

Síntesis organocatalítica y evaluación biológica de iminoazúcares miméticos de L-pentosas y L-hexosas.

Q.F. Juan Manuel Mesa

Trabajo de tesis presentado para aspirar al título de
Magister en Química

Orientadoras: Dra. Daniela Gamenara, Dra. Estefanía Dibello

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química,
Universidad de la República

Agradecimientos

Lo primero que se me viene a la mente es mi familia, que me apoyo en todo este viaje. Donde pasaron tantas cosas, pero supimos mantenernos unidos y fuertes. Gracias Guille, Papá, Mamá, Sole, Diego y Cata, ¡los quiero!

¡A Nia! Que me supiste tener desde la 103 como tu alumno, y con la que aun nos quedan años de trabajo. Admiro tu buena onda y disposición para todo, siempre para adelante. A Daniela, por haber sido mi referente durante estos años y por abrirme las puertas a la vida académica.

¡A Grysette, por hacerme sentir acompañado durante años! Y por el tiempo en Canadá, no hubiese sido lo mismo sin vos. Hoy ests lejos, pero te tengo presente! ¡A Lu (Aunque me robaste el lugar y me tiraste las cosas), ahora comenzamos una nueva etapa y se vendrán cosas buenas! A Bruno, un tipo sabio que siempre trae la voz de la razón, un abrazo la distancia. A Carito, un akiro reciente, siempre con la mejor onda! A Pieri, entramos juntos y estuvimos años trabajando en el mismo equipo, lo mejor en lo que viene! A Ale, un referente! El laboratorio no es lo mismo sin peixotin. A Guille hongo! Con el que compartimos poco pero siempre tiene una charla interesante. A Luchi! mi vecina en el Grignard!

A Gustavo, por tu honestidad y sabiduría, por tu tiempo de discusiones y por todo lo que le das al LSO. A Gonza, con el que trabajé y continuaremos trabajando, un crack en todos los ámbitos! A Marga, por llenar el LSO de energía! A Mariela, por cuidarnos todos los días, feliz retiro! A Nacho, por ser un tipazo y devolverme las ganas de hacer ciencia! A Vale y Kike por esos teóricos y siempre saber aportar algo a cualquier conversación! A Vicky, por ponerte el equipo al hombro todo el tiempo! A Agus por bancarme con el HPLC tanto tiempo!! Gracias también a los más jóvenes que están, y también a los no tan jóvenes que ya no están en el lab: Pao, Mari, Agustin, Lautu, Maicol, Guille, Vale B, Romi, Vivi y Vale.

A los amigos que me dio la FQ: Gasti, un tipazo admirable con un corazón de oro. A Vale, igual que con Gastón, ¡compartimos muchísimo! A los demás gurises, Madi, Tiago, Guille, Miche.

A los amigos de la vida: Fede, Santi, Hernan, y Luisga! A los compañeros y Amigos de Mega, que me tuvieron mas de un año! A los compañeros de farmacia, en especial Vale y Franco.

Gracias a la gente de SFU: Rob, Cohan, Callum, Matt, Suping, Guillermo y los demás gurises!

Índices

Tabla de contenido

1. Resumen.....	18
2. Antecedentes	20
2.1. Iminoazúcares como glicomiméticos	21
2.2. Síntesis de iminoazúcares mediante metodologías clásicas	24
2.3. Organocatálisis asimétrica.....	27
2.4. Aminocatálisis	29
2.4.1. Catálisis <i>vía</i> ion iminio.....	29
2.4.2. Catálisis <i>vía</i> enamina.....	31
2.5. Reacción aldólica y reacción de Mannich organocatalizadas	32
2.6. Síntesis organocatalítica de iminoazúcares y derivados.....	36
2.7. Leishmaniasis y tripanosomiasis.....	39
2.8. Bibliografía	41
3. Objetivos y Metodología.....	48
3.1. Objetivo General	49
3.2. Objetivos específicos.....	49
3.3. Metodología	49
3.3.1. Síntesis de iminoazúcares análogos de L-pentofuranosas:	49
3.3.2. Síntesis de iminoazúcares análogos de L-hexopiranasas:.....	50
3.3.3. Estudio de actividad biológica de los compuestos sintetizados.....	51
4. Resultados y discusión	52
4.1. Resumen.....	53
4.2. Síntesis de iminoazúcares análogos de L-pentofuranosas	53
4.3. Aproximación a la síntesis de iminoazúcares análogos de L-hexopiranasas.....	75
4.4. Evaluación de actividad biológica sobre <i>Trypanosoma brucei brucei</i>	79
4.5. Desarrollo de metodologías para la síntesis de análogos de nucleósidos.....	81
4.6. Bibliografía	95
5. Conclusiones y perspectivas.....	99
6. Parte Experimental	102
6.1. Materiales y métodos:	103
6.2. Procedimientos de síntesis y caracterización	104
6.3. Bibliografía:	126
7. Espectros seleccionados	127

Índice de Figuras

Figura 2.1.- Estructura de iminoazúcares presentes en la naturaleza	21
Figura 2.2.- Estado de transición en la hidrólisis mediada por glicosidasas	21
Figura 2.3.- Iminoazúcares en el mercado de fármacos	22
Figura 2.4.- Iminoazúcar biológicamente activo y su análogo oxigenado	23
Figura 2.5.- Iminoazúcares derivados de pirrolidina	23
Figura 2.6.- Nuevas publicaciones conteniendo el término “Organocatálisis” en SciFinder.cas.org	28
Figura 2.7.- Activación del HOMO y LUMO utilizando aminas secundarias	29
Figura 2.8.- Activación del LUMO utilizando ácidos de Lewis y aminas.	30
Figura 2.9.- Enantiocontrol en catálisis mediante formación de ion iminio con imidazolidinonas.....	30
Figura 2.10.- Algunas reacciones catalizadas <i>vía</i> ion iminio	30
Figura 2.11.- Ciclo catalítico general de reacciones organocatalizadas <i>vía</i> enamina.....	31
Figura 2.12.- Algunas reacciones catalizadas <i>vía</i> enamina	32
Figura 2.13.- Ciclo catalítico de la reacción aldólica organocatalizada por prolina.	33
Figura 2.14.- Nuevas generaciones de catalizadores.	33
Figura 2.15.- Ciclo catalítico de la reacción de Mannich organocatalizada por prolina.	35
Figura 2.16.- Reacciones de Mannich y aldólicas con selectividad <i>syn</i> y <i>anti</i>	36
Figura 2.17.- Tripanosomátidos y sus respectivos huéspedes.	39
Figura 4.1.- Iminas propuestas para la reacción de Mannich	55
Figura 4.2.- Constantes de acoplamiento escalar de 11 y 12	59
Figura 4.3.- Esquema de placa de 96 pocillos	80
Figura 4.4.- Compuestos evaluados en ensayo anti-tripanosomátido	81
Figura 4.5.- Espectro ¹ H RMN de reacción analizada durante 96 horas	87
Figura 4.6.- % de especies presentes en el medio de reacción	88
Figura 4.7.- Catalizadores evaluados.....	88
Figura 5.1.- L-1-Desoxipentofuranosas obtenidas	100

Índice de esquemas

Esquema 1.1.- Flujo de trabajo planteado	19
Esquema 2.1.- Síntesis de iminoazúcares pirrolidínicos por Glewar <i>et al.</i>	25
Esquema 2.2.- Síntesis de iminoazúcares por Singh <i>et al.</i>	25
Esquema 2.3.- Síntesis desarrollada por Singht <i>et al.</i> para la obtención de pirrolidinas.	26
Esquema 2.4.- Síntesis desarrollada por Singht <i>et al.</i> para la síntesis de piperidinas. ...	27
Esquema 2.5.- Catalizadores utilizados por D. MacMillan y B. List	27
Esquema 2.6.- Reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert.....	28
Esquema 2.7.- Reacción organocatalizada reportada por B. List <i>et al.</i>	32
Esquema 2.8.- Esquema general de reacción de Mannich	34
Esquema 2.9.- Reacción de Mannich organocatalizada reportada por List <i>et al.</i>	34
Esquema 2.10.- Ruta general para la síntesis organocatalítica de pirrolidinas.....	36
Esquema 2.11.- Ruta sintética reportada por Fernández-Mayoralas.	37
Esquema 2.12.- Reacciones desarrolladas por D. Enders <i>et al.</i>	37
Esquema 2.13.- Síntesis organocatalítica de pirrolidinas mediante un intermedio α - cloroaldehído.	38
Esquema 2.14.- Estado de transición Houk-List entre α -aldehído y enamina.....	38
Esquema 2.15.- Síntesis de organocatalítica de piperidinona reportada por Liao <i>et al.</i> .	39
Esquema 4.1.- Estados de transición para la obtención de productos <i>syn</i> - y <i>anti</i> - Mannich.....	53
Esquema 4.2.- Ruta para la obtención de la DHA diacetilada 2	54
Esquema 4.3.- Ruta para la obtención del alcohol dibencilado 3	54
Esquema 4.4.- Reacción de oxidación para la obtención de 4	55
Esquema 4.5.- Metodología para la obtención de dioxanona 6	55
Esquema 4.6.- Reacción para la obtención de la imina 8	56
Esquema 4.7.- Reacción de Mannich entre 2 y 8	56
Esquema 4.8.- Reacción de Mannich entre 6 y 8	56
Esquema 4.9.- Reacción de tres componentes para la obtención de 10	58
Esquema 4.10.- Reacción de reducción de 10	58
Esquema 4.11.- Síntesis de ésteres de Mosher 13 y 14	59
Esquema 4.12.- Reacción de Mannich entre 6 y 8	60
Esquema 4.13.- Conformaciones tipo silla de 10	60
Esquema 4.14.- Posibles productos de ataque de hidruro sobre cetona 10	61

Esquema 4.15.- Estados de transición y proyección de Newman en la reacción de reducción de 10	61
Esquema 4.16.- Reacción de reducción de 10	62
Esquema 4.17.- Mecanismo planteado para la obtención de 13	63
Esquema 4.18.- Reacción de desprotección de acetónido 11	63
Esquema 4.19.- Reacción de desprotección/cloración de 11	64
Esquema 4.20.- Mecanismo planteado por Yang <i>et al.</i> para la cloración de aminas aormáticas	64
Esquema 4.21.- Reacción de desprotección de 11	65
Esquema 4.22.- Protección del grupo hidroxilo secundario de 11	65
Esquema 4.23.- Reacciones de desprotección de 17 y 19	66
Esquema 4.24.- Ciclación intramolecular de 14	67
Esquema 4.25.- Equilibrio ion iminio-hemiaminal-aldehído	67
Esquema 4.26.- Reacción de oxidación del grupo hidroxilo primario de 14 y 15	67
Esquema 4.27.- Reacción de cloración de 15	68
Esquema 4.28.- Mecanismo de ciclación de 14 a través de S _N 2	68
Esquema 4.29.- Mecanismo de ciclación de 15 a través de S _N 2 y posterior apertura de la lactona.....	69
Esquema 4.30.- Condiciones de sulfonilación de 14 y 15	69
Esquema 4.31.- Reacción de tosilación y ciclación intramolecular de 14 y 15	70
Esquema 4.32.- Reacción de transesterificación de 23	70
Esquema 4.33.- Iminoazúcar propuesto a partir de 12	71
Esquema 4.34.- Reacción de desprotección del grupo acetónido de 12	71
Esquema 4.35.- Productos obtenidos al desproteger 11 y 12	71
Esquema 4.36.- Reacción de mesilación y ciclación intramolecular de 25	72
Esquema 4.37.- Síntesis de derivados a partir del iminoazúcar 26	72
Esquema 4.38.- Condiciones ensayadas para la obtención de derivados de 26	73
Esquema 4.39.- Estado de transición para la obtención de productos con configuración anti	73
Esquema 4.40.- Síntesis de catalizador 30 y mecanismo catalítico.....	74
Esquema 4.41.- Reacción de Mannich para la obtención de productos 2,3- <i>anti</i>	74
Esquema 4.42.- Ruta sintética planteada para la obtención de iminoazúcares a partir de 31	75

Esquema 4.43.- Análisis retrosintético para la obtención de iminoazúcares miméticos de hexopiranosas.	76
Esquema 4.44.- Síntesis de α -hidroxiacetaldehído 33	76
Esquema 4.45.- Reacción de Mannich entre 7 y 33	76
Esquema 4.46.- Reacción de Mannich entre 8 y 33	77
Esquema 4.47.- Reacción de hidrogenación de 34	77
Esquema 4.48.- Ruta para la reducción y protección del grupo aldehído de 34	78
Esquema 4.49.- Continuación de ruta propuesta para síntesis de miméticos de hexopiranosas.....	78
Esquema 4.50.- Mecanismo bioluminiscente del sistema luciferina/luciferasa	79
Esquema 4.51.- Reacción aldólica/ α -halogenación.....	81
Esquema 4.52.- Ruta planteada para la obtención de análogos de nucleósidos.	82
Esquema 4.53.- Síntesis de análogos de nucleósidos a partir de fluorohidrininas	83
Esquema 4.54.- Síntesis de uridina protegida a partir del hidrato 38	83
Esquema 4.55.- Síntesis de hidrato 38	83
Esquema 4.56.- Obtención del hidrato 43	84
Esquema 4.57.- Reacción aldólica/ α -fluoración de 43 y 6	84
Esquema 4.58.- Epimerización de fluoroaldehído derivado de 43	84
Esquema 4.59.- Desprotección y clivaje oxidativo de 44	85
Esquema 4.60.- Estrategia utilizada para la caracterización de 46	86
Esquema 4.61.- Reacción aldólica entre 46 y 6	86
Esquema 4.62.- Fluoración y reducción de 43	87
Esquema 4.63.- Síntesis de oxazolidinona 48	90
Esquema 4.64.- Reacción α -fluoración/aldólica.....	90
Esquema 4.65.- Productos obtenidos al utilizar fluoroaldehídos enriquecidos.....	91
Esquema 4.66.- Obtención de análogo de nucleósido 49	90
Esquema 4.67.- Aldehídos/hidratos sintetizados utilizando la metodología descrita por el grupo del Prof. Britton.....	92
Esquema 4.68.- Ruta para la obtención del aldehído 68	92
Esquema 4.69.- Reacción de oxidación para la obtención de 69	92
Esquema 4.70.- Síntesis de 70 a partir del hidrato 64	93
Esquema 4.71.- Síntesis de 72 a partir del hidrato 51	93
Esquema 4.72.- Síntesis de 73 a partir del hidrato 54	93
Esquema 4.73.- Síntesis de 75 a partir de una pirimidina comercial.....	94

Esquema 4.74.- Reacción de α -fluoración/aldólica	94
Esquema 4.75.- Obtención de Ribavirin a partir de 68	95
Esquema 5.1.- Obtención de iminoazúcares a partir de 31	100
Esquema 5.2.- Obtención de miméticos de L-hexopiranososa a partir de 34	101
Esquema 5.3.- Nueva metodología para la obtención de fluorohidrinas	101

Índice de tablas

Tabla 4.1.- Condiciones ensayadas para la obtención de 10	57
Tabla 4.2.- Desplazamientos químicos y su diferencia entre protones a,b y c de 13 y 14	59
Tabla 4.3.- Condiciones ensayadas en la reacción de Mannich entre 6 y 8	60
Tabla 4.4.- Condiciones de reducción ensayadas sobre 10	62
Tabla 4.5.- Condiciones ensayadas para la desprotección de 11	65
Tabla 4.6.- Condiciones ensayadas para la protección de 11	66
Tabla 4.7.- Condiciones ensayadas para la oxidación de 14 y 15	68
Tabla 4.8.- Condiciones de tosilación ensayadas sobre 14 y 15	70
Tabla 4.9.- Condiciones ensayadas para la obtención de productos con configuración 2,3- <i>anti</i>	75
Tabla 4.10.- Condiciones ensayadas para la reacción de Mannich entre 8 y 33	77
Tabla 4.11.- Estudio de actividad biológica de compuestos obtenidos.	80
Tabla 4.12.- Condiciones ensayadas para la desprotección del acetónido 44	85
Tabla 4.13.- Screening de catalizadores	89
Tabla 4.14.- Condiciones ensayadas para la obtención de 69	93
Tabla 4.15.- Tabla de aldehídos/hidratos ensayados.....	94

Índice de Espectros RMN

Espectro 1.- ^1H RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3,5-isopropilidendioxi-2-((<i>p</i> -metoxifenil)-amino)-4-oxopentanoato de etilo (10)	128
Espectro 2.- ^{13}C RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3,5-isopropilidendioxi-2-((<i>p</i> -metoxifenil)-amino)-4-oxopentanoato de etilo (10)	127
Espectro 3.- ^1H RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-hidroxi-3,5-isopropilidendioxi-2-((<i>p</i> -metoxifenil) amino)pentanoato de etilo (11)	128
Espectro 4.- ^{13}C RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-hidroxi-3,5-isopropilidendioxi-2-((<i>p</i> -metoxifenil) amino)pentanoato de etilo (11)	128
Espectro 5.- ^1H RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxi-3,5-isopropilidendioxi-2-((<i>p</i> -metoxifenil) amino)pentanoato de etilo (12)	129
Espectro 6.- ^{13}C RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-4-hidroxi-3,5-isopropilidendioxi-2-((<i>p</i> -metoxifenil) amino)pentanoato de etilo (12)	130
Espectro 7.- ^1H RMN de (4 <i>aR</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-7-amino-2,2-dimetiltetrahidro-6 <i>H</i> -furo[3,2- <i>d</i>][1,3]dioxan-6-one (13)	131
Espectro 8.- ^{13}C RMN de (4 <i>aR</i> ,7 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-7-amino-2,2-dimetiltetrahidro-6 <i>H</i> -furo[3,2- <i>d</i>][1,3]dioxan-6-one (13)	131
Espectro 9.- ^1H RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3,4,5-trihidroxi -2-((<i>p</i> -metoxifenil) amino)pentanoato de etilo (14)	132
Espectro 10.- ^{13}C RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3,4,5-trihidroxi -2-((<i>p</i> -metoxifenil) amino)pentanoato de etilo (14)	132
Espectro 11.- ^1H RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-2-((<i>p</i> -metoxifenil) amino)- γ -butirolactona (15):	133
Espectro 12.- ^{13}C RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-2-((<i>p</i> -metoxifenil) amino)- γ -butirolactona (15):	133
Espectro 13.- ^1H de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3,4,5-trihidroxi-2-((2-cloro-4-metoxifenil)amino) pentanoato de etilo (16):	134
Espectro 14.- ^1H de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4- <i>o</i> -(tert-butildimetilsilil)-3,5-isopropilidendioxi-2-((<i>p</i> -metoxifenil) amino) pentanoato de etilo (17)	135
Espectro 15.- ^{13}C de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4- <i>o</i> -(tert-butildimetilsilil)-3,5-isopropilidendioxi-2-((<i>p</i> -metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (17)	135
Espectro 16.- ^1H de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-acetoxi-3,5-isopropilidendioxi-2-((<i>p</i> -metoxifenil) amino)pentanoato de etilo (19)	136

Espectro 17.- ^{13}C de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-4-acetoxi-3,5-isoprolilidendioxi-2-((<i>p</i> -metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (19).....	136
Espectro 18.- ^1H RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-2-((2-cloro-4-metoxifenil)amino)- γ -butirolactona (21).....	137
Espectro 19.- ^{13}C RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-2-((2-cloro-4-metoxifenil)amino)- γ -butirolactona (21).....	137
Espectro 20.- ^1H RMN de (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-hidroxi-5-(<i>p</i> -metoxifenil)-2-oxa-5-azabicyclo [2.2.1]heptan-3-ona (23).....	138
Espectro 21.- ^{13}C RMN de (1 <i>S</i> ,4 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-7-hidroxi-5-(<i>p</i> -metoxifenil)-2-oxa-5-azabicyclo [2.2.1]heptan-3-ona (23).....	138
Espectro 22.- ^1H RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3,4-dihidroxi-1-(<i>p</i> -metoxifenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (24).....	139
Espectro 23.- ^{13}C RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)-3,4-dihidroxi-1-(<i>p</i> -metoxifenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (24).....	139
Espectro 24.- ^1H RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3,4,5-trihidroxi -2-((<i>p</i> -metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (25).....	140
Espectro 25.- ^{13}C RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3,4,5-trihidroxi -2-((<i>p</i> -metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (25).....	139
Espectro 26.- ^1H RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3,4-dihidroxi-1-(<i>p</i> -metoxifenil)-pirrolidin)-2-carboxilato de etilo (26).....	141
Espectro 27.- ^{13}C RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3,4-dihidroxi-1-(<i>p</i> -metoxifenil)-pirrolidin)-2-carboxilato de etilo (26).....	141
Espectro 28.- ^1H RMN de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(hidroximetil)-1-(<i>p</i> -metoxifenil)-pirrolidin)-3,4-diol (27).....	142
Espectro 29.- ^{13}C RMN de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(hidroximetil)-1-(<i>p</i> -metoxifenil)-pirrolidin)-3,4-diol (27).....	142
Espectro 30.- ^1H RMN de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(acetoximetil)-1-(<i>p</i> -metoxifenil)-pirrolidin)-3,4-diol diacetato (28).....	143
Espectro 31.- ^{13}C RMN de (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2-(acetoximetil)-1-(<i>p</i> -metoxifenil)-pirrolidin)-3,4-diol diacetato (28).....	143
Espectro 32.- ^1H RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3,4-diacetoxi-1-(<i>p</i> -metoxifenil)-pirrolidin)-2-carboxilato de etilo (29).....	144
Espectro 33.- ^{13}C RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-3,4-diacetoxi-1-(<i>p</i> -metoxifenil)-pirrolidin)-2-carboxilato de etilo (29).....	144

Espectro 34.- ^1H RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3,5-di- <i>o</i> -benciloxi-2-((<i>p</i> -metoxifenil)-amino)-4-oxopentanoato de etilo (31).....	145
Espectro 35.- ^1H RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3- <i>o</i> -bencil-2-((<i>p</i> -metoxifenil)-amino)-4-oxobutanoato de etilo (34).....	146
Espectro 36.- ^{13}C RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3- <i>o</i> -bencil-2-((<i>p</i> -metoxifenil)-amino)-4-oxobutanoato de etilo (34).....	146
Espectro 37.- ^1H RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3- <i>o</i> -bencil-4-hidroxi-2-((4-metoxifenil)-amino)-butanoato de etilo (35).....	147
Espectro 38.- ^{13}C RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3- <i>o</i> -bencil-4-hidroxi-2-((4-metoxifenil)-amino)-butanoato de etilo (35).....	147
Espectro 39.- ^1H RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-4- <i>o</i> -tert-butildimetilsilil-3- <i>o</i> -bencil-2-((4-metoxifenil)-amino)-butanoato de etilo (36).....	148
Espectro 40.- ^{13}C RMN de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-4- <i>o</i> -tert-butildimetilsilil-3- <i>o</i> -bencil-2-((4-metoxifenil)-amino)-butanoato de etilo (36).....	148
Espectro 41.- ^1H RMN de 3',5'-isopropoliden-uridina (41).....	149
Espectro 42.- ^1H RMN de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-fluoro-1-(5-metilpirimidin)-3,5-isopropiliden dioxi-)-4-oxopentanona (44).....	150
Espectro 43.- ^{13}C RMN de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-fluoro-1-(5-metilpirimidin)-3,5-isopropiliden dioxi-)-4-oxopentanona (44).....	150
Espectro 44.- ^1H RMN de (<i>S</i>)-1-(1-fluoro-2-hidroxietil)-timina (47).....	151
Espectro 45.- ^1H RMN de 1-(2,2-dihidroxietil)-pirazol (51a) y 2-(1 <i>H</i> -pirazolil) acetaldehído (51b).....	152
Espectro 46.- ^{13}C RMN de 1-(2,2-dihidroxietil)-pirazol (51a) y 2-(1 <i>H</i> -pirazolil) acetaldehído (51b).....	152
Espectro 47.- ^1H RMN de 1-(2,2-dihidroxietil)-1,2,4-triazol (53).....	153
Espectro 48.- ^{13}C RMN de 1-(2,2-dihidroxietil)-1,2,4-triazol (53).....	153
Espectro 49.- ^1H RMN de 1-(2,2-dihidroxietil)-1,2,3-triazol (55).....	154
Espectro 50.- ^{13}C RMN de 1-(2,2-dihidroxietil)-1,2,3-triazol (55).....	154
Espectro 51.- ^1H RMN de 1-(2,2-Dihidroxietil)-5-Iodouracilo (57a).....	155
Espectro 52.- ^{13}C RMN de 1-(2,2-Dihidroxietil)-5-Iodouracilo (57a).....	155
Espectro 53.- ^1H RMN de ftalamido acetaldehído (64).....	156
Espectro 54.- ^1H RMN de 1-alil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (67).....	157
Espectro 55.- ^{13}C RMN de 1-alil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (67).....	157

Espectro 56.- ^1H RMN de 1-(2,2-dihidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (68)	158
Espectro 57.- ^{13}C RMN de 1-(2,2-dihidroxietil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (68)	158
Espectro 58.- ^1H RMN de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-fluoro-1-ftalamido-3,5-isopropilidendioxi-4-pentanol (71).....	159
Espectro 59.- ^{13}C RMN de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-fluoro-1-ftalamido-3,5-isopropilidendioxi-4-pentanol (71).....	159
Espectro 60.- ^1H RMN de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-fluoro-1-(pirazolil)-3,5-isopropilidendioxi-4-oxopentanona (72)	160
Espectro 61.- ^{13}C RMN de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-fluoro-1-(pirazolil)-3,5-isopropilidendioxi-4-oxopentanona (72)	160
Espectro 62.- ^1H RMN de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-fluoro-1-(pirazolil)-3,5-isopropilidendioxi-4-pentanol (73).....	161
Espectro 63.- ^{13}C RMN de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-fluoro-1-(pirazolil)-3,5-isopropilidendioxi-4-pentanol (73).....	161
Espectro 64.- ^1H RMN de (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-1-fluoro-1-(1,2,3-triazolil)-3,5-isopropilidendioxi-4-oxopentanona (74)	162

Tabla de abreviaturas

AAT	Tripanosomiasis animal africana
Ac ₂ O	Anhídrido acético
ACN	Acetonitrilo
AcOEt	Acetato de etilo
AcOH	Ácido acético
AcONa	Acetato de sodio
ADP	Difosfato de adenosina
ATP	Trifosfato de adenosina
BIAB	Iodobenceno diacetato
BINAP	(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil)
BnBr	Bromuro de bencilo
Bu ₂ SnO	Óxido de dibutilestaño
BuLi	Butil litio
BuOH	Butanol
c	Cuarteto
CAN	Nitrato cérico de amonio
CAL	Lipasa de <i>Candida antarctica</i>
Cat.	Catalítica
Metil-CBS	Catalizador de Corey-Bakshi-Shibata
CSA	Ácido canforsulfónico
DAB	1,4-didesoxi-1,4-imino-D-arabinitol
d	Doblete
dc	Doblete de cuartetos
dd	Doblete de dobletes
ddd	Doblete de dobletes de dobletes
ddt	Doblete de dobletes de tripletes
descomp.	Descomposición
DHA	Dihidroxiacetona
(DHQD) ₂ PHA1	Hidroquinidina 1,4-ftalazinedil dieter
DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	N,N-Dimetilformamida
DMP	2,2-Dimetoxipropano
DMSO	Dimetilsulfóxido
DOS	Síntesis orientada a la diversidad
d.r.	Relación diastereomérica
dt	Doblete de tripletes
EC ₅₀	Concentración efectiva media
ee	Exceso enantiomérico
Eq.	Equivalente
ESI-MS	Espectrometría de masa con ionización por electrospray

Et ₂ O	Dietiléter
Et ₃ N	Trietilamina
HAT	Tripanosomiasis humana africana
Hex	Hexano
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficiencia
HRMS	Espectro de masas de alta resolución
HTS	Screening de alta performance
HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
IBX	Ácido 2-iodoxibenzoico
IS	Índice de selectividad
IR	Infrarrojo
KHDMS	Hexametildisilazano de potasio
LAB	1,4-didesoxi-1,4-imino-L-arabinitol
LiHDMS	Hexametildisilazano de litio
LUMO	Orbital Molecular vacío de menor energía
LV	Leishmaniasis visceral
m	Multiplete
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
MeOH	Metanol
MeONa	Metóxido de sodio
MeLi	Metil litio
min.	Minutos
MsCl	Cloruro de mesilo
NA	Análogos de nucleósidos
N-butyl-DNJ	<i>N</i> -butil-Nojirimicina
NFSI	<i>N</i> -Fluorobenzensulfonimida
NH	Nucleósido Hidrolasa
NJ	Nojirimicina
NMO	<i>N</i> -Óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
nOe	Efecto nuclear Overhauser
PNP	Purina nucleósido fosforilasa
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
Pro	Prolina
Py	Piridina
q	Quinteto
RCM	Ciclación por metátesis
RCD	Resolución Cinética Dinámica
Rend.	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singulete
SET	Transferencia de un electrón

SOMO	Orbital Molecular con un electrón
t	Triplete
T.amb.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutylamonio
TBDPSCl	Cloruro de <i>t</i> -butildifenilsililo
TBHP	Terbutilhidroperóxido
TBSCl	Cloruro de <i>t</i> -butildimetilsililo
TBSOTf	Triflato de <i>t</i> -butildimetilsililo
<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -Butóxido de potasio
TDSCl	Cloruro de dimetiltexilsililo
TEMPO	Radical 1-oxil-2,2,6,6-tetrametilpiperidina
Tf ₂ O	Anhídrido tríflico
THF	Tetrahidrofurano
Thr	Treonina
TLC	Cromatografía en capa fina
TOS	Síntesis orientada a blanco
TS	Estado de transición
tr	Tiempo de retención
Trp	Triptófano
TsCl	Cloruro de tosilo
tt	Triplete de tripletes

1. Resumen

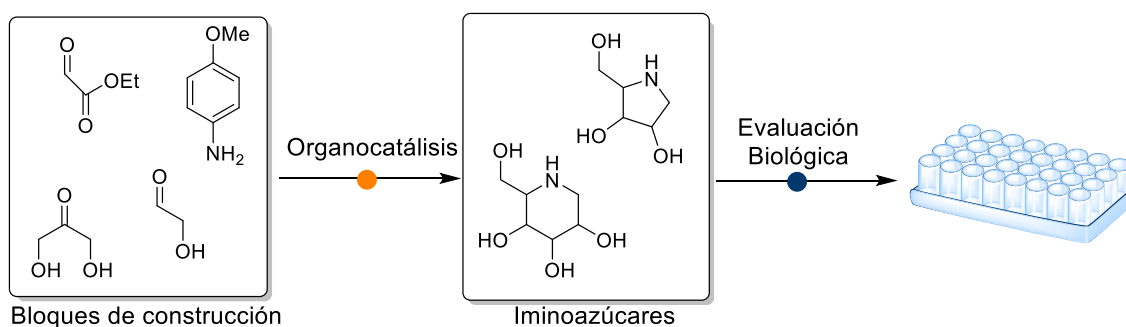
Los iminoazúcares, también llamados aza-azúcares o iminociclitolos, son compuestos presentes naturalmente en plantas y microorganismos. Son moléculas polihidroxiladas miméticas de azúcares, en las que el átomo de oxígeno endocíclico se encuentra sustituido por un átomo de nitrógeno. Los iminoazúcares son moléculas que han llamado la atención debido a su amplio perfil de actividad biológica, la similitud estructural con sus análogos oxigenados los vuelve afines a gran cantidad de enzimas. A diferencia de los iminoazúcares de la serie D, los L-iminoazúcares han sido poco estudiados a causa de su menor disponibilidad en fuentes naturales.

Algunos iminoazúcares poseen una inestabilidad intrínseca debido a que tienen en su estructura un grupo hemiaminal, lo que ha dificultado su estudio. Por este motivo, en este trabajo nos centramos en la obtención de 1-L-desoxi-iminoazúcares.

Desde la década de 1960, cuando se logró extraer el primer iminoazúcar de un cultivo de *Streptomyces*, se han utilizado diversas metodologías para obtener estas moléculas de forma sintética. Debido a su riqueza estereoquímica, muchas de estas metodologías son semisíntesis a partir de bloques de construcción quirales, como azúcares naturales. El desarrollo de la organocatálisis asimétrica en la primera década del 2000, determinó el surgimiento de una nueva herramienta sintética para la síntesis enantioselectiva, útil para la obtención de este tipo de compuestos.

En este trabajo de tesis se describe el uso de técnicas organocatalíticas para la obtención de iminoazúcares, a través de reacciones de Mannich y aldólicas como paso clave utilizando bloques de construcción simples. También, se muestran los resultados obtenidos respecto a la actividad biológica anti-tripanosoma de los iminoazúcares sintetizados, y el estudio de su relación estructura actividad (Esquema 1.1).

Por último, en el marco de una pasantía de investigación se desarrollo una nueva metodología organocatalítica para la síntesis de fluorohidrinas de forma enantio- y diastereoselectiva.



Esquema 1.1.- Flujo de trabajo planteado

2. *Antecedentes*

2.1. Iminoazúcares como glicomiméticos

Los carbohidratos son una de las clases de biomoléculas más abundantes en la naturaleza, constituyendo, por ejemplo, los bloques estructurales del material genético, así como el material fibroso de las plantas y la reserva energética de todos los seres vivos. Los iminoazúcares, también llamados aza-azúcares o iminociclitolos, son compuestos también presentes naturalmente en plantas y microorganismos. Son moléculas polihidroxiladas miméticas de azúcares, en las que el átomo de oxígeno endocíclico está sustituido por un átomo de nitrógeno. Según la naturaleza del anillo heterocíclico se clasifican en: pirrolidinas, piperidinas, y también en sistemas bicíclicos: indolizidinas, pirrolizidinas y nortropanos (Figura 2.1).¹⁻³

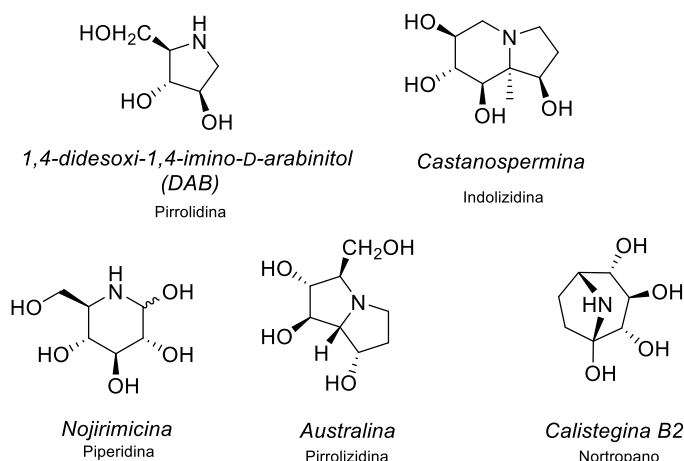


Figura 2.1.- Estructura de iminoazúcares presentes en la naturaleza

Un representante destacado de esta familia de iminoazúcares es la Nojirimicina (NJ), que fue aislada en 1966 de un cultivo de *Streptomyces*.⁴ Inicialmente fue descrita como un antibiótico, y luego se demostró su actividad como inhibidor de glicosidasas, lo cual se explica debido a su similitud estructural con la glucosa.⁵ En la mayoría de los casos, la actividad inhibidora de glicosidasas se explica por la similitud que presentan los iminoazúcares con el estado de transición ion-oxocarbenio presente en los procesos de hidrólisis catalizados por estas enzimas, por lo que también son llamados “análogos de estado de transición”, Figura 2.2. Uno de los problemas encontrados al trabajar con este compuesto es la inestabilidad que le aporta la función hemiaminal, por lo que se ha puesto el foco en la búsqueda de 1-desoxi-iminoazúcares.⁶

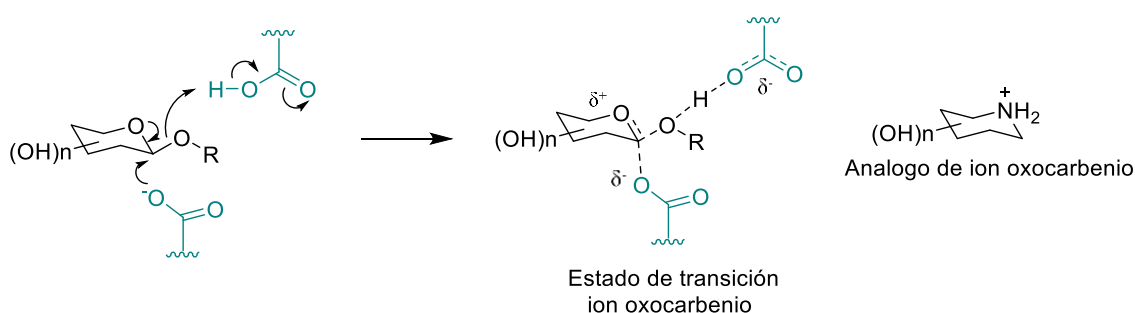


Figura 2.2.- Estado de transición en la hidrólisis mediada por glicosidasas

Posteriormente se describieron una gran variedad de actividades para esta familia de compuestos, como por ejemplo su capacidad de inhibir glicosiltransferasas^{7,8} y glicógeno fosforilasas,^{9,10} así como su uso como chaperonas auxiliando el plegamiento de proteínas,¹¹ entre otras. Es interesante notar que su relativamente bajo peso molecular y su alta polaridad, similar a los carbohidratos, los ubica en un espacio químico poco explorado para su uso como fármacos. Esto se debe principalmente a que se distancian enormemente de los criterios fisicoquímicos de Lipinski, donde se priorizan moléculas más grandes y lipófilas capaces de difundir a través de las barreras biológicas.²

Se ha explorado la capacidad terapéutica de los iminoazúcares para un amplio rango de patologías. Han demostrado poseer actividad antiviral contra HIV,^{12,13} influenza,^{14,15} Hepatitis C,^{16,17} así como también actividad antitumoral,^{18,19} antidiabética,²⁰ entre otras. Si bien numerosos iminoazúcares, principalmente derivados de Nojirimicina, han sido ensayados en fases clínicas, los casos más destacados son los del Miglustat (*N*-butil-desoxinojirimicina, Zavesca®), Miglitol (*N*-hidroxietil-desoxinojirimicina, Glyset®) y Migalastat (Desoxigalactonojirimicina, Galafold®), todos derivados de piperidina (Figura 2.3).

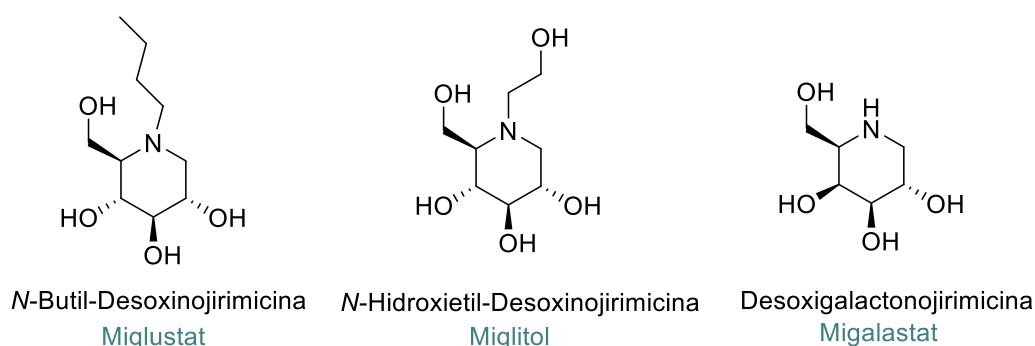


Figura 2.3.- Iminoazúcares en el mercado de fármacos

La *N*-butil-desoxinojirimicina (*N*-butil-DNJ), también conocido como Miglustat, se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo 1 y la enfermedad de Niemann-Pick, ambos trastornos metabólicos, en los que la función del fármaco es inhibir la glucosilceramido sintasa.²¹ El Miglitol por su parte, fue desarrollado por Pfizer para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2, y su actividad radica en la inhibición de α -glicosidasas.²² Por último, el Migalastat se utiliza en el tratamiento a largo plazo de pacientes con la enfermedad de Fabry, que se caracteriza por tener una α -galactosidasa mutada disfuncional. El iminoazúcar actúa como chaperón farmacológico y permite el correcto plegamiento de la enzima.²³ Es importante destacar, que a pesar de la gran similitud estructural de estos tres iminoazúcares, su uso farmacológico es muy variado, siendo clave en estos casos la modulación de la actividad para evitar efectos no deseados. En nuestro grupo de trabajo se ha descrito un caso interesante de una piperidina hidroxilada con una buena actividad biológica preliminar sobre *T. brucei brucei*, actividad no mostrada por su análogo oxigenado (Figura 2.4).²⁴

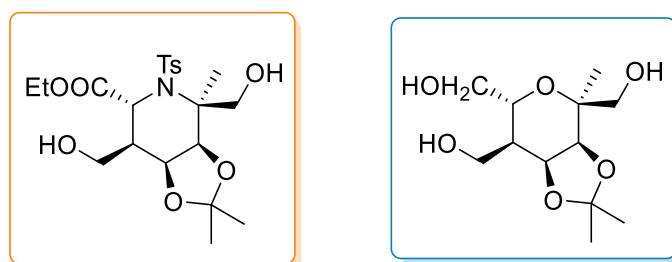


Figura 2.4.- Iminoazúcar biológicamente activo y su análogo oxigenado

Si bien ningún iminoazúcar derivado de pirrolidina es utilizado actualmente en tratamientos farmacológicos, de forma similar a los análogos piperidínicos, estos exhiben una importante actividad biológica. Por ejemplo, 1,4-didesoxi-1,4-imino-D-arabinitol (DAB) y su enantiómero de la serie L-, LAB, son dos inhibidores de glicosidasas que han servido de inspiración para la síntesis de derivados con un amplio espectro de actividades (Figura 2.5).²⁵ Es interesante destacar que mientras DAB es un inhibidor competitivo, su enantiómero LAB es un inhibidor no competitivo, es decir, inhibe la enzima al unirse a ésta en un sitio diferente al sitio activo. Esto sigue la línea de los reportes que sugieren que los iminoazúcares de la serie D inhiben D-glicosidasas de manera competitiva, mientras que los iminoazúcares no naturales, de la serie L, inhiben estas enzimas de manera no competitiva.^{26,27}

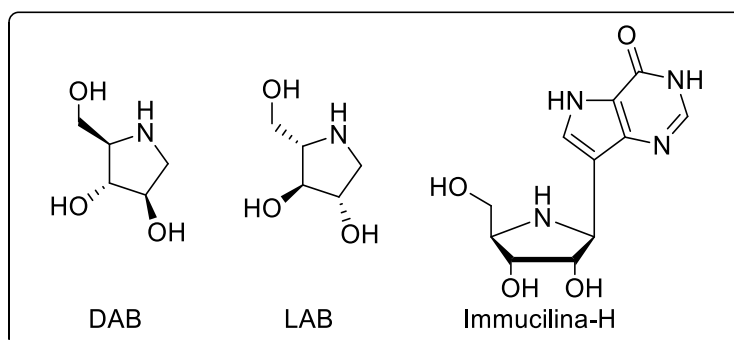


Figura 2.5.- Iminoazúcares derivados de pirrolidina

En la misma línea, otro grupo importante de compuestos son los análogos de nucleósidos que contienen un iminoazúcar en lugar de ribosa. Dentro de este grupo se destaca la Immucilina H (Figura 2.5), un imino-C-nucleósido capaz de inhibir la purina nucleósido fosforilasa (PNP) humana en concentración picomolar, lo que motivó su estudio en fase clínica contra leucemia.^{28,29} Notablemente, esta familia de compuestos también se ha estudiado como potenciales anti-tripanosomátidos. Desde los años 80's se conoce que los tripanosomátidos no son capaces de sintetizar purinas *de novo*,^{30,31} por lo que deben obtener estas purinas de fuentes exógenas para poder sintetizar ADN. Uno de los principales grupos de enzimas que participan en la captación de purinas son las Nucleósido Hidrolasas (NH), el hecho de que estas enzimas no se encuentren en mamíferos las convierte en una diana farmacológica interesante.³² Se han estudiado análogos de nucleósidos como agentes anti-leishmania, así como su capacidad inhibitoria de NH, obteniéndose resultados alentadores.³³⁻³⁶ Más recientemente, los análogos de

nucleósidos también han sido estudiados por su actividad sobre *Trypanosoma brucei* y *Trypanosoma cruzi* como inhibidores de NH,³⁷ como también mediante otros mecanismos de acción.³⁸⁻⁴⁰

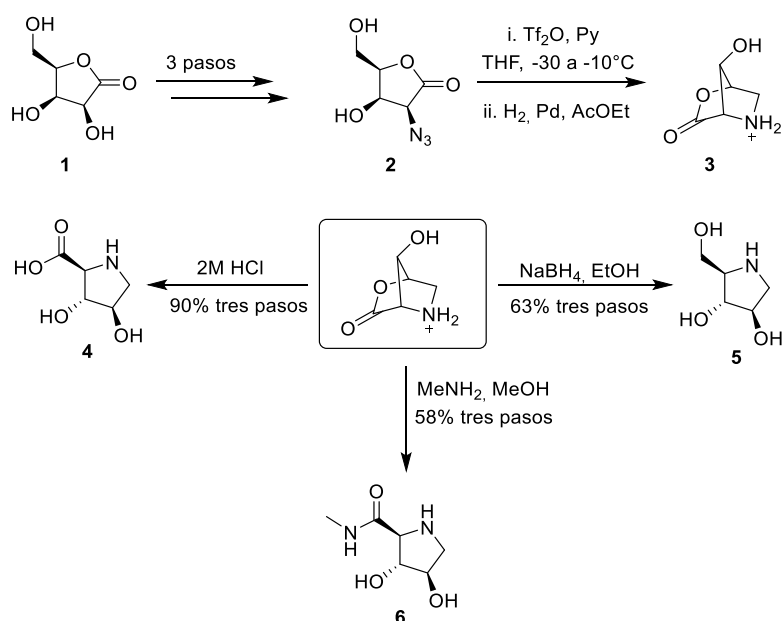
Debido al creciente interés y la baja abundancia de estos compuestos en la naturaleza, la obtención de nuevos análogos ha sido en gran medida mediante síntesis. Esto se ha visto reflejado en el desarrollo y publicación de una amplia gama de metodologías sintéticas o semisintéticas.⁴¹⁻⁴³ A continuación, se profundizará en las temáticas relevantes para dar contexto a este trabajo de tesis. Se presentarán rutas sintéticas clásicas para la obtención de iminoazúcares, se describirá el campo de la organocatálisis asimétrica, aplicaciones de la organocatálisis en la síntesis de iminoazúcares y por último se describirá la problemática de la tripanosomiasis y leishmaniasis.

