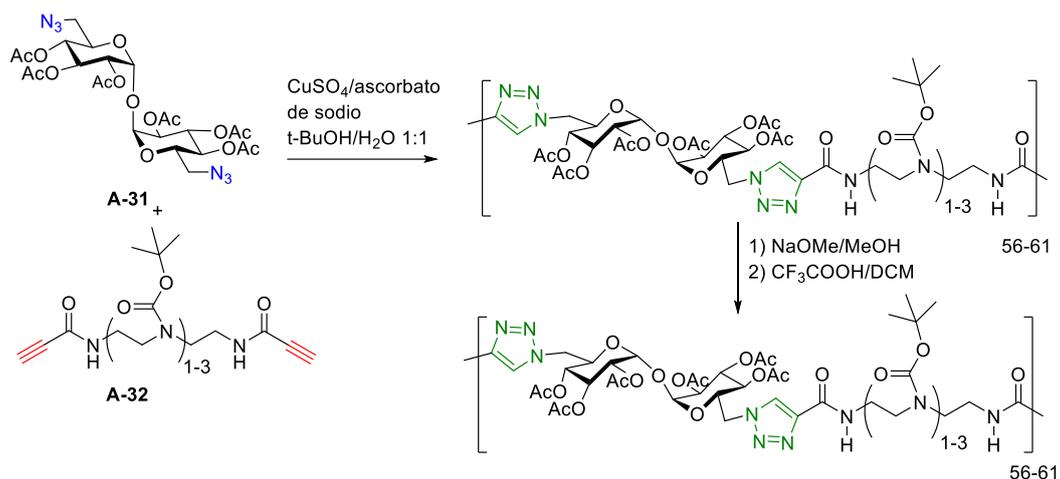


Figura II.14. Síntesis de oligómero lineal con unidades de trehalosa unidos por triazoles

Una familia de pseudo-glicoconjugados fue sintetizada por Kashyap, los beta-glicósidos están derivatizados con grupos butinilo o etilazido y la reacción se llevó a cabo usando Cu(I) y DIPEA en acetonitrilo, obteniendo los triazoles mostrados en la figura II.15 en alto rendimiento.⁸⁴

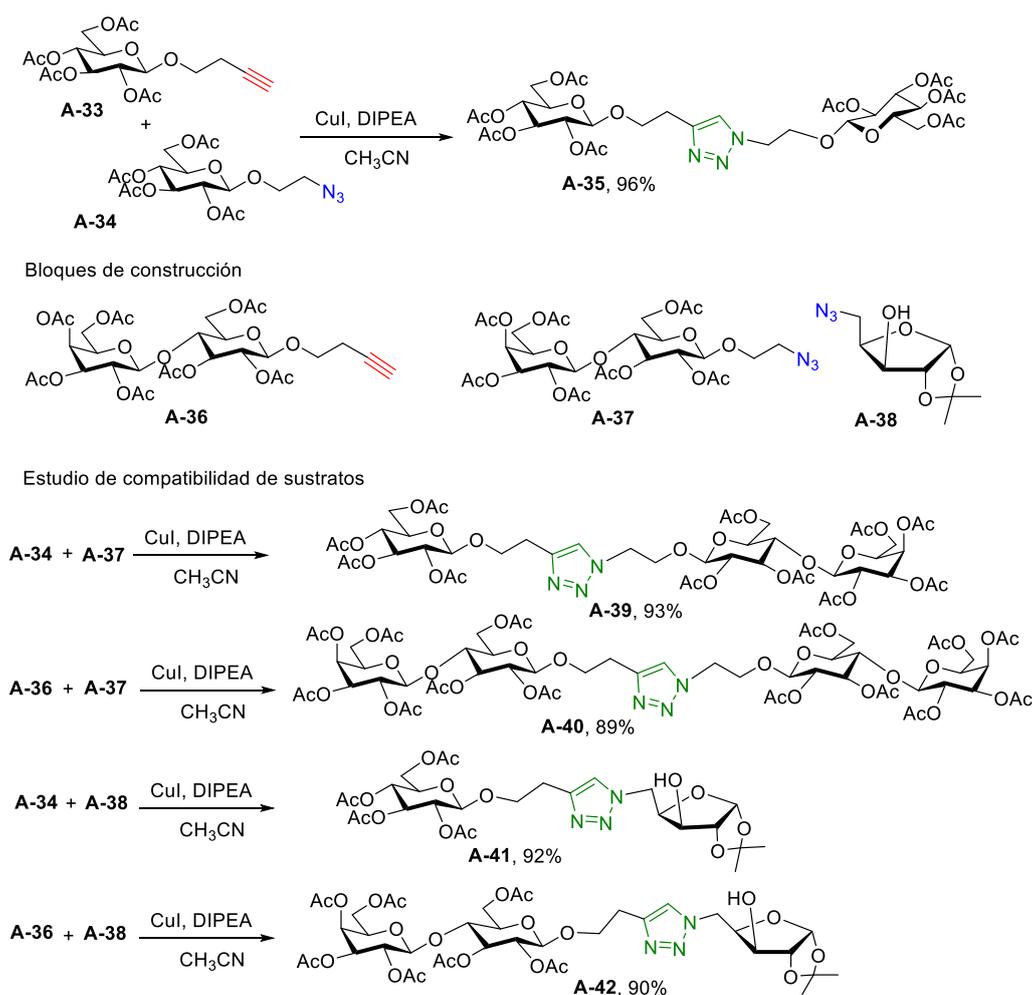


Figura II.15. Síntesis de pseudo-glicoconjugados

La síntesis de análogos de amilopectina fue descrita por Field, mediante una estrategia que involucra el acople, mediante el anillo de triazol, de dos residuos lineales de oligómeros de maltosa unidos a un residuo de maltosa o glucosa. El grupo propargilo se instala en la posición 6 del disacárido de maltosa o el residuo de glucosa, y el grupo azida en el carbono anómero de los oligosacáridos, ambos en beta. La CuAAC se realiza usando $\text{CuBr}\cdot(\text{PPh}_3)_3$ como catalizador y DIPEA como aditivo, se obtienen los productos mostrados en la figura II.16 con rendimientos entre 51-38%, que disminuyen a medida que aumenta el tamaño de la cadena.⁸⁵

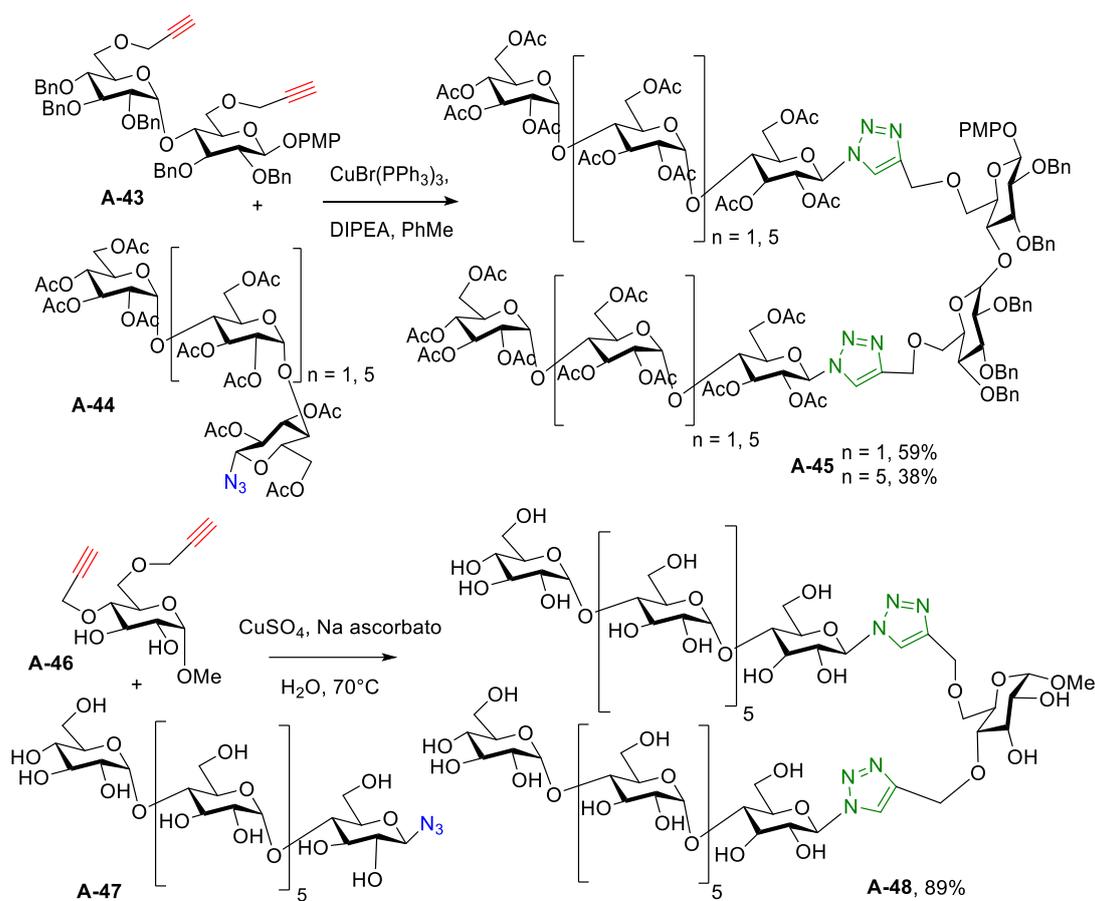


Figura II.16. Síntesis de análogos de amilopectinas de maltosa y glucosa

Mediante CuAAC se prepararon miméticos de los disacáridos y tetrasacáridos de heparosano y condroitina. Se usaron como monómeros el ácido azido-glucurónico **A-50** (azida en carbono anómero, beta) y la *N*-acetil glucosamina o *N*-acetilgalactosamina propargilada (propargilo en posición 3β o 4α , **A-49** y **A-51**, respectivamente), como se muestra en la figura II.17. El crecimiento de los oligómeros se hizo de manera secuencial, transformando químicamente el producto de la CuAAC en una azida y volviendo a reaccionar con los monómeros propargilados.⁸⁶

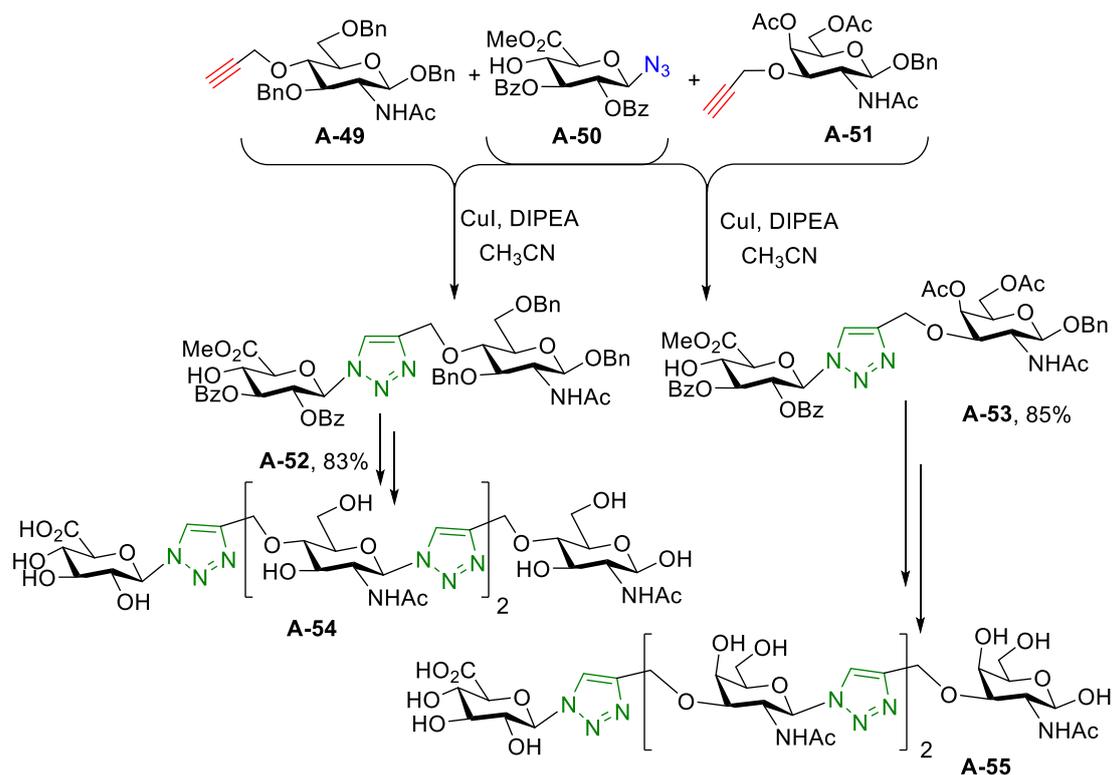


Figura II.17. Síntesis de miméticos de heparosano y condroitina

Hay otros reportes de metodología iterativa para la preparación de estructuras lineales, en la que los monómeros se van agregando uno a la vez.⁸⁷⁻⁸⁹ En estos casos, uno de los dos constituyentes de la cicloadición (alquino o azida) no está disponible en el sustrato y debe generarse por manipulaciones químicas, ya sea mediante sustitución (e.g. sustituyendo un tosilato por azida) o por desprotección de una función latente. En un ejemplo reciente se prepararon oligómeros con ocho residuos de ácido siálico usando un alquino y un monómero que contiene el grupo azida y un alquino trimetilsililado, que no puede reaccionar.⁸⁷⁻⁸⁹ Una vez realizado el acople, se realiza la desprotección del alquino y se reinicia el ciclo, figura II.18.

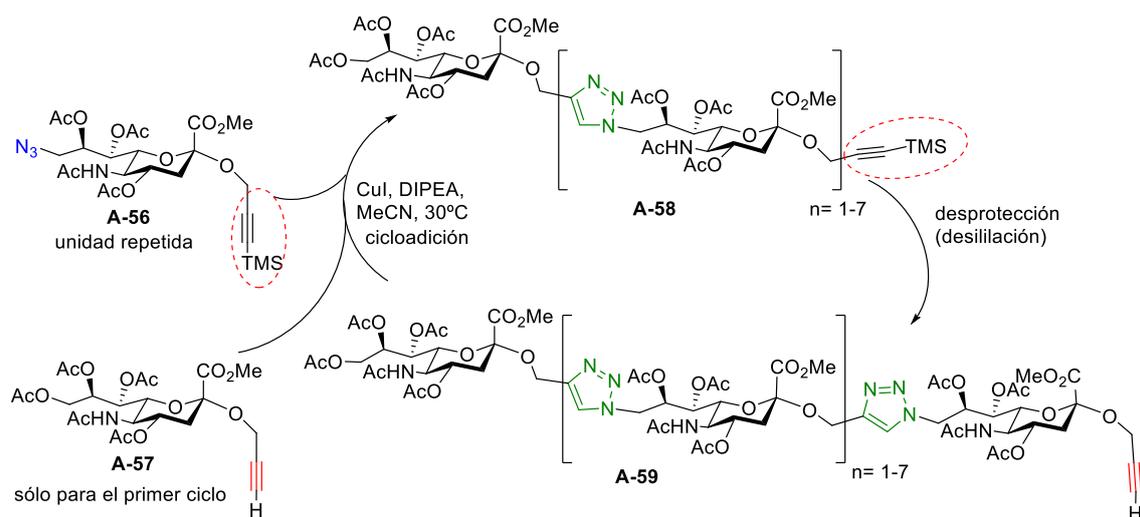


Figura II.18. Método iterativo de oligomerización, con funcionalidad latente

En cuanto a las estructuras cíclicas, los macrociclos derivados de carbohidratos resultan relevantes por su potencialidad para acceder a una variedad de moléculas con actividad biológica.⁹⁰⁻⁹² Además, los macrociclos formados permiten la formación de cavidades quirales con arquitecturas moleculares definidas, posibilitando su uso en campos emergentes como reconocimiento quiral y catálisis asimétrica.^{90,92} La síntesis de oligociclos de azúcares fusionados con triazol,⁹³ miméticos de ciclodextrinas^{94,95} y glicomacrociclos,^{90,92} ha sido descrita usando la CuAAC como reacción clave para la unión de estos bloques de construcción. Entre las características que presentan los macrociclos conteniendo el anillo triazol destacan su fácil formación y estabilidad química, la relación isostérica con el enlace amida, y la variedad de interacciones no covalentes posibles, como apilamiento π , interacciones dipolo-dipolo y formación de enlaces de hidrógeno. En conjunto, estas características influyen en el uso potencial de estos macrociclos en química supramolecular,^{96,97} reactores moleculares, receptores artificiales,⁹⁸ y en liberación prolongada de fármacos.^{99,100}

Gin reportó la preparación de macrociclos de azidopropargil-azúcares con los grupos a reaccionar en posición 1,4-*cis* alfa. Estos azúcares pueden ser mono-, di-, o trisacáridos, obteniéndose ciclodímeros o ciclotrímeros, figura II.19.^{101,102} Para optimizar la reacción, se realizó la misma con CuI/DBU en tolueno anhidro, obteniendo un rendimiento cuantitativo.

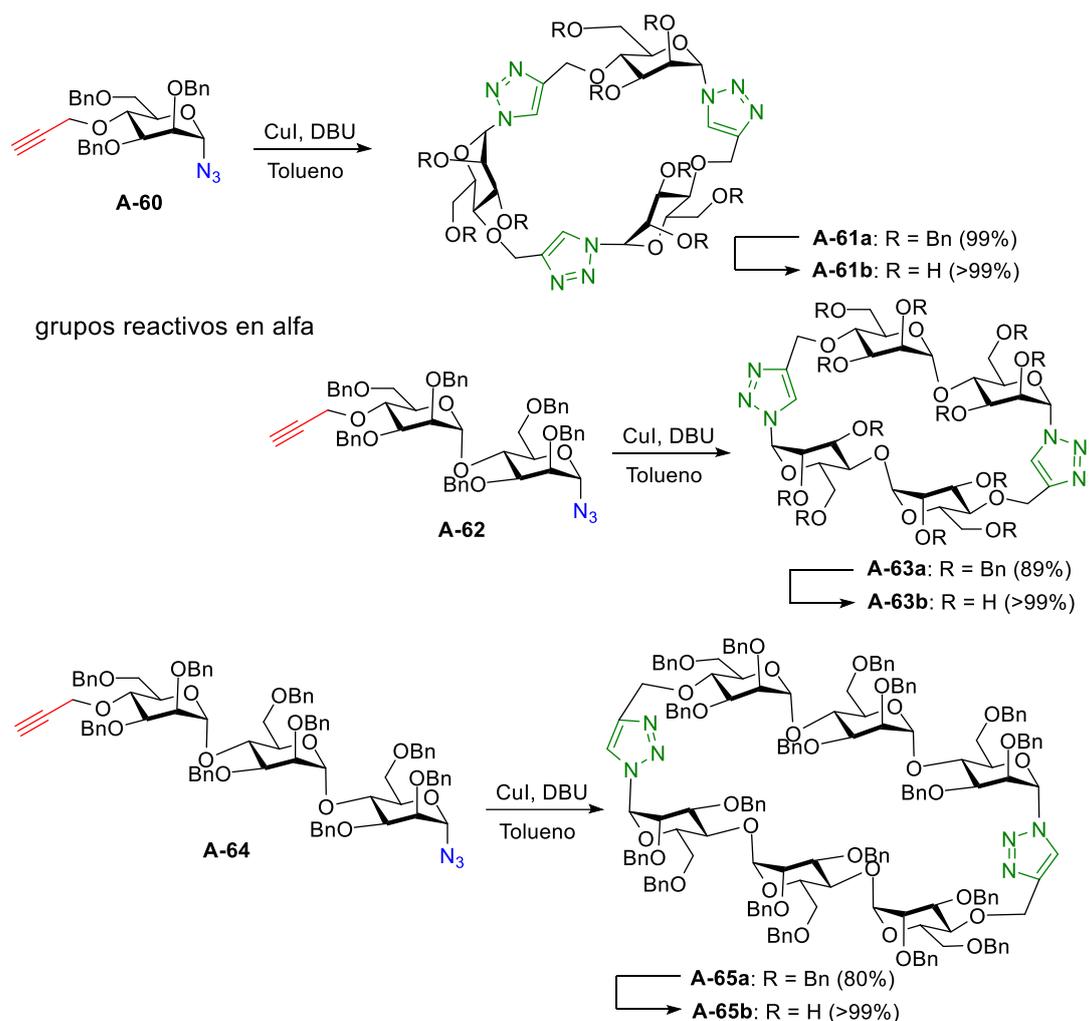


Figura II.19. Macro ciclación CuAAC de mono-, di- y trisacáridos. Grupos reactivos en alfa

Complementariamente, Ziegler sintetizó una variedad de sistemas de azidoalquil-glicósidos protegidos ortogonalmente, derivados de monosacáridos (entre ellos, D-glucosa, D-manosa, D-galactosa) que contienen el grupo propargilo en la posición anómerica (α y β) y el grupo azida en la posición 6, siendo así monómeros con grupos a reaccionar en relación 1,6. Sobre estos monómeros se realizó oligomerización *click*, usando 10 mol% de $\text{P}(\text{OEt})_3 \cdot \text{CuI}$ como catalizador y 3 equivalentes de DIPEA en tolueno, obteniéndose los resultados descritos en la figura II.20. Los rendimientos fueron bajos, en todos los casos, aun cuando se aplicó calentamiento por microondas para acelerar la reacción, observando a su vez otros productos de alta oligomerización. Los autores comentan que la macro ciclación *click* depende de varios factores, como el tipo de carbohidrato, el tamaño del anillo formado y, más importante, la posición de los grupos a reaccionar.¹⁰³

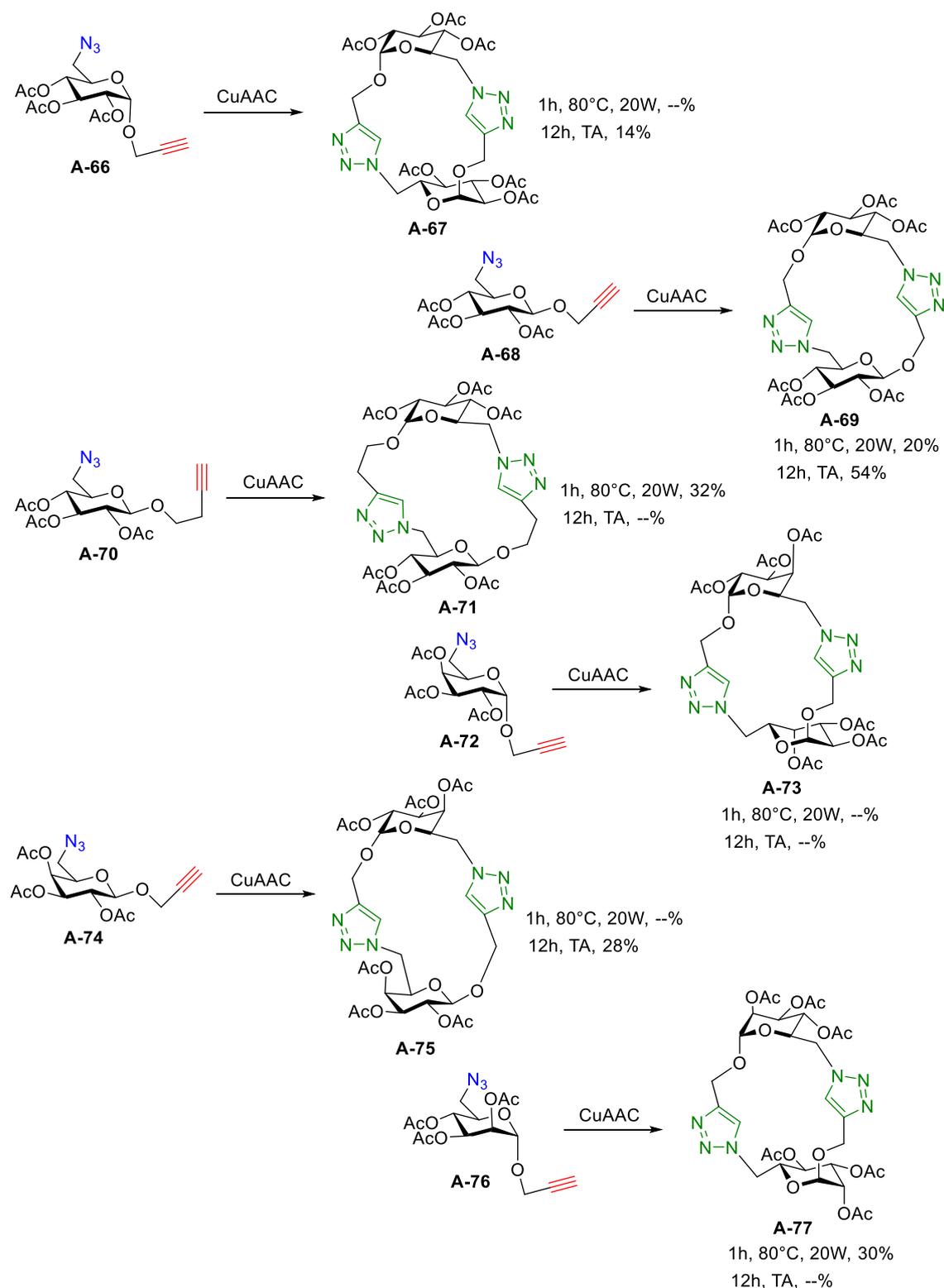


Figura II.20. Estudio de macrociclación sobre varios monosacáridos

Dondoni reporta la síntesis de macrociclos “tipo-ciclodextrinas” conteniendo dos, cuatro o seis unidades de glucopiranosas unidas por el anillo de triazol.¹⁰⁴ La estrategia se basa en la unión de los residuos de glucopiranososa mediante una CuAAC, usando funciones latente de alquino (protegidos con un sililante) y azida (como tosionato, que mediante sustitución

genera la azida), y luego realiza la macrociclación usando nuevamente una CuAAC, obteniendo los correspondientes glicomacrociclos en excelentes rendimientos, como se muestra en la figura II.21.

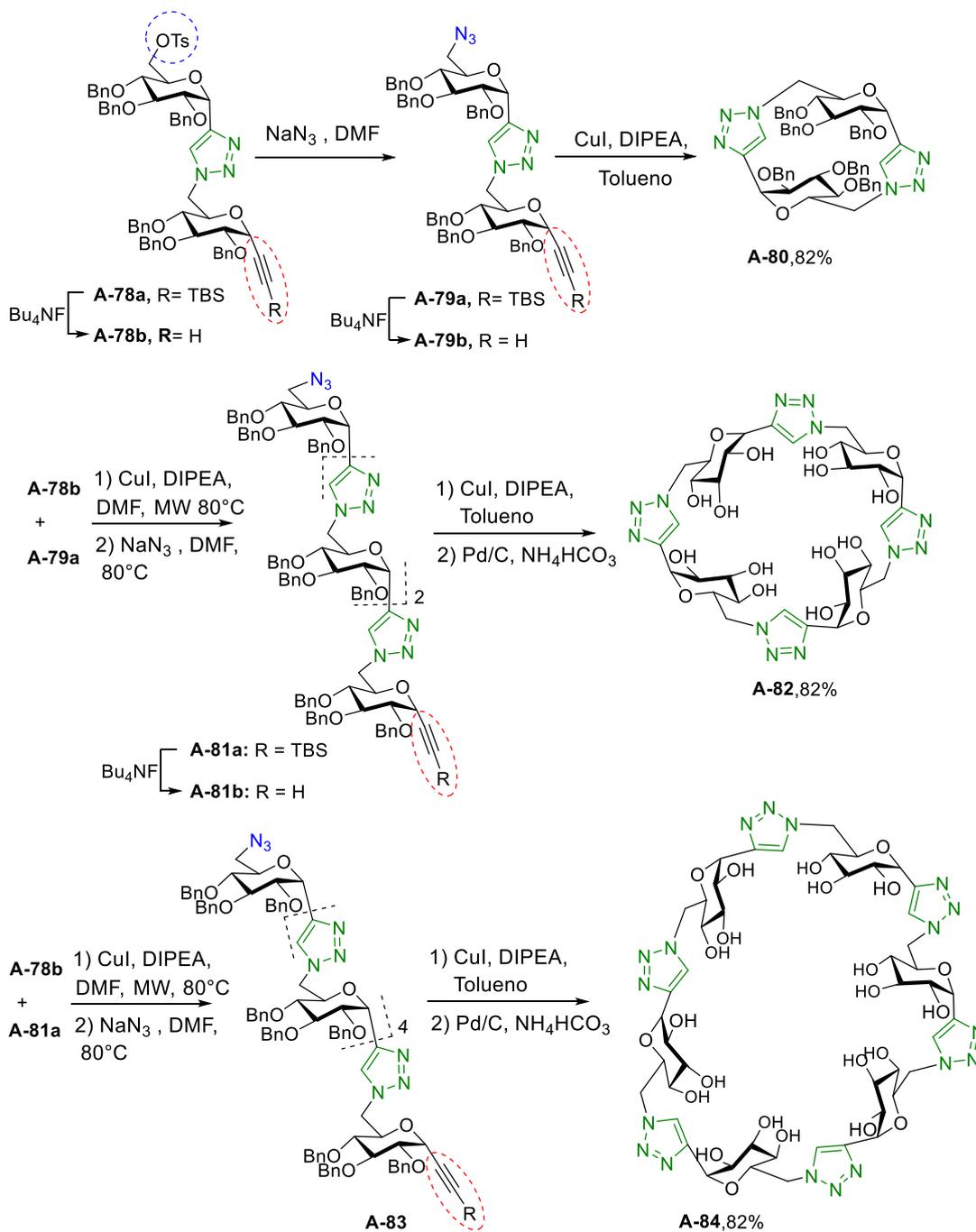


Figura II.21. Síntesis de glicopiranosidos de 2, 4 y 6 unidades, mediante metodología iterativa

La estrategia de CuAAC intramolecular también se ha usado para la síntesis de glucofuranósidos conteniendo grupos éster, amina y amida, bajo condiciones optimizadas de macrociclación *click*, obteniendo una variedad de macrociclos como los mostrados en la figura II.22.¹⁰⁵

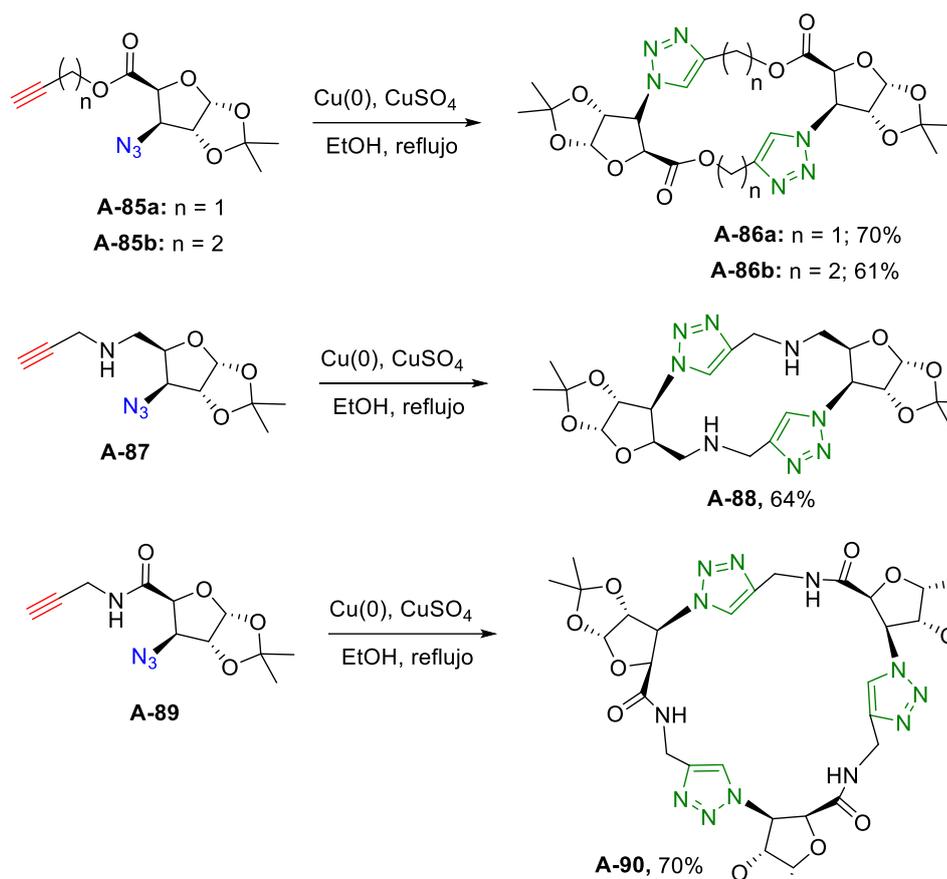


Figura II.22. Síntesis de macrociclos conteniendo anillos furanósicos

Field reporta la preparación de ciclos, desde dímeros a tetrámeros, usando dos tipos de precursores monoméricos, con los grupos a reaccionar en posiciones β -1,6, figura II.23. La concentración de la solución afecta la relación de productos, obteniendo casi exclusivamente dímeros entre (10-29%) y trímeros entre (13-35%) a mayor concentración.¹⁰⁶

Complementariamente, Sureshan prepara desde ciclodímeros hasta pentámeros usando una estrategia similar a la de Gin, pero con los grupos a reaccionar en relación β -1,6, figura II.24.¹⁰⁷

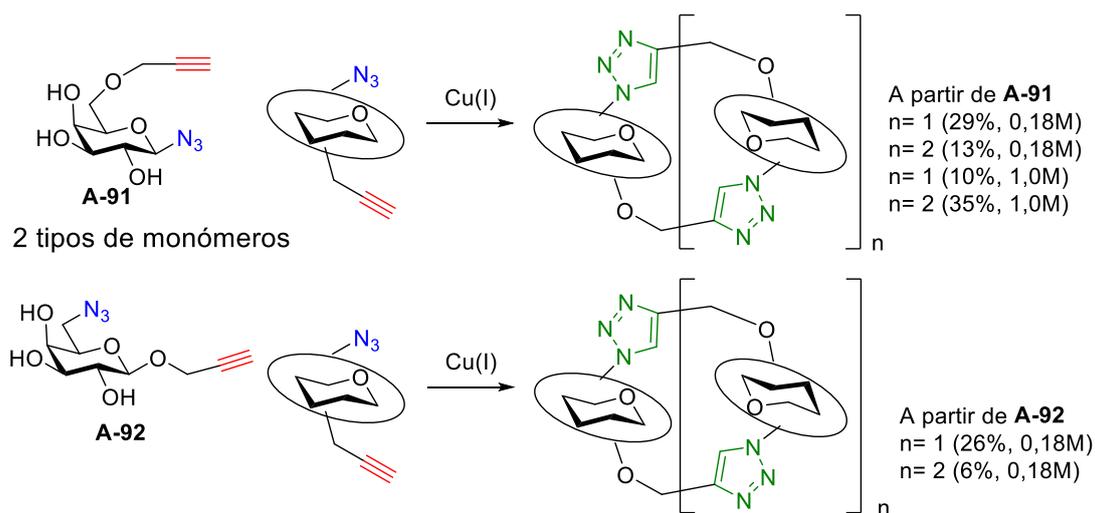


Figura II.23. Formación de ciclodímeros a ciclotetrámeros

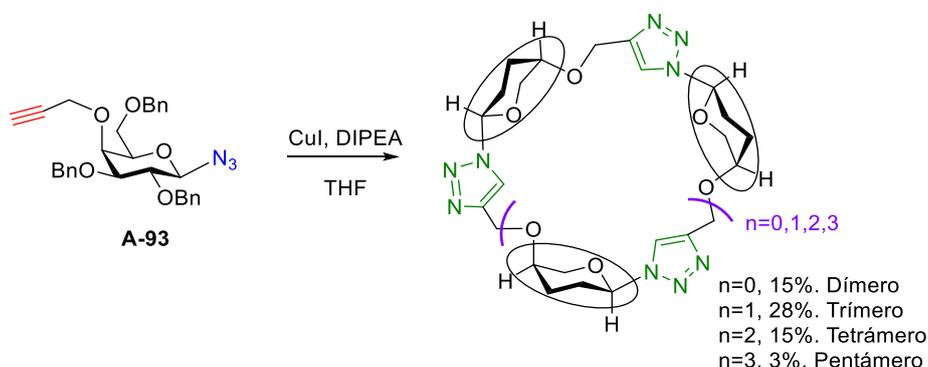


Figura II.24. Formación de ciclodímeros a pentámeros, grupos a reaccionar en beta

Compain explora la síntesis orientada a la diversidad de análogos de ciclodextrinas empleando un protocolo con CuAAC.¹⁰⁸ Los bloques de construcción bifuncionalizados contienen funcionalidades enmascaradas que pueden ser activadas ortogonalmente. El extremo reductor es activado como una glicosil azida y enmascarado como un 1,6 anhídrido azúcar, mientras que el extremo no reductor es activado como un alquino libre y enmascarado como un alquino sililado. Con esta metodología sintetizaron una variedad de oligómeros, tanto lineales como cíclicos, destacando la síntesis de macrociclos compuestos de residuos de D-glucosa y unidades de triazol unidos mediante un enlace α -(1,4), como se describe en la figura II.25.

Usando un protocolo de CuAAC modular como paso clave, asistido por moléculas molde, Prasad sintetizó macrociclos basados en carbohidratos, que luego estudió en interacciones sustrato-receptor, figura II.26.¹⁰⁹

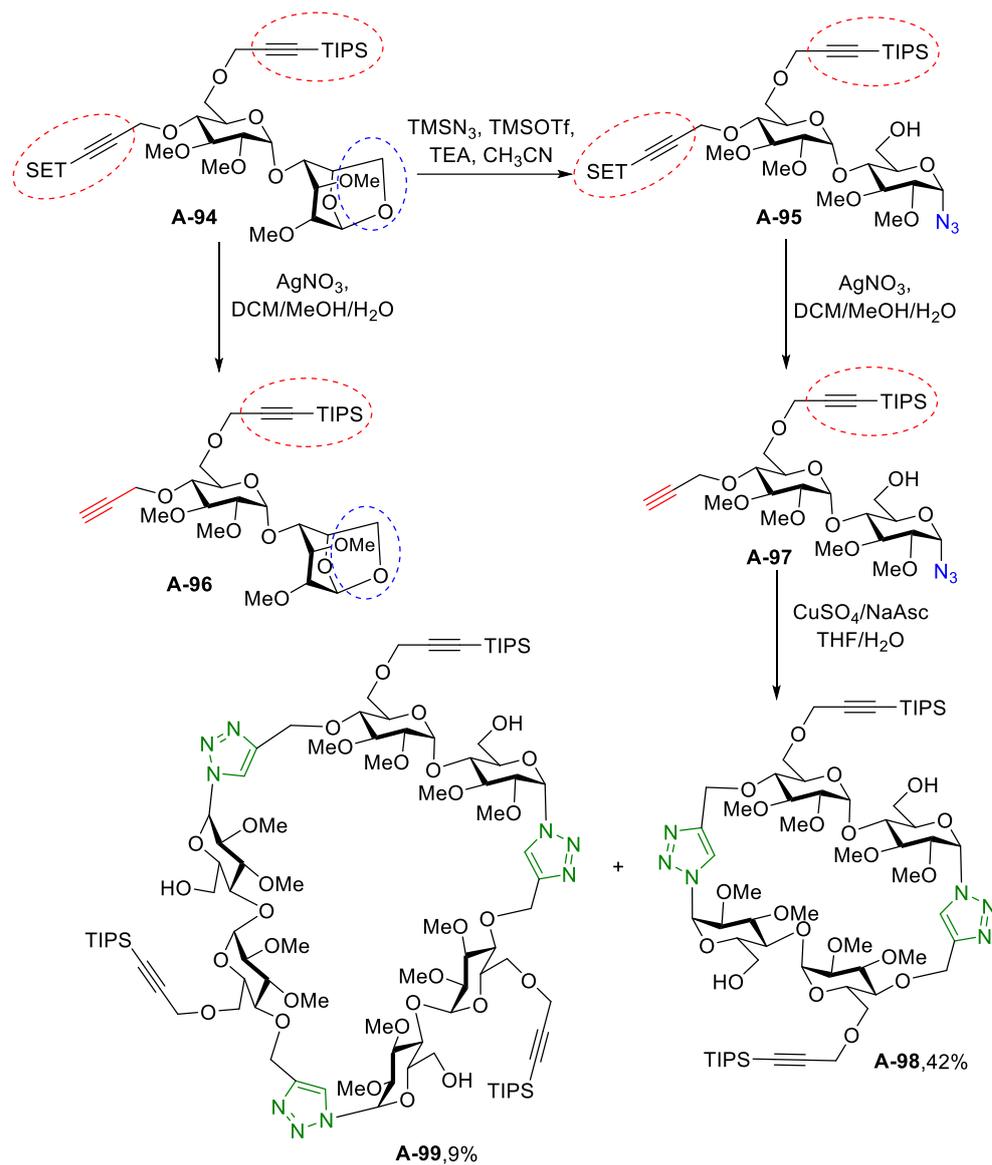


Figura II.25. Metodología de activación ortogonal para síntesis de macrociclos

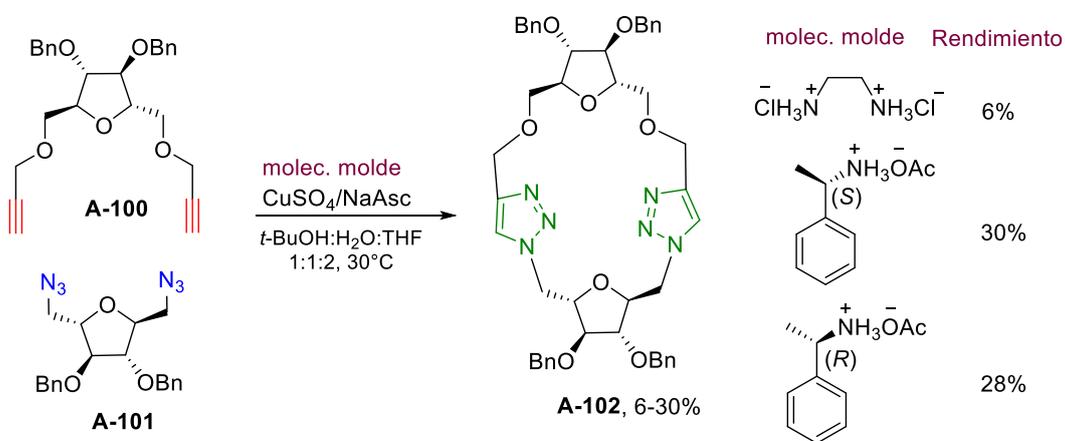


Figura II.26. Síntesis de dímero asistida por molécula molde

II.3. Química Supramolecular

II.3.1. Definición y clasificación

La química supramolecular es un campo interdisciplinario que estudia las especies químicas que se mantienen asociadas mediante interacciones intermoleculares no covalentes, incluyendo interacciones electrostáticas, enlaces de hidrógeno, fuerzas de dispersión de London y efectos solvofóbicos.¹¹⁰ Involucra diversos tipos de especies y se puede dividir en dos grandes categorías: especies capaces de hacer reconocimiento molecular (o química receptor-sustrato) y las que hacen autoensamblaje. La diferencia entre ambas categorías está dada por el tamaño y la forma; si una molécula es significativamente más grande y puede disponerse alrededor de la otra,¹¹⁰ entonces se la refiere usando el término “receptor”, mientras que la molécula más pequeña queda envuelta por el receptor y se la conoce como “sustrato”. Cuando no existe una gran diferencia de tamaño y ninguna especie actúa como receptor, la unión no covalente de dos o más especies se llama autoensamblaje. Estrictamente, el autoensamblaje es un equilibrio entre dos o más componentes moleculares para producir un agregado cuya estructura sólo depende de la información conferida por la interacción química de los bloques de construcción. Este proceso es usualmente espontáneo, y puede ser influenciado por la solvatación o efectos de moléculas molde.

Existe una gran cantidad de especies que participa del concepto de química supramolecular y cuya descripción y análisis supera el alcance de este documento; sin embargo, se describirá brevemente una familia de moléculas, llamadas ciclodextrinas, que se agrupan dentro de las especies capaces de hacer reconocimiento molecular:

II.3.2. Ciclodextrinas: generalidades

Las ciclodextrinas (CD) son una familia de oligosacáridos cíclicos, formadas por 6 o más unidades de D-glucosa unidos por un enlace α -(1,4), como en el polisacárido amilosa, un componente del almidón. Usualmente las ciclodextrinas nativas contienen 6, 7, u 8 unidades de glucosa y se denotan como α -, β -, y γ -ciclodextrinas, respectivamente (figura II.27-B).¹¹¹⁻¹¹³ Se producen con una alta pureza a escala industrial, por síntesis enzimática partiendo de almidón.

Estas moléculas poseen una cavidad hueca, que mantiene su forma cónica mediante una serie de enlaces de hidrógeno entre los grupos hidroxilos primarios del C6 de la glucosa, constituyendo la llamada cara primaria, de menor diámetro que la cara secundaria, donde

se disponen los hidroxilos secundarios de los C2 y C3, figura II.27-A. A pesar de la alta oxigenación de los monómeros de glucosa, la disposición espacial que resulta tiene a todos los grupos hidroxilo en la cara externa de la molécula, por lo que la cavidad de las CDs es hidrofóbica y la cara exterior es hidrofílica. Es destacable su capacidad para formar complejos de inclusión estables con una gran variedad de sustancias a través de la química sustrato-receptor, figura II.28. La estabilidad de estos complejos permite modificar o mejorar las propiedades físicas, químicas y biológicas del sustrato. La biocompatibilidad de las ciclodextrinas, junto con su capacidad para formar complejos de inclusión, ha catapultado su uso en una diversidad de áreas y sectores de la industria, entre los que se pueden destacar la industria farmacéutica, cosmética, de alimentos y de higiene, así como las áreas de biotecnología, medicina, radiología, catálisis, nanotecnología, suelo y tratamiento de agua.¹¹⁴⁻¹²⁷

La β -ciclodextrina es la más estudiada, debido a su bajo precio, disponibilidad y su amplia capacidad de formación de complejos de inclusión.

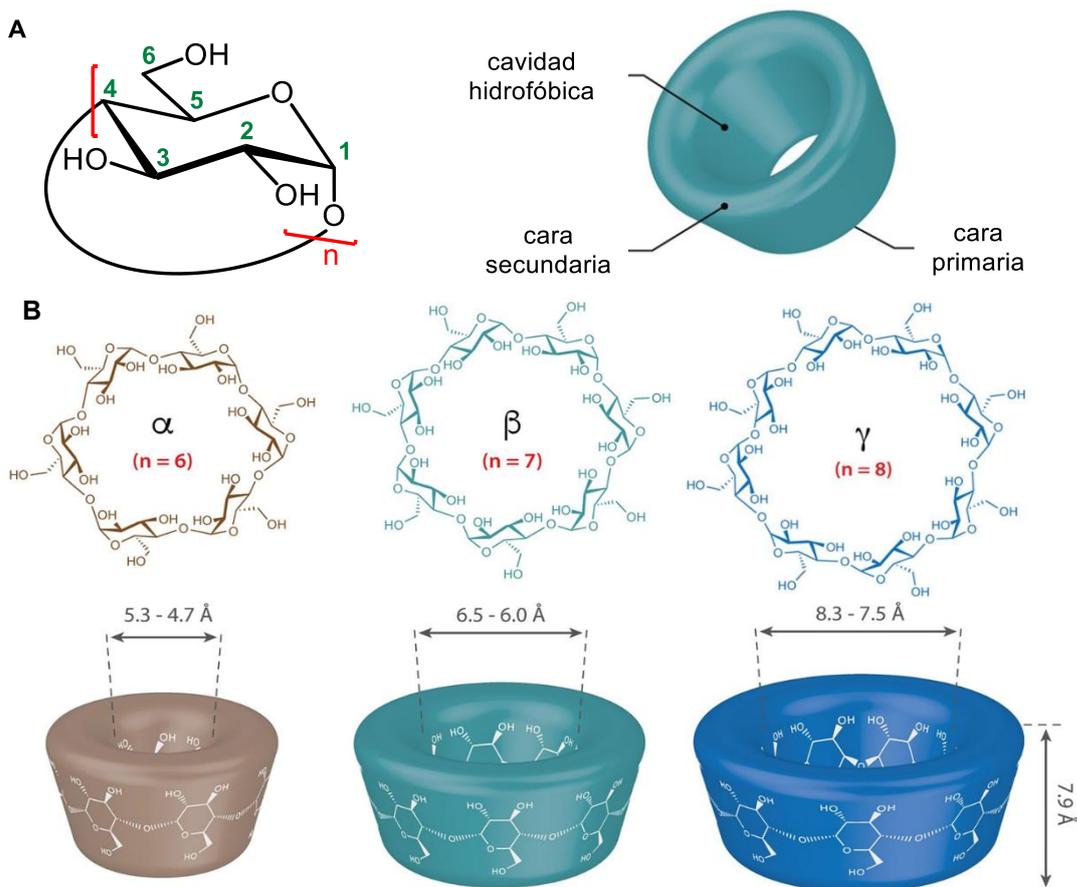


Figura II.27. Representación esquemática de A) unidad de glucosa que compone la CD y su estructura tridimensional; B) estructura y dimensiones de la α -, β - y γ -ciclodextrinas. Tomada de la referencia 111

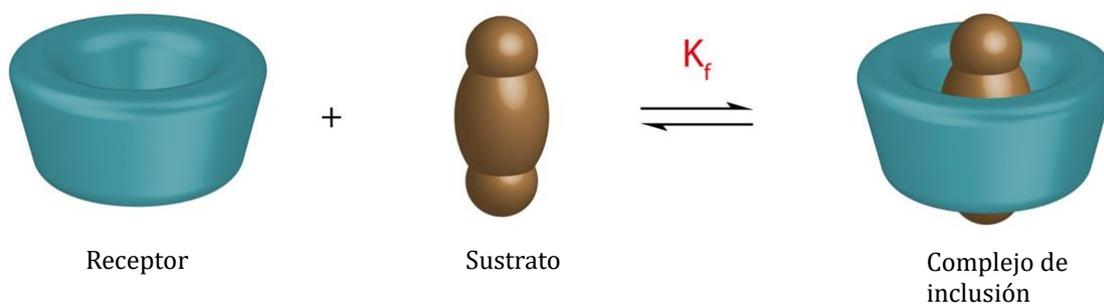


Figura II.28. Representación esquemática de la formación de un complejo de inclusión entre una CD (receptor) y un sustrato. Tomada de la referencia 111

II. 3.3. Síntesis asistida por moléculas molde

Cuando se habla de química sustrato-receptor, se puede diferenciar dos tipos de receptores: los acíclicos (podandos) y los cíclicos (como macrociclos, entre otros). Los acíclicos son moléculas lineales o ramificadas con dos o más sitios activos para el reconocimiento molecular. Al poseer enlaces con libre rotación, presentan una menor afinidad a un determinado sustrato y los cambios conformacionales pueden afectar la estabilidad del complejo sustrato-receptor. En cambio, los receptores cíclicos poseen el sitio para el reconocimiento molecular en un arreglo de anillo cerrado, lo que permite que el sistema ya esté en un estado preorganizado y, por tanto, la formación del complejo sustrato-receptor está más favorecida termodinámicamente.¹¹⁰

A nivel sintético, la obtención de moléculas lineales es, conceptualmente, bastante directa y generalmente se obtiene con metodologías sintéticas convencionales. Sin embargo, la síntesis de macrociclos es más desafiante y usualmente se realiza en condiciones de alta dilución o mediante el uso de moléculas molde. En vista de la amplitud del tema, esta sección describirá someramente los conceptos básicos de la síntesis asistida por moléculas molde y algunos de los tipos de moléculas más usadas.

El concepto de la síntesis asistida por moléculas molde es bastante directo: la molécula molde preorganiza los componentes a reaccionar, lo que dirige la formación de los enlaces que formarán el producto hacia una geometría determinada. En otras palabras, al usar una molécula capaz de organizar eficientemente los reactantes, se logra no sólo la macrociclación sino la selectividad hacia uno de los posibles productos. Uno de los ejemplos más emblemáticos sobre la potencia de este efecto es la síntesis realizada por Pedersen, en 1967, del éter 18-corona-6 a partir de trietilenglicol, usando dos bases diferentes (carbonato de potasio y trietilamina). Cuando se usa trietilamina, se obtiene el polímero **A-104**, figura II.29; en cambio, cuando se usa carbonato de potasio, el oxígeno coordina con

los iones de K^+ en solución, que actúan como un molde, y esta coordinación hace que se acerquen espacialmente los extremos de la cadena lineal del dímero, logrando el cierre del anillo para obtener el producto cíclico **A-103**. Estrictamente, esta reacción es un ejemplo del control cinético en la formación del producto, ya que la transformación es irreversible; el rol de la especie molde es aumentar la tasa de formación del producto cíclico, mediante el establecimiento de un intermedio para su formación.

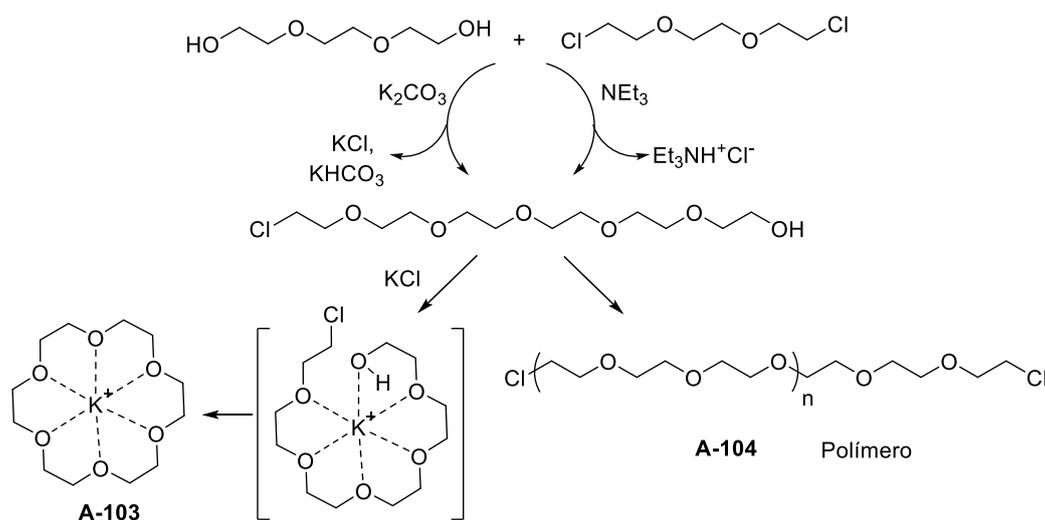


Figura II.29. Efecto cinético del uso de molécula molde

En contraste, el control termodinámico involucra estabilizar el producto cíclico en una mezcla de productos que se está equilibrando, en donde la formación del producto se realiza sin la participación de la molécula molde. Para ello se requiere el uso particular de una especie (generalmente un metal de transición) que se una al ligando selectivamente. Así, la unión del molde estabiliza termodinámicamente al producto con mayor complementariedad (usualmente un compuesto cíclico). Un buen ejemplo de esto es la síntesis de la ftalocianina **A-108**. Al tratar ftalonitrilo, **A-105**, con tricloruro de boro se forma la ftalocianina **A-106**, ya que el boro es capaz de estabilizar el macrociclo de 3 miembros, figura II.30. Sin embargo, al usar cloruro de uranilo se obtiene el macrociclo **A-107**, ya que el uranilo es capaz de estabilizar el macrociclo de 5 miembros. Ambas moléculas son estables sólo cuando el molde está presente; al removerlo, ya sea por expansión del macrociclo al agregar diimida de ftalimida o mediante remoción ácida del uranilo, se forma la ftalocianina **A-108**, la cual es muy estable sin una molécula molde y forma complejos de inclusión con diferentes metales.¹²⁸

Existe una gran variedad de moléculas que pueden ser usadas como molde, principalmente cationes metálicos y orgánicos, aniones y moléculas neutras. Esta área es muy extensa, y por

cuestiones de aplicabilidad a nuestro trabajo, se abarcará el uso de aniones y (someramente) el uso de moléculas neutras.

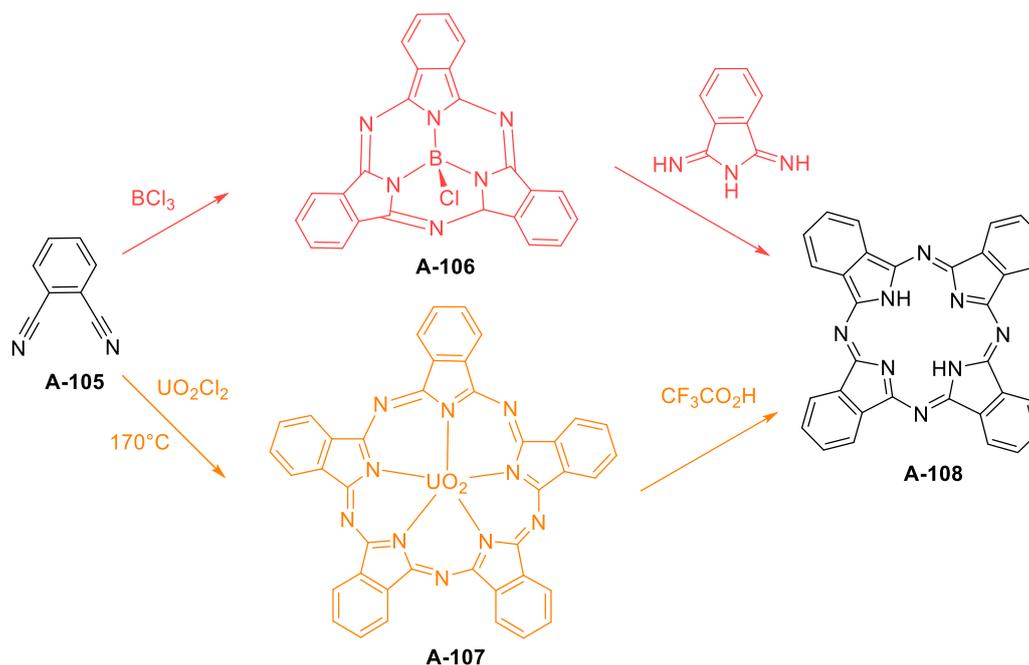


Figura II.30. Efecto termodinámico del uso de molécula molde

II.3.4. Receptores de aniones

La interacción con aniones es un área de gran interés, aunque ha tenido un desarrollo más lento que el estudio de la interacción con cationes. Los primeros reportes sobre receptores de aniones se remontan al trabajo de Simmons y Park en 1968,^{129, 130} con el desarrollo de los *katapinandos*, que son diaminas bícíclicas que contienen una cavidad determinada por el largo de las cadenas alquílicas que unen a los átomos de nitrógeno. Cuando están protonados, estos nitrógenos son muy buenos dadores de enlace de hidrógeno, siendo así capaces de interactuar con haluros, figura II.31.

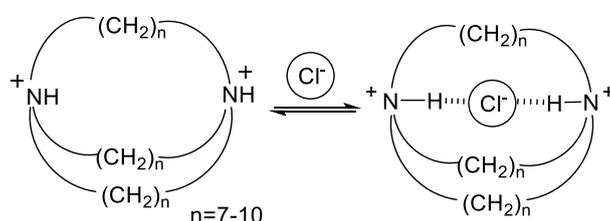


Figura II.31. *Katapinandos*

El diseño para receptores de aniones y cationes tiene criterios generales comunes, pero hay algunas propiedades de los aniones que lo hacen más desafiante:

- Los aniones tienen diferentes tamaños y formas. Los aniones son generalmente más grandes que los cationes y por tanto sus receptores deben ser más grandes. El anión más pequeño, F⁻, tiene un radio comparable con el radio del K⁺. Generalmente, los cationes son esféricos (a excepción de los orgánicos), pero los aniones tienen varias formas, por ejemplo, esféricos (haluros), lineales (SCN⁻), planos (NO₃⁻), tetraédricos (HPO₄⁻²) u octaédricos (PF₆⁻).
- La energía de solvatación de los aniones, en comparación con los cationes de similar tamaño, es mayor; por tanto, los receptores de aniones tienen una mayor competencia del medio para interactuar con el anión.
- Generalmente la mayoría de los aniones existe en un rango pequeño de pH. Esto puede ser problemático para receptores que contienen, por ejemplo, poliamonios como receptor.
- Muchos aniones tienen sus posiciones de coordinación saturadas y por tanto sólo se unen con interacciones débiles como enlaces de hidrógeno e interacciones de van der Waals.

La estrategia más evidente para un buen receptor de aniones sería el uso de moléculas con cargas positivas. Sin embargo, las interacciones electrostáticas no son direccionales, y todos los aniones se unirían con los cationes para formar pares iónicos o una asociación con el solvente. De igual manera, los aniones pueden unirse a moléculas neutras, debido a la existencia de diferencias electrostáticas, aunque las fuerzas entre aniones y cationes seguirán siendo las más significativas.

Hasta la fecha se ha desarrollado una gran variedad de receptores para aniones, los que se pueden clasificar ampliamente en *receptores cargados* y *neutros*. Los cargados contienen una carga positiva y, para modular la direccionalidad de la interacción, contienen además funcionalidades que permitan, por ejemplo, la formación de enlaces de hidrógeno.¹³¹ Entre algunos de sus exponentes se conocen los criptandos de amonio como buenos receptores de yoduro (**A-109**, figura II.32)^{110, 131} o el derivado zwitteriónico que también contiene BH₃ (**A-110**, figura II.32). También se destaca un podando que contiene un grupo DABCO (figura II.32, **A-111**) y macrobiciclos como el criptando **A-112**, figura II.32.

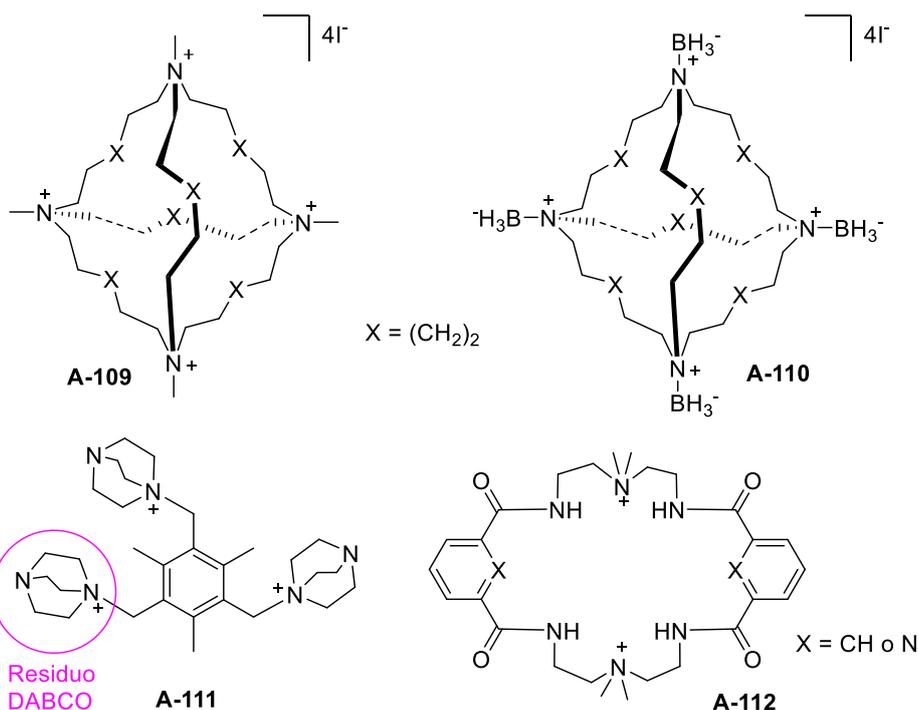


Figura II.32. Ejemplos de algunos receptores de aniones cargados

Por otra parte, los *receptores neutros*¹³² contienen usualmente grupos que son fuertes dadores de enlaces de hidrógeno en múltiples lugares del receptor, ya que, un receptor neutro no se unirá sólo al anión, sino que también interactuará con su contra catión. Algunos de los receptores en esta categoría pueden ser acíclicos, como la molécula **A-113** (figura II.33), que contiene grupos urea y amida (excelentes dadores de enlaces de hidrógeno) que actúan como sitio de reconocimiento y sirven de esqueleto para un sistema bidentado. También se encuentran macrociclos tipo calixa-pirroles (**A-114**, figura II.33), los cuales, al estar preorganizados no tienen posibilidad de agregarse y muestran muy buenas constantes de asociación con aniones como benzoatos o fluoruro. También se conocen los azacoronandos, **A-115**, y criptandos, **A-116**.

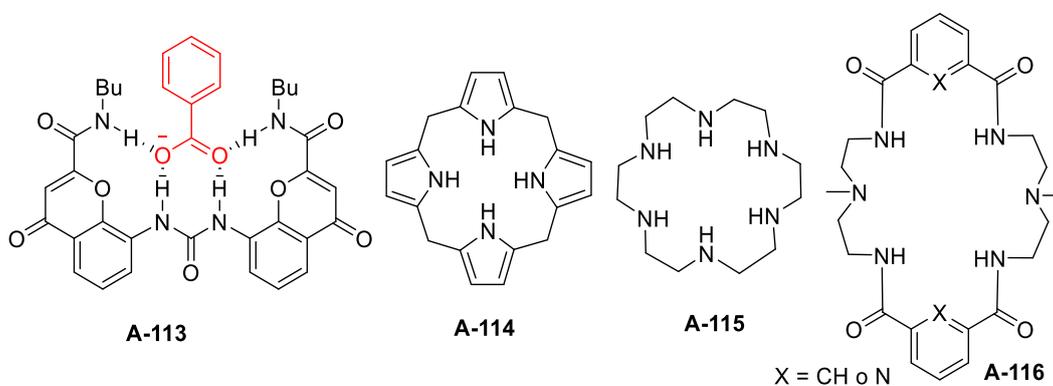


Figura II.33. Algunos ejemplos de receptores neutros, acíclicos y cíclicos

Existen variados ejemplos adicionales de receptores, como los basados en ácidos de Lewis,¹³³ receptores que contiene iones metálicos,¹³⁴ receptores simultáneos de aniones y cationes,¹³⁵ entre otros.

Indudablemente, es muy atractivo el reconocimiento selectivo de aniones a través de moléculas neutras, aunque el desarrollo de estos receptores sigue siendo un reto. Más allá de los receptores neutros ya nombrados, basados en ureas, aminas y amidas, la interacción de moléculas neutras para donar enlace de hidrógeno, aunque considerada débil, sigue representando un área promisorio.¹³⁶ En este sentido, se han reportado receptores neutros de aniones basados en triazoles.^{137, 138} Los triazoles constituyen un ligando heterocíclico versátil, tanto a nivel biológico como en química de coordinación.¹³⁹ Sus propiedades intrínsecas, gran momento dipolar ($\mu=4.38$ D)¹⁴⁰ y un enlace C-H muy polarizado que le confiere una considerable acidez ($pK_{a(DMSO)}= 27.8$),^{141,142} permiten a estos heterociclos realizar una gran variedad de interacciones supramoleculares,¹⁴² desde la coordinación con metales hasta la formación de complejos con aniones (figura II.34).



Figura II.34. Interacciones supramoleculares de 1, 2, 3-triazoles

Mancheño y colaboradores reportan el uso de receptores basados en triazoles para catálisis.¹³⁶ Partiendo de materiales disponibles comercialmente producen una serie de receptores, mostrados en la figura II.35, y determinan sus constantes de asociación (en acetona) para cloruro. Es destacable que, para el mejor receptor de aniones, **A-117b**, se logra casi triplicar su constante de asociación al pasar a THF, aunque los autores no explican una relación directa entre la polaridad del disolvente y la constante de asociación.

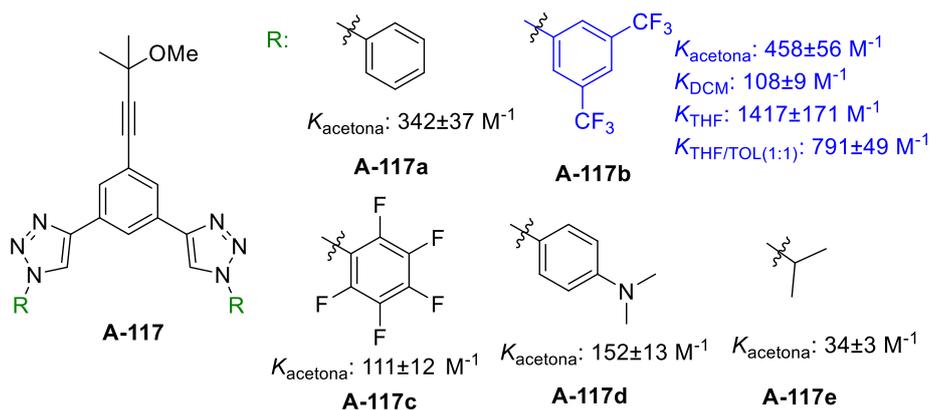


Figura II.35. Receptores basados en triazoles para catálisis y sus constantes de asociación (K) para cloruro

Desde entonces se han preparado una variedad de receptores usando triazoles.¹⁴³ En 2015, Landge y colaboradores reportaron la síntesis de un sensor fluorescente basado en triazol¹⁴⁴ (**A-118**, fenil-triazolil-fenol, PTP, figura II.36), que exhibe fluorescencia en la presencia del anión fluoruro. Este sensor también mostró afinidad débil hacia aniones fosfato y acetato. En 2013, el grupo de Belfield reportó un sensor conjugado basado en un triazol para la detección selectiva de fluoruro (**A-119**, figura II.36),¹⁴⁵ que posee una afinidad muy grande para fluoruro en presencia de otros iones. El análisis por ^1H -RMN demostró que la alta selectividad se debía a la interacción del enlace C-H con F⁻ y a la desprotonación del anillo de triazol, siendo el primer trabajo publicado en donde la desprotonación del triazol fue usada para sensor aniones. En 2016, Kim y colaboradores reportan la síntesis de quimiosensores selectivos para el anión fluoruro, basados en triazoles y triazolios unidos a pireno¹⁴⁶ (**A-120** y **A-121**, figura II.36). En este caso, los estudios de ^1H -RMN indicaron que no sólo la desprotonación era clave para el reconocimiento, sino también la estructura tridimensional dada por la presencia de los tres grupos triazólicos y del anillo ciclopentano. Otras sensores de fluoruros basados en anillos triazólicos incluyen el sensor **A-122**,¹⁴⁷ un calix[4]areno modificado con grupos amida y ferroceno unidos a través de un triazol, y los sensores **A-123**,¹⁴⁸ compuestos por un triazol unido a una urea. También se han reportado sensores basados en triazoles que son selectivos para otros aniones, como los compuestos **A-124**, **A-125** y **A-126**, que contienen ferroceno y son selectivos para el anión H_2PO_4^- ,^{149, 150} y el compuesto **A-127**,¹⁵⁰ que es selectivo para el anión azida, figura II.36.

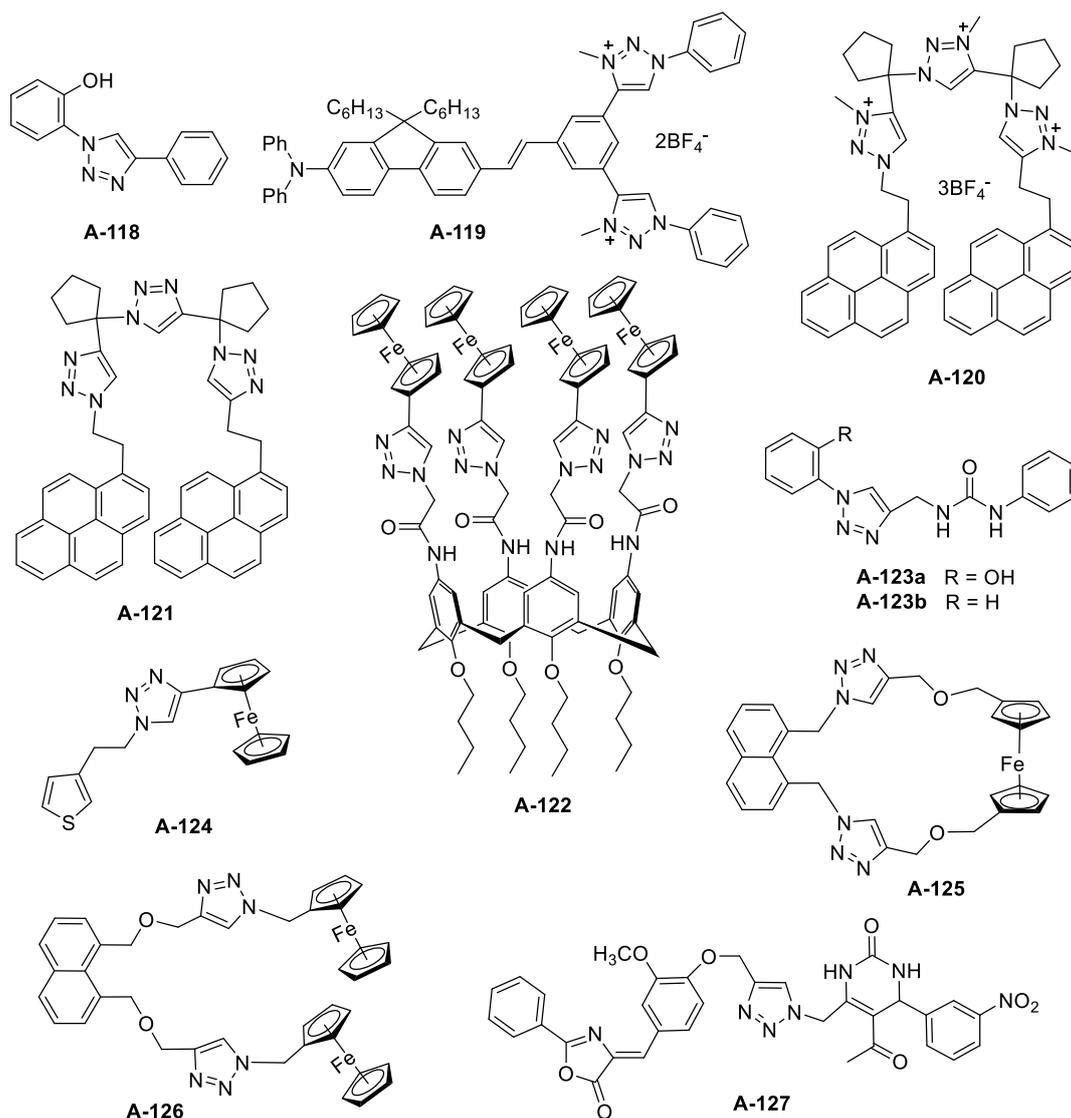


Figura II.36. Algunos ejemplos de receptores basados en triazoles

La búsqueda bibliográfica de receptores de aniones conteniendo triazol y azúcares no arrojó resultados; sin embargo, se encontraron reportes de sensores quirales basados en azúcares y ureas. En 2013 Jurczak reporta tres receptores quirales de aniones,¹⁵¹ **A-128-130**, figura II.37. Su capacidad de reconocimiento se estudió usando carboxilatos quirales, derivados del ácido mandélico y tres α -aminoácidos. Los autores destacan que el tamaño del bolsillo quiral juega un rol importante en el reconocimiento y los mejores resultados se obtuvieron para el receptor **A-129** y aniones de α -aminoácidos. Luego, en 2015 Jurczak realiza un estudio sobre la influencia de la estructura de los aniones carboxilato en el reconocimiento quiral de receptores basados en diindolilmetano/ácido D-glucurónico, **A-131** y **A-132**,¹⁵² encontrando que la presencia de un dador adicional de enlace de hidrógeno en la posición α al grupo carboxilato es esencial para un reconocimiento quiral eficiente, figura II.37.

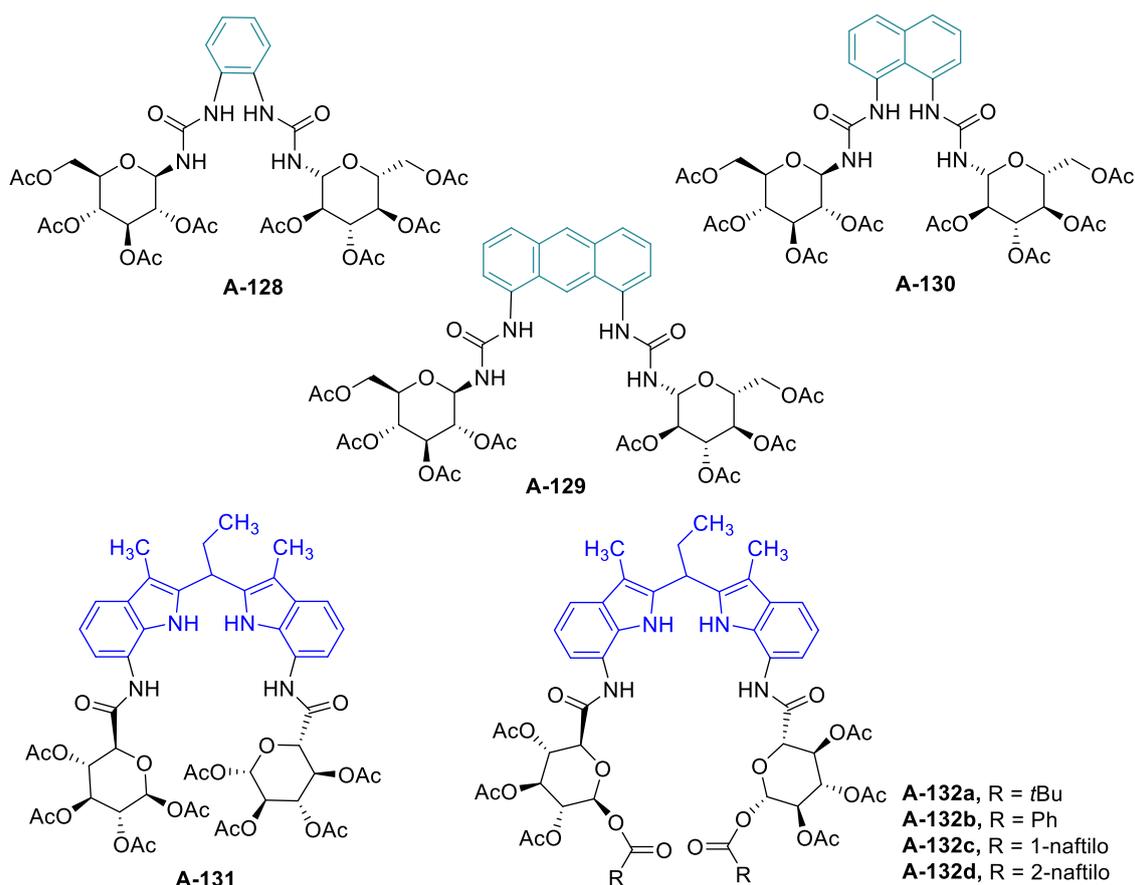


Figura II.37. Algunos ejemplos de receptores basados en azúcares

Referencias

- (1) Hudlicky, T. *ACS Omega* **2018**, *3*, 17326–17340.
- (2) Hudlicky, T.; Reed, J. W. *Synlett* **2009**, 0685–0703.
- (3) Griffen, J. A.; White, J. C.; Kociok-Köhn, G.; Lloyd, M. D.; Wells, A.; Arnot, T. C.; Lewis, S. E. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5989–5997.
- (4) Hudlicky, T.; Reed, J. W. *Chem Soc Rev* **2009**, *38*, 3117–3132.
- (5) Banwell, M. G.; Edwards, A. J.; Harfoot, G. J.; Jolliffe, K. A.; Mcleod, M. D.; Mcrae, K. J.; Stewart, S. G.; Vögtle, M. *Pure Appl. Chem* **2003**, *75*, 2-3
- (6) Boyd, D. R.; Sharma, N. D. *J Mol Catal B Enzym* **2002**, *19–20*, 31–42.
- (7) Boyd, D. R.; Sheldrake, G. N. *Nat. Prod. Rep.* **1998**, *15*, 309-324
- (8) Hudlicky, T.; Gonzalez, D.; Gibson D. T. *Aldrichimica Acta* **1999**, *32(2)*, 35-62.
- (9) Taher, E. S.; Banwell, M. G.; Buckler, J. N.; Yan, Q.; Lan, P. *Chemical Record* **2018**, *18*, 239–264.
- (10) Boyd, D. R.; Bugg, T. D. H. *Org Biomol Chem* **2006**, *4*, 181–192.
- (11) Boyd, D. R.; Sharma, N. D.; Allen, C. C. R. *Curr Opin Biotechnol* **2001**, *12*, 564–573.
- (12) Lan, P.; Ye, S.; Banwell, M. G. *Chem Asian J* **2019**, *14*, 4001–4012.

- (13) Lewis, S. E. *Chemical Communications* **2014**, *50*, 2821–2830.
- (14) Schapiro, V.; Brovotto, M.; Carrera, I.; Gamenara, D.; González, D.; Pandolfi, E.; Seoane, G. *Asian J Org Chem* **2022**, *11*.
- (15) Gibson, D. T.; Koch, J. R.; Kallio, R. E. *Biochemistry* **1968**, *7*, 2653–2662.
- (16) Ballard, D. G. H.; Curtis, A.; Shirley, I. M.; Taylor, S. C. *J Chem Soc Chem Commun* **1983**, 954–955.
- (17) Zylstra, G. J.; Gibson, D. T. *Journal of Biological Chemistry* **1989**, *264*, 14940–14946.
- (18) Vila, M. A.; Brovotto, M.; Gamenara, D.; Bracco, P.; Zinola, G.; Seoane, G.; Rodríguez, S.; Carrera, I. *J Mol Catal B Enzym* **2013**, *96*, 14–20.
- (19) Pazos, M.; Martínez, S.; Vila, M. A.; Rodríguez, P.; Veiga, N.; Seoane, G.; Carrera, I. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 1436–1447.
- (20) Hudlicky, T. *Chem. Rev* **1996**, *96*, 1, 3–30.
- (21) Carrera, I.; Brovotto, M. C.; Seoane, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4095–4107.
- (22) Carrera, I.; Brovotto, M.; Seoane, G. A. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 1467–1472.
- (23) Brovotto, M.; Seoane, G. *Journal of Organic Chemistry* **2008**, *73*, 5776–5785.
- (24) Lagreca, M. E.; Carrera, I.; Seoane, G. A.; Brovotto, M. *Tetrahedron Lett* **2014**, *55*, 853–856.
- (25) Brovotto, M.; Schapiro, V.; Cavalli, G.; Padilla, P.; Sierra, A.; Seoane, G.; Suescun, L.; Mariezcurrena, R. *New Journal of Chemistry* **1999**, *23*, 549–556.
- (26) Carless, J.; Dove, Y. *Enantiospecific Synthesis of Cyanocyclitols and (6R)-6-Hydroxyshikimic Acid from Benzonitrile*; 1996; Vol. 7.
- (27) J Carless, H. A. *J. Chem Soc, Chem Commun*, **1992**, 234–235.
- (28) Carless, H. A. J.; Oak, O. *J. Chem Soc, Chem Commun*, **1991**, 2, 61–62.
- (29) Bedard, K.; Hudlicky, T. *Strategies and Tactics in Organic Synthesis* **2022**, *15*, 53–97.
- (30) Hudlicky, T.; Price, J. D.; Rulin, F.; Tsunoda, T. *J Am Chem Soc* **1990**, *112*, 9439–9440.
- (31) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angewandte Chemie - International Edition* **2001**, *40*, 2004–2021.
- (32) Devaraj, N. K.; Finn, M. G. *Chem Rev* **2021**, *121*, 6697–6698.
- (33) Bilodeau, D. A.; Margison, K. D.; Serhan, M.; Pezacki, J. P. *Chem Rev* **2021**, *121*, 6699–6717.
- (34) Porte, K.; Riomet, M.; Figliola, C.; Audisio, D.; Taran, F. *Chem Rev* **2021**, *121*, 6718–6743.
- (35) Levandowski, B. J.; Raines, R. T. *Chem Rev* **2021**, *121*, 6777–6801.
- (36) Worch, J. C.; Stubbs, C. J.; Price, M. J.; Dove, A. P. *Chem Rev* **2021**, *121*, 6744–6776.
- (37) Heiss, T. K.; Dorn, R. S.; Prescher, J. A. *Chem Rev* **2021**, *121*, 6802–6849.
- (38) Deb, T.; Tu, J.; Franzini, R. M. *Chem Rev* **2021**, *121*, 6850–6914.

- (39) Fairbanks, B. D.; Macdougall, L. J.; Mavila, S.; Sinha, J.; Kirkpatrick, B. E.; Anseth, K. S.; Bowman, C. N. *Chem Rev* **2021**, *121*, 6915–6990.
- (40) Kumar, G. S.; Lin, Q. *Chem Rev* **2021**, *121*, 6991–7031.
- (41) Albada, B.; Keijzer, J. F.; Zuilhof, H.; van Delft, F. *Chem Rev* **2021**, *121*, 7032–7058.
- (42) Shieh, P.; Hill, M. R.; Zhang, W.; Kristufek, S. L.; Johnson, J. A. *Chem Rev* **2021**, *121*, 7059–7121.
- (43) Fitzgerald, P. R.; Paegel, B. M. *Chem Rev* **2021**, *121*, 7155–7177.
- (44) Suazo, K. F.; Park, K.-Y.; Distefano, M. D. *Chem Rev* **2021**, *121*, 7178–7248.
- (45) Fantoni, N. Z.; El-Sagheer, A. H.; Brown, T. *Chem Rev* **2021**, *121*, 7122–7154.
- (46) Fan, W. Q.; Katritzky, A. R. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995* **1996**, *4*, 1–126.
- (47) Butler, R. N. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995* **1996**, *4*, 621–678.
- (48) Banert, K. *Chem Ber* **1989**, *122*, 911–918.
- (49) Huisgen, R.; Szeimies, G.; Möbius, L. *Chem Ber* **1967**, *100*, 2494–2507.
- (50) Kiick, K. L.; Saxon, E.; Tirrell, D. A.; Bertozzi, C. R. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2002**, *99*, 19–24.
- (51) Lewis, W. G.; Green, L. G.; Grynszpan, F.; Radić, Z.; Carlier, P. R.; Taylor, P.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angewandte Chemie - International Edition* **2002**, *41*, 1053–1057.
- (52) Lewis, W. G.; Green, L. G.; Grynszpan, F.; Radic, Z.; Carlier, P. R.; Taylor, P.; Finn, M. G.; Barry Sharpless, K. *Angewandte Chemie - International Edition* **2002**, *114*, 1095–1099.
- (53) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angewandte Chemie - International Edition* **2002**, *41*, 2596–2599.
- (54) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67*, 3057–3064.
- (55) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett* **1975**, *16*, 4467–4470.
- (56) Creutz, C. *Inorg Chem* **1981**, *20*, 4449–4452.
- (57) Davies, M. B. *Polihedron* **1992**, *11*, 285–321.
- (58) Zhu, L.; Brassard, C. J.; Zhang, X.; Guha, P. M.; Clark, R. J. *Chemical Record* **2016**, *16*, 1501–1517.
- (59) Ahlquist, M.; Fokin, V. V. *Organometallics* **2007**, *26*, 4389–4391.
- (60) Straub, B. F. *Chemical Communications* **2007**, 3868–3870.
- (61) Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Díaz, D. D.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J Am Chem Soc* **2007**, *129*, 12705–12712.
- (62) Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44*, 2210–2215.

- (63) Presolski, S. I.; Hong, V.; Cho, S. H.; Finn, M. G. *J Am Chem Soc* **2010**, *132*, 14570–14576.
- (64) Jin, L.; Tolentino, D. R.; Melaimi, M.; Bertrand, G. *Sci Adv* **2015**, *1*.
- (65) Nolte, C.; Mayer, P.; Straub, B. F. *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 2101–2103.
- (66) Iacobucci, C.; Reale, S.; Gal, J. F.; De Angelis, F. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54*, 3065–3068.
- (67) Worrell, B. T.; Malik, J. A.; Fokin, V. V. *Science (1979)* **2013**, *340*, 457–460.
- (68) Brotherton, W. S.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Dalal, N. S.; Zhu, L. *Org Lett* **2009**, *11*, 4954–4957.
- (69) Kuang, G. C.; Guha, P. M.; Brotherton, W. S.; Simmons, J. T.; Stankee, L. A.; Nguyen, B. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. *J Am Chem Soc* **2011**, *133*, 13984–14001.
- (70) Brotherton, W. S.; Guha, P. M.; Phan, H.; Clark, R. J.; Shatruck, M.; Zhu, L. *Dalton Transactions* **2011**, *40*, 3655–3665.
- (71) Kuang, G. C.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. *Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 6540–6548.
- (72) Yuan, Z.; Kuang, G. C.; Clark, R. J.; Zhu, L. *Org Lett* **2012**, *14*, 2590–2593.
- (73) Jover, J.; Spuhler, P.; Zhao, L.; McArdle, C.; Maseras, F. *Catal Sci Technol* **2014**, *4*, 4200–4209.
- (74) Bai, R.; Zhang, G.; Yi, H.; Huang, Z.; Qi, X.; Liu, C.; Miller, J. T.; Kropf, A. J.; Bunel, E. E.; Lan, Y.; Lei, A. *J Am Chem Soc* **2014**, *136*, 16760–16763.
- (75) Bohlmann, F.; Schönowsky, H.; Inhoffen, E.; Grau, G. *Chem Ber* **1964**, *97*, 794–800.
- (76) Vilhelmsen, M. H.; Jensen, J.; Tortzen, C. G.; Nielsen, M. B. *European J Org Chem* **2013**, 701–711.
- (77) Su, L.; Dong, J.; Liu, L.; Sun, M.; Qiu, R.; Zhou, Y.; Yin, S. F. *J Am Chem Soc* **2016**, *138*, 12348–12351.
- (78) Uhrig, M. L.; Kovensky, J. *Click Chemistry in Glycoscience: New Developments and Strategies* **2013**, 107–142.
- (79) Tiwari, V. K.; Mishra, B. B.; Mishra, K. B.; Mishra, N.; Singh, A. S.; Chen, X. *Chem Rev* **2016**, *116*, 3086–3240.
- (80) Agrahari, A. K.; Bose, P.; Jaiswal, M. K.; Rajkhowa, S.; Singh, A. S.; Hotha, S.; Mishra, N.; Tiwari, V. K. *Chem Rev* **2021**, *121*, 7638–7956.
- (81) Akula, R. A.; Temelkoff, D. P.; Artis, N. D.; Norris, P. *Heterocycles* **2004**, *63*, 2719–2725.
- (82) Miner, P. L.; Wagner, T. R.; Norris, P. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1035–1049.
- (83) Srinivasachari, S.; Liu, Y.; Zhang, G.; Prevette, L.; Reineke, T. M. *J Am Chem Soc* **2006**, *128*, 8176–8184.
- (84) Hotha, S.; Kashyap, S. *Journal of Organic Chemistry* **2006**, *71*, 364–367.

- (85) Nepogodiev, S. A.; Dedola, S.; Marmuse, L.; de Oliveira, M. T.; Field, R. A. *Carbohydr Res* **2007**, *342*, 529–540.
- (86) Bera, S.; Linhardt, R. J. *Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76*, 3181–3193.
- (87) Xiong, D. C.; Zhou, Y.; Cui, Y.; Ye, X. S. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9405–9412.
- (88) Cheshev, P.; Marra, A.; Dondoni, A. *Org Biomol Chem* **2006**, *4*, 3225–3227.
- (89) Lo Conte, M.; Marra, A.; Chambery, A.; Gurcha, S. S.; Besra, G. S.; Dondoni, A. *Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 6326–6336.
- (90) Pasini, D. *Molecules* *2013, Vol. 18, Pages 9512-9530* **2013**, *18*, 9512–9530.
- (91) Xu, Z.; Zhao, S. J.; Liu, Y. *Eur J Med Chem* **2019**, *183*, 111700.
- (92) McGavin, R. S.; Gagne, R. A.; Chervenak, M. C.; Bundle, D. R. *Org Biomol Chem* **2005**, *3*, 2723–2732.
- (93) Dolhem, F.; Al Tahli, F.; Lièvre, C.; Demailly, G. *European J Org Chem* **2005**, *2005*, 5019–5023.
- (94) Hoffmann, B.; Bernet, B.; Vasella, A. *Helv Chim Acta* **2002**, *85*, 265–287.
- (95) Rajesh, R.; Periyasami, G.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett* **2010**, *51*, 1896–1898.
- (96) Bell, T. W.; Hext, N. M. *Chem Soc Rev* **2004**, *33*, 589–598.
- (97) Nepogodiev, S. A.; Stoddart, J. F. *Chem Rev* **1998**, *98*, 1959–1976.
- (98) Goswami, S.; Mukherjee, R.; Ray, J. *Org Lett* **2005**, *7*, 1283–1285.
- (99) Redenti, E.; Szente, L.; Jo', J.; Szejtli, J. *J Pharm Sci.* **2000**, *89*(1), 1-8.
- (100) Uekama, K.; Hirayama, F.; Irie, T. *Chem Rev* **1998**, *98*, 2045–2076.
- (101) Bodine, K. D.; Gin, D. Y.; Gin, M. S. *Org Lett* **2005**, *7*, 4479–4482.
- (102) Bodine, K. D.; Gin, D. Y.; Gin, M. S. *J Am Chem Soc* **2004**, *126*, 1638–1639.
- (103) Pietrzik, N.; Schmollinger, D.; Ziegler, T. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2008**, *4*.
- (104) Conte, M. Lo; Grotto, D.; Chambery, A.; Dondoni, A.; Marra, A. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 1240–1242.
- (105) Chandrasekhar, S.; Rao, C. L.; Nagesh, C.; Reddy, C. R.; Sridhar, B. *Tetrahedron Lett* **2007**, *48*, 5869–5872.
- (106) Campo, V. L.; Carvalho, I.; Da Silva, C. H. T. P.; Schenkman, S.; Hill, L.; Nepogodieva, S. A.; Field, R. A. *Chem Sci* **2010**, *1*, 507–514.
- (107) Pathigoolla, A.; Sureshan, K. M. *Chemical Communications* **2014**, *50*, 317–319.
- (108) Lepage, M. L.; Schneider, J. P.; Bodlenner, A.; Compain, P. *Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 10719–10733.
- (109) Singh, A.; Khatri, V.; Malhotra, S.; Prasad, A. K. *Carbohydr Res* **2016**, *421*, 25–32.
- (110) Steed, Jonathan W; Turner, David R; Wallace, K. J. **2007**, 321.

- (111) Crini, G.; Fourmentin, S.; Fenyvesi, É.; Torri, G.; Fourmentin, M.; Morin-Crini, N. *Environ Chem Lett* **2018**, *16*, 1361–1375.
- (112) Morin-Crini, N.; Fourmentin, S.; Fenyvesi, É.; Lichtfouse, E.; Torri, G.; Fourmentin, M.; Crini, G. *Environ Chem Lett* **2021**, *19*, 2581–2617.
- (113) Crini, G. *Chem Rev* **2014**, *114*, 10940–10975.
- (114) Arora, D.; Saneja, A.; Jaglan, S. *Environ Chem Lett* **2019**, *17*, 1263–1270.
- (115) Zhang, Y. M.; Liu, Y. H.; Liu, Y. *Advanced Materials* **2020**, *32*, 1806158.
- (116) Braga, S. S. *Biomolecules 2019, Vol. 9, Page 801* **2019**, *9*, 801.
- (117) Kfoury, M.; Auezova, L.; Greige-Gerges, H.; Fourmentin, S. *Environ Chem Lett* **2019**, *17*, 129–143.
- (118) Fenyvesi, É.; Puskás, I.; Szente, L. *Environ Chem Lett* **2019**, *17*, 375–391.
- (119) Kumari, P.; Singh, P.; Singhal, A. *Environ Sci and Pollut Res* **2020**, *27*, 32432–32448.
- (120) Dhiman, P.; Bhatia, M. *J Incl Phenom Macrocycl Chem* **2020**, *98*, 171–186.
- (121) Astray, G.; Mejuto, J. C.; Simal-Gandara, J. *Food Hydrocoll* **2020**, *106*, 105882.
- (122) Bezerra, F. M.; Lis, M. J.; Firmino, H. B.; Da Silva, J. G. D.; Valle, R. D. C. S. C.; Valle, J. A. B.; Scacchetti, F. A. P.; Tessaro, A. L. *Molecules* **2020**, *25*, 3624.
- (123) Liu, Q.; Zhou, Y.; Lu, J.; Zhou, Y. *Chemosphere* **2020**, *241*, 125043.
- (124) Matencio, A.; Navarro-Orcajada, S.; García-Carmona, F.; López-Nicolás, J. M. *Trends Food Sci Technol* **2020**, *104*, 132–143.
- (125) Morillo, E.; Madrid, F.; Lara-Moreno, A.; Villaverde, J. *Int J Pharm* **2020**, *591*, 119943.
- (126) Tian, B.; Xiao, D.; Hei, T.; Ping, R.; Hua, S.; Liu, J. *Polym Int* **2020**, *69*, 597–603.
- (127) Crini, G.; Fourmentin, S.; Fenyvesi, É.; Torri, G.; Fourmentin, M.; Morin-Crini, N. **2018**, 1–55.
- (128) Hla, S.-W.; Bartels, L.; Meyer, G.; Rieder, K.-H. *Phys. Rev. Lett* **2000**, *85*, 2777
- (129) Simmons, H. E.; Park, C. H. *J Am Chem Soc* **1968**, *90*, 2428–2429.
- (130) Park, C. H.; Simmons, H. E. *J Am Chem Soc* **1968**, *90*, 2431–2432.
- (131) Bowman-James, K. *Acc Chem Res* **2005**, *38*, 671–678.
- (132) Antonisse, M. M. G.; Reinhoudt, D. N. *Chemical Communications* **1998**, 443–448.
- (133) Wedge, T. J.; Hawthorne, M. F. *Coord Chem Rev* **2003**, *240*, 111–128.
- (134) Beer, P. D.; Hayes, E. J. *Coord Chem Rev* **2003**, *240*, 167–189.
- (135) Gale, P. A. *Coord Chem Rev* **2003**, *240*, 191–221.
- (136) Beckendorf, S.; Asmus, S.; Mück-Lichtenfeld, C.; García Mancheño, O. *Chemistry - A European Journal* **2013**, *19*, 1581–1585.
- (137) Hua, Y.; Flood, A. H. *Chem Soc Rev* **2010**, *39*, 1262–1271.

- (138) McDonald, K. P.; Hua, Y.; Lee, S.; Flood, A. H. *Chemical Communications* **2012**, *48*, 5065–5075.
- (139) Zurro, M.; Mancheño, O. G. *Chemical Record* **2017**, *17*, 485–498.
- (140) Jug, K.; Chiodo, S.; Calaminici, P.; Avramopoulos, A.; Papadopoulos, M. G. *Journal of Physical Chemistry A* **2003**, *107*, 4172–4183.
- (141) Matulis, V. E.; Halauko, Y. S.; Ivashkevich, O. A.; Gaponik, P. N. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2009**, *909*, 19–24.
- (142) Lehn, J. M. *Science (1979)* **1993**, *260*, 1762–1763.
- (143) Ahmed, F.; Xiong, H. *Dyes and Pigments* **2021**, *185*.
- (144) Ghosh, D.; Rhodes, S.; Hawkins, K.; Winder, D.; Atkinson, A.; Ming, W.; Padgett, C.; Orvis, J.; Aikena, K.; Landge, S. *New Journal of Chemistry* **2015**, *39*, 295–303.
- (145) Sui, B.; Kim, B.; Zhang, Y.; Frazer, A.; Belfield, K. D. *ACS Appl Mater Interfaces* **2013**, *5*, 2920–2923.
- (146) Cho, J.; Kim, I.; Moon, J. H.; Singh, H.; Jung, H. S.; Kim, J. S.; Lee, J. Y.; Kim, S. *Dyes and Pigments* **2016**, *132*, 248–254.
- (147) Hosseinzadeh, R.; Maliji, F.; Golchoubian, H.; Bekhradnia, A. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 3914–3920.
- (148) Rani, P.; Lal, K.; Aruna; Shrivastava, R.; Ghule, V. D. *J Mol Struct* **2020**, *1203*.
- (149) Li, C. T.; Cao, Q. Y.; Li, J. J.; Wang, Z. W.; Dai, B. N. *Inorganica Chim Acta* **2016**, *449*, 31–37.
- (150) Karagollu, O.; Gorur, M.; Gode, F.; Sennik, B.; Yilmaz, F. *Sens Actuators B Chem* **2014**, *193*, 788–798.
- (151) Hamankiewicz, P.; Granda, J. M.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett* **2013**, *54*, 5608–5611.
- (152) Granda, J. M.; Jurczak, J. *Chemistry - A European Journal* **2015**, *21*, 16585–16592.

Capítulo III.

METODOLOGÍA Y OBJETIVOS

III. Metodología y objetivos

Según lo expuesto en el capítulo de Antecedentes, existe un interés sostenido en la síntesis de macrociclos basados en azúcares, sustentado en sus posibles aplicaciones en química supramolecular -al comportarse como análogos de ciclodextrinas- y la facilidad de oligomerización por química *click*. Sin embargo, la preparación de los monómeros continúa siendo un proceso a optimizar, dados los requerimientos de protección y funcionalización selectiva involucrados habitualmente en el trabajo con azúcares. En este sentido, no se ha encontrado referencias al uso de otro tipo de monómeros polioxigenados, como los ciclitoles, para formar oligómeros cíclicos. La hipótesis manejada en este trabajo es que los ciclohexadienodiolos obtenidos por dioxigenación enzimática de aromáticos son tan buenos o aun mejores que los azúcares, para la preparación por química *click* de macrociclos polioxigenados, análogos a ciclodextrinas. Esto se debe a su facilidad de manipulación (requiere el uso de menos grupos protectores) y de funcionalización selectiva, comparados con los azúcares. Por tanto, los objetivos de esta tesis se presentan a continuación.

III.1. Objetivo General

Desarrollar la capacidad de los ciclohexadienodiolos obtenidos por biotransformación de aromáticos para ser usados como monómeros en oligomerizaciones *click*. Se estudiará su versatilidad estructural para optimizar la oligomerización, priorizando la capacidad de formar estructuras cíclicas. Las mismas serán ensayadas en aplicaciones de química supramolecular, en particular, reconocimiento de aniones.

III.2. Objetivos Específicos

- 1.- Síntesis de monómeros adecuados.
- 2.- Estudio de oligomerización *click* usando catalizadores de cobre, CuAAC.
- 3.- Caracterización de estructuras obtenidas por oligomerización.
- 4.- Aplicaciones supramoleculares: reconocimiento de aniones.

III.3. Diseño sintético y metodología

III.3.1. Síntesis de monómeros adecuados

La producción de dioles de tipo **1** usando *E. coli* JM109 (pDTG601) se realiza permanentemente en nuestro laboratorio, donde se ha desarrollado un procedimiento

bifásico que permite obtener *cis*-3-bromo-3,5-ciclohexadien-1,2-diol con un rendimiento de 40 g/L.¹ Tomando en cuenta la amplia experiencia de nuestro grupo en la funcionalización de los *cis*-dioles,²⁻⁹ y que los antecedentes de oligomerización *click* usan azúcares y derivados difuncionalizados en las posiciones 1,4 o 1,6,¹⁰⁻²⁶ se explorará la funcionalización selectiva de este metabolito para producir derivados con los grupos azida y alquino en posiciones análogas, es decir 1,4 y 1,3 (la posición 1,3 en el ciclohexadienodiol es la correspondiente a la 1,6 de las hexosas) del anillo carbonado, figura III.1.

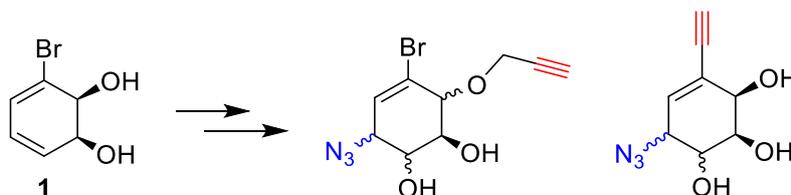


Figura III.1. Posibilidades de funcionalización sobre el *cis*-diol **1**

Asimismo, como no hay antecedentes del uso de los ciclohexadienodiolos en oligomerizaciones *click*, además de la posición relativa de los grupos a reaccionar (1,4 vs. 1,3), se estudiará la influencia de la relación estereoquímica entre los grupos reaccionantes (*cis* o *trans*), y de la estereoquímica relativa de los sustituyentes oxigenados (todos *cis* o alternados), lo que se resume en las figuras III.2 y III.3.

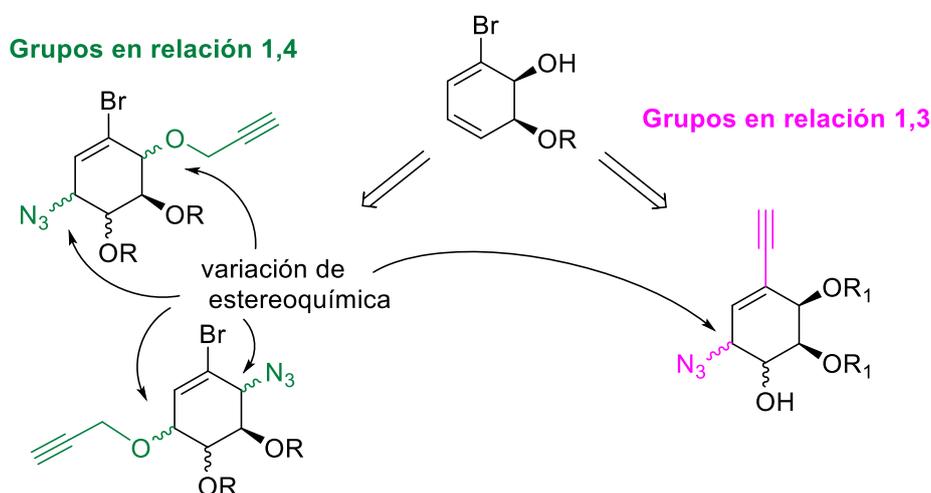


Figura III.2. Resumen de variantes a realizar

De acuerdo con la estrategia planteada, cada tipo de monómeros deriva de un intermedio común, como se muestra en la figura III.3. Partiendo del diol **1** protegido se obtiene el epóxido α , que dará paso a la obtención de los monómeros **2** y **3**. Asimismo, partiendo del diol **1** sin proteger se obtendrán los monómeros **4** y **5** usando como paso clave el acople del grupo etinilo.

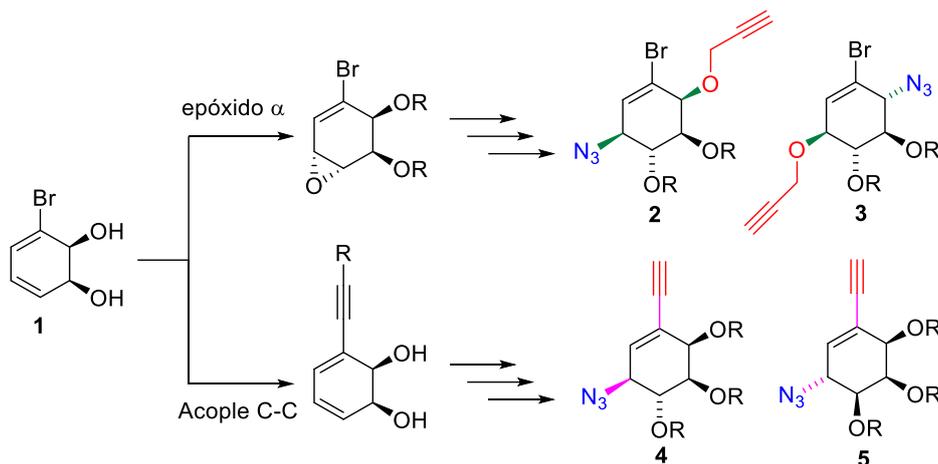


Figura III.3. Estrategia sintética para la obtención de los monómeros

En la figura III.4 se resumen las reacciones más importantes para preparar los monómeros. Los epóxidos α y β se prepararán usando ácido *meta*-cloroperbenzoico con la función diol tanto libre como protegida, lo que permitirá un control estereoselectivo. La introducción de la azida se realizará mediante apertura del epóxido o por desplazamiento de un buen grupo saliente; mientras que la introducción del alquino se realizará por eterificación con un haluro de propargilo o mediante un acople tipo Sonogashira.

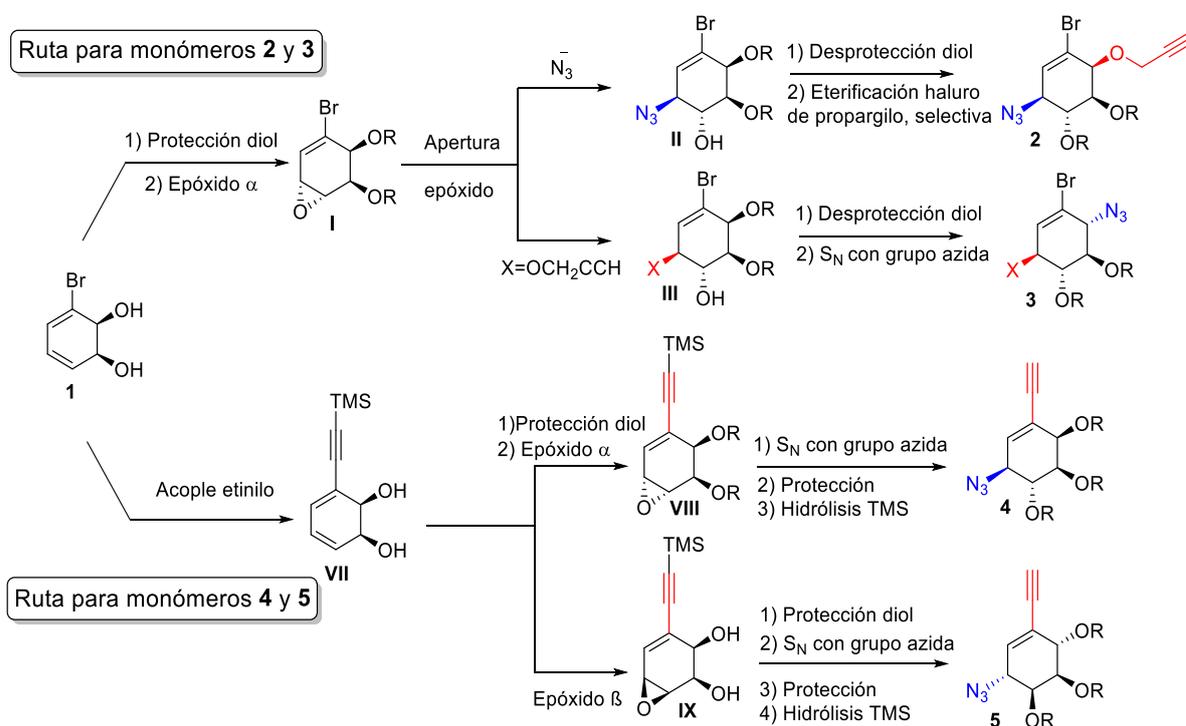


Figura III.4. Esquema de síntesis para la obtención de los monómeros 2 a 5

III.3.2. Estudio de oligomerización click usando catalizadores de cobre, CuAAC

Se determinarán las mejores condiciones de la reacción *click* mediante un estudio modelo, usando monómeros monofuncionales (con funciones latentes o protegidas), figura III.5.

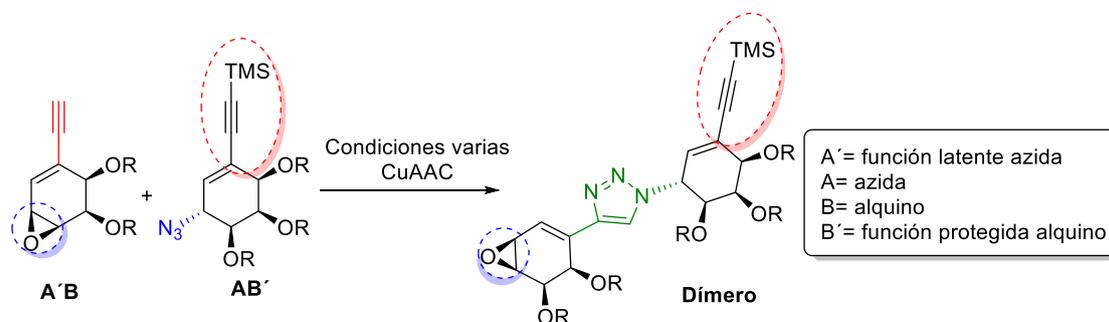


Figura III.5. Reacción modelo para la optimización de la CuAAC

Para ello se usarán diferentes catalizadores (CuSO_4 /ascorbato de sodio, CuI , $\text{CuBr}\cdot(\text{PPh}_3)_3$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$), temperaturas ($20\text{-}40^\circ\text{C}$), disolventes ($t\text{-BuOH}$ /agua, THF, DMF, tolueno, MeCN) y concentraciones. Una vez optimizada la dimerización, se ensayarán reacciones de oligomerización CuAAC con los monómeros difuncionales.

III.3.3. Caracterización de estructuras obtenidas por oligomerización

Las estructuras serán caracterizadas a nivel molecular por espectroscopía de RMN, FTIR y UV. Asimismo, se harán medidas de actividad óptica. Las estructuras cíclicas serán identificadas con facilidad por la ausencia del grupo azida (banda intensa a 2100 cm^{-1} en el IR, y desplazamiento químico cercano a $\delta = 4,5\text{ ppm}$ por ^1H -RMN) y alquino ($\delta = 2,5\text{ ppm}$ por ^1H -RMN). Para el análisis de peso molecular se usará espectrometría de masas.

III.3.4. Estudio de la capacidad de formación de complejos sustrato-receptor

En estos sistemas se realizarán titulaciones con la sal adecuada del sustrato mediante técnicas de RMN, para obtener el valor de la constante de asociación. Estas técnicas se complementarán con estudios computacionales, que han sido aplicados con éxito al análisis estructural de sistemas similares.^{23,27}

Referencias

- (1) Vila, M. A.; Broveto, M.; Gamnara, D.; Bracco, P.; Zinola, G.; Seoane, G.; Rodríguez, S.; Carrera, I. *J Mol Catal B Enzym* **2013**, *96*, 14–20.
- (2) Ramos, J. C.; Broveto, M.; Seoane, G. A. *Org Lett* **2013**, *15*, 1982–1985.
- (3) Lagreca, M. E.; Carrera, I.; Seoane, G. A.; Broveto, M. *Tetrahedron Lett* **2014**, *55*, 853–856.
- (4) Carrera, I.; Broveto, M. C.; Seoane, G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 4095–4107.
- (5) Carrera, I.; Broveto, M.; Seoane, G. A. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 1467–1472.
- (6) Carrera, I.; Broveto, M. C.; Seoane, G. A. *Tetrahedron Lett* **2006**, *47*, 7849–7852.
- (7) Broveto, M. C.; Seoane, G. A.; Carrera, I.; Broveto, M. C.; Seoane, G. A.; Lagreca, M. E.; Carrera, I.; Seoane, G. A.; Broveto, M. C.; Ramos, J. C.; Broveto, M. C.; Seoane, G. A.; Thevenet, N.; De La Sovera, V.; Vila, M. A.; Veiga, N.; Gonzalez, D.; Seoane, G. A.; Carrera, I. *Tetrahedron Lett* **2013**, *55*, 684–687.
- (8) Thevenet, N.; De La Sovera, V.; Vila, M. A.; Veiga, N.; Gonzalez, D.; Seoane, G.; Carrera, I. *Org Lett* **2015**, *17*, 684–687.
- (9) Broveto, M.; Schapiro, V.; Cavalli, G.; Padilla, P.; Sierra, A.; Seoane, G.; Suescun, L.; Mariezcurrena, R. *New Journal of Chemistry* **1999**, *23*, 549–556.
- (10) Singh, A.; Khatri, V.; Malhotra, S.; Prasad, A. K. *Carbohydr Res* **2016**, *421*, 25–32.
- (11) Lepage, M. L.; Schneider, J. P.; Bodlenner, A.; Compain, P. *Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 10719–10733.
- (12) Bodine, K. D.; Gin, D. Y.; Gin, M. S. *J Am Chem Soc* **2004**, *126*, 1638–1639.
- (13) Nepogodiev, S. A.; Dedola, S.; Marmuse, L.; de Oliveira, M. T.; Field, R. A. *Carbohydr Res* **2007**, *342*, 529–540.
- (14) Conte, M. Lo; Grotto, D.; Chambery, A.; Dondoni, A.; Marra, A. *Chemical Communications* **2011**, *47*, 1240–1242.
- (15) Pérez-Balderas, F.; Ortega-Muñoz, M.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernández-Mateo, F.; Calvo-Flores, F. G.; Calvo-Asín, J. A.; Isac-García, J.; Santoyo-González, F. *Org Lett* **2003**, *5*, 1951–1954.
- (16) Tiwari, V. K.; Mishra, B. B.; Mishra, K. B.; Mishra, N.; Singh, A. S.; Chen, X. *Chem Rev* **2016**, *116*, 3086–3240.
- (17) Uhrig, M. L.; Kovensky, J. *Click Chemistry in Glycoscience: New Developments and Strategies* **2013**, 107–142.
- (18) Srinivasachari, S.; Liu, Y.; Zhang, G.; Prevette, L.; Reineke, T. M. *J Am Chem Soc* **2006**, *128*, 8176–8184.
- (19) Xiong, D. C.; Zhou, Y.; Cui, Y.; Ye, X. S. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9405–9412.
- (20) Cheshev, P.; Marra, A.; Dondoni, A. *Org Biomol Chem* **2006**, *4*, 3225–3227.
- (21) Poláková, M.; Beláňová, M.; Mikušová, K.; Lattová, E.; Perreault, H. *Bioconjug Chem* **2011**, *22*, 289–298.

- (22) Lo Conte, M.; Marra, A.; Chambery, A.; Gurcha, S. S.; Besra, G. S.; Dondoni, A. *Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75*, 6326–6336.
- (23) Bodine, K. D.; Gin, D. Y.; Gin, M. S. *Org Lett* **2005**, *7*, 4479–4482.
- (24) Xiong, D. C.; Zhou, Y.; Cui, Y.; Ye, X. S. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9405–9412.
- (25) Campo, V. L.; Carvalho, I.; Da Silva, C. H. T. P.; Schenkman, S.; Hill, L.; Nepogodieva, S. A.; Field, R. A. *Chem Sci* **2010**, *1*, 507–514.
- (26) Muthana, S.; Yu, H.; Cao, H.; Cheng, J.; Chen, X. *Journal of Organic Chemistry* **2009**, *74*, 2928–2936.
- (27) Pathigoolla, A.; Sureshan, K. M. *Chemical Communications* **2014**, *50*, 317–319.

Capítulo IV.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

IV. Discusión de resultados

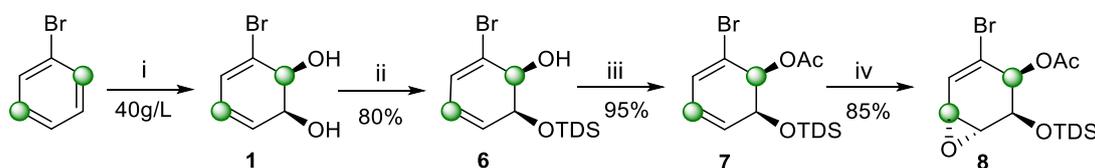
IV. 1 Síntesis de monómeros

El primer objetivo consiste en la síntesis de monómeros funcionalizados con grupos azida y alquino, según se describió en el capítulo anterior. Se inicia el camino sintético con los monómeros en relación 1,4 (posición relativa de alquino-azida).

IV.1.1 Síntesis de monómeros difuncionalizados en relación 1,4

IV.1.1.1 Síntesis de monómero 3. Ruta inicial

La síntesis se inicia con la dihidroxilación enzimática de bromobenceno usando *E. coli* JM109(pDTG601) en un sistema de célula entera para obtener el *cis*-diol **1** enantioméricamente puro,^{1, 2} como se muestra en la figura IV.1. La síntesis de los monómeros difuncionalizados en relación 1,4 requiere la epoxidación regioselectiva de la olefina más rica en electrones, así como la instalación de la azida y alquino en ambas posiciones alílicas.



Reactivos y condiciones: i) *E. coli* JM109 (pDTG 601); ii) TDSCI (1,1 eq), Im, DMF, 4°C, 6h; iii) Ac₂O, TEA, DMAP, DCM, TA, 2h; iv) *m*-CPBA, 0°C-TA, DCM, 2h

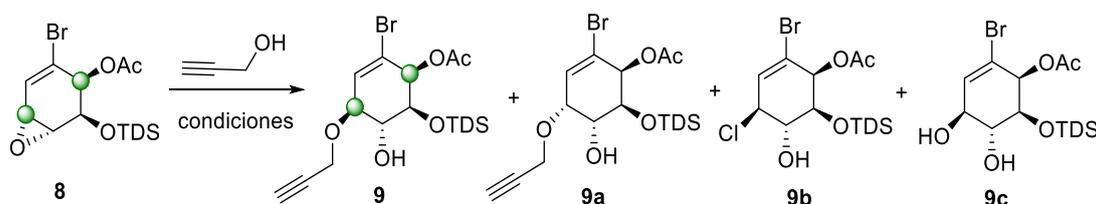
Figura IV.1. Síntesis del epóxido **8**

La protección selectiva del diol se realizó usando un grupo voluminoso, como el dimetiltexilsililo (TDS), para formar el sililéter **6** y pequeñas cantidades del regioisómero protegido en el hidroxilo proximal. El éxito de esta estrategia se debe al uso de un grupo voluminoso que preferentemente reacciona con el hidroxilo menos impedido, permitiendo obtener a **6** en un 80% de rendimiento aislado, junto con 8% de su regioisómero. La acetilación del grupo hidroxilo produce **7**, que es epoxidado en forma regio y estereoselectiva por la presencia de los grupos protectores que bloquean la cara β , permitiendo así la formación de **8**, figura IV.1.³

El paso siguiente implica la apertura del epóxido, la cual se llevó a cabo usando un ácido de Lewis y alcohol propargílico, ensayando diversas condiciones que se resumen en la tabla

IV.1. La apertura de este tipo de epóxido se da exclusivamente en la posición alílica,⁴ pero con una estereoselectividad variable según las condiciones de reacción. En las entradas 1 a 3 se emplea cloruro de zinc como catalizador; a temperatura ambiente, luego de un día no se observa la formación de productos (entrada 1), mientras que el calentamiento a reflujo produce una mezcla de productos (entrada 2). Al analizar las fracciones obtenidas, luego de una delicada columna cromatográfica, se identifica el producto deseado **9**, con un rendimiento aislado de 35%, además, se obtiene en similar cantidad la clorhidrina **9b**, consecuencia de la apertura del epóxido por cloruro, junto con el diol **9c**, resultante de la apertura del epóxido por agua (dada la higroscopicidad del catalizador usado). Asimismo, se identifica cantidades traza del compuesto **9a**, producto del ataque por la cara α , indicando la operación de un mecanismo de apertura tipo S_N1, que ha sido observado previamente cuando se usa BF₃·OEt₂ como catalizador.⁵

Tabla IV1. Estudio de la propargilación del epóxido **8**

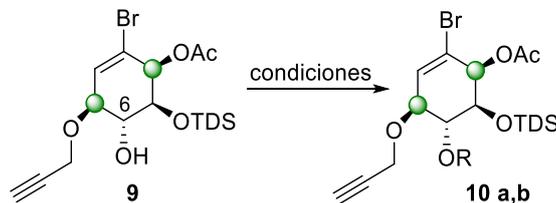


Entrada	Catalizador	Temperatura	Solvente	Tiempo	Producto (% aislado)			
					9	9a	9b	9c
1	ZnCl ₂ (0,1eq)	TA	DCM	1 día	--	--	--	--
2	ZnCl ₂ (0,1eq)	Reflujo	DCM	1 día	35	trazas	34	20
3	ZnCl ₂ (0,05eq)	TA	--	17h	41	6	4	trazas
4	Al ₂ O ₃ (0,1eq)	Reflujo	THF	2 días	18	--	6	--
5	Yb(OTf) ₃ (0,1eq)	Reflujo	DCM	50h	65	--	--	trazas

Se presume que para la formación del producto **9b** la fuente de cloruro sea el mismo catalizador. Por tanto, se ensaya la reacción con cantidades catalíticas menores (5 % molar) y en alcohol propargílico sin disolventes, observando un ligero aumento en el rendimiento del producto **9**, así como una notoria disminución de la formación de la clorhidrina **9b**, entrada 3. Con la finalidad de suprimir la reacción competitiva tipo S_N1, se decide emplear otros ácidos de Lewis. El uso de alúmina en THF no produce mejoras, como se describe en la entrada 4. Finalmente, empleando triflato de iterbio como catalizador, en diclorometano a reflujo, se obtiene en 50h de reacción un 65% de nuestro producto de interés, además de productos de apertura por agua.

Continuando con la ruta sintética, se necesita la protección del hidroxilo en el intermedio **9**, y para ello se ensayaron varias condiciones, resumidas en la tabla IV.2.

Tabla IV.2. Estudio para la protección del alcohol **9**



Entrada	Reactivo	Disolvente	Temp.	Tiempo	Resultado
1	TBSOTf, Im	DMF	0°C - TA	1 día	No reacciona
2	BrBn, Ag ₂ O, TBAI (cat)	BrBn	TA	2 días	9 (20%) + descomposición
3	Cl ₃ C(C=NH)OBn, TfOH (cat)	Ciclohexano: DCM 1:1	0°C - reflujo	2 días	10a , R = OBn (10%) + descomposición
4	ClCH ₂ COCl, TEA, DMAP	DCM	TA - reflujo	1 día	10b , R = COCH ₂ Cl (60%) + 9 (20%)

Entre los métodos ensayados están la sililación y bencilación (entradas 1, 2 y 3), pero ninguno de ellos resultó efectivo. Pensando que la poca reactividad del hidroxilo sobre C6 (numeración del diol original) se debía a la alta congestión estérica de esa zona (está flanqueado por dos grupos voluminosos), se recurrió a un grupo protector pequeño y más reactivo, como el cloroacetato, entrada 4. En este caso se observó la protección con un rendimiento aceptable de 60%, aunque la reacción no fue completa y se recuperó 20% de material de partida. Si bien esta reacción fue exitosa, presenta complicaciones al momento de la desprotección, ya que también se encuentra presente otro grupo éster en la molécula. Por tanto, considerando que la poca reactividad mostrada por el hidroxilo sobre C6 lo mantendría inerte en futuras reacciones, se decidió continuar con la ruta sintética manteniendo el alcohol desprotegido.

El próximo paso es la introducción de la azida en posición alílica, para lo cual se procede a la remoción del acetato en condiciones clásicas de desprotección de ésteres, figura IV.2.

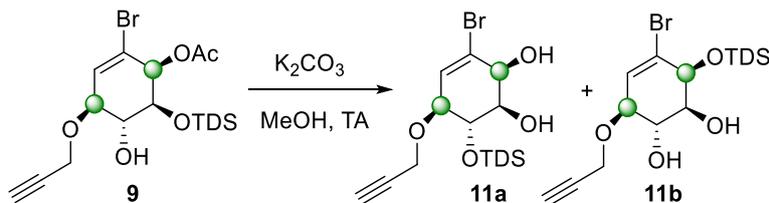
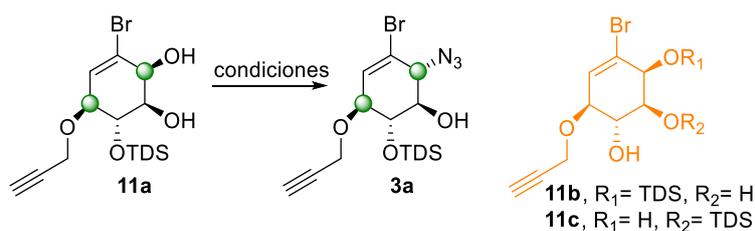


Figura IV.2. Desprotección de acetato en el intermedio **9**

Inesperadamente, con la remoción del acetato se produjo una extensiva migración del voluminoso grupo TDS, dando como producto una mezcla 1:1 de los dioles **11a** y **11b** en un tiempo de 10 min a temperatura ambiente. Si bien la migración hacia la posición alílica se pudo anticipar, la formación de **11a** resultó, al menos, curiosa ya que el hidroxilo en C6 muestra una pobre reactividad, como se comentó anteriormente. Sobre estas migraciones se hicieron estudios que se abordarán en la sección IV.1.1.3.

Considerando la alta reactividad que poseen los alcoholes alílicos, se propuso ensayar la introducción selectiva de la azida sobre el diol **11a**. Para este último paso, se propuso una reacción de Mitsunobu, usando difenil fosforilazida (DPPA) como compuesto dador de azida. Este reactivo ha sido ampliamente probado⁶ en dos versiones modificadas de esta reacción: la azidación de Bose-Mitsunobu⁷ y la azidación de Merck.⁸ La primera usa los reactivos clásicos de Mitsunobu (DEAD/DIAD, PPh₃) y DPPA como nucleófilo, y al ser ensayada sobre el diol **11a** (Tabla. IV.3, entrada 1) produjo una extensa descomposición del material de partida. La segunda condición, azidación de Merck, sustituye el uso de trifenilfosfina y dialquil azodicarboxilato por DPPA y DBU, resultando en una reacción mucho más fácil de manejar ya que los subproductos formados (ácido difenilfosfórico y la sal de DBU) se pueden remover mediante lavados ácidos y básicos. Sin embargo, no es muy eficiente para alcoholes no activados. Tomando en cuenta que el alcohol de interés está en la posición alílica, se realizó la reacción (tabla IV.3, entrada 2) observando nuevamente descomposición y muy poca recuperación de material de partida, junto con productos de migración del grupo TDS, **11b** y **11c**.

Tabla IV.3. Estudio para la adición de azida sobre la posición alílica

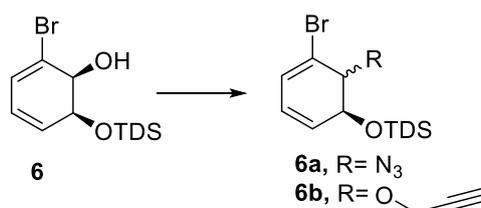


Entrada	Reactivos	Temperatura	Solvente	Tiempo	Producto, rendimiento (%)
1	DPPA, DIAD, PPh ₃	TA - reflujo	THF	1 día	Descomposición
2	DPPA, DBU	TA	Tolueno	1 día	11a (12%) + 11b,c (trazas) + descomposición
3	PPh ₃ , I ₂ , Imidazol, NaN ₃	TA - reflujo	DMSO	4 h	Descomposición
4	1) MsCl, TEA, 2) NaN ₃ , NH ₄ Cl	TA TA	DCM DMF	1 h 1 día	Mesilato, 93% Azida 3a , 30%

Otro intento de azidación directa fue la reacción descrita en la entrada 3 de la tabla IV.3.⁹ Esta metodología se basa en la formación de una mezcla que contiene PPh₃, I₂ e imidazol, junto al alcohol de interés, luego, esta mezcla se suspende en DMF y se agrega la azida de sodio. La primera parte del procedimiento se realiza para sustituir el alcohol por un átomo de iodo, el cual puede ser desplazado por la azida de sodio, pero esta reacción tampoco generó al producto esperado. Finalmente, se realizó la metodología clásica de formación de un buen grupo saliente (sulfonato) y desplazamiento usando azida de sodio, tabla IV.3, entrada 4. La reacción transcurrió como se esperaba, con la mayor reactividad observada en el alcohol alílico y logrando obtener **3a**, aunque con un rendimiento global muy bajo, 30%.

Adicionalmente, considerando los problemas de migración asociados con la hidrólisis del acetato alílico (figura IV.2) se realizó una serie de pruebas con el objetivo de agregar el grupo azida o el alquino en la posición alílica en etapas iniciales de la síntesis, sobre el alcohol **6**, tabla IV.4.

Tabla IV.4. Estudio para la funcionalización sobre la posición alílica



Entrada	Reactivo	Temp.	Disolvente	Tiempo	Resultado
1	1) NaH 2) BrCH ₂ CCH	0°C	DMF	1 día	
2	1) HOCH ₂ CCH, py, Tf ₂ O 2) 6 , K ₂ CO ₃	TA	DCM	15 min 2 h	
3	Propargilación 1) HOCH ₂ CCH, Co ₂ CO ₈ , 2) 6 , BF ₃ ·OEt ₂ 3) CAN	TA -20°C TA	DCM DCM Acetona	2 h 3 h 10 h	Productos de aromatización
4	1) HOCH ₂ CCH, Co ₂ CO ₈ , 2) 6 , BF ₃ ·OEt ₂ 3) CAN	TA 0°C TA	DCM DCM Acetona	2 h 3 h 10 h	
5	Azidación DBU, DPPA	TA	Tolueno	2 días	Productos de aromatización
6	1) MsCl, TEA, 2) NaN ₃	TA TA	DCM DMF	1 h 1 día	

Las entradas 1-4 son reacciones de propargilación; la condición tradicional, usando hidruro de sodio y bromuro de propargilo produjo una importante aromatización con adición de grupo propargilo, entrada 1. Tomando en cuenta que el uso de hidruro de sodio podría causar la aromatización, se sustituyó por una base más débil y se realizó una derivatización *in situ* para formar el triflato correspondiente¹⁰ (buen grupo saliente) y así facilitar el ataque

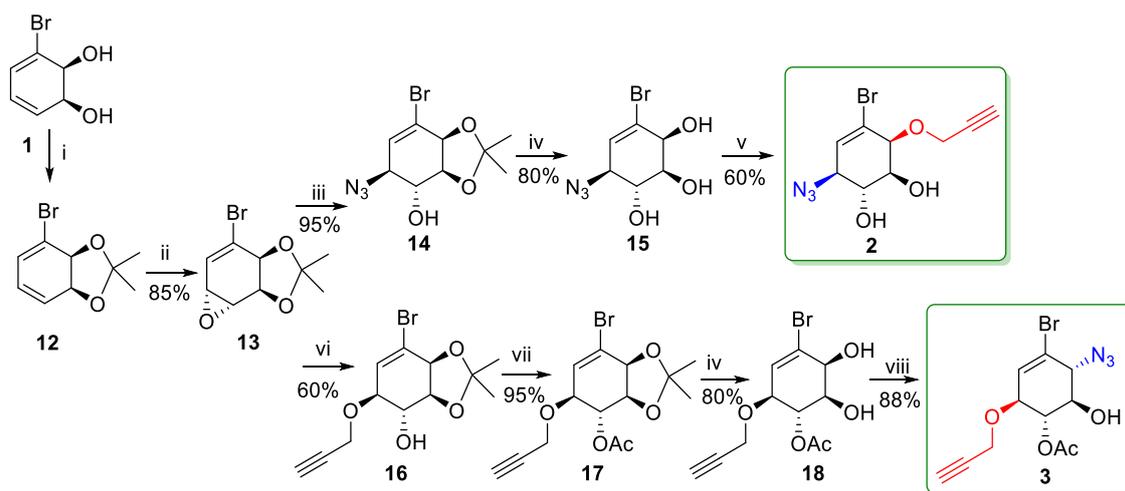
nucleofílico del alcohol alílico, entrada 2. Esta estrategia no fue exitosa y se obtuvo nuevamente productos de aromatización. Como método alternativo se usó la reacción de Nicholas,^{11, 12} que involucra la adición de un nucleófilo a un carbocatión propargílico estabilizado con Co, generado por el tratamiento del correspondiente complejo hexacarbonil dicobalto-alcohol propargílico con un ácido de Lewis; luego de la alquilación el alquino sustituido se obtiene por desmetalación oxidativa del cobalto usando nitrato de cerio y amonio (CAN). Como ácido de Lewis se usó $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a varias temperaturas (entradas 3 y 4), obteniendo en ambos casos nuevamente la aromatización del material de partida.

Complementariamente, se ensayó la adición de azida en la misma posición alílica usando metodologías previamente descritas, entradas 5 y 6. Ambas condiciones llevaron nuevamente a la aromatización. Esta tendencia a la aromatización mostrada por el intermedio **6** en varios medios de reacción es consistente con una estructura que muy fácilmente puede dar productos aromáticos estables mediante reacciones de eliminación. Luego de los desalentadores resultados se decide hacer un cambio en la ruta sintética, que será discutida en la sección IV.1.1.2, siguiente.

IV.1.1.2 Ruta optimizada para la síntesis de monómeros **2 y **3****

Considerando que la protección selectiva del diol no resultó una estrategia efectiva y tomando en cuenta los resultados de reactividad del alcohol en posición alílica, se optimizó la ruta sintética como se muestra en la figura IV.3.

La misma se inicia con la protección simultánea del diol usando un grupo isopropilideno, bajo las condiciones estándares previamente aplicadas en nuestro grupo (**12**, figura IV.3),¹³ seguida por la epoxidación regio- y estereoselectiva que produjo exclusivamente el α -epóxido **13** con un rendimiento de 85%.³



Reactivos y condiciones: i) DMP, *p*-TsOH (cat), acetona, TA, 80%; ii) *m*-CPBA, DCM, TA, ; iii) $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$, THF-EtOH- H_2O , reflujo, 1h, ; iv) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CH_3CN , 12h,; v) a) NaH, DMF, b) bromuro de propargilo, 0°C, 45 min, vi) alcohol propargílico, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, DCM, TA, ; vii) Ac_2O , TEA, DMAP, DCM, 2h, ; viii) a) MsCl, TEA, DCM, TA, 1h, 96%, b) NaN_3 , DMF, TA, 12h, 92%.

Figura IV.3. Ruta sintética para la obtención de 2 y 3

El epóxido **13** puede reaccionar tanto con azida como con alcohol propargílico para producir los monómeros **2** y **3**, respectivamente. Es así como se logra la propargilación del epóxido **13** con un buen rendimiento usando triflato de iterbio como ácido de Lewis, produciendo el alcohol **16**, el cual fue acetilado con un 57% de rendimiento para los dos pasos. La remoción del acetónido se realiza en condiciones ácidas usando cloruro de cobre(II)¹³ para producir el diol **18** con un 80% de rendimiento. Finalmente, la mesilación selectiva de la posición alílica, seguida de la sustitución por azida de sodio produce el monómero **3** con un 88% de rendimiento para los dos pasos, representando un rendimiento global de 27%, partiendo del diol **1**.

Análogamente, el tratamiento del epóxido **13** con azida de sodio en un disolvente ternario¹⁴ produjo el azido alcohol **14** en un excelente rendimiento, el cual, tras ser tratado con cloruro de cobre(II) permitió la obtención del triol **15** en un rendimiento de 80%. Este triol reaccionó con bromuro de propargilo en condiciones básicas para dar el monómero **2** en un 60% de rendimiento, así como pequeñas cantidades de productos secundarios resultado de la mono- y dipropargilación de los otros alcoholes secundarios. El monómero **2** se obtuvo con un rendimiento global de 31% partiendo del diol **1**. Cabe acotar que el 60% de rendimiento aislado obtenido para **2** se debe, por una parte, a la dificultad de separación de los isómeros y por otra parte, a que la selectividad hacia la posición alílica es no menor a 85:15, aunque debe cuidarse la estequiometría de la adición de base y el control de la temperatura, a fin de evitar una mayor formación de los productos secundarios.

IV.1.1.3 Migraciones de grupo TDS

En la sección IV.1.1.1 se mencionó la inesperada serie de migraciones del grupo TDS en condiciones básicas (de desprotección de acetatos), figura IV.2. En esta sección se estudiarán estas migraciones.

Los sililéteres son ampliamente usados como grupo protector de alcoholes, particularmente en el campo de los compuestos polihidroxiados.¹⁵⁻¹⁸ Asimismo, las migraciones de estos grupos protectores en azúcares han sido extensamente estudiadas, teniendo aplicaciones en algunos casos como estrategia sintética.¹⁹⁻²⁶

Usualmente las migraciones de sililéteres ocurren en medio básicos y están descritas migraciones 1,2; 1,3; 1,4 y superiores (en algunos casos).²³ De igual manera, también se han observados migraciones C-C, C-O, S-O, N-O y O-O; siendo éstas últimas las más comunes y estudiadas. En particular, se comentará sobre migraciones 1,4-O-O, en donde se enmarcan los resultados obtenidos.

Según lo discutido en la sección IV.1.1.1, figura IV.2, se observa la migración del grupo TDS a sus alcoholes adyacentes en tiempos cortos de reacción; sin embargo, al dejar la reacción por un tiempo mayor a 30 min, se observa también la formación del diol **11c** en proporciones variables, figura IV.4.

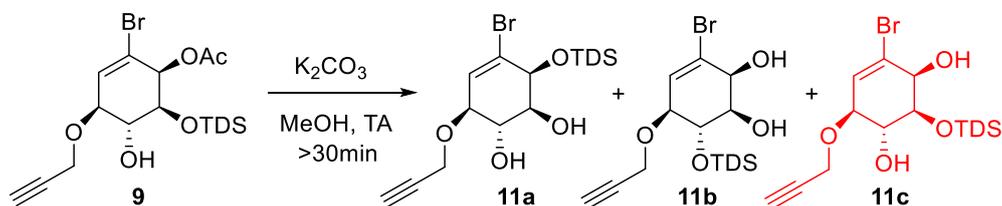


Figura IV.4. Equilibrio de migraciones 1,4-O-O de TDS

Este resultado nos pareció interesante ya que, si la magnitud de este equilibrio fuese conveniente, el mismo podría ser útil desde el punto de vista sintético. Además, hasta la fecha no se ha observado migraciones de este grupo en ciclohexanos polihidroxiados; en la literatura están reportadas ampliamente las de los grupos TES, TBS y TIPS,²³ mas no así para TDS.

De esta forma se planteó hacer un estudio computacional, a través de una colaboración con el Dr. Nicolás Veiga, del Departamento Estrella Campos (DEC-FQ), para analizar las interacciones que favorecen este equilibrio. Igualmente, se determinó el tiempo necesario para el equilibrio y se amplió el estudio como se explica a continuación.

Al observar que las migraciones ocurren mayoritariamente hacia posiciones más impedidas (intermedios **11a** y **11b**) que la posición original (intermedio **11c**), se plantea sustituir el

Br por Cl e H, en concordancia con la disminución estérica que este cambio produce. Asimismo, como consecuencia de nuestro interés en contar con grupos azida y alquino, se agregarán éstos en la posición Y, lo cual se resume en la figura IV.5.

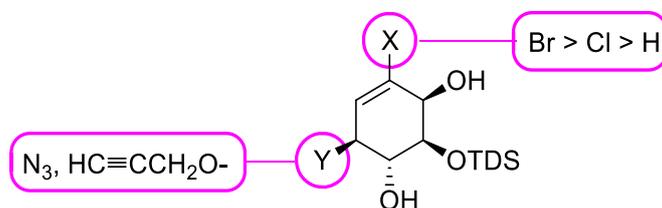
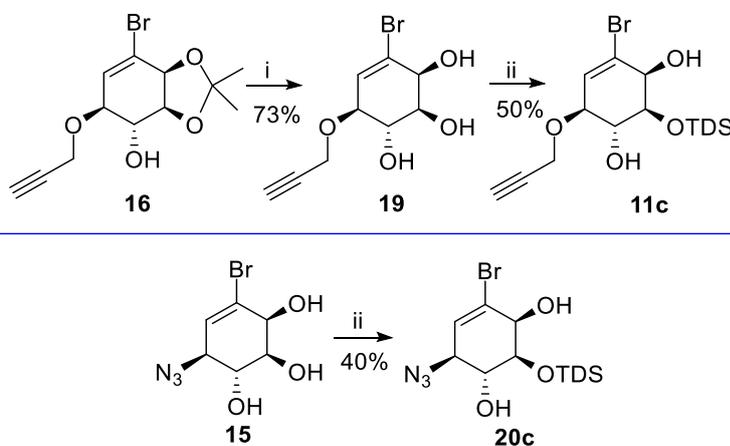


Figura IV.5. Modificaciones propuestas para el estudio de migraciones

Para la síntesis de la serie en donde X es Br se parte del intermedio **16**, que contiene la función propargílica en la posición deseada. Mediante la remoción del acetónido se prepara el triol **19**, y usando condiciones de sililación clásicas (figura IV.6) se obtiene el diol monosililado **11c** en un 50% de rendimiento, además de otros productos de monosililación no aislados. Para el compuesto conteniendo azida, se parte del intermedio **15**, sobre el cual se realiza la reacción de sililación para obtener el diol monosililado **20c** en un 40%, junto con la presencia de otros productos monosililados, figura IV.6. Se destaca que en estas condiciones (imidazol en DMF), el análisis por TLC indica que la relación de productos no cambia con el tiempo.



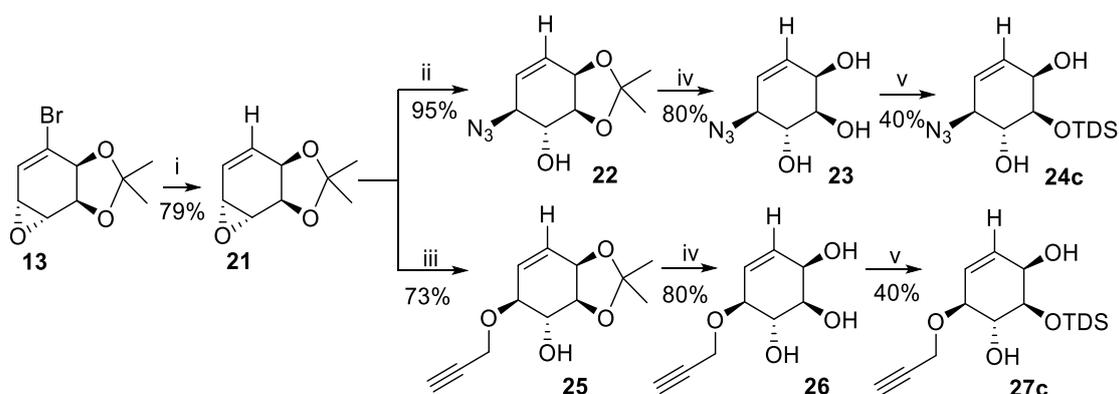
Reactivos y condiciones: i) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CH_3CN , 12h; ii) TDSCI (1,1 eq), Im, DMF, 0°C .

Figura IV.6. Síntesis de dioles monosililados con $X=\text{Br}$

Para la serie con $X=\text{H}$, se parte del epóxido **13**, el cual se deshalogena usando hidruro de tributil estaño (figura IV.7), permitiendo la obtención del intermedio común **21** con el cual, mediante la apertura regio y estereoselectiva del epóxido con azida de sodio o alcohol propargílico, se obtienen los alcoholes **22** o **25**, respectivamente. A continuación, se realiza la remoción del grupo isopropilideno para producir los trioles **23** y **26**, que luego son

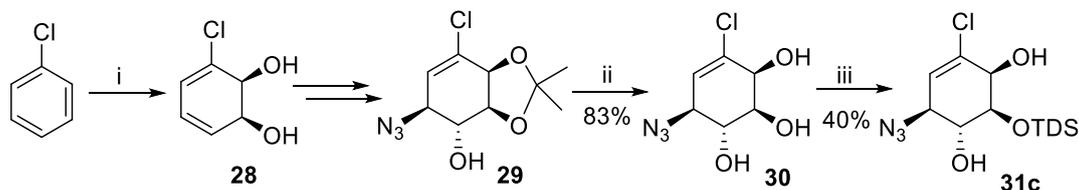
monosililados para preparar los dioles **24c** y **27c**, sustratos adecuados para el estudio de migraciones. En ambas reacciones se observan otros productos de sililación, que no fueron aislados.

Finalmente, para la serie con X=Cl se tiene que partir de una biotransformación usando clorobenceno como sustrato, figura IV.8. La producción del diol derivado de la dioxigenación de clorobenceno fue la primera que se realizó en nuestro laboratorio, y fue sustituida por la biotransformación de bromobenceno debido al mayor rendimiento de esta última. Sin embargo, se disponía de cierta cantidad del intermedio **29**, con el cual se realizó la remoción del acetónido y posterior monosililación para obtener **31c**, junto con otros productos de monosililación que no fueron aislados del crudo de reacción. Desafortunadamente, al no contar con el epóxido con X=Cl, no se pudo sintetizar el intermedio con el grupo propargilo.



Reactivos y condiciones: i) Bu_3SnH , ABCC, THF, reflujo, 5h; ii) $\text{NaN}_3/\text{NH}_4\text{Cl}$, DMF, TA, 24h; iii) alcohol propargílico, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, DCM, TA; iv) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CH_3CN , 12h; v) TDSCI, Im, DMF, 0°C , 24h.

Figura IV.7. Síntesis de dioles monosililados con X=H



Reactivos y condiciones: i) *E. coli* JM109 (pDTG 601); ii) $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CH_3CN , 12h; iii) TDSCI (1,1 eq), Im, DMF, 0°C , 24h.

Figura IV.8. Síntesis de diol monosililado con X=Cl

Una vez obtenidos los sustratos adecuados (figura IV.9), se somete a cada uno de ellos a condiciones básicas ($\text{K}_2\text{CO}_3/\text{MeOH}$) y se siguen los cambios por ^1H -RMN. Para ello se debe identificar inequívocamente cada especie; en la figura IV.10 se muestra un ejemplo usando el diol **20**.

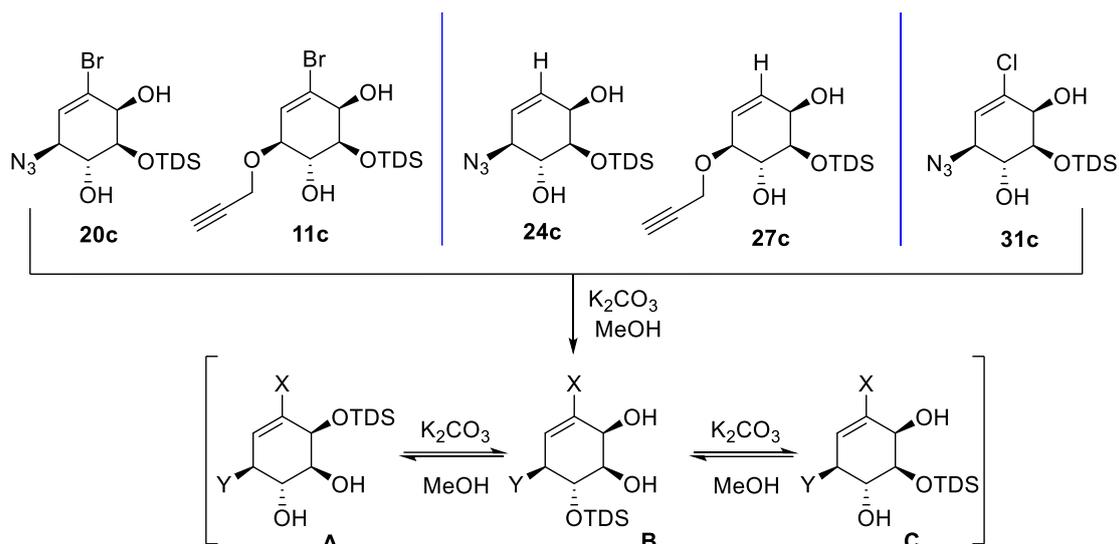


Figura IV.9. Esquema de las especies observadas durante el estudio de migración

Primero se verifica que es un compuesto monosilado, por la presencia de un único grupo OTDS (figura IV.10) y la presencia de dos alcoholes (dado por los desplazamientos químicos de sus señales y por el experimento HSQC). Luego se identifica la señal del protón Ha (vinílico, el más desblindado) y la del Hb, que está acoplado con Ha y al ser base de azida, su carbono aparece en 64 ppm, aproximadamente. Mediante experimentos de COSY se asignan los restantes protones y mediante los acoplos H-OH se asigna también las posiciones de los alcoholes, y finalmente se corrobora por HMBC (figura IV.10).

Aplicando el mismo procedimiento se asignan los protones a los diferentes regioisómeros, como se indica en la figura IV.11.

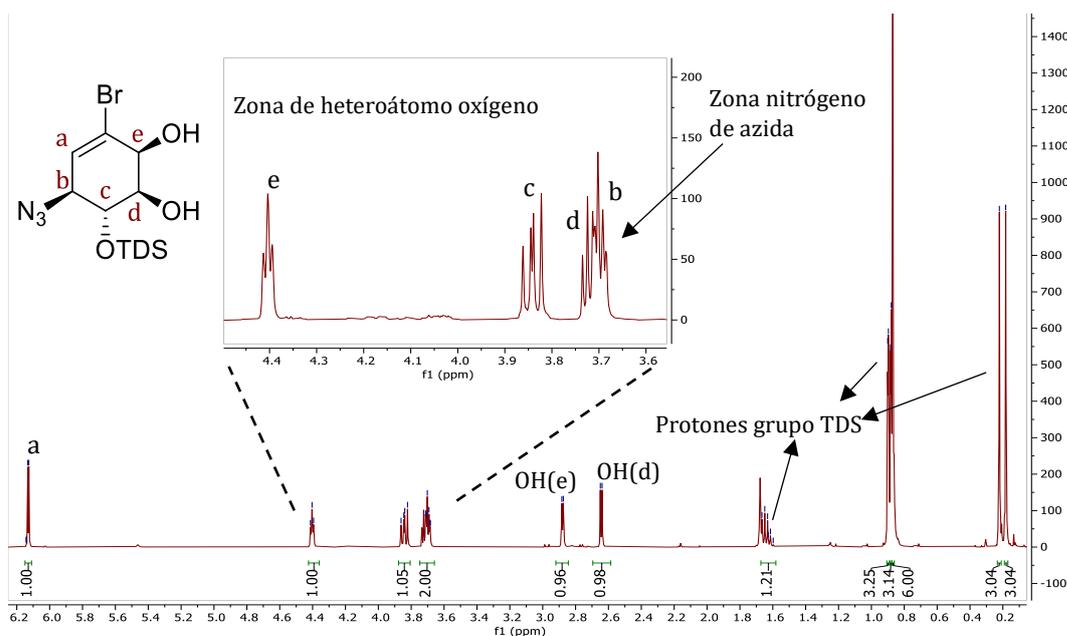


Figura IV.10. Análisis del espectro ^1H -RMN del diol monosilado **20b**

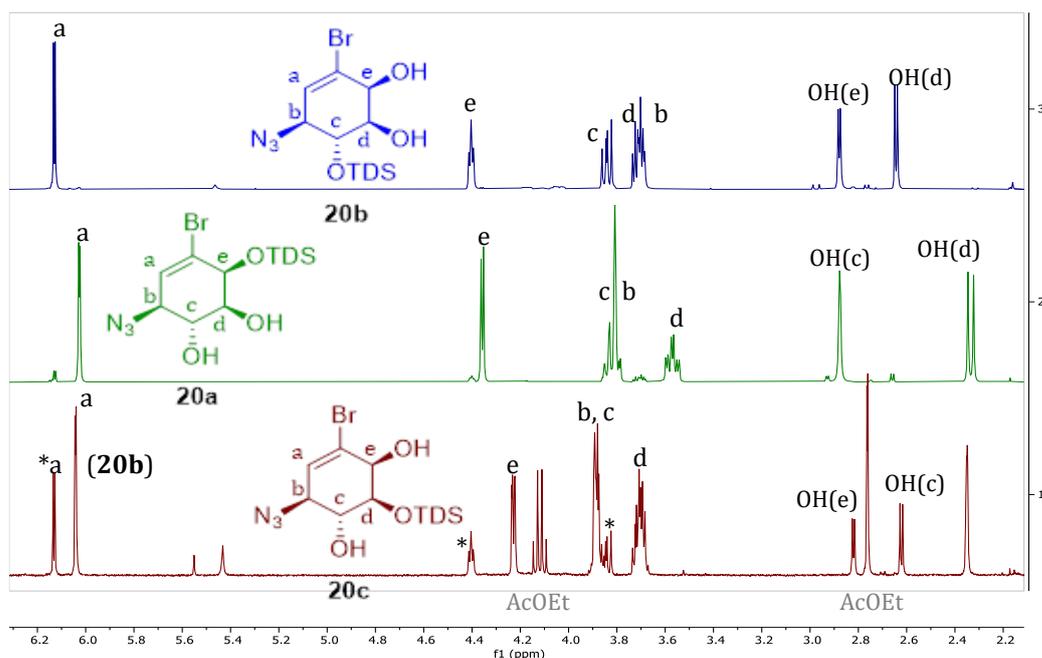
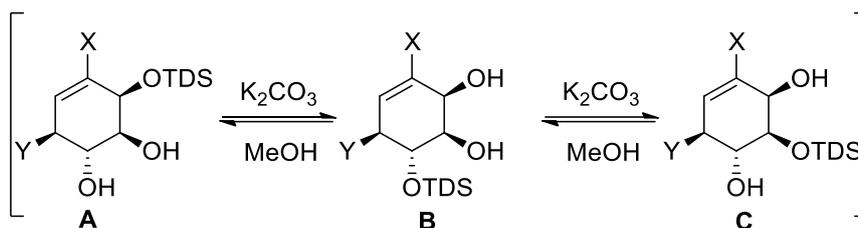


Figura IV.11. Apilamiento y asignación de espectros de ^1H -RMN de regioisómeros de **20**

Con la correcta identificación de los regioisómeros se determina el tiempo necesario para llegar al equilibrio y su composición, utilizando como señales diagnósticas las correspondientes a los protones Ha o He, según sea el caso. Los experimentos se realizan en tubos de RMN con el intermedio deseado y K_2CO_3 , en $\text{MeOH-}d_4$; se toman espectros a diferentes tiempos y se determina que en 2 días se alcanza el equilibrio para todas las especies, tabla IV.5.

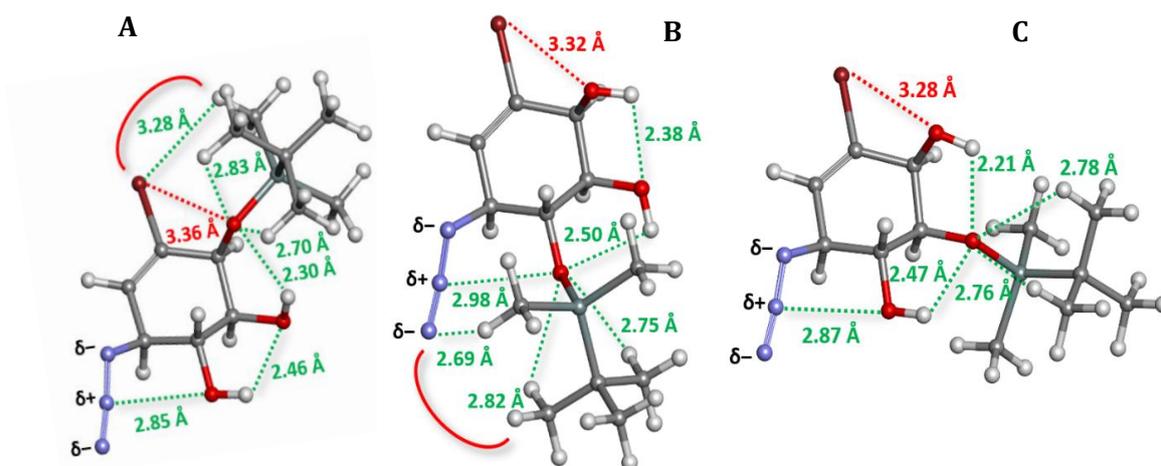
Para analizar estos resultados se realiza un estudio computacional, y para simplificar y acelerar los cálculos, se usa como modelo el *t*-butildimetilsililo (TBS) ya que es similar al grupo TDS en cuanto a efectos electrostáticos e impedimento estérico en las cercanías del átomo de silicio. Es así que se realiza una búsqueda conformacional en la plataforma MOE con el método LowModeMD. Se selecciona la conformación de menor energía para cada sistema y finalmente se realiza el cálculo de las estructuras electrónicas y las energías relativas de cada isómero, lo que permite calcular sus proporciones en el equilibrio. Los resultados se muestran en la figura IV.12 y la tabla IV.5.

Tabla IV.5. Proporciones en equilibrio de las especies monosililadas



Entrada	Isómero	Valor experimental			Valor calculado		
		A	B	C	A	B	C
1	X=Br, Y=N ₃	24%	38%	38%	19%	44%	37%
2	X=Cl, Y=N ₃	24%	34%	42%	10%	39%	51%
3	X=H, Y=N ₃	61%	15%	23%	59%	14%	26%
4	X=Br, Y=OCH ₂ C≡CH	10%	61%	29%	31%	45%	24%
5	X=H, Y=OCH ₂ C≡CH	42%	36%	22%	20%	56%	24%

La estabilidad de cada isómero resulta del tipo y la magnitud de las interacciones de los grupos hidroxilados y sililados entre sí y con los grupos adyacentes (halógeno, azida, propargilo). A manera de ejemplo, en la figura IV.12 se resumen las interacciones para los isómeros con X=Br y el grupo azida, mostrando las siguientes características. La especie B es la más estable, posee 6 interacciones favorables (figura IV.12, línea punteada verde) con una distancia promedio de 2,69 Å, las cuales contrarrestan a la interacción electrostática repulsiva Br...OH y a la interacción repulsiva estérica entre la azida y el grupo sililo. Asimismo, existen interacciones atractivas entre estos dos grupos, como la formación de un enlace de hidrógeno débil entre el nitrógeno terminal de la azida y uno de los grupos metilo (2.69 Å). Por otra parte, la especie A es la menos estable, y aunque establece también 6 interacciones electrostáticas atractivas, la distancia promedio es mayor (2.74 Å). Estas interacciones favorables no contrarrestan tan eficientemente a la interacción electrostática repulsiva Br...OH y a la repulsión estérica entre el átomo de Br (muy voluminoso) y el grupo sililo. De hecho, el grupo sililo ya no puede estabilizarse por formación de un enlace de hidrógeno con el nitrógeno terminal de la azida, sino que establece una interacción electrostática muy débil con el Br (3.28 Å).



Análisis estructural y electrónico

----- interacciones atractivas (electrostáticas)

..... interacciones repulsivas (electrostáticas)

 interacciones repulsivas (estéricas)

Figura IV.12. Sistema modelo para estudio teórico

Finalmente, la especie C es la única que no posee una interacción estérica desfavorable. No obstante, establece una interacción electrostática repulsiva Br...OH más desfavorable que en las otras especies (3.28 Å, la distancia más cercana de las 3 especies) y además genera sólo 5 interacciones atractivas (promedio = 2.62 Å). Esto se debe a que la localización del grupo sililo no permite que establezca interacciones atractivas con los grupos azida o Br. Con el cambio de Br a Cl disminuyen las interacciones electrostáticas repulsivas entre halógeno y OH, generando una mayor estabilidad de la especie C (entradas 2 vs. 1).

Para los compuestos deshalogenados el ajuste con el modelo experimental es excelente para el compuesto con el grupo azida (aunque muy pobre para el caso del propargilo). Con X=H, la eliminación de la repulsión estérica con los halógenos contribuye a la mayor estabilidad del isómero A, entrada 3. Con el grupo propargilo no se logra un buen ajuste experimental en ninguno de los dos casos de la tabla IV.5 (entradas 4 y 5). Actualmente se continúa refinando el cálculo en busca de un mejor ajuste.

En resumen, para todos los compuestos examinados el ajuste con los datos experimentales es muy bueno, a excepción de los compuestos que contienen al grupo propargilo. En ningún caso se vio una alta predominancia de uno de los isómeros, lo que afecta su uso preparativo. Además, dado que las interacciones puntuales con este grupo sililado resultaron significativas desde el punto de vista energético, el uso de otros grupos sililados puede

variar considerablemente la posición del equilibrio. La necesidad de repetir los cálculos para los diferentes grupos protectores sililados afecta la utilidad sintética del método.

IV.1.2 Síntesis de monómeros difuncionalizados en relación 1,3

IV.1.2.1 Síntesis de monómeros 4 y 5

La síntesis de estos monómeros necesita la formación de un alquino vinílico, que fue planteada a través de un acople de Sonogashira. Esta reacción es un acople C-C catalizado por paladio, en donde un carbono con hibridación sp proveniente de un alquino terminal se acopla con un carbono sp^2 proveniente de un haluro (o triflato), de vinilo o arilo.²⁷ Fue reportada en 1975 por Sonogashira, Tohda y Hagihara,²⁸ y allí se describió la capacidad de realizar este acople a temperatura ambiente, usando $PdCl_2(PPh_3)_2$ como catalizador, combinado con CuI como co-catalizador, en una amina como solvente. Teniendo en cuenta las ventajas y limitaciones de este acople se inició la síntesis de los monómeros **4** y **5**, cuyo paso clave es la formación de un alquino vinílico mediante esta reacción sobre el bromuro vinílico. Las primeras pruebas se realizaron según procedimientos usados en nuestro laboratorio, que involucran realizar el acople sobre el acetónido **12** usando $Pd(PPh_3)_4$, TEA, en tolueno, permitiendo obtener el alquino vinílico **32a** con rendimientos muy bajos y poco reproducibles, figura IV.13. Además, se observa la formación del producto de homoacople del alquino, **33**, resultante de la presencia de cobre, que cataliza la reacción de Glaser.²⁹ Por ello, para disminuir la formación de este subproducto, el alquino se agrega diluido durante 1h, logrando alcanzar hasta un 60% de rendimiento en este paso. Asimismo, a fin de mejorar el rendimiento, se realizó la reacción de Sonogashira catalizada por cobre³⁰ "in water", a una temperatura de 140°C en un tubo sellado, obteniendo mayoritariamente el producto de dimerización de Diels-Alder, **34**, sin el acople del alquino sililado, figura IV.16. La formación de este subproducto es conocida para este acetónido.^{1,31}

Por ello, se decide intentar el acople sobre otros intermedios de reacción. Así, se realizó el acople sobre el epóxido **13**, obteniendo un rendimiento significativo de productos de apertura del epóxido. Finalmente, luego de encontrar algunos reportes sobre reacciones tipo Sonogashira sobre el diol **1**,^{32,33} se decide realizar esfuerzos de funcionalización sobre este intermedio, teniendo cuidado de no usar temperaturas que favorezcan su aromatización. Afortunadamente, empleando las condiciones de reacción descritas por Vogel,³⁴ se logró obtener el alquino-diol **32** con 86% de rendimiento en sólo 20 min de reacción con un muy leve calentamiento (30°C), figura IV.13.

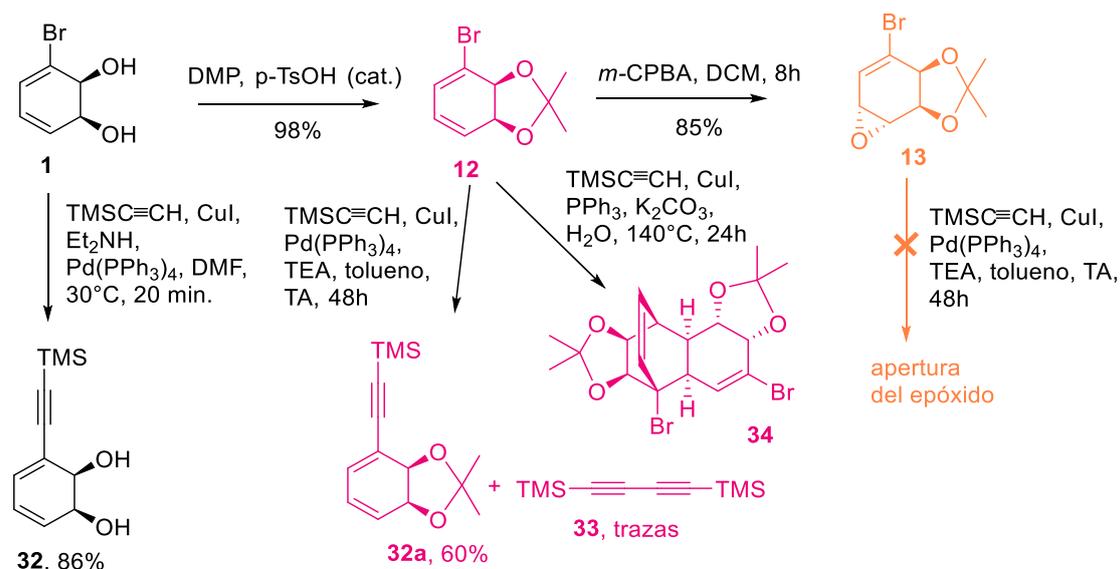
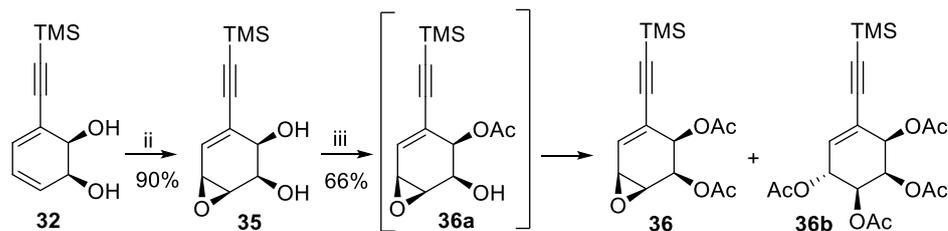


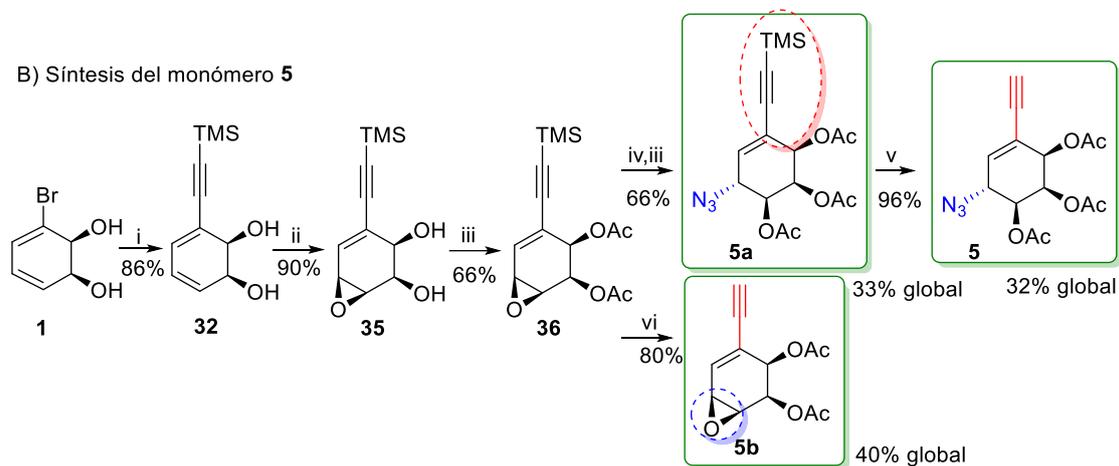
Figura IV.13. Acople para formar el alquino vinílico

Una vez optimizado el acople de Sonogashira para instalar la función alquino en la molécula, se procede a introducir la función azida, mediante una apertura alílica de epóxido mediada por ion azida. Para ello es necesario realizar la epoxidación regio- y estereoselectiva sobre la olefina distal del sistema diénico, lo que se anticipaba como problemático, dada la escasa diferencia en propiedades electrónicas e impedimento estérico. Afortunadamente, la epoxidación sobre el diol **32** transcurrió con un buen rendimiento y excelente selectividad, obteniendo a baja temperatura (-5°C) exclusivamente el epóxido beta, **35**, en 1h con un 90% de rendimiento, figura IV.14. Resultó gratificante la alta estereoselectividad que presentó **32** hacia la epoxidación por la cara beta, consecuencia del efecto director que genera tener el diol libre, el cual no se esperaba que fuera tan marcado. La labilidad del epóxido **35** fue especialmente notoria durante su purificación en sílica, por lo que se optó por realizar el paso siguiente (diacetilación) sin purificación previa. Curiosamente, durante las primeras reacciones de acetilación, si bien se observa completa consumición de material de partida al cabo de 30min (desaparición de mancha por TLC), al analizar el espectro de $^1\text{H-RMN}$ se observó la presencia de dos productos adicionales: el producto de monoacetilación en la posición alílica (**36a**, con similar Rf que el diacetilado) y el tetraacetato **36b** (producto de la apertura del epóxido) con rendimientos de 14% y 5%, respectivamente, figura IV,14-A. Por ello, a fines de optimizar el tiempo de reacción se siguió la reacción por $^1\text{H-RMN}$, concluyendo que se necesitan 2,5 horas para la completa diacetilación del diol, logrando así un 66% de rendimiento para **36**, y trazas del producto tetraacetilado, figura IV,14-B. Globalmente, se obtiene el diacetato **36** con un 60% de rendimiento a partir del diol **32**, sin etapas de purificación intermedias.

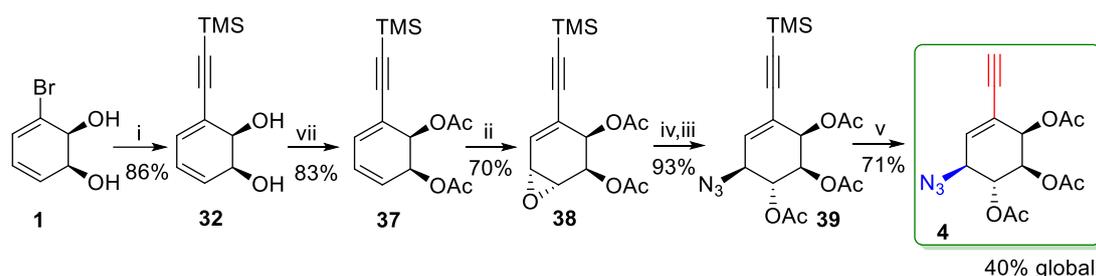
A) Acetilación de **35**



B) Síntesis del monómero **5**



C) Síntesis del monómero **4**



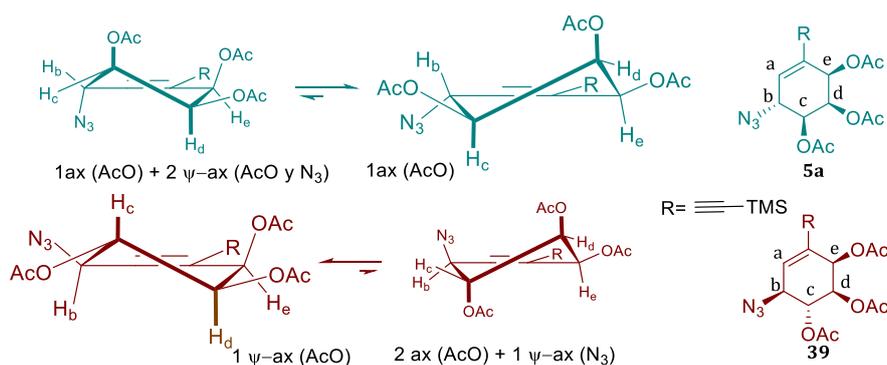
Reactivos y condiciones: i) Pd(PPh₃)₄, CuI, Et₂NH, DMF, 30°C, 20 min; ii) *m*-CPBA, DCM, -5°C, 1h; iii) Ac₂O, TEA, DMAP, DCM, 0°C - TA, 2,5h; iv) NaN₃, NH₄Cl, DMF, 30°C, 1h; v) KF, MeCN, 40°C; vi) TBAF, THF, 0°C, 15 min; vii) Ac₂O, TEA, DMAP, DCM, -20°C, 3h

Figura IV.14. Ruta sintética para la obtención de monómeros **4** y **5**

Partiendo del intermedio **36** se pueden obtener los monómeros de interés, como se describió en el capítulo anterior, sintetizando no sólo el monómero difuncionalizado **5**, sino también sus análogos monoprotegidos, figura IV.14-B. De esta forma, mediante la hidrólisis del grupo TMS usando TBAF se produce el alquino **5b** con un 80% de rendimiento en este paso de reacción y un rendimiento global de 40% a partir del bromodiol **1**. Adicionalmente, la apertura del epóxido **36** con azida de sodio y posterior acetilación, permite la obtención de la azida **5a** con un 66% de rendimiento (partiendo de **36**) y un rendimiento global de 33% a partir del bromodiol **1**. Complementariamente, la hidrólisis del grupo sililado sobre la azida **5a**, por tratamiento con KF, permite la obtención del monómero **5** con un rendimiento global de 32%.

Partiendo del diol **32** se puede obtener el monómero **4** mediante simples cambios en el orden de reacción, figura IV.14-C. Así, se propone que la acetilación del diol **32** previo a su epoxidación permitirá obtener el epóxido alfa, al menos como el diastereómero mayoritario, dado el impedimento estérico que posee este grupo protector. La diacetilación de **32**, realizada inicialmente a 0°C, transcurre rápidamente, aunque con un porcentaje relativamente alto de aromatización, lo cual fue rápidamente solucionado realizando la reacción a -20°C por un lapso mayor, permitiendo la obtención del diacetato **37** con un 83% de rendimiento. Luego se realiza la epoxidación sobre **37** logrando obtener únicamente el epóxido **38** con un 70% de rendimiento. La apertura con azida tuvo lugar exclusivamente en la posición alílica, para dar, después de acetilación, el triacetato **39** con un 93% de rendimiento para los dos pasos. Los epóxidos alfa y beta y sus productos de apertura alílica (**39** y **5a**, respectivamente), se distinguen muy fácilmente por sus espectros de ¹H-RMN, como se comenta en el siguiente párrafo. Para finalizar la preparación del monómero, la desprotección del grupo sililado en **39** se produce con 71% de rendimiento por tratamiento con KF en acetonitrilo. Esta secuencia permite obtener el azidoalquino **4** en 40% de rendimiento global a partir del bromodiol **1**, figura IV.14-C.

En la figura IV.15 se presentan los ¹H-RMN de los intermedios **5a** y **39**, mostrando diferencias en la multiplicidad de las señales de Ha y He, que están de acuerdo con la asignación estereoquímica. En el conformero mayoritario de **5a**, la posición pseudo axial de He permite un mejor solapamiento con la nube electrónica del alqueno, así como con Hb (también pseudo axial), resultando en acoplamiento significativo a larga distancia con Hb (homoalílico, se observa un ddd) y con Ha (alílico, se observa un triplete). Por otra parte, en el conformero mayoritario de **39**, He está en posición pseudo ecuatorial, disminuyendo significativamente el solapamiento orbital requerido para acoplamiento a larga distancia, resultando en un pequeño acoplamiento homoalílico con el Hb en posición pseudo axial ($J=1$ Hz), sin acople con Ha (que se observa como un doblete). Asimismo, los altos valores para ambas constantes de acoplamiento de Hc en **39**, son indicativos de un acople *trans* diaxial y *trans* axial-pseudoaxial.



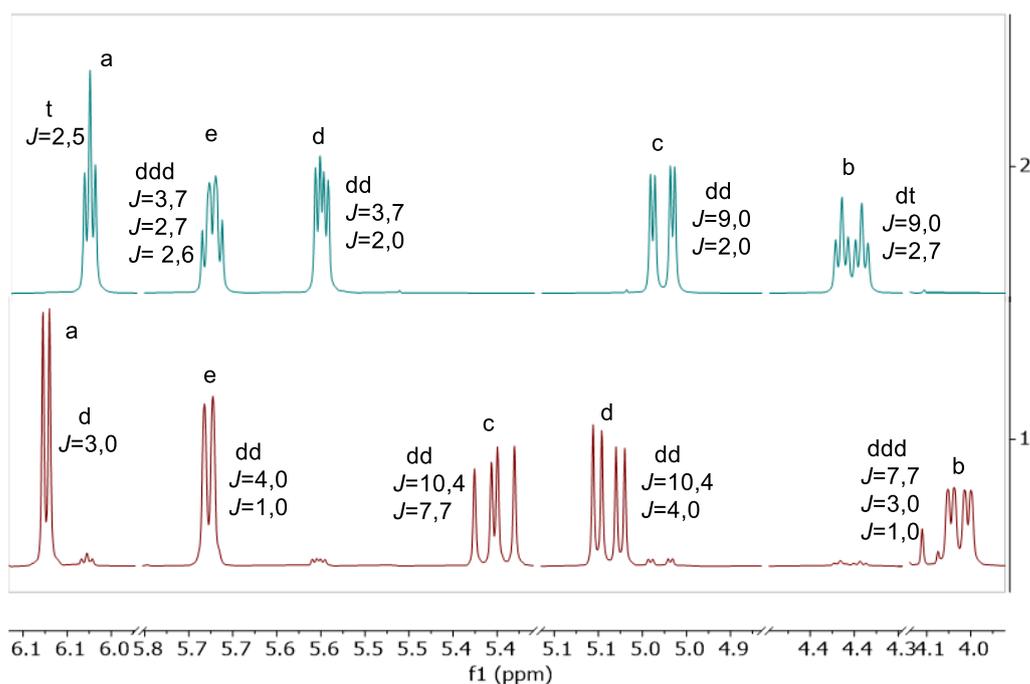


Figura IV.15. Espectros de ¹H-RMN y confórmers de los acetatos **5a** y **39**

IV.2 Reacciones *click*

En esta sección se desarrollan los estudios referentes a la química *click* sobre los sustratos sintetizados. Se inicia con los primeros intentos de polimerización, seguido por el uso de sustratos adecuados en la búsqueda de las mejores condiciones *click*, usando la dimerización como reacción modelo. Finalmente se discuten los resultados obtenidos sobre reacciones de oligomerización/ciclooligomerización.