2.2. Síntesis de iminoazúcares mediante metodologías clásicas

Curiosamente, la síntesis de los iminoazúcares precede al aislamiento y caracterización de estas moléculas de fuentes naturales.^{44,45} En los últimos 60 años se han desarrollado numerosos métodos sintéticos para la obtención de iminoazúcares y derivados, siendo el principal desafío su alta densidad funcional y estereoquímica. Tradicionalmente se han utilizado dos enfoques diferentes en la síntesis de iminoazúcares: uno centrado en la síntesis de moléculas específicas (TOS, *Target Oriented Synthesis*), y otro en la síntesis divergente de bibliotecas de iminoazúcares a partir de un intermedio común (también conocido como síntesis orientada a la diversidad o DOS, por sus siglas en inglés). Ambas estrategias tienen en común que generalmente utilizan carbohidratos como materiales de partida, ya funcionalizados y con la estereoquímica definida. La síntesis *de novo*, a partir de bloques de construcción no quirales, resulta una estrategia más desafiante y menos explorada.^{46,47}

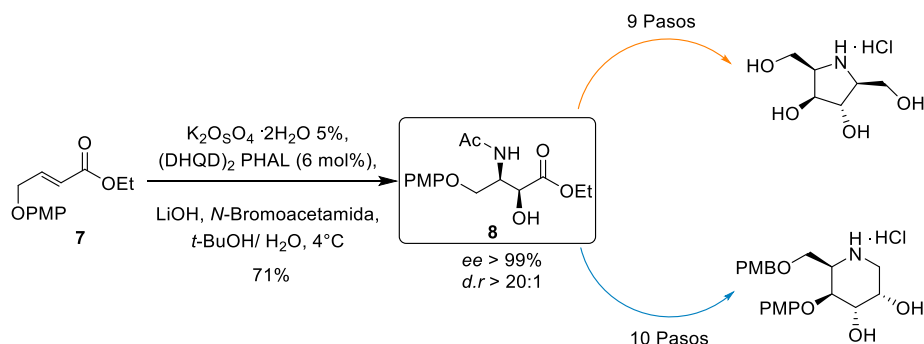
Actualmente la estrategia más utilizada es la DOS, ya que permite la obtención de un mayor número de moléculas estructuralmente similares, con variaciones específicas, lo que es valioso para determinar relaciones estructura-actividad.

Fleet *et al.* han desarrollado destacadas metodologías de DOS para la obtención de iminoazúcares pirrolidínicos y piperidínicos. En colaboración con Glewar *et al.* reportaron la síntesis de tres iminoazúcares a partir de un intermedio común (Esquema 2.1). La síntesis planteada comienza con un azido-diols (**2**) que es obtenido en tres pasos de reacción a partir de D-lixonolactona (**1**). A continuación, se activa el grupo hidroxilo primario de forma selectiva utilizando Tf_2O , seguido de una hidrogenación del grupo azida que promueve la ciclación intramolecular para obtener el biciclo intermedio común **3**. Por último, utilizando condiciones de reducción, hidrólisis o amidación del grupo éster, los autores lograron obtener tres iminoazúcares pirrolidínicos derivados (**4-6**).



Esquema 2.1.- Síntesis de iminoazúcares pirrolidínicos por Glewar *et al.*

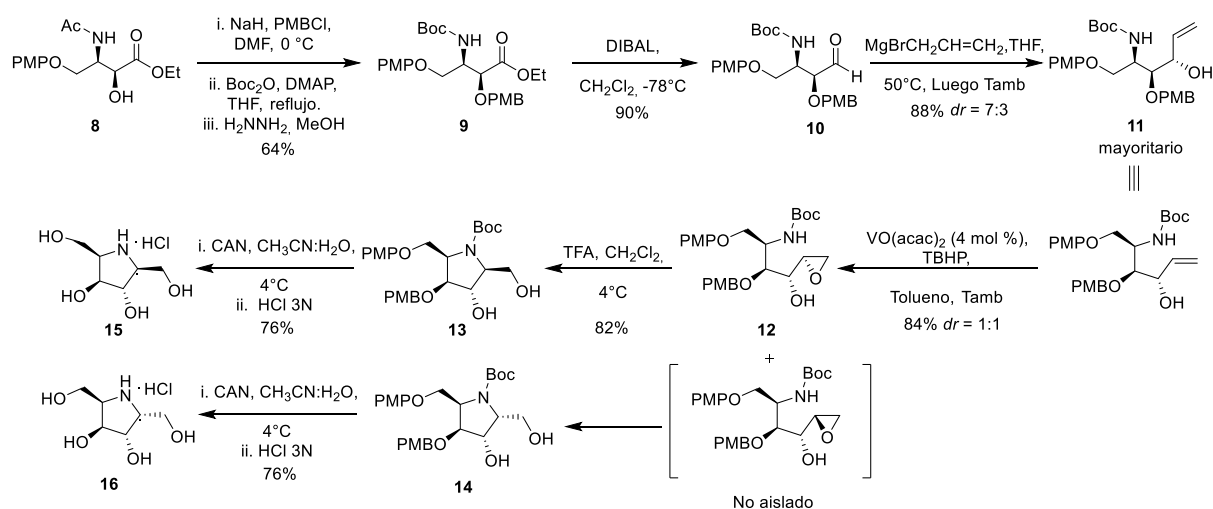
De forma similar, Singh *et al.* reportaron la síntesis asimétrica de pirrolidinas y piperidinas polihidroxiladas a partir de un material de partida común, Esquema 2.2.^{48,49} La ruta sintética comienza con la aminohidroxilación asimétrica de una olefina comercialmente disponible **7** utilizando condiciones de Sharpless, logrando obtener el correspondiente aminoalcohol con excelente enantio- y diastereoselectividad.



Esquema 2.2.-Síntesis de iminoazúcares por Singh *et al.*

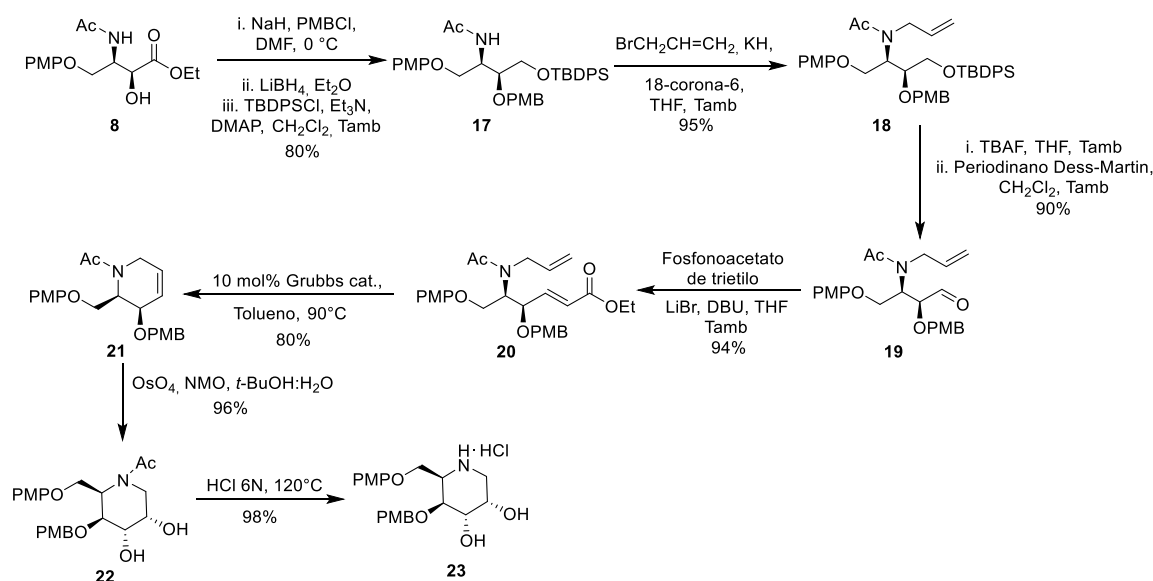
Los autores describieron la síntesis de 4 pirrolidinas diastereoméricas a partir del intermedio aminoalcohol **8**, con rutas en el entorno de nueve pasos de reacción. Como ejemplo, se presenta la síntesis de dos iminoazúcares (Esquema 2.3).⁴⁸ El primer paso de reacción consistió en la protección del alcohol libre, protección con Boc y posterior remoción del grupo acetato sobre el nitrógeno para obtener el aminoalcohol completamente protegido **9**. A continuación, se redujo el grupo éster etílico en condiciones de DIBAL a -78°C para obtener el correspondiente aldehído sobre el cual se realizó una adición de Grignard para obtener el alcohol alílico intermedio **11**. Vale destacar que, si bien se obtuvo una mezcla de dos diastéromeros en la reacción de adición de Grignard, los autores lograron aislarlos completando la ruta sintética de forma divergente para ambos, sólo se detallará la ruta a partir de producto mayoritario. El

siguiente paso de reacción consistió en la epoxidación del alqueno terminal de **11**. De acuerdo a los autores esta reacción requirió una extensa optimización, ensayaron diversas condiciones de reacción: *m*-CPBA, Sharpless, VO(acac)₂, y diferentes sistemas de disolventes. Luego de esta optimización, lograron obtener dos productos de epoxidación aislados con un 84% de rendimiento total, utilizando vanadil acetilacetato y TBHP como agente oxidante. Es de destacar que sólo uno de los epóxidos obtenidos cicló *in situ* para dar la correspondiente pirrolidina protegida (**14**), mientras que el otro requirió condiciones ácidas para favorecer la apertura del epóxido y ataque nucleofílico del nitrógeno. Por último, ambos productos se desprotegeron en dos pasos de reacción, para obtener dos iminoazúcares diastereoméricos, **15** y **16**.



Esquema 2.3.- Síntesis desarrollada por Singht *et al.* para la obtención de pirrolidinas.

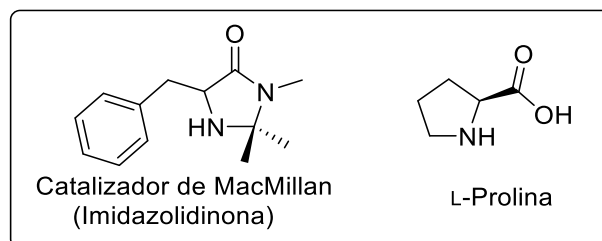
Por otro lado, Singh *et al.* también reportan la síntesis de cuatro iminoazúcares piperidínicos a partir del mismo intermedio aminoalcohol **8**, Esquema 2.4.⁴⁹ En primera instancia realizaron la reducción de la función éster y protección exhaustiva del aminoalcohol para obtener **17**. El siguiente paso consistió en la alquilación del nitrógeno con bromuro de alilo. A continuación, plantearon la desprotección del grupo TBDPS y oxidación del hidroxilo primario para obtener el aldehído **19**, que fue sometido a una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons para obtener el correspondiente éster etílico α,β -insaturado. Los últimos tres pasos de reacción consisten en una reacción de RCM ("Ring Closing Metathesis") utilizando un catalizador de Grubbs, dihidroxilación diastereoselectiva utilizando OsO₄, y remoción del grupo acetato sobre el nitrógeno, para obtener el iminoazúcar piperidínico diprotegido **23**. En este caso, los autores logran modificar la estereoquímica del producto final realizando inversiones de los grupos hidroxilo en diferentes etapas de la síntesis, utilizando la reacción de Mitsunobu, logrando la obtención de cuatro diastereómeros.



Esquema 2.4.- Síntesis desarrollada por Singht et al. para la síntesis de piperidinas.

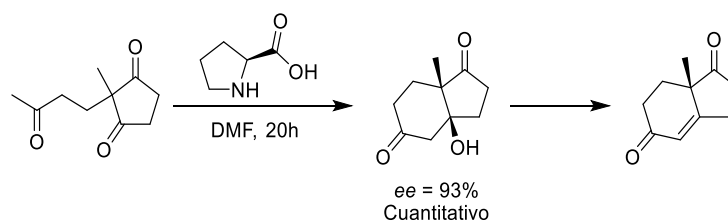
2.3. Organocatálisis asimétrica

En el año 2000 David MacMillan y su grupo reportaron una reacción de Diels-Alder enantioselectiva utilizando una imidazolidinona quiral como catalizador.⁵⁰ Fue en ese momento que MacMillan acuñó el término “organocatálisis” a la catálisis mediada por pequeñas moléculas orgánicas. Simultáneamente, Benjamin List publicó una versión organocatalítica de la reacción aldólica, catalizada por L-prolina.⁵¹



Esquema 2.5.- Catalizadores utilizados por D. MacMillan y B. List

Si bien el término tiene no más de 25 años, el concepto de utilizar moléculas orgánicas como catalizadores data de mucho antes. La primera reacción organocatalizada fue reportada por Liebig en 1860,⁵² se trató de la síntesis de oxamida catalizada por formaldehído. Por otro lado, uno de los primeros ejemplos de organocatálisis asimétrica data de 1971, y fue la denominada reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert. Hajos y Parrish patentaron la reacción aldólica intramolecular de una tricetona cíclica catalizada por prolina (Esquema 2.6),⁵³ realizaron estudios mecanísticos e incluso describieron a la prolina como una “versión simplificada” de una enzima, idea que el propio List tomó de inspiración.⁵⁴



Esquema 2.6.- Reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert

A pesar de este temprano hallazgo, el potencial de esta metodología no fue advertido hasta 30 años más tarde. Los trabajos de List y MacMillan revolucionaron el campo de la catálisis enantioselectiva, área en la que los metales de transición y las enzimas eran los únicos protagonistas, y ubicaron a la organocatálisis como una tercera alternativa. Esto llevó a que en la última década se publicaran aproximadamente 350 artículos al año en el área de la organocatálisis (Figura 2.6).⁵⁵

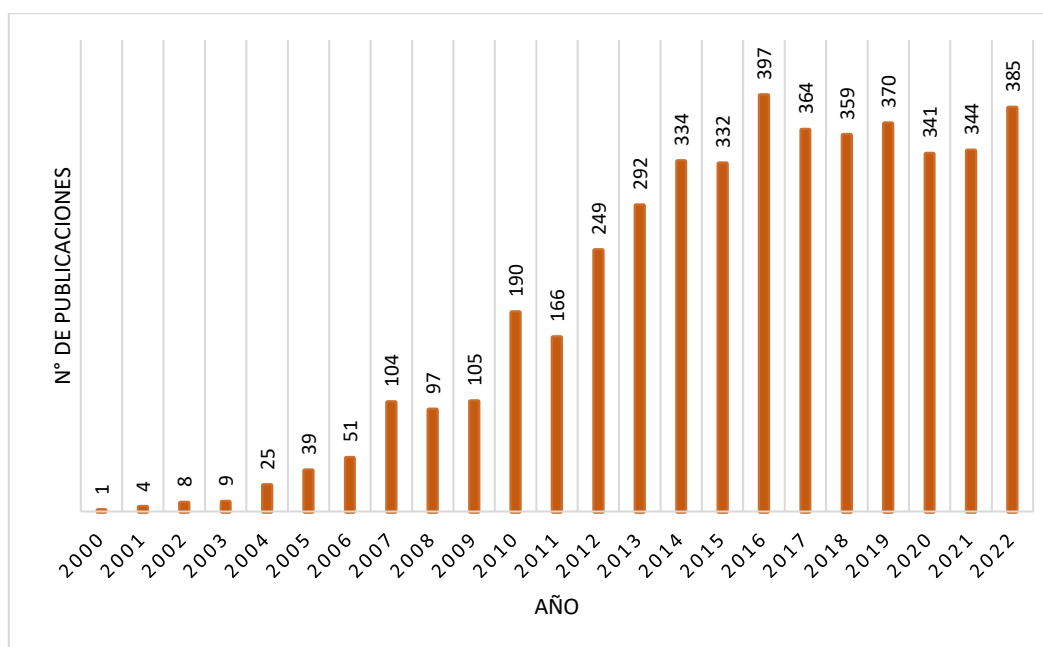


Figura 2.6.- Nuevas publicaciones conteniendo el término “Organocatálisis” en SciFinder.cas.org

Debido al surgimiento de nuevos tipos de organocatálisis, se han definido clasificaciones como forma de distinguir diferentes tipos de reacciones organocatalíticas asimétricas. El criterio de clasificación más sencillo y conveniente es el propuesto por List,^{56,57} en el que se clasifican los tipos de catalizadores en cuatro categorías: ácidos de Lewis, bases de Lewis, ácidos de Brønsted y bases de Brønsted, es decir, estos catalizadores inician los ciclos catalíticos donando o aceptando protones o electrones. Si bien en los últimos años han surgido alternativas, el campo aún se encuentra dominado por aminas bases de Lewis como la prolina o imidazolidinonas, subárea también denominada aminoocatálisis.

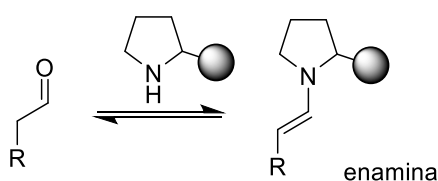
La organocatálisis presenta numerosas ventajas con respecto al uso de metales de transición y enzimas en síntesis asimétrica. Los organocatalizadores más universales se encuentran disponibles en abundancia en fuentes naturales, ya que generalmente son

aminoácidos, carbohidratos o derivados, lo que los vuelve accesibles económicamente. También, a diferencia de los metales de transición, poseen una baja toxicidad, y por lo general no son sensibles al aire y a la humedad.

2.4. Aminocatálisis

Si bien existen numerosos modos de activación, en el área de la aminocatálisis asimétrica, los dos fundamentales son la formación de enaminas y de iones iminio. La condensación de un aminocatalizador quiral con un carbonilo enolizable genera un intermedio enamina, cuya nucleofilia del carbono en posición α al carbonilo es mayor, y se debe a un aumento la energía del HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) (Figura 2.7). Por otro lado, la condensación de un aminocatalizador con un carbonilo α,β -insaturado genera un ion iminio electrófilo, debido a la disminución de la energía del LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital).⁵⁰

Activación del HOMO



Activación del LUMO

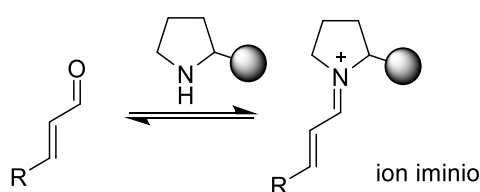


Figura 2.7.- Activación del HOMO y LUMO utilizando aminas secundarias

Otros modos de activación derivados de los anteriores incluyen activación *vía* SOMO (Single electrón Molecular Orbital),^{58,59} activación *vía* dienamina,⁶⁰ y *vía* trienamina,⁶¹ entre otros.⁶²

2.4.1. Catálisis *vía* ion iminio

El uso de un aminocatalizador para disminuir la energía del LUMO fue descrito en el trabajo inicial de MacMillan, en el que utilizaron imidazolidinonas quirales en reacciones de Diels-Alder.⁵⁰ Este fenómeno se encontraba descrito utilizando metales como ácidos de Lewis, para lograr la disminución de la energía del LUMO y activación del dienófilo (Figura 2.8).⁶³

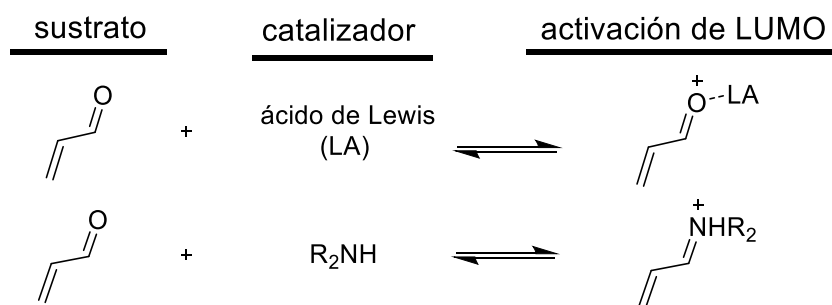


Figura 2.8.- Activación del LUMO utilizando ácidos de Lewis y aminas.

En el trabajo publicado por MacMillan se describe que para lograr enantiocontrol en la reacción, se debe controlar la geometría del ion iminio y la selectividad facial en la reacción. Los resultados empíricos y modelos computacionales confirman que la geometría es controlada por la formación selectiva del imino *E*, para evitar interacciones no enlazantes con el grupo *gem*-dimetilo presente en el organocatalizador (Figura 2.9).⁵¹

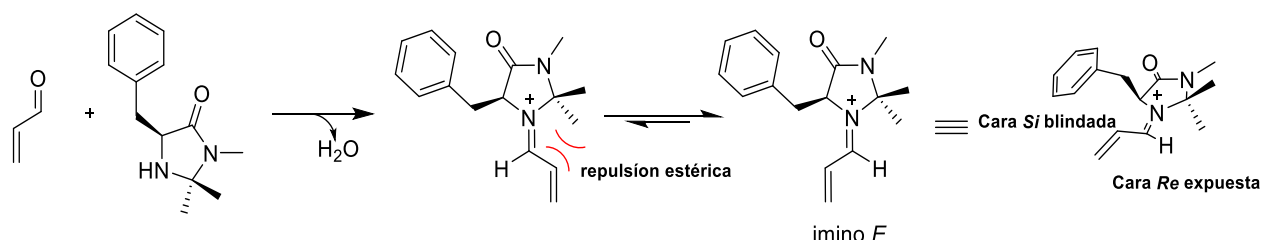


Figura 2.9.- Enantiocontrol en catálisis mediante formación de ion iminio con imidazolidinonas.

Por otro lado, el grupo bencilo blindará estéricamente la cara *si* del ion iminio, favoreciendo la aproximación por la cara *re* (Figura 2.10).^{50,64} La reacción finaliza con la hidrólisis del ion iminio y regeneración del grupo carbonilo.

Este tipo de activación ha dado lugar al desarrollo de decenas de reacciones y metodologías sobre carbonilos α,β -insaturados, algunas de las cuales se nombran en la Figura 2.10.⁶⁵

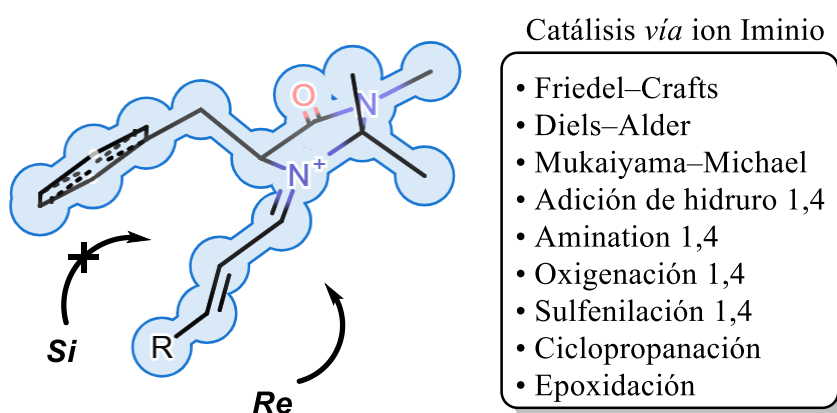


Figura 2.10.- Algunas reacciones catalizadas vía ion iminio

2.4.2. Catálisis *vía* enamina

La organocatálisis asimétrica a través de la formación de enaminas es el modo de activación más relevante para este trabajo de tesis, e involucra la generación de un intermedio enamina, que se forma por deprotonación del ion iminio **I** (Figura 2.11). El primer ejemplo de este tipo de catálisis es la reacción aldólica intramolecular de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert,⁵³ descrita anteriormente. Treinta años después List y colaboradores revolucionaron el área con su versión intermolecular.⁵¹

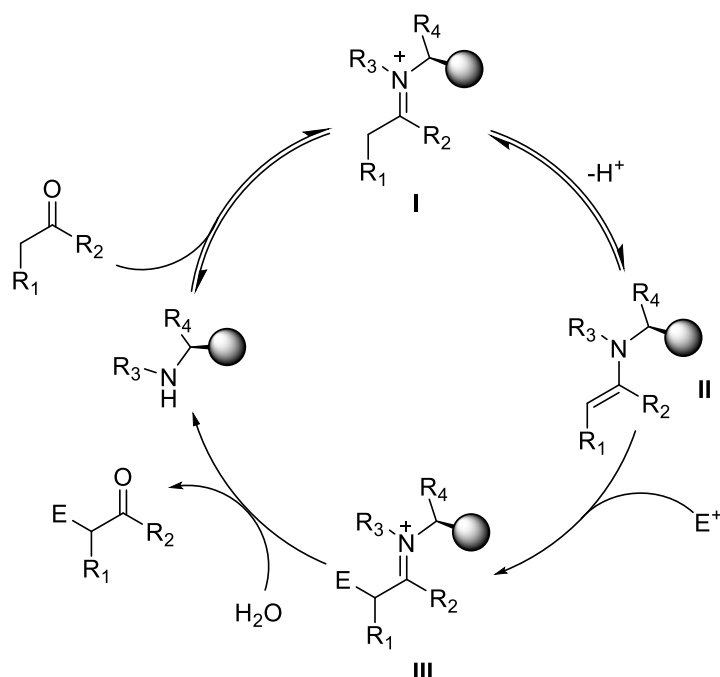


Figura 2.11.- Ciclo catalítico general de reacciones organocatalizadas *vía* enamina

En todos los casos el ciclo catalítico comienza con la condensación del grupo carbonilo para formar la imina o ion iminio **I** (dependiendo si el catalizador es una amina primaria o secundaria), la formación de esta imina aumenta la acidez de los protones en posición α , causando la deprotonación y formación de la enamina **II**. Esta enamina es el verdadero nucleófilo, capaz de reaccionar con un electrófilo para formar el intermedio **III**. Finalmente, este intermedio es hidrolizado, para regenerar el catalizador y liberar el carbonilo α -sustituido.⁶⁶

Al igual que para la activación mediante ion imino, se han desarrollado numerosas reacciones que aplican la catálisis *vía* enamina en la síntesis asimétrica, algunas de las cuales se nombran en la Figura 2.12. En la próxima sección se profundizará en el mecanismo de la catálisis *vía* enamina.

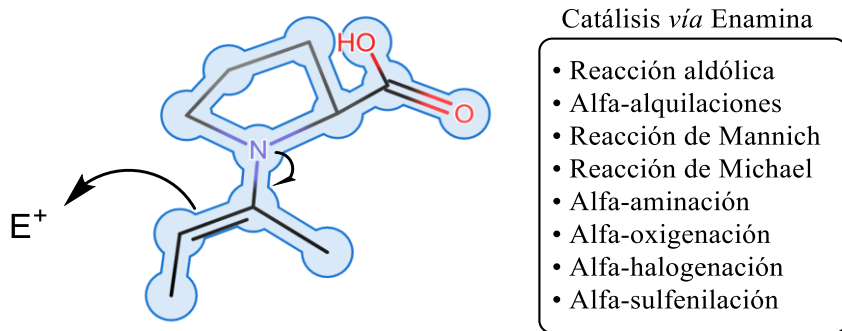
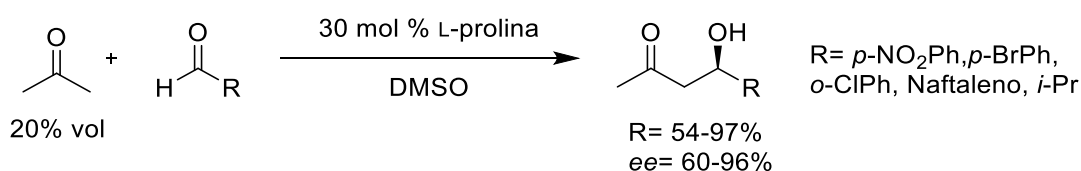


Figura 2.12.- Algunas reacciones catalizadas vía enamina

2.5. Reacción aldólica y reacción de Mannich organocatalizadas

La reacción aldólica es una de las reacciones más útiles en síntesis orgánica, para la formación de enlaces C-C. Consiste en la adición de un enolato (o equivalente) a un grupo carbonilo, para formar β -hidroxicarbonilos. El principal inconveniente de la reacción aldólica son las reacciones cruzadas, en las que se pueden obtener gran cantidad de productos secundarios no deseados. Por otro lado, en la reacción se genera al menos un nuevo centro quiral, que es definido por el entorno estereoquímico.⁶⁷ Estos desafíos han motivado el uso de numerosos catalizadores, como enzimas⁶⁸ y compuestos organometálicos,^{69,70} así como también el uso auxiliares quirales en la reacción.⁷¹ La reacción aldólica intermolecular descrita inicialmente por List consistió en la reacción entre acetona y una serie de aldehídos utilizando prolina y derivados como catalizadores (Esquema 2.7). Fue el propio List quien en primera instancia estudió el alcance de la reacción, así como también sus principios mecanísticos, determinando entre otras cosas, que es necesaria una amina secundaria cíclica para lograr enantioselectividad.⁷²⁻⁷⁴



Esquema 2.7.- Reacción aldólica organocatalizada reportada por B. List et al.

Houk y colaboradores determinaron a través de cálculos computacionales, que la reacción transcurre a través de un estado de transición ordenado, en el que las interacciones del tipo enlace de hidrógeno brindan selectividad facial.⁷⁵⁻⁷⁷ De esta manera se logró una aproximación al mecanismo actualmente aceptado, con un estado de transición denominado Houk-List (Figura 2.13). Si bien los principios generales del ciclo catalítico descritos en la Figura 2.13 son válidos para describir la reacción aldólica catalizada por prolina, conviene señalar algunos detalles importantes que son fundamentales para lograr enantio- y diastereoselectividad en la reacción. El ciclo comienza con la condensación de la cetona con una molécula de L-prolina (Figura 2.13). La función ácido carboxílico actúa como ácido de Brøsted, para liberar una molécula de agua y formar el ion iminio **I**. A continuación, ocurre la deprotonación en la posición alfa y formación de la enamina **II**. La regioquímica en la deprotonación y formación de la enamina es dependiente de los

sustituyentes R_2 y R_3 , por lo que generalmente se utilizan cetonas simétricas o con sustituyentes que estabilicen y favorezcan la formación selectiva de una enamina.⁷⁸ Por otro lado, debido a interacciones estéricas del tipo 1,3-alílicas, la enamina más estable es la que posee configuración *E*.⁷⁹ En el estado de transición **III** la enamina se aproxima por la cara *re* del aldehído de forma de minimizar interacciones estéricas con la cadena lateral R , y lograr la formación de un enlace de hidrógeno estabilizante entre la función ácido carboxílico y el carbonilo. Luego del ataque y formación del nuevo enlace, se obtiene el iminio **IV**, que es hidrolizado para regenerar el catalizador, y liberar un equivalente de producto con dos nuevos centros quirales de configuración 2,3-*anti*.

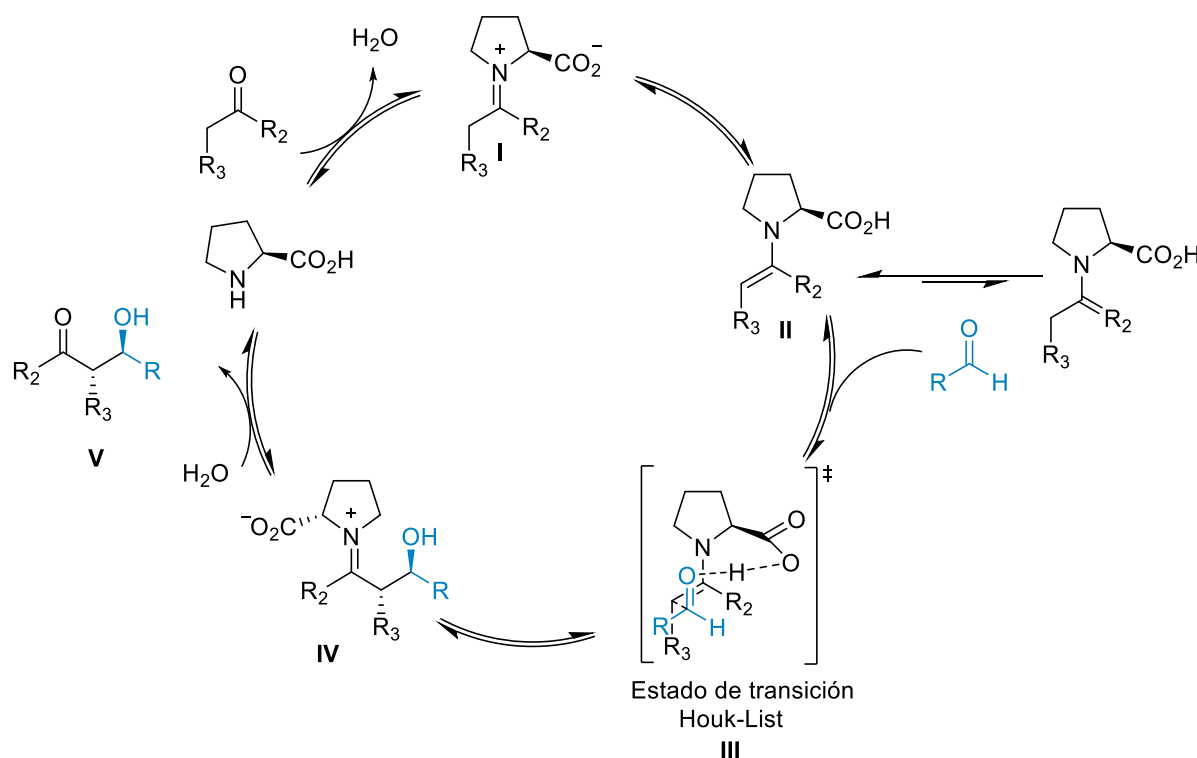


Figura 2.13.- Ciclo catalítico de la reacción aldólica organocatalizada por prolina.

En base a estos principios, en los últimos 20 años se ha ampliado el alcance de la reacción, se han sintetizado y ensayado gran cantidad de catalizadores (Figura 2.14),^{80,81} se han generado variantes que generan productos 2,3-*syn*,⁸²⁻⁸⁶ se ha aplicado a reacciones en cascada,⁸⁷ e incluso se ha utilizado en procesos industriales.⁸⁸

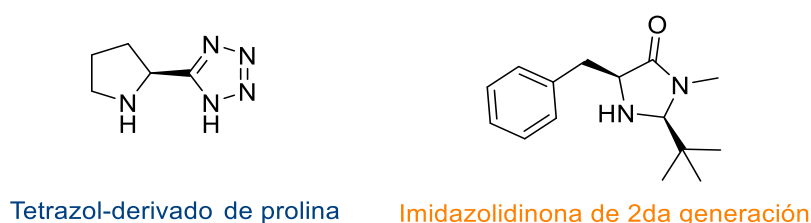
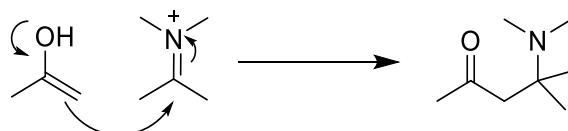


Figura 2.14.- Nuevas generaciones de catalizadores.

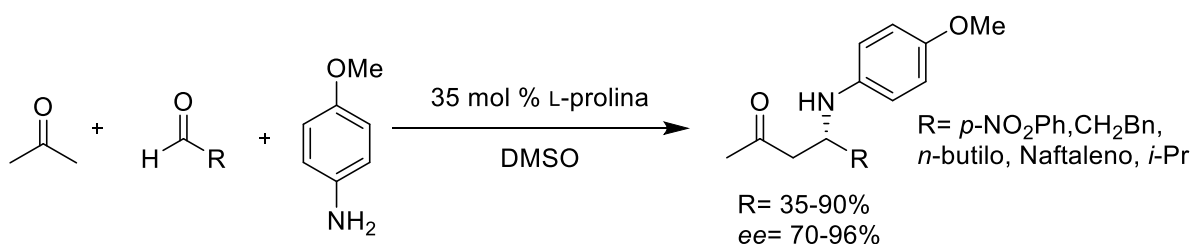
Otra de las reacciones que cobró relevancia en el área de la organocatálisis es la reacción de Mannich. La reacción de Mannich es considerada el método clásico para la preparación

de β -aminocetonas o aldehídos a partir de un grupo carbonilo enolizable que actúe como nucleófilo, y una imina o ion iminio que también puede ser formado *in situ* (Esquema 2.8). De forma análoga a la reacción aldólica, el principal problema son las reacciones secundarias no deseadas (por ejemplo, competencia con la reacción aldólica), así como también la dificultad para controlar la regio y estereoquímica de los productos.⁸⁹ Si bien algunos de estos problemas fueron sorteados a finales del siglo pasado, generalmente se necesitaba trabajar con bases fuertes (como MeLi o KH) y condiciones inertes. De forma inmediata a su desarrollo, la organocatálisis, y particularmente la catálisis *vía* enamina, surgió como una posible solución para estos problemas.



Esquema 2.8.- Esquema general de reacción de Mannich.

Nuevamente List fue el primero en reportar la aplicación de la organocatálisis en la reacción de Mannich.^{90,91} Describió la reacción entre acetona, una serie de aldehídos y *p*-anisidina, catalizada por L-prolina para dar una serie de amino cetonas protegidas por PMP (Esquema 2.9). Inmediatamente, diferentes grupos de trabajo estudiaron el alcance de esta metodología, se modificó la cetona o el aldehído, se utilizaron iminas preformadas y se modificó el catalizador.⁹²⁻⁹⁶



Esquema 2.9.- Reacción de Mannich organocatalizada reportada por List et al.

Al comparar la estereoquímica de los productos de las reacciones de Mannich y aldólicas organocatalizadas por prolina puede resultar llamativo que la estereoquímica de los productos sea opuesta. Esto se debe a diferencias claves en los estados de transición y ciclos catalíticos de ambas reacciones (Figura 2.15). En el caso de la reacción de Mannich, la imina, ya sea formada *in situ* o preformada, adquiere casi exclusivamente una configuración *E* debido a su conocida mayor estabilidad.⁹⁷ Por otro lado, observando el estado de transición **III**, la aproximación de la enamina a la imina se da por la cara *si* de esta última, de forma de minimizar las interacciones estéricas desfavorables entre el grupo PMP y el residuo de prolina.⁹⁸ Luego de una posterior hidrólisis del intermedio iminio **IV**, se obtiene el correspondiente β -aminocarbonilo protegido con PMP, con dos nuevos centros quirales con configuración 2,3-*syn*.

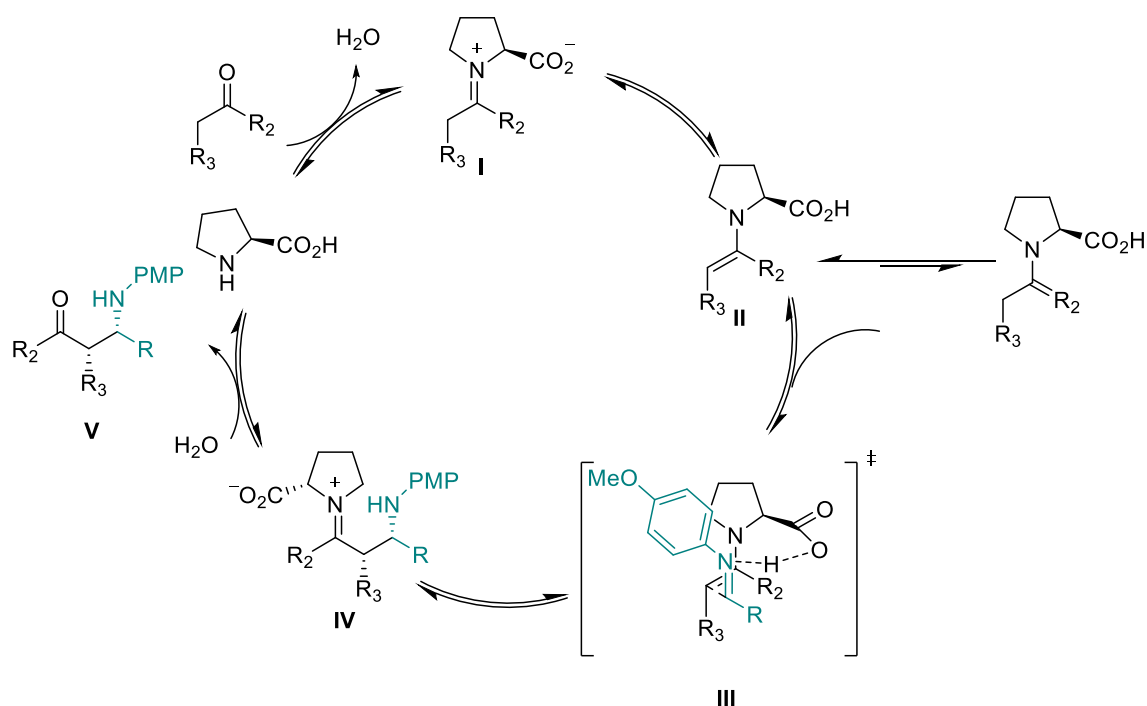


Figura 2.15.- Ciclo catalítico de la reacción de Mannich organocatalizada por prolina.