IV.2.1 Pruebas iniciales

Para las pruebas iniciales de polimerización *click* se eligió el monómero **2**, considerando que, al tener sus grupos a reaccionar en configuración *cis*, podría propiciar la reacción intramolecular de ciclación. En la tabla IV.6 se muestran las condiciones probadas, que son las clásicas para reacciones CuAAC.³⁵⁻³⁷ Para todos los casos se obtuvieron productos de solubilidad escasa o nula en agua y en una gama de disolventes orgánicos (MeOH, acetona, CH₃CN, DCM, AcOEt, Et₂O, DMSO (ligeramente soluble)), lo cual dificultó su identificación.

Sin embargo, en las condiciones de la entrada 1 se obtuvo un crudo muy ligeramente soluble en DMSO, permitiendo la realización de un espectro de ¹H-RMN que muestra las señales características del anillo polioxigenado, además de una señal indicativa de la presencia de un anillo de triazol, que aparece a 8 ppm aproximadamente, figura IV.16.

Tabla IV.6. Condiciones ensayadas para la prueba de polimerización de **2**

Entrada	Catalizador	Conc.	Temperatura	Disolvente	Tiempo	Resultado
1	Ascorbato de sodio/ CuSO ₄ ; 0,4eq/0,2eq	0,01M	TA a 50°C	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O 1:1	2 horas	crudo insoluble
2	Cp·RuCl ₂ ,* 0,2eq	0,01M	TA a reflujo	THF	3 días	crudo insoluble
3	Ascorbato de sodio/ CuSO ₄ ; 0,4eq/0,2eq	0,001M	50°C	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O 1:1	2 horas	crudo insoluble
4	Ascorbato de sodio/ CuSO ₄ ; 0,4eq/0,2eq	0,01M	50°C	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O 1:1	2 horas	crudo insoluble

*: pentametilciclopentadienil rutenio (II).

Asimismo, la forma ensanchada de las señales del espectro ¹H-RMN y la escasa solubilidad que presentan estos productos, sugieren la presencia de un polímero de alto peso molecular (a diferencia de un oligómero). Un resultado similar de polimerización extensiva fue obtenido por Compain y colaboradores,³⁸ al intentar la oligomerización *click* de derivados de maltosa conteniendo un grupo azida y un éter propargílico. Es limitado el trabajo que se puede hacer sobre un sólido escasamente soluble, y teniendo en cuenta que la evidencia experimental apunta hacia una polimerización con un pobre control sobre el tamaño, se decide realizar una búsqueda de mejores condiciones de oligomerización, sobre un sustrato modelo.

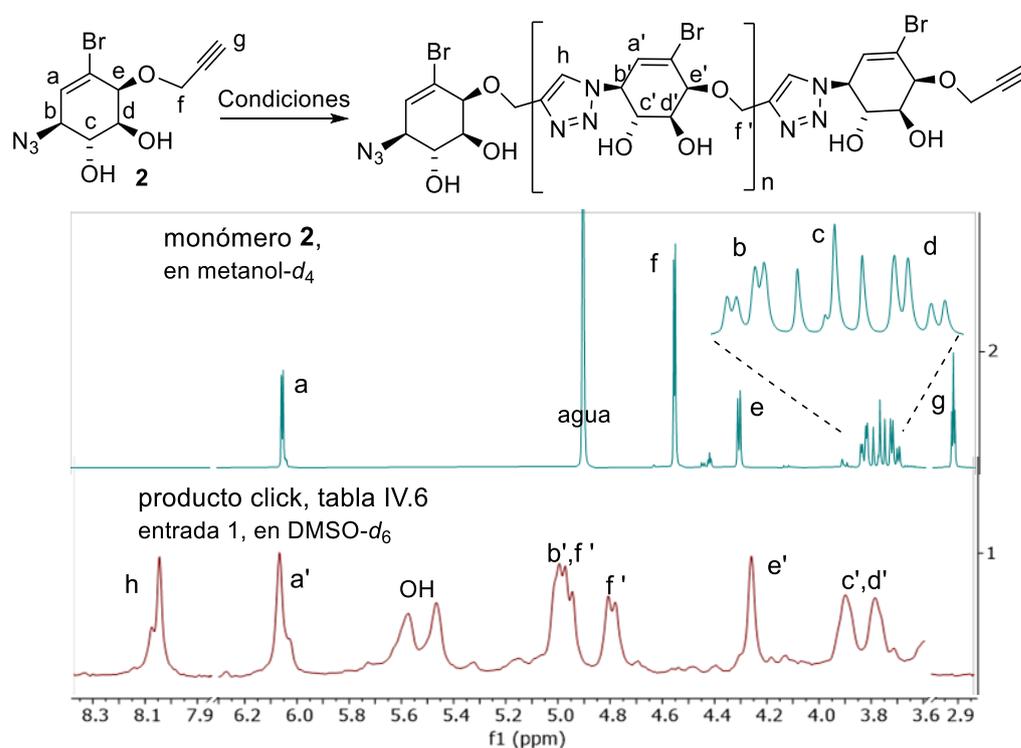


Figura IV.16. Espectro de ¹H-RMN obtenido en la polimerización *click* de **2**

IV.2.2 Dimerización CuAAC

En la búsqueda de mejores condiciones para la reacción *click*, se decide estudiar una reacción modelo usando los monómeros ortogonalmente activados **5a** y **5b**. El uso de estos monómeros va a generar únicamente un producto de dimerización, lo que facilitará la optimización de esta reacción.

Con la finalidad de realizar un estudio amplio se probaron diferentes sistemas catalíticos (CuSO_4 /ascorbato de sodio; $\text{CuBr}(\text{PPh}_3)_3$; ³⁹⁻⁴² CuI ; ⁴³⁻⁴⁵ y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ^{43, 46-48}), solventes y diferentes aditivos, como aminas o triazoles, lo que se resume en la tabla IV.7.

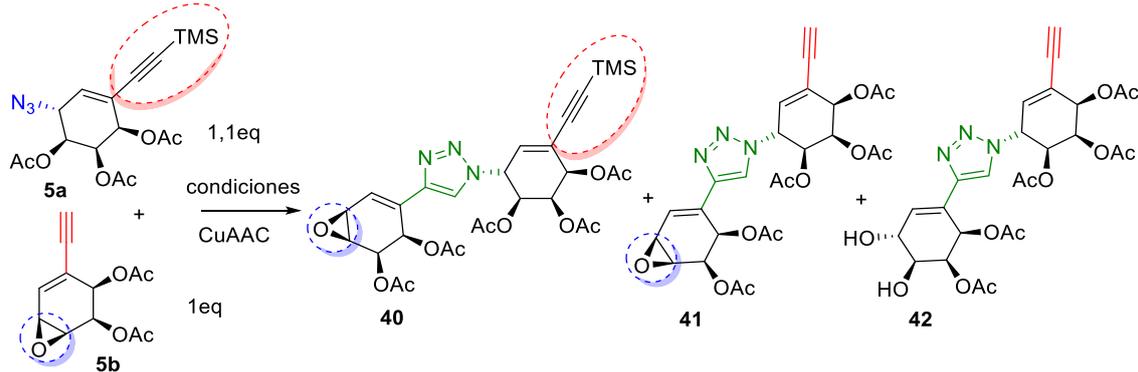
El sistema CuSO_4 /ascorbato de sodio representa las condiciones clásicas de CuAAC, ³⁵⁻³⁷ y fue el primero en usarse, tabla IV.7, entradas 1-5. Esta dupla de reactivos permite la formación *in situ* del lábil Cu(I), especie activa para la reacción CuAAC, y ha sido ampliamente usada ya que permite realizar la reacción sin emplear atmósfera inerte. Desafortunadamente, las condiciones estándares no fueron efectivas para el sistema en estudio; en ningún caso se observó la formación del producto deseado (dímero **40**) y siempre se producían productos de descomposición. El monitoreo del avance de la reacción por TLC sugirió una descomposición preferencial del monómero **5b**, por lo que éste fue sometido en forma aislada a las condiciones de reacción (sin añadir a **5a**), observándose su extensiva descomposición en 1h, entrada 5.

Por esta razón, y tomando en cuenta que la polimerización en medio acuoso puede producir inconvenientes de solubilidad debido al crecimiento de la cadena o a la formación de aglomerados que podrían precipitar, ⁴⁶ se decide evitar el uso de agua y realizar la reacción en disolventes orgánicos, usando catalizadores solubles en estos medios.

En las entradas 6 a 8 de la tabla IV.7, se emplea como catalizador un complejo de bromuro de cobre(I) con trifenilfosfina, ³⁹⁻⁴² que permite la obtención del dímero **40** a temperatura ambiente con un rendimiento de 46%, entrada 6. El calentamiento a reflujo (entrada 7) fue perjudicial, recuperándose 55% del material de partida, **5a**, sin formación del dímero **40**, pero con la formación de trazas de los dímeros **41** y **42**, productos de la desilación del alquino y la apertura alílica del epóxido por agua, respectivamente.

El aumento de la temperatura favorece estas reacciones. El cambio hacia un disolvente más polar y manteniendo el calentamiento de la reacción produjo una disminución en el tiempo de reacción (entrada 8), acompañado con una disminución del rendimiento de **40** por formación del producto de apertura del epóxido, **42**.

Tabla IV.7. Optimización de reacción CuAAC a través de dimerización click



Entrada	Sistema catalítico	Solvente	Temperatura - tiempo	Aditivos	Rend. (% aislado)		
					40	41	42
1		THF / H ₂ O	TA (24 h) + Reflujo (2 h)	THPTA	Descomposición		
2		THF / H ₂ O	TA (24 h) + Reflujo (5 h)	--	Descomposición		
3	CuSO ₄ ·5H ₂ O, 0.2 eq / ascorbato de Na, 0.4 eq	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O	TA (24 h) + Reflujo (2 h)	THPTA	Descomposición		
4		<i>t</i> -BuOH/H ₂ O	TA (24 h) + Reflujo (5 h)	--	Descomposición		
5*		<i>t</i> -BuOH/H ₂ O	RT (1 h)	--	Descomposición		
6		0.2 eq THF	TA (21h)	DIPEA (3eq)	46%	--	--
7**	CuBr(PPh ₃) ₃	0.2 eq THF (seco)	Reflujo (4 h)	DIPEA (3eq)	--	trazas	trazas
8		0.06eq DMF	60°C (2 h)	--	31%	--	17%
9***		0.1 eq Tolueno	TA (24 h) + Reflujo (16 h)	--	<5%	--	--
10		0.2 eq	TA (24 h)	--	31%	--	--
11	CuI	0.2 eq CH ₃ CN	TA (24 h) + Reflujo (2 h)	--	49%	18%	--
12		0.2 eq	Reflujo (6 h)	--	41%	11%	--
13		0.4 eq	Reflujo (2.5 h)	--	13%	--	--
14		0,2 eq DMF	TA (17 h)	Py (3.1 eq)	10%	--	--
15		0.2 eq CH ₃ CN	TA (17 h)	--	--	52%	--
16	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	0.2 eq CH ₃ CN	TA (5 h)	luz	--	74%	--
17		0.2 eq (seco)	TA (7 h)	oscuridad	--	69%	--

*: solo se usó monómero **5b**; **: reacción incompleta, se recuperó 55% de **5a**; ***: se recuperó 35% de **5a**. THPTA = *tris*-hidroxipropiltriazolimetilamina.

Siguiendo en la exploración de otros sistemas, se usó CuI (entradas 9-14). Los primeros intentos que usaron tolueno resultaron ineficaces, aun por largos períodos a reflujo (entrada 9). Sabiendo que la CuAAC se lleva a cabo con mayor rapidez en solventes polares, debido a la mayor estabilidad de las especies que se forman durante la reacción, se decidió usar acetonitrilo y DMF. En todos los casos (entradas 10-14), se observa la formación del

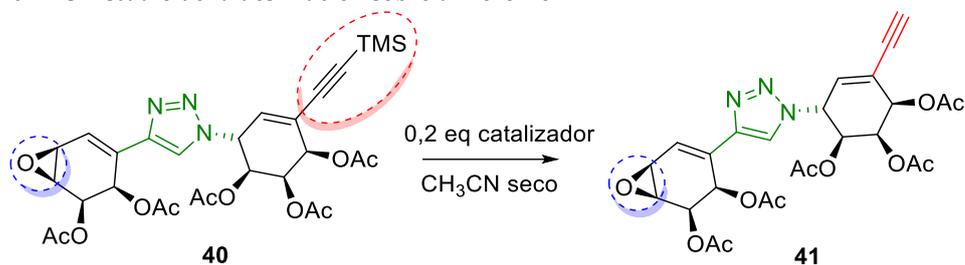
producto esperado, **40**, pero con rendimientos bajos y acompañado de la formación del dímero desililado, **41**. La reacción es muy lenta y no llega a completarse, aun luego de calentamiento por varios días, lo cual favorece la formación del producto de desililación, **41**. Cabe acotar que el uso de aditivos no resultó beneficioso en ninguno de los casos. Inicialmente, la desprotección del grupo TMS parece inesperada para estas condiciones, ya que su método de desprotección más usual implica el uso de bases, como carbonato de potasio en metanol. Sin embargo, está reportado que en condiciones de CuAAC puede darse una lenta desprotección del grupo TMS catalizada por Cu(I), que se hace más evidente con el calentamiento, el aumento de los tiempos de reacción y de la carga de cobre.⁴⁹⁻⁵² En particular, Aucagne y colaboradores⁵¹ realizan un estudio de la estabilidad de diversos alquinos sililados (con grupos TIPS, DPS, TBS, TES y TMS) en condiciones *click* con exceso de catalizador (CuSO₄/ascorbato de sodio, *t*-BuOH/H₂O) y en 20h observan hasta un 38% de desililación.

Finalmente, se probó el uso directo de Cu(OAc)₂·H₂O (entradas 15-17), sin el agregado de reductores. Fue una grata sorpresa observar que en 17h a temperatura ambiente se logra obtener un 52% del dímero **41**, como único producto. Esto resultó interesante, por dos motivos. En primer lugar, este precatalizador se emplea generalmente con alquinos muy activados.⁴³ Como se describió en secciones anteriores, estos sistemas sin agregado de reductores externos han sido estudiados por Zhu,⁴⁶ quien describe que el Cu(I) es la especie catalítica activa, formada en el período de inducción, cuando el Cu(II) se reduce a Cu(I) mediante un homoacople oxidativo entre los alquinos terminales^{53, 54} o por oxidación del solvente, si es un alcohol.⁴⁶ En nuestro caso, el período de inducción que Zhu describe fue indicado por el cambio de color de la solución de reacción, que pasa de un color azul claro a verde claro al cabo de 1h.

En segundo lugar, es interesante que al usar Cu(II) directamente, se obtenga el dímero desililado **41**, como producto único o mayoritario. Es por ello que se hizo un pequeño estudio sobre este hallazgo. Como se mencionó en el capítulo II.2.2.2, en el período de inducción para formar el catalizador a partir de Cu(OAc)₂·H₂O se genera ácido acético, consecuencia del homoacople entre dos alquinos (figura II.12). Así, se realizaron experimentos para observar el curso de la desililación, usando solamente Cu(I) y acetato, en medio neutro y en ácido, tabla IV.8. Se observa que la única condición que permite la desililación exhaustiva implica la presencia de Cu(II), entrada 1, siendo insuficiente el uso de Cu(I), aun con el agregado de ácido acético/acetato de potasio, ya que aun en tiempos largos de reacción genera mezclas de **40** y **41**, entradas 2 y 3.

Estos resultados indican que el mecanismo de desililación es más complejo que una protodesililación mediada por el ácido acético formado, y debe existir una participación directa de Cu(II), más ácido que Cu(I).

Tabla IV.8. Estudio de la desililación sobre dímero **40**



Entrada	Sistema catalítico	Resultado
1	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	sólo 41 en 4h
2	CuI/KOAc	40:41 (9:1) en 24h
3	CuI/KOAc/AcOH	40:41 (9:1) en 24h

Durante la búsqueda bibliográfica se encontró que la luz puede tener injerencia en la cinética del mecanismo de reducción de Cu(II) a Cu(I).⁵⁵ Por tanto, para complementar el estudio sobre el uso de Cu(II) se dispuso estudiar su influencia realizando la dimerización entre **5a** y **5b** en dos reacciones en paralelo, una bajo luz ambiente y otra en oscuridad (tabla IV.7, entradas 16 y 17). Luego de 50 min, mediante una comparación por TLC de ambas reacciones se observó que la reacción a luz ambiente tenía una mancha que corresponde a la presencia del dímero **40**, acompañado por el cambio de color a verde claro, mientras que la reacción en oscuridad todavía conservaba el color azul claro y no mostraba evidencia de formación de productos, como se muestra en la figura IV.17.

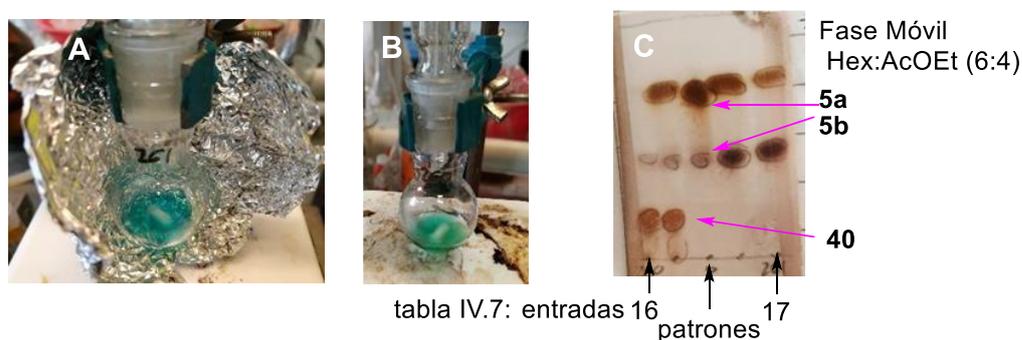


Figura IV.17. Influencia de la luz en la dimerización usando Cu(OAc)₂·H₂O, según tabla IV.7. A) Entrada 17, oscuridad, t=50 min; B) Entrada 16, con luz, t=50 min; C) Placa TLC a t= 50min, carril 1: entrada 16, carriles 2 y 4: cosiembras, carril 3: patrones, carril 5: entrada 17

Al consumirse los reactivos, ambas obtuvieron como único producto el dímero desililado **41**, en buenos rendimientos, tabla IV.7 (74% en 5 h con luz ambiente, entrada 16, y 69% en 7 h en oscuridad, entrada 17).

Por tanto, los mejores rendimientos encontrados para la reacción de dimerización *click* se producen en las condiciones de la entrada 16 de la tabla IV.7: 0,2 eq de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ en acetonitrilo seco, 65 mM de **5a**, temperatura ambiente y en presencia de luz.

IV.2.3. Oligomerizaciones CuAAC

IV.2.3.1. Metodología por pasos

Tomando en cuenta los resultados de la dimerización, se decide realizar un acople más, añadiendo otro monómero para formar un trímero lineal, en una metodología por pasos también llamada tipo lego molecular, figura IV.18.³⁸ Esta metodología permite un control más estricto sobre el tamaño del oligómero deseado. Así, se logró la obtención del trímero ortogonalmente protegido **43** con un 51% de rendimiento en 4 h usando las condiciones descritas en la tabla IV.7 entrada 16. La adición de otra unidad de monómero para formar el trímero **43** pudo desacoplarse de la desprotección del alquino, ya que la desililación del trímero requirió tiempos de reacción muy largos (a diferencia de lo que ocurre con el dímero). Por tanto, se aísla a **43** protegido y luego se desprotege por otro medio.

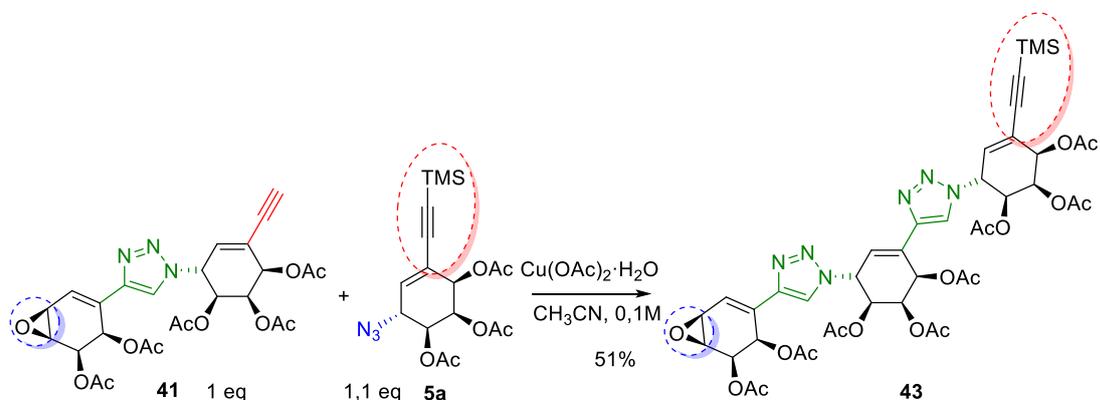


Figura IV.18. Crecimiento por pasos de oligómeros lineales

Siguiendo la estrategia, se debe continuar con la activación de los grupos protegidos. En este punto se decide la activación simultánea de ambas funciones, alquino y epóxido (azida latente), en el trímero **43**, así como la activación del epóxido para el dímero **41**, con la finalidad de ensayar condiciones de oligomerización, figura IV.19.

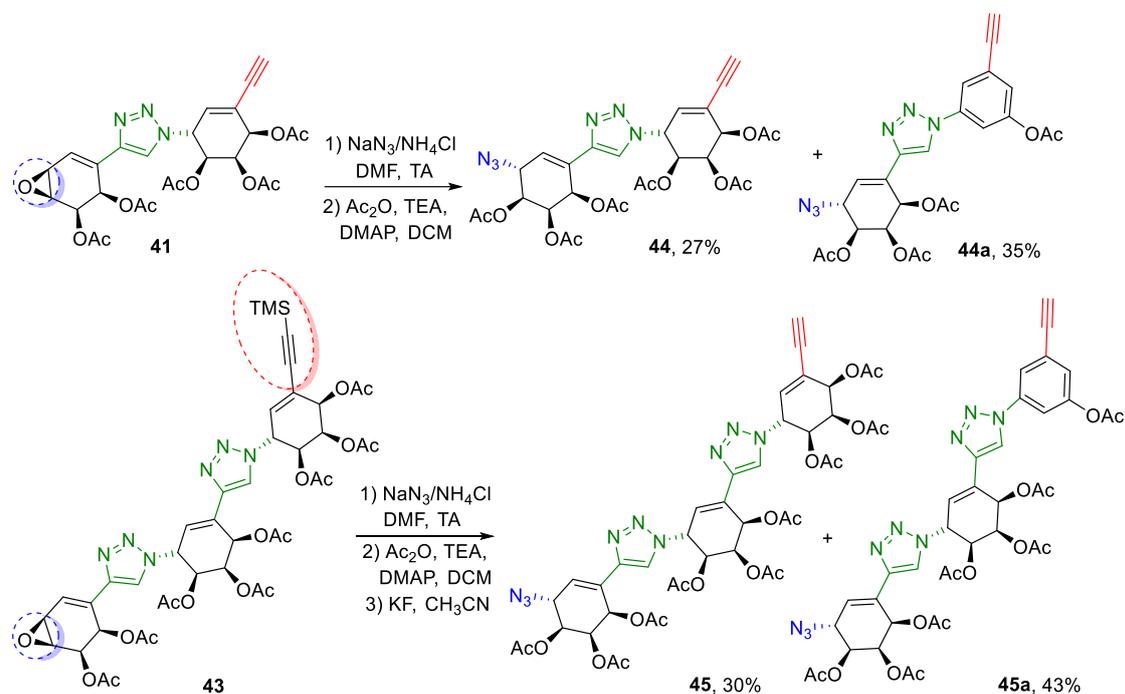


Figura IV.19. Activación de los oligómeros **41** y **43** ortogonalmente protegidos

Los pasos de apertura de epóxido y protección del alcohol resultaron desafiantes. Si bien se logró la obtención del dímero activado, **44**, con un 27% de rendimiento, se obtuvo además el producto **44a**, resultante de la aromatización del ciclohexeno que soporta el triple enlace, para dar un anillo bencénico 1,3,5-trisustituido. Este tipo de inconveniente se había observado anteriormente, al usar TBAF para la desprotección del grupo TMS en el dímero **40**, lo que hizo cambiar la fuente de fluoruro a KF para el resto de las desprotecciones. Lo que resultó inesperado es que se produjera el mismo efecto con el uso de una base débil como la TEA. En la activación del trímero **43** también se observó la aromatización del ciclohexeno que soporta al triple enlace, dando un 43% de **45a**, figura IV.19.

Según los resultados obtenidos, resulta evidente que la elegancia que confiere la adición por pasos de monómeros y posterior ciclación se pierde al observar la alta reactividad hacia la aromatización que posee el ciclohexeno que soporta el triple enlace desprotegido. Debido a la diferencia de electronegatividad entre el Si y el H, el alquino desprotegido tiene mayor capacidad de aceptor de electrones que el alquino sililado, confiriendo mayor acidez al protón alílico H_b (sobre el C que soporta la azida (o el triazol)). La acidez de H_b también es realizada por la presencia del anillo triazólico, lo que en medios básicos favorecería un mecanismo de eliminación menos estereoselectivo que una E2 típica, para producir un dieno que conduciría en última instancia a un anillo aromático. De acuerdo con este razonamiento, la desprotección del alquino terminal favorece la aromatización como consecuencia de un aumento de la acidez del protón alílico. Experimentalmente, esto está

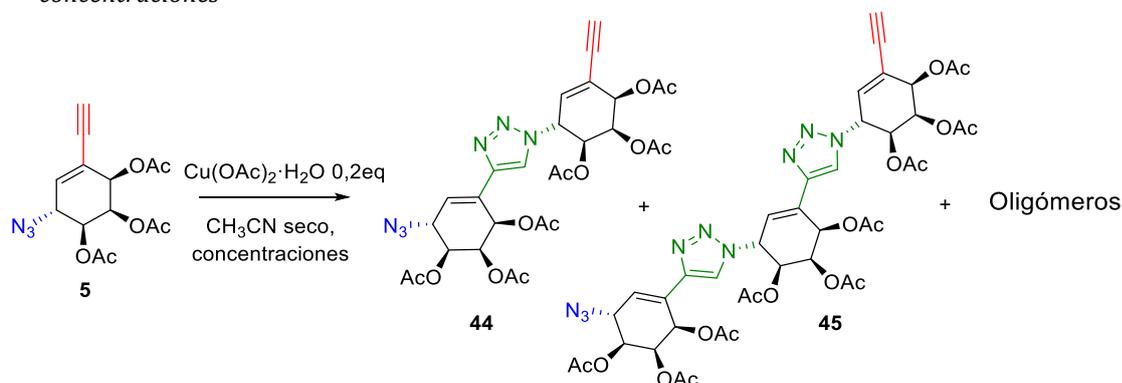
sugerido por los mayores desplazamientos químicos de los protones Hb en los alquinos desprotegidos comparados con los compuestos sililados (Hb está 0,03 ppm más desblindado en el dímero sililado **40** en comparación con el alquino desprotegido **41**).

IV.2.3.2. Oligomerizaciones sobre monómero **5**

Se continuó trabajando sobre el monómero **5**, tomando en cuenta los conocimientos acerca de la química y reactividad de esta molécula adquiridos en los estudios de dimerización y metodología por pasos.

Los primeros ensayos sobre la oligomerización directa de **5** se realizaron variando la concentración, atendiendo a que la dilución facilita las reacciones de ciclación. Se llevaron a cabo reacciones de oligomerización CuAAC a temperatura ambiente en cuatro concentraciones diferentes (1, 5, 10 y 100 mM) y también se calentó a 40°C la reacción a 10mM, tabla IV.9. Las observaciones sobre el grado de avance (por TLC) y la solubilidad fueron las siguientes: 1) las reacciones diluidas (1 y 5 mM) no llegaron a completarse, aun luego de una semana de reacción, y presentaron buena solubilidad en disolventes orgánicos; 2) las reacciones más rápidas fueron las de 100 mM y de 10 mM a 40°C, logrando completarse a las 2 y 4 h, respectivamente; la reacción a 100 mM presentó poca solubilidad en disolventes orgánicos comunes (DCM, AcOEt, CH₃CN, MeOH, acetona) mientras que la reacción a 10 mM y 40°C mostró buena solubilidad en los mismos disolventes; 3) la reacción a 10 mM fue la única de las reacciones diluidas que se completó, tomando un total de 24 h, dando un crudo de reacción soluble en disolventes orgánicos. El análisis por TLC de todas las reacciones indicó la presencia de especies bastante polares, con R_f menores que 0,2 (y aún 0) en placas de silicagel con fases móviles de hexanos:acetato de etilo (4:6 o más polares).

Tabla IV.9. Resultados obtenidos por TLC de la oligomerización de **5** usando diferentes concentraciones



Entrada	Concentración	Tiempo	Resultado por TLC
1	1 mM	8 días	No se completa, presencia de dímero 44 y trímero 45
2	5 mM	8 días	No se completa, presencia de dímero 44 y trímero 45
3	10 mM	1 día	Se completa, mezcla compleja
4	10 mM (40°C)	4h	Se completa, mezcla compleja
5	100 mM	2h	Se completa, mezcla compleja

También se adquirieron espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción, considerando que la presencia de oligómeros lineales sería evidente por la presencia de señales de alquino libre (en la zona de 3 ppm) y del protón base de azida (en la zona de 4,5 ppm). Por lo observado en los espectros de los crudos, y según la experiencia adquirida con la oligomerización por pasos, se logró identificar que los oligómeros lineales (como dímeros y trímeros) presentan $R_f > 0,2$ por TLC usando sílicagel y fases móviles de hexanos: acetato de etilo con al menos 60% de acetato de etilo. Por ello, se decide purificar las reacciones usando cromatografía en columna de sílicagel y un gradiente que comienza con hexanos: acetato de etilo (40:60) hasta un 90% de acetato de etilo y un 10% de metanol, considerando que los productos formados poseen una alta polaridad. Las columnas para estas reacciones resultaron particularmente desafiantes, pero se lograron aislar varias fracciones que al ser analizadas por ^1H -RMN (figura IV.20) indicaron lo siguiente: a) los productos que eluyen primero corresponden a oligómeros lineales, y lo hacen en orden creciente de tamaño; b) para las últimas fracciones se obtiene un espectro que no posee las señales características de oligómeros lineales (señal de protón de alquino y de base de azida) pero sí muestra las señales que corresponden a productos de oligomerización.

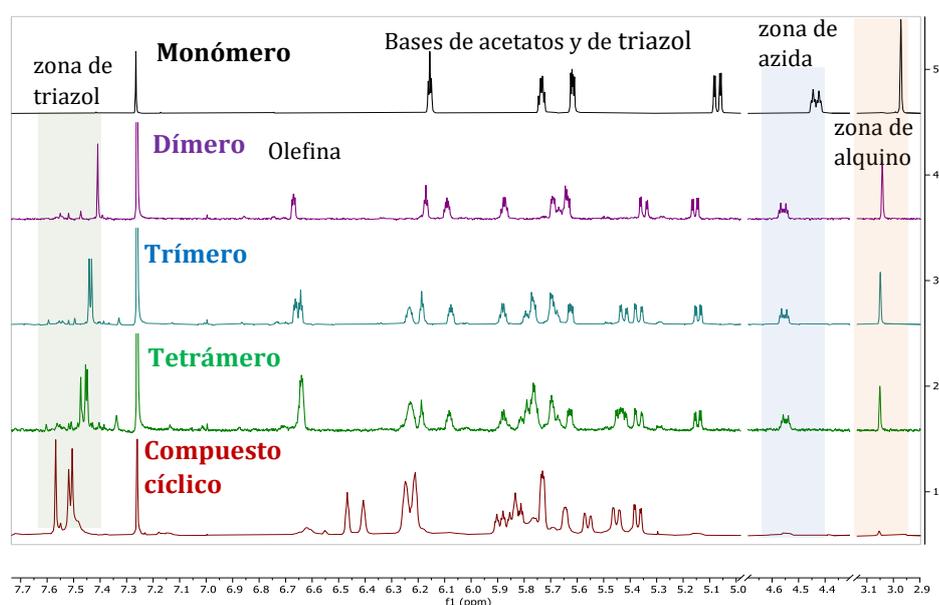


Figura IV.20. Espectros de ^1H -RMN de fracciones de polaridad creciente (hacia abajo)

Sin embargo, al comparar los espectros de las fracciones más polares obtenidas en las diferentes condiciones de reacción (1, 10 y 100 mM) usando el mismo gradiente, se observa la presencia de, al menos, tres compuestos cíclicos diferentes, figura IV.21. Esto indica que no sólo la separación de estos de productos es ineficiente usando estas fases móviles, sino también que debido a los elementos de simetría que poseen los productos cíclicos, no se pueden identificar correctamente usando sólo espectroscopía de RMN (destacando que se realizó una batería de experimentos bidimensionales incluyendo COSY, TOCSY, HSQC-TOCSY, NOESY y HMBC), ya que se requiere conocer su peso molecular.

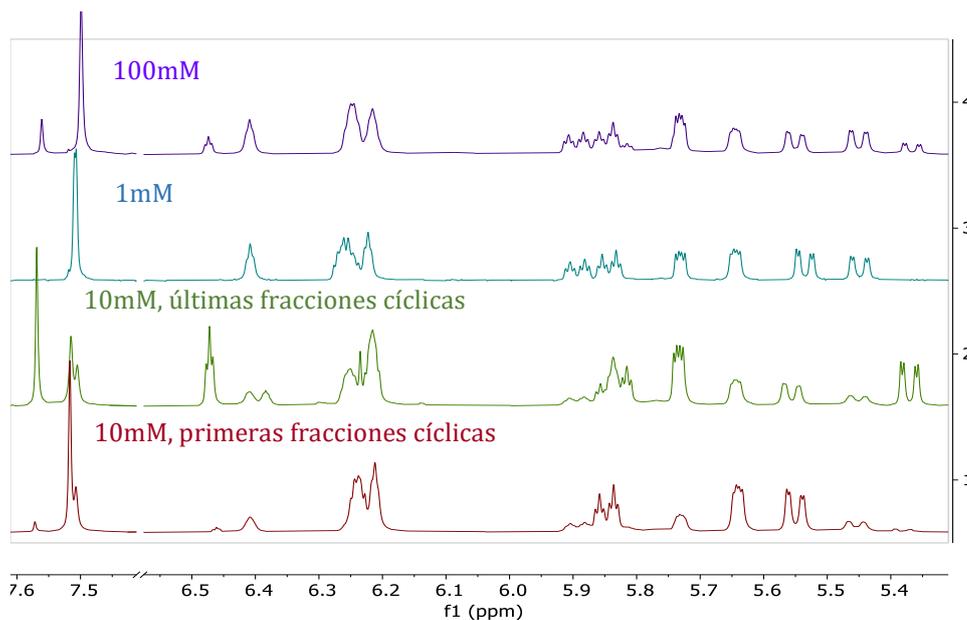


Figura IV.21. Espectros de ¹H-RMN de las fracciones “cíclicas” obtenidas de las reacciones a diferentes concentraciones (1, 10 y 100 mM)

Para ello, los pesos moleculares se obtuvieron mediante análisis de LC-MS. Inicialmente se analizaron muestras puras del monómero y los oligómeros lineales que se habían logrado aislar y caracterizar durante la búsqueda de un sistema cromatográfico que permitiera separarlos.

Luego se usaron muestras de los crudos obtenidos a diferentes concentraciones, que luego de su análisis por LC-MS indicaron que contenían mezclas complejas de oligómeros lineales y cíclicos, como se muestra en la figura IV.22. La optimización del sistema cromatográfico (columna de fase reversa C18 de 15 cm, Phenomenex: Kinetex Evo) se produjo con una fase móvil de acetonitrilo y ácido fórmico (0,1% acuoso), aplicando un gradiente desde 40% a 98% de acetonitrilo, en un tiempo de 15 min de corrida y un flujo de 1,25 mL/min.

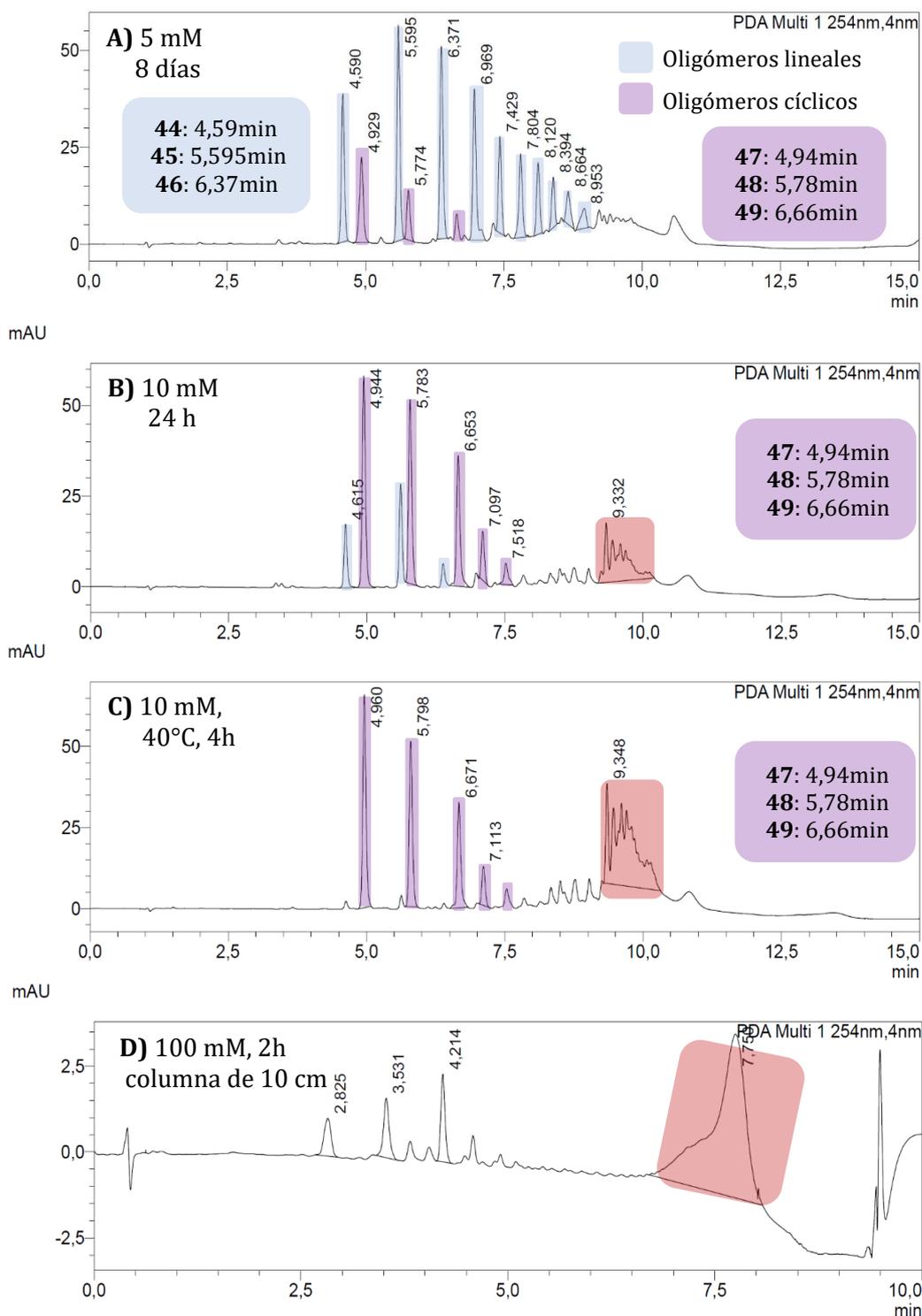


Figura IV.22. Cromatogramas de los crudos de oligomerización del azidoaliquino 5 a diferentes concentraciones. Condiciones: C18 15cm, fase móvil (1,25 mL/min): acetonitrilo:0,1% ácido fórmico, gradiente de 40% a 98% acetonitrilo. Detector UV 254 nm

Para el análisis semicuantitativo de los cromatogramas usando detector UV se realizaron mediciones con patrones puros de oligómeros cíclicos, detalladas en el capítulo Experimental, sección VI.8, que muestran factores de respuesta para estos oligómeros,

tomados como ejemplos. Si bien los resultados son preliminares, indican una aceptable correspondencia entre la relación de áreas obtenidas del cromatograma y las relaciones másicas entre los oligómeros. Estos resultados, si bien son preliminares, sugieren que la intensidad de las señales del detector UV es proporcional a la masa de los distintos oligómeros.

La identificación de los picos observados por UV se realizó con el detector de masas (ESI, analizador de masas triple cuadrupolo) en modo positivo, observando para los oligómeros lineales la formación de los iones pseudomoleculares $[M+H]^+$. Para los oligómeros cíclicos se observa principalmente la formación de los iones dicargados $[M+2H]^{+2}$ y en menor proporción los iones pseudomoleculares $[M+H]^+$. Esta técnica permitió la identificación de los oligómeros, lineales y cíclicos, y también mostró series homólogas, tanto para los oligómeros lineales (serie de color azul claro) como para los oligómeros cíclicos (serie de color violeta claro), figura IV.22. En cada serie se observa la elución en orden creciente de peso molecular, para los lineales el oligómero más pequeño es el dímero ($t= 4.59$ min) y para los cíclicos es el tetrámero ($t= 4.94$ min). Además, se observa que, el homólogo lineal eluye en tiempos de retención mayores que el cíclico. Tomando como ejemplo la figura IV.22-A, oligomerización a 5 mM, en la figura IV.23 se presenta la traza de la corriente iónica total (TIC) para este crudo.

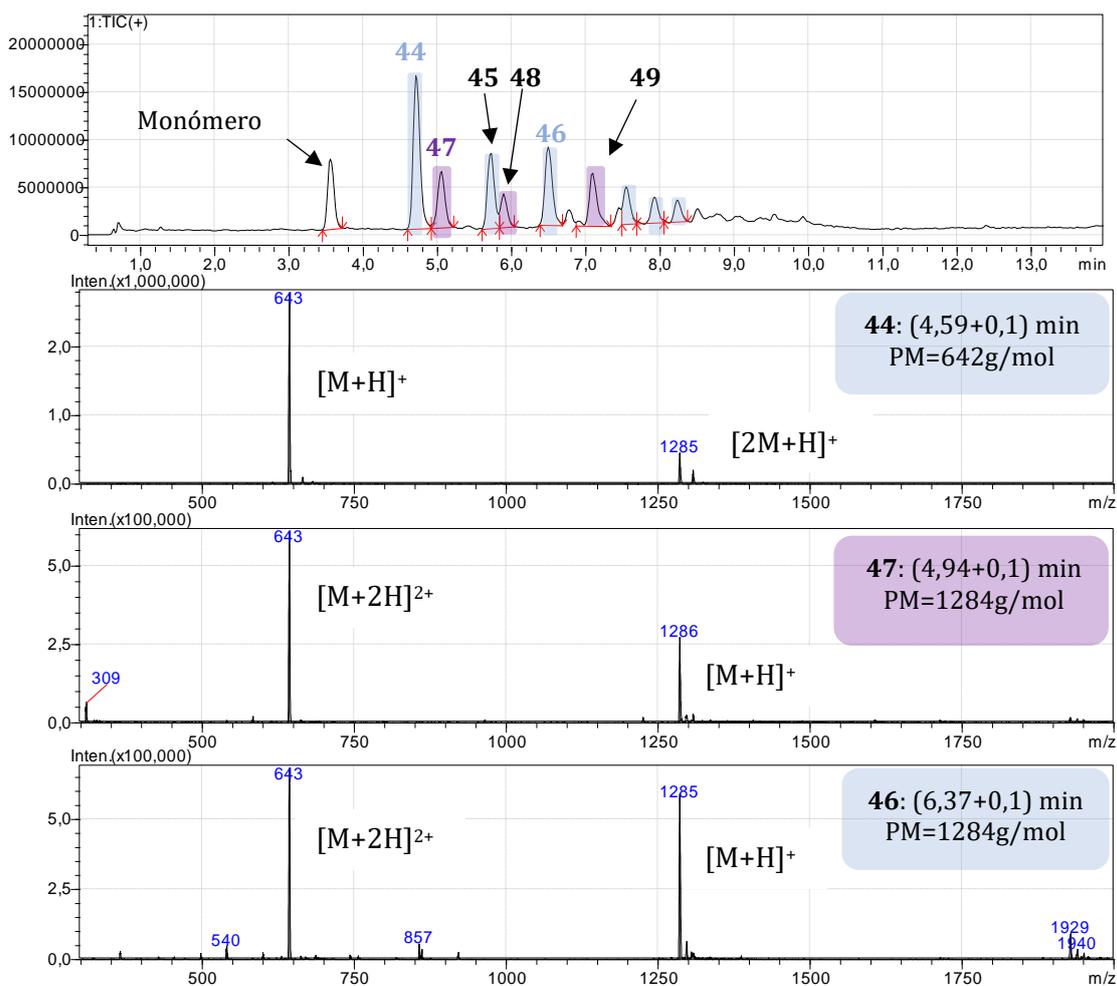


Figura IV.23. Espectros de masa de oligómeros lineales y cíclicos. Detector de masas desde 300 a 2000m/z en modo positivo (ESI)

Se puede observar que la traza de corriente iónica total (TIC) es parecida al cromatograma obtenido con el detector UV. Extrayendo el espectro de masas de cada pico se puede identificar a cada oligómero (determinando la naturaleza lineal o cíclica del mismo por otras técnicas, como RMN). A un tiempo de 4,69 min (la llegada al detector de masas tiene un retraso de aprox, 0,1min) se tiene el espectro de masas correspondiente al dímero **44**, y más tarde se tiene el tetrámero cíclico **47** (a t=5,04 min) y su homólogo lineal, **46**, que eluye a un tiempo de 6,47 min. Para los tetrámeros **46** y **47** se puede observar que, si bien los iones son los mismos, las proporciones entre los iones dicargados y pseudomoleculares ($[M+2H]^{2+}/[M+H]^+$) no lo son, dando relaciones mayores para el homólogo cíclico que para el lineal.

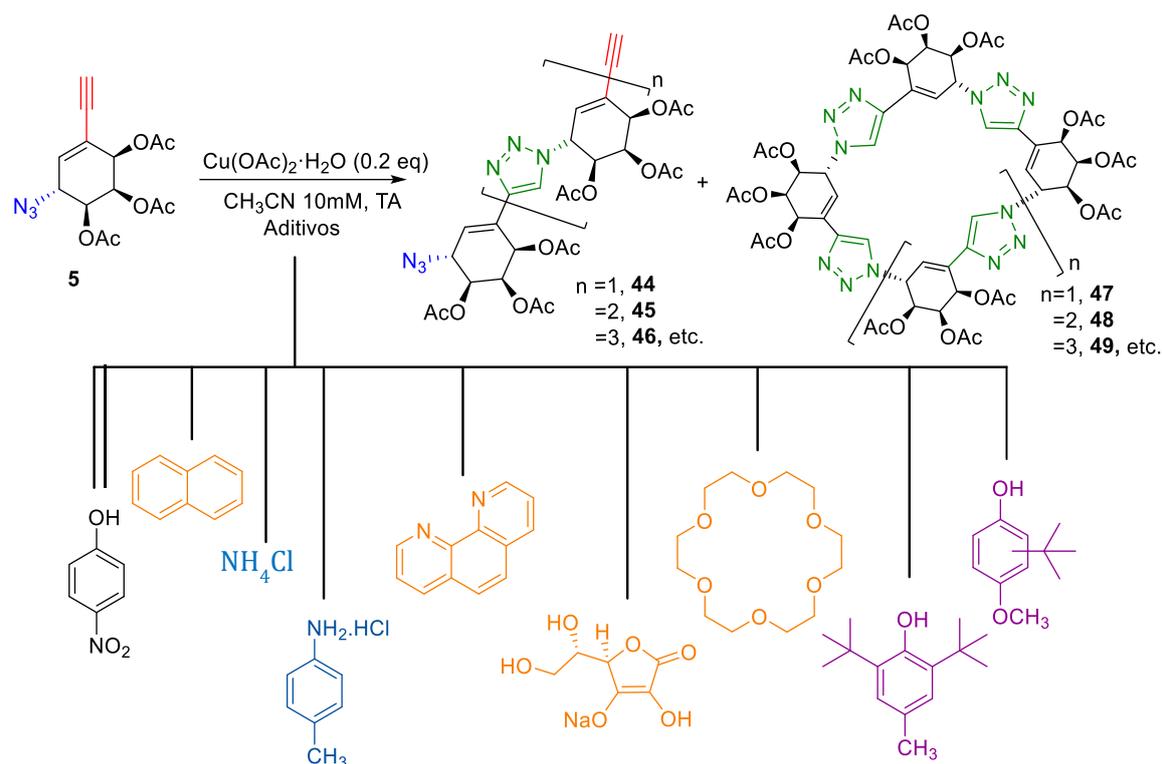
Con esta información se observa que los cromatogramas de la figura IV.22 indican que a bajas concentraciones (5 mM, figura IV.22-A) sólo se forman oligómeros lineales, en tiempos de reacción muy largos (8 días); a 10 mM y a temperatura ambiente se consume el material

de partida en mucho menor tiempo y se forman mezclas de oligómeros lineales y cíclicos (figura IV.22-B), estos últimos como productos mayoritarios, y además se observa la formación de una señal compleja a tiempos de retención mayores a 9 min (resaltada en rojo) que se asignó como generada por oligómeros superiores (de alto peso molecular y difícil detección por ionización en las condiciones experimentales, debido al rango de masas de trabajo) y productos de descomposición (posible aromatización). Al elevar la temperatura de reacción a 40°C, manteniendo la concentración en 10 mM (figura IV.22-C), se observa la formación rápida y exclusiva de oligómeros cíclicos, acompañados de una mayor cantidad de productos con tiempos de retención mayores a 9 min. Finalmente, la reacción a 100 mM (figura IV.22-D) muestra la formación de productos que se lograron asignar por sus fragmentos de ionización en sus espectros de masas como productos de la aromatización de uno o dos anillos del tetrámero y pentámero cíclico, pero acompañados de una fracción muy grande de oligómeros de mayor peso molecular, de más de 8 unidades, ya que no producen iones en el rango de trabajo (hasta 2000 m/z), ver capítulo Experimental, sección VI.2.3.

Analizando estos resultados, surge claramente que usar únicamente la concentración para modular el crecimiento de los oligómeros no es suficiente para alcanzar la selectividad deseada, ya que en todos los casos se obtienen varios miembros de la serie homóloga.

Buscando modular la selectividad se seleccionó una variedad de moléculas, tabla IV.10, comprendiendo especies neutras y cargadas, aromáticas y alifáticas, para ser usadas como aditivos en la reacción, considerando que varias de ellas formaban complejos de inclusión conocidos con ciclodextrinas. Estas especies se agregaron en diferentes proporciones, como se describe en la tabla IV.10, a efectos de comparación entre reacciones con un gran exceso de monómero (0,0625 eq de aditivo) y con cantidades casi equivalentes de aditivo (0,7 eq). Las reacciones se realizaron en las condiciones optimizadas: 10 mM de monómero **5** en acetonitrilo, con 0,2 eq de acetato de cobre(II), a temperatura ambiente (excepto para la entrada 2), y fueron corridas hasta la desaparición del material de partida o luego de 8 días de reacción en los otros casos. Los resultados obtenidos permiten clasificar a los aditivos usados en tres grupos: a) aditivos que favorecen la formación única de oligómeros lineales, entradas 4 y 5; b) aditivos que forman mezclas de oligómeros lineales y cíclicos, entradas 1, 3, 6, 7 y 8; c) aditivos que favorecen la formación exclusiva de oligómeros cíclicos, entradas 2, 9 y 10.

Tabla IV.10. Uso de aditivos para la oligomerización click de 5



Entrada	Aditivos	Número de equivalentes						
1	p -nitrofenol	0,0625	0,125	0,25			0,50	
2	p -nitrofenol, 40°C		0,125	0,25			0,50	
3	Naftaleno	0,0625	0,125	0,25				
4	Cloruro de amonio	0,0625		0,25				
5	p -toluidina·HCl	0,0625		0,25				
6	Fenantrolina·HCl	0,0625	0,125					
7	18-corona-6	0,0625						
8	Ascorbato de sodio	0,0625				0,50	0,70	
9	BHT	0,0625	0,125	0,25	0,30	0,40	0,70	
10	BHA	0,0625	0,125	0,25	0,30	0,40	0,50	0,70

En el primer grupo, para las sales cloruro de amonio y clorhidrato de p -toluidina, se observan reacciones muy lentas (que insumen varios días) con la formación exclusiva de oligómeros lineales en todas las condiciones probadas, ver cromatogramas representativos en la figura IV.24-A. Lo mismo se observa usando 0,5 eq de p -nitrofenol, pero el caso del p -nitrofenol es particular, ya que se observa una dependencia de la proporción de los productos formados con la cantidad de aditivo usado. Es así que cuando se usa gran cantidad de p -nitrofenol se observa exclusivamente la formación de oligómeros lineales (figura IV.24-B), pero si se disminuye la misma hasta 0,125 eq se comienza a observar la formación de

oligómeros cíclicos (figura IV.24-C), lo que se mantiene hasta el mínimo ensayado de 0,0625 eq. Cabe acotar que la evidencia experimental muestra que la descomposición/formación de oligómeros superiores se observa sólo cuando se encuentran oligómeros cíclicos (figura IV.24-C y D). Finalmente, cuando se calienta a 40°C usando *p*-nitrofenol como aditivo, en todas las concentraciones probadas se obtienen casi exclusivamente oligómeros cíclicos (figura IV.24-D).

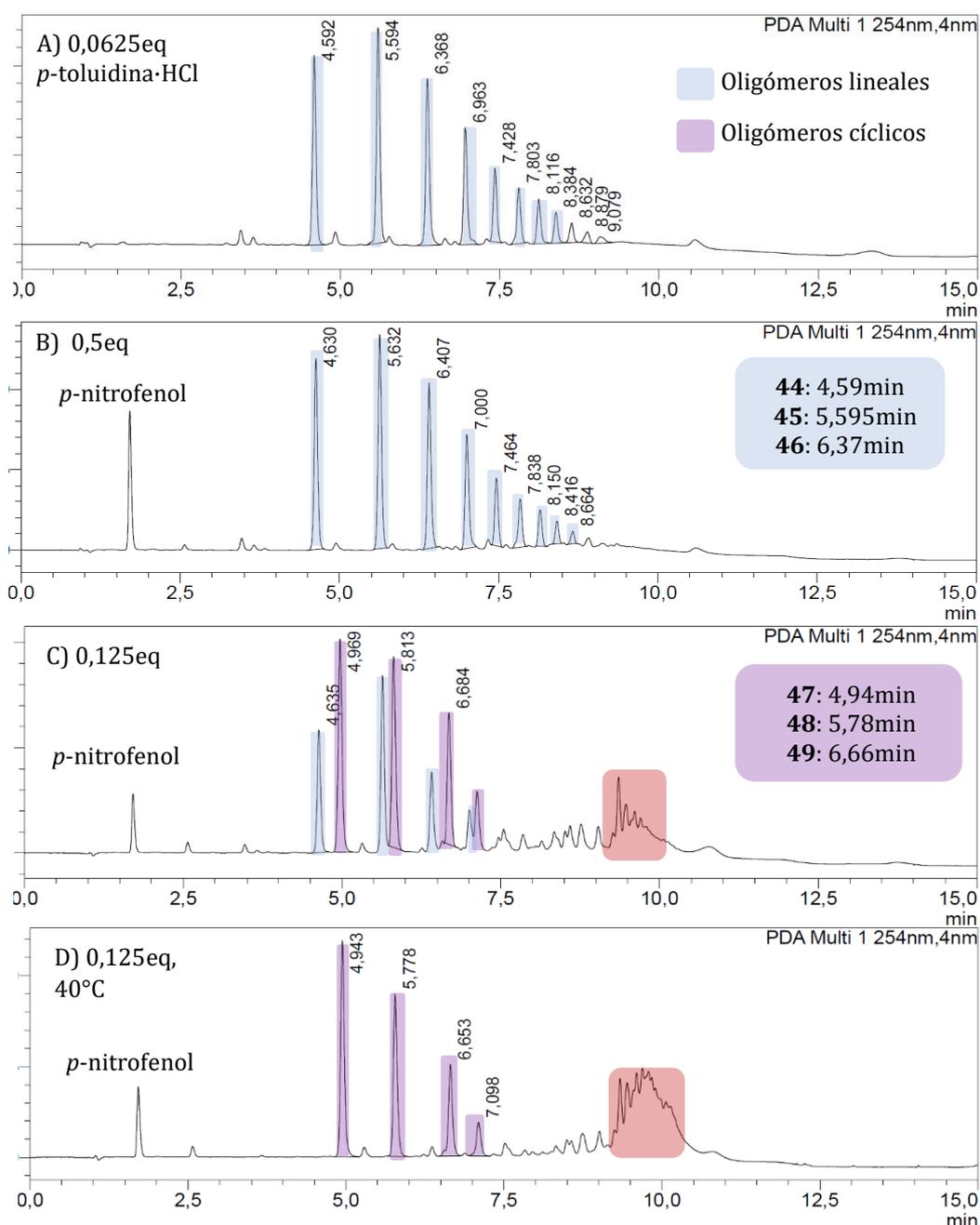


Figura IV.24. Cromatogramas de los crudos de oligomerización del azidoalquino 5 usando aditivos. Condiciones: C18 15cm, fase móvil: acetonitrilo:0,1% ácido fórmico, gradiente: 40% a 98% acetonitrilo, detector UV 254nm

Una explicación veraz de los fenómenos observados con estos aditivos requeriría un estudio profundo sobre el tipo de rol que tienen los mismos en las reacciones de cicloadición y de macrociclación; sin embargo, se puede aseverar que tanto el cloruro de amonio como el clorhidrato de *p*-toluidina tienen una acción de enlentecimiento de la reacción de cicloadición, tanto en la ciclación como en el crecimiento de las cadenas lineales, que podría deberse a interacciones desfavorables con los sitios activos o con el catalizador.

Para el grupo (b), en donde se observa mezcla de productos, el rol que juegan en la reacción es menos evidente. A diferencia del primer grupo, estas reacciones ocurren con rapidez, lo que implica que la adición de estos aditivos no enlentece a la reacción. No se observa una correlación directa entre la cantidad de aditivo y los productos observados; por tanto, no parecen tener un rol preponderante sobre la relación entre macrociclos y oligómeros lineales. Sin embargo, considerando las velocidades relativas de las cicloadiciones en estos dos grupos y tomando en cuenta los resultados de las reacciones sin aditivos a diferentes concentraciones, se observan perfiles de productos similares para las reacciones del primer grupo y las reacciones sin aditivos más diluidas, caracterizadas por los largos tiempos de reacción. Asimismo, también se observa que los oligómeros cíclicos son más abundantes a partir de una concentración (10 mM) y en las reacciones más rápidas (grupo (b) y con *p*-nitrofenol a mayor temperatura), lo que sugiere que el aumento de la velocidad de cicloadición (influenciado por la concentración, la temperatura y los aditivos del grupo (a)) produce un aumento relativo de los oligómeros cíclicos sobre los lineales.

Para el grupo (c), se buscó no sólo favorecer la formación de oligómeros cíclicos sino también disminuir la formación de los productos de descomposición/alto peso molecular que, como se comentó anteriormente, se encuentran en presencia de oligómeros cíclicos. En este marco, se usaron como aditivos algunos antioxidantes aromáticos como BHA y BHT, junto con el uso de ascorbato de sodio. En la figura IV.25 se muestran cromatogramas representativos de los resultados obtenidos para el tercer grupo y también para el ascorbato. En todos los casos, a mayor cantidad de antioxidante se observa una notoria disminución de la señal compleja, figura IV.25-B a D, indicando una menor formación de productos de descomposición/oligómeros de mayor peso. Esta disminución también se encontró para el caso del ascorbato, pero a menores concentraciones del aditivo fue menos notoria que con los antioxidantes aromáticos. El resultado más interesante del uso de estos aditivos se observa en la relación entre oligómeros cíclicos y lineales. La adición de BHA y BHT produjo un marcado incremento en la formación de oligómeros cíclicos, siendo los productos formados casi exclusivamente en todos los rangos de concentraciones de antioxidante probados, figura IV.25-C y D. Además, al disminuir la formación de productos

causantes de la señal compleja, los oligómeros cíclicos se vuelven los productos mayoritarios de la oligomerización.

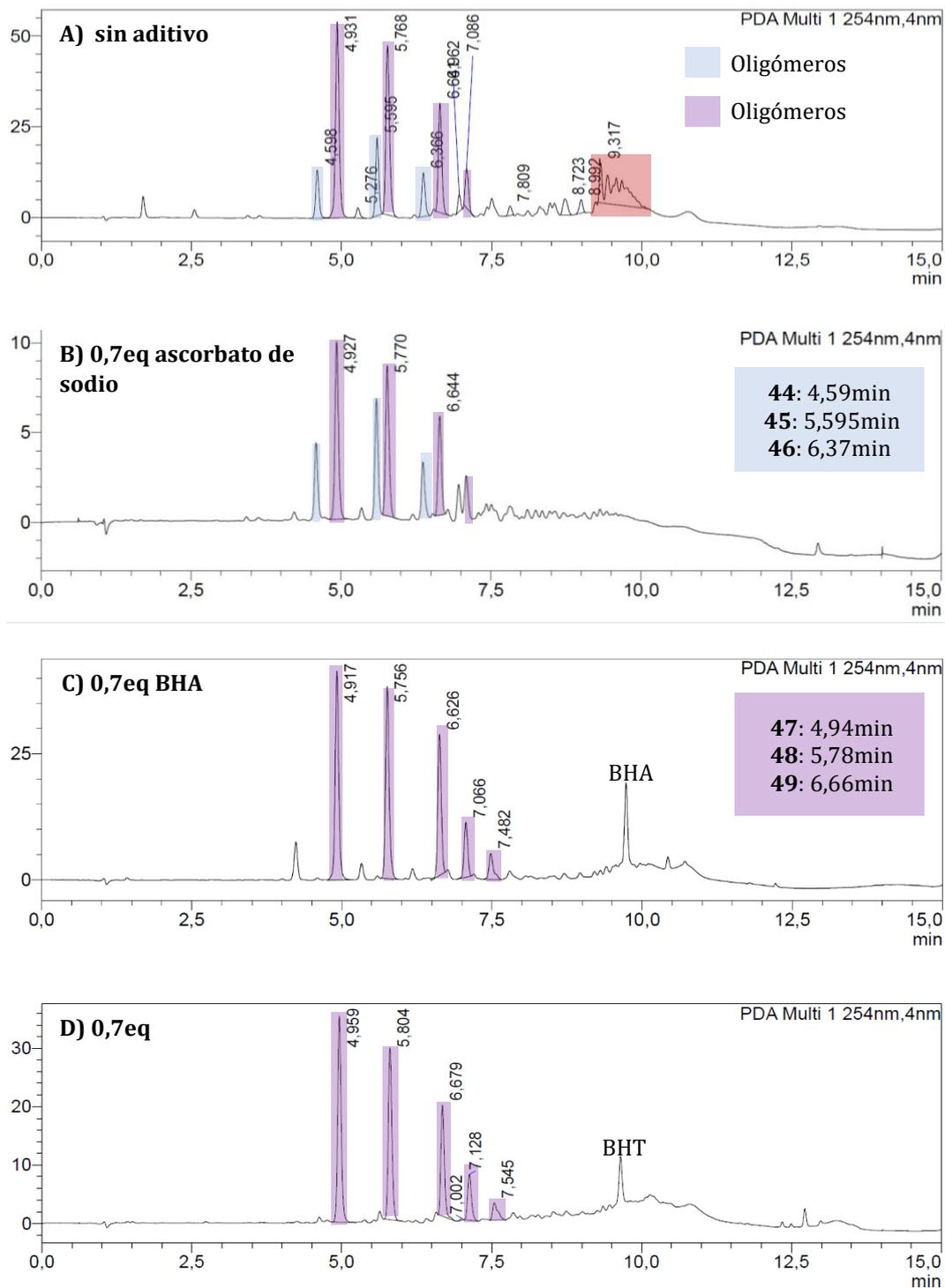


Figura IV.25. Cromatogramas de los crudos de oligomerización de 5 usando aditivos, como la figura IV.24

En la tabla IV.11 se muestra los resultados del agregado de los tres antioxidantes (en su mínima y máxima cantidad) sobre la distribución de productos de la oligomerización del monómero **5**, en las condiciones previamente optimizadas (solución 10 mM de monómero con 0,2 eq de catalizador y la cantidad de aditivo descrita en la tabla). Los valores tabulados son los porcentajes de productos obtenidos a partir de los cromatogramas. Resulta evidente que el uso de antioxidantes aromáticos es muy conveniente, no sólo por la disminución del tiempo de reacción, en particular con BHT (comparada con la reacción sin aditivo, entrada 1), sino también por el gran aumento en la proporción de ciclooligómeros obtenidos (columna “%C”) y la disminución de los productos de alto peso molecular/descomposición (englobados en las columnas de oligómeros Grandes y Otros)

Tabla IV.11. Distribución de productos de oligomerización de **5**, con distintos aditivos

Entrada	Aditivo	Tiempo	Lineales %	Cíclicos			Grandes %	Otros %	%C L/C	
				%47	%48	%49				
1	--	24 h	21	19	16	13	23	8	48	0,44
2	Asc. 0,0625 eq	19 h	40	17	9	4	20	10	30	1,33
3	Asc. 0,7 eq	5 h	36	21	17	11	0	16	49	0,73
4	BHA 0,0625 eq	48 h	3	23	20	15	25	15	58	0,05
5	BHA 0,7 eq	3,5 h	0	28	26	18	0	28	72	0
6	BHT 0,0625 eq	1 h	7	24	20	12	21	16	56	0,13
7	BHT 0,7 eq	2h	5	33	28	18	0	17	79	0,06

Asc. = ascorbato de sodio; %C= % oligómeros cíclicos; L/C= relación oligómeros lineales a cíclicos.

El rol que tienen estos antioxidantes aromáticos sobre la macrociclación y el mecanismo de la reacción resulta difícil de racionalizar. Sin embargo, se puede aseverar que estos aditivos disminuyen la señal compleja, lo que, a su vez, parece tener una incidencia directa sobre la proporción de oligómeros cíclicos. Si la estructura (fenólica) de estos compuestos puede actuar preordenando la cadena de los oligómeros lineales para favorecer su ciclación, entonces el agregado de estos aditivos produce un aumento de la proporción de oligómeros cíclicos, a la vez que retarda el crecimiento de los oligómeros para formar cadenas de alto peso molecular, en acuerdo con los datos experimentales. Ahora bien, no se observa una clara tendencia hacia una única geometría espacial sino una preferencia no diferenciada por la ciclación.

Las mejores condiciones para la obtención de oligómeros cíclicos son las indicadas en la entrada 7 de la tabla IV.12, aditivando la mezcla de reacción (solución 10 mM de monómero en acetonitrilo seco, a temperatura ambiente y 0,2 eq de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) con 0,7 eq de BHT. Cabe destacar que el agregado de 0,7 eq de BHT como aditivo también se ensayó con diversas condiciones de reacción (dilución a 5 nM, disminución de la carga catalítica hasta

0,05 eq y cambio de sistema catalítico a ascorbato/CuSO₄ en mezclas 1:1 de acetonitrilo:agua), pero siempre fueron óptimas las condiciones ya mencionadas de la entrada 7. En estas condiciones, se logró obtener un rendimiento aislado de 66% de la fracción cíclica (la relación en el crudo era 79%), consistente en tetrámero **47**, pentámero **48** y hexámero **49**. La correcta separación de estos compuestos cíclicos fue, sin duda, desafiante, ya que fases móviles convencionales no mostraban la polaridad adecuada. Se realizaron entonces, diversos intentos de separación mediante cromatografía de exclusión molecular, con una columna de Sephadex LH-20 de diversas longitudes y metanol como disolvente de elución (que tiene un buen coeficiente de hinchamiento). Los resultados indican que la columna no tuvo suficiente resolución para diferenciar los oligómeros cíclicos (que difieren en 321Da entre sí). Sin embargo, se pudo realizar la separación entre la fracción de oligómeros lineales y la de cíclicos, ya que los cíclicos muestran un mayor volumen, quedan menos retenidos, y eluyen más rápidos que sus homólogos lineales.

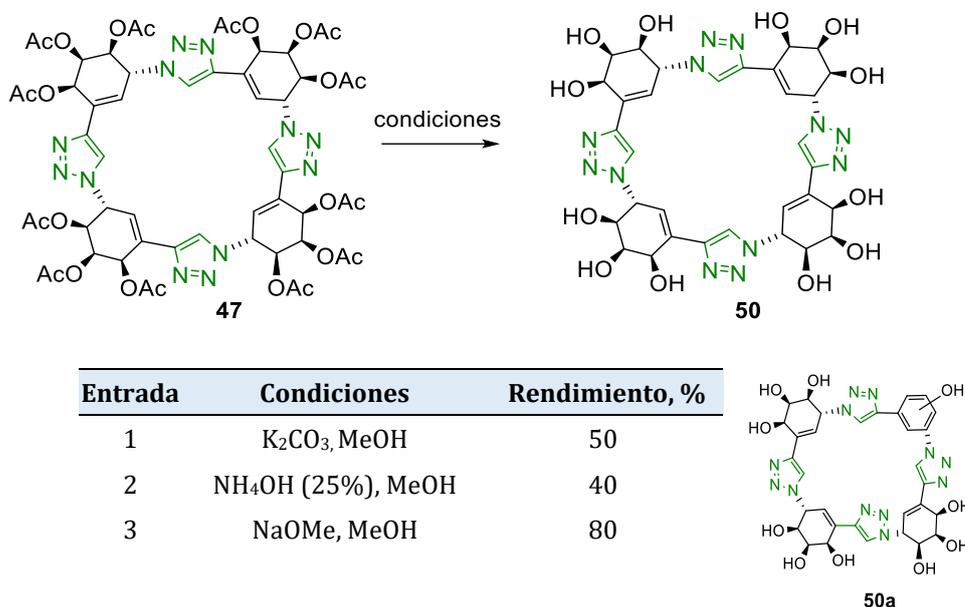
En la búsqueda de métodos de separación para macrociclos conteniendo azúcares y anillos triazólicos resaltó el trabajo de Bodine y Gin⁵⁶ donde reportan la purificación de un ciclótímero bencilado usando una fase móvil cuaternaria de tolueno/DCM/AcOEt/CH₃CN (12:4:2:1). Con este insumo, después de varias pruebas se optimizó la separación con una fase móvil de tolueno/DCM/AcOEt/CH₃CN (6:4:6:3) y usando sílica gel desactivada (10% H₂O), obteniendo al tetrámero cíclico **47** con un 19% de rendimiento aislado y el pentámero **48** y hexámero **49** como una mezcla inseparable, luego de una columna de aproximadamente 40 fracciones.

Teniendo una metodología que permite obtener oligómeros cíclicos mayoritariamente, se intentó la remoción de los grupos acetato, como forma de obtener ciclooligómeros desprotegidos. En la tabla IV.12 se resumen las condiciones ensayadas sobre el tetrámero **47**. La primera fue la clásica desprotección usando carbonato de sodio en metanol (entrada 1), aislando el dodecaol **50** con un 50% de rendimiento. Al examinar en detalle la reacción se nota que el bajo rendimiento se debe a la formación de productos de descomposición, por pérdida de agua (o ácido acético) para aromatizar uno o varios anillos. En la figura IV.26 se muestra el cromatograma junto con los datos del detector de masas, que indican una pérdida de 36 unidades (2 moléculas de agua) que equivale a la aromatización de un anillo, **50a**.

Se ensayaron métodos alternativos para la desacetilación, siendo el más eficiente el método de Zemplén,⁵⁷ entrada 3, que permitió obtener un 80% del producto **50a**, como un sólido. Para aislar el producto de desprotección del medio de reacción fue necesaria la remoción del metanol y luego la purificación usando Cromatografía de Interacción Hidrofílica (HILIC,

por su acrónimo en inglés: hydrophilic interaction liquid chromatography) en sílicagel con una fase móvil de acetonitrilo:agua (8:2).

Tabla IV.12. Condiciones ensayadas para la desacetilación de **47**



El modo HILIC es una variante de la cromatografía líquida en fase normal que permite la separación de compuestos polares usando fases estacionares polares (como sílicagel) pero usando fases móviles similares a las usadas para fase reversa (como agua y acetonitrilo o metanol). Las interacciones que permiten este tipo de separaciones son más complejas que para una fase reversa común, pero es una técnica de separación que está en la interfase entre las características de cromatografía por fase reversa, fase normal e intercambio iónico, ya que esta técnica también permite la separación de moléculas cargadas.⁵⁸

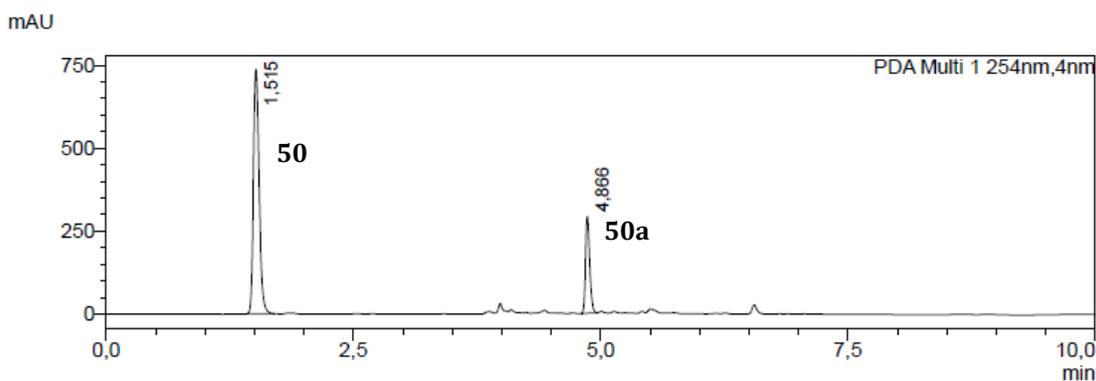


Figura IV.26. Cromatograma del crudo de hidrólisis de **47** según la entrada 1 de la tabla IV.13. Condiciones: C18 15cm, fase móvil: metanol: ácido fórmico 0,1% acuoso, gradiente de metanol desde 5% a 60%, detector UV a 254 nm. Detector de masas desde 300 a 2000 m/z, en modo positivo

En forma similar, se realizó la desacetilación de la mezcla de pentámero cíclico **48** y hexámero cíclico **49**, que permitió obtener los ciclooligómeros desprotegidos **51** y **52**, respectivamente. El perfil del crudo de reacción se muestra en la figura IV.27, y al igual que para el caso anterior, se evidencia la pérdida de agua.

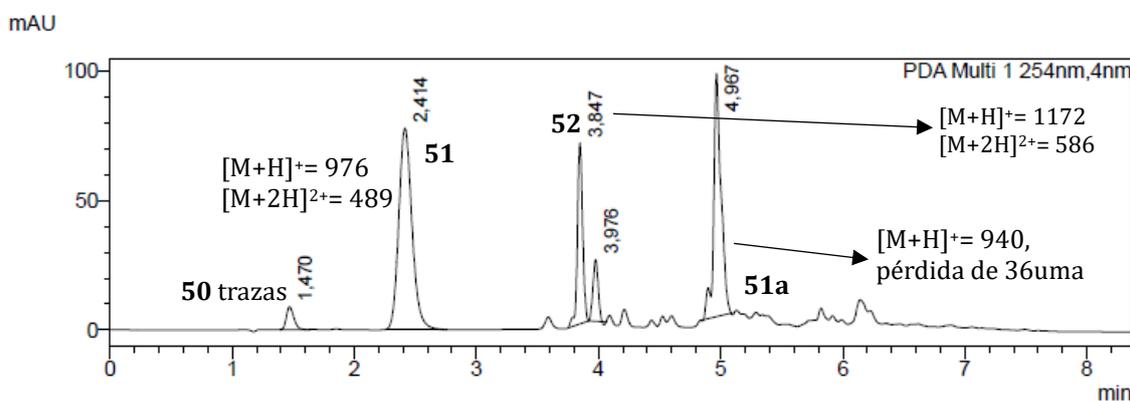
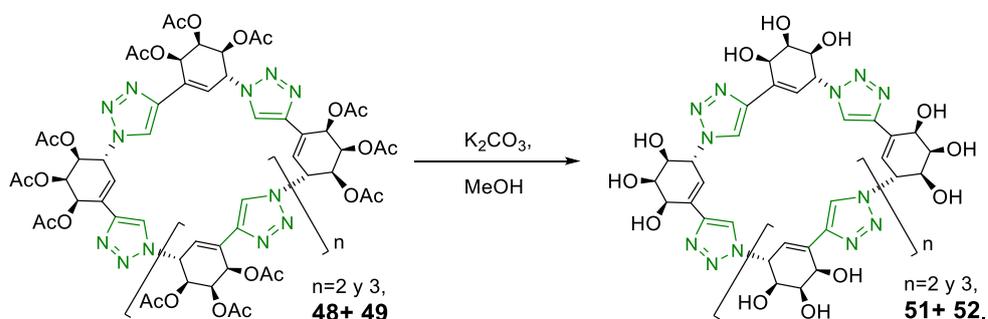


Figura IV.27. Esquema de reacción y cromatograma del crudo de hidrólisis de la mezcla **48+49**. Condiciones: C18 15cm, fase móvil: metanol: ácido fórmico 0,1% acuoso, gradiente de metanol desde 5% a 60%, detector UV a 254 nm. Detector de masas desde 300 a 2000 m/z, en modo positivo

IV.2.3.3 Oligomerizaciones del monómero **5** en presencia de aniones

Durante el estudio de las aplicaciones como receptor para el tetrámero **47** (descritas en la sección IV.3), se pensó que los resultados encontrados podrían ser usados para lograr un control más estricto sobre la relación de productos de la oligomerización, dada la capacidad de reconocimiento de aniones que presenta este oligómero. En este marco, se llevó a cabo una serie de oligomerizaciones (solución de monómero 10 mM en acetonitrilo seco, con 0,2 eq de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$) usando sales de tetrabutilamonio (catión inerte) de los aniones cloruro e ioduro, en las condiciones descritas en la tabla IV.13 y la figura IV.28.

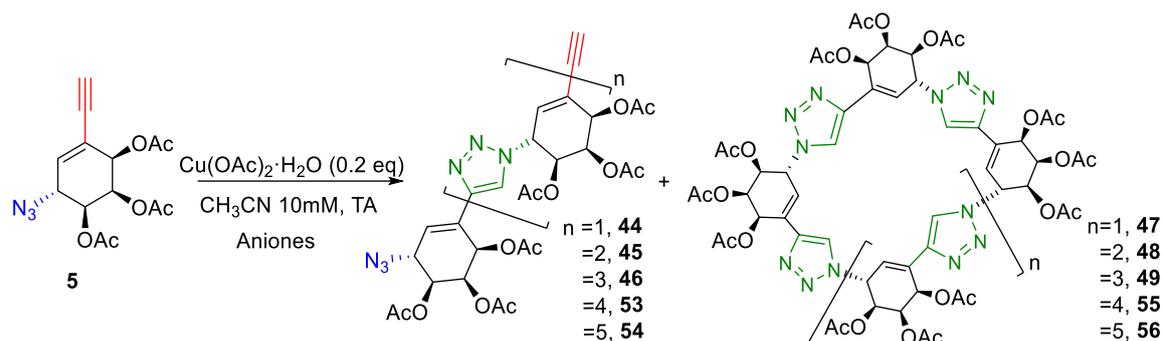


Figura IV.28. Oligomerizaciones en presencia de aniones

Tabla IV.13. Condiciones para la oligomerización de 5 en presencia de haluros

Entrada	Aditivo	Equivalentes	Temperatura	Tiempo
1		0,25	TA	6 días
2		1,0	TA	6 días
3		4,0	TA	7 días
4	Bu ₄ NCl	1,0/0,7eq BHT	TA	2 días
5		4,0/0,7eq BHT	TA	2 días
6		1,0/0,7eq BHT	40°C	1 día
7		4,0/0,7eq BHT	40°C	1 día
8		0,25	TA	7 días
9		1,0	TA	7 días
10		4,0	TA	7 días
11	Bu ₄ NI	1,0/0,7eq BHT	TA	2 días
12		4,0/0,7eq BHT	TA	2 días
13		1,0/0,7eq BHT	40°C	1 día
14		4,0/0,7eq BHT	40°C	1 día

Nota: tiempo: la reacción se finaliza al consumir monómero 5 o hasta un máximo de 7 días

En la figura IV.29 se muestran los cromatogramas obtenidos con el agregado de anión cloruro. Se debe acotar que la ligera variación en los tiempos de retención, comparados con figuras previas, se debe al cambio de columna por una nueva (con iguales características). Para el cloruro de tetrabutilamonio se observa que la mejor condición para obtener selectividad emplea 1 eq de esta sal. Con menor cantidad sólo se observa la formación de dímero (**44**, tiempo de retención = 5,21 min), mientras que con cantidades mayores hay una notoria disminución en la selectividad (aumentando también la proporción de oligómeros superiores), así como en la velocidad de la oligomerización. Sin embargo, al usar 1 eq se observa una clara tendencia hacia la formación de oligómeros cíclicos, específicamente tetrámero **47**, hexámero **49** y octámero **56**, siendo ésta la primera condición hallada que

permite la formación del octámero **56** en una proporción significativa. Además, se destaca la ausencia del pentámero cíclico, a pesar de observar su homólogo lineal, **53**.

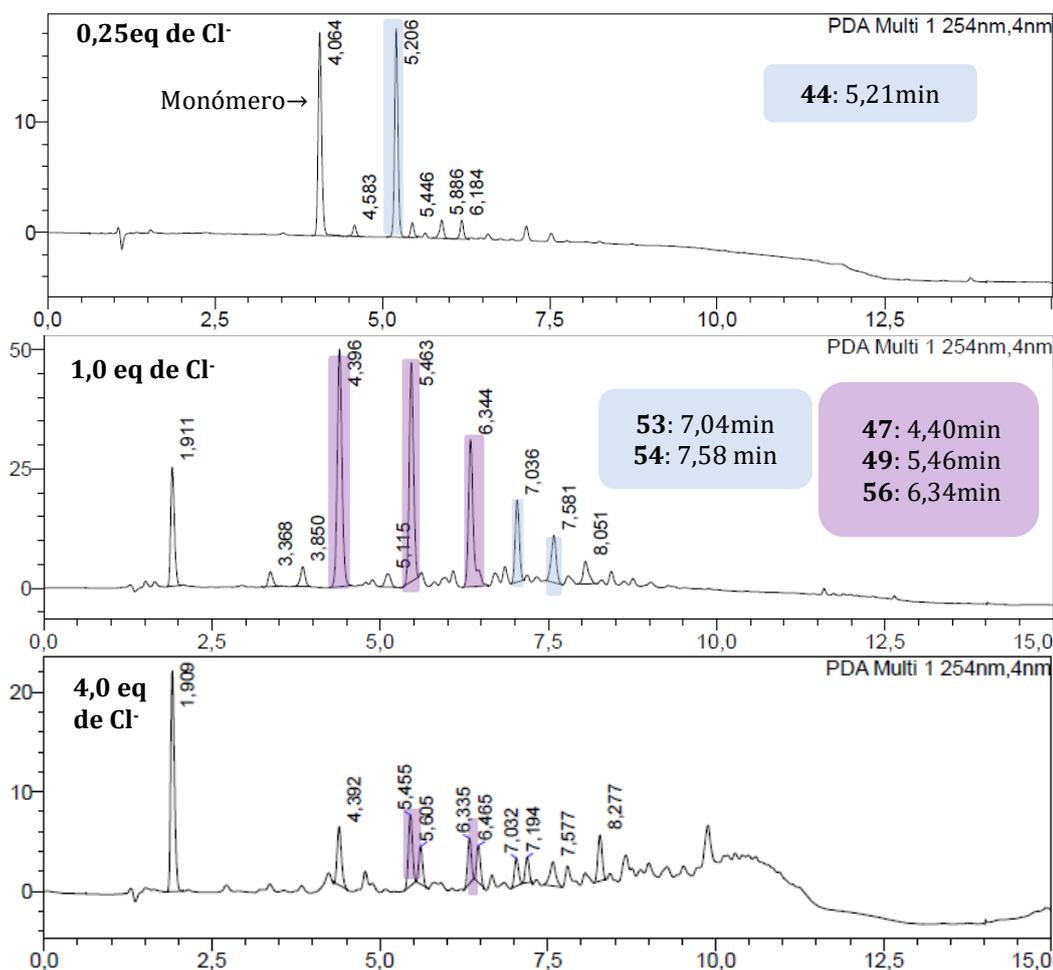


Figura IV.29. Oligomerización de **5** usando anión cloruro. Estándar interno: *p*-nitrofenol ($t=1,91\text{min}$).
 Condiciones: C18 15cm, fase móvil: acetonitrilo:0,1% ácido fórmico, gradiente de 40% a 98%
 acetonitrilo, detector UV 254 nm

La presencia de pentámero y hexámero lineales en el crudo (**53** y **54**, indicados con un color azul claro en la figura) sugiere que la reacción se podría continuar hasta consumir los mismos. También es destacable la selectividad en la formación de ciclos pares: tetrámeros, hexámeros y octámeros, sobre el resto de los posibles productos de oligomerización. La gran desventaja de esta reacción es el largo tiempo de reacción, por ello en las entradas 6 y 7 de la tabla IV.13 se aumenta la temperatura y se realiza la adición de BHT (por presentar mejores resultados en las pruebas de oligomerización, entradas 4 a 7), obteniendo los resultados que se muestran en la figura IV.30. Si bien se logró una disminución en los tiempos de reacción, esto no fue acompañado por una mejora en el desempeño de la oligomerización, produciendo en todos los casos una gran disminución de la selectividad en

la formación de los oligómeros de interés, acompañada por la aparición de señales de productos que no pudieron ser identificados.

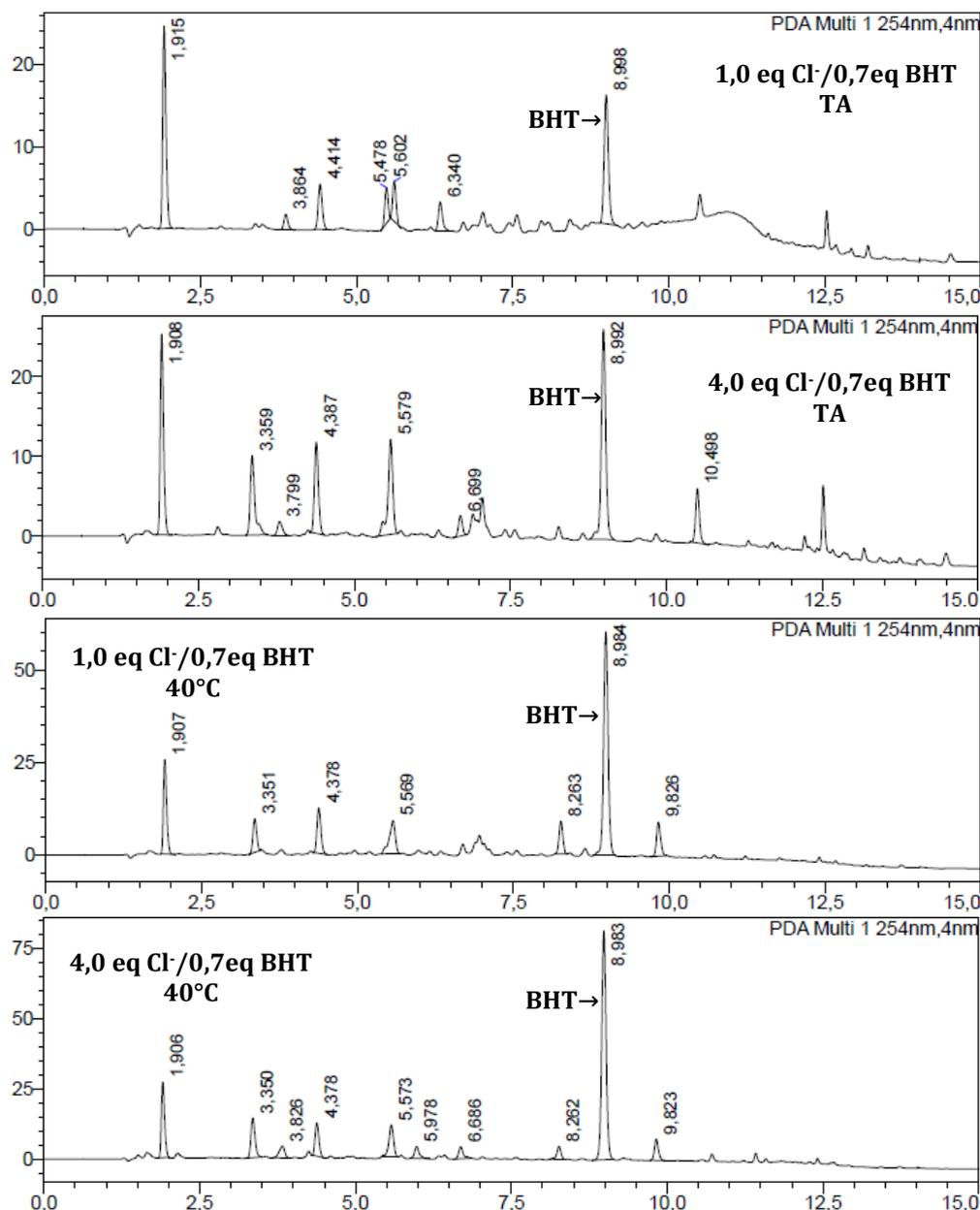


Figura IV.30. Oligomerización de 5 usando cloruro y BHT a varias temperaturas. Estándar interno: *p*-nitrofenol ($t=1,91\text{min}$)

Para la sal de yoduro los resultados son radicalmente diferentes. En todos los casos se observa una deficiente capacidad para regular el crecimiento de los monómeros, figura IV.31, acompañado de crudos con una alta complejidad, debido a la gran cantidad de productos formados, lo que limita el análisis. Sin embargo, se observa que al aumentar la cantidad de yoduro se produce la formación exclusiva de oligómeros de alto peso molecular. Asimismo, y al igual que con cloruro, al agregar BHT se observa una notoria desmejora en el

desempeño de la oligomerización, con la formación de productos que no fue posible identificar.

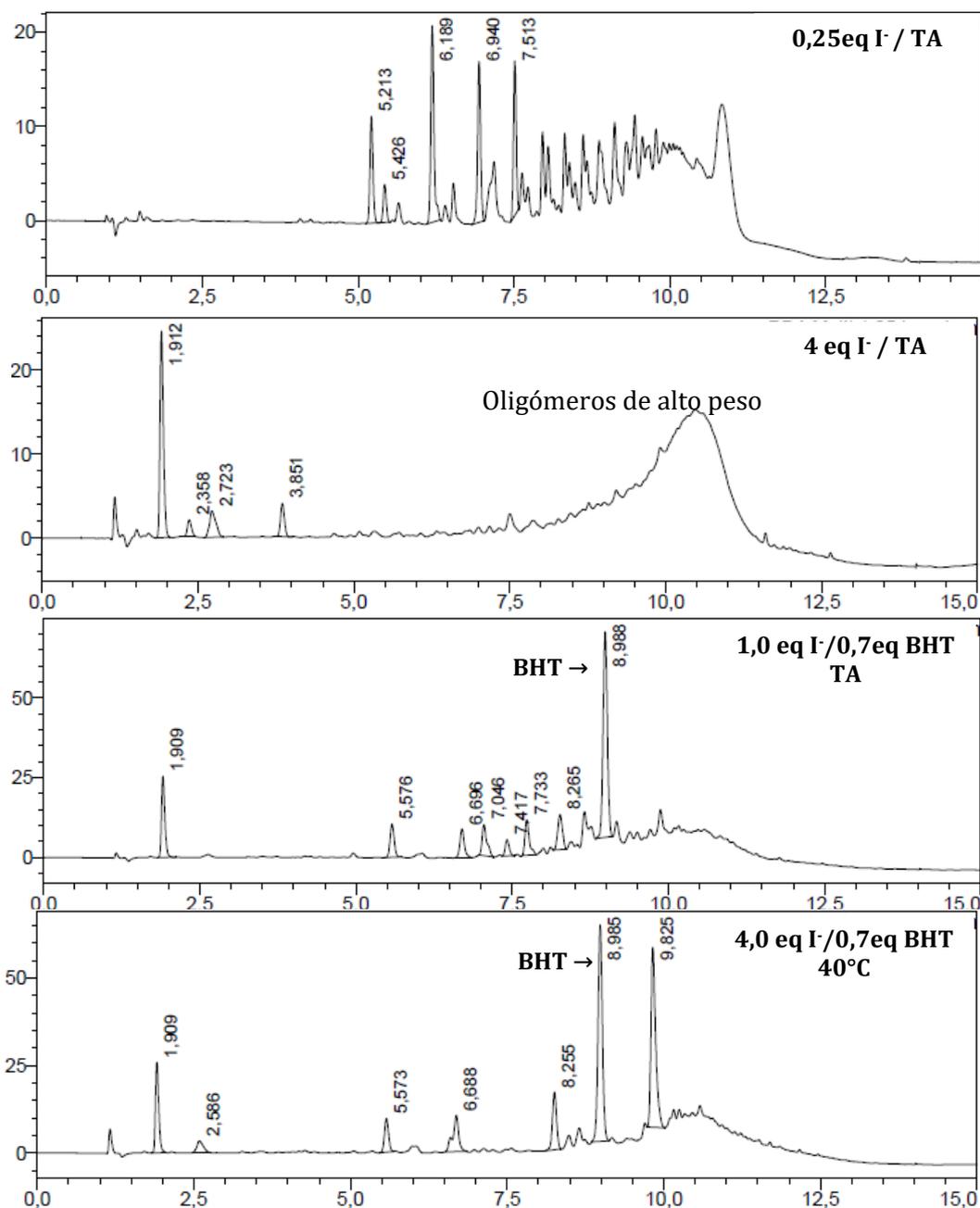


Figura IV.31. Oligomerización de **5** usando ioduro y BHT a varias temperaturas

IV.2.3.4 Estudio cinético de la oligomerización de **5**

Con la intención de obtener más información sobre la reacción de oligomerización, se monitoreó la reacción de **5** mediante las técnicas de LC-MS y ^1H -RMN. El análisis por LC-MS se realizó sobre alícuotas tomadas cada hora durante las primeras 6 horas, con extracción previa del catalizador por reparto entre fase orgánica (acetato de etilo) y solución acuosa de

EDTA. Este estudio se realizó para dos reacciones a una concentración de 10 mM, la primera sin aditivos y la segunda con un aditivo que diera mezclas de oligómeros (se usó naftaleno), figura IV.32.

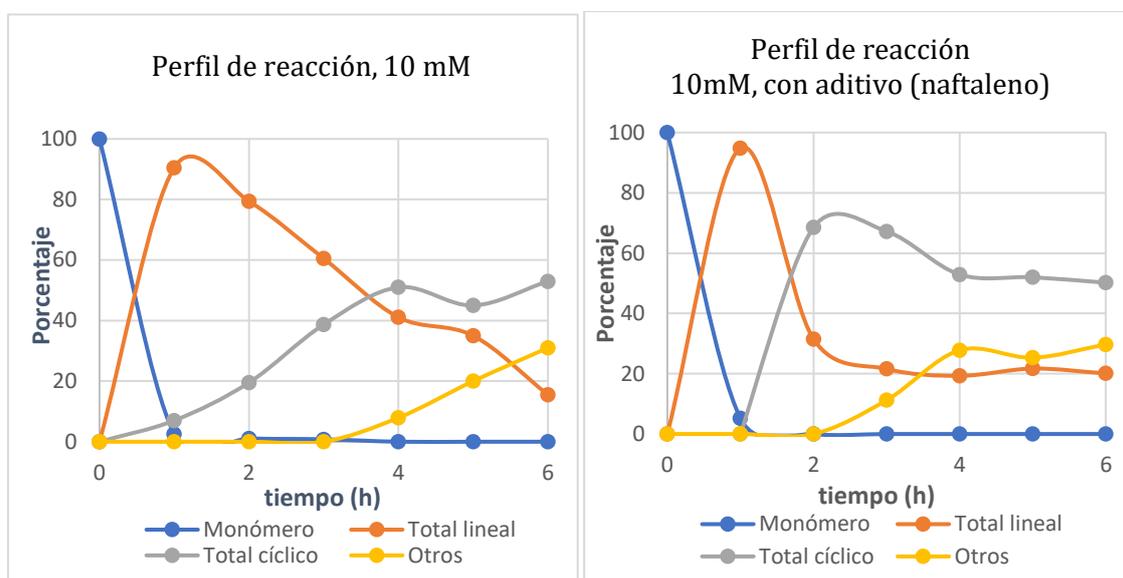


Figura IV.32. Perfil de reacción de oligomerización de 5, sin y con aditivo (naftaleno)

En ambas gráficas se puede observar un descenso rápido del Monómero (línea azul) dentro de la primera hora de reacción, acompañado de un aumento notorio de los oligómeros Lineales (línea naranja). Para la reacción sin naftaleno, al cabo de 1 hora ya se observa la formación incipiente de oligómeros Cíclicos (línea gris), mientras que, en la reacción con naftaleno, a ese tiempo no hay evidencia de estos oligómeros. Como era de esperar, a medida que avanza la reacción se forman oligómeros cíclicos a expensas de la disminución de los oligómeros lineales. Se observa que el descenso de los oligómeros lineales es más marcado para la reacción con naftaleno que para la reacción sin naftaleno. De igual manera, el aumento en la formación de oligómeros cíclicos sigue un comportamiento similar: para la reacción con naftaleno se forman rápidamente hasta llegar a una meseta entre la segunda y tercera hora, y luego decrecen levemente; en cambio, para la reacción sin naftaleno el crecimiento es más gradual y sin un descenso notorio. Finalmente, la curva amarilla representa Otros oligómeros y tiene un crecimiento a partir de las 3 horas para la reacción sin naftaleno y desde las 2 horas para la reacción con naftaleno. Estos productos formados no están totalmente caracterizados, pero se agruparon como productos de oligomerización de alto peso molecular, acompañados de productos de descomposición.

Con el fin de complementar la información obtenida por LC-MS, se realizó un monitoreo de la oligomerización por ^1H RMN, adquiriendo espectros de una reacción realizada en $\text{MeCN-}d_3$ como disolvente y en tubo de RMN, figura IV.33. Por razones operativas, la reacción fue

realizada sin agitación y a una concentración mucho menor (aproximadamente 0,1 mM) que la concentración estandarizada (10 mM), por lo que los tiempos de reacción no fueron comparables, quedando casi un 20% de monómero sin reaccionar al cabo de 24 horas. Asimismo, salvo para las primeras horas en donde hay pocos productos, los espectros resultaron muy complejos y difíciles de analizar.

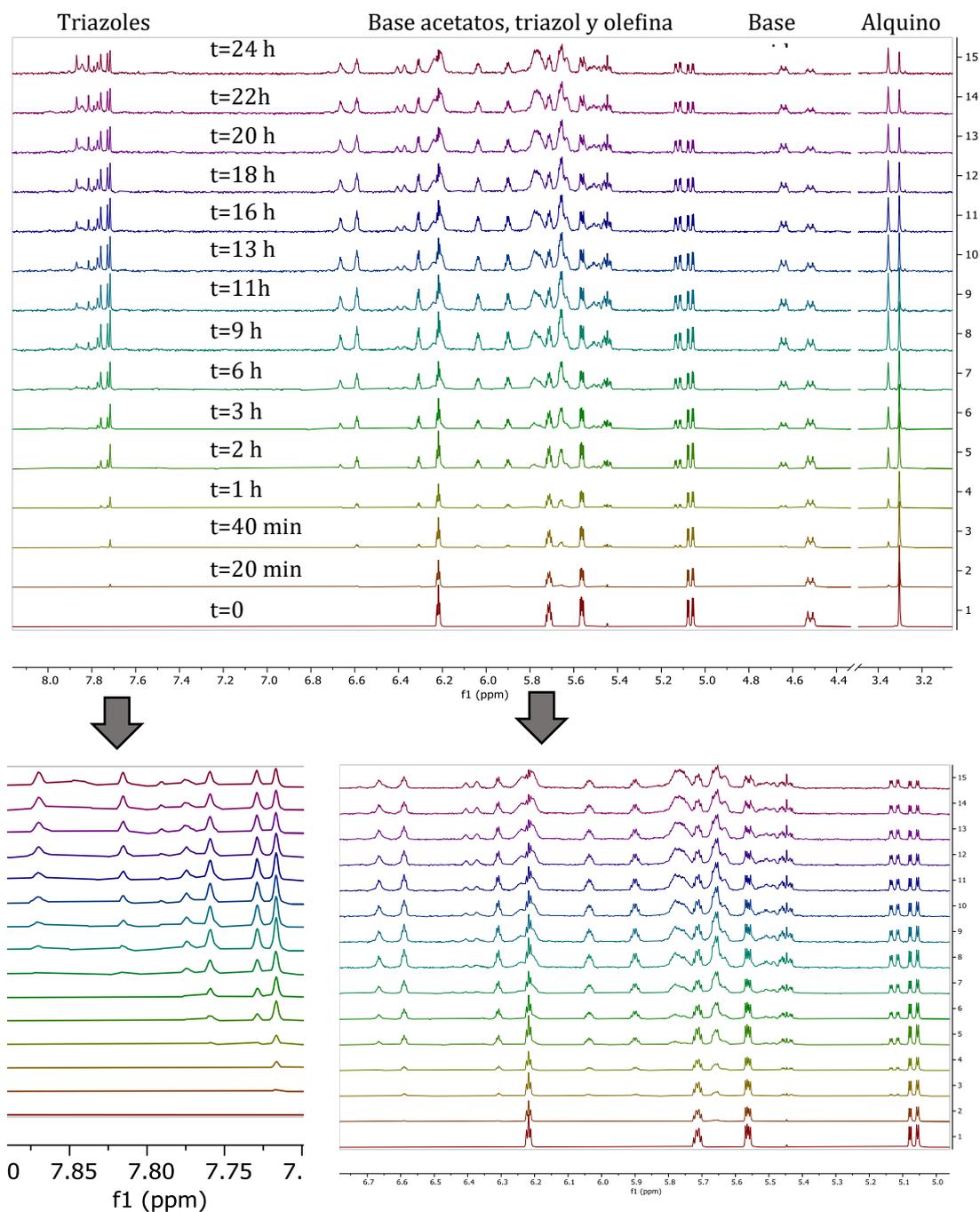


Figura IV.33. Monitoreo por $^1\text{H-RMN}$ de la oligomerización de **5** a 0,10 mM

En la figura IV.34 se presenta un gráfico con las relaciones aproximadas de los principales oligómeros lineales y cíclicos, donde se observa la formación temprana de oligómeros lineales, seguida, a partir de las 3 horas, de la formación de tetrámero, pentámero y luego hexámero cíclicos, junto con otros oligómeros.

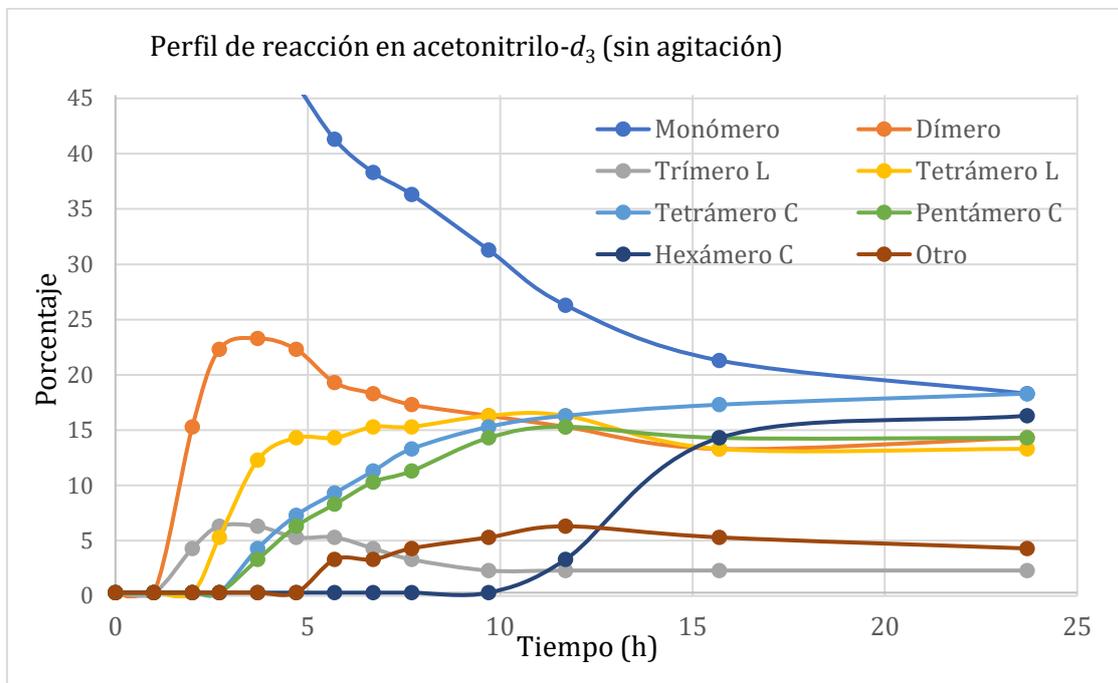


Figura IV.34. Perfil aproximado de la reacción a 0,1 mM según datos de 1H -RMN

Las diferencias significativas en las condiciones de realización de cada estudio cinético dificultan la correcta correlación entre los productos formados en cada reacción. Sin embargo, en la reacción seguida por RMN resulta evidente que la formación inicial de dímeros, trímeros y tetrámeros lineales está ampliamente favorecida, así como su persistencia durante el curso de la reacción, formando parte de los productos finales, con predominancia del dímero. Esta tendencia se observa también para las reacciones seguidas por HPLC con y sin naftaleno (sección Experimental VI.6.2.1 y VI.6.2.2) en donde la predominancia del dímero es evidente. El objetivo de este estudio, que era el de determinar el tiempo óptimo para finalizar la oligomerización y obtener la mayor cantidad de oligómeros cíclicos no resultó satisfactorio, aunque resultó útil ya que los análisis por RMN y LC-MS permitieron un mejor entendimiento e identificación de los oligómeros formados, formando parte de los análisis que permitieron determinar la serie homóloga en los estudios por HPLC.

IV.3. Estudio de la química sustrato-receptor con el tetrámero 47

Para iniciar las pruebas de reconocimiento molecular, y considerando que el tetrámero es un compuesto nuevo, fue necesario conocer la afinidad de la cavidad. Para ello se exploró una variedad de posibilidades, desde moléculas orgánicas neutras (tetraetilenglicol, 4-*t*-butilfenol, *p*-nitrofenol, hidroquinona) hasta diferentes iones (aniones y cationes: acetato, cloruro, fluoruro, amonio, paraquat), en varios disolventes. Para la selección de las sales se eligieron contraiones no coordinantes, por tanto, se usó el anión hexafluorofosfato (PF_6^-) para evaluar la interacción con cationes, mientras que el catión tetrabutilamonio fue usado para la interacción con aniones. En la figura IV.35 se presentan los resultados obtenidos usando acetonitrilo como disolvente. Para realizar el ensayo se agregan sustrato y receptor en una proporción 1:1 en el disolvente deuterado elegido, a una concentración exacta y conocida (2 mM), se agita para homogeneizar y se toma el espectro de ^1H -RMN, comparando con el espectro del receptor. Una variación en una o más señales en el espectro es suficiente para concluir que el receptor puede estar interactuando con el sustrato y de esta manera continuar con otros ensayos.

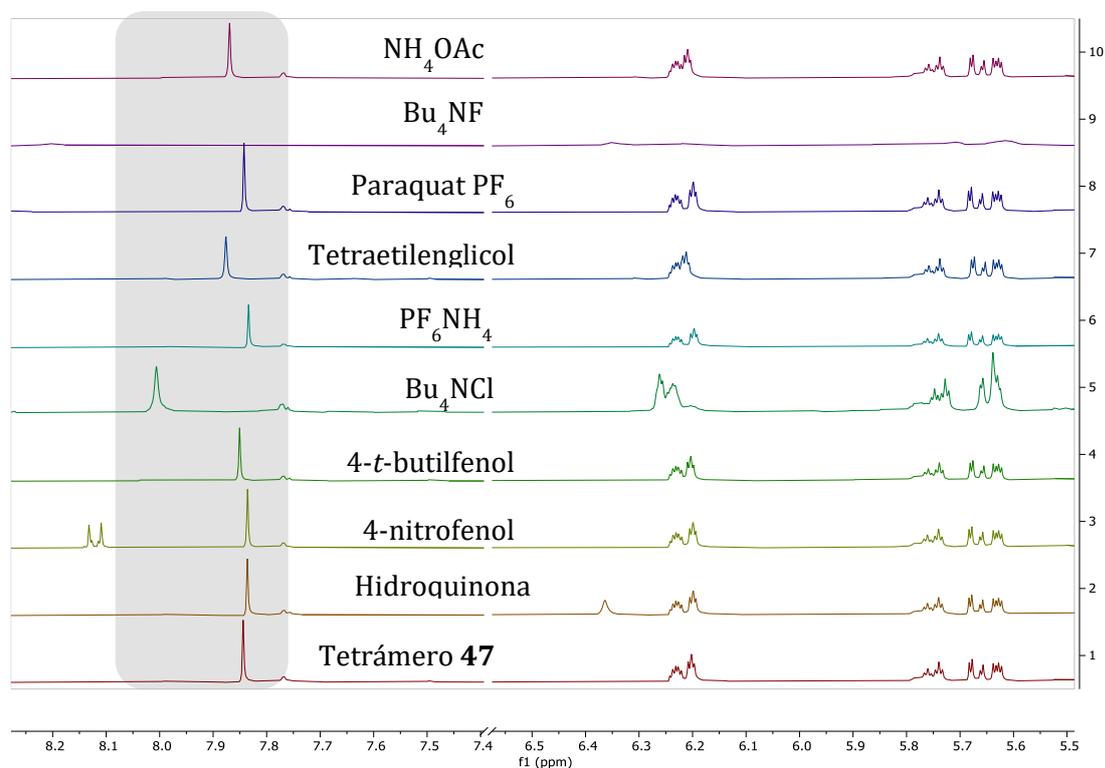


Figura IV.35. Espectros de ^1H -RMN para el estudio inicial de receptores. 2mM en CD_3CN

Por las características del macrociclo, y con la hipótesis de que el reconocimiento se logra a través de los anillos triazólicos, se usó como señal diagnóstica la del anillo triazol ($\delta=7,84$ ppm; figura IV.33). La serie ensayada muestra una clara preferencia de la cavidad por los aniones, siendo el ion cloruro el que más desplaza la señal diagnóstica, acotando que para el anión fluoruro se observó una marcada disminución de todas las señales correspondientes al tetrámero. Con estos resultados, se decide explorar una mayor diversidad de aniones, como se muestra en la figura IV.36. El yoduro es el anión que más desplaza el protón del triazol, y este desplazamiento puede relacionarse directamente a la fuerza de la interacción. La cavidad muestra selectividad hacia un tipo definido de anión, observando que no hay interacción para los aniones sulfato y tetrafenilborato, lo que puede deberse a consideraciones de tamaño o de carga. Sin embargo, los halogenuros son muy activos y se observa que aumenta el desplazamiento de la señal diagnóstica a medida que aumenta el tamaño del anión, figura IV.37.

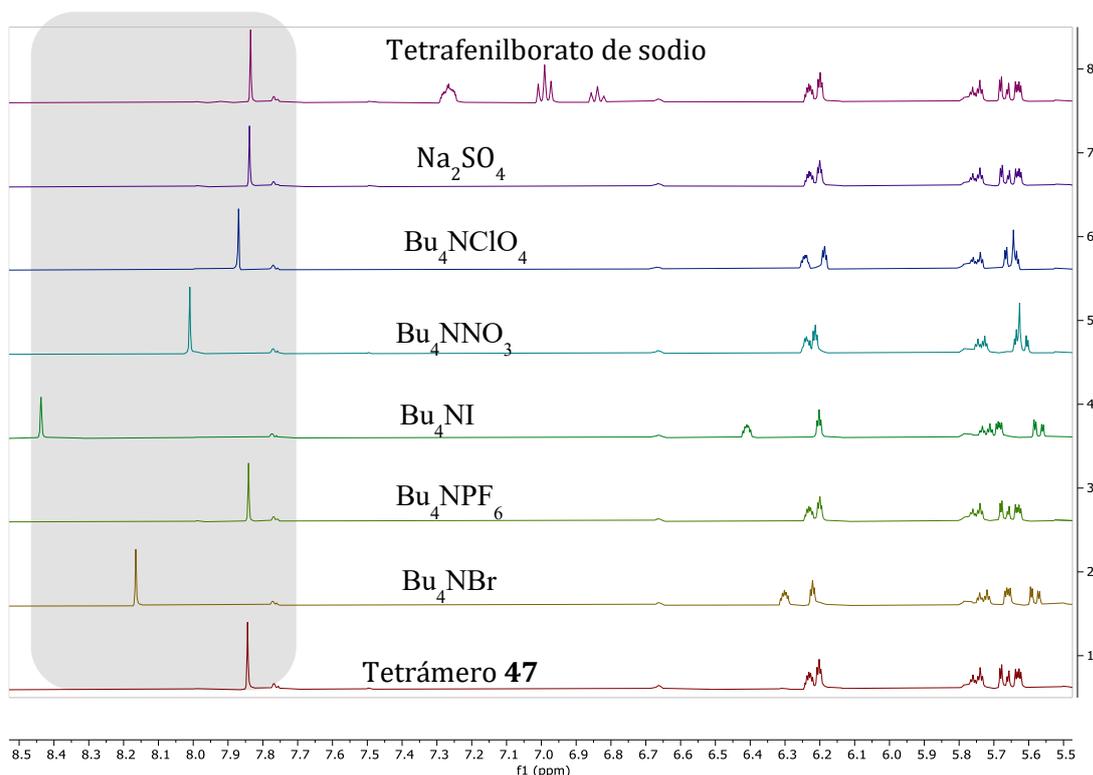


Figura IV.36. Espectros de ^1H -RMN (400MHz) para el estudio de receptores de aniones. 2mM de receptor en CD_3CN

De la figura IV.37 se destaca que, si bien se cumple que la señal del triazol se mueve de acuerdo con la variación de tamaño $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$, esto no ocurre para el fluoruro, que produce un desplazamiento similar al del bromuro, aunque acompañado de una notoria disminución de las señales del tetrámero **47**, como ya fue comentado. Esto se debe a que, de acuerdo con

cálculos preliminares, el fluoruro es el anión que mejor se acomoda dentro de la cavidad (figura IV.38), lo que se traduce en una mayor interacción y posible degradación del receptor. Es conocido el uso de triazoles como receptores para fluoruro⁵⁹⁻⁶¹ y, en algunos casos, se ha reportado su desprotonación.⁶²

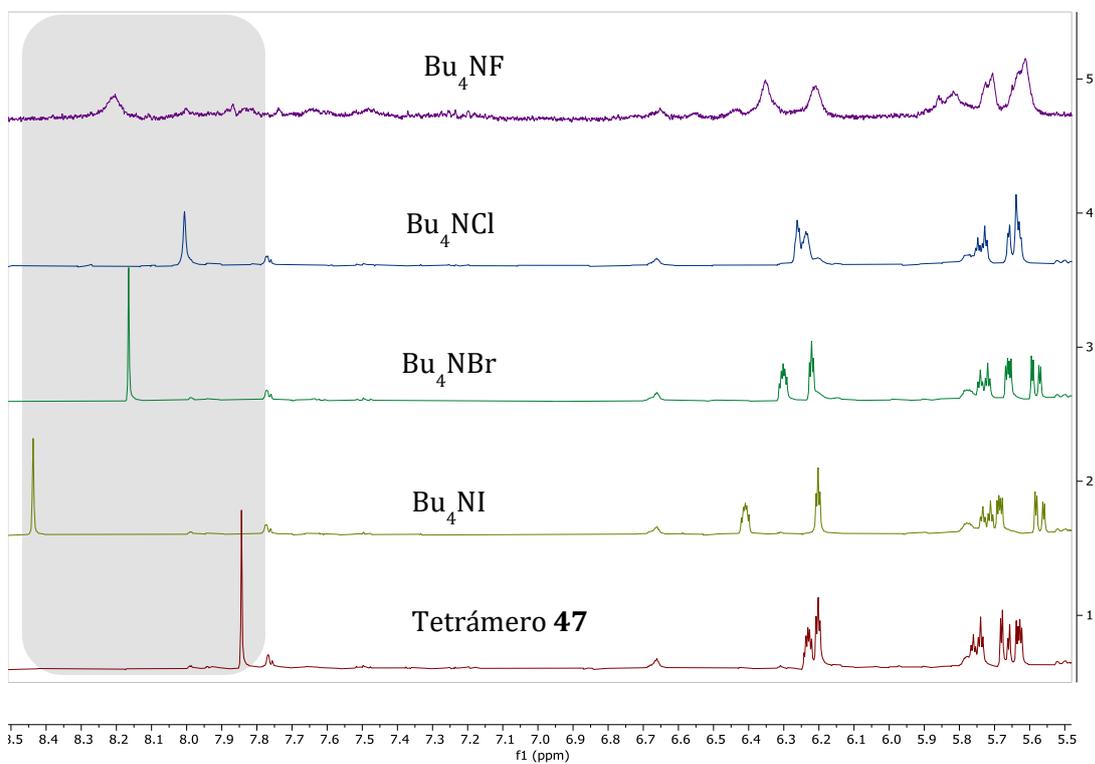


Figura IV.37. Espectros de ¹H-RMN para una serie de halogenuros. 2mM de receptor en CD₃CN

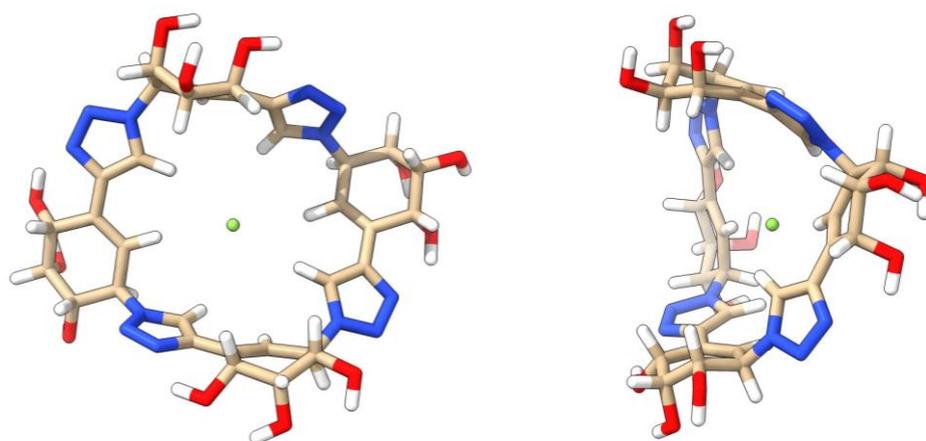


Figura IV.38. Modelado del tetrámero 47 con una molécula de fluoruro en su cavidad. Se usó 50 para facilitar el cálculo, realizado con HyperChem

De esta forma, se tomó la serie de halogenuros como adecuada para cuantificar los desplazamientos observados. Para lograr esto, se debe determinar la estequiometría del complejo sustrato-receptor. Se decide utilizar el método de variación continua de Job^{63, 64} (Job-Plot). El experimento consiste en variar la concentración del sustrato mientras se mantiene constante la concentración total, luego, se realiza una gráfica de la fracción molar (FM) del receptor contra la concentración del complejo sustrato-receptor ($\Delta\delta^*FM$ del receptor) y el máximo de esta gráfica representa la estequiometría del complejo. Los resultados obtenidos para los halogenuros se presentan en la figura IV.39, donde se observa en todos los casos que el máximo se obtiene a una fracción molar de 0,5, lo que corresponde a una estequiometría de 1:1 del complejo sustrato - receptor.

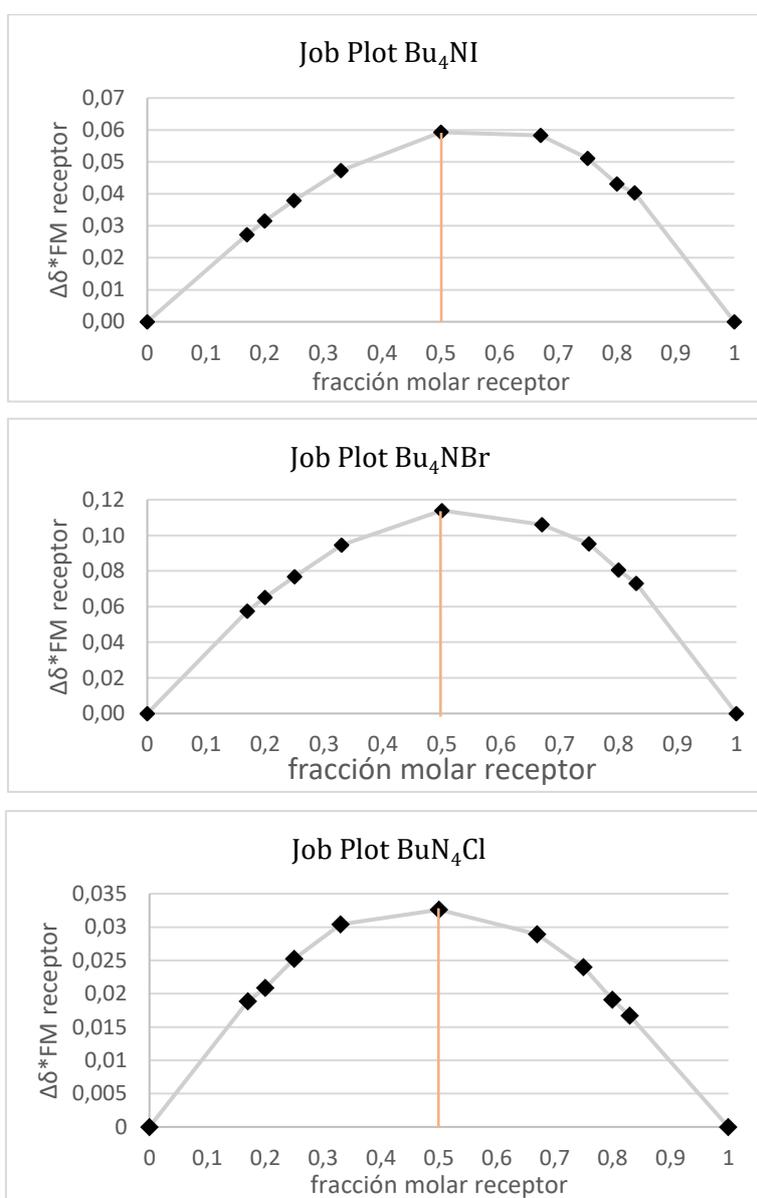


Figura IV.39. Job-Plot para los complejos sustrato-receptor usando, de arriba hacia abajo: Bu_4NI , Bu_4NBr y Bu_4NCl

Además, se confirmó la estequiometría mediante LC-MS, observando en todos los casos el ión $[M+X]^-$ siendo $X= Cl^-, Br^-, I^-$. Para seguir estudiando las propiedades de **47** como receptor, se decide realizar los cálculos para el ion nitrato, que, si bien es un ion monocargado como los halogenuros, posee una simetría diferente al ser trigonal plano, en contraste con los halogenuros que son esféricos.

Para la determinación de las constantes de asociación se realizan titulaciones por RMN. Se inicia con una concentración 2 mM de receptor en CD_3CN y se agregan cantidades sucesivas de sustrato hasta saturar el sistema. Luego se grafica el desplazamiento de el/los protones diagnósticos versus los equivalentes de sustrato agregados, y de esta gráfica se determina la constante de asociación usando un método de ajuste adecuado. Para el ajuste se utiliza el programa <http://supramolecular.org/>^{63, 65} desarrollado por Pall Thordarson y Fraser Stoddart.

Durante la titulación se observaron cambios, no sólo en la señal del protón del triazol, sino también en otras señales del espectro, por ello, para el cálculo de la constante de asociación se usaron todos los protones y se obtuvieron los resultados de la tabla IV.14.

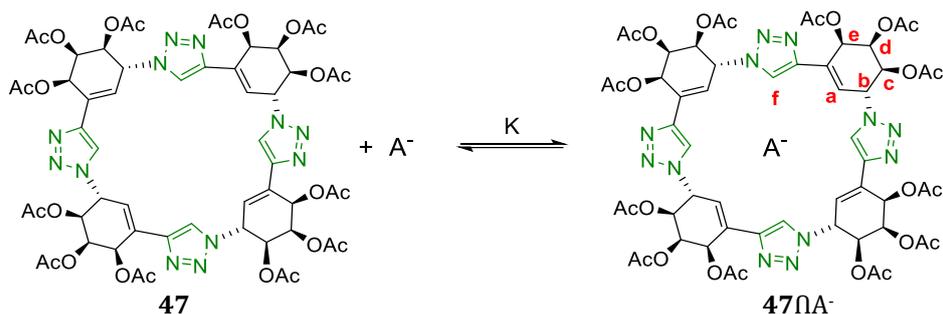
Tabla IV.14. Constantes de asociación calculadas para varios aniones mediante titulación por RMN

Anión	Estequiometría Tetrámero:anión	Constante Asociación (K)	Error	Condiciones
Cl^-	1:1	121,3 M^{-1}	$\pm 0,8$	18°C / CD_3CN
Br^-	1:1	955 M^{-1}	± 2	18°C / CD_3CN
I^-	1:1	3410 M^{-1}	± 6	18°C / CD_3CN
NO_3^-	1:1	400 M^{-1}	± 5	21°C / CD_3CN

De la tabla resulta evidente que, como era de esperarse por los desplazamientos en los espectros de RMN, a medida que aumenta el tamaño del halogenuro aumenta su constante de asociación. Por otra parte, al observar los resultados para el ion nitrato, se tiene un valor intermedio entre el cloruro y el bromuro. Estos resultados son interesantes no sólo por los valores obtenidos sino también por el comportamiento de las señales durante la titulación, siendo afectados átomos diferentes que en el caso de los halogenuros, indicando distintas configuraciones para los sitios de unión, tabla IV.15.A.

Con el fin de identificar los lugares de reconocimiento en la cavidad se realizó un estudio computacional tomando los datos experimentales del monitoreo mediante 1H -RMN y se ajustaron las curvas de calibración usando el programa HyperNMR.^{66, 67} Estos datos corroboran la formación de un aducto 1:1 entre sustrato y receptor y la estabilidad de cada aducto se resume en la tabla IV.15.B.

Tabla IV.15. Complejos de inclusión del tetrámero **47** con halogenuros y nitrato



A) Átomos afectados durante la titulación por RMN, valores en el equilibrio.

Anión	$\Delta\delta$ para cada átomo (δ $47nA^-$ - δ 47)					
	Hf	Ha	He	Hb	Hc	Hd
A ⁻ = Cl ⁻	0.677*	0.223*	0.089	-0.040	-0.120	0.032
A ⁻ = Br ⁻	0.625*	0.041	0.133*	-0.041	-0.175*	0.054
A ⁻ = I ⁻	0.700*	-0.001	0.207*	-0.035	-0.118	0.064
A ⁻ = NO ₃ ⁻	0.468*	0.035	0.020	-0.040	-0.122	-0.021

*: átomo más afectado. Se resaltan en rojo los cambios mayores a 0,1 ppm

B) Ajuste de la estabilidad de los aductos formados para cada anión mediante HyperRMN y su comparación con los resultados experimentales.

Anión	log K ± DS (calculada)	log K (experimental)
A ⁻ = Cl ⁻	2.085 ± 0.005	2.08
A ⁻ = Br ⁻	2.954 ± 0.009	2.98
A ⁻ = I ⁻	3.47 ± 0.02	3.53
A ⁻ = NO ₃ ⁻	2.57 ± 0.02	2.60

En todos los casos, el átomo más afectado es el Hf, que es el lugar por donde se uniría el receptor mediante la formación de enlaces de hidrógeno no convencionales, en concordancia con lo descrito en la sección de antecedentes para triazoles. Igualmente, el protón Hc se blindo en todos los casos, debido a un contacto a distancia con el anión, en forma similar a lo reportado para la interacción de ciertos receptores (katapinandos) con halogenuros.⁶⁸ Asimismo, en la tabla IV.16.A se observa que hay otros núcleos afectados y que la diferencia de desplazamientos depende del tipo de anión que se utilice.

Para elucidar este fenómeno se modelaron los aductos formados en acetonitrilo usando DFT, como se describe en las figuras IV.40-IV.43. Cuando se trabaja con cloruro, es posible una asistencia del protón Ha, que se posiciona ligeramente por encima de la cavidad, permitiendo que todos los protones del triazol apunten hacia el centro de la cavidad, lo que facilita que tanto estos protones (Hf) como los Ha tengan interacción directa con el anión, figura IV.40.

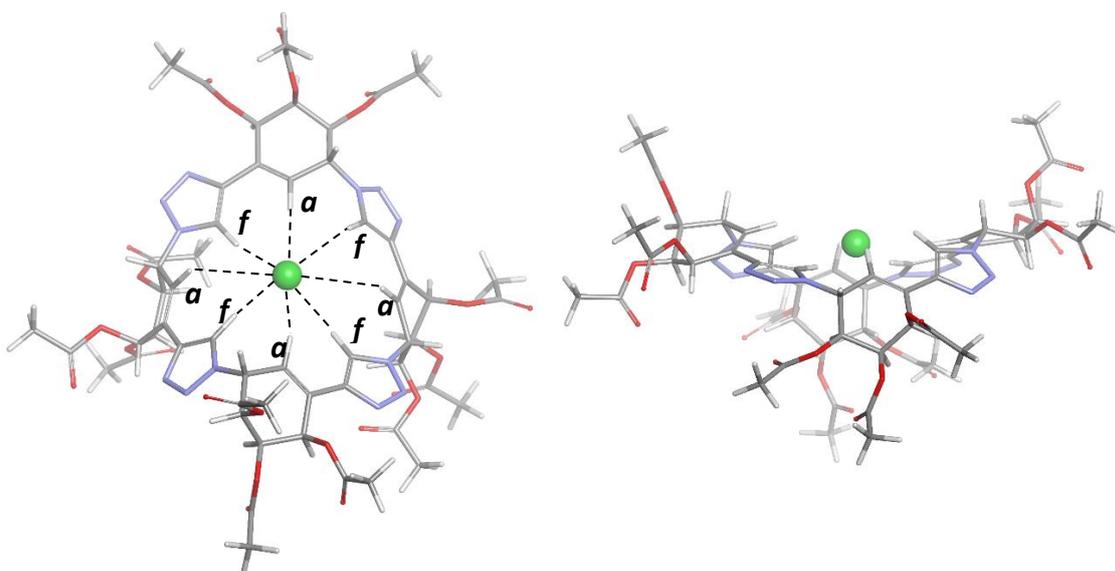
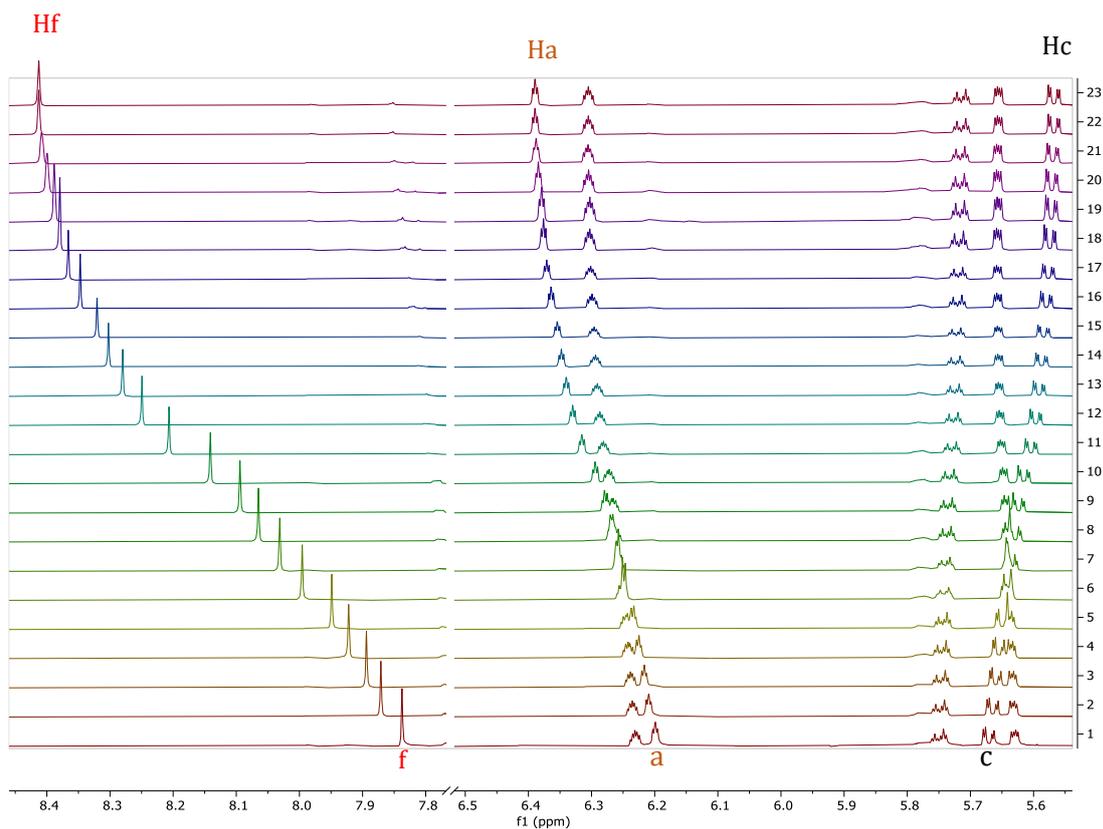


Figura IV.40. Arriba: trazas de ^1H -RMN para la titulación de **47** con cloruro. Abajo: estructura tridimensional del aducto $\mathbf{47}\cdot\text{Cl}^-$ modelado con DFT, empleando el método PBE0-D3BJ/6-31+G(d,p), grid=ultrafine y SMD

Para los aniones bromuro y ioduro, figuras IV.41 y IV.42, se observa un cambio conformacional con la finalidad de interactuar más fuertemente con el anión. El resultado implica un giro por parte de los anillos de ciclohexeno, que genera la interacción directa de los protones He junto con el protón Hf. Es de notar que todos los protones Ha quedan

totalmente fuera de la cavidad y opuestos al lugar de la interacción con el anión Br o I.

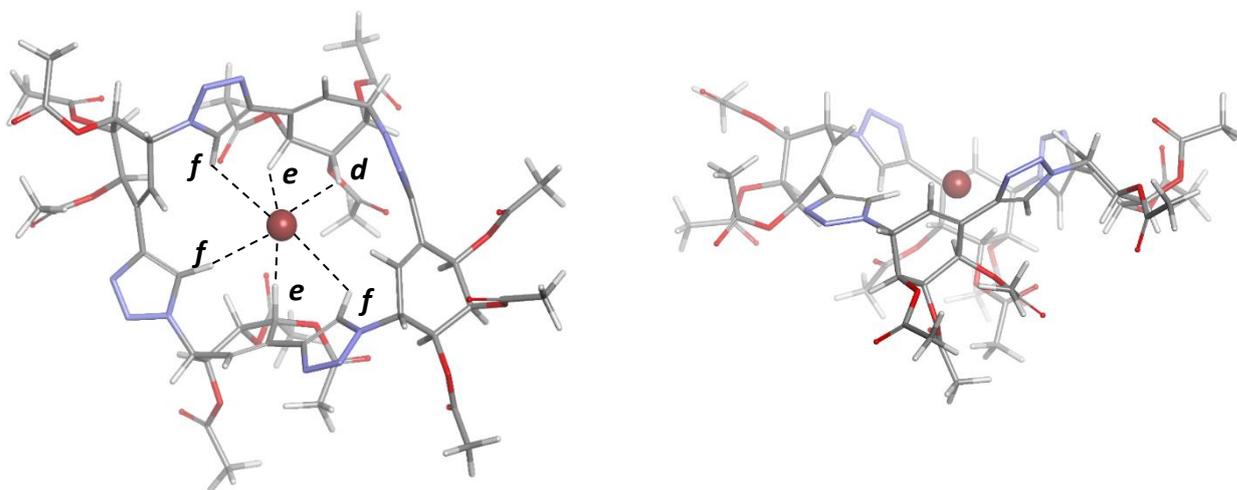
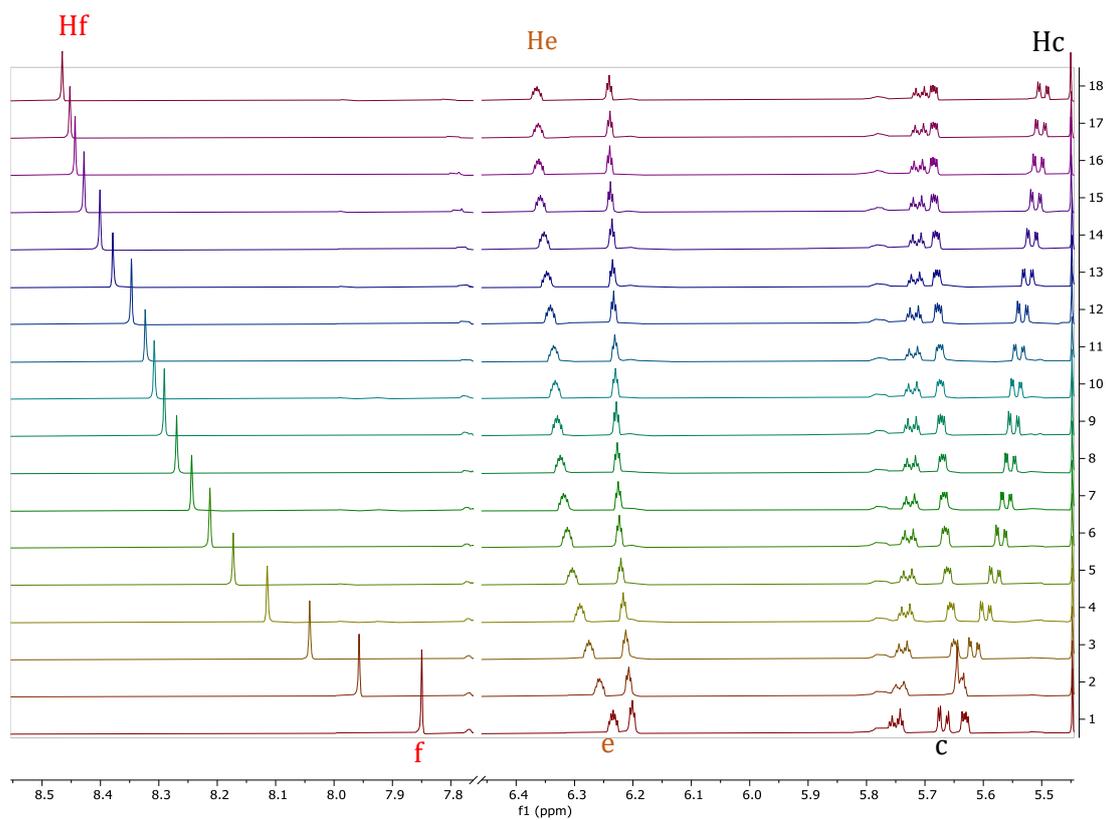


Figura IV.41. Arriba: trazas de ^1H -RMN para la titulación de **47** con bromuro. Abajo: estructura tridimensional del aducto $47\cdot\text{Br}^-$ modelado con DFT, empleando el método PBE0-D3BJ/6-31+G(d,p), grid=ultrafine y SMD

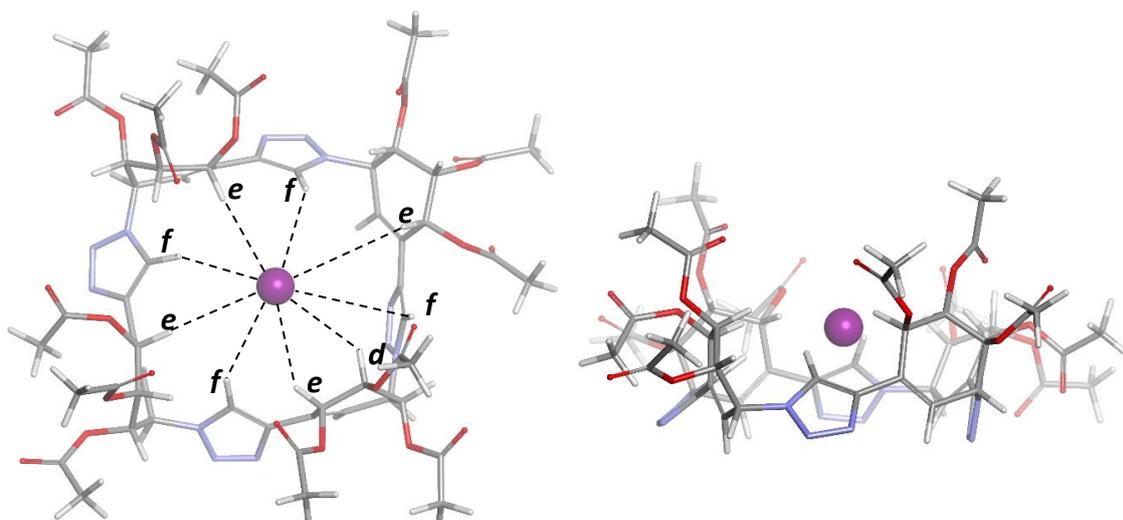
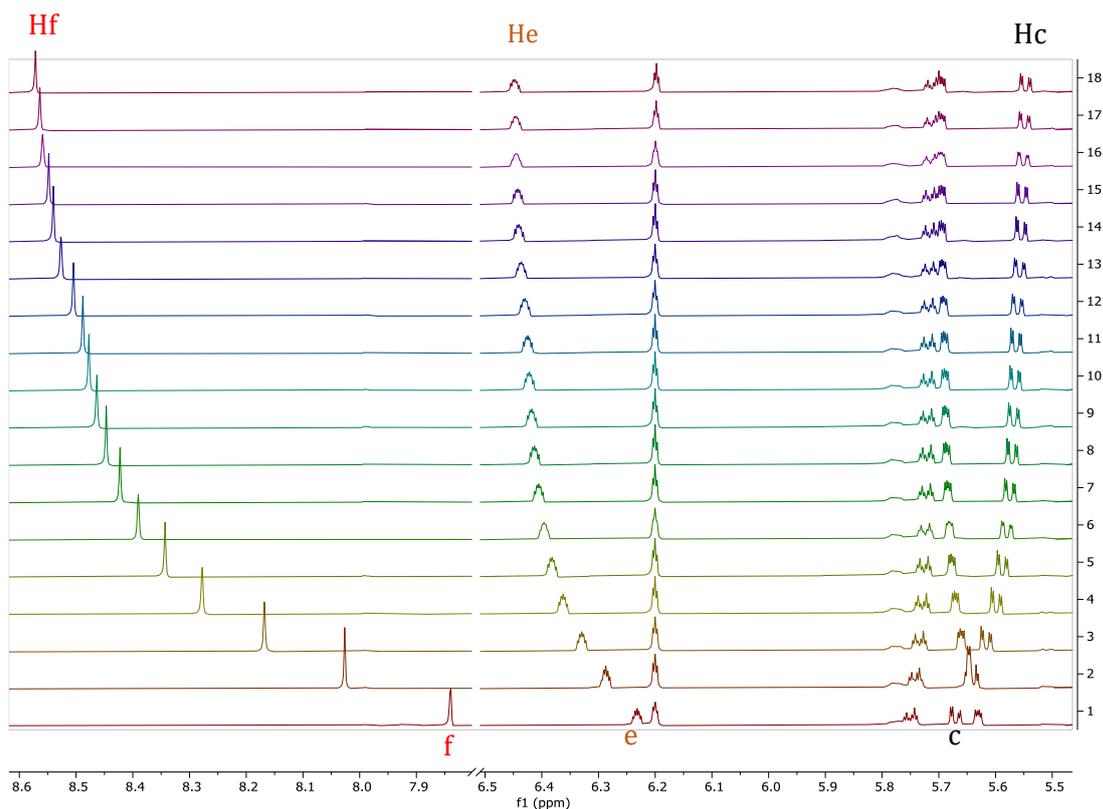


Figura IV.42. Arriba: trazas de ^1H -RMN para la titulación de **47** con ioduro. Abajo: estructura tridimensional del aducto **47I⁻** modelado con DFT, empleando el método PBE0-D3BJ-SMD/GEN/6-31+G(d,p), grid=ultrafine y SMD

Este giro permite además que el protón Hd quede posicionado de forma tal que, permita interacciones con el anión, para el aducto con el Br, aparece la interacción con el protón Hd a expensas del giro de uno de los protones del triazol Hf que queda fuera de la cavidad. Para el aducto con el I, por ser más grande, este giro no impide la interacción de todos los protones del triazol Hf y por tanto, la interacción con Hd es aditiva.

Para el anión nitrato se observa un comportamiento diferente, en donde la cavidad sufre una contracción sustancial, figura IV.43, el anión queda totalmente en el centro de la cavidad interactuando con todos los protones Hf y He mientras los ciclohexenos dejan sus protones Ha alejados de la cavidad lo que también implica una posibilidad de interacción con los protones Hd y Hc. Al ser el nitrato una molécula trigonal plana, el receptor se ve forzado a disminuir sus longitudes de interacción mediante un cambio importante en su disposición espacial.

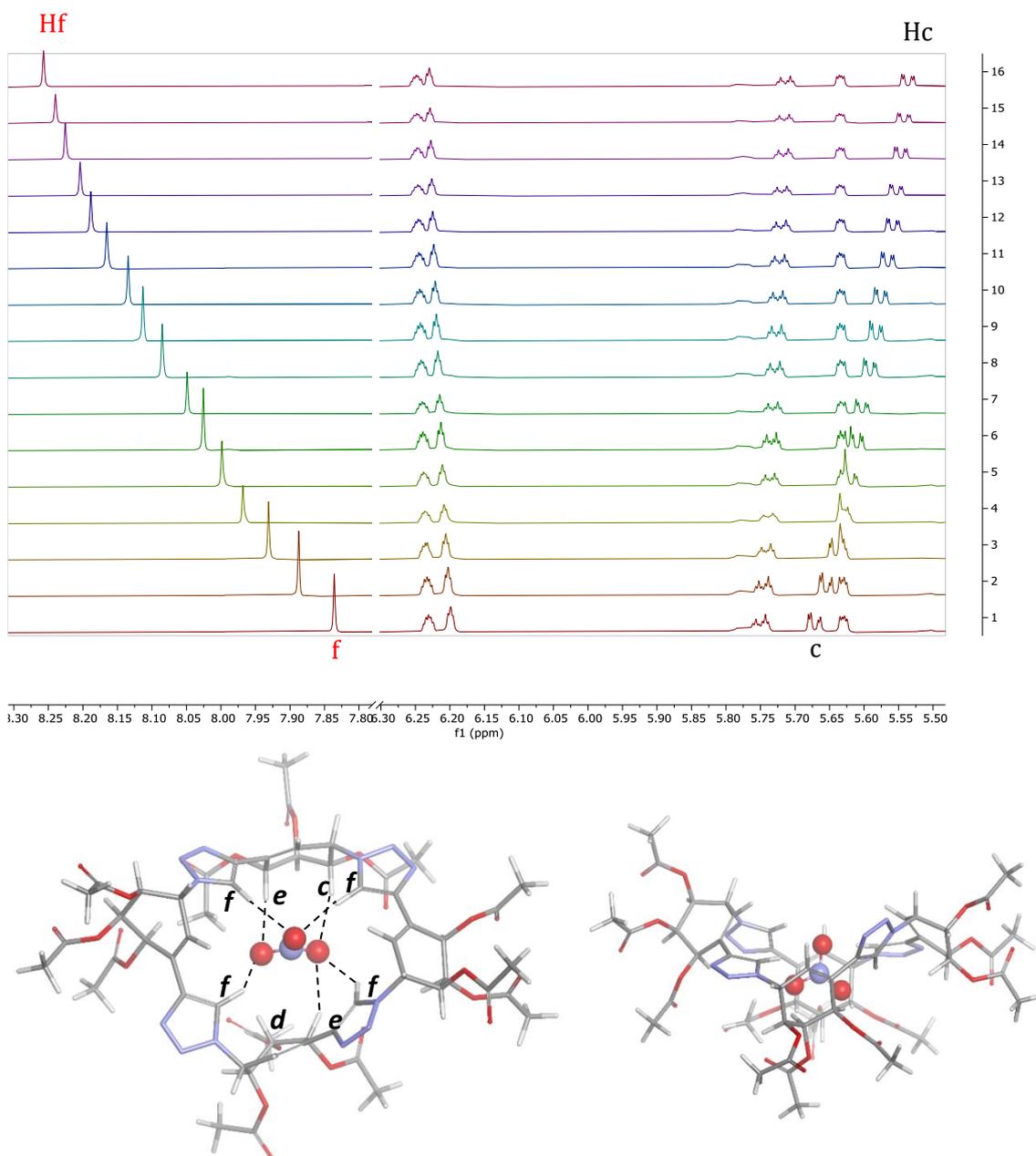


Figura IV.43. Arriba: trazas de ^1H -RMN para la titulación de **47** con nitrato. Abajo: estructura tridimensional del aducto $\mathbf{47}\cdot\text{NO}_3^-$ - modelado con DFT, empleando el método PBE0-D3BJ/6-31+G(d,p), grid=ultrafine y SMD

La buena correlación entre los resultados obtenidos de la titulación por RMN y mediante el modelado de los aductos indican que la cavidad puede adecuarse a distintos sustratos estableciendo buenas interacciones con distintos sitios de unión, identificados por RMN. Sin lugar a duda, la flexibilidad mostrada por la cavidad del tetrámero **47** permite muchas aplicaciones potenciales. Entre las más atractivas, se encuentra el aprovechamiento de la promiscuidad mostrada por este oligómero cíclico para su uso como receptor selectivo para distintos aniones; en ese sentido, la posibilidad de “congelar” la conformación preferida para un tipo de halógeno, mediante su inmovilización en un polímero impreso usando como molde el mismo halogenuro, permite generar la selectividad deseada.

Finalmente, estos resultados sirven de insumo para un entendimiento, al menos a un nivel básico, de los resultados obtenidos para las oligomerizaciones en presencia de aniones cloruro y ioduro. Los resultados de la oligomerización (tabla IV.14) indican que el cloruro resultó mucho mejor como aditivo que el ioduro para modular la oligomerización de **5**, a pesar de tener la menor constante de asociación entre los halogenuros. Además, produce cierto control en el tamaño de los ciclooligómeros, obteniendo preferentemente ciclooligómeros pares como tetrámero, hexámero y octámero. De acuerdo a los resultados del modelado y del RMN la formación del complejo con el ion cloruro no requiere cambios conformacionales tan significativos como en el caso del complejo con el ión ioduro, donde hay un giro apreciable de algunos anillos para lograr una mejor interacción (y mejor constante de asociación). Por esta razón el cloruro será mejor molde para la formación de un oligómero cuya asociación con el mismo (Cl^-) no requiere cambios tan importantes. Evidencias similares se han encontrado en la síntesis asistida por aniones de algunos pseudociclopéptidos⁶⁹ y macrociclos⁷⁰ en donde los mejores resultados de la macrociclación no se corresponden con los aniones que presentan mejor constante de asociación, sugiriendo que hay otros procesos que están involucrados en el éxito de la ciclooligomerización.

Referencias

- (1) Pazos, M.; Martínez, S.; Vila, M. A.; Rodríguez, P.; Veiga, N.; Seoane, G.; Carrera, I. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 1436–1447.
- (2) Vila, M. A.; Brovotto, M.; Gaménara, D.; Bracco, P.; Zinola, G.; Seoane, G.; Rodríguez, S.; Carrera, I. *J Mol Catal B Enzym* **2013**, *96*, 14–20.
- (3) Hudlicky, T. Luna, H. Olivio, H. Andersen, C. Nugent, T Price, J. *Journal of Chemical Society Perkin Trans* **1991**, 2907–2917.
- (4) Schapiro, V.; Brovotto, M.; Carrera, I.; Gaménara, D.; González, D.; Pandolfi, E.; Seoane, G. Achievements, Challenges, and Scope of Thirty Years of Work on the Biotransformation of Arenes and Their Synthetic Applications. *Asian J Org Chem* **2022**, *11*.
- (5) Saenz Méndez, P.; Cachau, R. E.; Seoane, G.; Ventura, O. N. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM* **2009**, *904*, 21–27.
- (6) Shioiri, T.; Ishihara, K.; Matsugi, M. Cutting edge of diphenyl phosphorazidate (DPPA) as a synthetic reagent - A fifty-year odyssey. *Organic Chemistry Frontiers* **2022**, *9*, 3360–3391.
- (7) Lal, B.; Pramanik, M. S.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett* **1977**, 1977–1980.
- (8) Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. J. *Journal of Organic Chemistry* **1993**, *58*, 5886–5888.
- (9) Rokhum, L.; Bez, G. *A practical one-pot synthesis of azides directly from alcohols*; 2012; Vol. 124.
- (10) Beard, C. D.; Baum, K.; Grakauskas, V. *Journal of Organic Chemistry* **1973**, *38*, 3673–3677.
- (11) Wells, S. M.; Widen, J. C.; Harki, D. A.; Brummond, K. M. *Org Lett* **2016**, *18*, 4566–4569.
- (12) Diaz, D. D.; Martin, V. S. *Tetrahedron Lett* **2000**, *41*, 9993–9996.
- (13) Carrera, I.; Brovotto, M. C.; Seoane, G. A. *Tetrahedron Lett* **2006**, *47*, 7849–7852.
- (14) de la Sovera, V.; Suescun, L.; Bellomo, A.; Gonzalez, D. *European J Org Chem* **2017**, *2017*, 3912–3916.
- (15) Brook, A. G.; Chrusclelt, J. J. (5) *Peterson, D*; 1975; Vol. 58.
- (16) Temburnikar, K.; Zhang, Z.; Seley-Radtke, K. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2012**, *31*, 319–327.
- (17) Szlenkier, M.; Kamel, K.; Boryski, J. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* **2016**, *35*, 410–425.
- (18) Ramu Sridhar, P.; Suresh, M.; Venu Kumar, P.; Seshadri, K.; Venkata Rao, C. *Carbohydr Res* **2012**, *360*, 40–46.
- (19) Sun, L.; Wu, D.; Wu, J.; Dai, W. M. *Synlett* **2011**, 3036–3040.
- (20) Phanumartwiwath, A.; Hornsby, T. W.; Jamalis, J.; Bailey, C. D.; Willis, C. L. *Org Lett* **2013**, *15*, 5734–5737.

- (21) Bols, M.; Pedersen, C. M. Silyl-protective groups influencing the reactivity and selectivity in glycosylations. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2017**, *13*, 93–105.
- (22) Merino, P.; Tejero, T. *Synlett* **2011**, 1965–1977.
- (23) Kira, M.; Iwamoto, T. In *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*; John Wiley & Sons, Ltd, 2003; pp. 853–948.
- (24) Bülow, L.; Naini, A.; Fohrer, J.; Kalesse, M. *Org Lett* **2011**, *13*, 6038–6041.
- (25) Asakura, N.; Motoyama, A.; Uchino, T.; Tanigawa, K.; Yamada, H. *Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78*, 9482–9487.
- (26) Perali, R. S.; Mandava, S.; Chunduri, V. R. *Tetrahedron Lett* **2011**, *52*, 3045–3047.
- (27) Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem Soc Rev* **2011**, *40*, 5084–5121.
- (28) Sonogashira, K.; Tohda, Y.; Hagihara, N. *Tetrahedron Lett* **1975**, *16*, 4467–4470.
- (29) Glaser, C. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1869**, *2*, 422–424.
- (30) Liu, Y.; Blanchard, V.; Danoun, G.; Zhang, Z.; Tlili, A.; Zhang, W.; Monnier, F.; Van Der Lee, A.; Mao, J.; Taillefer, M. *ChemistrySelect* **2017**, *2*, 11599–11602.
- (31) Hudlicky, T.; Boros, E.; Olivo, H.; Merola, J. *Journal of Organic Chemistry* **1992**, *57*, 1026–1028.
- (32) Hudlicky, T.; Boros, E. E. *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, *3*, 217–220.
- (33) Boyd, D. R.; Hand, M. V.; Sharma, N. D.; Chima, J.; Dalton, H.; Sheldrake, G. N. *J Chem Soc Chem Commun* **1991**, 1630–1632.
- (34) Vogel, P.; Mosinmann, H. *J. Org. Chem* **1997**, *62*, 3002–3007.
- (35) Kategaonkar, A. H.; Shinde, P. V.; Kategaonkar, A. H.; Pasale, S. K.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. *Eur J Med Chem* **2010**, *45*, 3142–3146.
- (36) Li, Z.; Li, Z.; Yu, G.; Hu, P.; Ye, C.; Liu, Y.; Qin, J. *Macromolecules* **2009**, *42*, 1589–1596.
- (37) Richters, T.; Krug, O.; Kösters, J.; Hepp, A.; Müller, J. *Chemistry - A European Journal* **2014**, *20*, 7811–7818.
- (38) Lepage, M. L.; Schneider, J. P.; Bodlenner, A.; Compain, P. *Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80*, 10719–10733.
- (39) Qin, A.; Lam, J. W. Y.; Jim, C. K. W.; Zhang, L.; Yan, J.; Häussler, M.; Liu, J.; Dong, Y.; Liang, D.; Chen, E.; Jia, G.; Tang, B. Z. *Macromolecules* **2008**, *41*, 3808–3822.
- (40) Qin, A.; Lam, J. W. Y.; Tang, B. Z. *Macromolecules* **2010**, *43*, 8693–8702.
- (41) Wu, P.; Feldman, A. K.; Nugent, A. K.; Hawker, C. J.; Scheel, A.; Voit, B.; Pyun, J.; Fréchet, J. M. J.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Angewandte Chemie - International Edition* **2004**, *43*, 3928–3932.
- (42) Malkoch, M.; Schleicher, K.; Drockenmüller, E.; Hawker, C. J.; Russell, T. P.; Wu, P.; Fokin, V. V. *Macromolecules* **2005**, *38*, 3663–3678.
- (43) Zhang, X.; Yang, X.; Zhang, S. *Synth Commun* **2009**, *39*, 830–844.
- (44) Chernykh, A.; Agag, T.; Ishida, H. *Polymer (Guildf)* **2009**, *50*, 382–390.

- (45) Bonnamour, J.; Legros, J.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron Lett* **2007**, *48*, 8360–8362.
- (46) Zhu, L.; Brassard, C. J.; Zhang, X.; Guha, P. M.; Clark, R. J. *Chemical Record* **2016**, *16*, 1501–1517.
- (47) Brotherton, W. S.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Dalal, N. S.; Zhu, L. *Org Lett* **2009**, *11*, 4954–4957.
- (48) Kuang, G.-C.; Guha, P.; Brotherton, W.; Simmons, T.; Stankee, L.; Nguyen, B.; Clark, R.; Zhu, L. *J Am Chem Soc* **2011**, *133*, 13984–14001.
- (49) Aucagne, V.; Leigh, D. A. *Org Lett* **2006**, *8*, 4505–4507.
- (50) Lucas, R.; Zerrouki, R.; Granet, R.; Krausz, P.; Champavier, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5467–5471.
- (51) Valverde, I. E.; Delmas, A. F.; Aucagne, V. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 7597–7602.
- (52) Montagnat, O. D.; Lessene, G.; Hughes, A. B. *Tetrahedron Lett* **2006**, *47*, 6971–6974.
- (53) Jover, J.; Spuhler, P.; Zhao, L.; McArdle, C.; Maseras, F. *Catal Sci Technol* **2014**, *4*, 4200–4209.
- (54) Jover, J. *J Chem* **2015**, *2015*, 1–8.
- (55) Guan, X.; Zhang, J.; Wang, Y. *Chem Lett* **2014**, *43*, 1073–1074.
- (56) Bodine, K. D.; Gin, D. Y.; Gin, M. S. *J Am Chem Soc* **2004**, *126*, 1638–1639.
- (57) García-López, J. J.; Santoyo-González, F.; Vargas-Berenguel, A.; Giménez-Martínez, J. J. *Chemistry - A European Journal* **1999**, *5*, 1775–1784.
- (58) Buszewski, B.; Noga, S. *Anal Bioanal Chem* **2012**, *402*, 231–247.
- (59) Sui, B.; Kim, B.; Zhang, Y.; Frazer, A.; Belfield, K. D. *ACS Appl Mater Interfaces* **2013**, *5*, 2920–2923.
- (60) Ghosh, D.; Rhodes, S.; Hawkins, K.; Winder, D.; Atkinson, A.; Ming, W.; Padgett, C.; Orvis, J.; Aikena, K.; Landge, S. *New Journal of Chemistry* **2015**, *39*, 295–303.
- (61) Cho, J.; Kim, I.; Moon, J. H.; Singh, H.; Jung, H. S.; Kim, J. S.; Lee, J. Y.; Kim, S. *Dyes and Pigments* **2016**, *132*, 248–254.
- (62) Schulze, B.; Schubert, U. S. *Chem Soc Rev* **2014**, *43*, 2522–2571.
- (63) Thordarson, P. *Chem Soc Rev* **2011**, *40*, 1305–1323.
- (64) Schalley, C. *Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*, **2007**, wiley-VCH, Berlin.
- (65) Brynn Hibbert, D.; Thordarson, P. *Chemical Communications* **2016**, *52*, 12792–12805.
- (66) Wadt, W. R.; Hay, P. J. *J Chem Phys* **1985**, *82*, 284–298.
- (67) Pritchard, B. P.; Altarawy, D.; Didier, B.; Gibson, T. D.; Windus, T. L. *J Chem Inf Model* **2019**, *59*, 4814–4820.
- (68) Park, C. H.; Simmons, H. E. *J Am Chem Soc* **1968**, *90*, 2431–2432.

- (69) Esteve, F.; Altava, B.; Bolte, M.; Burguete, M. I.; García-Verdugo, E.; Luis, S.-T. V, *J Org Chem*, **2020**, 85(2), 1138-1145.
- (70) Kataev, E. A.; Kolesnikov, G. V.; Arnold, R.; Lavrov, H. V.; Khrustalev, V. N. *Chemistry - A European Journal* **2013**, 19, 3710–3714.

Capítulo V.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

V. Conclusiones y perspectivas

- Se sintetizaron una variedad de monómeros polioxigenados adecuados para ensayar en química *click*. La síntesis de los monómeros **2** y **3**, se realizó en 4 pasos de reacción con rendimientos de 31% y 27%, respectivamente. La síntesis de los monómeros **4** y **5** se alcanzó en 5 pasos de reacción con rendimientos de 40% y 32%, respectivamente.

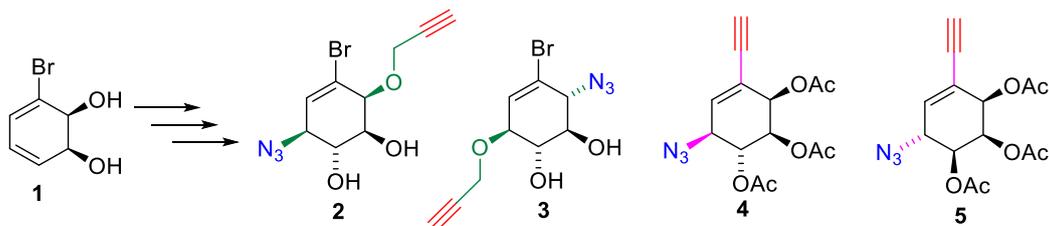


Figura V.1. Monómeros polioxigenados sintetizados

- Se realizó un estudio de la migración del grupo TDS que demostró un equilibrio para todas las especies analizadas sin una clara tendencia que pudiera ser explorada como técnica sintética.

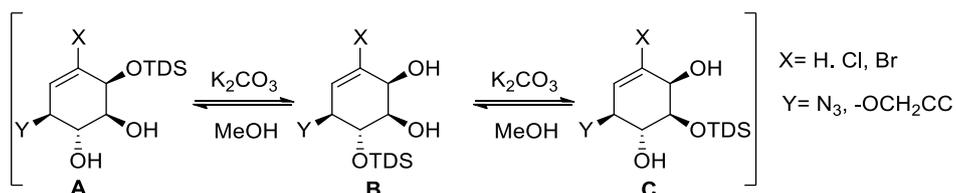


Figura V.2. Estudio de migraciones TDS

- Mediante la reacción de dimerización se logró optimizar la reacción *click*, encontrando como mejor condición el uso directo de una sal de Cu(II) sin reductores, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, en acetonitrilo como disolvente, que permite obtener el dímero **44** en un 74% de rendimiento.
- Durante la optimización de la oligomerización de **5** para dar ciclooligómeros se observó lo siguiente: a) la concentración no es suficiente para modular la relación de oligómeros cíclicos/lineales, aunque las bajas concentraciones la disminuyen; b) la temperatura favorece esta relación, aunque produce un aumento notorio en la formación de productos de descomposición/alto peso molecular; c) el uso de aditivos resultó beneficioso ya que el agregado de algunos compuesto fenólicos (como BHA y BHT) favorece significativamente la producción de ciclooligómeros (con menos productos no deseados).

- La mejor condición para obtener ciclooligómeros implica la reacción de monómero **5** a una concentración de 10mM en acetonitrilo, con 20mol% de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y 0,7 eq de BHT (como aditivo), obteniendo un 66% de oligómeros cíclicos (tetramero **47**, pentámero **48** y hexámero **49**).

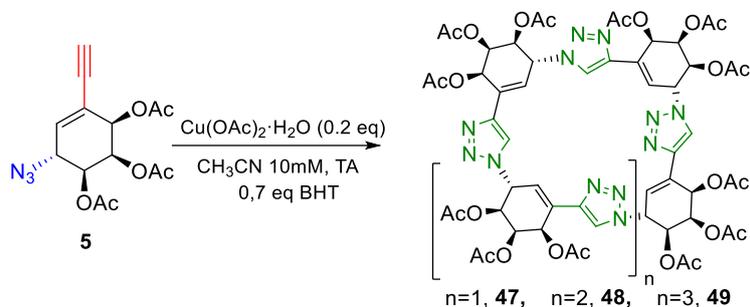


Figura V.3. Oligomerización click de **5**

- La complejidad de productos formados al realizar reacciones de oligomerización tuvo que ser monitoreado empleando técnicas de cromatografía líquida acoplada a masas, para poder diferenciar los oligómeros, particularmente entre oligómeros lineales y cíclicos. El desarrollo de un método óptimo de separación e identificación en el crudo de reacción fue la herramienta que posibilitó el hallazgo de un buen método de oligomerización click.
- La purificación de los oligómeros cíclicos resultó desafiante, requiriendo el uso de fases móviles cuaternarias para separar el tetramero cíclico puro y el pentámero y el hexámero cíclicos como mezcla inseparable. Asimismo, el uso de la técnica LC-MS resultó fundamental para la identificación de las series homólogas de oligómeros cíclicos y lineales en los crudos de reacción.
- Se logró la remoción de los grupos acetatos del tetramero cíclico para producir el macrociclo polioxigenado **50** con un 80% de rendimiento, el cual debió ser mediante el uso de sílica gel en modo HILIC. Debido a su escasa solubilidad en solvente polares y en agua, se restringió la posibilidad de hacer estudios de complejación con este oligómero cíclico.
- Se realizó el estudio de afinidad de la cavidad de **47**, mostrando una clara preferencia hacia el reconocimiento de aniones como halogenuros y nitrato.
- Los estudios computacionales muestran que la cavidad tiene una flexibilidad tal que le permite cambios importantes en su conformación para alojar cada ion con interacciones diferentes, las cuales se evidencian claramente en los espectros de ^1H -RMN.

- Los ensayos de oligomerización usando cloruro y yoduro como potenciales moldes indicaron que el cloruro favorece la formación de ciclos de 4, 6 y 8 unidades, siendo la primera vez que se producen cantidades significativas del octámero. Estos resultados se relacionan con la facilidad de formación del complejo $47\Omega\text{Cl}$, que no requiere cambios tan importantes comparados con el complejo con yoduro.

La continuación de este trabajo tiene varias áreas de actuación:

- 1) Continuar con el ensayo de los monómeros sintetizados **2**, **3** y **4** en oligomerizaciones *click*. Cada uno de ellos generará una nueva familia de oligómeros, los que podrán ser estudiados para evaluar sus propiedades y aplicaciones.
- 2) Estudiar la generación de estructuras cíclicas más polares, que mejoren su solubilidad en agua. Por ejemplo, se puede dihidroxilar al doble enlace, ya sea en el monómero o en los productos finales.
- 3) Explorar con más detalle las aplicaciones del tetrámero **47**. En este marco, se pueden realizar estudios de reconocimiento para otros aniones, con diferentes topologías y cargas. Además, iniciar el estudio sobre la potencialidad del reconocimiento quiral, usando aniones quirales y luego estudiar moléculas neutras con alta densidad electrónica. Asimismo, aprovechar la promiscuidad mostrada por este oligómero para su uso como receptor selectivo para distintos aniones. En este sentido, la posibilidad de “congelar” la conformación preferida para un tipo de halógeno, mediante su inmovilización en un polímero impreso usando como molde el mismo halogenuro, permite generar la selectividad deseada.

Capítulo VI.

EXPERIMENTAL

VI. Experimental

VI.1 Materiales y métodos.

Los reactivos fueron comprados a Sigma-Aldrich y usados sin previo tratamiento, a excepción del diol **1** que se obtuvo por biotransformación de bromobenceno usando el procedimiento reportado por nuestro grupo.¹ El microorganismo recombinante *E. coli* JM109 (pDTG601) forma parte de la colección del Laboratorio de Biocatálisis y Biotransformaciones (LBB) de Facultad de Química.

Todos los disolventes fueron purificados mediante destilación fraccionada previo a su uso. Los disolventes anhidros THF y tolueno fueron destilados sobre sodio metálico en presencia de benzofenona. El DCM anhidro se obtuvo por destilación sobre pentóxido de fósforo. El acetonitrilo anhidro se obtuvo por un tratamiento previo con carbonato de sodio (toda la noche con agitación), seguido por destilación bajo atmósfera de nitrógeno. La DMF anhidra se usó como fue suministrada por la empresa Sigma-Aldrich

Todas las reacciones que requerían atmósfera inerte se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno o argón, utilizando las técnicas estándar de eliminación de aire y humedad.

El avance de las reacciones y la pureza de los productos obtenidos se controlaron por cromatografía en capa fina (sílicagel, Kieselgel 60M de la firma Macherey-Nagel). Los métodos para revelado incluyen la visualización con luz UV (254 nm) y asperjado con solución etanólica de vainillina en medio ácido.

Las purificaciones mediante cromatografía en columna se realizaron usando sílicagel flash (tamaño 0,040-0,063mm) de la empresa Macherey-Nagel como fase estacionaria.

Los puntos de fusión fueron medidos sin corregir en el equipo Fisher-Johns modelo 4446.

La rotación óptica se determinó en el polarímetro Dichrom P-2000, usando una celda de 3,5 x 100 mm. Los valores de $[\alpha]_D$ se determinaron en unidades de grado.cm².g⁻¹ y los valores de concentración se expresa en unidades de g/100mL.

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear se obtuvieron en CDCl₃, CD₃OD-*d*₄ o CD₃CN-*d*₃, en un equipo Bruker Avance Neo-400. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (*J*) en Herzt (Hz). Los espectros realizados en CDCl₃ están referenciados para ¹H-RMN (400 MHz) en base al tetrametilsilano (TMS, 0,000 ppm),

¹ *J of Mol Catal B: Enzym*, **2013**, 96, 14-20.

y para ^{13}C -RMN (100 MHz) están referidos al pico central del triplete correspondiente a CDCl_3 (77,00 ppm).

Los espectros de infrarrojo fueron obtenidos en un equipo Shimadzu FT-IR 8101a, usando pastillas de bromuro de potasio o de cloruro de sodio.

Los espectros de masa de baja resolución se obtuvieron en un equipo Shimadzu LCMS 8040 usando ESI en modo positivo en un rango de 300-2.000 m/z . Los espectros de alta resolución se obtuvieron en un Thermo Scientific Q Exactive Plus usando ESI en modo positivo.

VI.2 Procedimientos sintéticos y caracterización de compuestos

VI.2.1 Procedimientos generales de síntesis

VI.2.1.1 Procedimiento general para acetilación de alcoholes

En un balón de dos bocas equipado con un sistema de atmósfera de N_2 se adiciona el correspondiente material de partida (1eq) y se disuelve en DCM seco [0,20M], luego se enfría a 0°C y se adiciona TEA (2 eq por cada eq de alcohol), Ac_2O (2 eq por cada alcohol) y una cantidad catalítica de DMAP. Al término de la reacción, se remueve el disolvente mediante evaporación a presión reducida y el crudo de reacción se disuelve en acetato de etilo. La fase orgánica se lava sucesivamente con solución acuosa saturada de NaHCO_3 , CuSO_4 y NaCl , luego se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida y el producto se purifica mediante cromatografía en columna usando sílicagel flash con la fase móvil adecuada.

VI.2.1.2 Procedimiento general para la epoxidación de olefinas

En un balón de dos bocas equipado con un sistema de atmósfera de N_2 se agrega la olefina correspondiente (1eq) en DCM [0.20M], se enfría la solución a 0°C y luego se agrega *m*-CPBA (1,1eq). Luego de completarse la reacción, el crudo se diluye con DCM y la fase orgánica se lava sucesivamente con solución saturada acuosa de NaHSO_3 , NaHCO_3 y NaCl , luego se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida y el producto se purifica mediante cromatografía en columna usando sílicagel flash con la fase móvil adecuada.

VI.2.1.3 Procedimiento general para la desprotección de acetatos

En un balón de una boca se agrega, a temperatura ambiente y con agitación, el correspondiente material de partida (1eq) en metanol [0,04M], seguido de la adición de 1eq de K_2CO_3 . Al término de la reacción, se filtra el crudo, se remueve el disolvente por

evaporación a presión reducida y el producto se purifica mediante cromatografía en columna usando sílicagel flash con la fase móvil adecuada.

VI.2.1.4 *Procedimiento general para la formación de azida por sustitución de mesilo*

1) En un balón de dos bocas equipado con un sistema de atmósfera de N₂ se adiciona el correspondiente material de partida (1eq) y se disuelve en DCM seco [0,10M] con agitación, luego se adiciona TEA (2eq) y cloruro de mesilo (1,2eq). Al término de la reacción, se diluye el crudo de reacción con DCM y la fase orgánica se lava sucesivamente con solución saturada acuosa de CuSO₄, NaCl y luego se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida y el crudo se usa para el siguiente paso.

2) El crudo obtenido en el paso anterior se disuelve en DMF seco (1g/mL) en un balón de dos bocas equipado con un sistema de atmósfera de N₂, se añade azida de sodio (3eq) y cloruro de amonio sólido (2,2eq). Luego de completarse la reacción, el crudo se diluye en Et₂O y esta fase etérea se lava con agua, con solución saturada acuosa de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida y el producto se purifica mediante cromatografía en columna usando sílicagel flash con la fase móvil adecuada.

VI.2.1.5 *Procedimiento general para la hidrólisis de acetónido*

En un balón de una boca se agrega, a temperatura ambiente, el correspondiente material de partida (1eq) en acetonitrilo [0,1M], luego se adicionan 2 eq de CuCl₂·H₂O y se agita durante la noche. Al término de la reacción, el disolvente se remueve mediante evaporación a presión reducida, el crudo resultante se toma en acetato de etilo y se lava la fase orgánica con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y de NaCl, luego se seca la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro. Se remueve el disolvente por evaporación a presión reducida y el producto se purifica mediante cromatografía en columna usando sílicagel flash con la fase móvil adecuada.

VI.2.1.6 *Procedimiento general para la dimerización mediante CuAAC usando CuBr(PPh₃)₃*

En un balón de dos bocas equipado con un sistema de atmósfera de N₂ se adiciona el alquino **5b** (1eq) y la azida **5a** (1eq) disueltos en THF seco [60mM], DIPEA (3eq) y Cu(PPh₃)₃Br (0,2eq) y se agita a temperatura ambiente. Al finalizar la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se disuelve en acetato de etilo y se lava con solución acuosa saturada de CuSO₄ y de NaCl, luego se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se remueve el disolvente por evaporación a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna usando sílicagel flash con la fase móvil adecuada.

VI.2.1.7 Procedimiento general para la dimerización mediante CuAAC usando $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ / ascorbato de sodio

En un balón de dos bocas equipado con un sistema de atmósfera de N_2 se adiciona el alquino **5b** (1eq) y la azida **5a** (1eq) en THF:H₂O (9:1) [55mM], CuSO_4 (0,2eq) y ascorbato de sodio (0,4eq) y se agita a temperatura ambiente. Al finalizar la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se disuelve en acetato de etilo y se lava con solución acuosa saturada de CuSO_4 y de NaCl, luego se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se remueve el disolvente por evaporación a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna usando sílicagel flash con la fase móvil adecuada.

VI.2.1.8 Procedimiento general para la dimerización mediante CuAAC usando CuI

En un balón de dos bocas equipado con un sistema de atmósfera de N_2 y un refrigerante, se adiciona el alquino **5b** (1eq) y la azida **5a** (1eq) en el correspondiente disolvente seco (tolueno o acetonitrilo) [40mM], CuI (0,2eq) y se agita a reflujo. Al finalizar la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna usando sílicagel flash con la fase móvil adecuada.

VI.2.1.9 Procedimiento general para la dimerización mediante CuAAC usando $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

En un balón de dos bocas equipado con un sistema de atmósfera de N_2 se adiciona el alquino **5b** (1eq) y la azida **5a** (1eq), o solamente el azido-alquino **5** en acetonitrilo [65 mM para dimerización y entre 1 y 100 mM para oligomerización] y $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,2eq) y se agita a temperatura ambiente. Al finalizar la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo de reacción se toma en acetato de etilo, y esta fase se lava con solución de EDTA (1eq por cada 0,2eq de Cu) y con solución acuosa saturada de NaCl, luego se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se remueve el disolvente a evaporación a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna usando sílicagel flash con la fase móvil adecuada.

VI.2.1.10 Procedimiento general para la apertura de epóxido usando alcohol propargílico

En un balón de dos bocas equipado con un sistema de atmósfera de N_2 y un refrigerante, se adiciona el correspondiente epóxido (1eq) y se disuelve con agitación en DCM seco [0,20M], luego se añade alcohol propargílico (2 eq), una cantidad catalítica de triflato de iterbio y se calienta a reflujo. Al término de la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna usando sílicagel flash con la fase móvil adecuada.

VI.2.1.11 Procedimiento general para el estudio de la migración del grupo TDS

A un tubo de RMN se agrega 20 mg del sustrato de interés disueltos en 0,6 mL de metanol- d_4 , se agrega una cantidad catalítica de K_2CO_3 y se toman espectros de 1H -RMN hasta que no se observa variación en la integración de las señales.

VI.2.1.12 Procedimiento general para la deshalogenación de bromuros vinílicos

En un balón de dos bocas equipado con un sistema de atmósfera de N_2 y un refrigerante, se adiciona el bromuro vinílico correspondiente (1eq) y se disuelve en THF seco [0,10M] con agitación, luego se agrega hidruro de tributilestaño (2eq), ABCC (0,5eq) y se calienta a reflujo. Al término de la reacción, se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo se disuelve en AcOEt. La fase orgánica se lava sucesivamente con agua, solución saturada acuosa de NaCl, y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna usando sílicagel flash con la fase móvil adecuada.

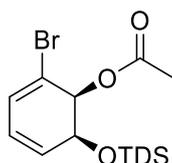
VI.2.1.13 Procedimiento general para la monosililación usando TDSCI

En un balón de dos bocas equipado con un sistema de atmósfera de N_2 , se disuelve el sustrato en la mínima cantidad de DMF anhidra (1g/mL), luego se enfría la solución a $0^\circ C$ y se agrega imidazol (2,1eq) y cloruro de dimetiltexilsililo (TDSCI, 1,1 eq). Al término de la reacción, el crudo se disuelve en Et_2O y se lava sucesivamente con agua, solución acuosa saturada de $CuSO_4$ y de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evapora el disolvente mediante presión reducida y el crudo se purifica mediante cromatografía en columna usando sílicagel flash con la fase móvil adecuada.