Como se detalló anteriormente, cuando se utiliza prolina como catalizador en las reacciones aldólicas se obtienen productos mayoritarios de configuración 2,3-*anti* y en las reacciones de Mannich, productos 2,3-*syn*. Sin embargo, se han generado modificaciones en los sustratos y catalizadores, basándose en los principios mecanísticos anteriormente descritos, y se han logrado diseñar metodologías que permiten llevar a cabo reacciones *syn*-aldol y *anti*-Mannich.^{83,84,99–105} Una de las metodologías más populares para lograr la inversión en la selectividad, es el uso de aminoácidos primarios como catalizadores en lugar de prolina, y el uso de un derivado de α -hidroxiacetona como nucleófilo. Esto permite estabilizar la enamina *Z* en el estado de transición mediante un enlace de hidrógeno, y se traduce en una inversión en la configuración del nuevo centro quiral de la enamina (Figura 2.16).

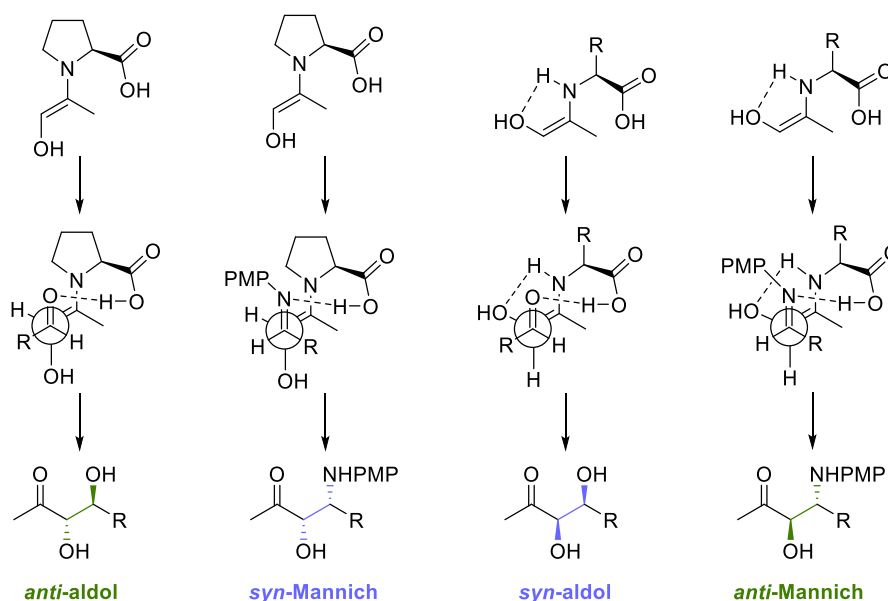
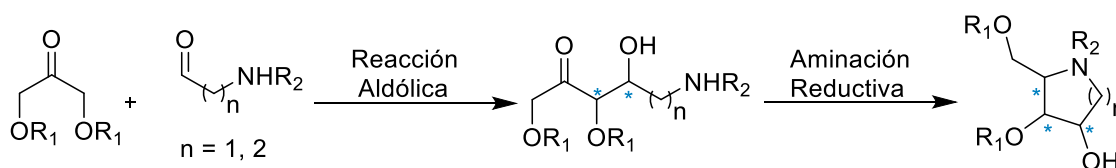


Figura 2.16.- Reacciones de Mannich y aldólicas con selectividad *syn* y *anti*.

2.6. Síntesis organocatalítica de iminoazúcares y derivados.

La síntesis de iminoazúcares no ha sido ajena a la revolución generada por las nuevas metodologías organocatalíticas desarrolladas, por lo que en los últimos años estas reacciones se convirtieron en una de las principales herramientas en la síntesis de carbohidratos, análogos y derivados. Se cuenta con gran cantidad de ejemplos relevantes como antecedentes para este trabajo de tesis, algunos de los cuales se detallarán a continuación.

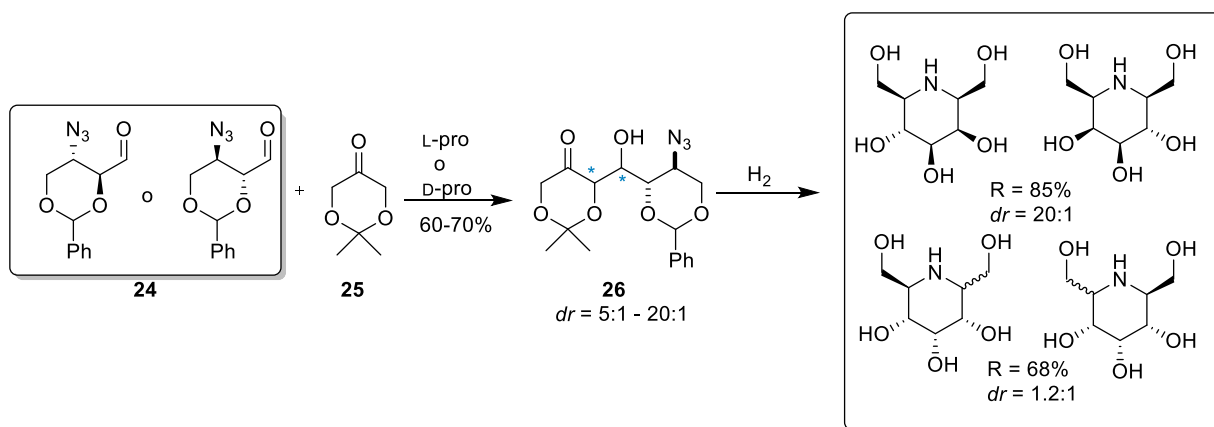
La estrategia más utilizada para la síntesis de iminoazúcares utilizando metodologías organocatalíticas consiste en la inserción temprana de un grupo amino mediante una reacción aldólica, seguido de una aminación reductiva para formar el heterociclo nitrogenado (Esquema 2.10).¹⁰⁶



Esquema 2.10.- Ruta general para la síntesis organocatalítica de pirrolidinas.

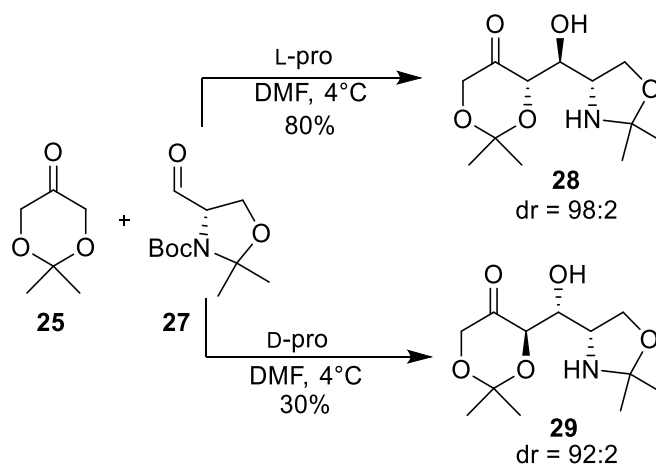
Una aplicación interesante de esta estrategia fue reportada por el grupo de Fernández-Mayoralas.^{107,108} En este trabajo se presenta la reacción entre un aldehído quiral sustituido con un grupo azida (**24**) y 2,2-dimetil-1,3-dioxan-5-ona (**25**) para dar el aldol intermedio **26** que es directamente hidrogenado para dar un iminoazúcar de 6 miembros (Esquema 2.11). Realizando iteraciones variando la estereoquímica del aldehído y del catalizador fue posible sintetizar 4 posibles diastereómeros.

La 2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-ona, de aquí en más dioxanona, es un derivado protegido de dihidroxiacetona, que como se verá a lo largo de esta tesis, es un precursor clave en las síntesis organocatalítica de carbohidratos.



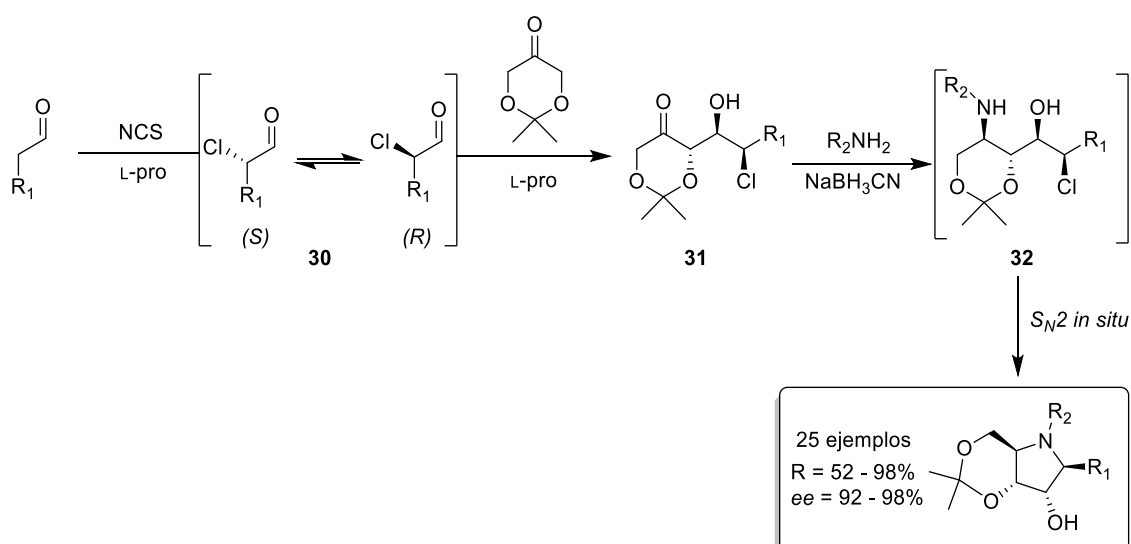
Esquema 2.11.- Ruta sintética reportada por Fernández-Mayoralas.

De forma similar, Enders reportó la síntesis de derivados nitrogenados de L-psicosa (**28**) y L-tagatosa (**29**) protegidos (Esquema 2.12). En este caso fue posible obtener dos productos con excelente selectividad variando el catalizador y utilizando el mismo material de partida quiral.^{109,110} En estas dos últimas síntesis se destaca una de las ventajas de la organocatálisis: se logra modificar la estereoquímica del producto simplemente modificando la estereoquímica del catalizador.



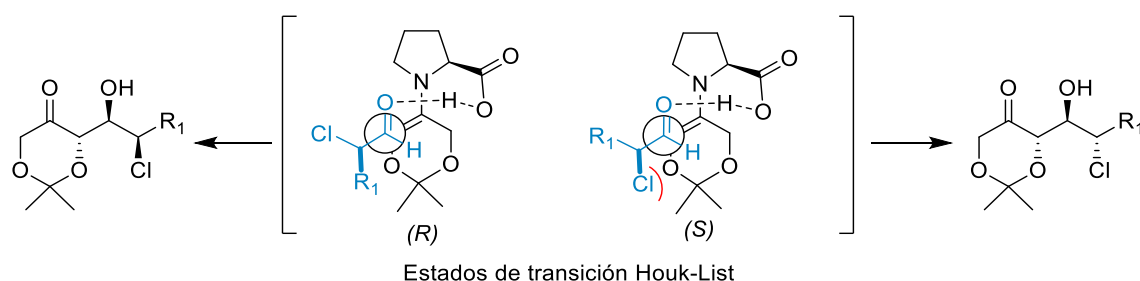
Esquema 2.12.- Reacciones desarrolladas por D. Enders et al.

Más recientemente, el grupo del Prof. Robert Britton reportó la síntesis de iminoazúcares en 2 o 3 pasos de reacción utilizando una estrategia de introducción tardía del grupo amino (Esquema 2.13).^{111,112} El grupo reporta las reacciones de α -halogenación/aldólica en tándem catalizada por prolina entre dioxanona y una serie de aldehídos.



Esquema 2.13.- Síntesis organocatalítica de pirrolidinas mediante un intermedio α -cloroaldehído.

El primer paso de reacción consistió en la α -cloración organocatalítica del aldehído *via* catálisis de enamina para obtener la mezcla de enantiómeros **30**. El siguiente, fue la reacción aldólica entre (*R*) α -cloroaldehído y dioxanona para obtener **31**, también *via* catálisis de enamina. Sólo uno de los enantiómeros de α -cloroaldehído reacciona, y esto se explica debido a que ocurren estados de transición asimétricos, en los que la aproximación de la enamina al (*S*) α -cloroaldehído presenta interacciones electrónicas y estéricas desfavorables (Esquema 2.14).¹¹³

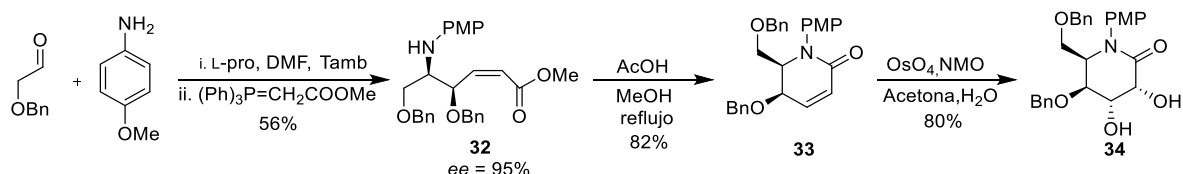


Esquema 2.14.- Estado de transición Houk-List entre α -aldehído y enamina.

Es importante destacar que la prolina también cataliza la epimerización *in situ* del α -cloroaldehído, por lo que ocurre un proceso de Resolución Cinética Dinámica, permitiendo obtener la clorohidrina de forma diastereo- y enantioselectiva con buenos rendimientos. Por último, luego de una reacción de aminación reductiva y ciclación intramolecular, el grupo obtuvo 25 ejemplos de pirrolidinas polihidroxiladas. Este mismo grupo también reportó la síntesis de piperidinas¹¹⁴ y análogos de nucleósidos,¹¹⁵ utilizando una metodología similar.

Las reacciones de Mannich también han sido utilizadas en la síntesis de iminoazúcares y precursores. Liao *et al.* reportaron una reacción Mannich-HWE *one pot* en tándem catalizada por prolina, en la que se introduce el nitrógeno de forma estereoselectiva de manera temprana para obtener **32** (Esquema 2.15).¹¹⁶ Luego, mediante una ciclación

intramolecular y dihidroxilación estereoselectiva lograron la síntesis de la piperidinona protegida **34**, con buenos rendimientos y excelente exceso enantiomérico.



Esquema 2.15.- Síntesis de organocatalítica de piperidinona reportada por Liao et al.

2.7. Leishmaniasis y tripanosomiasis

Las enfermedades parasíticas como la leishmaniasis y la tripanosomiasis tienen un impacto importante en la salud pública de regiones en desarrollo.

La leishmaniasis es una enfermedad zoonótica parasitaria que puede encontrarse en áreas tropicales y subtropicales, se encuentra clasificada dentro de la lista de enfermedades tropicales desatendidas (Neglected tropical diseases). Esta enfermedad es causada por la infección de parásitos del género *Leishmania*, una clase de tripanosomátidos, que se transmite por la picadura de dípteros pertenecientes a la subfamilia Phlebotominae (siendo *Lutzomyia longipalpis* el principal vector). La leishmaniasis afecta a una gran cantidad de especies, entre ellas los humanos, perros y roedores. Hay tres formas de leishmaniasis, siendo la leishmaniasis visceral (LV) la forma más grave de la enfermedad, causada principalmente por *Leishmania infantum* y *Leishmania donovani* y puede resultar letal en ausencia de tratamiento. *L. infantum* tiene a los perros como principal huésped y se presenta principalmente en Sudamérica, este de África, sudeste asiático, y en la cuenca del mediterráneo, mientras que *L. donovani*, tiene como huésped a los humanos y se presenta en el este de África y sudeste asiático.^{117,118} El tratamiento más utilizado, tanto en animales como en humanos, es el mismo que se utilizaba en la década de 1940, y consiste en la administración intramuscular de complejos de antimonio pentavalente (como el estibogluconato de sodio) de forma diaria, con tratamientos prolongados y efectos secundarios agudos, como alteraciones hepáticas, cardíacas y/o vómitos. Por otro lado, estos tratamientos no eliminan por completo la infección, si no que disminuyen la carga infectiva, por lo que siempre se corre el riesgo de recaída en la enfermedad. También existen otros fármacos, como anfotericina B, anfotericina B lisosomal, miltefosina, paromomicina y pentamidina, pero ya sea por los altos costos de producción, o por efectos secundarios importantes, se convirtieron en tratamientos de segunda línea.^{119–121} En 2010 se detectó la presencia del díptero transmisor en Uruguay¹²² y en 2015 se registró un brote de leishmaniasis en perros causado por *L. Infantum*.¹²³ A fines del 2018, en Salto, se registró el primer caso autóctono en humanos, y actualmente ya han sido diagnosticados 5 casos, 1 de ellos fatal.¹²⁴

Esto destaca el comienzo de la incidencia de esta enfermedad en nuestro país y en la región, afectando a animales de compañía y a seres humanos, lo que remarca la

importancia de contar con nuevos y mejores tratamientos, de bajo costo y con una alta eficacia.

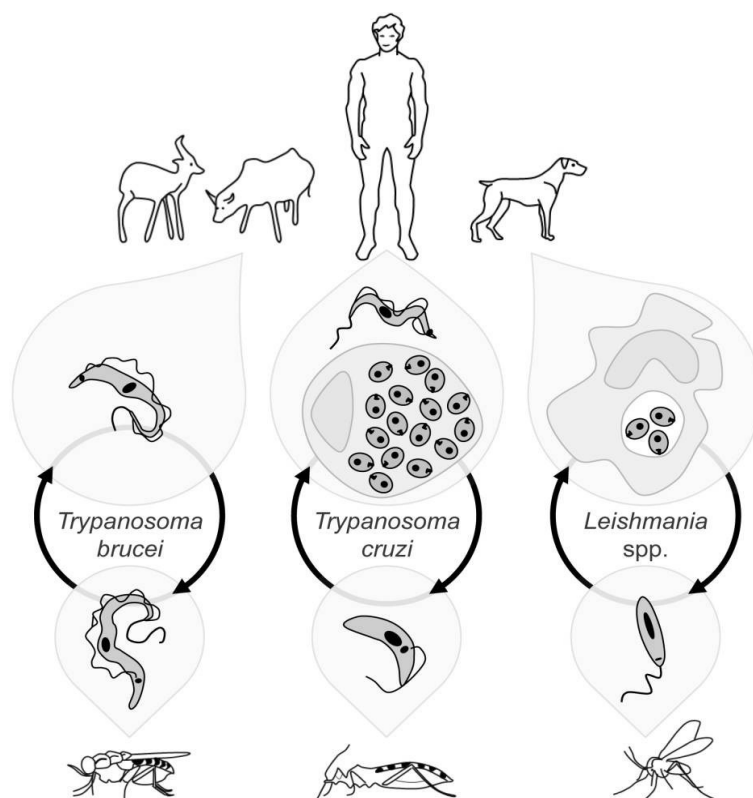


Figura 2.17.- Tripanosomátidos y sus respectivos huéspedes.¹²⁵

Por otro lado, la tripanosomiasis es una enfermedad infecciosa presente principalmente en África y Latinoamérica (Figura 2.17).¹²⁶ En el continente africano prevalecen dos subtipos de tripanosomiasis: tripanosomiasis africana humana (Human African Trypanosomiasis, HAT), la tripanosomiasis africana animal (Animal African Trypanosomiasis, AAT), mientras que en Latinoamérica prevalece la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas.¹²⁷ La tripanosomiasis africana animal es transmitida principalmente por dípteros del género *Glossina* (mosca tsetse), que portan y transmiten diferentes especies de tripanosomas como *T. vivax*, *T. congolense*, *T. brucei*, *T. simiae*, *T. theileri*, y *T. evansi*. Si bien este patógeno no impacta la salud humana de forma directa, es responsable de grandes pérdidas económicas por la infección de ganado y animales de granja, lo que contribuye en gran medida al subdesarrollo de las zonas rurales en este continente.¹²⁸ En contraste, la tripanosomiasis africana humana, conocida como enfermedad del sueño, también es transmitida por moscas tsetse en el África sub-Sahariana, pero infecta a humanos y es altamente letal en ausencia de tratamiento. Los patógenos causantes de la enfermedad en humanos son *Trypanosoma brucei gambiense* y *Trypanosoma brucei rhodesiense*.^{129,130} Desde el punto de vista terapéutico, los tratamientos dependen enormemente de la subespecie infectiva como también del estadio de la infección. El

tratamiento de primera línea *T. b. gambiense* consiste en la administración de Pentamidina, mientras que las infecciones avanzadas se tratan con una terapia combinada de nifurtimox-eflornitina. En el caso de infección por *T. b. rhodesiense*, Suramina sódica y melarsoprol son los tratamientos de primera línea.¹³¹ Además de contar con una escasa variedad de terapias disponibles, estos tratamientos tienen en común una gran cantidad de efectos adversos, en algunos casos incluso poniendo en riesgo la vida del paciente.¹³² Por último, en nuestro continente es endémica la enfermedad de Chagas o Tripanosomiasis americana, causada por la subespecie *Trypanosoma cruzi*, transmitida por insectos de la familia de los triatominos (vinchucas), y que al igual que su pariente africana, puede resultar fatal en ausencia de tratamiento. Actualmente solo dos fármacos se encuentran aprobados para uso terapéutico en estadios tempranos de la enfermedad, benznidazol y nifurtimox.^{133,134}

2.8. Bibliografía

- (1) Winchester, B. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20 (6–8), 645–651. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2009.02.048>.
- (2) Horne, G.; Wilson, F. X.; Tinsley, J.; Williams, D. H.; Storer, R. *Drug Discov. Today*. **2011**, pp 107–118. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2010.08.017>.
- (3) Horne, G. *Iminosugars: Therapeutics application and synthetic considerations*. Springer Link. **2014**, 23–51. https://doi.org/10.1007/7355_2014_50.
- (4) S. Inouye, T. T. N. *J. Antibiot.* **1966**, 19 (6), 288–292.
- (5) Niwa, T.; Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Koaze, Y.; Niida, T. *Agric. Biol. Chem.* **1970**, 34 (6), 966–968. <https://doi.org/10.1271/bbb1961.34.966>.
- (6) Inouye, S.; Tsuruoka, T.; Ito, T.; Niida, T. *Tetrahedron* **1968**, 24 (5), 2125–2144. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(68\)88115-3](https://doi.org/10.1016/0040-4020(68)88115-3).
- (7) Wong, C. H.; Dumas, D. P.; Ichikawa, Y.; Koseki, K.; Danishefsky, S. J.; Weston, B. W.; Lowe, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114 (18), 7321–7322. <https://doi.org/10.1021/ja00044a068>.
- (8) Compain, P.; Martin, O. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, 3 (5), 541–560. <https://doi.org/10.2174/1568026033452474>.
- (9) Ősz, E.; Somsák, L.; Szilágyi, L.; Kovács, L.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9 (10), 1385–1390. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(99\)00192-4](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(99)00192-4).
- (10) Bols, M.; Hazell, R. G.; Thomsen, I. B. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3 (6), 940–947. <https://doi.org/10.1002/chem.19970030616>.
- (11) Benjamin, E. US 10,537,564 B2, 2020.
- (12) Fleet, G. W. J.; Karpas, A.; Dwek, R. A.; Fellows, L. E.; Tyms, A. S.; Petursson, S.; Namgoong, S. K.; Ramsden, N. G.; Smith, P. W.; Son, J. C.; Wilson, F.; Witty, D. R.; Jacob, G. S.; Rademacher, T. W. *FEBS Lett.* **1988**, 237 (1–2), 128–132. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(88\)80185-6](https://doi.org/10.1016/0014-5793(88)80185-6).
- (13) Gruters, R. A.; Neefjes, J. J.; Tersmette, M.; de Goede, R. E. Y.; Tulp, A.; Huisman, H. G.; Miedema, F.; Ploegh, H. L. *Nature* **1987**, 330 (6143), 74–77. <https://doi.org/10.1038/330074a0>.
- (14) Warfield, K.; Barnard, D.; Enterlein, S.; Smee, D.; Khaliq, M.; Sampath, A.; Callahan, M.; Ramstedt, U.; Day, C. *Viruses* **2016**, 8 (3), 71. <https://doi.org/10.3390/v8030071>.

- (15) Hussain, S.; Miller, J. L.; Harvey, D. J.; Gu, Y.; Rosenthal, P. B.; Zitzmann, N.; McCauley, J.W. *J. Antimicrob. Chemother.* **2015**, *70* (1), 136–152. <https://doi.org/10.1093/jac/dku349>.
- (16) Steinmann, E.; Whitfield, T.; Kallis, S.; Dwek, R. A.; Zitzmann, N.; Pietschmann, T.; Bartenschlager, R. *Hepatology* **2007**, *46* (2), 330–338. <https://doi.org/10.1002/hep.21686>.
- (17) Chapel, C.; Garcia, C.; Bartosch, B.; Roingeard, P.; Zitzmann, N.; Cosset, F.-L.; Dubuisson, J.; Dwek, R. A.; Trépo, C.; Zoulim, F.; Durantel, D. *J. Gen. Virol.* **2007**, *88* (4), 1133–1143. <https://doi.org/10.1099/vir.0.82465-0>.
- (18) Wrodnigg, T.; Steiner, A.; Ueberbacher, B. *Anticancer Agents. Med. Chem.* **2008**, *8* (1), 77–85. <https://doi.org/10.2174/187152008783330851>.
- (19) Zhang, L.; Sun, F.; Li, Y.; Sun, X.; Liu, X.; Huang, Y.; Zhang, L.-H.; Ye, X.-S.; Xiao, J. *ChemMedChem* **2007**, *2* (11), 1594–1597. <https://doi.org/10.1002/cmdc.200700120>.
- (20) Scott, L. J.; Spencer, C. M. *Drugs* **2000**, *59* (3), 521–549. <https://doi.org/10.2165/00003495-200059030-00012>.
- (21) Butters, T. D.; Dwek, R. A.; Platt, F. M. *Glycobiology* **2005**, *15* (10), 43R–52R. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwi076>.
- (22) Sels, J.-P. J.; Huijberts, M. S.; Wolffenbuttel, B. H. *Expert. Opin. Pharmacother.* **1999**, *1* (1), 149–156. <https://doi.org/10.1517/14656566.1.1.149>.
- (23) McCafferty, E. H.; Scott, L. J. *Drugs* **2019**, *79* (5), 543–554. <https://doi.org/10.1007/s40265-019-01090-4>.
- (24) Dato no publicado.
- (25) Nash, R. J.; Kato, A.; Yu, C.-Y.; Fleet, G. W. *Future Med. Chem.* **2011**, *3* (12), 1513–1521. <https://doi.org/10.4155/fmc.11.117>.
- (26) Kato, A.; Kato, N.; Kano, E.; Adachi, I.; Ikeda, K.; Yu, L.; Okamoto, T.; Banba, Y.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Asano, N. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (6), 2036–2044. <https://doi.org/10.1021/jm0495881>.
- (27) Asano, N.; Ikeda, K.; Yu, L.; Kato, A.; Takebayashi, K.; Adachi, I.; Kato, I.; Ouchi, H.; Takahata, H.; Fleet, G. W. *J. Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16* (1), 223–229. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.11.067>.
- (28) Duvic, M. *Haematologica Meeting Reports* **2008**, *2* (5), 106–111.
- (29) Kicska, G. A.; Long, L.; Hörig, H.; Fairchild, C.; Tyler, P. C.; Furneaux, R. H.; Schramm, V. L.; Kaufman, H. L. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2001**, *98* (8), 4593–4598. <https://doi.org/10.1073/pnas.071050798>.
- (30) Hammond, D. J.; Gutteridge, W. E. *Mol. Biochem. Parasitol.* **1984**, *13* (3), 243–261. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(84\)90117-8](https://doi.org/10.1016/0166-6851(84)90117-8).
- (31) Boitz, J. M.; Ullman, B.; Jardim, A.; Carter, N. S. *Trends Parasitol.* **2012**, *28* (8), 345–352. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.05.005>.
- (32) Figueroa-Villar, J. D.; Sales, E. M. *Chem. Biol. Interact.* **2017**, *263*, 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.12.004>.
- (33) Azzouz, S.; Lawton, P. *Acta Parasitol.* **2017**, *62* (3). <https://doi.org/10.1515/ap-2017-0070>.
- (34) Miles, R. W.; Tyler, P. C.; Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Parkin, D. W.; Schramm, V. L. *Biochemistry* **1999**, *38* (40), 13147–13154. <https://doi.org/10.1021/bi990829u>.
- (35) Fan, X.; Feng, D.; Qu, Y.; Zhang, X.; Wang, J.; Loiseau, P. M.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Clercq, E. De. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (3), 809–813. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.12.102>.

- (36) Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Hanson, J. C.; Kicska, G. A.; Sauve, A. A.; Schramm, V. L.; Tyler, P. C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (1), 155–160. <https://doi.org/10.1021/jm0203332>.
- (37) Berg, M.; Kohl, L.; Van der Veken, P.; Joossens, J.; Al-Salabi, M. I.; Castagna, V.; Giannese, F.; Cos, P.; Versées, W.; Steyaert, J.; Grellier, P.; Haemers, A.; Degano, M.; Maes, L.; de Koning, H. P.; Augustyns, K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54* (5), 1900–1908. <https://doi.org/10.1128/AAC.01787-09>.
- (38) Hulpia, F.; Campagnaro, G. D.; Alzahrani, K. J.; Alfayez, I. A.; Ungogo, M. A.; Mabile, D.; Maes, L.; de Koning, H. P.; Caljon, G.; Van Calenbergh, S. *ACS Infect. Dis.* **2020**, *6* (8), 2045–2056. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00105>.
- (39) Mabile, D.; Cardoso Santos, C.; Hendrickx, R.; Claes, M.; Takac, P.; Clayton, C.; Hendrickx, S.; Hulpia, F.; Maes, L.; Van Calenbergh, S.; Caljon, G. *Microorganisms* **2021**, *9* (4), 826. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040826>.
- (40) Sykes, M. L.; Hilko, D. H.; Kung, L. I.; Poulsen, S.-A.; Avery, V. M. *PLoS Negl. Trop. Dis.* **2020**, *14* (3), e0008068. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008068>.
- (41) Ferla, B. la; Cipolla, L.; Nicotra, F. In *Iminosugars*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK; pp 25–61. <https://doi.org/10.1002/9780470517437.ch3>.
- (42) Vogel, P.; Gerber-Lemaire, S.; Juillerat-Jeanerret, L. In *Iminosugars*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK; pp 87–130. <https://doi.org/10.1002/9780470517437.ch5>.
- (43) Compain, P.; Chagnault, V.; Martin, O. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20* (6–8), 672–711. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2009.03.031>.
- (44) Jones, J. K. N.; Turner, J. C. *J. Chem. Soc.* **1962**, 4699. <https://doi.org/10.1039/jr9620004699>.
- (45) Hanessian, S.; Haskell, T. H. *J. Org. Chem.* **1963**, *28* (10), 2604–2610. <https://doi.org/10.1021/jo01045a029>.
- (46) Compain, P.; Martin, O. R. *Iminosugars: From synthesis to therapeutic application*; Wiley, **2007**. <https://doi.org/10.1002/9780470517437>.
- (47) Cipolla, L.; la Ferla, B.; Nicotra, F. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3* (5), 485–511. <https://doi.org/10.2174/1568026033452429>.
- (48) Singh, S.; Han, H. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45* (33), 6349–6352. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2004.06.048>.
- (49) Singh, O. v; Han, H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44* (11), 2387–2391. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)00218-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)00218-1).
- (50) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 4243–4244. <https://doi.org/10.1021/ja000092s>.
- (51) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122* (10), 2395–2396. <https://doi.org/10.1021/ja994280y>.
- (52) von Liebig, J. *Ann. Chem. Pharmacie.* **1860**, *113* (2), 246–247. <https://doi.org/10.1002/jlac.18601130213>.
- (53) Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.* **1974**, *39* (12), 1615–1621. <https://doi.org/10.1021/jo00925a003>.
- (54) Dilanas, M. E. A.; Dobbelaar, E.; Gerischer, C. M.; Haseloer, A.; John, T.; Neumeier, C. *Chem. Eur. J.* **2022**, *28* (44). <https://doi.org/10.1002/chem.202201236>.
- (55) Xiang, S.-H.; Tan, B. *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 3786. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17580-z>.
- (56) List, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (12), 5413–5415. <https://doi.org/10.1021/cr078412e>.
- (57) Seayad, J.; List, B. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3* (5), 719. <https://doi.org/10.1039/b415217b>.

- (58) Mečiarová, M.; Tisovský, P.; Šebesta, R. *New J. Chem.* **2016**, *40* (6), 4855–4864. <https://doi.org/10.1039/C6NJ00079G>.
- (59) Wilson, J. E.; Casarez, A. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (32), 11332–11334. <https://doi.org/10.1021/ja904504j>.
- (60) Bertelsen, S.; Marigo, M.; Brandes, S.; Dinér, P.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (39), 12973–12980. <https://doi.org/10.1021/ja064637f>.
- (61) Jiang, H.; Gschwend, B.; Albrecht, L.; Hansen, S. G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Eur. J* **2011**, *17* (33), 9032–9036. <https://doi.org/10.1002/chem.201101539>.
- (62) Arceo, E.; Melchiorre, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (22), 5290–5292. <https://doi.org/10.1002/anie.201201347>.
- (63) Gallier, F. *Curr. Org. Chem.* **2016**, *20* (21), 2222–2253. <https://doi.org/10.2174/1385272820666160610094502>.
- (64) Mangion, I. K.; Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43* (48), 6722–6724. <https://doi.org/10.1002/anie.200461851>.
- (65) MacMillan, D. W. C. *Nature* **2008**, *455* (7211), 304–308. <https://doi.org/10.1038/nature07367>.
- (66) List, B. *Chem. Commun.* **2006**, No. 8, 819. <https://doi.org/10.1039/b514296m>.
- (67) Mandal, S.; Mandal, S.; Ghosh, S. K.; Ghosh, A.; Saha, R.; Banerjee, S.; Saha, B. *Synth. Commun.* **2016**, *46* (16), 1327–1342. <https://doi.org/10.1080/00397911.2016.1206938>.
- (68) Windle, C. L.; Müller, M.; Nelson, A.; Berry, A. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2014**, *19*, 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2013.12.010>.
- (69) Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36* (17), 1871–1873. <https://doi.org/10.1002/anie.199718711>.
- (70) Evans, D. A.; Kozłowski, M. C.; Burgey, C. S.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (33), 7893–7894. <https://doi.org/10.1021/ja971521y>.
- (71) Nazari, A.; Heravi, M. M.; Zadsirjan, V. *J. Organomet. Chem.* **2021**, *932*, 121629. <https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2020.121629>.
- (72) List, B.; Pojarliev, P.; Castello, C. *Org. Lett.* **2001**, *3* (4), 573–575. <https://doi.org/10.1021/ol006976y>.
- (73) List, B. *Synlett* **2001**, *2001* (11), 1675–1686. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18074>.
- (74) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (30), 7386–7387. <https://doi.org/10.1021/ja001460v>.
- (75) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2003**, *5* (8), 1249–1251. <https://doi.org/10.1021/ol034198e>.
- (76) Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; Martin, H. J.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (9), 2475–2479. <https://doi.org/10.1021/ja028812d>.
- (77) Hoang, L.; Bahmanyar, S.; Houk, K. N.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (1), 16–17. <https://doi.org/10.1021/ja028634o>.
- (78) Sakthivel, K.; Notz, W.; Bui, T.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (22), 5260–5267. <https://doi.org/10.1021/ja010037z>.
- (79) Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89* (8), 1841–1860. <https://doi.org/10.1021/cr00098a009>.
- (80) Heravi, M. M.; Asadi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23* (20–21), 1431–1465. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2012.10.002>.
- (81) Heravi, M. M.; Zadsirjan, V.; Dehghani, M.; Hosseintash, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28* (5), 587–707. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.04.006>.
- (82) Mikio Fujii, Tsuyoshi Miura, Tetsuya Kajimoto, Y. I. *Synlett* **2000**, *2000* (07), 1046–1048. <https://doi.org/10.1055/s-2000-6680>.

- (83) Utsumi, N.; Imai, M.; Tanaka, F.; Ramasastry, S. S. V.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2007**, *9* (17), 3445–3448. <https://doi.org/10.1021/ol701467s>.
- (84) Palyam, N.; Majewski, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (11), 4390–4392. <https://doi.org/10.1021/jo900263s>.
- (85) Komatsu, Y.; Watanabe, R.; Ikishima, H.; Nakano, K.; Ichikawa, Y.; Kotsuki, H. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (15), 2993–3001. <https://doi.org/10.1039/c2ob07107j>.
- (86) Kano, T.; Yamaguchi, Y.; Maruoka, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (27), 6678–6687. <https://doi.org/10.1002/chem.200900267>.
- (87) Zhang, J.; Xu, Y.; Wang, Z.; Zhong, R.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (5), 4262–4273. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00163>.
- (88) Bulger, P. G. In *Comprehensive Chirality*; Elsevier, 2012; pp 228–252. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-095167-6.00911-3>.
- (89) Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37* (8), 1044–1070. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19980504\)37:8<1044::AID-ANIE1044>3.0.CO;2-E](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980504)37:8<1044::AID-ANIE1044>3.0.CO;2-E).
- (90) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (38), 9336–9337. <https://doi.org/10.1021/ja001923x>.
- (91) List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (5), 827–833. <https://doi.org/10.1021/ja0174231>.
- (92) Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10* (8), 1987–1997. <https://doi.org/10.1002/chem.200305646>.
- (93) Chowdari, N. S.; Ahmad, M.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2006**, *8* (13), 2839–2842. <https://doi.org/10.1021/ol060980d>.
- (94) Vesely, J.; Rios, R.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (3), 421–425. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.11.076>.
- (95) Notz, W.; Tanaka, F.; Watanabe, S.; Chowdari, N. S.; Turner, J. M.; Thayumanavan, R.; Barbas, C. F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (25), 9624–9634. <https://doi.org/10.1021/jo0347359>.
- (96) Yang, J. W.; Stadler, M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (4), 609–611. <https://doi.org/10.1002/anie.200603188>.
- (97) Yeh, H. J. C.; Ziffer, H.; Jerina, D. M.; Boyd, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (8), 2741–2743. <https://doi.org/10.1021/ja00789a086>.
- (98) Bahmanyar, S.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2003**, *5* (8), 1249–1251. <https://doi.org/10.1021/ol034198e>.
- (99) Wu, C.; Fu, X.; Li, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22* (10), 1063–1073. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.06.022>.
- (100) Ramasastry, S. S. V.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (2), 288–289. <https://doi.org/10.1021/ja0677012>.
- (101) Zhang, H.; Mitsumori, S.; Utsumi, N.; Imai, M.; Garcia-Delgado, N.; Maria Mifsud; Albertshofer, K.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N.; Fujie Tanaka, and Carlos F. Barbas, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *130* (3), 875–886. <https://doi.org/10.1021/ja074907+>.
- (102) Dziedzic, P.; Córdova, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18* (9), 1033–1037. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2007.04.024>.
- (103) Ibrahim, I.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2006**, No. 16, 1760–1762. <https://doi.org/10.1039/B602221A>.
- (104) Mitsumori, S.; Zhang, H.; Ha-Yeon Cheong, P.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (4), 1040–1041. <https://doi.org/10.1021/ja056984f>.
- (105) Martín-Rapún, R.; Fan, X.; Sayalero, S.; Bahramnejad, M.; Cuevas, F.; Pericàs, M. A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17* (32), 8780–8783. <https://doi.org/10.1002/chem.201101513>.

- (106) Ferjancic, Z.; Saicic, R. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021 (22), 3241–3250. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202100398>.
- (107) Doyagüez, E. G.; Calderón, F.; Sánchez, F.; Fernández-Mayoralas, A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (24), 9353–9356. <https://doi.org/10.1021/jo070992s>.
- (108) Calderón, F.; Doyagüez, E. G.; Fernández-Mayoralas, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (16), 6258–6261. <https://doi.org/10.1021/jo060568b>.
- (109) Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44 (8), 1210–1212. <https://doi.org/10.1002/anie.200462428>.
- (110) Grondal, C.; Enders, D. *Tetrahedron* **2006**, 62 (2–3), 329–337. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.09.060>.
- (111) Bergeron-Brelek, M.; Teoh, T.; Britton, R. *Org. Lett.* **2013**, 15 (14), 3554–3557. <https://doi.org/10.1021/ol401370b>.
- (112) Draper, J.; Britton, R. *Org. Lett.* **2010**, 12 (18), 4034–4037. <https://doi.org/10.1021/ol101631e>.
- (113) Bergeron-Brelek, M.; Meanwell, M.; Britton, R. *Nat. Commun.* **2015**, 6 (1), 6903. <https://doi.org/10.1038/ncomms7903>.
- (114) Meanwell, M.; Sutherland, M.; Britton, R. *Can. J. Chem.* **2018**, 96 (2), 144–147. <https://doi.org/10.1139/cjc-2017-0318>.
- (115) Meanwell, M.; Silverman, S. M.; Lehmann, J.; Adluri, B.; Wang, Y.; Cohen, R.; Campeau, L.-C.; Britton, R. *Science (1979)* **2020**, 369 (6504), 725–730. <https://doi.org/10.1126/science.abb3231>.
- (116) Liao, W.-W.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2006**, No. 6, 674. <https://doi.org/10.1039/b516352h>.
- (117) van Griensven, J.; Diro, E. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* **2012**, 26 (2), 309–322. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2012.03.005>.
- (118) McCall, L.-I.; Zhang, W.-W.; Matlashewski, G. *PLoS Pathog.* **2013**, 9 (1), e1003053. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003053>.
- (119) Lockwood, D.; Moore, E. *J. Glob. Infect. Dis.* **2010**, 2 (2), 151. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.62883>.
- (120) de Menezes, J. P. B.; Guedes, C. E. S.; Petersen, A. L. de O. A.; Fraga, D. B. M.; Veras, P. S. T. *Biomed. Res. Int.* **2015**, 2015, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/815023>.
- (121) Travi, B. L.; Cordeiro-da-Silva, A.; Dantas-Torres, F.; Miró, G. *PLoS Neglected Trop. Dis.* **2018**, 12 (1), e0006082. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006082>.
- (122) Salomón, O. D.; Basmajdian, Y.; Fernández, M. S.; Santini, M. S. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* **2011**, 106 (3), 381–382. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762011000300023>.
- (123) Satragno, D.; Faral-Tello, P.; Canneva, B.; Verger, L.; Lozano, A.; Vitale, E.; Greif, G.; Soto, C.; Robello, C.; Basmadjian, Y. *Emerg. Infect. Dis.* **2017**, 23 (3), 536–538. <https://doi.org/10.3201/eid2303.160377>.
- (124) Ministerio de Salud Pública. <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/estudio-seroprevalencia-leishmaniasis-canina-salto-bella-union> (accessed 2023-02-17).
- (125) Tomás, A. M.; Castro, H. *Antioxid. Redox. Signaling* **2013**, 19 (7), 696–707. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4948>.
- (126) Kasozi, K. I.; Zirintunda, G.; Ssempijja, F.; Buyinza, B.; Alzahrani, K. J.; Matama, K.; Nakimbugwe, H. N.; Alkazmi, L.; Onanyang, D.; Bogere, P.; Ochieng, J. J.; Islam, S.; Matovu, W.; Nalumenya, D. P.; Batiha, G. E.-S.; Osuwat, L. O.; Abdelhamid, M.; Shen, T.; Omandang, L.; Welburn, S. C. *Front. Vet. Sci.* **2021**, 8. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.621699>.