VI.2.2 Procedimientos específicos y caracterización de compuestos

Para mayor facilidad, en todos los derivados del 3-bromo-3,5-ciclohexadien-1,2-diol, compuesto **1**, se usará la numeración de este diol.

Acetato de (1*S*, 2*S*)-3-bromo-1-[(dimetil(1,1,2-trimetilpropil)silil)oxi]ciclohexa-3,5-dien-2-ilo. **7**

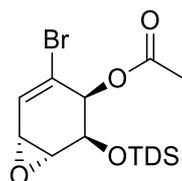


El diol **1** (1eq) se silila según el procedimiento general VII.2.1.13. El crudo se purifica usando sílica gel flash con fase móvil de Hex:AcOEt (99:1) para obtener el compuesto monosililado como un aceite incoloro (80%): 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.39 – 6.33 (m, 1H), 5.78 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.60 – 4.52 (m, 1H), 4.14 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.77 (s, 1H, OH), 1.64 (dt, J = 13.7,

6.9 Hz, 1H), 0.91 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 1.9$ Hz, 3H), 0.87 (s, 6H), 0.17 (s, 3H), 0.17 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 129.47, 126.88, 125.57, 123.40, 72.66, 70.54, 34.18, 31.59, 26.90, 25.01, 22.65, 20.30, 20.12, 18.60, 18.51, 14.12, -2.44, -3.00.

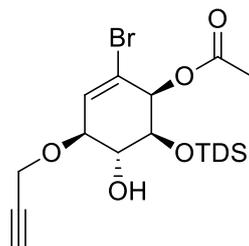
El alcohol monosililado se acetila usando el método general de acetilación de alcoholes (VII.2.1.1) para obtener el compuesto **7** como un aceite incoloro (90%): $[\alpha]^{21}_{\text{D}} -38.4$ (c 1.5, DCM); IR (film) ν (cm^{-1}): 3414 (ancha), 2959, 1748, 1254, 1227, 1122, 1101. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.47 (dd, $J = 4.0, 2.5$ Hz, 1H), 5.81 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 5.54 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.60 (dt, $J = 13.6, 6.8$ Hz, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.11 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 170.1, 166.5, 131.9, 129.8, 122.4, 120.3, 72.2, 69.8, 34.2, 25.0, 22.3, 21.0, 20.3, 18.7, -2.9, -3.0. HRMS(ESI+) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BrO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397.08051, valor experimental 397.08011.

Acetato de (1*S*, 2*S*, 5*R*, 6*R*)-3-bromo-5,6-oxi-1-[(dimetil(1,1,2-trimetilpropil)silil)oxi]ciclohex-3-en-2-ilo. **8**



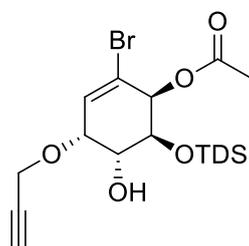
Este compuesto se sintetizó a partir de **7** usando el procedimiento general para la síntesis de epóxidos (VII.2.1.2). El producto se purificó usando fase móvil de Hex:AcOEt (8:2) permitiendo obtener **8** (85%) como un aceite incoloro: $[\alpha]^{21}_{\text{D}} +46.5$ (c 1.5, CH_2Cl_2); IR (film) ν (cm^{-1}): 3414 (ancha), 2959, 2903, 1747, 1628, 1369 1252, 1225, 1125. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.50 (dd, $J = 4.1, 2.3$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 4.3, 2.3$ Hz, 1H), 4.60 – 4.40 (m, 1H), 3.52 – 3.26 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.65 – 1.55 (m, 1H), 0.88 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 0.84 (s, 6H), 0.15 (s, 3H), 0.13 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 126.6, 126.5, 69.7, 67.0, 53.4, 48.6, 34.3, 24.9, 20.9, 20.4, 20.1, 18.7, 18.5, -2.7, -2.9. HRMS(ESI+) calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{BrO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391.09347, valor experimental 391.09277.

Acetato de (1*S*, 2*S*, 5*S*, 6*R*)-3-bromo-1-[(dimetil(1,1,2-trimetil)silil)oxi]-6-hidroxi-5-(propargiloxi)ciclohex-3-en-2-ilo. **9**



El epóxido **8** (74.2mg, 0.18mmol) se disuelve en alcohol propargílico (0,5mL) bajo atmósfera de N₂ y se agrega una cantidad catalítica de ZnCl₂ anhidro a 0°C y con agitación magnética. Al término de la reacción, la mezcla de reacción se diluye en acetato de etilo y se lava con agua y solución acuosa saturada de NaCl, luego se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El crudo se purifica usando sílicagel flash con una fase móvil de Hex:AcOEt (95:5) obteniendo el compuesto **9** (41%) como un aceite incoloro: [α]²¹_D -116.9 (c 1.6, DCM); IR (film) ν (cm⁻¹): 3468 (ancha), 3306, 2959, 2868, 1748, 1638, 1371, 1327, 1254, 1227, 1082; ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.29 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.03 (dd, *J* = 7.5, 2.7 Hz, 1H), 3.90 (ddd, *J* = 9.6, 7.5, 1.8 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 10.2, 4.2 Hz, 1H), 2.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.62 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 0.90 (d, *J* = 3.7 Hz, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.18 (s, 3H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 169.9, 133.8, 119.5, 79.8, 78.9, 75.1, 73.1, 72.1, 71.1, 58.2, 34.2, 25.1, 20.9, 20.3, 18.7, -2.5, -2.8. HRMS(ESI+) calculado para C₁₉H₃₁BrO₅Si [M+H]⁺ 447.11969, valor experimental 447.11955. Este compuesto también se sintetizó usando el procedimiento general para apertura de epóxidos VII.2.1.10.

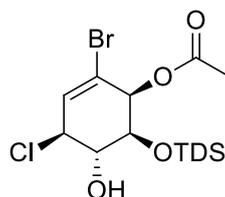
Acetato de (1*S*, 2*S*, 5*R*, 6*R*)-3-bromo-1-[(dimetil(1,1,2-trimetil)silil)oxi]-6-hidroxi-5-(propargiloxi)ciclohex-3-en-2-ilo. **9a**



Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que para la síntesis de **9**. El crudo se purifica usando sílica gel flash con una fase móvil de Hex:AcOEt (95:5) obteniendo el compuesto **9a** (6%) como un aceite incoloro: ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.26 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.75 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.34 – 4.30 (m, 2H), 4.26 (dd, *J* = 7.2, 3.9 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 7.1, 3.5 Hz, 1H), 2.49 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.38 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H),

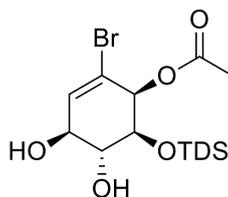
1.62 – 1.51 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 0.84 (s, 6H), 0.13 (s, 3H), 0.12 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 129.9, 123.2, 79.1, 75.4, 74.0, 71.7, 70.1, 69.4, 57.3, 34.2, 24.9, 21.0, 20.3, 20.1, 18.6, 18.5, -2.9.

Acetato de (1*S*, 2*S*, 5*S*, 6*S*)-3-bromo-5-cloro-1-[(dimetil(1,1,2-trimetil)silil)oxi]-6-hidroxiciclohex-3-en-2-ilo. **9b**



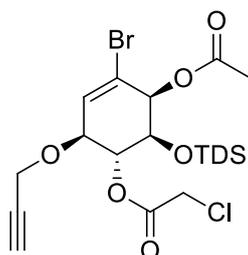
Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que para la síntesis de **9**. El crudo se purifica usando sílica gel flash con una fase mpovil de Hex:AcOEt(95:5) obteniendo el compuesto **9b** (3,5%) como un aceite incoloro: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.24 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 8.1, 2.5$ Hz, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 1H), 3.74 (dd, $J = 10.2, 4.1$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.57 – 1.49 (m, 1H), 0.87 (s, 6H), 0.84 (d, $J = 1.6$ Hz, 6H), 0.18 (s, 3H), 0.17 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 133.5, 119.9, 73.1, 72.9, 71.7, 59.7, 34.0, 25.0, 20.2, 20.1, 18.5, -2.7, -2.9.

Acetato de (1*S*, 2*S*, 5*S*, 6*R*)-3-bromo-5,6-dihidroxi-1-[(dimetil(1,1,2-trimetil)silil)oxi]ciclohex-3-en-2-ilo. **9c**



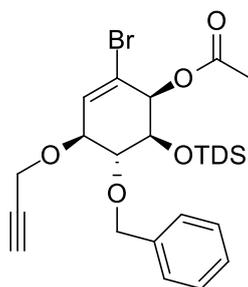
Este compuesto se sintetizó usando el mismo procedimiento que para la síntesis de **9**. El crudo se purifica usando sílica gel flash con una fase mpovil de Hex:AcOEt (95:5) obteniendo el compuesto **9c** (3,5%) como un aceite incoloro: ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.24 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.10 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.72 (dd, $J = 9.9, 4.1$ Hz, 1H), 2.45 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 2.31 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.67 – 1.60 (m, 1H), 0.89 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.84 (d, $J = 1.7$ Hz, 6H), 0.17 (s, 6H).

Cloroacetato de (1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-2-acetoxi-3-bromo-1-[(dimetil(1,1,2-trimetil)silil)oxi]-5-(propargil)oxiciclohex-3-en-6-ilo. **10e**



En un balón de dos bocas equipado con un sistema de atmósfera de N₂ se adiciona el alcohol **9** y se disuelve en CH₂Cl₂ [0,04M] seco, luego se adiciona Et₃N (8eq), cloruro de cloroacetilo (4eq) y cantidad catalítica de DMAP. Al término de la reacción, se remueve el disolvente mediante evaporación a presión reducida y el crudo de reacción se disuelve en acetato de etilo. La fase orgánica se lava con solución acuosa saturada de NaHCO₃, CuSO₄ y NaCl, luego se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida y el producto se obtiene puro usando sílica gel flash con la fase móvil Hex:DCM(6:4) obteniendo el compuesto **10e** (60%) como un aceite incoloro: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.31 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 10.5, 7.9 Hz, 1H), 4.23 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 2H), 4.18 (dd, *J* = 7.9, 2.6 Hz, 2H), 4.10 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 3.92 (dd, *J* = 10.5, 4.1 Hz, 1H), 2.48 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.57 – 1.49 (m, 1H), 0.83 (s, 4H), 0.81 (s, 3H), 0.77 (s, 5H), 0.15 (s, 3H), 0.12 (s, 3H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 169.93, 166.32, 132.61, 120.04, 79.17, 78.95, 75.50, 73.36, 73.27, 68.73, 57.04, 41.09, 34.04, 24.93, 21.00, 20.25, 19.96, 18.68, 18.49, -2.55, -2.81.

Acetato de (1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-6-benciloxi-3-bromo-1-[(dimetil(1,1,2-trimetil)silil)oxi]-5-(propargiloxi)ciclohex-3-en-2-ilo. **10d**



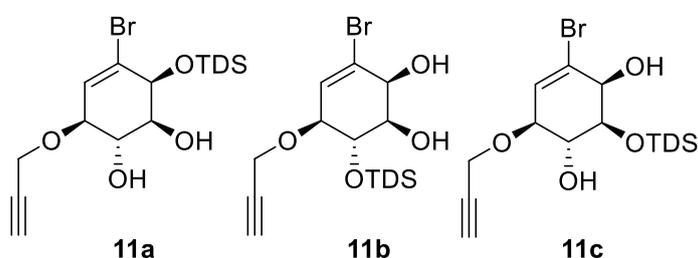
En un balón de dos bocas equipado con un sistema de atmósfera de N₂ se adiciona el alcohol **9** y se disuelve en una mezcla de DCM:ciclohexano (2:1) [0,5M] seco, luego se adiciona tricloroacetimidato de bencilo (1,2eq), y se enfría a 0°C, luego se agrega cantidad catalítica de ácido triflico. Al término de la reacción, se diluye el crudo en DCM y se lava la fase acuosa con solución saturada acuosa de NaHCO₃ y NaCl, luego se seca con Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida y el producto se obtiene puro usando sílica gel

flash con la fase móvil Hex:AcOEt(95:5) obteniendo el compuesto **10d** (10%) como un aceite incoloro: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 6.29 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.06 (dd, $J = 7.1, 2.7$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 10.1, 4.1$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 10.1, 7.1$ Hz, 1H), 2.45 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 0.86 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.82 (s, 3H), 0.81 (s, 3H), 0.14 (s, 3H), 0.08 (s, 3H).

(1*S*, 2*S*, 3*S*, 6*S*)-3-bromo-2-[[dimetil(1,1,2-trimetil)silil]oxi]-5-(propargiloxi)ciclohex-3-en-1,6-diol. **11a**,

(1*S*, 2*S*, 5*S*, 6*S*)-3-bromo-6-[[dimetil(1,1,2-trimetil)silil]oxi]-5-(propargiloxi)ciclohex-3-en-1,2-diol. **11b** y

(1*R*, 2*S*, 3*S*, 6*S*)-3-bromo-1-[[dimetil(1,1,2-trimetil)silil]oxi]-5-(propargiloxi)ciclohex-3-en-2,6-diol. **11c**



Estos compuestos fueron sintetizados usando el procedimiento general para la desprotección de acetatos (VII.2.1.3). El crudo fue purificado usando sílica gel flash con fase móvil de Hex:AcOEt (8:2) obteniendo los compuestos **11a** (29%), **11b** (29%) y **11c** (10%) como aceites incoloros:

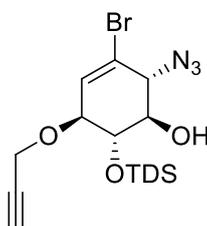
11a: $R_f = 0,4$, Hex:AcOEt (7:3) $[\alpha]^{21}_D -24.9$ (c 0.3, DCM); IR (film) ν (cm^{-1}): 3435 (ancha), 3312, 2959, 2116, 1643, 1254, 1121, 1078; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.17 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.36 (dt, $J = 6.1, 3.0$ Hz, 3H), 3.99 (dd, $J = 7.4, 2.6$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 10.2, 7.5$ Hz, 1H), 3.55 (td, $J = 10.2, 3.8$ Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.50 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 1.65 (p, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0.92 – 0.84 (m, 12H), 0.30 (s, 3H), 0.23 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 131.4, 123.9, 79.8, 79.7, 75.1, 74.6, 71.9, 71.5, 57.6, 34.2, 25.4, 20.7, 20.3, 18.8, 18.6, -1.7, -2.3. HRMS(ESI+) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{BrO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{K}]^+$ 443.06500, valor experimental 443.06526.

11b: $R_f = 0,3$, Hex:AcOEt (7:3) $[\alpha]^{21}_D -13.3$ (c 0.3, DCM); IR (film) ν (cm^{-1}): 3435 (ancha), 2959, 1645, 1254, 1076; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.31 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.38 – 4.32 (m, 1H), 4.29 – 4.20 (m, 2H), 4.04 (dd, $J = 7.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.96 – 3.89 (m, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 2.98 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.64 (dq, $J = 13.7, 6.9$ Hz, 1H), 0.89 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.16 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 128.4, 127.4, 78.8, 78.1, 75.6, 71.4, 71.1, 69.9 57.00, 34.1,

24.9, 20.4, 20.1, 18.7, 18.5, -2.5, -2.9. HRMS(ESI+) calculado para $C_{17}H_{29}BrO_4Si$ $[M+K]^+$ 443.06500, valor experimental 443.06529.

11c: $R_f = 0,25$, Hex:AcOEt (7:3) 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.35 – 4.32 (m, 2H), 4.22 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 7.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.88 – 3.83 (m, 1H), 3.68 (dd, $J = 10.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 2.48 (dt, $J = 4.4, 2.4$ Hz, 3H), 2.31 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 1.65 (dd, $J = 14.2, 7.0$ Hz, 2H), 0.89 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.18 (s, 3H), 0.16 (s, 3H).

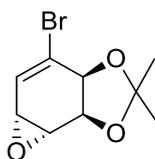
(1*R*, 2*R*, 5*S*, 6*S*)-2-azido-3-bromo-6-[[dimetil(1,1,2-trimetil)silil]oxi]-5-(propargiloxi)ciclohex-3-en-1-ol. **3a**



Este compuesto se sintetizó a partir de **11b** usando el procedimiento general para síntesis de azida por desplazamiento de mesilo (VII.2.1.4). El crudo de la reacción de mesilación resultó adecuado para el siguiente paso, sin embargo, se tomó una muestra analítica para el cálculo del rendimiento y caracterización usando RMN, se purificó usando sílicagel flash con fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) permitiendo obtener el mesilo (93%) como un aceite incoloro: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.19 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.81 (dd, $J = 10.6, 7.7$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.38 – 4.25 (m, 2H), 4.23 (dd, $J = 7.7, 2.8$ Hz, 1H), 3.72 (td, $J = 10.5, 3.6$ Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.59 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.51 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.66 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 0.94 – 0.88 (m, 12H), 0.30 (s, 3H), 0.23 (s, 3H).

Luego de la adición de la azida el crudo se purificó usando sílica gel flash con fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) obteniendo la azida deseada **3a** (30%) como un aceite incoloro: 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.30 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.24 (dd, $J = 2.4, 1.0$ Hz, 2H), 4.06 (dd, $J = 7.1, 1.9$ Hz, 1H), 3.95 (dt, $J = 7.2, 2.7$ Hz, 1H), 3.76 – 3.56 (m, 2H), 2.69 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 2.48 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.66 (p, $J = 6.9$ Hz, 1H), 0.92 – 0.89 (m, 6H), 0.89 – 0.86 (m, 6H), 0.20 (s, 3H), 0.18 (s, 3H). $^{13}C\{^1H\}$ RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ 130.8, 121.4, 79.1, 78.8, 75.6, 74.8, 74.2, 67.9, 57.4, 34.0, 25.1, 20.6, 20.1, 18.78, 18.4, -2.1, -2.8.

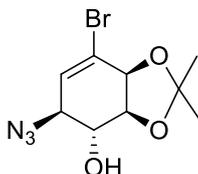
(1*S*,2*S*,5*R*,6*R*)-3-bromo-1,2-isopropilidendioxi-5,6-oxiclohex-3-eno. **13**²



El diol **1** (1eq, 3.43g) se protegió como acetónido mediante el agregado de la mínima cantidad de dimetoxipropano (20mL) bajo atmósfera de N₂ y agregando una cantidad catalítica de ácido *p*-toluenosulfónico a temperatura ambiente. Luego de consumirse el material de partida, se agregaron unos miligramos de bicarbonato de sodio en polvo y el solvente se evaporó a presión reducida, luego se diluyó el crudo de reacción en acetato de etilo, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y de NaCl, y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó usando sílicagel flash y fase móvil de Hex:AcOEt (9:1), obteniendo el correspondiente acetónido,³ (80%) como un aceite incoloro: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.03 – 5.94 (m, 1H), 5.89 (dd, *J* = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H) 1.45 (s, 3H), 1.44 – 1.43 (s, 3H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 125.8, 124.6, 124.4, 124.1, 106.2, 75.9, 72.5, 26.7, 24.9.

El acetónido obtenido se epoxidó usando el procedimiento general para la síntesis de epóxidos (VII.2.1.2). El crudo se purificó usando sílica gel flash y fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) permitiendo obtener **13** (85%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (dd, *J* = 4.4, 1.1 Hz, 1H), 4.87 (dt, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 3.39 – 3.22 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 3H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 129.9, 126.5, 111.4, 74.1, 72.6, 49.5, 48.3, 27.5, 25.9.

(1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-5-azido-3-bromo-1,2-(isopropilidendioxi)ciclohex-3-en-6-ol. **14**⁴



El epóxido **13** (1eq, 750mg) se disolvió en THF (15mL) a temperatura ambiente y con agitación magnética, luego se agregó etanol (7,5mL) y finalmente se agrega azida de sodio (3eq, 376mg) y cloruro de amonio (2.2eq, 227mg) disuelto en agua destilada (7,5mL), y se calienta a reflujo. Al completarse la reacción, se evaporan los disolventes orgánicos a presión reducida y la fase acuosa se extrae con acetato de etilo (3x20mL). La fase orgánica se lava

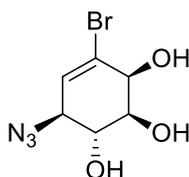
² *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 25, 9439–9440.

³ *J Chem Soc, Perkin Trans*, **1991**, 12, 2907-2917.

⁴ *Synthetic Communications*, **2007**, 37, 3509–3518.

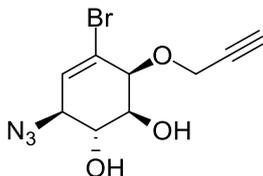
con solución saturada acuosa de NaCl, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el solvente orgánico y el crudo se purificó usando sílica gel flash y un gradiente de fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) a Hex:AcOEt (8:2) permitiendo obtener la hidroxí azida **14** (95%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.12 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 6.3, 1.0 Hz, 1H), 4.17 (dd, *J* = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 3.95 – 3.90 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.01 (s, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.44 (s, 3H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 130.9, 120.4, 111.2, 77.8, 72.8, 62.2, 28.1, 25.9.

(1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-5-azido-3-bromociclohex-3-en-1,2,6-triol. **15**



La desprotección del acetónido en **14** se realizó como se describe en el procedimiento general VII.2.1.5., se purificó usando sílicagel flash y fase móvil de Hex:AcOEt (4:6) permitiendo obtener el azidotriol **15**(80%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 6.01 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.22 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.83 (ddd, *J* = 8.1, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 10.3, 8.0 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.3, 4.3 Hz, 1H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, Metanol-*d*₄) δ 130.6, 126.6, 74.6, 72.8, 71.5, 66.1.

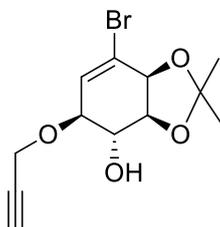
(1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-5-azido-3-bromo-2-(propargiloxi)ciclohex-3-en-1,6-diol. **2**



El azido triol **15** (1eq, 749 mg) se disuelve en DMF (3 mL) bajo atmósfera de N₂ y con agitación magnética, luego se enfría a 0°C y se agrega hidruro de sodio (1,1eq, 131mg), se agita por 15min y se agrega bromuro de propargilo (1,1eq, 293 mg). Al terminar la reacción, la reacción se diluye en éter y la fase orgánica se lava con agua y con solución saturada de NaCl, y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el solvente orgánico a presión reducida y el crudo se purifica usando sílicagel flash y un gradiente de fase móvil de Hex:AcOEt (8:2) a Hex:AcOEt (6:4), permitiendo obtener el monómero **2** (60%) como un sólido blanco: [α]²¹_D -33.3 (*c* 0.79, DCM); P. fusión: 78-80°C; IR (film) ν (cm⁻¹): 3414 (ancha), 2108, 1641, 1252, 1107, 1088, 1051; ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*₄) δ 6.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 7.6, 2.5 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 10.1, 7.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.1, 3.7 Hz, 1H), 2.89 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, Metanol-*d*₄) δ

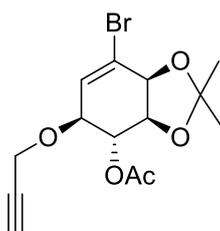
131.7, 123.7, 81.1, 80.6, 76.6, 73.4, 71.8, 66.2, 61.1. HRMS.(ESI+) calculado para C₉H₁₀BrN₃O₃ [M+H]⁺ 287.99783, valor experimental 287.99650.

(1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-3-bromo-1,2-isopropilidendioxi-5-(propargiloxi)ciclohex-3-en-6-ol. **16**



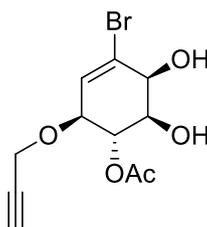
La apertura del epóxido **13** usando alcohol propargílico se realizó como se describe en el procedimiento general VII.2.1.10. El crudo se purificó usando sílicagel flash y fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) permitiendo obtener el alcohol **16** (60%) como un sólido blanco: $[\alpha]^{21}_D +26.3$ (*c* 1.4, DCM); P. fusión: 81-83°C; IR (film) ν (cm⁻¹): 3437 (ancha), 3298, 2990, 2936, 2874, 1647, 1381, 1219, 1070; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.30 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.48 – 4.26 (m, 2H), 4.18 (dd, *J* = 9.0, 6.5 Hz, 1H), 4.01 (dt, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.51 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.43 (s, 3H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 132.7, 118.9, 111.1, 79.3, 78.1, 77.5, 77.1, 75.4, 72.8, 57.8, 28.1, 25.9. HRMS(ESI+) calculado para C₁₂H₁₅BrO₄ [M+Na]⁺ 325.00459, valor experimental 325.00464.

Acetato de (1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-3-bromo-1,2-isopropilidendioxi-5-(propargiloxi)ciclohex-3-en-6-ilo. **17**



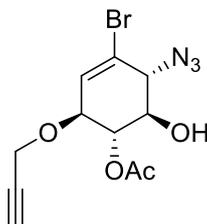
El alcohol **16** se acetiló mediante el procedimiento general VII.2.1.1. El crudo se purificó usando sílicagel con fase móvil de Hex:AcOEt (8:2), permitiendo la obtención del acetato **17** (95%) como un sólido blanco: $[\alpha]^{21}_D +57.1$ (*c* 1.1, DCM); P. fusión: 102-104°C; IR (film) ν (cm⁻¹): 3431 (ancha), 3292, 2986, 2935, 2872, 1746, 1647, 1375, 1229, 1074; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.33 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.31 – 4.20 (m, 3H), 4.13 (ddd, *J* = 7.7, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 2.46 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.41 (s, 3H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 169.9, 132.2, 120.1, 111.5, 79.1, 77.1, 75.5, 75.4, 75.1, 71.2, 57.2, 27.7, 26.4, 21.1. HRMS.(ESI+) calculado para C₁₄H₁₇BrO₅ [M+H]⁺ 345.03321, valor experimental 345.03255.

Acetato de (1*S*,2*S*,5*S*,6*S*)-3-bromo-1,2-dihidroxi-5-(propargiloxi)ciclohex-3-en-6-ilo. **18**



La desprotección del acetónido **17** se realizó como se describe en el procedimiento general VII.2.1.5. y el crudo se purificó usando sílicagel flash y fase móvil de Hex:AcOEt (1:1) para dar el diol **18** (80%) como un aceite incoloro: $[\alpha]^{21}_D +26.4$ (*c* 1.2, DCM); IR (film) ν (cm⁻¹): 3387 (ancha), 3289, 2916, 1736, 1638, 1371, 1335, 1244, 1078; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.24 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 10.1, 7.3 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 4.18 (dd, *J* = 7.2, 2.7 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H), 2.49 (t, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 130.5, 124.6, 79.1, 76.4, 75.3, 72.8, 71.8, 69.9, 57.2, 21.2. HRMS.(ESI+) calculado para C₁₁H₁₃BrO₅ [M+H]⁺ 305.00191, valor experimental 305.00152.

Acetato de (1*R*,2*R*,5*S*,6*S*)-2-azido-3-bromo-1-hidroxi-5-(propargiloxi)ciclohex-3-en-6-ilo. **3**

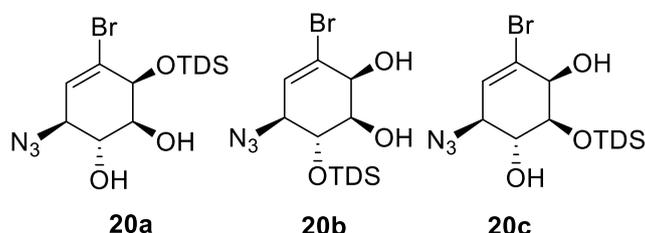


La azida alílica se obtuvo como se describe en el procedimiento general VII.2.1.4, partiendo del diol **18**. El producto se purificó usando sílicagel flash y fase móvil de Hex:AcOEt (9:1), permitiendo obtener el monómero **3** (88%, 2 pasos) como un aceite incoloro: $[\alpha]^{21}_D -14.7$ (*c* 1.2, DCM); IR (film) ν (cm⁻¹): 3443 (ancha), 3296, 2110, 1751, 1730, 1638, 1227, 1051; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.27 (s, 1H), 5.13 (dd, *J* = 10.6, 8.0 Hz, 1H), 4.45 – 4.29 (m, 2H), 4.19 – 4.13 (m, 2H), 3.81 (ddd, *J* = 10.9, 7.4, 3.6 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 2.52 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 131.8, 120.9, 79.3, 78.9, 75.8, 73.6, 72.8, 66.5, 58.3, 21.0. HRMS (ESI+) calculado para C₁₁H₁₂BrN₃O₄ [M+H]⁺ 330.00839, valor experimental 330.00837.

(1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-5-azido-3-bromo-6-[(dimetil(1,1,2-trimetil)silil)oxi]ciclohex-3-en-1,2-diol, **20b**,

(1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-5-azido-3-bromo-2-[(dimetil(1,1,2-trimetil)silil)oxi]ciclohex-3-en-1,6-diol, **20a**,

(1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-5-azido-3-bromo-1-[(dimetil(1,1,2-trimetil)silil)oxi]ciclohex-3-en-2,6-diol, **20c**.

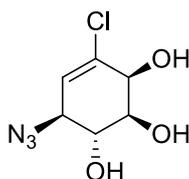


La sililación del triol **15** se realizó como se describe en el procedimiento general VII.2.1.13 obteniendo los productos descritos abajo. El crudo se purificó usando sílicagel flash y fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) permitiendo obtener el diol **20b** (20%) como un aceite incoloro: $R_f = 0,6$, Hex:AcOEt (7:3), $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.04 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 4.3, 1.4$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 4.6, 2.3$ Hz, 2H), 3.78 – 3.57 (m, 2H), 2.76 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.48 – 2.31 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 0.92 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 0.91 (s, 6H), 0.91 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 128.84, 125.54, 72.08, 71.68, 71.05, 64.81, 34.20, 25.17, 20.48, 20.28, 18.76, 18.61, -2.40, -2.61;

Diol **20a** (15%): aceite incoloro, $R_f = 0,45$, Hex:AcOEt (7:3), $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 3.96 – 3.75 (m, 2H), 3.57 (dt, $J = 9.4, 3.8$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 1.64 (h, $J = 6.8$ Hz, 1H), 0.90 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.88 (d, $J = 1.1$ Hz, 6H), 0.30 (s, 3H), 0.23 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 129.44, 125.07, 74.45, 72.38, 70.94, 64.20, 34.23, 25.44, 20.69, 20.34, 18.84, 18.61, -1.74, -2.31.

Diol **20c** (35%): aceite incoloro, $R_f = 0,3$, Hex:AcOEt (7:3), $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.04 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 4.3, 1.4$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 4.6, 2.3$ Hz, 2H), 3.78 – 3.57 (m, 1H), 2.76 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.48 – 2.31 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 0.92 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 0.91 (s, 6H), 0.91 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.10 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 129.83, 128.84, 73.62, 73.21, 70.60, 63.66, 34.22, 25.78, 20.50, 20.26, 18.83, 18.72, -2.37, -3.45.

(1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-5-azido-3-clorociclohex-3-en-1,2,6-triol. **30**⁵

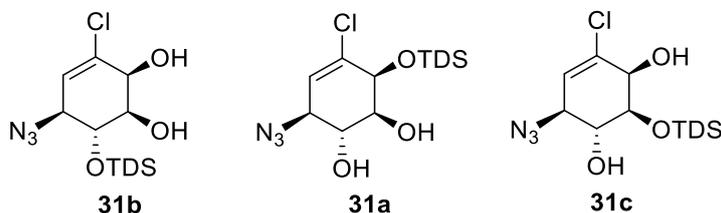


La hidrólisis del acetónido **29**⁵ se realizó como se describe en el procedimiento general VII.2.1.5. El crudo se usó directamente para la siguiente reacción, obteniendo el triol **30** (91%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 5.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 3.74 (dd, *J* = 10.4, 8.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.4, 4.3 Hz, 1H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, Metanol-*d*4) δ 136.35, 126.35, 72.98, 72.63, 71.73, 65.04.

(1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-5-azido-3-cloro-6-[(dimetil(1,1,2-trimetil)silil)oxi]ciclohex-3-en-1,2-diol, **31b**,

(1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-5-azido-3-cloro-2-[(dimetil(1,1,2-trimetil)silil)oxi]ciclohex-3-en-1,6-diol, **31a**,

(1*S*,2*S*,5*S*,6*R*)-5-azido-3-cloro-1-[(dimetil(1,1,2-trimetil)silil)oxi]ciclohex-3-en-2,6-diol, **31c**.



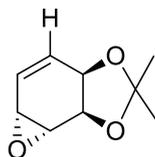
La sililación del triol **30** se realizó como se describe en el procedimiento general VII.2.1.13. El producto se purificó usando sílicagel flash y fase móvil de Hex:AcOEt (6:4) permitiendo obtener diol **31b** (15%) como un aceite incoloro: *R*_f= 0,5, Hex:AcOEt (7:3), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.91 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 8.8, 6.7 Hz, 1H), 3.75 (dd, *J* = 6.9, 2.5 Hz, 1H), 3.73 – 3.68 (m, 1H), 2.74 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 1.66 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 0.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 0.88 (s, 6H), 0.23 (s, 3H), 0.19 (s, 3H);

Diol **31a** (20%): aceite incoloro, *R*_f= 0,3, Hex:AcOEt (7:3), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 3.88 (dd, *J* = 8.0, 2.6 Hz, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.55 (td, *J* = 9.7, 4.0 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.29 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 1.64 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 0.88 (s, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.27 (s, 3H), 0.23 (s, 3H).

⁵ *J Chem Soc, Perkin Trans 1*, **1997**, 12, 1779-1792.

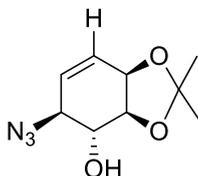
Diol **31c** (50%): aceite incoloro, $R_f = 0,15$, Hex:AcOEt (7:3), $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.82 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.20 – 4.11 (m, 1H), 3.94 (td, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 3.88 (dd, $J = 8.3, 2.5$ Hz, 1H), 3.69 (dd, $J = 9.6, 4.2$ Hz, 1H), 2.74 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 2.32 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.66 (m, 1H), 0.93 (d, $J = 2.8$ Hz, 3H), 0.91 (s, 6H), 0.87 (s, 3H), 0.23 (s, 3H), 0.21 (s, 3H).

(1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-1,2-isopropilidendioxi-5,6-oxiclohex-3-eno. **21**⁶



La deshalogenación del epóxido **13** se realizó como se describe en el procedimiento general VII.2.1.12. El producto se purificó usando sílicagel flash y fase móvil de Hex:AcOEt (95:5) permitiendo obtener el epóxido **21** (79%) como un sólido blanco: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.05 (ddd, $J = 10.2, 4.0, 1.6$ Hz, 1H), 5.80 (ddt, $J = 10.1, 2.2, 1.0$ Hz, 1H), 4.77 (dd, $J = 7.0, 1.9$ Hz, 1H), 4.45 (dt, $J = 7.0, 2.0$ Hz, 1H), 3.54 (dd, $J = 3.7, 1.9$ Hz, 1H), 3.33 (dt, $J = 3.8, 1.0$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J = 2.1$ Hz, 6H).

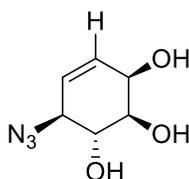
(1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-5-azido-1,2-(isopropilidendioxi)ciclohex-3-en-6-ol. **22**⁵



El epóxido **21** (1eq) se disolvió en DMF anhidro [1M] bajo agitación magnética y atmósfera de N_2 , luego se agrega azida de sodio (3eq) y cloruro de amonio (2,2eq) y se calienta a 30°C . Al término de la reacción, la reacción se diluye con Et_2O y esta se lava con agua y solución saturada de NaCl, finalmente se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante cromatografía de columna usando sílicagel y fase móvil de Hex:AcOEt (8:2) produciendo la azida **22** (95%) como un sólido blanco: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.97 (ddd, $J = 10.0, 3.7, 2.5$ Hz, 1H), 5.77 (dt, $J = 10.0, 1.4$ Hz, 1H), 4.64 (ddt, $J = 6.4, 3.0, 1.3$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J = 8.9, 6.5$ Hz, 1H), 3.91 (dq, $J = 9.1, 1.7$ Hz, 1H), 3.66 (td, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 1.52 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

⁶ *Synlett*, **1995**, 8, 803-805.

(1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-5-azidociclohex-3-en-1,2,6-triol. **23**²

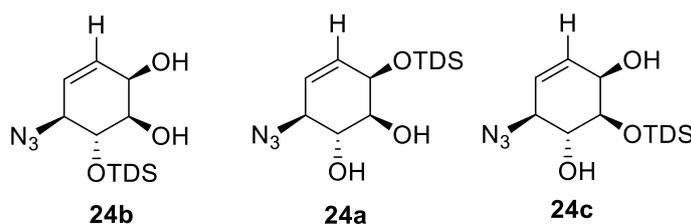


La hidrólisis del acetónido **22** se realizó como se describe en el procedimiento general VII.2.1.5. El producto se purificó usando sílicagel flash y fase móvil de Hex:AcOEt (1:1) permitiendo obtener el triol **23** (85%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.90 (ddd, *J* = 10.1, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.65(m, 1H), 3.55 (m, 1H).

(1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-5-azido-2-[[dimetil(1,1,2-trimetil)silil]oxi]ciclohex-3-en-1,6-diol, **24a**,

(1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-5-azido-6-[[dimetil(1,1,2-trimetil)silil]oxi]ciclohex-3-en-1,2-diol, **24b**,

(1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-5-azido-1-[[dimetil(1,1,2-trimetil)silil]oxi]ciclohex-3-en-2,6-diol, **24c**.

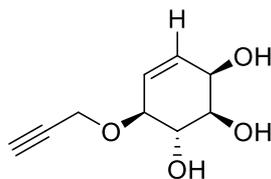


La sililación del triol **23** se realizó como se describe en el procedimiento general VII.2.1.13 obteniendo los productos descritos abajo. El producto se purificó usando sílicagel flash y fase móvil de Hex:AcOEt (6:4) permitiendo obtener diol **24a** (10%) como un aceite incoloro: *R*_f = 0,4, Hex:AcOEt (1:1), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.97 (ddd, *J* = 10.0, 3.7, 2.5 Hz, 1H), 5.77 (dt, *J* = 10.0, 1.4 Hz, 1H), 4.64 (ddt, *J* = 6.5, 3.1, 1.3 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 3.91 (dq, *J* = 9.1, 1.8 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.72 (s, 2H), 1.52 (s, 1H), 1.40 (d, *J* = 0.8 Hz, 6H), 0.96 – 0.80 (m, 6H), 0.24 (s, 3H), 0.19 (s, 3H).

Diol **24b** (15%): aceite incoloro, *R*_f = 0,6, Hex:AcOEt (1:1), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.87 (ddd, *J* = 10.0, 5.0, 2.3 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H), 3.85 (dt, *J* = 8.2, 2.2, 1H), 3.76 (dd, *J* = 10.0, 8.3 Hz, 1H), 3.45 (td, *J* = 10.2, 4.4 Hz, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.44 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 1.73 – 1.54 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 2.9 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.84 (s, 3H), 0.17 (s, 3H), 0.16 (s, 3H).

Diol **24c** (50%): aceite incoloro, *R*_f = 0,35, Hex:AcOEt (1:1), ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.95 (ddd, *J* = 10.1, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 10.0, 1.5 Hz, 1H), 4.19 – 4.08 (m, 1H), 3.96 – 3.84 (m, 1H), 3.69 – 3.54 (m, 1H), 2.61 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 2.33 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 1.66 (dp, *J* = 15.4, 6.9 Hz, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.86 (s, 6H), 0.22 (s, 3H), 0.20 (s, 3H).

(1*S*,2*R*,5*S*,6*S*)-5-(propargiloxi)ciclohex-3-en-1,2,6-triol. **26**

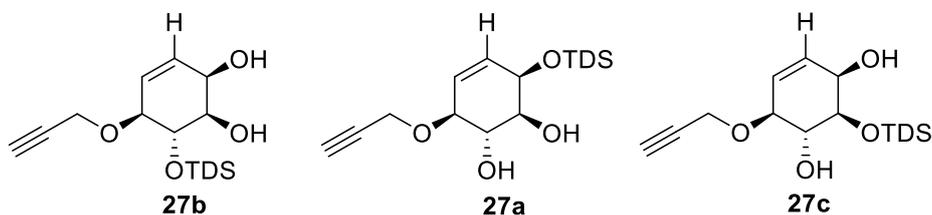


La obtención del triol **26** se realizó a partir del epóxido **21** mediante los procedimientos generales VII.2.1.10 y VII.2.1.5. El producto se purificó usando sílica gel flash y fase móvil de Hex:AcOEt (1:1) permitiendo obtener diol **26** (58%, 2 pasos) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 6.02 – 5.96 (m, 1H), 5.96 – 5.90 (m, 1H), 4.38 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.20 (ddt, $J = 5.8, 2.9, 1.5$ Hz, 1H), 4.15 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.81 (ddd, $J = 7.7, 2.4, 1.4$ Hz, 1H), 2.83 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

(1*S*,2*R*,5*S*,6*S*)-6-(dimetil(1,1,2-trimetil)silil)oxi-5-(propargiloxi)ciclohex-3-en-1,2-diol, **27b**,

(1*S*,2*R*,5*S*,6*S*)-2-(dimetil(1,1,2-trimetil)silil)oxi-5-(propargiloxi)ciclohex-3-en-1,6-diol, **27a**,

(1*S*,2*R*,5*S*,6*R*)-1-(dimetil(1,1,2-trimetil)silil)oxi-5-(propargiloxi)ciclohex-3-en-2,6-diol, **27c**.

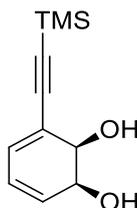


La sililación del triol **26** se realizó como se describe en el procedimiento general VII.2.1.13. El producto se purificó usando sílica gel flash y fase móvil de Hex:AcOEt (6:4) permitiendo obtener el diol **27b** (20%) como un aceite incoloro: $R_f = 0,6$, Hex:AcOEt (1:1), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.87 – 5.74 (m, 2H), 4.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.30 – 4.21 (m, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 1H), 3.77 (dd, $J = 10.3, 7.7$ Hz, 1H), 3.43 (td, $J = 10.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.46 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 1.61 (dq, $J = 9.7, 6.9$ Hz, 1H), 0.88 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 3.0$ Hz, 3H), 0.84 (d, $J = 3.4$ Hz, 6H), 0.17 (s, 3H), 0.15 (s, 3H).

Diol **27a** (15%): aceite incoloro, $R_f = 0,45$, Hex:AcOEt (1:1), ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.93 – 5.83 (m, 2H), 4.31 (dd, $J = 5.1, 2.6$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.04 (dd, $J = 7.3, 5.1$ Hz, 1H), 3.91 (dd, $J = 5.1, 2.0$ Hz, 1H), 3.76 – 3.64 (m, 1H), 2.86 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.46 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.76 – 1.59 (m, 1H), 0.89 (d, $J = 3.2$ Hz, 3H), 0.87 (d, $J = 3.3$ Hz, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.85 (s, 3H), 0.19 (s, 3H), 0.16 (s, 3H).

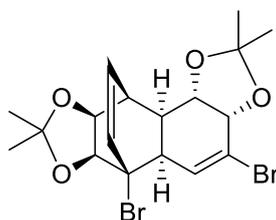
Diol **27c** (40%): aceite incoloro, $R_f = 0,3$, Hex:AcOEt (1:1), $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.94 – 5.83 (m, 2H), 4.39 (dd, $J = 2.4, 1.8$ Hz, 2H), 4.13 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.04 (ddd, $J = 7.7, 2.3, 1.3$ Hz, 1H), 3.88 (ddd, $J = 9.9, 7.8, 1.9$ Hz, 1H), 3.59 (dd, $J = 10.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.62 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 2.45 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 1.66 (dq, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 1H), 0.92 (dd, $J = 6.9, 3.5$ Hz, 6H), 0.89 (s, 6H), 0.22 (s, 3H), 0.19 (s, 3H).

(1*S*,2*R*)-3-((trimetilsilil)etnil)ciclohex-3,5-dien-1,2-diol. **32**



El diol **1** (1eq, 2.53g) se disuelve en DMF anhidro (1g/mL) bajo agitación y atmósfera de N_2 , luego se agrega etiniltrimetilsilano (2eq, 2.59 g), TEA (2.4eq, 2.34 g), CuI (0.04eq, 0.10 g) y el catalizador *tetrakis*(trifenilfosfina) paladio(0) (0.02eq, 335mg) y la reacción se calienta a 30-35°C. Al consumirse el material de partida, la reacción se diluye en AcOEt, se lava con solución saturada de CuSO_4 , y de NaCl, y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica usando silicagel con un gradiente de fase móvil de Hex:AcOEt (8:2) a Hex:AcOEt (1:1) para obtener el diol **33** (86%) como un sólido blanco: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.33 (ddd, $J = 4.2, 2.5, 1.2$ Hz, 1H), 6.08 – 6.00 (m, 2H), 4.34 (ddd, $J = 7.4, 6.1, 2.5$ Hz, 1H), 4.20 (td, $J = 6.1, 1.2$ Hz, 1H), 2.40 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 0.22 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 130.8, 130.6, 124.9, 123.1, 103.1, 100.9, 69.2, 67.1.

(3*aS*,5*aS*,6*S*,6*aS*,9*aS*,10*S*,10*aR*,10*bS*)-4,6-dibromo-2,2,8,8-tetrametil-3*a*,5*a*,6,6*a*,9*a*,10,10*a*,10*b*-octahidro-6,10-etenonafto[1,2-*d*:6,7-*d'*]bis[1,3]dioxol. **34**⁷

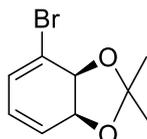


En un tubo para alta presión se agrega el acetónido **12** (1eq), etiniltrimetilsilano (1,3eq), PPh_3 (4mol%), CuI (0,2mol%) y K_2CO_3 (3eq) en agua destilada [0,1M] y se calienta con agitación a 140°C. Al consumirse el material de partida, la reacción se diluye con agua y se extrae la fase acuosa con AcOEt, luego se lava la fase orgánica con solución saturada de NaCl

⁷J. Org. Chem. **1992**, 57(3), 1026-1028.

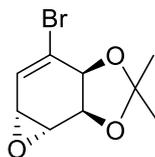
y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica usando silicagel con una fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) para obtener compuesto **34** (30%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.51 (dd, *J* = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 8.7, 1.2 Hz, 1H), 5.90 (dd, *J* = 8.7, 6.4 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 4.22 (dd, *J* = 4.6, 1.3 Hz, 1H), 4.20 – 4.16 (m, 1H), 2.93 – 2.84 (m, 1H), 2.79 – 2.69 (m, 1H), 2.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

(1*S*,2*R*)-3-bromo-1,2-(isopropilidendioxi)ciclohex-3,5-dien. **12**⁸



El diol **1** (1eq) se disuelve en en la mínima cantidad de DMP bajo agitación magnética y atmósfera de N₂, luego se agrega una cantidad catalítica de *p*-TsOH y se continua agitación a temperatura ambiente. Al término de la reacción, se agrega una pequeña cantidad de NaHCO₃ y se evaporado el DMP a presión reducida. Luego se disuelve el crudo en AcOEt y se lava con solución saturada de NaHCO₃ y NaCl, finalmente se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el producto se purifica mediante cromatografía de columna usando silicagel y fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) produciendo el acetónido **12** (98%) como un aceite incoloro: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.36 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 6.03 – 5.94 (m, 1H), 5.89 (dd, *J* = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 1.9 Hz, 2H) 1.45 (s, 3H), 1.44 – 1.43 (s, 3H). ¹³C{¹H}NMR (100MHz, CDCl₃) δ 125.8, 124.6, 124.4, 124.1, 106.2, 75.9, 72.5, 26.7, 24.9.

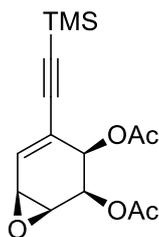
(1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-3-bromo-1,2-(isopropilidendioxi)-5,6-oxiclohex-3-eno. **13**⁸



El epóxido **13** (1eq) se obtuvo como se describe en el procedimiento general VII.2.1.2. El producto se purificó usando sílica gel flash y fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) permitiendo obtener el epóxido **13** (85%) como un sólido blanco: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.48 (dd, *J* = 4.4, 1.1 Hz, 1H), 4.87 (dt, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 3.6, 1.9 Hz, 1H), 3.39 – 3.22 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.44 (s, 3H). ¹³C{¹H}NMR (100MHz, CDCl₃) δ 129.9, 126.5, 111.4, 74.1, 72.6, 49.5, 48.3, 27.5, 25.9.

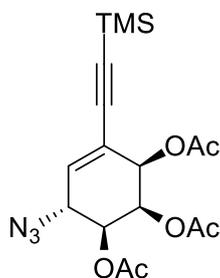
⁸ *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 9439–9440.

Diacetato de (1*S*,2*R*,5*S*,6*S*)-5,6-oxi-3-((trimetilsilil)etnil)ciclohex-3-en-1,2-diilo. **36**



Este compuesto se sintetizó a partir del diol **32**, por epoxidación según el procedimiento general VII.2.1.2 a una temperatura de -5°C , y fue acetilado inmediatamente, sin purificar debido a su inestabilidad, según el procedimiento general VII.2.1.1. El producto acetilado se purificó usando sílicagel flash y un gradiente de fase móvil de Hex:AcOEt (95:5) a Hex:AcOEt (90:10) permitiendo obtener el compuesto **36** (66%, 2 pasos) como un aceite incoloro: $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ -205.4 (c 1.2, DCM); IR (film) ν (cm^{-1}): 3462 (ancha), 2961, 1748, 1626, 1369, 1238, 1219, 1036; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.54 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 5.71 (dd, $J = 5.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.29 (dt, $J = 5.3, 1.1$ Hz, 1H), 3.61 – 3.54 (m, 1H), 3.47 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 2.13 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.08 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H), 0.14 (d, $J = 0.9$ Hz, 9H) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 170.8, 170.2, 134.6, 124.4, 102.2, 98.8, 68.5, 66.7, 54.3, 47.8, 21.1, 20.8, -0.3 . HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 309.11528, valor experimental 309.11588.

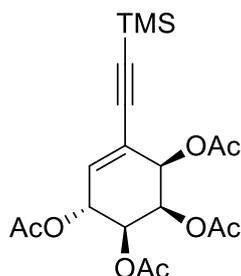
Triacetato de (1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-5-azido-3-((trimetilsilil)etnil)ciclohex-3-en-1,2,6-triilo. **5a**



El epóxido **36** (1eq, 547mg) se disuelve en DMF anhidro (2mL) bajo agitación magnética y atmósfera de N_2 , luego se agrega azida de sodio (3eq, 345 mg) y cloruro de amonio sólido (2,2eq, 208 mg) y se calienta a 30°C . Al término de la reacción, la reacción se diluye con Et_2O y la fase orgánica se lava con agua y solución saturada de NaCl, y finalmente se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo de la reacción se usa para el siguiente paso de reacción, acetilación, según el procedimiento general VII.2.1.1. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna usando sílicagel y fase móvil de Hex:AcOEt (9:1), produciendo el triacetato **5a** (73%, 2 pasos) como un aceite incoloro: $[\alpha]_{\text{D}}^{21}$ -147.5 (c 1.4, CH_2Cl_2); IR (film) ν (cm^{-1}): 3435 (ancha), 2104, 1755, 1638, 1368, 1217, 1038, 847; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.09 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.73 (dd, $J = 6.0, 3.0$ Hz, 1H),

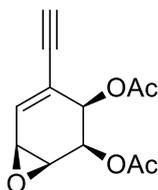
5.61 (dd, $J = 3.7, 2.0$ Hz, 1H), 5.04 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 4.41 (dt, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 0.18 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 169.8, 169.3, 132.2, 122.7, 99.8, 98.7, 71.5, 68.9, 67.3, 58.5, 20.9, 20.8, 20.6, -0.3. HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.14289, valor experimental 394.14217.

Tetraacetato de (1*S*,2*R*,5*R*,6*S*)-3-((trimetilsilil)etinin)ciclohex-3-en-1,2,5,6-tetrailo. **36b**



Este compuesto se obtuvo como producto secundario durante la obtención de la azida **5a**. El producto se purifica mediante cromatografía de columna usando silicagel y fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) produciendo el tetraacetato **36b** (10%) como un aceite incoloro: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.08 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 5.75 (dt, $J = 3.6, 2.5$ Hz, 1H), 5.68 (dt, $J = 8.3, 2.7$ Hz, 1H), 5.60 (dd, $J = 3.7, 2.2$ Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (s, 5H), 2.06 (s, 4H), 2.03 (s, 3H), 0.16 (s, 9H).

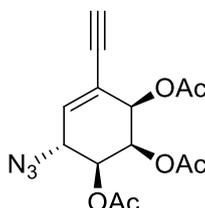
Diacetato de (1*S*,2*R*,5*S*,6*S*)-3-etinil-5,6-oxiciclohex-3-en-1,2-diilo. **5b**



El epóxido **36** (1eq, 1,07g) se disuelve con agitación en THF seco (17mL) bajo atmósfera de N_2 , se enfría la reacción a 0°C y se agrega fluoruro de tetrabutilamonio (1M en THF, 2.1eq, 1,9g). Al consumirse el material de partida, se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se diluye en DCM, la fase orgánica se lava con solución saturada de NaHCO_3 y de NaCl , luego se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se remueve el disolvente por evaporación a presión reducida y el crudo se purifica usando cromatografía en columna con silicagel y fase móvil de Hex:AcOEt (7:3) para obtener el compuesto **5b** (80%) como un sólido blanco: $[\alpha]^{21}_D$ -301.0 (c 1.2, CH_2Cl_2); P. fusión: $106-108^\circ\text{C}$; IR (film) ν (cm^{-1}): 3414 (ancha), 3277, 1744, 1371, 1063, 1030; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.65 – 6.62 (m, 1H), 5.75 (dd, $J = 5.3, 2.1$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 5.3, 1.2$ Hz, 1H), 3.62 (ddd, $J = 4.2, 2.0, 1.3$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.04 (d, $J = 0.4$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100

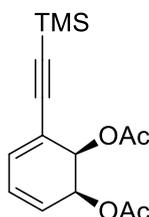
MHz, CDCl₃) δ 170.8, 170.1, 135.8, 123.4, 81.0, 80.6, 68.3, 66.3, 54.2, 47.5, 20.9, 20.7. HRMS (ESI+) calculado para C₁₂H₁₂O₅ [M+H]⁺ 237.07575, valor experimental 237.07507.

Triacetato de (1*R*,2*R*,5*R*,6*S*)-5-azido-3-etinilciclohex-3-en-1,2,6-triilo. **5**



El compuesto **5a** (1eq, 680 mg) se disuelve en acetonitrilo (9 mL) con agitación y en atmósfera de N₂ y luego se agrega KF (1eq, 100 mg) a temperatura ambiente. Al término de la reacción se agrega agua y se evapora el acetonitrilo a presión reducida. El crudo se diluye en AcOEt y se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente orgánico se evapora a presión reducida y el crudo se purifica usando cromatografía en columna con silicagel y fase móvil de Hex:AcOEt (8:2) permitiendo obtener el monómero **5** (96%) como un aceite incoloro: [α]²¹_D -168.3 (*c* 0.9, CH₂Cl₂); IR (film) ν (cm⁻¹): 3416, 3292, 2104, 1753, 1630, 1369, 1217, 1038; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.16 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.89 – 5.68 (m, 1H), 5.62 (dd, *J* = 3.7, 2.1 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 4.60 – 4.38 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.0, 169.6, 169.4, 133.5, 121.6, 80.5, 78.7, 71.2, 68.7, 67.2, 58.3, 20.7, 20.7, 20.5. HRMS (ESI+) calculado para C₁₄H₁₅N₃O₆ [M+H]⁺ 322.10336, valor experimental 322.10310.

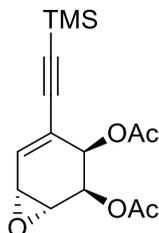
Diacetato de (1*S*,2*R*)-3-(trimetilsililetinil)ciclohexa-3,5-dien-1,2-diilo. **37**



Este compuesto se sintetizó a partir del diol **32** según el procedimiento general VII.2.1.1 a una temperatura de -5°C. El crudo se purificó usando sílicagel flash y una fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) permitiendo obtener el acetato **37** (83%) como un aceite incoloro: [α]²¹_D -22.0 (*c* 0.25, CH₂Cl₂); IR (film) ν (cm⁻¹): 2963, 2153, 1749, 1371, 1236, 1211, ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6.43 (dt, *J* = 5.6, 1.1 Hz, 1H), 6.16 (ddd, *J* = 9.7, 5.7, 1.4 Hz, 1H), 5.94 (ddd, *J* =

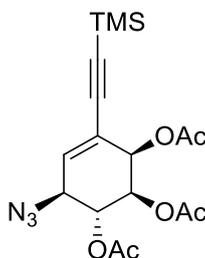
9.6, 4.1, 0.9 Hz, 1H), 5.63 (dd, $J = 6.1, 1.3$ Hz, 1H), 5.53 (ddd, $J = 5.8, 4.2, 1.4$ Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 0.19 (s, 9H).

Diacetato de (1*S*,2*R*,5*R*,6*R*)-3-trimetilsililetinil-5,6-oxiciclohex-3-en-1,2-diilo. **38**



Este compuesto se sintetizó a partir de **37** según el procedimiento general VII.2.1.2, a una temperatura de -10°C . El producto se purificó usando sílic gel flash y una fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) permitiendo obtener el epóxido **38** (70%) como un sólido blanco: $[\alpha]^{21}_{\text{D}}$ 59.8 (c 1.15, CH_2Cl_2); IR (film) ν (cm^{-1}): 2962, 2152, 1753, 1373, 1240, 1219, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.43 (dd, $J = 4.1, 2.7$ Hz, 1H), 5.79 (dd, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 1H), 5.49 (dd, $J = 4.9, 2.7$ Hz, 1H), 3.56 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.43 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 0.18 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 170.39, 130.50, 125.39, 100.32, 99.43, 65.98, 65.55, 51.40, 47.17, 21.00, 20.75, -0.13.

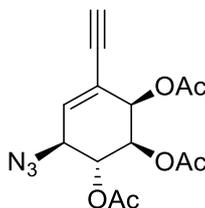
Triacetato de (1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-5-azido-3-(trimetilsililetinil)ciclohex-3-en-1,2,6-triilo. **39**



El epóxido **38** (1eq, 508 mg) se disuelve en DMF anhidro (3,5 mL) con agitación y atmósfera de N_2 , luego se agrega azida de sodio (3eq, 320 mg), cloruro de amonio sólido (2,2eq, 196mg) y se calienta a 30°C . Al término de la reacción, la reacción se diluye con Et_2O y esta se lava con agua y solución saturada de NaCl , finalmente se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo de la reacción se usa para el siguiente paso de reacción, según el procedimiento general VII.2.1.1. El producto se purifica mediante cromatografía en columna usando silicagel y fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) produciendo el triacetato **39** (93%, 2 pasos) como un aceite incoloro: $[\alpha]^{21}_{\text{D}}$ 12.7 (c 1.45, CH_2Cl_2); IR (film) ν (cm^{-1}): 3436 (ancha), 2966, 2102, 1755, 1371, 1244, 1219, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.12 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 5.72 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 5.40 (dd, $J = 10.4, 7.7$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J =$

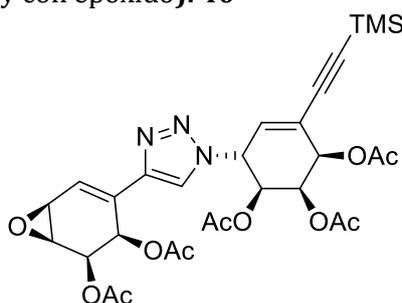
10.4, 4.0 Hz, 1H), 4.08 – 4.03 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 0.17 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.16 – 165.75 (m), 133.79, 122.04, 100.63, 98.42, 68.81, 68.27, 67.64, 60.97, 20.86, 20.78, 20.65, -0.28.

Triacetato de (1*R*,2*R*,5*S*,6*R*)-5-azido-3-etinilciclohex-3-en-1,2,6-triilo. **4**



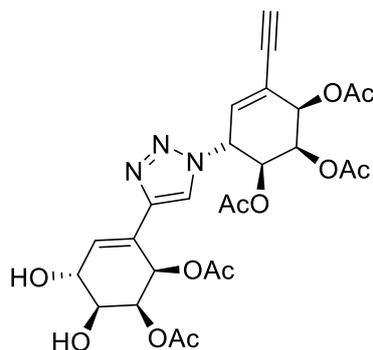
El compuesto **39** (1eq, 590 mg) se disuelve en acetonitrilo (8 mL) con agitación y en atmósfera de N_2 y luego se agrega KF (1eq, 90 mg) a temperatura ambiente. Al término de la reacción, se agrega agua y se evapora el acetonitrilo a presión reducida. El crudo se diluye en AcOEt, se lava con solución saturada de NaCl y se seca sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente orgánico se evapora a presión reducida y el crudo se purifica usando cromatografía de columna con silicagel y fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) permitiendo obtener el monómero **5** (71%) como un sólido blanco: $[\alpha]^{21}_D$ 4.9 (*c* 1.8, CH_2Cl_2); IR (film) ν (cm^{-1}): 3271, 2102, 1753, 1373, 1246, 1219, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 6.18 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.42 (dd, *J* = 10.6, 7.9 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 10.6, 4.0 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.99 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.13, 169.82, 169.71, 135.24, 121.08, 80.31, 79.67, 68.76, 68.22, 67.45, 60.98, 20.82, 20.78, 20.58.

Dímero diprotegido (sililado y con epóxido). **40**



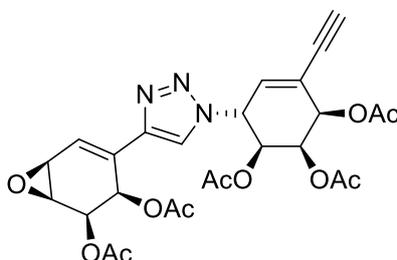
El dímero **40** fue sintetizado usando el procedimiento general VII.2.1.8. El crudo se purificó usando cromatografía de columna con silicagel con un gradiente de fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) a Hex:AcOEt (6:4) obteniendo el dímero **40** (49%, tablaIV.7, entrada 11) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (s, 1H), 7.23 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 6.10 (dt, *J* = 6.7, 3.7 Hz, 2H), 5.88 (dd, *J* = 5.9, 3.4 Hz, 1H), 5.70 – 5.66 (m, 1H), 5.64 – 5.56 (m, 1H), 5.41 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.36 – 5.29 (m, 1H), 3.71 – 3.65 (m, 2H), 2.21 (s, 4H), 2.15 (d, *J* = 1.3 Hz, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 0.19 (s, 10H).

Dímero desililado y con apertura de epóxido. **42**



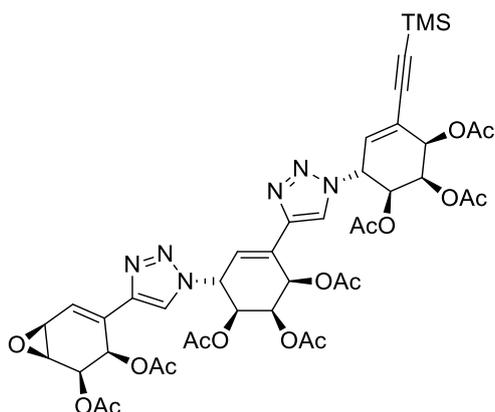
El dímero **42** fue obtenido como subproducto en la síntesis de **40** usando el procedimiento general VII.2.1.8. El crudo se purificó usando cromatografía de columna con silicagel con un gradiente de fase móvil de Hex(9)/AcOEt(1) a Hex(6)/AcOEt(4) obteniendo el dímero **42** (18%, tablaIV.7, entrada 11) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.52 (s, 1H), 6.90 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.18 (dt, $J = 6.7, 3.7$ Hz, 2H), 5.88 (dd, $J = 5.9, 3.4$ Hz, 1H), 5.70 – 5.66 (m, 1H), 5.64 – 5.56 (m, 1H), 5.41 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 5.36 – 5.29 (m, 1H), 4.85 (t, $J = 4$. Hz 1H), 4.25 (m, 1H) 3.05 (s, 1H) 2.21 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 1.3$ Hz, 6H), 2.09 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 0.19 (s, 9H).

Dímero desililado y con epóxido. **41**



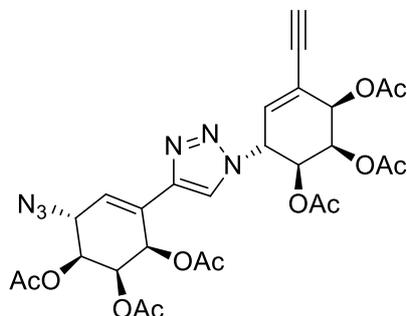
El dímero **41** fue sintetizado usando el procedimiento general VII.2.1.9. El crudo se purificó usando cromatografía de columna con silicagel con un gradiente de fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) a Hex:AcOEt (6:4) obteniendo el dímero **41** (74%, tablaIV.7, entrada 16) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (s, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 6.20 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 5.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.88 (td, $J = 3.5, 2.3$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 3.6, 2.0$ Hz, 1H), 5.60 (dt, $J = 9.5, 2.7$ Hz, 1H), 5.41 (dd, $J = 5.4, 0.9$ Hz, 1H), 5.36 (dd, $J = 9.6, 2.0$ Hz, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 0.7$ Hz, 6H), 2.10 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 171.7, 170.2, 170.0, 169.3, 168.9, 145.3, 131.9, 129.5, 125.1 122.83, 119.9, 81.4, 78.3, 70.2, 69.1, 68.8, 67.3, 64.5, 58.6, 53.8, 48.0, 21.0, 20.8, 20.5, 20.3.

Trímero lineal diprotectado (sililado y epóxido). **43**



El trímero lineal **43** fue sintetizado usando el procedimiento general VII.2.1.9 partiendo del dímero **41** (1,1eq) y del monómero **5a** (1,1eq). El crudo se purificó usando cromatografía de columna con silicagel con un gradiente de fase móvil de Hex:AcOEt (4:6) a Hex:AcOEt (3:7) obteniendo el trímero lineal **43** (51%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.56 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.63 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.23 (td, $J = 3.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.10 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.07 (dd, $J = 5.3, 1.7$ Hz, 1H), 5.87 (td, $J = 3.5, 2.4$ Hz, 1H), 5.79 – 5.72 (m, 2H), 5.71 – 5.63 (m, 2H), 5.42 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 5.40 – 5.37 (m, 1H), 5.33 (dd, $J = 9.7, 1.9$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.92 (s, 6H), 0.18 (s, 9H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 171.95, 170.43, 170.29, 170.28, 170.11, 169.39, 169.19, 169.14, 145.37, 143.81, 130.54, 129.66, 129.08, 124.97, 124.13, 124.08, 120.02, 119.60, 100.09, 99.09, 70.31, 70.16, 69.23, 69.09, 68.80, 67.45, 66.67, 64.66, 59.09, 58.88, 53.94, 48.13, 21.17, 20.92, 20.88, 20.72, 20.55, 20.51, 20.50, -0.31.

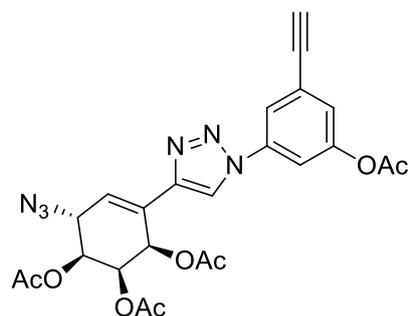
Dímero azido-alquino. **44**



El dímero **41** (1eq) se disuelve en DMF anhidro [1M] bajo agitación magnética y atmósfera de N_2 , luego se agrega azida de sodio (3eq) y cloruro de amonio sólido (2,2eq) y se calienta a 30°C . Al término de la reacción, la reacción se diluye con Et_2O y la fase orgánica se lava con

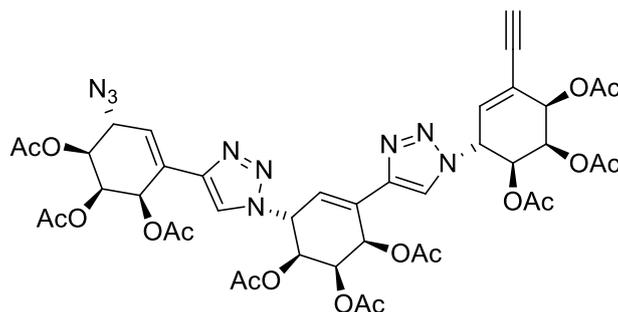
agua y solución saturada de NaCl, y finalmente se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo de la reacción se usa para el siguiente paso de reacción, acetilación, según el procedimiento general VII.2.1.1. El producto se purificó usando cromatografía de columna con silicagel con un gradiente de fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) a Hex:AcOEt (6:4) permitiendo obtener el compuesto **44** (27%) como un sólido blanco: [α]²¹_D -248.1 (*c* 1.5, DCM); P. fusión: 112-114°C; IR (film) ν (cm⁻¹): 3458, 3285, 2104, 1751, 1638, 1431, 1371, 1240, 1217, 1036, 951, 908, 737; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (s, 1H), 6.66 (dd, *J* = 2.9, 1.8 Hz, 1H), 6.18 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.10 (dt, *J* = 4.3, 2.1 Hz, 1H), 5.88 (td, *J* = 3.5, 2.4 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 3.7, 2.0 Hz, 1H), 5.68 – 5.62 (m, 2H), 5.37 (dd, *J* = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 5.16 (dd, *J* = 7.6, 2.2 Hz, 1H), 4.56 (dt, *J* = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 170.2, 170.1, 169.9, 169.5, 169.1, 144.3, 132.0, 128.0, 125.1, 123.1, 119.5, 81.7, 78.4, 70.9, 70.1, 68.9, 68.4, 67.4, 66.2, 58.9, 58.5, 20.9, 20.9, 20.9, 20.8, 20.6, 20.5. HRMS (ESI+) calculado para C₂₈H₃₀N₆O₁₂ [M+H]⁺ 643.19945, valor experimental 643.19640.

Dímero azido-alquino aromatizado. **44a**



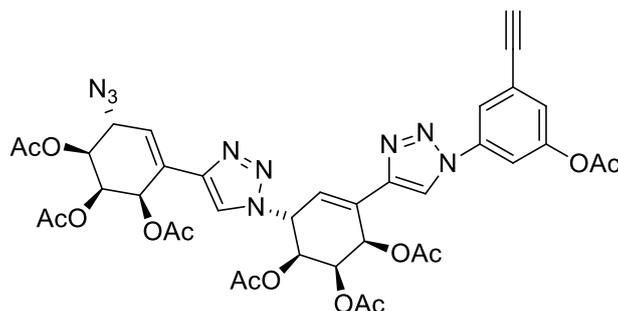
Este compuesto se obtuvo como subproducto usando el procedimiento de síntesis para la obtención de **44**. El producto se purificó usando cromatografía en columna con silicagel y un gradiente de fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) a Hex:AcOEt (6:4) permitiendo obtener el compuesto **44a** (35%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (s, 1H), 7.54 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.72 (q, *J* = 2.5 Hz, 2H), 6.17 (dq, *J* = 4.2, 2.1 Hz, 2H), 5.68 (dt, *J* = 4.2, 2.2 Hz, 2H), 5.20 (dt, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 2H), 4.59 (dt, *J* = 7.7, 2.7 Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.13 (s, 15H), 2.04 (s, 3H), 2.02 (s, 6H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.13, 169.76, 151.33, 142.96, 125.63, 125.43, 120.82, 119.24, 118.49, 118.32, 114.82, 114.65, 81.08, 80.16, 70.85, 68.39, 66.37, 58.45, 21.07, 21.04, 20.82, 20.73.

Trímero lineal azido-alquino. **45**



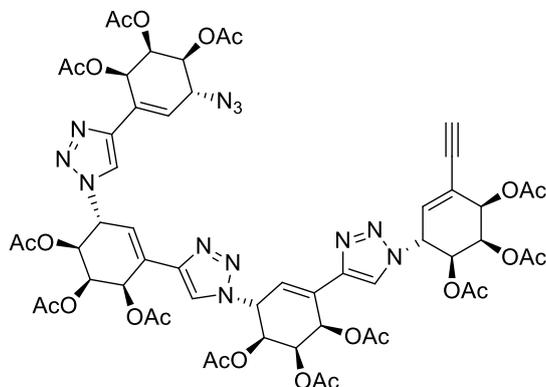
El trímero **43** (1eq) se disuelve en DMF anhidro [1M] bajo agitación magnética y atmósfera de N₂, luego se agrega azida de sodio (3eq) y cloruro de amonio sólido (2,2eq) y se calienta a 30°C. Al término de la reacción, la reacción se diluye con Et₂O y la fase orgánica se lava con agua y solución saturada de NaCl, y finalmente se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo de la reacción se usa para el siguiente paso de reacción, acetilación, según el procedimiento general VII.2.1.1. El producto se purificó usando cromatografía de columna con silicagel con un gradiente de fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) a Hex:AcOEt (6:4) permitiendo obtener el compuesto **45** (30%) como un sólido blanco: $[\alpha]^{21}_D$ -217.0 (*c* 1.0, DCM); P. fusión: 200°C (descomposición); IR (film) ν (cm⁻¹): 2939, 2104, 1753, 1431, 1371, 1240, 1217, 1036; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.68 – 6.56 (m, 2H), 6.22 (td, *J* = 3.5, 2.1 Hz, 1H), 6.18 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.07 (dt, *J* = 4.3, 2.1 Hz, 1H), 5.87 (q, *J* = 3.2 Hz, 1H), 5.80 – 5.73 (m, 2H), 5.71 – 5.65 (m, 2H), 5.61 (dd, *J* = 4.2, 2.2 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 9.0, 2.1 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 4.54 (dt, *J* = 7.7, 2.7 Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.6, 170.3, 170.2, 170.2, 170.0, 169.9, 169.5, 169.2, 169.1, 144.1, 143.7, 131.9, 129.1, 128.1, 124.9, 124.0, 123.2, 119.8, 81.7, 78.3, 70.9, 70.2, 70.0, 68.9, 68.8, 68.4, 67.37, 66.7, 66.2, 58.9, 58.9, 58.5, 20.9, 20.9, 20.9, 20.8, 20.7, 20.7, 20.6, 20.5, 20.5. HRMS (ESI+) calculado para C₄₂H₄₅N₉O₁₈ [M+H]⁺ 964.29553, valor experimental 964.29392.

Trímero lineal azido-alquino aromatzado. **45a**



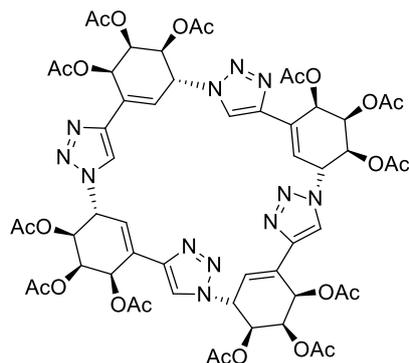
Este compuesto se obtuvo como subproducto usando el procedimiento de síntesis para la obtención de **45**. El producto se purificó usando cromatografía de columna con silicagel con un gradiente de fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) a Hex:AcOEt (6:4) permitiendo obtener el compuesto **45a** (43%) como un sólido blanco: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (s, 1H), 7.61 (dd, $J = 2.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.29 (dd, $J = 2.2, 1.3$ Hz, 1H), 6.70 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 2.9, 1.8$ Hz, 1H), 6.31 (td, $J = 3.6, 2.2$ Hz, 1H), 6.08 (dt, $J = 4.3, 2.2$ Hz, 1H), 5.84 – 5.77 (m, 2H), 5.63 (dd, $J = 4.2, 2.1$ Hz, 1H), 5.48 (dd, $J = 9.1, 2.1$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 7.7, 2.2$ Hz, 1H), 4.55 (dt, $J = 7.8, 2.6$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 0.26 (s, 9H).

Tetrámero lineal azido-alquino. **46**



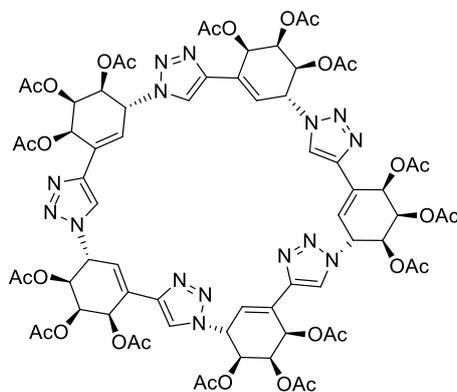
Este compuesto se sintetizó usando el procedimiento general VII.2.1.9 para la oligomerización de **5**. El producto se purificó usando cromatografía de columna con silicagel con un gradiente de fase móvil de Hex:AcOEt (9:1) a Hex:AcOEt (6:4) permitiendo obtener el compuesto **46** (2%) como un sólido blanco: $[\alpha]^{21}_D -120,6$ (c 0.4, CH_2Cl_2); P. fusión: 220°C (descomposición); IR (film) ν (cm^{-1}): 3420 (ancha), 1751, 1638, 1373, 1240, 1217, 1036; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.63 (q, $J = 1.9$ Hz, 3H), 6.23 (p, $J = 3.8$ Hz, 2H), 6.19 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.08 (dt, $J = 4.4, 2.2$ Hz, 1H), 5.88 (q, $J = 3.3$ Hz, 1H), 5.82 – 5.74 (m, 4H), 5.71 – 5.66 (m, 2H), 5.63 (dd, $J = 4.2, 2.2$ Hz, 1H), 5.45 (dd, $J = 4.4, 2.1$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 4.4, 2.1$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J = 9.5, 2.0$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J = 7.7, 2.2$ Hz, 1H), 4.55 (dt, $J = 7.8, 2.7$ Hz, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.21 – 2.18 (6H), 2.12 (6H), 2.11 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.94 (s, 3H) $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 170.4, 170.3, 170.1, 170.1, 170.1, 169.9, 169.7, 169.4, 169.2, 169.1, 169.0, 144.1, 143.6, 143.5, 131.8, 129.2, 129.1, 128.0, 124.9, 123.8, 123.2, 119.9, 119.7, 81.6, 78.2, 77.2, 70.9, 70.1, 70.1, 69.9, 68.9, 68.7, 68.3, 67.3, 66.5, 66.1, 58.9, 58.92, 58.8, 58.4, 36.3, 24.7, 23.3, 20.8, 20.8, 20.7, 20.6, 20.5, 20.4, 20.4. $^1\text{HRMS}$ (ESI+) calculado para $\text{C}_{56}\text{H}_{60}\text{N}_{12}\text{O}_{24}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1285.39161, valor experimental 1285.38810.

Tetrámero cíclico. **47**



Este compuesto se sintetizó usando el procedimiento general VII.2.1.9 para la oligomerización de **5**. El producto se purificó usando cromatografía de columna con silicagel con una fase móvil de tolueno (6)/DCM (4)/AcOEt (6)/CH₃CN (3) permitiendo obtener el compuesto **47** (19%) como un sólido blanco: $[\alpha]^{21}_D$ -243,7 (*c* 1.1, CH₂Cl₂); P. fusión: 260°C (decomposición); IR (film) ν (cm⁻¹): 3412 (ancha), 2075, 1638, 1375, 1221, 1036; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (s, 1H), 6.20 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 5.86 (dt, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 4.3, 2.1 Hz, 1H), 5.59 (dd, *J* = 9.2, 2.0 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.93 (s, 3H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 170.2, 169.7, 144.7, 130.1, 124.7, 119.7, 69.6, 68.7, 66.5, 58.9, 20.8, 20.6, 20.4. HRMS (ESI+) calculado para C₅₆H₆₀N₁₂O₂₄ [M+H]⁺ 1285.39161, valor experimental 1285.39133.

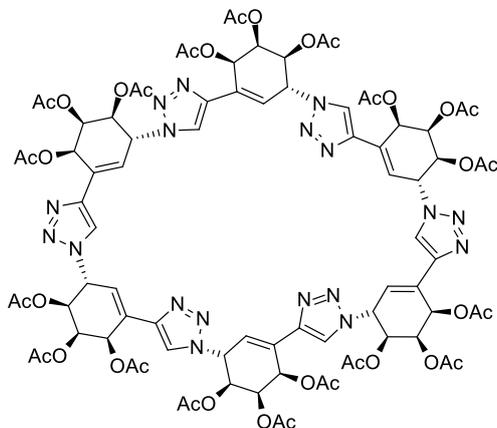
Pentámero cíclico. **48**



Este compuesto se sintetizó usando el procedimiento general VII.2.1.9 para la oligomerización de **5**. El producto se purificó usando cromatografía de columna con silicagel con una fase móvil de tolueno (6)/DCM (4)/AcOEt (6)/CH₃CN (3) permitiendo obtener los compuestos **48** y **49** (47%). Luego de varias purificaciones, se logró obtener una muestra analítica de **48**, como un sólido blanco, permitiendo su caracterización: $[\alpha]^{21}_D$ -240.5 (0.3, DCM); P. fusión: 246°C (descomposición); IR (film) ν (cm⁻¹): 3420 (ancha), 2093, 1645, 1373, 1219, 1034; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (s, 1H), 6.48 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.32 – 6.14 (m, 1H), 5.83 (dt, *J* = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 4.0, 2.1 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 9.0, 2.0

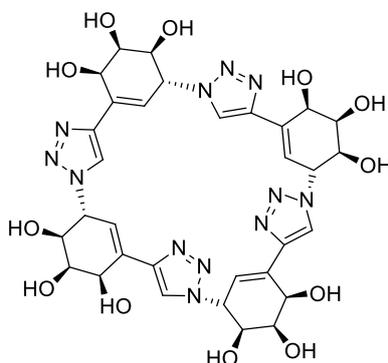
Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 170.1, 169.2, 144.2, 130.1, 123.5, 120.1, 70.3, 68.8, 66.7, 58.9, 20.9, 20.7, 20.5. HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{70}\text{H}_{75}\text{N}_{15}\text{O}_{30}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1606.48770, valor experimental 1606.48536.

Hexámero cíclico. **49**



Este compuesto se sintetizó usando el procedimiento general VII.2.1.9 para la oligomerización de **5**. El producto se purificó usando cromatografía de columna con silicagel con una fase móvil de tolueno:DCM:AcOEt:CH₃CN (6:4:6:3) permitiendo obtener los compuestos **48** y **49** (47%). Luego de varias purificaciones, se logró obtener una muestra analítica de **49**, como un sólido blanco, permitiendo su caracterización: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (s, 1H), 6.47 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.26 – 6.18 (m, 1H), 5.82 (dt, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J = 9.0, 2.0$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.98 (s, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}\text{RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 170.19, 170.05, 169.23, 144.19, 130.06, 123.50, 120.06, 70.27, 68.84, 66.71, 58.96, 20.90, 20.74, 20.51. HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_{84}\text{H}_{90}\text{N}_{18}\text{O}_{36}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 1927.58379, valor experimental 1927.58318.

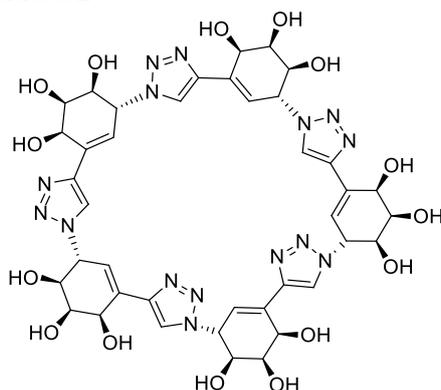
Tetrámero cíclico desacetilado. **50**



El tetrámero cíclico **47** se disuelve en MeOH seco [0,1M] bajo agitación magnética y atmósfera de N₂, luego se agrega el reactivo de Zemplen (NaOMe/MeOH) en cantidades catalíticas. Al término de la reacción, se evapora el disolvente orgánico y se purifica el crudo

directamente usando cromatografía en columna con silicagel en modo HILIC con una fase móvil de CH₃CN:H₂O (8:2) permitiendo obtener el dodecaol **50** (80%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (s, 1H), 6.01 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.53 (dt, *J* = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 4.31 (dd, *J* = 3.8, 2.0 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 131.28, 124.20, 122.74, 71.86, 71.64, 67.90, 62.05.

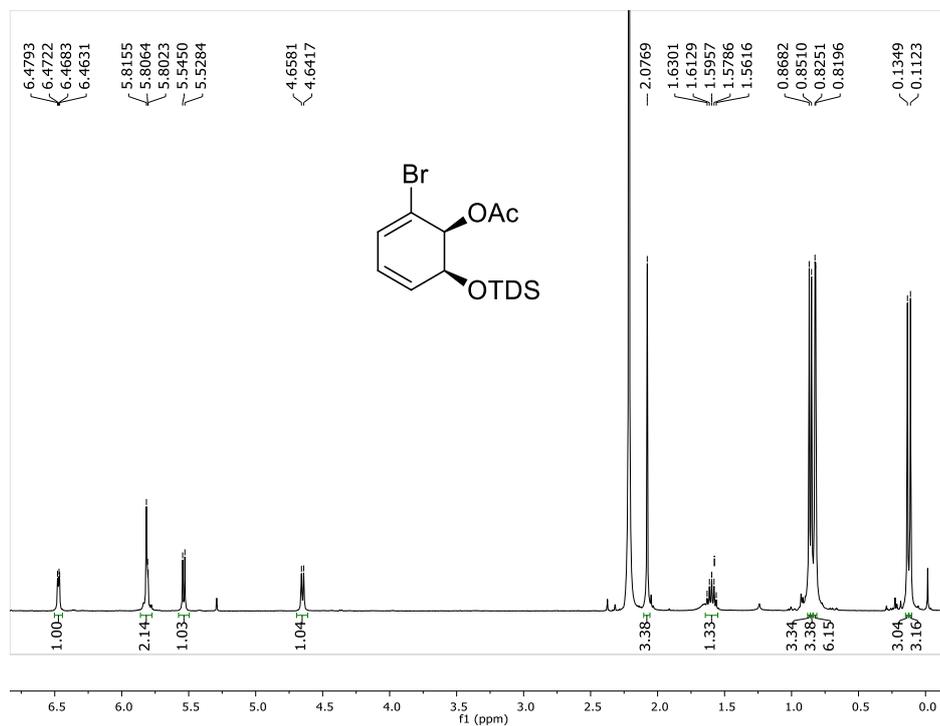
Pentámero cíclico desacetilado. **51**



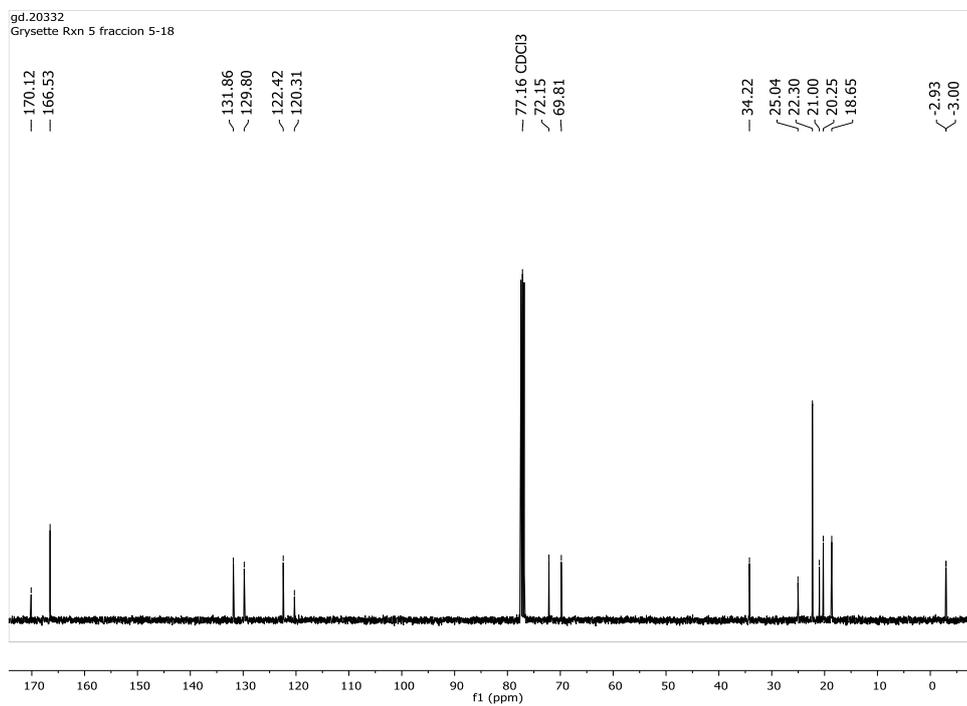
El pentámero cíclico **48** se disuelve en MeOH seco [0,1M] bajo agitación y atmósfera de N₂, luego se agrega el reactivo de Zemplen (NaOMe/MeOH) en cantidades catalíticas. Al término de la reacción, se evapora el disolvente orgánico y se purifica el crudo directamente usando cromatografía en columna con silicagel en modo HILIC con una fase móvil de CH₃CN:H₂O (8:2) permitiendo obtener el pentadecaol **51** (40%) como un sólido blanco: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 6.14 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 5.53 (dt, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 4.94 (td, *J* = 3.5, 2.0 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 3.7, 2.0 Hz, 1H), 4.27 (dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 1H). ¹³C{¹H}RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 145.21, 131.56, 123.38, 122.94, 71.90, 71.81, 67.77, 61.67.

VI.2.3 Espectros de RMN selectos

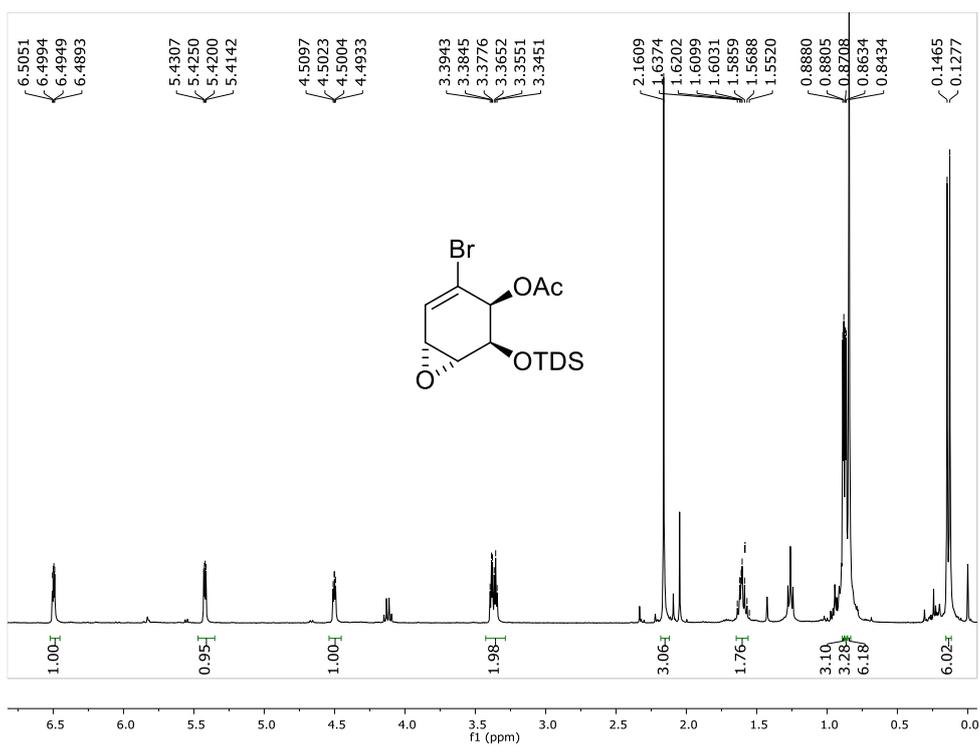
Compuesto 7, ¹H RMN



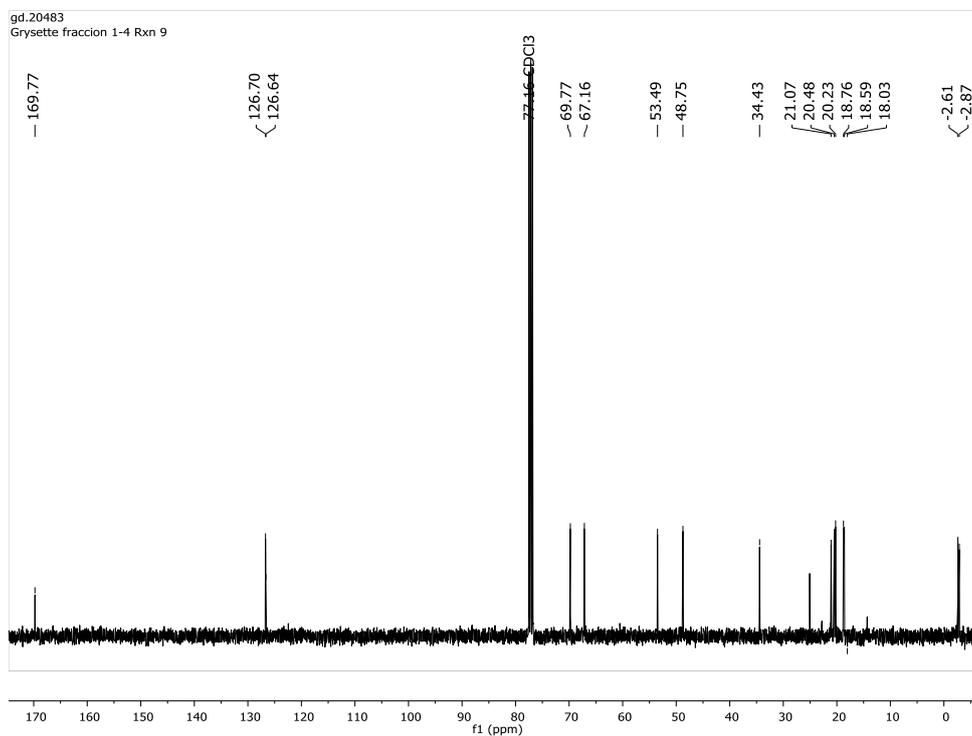
Compuesto 7, ¹³C RMN



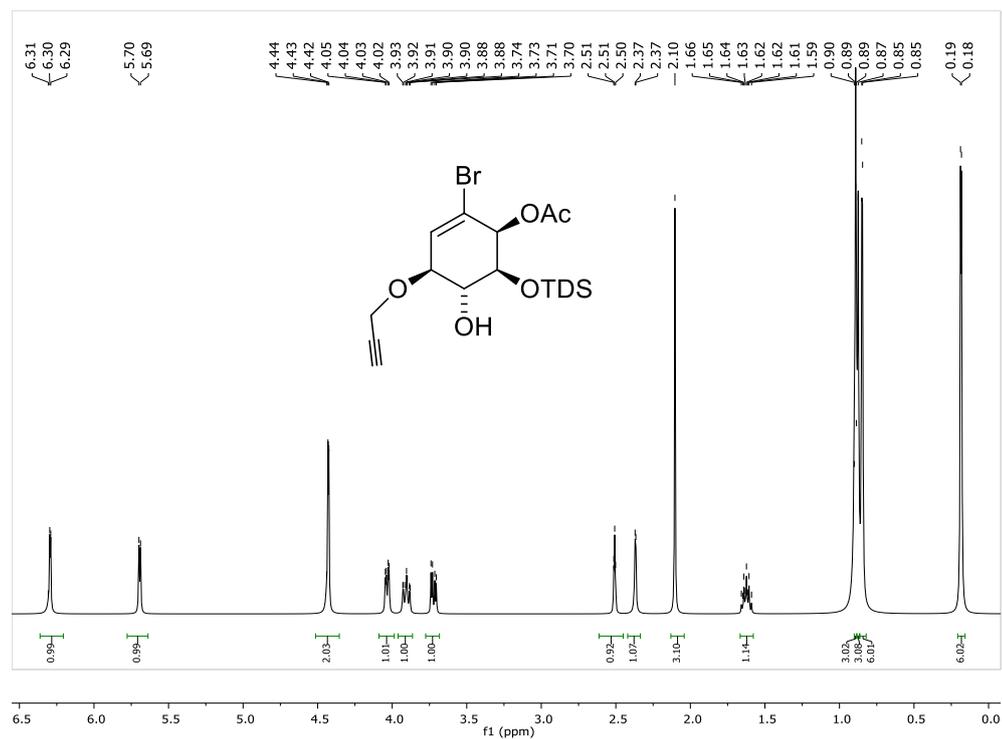
Compuesto 8, ¹H RMN



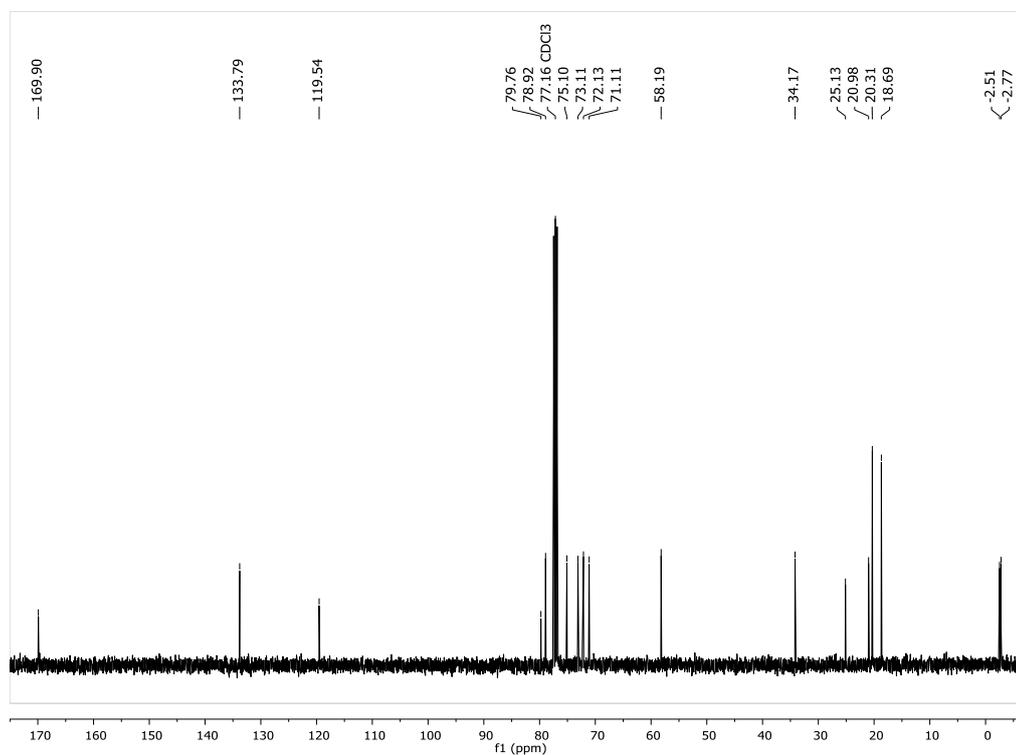
Compuesto 8, ¹³C RMN



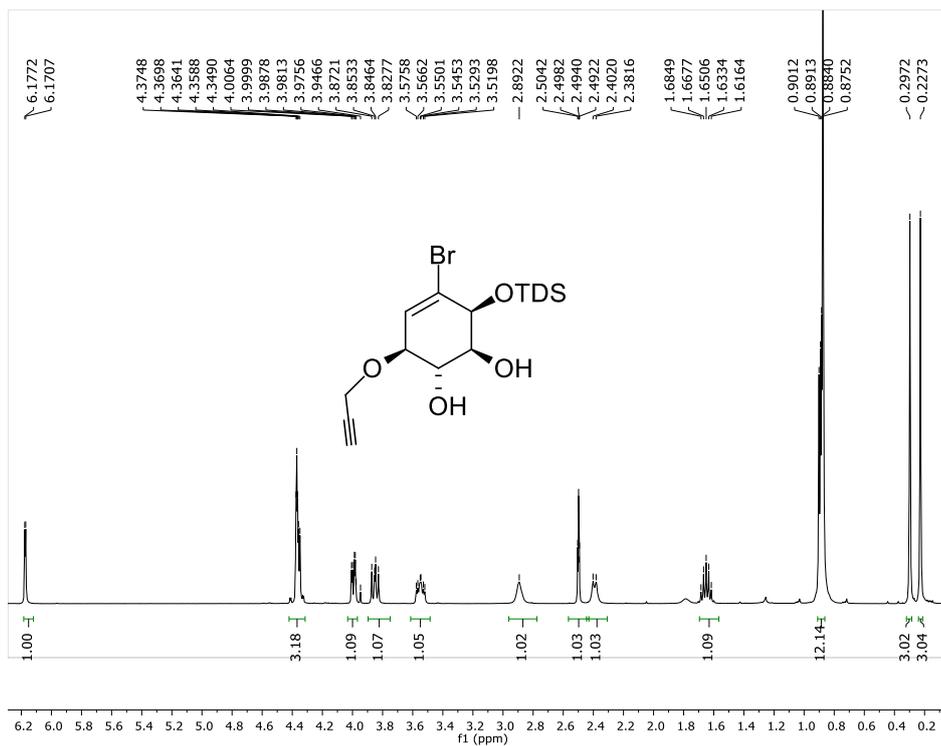
Compuesto 9, ¹H RMN



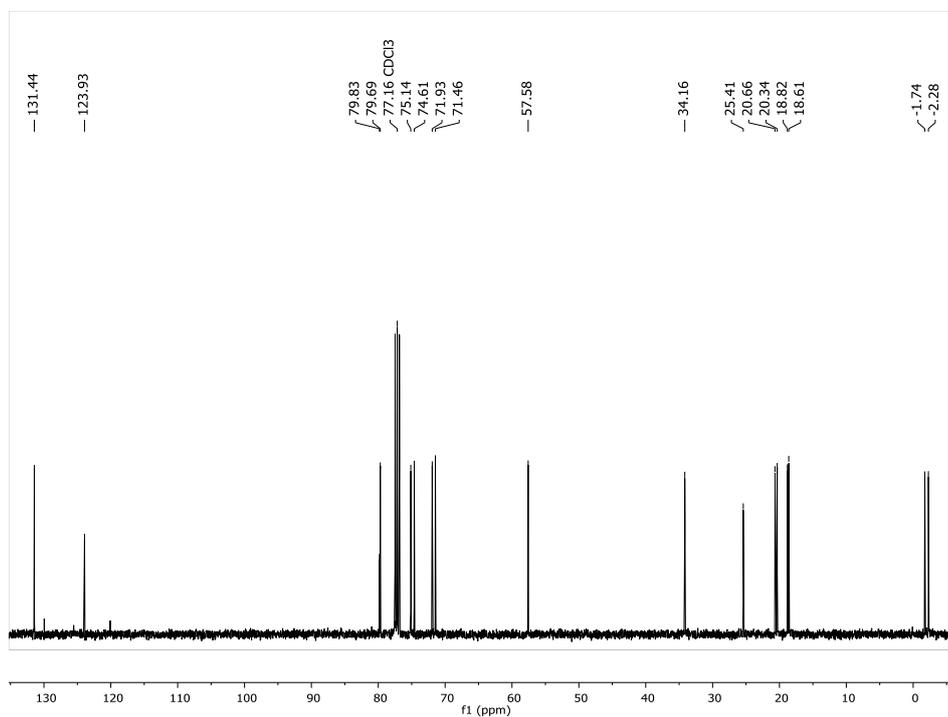
Compuesto 9, ¹³C RMN



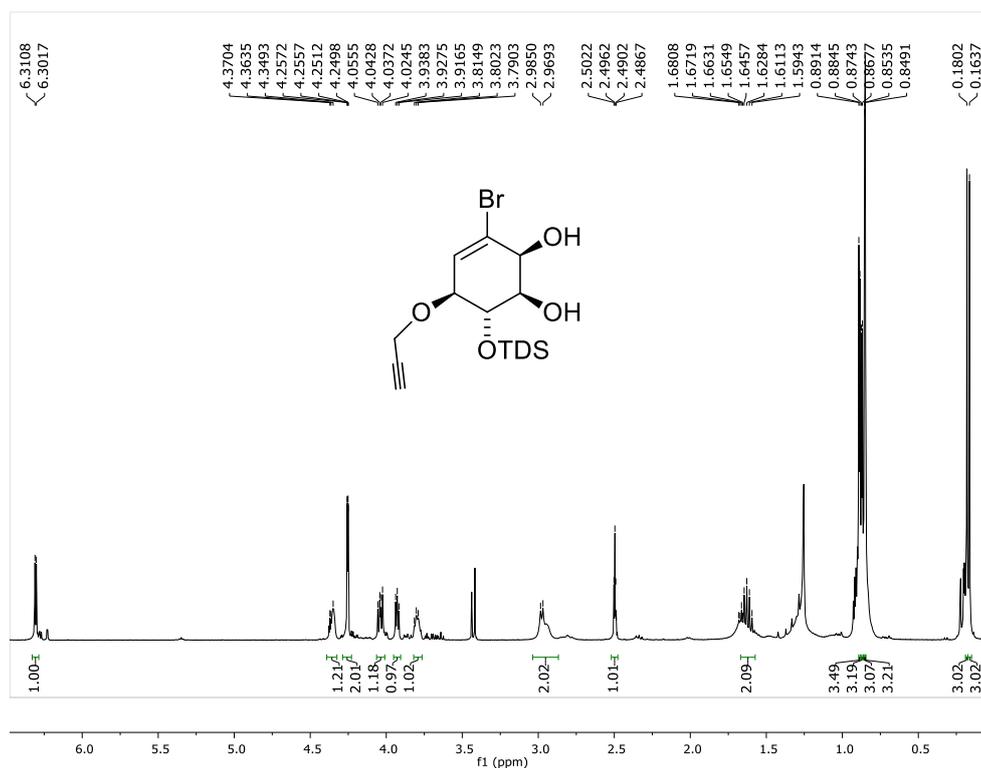
Compuesto **11a**, ^1H RMN



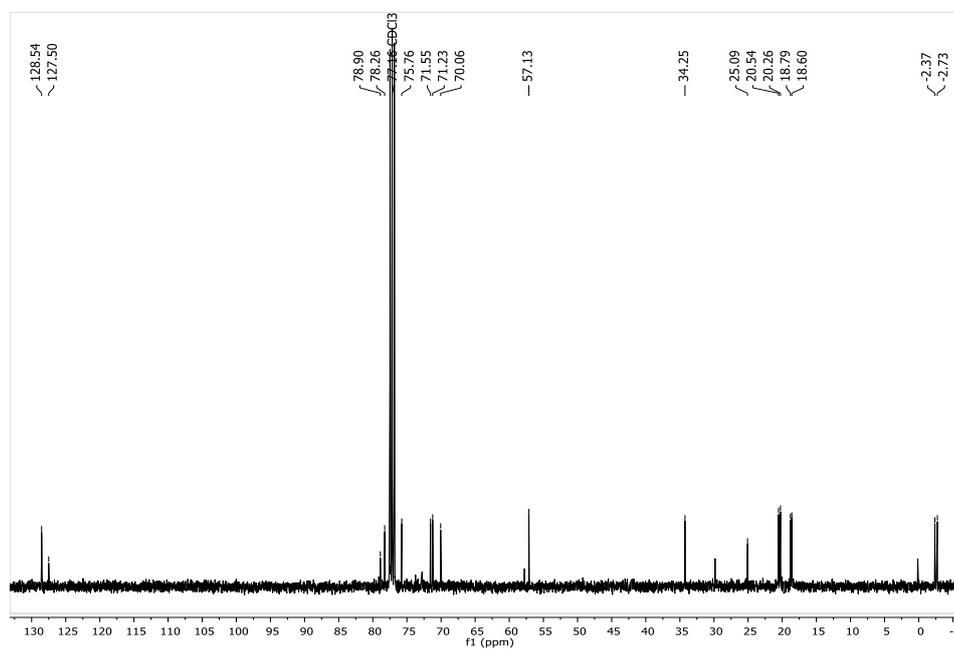
Compuesto **11a**, ^{13}C RMN



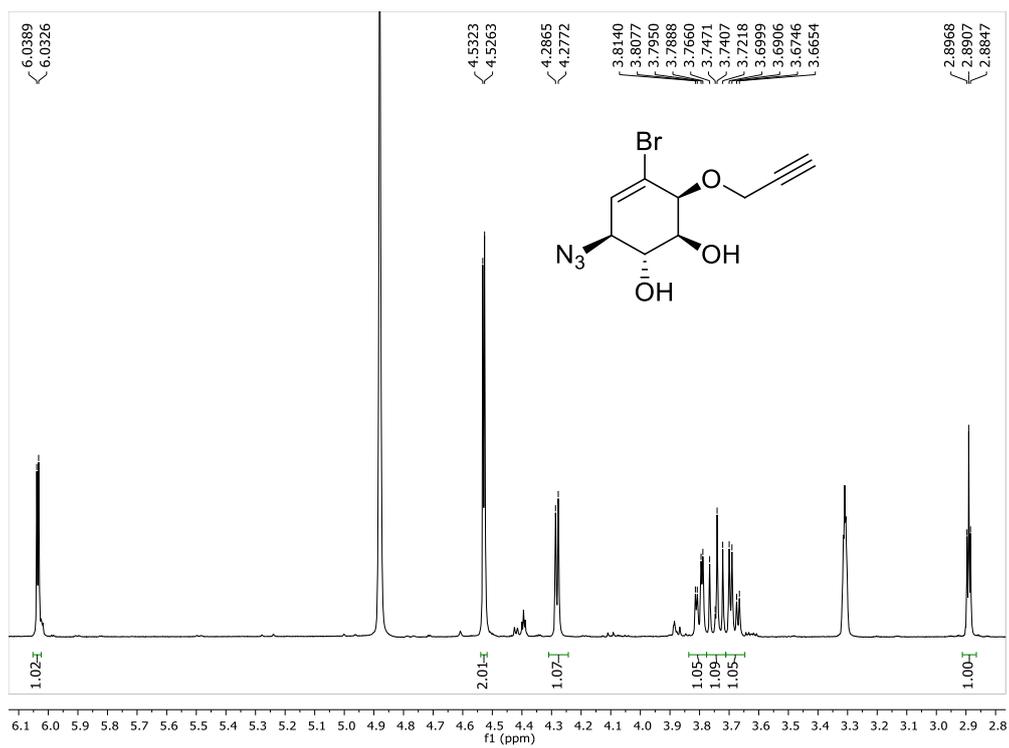
Compuesto **11b**, ¹H RMN



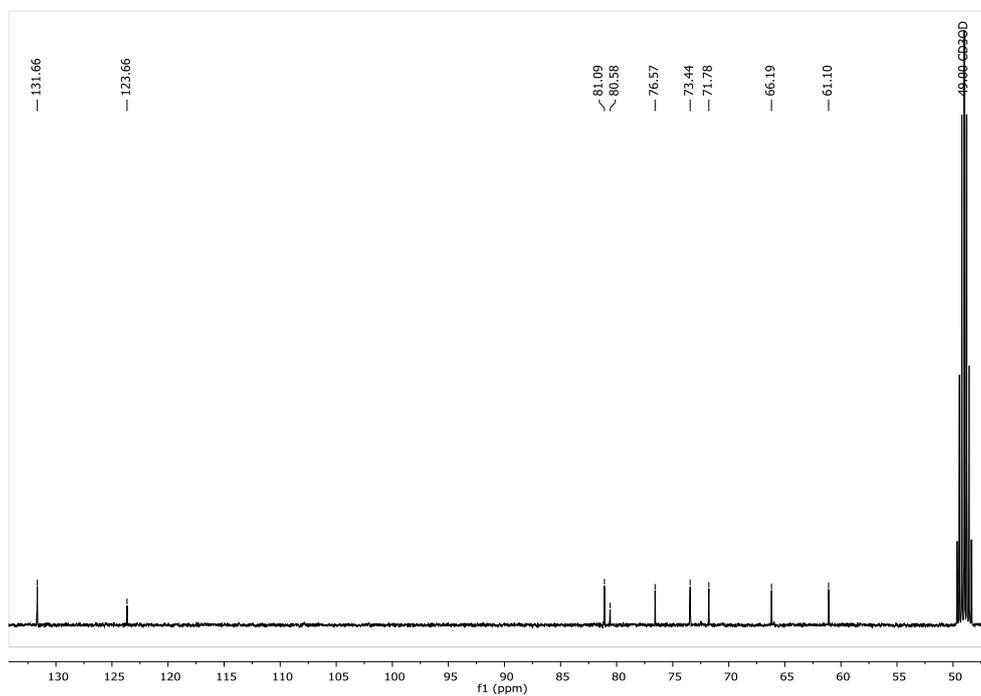
Compuesto **11b**, ¹³C RMN



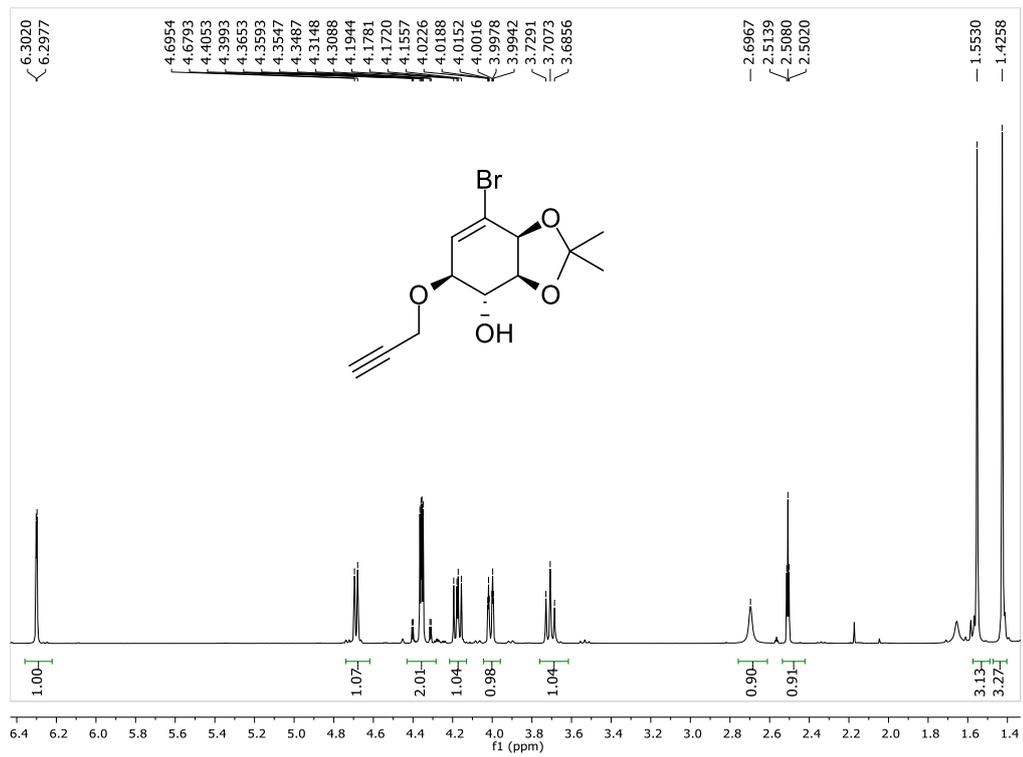
Compuesto 2, ¹H RMN



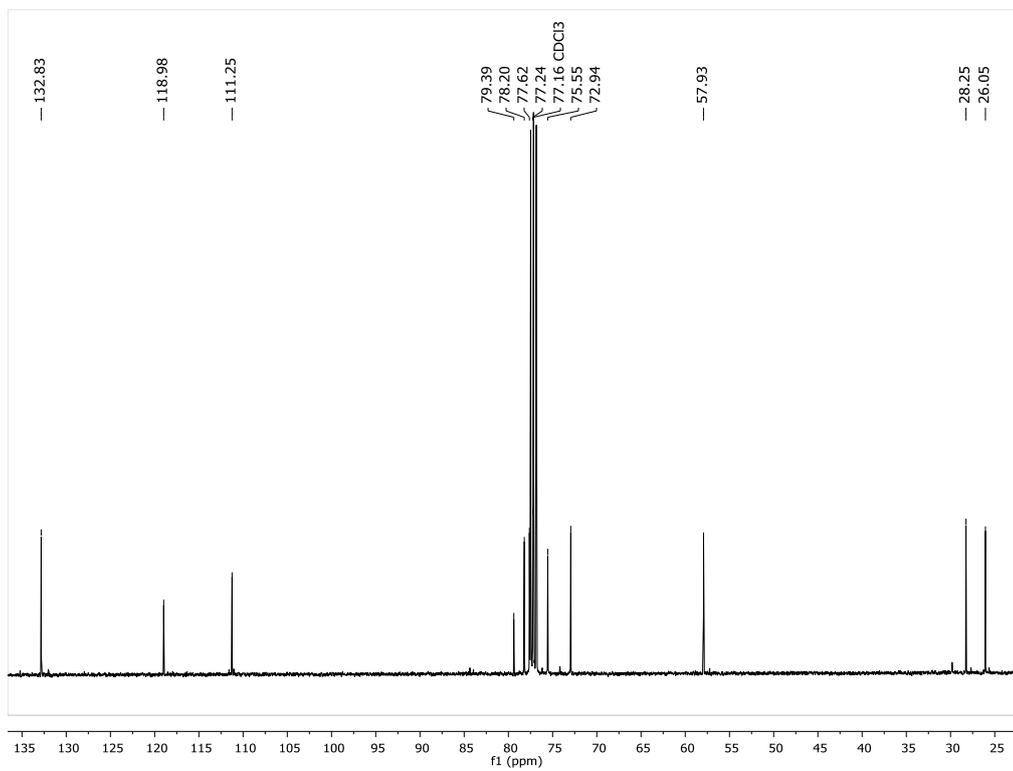
Compound 2, ¹³C RMN



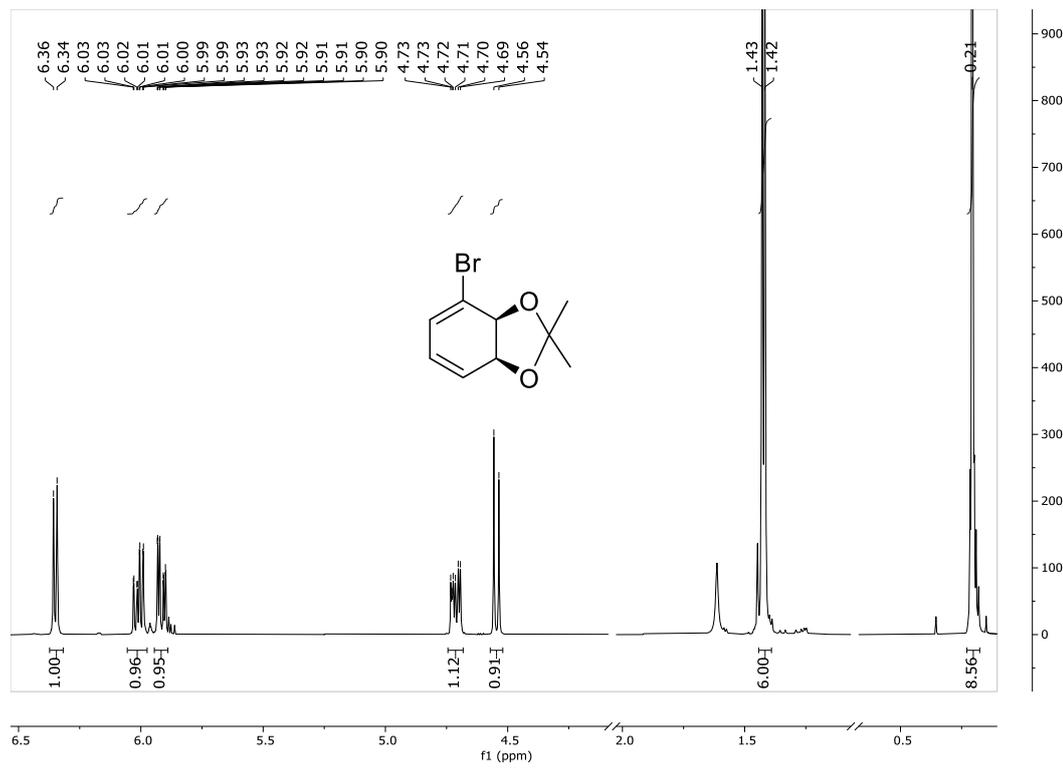
Compuesto 16, ¹H RMN



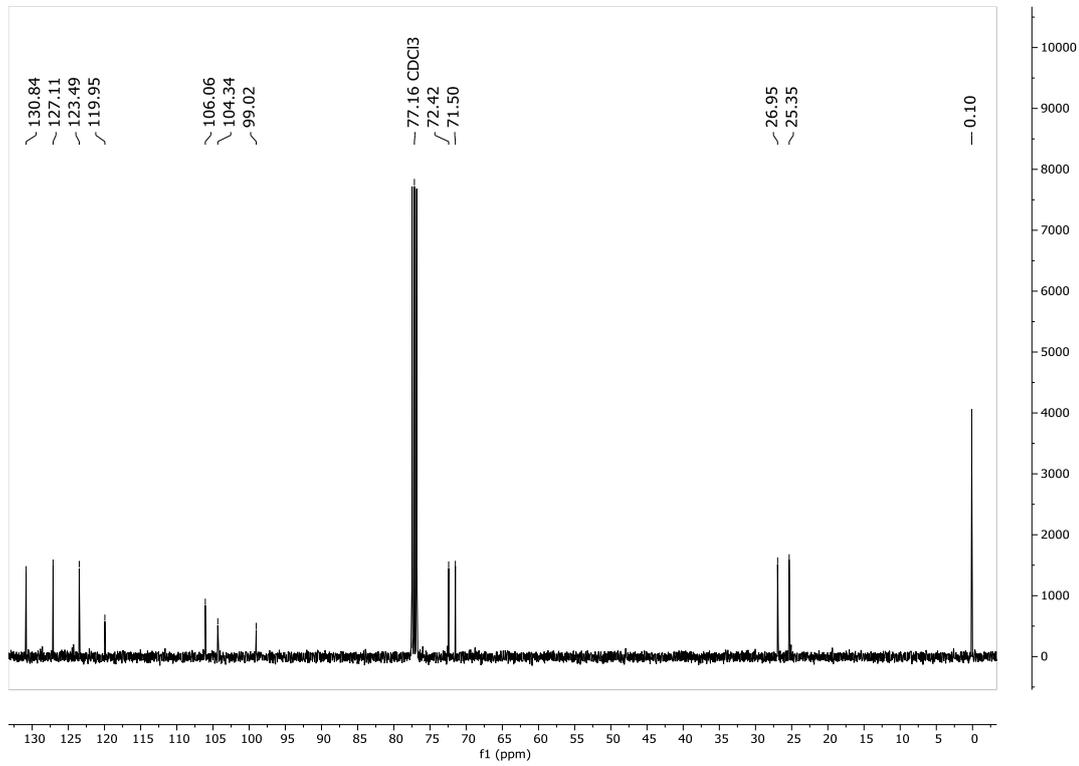
Compound 16, ¹³C RMN



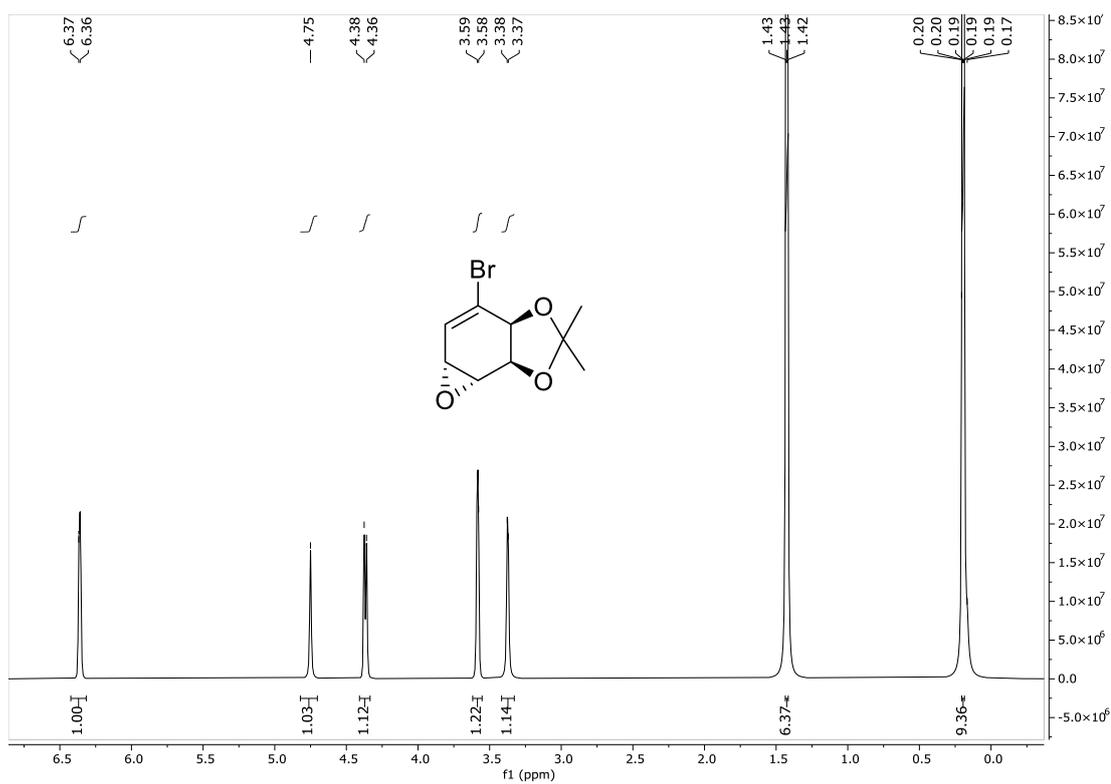
Compuesto 12, ¹H RMN



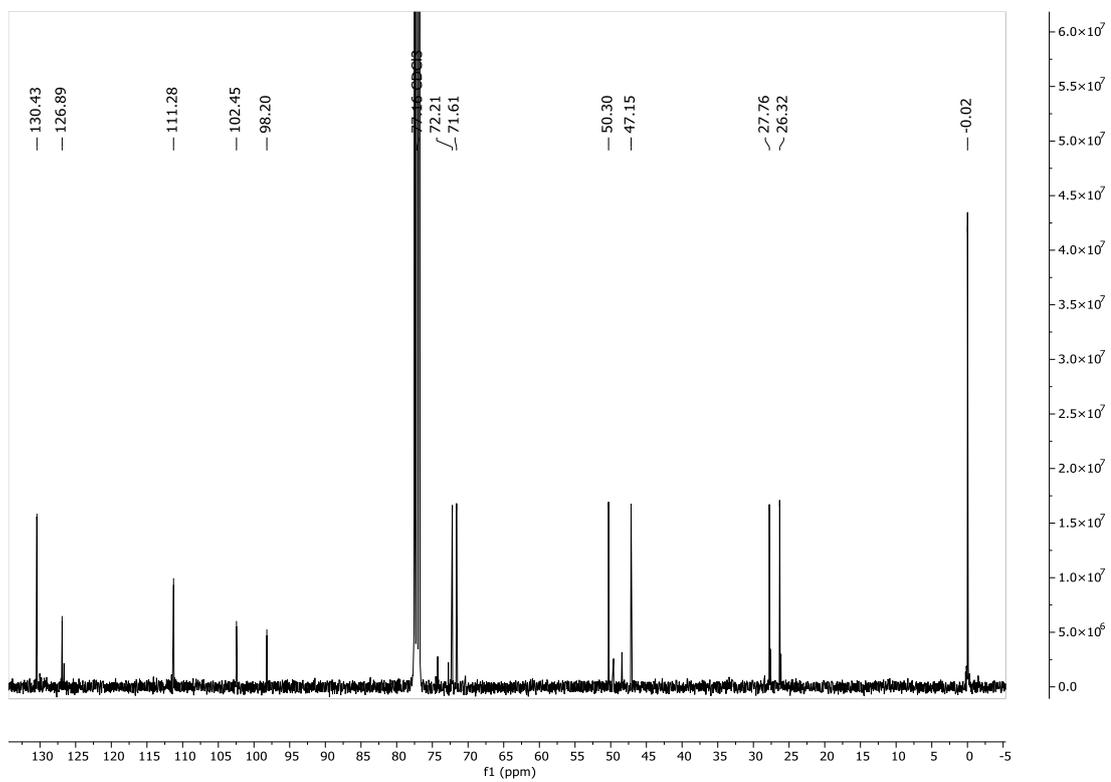
Compound 12, ¹³C RMN



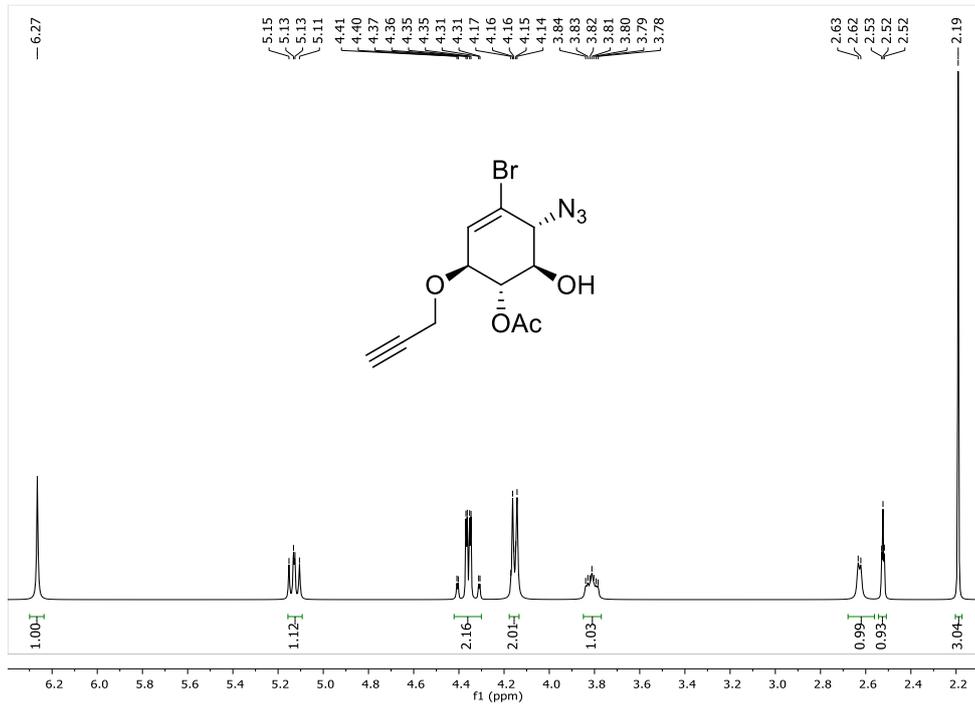
Compuesto 13, ¹H RMN



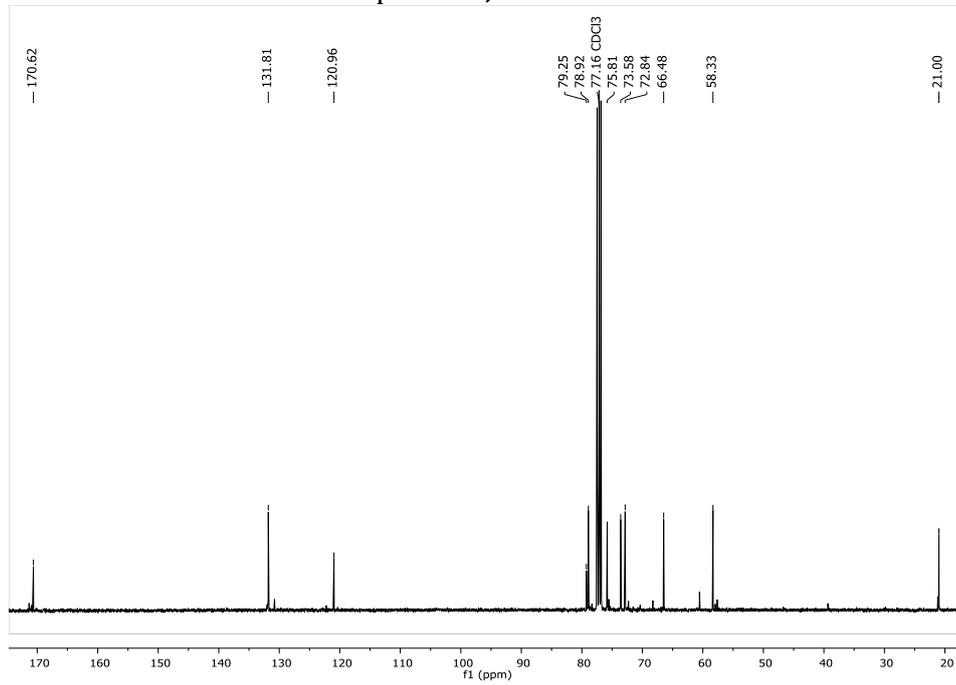
Compound 13, ¹³C RMN



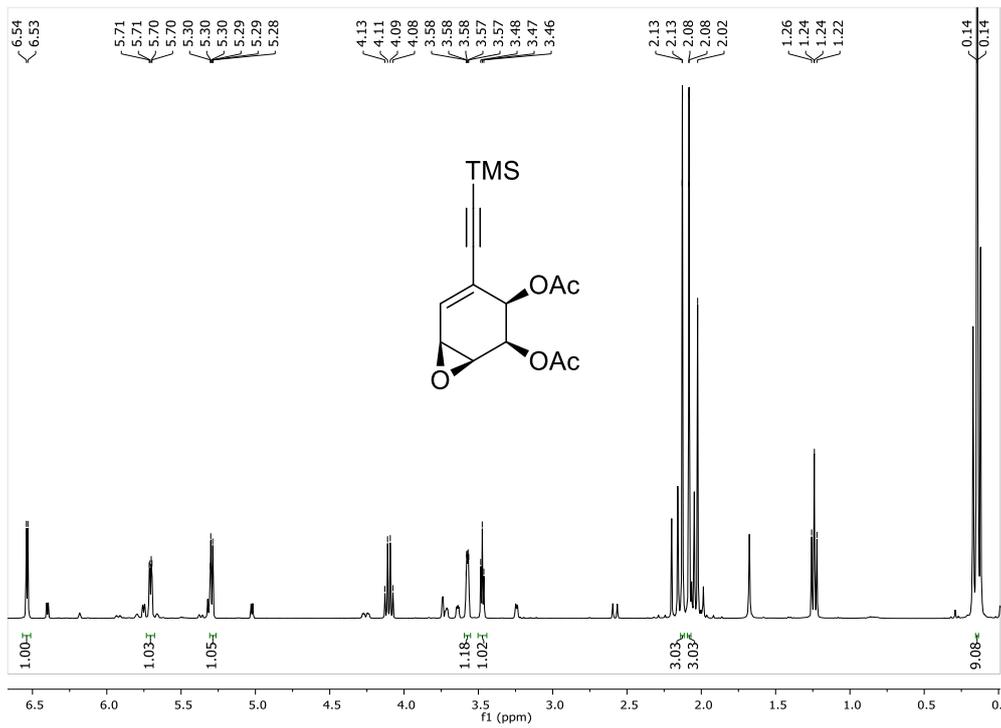
Compuesto 3, ¹H RMN



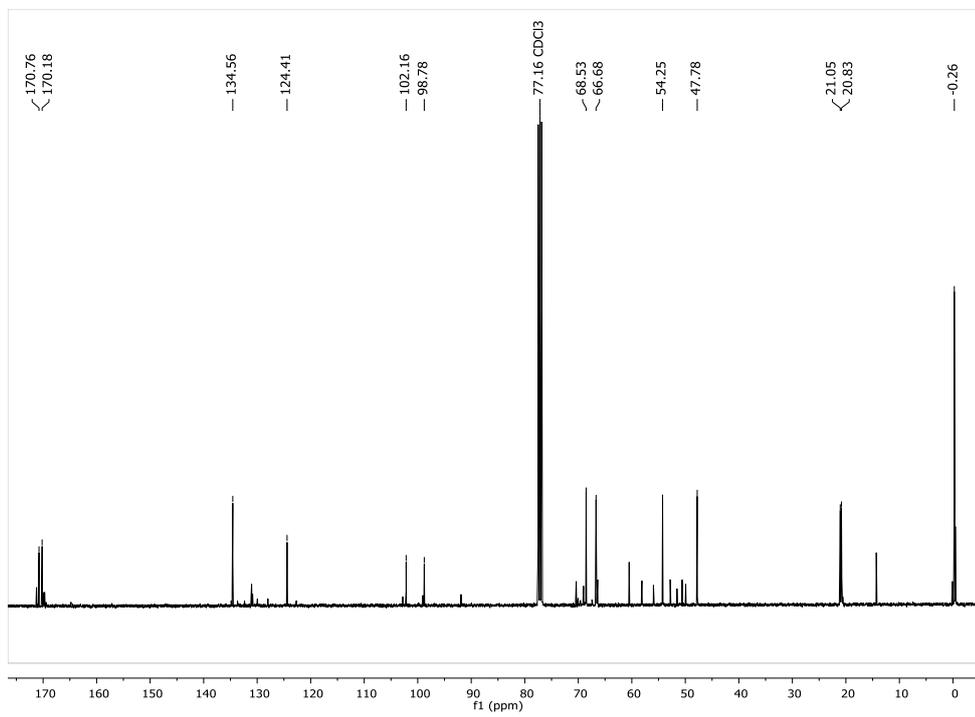
Compuesto 3, ¹³C RMN



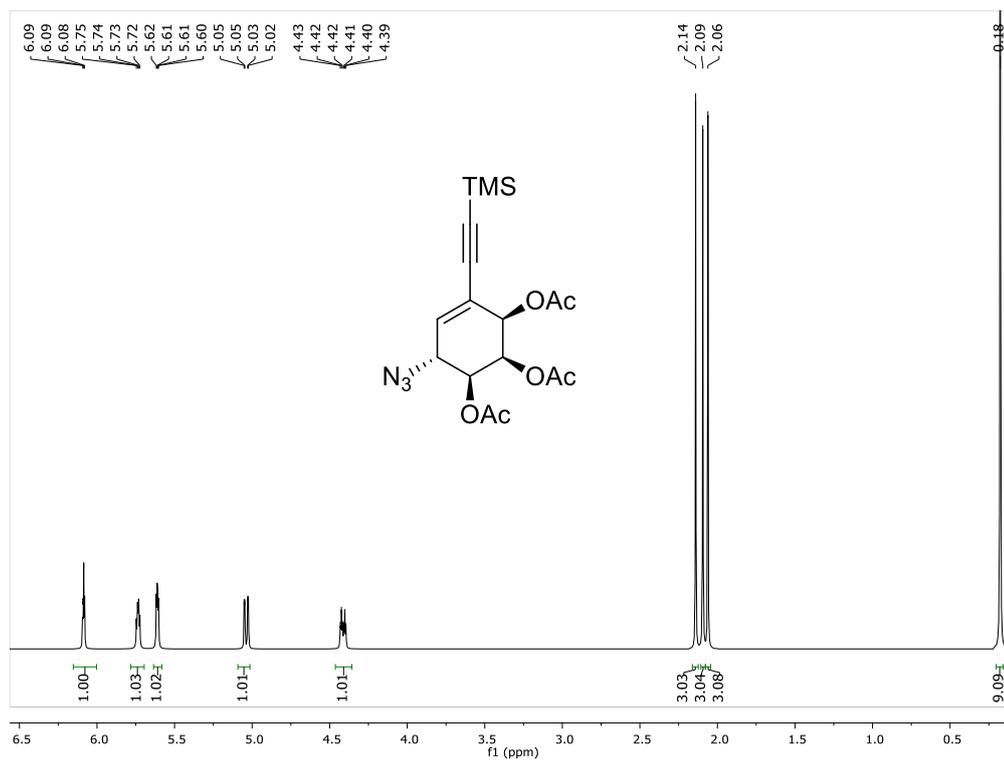
Compuesto 35, ¹H RMN



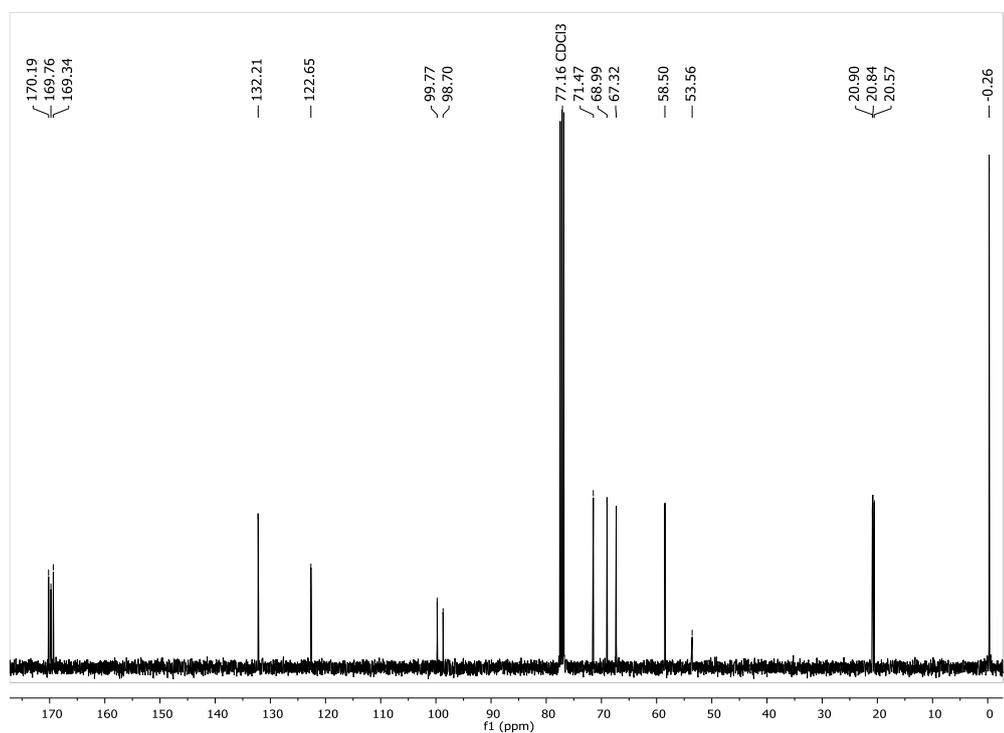
Compuesto 35, ¹³C RMN



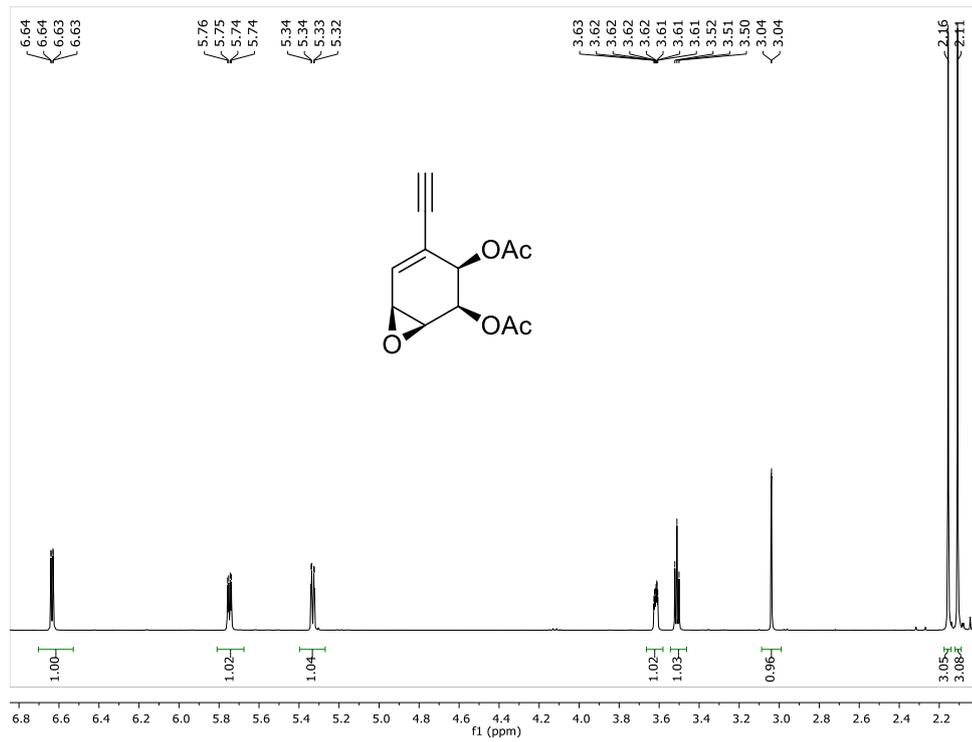
Compuesto 5a, ¹H RMN



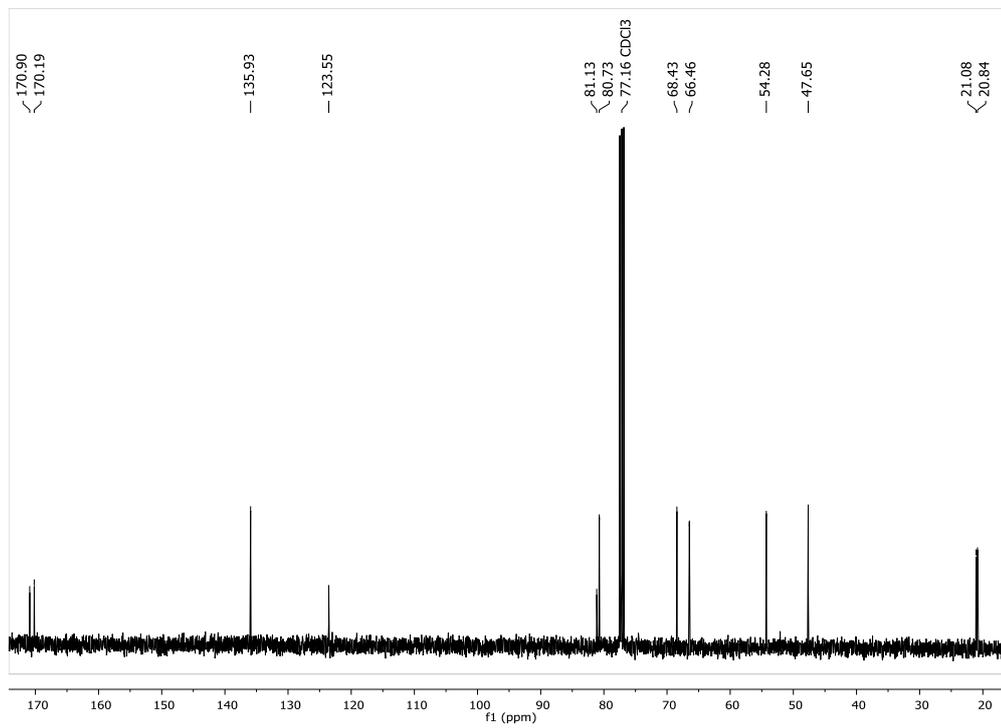
Compuesto 5a, ¹³C RMN



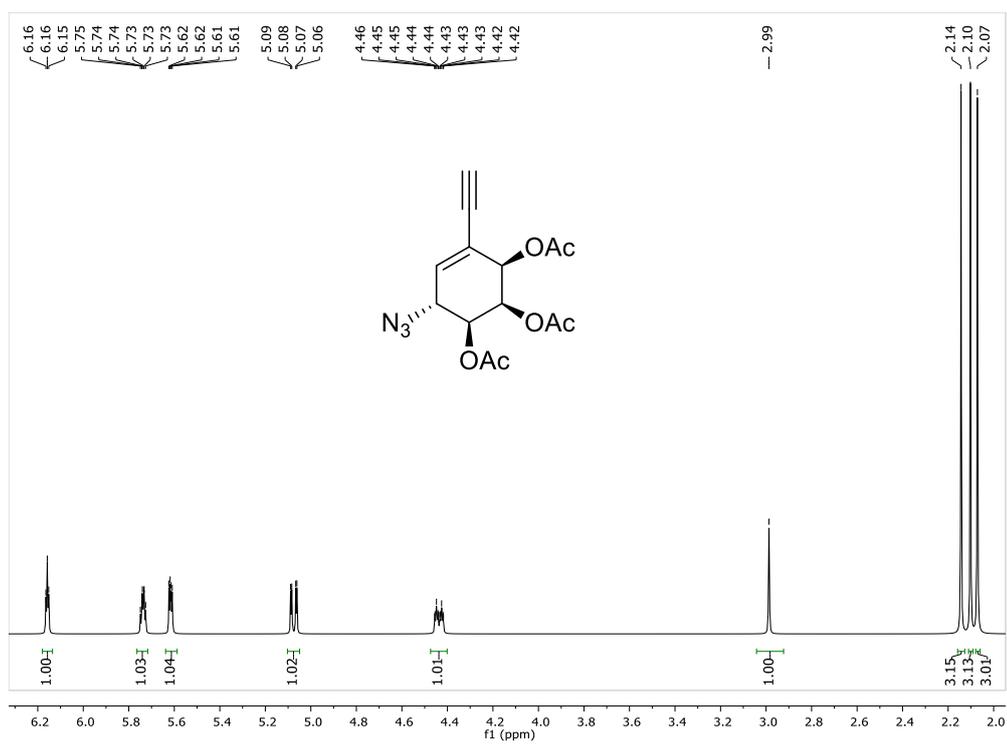
Compuesto 5b, ¹H RMN



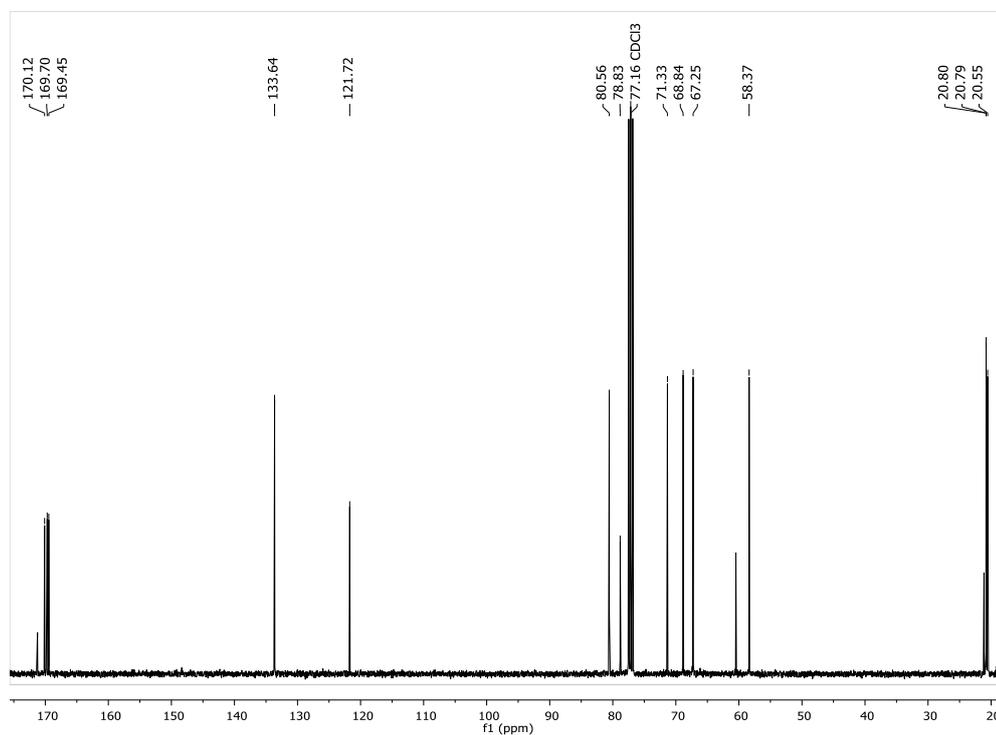
Compuesto 5b, ¹³C RMN



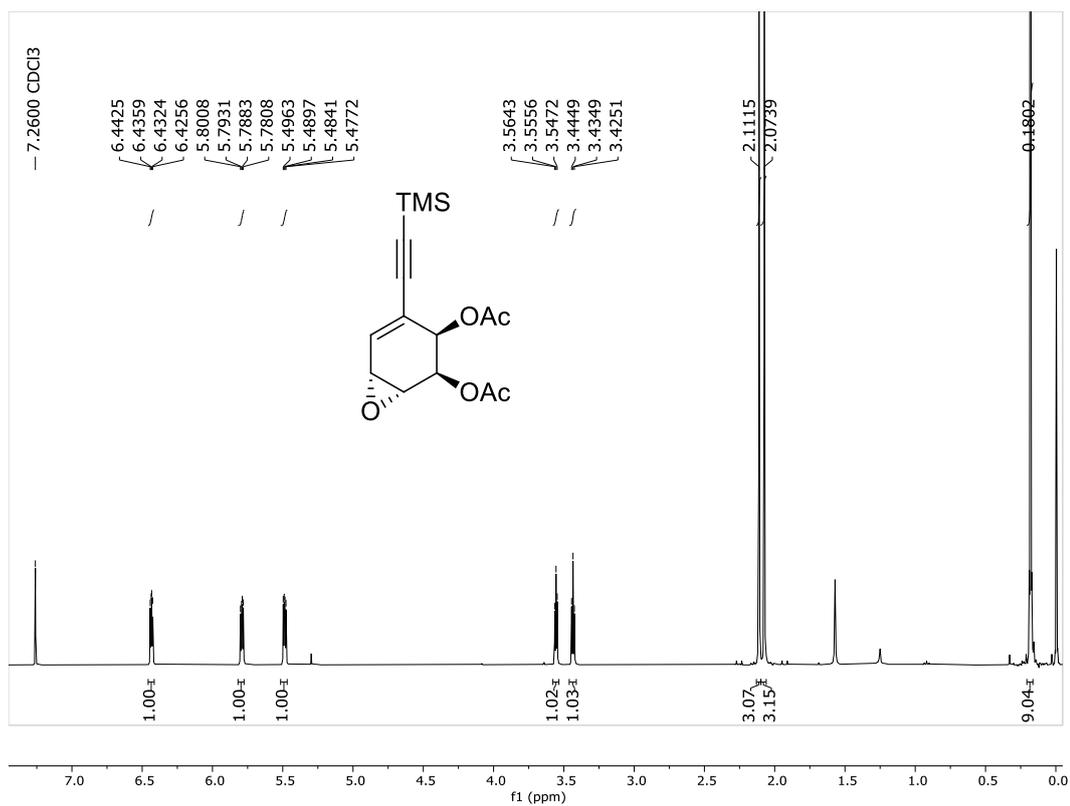
Compuesto 5, ¹H RMN



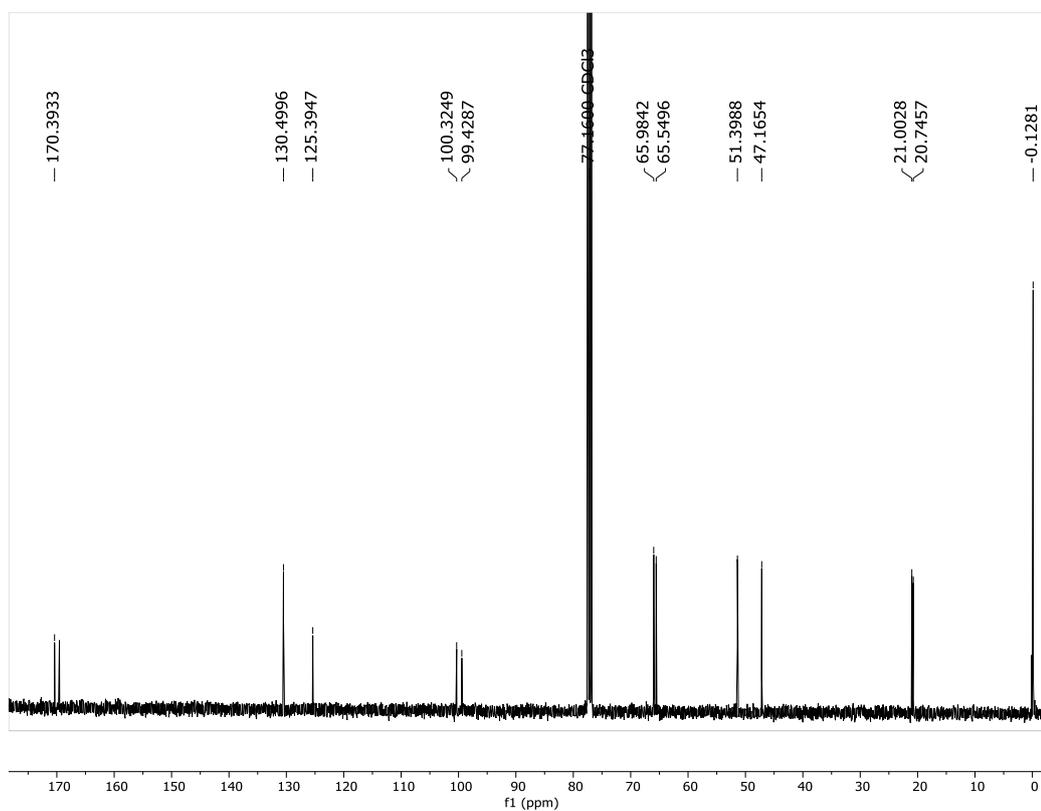
Compuesto 5, ¹³C RMN



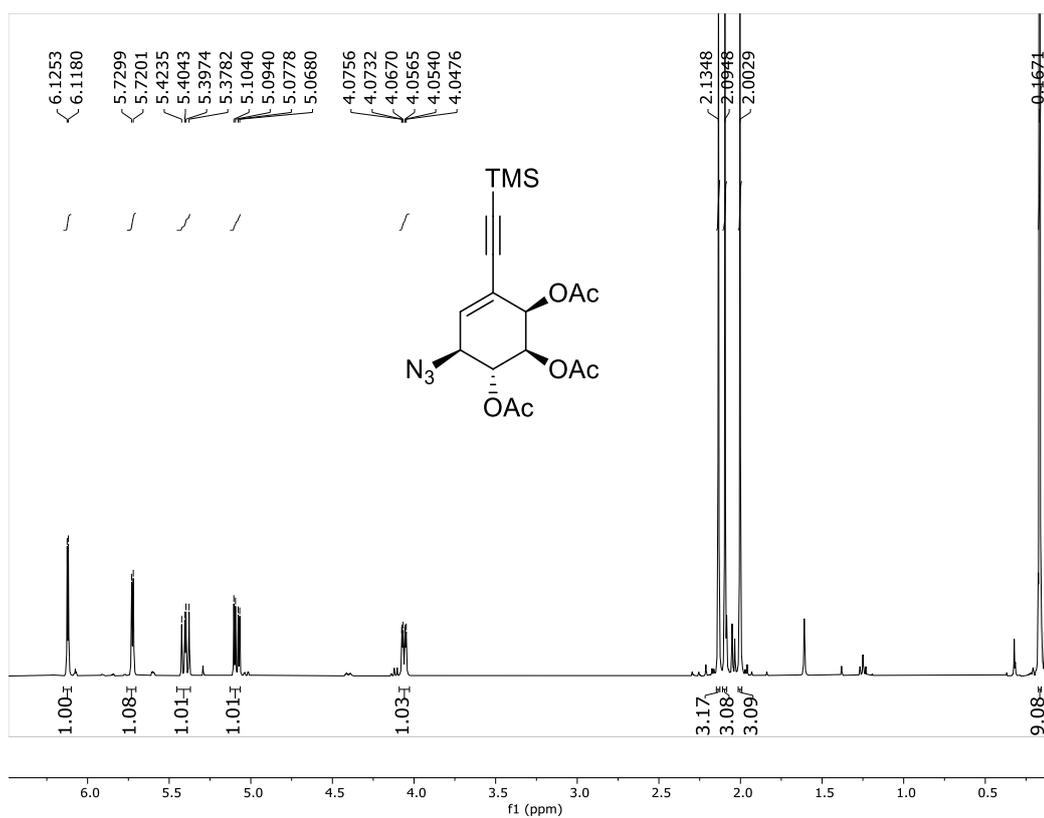
Compuesto **38**, ^1H RMN



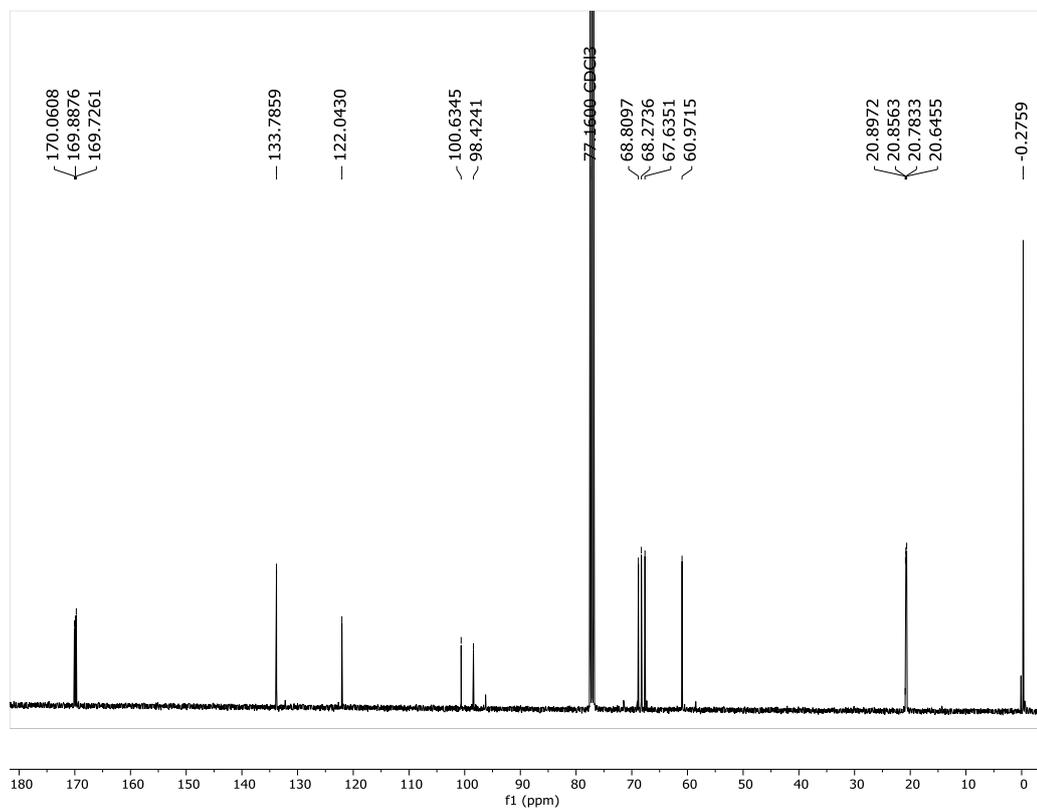
Compuesto **38**, ^{13}C RMN



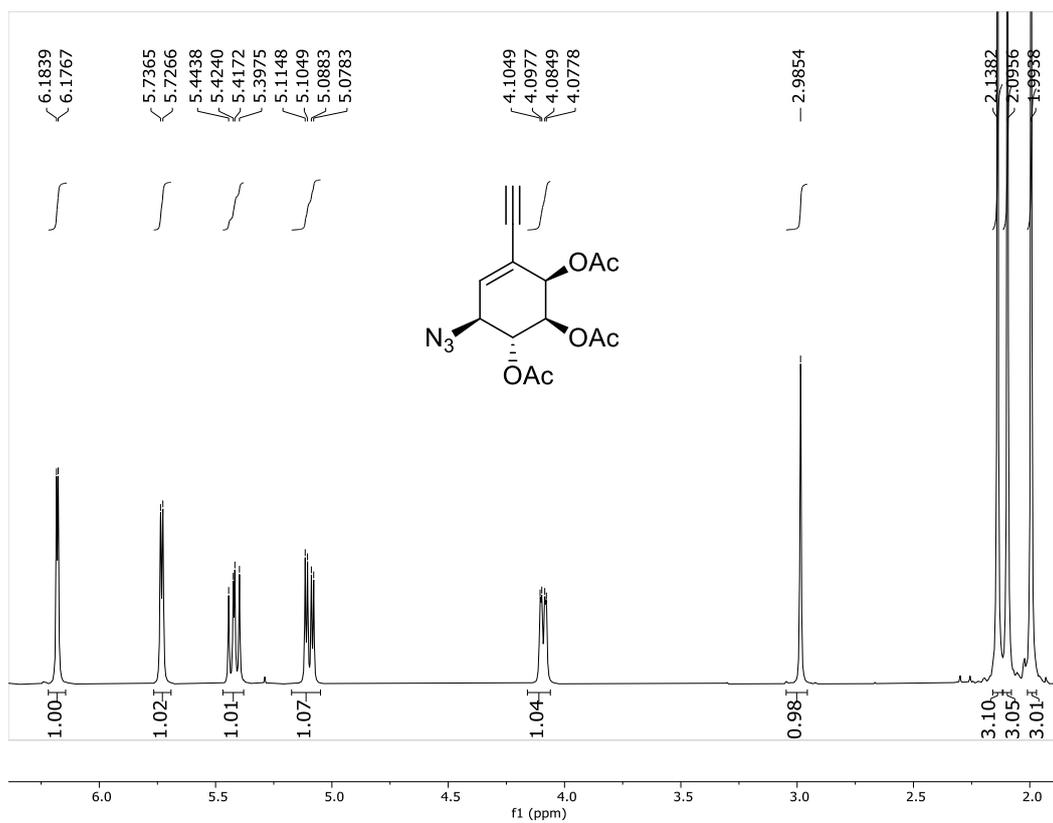
Compuesto 39, ¹H RMN



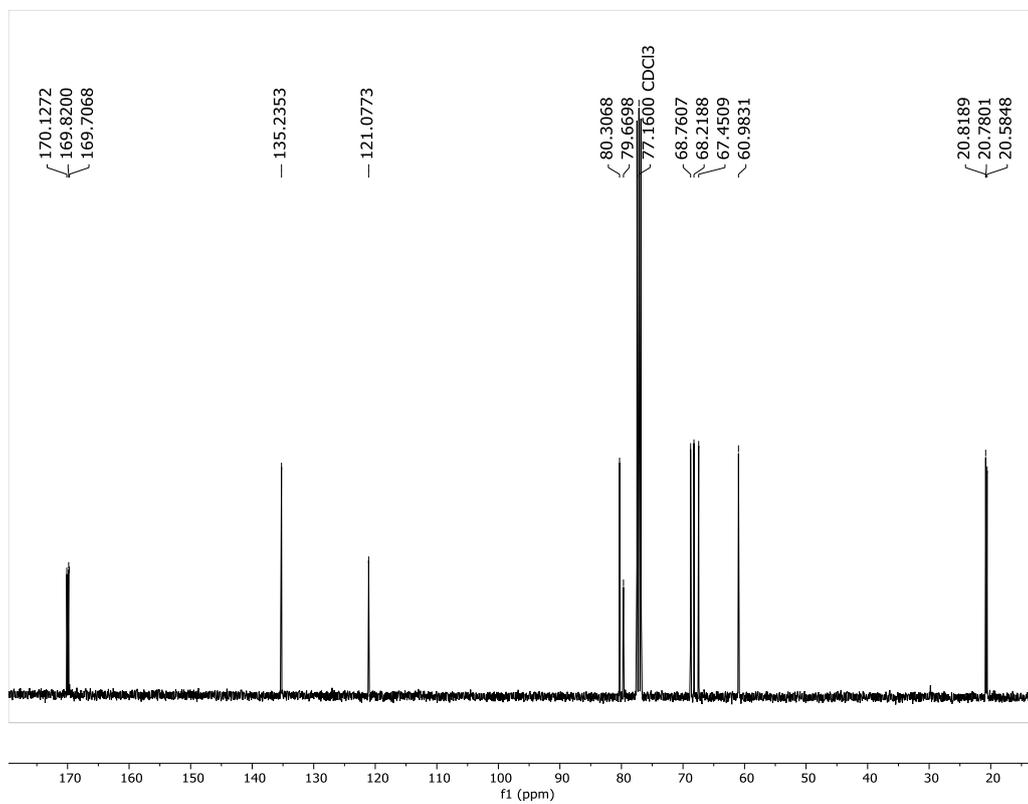
Compuesto 39, ¹³C RMN



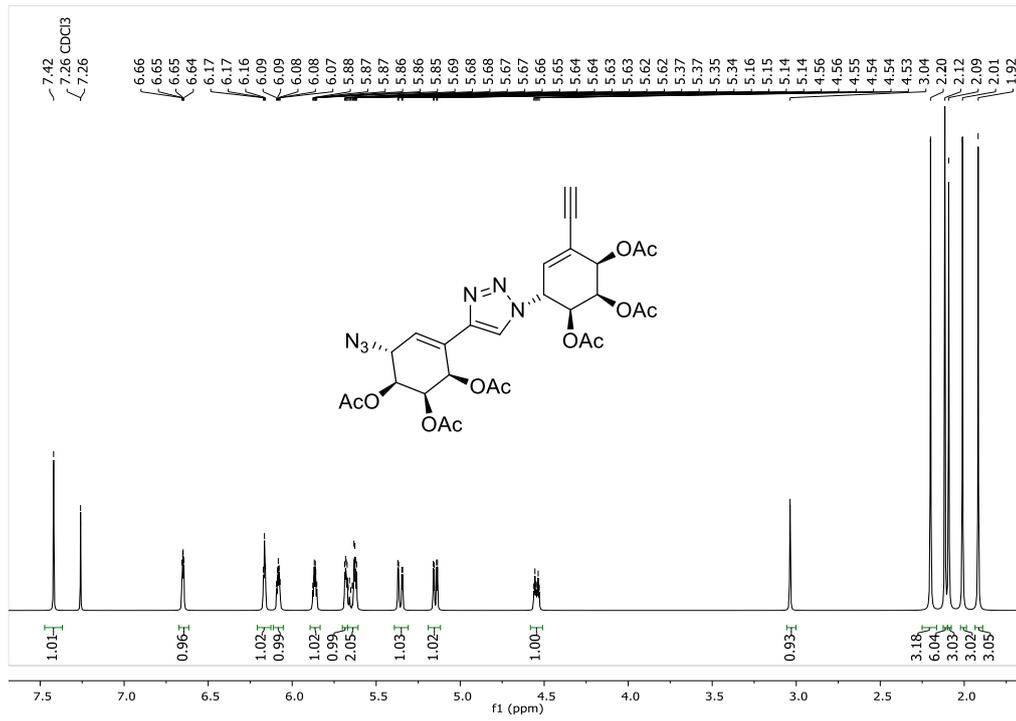
Compuesto 4, ¹H RMN



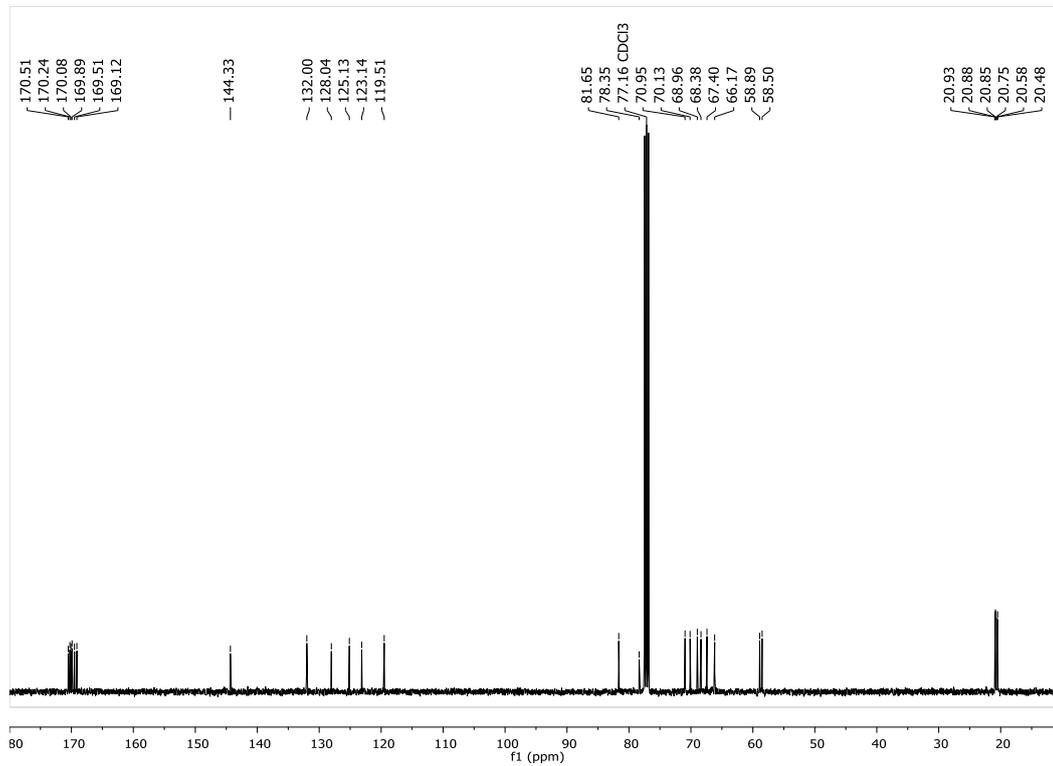
Compuesto 4, ¹³C RMN



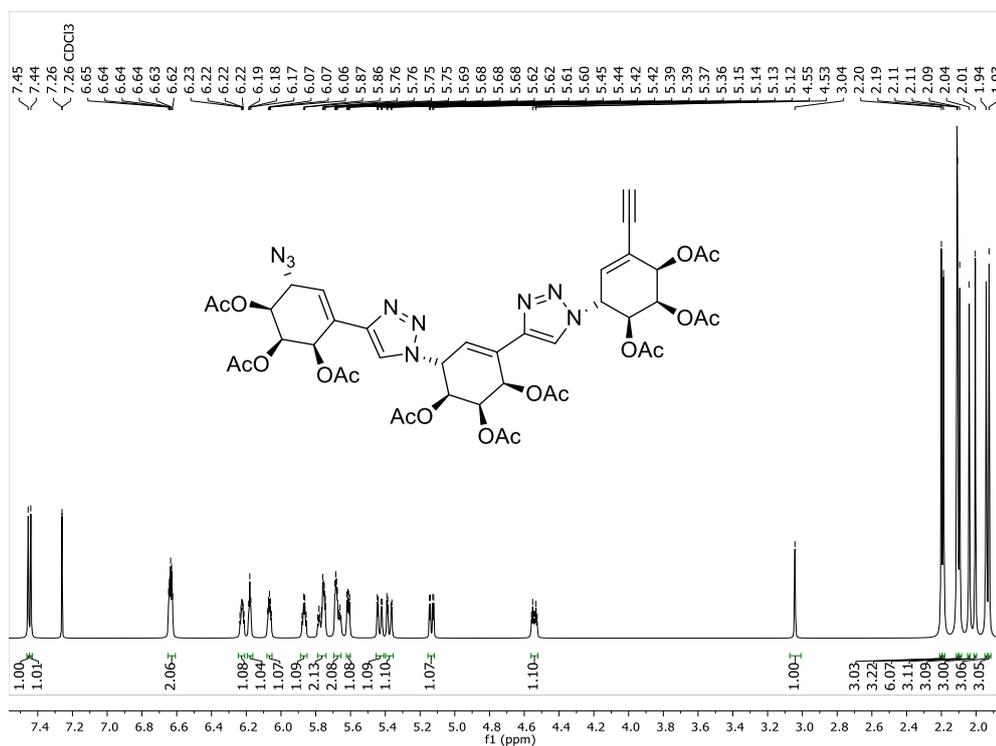
Compuesto **41**, ¹H RMN



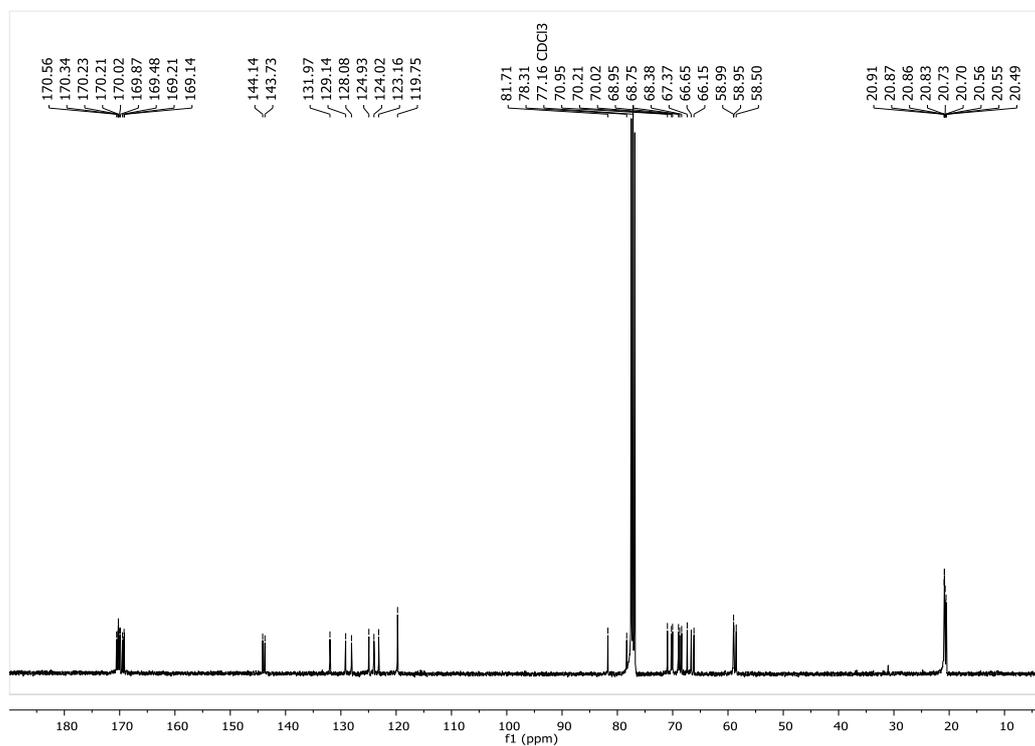
Compuesto **41**, ¹³C RMN



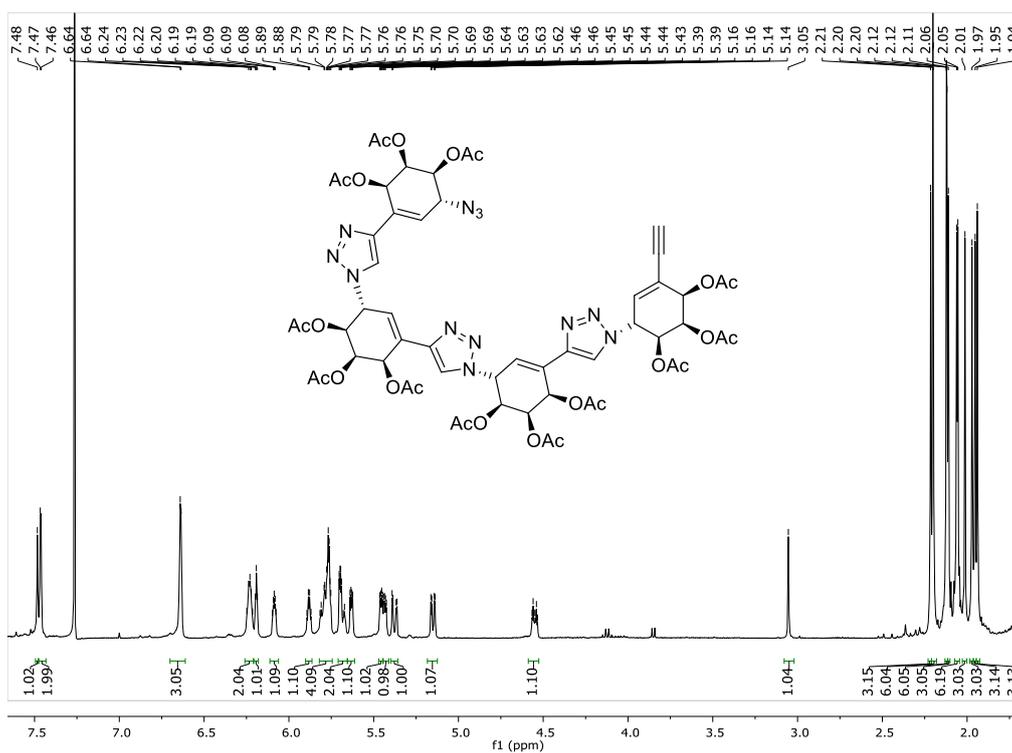
Compuesto 45, ¹H RMN



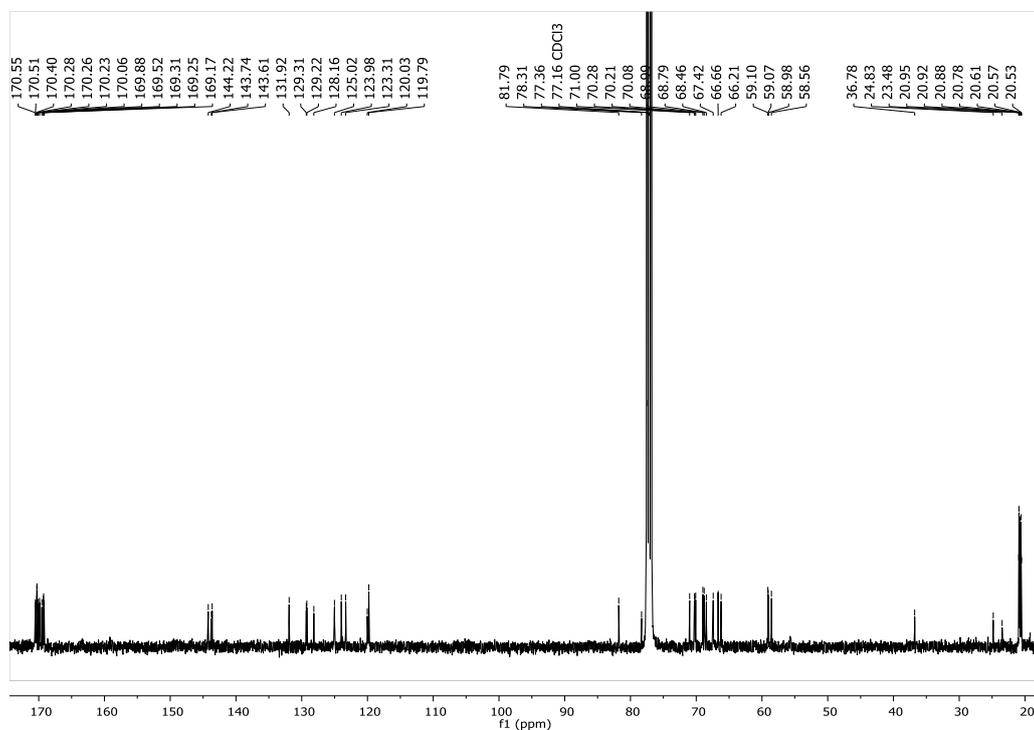
Compuesto 45, ¹³C RMN



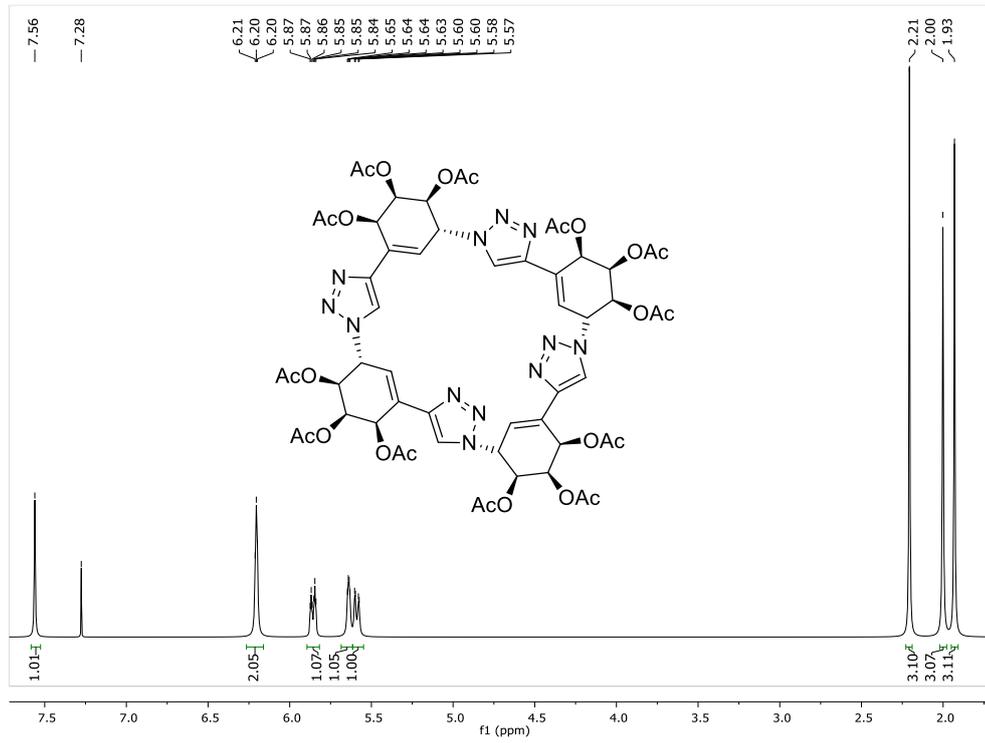
Compuesto 46, ¹H RMN



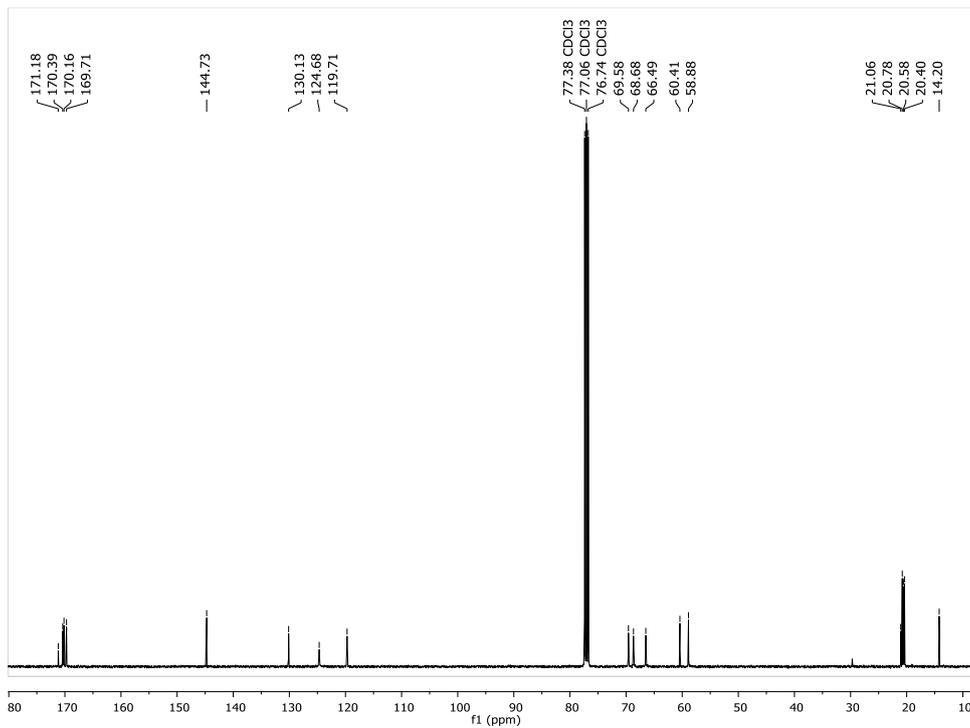
Compuesto 46, ¹³C RMN



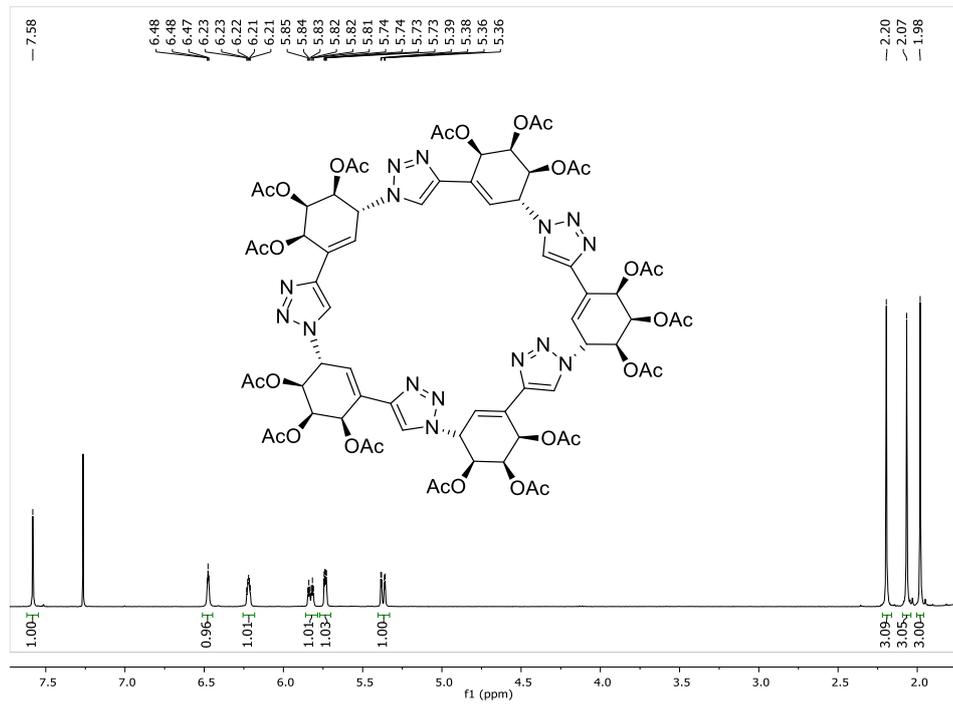
Compuesto 47, ¹H RMN



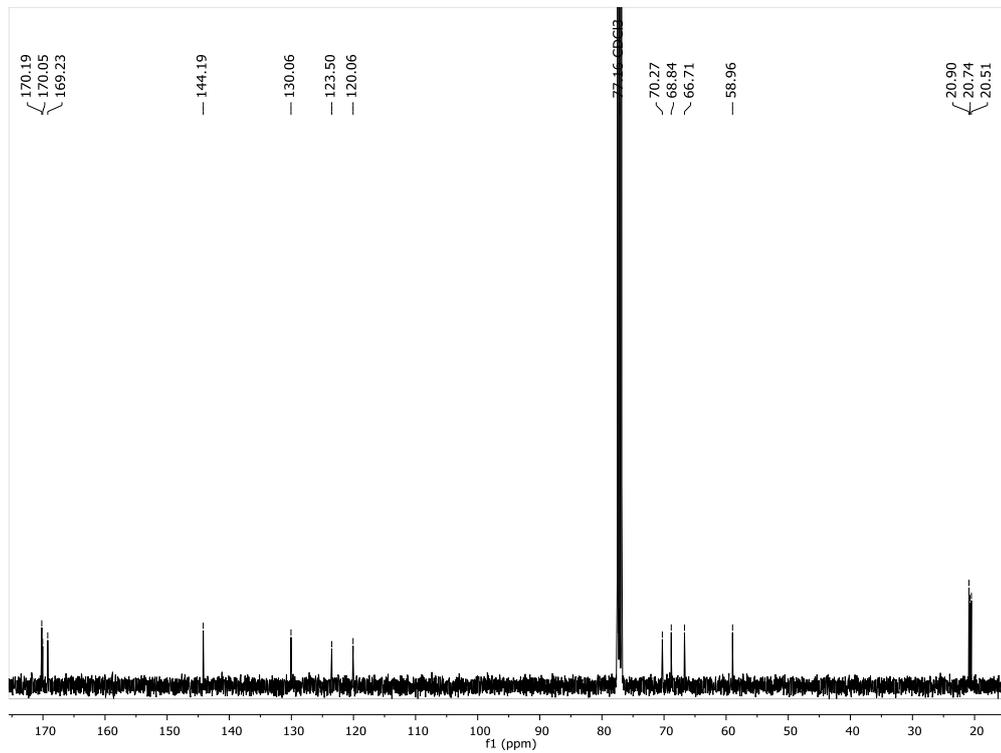
Compuesto 47, ¹³C RMN



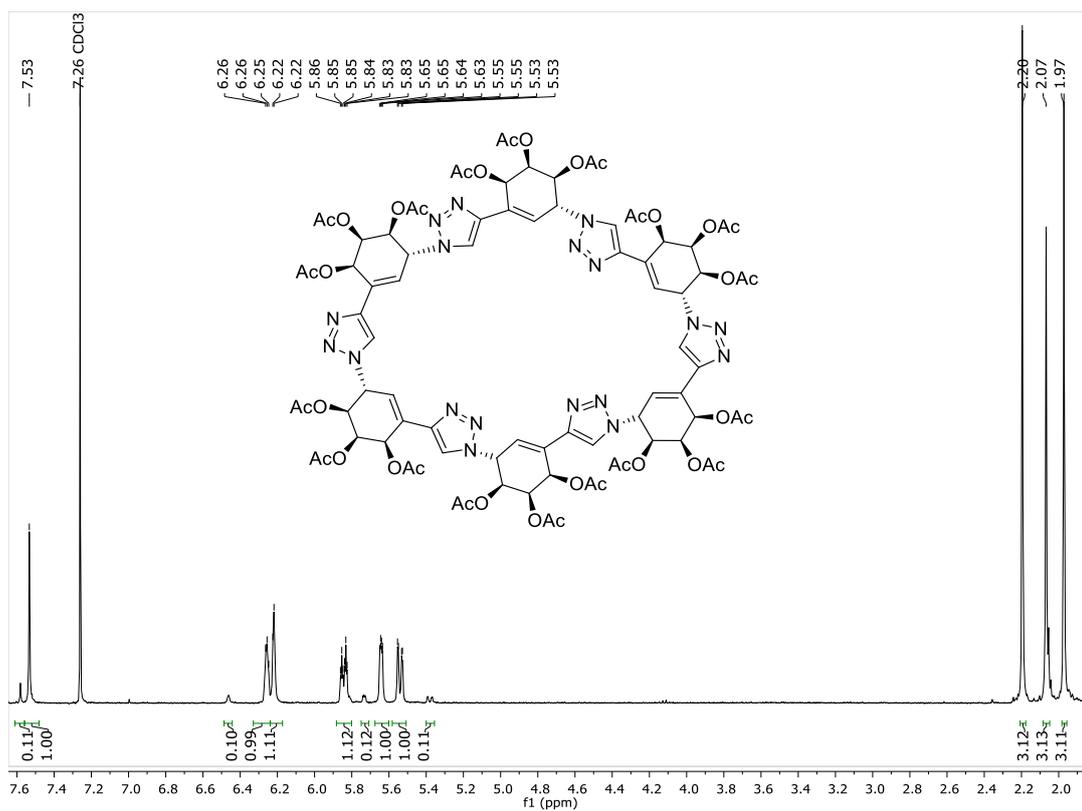
Compuesto **48**, ^1H RMN



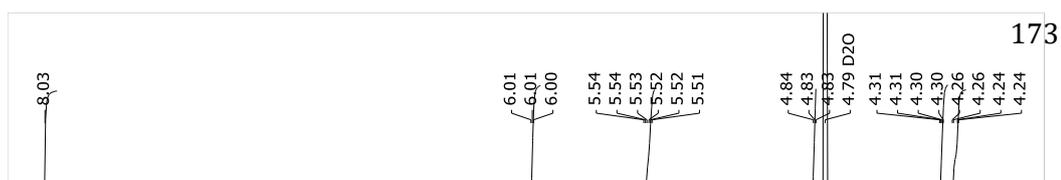
Compuesto **48**, ^{13}C RMN

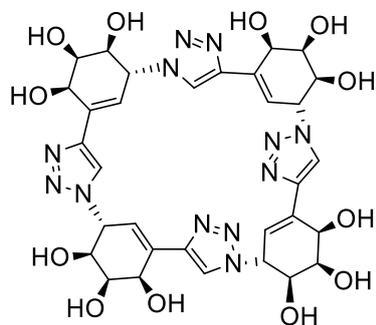


Compound 49, ¹H RMN

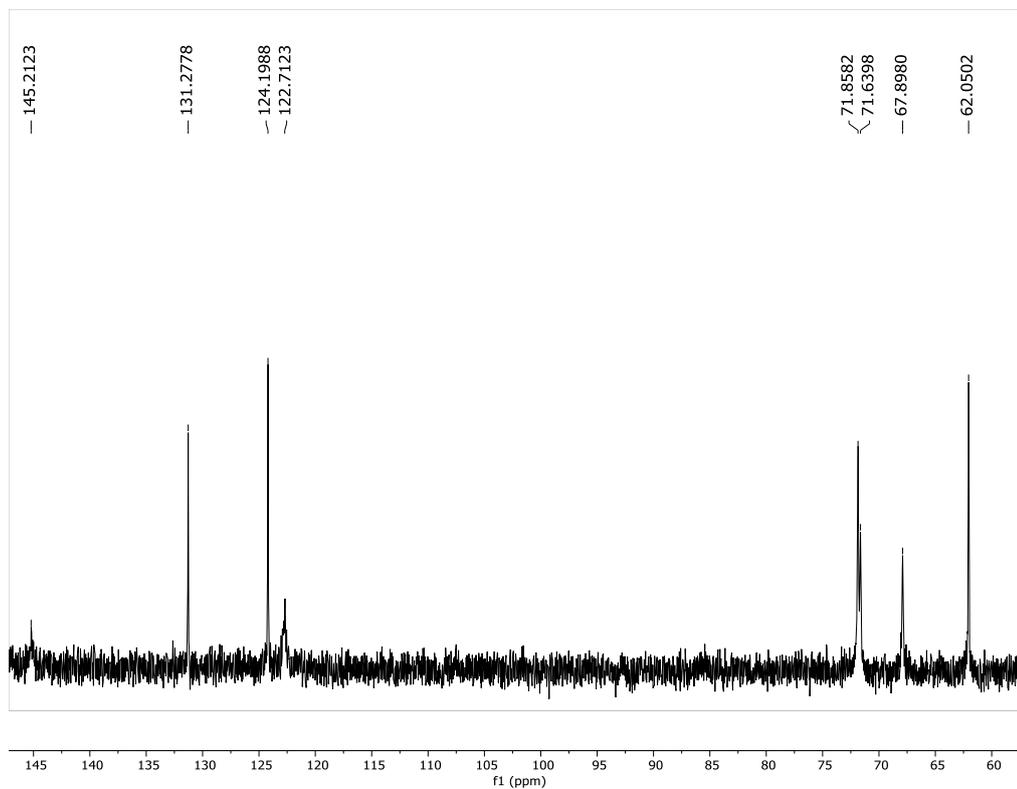


Compuesto 50, ¹H RMN

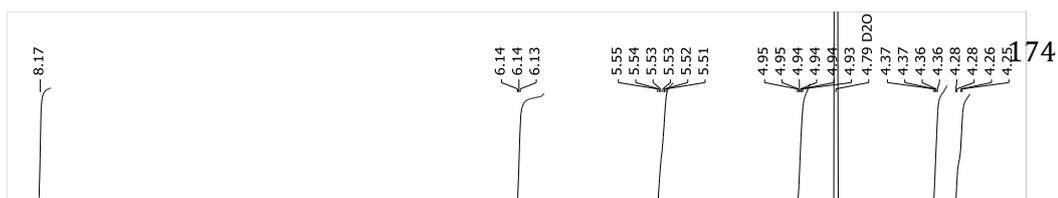


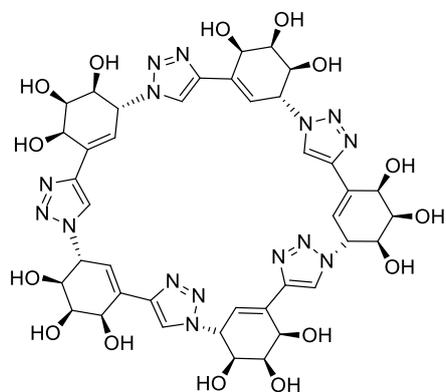


Compuesto 50, ^{13}C RMN

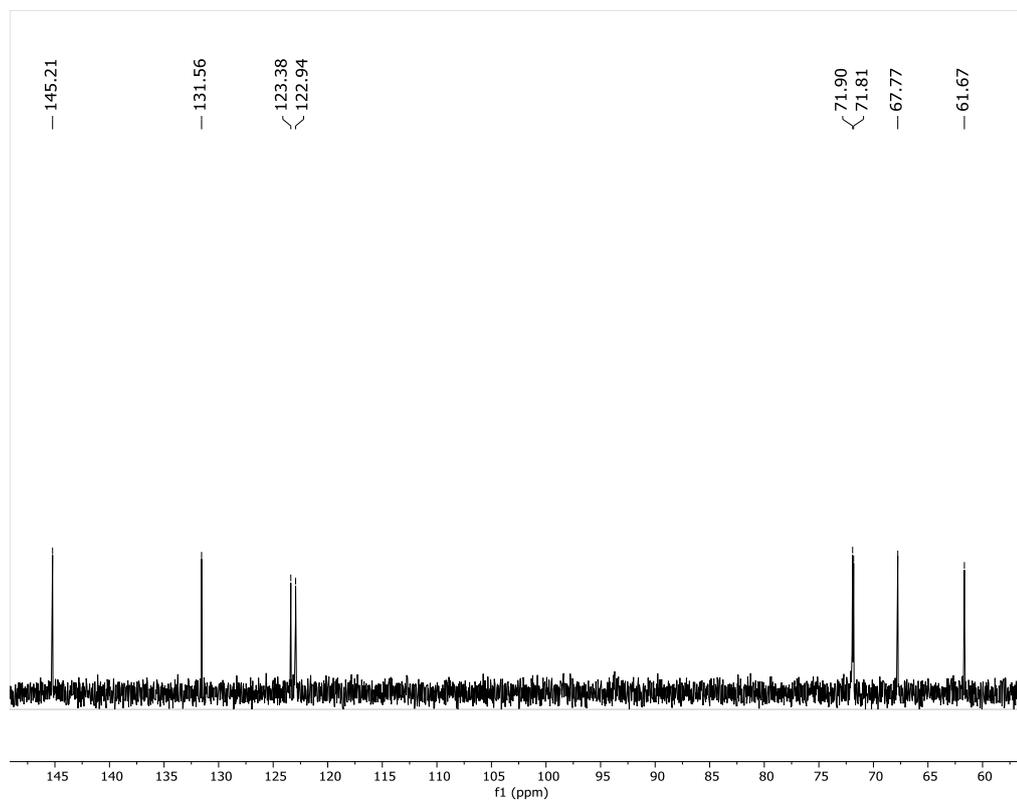


Compuesto 51, ^1H RMN

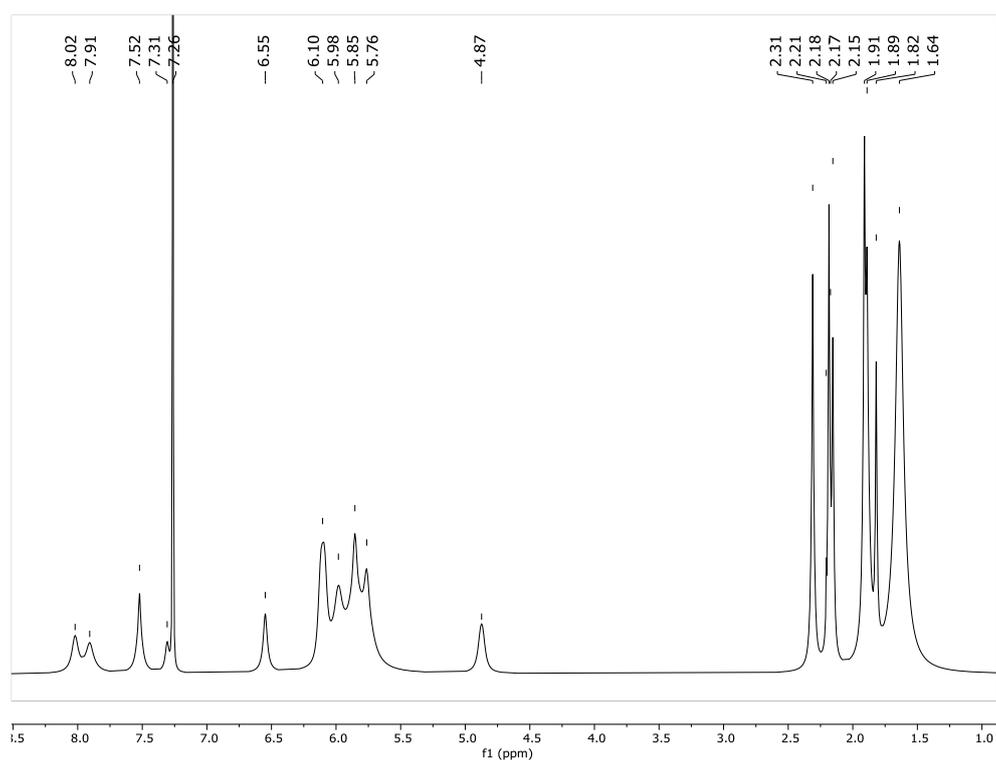




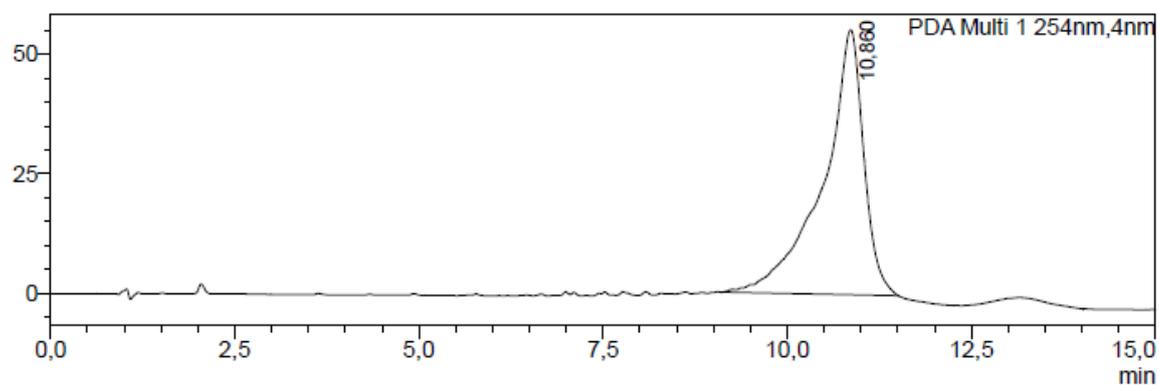
Compuesto **51**, ^{13}C RMN



Ejemplo de compuesto de alto peso molecular, ^1H RMN

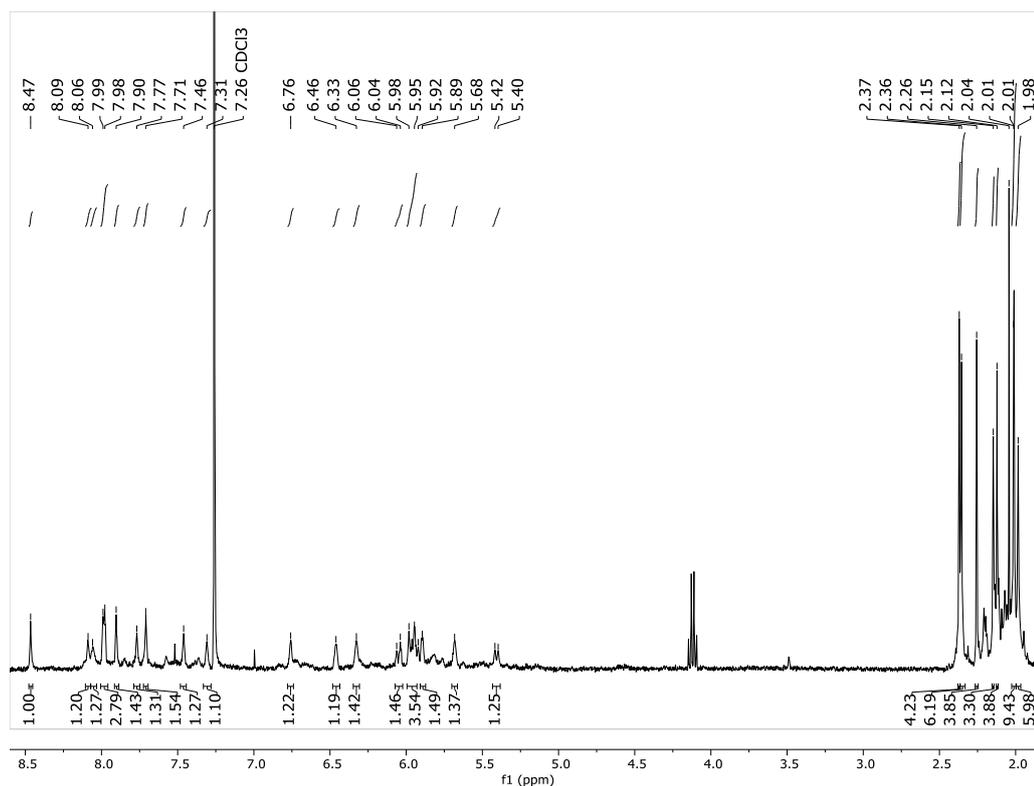


mAU

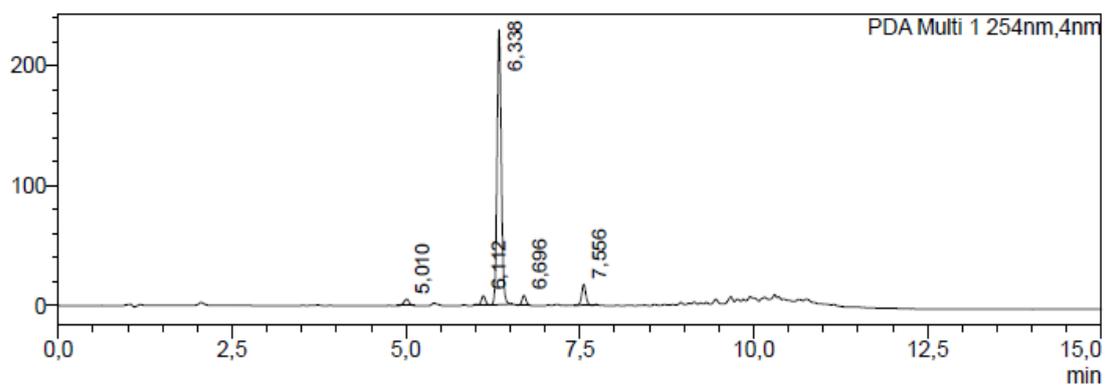


Cromatograma de muestra de alto peso molecular. Condiciones: C18 15cm, fase móvil: acetonitrilo:0,1% ácido fórmico, gradiente de 40% a 98% acetonitrilo. Detector UV 254 nm. Detector de masas desde 300 a 2000m/z en modo positivo. Muestra NO ioniza.