-
- (127) Okello, I.; Mafie, E.; Eastwood, G.; Nzalawahe, J.; Mboera, L. E. G.; Onyoyo, S. *J Parasitol. Res.* **2022**, *2022*, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2022/5984376>.
- (128) Bemba, I.; Bamou, R.; Lenga, A.; Okoko, A.; Awono-Ambene, P.; Antonio-Nkondjio, C. *J. Med. Entomol.* **2022**, *59* (2), 421–429. <https://doi.org/10.1093/jme/tjab225>.
- (129) Büscher, P.; Cecchi, G.; Jamonneau, V.; Priotto, G. *Lancet* **2017**, *390* (10110), 2397–2409. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31510-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31510-6).
- (130) World Health Organization: Ginebra, 2013.
- (131) Seixas, J.; Atougua, J.; Josenando, T.; Vatunga, G.; Miaka Mia Bilenge, C.; Lutumba, P.; Burri, C. *Trop. Med. Infect. Dis.* **2020**, *5* (1), 5. <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5010005>.
- (132) Coura, J. R.; Borges-Pereira, J. *Acta. Trop.* **2010**, *115* (1–2), 5–13. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2010.03.008>.
- (133) Velázquez-Ramírez, D. D.; Pérez de León, A. A.; Ochoa-Díaz-López, H. *Front. Public Health* **2022**, *10*. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.838949>.
- (134) Liu, Q.; Zhou, X.-N. *Infect. Dis. Poverty* **2015**, *4* (1), 60. <https://doi.org/10.1186/s40249-015-0092-7>.

3. *Objetivos y Metodología*

3.1. Objetivo General

- El objetivo general del trabajo propuesto es la síntesis organocatalítica de iminoazúcares miméticos de pentofuranos y hexopiranos pertenecientes a la serie configuracional L- con potencial actividad biológica.

3.2. Objetivos específicos

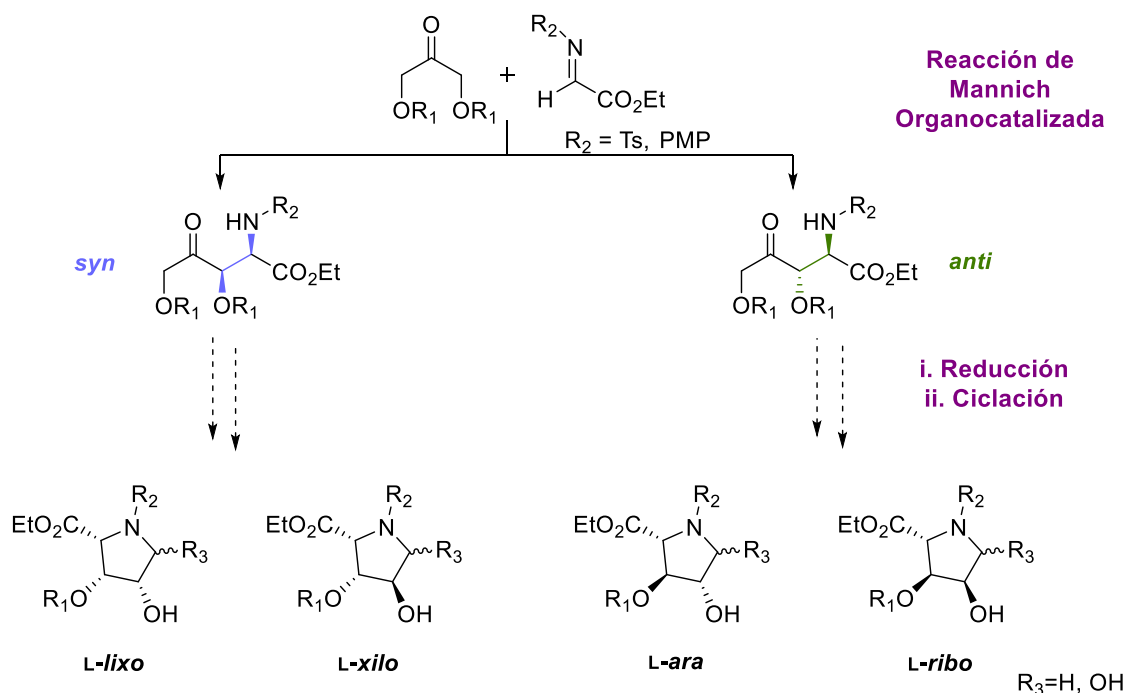
- 1- Síntesis estereoselectiva y caracterización estructural de iminoazúcares miméticos de L-desoxipentofuranos a través de reacciones de Mannich organocatalizadas, como etapas clave.
- 2- Síntesis estereoselectiva y caracterización estructural de iminoazúcares miméticos de L-hexopiranos a través de reacciones aldólicas y de Mannich organocatalizadas, como etapas clave.
- 3- Estudio de actividad biológica de los compuestos sintetizados. Evaluación de la actividad contra *Trypanosoma brucei brucei* y determinación de su citotoxicidad. Identificación de compuestos Hit.

3.3. Metodología

Se plantea utilizar una estrategia organocatalítica para la síntesis estereoselectiva de iminoazúcares miméticos de L-pentofuranos y L-hexopiranos. El diseño de la ruta sintética fue inspirado en la versatilidad que presenta este tipo de catálisis, así como también por antecedentes descritos anteriormente. Los pasos sintéticos claves planteados consisten en reacciones de Mannich o aldólicas estereoselectivas, organocatalizadas por prolina o aminoácidos primarios.

3.3.1. Síntesis de iminoazúcares análogos de L-pentofuranos:

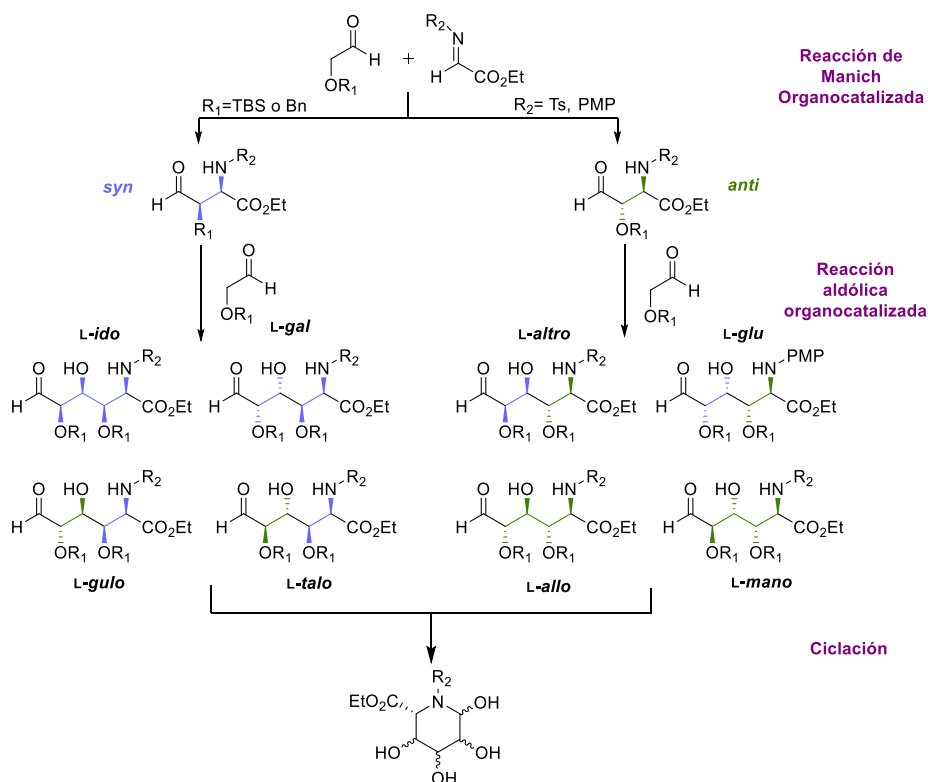
El paso clave de la ruta sintética planteada consiste en una reacción de Mannich, estereoselectiva y organocatalizada, entre una dihidroxiacetona protegida y una imina derivada de glioxalato de etilo, Esquema 1. Se plantea sintetizar los productos de configuración *syn* y *anti* modificando el organocatalizador utilizado. A continuación, se plantea la reducción diastereoselectiva del grupo carbonilo utilizando reductores selectivos como selectride o BINAP. Por último, se plantea una ciclación intramolecular para la que se propusieron dos alternativas: una para obtener análogos reducidos, en la que en primera instancia se genera un buen grupo saliente sobre el grupo hidroxilo libre, que posteriormente es desplazado mediante S_N2 por el nitrógeno (Esquema 3.1, $R_3 = H$). La segunda alternativa propone la oxidación del grupo hidroxilo primario y posterior ciclación *in situ* por formación de un grupo hemiaminal (Esquema 3.1, $R_3 = OH$).



Esquema 3.1- Ruta propuesta para la síntesis de análogos de L-pentofuranosas

3.3.2. Síntesis de iminoazúcares análogos de L-hexopiranosas:

La ruta sintética propuesta para la preparación de miméticos de L-hexopiranosas tiene como pasos claves dos reacciones organocatalizadas (Esquema 3.2). En primera instancia se plantea una reacción de Mannich entre un α -oxiacetaldehído protegido, y una imina protegida derivada del glioxalato de etilo. A continuación, el segundo paso clave consiste en una reacción aldólica organocatalizada entre el producto de la reacción de Mannich y otro equivalente del α -oxiacetaldehído protegido. En ambos casos se pretende obtener los productos con configuración *syn* y *anti* modificando el organocatalizador utilizado. La ciclación intramolecular por el ataque al aldehído por parte de la amina daría lugar a los hemiaminales miméticos de hexopiranosas.



Esquema 3.2.- Ruta propuesta para la síntesis de análogos de L-hexopiranasas

3.3.3. Estudio de actividad biológica de los compuestos sintetizados.

Uno de los objetivos planteados es la búsqueda de moléculas que sirvan como líderes farmacológicos, por lo que se estudiará la actividad biológica de los iminoazúcares e intermedios de reacción, evaluando su actividad contra tripanosomátidos, más específicamente contra *Trypanosoma brucei brucei*. Por otro lado, se plantea determinar la citotoxicidad para los compuestos que resulten activos y los índices de selectividad (IS). Para esto, se dispone de líneas celulares de macrófagos, y técnicas colorimétricas que permiten determinar la viabilidad/integridad celular. Aquellos compuestos que presenten buena actividad y selectividad ($EC_{50} < 5 \mu M$, $IS > 10$) podrían ser posteriormente ensayados sobre macrófagos infectados con *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania infantum*. Esta instancia se llevó a cabo en el Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomas del Institut Pasteur de Montevideo.

4. *Resultados y discusión*

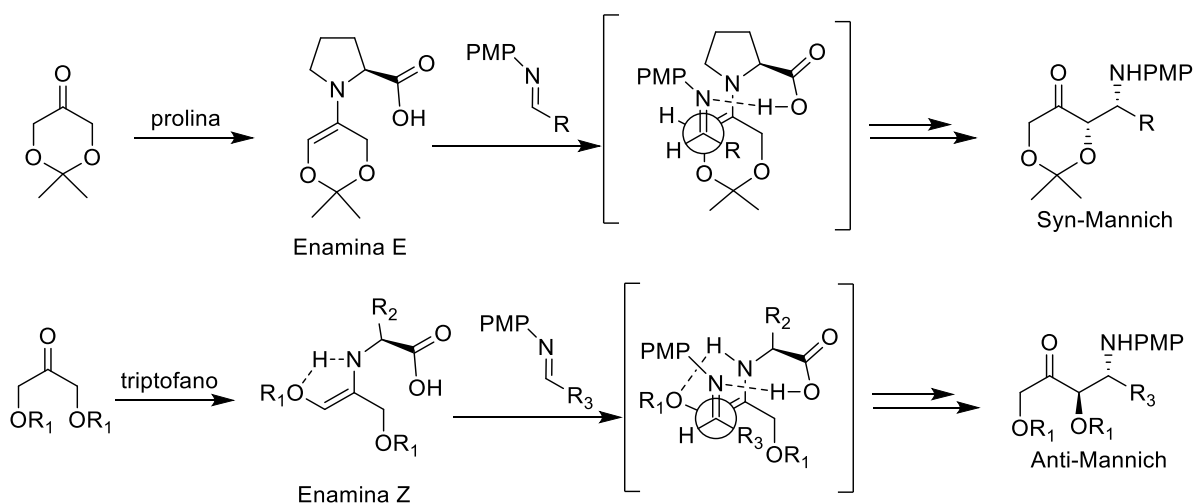
4.1. Resumen

En primera instancia se describirán en profundidad los resultados obtenidos en la síntesis de iminoazúcares miméticos de L-pentofuranos y la aproximación a la síntesis de iminoazúcares miméticos de L-hexopiranas, así como los resultados de su evaluación biológica en una pasantía realizada en el laboratorio de biología Redox de Tripanosomátidos del Institut Pasteur de Montevideo. Por último, se describirá el trabajo realizado durante una pasantía de investigación en la Universidad Simon Fraser, Canadá, en el grupo del Prof. Robert Britton, donde se trabajó en el desarrollo de nuevas metodologías organocatalíticas para la síntesis de α -fluoroaldehídos y su aplicación en reacciones en tándem para la síntesis de análogos de nucleósidos.

4.2. Síntesis de iminoazúcares análogos de L-pentofuranos

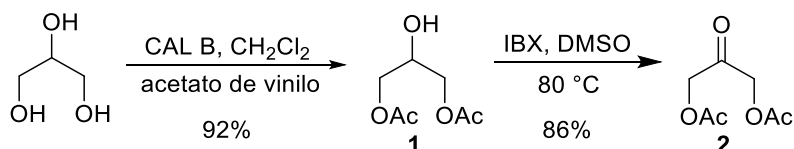
Para cumplir el primer objetivo planteado, se comenzó trabajando en la síntesis de los materiales de partida para la reacción de Mannich, en la ruta hacia los iminoazúcares miméticos de L-pentofuranos: dihidroxiacetona (DHA) protegida y la imina derivada de glicoxalato de etilo. En base a antecedentes¹ y resultados obtenidos a lo largo del trabajo de tesis, se sintetizaron 3 derivados de dihidroxiacetona variando el grupo protector.

La elección del grupo protector resulta clave para lograr la selectividad buscada. El uso de cetonas cíclicas, que sólo permiten la formación de la enamina *E*, favorece en gran medida la obtención de productos con configuración *syn*. Como se mencionó en la sección antecedentes, esto se debe a que la imina se aproxima de forma de minimizar el impedimento estérico entre el grupo protector del nitrógeno y el grupo ácido carboxílico del residuo aminoacídico. Por otro lado, está descrito que al utilizar hidroxicetonas no cíclicas en combinación con un aminoácido primario como catalizador, se logra invertir la selectividad, obteniendo así el diastereómero *anti* de forma mayoritaria. Esta selectividad se explica debido a que hay una estabilización de la enamina *Z* por la formación de un enlace de hidrógeno entre el nitrógeno aminoacídico y el grupo hidroxilo proveniente de la cetona acíclica (Esquema 4.1).



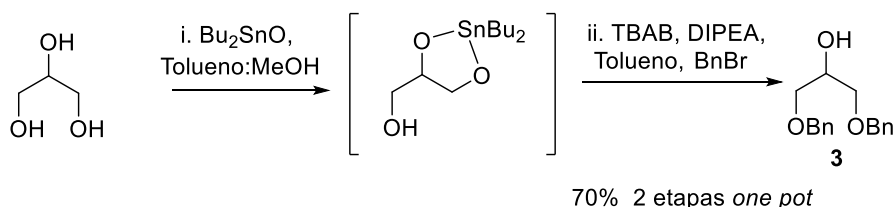
Esquema 4.1.- Estados de transición para la obtención de productos *syn*- y *anti*- Mannich

En primer lugar, se trabajó en la síntesis del derivado de DHA acetilado (**2**), para lo que se utilizó la metodología quimioenzimática de dos pasos de reacción reportada por Sari *et al.*, Esquema 4.2.² En el primer paso de reacción se utilizó glicerol como material de partida, Lipasa B de *Candida antarctica* como catalizador, acetato de vinilo como dador de acetilo y CH₂Cl₂ como disolvente. La reacción tuvo lugar a temperatura ambiente, y luego de 4 horas de cuidadosa agitación magnética, se obtuvo el intermedio diacetilado (**1**) como único producto con un rendimiento de 92%. El siguiente paso consistió en la oxidación del grupo hidroxilo libre, para lo que se utilizó IBX como agente oxidante, y se obtuvo la dihidroxiacetona diacetilada con un 86% de rendimiento a partir de **1**.



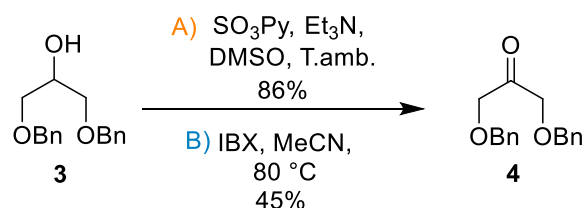
Esquema 4.2.- Ruta para la obtención de la DHA diacetilada **2**

El segundo grupo protector introducido fue el grupo bencilo, para lo que se desarrolló una ruta sintética de dos pasos. El primero de ellos, descrito por Simas *et al.*,³ consistió en dos etapas: una primera etapa de formación del acetal estanano entre glicerol y Bu₂SnO, y una segunda etapa de protección selectiva de los grupos hidroxilo primarios, Esquema 4.3. Este es un método clásico en la protección selectiva de polioles o carbohidratos, y si bien existen diferentes propuestas acerca del mecanismo de reacción, la selectividad está dirigida por la formación del estanano, que activa al grupo hidroxilo primario al mismo tiempo que protege el secundario.



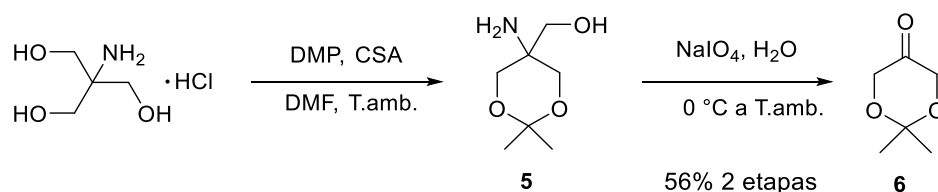
Esquema 4.3.- Ruta para la obtención del alcohol dibencilado **3**

Esta reacción permitió obtener el compuesto **3** con un 70% de rendimiento en dos etapas *one-pot*. Luego se realizó la oxidación del grupo hidroxilo secundario para obtener la dihidroxiacetona bencilada **4**. Se ensayaron dos agentes oxidantes (Esquema 4.4), la oxidación de Parikh Doering (condiciones A), que dio como resultado la obtención del producto con un 86% de rendimiento. Por otro lado, se ensayaron condiciones de reacción utilizando IBX y MeCN o DMSO como disolventes. Si bien al utilizar IBX el proceso de purificación fue más sencillo, el rendimiento de reacción fue considerablemente más bajo, por lo que continuamos utilizando las condiciones A.



Esquema 4.4.- Reacción de oxidación para la obtención de 4

El último análogo de DHA sintetizado fue el derivado protegido como acetónido, que como se mencionó anteriormente, es un bloque de construcción fundamental en la síntesis organocatalítica de azúcares. En este caso se utilizó la metodología descrita por Hoppe *et al.*, que consiste en dos etapas de reacción, Esquema 4.5.¹ Se utilizó clorhidrato de Trizma® como material de partida, el cual se protegió en medio ácido utilizando DMP para obtener el intermedio **5**, que sin previa purificación se sometió a una ruptura oxidativa con NaIO_4 para obtener la dioxanona **6** como un aceite volátil (PE = 67 °C) con un 56% de rendimiento global. Esta volatilidad es un problema a la hora de los procesos de remoción de disolventes a presión reducida. Por este motivo se realizó un ensayo para intentar evitar el proceso de extracción y purificación por columna cromatográfica. Este consistió en realizar la segunda reacción de ruptura oxidativa en fase heterogénea, utilizando NaIO_4 soportado en SiO_2 y CH_2Cl_2 como disolvente. Pero se obtuvieron rendimientos menores a 30%, por lo que se continuó utilizando la metodología de Hoppe *et al.*¹



Esquema 4.5.- Metodología para la obtención de dioxanona 6

En cuanto a la obtención de la imina derivada de glioxalato de etilo, se propuso la síntesis de dos derivados, uno utilizando el grupo tosilo como sustituyente del nitrógeno (**7**), y otro con *p*-metoxifenilo (**8**), Figura 4.1. En el marco de la síntesis de miméticos de L-pentofuranosas, solo se utilizó **8**, por lo que la síntesis de **7** se describirá más adelante.

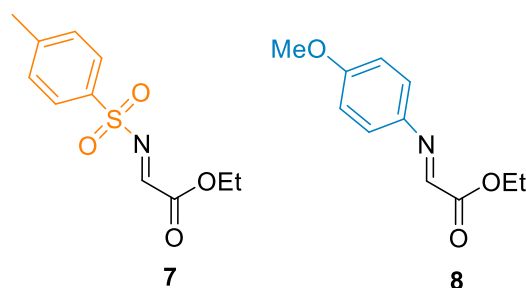
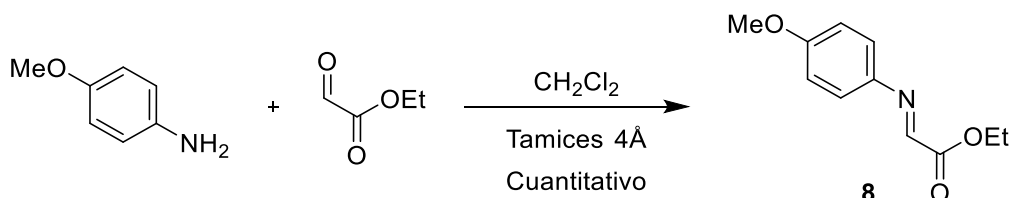


Figura 4.1.- Iminas propuestas para la reacción de Mannich

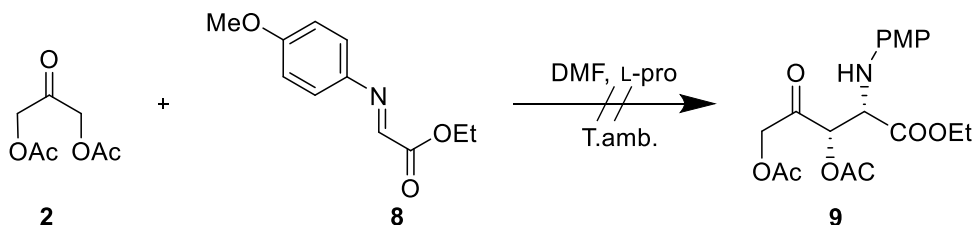
En la bibliografía hay descritos numerosos métodos para la síntesis de **8**. En este caso se utilizó el método descrito por Simon *et al.*,⁴ en el que se describe la reacción entre *p*-anisidina y glioxalato de etilo en CH_2Cl_2 , con tamices moleculares de 4 Å. Una vez

completada la reacción, se filtró por Celite® y se removió el disolvente a presión reducida. Los intentos de purificación utilizando cromatografía en columna resultaron en la hidrólisis del producto, y en la obtención de mezclas difíciles de separar. Posteriormente se determinó que no era necesario realizar purificaciones posteriores, ya que se obtiene la imina buscada de forma cuantitativa, y el exceso de glioxalato de etilo se elimina a presión reducida.



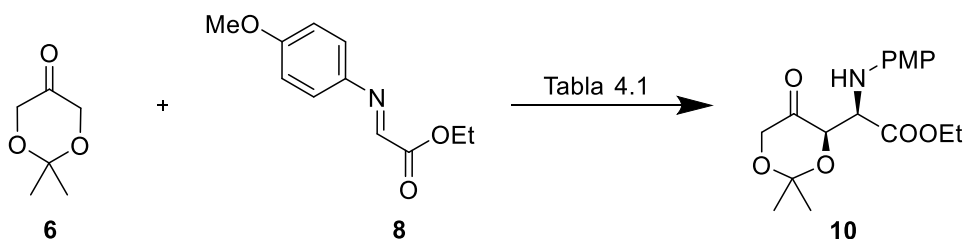
Esquema 4.6.- Reacción para la obtención de la imina 8

Una vez sintetizados los materiales de partida **2** y **8**, se comenzaron a estudiar las reacciones de Mannich planteadas. Inicialmente se realizó la reacción organocatalizada entre **8** y DHA acetilada **2**, utilizando L-prolina como organocatalizador en DMF a temperatura ambiente. Si bien L-prolina da lugar a la formación del enantiómero no deseado, debido a que momentáneamente no se contaba con D-prolina en el laboratorio, se decidió optimizar la reacción utilizando L-prolina y luego reproducir los resultados con D-prolina. La reacción se mantuvo con agitación durante 4 días y al analizar el crudo de reacción por ^1H RMN no se observó la obtención del producto **9**, pero se detectó la presencia del producto de hidrólisis de **8**.



Esquema 4.7.- Reacción de Mannich entre 2 y 8

Este resultado podría explicarse debido a la baja reactividad de la cetona **2**, la presencia de los grupos acetilo atrayentes de electrones, disminuyen la nucleofilia de la posición α de la cetona. Por este motivo, se decidió ensayar la reacción de Mannich utilizando la dioxanona **6**, Esquema 4.8, Tabla 4.1, para este momento ya se contaba con D-prolina en el laboratorio.



Esquema 4.8.- Reacción de Mannich entre 6 y 8

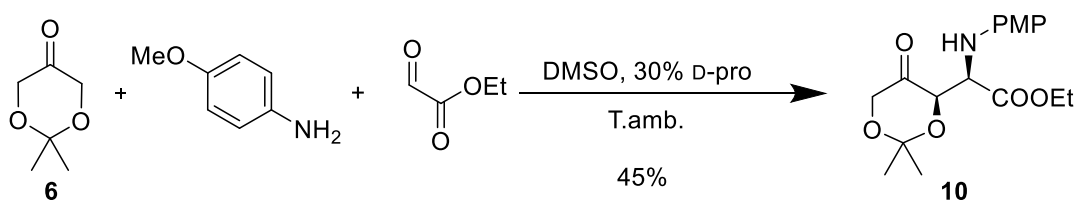
Entrada	Condiciones	Tiempo (d)	R (%)
1	2 eq. 6 , 3 eq. H ₂ O, DMF, 10% mol D-pro, 2 °C	5	21
2	2 eq. 6 , 5 eq. H ₂ O, DMSO, 30% mol D-pro, T.amb.	2	47
3	4 eq. 6 , 5 eq. H ₂ O, DMSO, 30% mol D-pro, T.amb.	2	53
4	6 eq. 6 , 5 eq. H ₂ O, DMSO, 30% mol D-pro, T.amb.	2	65

Tabla 4.1.-Condiciones ensayadas para la obtención de **10**

Esta reacción ya fue descrita,⁵⁻⁹ por lo que se comenzó intentando reproducir las condiciones de literatura, (Tabla 4.1) donde en ocasiones se utiliza agua como aditivo. Antes de comentar los resultados de estos ensayos, conviene discutir la presencia y uso de agua en reacciones aldólicas y de Mannich organocatalizadas. Si bien se sabe que este tipo de reacciones no suelen verse afectadas por pequeñas cantidades de H₂O y humedad, el uso de H₂O como aditivo o cosolvente ha sido un tema de discusión desde el surgimiento del campo de la organocatálisis. En 2004 Barbas *et al.* describieron que el uso de agua puede comprometer de forma severa la enantioselectividad en las reacciones aldólicas organocatalizadas.¹⁰ En contraste con esto, en 2009 Vishnumaya *et al.* describieron un aumento de enantioselectividad y velocidad de reacción al utilizar agua como aditivo en una reacción aldólica de este tipo.¹¹ De forma similar, el uso de agua en reacciones de Mannich ha dado diferentes resultados. Un ejemplo claro es la reacción entre **6** y **8** catalizada por prolina. Tanto los grupos de Enders como de Córdova, describen un aumento significativo en la velocidad de reacción y enantioselectividad al utilizar agua como aditivo.^{5,12} Por otro lado, los resultados del grupo de Westermann sugieren que no existen diferencias significativas al utilizar agua como aditivo, mientras que el uso de agua como disolvente disminuyó drásticamente la velocidad de reacción y levemente el rendimiento.⁸ En líneas generales la presencia de agua en el medio de reacción genera un efecto complejo: causa un aumento de la constante dieléctrica del medio, que modifica la energía de los estados de transición y solubilidad de las especies. También puede afectar la transferencia de protones por formación de enlaces de hidrógeno con moléculas hidrofílicas y generar un efecto hidrofóbico sobre sustratos apolares.¹³ Por último, en este caso resulta altamente contraintuitivo el uso de agua, principalmente debido a que se utiliza una imina como sustrato que puede ser hidrolizada fácilmente en presencia de agua para dar la amina y el aldehído correspondiente, por lo que se vuelve necesario estudiar su uso caso a caso.

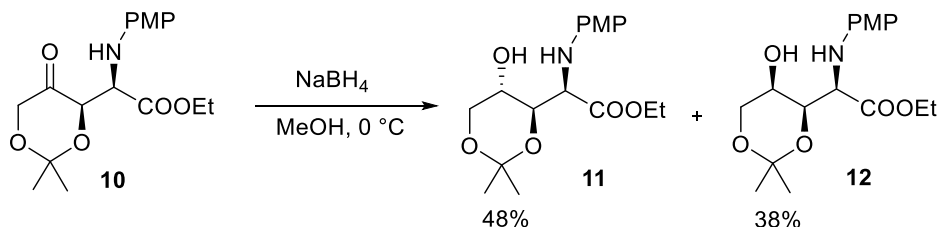
Retomando los ensayos realizados, en primera instancia, se reprodujeron las condiciones descritas por el grupo de Enders: se hicieron reaccionar 2 equivalentes de la cetona **6** en DMF utilizando 10% mol de D-prolina a 2 °C durante 5 días, con 3 equivalentes de agua como aditivo (Tabla 4.1, Entrada 1). Se purificó el producto obtenido **10** con un 21% de rendimiento en contraste con el rendimiento casi cuantitativo descrito por este grupo de trabajo. El crudo de reacción no presentó cantidades significativas de productos secundarios o productos de hidrólisis tras analizarlo por ¹H RMN, el bajo rendimiento se explica por un bajo porcentaje de conversión. El uso de D-prolina en lugar de su enantiómero nos permitió obtener el enantiómero del isómero previamente descrito, pero

no debería haber cambios significativos en el resultado de la reacción, ya que los materiales de partida no son quirales. A continuación, se estudiaron las condiciones reportadas por el grupo de Córdova (Tabla 4.1, Entradas 2 a 4). A diferencia de las condiciones anteriormente ensayadas se utilizó DMSO como disolvente, 30% mol de D-prolina, 5 equivalentes de agua y la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente. Inicialmente se obtuvo un 47% de rendimiento, pero luego de aumentar los equivalentes de cetona, se logró obtener el producto con un 65% de rendimiento en 48 horas. Es importante destacar que en ningún caso se observó la formación del diastereómero *anti*. Por otro lado, el grupo de Córdova reportó también la formación de la imina *in situ*, obteniendo el producto buscado con un 77% de rendimiento luego de 24 horas utilizando 2 equivalentes de cetona. Esto nos llevó a ensayar la reacción de 3 componentes utilizando las mismas condiciones, en la que se logró un rendimiento del 45% (Esquema 4.9).



Esquema 4.9.- Reacción de tres componentes para la obtención de **10**

Antes de continuar con una optimización más profunda se decidió estudiar la enantioselectividad de la reacción y confirmar la estereoquímica absoluta del producto obtenido. Si bien la estereoquímica absoluta podría asumirse, ya que se encuentra reportada la síntesis del enantiómero utilizando L-prolina,⁵⁻⁹ se decidió reducir el grupo carbonilo de **10** (Esquema 4.10), y sintetizar los ésteres de Mosher correspondientes para confirmar esta asignación.



Esquema 4.10.- Reacción de reducción de **10**

La reducción de **10** se realizó en condiciones clásicas utilizando NaBH_4 como reductor, metanol como disolvente a 0 °C, y de acuerdo con lo esperado se obtuvo una mezcla de los diastereómeros **11** y **12**. Si bien los enantiómeros tanto de **11** como **12** se encuentran previamente descritos, lo que nos permitió identificarlos por comparación de espectros ^1H RMN,⁶ también fue posible confirmar su estructura a través del análisis de las constantes de acoplamiento escalares (J) en dichos espectros. De acuerdo con lo esperado, **11** presenta dos constantes de acoplamiento de 9,0 Hz lo que se corresponde con acoplos axial-axial (entre $\text{H}_1\text{-H}_2$ y $\text{H}_2\text{-H}_3$), mientras que **12** solo presenta acoplos en el entorno de 2,0 Hz, lo que se corresponde con acoplos ecuatorial-ecuatorial ($\text{H}_2\text{-H}_4$) y axial-ecuatorial ($\text{H}_1\text{-H}_2$ y $\text{H}_2\text{-H}_3$) (Figura 4.2).

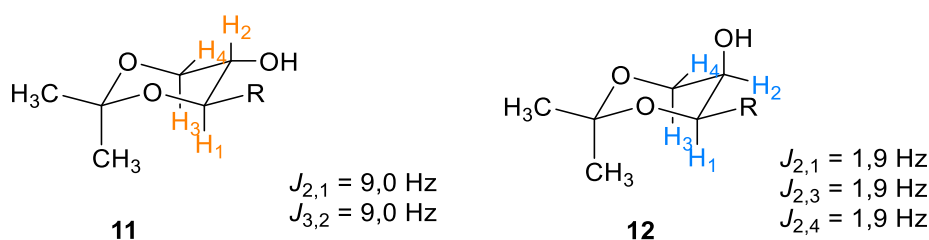
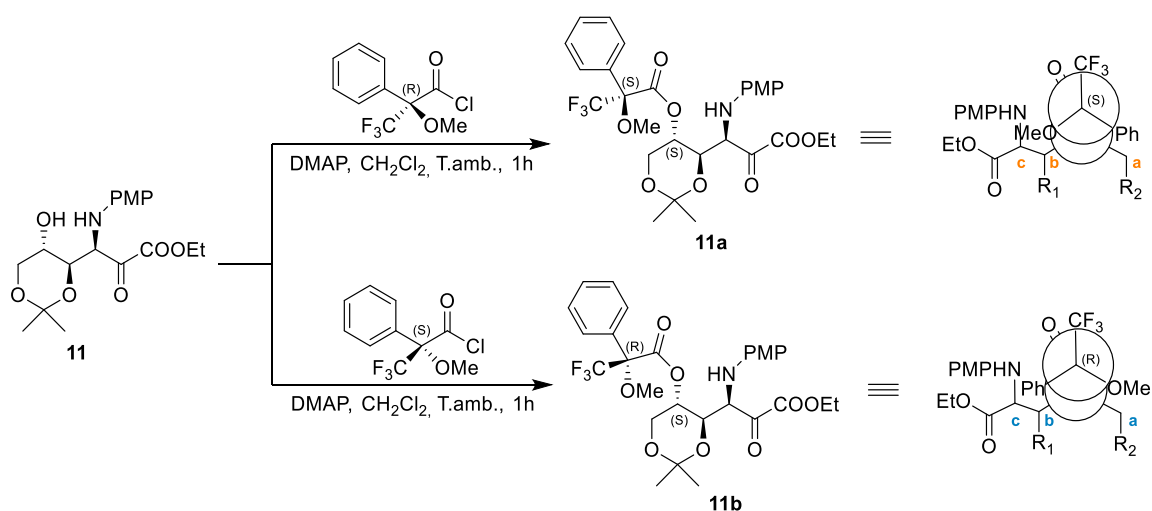


Figura 4.2.- Constantes de acoplamiento escalar de **11** y **12**

Una vez confirmada la estructura de **11**, se procedió a sintetizar los ésteres de Mosher **11a** y **11b**. La estructura para ambos se representa en el esquema 4.11, asumiendo la configuración absoluta del C-4 de **11**. De acuerdo con la literatura, la conformación más representativa de los ésteres de Mosher es aquella en la que el protón base del éster, el carbonilo y el grupo CF_3 se encuentran coplanares.¹⁴ De esta forma se aprecia que para el derivado (*S*)-Mosher, el efecto anisotrópico del grupo fenilo blindará a uno de los protones **a**, mientras que para el derivado (*R*)-Mosher tiene el mismo efecto sobre los protones **b** y **c** (Esquema 4.11, Tabla 4.2). Al analizar los valores de desplazamiento (δ) en el ^1H RMN para ambos derivados en la Tabla 4.2, se confirmó la estereoquímica asignada.



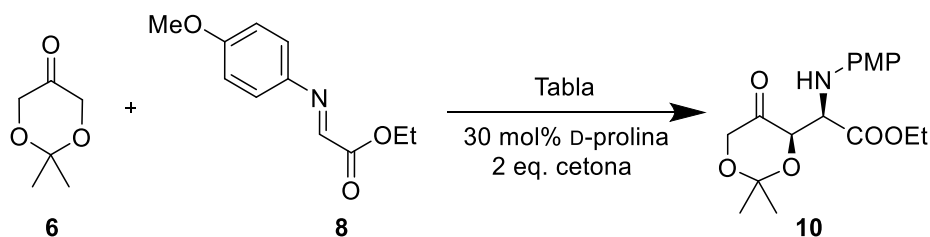
Esquema 4.11.- Síntesis de ésteres de Mosher **13** y **14**

Protón	(<i>R</i>) Mosher δ (ppm)	(<i>S</i>) Mosher δ (ppm)	$\delta_{(R)} - \delta_{(S)}$	$\delta_{(S)} - \delta_{(R)}$
a	3.78	3.69	0.09	-0.09
b	4.33	4.39	-0.06	0.06
c	3.97	4.12	-0.15	0.15

Tabla 4.2.- Desplazamientos químicos y su diferencia entre protones **a**, **b** y **c** de **11a** y **11b**

Además de confirmar la configuración absoluta del producto utilizando los ésteres de Mosher, al analizar la mezcla diastereomérica de ésteres por ^1H RMN se determinó que el exceso enantiomérico obtenido en el compuesto **11** utilizando las condiciones de Córdova *et al.* es de 50%. Esto motivó a realizar una optimización de la reacción de manera de aumentar el exceso enantiomérico. Se realizó un screening de disolventes en

el que se estudió el rendimiento y se determinó el exceso enantiomérico por HPLC utilizando una fase estacionaria quiral (Esquema 4.12, Tabla 4.3).



Esquema 4.12.- Reacción de Mannich entre 6 y 8

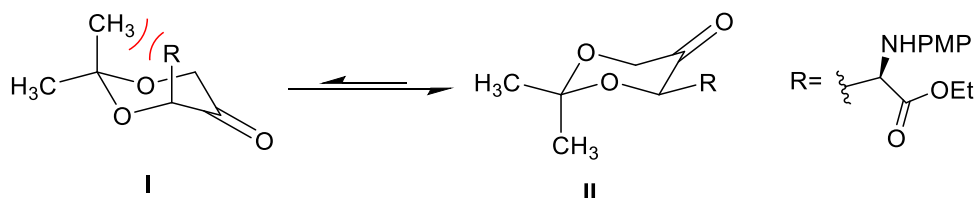
Entrada	Disolvente	Tiempo(h)	R (%)	ee (%)
1 ^{a,b}	DMSO	24	45	50
2	DMSO	24	29	91
3	DMF	24	26	94
4	<i>i</i> -PrOH	20	78	98
5	Dioxano	24	44	88
6	MeCN	24	39	94

^aImina generada *in situ*. ^b5 equivalentes de H₂O como aditivo.

Tabla 4.3.- Condiciones ensayadas en la reacción de Mannich entre 6 y 8

Al analizar los resultados obtenidos en la Tabla 4.3, se puede ver que se logró mejorar de forma sustancial el exceso enantiomérico al suprimir la adición de agua. También se obtuvo un muy buen rendimiento utilizando *i*-PrOH como disolvente, condiciones en las que luego de optimizar el tiempo de reacción, se obtuvo un 78% de rendimiento y 98% de *ee* (Tabla 4.3, Entrada 4).

Llegado a este punto se decidió seguir adelante con la ruta sintética, por lo tanto, se comenzó a estudiar la reducción del grupo carbonilo de 10. Como se mostró previamente en el Esquema 4.10, cuando se utiliza NaBH₄ a 0 °C la reacción no tiene una diastereoselectividad apreciable. Sin embargo, existen reportes que describen reducciones selectivas sobre productos de reacciones aldólicas y de Mannich que poseen el residuo de dioxanona cíclico con resultados muy variados.^{6,15,16} Para discutir acerca de la selectividad facial, en el Esquema 4.13 se presenta los posibles conformeros tipo silla de la dioxanona monosustituída 10.



Esquema 4.13.- Conformaciones tipo silla de 10

Observando la estructura de ambos conformeros podríamos afirmar que el conformero II es el más estable debido a que el sustituyente voluminoso R se ubica en posición ecuatorial, en la que se minimizan las interacciones estéricas desfavorables del tipo 1,3-



Proyección de Newman

Proyección de Newman

ataque ecuatorial

ataque axial

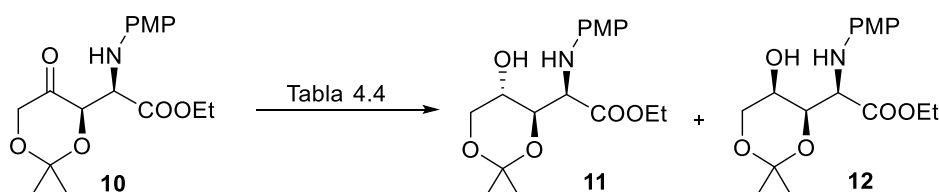
TS-12

TS-11

Esquema 4.15.- Estados de transición y proyección de Newman de reducción de 10

El segundo caso es el que involucra a los agentes donores de hidruro voluminosos, como L-Selectride® o SuperHydride® (LiEt_3BH). En este caso, la diferencia energética entre las tensiones torsionales del ataque ecuatorial y axial son menores que en el caso anteriormente descrito, por lo que su influencia en la selectividad facial también es menor. Dicha selectividad se encuentra dominada por el impedimento estérico entre la cadena lateral de la dioxanona y el agente reductor. Por este motivo, el uso de un reductor voluminoso debería favorecer el ataque ecuatorial, y ser selectivo hacia la obtención de **12**.

En esta línea, se ensayaron diferentes condiciones de reacción para la reducción estereoselectiva de **10**, que se describen a continuación (Esquema 4.16, Tabla 4.4).



Esquema 4.16.- Reacción de reducción de **10**

Entrada	Disolvente	Reductor	T (°C)	%11: %12	Aditivo
1	MeOH	NaBH_4	0	48:38	-
2	MeOH	NaBH_4	-40	64:19	-
3	MeOH	NaBH_4	-70	71:19	-
4	MeOH	NaBH_4	0	nd:nd	AcOH
5	Tolueno	BH_3	-70	53:16	10%(S)-Metil-CBS
6	Tolueno	BH_3	-70	3:1 ^a	-
7	THF	LiEt_3BH	-70	nd:49	-

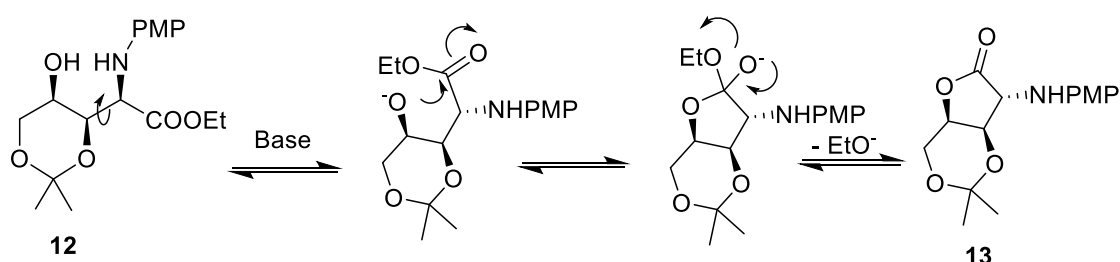
^a Relación entre **11** y **12** determinada por ^1H RMN, no se determinó rendimiento

Tabla 4.4.- Condiciones de reducción ensayadas sobre **10**

En primer lugar, se utilizó NaBH_4 en metanol como reductor. Como se puede observar en las entradas 1-3 de la Tabla 4.4, una disminución en la temperatura de reacción aumentó la selectividad y el rendimiento hacia la formación de **11**. A continuación, se ensayó el uso de borano-dimetil sulfuro como reductor en presencia de la oxazaborolidina (S)-Metil-CBS como catalizador y en tolueno (reducción de Corey-Itsuno o Corey-Bakshi-Shibata).¹⁸ En este caso el borano forma un complejo con el auxiliar quiral, y brinda estereoselectividad a la reacción, discriminando entre la voluminosidad de los sustituyentes del grupo carbonilo. Se obtuvo **11** como producto mayoritario, con una selectividad opuesta a la buscada al utilizar este catalizador. Es importante destacar que esta reducción se completó en cuestión de minutos, lo que hizo sospechar de la utilidad del catalizador quiral auxiliar. Para intentar disminuir la velocidad de reacción con las condiciones de la entrada 6, se ensayó el agregado lento del agente reductor, obteniendo resultados similares. Se repitió la reacción sin el auxiliar quiral, y se obtuvo el mismo resultado, lo que confirmó que la reacción de reducción entre el borano y la cetona **10**, es significativamente más rápida que la formación del complejo borano-(S)-Metil-CBS. Por

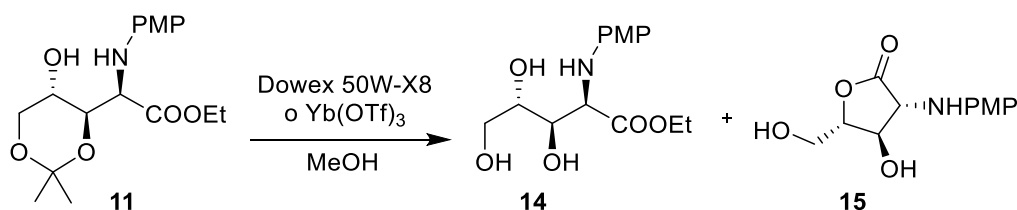
último, se utilizó LiEt₃BH (SuperHydride®) como agente reductor en THF a -70 °C. Este reactivo es un agente reductor voluminoso similar al L-Selectride® que suele utilizarse en reducciones estereoselectivas de este tipo. Como se esperaba de acuerdo con lo discutido anteriormente, se logró obtener **12** con un rendimiento aceptable, pero con completa selectividad. De forma interesante, esta reacción resultó extremadamente sensible a la velocidad de adición y a los equivalentes de agente reductor.

En ocasiones se obtuvo el compuesto **13** como único producto de reacción (Esquema 4.17). En este caso, es probable que aumentos en la temperatura del medio de reacción o excesos de agente reductor causen que este último pueda actuar como base y promover la ciclación intramolecular de **12**. Curiosamente en ocasiones se ha observado el desplazamiento del equilibrio nuevamente hacia **12**, probablemente por una nueva transesterificación con el alcóxido saliente. A pesar de haber observado este fenómeno en alguna oportunidad, no ha sido un inconveniente para continuar utilizando este método.



Esquema 4.17.- Mecanismo planteado para la obtención de 13

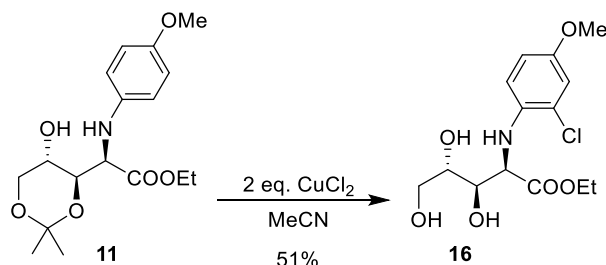
Una vez sintetizados **11** y **12**, se comenzó a estudiar el siguiente paso de reacción: desprotección del grupo isopropilideno. En primera instancia se continuó la ruta sintética utilizando **11**, debido principalmente a que se pudo obtener más fácilmente que **12** y con mejor rendimiento utilizando NaBH₄ como reductor. Si bien existe una innumerable cantidad de condiciones descritas para la desprotección de acetónidos, en este caso debemos considerar los grupos funcionales presentes en **11**, y la compatibilidad con las condiciones de reacción, particularmente el grupo éster etílico.



Esquema 4.18.- Reacción de desprotección de acetónido 11

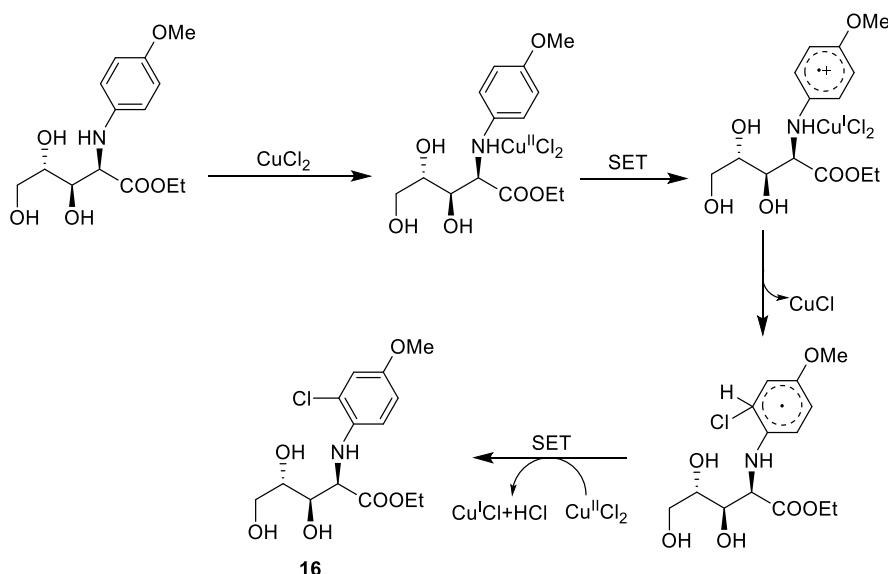
Inicialmente se ensayaron condiciones utilizando resina Dowex o Yb(OTf)₃ en metanol. Con ambos reactivos se logró obtener el producto de desprotección buscado, pero también su producto de lactonización **15**. Si bien la formación de la lactona **15** supone un inconveniente en la ruta sintética, motivó la búsqueda de nuevas condiciones de reacción fue la baja reproducibilidad de los resultados obtenidos. Los rendimientos y tiempos de reacción variaron enormemente, evidenciándose también la formación del ácido carboxílico por desprotección del éster etílico. A continuación, se ensayó la desprotección de **11** utilizando cloruro de cobre dihidratado como ácido de Lewis de modo de utilizar

condiciones más suaves que no promovieran la hidrólisis del éster. El resultado de esta reacción fue inesperado. La reacción transcurrió de forma rápida y relativamente limpia, sin formación significativa de productos secundarios. Se obtuvo el producto de desprotección de **11** de cadena abierta, pero ocurrió la cloración del grupo protector del nitrógeno para dar **16** con un 51% de rendimiento.



Esquema 4.19.- Reacción de desprotección/cloración de **11**

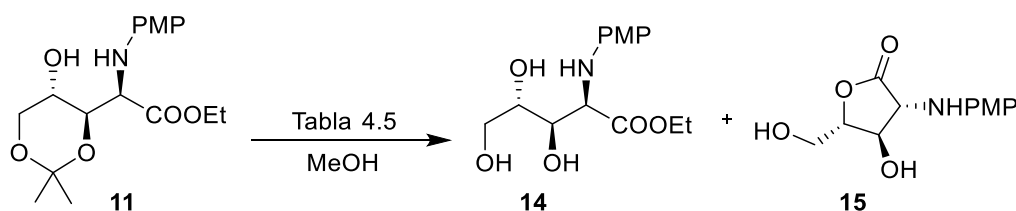
Existe un antecedente de cloración de anilinas utilizando CuCl_2 , reportada por Yang *et al.*,¹⁹ en el que se utiliza un importante exceso de CuCl_2 y cantidades estequiométricas de LiCl como aditivo a temperaturas de reflujo en etanol durante varias horas para lograr la cloración de anilinas sustituidas. Curiosamente, en nuestro caso la reacción transcurrió a temperatura ambiente, sin aditivos, y en menos de 30 minutos. El mecanismo propuesto por los autores transcurre a través de intermedios radicalarios. Comienza con la coordinación Cu-Nitrógeno y transferencia de un electrón (Single Electron Transfer, SET) del anillo aromático al cobre, formándose un radical catión aromático y Cu^{I} . Inmediatamente ocurre el ataque de un ion cloruro a dicho catión, con la concomitante pérdida de CuCl . Por último, tras una nueva SET para reducir otro equivalente de CuCl_2 , y pérdida de un protón, se obtiene el compuesto **16**. Conviene notar que se necesitan 2 equivalentes de CuCl_2 para completar una cloración, por lo que en el caso de utilizar cantidades estequiométricas de CuCl_2 , debe existir O_2 que lo regenere oxidando nuevamente el CuCl .



Esquema 4.20.- Mecanismo planteado por Yang *et al.* para la cloración de aminas aromáticas

Una buena alternativa para esta reacción sería usar diferentes sales de cobre u otro metal de transición, es por esto que se ensayó el uso de CoCl_2 dihidratado, con el cual se obtuvieron mezclas de **14** y **15** con bajos rendimientos.

Luego de comprobar que el uso de metales de transición y ácidos de Brønsted no dio buenos resultados, se estudiaron otras alternativas descritas en la bibliografía. En primer lugar, se realizó la desprotección utilizando iodo molecular como ácido de Lewis.²⁰ Estas condiciones se encuentran descritas para la desprotección de acetónidos en carbohidratos, demostrando buenos resultados. Por otro lado, se realizó la desprotección utilizando *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS) a reflujo en metanol. Con ambos agentes se lograron excelentes resultados, se obtuvieron mezclas equimolares de **14** y **15** con un rendimiento de 86% con ambas condiciones de reacción (Esquema 4.21, Tabla 4.5).

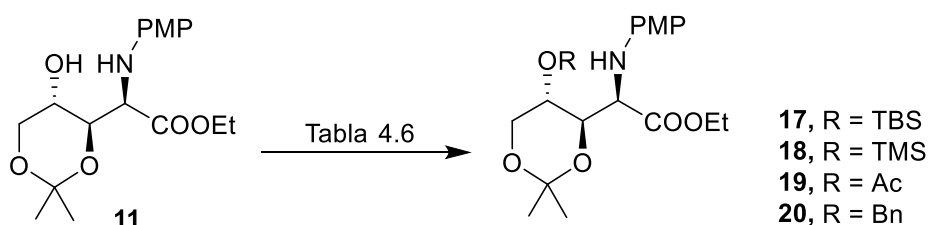


Esquema 4.21.- Reacción de desprotección de **11**

Entrada	Reactivo	T (°C)	R %
1	2% I_2	Ambiente	86
2	PPTS	Reflujo	86

Tabla 4.5.- Condiciones ensayadas para la desprotección de **11**

Resultó imposible evitar la ciclación de **14**, así como tampoco fue posible desplazar completamente el equilibrio hacia el producto ciclado **15**. Si bien estos dos productos pudieron purificarse por cromatografía en columna, resultó sumamente trabajoso, y se tradujo en pérdidas de rendimiento de reacción. En este punto se plantearon dos posibles alternativas: continuar la ruta sintética con la mezcla de productos, o evitar la ciclación intramolecular protegiendo el grupo hidroxilo libre de **11**. Se comenzó a estudiar esta segunda alternativa, en la que se agrega un paso de reacción para proteger el grupo hidroxilo.



Esquema 4.22.- Protección del grupo hidroxilo secundario de **11**

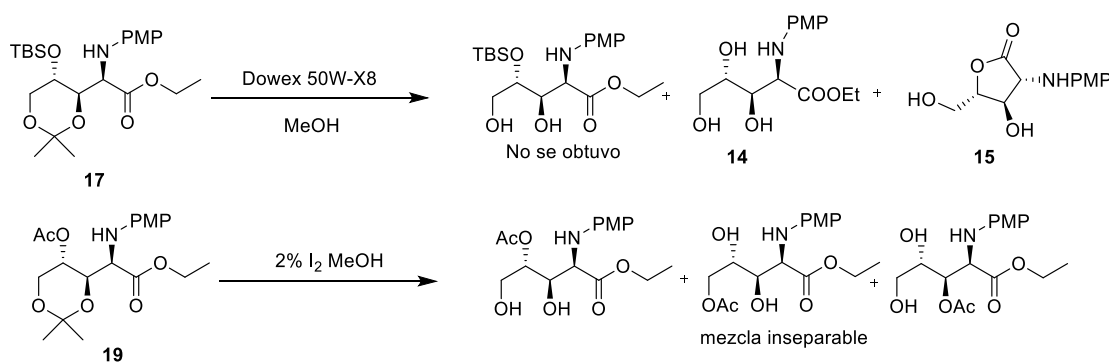
Entrada	Reactivo	Base	Disolvente	R%
1	TBSCl	Imidazol	DMF	-
2	TBSCl	NaH	DMF	Desc.
3	TBSOTf	Imidazol	DMF	91 ^a
4	TMSOTf	Imidazol	DMF	-
5	Ac ₂ O	Et ₃ N/DMAP	CH ₂ Cl ₂	60
6	BnBr	NaH	DMF	Desc.

^a En base a recuperación de material de partida. 58% de conversión.

Tabla 4.6.- Condiciones ensayadas para la protección de 11

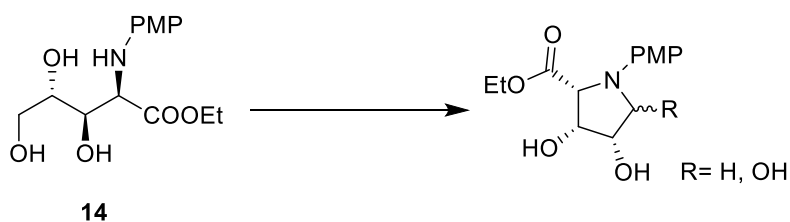
Se ensayaron diferentes condiciones de protección. En las entradas 1-3 de la Tabla 4.6 se muestra la protección del grupo hidroxilo libre con TBS. Inicialmente se ensayaron las condiciones clásicas, utilizando TBSCl e imidazol en DMF, pero no se logró avance de reacción. Luego se utilizó una base más fuerte, NaH, pero se obtuvo una completa descomposición del material de partida. El último intento en proteger el grupo hidroxilo con TBS se realizó utilizando TBSOTf con imidazol como base, donde se logró una conversión del 58% y un rendimiento en base a recuperación de material de partida de 91%. Debido a que la reacción no se completó, se estudió también el uso de TMS como grupo protector debido a su menor tamaño, pero sólo pudieron ser detectadas trazas de producto. Con las condiciones de la entrada 5, se logró obtener el derivado acetilado utilizando condiciones clásicas de acetilación. Por último, la protección con BnBr fue insatisfactoria debido a la incompatibilidad de la molécula con el uso de NaH.

Los intentos de desprotección del grupo acetónido tanto de **17** como de **19** no dieron buenos resultados. Si bien no se ensayaron todas las posibles condiciones de reacción para la desprotección de estos compuestos, la poca robustez de estos grupos protectores resultó en la pérdida de estos en las condiciones de reacción, como fue el caso de **17**, o en la migración y obtención de múltiples productos de desprotección, como sucedió con **19** (Esquema 4.23).



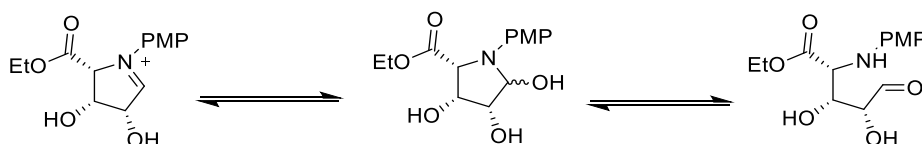
Esquema 4.23.- Reacciones de desprotección de 17 y 19

Los malos resultados obtenidos en los intentos de protección del grupo hidroxilo y posterior desprotección del acetónido, nos obligaron a continuar la ruta sintética trabajando con la mezcla de productos **14** y **15** o en ocasiones purificando los productos en detrimento del rendimiento. De acuerdo con lo planteado en la metodología y el plan de trabajo, el siguiente paso consistió en desarrollar una estrategia para la ciclación intramolecular y generar el anillo de pirrolidina, Esquema 4.24.



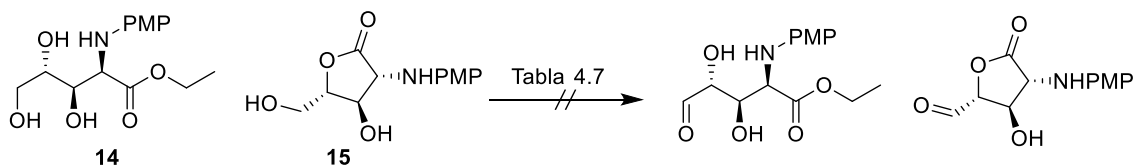
Esquema 4.24.- Ciclación intramolecular de 14

Se trabajó sobre dos alternativas: en primer lugar, realizar la ciclación por una reacción de S_N2 , generando un buen grupo saliente sobre el grupo hidroxilo primario y posterior desplazamiento por ataque del nitrógeno. Con esta estrategia se obtendría como producto el mimético de L-1-desoxipentofuranosas (Esquema 4.25, R=H). En segundo lugar, se propuso la posibilidad de oxidar el grupo hidroxilo primario y que exista una ciclación intramolecular por ataque del nitrógeno al carbonilo, para obtener el hemiaminal correspondiente (Esquema 4.25, R=OH). Generalmente, los hemiaminales son especies altamente inestables, y dependiendo del medio de reacción pueden existir equilibrios entre la formación del hemiaminal, el aldehído y la imina (o ion iminio) correspondiente, Esquema 4.25. A pesar de esto, existen reportes sobre la formación de hemiaminales estables,^{21,22} por lo que decidimos intentar esta oxidación.



Esquema 4.25.- Equilibrio ion iminio-hemiaminal-aldehído

Para lograr oxidar el grupo hidroxilo primario se ensayaron numerosas condiciones, tal cual se detalla en la Tabla 4.7, Esquema 4.26. En las ocasiones en las que se utilizó **14** como sustrato, se obtuvieron mezclas de **14** y **15** al utilizar condiciones de Swern y Parikh-Doering debido a la ciclación intramolecular *in situ*, pero no se logró obtener el producto de oxidación buscado. Por otro lado, cuando se utilizó **15** como sustrato, en condiciones de SO_3Py se recuperó material de partida y al reaccionar con IBX o BIAB con TEMPO como catalizador se obtuvieron productos de descomposición. Es importante destacar que en los casos en los que se descompuso la mezcla de reacción, fue luego de calentar por no detectar avance de la reacción. Es posible que, con el calentamiento, el sustrato se oxide y se descomponga inmediatamente debido a su inestabilidad.

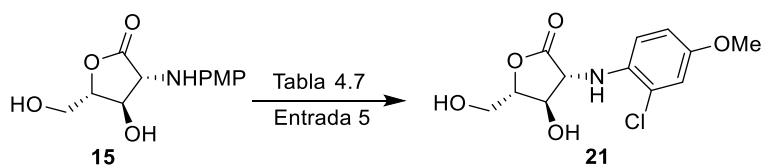


Esquema 4.26.- Reacción de oxidación del grupo hidroxilo primario de 14 y 15

Entrada	Reactivo	Condiciones	Producto
1	14	SO ₃ Py, Et ₃ N, DMSO:CH ₂ Cl ₂	14+15
2	14	(COCl) ₂ , Et ₃ N, DMSO:CH ₂ Cl ₂	14+15
3	15	SO ₃ Py, Et ₃ N, DMSO:CH ₂ Cl ₂	15
4	15	IBX, DMSO	Desc.
5	15	TEMPO, NaOCl, NaHCO ₃ , Bu ₄ NBr Tolueno:AcOEt:H ₂ O	21
6	15	BIAB, TEMPO, CH ₂ Cl ₂	Desc.

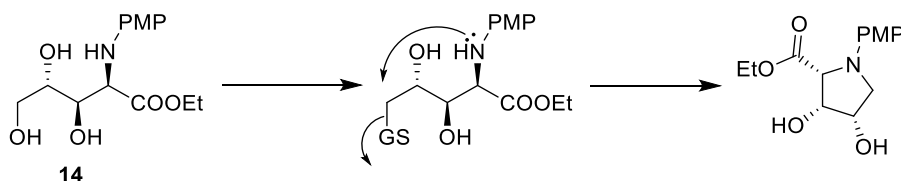
Tabla 4.7.- Condiciones ensayadas para la oxidación de **14** y **15**

Resulta interesante destacar las condiciones de la Tabla 4.7, Entrada 5, en las que se utilizó TEMPO como catalizador en presencia de NaOCl. TEMPO es un radical oxidante, que se regenera por la presencia de hipoclorito en el medio. Al utilizar estas condiciones se obtuvo el compuesto clorado **21** similar al obtenido anteriormente en condiciones de CuCl₂ (Esquema 4.27). Es probable que el TEMPO desencadene un mecanismo radicalario similar al anteriormente descrito, y promueva la cloración del anillo. No se encontraron reportes acerca de este tipo de reacciones utilizando TEMPO como catalizador, por lo que podría ser interesante estudiar este mecanismo en un futuro.

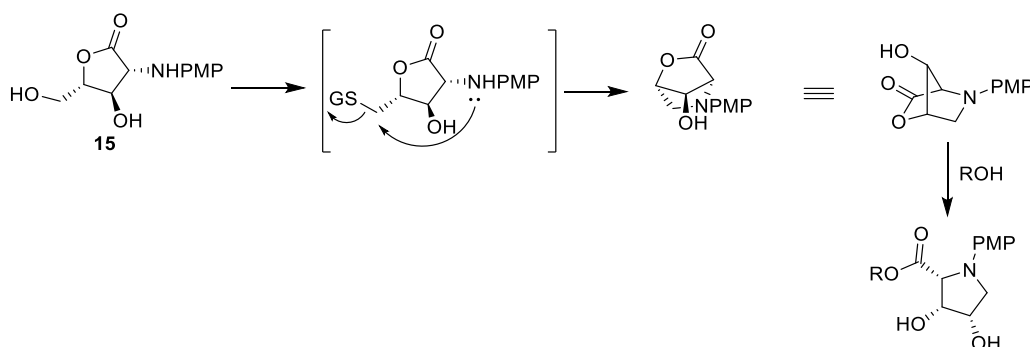


Esquema 4.27.- Reacción de cloración de **15**

Ante estos intentos fallidos de oxidar el grupo hidroxilo primario, se decidió continuar por el camino de la reacción S_N2, generando un buen grupo saliente para luego desplazarlo por ataque de la amina. Para ello se continuó trabajando con **14** y **15** (Esquemas 4.28 y 4.29).

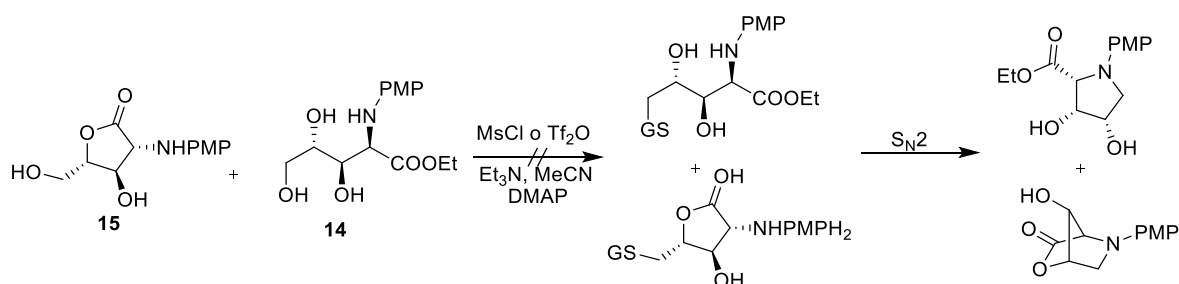


Esquema 4.28.- Mecanismo de ciclación de **14** a través de S_N2



Esquema 4.29.- Mecanismo de ciclación de **15** a través de S_N2 y posterior apertura de la lactona

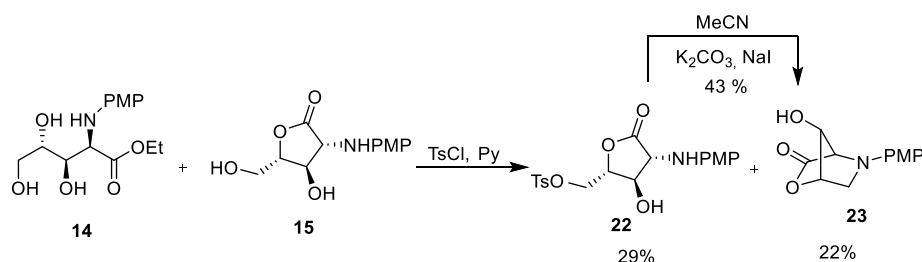
Con esta idea se ensayaron condiciones de mesilación, utilizando MsCl y Et_3N en MeCN (Esquema 4.30). La reacción transcurrió con una muy baja conversión del material de partida (aproximadamente 30%), y se observó la formación de tres productos no identificados. Si bien la formación de más de un producto era esperable debido a que se utilizó una mezcla de **14** y **15**, la baja conversión nos motivó a buscar alternativas y no profundizar en la optimización de estas condiciones de reacción.



Esquema 4.30.- Condiciones de sulfonilación de **14** y **15**

Como forma de aumentar la conversión del material de partida, se utilizó una alternativa más reactiva: se utilizó Tf_2O para generar el triflato correspondiente y posterior ciclación intramolecular *in situ*. Inesperadamente, no se evidenció avance de reacción. Se extremaron los cuidados en las condiciones anhidras de reacción y se utilizaron reactivos frescos, pero se obtuvo el mismo resultado.

Como alternativa se estudió la reacción de tosilación del grupo hidroxilo primario utilizando TsCl (Esquema 4.31, Tabla 4.8). Una ventaja del grupo tosilo es que en presencia de grupos hidroxilo primarios y secundarios, suele reaccionar con selectividad sobre el hidroxilo primario, debido a su gran voluminosidad. Otra ventaja del uso de este reactivo es que tolera muy bien la presencia de humedad y suele dar productos relativamente estables que pueden ser aislados.

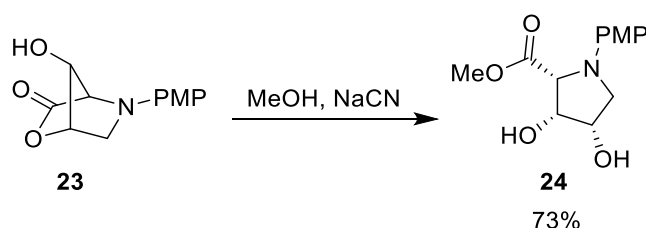


Esquema 4.31.- Reacción de tosilación y ciclación intramolecular de **14** y **15**

Entrada	Reactivo	Condiciones	Producto
1	14+15	TsCl, Piridina, Tamb	22+23
2	14+15	TsCl, Piridina, -20°C	-
3	14+15	TsCl, DMAP, Et ₃ N, MeCN. 0 a 60°C	Desc.
4	14+15	TsCl, K ₂ CO, NaI, Tamb	Desc.

Tabla 4.8.- Condiciones de tosilación ensayadas

Se ensayaron una serie de condiciones de tosilación las cuales se detallan en la Tabla 4.8. Se utilizó la mezcla de **14** y **15** como material de partida, se probaron diferentes bases y temperaturas. Las condiciones de la entrada 1 permitieron obtener una mezcla de **22** y **23** con un rendimiento combinado de 51%. Es importante destacar que fue fundamental el uso de TsCl recristalizado y Piridina destilada para obtener los resultados descritos. Por otro lado, ambos compuestos pudieron ser separados por cromatografía en columna, pero el compuesto **22** resultó ser inestable, y debe ser utilizado inmediatamente luego de aislado. El resultado de la reacción se explica debido a que la base parece estar promoviendo la ciclación intramolecular de **14** para dar **15**, y posterior tosilación y ciclación intramolecular de **22**. A pesar de varios intentos, no se logró completar la conversión hacia la formación de **23**, por lo que el tosilato **22** debió ser aislado y puesto a reaccionar en condiciones de K₂CO₃ y NaI para convertirlo a **23**. Resulta interesante destacar que el bicyclo **23** es particularmente estable a pesar de la alta densidad funcional que posee.^{23,24}

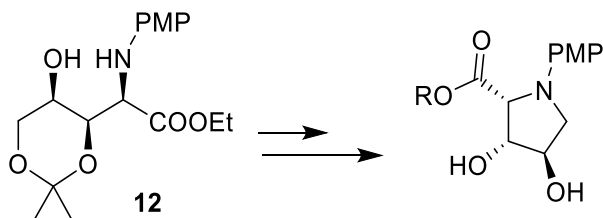


Esquema 4.32.- Reacción de transesterificación de **23**

El último paso de reacción consistió en la reacción de transesterificación del grupo éster para obtener el iminoazúcar correspondiente (Esquema 4.32). Se plantearon dos posibles alternativas para realizar esta reacción. Primero se ensayó la reacción de **23** en MeOH utilizando Amberlyst® 15, una resina ácida, pero se recuperó completamente el material de partida. Dado este resultado, se hizo reaccionar **23** en presencia de cantidades catalíticas de NaCN en MeOH, obteniéndose el iminoazúcar **24** con un 73% de

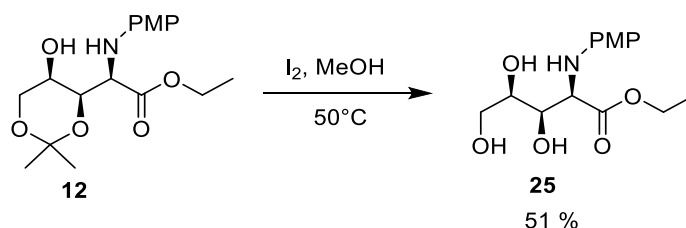
rendimiento. El uso de cianuro de sodio como catalizador está descrito como un método suave y efectivo para este tipo de transformaciones.²⁵

Una vez sintetizado el primer iminoazúcar de la serie, se comenzó a trabajar en la síntesis de su diastereómero a partir de **12** (Esquema 4.33).



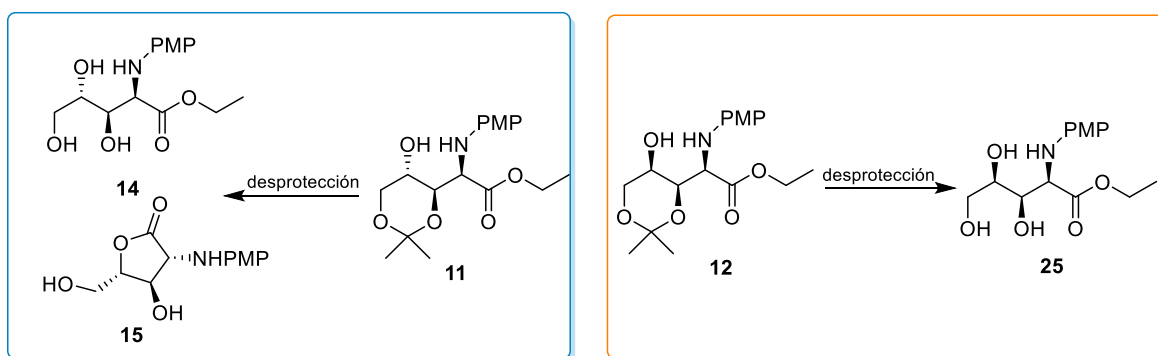
Esquema 4.33.- Iminoazúcar propuesto a partir de 12

El trabajo de optimización realizado sobre **11** fue de utilidad a la hora de trabajar con **12**. Se procedió directamente a ensayar la desprotección del grupo acetónido utilizando el método de $I_2/MeOH$, que había resultado ser la mejor condición al trabajar con **11**.



Esquema 4.34.- Reacción de desprotección del grupo acetónido de 12

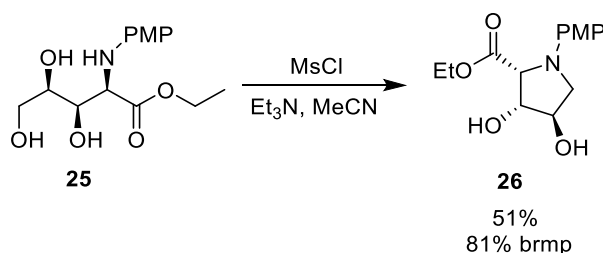
Inesperadamente y para nuestra satisfacción, se obtuvo **25** como único producto de desprotección con un 51% de rendimiento, y en ningún momento se detectó formación del producto de ciclación intramolecular (lactonización) de **25**. Este es un claro caso en el que pequeñas diferencias estructurales (siendo **12** un epímero de **11**) provocan un marcado cambio en la reactividad química de la molécula (Esquema 4.35).



Esquema 4.35.- Productos obtenidos al desproteger 11 y 12

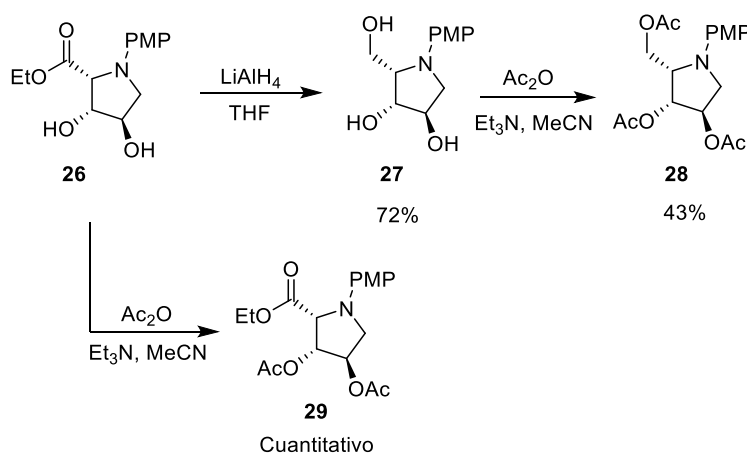
El siguiente paso de reacción consistió en la ciclación de **25** para obtener la pirrolidina correspondiente (Esquema 4.36). Dada la experiencia obtenida en la síntesis anteriormente descrita, se optó por directamente sintetizar los desoxi-iminoazúcares utilizando la metodología de S_N2 sobre el grupo hidroxilo primario.

A diferencia de los intentos realizados sobre **14** y **15**, la obtención de **26** se logró con las primeras condiciones ensayadas. Se utilizó MsCl, Et₃N en MeCN y se obtuvo **26** con un 81% en base a recuperación del material de partida (Esquema 4.36).



Esquema 4.36.- Reacción de mesilación y ciclación intramolecular de 25

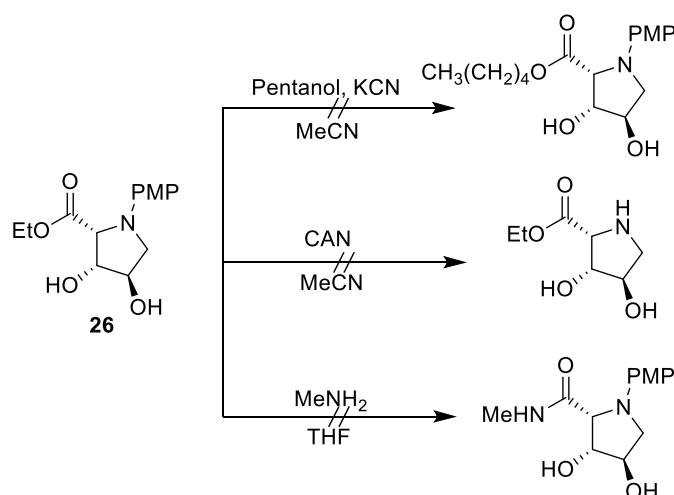
Los intentos posteriores de aumentar la conversión del material de partida no fueron exitosos. Debido a que se logró obtener **26** con relativa facilidad, se decidió realizar la síntesis de varios derivados, para estudiar su actividad biológica.



Esquema 4.37.- Síntesis de derivados a partir del iminoazúcar 26

Se hizo reaccionar a **26** con LiAlH₄ para reducir la función éster y obtener el triol **27**, lo que se logró con un 72% de rendimiento. Luego, tanto **26** como **27** fueron acetilados exhaustivamente para obtener los compuestos peracetilados **28** y **29**. Este tipo de transformaciones químicas son interesantes a la hora de estudiar la actividad biológica, ya que modifican las propiedades fisicoquímicas de la misma, como puede ser su solubilidad o capacidad de difundir a través de membranas biológicas, pero mantienen el núcleo de iminoazúcar intacto.

No todos los intentos de derivatización de **26** fueron exitosos. Se ensayó la transesterificación de **26** con pentanol utilizando KCN como catalizador, pero se recuperó completamente el material de partida. Lo mismo sucedió al intentar sintetizar el derivado metilamida utilizando una solución 33% de MeNH₂ en THF. Por último, al intentar desproteger el grupo PMP con CAN se obtuvo descomposición del material de partida (Esquema 4.38).

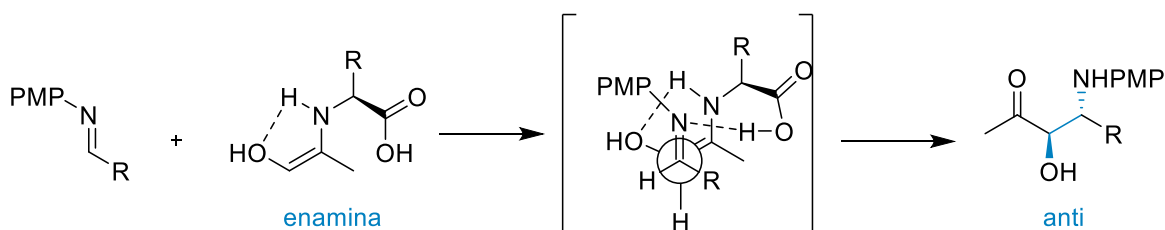


Esquema 4.38.- Condiciones ensayadas para la obtención de derivados de **26**

En resumen, se logró la síntesis de dos diastereómeros miméticos de L-1-desoxipentofuranosas, así como una serie de derivados de uno de ellos. Todos estos iminazúcares se sintetizaron a partir la reacción de Mannich optimizada anteriormente para la obtención de productos con configuración *syn*. Una vez obtenidos estos derivados, se comenzó a trabajar en derivados de la reacción de Mannich con configuración *anti*.

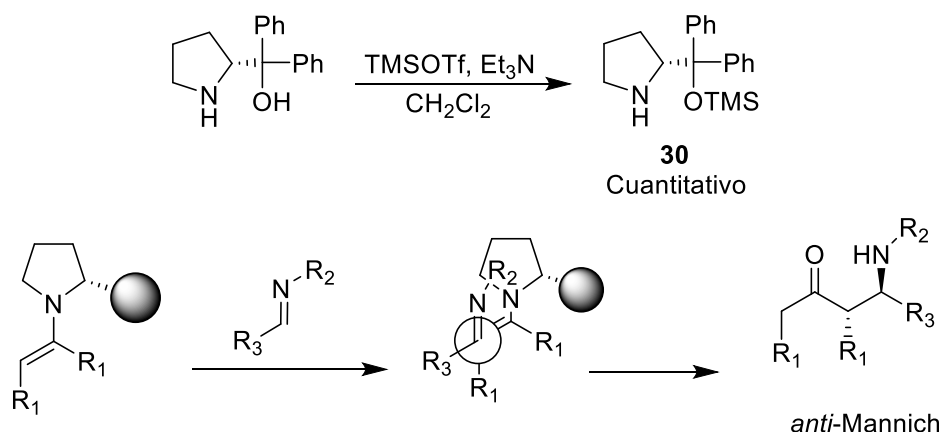
De manera similar a lo realizado con la reacción de Mannich para obtener productos de configuración *syn*, se inició intentando reproducir condiciones previamente reportadas, y se realizó una posterior optimización. A diferencia de lo anteriormente descrito, en el caso de los productos con configuración *anti* aún no se logró obtener miméticos de L-1-desoxipentofuranosas, sin embargo, se realizaron importantes avances en la ruta sintética planteada, que se describirán a continuación.