Ejemplo compuesto aromatizado. Tetrámero cíclico + 2 anillos aromatizado, ^1H RMN

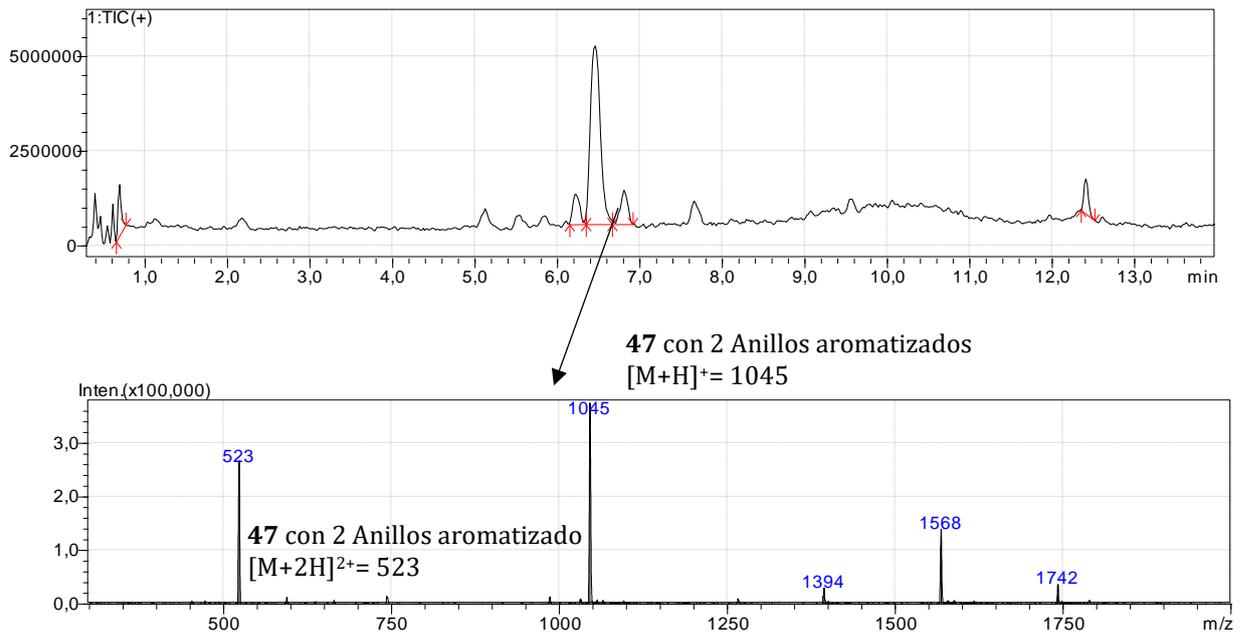


mAU



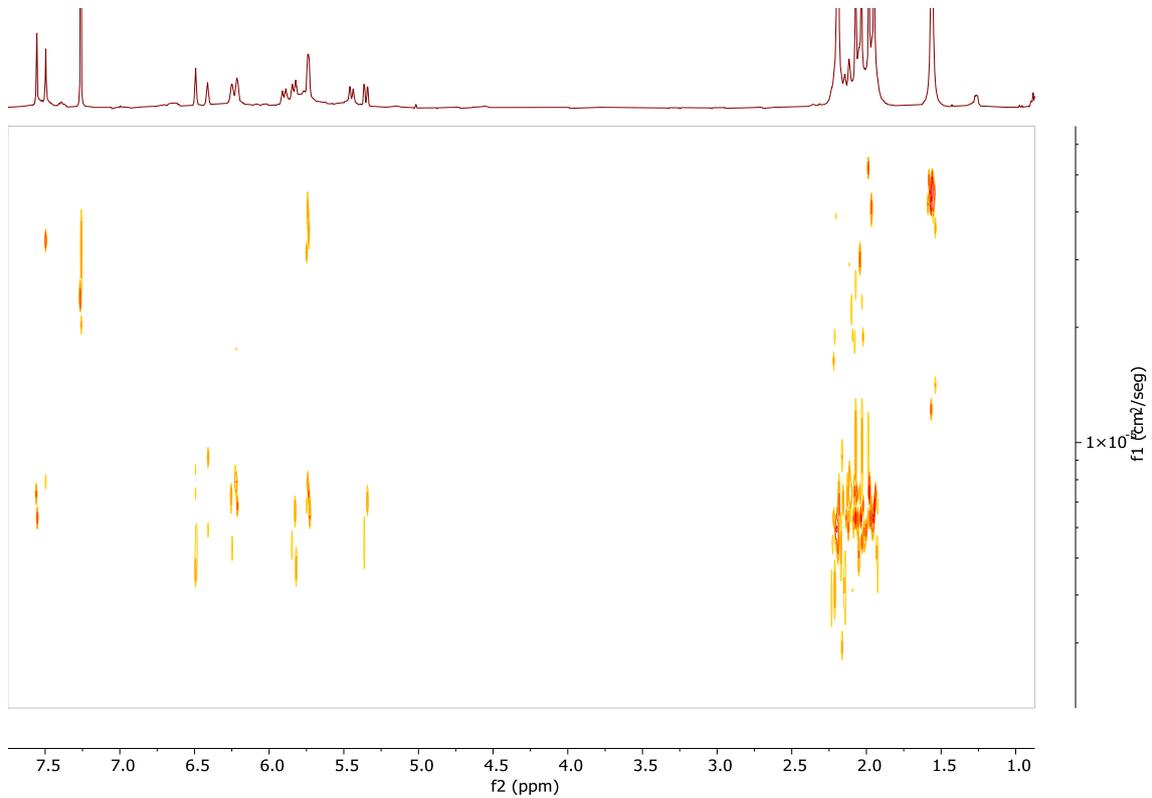
Cromatograma de muestra compuesto cíclico aromatizado. Condiciones: C18 15cm, fase móvil: acetonitrilo:0,1% ácido fórmico, gradiente de 40% a 98% acetonitrilo. Detector UV 254 nm. Detector de masas desde 300 a 2000m/z en modo positivo.

Corriente iónica total para compuesto cíclico aromatizado



Event#: 1 Q3 Scan(E+) Ret. Time : [6,400->6,483]-[5,500->5,717] Scan# : [367->372]-[313->326]

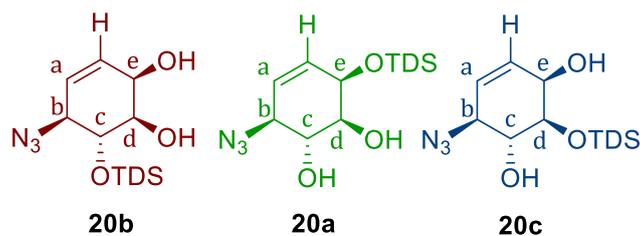
Experimento Bidimensional DOSY mezcla pentámero cíclico 48 y hexámero cíclico 49



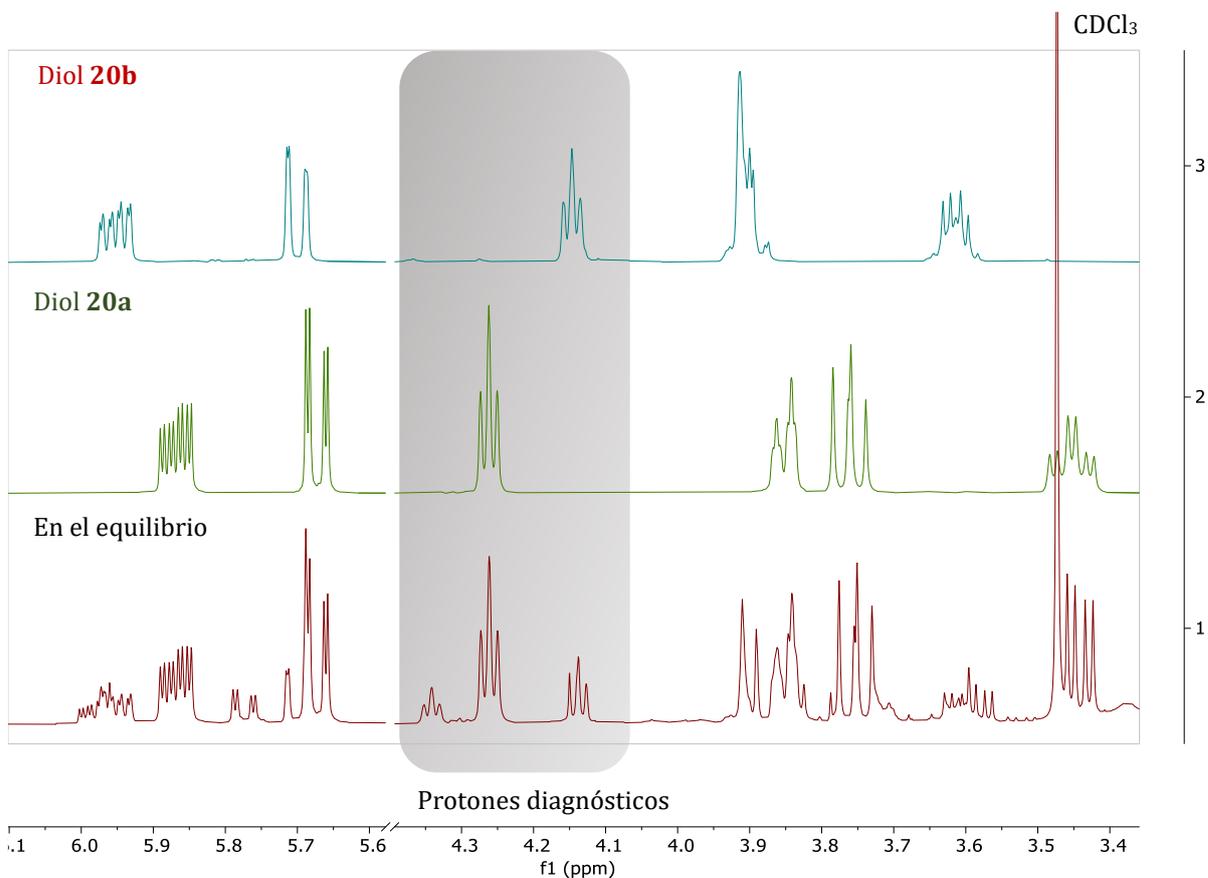
VI.3 Estudio migraciones grupo TDS

El estudio de migraciones se realizó siguiendo el método general VII.2.1.11 y los espectros de $^1\text{HRMN}$ obtenidos se analizaron por comparación con los patrones obtenidos para cada caso. Un ejemplo se muestra a continuación:

Tomando como ejemplo el siguiente equilibrio de especies:

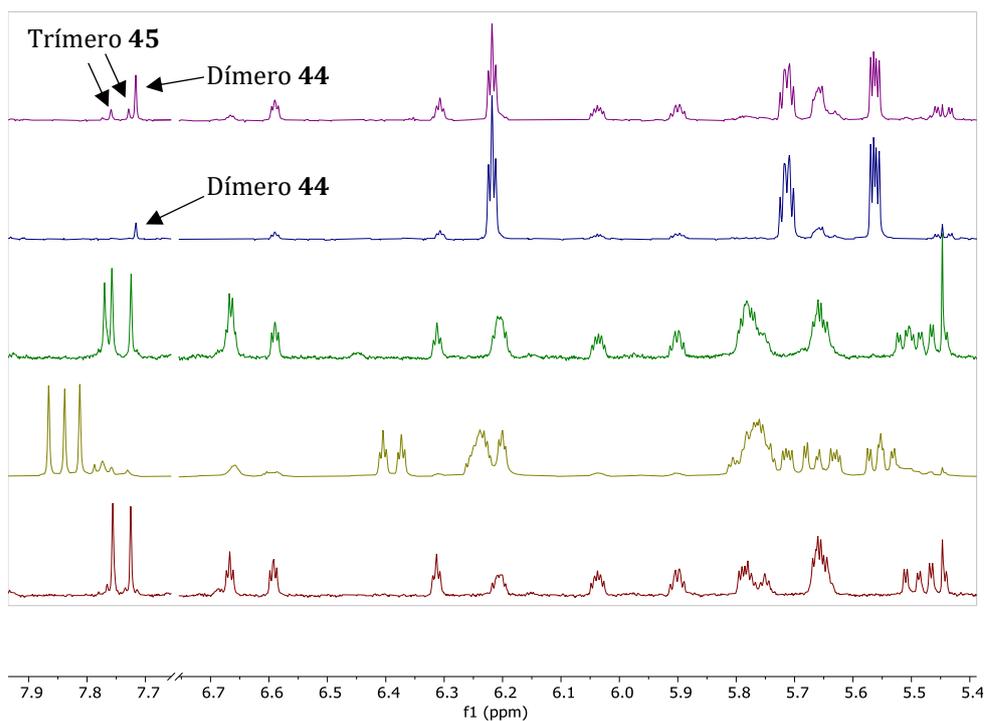
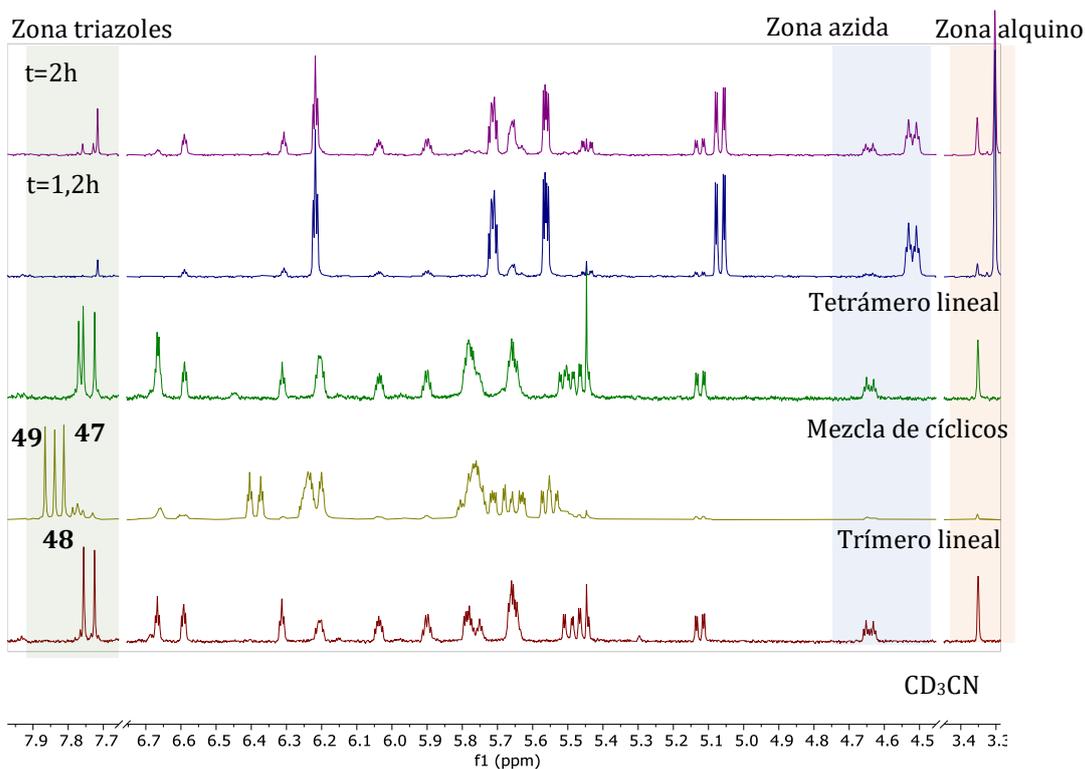


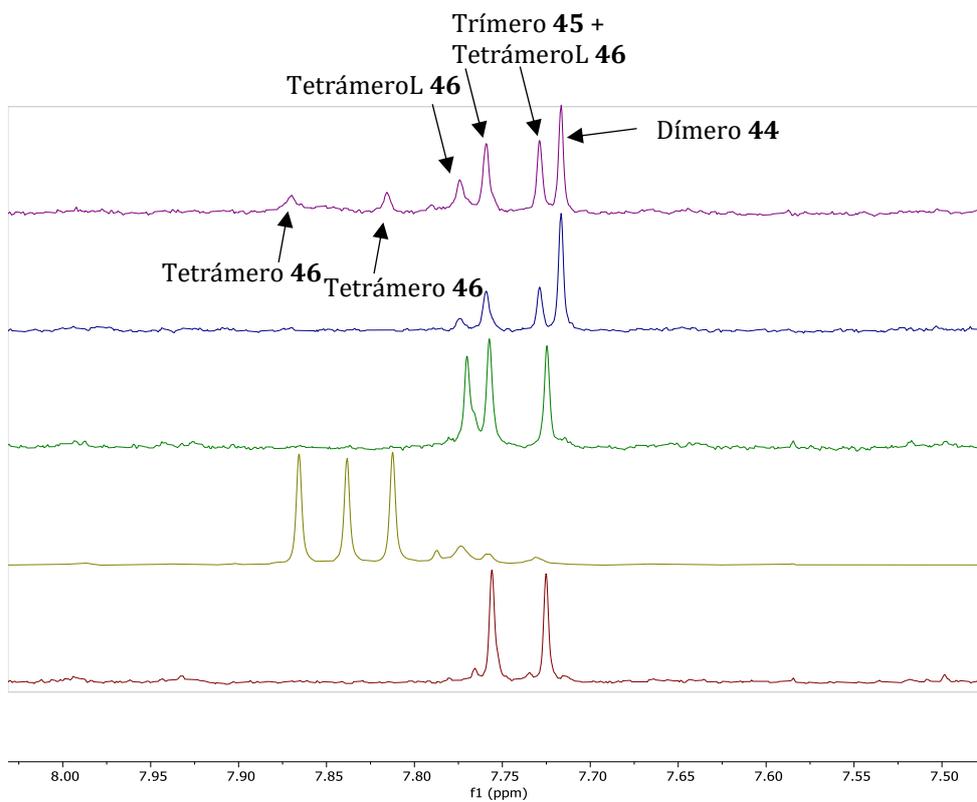
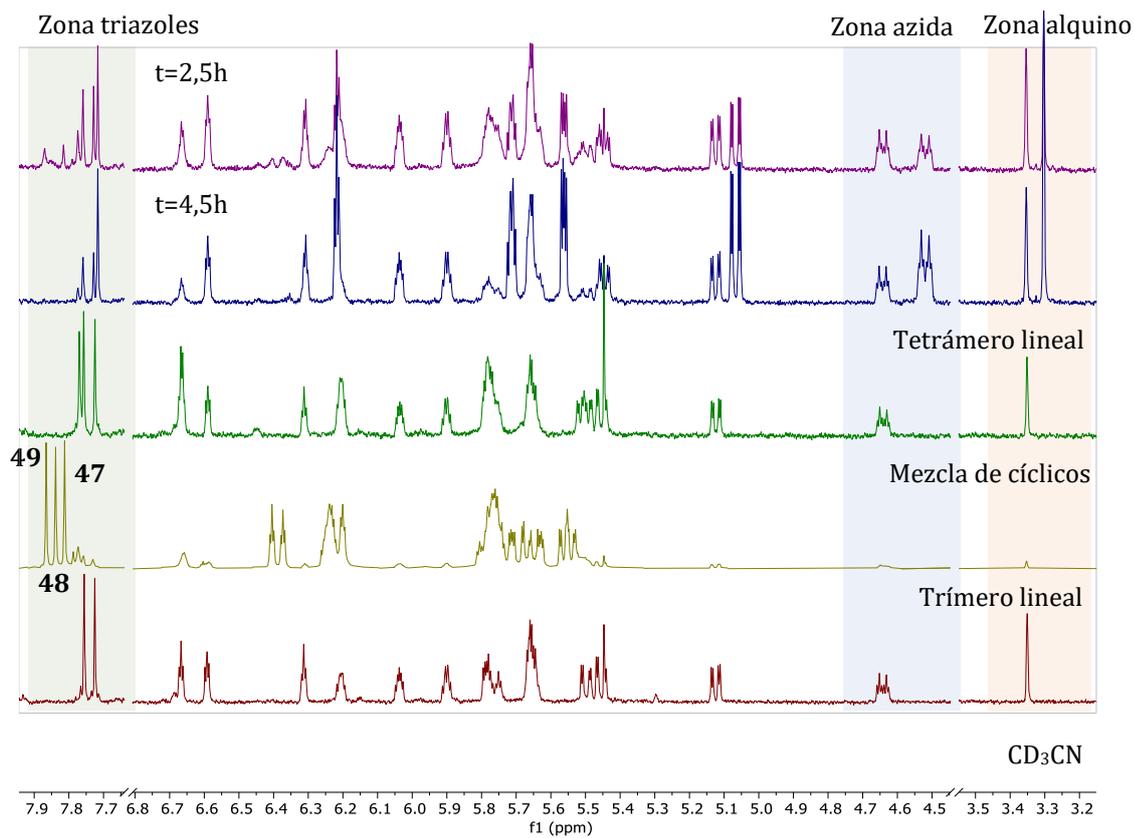
Se obtiene el espectro de $^1\text{HRMN}$ hasta llegar al equilibrio (no hay variación en la integración relativa de las señales y luego, para identificar las especies se toma el mismo espectro en cloroformo deuterado y se compara con los patrones conocidos, se identifican los intermedios y se reporta la composición de cada especie.



VI.4 Estudio cinético seguido por RMN

Se tomaron espectros de ^1H RMN y se analizaron cada uno de los tiempos contra patrones tomados en el mismo disolvente y de esta forma se determinaron las proporciones relativas de cada especie conocida, el resto de las especies que no se identifican se clasifican como "otros".



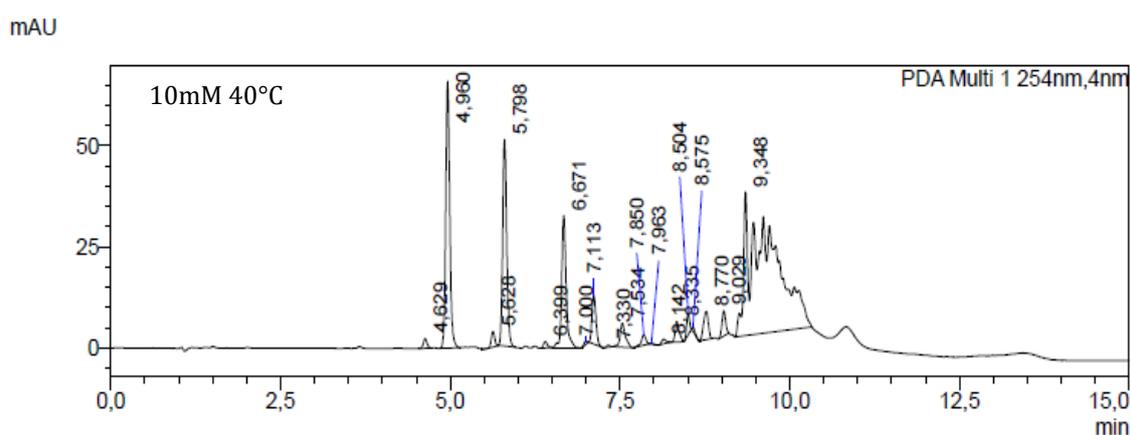
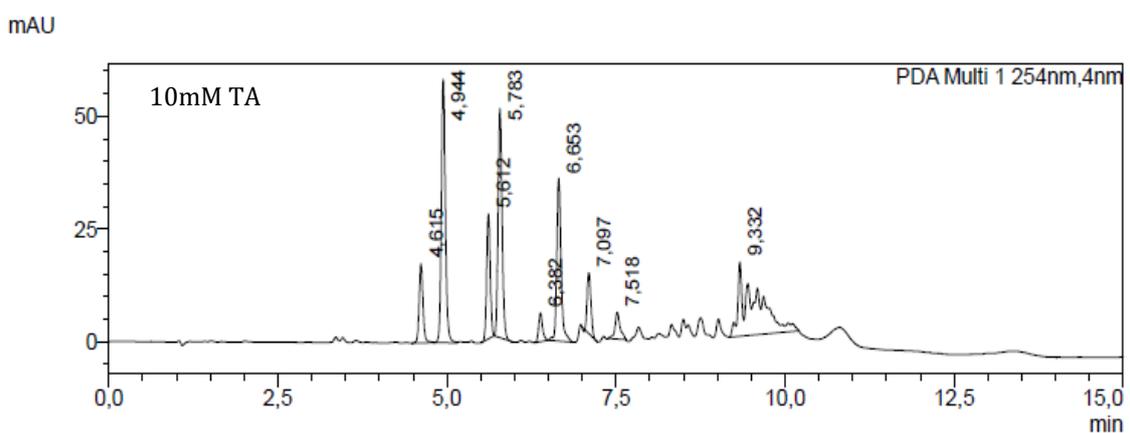


VI.5 Cromatogramas selectos de LC-MS

VI.5.1 Cromatogramas de crudos de reacción

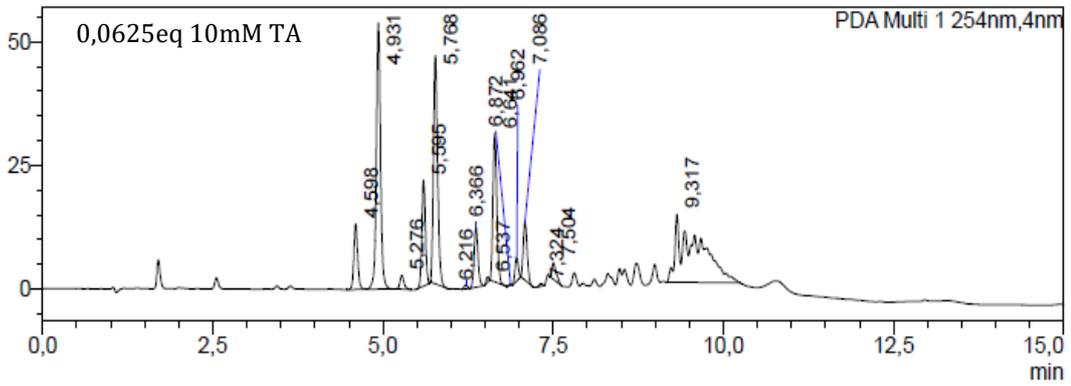
Todos los cromatogramas mostrados se realizaron bajo las siguientes condiciones: Columna C18 15cm, fase móvil: acetonitrilo:0,1% ácido fórmico, gradiente de 40% a 98% acetonitrilo. Detector UV 254 nm. Detector de masas con ionización ESI de 300 a 2000m/z en modo positivo. Tiempos de retención de productos conocidos: Dímero **44**: 4,59min, trímero lineal **45**: 5,595min, tetrámero lineal **46**: 6,37min, tetrámero cíclico **47**: 4,94min, pentámero cíclico **48**: 5,78min, hexámero cíclico **49**: 6,66min. Las condiciones de reacción son: Monómero **5** en acetonitrilo 10mM con 0,2 eq de $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ y se agrega el aditivo indicado en cada caso.

Crudos sin aditivos

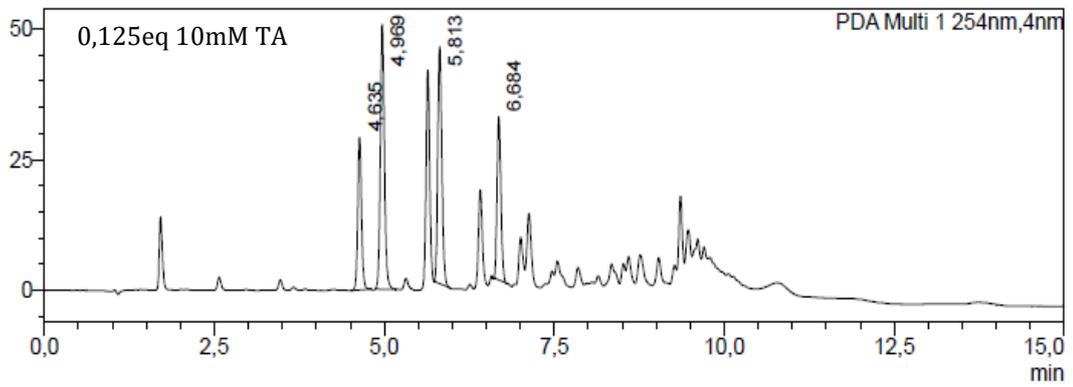


Crudos con *p*-nitrofenol, TA

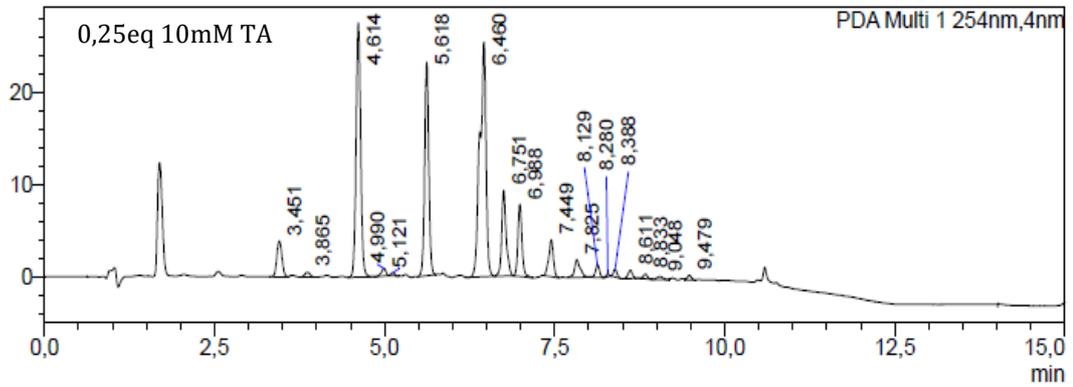
mAU

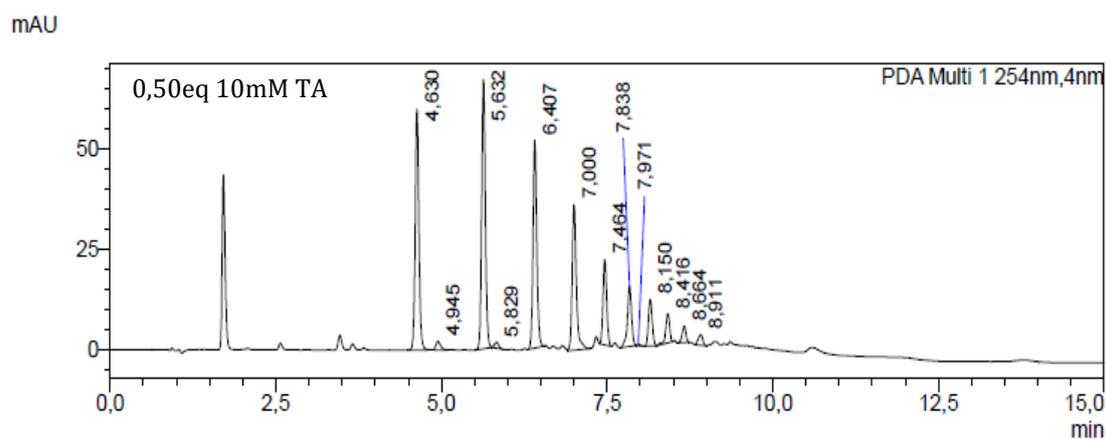


mAU

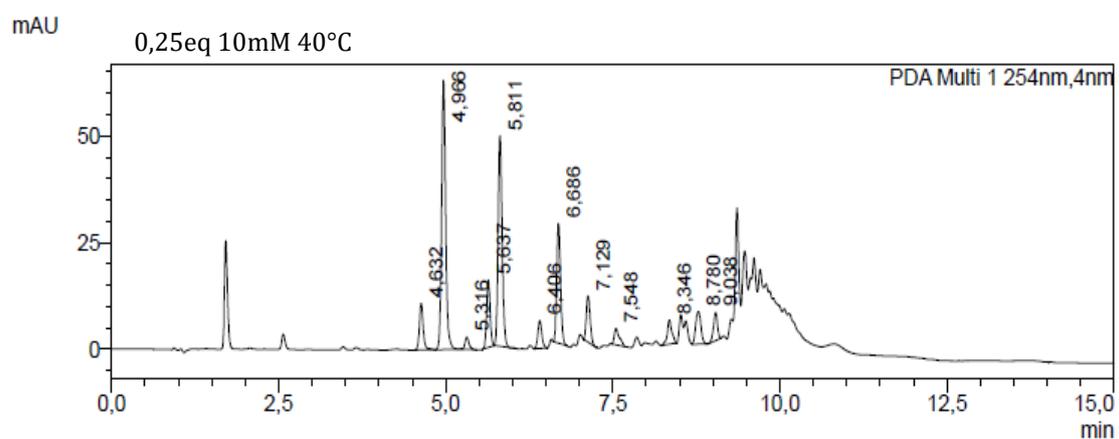
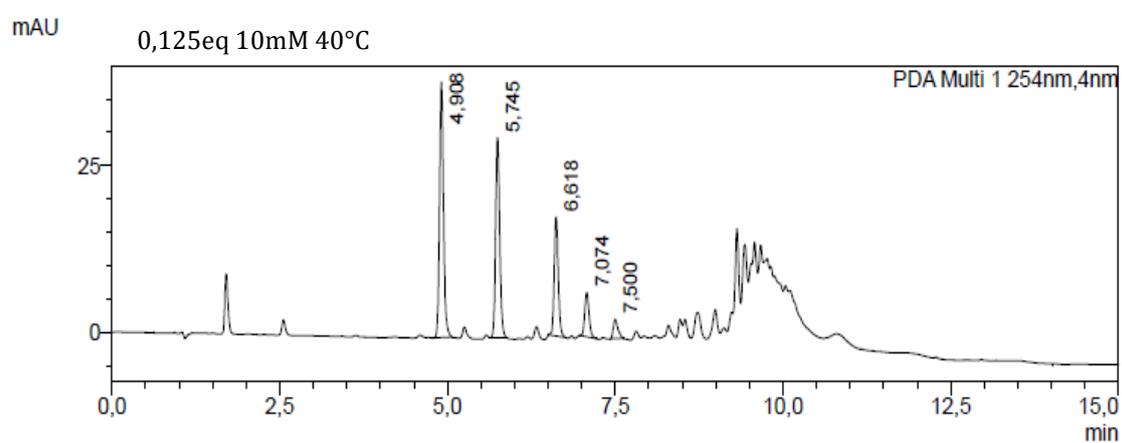


mAU

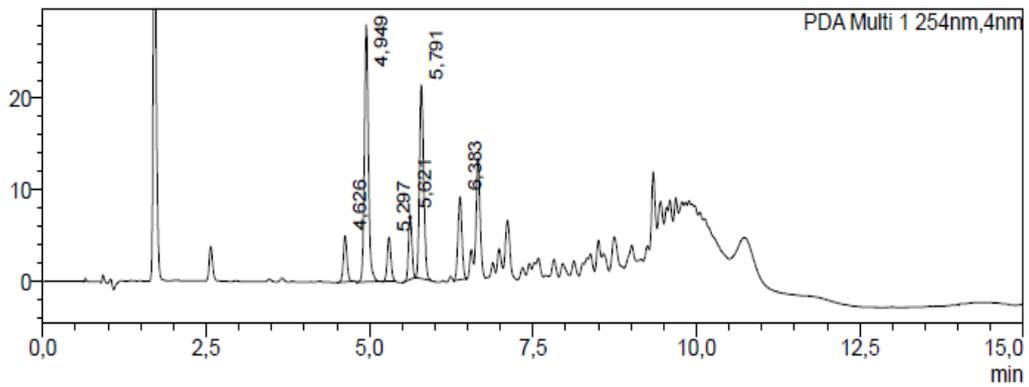




Crudos con *p*-nitrofenol, 40°C

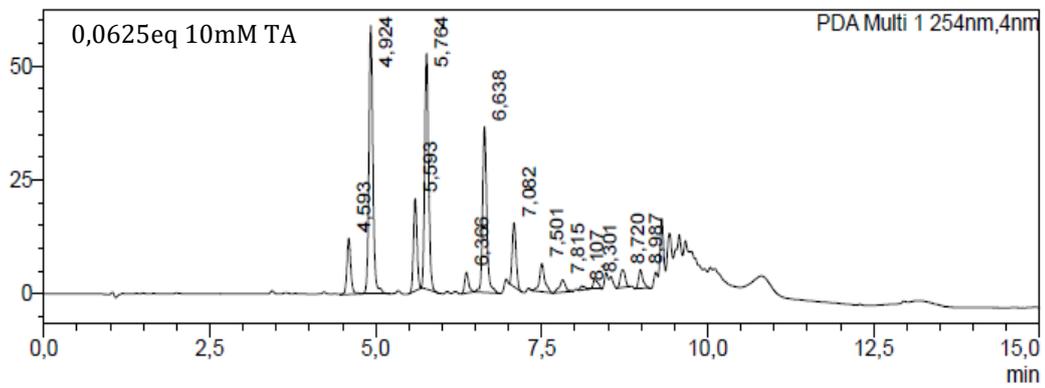


mAU 0,50eq 10mM 40°C

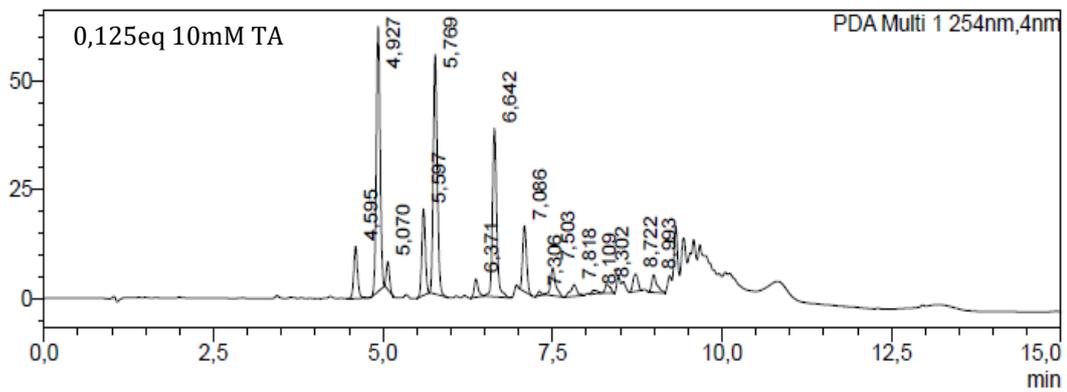


Crudos con Naftaleno, TA

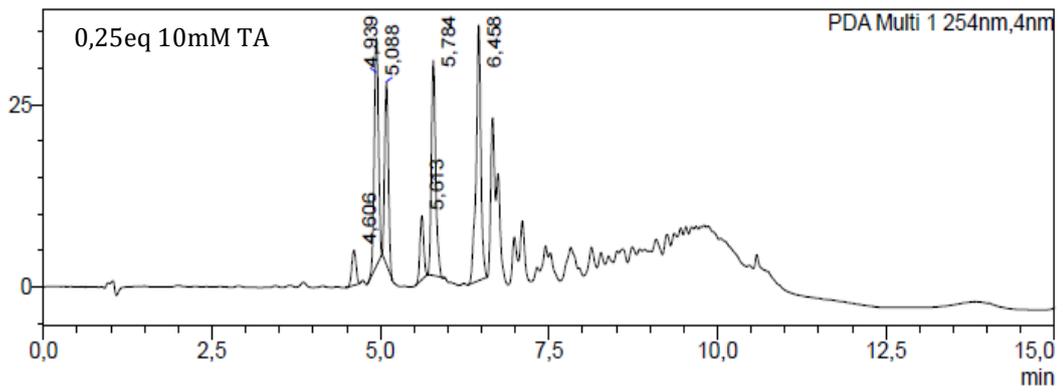
mAU



mAU

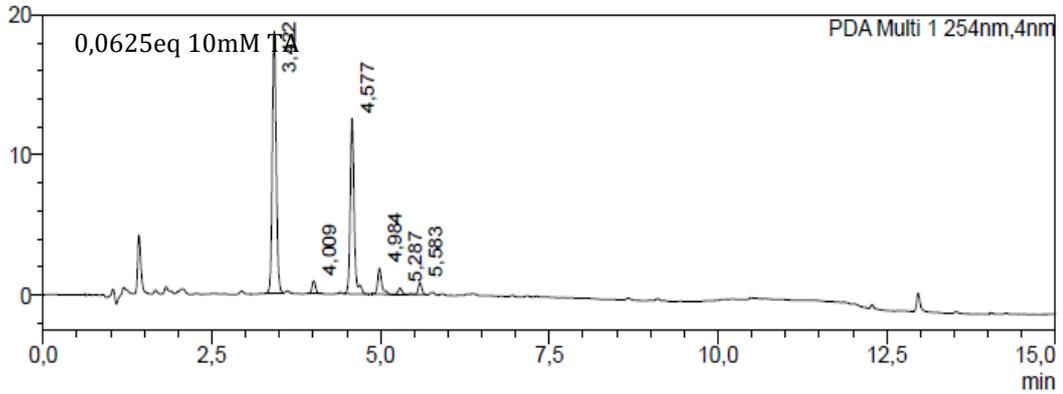


mAU

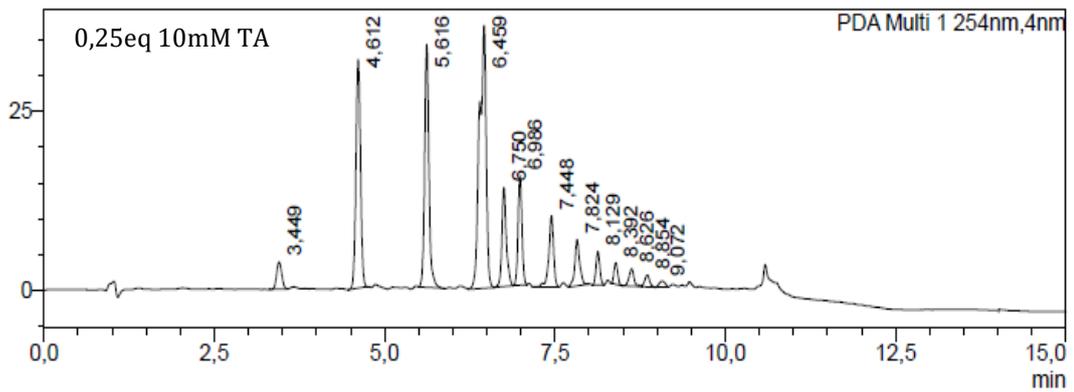


Crudos con Cloruro de amonio, TA

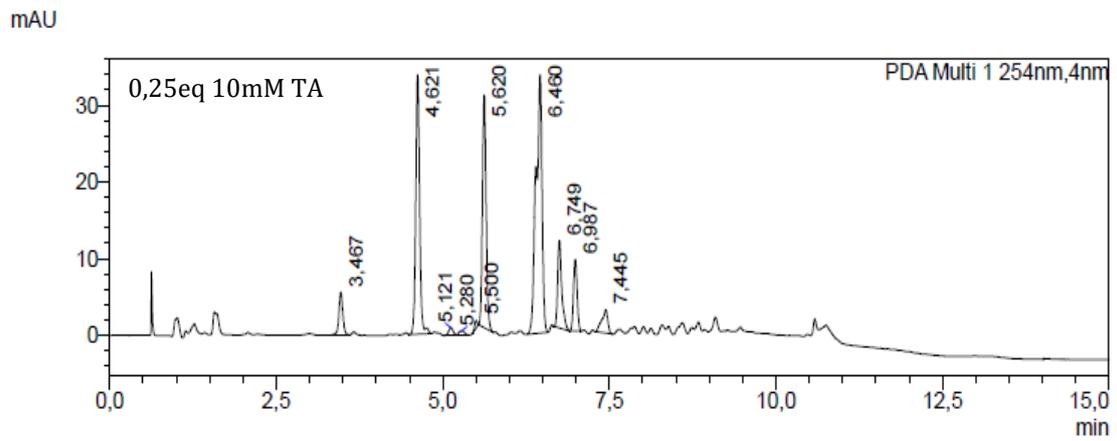
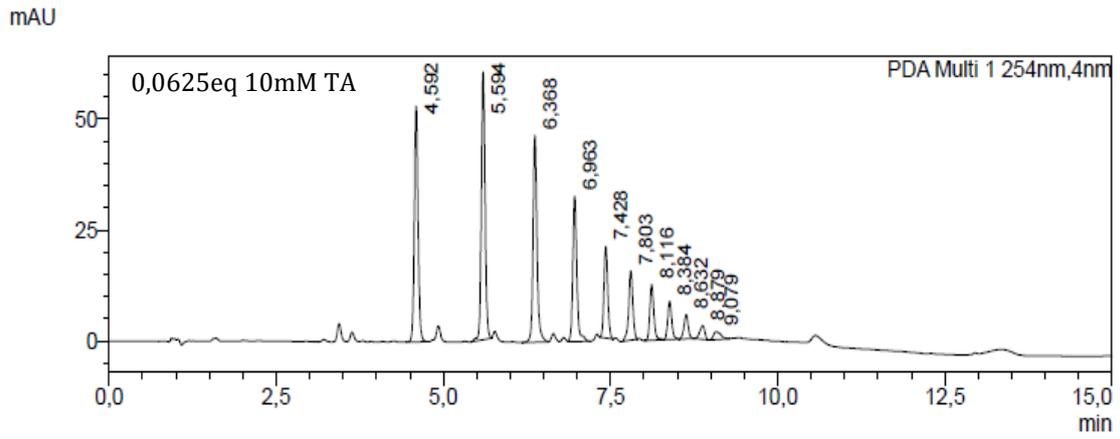
mAU



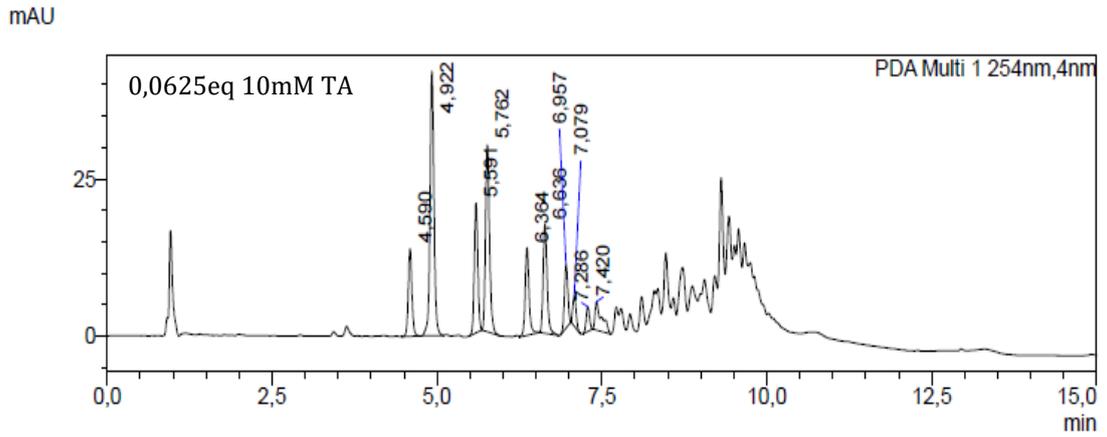
mAU



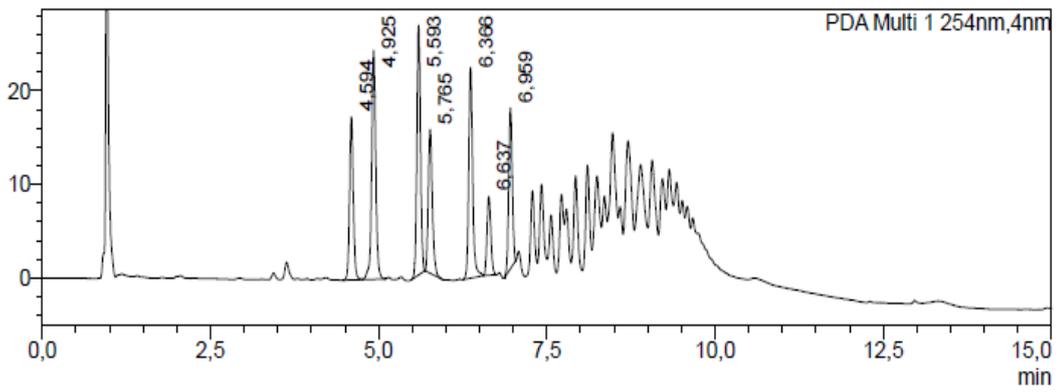
Crudos con Clorhidrato de *p*-toluidina, TA



Crudos con Clorhidrato de fenantrolina, TA

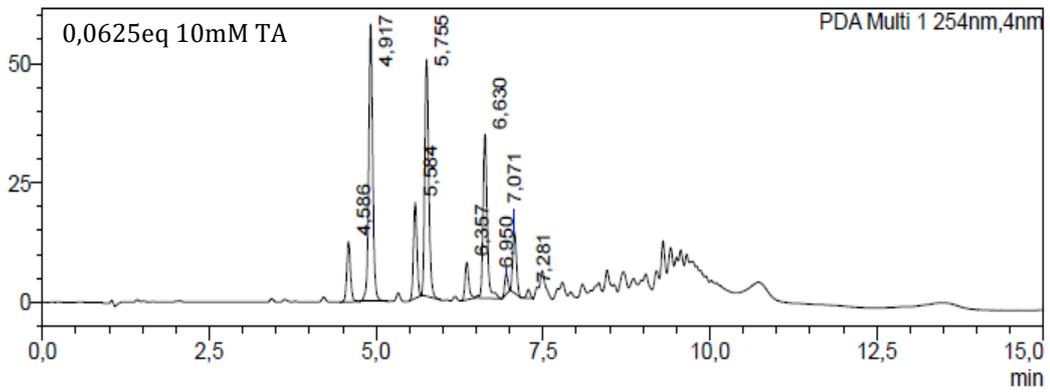


mAU 0,25eq 10mM TA



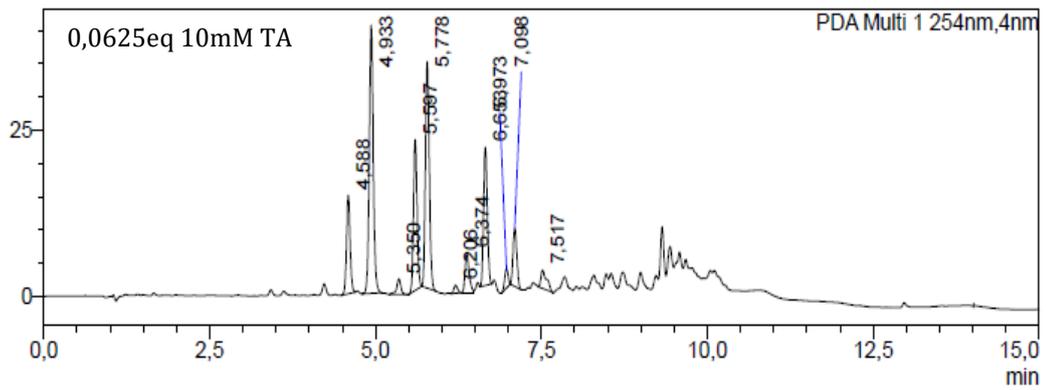
Crudos con 18-corona-6, TA

mAU

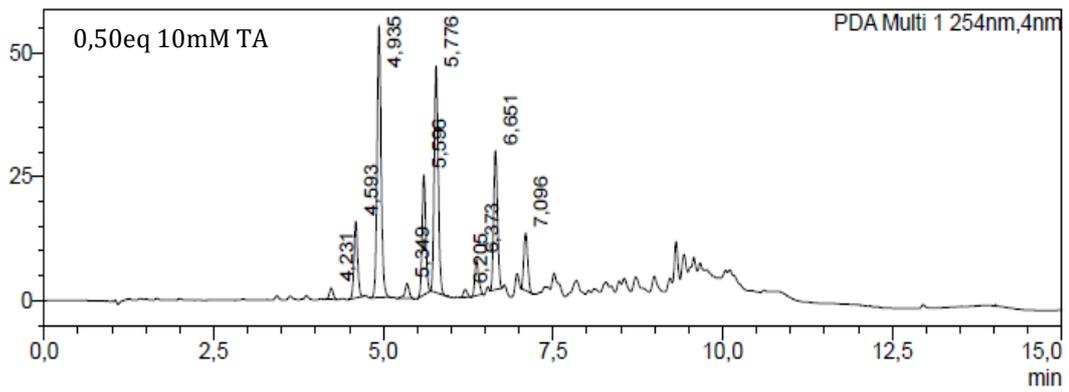


Crudos con ascorbato de sodio, TA

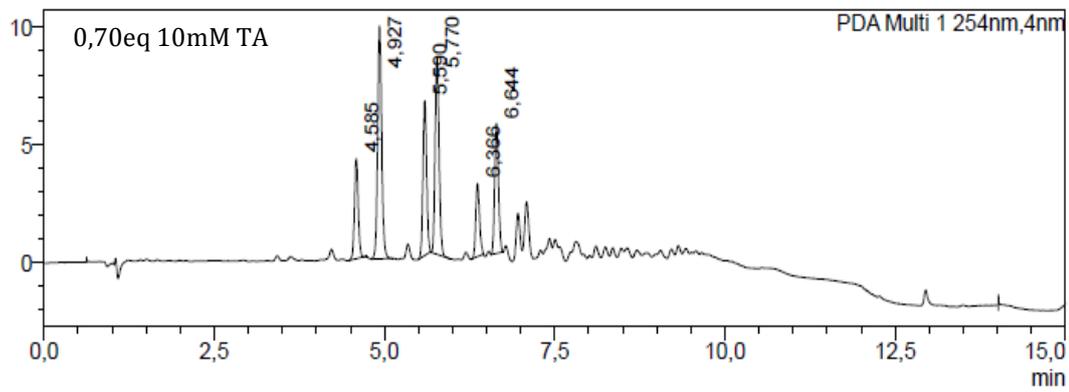
mAU



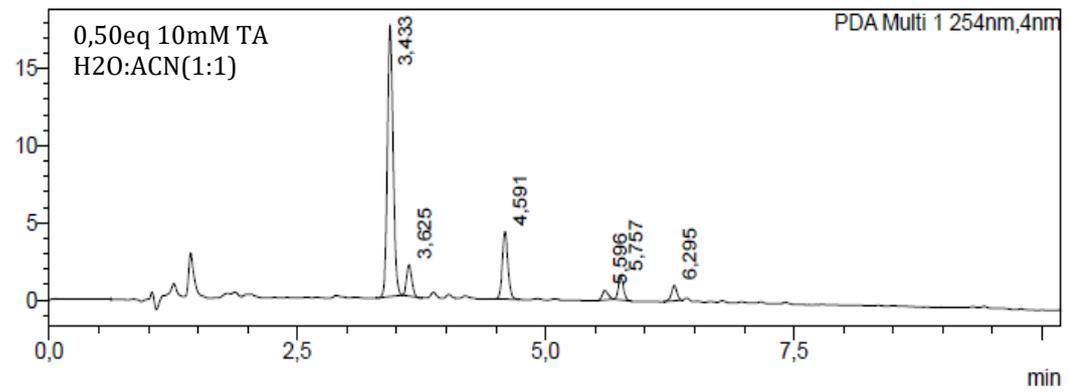
mAU



mAU

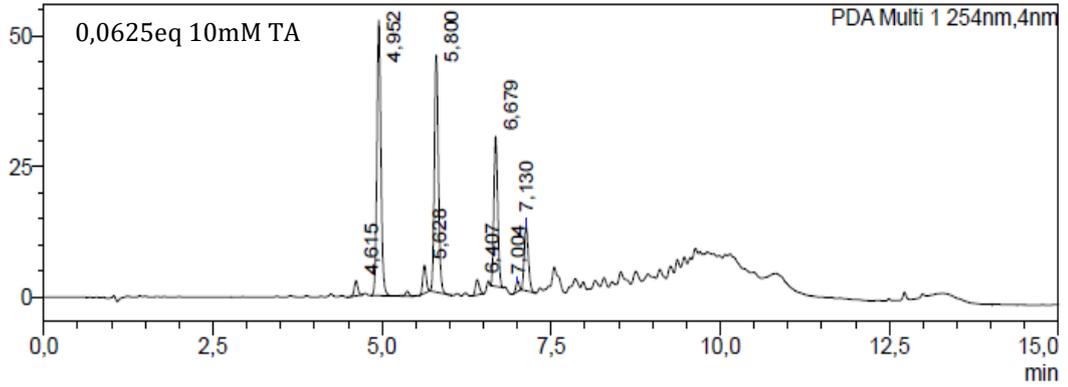


mAU

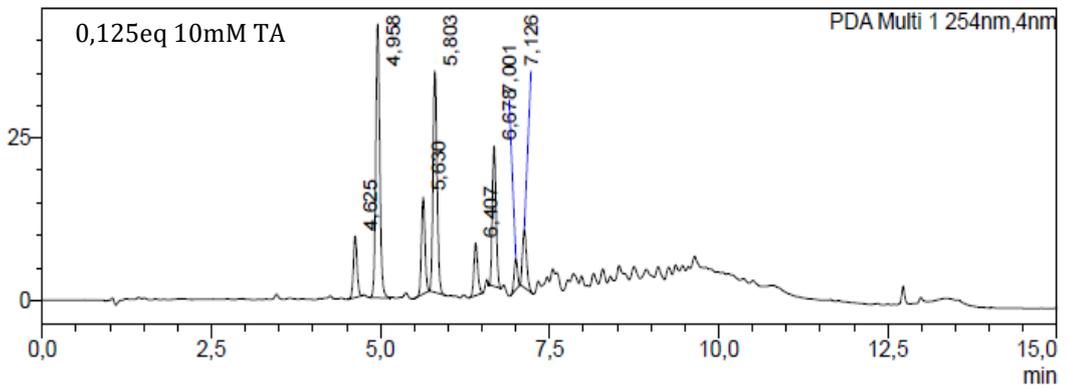


Crudos con BHT, TA

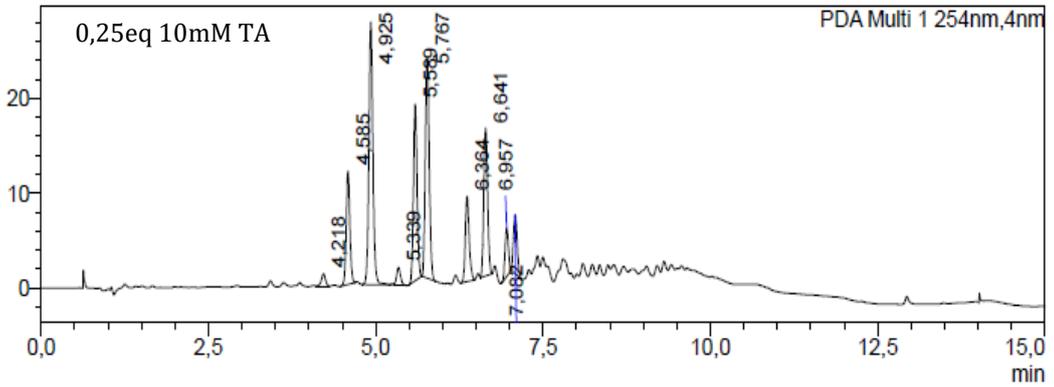
mAU



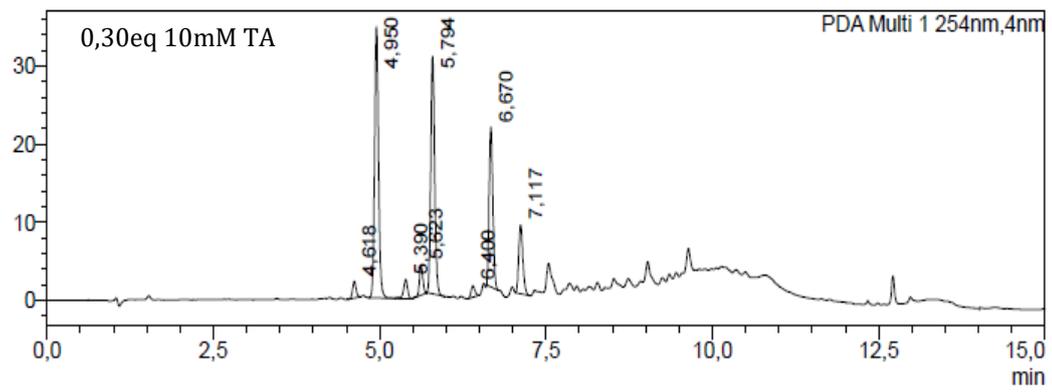
mAU



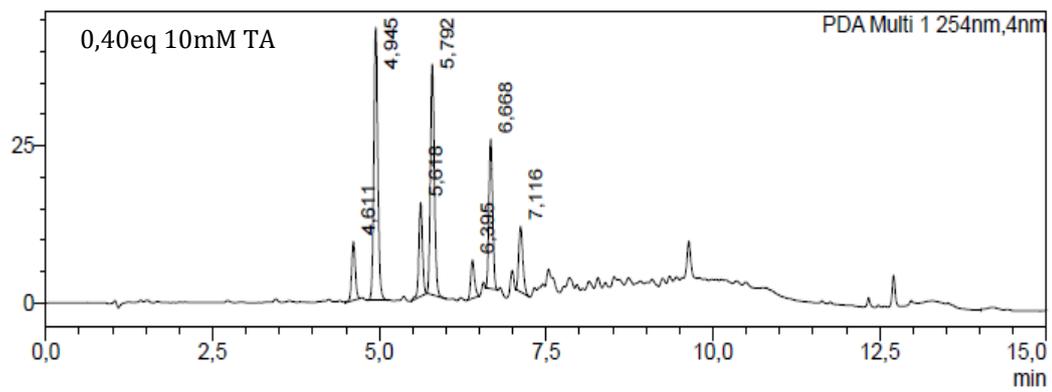
mAU



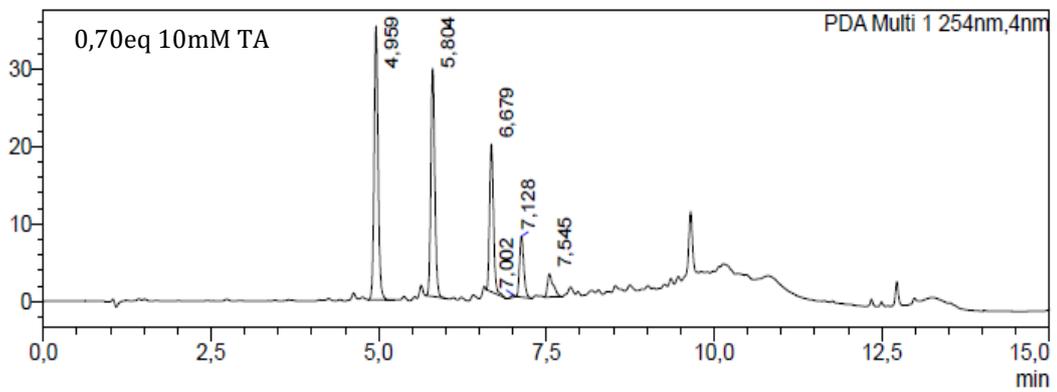
mAU



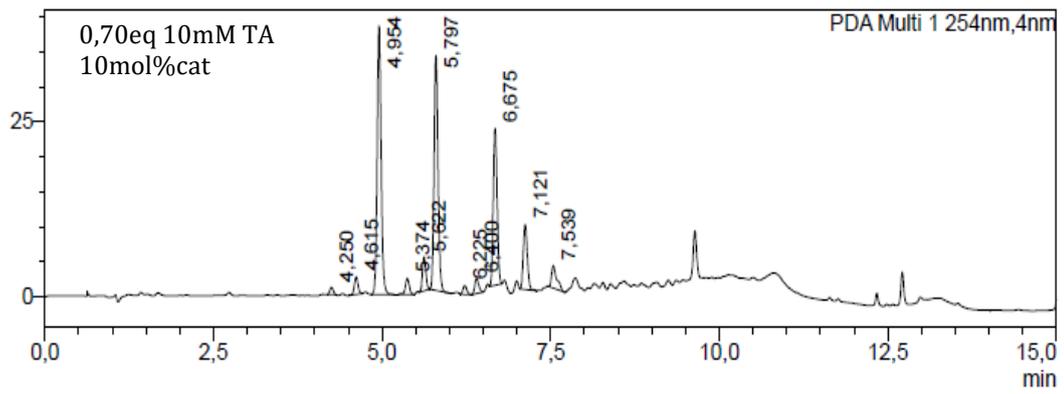
mAU



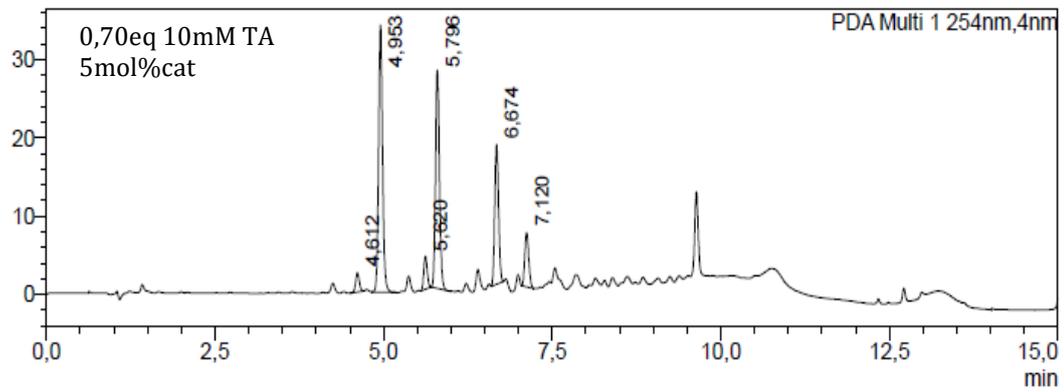
mAU



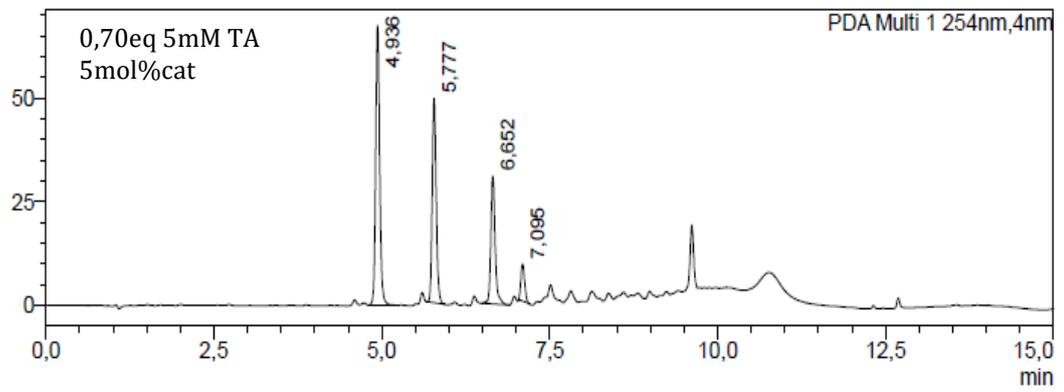
mAU



mAU

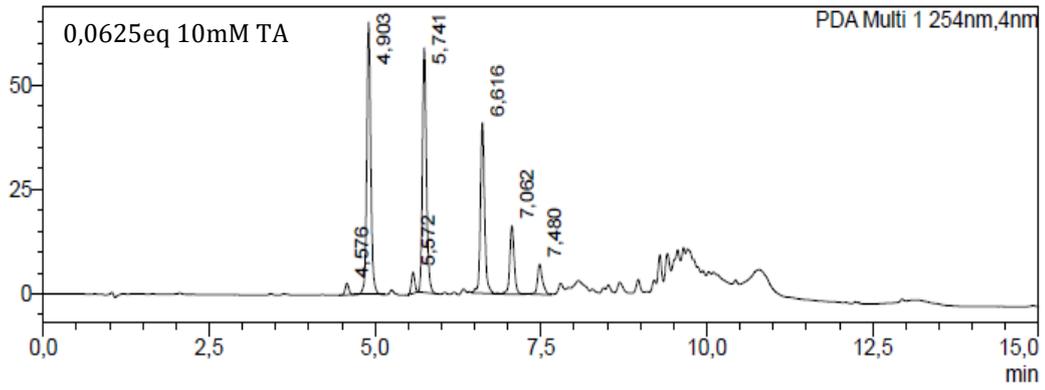


mAU

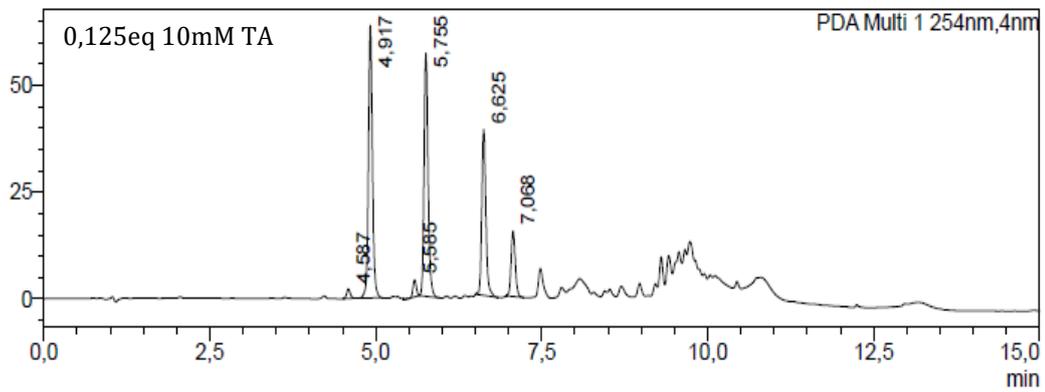


Crudos con BHA, TA

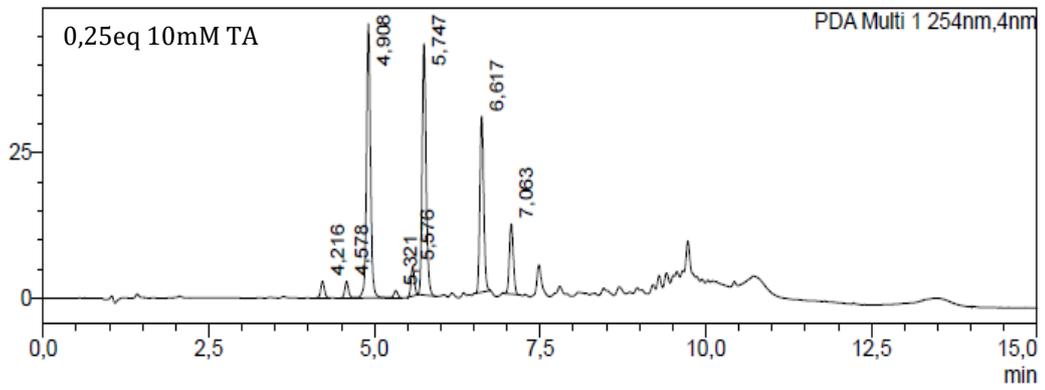
mAU



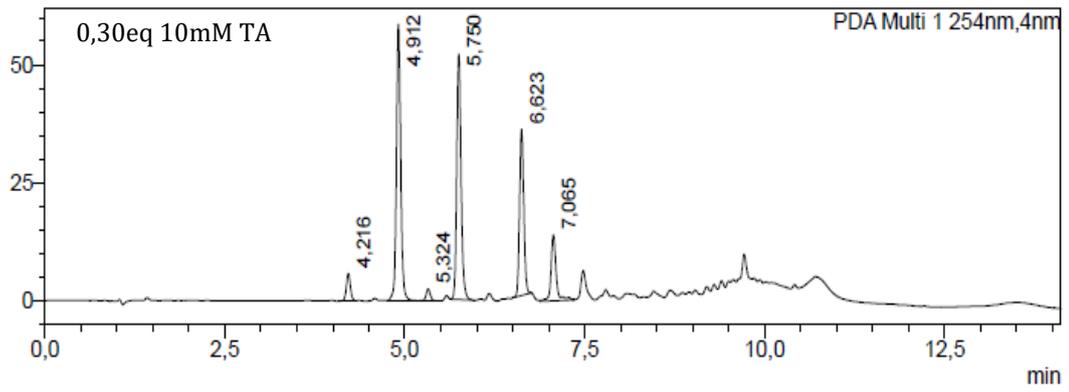
mAU



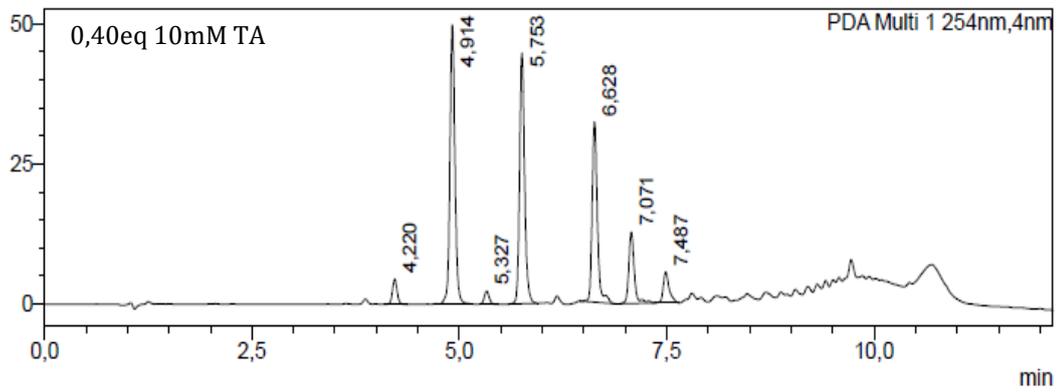
mAU



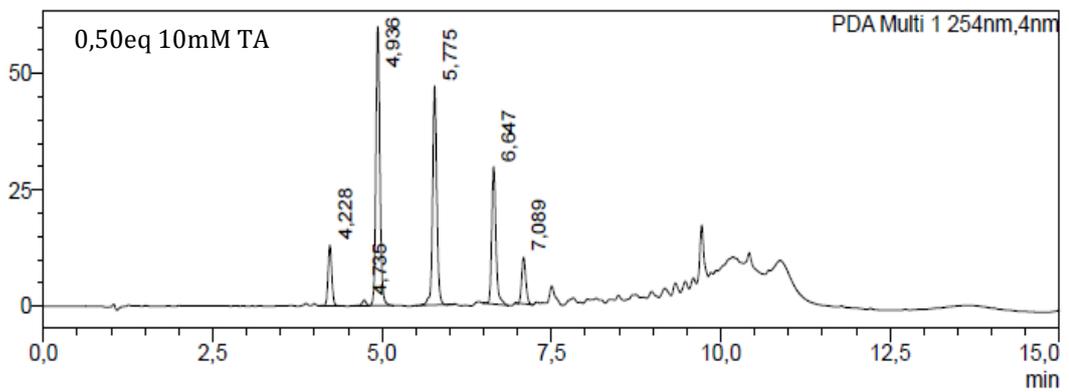
mAU



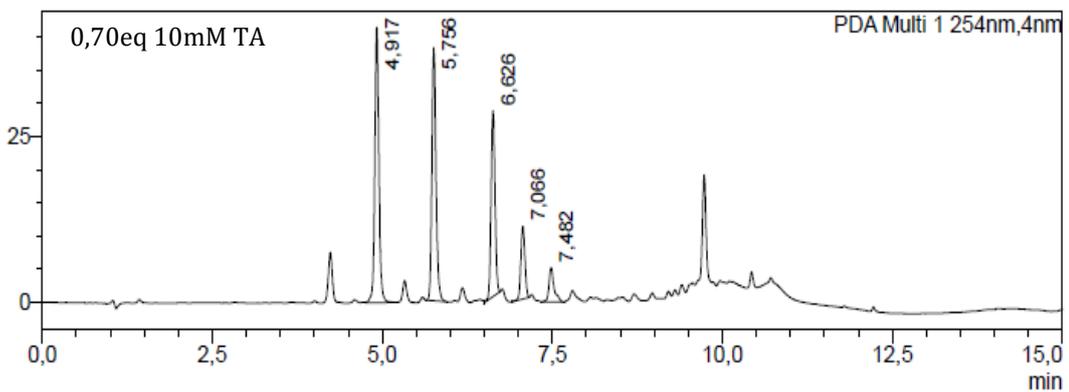
mAU



mAU

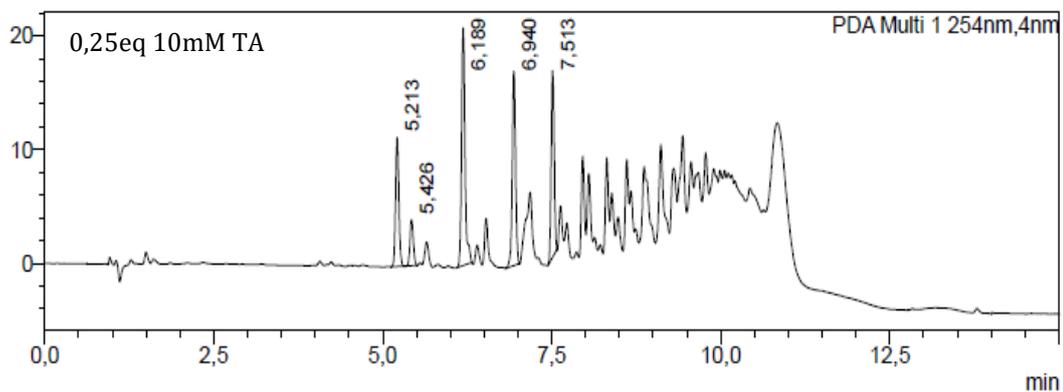


mAU

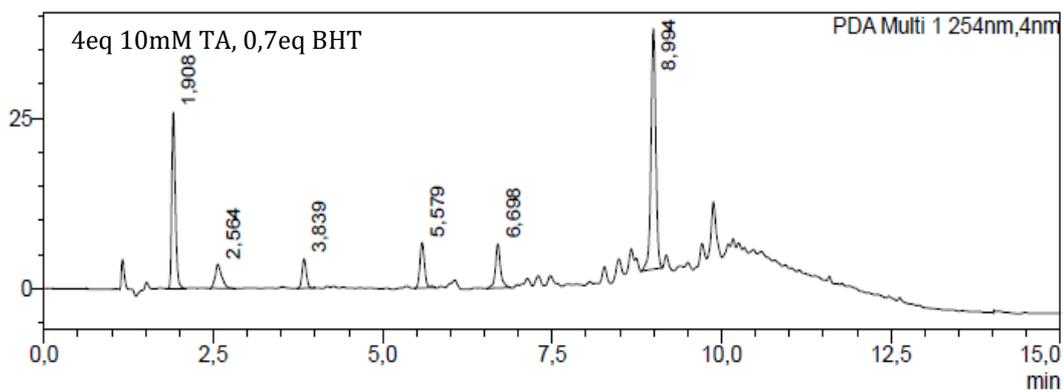


Con Bu₄NI, TA

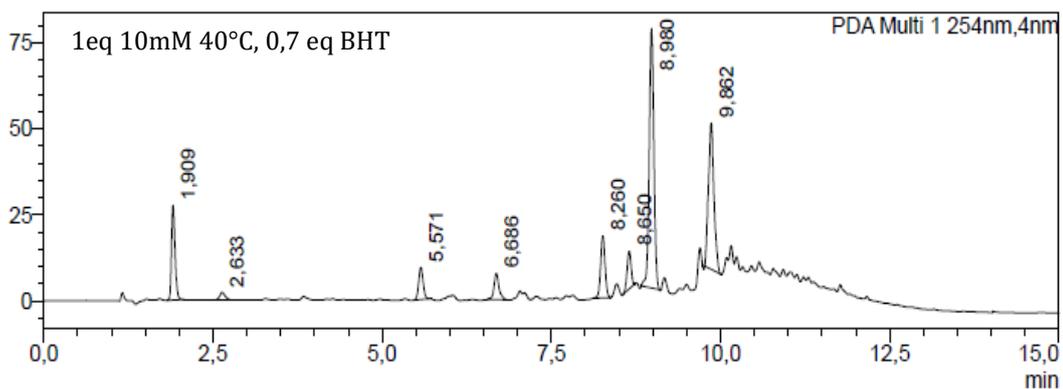
mAU



mAU



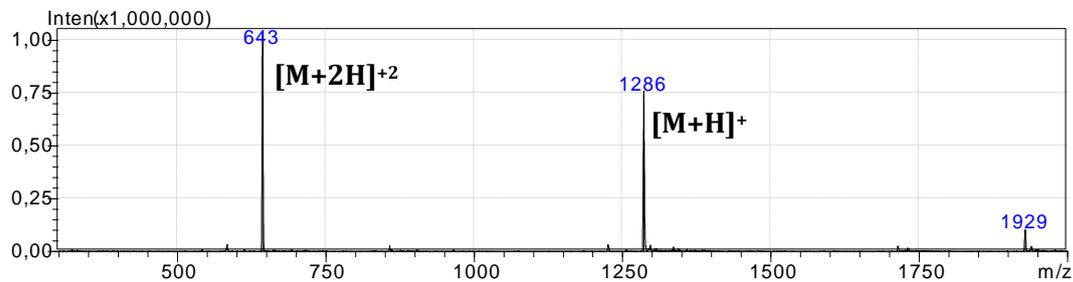
mAU



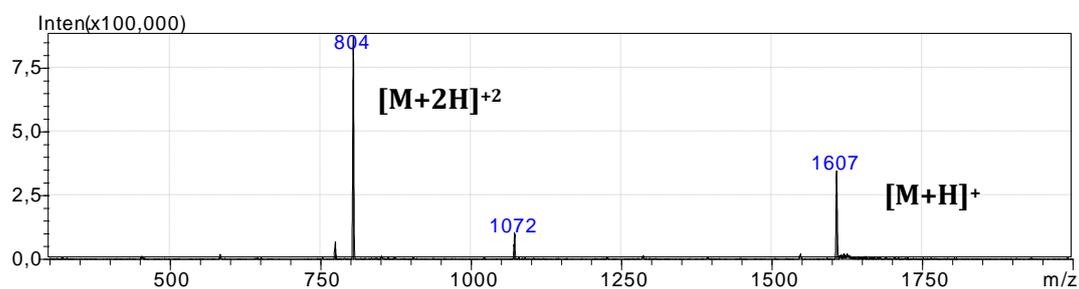
VI.5.2 Espectros de masas de baja resolución ESI modo positivo

Oligómeros cíclicos

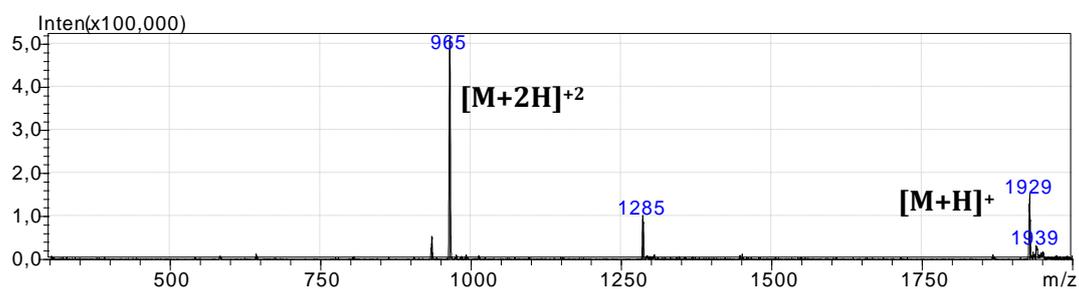
Tetrámero cíclico



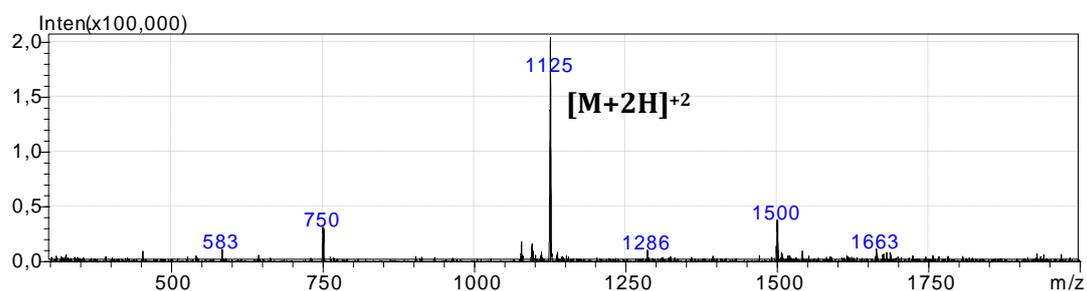
Pentámero cíclico



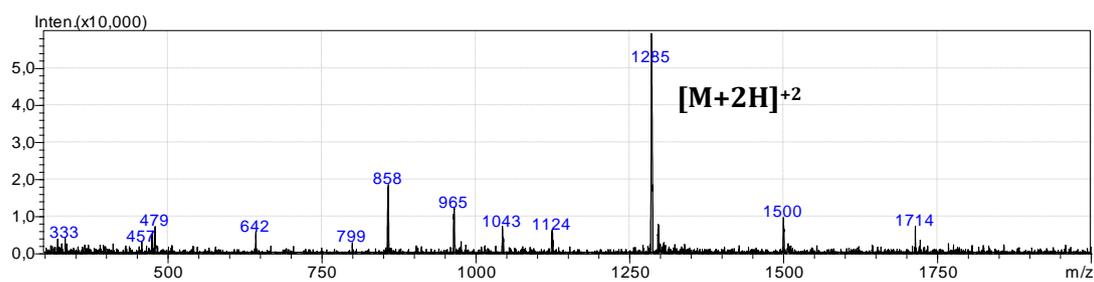
Hexámero cíclico



Heptámero cíclico

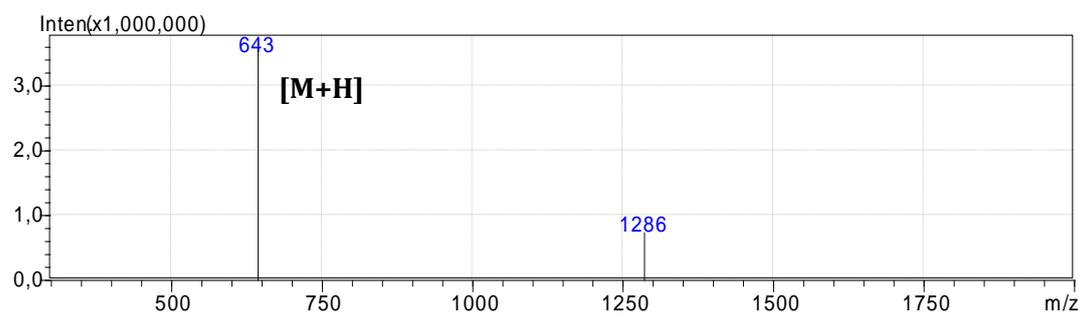


Octámero cíclico

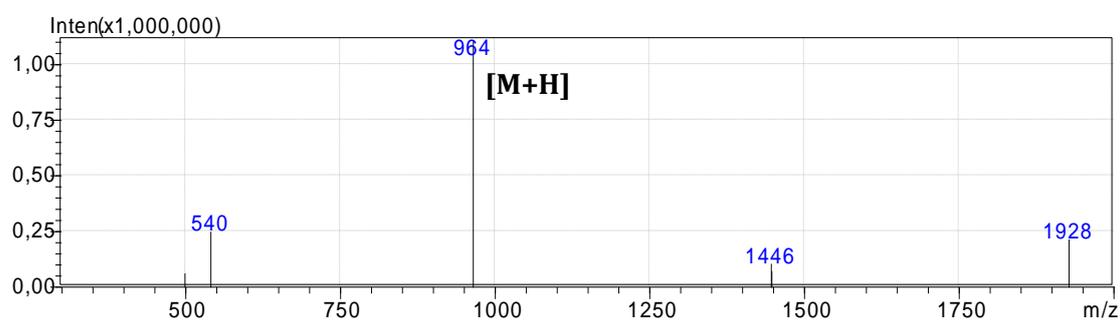


Oligómeros lineales

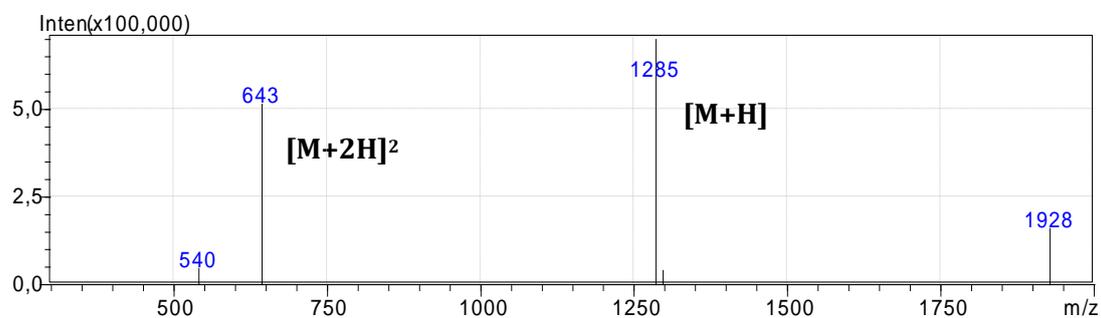
Dímero



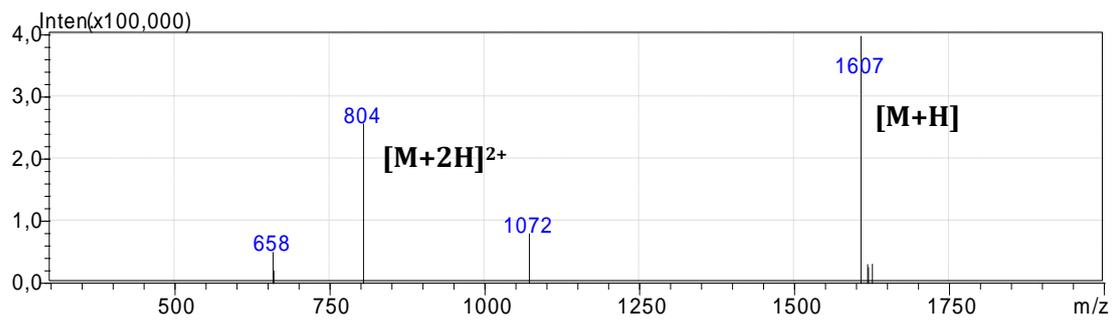
Trímero lineal



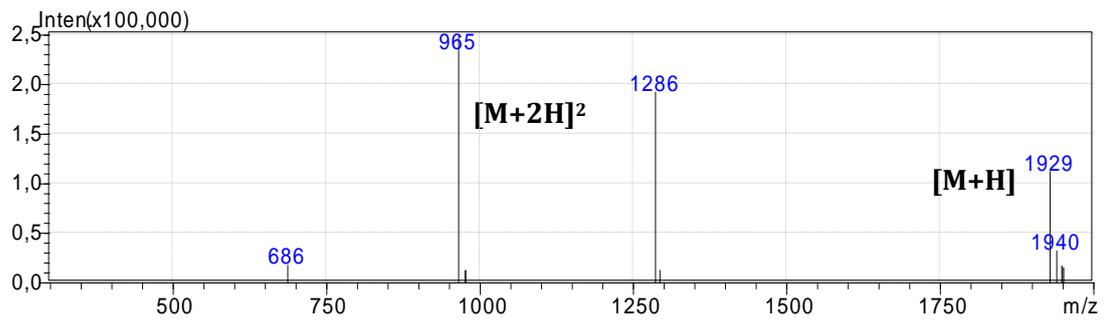
Tetrámero lineal



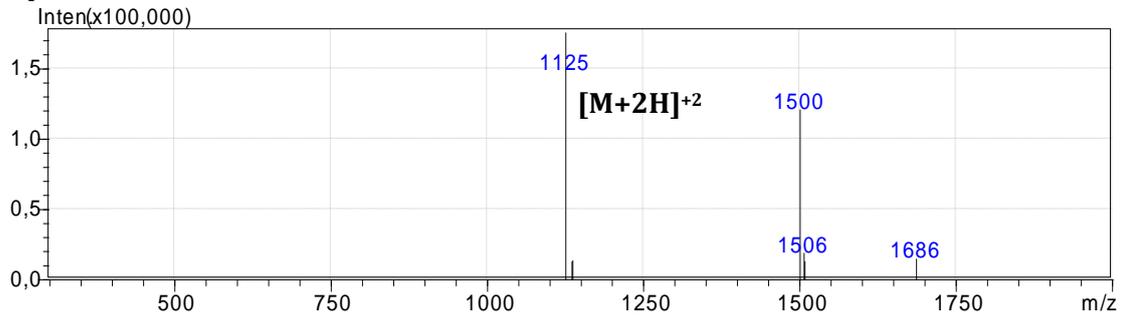
Pentámero lineal



Hexámero lineal



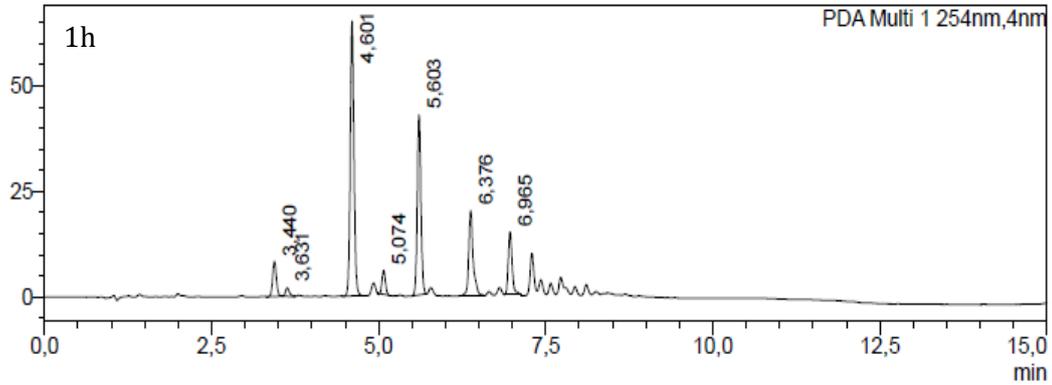
Heptámero lineal



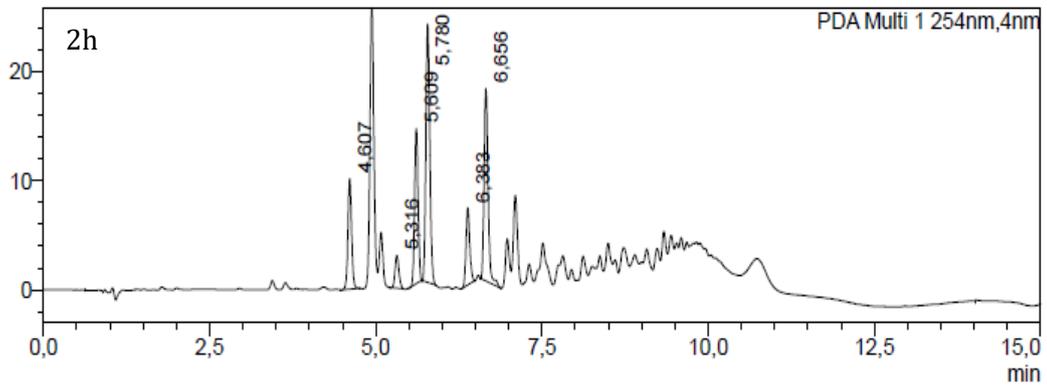
VI.6. Cromatogramas de estudio cinético.

VI.6.2.1 Con naftaleno ($t=5.07\text{min}$)

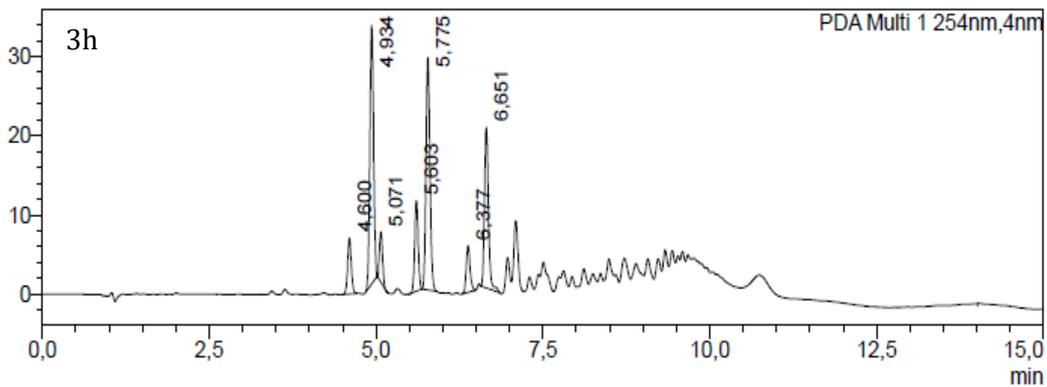
mAU



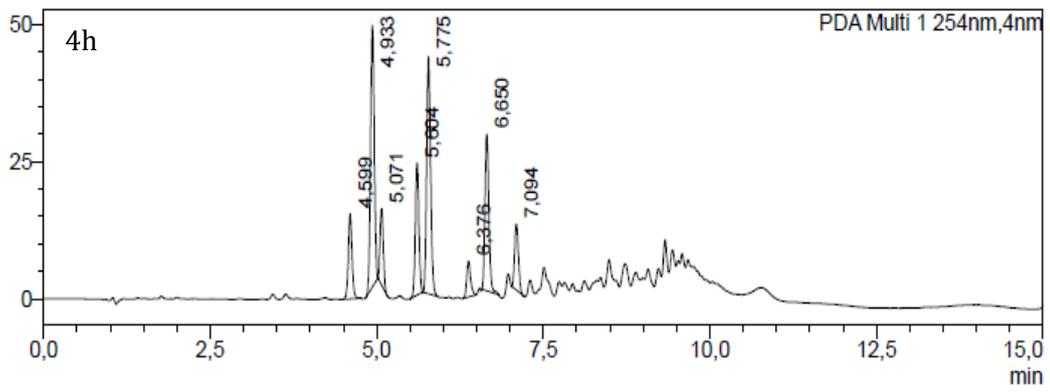
mAU



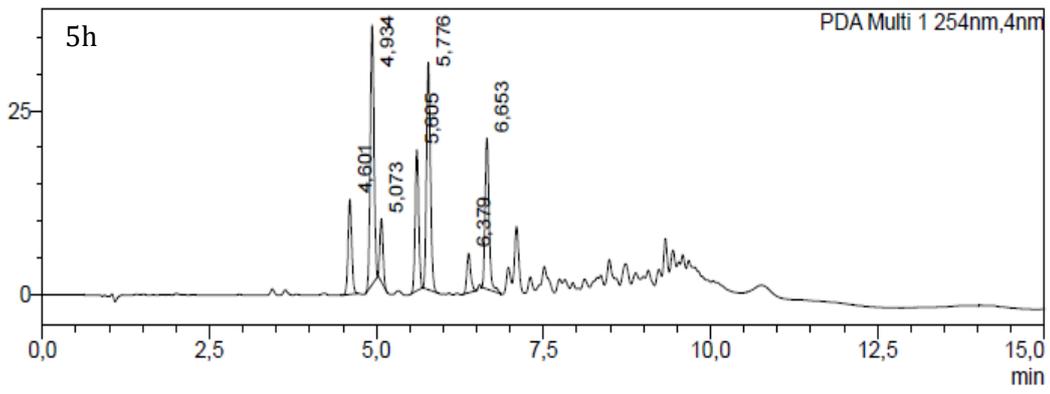
mAU



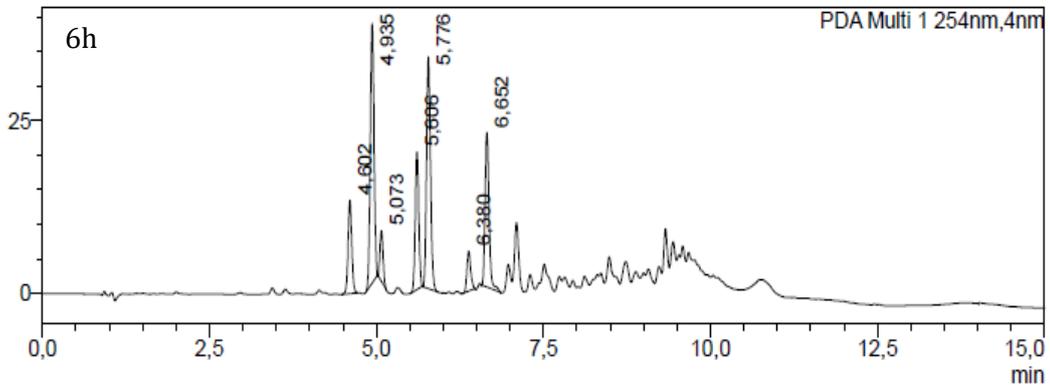
mAU



mAU

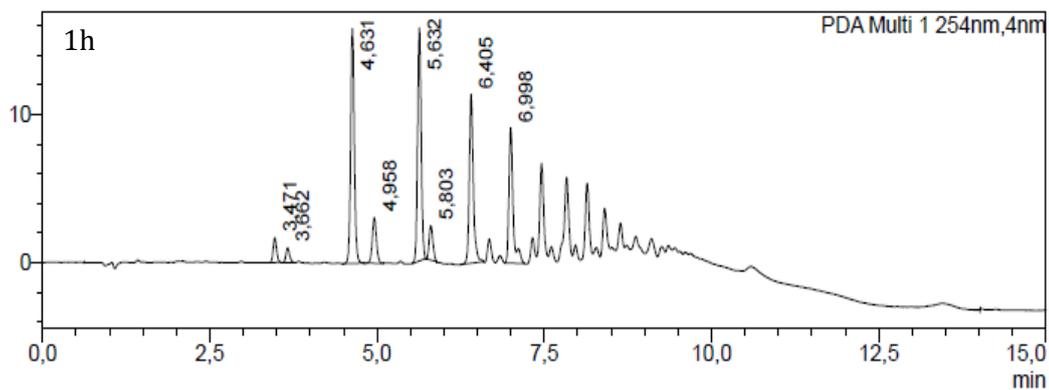


mAU

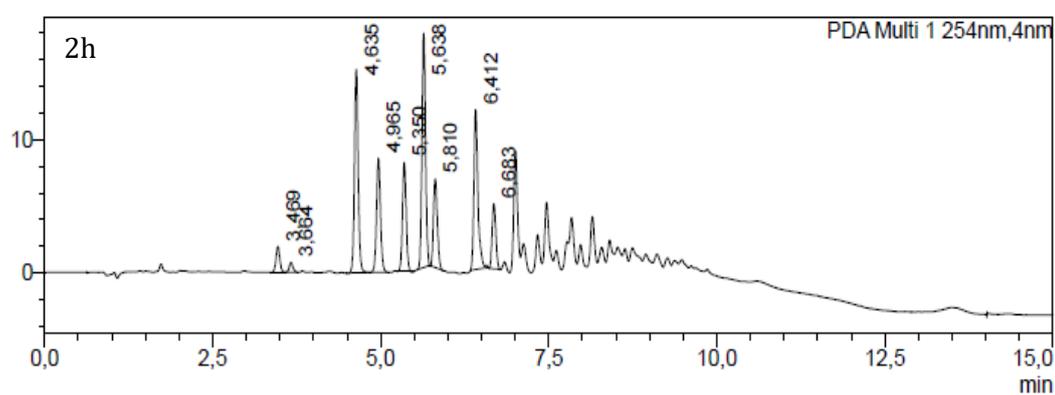


VII.6.2.2. Sin aditivo a 10mM

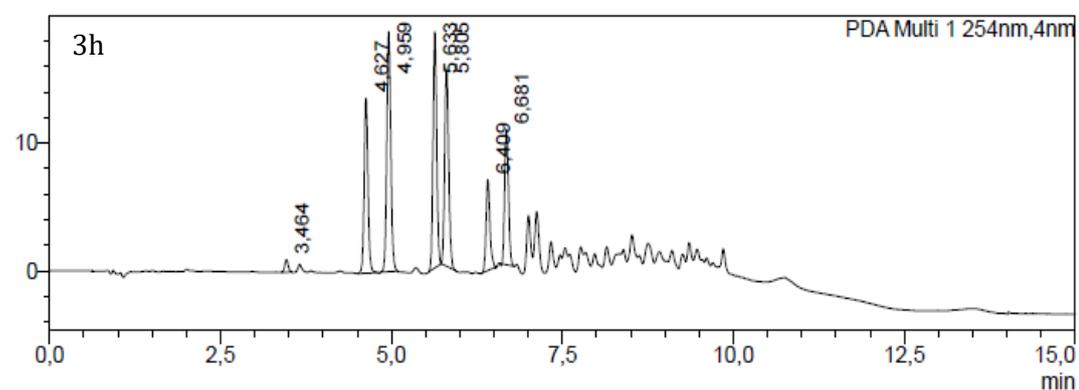
mAU



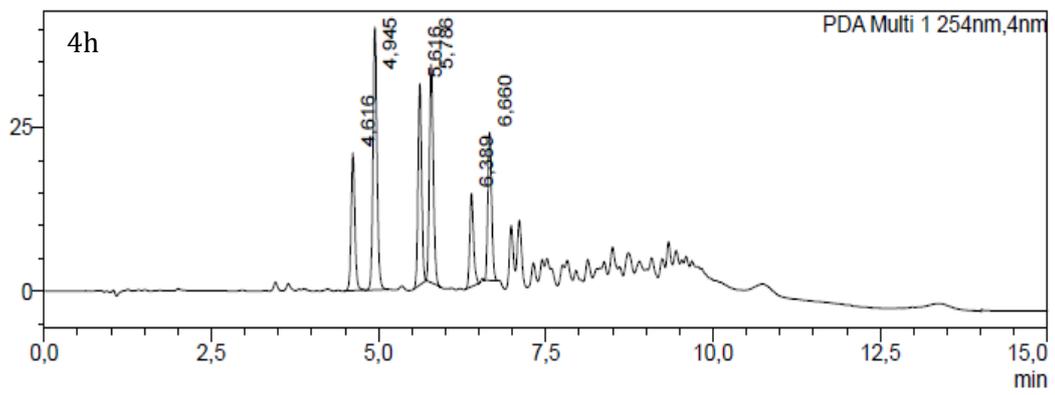
mAU



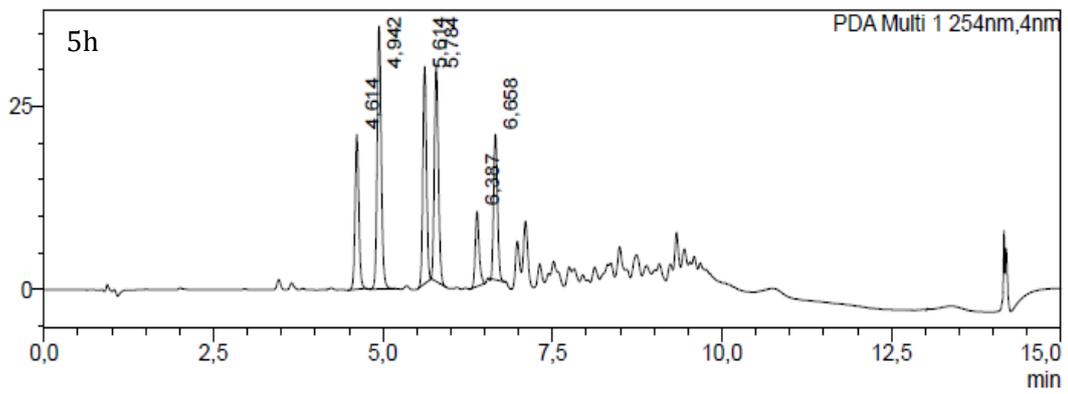
mAU



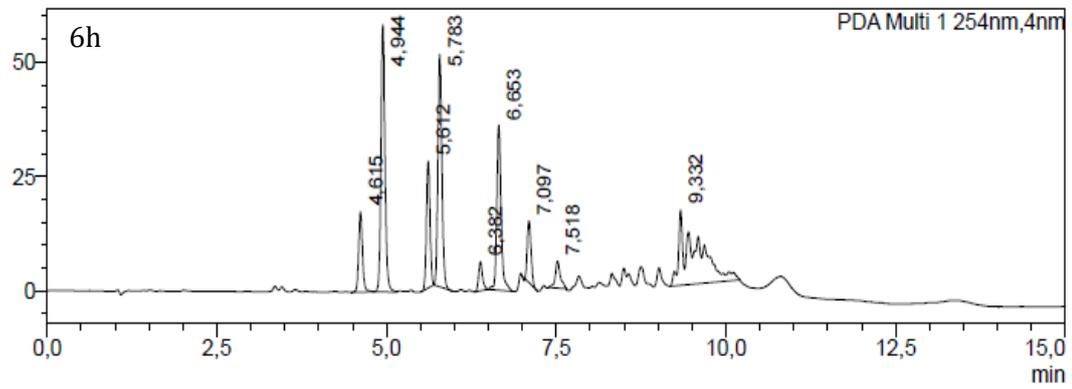
mAU



mAU



mAU



VI.7. Cálculos de interacciones sustrato-receptor

VI.7.1. Bu_4NCl

1H RMN para Job Plot

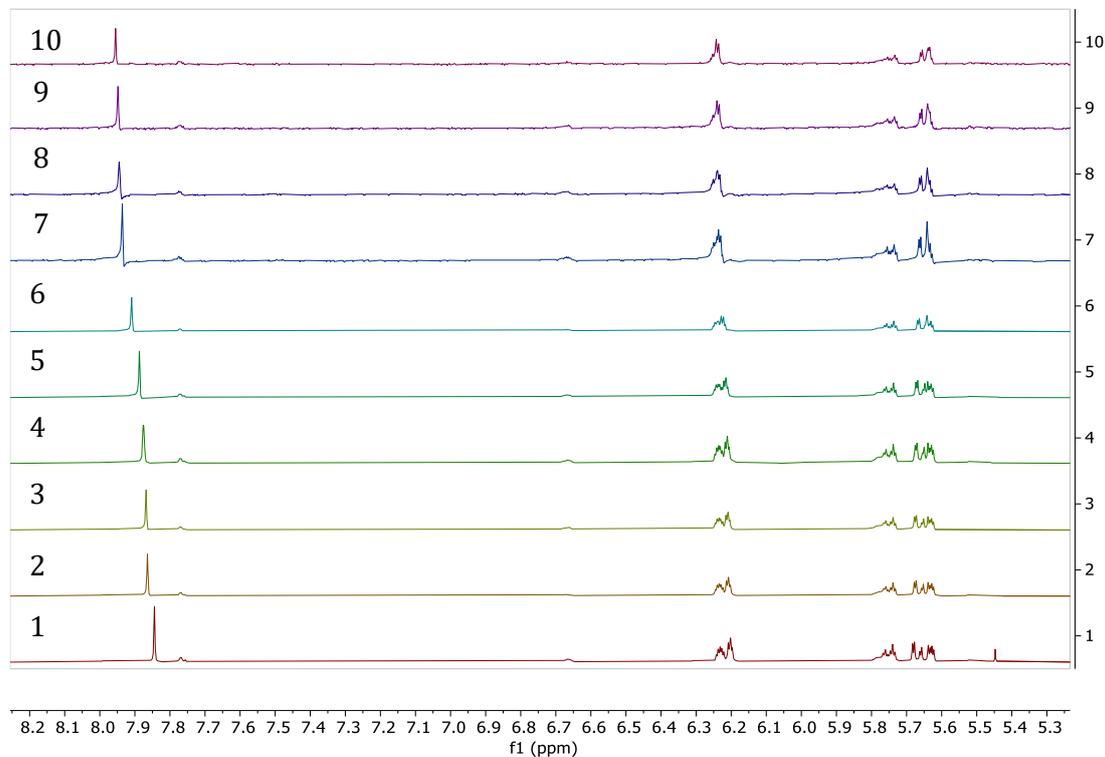
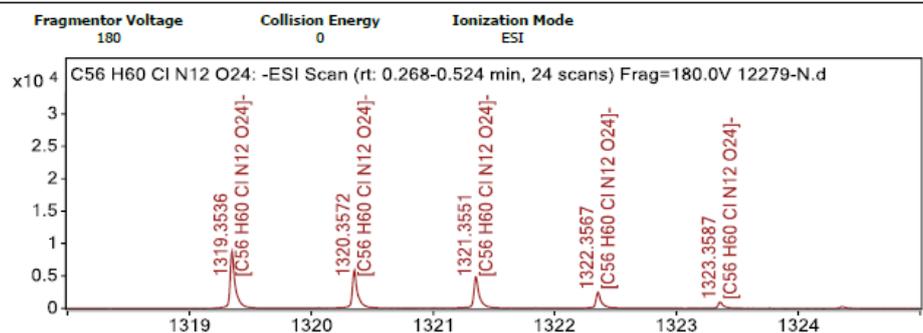


Tabla de cálculos para la construcción del JobPlot

Entrada	Relación Cl : 47	Fracción molar	Triazol δ (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)	$\Delta\delta * MF$
1	0 : 1	1	7,8442	0	0
2	1 : 5	0,83	7,8643	0,0201	0,01668
3	1 : 4	0,8	7,8681	0,0239	0,01912
4	1 : 3	0,75	7,8762	0,032	0,02400
5	1 : 2	0,67	7,8874	0,0432	0,02894
6	1 : 1	0,5	7,9094	0,0652	0,03260
7	2 : 1	0,33	7,9363	0,0921	0,03039
8	3 : 1	0,25	7,9452	0,101	0,02525
9	4 : 1	0,2	7,9485	0,1043	0,02086
10	5 : 1	0,17	7,9552	0,111	0,01887
11	1 : 0	0	0	0	0

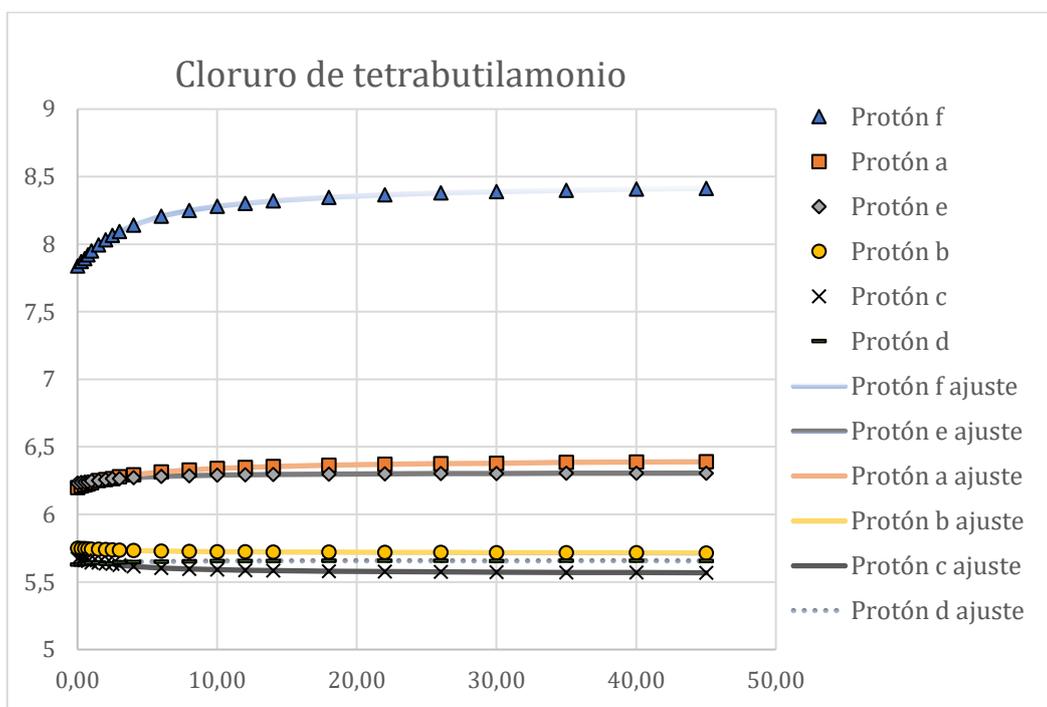
HRMS aducto 470Cl (1:1)

Spectra

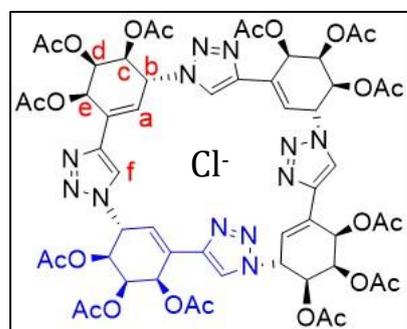


Calculado para $C_{56}H_{60}N_{12}O_{24}Cl = 1319.3532$ Experimental para $C_{56}H_{60}N_{12}O_{24}Cl = 1319.3536$

Regresión de titulación por 1HRMN



$K = 121,3 \pm 0,8 M^{-1}$ en CD_3CN a $18^\circ C$



VI.7.2 Bu₄NBr

¹H RMN para Job Plot

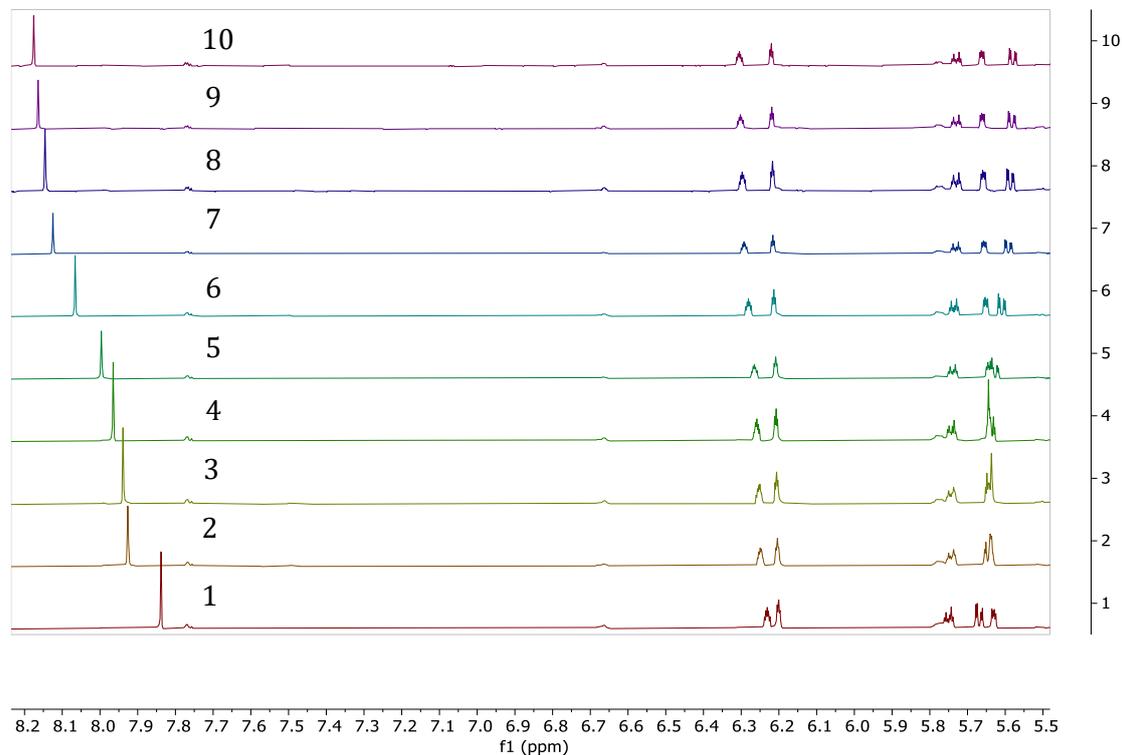
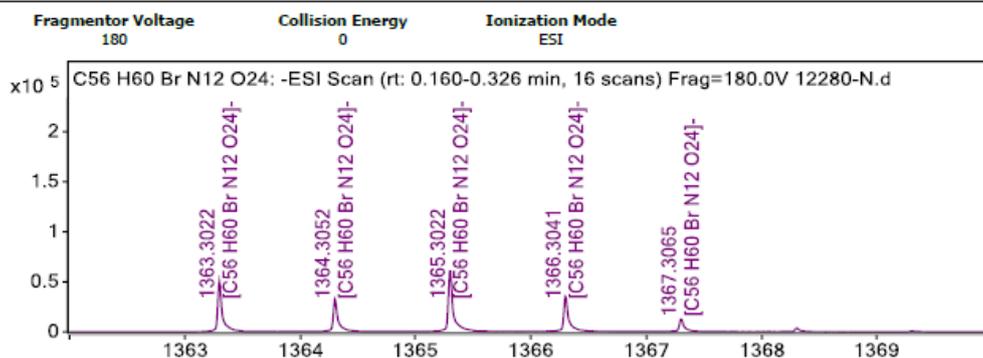


Tabla de cálculos para la construcción del JobPlot

Entrada	Relación Br : 47	Fracción molar	Triazol δ (ppm)	Δδ (ppm)	Δδ * MF
1	0 : 1	1	7,8380	0,000	0,0000
2	1 : 5	0,83	7,9261	0,088	0,0731
3	1 : 4	0,8	7,9388	0,101	0,0806
4	1 : 3	0,75	7,9650	0,127	0,0952
5	1 : 2	0,67	7,9962	0,158	0,1060
6	1 : 1	0,5	8,0659	0,228	0,1140
7	2 : 1	0,33	8,1247	0,287	0,0946
8	3 : 1	0,25	8,1455	0,308	0,0769
9	4 : 1	0,2	8,1640	0,326	0,0652
10	5 : 1	0,17	8,1756	0,338	0,0574
11	1 : 0	0	0,0000	0,000	0,0000

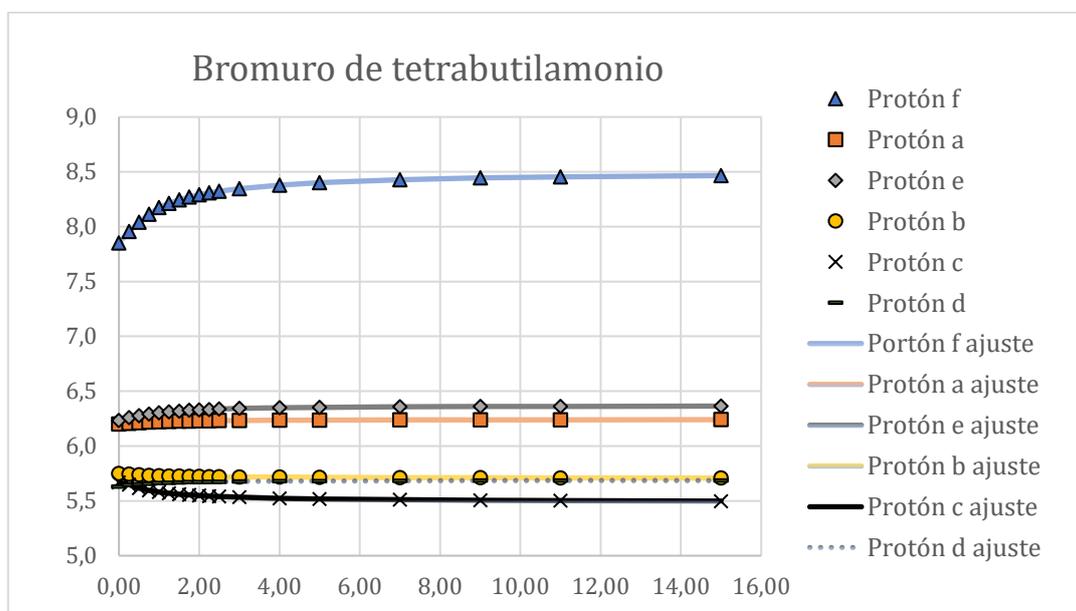
HRMS aducto 470Br (1:1)

Spectra

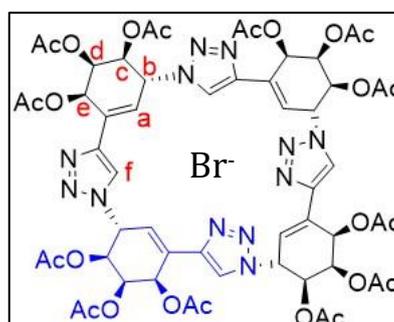


Calculado para $C_{56}H_{60}N_{12}O_{24}Cl = 1363.3019$ Experimental para $C_{56}H_{60}N_{12}O_{24}Cl = 1363.3022$

Regresión de titulación por 1H RMN



$K = 955 \pm 2 M^{-1}$ en CD_3CN a $18^\circ C$



VI.27.3. Bu_4NI

1H RMN para Job Plot

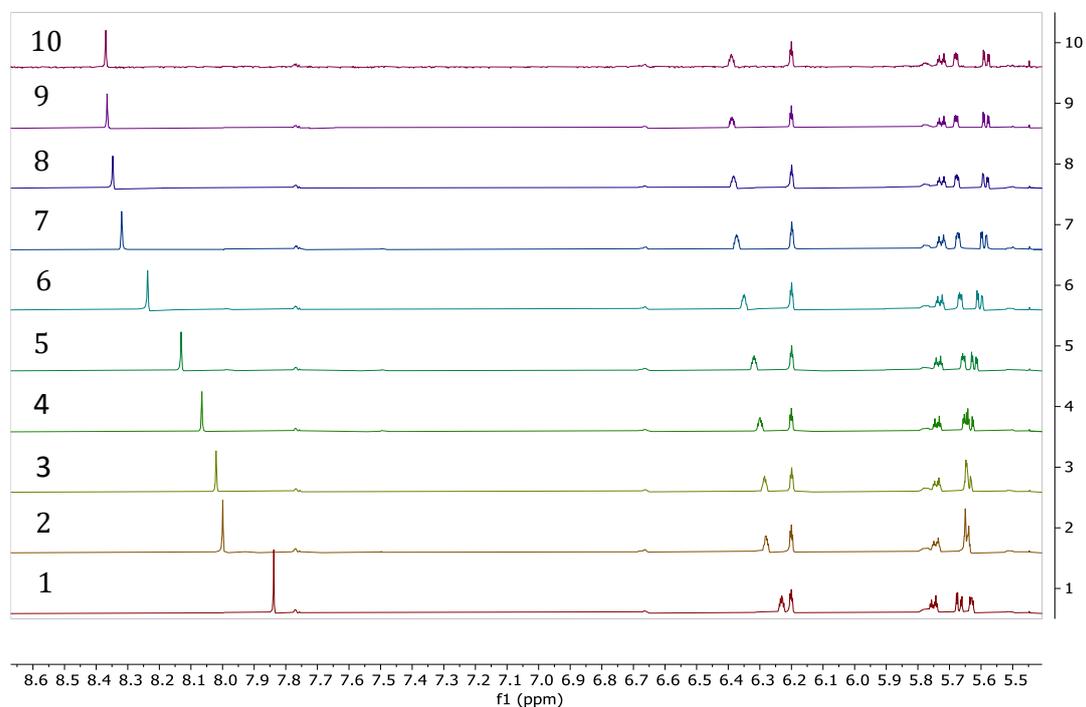
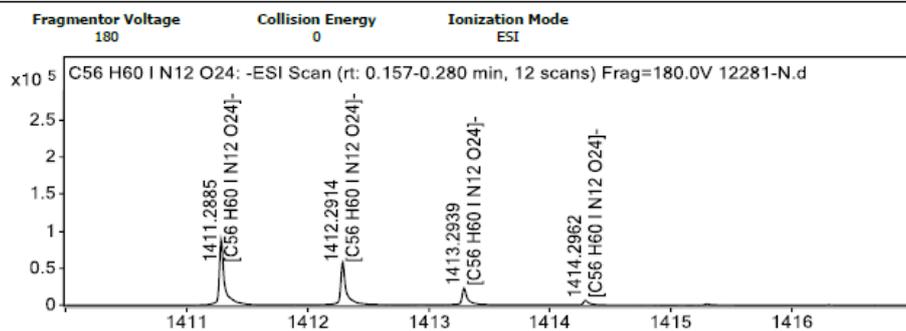


Tabla de cálculos para la construcción del JobPlot

Entrada	Relación I : 47	Fracción molar	Triazol δ (ppm)	$\Delta\delta$ (ppm)	$\Delta\delta * MF$
1	0 : 1	1	7,8380	0,000	0,0000
2	1 : 5	0,83	7,9994	0,161	0,1340
3	1 : 4	0,8	8,0206	0,183	0,1461
4	1 : 3	0,75	8,0654	0,227	0,1706
5	1 : 2	0,67	8,1311	0,293	0,1964
6	1 : 1	0,5	8,2373	0,399	0,1997
7	2 : 1	0,33	8,3191	0,481	0,1588
8	3 : 1	0,25	8,3475	0,510	0,1274
9	4 : 1	0,2	8,3653	0,527	0,1055
10	5 : 1	0,17	8,3695	0,532	0,0904
11	1 : 0	0	0,0000	0,000	0,0000

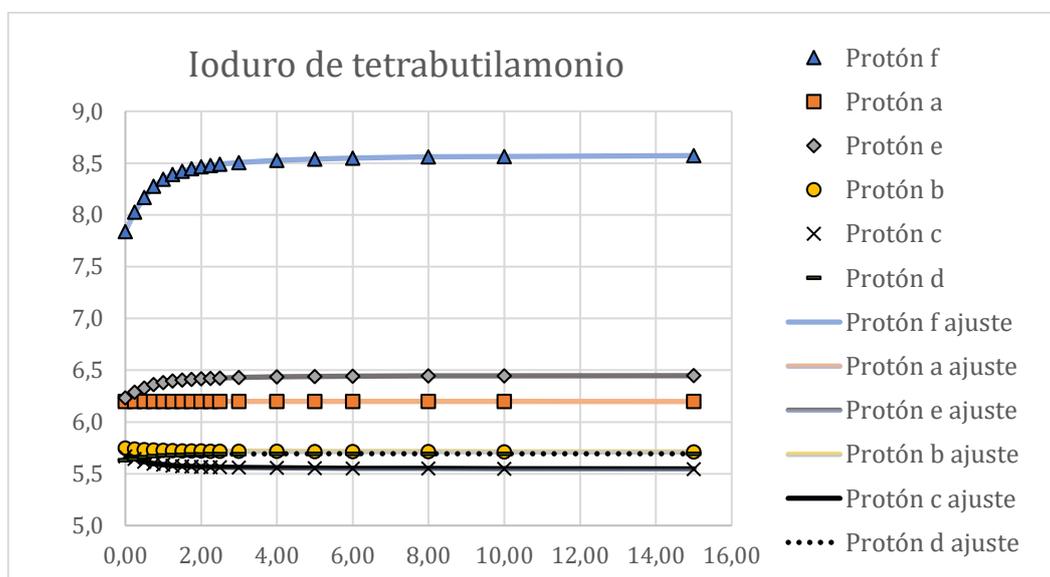
HRMS aducto 470I (1:1)

Spectra

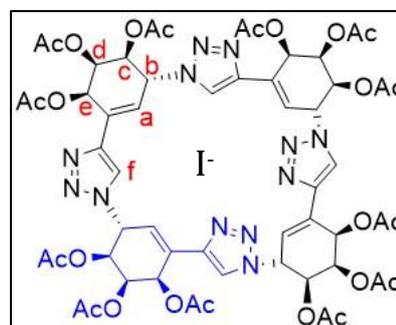


Calculado para C₅₆H₆₀N₁₂O₂₄Cl = 1411.2879 Experimental para C₅₆H₆₀N₁₂O₂₄Cl = 1411.2885

Regresión de titulación por ¹HRMN

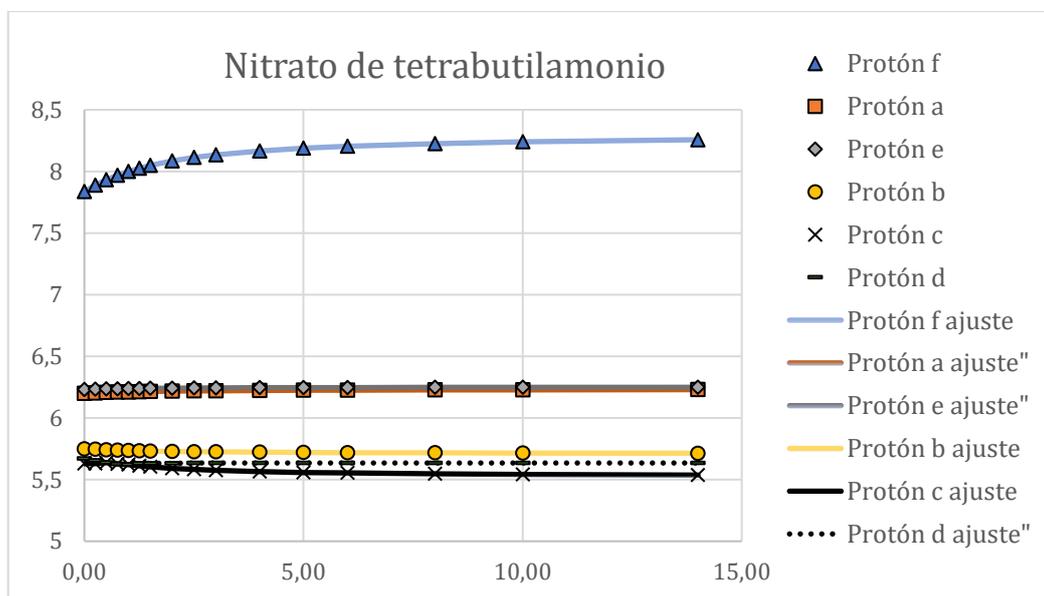


$K = 3410 \pm 6 \text{ M}^{-1}$ en CD₃CN a 18°C

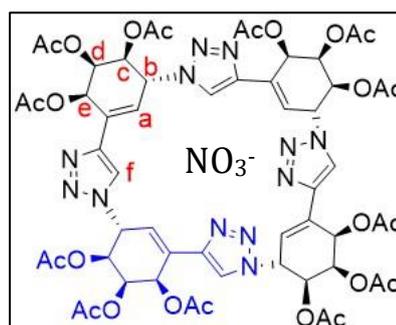


VI.7.4 Bu_4NNO_3

Regresión de titulación por 1H RMN



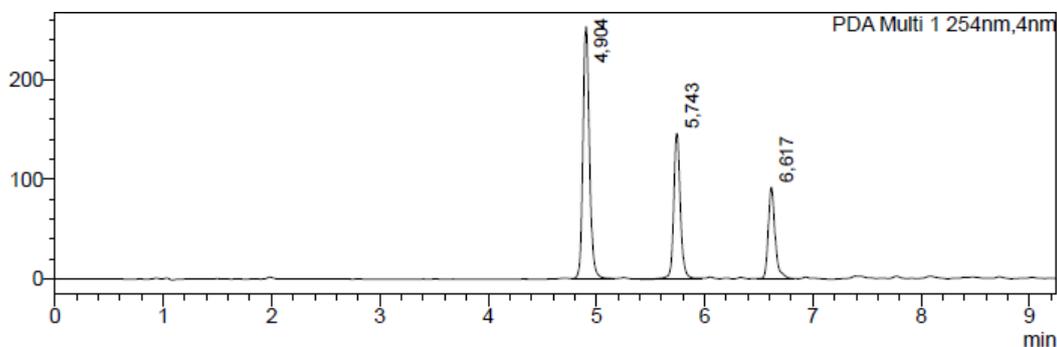
$K = 400 \pm 5 \text{ M}^{-1}$ en CD_3CN a $21^\circ C$



VI.8. Factor de respuesta de oligómeros cíclicos

En la siguiente sección se busca obtener datos para un análisis semicuantitativo de las muestras, a efectos de lograr una estimación de las cantidades relativas de productos cíclicos y lineales, así como de las relaciones entre los miembros de una serie homóloga. Se observa que las relaciones buscadas son entre productos que tienen el mismo cromóforo, el anillo triazol (no se consideran los productos de aromatización, por ejemplo). Para ello, se trabajó con muestras purificadas de tetrámero **47**, pentámero **48** y hexámero cíclico **49**. Se hicieron diluciones secuenciales de los oligómeros puros, que fueron inyectadas y se comprobó la linealidad en los rangos de concentración usados. Asimismo, se inyectó una solución de concentración conocida de los tres oligómeros y se determinó la relación de áreas obtenida, comparándola con su relación másica y su relación molar, obteniendo los resultados mostrados en la tabla siguiente.

oligómeros cíclicos	PM	Conc. mg/mL	Conc. microM	relación másica	relación molar	relación de áreas	relación área/mol	relación área/g
Tetrámero	1284	0,250	0,1947	50,00	57,36	51	0,89	1,02
Pentámero	1605	0,144	0,0897	28,80	26,43	29,8	1,13	1,03
Hexámero	1926	0,106	0,0550	21,20	16,21	19,2	1,18	0,91



Peak Table

PDA Ch1 254nm					
Name	Ret. Time	Peak#	Area	Height	Area%
	4.904	1	1065385	251200	50,952
	5.743	2	624281	145218	29,856
	6.617	3	401289	90658	19,192
		Total	2090956	487076	100,000

Condiciones: Columna C18 15cm, fase móvil: acetonitrilo:0,1% ácido fórmico, gradiente de 40% a 98% acetonitrilo. Detector UV 254 nm. Detector de masas con ionización ESI de 300 a 2000m/z en modo positivo

Los resultados, aunque preliminares, sugieren que la respuesta del detector UV tiene una mejor correspondencia con la cantidad de masa de cada oligómero (comparada contra la cantidad de moles).

VI.9. Cálculos computacionales

II.8.1. Estudio de migraciones grupo TDS

Búsqueda conformacional. Realizada por el **Dr. Nicolas Veiga** (DEC, Facultad de Química, UdelaR)

Se comienza extrayendo las estructuras del .cdx provisto (A, B y C). Se realiza una búsqueda conformacional en MOE con el método LowModeMD, usando el campo de fuerza MMFF94x, sin cutoffs, con un RMS de gradientes = 0.005 kcal/mol Å², límite de rechazo = 100 (RMSD limit = 0.25 Å, energy window = 7 kcal/mol) y con límite de iteración = 10000. Se hace uso de un término de solvatación del tipo Generalized Born solvation model, con una constante dieléctrica de solvente de 33.1 (metanol). Se selecciona finalmente la conformación de menor energía para cada sistema.

LowModeMD Search method genera conformaciones usando una Dinámica Molecular de corrida corta (~1 ps) a una temperatura constante seguida de una minimización de energía de todos los átomos. La búsqueda en LowModeMD se realiza para estructuras complejas grandes, como macrociclos y bucles de proteínas, pero también es muy eficiente para el análisis detallado de moléculas pequeñas. La llave del éxito para la eficiente búsqueda usando el método LowModeMD radica en la naturaleza de la búsqueda de las velocidades iniciales MD: se aplica energía cinética de forma aleatoria pero dirigida a los modos de vibración de baja frecuencia del sistema molecular, lo que causa una rápida y más realista transición conformacional.⁹

Cálculos de estructura electrónica

Se toma la conformación LowModeMD de menor energía en cada caso (A, B y C2). Se generan además otras conformaciones de partida para explorar otros puntos del espacio conformacional. Son 12 conformaciones en total.

Se optimizan los inputs por DFT en Gaussian, usando varios métodos:

Método 1: RB3LYP/6-31+G(d,p) con solvatación implícita SMD (metanol).

Método 2: RM062x/6-31+G(d,p) con solvatación implícita SMD (metanol).

⁹J. Chem. Inf. Model. **2010**, 50, 792–800

Método 3: RM062x/6-31+G(d,p) con solvatación implícita SMD (metanol) e Int=UltraFine.

Se usan las tres conformaciones de menor *G* en cada caso para calcular la relación de productos. Método óptimo: **el 3**

Se toma la conformación DFT (**RM062x/6-31+G(d,p) con solvatación implícita SMD (metanol) e Int=UltraFine**) de menor energía en cada caso y se optimizan por DFT en Gaussian, usando el método:

RB2PLYPD3/6-31+G(d,p) con solvatación implícita SMD (metanol) e Int=UltraFine.

Derivado de Br-N₃: Número de conformeros encontrados y evaluados por LowModeMD:

Producto	Conformaciones evaluadas
A	12
B	9
C	12

Derivado de Br-propargilo: Número de conformeros encontrados y evaluados por LowModeMD:

Producto	Conformaciones evaluadas
A	42
B	26
C	33

Derivado de Cl-N₃: Número de conformeros encontrados y evaluados por LowModeMD:

Producto	Conformaciones evaluadas
A	11
B	11
C	14

Derivado de H-N₃: Número de conformeros encontrados y evaluados por LowModeMD:

Producto	Conformaciones evaluadas
A	88
B	121
C	119

Derivado de H-propargilo: Número de conforméros encontrados y evaluados por LowModeMD:

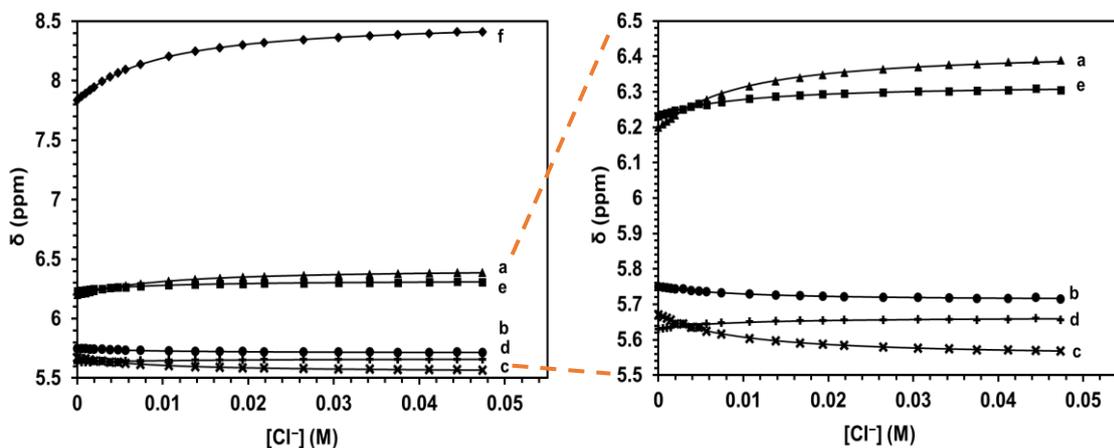
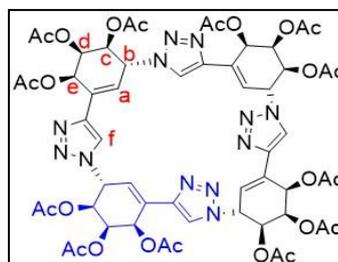
Producto	Conformaciones evaluadas
A	35
B	42
C	44

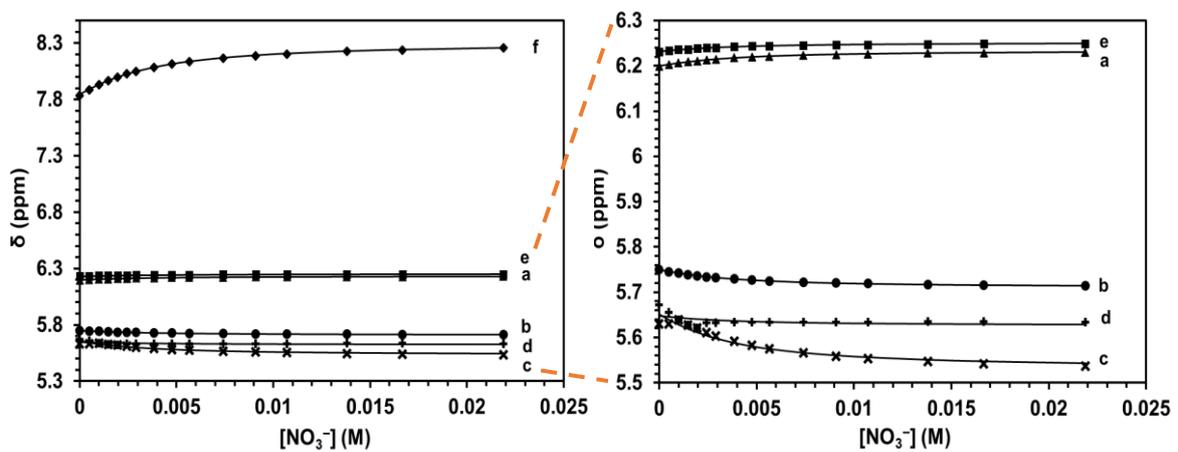
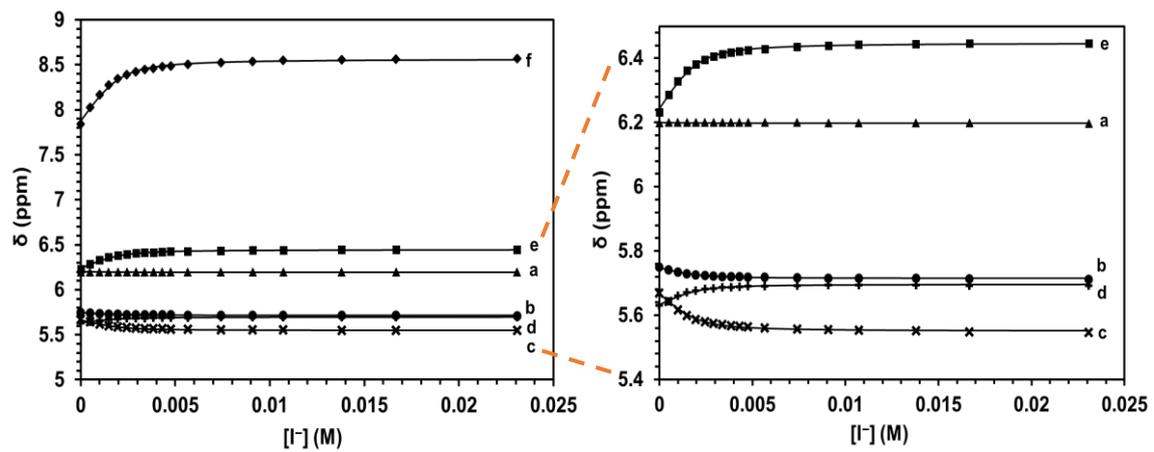
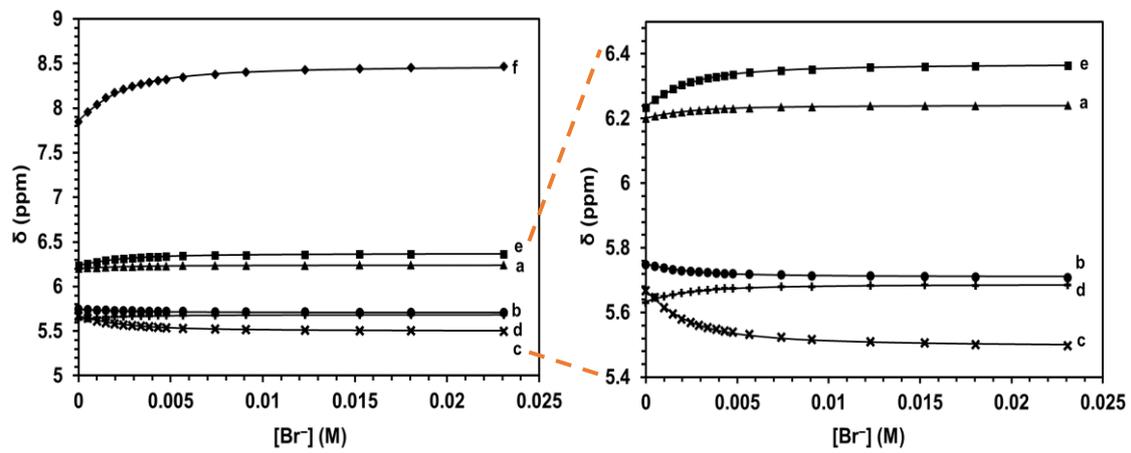
VII.8.2. Estudio interacción sustrato-receptor usando tetrámero cíclico

Caracterización termodinámica y estructural de aductos anión-tetrámero cíclico

1. Caracterización termodinámica

Se monitoreó el espectro de RMN de ^1H del tetrámero (L) en presencia de cantidades crecientes de aniones (A) en CD_3CN a 20°C . Los espectros muestran la presencia de 6 señales, cuyo desplazamiento químico se ve afectado por el agregado de anión al sistema. Las curvas de titulación se ajustaron empleando el software HyperRMN, y los resultados se muestran en los siguientes gráficos.



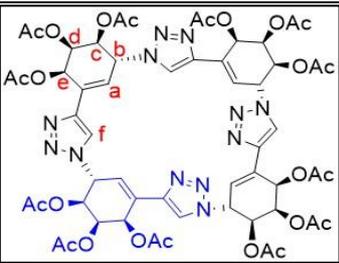


El análisis de componente principal (PCA) de los datos experimentales sugiere la presencia de un solo equilibrio de complejación, y el mejor modelo de especies implica la formación de un aducto 1:1 A:L. La estabilidad del mismo para cada anión se resume en la siguiente tabla.

Equilibrio	Anión	$\log K \pm SD$	$\log K$ (experimental)
L + A \rightarrow LA	Cl ⁻	2.085 \pm 0.005	2.08
	Br ⁻	2.954 \pm 0.009	2.98
	I ⁻	3.47 \pm 0.02	3.53
	NO ₃ ⁻	2.57 \pm 0.02	2.60

2. Caracterización estructural

El ajuste permite determinar, asimismo, los desplazamientos químicos individuales para el tetrámero y los aductos. Con esta información se calculó, para cada núcleo, el cambio en los desplazamientos químicos individuales que ocurre en el proceso L + A \rightarrow LA ($\Delta\delta$). Aquellos núcleos más afectados por el proceso de complejación exhibirán valores de $\Delta\delta$ muy positivos o muy negativos. Los resultados se muestran en la siguiente tabla, e indican que **para todos los aniones el protón más desblindado es el f, por lo que es por donde se uniría al tetrámero por enlaces de hidrógeno no convencionales**. En el caso del anión cloruro, es probable que el protón *a* asista a esta unión, mientras que para bromuro y ioduro este rol lo cumpliría el protón *e*. El protón *c* se blindo en todos los casos, sugiriendo que tiene contacto a distancia con el anión.

Anión						
	$\Delta\delta$ for each nucleus					
	<i>f</i>	<i>a</i>	<i>e</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>
Cl ⁻	0.677*	0.223*	0.089	-0.040	-0.120	0.032
Br ⁻	0.625*	0.041	0.133*	-0.041	-0.175*	0.054
I ⁻	0.700*	-0.001	0.207*	-0.035	-0.118*	0.064
NO ₃ ⁻	0.468*	0.035	0.020	-0.040	-0.122*	-0.021

* Núcleo más afectado

Con esta información se procedió a modelar los aductos en acetonitrilo. Se comenzó explorando la superficie de energía potencial con el método semiempírico PM7 y SMD. Como no dio resultado se pasó directamente a DFT, empleando el método PBE0-D3BJ/6-31+G(d,p), grid=ultrafine y SMD. Para modelar mejor los efectos relativistas del aducto con I-, el método empleado fue PBE0-D3BJ-SMD/GEN, tratando a todos los átomos con la base 6-311+G**, excepto al yodo, que se representó con la base LANL2DZ¹⁰ aumentada con funciones adicionales de polarización *d* y *f* (exponentes 0,292 y 0,441, respectivamente).¹¹

¹⁰ Wadt, W.R.; Hay, P.J. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for main group elements Na to Bi. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 284-298.

¹¹ Pritchard, B.P.; Altarawy, D.; Didier, B.; Gibson, T.D.; Windus, T.L. New Basis Set Exchange: An Open, Up-to-Date Resource for the Molecular Sciences Community. *J. Chem. Inf. Model.* **2019**, *59*, 4814-4820.