De acuerdo con lo descrito en la sección de antecedentes, el uso de aminoácidos primarios como organocatalizadores en reacciones de Mannich usando como sustratos derivados de hidroxiacetona, puede dar lugar a la obtención de productos de configuración *anti* (Esquema 4.39).²⁶⁻²⁹



Esquema 4.39.- Estado de transición para la obtención de productos con configuración *anti*

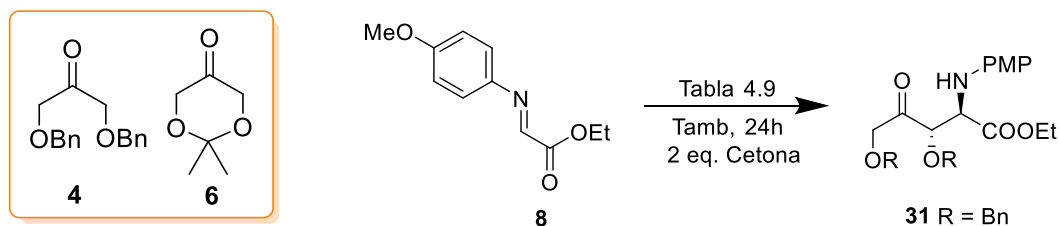
Por este motivo, decidimos ensayar reacciones utilizando D-treonina y D-triptófano como catalizadores.^{29,30} También se realizaron ensayos utilizando el catalizador de Jorgensen-Hayashi (**30**), un diarilprolinol protegido utilizado en catálisis de enaminas (Esquema 4.40).³¹



Esquema 4.40.- Síntesis de catalizador **30** y mecanismo catalítico

Para sintetizar el catalizador de Jorgensen-Hayashi **30** se utilizó *R*-difenilprolinol, y se protegió con TMSOTf, obteniéndolo de manera cuantitativa. El mecanismo por el cual transcurren las reacciones catalizadas por **30** consiste en la formación del intermedio enamina que posee una de sus caras impedidas por la presencia de la cadena lateral de la prolina modificada. De acuerdo a lo planteado por Córdova, esto da lugar a una inversión de la selectividad observada al utilizar prolina, obteniendo productos de configuración *anti*, Esquema 4.40.²⁶

Para los estudios de esta reacción de Mannich se utilizó la imina **8** y se ensayaron las cetonas **4** y **6** así como diferentes orgacatalizadores, (Esquema 4.41, Tabla 4.9). Debido a que aún no contábamos con los aminoácidos secundarios, decidimos estudiar la reactividad de **4** utilizando D-prolina como catalizador y la cetona **4** como donador (Tabla 4.9, entradas 1 y 2), esperando que diera como producto mayoritario el *syn*. A pesar de que no se esperaba gran selectividad en esta reacción, no se logró observar formación de producto. En las entradas 3 a 7 se describen las condiciones ensayadas utilizando D-triptófano como catalizador y la cetona **4** como donador. Si bien se logró obtener el producto buscado, en la mayoría de los casos se obtuvo con un bajo rendimiento. En estos casos se determinó la relación de diastereómeros mediante ¹H RMN y el exceso enantiomérico utilizando HPLC con fase estacionaria quiral. Afortunadamente, la reacción transcurrió con buen *d.r.* y %*ee*, siendo la mejor condición usando DMSO como disolvente donde se obtuvo un *d.r.* de 3:1 *anti:syn* y un 92% de *ee*. Por otro lado, al utilizar D-treonina como catalizador no se observó la formación de producto, mientras que en el caso del catalizador **30**, solo se logró observar formación de producto al utilizar la cetona **6** como donador, obteniendo **31** con un 22% de rendimiento y un *d.r.* de 1:2, siendo el producto *anti* el minoritario.

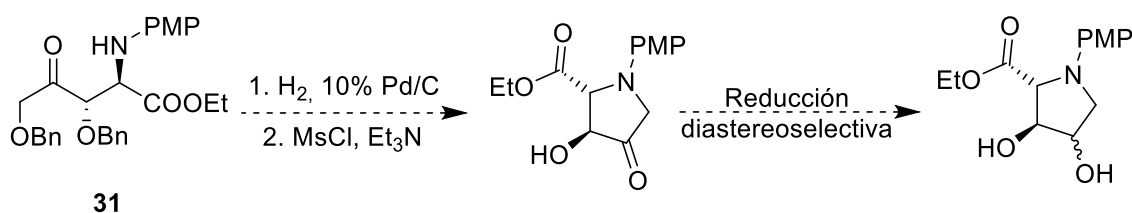


Esquema 4.41.- Reacción de Mannich para la obtención de productos 2,3-*anti*

Entrada	Cetona	Catalizador	Disolvente	R(%)	d.r. (<i>anti:syn</i>)	% <i>ee</i>
1	4	20% mol D-Pro	<i>i</i> -PrOH	n.d	-	-
2	4	20% mol D-Pro	DMF	n.d	-	-
3	4	20% mol D-Trp	NMP	19	3:1	76
4	4	20% mol D-Trp	MeCN	20	3:1	90
5	4	20% mol D-Trp	DMSO	48	3:1	92
6	4	20% mol D-Trp	DMF	16	3:1	84
7	4	20% mol D-Trp	<i>i</i> -PrOH	21	3:1	95
8	4	20% mol D-Thr	<i>i</i> -PrOH	n.d	-	-
9	4	10% mol 30	<i>i</i> -PrOH	n.d	-	-
10	4	10% mol 30	CH ₃ Cl	n.d	-	-
11	6	10% mol 30	<i>i</i> -PrOH	22	1:2	-

Tabla 4.9.- Condiciones ensayadas para la obtención de productos con configuración *anti*

Con este proceso de optimización, se logró obtener **31** con un rendimiento de 48%, un *d.r.* de 3:1 y un 92% de *ee*. Como perspectiva de este trabajo se podría modificar la temperatura de reacción y aumentar los equivalentes de cetona para optimizar el rendimiento. Es importante destacar que la purificación de **31** fue un proceso desafiante debido a la gran cantidad de productos secundarios formados, por lo que en futuros intentos de optimización debería focalizarse la atención en suprimir alguna de esas reacciones secundarias.

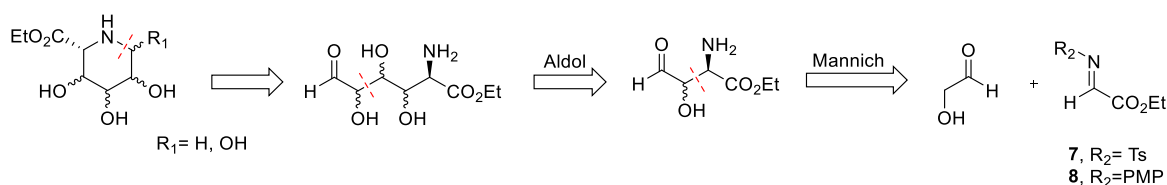


Esquema 4.42.- Ruta sintética planteada para la obtención de iminoazúcares a partir de **31**

Concluyendo, se logró la puesta a punto de la reacción clave para la obtención de miméticos de pentofuranosa de configuración *L-ara* y *L-ribo*. Además, se espera utilizar los antecedentes de nuestro grupo durante la síntesis de miméticos de L-pentofuranosas obtenidos a partir de la Mannich *syn* en estos derivados, Esquema 4.42.

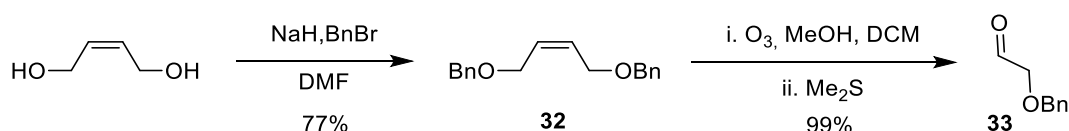
4.3. Aproximación a la síntesis de iminoazúcares análogos de L-hexopiranasas

La estrategia planteada para la síntesis de iminoazúcares análogos de L-hexopiranasas difiere de la descrita anteriormente. En este caso se plantean como pasos clave, la reacción de Mannich entre α -hidroxiacetaldehído y una imina derivada del glioxalato de etilo, y una posterior reacción aldólica con otro equivalente del α -hidroxiacetaldehído (Esquema 4.43). Finalmente, a través de una ciclación intramolecular se obtendría el iminoazúcar correspondiente.



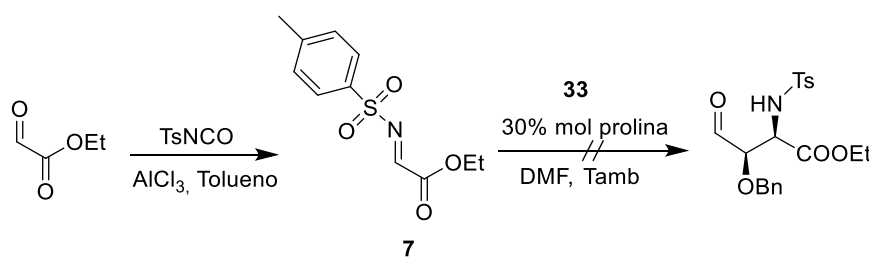
Esquema 4.43.- Análisis retrosintético para la obtención de iminoazúcares miméticos de hexopiranosos.

En esta ruta sintética se utilizaron **7** y **8** como equivalentes sintéticos de la imina, y se sintetizó α -hidroxiacetaldehído protegido con un grupo bencilo (**33**). Para ello se utilizó como material de partida *cis*-2-buten-1,4-diol, el cual se protegió en condiciones clásicas de bencilación (NaH y BnBr en DMF), y se obtuvo **32** con un 77% de rendimiento (Esquema 4.44). A continuación, se sometió a **32** a una reacción de ozonólisis reductiva utilizando Me₂S como agente reductor, y se logró obtener el α -hidroxiacetaldehído protegido **33** de manera cuantitativa.



Esquema 4.44.- Síntesis de α -benciloxiacetaldehído **33**

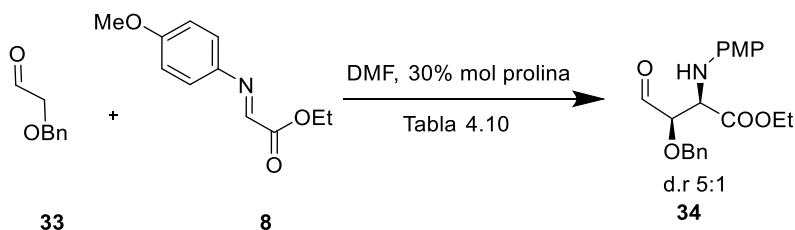
Una vez obtenidos los sustratos para la reacción de Mannich se comenzó a estudiar la reacción. En primer lugar, se utilizó la imina **7**, que se obtuvo al hacer reaccionar glicoxalato de etilo con TsNCO en presencia de AlCl₃ (Esquema 4.45). La utilización de la imina **7** no dio resultados satisfactorios, no se observó formación de producto, y por este motivo, al igual que en la síntesis de miméticos de pentofuranosos, se trabajó con la imina **8**.



Esquema 4.45.- Reacción de Mannich entre **7** y **33**

En este caso se contaba con un antecedente reportado por Ibrahim *et al.*,³² por lo que se intentaron reproducir las condiciones de reacción descritas por este grupo. Se hizo reaccionar a **8** con **33** variando las condiciones de tiempo de reacción y equivalentes del α -benciloxiacetaldehído (Tabla 4.10, entradas 1 a 4), pero en todos los casos se obtuvieron bajos rendimientos de reacción. En estos casos se obtuvo una mezcla de productos de hidrólisis de la imina, productos de polimerización del aldehído, y materiales de partida. La posible polimerización del aldehído, llevo a ensayar el uso de hidroquinona como aditivo (Tabla 4.10, entrada 5), logrando buenos resultados. La hidroquinona actúa reaccionando con radicales libres formados en el medio de reacción o presentes en los

reactivos. Con las condiciones de la entrada 5 se obtuvo **34** como el producto mayoritario y se logró la caracterización de la mezcla diastereomérica por ^1H RMN.



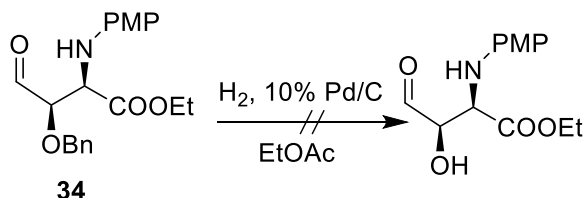
Esquema 4.46.- Reacción de Mannich entre **8** y **33**

Entrada	Eq. 33	Tiempo (d)	R(%)	d.r.(syn:anti)	Aditivo
1	1	1	Trazas	-	-
2	1	2	Trazas	-	-
3	2	1	Trazas	-	-
4	3	4	4%	5:1	-
5	1	1	50%	5:1	2% HQ

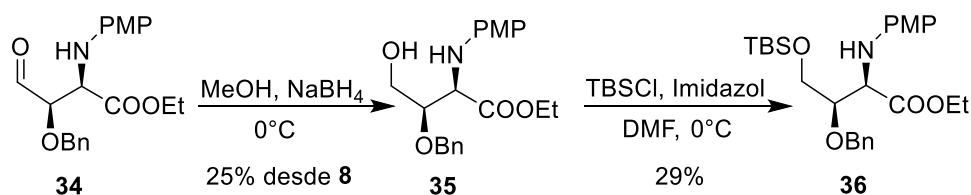
Tabla 4.10.- Condiciones ensayadas para la reacción de Mannich entre **8** y **33**

Antes de continuar con la ruta sintética se decidió determinar la estereoquímica absoluta, y el exceso enantiomérico de **34**. Si bien la estereoquímica esperada de acuerdo a los antecedentes y al mecanismo de reacción es la buscada, se planteó la desprotección del grupo bencilo y posterior determinación de la estereoquímica por formación de ésteres de Mosher sobre el grupo hidroxilo secundario.

Los intentos de desprotección del grupo bencilo fracasaron: no se logró avance de reacción al hidrogenar utilizando 10% Pd/C como catalizador con EtOAc como disolvente, mientras que cuando se utilizó THF:MeOH con HCl como medio de reacción se obtuvo la completa descomposición del material de partida (Esquema 4.47). La descomposición pudo haber ocurrido tanto por la hidrólisis del grupo éster, como por reacciones secundarias del grupo aldehído. Debido a la reportada inestabilidad de este último grupo, decidimos reducir el carbonilo presente en la molécula para aumentar su estabilidad (Esquema 4.48).

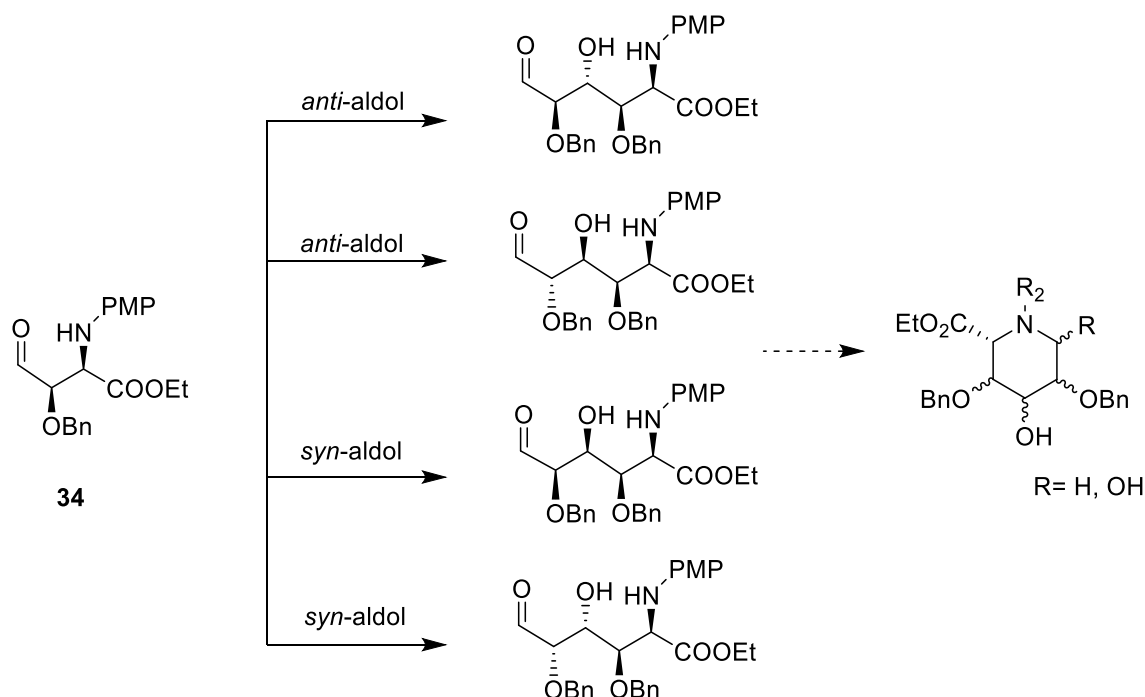


Esquema 4.47.- Reacción de hidrogenación de **34**



Esquema 4.48.- Ruta para la reducción y protección del grupo aldehído de **34**

Se hizo reaccionar a **34** en condiciones clásicas de reducción, utilizando NaBH_4 , y se obtuvo **35** con un 25% de rendimiento en dos pasos de reacción a partir de **8**. Luego se protegió el grupo hidroxilo primario utilizando TBSCl e imidazol en DMF, para evitar reacciones no buscadas al determinar la estereoquímica del hidroxilo secundario. Actualmente se encuentra planteada la reacción de hidrogenación de **36** para obtener su equivalente desprotegido y posteriormente determinar la estereoquímica absoluta de la molécula. Una vez confirmada la configuración absoluta y el exceso enantiomérico, se debería optimizar la reacción de Mannich y continuar con la ruta sintética planteada. El siguiente paso de reacción consiste en la reacción aldólica de **34** con otro equivalente de **33**, para completar el esqueleto carbonado de los miméticos de L-hexopiranosas (Esquema 4.49). Si bien se espera que estos últimos derivados ciclen *in situ* para formar el hemiaminal, como alternativa se plantea la posibilidad de realizar la ciclación mediante una aminación reductiva, o de forma similar a los derivados de L-pentofuranosa, una reducción, introducción de un buen grupo saliente, y ciclación por ataque nucleofílico del nitrógeno.

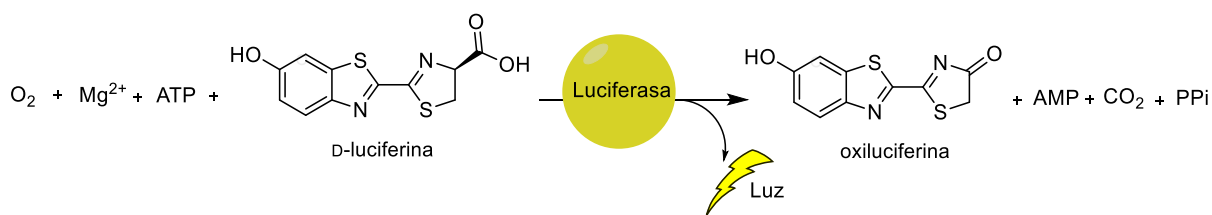


Esquema 4.49.- Continuación de ruta propuesta para síntesis de miméticos de hexopiranosas

4.4. Evaluación de actividad biológica sobre *Trypanosoma brucei*

En el marco de una breve pasantía de investigación en el Laboratorio de Biología Redox de Trypanosomas que dirige el Dr. Marcelo Comini, en el Institut Pasteur de Montevideo, se estudió la actividad biológica de algunas de las moléculas sintetizadas. El objetivo de esta pasantía fue evaluar la actividad de los compuestos sintetizados contra *Trypanosoma brucei brucei* y determinar su citotoxicidad sobre una línea celular de macrófagos, con el fin de identificar compuestos Hit.

El grupo del Dr. Comini desarrolló un ensayo fenotípico *in vitro* utilizando una línea celular de *Trypanosoma brucei brucei* bioluminiscente, que permite realizar un análisis preliminar tipo HTS, sobre múltiples compuestos de manera simultánea, y permite detectar compuestos HIT ($EC_{50} \leq 10 \mu\text{M}$) de manera rápida y económica.³³ Esta línea celular está genéticamente modificada para expresar una enzima luciferasa, que cataliza la reacción de oxidación de la luciferina. La luciferina se oxida para dar una forma energéticamente excitada de oxiluciferina, que al volver a su estado fundamental emite energía en forma de luz en el espectro visible. Esta reacción también es dependiente de ATP, por lo que existe una relación entre la cantidad de luz emitida y la cantidad de ATP celular. Esto vuelve a este ensayo una herramienta cuantitativa importante para la determinación de la viabilidad celular.³⁴



Esquema 4.50.- Mecanismo bioluminiscente del sistema luciferina/luciferasa

El procedimiento para evaluar la actividad de los compuestos sintetizados consistió en incubarlos con los parásitos transfectados durante 24 horas. Luego se realizó el revelado de las placas de 96-pocillos, para lo que se agregó una solución en de D-luciferina. Inmediatamente, la emisión de la placa se midió utilizando un luminómetro. Además de los compuestos a evaluar, la placa contiene un control negativo (DMSO), un control positivo (Nifurtimox, compuesto de conocida capacidad antitripanosomática) y el blanco (pocillos con DMSO y medio de cultivo), Figura 4.3. El análisis de los resultados obtenidos se realizó comparando la señal obtenida para los compuestos con la del control negativo, lo que se considera como el 100% de viabilidad. Todos los compuestos se ensayaron por triplicado, y se realizó un análisis estadístico para validar los resultados.

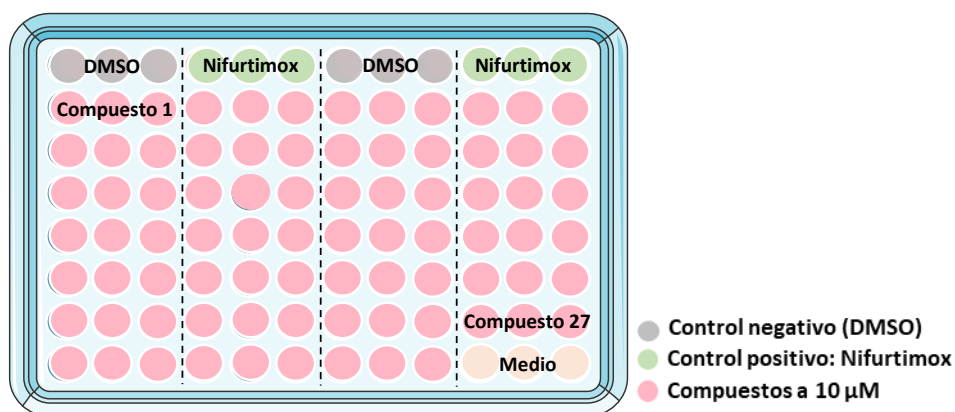


Figura 4.3.- Esquema de placa de 96 pocillos

Se realizó un screening primario a 10 μM , que permitió identificar al compuesto **24** como el único capaz de reducir la viabilidad celular de los parásitos a $<50\%$ (Tabla 4.11). A continuación, se realizó la curva dosis-respuesta para determinar la potencia de **24**, obteniéndose un EC_{50} de 3.8 μM , que resultó ser del mismo orden que la del control positivo Nifurtimox ($\text{EC}_{50} = 6.0 \mu\text{M}$). Para evaluar la selectividad del compuesto también se realizaron ensayos de citotoxicidad sobre macrófagos (línea celular J774). Lamentablemente el compuesto mostró una baja selectividad ($\text{IS} = 3$).

Compuesto	Viabilidad a 10 μM (%)/ EC_{50}	Citotoxicidad macrófagos(CC_{50} , μM)/ Índice de selectividad($\text{CC}_{50}/\text{EC}_{50}$)
10	89.0 ± 3.2	-
11	93.1 ± 7.1	-
12	98.1 ± 11.7	-
23	93.5 ± 6.9	-
24	$4.4 \pm 2.5 / 3.8 \pm 1.0$	$11.6 \pm 1.1 / 3$
25	96.7 ± 7.2	-
26	87.5 ± 4.1	-
27	103.3 ± 21.5	-
28	94.1 ± 15.0	-
29	100.2 ± 10.9	-
Nifurtimox	$61.2 \pm 3.7 / 6.0 \pm 0.4^a$	$140.0 \pm 2.0 / 23^a$

*Control negativo: DMSO Control positivo: Nifurtimox. ^a Dato de literatura.³⁵

Tabla 4.11.- Estudio de actividad biológica de compuestos obtenidos.

Si bien estos son resultados preliminares, sugieren que el cambio en un único centro quiral puede impactar en la bioactividad de un compuesto, ya que solo el iminoazúcar **24** mostró

ser activo, siendo el único perteneciente a los miméticos de la serie *L-lixo*. Esto, a su vez, nos motiva a continuar con la síntesis de iminoazúcares estructuralmente relacionados a **24**, para intentar obtener compuestos con mayor potencia y/o menor citotoxicidad, Figura 4.4.

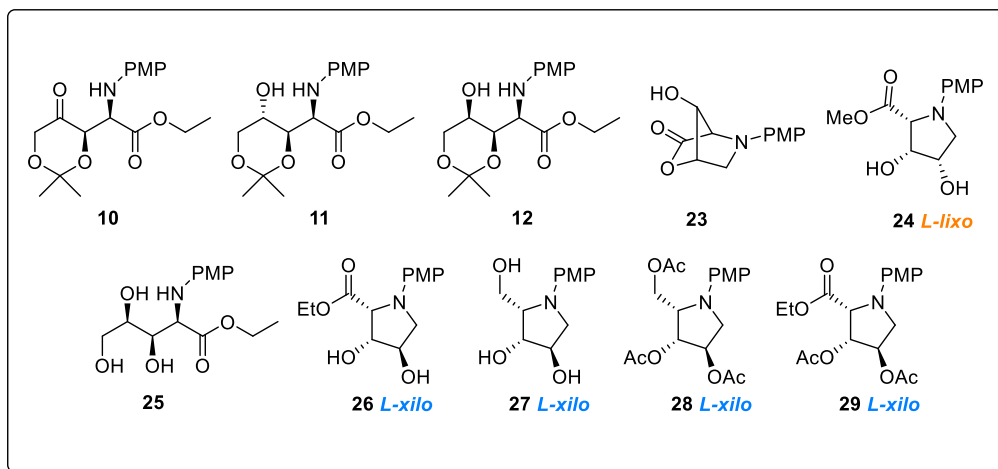
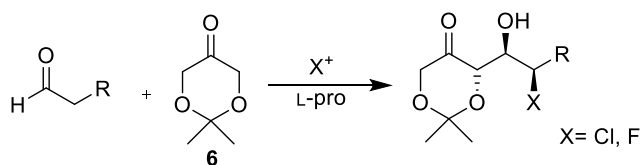


Figura 4.4.- Compuestos evaluados en ensayo contra *T. brucei brucei*

El trabajo anteriormente descrito concluyó con la publicación de los resultados de síntesis de miméticos de L-pentofuranos a partir de la reacción de Mannich *syn* junto con el estudio de actividad biológica anti-tripanosomático de los productos e intermedios de la ruta sintética.³⁶

4.5. Desarrollo de metodologías para la síntesis de análogos de nucleósidos

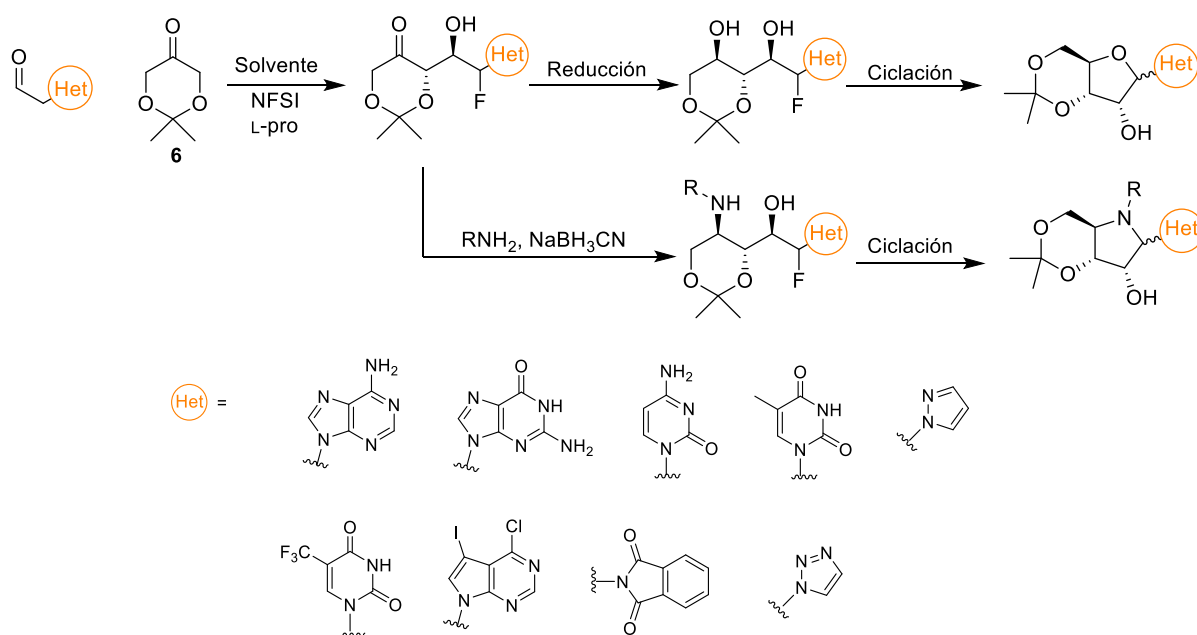
En el marco de una pasantía en el laboratorio del Prof. Robert Britton, en la universidad Simon Fraser, Canadá, se trabajó en el desarrollo y optimización de metodologías organocatalíticas para la síntesis de análogos de nucleósidos, y heterociclos sustituidos. Como se mencionó en la sección de antecedentes, el grupo de trabajo del Prof. Britton cuenta con amplia experiencia en la síntesis de heterociclos polihidroxilados, entre ellos iminoazúcares, utilizando como paso clave una reacción organocatalítica de α -halogenación y aldólica en tándem (Esquema 4.51).³⁷⁻⁴²



Esquema 4.51.- Reacción aldólica/ α -halogenación

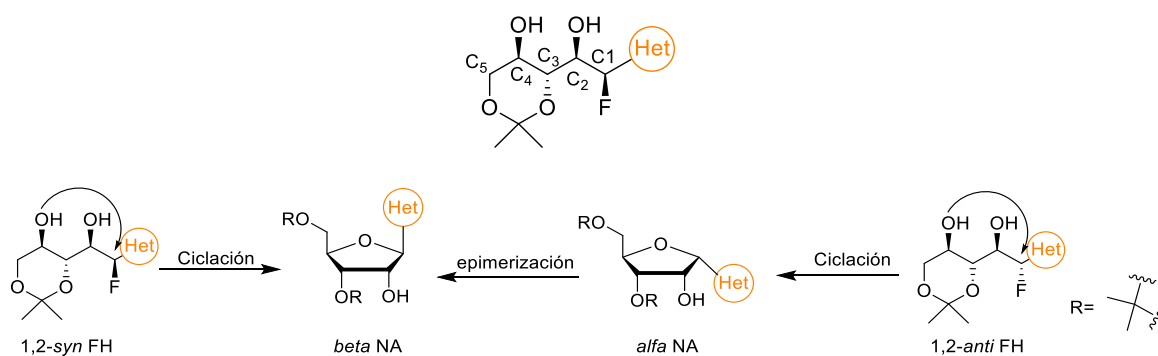
Más recientemente, amplió el alcance de esta metodología y la aplicó en la síntesis de análogos de nucleósidos.⁴¹ Los análogos de nucleósidos son estudiados y utilizados como fármacos para una amplia gama de enfermedades, tanto humanas como animales.⁴³⁻⁴⁶ Este tipo de compuestos se plantean como un objetivo sintético importante en la búsqueda de nuevos fármacos anti-tripanosomáticos debido a que han sido estudiados como inhibidores de Nucleósido Hidrolasas (NH),⁴⁷⁻⁵⁰ una serie de enzimas claves en el

metabolismo de los tripanosomatidos,^{51,52} así como también su actividad mediante otros mecanismos de acción.⁵³⁻⁵⁷ La metodología general para la obtención de análogos de nucleósidos consiste en la reacción en tándem de α -fluoración/aldólica usando un aldehído sustituido en la posición α por un heterociclo. Posteriormente mediante una reducción y ciclación intramolecular se obtienen los correspondientes análogos de nucleósido protegidos. Esta metodología también podría aplicarse para la síntesis de aza-nucleósidos, realizando una aminación reductiva, en lugar de una reducción (Esquema 4.52).



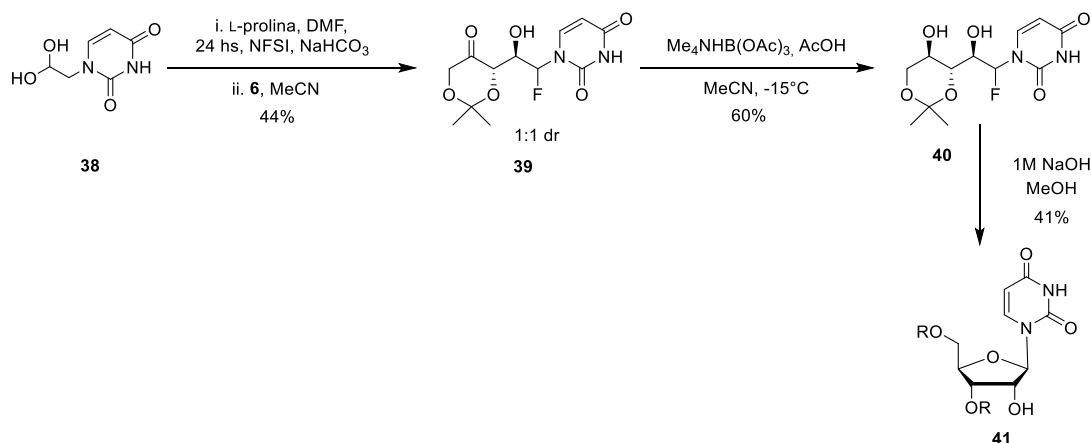
Esquema 4.52.- Ruta planteada para la obtención de análogos de nucleósidos.

Como se ha discutido y demostrado en el presente trabajo, el uso de prolina como catalizador tiene grandes ventajas, pero no siempre es la opción que da los mejores resultados en términos de rendimiento, enantioselectividad y diastereoselectividad. Si bien la metodología descrita para la obtención de análogos de nucleósidos ha sido aplicada utilizando una amplia gama de heterociclos sustituyentes, la reacción carece de diastereoselectividad en la reacción de α -fluoración, y en muchos casos los excesos enantioméricos son moderados.⁴¹ Otro factor importante para considerar es que solo la fluorohidrina 1,2-*syn* da lugar al anómero β del análogo de nucleósido deseado, mientras que la fluorohidrina 1,2-*anti* da lugar al anómero α (Esquema 4.53). Si bien en algunos casos es posible promover la epimerización para obtener únicamente anómero β , esto ocurre solo en algunas ocasiones, y en el paso final de reacción, por lo que es necesario trabajar con la mezcla diastereomérica durante toda la ruta sintética, volviendo desafiantes los procesos de purificación y caracterización.



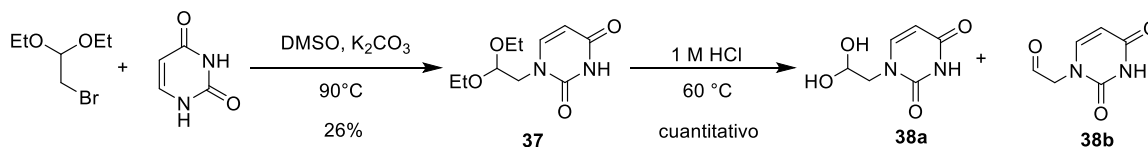
Esquema 4.53.- Síntesis de análogos de nucleósidos a partir de fluorohidrinas

El objetivo de esta pasantía fue capacitarme en la metodología desarrollada por el grupo de trabajo del Prof. Robert Britton para la obtención de análogos de nucleósidos y heterociclos polihidroxilados. Para ello se trabajó en estudiar y desarrollar una nueva metodología que permitiera obtener fluorohidrinas de manera diastereoselectiva y con mayor exceso enantiomérico a lo previamente reportado por el grupo, así como entender el motivo detrás de esta baja diastereoselectividad y moderados *ee* de la reacción catalizada por prolina. En una primera instancia, se trabajó en la reproducción de la síntesis de la uridina protegida **41** (Esquema 4.54).



Esquema 4.54.- Síntesis de uridina protegida a partir del hidrato **38**

Para esto primero se debió sintetizar el aldehído en forma de hidrato **38a** y aldehído **38b** a partir del dietil acetal del bromoacetaldehído (Esquema 4.55).

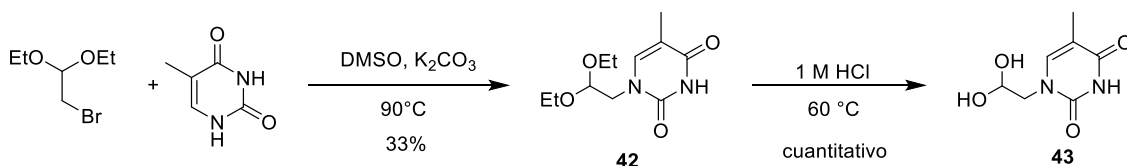


Esquema 4.55.- Síntesis de hidrato **38**

El compuesto **38** se obtuvo como una mezcla del aldehído y su hidrato en proporciones variables. Este se sometió a la reacción en tándem de α -fluoración/aldólica. En una primera etapa se realizó la reacción de α -fluoración del aldehído, y luego de 24 horas se agregó la dioxanona **6** para realizar la reacción aldólica, obteniendo **39** con un 44 % de rendimiento y un *d.r.* de 1:1. A continuación se realizó la reducción diastereoselectiva de

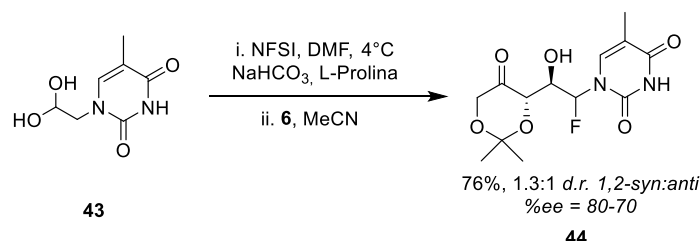
39 utilizando $\text{Me}_4\text{NHB}(\text{OAc})_3$ y se obtuvo **40** como una mezcla de diastereómeros con un 60% de rendimiento. Por último, se realizó la ciclación intramolecular por desplazamiento de fluoruro y en esas mismas condiciones se obtuvo la uridina protegida con acetónido **41** como un único anómero (beta) por epimerización del diastereómero α , con un 41% de rendimiento (Esquema 4.54).

Una vez completada la síntesis de uridina, se comenzó a trabajar en el estudio y desarrollo de una nueva metodología para la obtención de análogos de nucleósidos. Para estudiar la reacción se utilizó timina como modelo, debido a que en la práctica es una de las bases nitrogenadas más fáciles con las que trabajar. El hidrato **43** fue sintetizado de manera análoga a **38**, realizando la alquilación entre timina y el dietilacetal del bromoacetaldehído y posterior desprotección del acetal en medio ácido (Esquema 4.56).



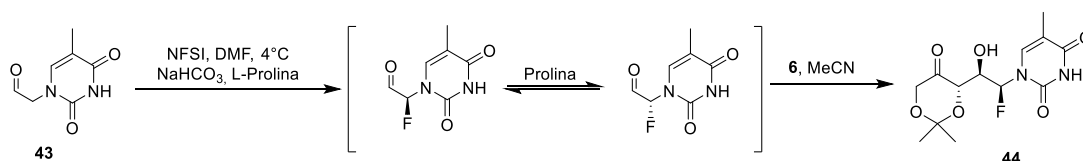
Esquema 4.56.- Obtención del hidrato **43**

Previamente, el grupo había reportado la obtención de la fluorohidrina **44** a partir de **43** utilizando condiciones similares a las descritas anteriormente, obteniendo la fluorohidrina **44** con un *d.r.* de 1.3:1 y un *ee* de 80-70% aproximadamente (Esquema 4.57). Es importante aclarar que en la reacción aldólica catalizada por prolina habitualmente se obtienen exclusivamente productos de configuración 2,3-*anti*.



Esquema 4.57.- Reacción aldólica/ α -fluoración de **43** y **6**

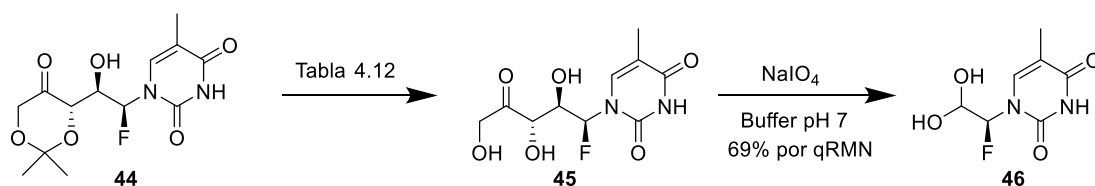
De acuerdo con los reportes del grupo, lo esperado en estos casos es que ocurra un fenómeno de resolución cinética dinámica (RCD) (Esquema 4.58). Tal cual se describió en la sección antecedentes con los α -cloroacetaldehídos sustituidos, en este caso se esperaba obtener una mezcla racémica de fluoroaldehídos, cuya epimerización fuera catalizada por prolina; posteriormente, la reacción aldólica ocurriría con selectividad sobre solo uno de los enantiómeros, dando lugar a un producto altamente enantio- y diastereo- enriquecido.



Esquema 4.58.- Epimerización de fluoroaldehído derivado de **43**

Sin embargo, los resultados empíricos sugieren que el proceso de RCD no ocurre cuando el sustituyente del fluoroaldehído es un nitrógeno perteneciente a un heterociclo, ya que los productos se obtuvieron con pobre diastereoselectividad y una moderada enantioselectividad. Una posible explicación para la baja diastereoselectividad de la reacción, es que la etapa aldólica no es selectiva, no discrimina a los enantiómeros del α -fluoroaldehído, o también que el proceso de epimerización catalizado por prolina no ocurre, o es lento con relación a la velocidad de la reacción aldólica.

Para simplificar el proceso, se decidió estudiar primero la etapa aldólica, y posteriormente la reacción de fluoración. Para estudiar la etapa aldólica, se decidió utilizar como sustrato un α -fluoroaldehído enantioenriquecido sintetizado a partir de **44**. El laboratorio disponía de stock de **44**, diastereómero 1,2-*syn* con un 70% de *ee*. Aplicando y optimizando una metodología utilizada por el grupo, fue posible obtener el hidrato enantioenriquecido **46** a partir de **44**. Se debió optimizar el proceso de desprotección de **44** utilizando las condiciones de la Tabla 4.12, y se realizó el clivaje oxidativo con NaIO₄ para obtener el fluorohidrato **46** (Esquema 4.59, Tabla 4.12). Tanto **45** como **46** deben ser utilizados inmediatamente luego de su síntesis debido a su inestabilidad. En el caso de **46**, no puede someterse a purificación por columna cromatográfica y debe mantenerse en solución.

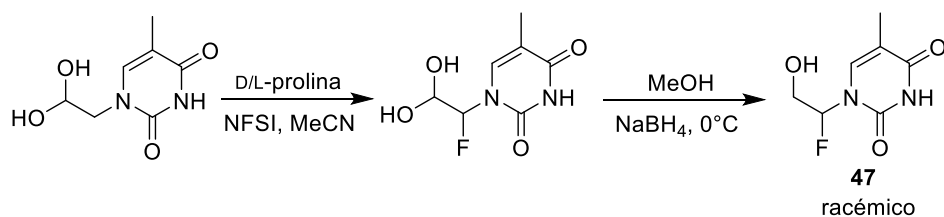


Esquema 4.59.- Desprotección y clivaje oxidativo de **44**

Entrada	Condiciones	Rendimiento
1	HCl, THF, 5h, 40°C	49%
2	PPTS, MeOH, 40°C, 24h	66%
3	Amberlyst® 15, MeOH, 30h, Tamb	72%

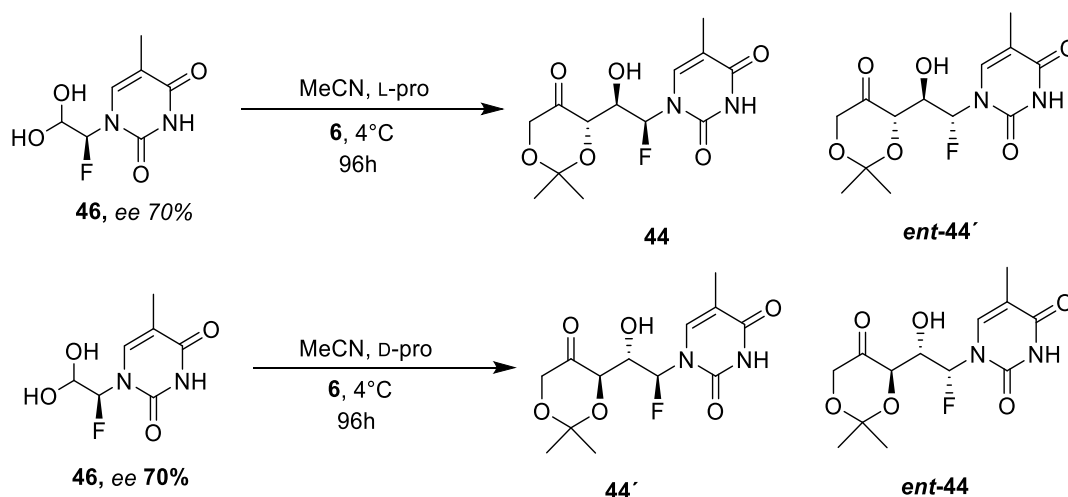
Tabla 4.12.- Condiciones ensayadas para la desprotección del acetónido **44**

Para caracterizar **46** se debió obtener el correspondiente alcohol primario por reducción con NaBH₄ (Esquema 4.60), debido a que **46** resultó inestable para aislar y caracterizarlo *via* HPLC. Una vez obtenido el fluoroalcohol **47**, se determinó su pureza enantiomérica utilizando HPLC de fase estacionaria quiral. De forma de lograr determinar el *ee* con exactitud, se sintetizó fluoroalcohol **47** racémico en 2 pasos de reacción a partir de **43**, el cual también se analizó por HPLC quiral.



Esquema 4.60.- Estrategia utilizada para la caracterización de **46**

Una vez obtenido y caracterizado **46**, se utilizó como sustrato en dos reacciones aldólicas, una utilizando L-prolina, y otra utilizando D-prolina como catalizadores. Estas reacciones se monitorearon durante 96 horas tomando alícuotas y analizando por ^1H RMN y ^{19}F RMN (Esquema 4.61). Es importante aclarar que, en base a antecedentes del grupo,⁴¹ se conoce que la configuración de los dos nuevos centros quirales tiene buena selectividad para la formación de productos 2,3-*anti*, con la configuración absoluta detallada en el Esquema 4.61, por lo que, a efectos analizar los resultados de este estudio, se consideró completa selectividad en la configuración absoluta de estos nuevos centros quirales.



Esquema 4.61.- Reacción aldólica entre **46** y **6**

Con este experimento se pretendió estudiar si la reacción aldólica procede con algún tipo de selectividad a la hora de reaccionar con ambos enantiómeros de **46**.

El resultado de las reacciones fue más que interesante. En el caso en el que se usó L-prolina, se obtuvo **44** con un 54% de rendimiento y un *d.r.* de 5:1 siendo el producto 1,2-*syn*-2,3-*anti* el mayoritario. Por otro lado, cuando se utilizó D-prolina como catalizador, se obtuvo el **44'** como producto mayoritario (producto 1,2-*anti*-2,3-*anti*), con un *d.r.* de 3:1 y un 39% de rendimiento. En ambos la mezcla de productos tiene una relación de diastereómeros similar a la relación de enantiómeros del material de partida. Esto indica que tanto L- como D- prolina reaccionan de manera muy similar con ambos enantiómeros de **46**, sugiriendo que la reacción no es selectiva, y la reactividad resulta indiferente a la estereoquímica del fluorometino. Por otro lado, este resultado también nos da información acerca del proceso de racemización de **46** catalizado por prolina, demostrando que la velocidad de racemización del α -fluoroaldehído es lenta (o inexistente) en comparación con la velocidad de la reacción aldólica, ya que la relación de productos es similar a la relación de enantiómeros del material de partida utilizado.

Como sospechábamos, esto se traduce en que el mecanismo de resolución cinética dinámica previamente descrito por este grupo de trabajo no funciona en este caso. Debido a esto, determinamos que para obtener diastereoselectividad en la etapa aldólica se necesita un α -fluoroaldehído enantioenriquecido.

Por otro lado, el monitoreo por ^1H RMN de la reacción, usando L-prolina, permitió determinar las especies presentes en el medio de reacción, y su evolución a medida que la reacción avanza. También fue posible determinar la cantidad aproximada de estas moléculas utilizando espectroscopía ^{19}F RMN y 1,3,5-tris(trifluorometil)benceno como estándar interno (Figuras 4.5 y 4.6).

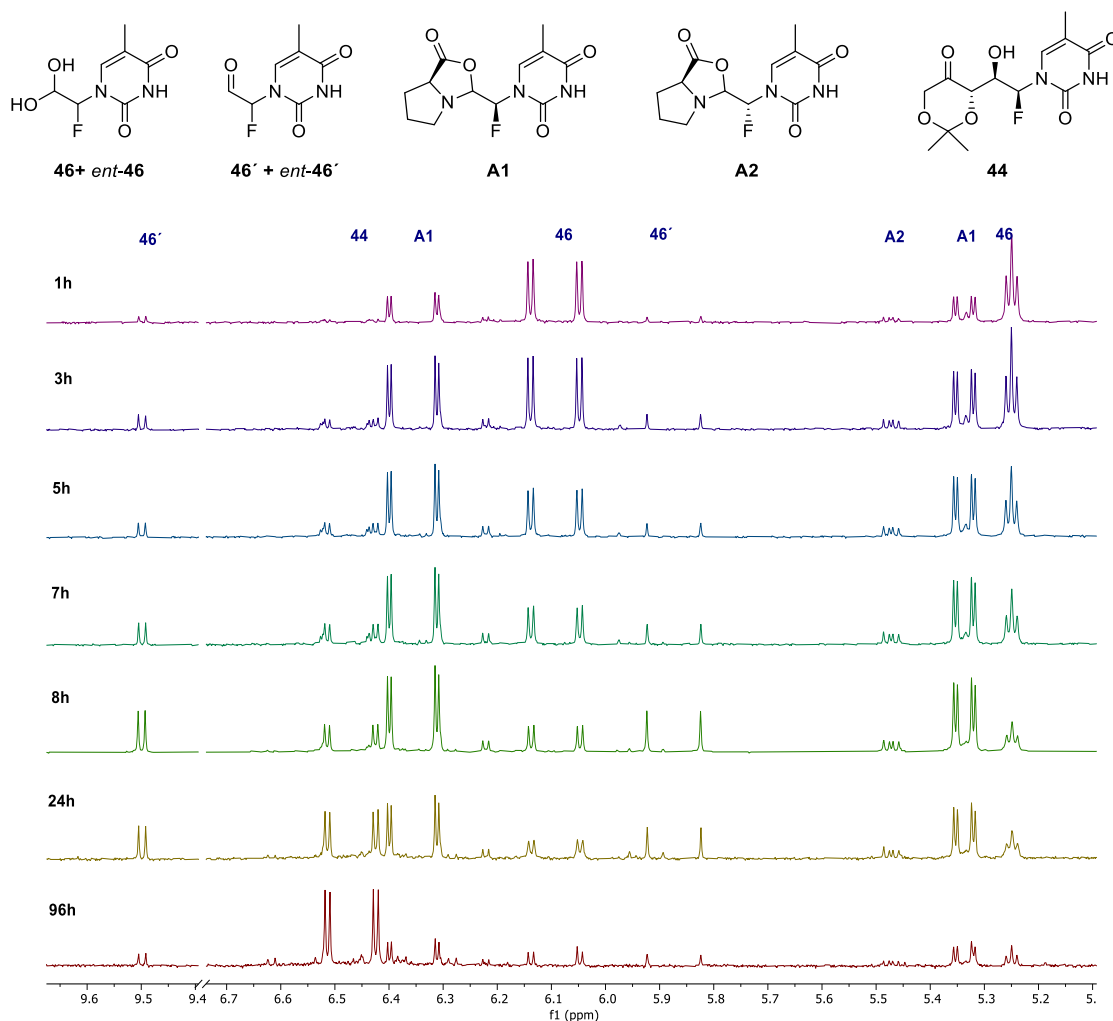


Figura 4.5.- Espectro ^1H RMN de reacción analizada durante 96 horas

En el rango 5.8 a 6.6 ppm puede observarse la señal correspondiente al protón del fluorometino con la constante de acoplamiento escalar (J) H-F (aproximadamente 40 Hz), este rango del espectro resulta útil para estudiar esta reacción debido a la baja cantidad de señales y poca superposición de estas. Inmediatamente luego del comienzo de la reacción comenzó a detectarse la presencia del aldehído **46'**, por deshidratación de **46**. Notablemente, luego de 5 horas de reacción la especie mayoritaria fue el aducto **A1**. Si bien la formación de imidazolidinonas similares ha sido reportada previamente, la formación de este aducto en esta reacción no se conocía hasta el momento. Luego de 96 horas, se obtuvo **44** como producto mayoritario, y disminuyó considerablemente la

presencia de aductos, confirmando que el medio de reacción consiste en una serie de equilibrios complejos. Es importante destacar que la presencia de estos aductos repercute de manera negativa en la reacción, ya que disminuye drásticamente la cantidad de reactivo y de prolina disponible para reaccionar. A futuro podría estudiarse una metodología que permitiera suprimir la formación de aductos, y que se tradujera en un aumento en la velocidad de reacción.

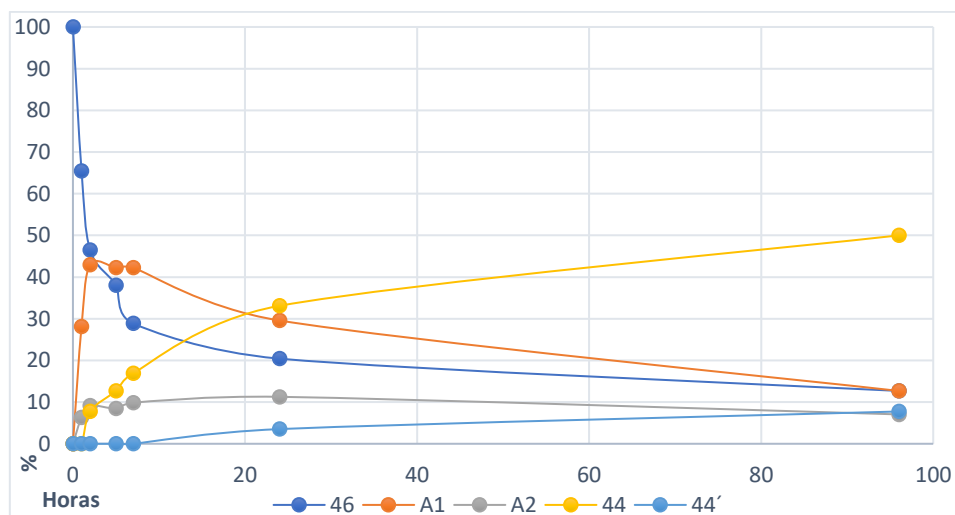
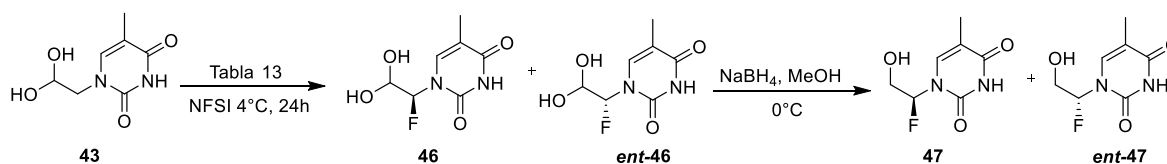


Figura 4.6.- porcentajes de especies presentes en el medio de reacción

En este punto logramos confirmar nuestra hipótesis acerca de la naturaleza no selectiva de esta reacción aldólica para definir la geometría 1,2-*anti*, y tuvimos un indicio de la baja velocidad de epimerización del α -fluoroaldehído. Si bien el uso de un aldehído enantioenriquecido agrega un punto de complejidad a esta reacción, mejora de manera sustancial la diastereoselectividad. Por este motivo decidimos explorar metodologías para lograr α -fluoraciones enantioselectivas de forma organocatalítica. Existen reportes y estudios de α -fluoraciones enantioselectivas utilizando catálisis de enaminas, siendo los trabajos más notables los de MacMillan,^{58,59} Enders⁶⁰ y Jorgensen.⁶¹ En general se utiliza prolina, derivados de prolina o imidazolidinonas como catalizadores, con los que se han visto resultados muy variados. Todos estos reportes tienen en común el hecho de que la α -fluoración con prolina da lugar a productos con bajos *ee*. En nuestro estudio se utilizó la reacción de fluoración de **43** como modelo, se ensayaron diferentes catalizadores, disolventes y cargas de catalizador (Esquema 4.62, Tabla 4.13, Figura 4.7).



Esquema 4.62.- Fluoración y reducción de **43**

Entrada	Cat.	Eq. Cat.	Disolvente	Rend.	% <i>ee</i>
1	1	1	MeCN	83%	10 ^a
2	2	1	MeCN	n.d	-
3	3	1	MeCN	52%	38 ^a
4	4	1	MeCN	trazas	-
5	5	1	MeCN	61%	74 ^a
6	6	1	MeCN	34%	30
7	7	1	MeCN	62%	78 ^a
8	8	1	MeCN	trazas	-
9	9	1	MeCN	n.d	-
10	5	0.5	MeCN	41%	76 ^a
11	5	0.2	MeCN	25%	72 ^a
12	5	1	THF	59%	58 ^a
13	5	1	DMF	25%	54 ^a
14	5	1	CH ₃ Cl	n.d	-
15	5	1	<i>i</i> -PrOH	n.d	-
16	5	1	HFiP	n.d	-
17	5	1	Trifluoroetanol	n.d	-

^a *ent*-47 es el producto mayoritario

Tabla 4.13.- Screening de catalizadores

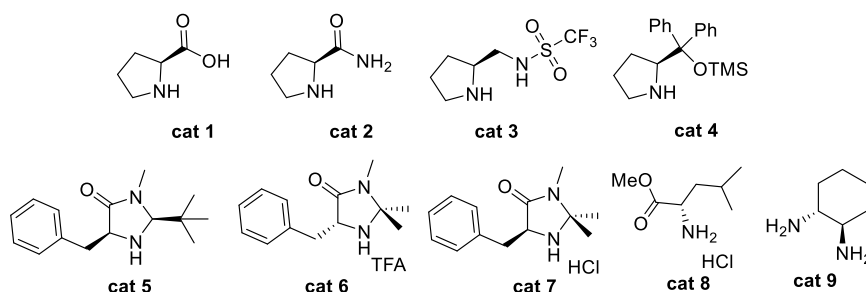


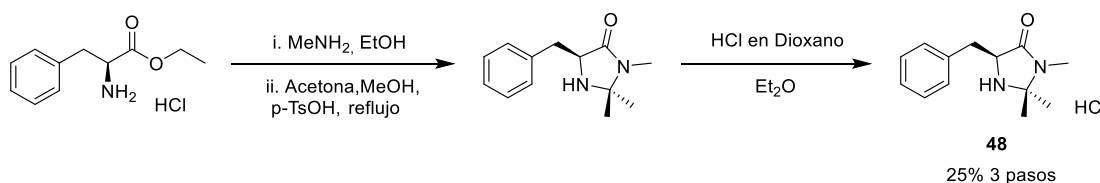
Figura 4.7.- Catalizadores evaluados

Para el análisis se tomó una alícuota del crudo de reacción, que fue extraída y sometida a condiciones de reducción con NaBH₄ para obtener el correspondiente α -fluoroalcohol cuyo *ee* se determinó utilizando HPLC con fase estacionaria quiral. Por otro lado, se utilizó otra alícuota para análisis de ¹H y ¹⁹F RMN, y se determinó el rendimiento utilizando 1,3,5-tris(trifluorometil)benceno como estándar interno.

Las reacciones se realizaron utilizando NFSI como agente donador de F⁺, a 4°C durante 24 horas. En base a resultados presentes en bibliografía, se seleccionó una serie de catalizadores para realizar un screening. Se incluyó prolina y derivados (**cat 1, 2, 3, 4**), imidazolidinonas o catalizadores de MacMillan (**cat 5, 6 y 7**), metil éster de leucina (**cat 8**), y 1,2-diaminociclohexano (**cat 9**). En cuanto a los resultados del screening (Tabla 4.13, entradas 1 a 9), la reacción con L-prolina (**cat 1**) dio los resultados esperados, obteniendo una excelente conversión, pero un casi nulo exceso enantiomérico. Tanto

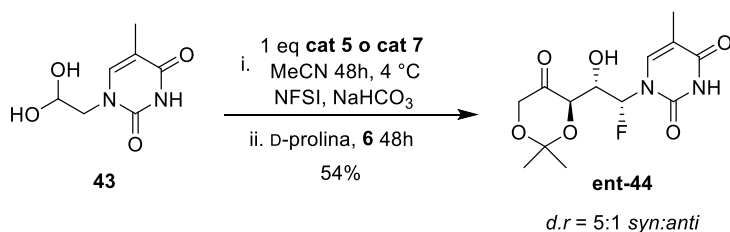
prolinamida (**cat 2**) como **cat 4** no dieron lugar a la formación de producto en cantidades significativas, mientras que el **cat 3** catalizó la formación de producto con baja enantioselectividad. Por otro lado, la imidazolidinona **cat 5** dio muy buenos resultados, obteniendo **46** con un *ee* de 74% y un rendimiento de 61%. Si bien se obtuvo como mayoritario el enantiómero no deseado, al utilizar el enantiómero de **cat 5** se debería obtener el enantiómero deseado del α -fluoroaldehído con igual selectividad y rendimiento. De manera similar, la imidazolidinona **cat 7** dio excelentes resultados, casi idénticos a **cat 5**. Por último, tanto **cat 8** como **cat 9** no dieron buenos resultados.

Es importante destacar que en ninguna de las entradas de la tabla 4.13 se observaron cantidades significativas de productos secundarios, por lo que menores rendimientos se deben a menores porcentajes de conversión del material de partida. A continuación, se estudió reducir la carga catalítica del **cat 5**. Si bien tanto **cat 5** como **cat 7** pueden sintetizarse fácilmente de manera económica o adquirirse de fuentes comerciales (Esquema 4.63), el uso de 1 equivalente no resulta eficiente. El uso de 0.5 y 0.2 equivalentes dio lugar a menores porcentajes de conversión, pero afortunadamente se logró mantener el *ee*. Con ensayos posteriores se determinó que es posible alcanzar conversiones mayores a 60% utilizando 20 mol% de catalizador y manteniendo la reacción durante 4 días a 4°C. Finalmente, se realizó un screening de disolventes, si bien MeCN se mantuvo como el que brindó mejores resultados, THF es una alternativa.



Esquema 4.63.- Síntesis de oxazolidinona **48**

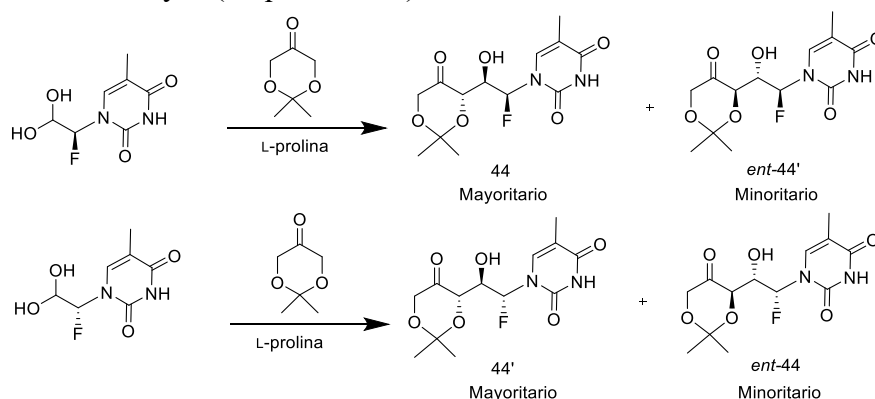
Con estas condiciones optimizadas para la fluoración enantioselectiva, se propuso realizar la reacción de α -fluoración/aldólica *one pot* utilizando las imidazolidinonas **cat 5** o **cat 7** en una primera etapa de fluoración, y posteriormente agregar prolina y dioxanona para la etapa aldólica (Esquema 4.64). El agregado de prolina es necesario debido a que las imidazolidinonas ensayadas no catalizan el avance de la reacción aldólica.



Esquema 4.64.- Reacción α -fluoración/aldólica

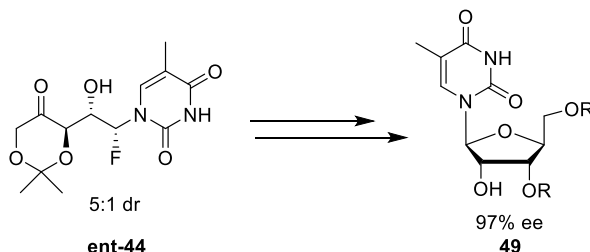
La reacción transcurrió sin mayores inconvenientes, y se logró obtener la fluorohidrina **44** con buen rendimiento y muy buen *d.r.* Es importante notar que en este caso se utilizó D- en lugar de L- debido a que momentáneamente no se contaba con el enantiómero de **cat 5** para obtener el fluoroaldehído necesario. Esta reacción también se ensayó utilizando

cat 7, obteniendo idénticos resultados. El siguiente paso consistió en determinar el exceso enantiomérico de **44** sintetizado utilizando esta metodología, y estudiar el alcance de la reacción usando aldehído/hidrato con modificaciones en el heterociclo. En principio, como consecuencia del mayor *d.r.* también esperabamos una mejora del *ee*. Esto se debe a que el enantiómero del producto mayoritario es obtenido en la reacción aldólica del enantiómero del fluoroaldehído deseado, por lo tanto, al realizar la etapa aldólica con un fluoroaldehído enantioenriquecido, deberíamos obtener un producto con un *ee* significativamente mayor (Esquema 4.65).



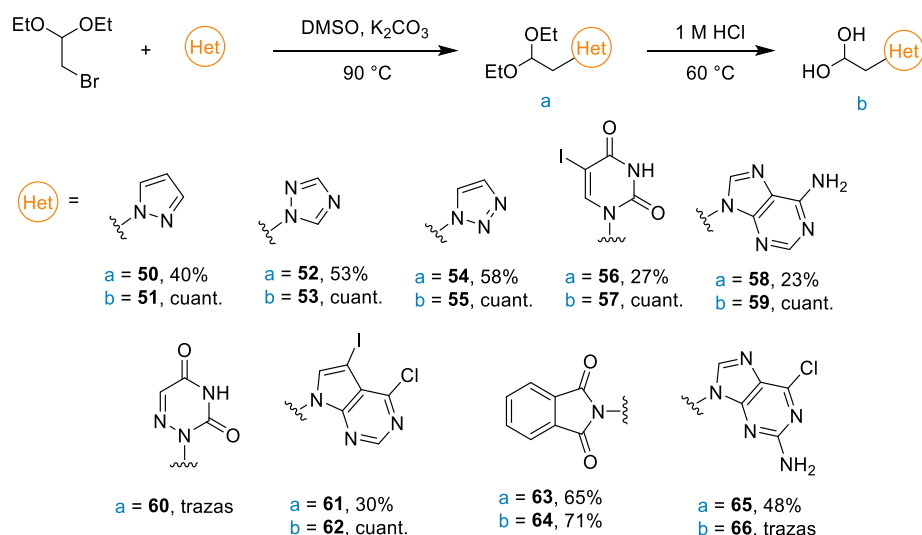
Esquema 4.65.- Productos obtenidos al utilizar fluoroaldehídos enriquecidos

Para analizar el exceso enantiomérico se sintetizó el análogo de nucleósido correspondiente, siguiendo la metodología reportada por el grupo. Se realizó la reducción de **ent-44** y la ciclación intramolecular para obtener el nucleósido protegido **49**. Luego de análisis cromatográfico utilizando HPLC con fase estacionaria quiral se determinó un *ee* de 97% para **49**, mejorando de manera sustancial lo obtenido con la anterior metodología (70-80% *ee*).



Esquema 4.66.- Obtención de análogo de nucleósido **49**

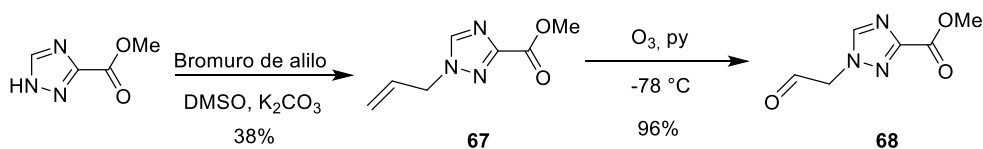
A continuación, se describirán las metodologías ensayadas para la obtención de una serie de α -heteroarilacetaldehídos que fueron utilizados para ensayos de reacciones de α -fluoración/aldólicas en tándem utilizando la nueva metodología (Esquema 4.67).



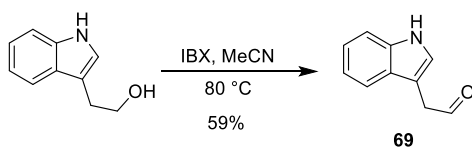
Esquema 4.67.- Aldehídos/hidratos sintetizados utilizando la metodología descrita por el grupo.

Utilizando la metodología de alquilación e hidrólisis descrita anteriormente para la síntesis de **38** y **43**, se sintetizaron nuevos reactivos para la reacción aldólica. En algunos ejemplos se obtuvieron mezclas de productos de mono- y di-alquilación, lo que explica los bajos rendimientos de estos casos. Este fenómeno es particularmente importante en el caso de la síntesis de **60**, donde se obtuvo el producto di-alquilado casi exclusivamente, por otro lado, durante la desprotección de **65** solo se obtuvieron trazas del producto.

Utilizando diferentes estrategias, se sintetizaron otros dos aldehídos: **68** se obtuvo luego de una reacción de alquilación y posterior ozonólisis, mientras que **69** se obtuvo por oxidación de triptofol (Esquemas 4.68 y 4.69).



Esquema 4.68- Ruta para la obtención del aldehído **68**

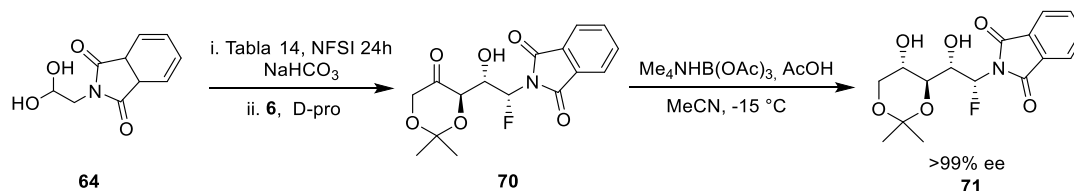


Esquema 4.69.- Reacción de oxidación para la obtención de **69**

Una vez obtenida esta biblioteca de aldehídos, se comenzó a estudiar el alcance de la reacción aldólica utilizando dos catalizadores. En primer lugar, se describirán los ejemplos exitosos, y luego se entrará en detalle de aquellas reacciones en las que no se logró aplicar este método con éxito.

En una primera instancia se realizó la reacción aldólica utilizando el ftalacetaldehído, tomando como punto de partida las condiciones reportadas por el grupo para la reacción utilizando solo prolina, y luego de ensayar diferentes disolventes y mezclas, se logró

obtener **70** con un 45% de rendimiento y una *d.r.* de 8:1. Debido a que no fue posible obtener **70** de forma completamente pura utilizando técnicas de purificación tradicionales, fue necesaria realizar la reducción diastereoselectiva para así obtener el *syn*-diol **71** (Esquema 4.70, Tabla 4.14). Se logró un excelente resultado desde el punto de vista de la diastereoselectividad y rendimiento, y se destaca el hecho de que se obtuvo un solo enantiómero de forma casi exclusiva.

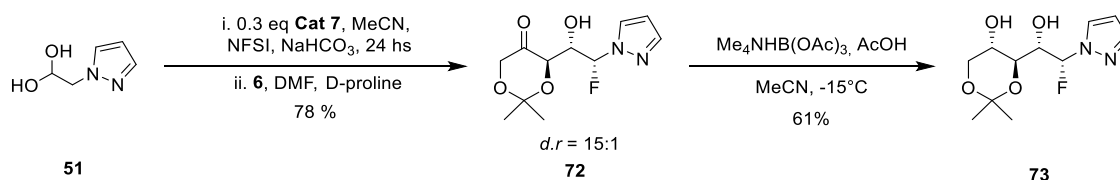


Esquema 4.70.- Síntesis de **70** a partir del hidrato **64**

Entrada	Cat.	Eq. Cat.	Disolvente	Rend.	<i>d.r.</i>
1	Cat 7	0.5	DMF, luego CH ₂ Cl ₂	nd	-
2	Cat 5	0.5	MeCN	n.d	-
3	Cat 7	0.5	MeCN:DMF, luego CH ₂ Cl ₂	45%	8:1

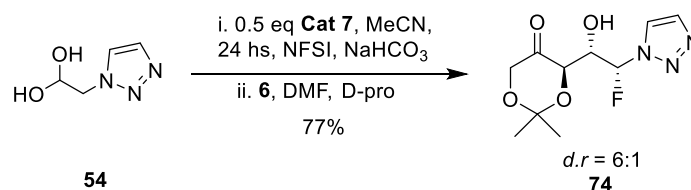
Tabla 4.14.- Condiciones ensayadas para la obtención de **69**

Por otro lado, cuando se utilizó el aldehído **51**, se obtuvo también un excelente resultado en términos de rendimiento y diastereoselectividad, obteniendo **72** con un 78% de rendimiento y un *d.r.* de 15:1 (Esquema 4.71). Posteriormente se realizó la reducción de **72** para obtener el diol **73** para una futura caracterización y determinación del exceso enantiomérico.



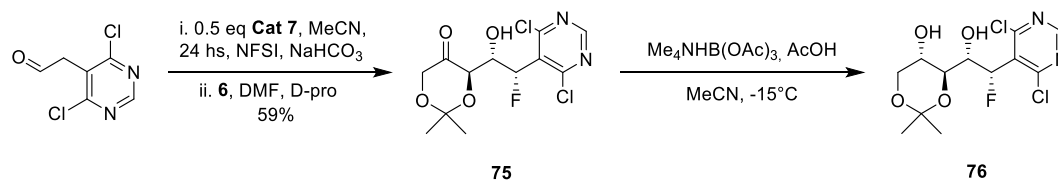
Esquema 4.71.- Síntesis de **72** a partir del hidrato **51**

De manera similar, el uso del triazol **54** dio buenos resultados. En un primer ensayo se logró obtener la fluorohidrina **74** con un 77% de rendimiento y un *d.r.* de 6:1 (Esquema 4.72).



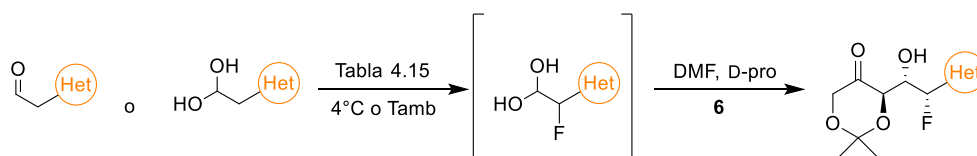
Esquema 4.72.- Síntesis de **74** a partir del hidrato **54**

Se ensayó también la reacción aldólica utilizando una dicloropirimidina comercial, y se obtuvo el producto **75** con un 59% de rendimiento como un único diastereómero. Sin embargo, sólo se pudo determinar el rendimiento por RMN cuantitativo debido a la alta inestabilidad del producto. Se logró reducir y aislar el diol **76** el cual se utilizó para realizar la caracterización espectroscópica (Esquema 4.73).



Esquema 4.73.- Síntesis de **75** a partir de una pirimidina comercial

Los demás aldehídos e hidratos ensayados no dieron lugar a la formación de fluorohidrinas. Los resultados en la Tabla 4.15 se resumen las condiciones ensayas.



Esquema 4.74.- Reacción de α-fluoración/aldólica

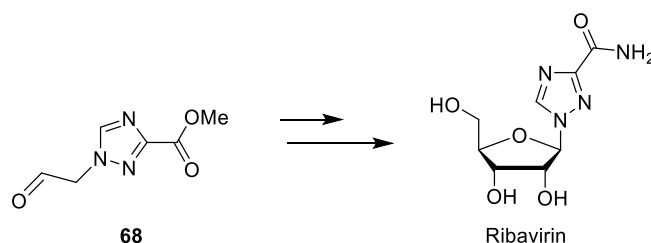
Reactivo	Cat.	Disolventes	Fuente de F ⁺	Bases	Resultado
 38	4, 5 o 7	MeCN, DMF o THF	NFSI o SelectFluor	NaHCO ₃	Trazas de fluoroaldehído
 57	5 o 7	DMF	NFSI	NaHCO ₃	Trazas de fluoroaldehído
 59	5 o 7	DMF o MeCN	NFSI	NaHCO ₃	<10% d.r. = 2:1 con Cat 5 MeCN, NaHCO ₃
 62	5 o 7	DMF, MeCN o DMSO	NFSI	Lutidina, NaHCO ₃ o K ₂ CO ₃	20% d.r. = 1.4:1 con Cat 7 , Lutidina en DMF
 68	7	MeCN	NFSI	NaHCO ₃	Fluoración cuantitativa. Sin conversión en aldólica.
 69	7	MeCN	NFSI	NaHCO ₃	Descomposición en etapa de fluoración

Tabla 4.15.- Tabla de aldehídos/hidratos ensayados

Uno de los resultados más enigmáticos fue el de los hidratos **38** y **57**, derivados de uracilo y 5-iodouracilo, respectivamente. A diferencia de lo ocurrido con el hidrato **43** derivado de timina, no se logró una conversión significativa en la etapa de fluoración. En el caso de **38**, modificaciones en el catalizador, disolvente y agente fluorante no lograron promover el avance de reacción.

Se obtuvieron resultados similares con el hidrato **59** y su derivado **62**. En estos casos la etapa de fluoración fue particularmente lenta, tardando 3-4 días en lograr una conversión superior al 80%. En ambos casos la etapa aldólica resultó en bajos rendimientos de reacción, principalmente debido a una baja conversión de los respectivos intermedios fluorados, y una baja diastereoselectividad.

Lograr la obtención del producto de aldol/fluoración de **68** resulta particularmente interesante, debido a que la síntesis del correspondiente análogo de nucleósido y posterior amidación daría lugar al Ribavirin, un antiviral de amplio espectro que se encuentra dentro del grupo de medicamentos esenciales de la ONU (Esquema 4.75).⁶²



Esquema 4.75.- Obtención de Ribavirin a partir de **68**

Esta reacción sólo se ensayó en una ocasión, se logró completar la etapa de fluoración de manera cuantitativa, pero no se observó conversión en la etapa aldólica.

Por último, al utilizar el derivado indol sustituido **69**, el sustrato resultó incompatible con las condiciones de fluoración. Se observó una inmediata descomposición al agregar el agente NFSI. Esto se explica debido a que el indol es nucleófilo tanto en el nitrógeno heterocíclico como en el C3. Una solución para este problema podría ser proteger el nitrógeno del indol con un grupo tosilo, estrategia anteriormente utilizada por el grupo.

Esta pasantía dio lugar a una publicación en calidad de coautor, en la que se describió las síntesis de α -heteroaril acetaldehídos.⁶³ Por último, este mismo trabajo metodológico junto con los nuevos avances del grupo está en proceso de patentamiento, y será publicado próximamente.⁶⁴

4.6. Bibliografía

- (1) Hoppe, D.; Schmincke, H.; Kleemann, H.-W. *Tetrahedron* **1989**, *45* (3), 687–694. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(89\)80098-5](https://doi.org/10.1016/0040-4020(89)80098-5).
- (2) Sari, O.; Hamada, M.; Roy, V.; Nolan, S. P.; Agrofoglio, L. A. *Org. Lett.* **2013**, *15* (17), 4390–4393. <https://doi.org/10.1021/ol401922r>.
- (3) Simas, A. B. C.; da Silva, A. A. T.; dos Santos Filho, T. J.; Barroso, P. T. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (23), 2744–2746. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.03.114>.
- (4) Simon, R. C.; Busto, E.; Schrittwieser, J. H.; Sattler, J. H.; Pietruszka, J.; Faber, K.; Kroutil, W. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (99), 15669–15672. <https://doi.org/10.1039/c4cc06230b>.

- (5) Ibrahim, I.; Zou, W.; Xu, Y.; Córdova, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348* (1–2), 211–222. <https://doi.org/10.1002/adsc.200505323>.
- (6) Enders, D.; Grondal, C.; Vrettou, M. *Synthesis* **2006**, *2006* (21), 3597–3604. <https://doi.org/10.1055/s-2006-942542>.
- (7) Grondal, C.; Enders, D. *Tetrahedron* **2006**, *62* (2–3), 329–337. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.09.060>.
- (8) Westermann, B.; Neuhaus, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (26), 4077–4079. <https://doi.org/10.1002/anie.200500297>.
- (9) Hosseini, M.; Stiasni, N.; Barbieri, V.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (4), 1417–1424. <https://doi.org/10.1021/JO0624187>.
- (10) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37* (8), 580–591. <https://doi.org/10.1021/ar0300468>.
- (11) Vishnumaya, M. R.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (11), 4289–4297. <https://doi.org/10.1021/jo900548f>.
- (12) Enders, D.; Grondal, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (8), 1210–1212. <https://doi.org/10.1002/anie.200462428>.
- (13) Jimeno, C. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (26), 6147–6164. <https://doi.org/10.1039/C6OB00783J>.
- (14) Seco, J. M.; Quiñoá, E.; Riguera, R. *Chem. Rev.* **2004**, *104* (1), 17–118. <https://doi.org/10.1021/cr000665j>.
- (15) Suri, J. T.; Mitsumori, S.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (10), 3822–3828. <https://doi.org/10.1021/jo0602017>.
- (16) Enders, D.; Grondal, C.; Vrettou, M.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (26), 4079–4083. <https://doi.org/10.1002/anie.200500810>.
- (17) Neufeldt, S. R.; Jiménez-Osés, G.; Comins, D. L.; Houk, K. N. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (23), 11609–11618. <https://doi.org/10.1021/JO5022635>.
- (18) Helal, C. J.; Meyer, M. P. *Lewis Base Catalysis in Organic Synthesis*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, **2016**; pp 387–456. <https://doi.org/10.1002/9783527675142.ch11>.
- (19) Yang, X.-Y.; Zhao, H.-Y.; Mao, S.; Zhang, S.-Q. *Synth. Commun.* **2018**, *48* (20), 2708–2714. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1518531>.
- (20) Mikio Fujii, Tsuyoshi Miura, Tetsuya Kajimoto, Y. I. *Synlett*. **2000**, *2000* (07), 1046–1048. <https://doi.org/10.1055/s-2000-6680>.
- (21) Li, M.; Dong, Y.; Quan, M.; Jiang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61* (35). <https://doi.org/10.1002/anie.202208508>.
- (22) Kwiecień, A.; Ciunik, Z. *Molecules* **2015**, *20* (8), 14365–14376. <https://doi.org/10.3390/molecules200814365>.
- (23) da Cruz, F. P.; Horne, G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (48), 6812–6815. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.09.069>.
- (24) Thaning, M.; Wistrand, L.-G. *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69* (7), 1711–1717. <https://doi.org/10.1002/hlca.19860690727>.
- (25) Hoegberg, T.; Stroem, P.; Ebner, M.; Raemsby, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (10), 2033–2036. <https://doi.org/10.1021/jo00386a025>.
- (26) Ibrahim, I.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2006**, No. 16, 1760–1762. <https://doi.org/10.1039/B602221A>.
- (27) Dziedzic, P.; Córdova, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18* (9), 1033–1037. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2007.04.024>.
- (28) Wu, C.; Fu, X.; Li, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22* (10), 1063–1073. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.06.022>.
- (29) Ramasastry, S. S. V.; Zhang, H.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (2), 288–289. <https://doi.org/10.1021/ja0677012>.

- (30) Zhang, H.; Ramasastry, S. S. V.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350* (6), 791–796. <https://doi.org/10.1002/adsc.200800069>.
- (31) Jensen, K. L.; Dickmeiss, G.; Jiang, H.; Albrecht, Ł.; Jørgensen, K. A. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45* (2), 248–264. <https://doi.org/10.1021/ar200149w>.
- (32) Ibrahim, I.; Córdova, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* (16), 2839–2843. <https://doi.org/s>.
- (33) Benítez, D.; Dibello, E.; Bonilla, M.; Comini, M. A. *Drug Dev. Res.* **2020**, ddr.21634. <https://doi.org/10.1002/ddr.21634>.
- (34) Riss, T. L.; Moravec, R. A. *et al. Assay Guidance Manual*. Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences, **2016**.
- (35) Ortíz, C.; Moraca, F.; Laverriere, M.; Jordan, A.; Hamilton, N.; Comini, M. A. *Molecules* **2021**, *26* (2), 358. <https://doi.org/10.3390/molecules26020358>.
- (36) Mesa, J. M.; Comini, M. A.; Dibello, E.; Gaménara, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022 (34). <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200636>.
- (37) Meanwell, M.; Sutherland, M.; Britton, R. *Can. J. Chem.* **2018**, *96* (2), 144–147. <https://doi.org/10.1139/cjc-2017-0318>.
- (38) Bergeron-Brlek, M.; Teoh, T.; Britton, R. *Org. Lett.* **2013**, *15* (14), 3554–3557. <https://doi.org/10.1021/ol401370b>.
- (39) Bergeron-Brlek, M.; Meanwell, M.; Britton, R. *Nat. Commun.* **2015**, *6* (1), 6903. <https://doi.org/10.1038/ncomms7903>.
- (40) Draper, J.; Britton, R. *Org. Lett.* **2010**, *12* (18), 4034–4037. <https://doi.org/10.1021/ol101631e>.
- (41) Meanwell, M.; Silverman, S. M.; Lehmann, J.; Adluri, B.; Wang, Y.; Cohen, R.; Campeau, L.-C.; Britton, R. *Science (1979)* **2020**, *369* (6504), 725–730. <https://doi.org/10.1126/science.abb3231>.
- (42) Bergeron-Brlek, M.; Goodwin-Tindall, J.; Cekic, N.; Roth, C.; Zandberg, W. F.; Shan, X.; Varghese, V.; Chan, S.; Davies, G. J.; Vocadlo, D. J.; Britton, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (51), 15429–15433. <https://doi.org/10.1002/anie.201507985>.
- (43) Lawton, P. **2005**, *Exp. Opin. Ther. Pat.* *15* (8), 987–994. <https://doi.org/10.1517/13543776.15.8.987>.
- (44) Jordheim, L. P.; Durantel, D.; Zoulim, F.; Dumontet, C. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2013**, *12*:6 **2013**, *12* (6), 447–464. <https://doi.org/10.1038/nrd4010>.
- (45) Chien, M.; Anderson, T. K.; Jockusch, S.; Tao, C.; Li, X.; Kumar, S.; Russo, J. J.; Kirchdoerfer, R. N.; Ju, J. *J. Proteome. Res.* **2020**, *19* (11), 4690–4697. <https://doi.org/10.1021/ACS.JPROTEOME.0C00392>.
- (46) Thomson, J. M.; Lamont, I. L. *Front. Microbiol.* **2019**, *0* (MAY), 952. <https://doi.org/10.3389/FMICB.2019.00952>.
- (47) Berg, M.; Kohl, L.; van der Veken, P.; Joossens, J.; Al-Salabi, M. I.; Castagna, V.; Giannese, F.; Cos, P.; Versées, W.; Steyaert, J.; Grellier, P.; Haemers, A.; Degano, M.; Maes, L.; de Koning, H. P.; Augustyns, K. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2010**, *54* (5), 1900–1908. <https://doi.org/10.1128/AAC.01787-09>.
- (48) Figueroa-Villar, J. D.; Sales, E. M. *Chem. Biol. Interact.* **2017**, *263*, 18–27. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.12.004>.
- (49) Miles, R. W.; Tyler, P. C.; Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Parkin, D. W.; Schramm, V. L. *Biochemistry* **1999**, *38* (40), 13147–13154. <https://doi.org/10.1021/bi990829u>.
- (50) Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Hanson, J. C.; Kicska, G. A.; Sauve, A. A.; Schramm, V. L.; Tyler, P. C. *J. Med. Chem.* **2003**, *46* (1), 155–160. <https://doi.org/10.1021/jm0203332>.
- (51) Boitz, J. M.; Ullman, B.; Jardim, A.; Carter, N. S. *Trends Parasitol.* **2012**, *28* (8), 345–352. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2012.05.005>.
- (52) Hammond, D. J.; Gutteridge, W. E. *Mol Biochem. Parasitol.* **1984**, *13* (3), 243–261. [https://doi.org/10.1016/0166-6851\(84\)90117-8](https://doi.org/10.1016/0166-6851(84)90117-8).

- (53) Fan, X.; Feng, D.; Qu, Y.; Zhang, X.; Wang, J.; Loiseau, P. M.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Clercq, E. de. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20* (3), 809–813. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.12.102>.
- (54) Hulpia, F.; Campagnaro, G. D.; Alzahrani, K. J.; Alfayez, I. A.; Ungogo, M. A.; Mabile, D.; Maes, L.; de Koning, H. P.; Caljon, G.; van Calenbergh, S. *ACS Infect. Dis.* **2020**, *6* (8), 2045–2056. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.0c00105>.
- (55) Mabile, D.; Cardoso Santos, C.; Hendrickx, R.; Claes, M.; Takac, P.; Clayton, C.; Hendrickx, S.; Hulpia, F.; Maes, L.; van Calenbergh, S.; Caljon, G. *Microorganisms* **2021**, *9* (4), 826. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040826>.
- (56) Sykes, M. L.; Hilko, D. H.; Kung, L. I.; Poulsen, S.-A.; Avery, V. M. *PLoS Neglected Trop. Dis.* **2020**, *14* (3), e0008068. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008068>.
- (57) Bachmaier, S.; Volpato Santos, Y.; Kramer, S.; Githure, G. B.; Klöckner, T.; Pepperl, J.; Baums, C.; Schenk, R.; Schwede, F.; Genieser, H.-G.; Dupuy, J.-W.; Forné, I.; Imhof, A.; Basquin, J.; Lorentzen, E.; Boshart, M. *Nat. Commun.* **2019**, *10* (1), 1421. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09338-z>.
- (58) Beeson, T. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (24), 8826–8828. <https://doi.org/10.1021/ja051805f>.
- (59) Kwiatkowski, P.; Beeson, T. D.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (6), 1738–1741. <https://doi.org/10.1021/ja111163u>.
- (60) Enders, D.; Hüttl, M. R. M. *Synlett* **2005**, No. 6, 991–993. <https://doi.org/10.1055/s-2005-864813>.
- (61) Marigo, M.; Fielenbach, D.; Braunton, A.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (24), 3703–3706. <https://doi.org/10.1002/anie.200500395>.
- (62) World Health Organization. *World Health Organization Model List of Essential Medicines – 22nd List, 2021*; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>.
- (63) Huxley, Cohan; Lucas, Callum; Mesa Bruno, Juan; Anketell, Matthew; Davison, Emma; Muir, Garrett; Nodwell, Matthew; Meanwell, Michael; Silverman, Steven; Britton, Robert; Campeau, L. *Can. J. Chem.* **2023**. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.1139/cjc-2022-0275>
- (64) Mesa Bruno, J; Britton, R. *International Patent Application* No. PCT/IB2024/053061

5. *Conclusiones y perspectivas*

A lo largo de este trabajo de tesis se sintetizaron dos diastereómeros miméticos de L-1-desoxipentofuranos, así como una serie de derivados de uno de ellos. Todos estos iminoazúcares fueron obtenidos a partir la reacción *syn* Mannich organocatalizada, dando a lugar a esqueletos carbonados con estructura L-*lixo*, y L-*xilo*. Se estudió la actividad biológica frente a *T. brucei brucei* de los miméticos de iminoazúcares sintetizados, así como también algunos de los intermedios sintéticos obtenidos en el transcurso del trabajo de tesis. El compuesto **24** resultó ser biológicamente activo en el ensayo contra *T. brucei brucei*, con un EC₅₀ de 3.8 µM, en el orden de potencia del control positivo, nifurtimox (6.0 µM). Desde el punto de vista de la relación estructura-actividad, es importante destacar que la configuración del C4 parece ser importante para la actividad, por lo que se deberá tener en consideración en futuras modificaciones en la estructura (Figura 5.1).

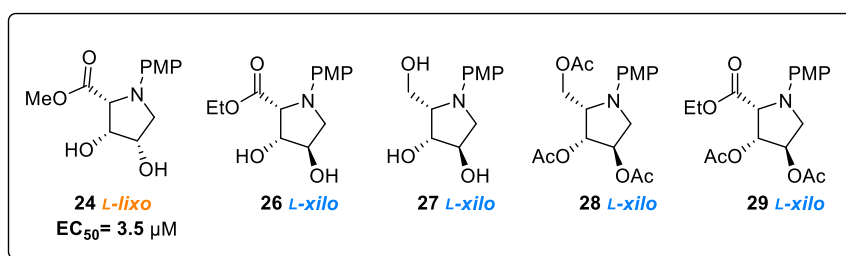
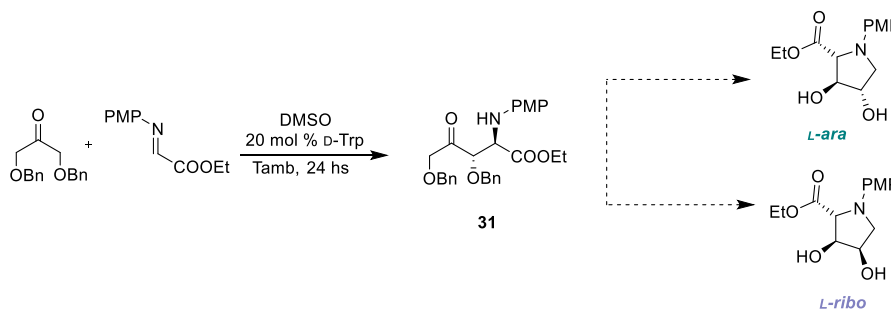


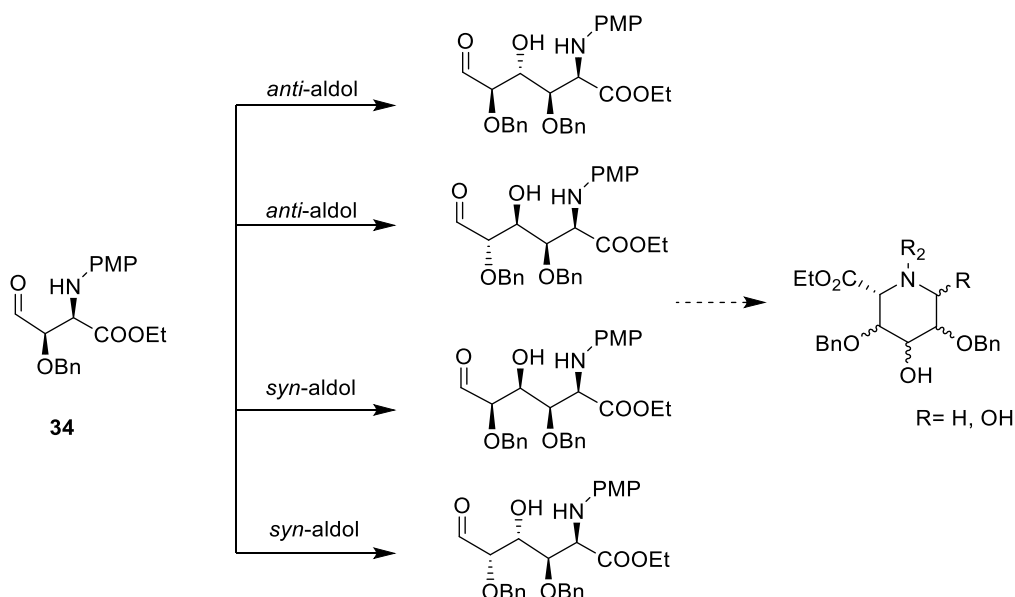
Figura 5.1.- L-1-desoxipentofuranos obtenidas

En la misma línea, se optimizó la reacción de Mannich para la obtención de productos 2,3-*anti*, lo que permitirá acceder a una mayor diversidad estereoquímica de L-1-desoxipentofuranos y continuar estudiando la relación estructura actividad de estos iminoazúcares. Para culminar la ruta sintética, se deberán aplicar técnicas de ciclación intramolecular y reducción estereoselectiva, por lo que se utilizará la experiencia ganada en la síntesis de los derivados L-*xilo* y L-*lixo*, Esquema 5.1.



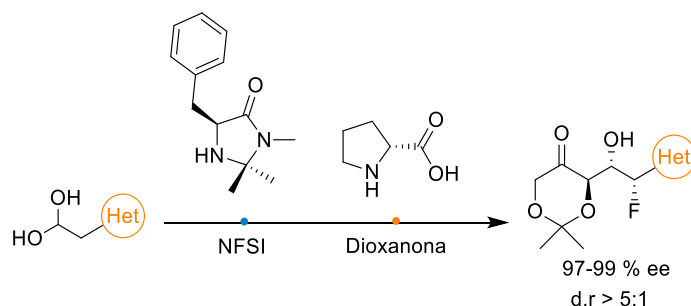
Esquema 5.1.- Obtención de iminoazúcares a partir de **31**

Por otro lado, en la ruta hacia la obtención de miméticos de L-hexopiranas, se optimizó la reacción de Mannich para la obtención de **34**. Se determinó que el agregado de 1 a 2% de hidroquinona en dicha reacción de Mannich disminuye el número de reacciones secundarias, probablemente capturando especies reactivas en el medio de reacción. Se deberá determinar el exceso enantiomérico de **34** antes de continuar con la ruta sintética. Una vez determinada la selectividad de la reacción de Mannich, se abrirá la puerta a estudiar las reacciones aldólicas para la obtención de miméticos de L-hexopiranas, Esquema 5.2.



Esquema 5.2.- Obtención de miméticos de L-hexopiranos a partir de 34

Por último, en el marco de la pasantía en grupo del Prof. Robert Britton se desarrolló una nueva metodología para la obtención de fluorohidrinan enantioméricamente puras, precursores de análogos de nucleósidos, moléculas con un alto valor agregado. El grupo del Prof. Britton está estudiando el alcance de esta reacción y (Esquema 5.3).



Esquema 5.3.- Nueva metodología para la obtención de fluorohidrinan

A lo largo del trabajo de tesis se aplicaron múltiples técnicas organocatalíticas enantioselectivas y se ensayaron diferentes catalizadores y reacciones. Se estudiaron en profundidad técnicas de reducción estereoselectiva sobre sistemas carbonílicos cíclicos. Se logró sistematizar la determinación de exceso enantiomérico utilizando un sistema de HPLC con fase estacionaria quiral, lo que permitió optimizar las reacciones estereoselectivas desde el punto de vista de la enantioselectividad. Por último, se realizó un screening de actividad biológica contra *T. brucei brucei*, en el que se obtuvo una molécula con actividad prometedora. Todo esto marcará el camino para definir nuevos objetivos sintéticos.

6. *Parte Experimental*

6.1. Materiales y métodos:

Los disolventes fueron destilados previo a su utilización. Los disolventes anhidros THF, Et₂O y tolueno fueron destilados sobre sodio metálico en presencia de benzofenona. El CH₂Cl₂ anhidro fue obtenido por destilación sobre P₂O₅. El disolvente DMF anhidro fue directamente obtenido comercialmente (Sigma-Aldrich). Los reactivos fueron adquiridos de proveedores comerciales (Sigma Aldrich, Alfa Aesar, Merck) y fueron utilizados sin previa purificación.

El punto de fusión del compuesto **11** fue determinado con un equipo de punto de fusión capilar Gallenkamp. Los espectros de masa de alta resolución (HRMS) fueron adquiridos en un espectrómetro Agilent Technologies LC/MS modelo 6210 (modo ESI+). Los análisis de HPLC fueron realizados en un equipo Shimadzu LC-20 Prominence o Agilent 1100 series, ambos con arreglo de diodos como detector, y utilizando fase estacionaria quiral (Daicel Chiralpak IG o Lux Cellulose-1-Phenomenex). Los espectros infrarrojos fueron medidos utilizando un film sobre discos de NaCl en un espectrómetro Shimadzu DR-8100 FTIR. Los experimentos de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) fueron adquiridos en un instrumento Bruker Ascend 400 MHz, Bruker Avance 400 MHz, Bruker 500 MHz o Bruker Avance 600 MHz. Se utilizaron cloroformo (CDCl₃), metanol (CD₃OD) o dimetil sulfóxido (DMSO-d₆), acetonitrilo (CD₃CN) y agua (D₂O) como disolventes. Los desplazamientos (δ) en partes por millón (ppm). La relación de diastereómeros (*diastereomeric ratio, d.r*) fue determinada en base a análisis ¹H RMN.

6.2. Procedimientos de síntesis y caracterización

1,3-Di-*o*-acetil-2-propanol (1)¹

A una solución de glicerol (1.0 g, 10.8 mmol) y acetato de vinilo (1.8 g, 26.0 mmol) en CH₂Cl₂ (30 mL) se agregó 1.00 g de enzima CAL B inmovilizada (Novozym 435) a temperatura ambiente. Luego de 24 horas de lenta agitación, se filtró el crudo de reacción utilizando papel. El crudo se concentró y purificó por cromatografía en columna, Hex(6):AcOEt(4) → Hex(4):AcOEt(6). Se obtuvo **1** (1.83g, 9.9 mmol, 92%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.23 – 4.10 (m, 5H, CH₂, CHOH), 2.53 (d, *J* = 4.7, 1H, OH), 2.11 (s, 6H, CH₃).

1,3-Di-*o*-acetil-2-propanona (2)¹

A una solución de **1** (0.41 g, 2.3 mmol) en DMSO (1.5 mL) a 0°C, se agregó IBX (1.6 g, 5.7 mmol). Se calentó la solución a 80°C y se agitó durante 1 hora. Se agregó AcOEt (20 mL) y se lavó con solución saturada de NaCl (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(8):AcOEt(2). Se obtuvo **2** (0.36 g, 1.98 mmol, 86%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.77 (s, 4H, CH₂), 2.18 (s, 6H CH₃).

1,3-Di-*o*-benciloxi-2-propanol (3)²

A una solución de glicerol (1.0 g, 10.9 mmol) en una mezcla de tolueno:MeOH 1:1 (60 mL), se agregó Bu₂SnO (2.8 g, 11.4 mmol) y se agitó durante 3 horas a 100°C. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se destiló el disolvente a presión reducida. Se agregó tolueno (30 mL), TBAB (2.1 g, 6.5 mmol), BnBr (3.9 mL, 5.6 g, 32.7 mmol) y DIPEA (4.7 mL, 3.5 g, 27.2 mmol), se agitó 5.5 horas a 100°C y 3 horas a reflujo. Se agregó Et₂O (30 mL) y se lavó con solución saturada de NaCl (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(8):AcOEt(2). Se obtuvo **3** como un aceite incoloro. La mezcla se utilizó para la siguiente reacción.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.37 – 7.27 (m, 10H, ArH), 4.54 (s, 4H, OCH₂Ph), 3.97-4.05 (m, 1H, CHOH), 3.56 (dd, *J* = 9.7, 4.6, 2H, CH₂OBn), 3.51 (dd, *J* = 9.7, 6.1, 2H, CH₂OBn).

1,3-Di-*o*-benciloxi-2-propanona (4)²

A una solución de **3** (0.86 g, 3.2 mmol) en una mezcla DMSO:CH₂Cl₂ 3:1 (20 mL) a 0°C, se agregó Et₃N (4.4 mL, 31.6 mmol). Se calentó la solución a 50°C y se agitó durante 1 hora. Se agregó CH₂Cl₂ (20 mL) y se lavó con H₂O (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(9):AcOEt(1) → Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **4** (0.60 g, 2.2 mmol, 67% en dos pasos) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.40 – 7.28 (m, 10H, ArH), 4.57 (s, 2H, OCH₂Ph), 4.24 (s, 2H, CH₂OBn). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ = 205.9 (C=O), 137.1(Ar-C), 128.7 (Ar-C), 128.2 (Ar-C), 128.1 (Ar-C), 73.7 (CH₂), 73.6 (CH₂).

2,2-Dimetil-1,3-dioxan-5-ona (6)³

A una suspensión de clorhidrato de Trizma® (3.0 g, 19.1 mmol) en DMF (6.0 mL) a 0°C se agregó DMP (3.6 mL) y *p*-TsOH (catalítico). Se dejó llegar a temperatura ambiente, y se mantuvo con agitación magnética por 5 días. Luego se agregó Et₃N (0.15 mL), se agitó por 20 minutos y se agregó AcOEt (48.0 mL) y Et₃N (3.0 mL). Se continuó agitando por 10 minutos, se filtró el precipitado con papel y se destiló el AcOEt a presión reducida. Al crudo obtenido se le agregó H₂O (60.0 mL) y KH₂PO₄ (1.7 g), y se llevó la solución a 0 °C. Luego se agregó, gota a gota, una solución de NaIO₄ (4.0 g, 19.3 mmol) en H₂O (48.0 mL), utilizando un ecualizador. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se continuó agitando durante 4 h. Se agregó Na₂S₂O₃·5H₂O (4.8 g, 19.3 mmol) y agitó por 15 minutos más. Se saturó la solución con NaCl y se extrajo con Et₂O (3 x 15 mL). Se destiló el disolvente a presión reducida, y el crudo se purificó mediante filtración por SiO₂ utilizando CH₂Cl₂ como disolvente y eluyente. Se obtuvo **6** como un líquido incoloro (1.3 g, 10.1 mmol, 53%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 4.16 (s, 4H, CH₂), 1.46 (s, 6H, CH₃). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)**, δ (ppm) = 208.2 (C=O), 100.2 (C(CH₃)₂), 66.9 (CH₂), 23.6 (C(CH₃)₂).

(*E*)-2-((4-metoxifenil)-imino)acetato de etilo (8)⁴

A una solución de glioxalato de etilo (50% en tolueno, 51 mg, 0.5 mmol) en CH₂Cl₂ (2 mL) bajo atmósfera de N₂, se agregó *p*-anisidina (63 mg, 0.5 mmol) con agitación a temperatura ambiente. Luego de dos horas de reacción se agregaron tamices moleculares de 4 Å y se mantuvo con agitación durante 3 horas. Se filtró la solución por Celite®, y se destiló del disolvente a presión reducida. Se obtuvo **8** (103 mg, 0.5 mmol, cuantitativo) como un aceite anaranjado.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.85 (s, 1H, N=CH), 7.27 (d, *J* = 9.0, 2H, ArH), 6.84 (d, *J* = 8.9, 2H, ArH), 4.32 (q, *J* = 7.1, 2H, OCH₂CH₃), 3.75 (s, 3H, Ar-OCH₃), 1.31 (t, *J* = 7.1, 3H, OCH₂CH₃).

(2*R*,3*R*)-3,5-isopropilidendioxi-2-((*p*-metoxifenil)-amino)-4-oxopentanoato de etilo (10)

A una solución de **6** (5.07 g, 39 mmol) en *i*-PrOH (15 mL), se agregó una solución de **8** (4.03 g, 19.5 mmol) y D-prolina (0.67 g, 30 mol%) en *i*-PrOH (15 mL). Se mantuvo con agitación magnética a temperatura ambiente durante 20 horas. Se agregó solución saturada de NH₄Cl (50 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 100 mL), y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Se destiló el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna, Hex(9):AcOEt(1). Se obtuvo **10** (5.16 g, 15.4 mmol, 78%) como un aceite amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.75 (m, 4H, ArH), 4.74 (t, J = 1.9 Hz, 1H, CH, H-3), 4.59 (m, 1H, CH, H-2), 4.30 (dd, J = 16.5, 1.5 Hz, 1H, CH₂, H-5), 4.24 (dq, J = 10.8, 7.1, 1H, OCH₂CH₃), 4.14 (dq, J = 10.8, 7.1, 1H, OCH₂CH₃), 4.02 (d, J = 16.5 Hz, 1H, CH₂, H-5), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 1.50 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₃). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃):** δ = 206.3 (C=O), 171.3 (COOEt), 153.5 (ArC-OR), 140.9 (ArCNR), 117.0 (ArCH), 114.7 (ArCH), 100.8 (C(OR)₂), 76.5 (C-3), 67.1 (C-5), 61.5 (OCH₂CH₃), 58.9 (C-2), 55.6 (OCH₃), 24.2 (CCH₃), 23.3 (CCH₃), 14.2 (OCH₂CH₃). **Análisis HPLC:** Columna: Phenomenex Lux® Cellulose-1 a 40 °C, *n*-Hexano:*i*-PrOH = 90:10 (1.0 mL/ min), t_1 = 9.7 min (may.), t_2 = 13.7 min (min.). $[\alpha]_D^{25}$ = +113.9 (c. 0.50, CH₂Cl₂). IR (NaCl) cm⁻¹: 3404, 2081, 1643, 1516, 1463, 1444, 1375, 1246, 1195, 1091, 1026, 980. **HRMS:** calculado para C₁₇H₂₃NO₆ + H⁺: 338.1598; hallado: 338.1578.

(2*R*,3*R*,4*S*)-4-hidroxi-3,5-isopropilidendioxi-2-((*p*-metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (11):

A una solución de **10** (0.181 g, 0.54 mmol) en MeOH (3 mL) a -70°C bajo atmósfera de N₂, se agregó NaBH₄ (0.025 g, 0.67 mmol). Se mantuvo con agitación magnética durante 15 minutos. Se agregó AcOEt (20 mL) y solución saturada de NH₄Cl (10 mL), se agitó durante 20 minutos y se dejó llegar a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se destiló a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(9):AcOEt(1) → Hex(8):AcOEt(2). Se obtuvieron **11** (0.131 g, 0.38 mmol, 71%) y **12** (0.035 g, 0.10 mmol, 19%) como aceites incoloros.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 6.64 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 4.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H, CH, H-2), 4.23 (dq, J = 10.8, 7.1, 1H, OCH₂CH₃), 4.16 (dd, J = 8.9, 2.1, 1H, CH, H-3), 4.14 (dq, J = 10.8, 7.1, 1H, OCH₂CH₃), 3.97 (dt, J = 9.1, 5.5 Hz, 1H, CH, H-4), 3.89 (dd, J = 11.2, 5.5 Hz, 1H, CH, H-5), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (dd, J = 11.3, 9.0 Hz, 1H, CH, H-5), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃):** δ = 172.2 (C=O), 152.8 (ArC-OR), 141.5 (ArCNR), 115.2 (ArCH), 114.9 (ArCH), 99.2 (C(OR)₂), 75.1 (C-3), 64.7 (C-5), 63.2 (C-4), 61.2 (OCH₂CH₃), 57.5 (C-2), 55.7 (OCH₃), 28.2 (CCH₃), 19.3 (CCH₃), 14.3 (OCH₂CH₃). $[\alpha]_D^{25}$ = +43.0 (c. 0.67, CH₂Cl₂). IR (NaCl) cm⁻¹: 3431, 2999, 2073, 1639, 1514, 1465, 1381, 1168, 1074, 906, 960. **HRMS:** calc. para C₁₇H₂₅NO₆ + H⁺: 340.1755; hallado: 340.1770.

(2*R*,3*R*,4*R*)-4-hidroxi-3,5-isopropilidendioxi-2-((*p*-metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (12):

A una solución de **10** (0.877 g, 2.6 mmol) en THF (30 mL) a -70°C bajo atmósfera de N₂, se agregó una solución 1M de Superhydride® en THF (3.1 mL). Se mantuvo con agitación magnética durante 25 minutos. Se agregó AcOEt (50 mL) y solución saturada de NH₄Cl (20 mL) y se dejó llegar a temperatura ambiente. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NH₄Cl (3 x 20 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **12** (0.431 g, 1.7 mmol, 49%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.79 (s, 4H, ArH), 4.34 (dd, J = 3.0, 1.8 Hz, 1H, CH, H-3), 4.23 (dd, J = 10.8, 7.1 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 4.19 (d, J = 3.0, 1H, CH, H-2), 4.14 (dd, J = 10.8, 7.1 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 4.03 (dd, J = 12.5, 1.9 Hz, 1H, CH₂, H-5), 3.87 (dd, J = 12.5, 2.1 Hz, 1H, CH₂, H-5), 3.81 (q, J = 1.9 Hz, 1H, CH, H-4), 3.75, (s, 3H, OCH₃), 1.48 (s, 3H, CH₃), 1.43 (s, 3H, CH₃), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃):** δ = 170.9 (COOEt), 154.5 (ArC-OR), 139.6 (ArCNR), 118.2 (ArCH), 114.7 (ArCH), 99.4 (C(OR)₂), 70.2 (C-3), 66.4 (C-4), 65.6 (C-5), 62.4 (C-2), 61.5 (OCH₂CH₃), 55.6 (OCH₃), 29.2 (CCH₃), 18.6 (CCH₃), 14.2 (OCH₂CH₃). [α]_D²⁵ = +15.2 (c. 0.94, CH₂Cl₂). **IR (NaCl) cm⁻¹:** 3393, 2081, 1643, 1556, 1514, 1373, 1242, 1199, 1174, 1126, 1968, 981, 962. **HRMS:** calc. para C₁₇H₂₅NO₆ + H⁺: 340.1755; hallado: 340.1733.

**(2R,3R,4S)-3,4,5-trihidroxi-2-((p-metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (14),
(2R,3R,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-2-((p-metoxifenil)amino)- γ -butirolactona (15):**

Se disolvió **11** (0.50 g, 1.47 mmol) en una solución de I₂ 2% en MeOH (10 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N₂. La reacción se calentó a 60°C y se mantuvo con agitación magnética durante 2 horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó Na₂S₂O₃·5H₂O (0.47 g, 3.00 mmol) y se agitó durante 20 minutos. Se agregó SiO₂ y se destiló el disolvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna, Hex(4):AcOEt(6). Se obtuvo una mezcla 1:1 de **14** y **15** (86%) como un sólido amarillo pálido.

14: **¹H RMN (400 MHz, MeOD):** δ = 6.74 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 6.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 4.40 (d, J = 2.0 Hz, 1H, CH, H-2), 4.15 (q, J = 7.1, 2H, OCH₂CH₃), 3.99 (dd, J = 8.9, 1.9, 1H, CH, H-3), 3.80 (dq, J = 11.1, 3.2, 1H, H-5), 3.72 (ddd, J = 8.9, 5.5, 3.2 Hz, 1H, CH, H-4), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.65 (dd, J = 11.1, 5.5 Hz, 1H, CH, H-5), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃). **¹³C RMN (100 MHz, MeOD):** δ = 175.4 (COOEt), 154.1 (ArC-OR), 143.5 (ArCNR), 116.6 (ArCH), 115.7 (ArCH), 73.8 (C-3), 72.4 (C-4), 64.9 (C-5), 62.1 (OCH₂CH₃), 60.4 (C-2), 56.1 (OCH₃), 14.5 (OCH₂CH₃).

15: **¹H RMN (400 MHz, MeOD):** δ = 6.71 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 6.65 (d, J = 9.1 Hz, 2H, ArH), 5.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H, OH), 5.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H, NH), 5.12 (dd, J = 5.0, 6.0 Hz, 1H, OH), 4.26 (dd, J = 8.9, 7.7 Hz, 1H, CH, H-2), 4.10-4.17, (m, 2H, H-3, H-4), 3.76 (ddd, J = 12.7, 5.1, 1.6 Hz, 1H, CH, H-5), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.54 (ddd, J = 12.6, 6.0, 3.9 Hz, 1H, CH, H-5). **¹³C RMN (100 MHz, MeOD):** δ = 174.1 (COOEt), 151.2 (ArC-OR), 141.8 (ArCNR), 114.4 (ArCH), 114.0 (ArCH), 82.6 (C-4), 71.3 (C-3), 60.7 (C-2), 59.3 (C-5), 55.4 (OCH₃).

(2R,3R,4S)-3,4,5-trihidroxi-2-((2-cloro-4-metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (16):

Se disolvió **11** (0.120 g, 0.35 mmol) en MeCN (9 mL) bajo atmósfera de N₂ y a temperatura ambiente. Se agregó CuCl₂·2H₂O (0.119 g, 0.70 mmol) y se mantuvo con agitación durante 1 hora. Se agregó SiO₂ y se purificó mediante cromatografía en columna Hex(8):AcOEt(2). Se obtuvo **16** (0.049 g, 0.16 mmol, 47%) como un sólido marrón.

¹H RMN (400 MHz, MeOD) δ = 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H, ArH), 6.74 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H, ArH), 6.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H, ArH), 4.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H, CH, H-2), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 4.06 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H, H-3), 3.82 (dd, J = 10.7, 2.5 Hz, 1H, H-5), 3.71 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H, H-4), 3.70 (s, 3H, OCH₃), 3.67 (d, J = 10.9 Hz, 1H, H-5), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃)

(2R,3R,4S)-4-O-(tert-butildimetilsilil)-3,5-isopropilidendioxi-2-((p-metoxifenil)amino) pentanoato de etilo (17):

Se disolvió **11** (0.059 g, 0.17 mmol) en DMF (2 mL) bajo atmósfera de N₂ a 0°C. Se agregó imidazol (0.069 g, 1.02 mmol) y TBSOTf (0.116 mL, 0.134 g, 0.51 mmol) y se mantuvo con agitación durante 24 horas. Se agregó H₂O (10 mL) y se extrajo con Et₂O (3 x 10). Se combinaron las fracciones orgánicas y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna Hex(99):AcOEt(1) → Hex(95):AcOEt(5) → Hex(70):AcOEt(30). Se obtuvo **17** (0.043 g, 0.094 mmol, 47%) como un aceite incoloro y se recuperó **11** (0.024 g, 0.073, 40%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H, ArH), 6.56 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 4.28 – 4.04 (m, 5H, H-2, H-3, CH₂CH₃, NHAr), 3.96 (td, J = 9.5, 5.5 Hz, 1H, H-4), 3.83 (dd, J = 11.1, 5.5 Hz, 1H, H-5), 3.73 (s, 3H, ArOCH₃), 3.64 (dd, J = 11.1, 9.8 Hz, 1H, H-5), 1.44 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃), 0.87 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.00 (s, 3H, CH₃Si), -0.07 (s, 3H, CH₃Si). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ = 172.7 (COOEt), 152.6 (ArC-OR), 141.5 (ArCNR), 114.8 (ArCH, 2C), 99.0 (C(OR)₂), 75.8 (C-3), 65.3 (C-5), 63.3 (C-4), 61.3 (ArOCH₃), 56.2 (OCH₂CH₃), 55.8 (C-2), 28.9 (CH₃C), 25.9 ((CH₃)₃CSi), 19.1 (CH₃C), 18.0 ((CH₃)₃CSi), 14.5 (OCH₂CH₃), -4.2 (CSi), -4.8 (CSi).

(2R,3R,4S)-4-acetoxi-3,5-isopropilidendioxi-2-((p-metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (19):

Se disolvió **11** (0.150 g, 0.44 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) bajo atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. Se agregó DMAP (catalítico) y Et₃N (0.122 mL, 0.89 g, 0.88 mmol) y se mantuvo con agitación durante 15 minutos. Se agregó CH₂Cl₂ (5mL), y se lavó 2 veces con solución saturada de CuSO₄ (5 mL) y solución saturada de NaCl (5 mL). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna Hex(9):AcOEt(1). Se obtuvo **19** (0.102 g, 0.26 mmol, 60%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 6.64 (d, J = 8.9 Hz, 2H, ArH), 5.12 (dt, J = 8.4, 5.0 Hz, 1H, H-4), 4.31 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H, H-3), 4.27 – 4.11 (m, 4H, H-2, CH₂CH₃, NHAr), 4.08 (dd, J = 12.2, 4.9 Hz, 1H, H-5), 3.73 (s, 3H, ArOCH₃), 3.69 (dd, J = 12.2, 5.2 Hz, 1H, H-5), 2.11 (s, 3H, CH₃COOR), 1.40 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.23 (t, J = 7.1, 3H, CH₂CH₃). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ = 171.9 (COOEt), 170.3 (CH₃COOR), 153.2 (ArC-OR), 141.5 (ArCNR), 116.0 (ArCH), 114.9 (ArCH), 100.3 (C(OR)₂), 72.2 (C-3), 68.4 (C-4), 62.4 (C-5), 61.4 (OCH₂CH₃), 58.9 (ArOCH₃), 55.8 (C-2), 26.3 (CH₃C), 21.4 (CH₃C), 21.2 (CH₃COOR), 14.5 (OCH₂CH₃).

(2*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-2-((2-cloro-4-metoxifenil)amino)- γ -butirolactona (21):

Se disolvió **15** (0.083 g, 0.33 mmol) en una mezcla 1:1 de Tolueno y AcOEt (2 mL) a temperatura ambiente. Se agregó Bu₄NBr (catalítico), TEMPO (catalítico), NaHCO₃ (0.067g, 0.80 mmol). Por último, se agregó lentamente 1.0 mL de una solución acuosa 0.5M NaOCl y se mantuvo con agitación magnética. Inmediatamente de comenzar a agregar la solución de NaOCl, la solución se tornó color marrón oscuro. Luego de 30 minutos se agregó AcOEt (10 mL) y se lavó tres veces con solución saturada de NaCl (5 mL). La fase orgánica se secó sobre NaSO₄ y se removió el disolvente a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna Hex(8):AcOEt(2). Se obtuvo **21** (0.038 g, 0.13 mmol, 40%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.00 (d, J = 8.9, 1H, ArH), 6.91 (d, J = 2.9, 1H, ArH), 6.75 (dd, J = 8.9, 2.8, 1H, ArH), 4.69 – 4.60 (m, 1H, NHAr), 4.50 (t, J = 8.3, 1H, H-3), 4.32 (dt, J = 7.8, 3.1, 1H, H-4), 4.27 (d, J = 8.7, 1H, H-2), 4.05 (dd, J = 12.8, 3.1, 1H, H-5), 3.88 (dd, J = 12.8, 3.2, 1H, H-5), 3.74 (s, 3H, ArOCH₃). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ = 172.9 (COOR), 153.1 (ArC-OR), 136.8 (ArCNR), 121.0 (ArCCL), 115.3 (ArCH), 114.3 (ArCH), 113.8 (ArCH), 81.4 (C-4), 74.6 (C-3), 62.0 (C-2), 60.2 (C-5), 55.9 (ArOCH₃).

(2*R*,3*R*,4*S*)-3-hidroxi-2-(*p*-metoxifenil)amino)-4-tosiloximetil- γ -butirolactona (22**), (1*S*,4*R*,7*R*)-7-hidroxi-5-(*p*-metoxifenil)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-ona (**23**)**

Se disolvió una mezcla de **14** y **15** (1:1, 0.096 g, 0.35 mmol) en piridina seca (1 mL) bajo atmósfera de N₂ y a temperatura ambiente. Se agregó TsCl (0.073 g, 0.38 mmol) y se mantuvo con agitación durante 2 horas. Se agregó AcOEt (20 mL), se lavó con solución saturada de CuSO₄ (2 x 10 mL) y con solución saturada de NaCl (2 x 10 mL). Se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló el disolvente a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna Hex(1):AcOEt(1). Se obtuvo **22** (0.041 g, 0.10 mmol, 29%) como un aceite amarillo y **23** (0.019 g, 0.08 mmol, 22%).

Se disolvió **22** (0.046 g, 0.11 mmol) en MeCN (3 mL) bajo atmósfera de N₂. Se agregó K₂CO₃ (0.031 mg, 0.22 mmol) y NaI (cantidades catalíticas). La reacción se mantuvo con agitación magnética durante 14 horas a temperatura ambiente. Se agregó SiO₂, se destiló el disolvente a presión reducida y se purificó directamente por columna cromatográfica Hex(1):AcOEt(1). Se obtuvo **23** (0.011 g, 0.047 mmol, 43%) como un aceite amarillo pálido.

22: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H, ArH), 6.84-6.77 (m, 4H, NHArH), 4.42-4.30 (m, 4H, H-1, H-2, H-3), 4.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-4), 3.75 (s, 3H, ArCH₃), 2.46 (s, 3H, ArOCH₃). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃):** δ = 172.1 (COOEt), 153.8 (ArC-OR), 145.6 (ArCSO₂R), 139.8 (ArCNR), 130.1 (ArCH), 128.1 (ArCH), 116.0 (ArCH), 114.9 (ArCH), 78.3 (C-2), 74.6 (C-1), 66.1 (C-3), 62.3 (C-2), 55.7 (OCH₃), 21.7 (CH₃Ar).

23: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.83 (d, J = 9.1 Hz, 2H, ArH), 6.70 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 4.87 (t, J = 1.1 Hz, 1H, H-1), 4.55 (br s, 1H, H-7), 4.26 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H, H-4), 3.91 (dd, J = 10.2, 1.3 Hz, 1H, H-6), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.16 (dd, J = 10.2, 1.0 Hz, 1H, H-6). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 170.6 (COOEt), 153.5 (ArC-OR), 140.9 (ArCNR), 115.1 (4C, ArCH), 82.1 (C-1), 76.5 (C-7), 62.2 (C-4), 55.8 (OCH_3), 54.0 (C-6). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +14.3 (c. 0.2, CH_2Cl_2). IR (NaCl) cm^{-1} : 3365, 2092, 1643, 1558, 1512, 1319, 1288, 1182, 1126, 1087, 999. HRMS: calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4 + \text{H}^+$: 236.0917; hallado: 236.0889.

(2R,3R,4S)-3,4-dihidroxi-1-(*p*-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (24)

Se disolvió **23** (0.016 g, 0.068 mmol) en MeOH (1 mL) bajo atmósfera de N_2 a temperatura ambiente. Se agregó NaCN (cantidades catalíticas) y se mantuvo con agitación magnética durante 1 hora a 50°C . Se agregó SiO_2 , se destiló el disolvente a presión reducida y se purificó por columna cromatográfica Hex(3):AcOEt(7). Se obtuvo **24** (0.013 g, 0.049 mmol, 73%)

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ = 6.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 6.49 (d, J = 9.1 Hz, 2H, ArH), 4.50-4.58 (m, 1H, H-3), 4.34 (d, J = 8.5 Hz 1H, H-2), 4.29-4.34 (m, 1H, H-4), 3.84 (s, 3H, COOCH_3), 3.75 (s, 3H, ArOCH_3), 3.70 (dd, J = 10.8, 1.1 Hz, 1H, H-5), 3.56 (dd, J = 10.7, 4.4 Hz, 1H, H-5), 3.20 (s, 1H, OH). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ = 175.4 (COOEt), 152.5 (ArC-OR), 140.7 (ArCNR), 115.3 (2C, ArCH), 112.9 (2C, ArCH), 72.7 (C-3), 71.8 (C-4), 64.7 (C-2), 56.0 (COOCH_3), 55.0 (C-5), 53.0 (ArOCH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +22.1 (c. 0.275, MeCN). IR (NaCl) cm^{-1} : 3419, 2933, 1734, 1647, 1514, 1457, 1287, 1245, 1033. HRMS: calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_5 + \text{Na}^+$: 290.0999; hallado: 290.0992.

(2R,3R,4R)-3,4,5-trihidroxi -2-((*p*-metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (25)

Se disolvió **12** (0.405 g, 1.19 mmol) en una solución de I_2 2% en MeOH (10 mL) a temperatura ambiente bajo atmósfera de N_2 . La reacción se calentó a 50°C y se mantuvo con agitación magnética durante 2 horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, se agregó $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.564g, 3.57 mmol) y se agitó durante 20 minutos. Se agregó SiO_2 y se destiló el disolvente a presión reducida. Se purificó por cromatografía en columna, Hex(4):AcOEt(6). Se obtuvo **25** como un sólido amarillo pálido (0.181g, 0.61 mmol, 51%).

^1H RMN (400 MHz, MeOD): δ = 6.65 (d, J = 9.1 Hz, 2H, ArH), 6.57 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 4.11 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-2), 4.04 (q, J = 7.1 Hz 2H, OCH_2CH_3), 3.96 (dd, J = 4.6, 3.7 Hz, 1H, H-3), 3.68 (dt, J = 5.8, 4.8 Hz, 1H, H-4), 3.59 (s, 3H, ArOCH_3), 3.57 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H, H-5), 3.51 (dd, J = 11.3, 5.8 Hz, 1H, H-5), 1.11 (t, J = 7.1 Hz 1H, OCH_2CH_3). ^{13}C RMN (100 MHz, MeOD): δ = 174.4 (COOEt), 154.5 (ArC-OR), 142.7 (ArCNR), 116.9 (2C, ArCH), 115.7 (2C, ArCH), 74.2 (C-4), 72.9 (C-3), 64.0 (C-5), 62.2 (OCH_2CH_3), 61.7 (C-2), 56.1 (ArOCH_3), 14.5 (OCH_2CH_3). $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = +64.5 (c. 0.300, MeCN). IR (NaCl) cm^{-1} : 3394, 1645, 1514, 1286, 1240, 1033, 824. HRMS: calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_6 + \text{H}^+$: 300.1442; found: 300.1475.

(2R,3R,4R)-3,4-dihidroxi-1-((p-metoxifenil)-pirrolidin)-2-carboxilato de etilo (26)

Se disolvió **25** (0.145 g, 0.48 mmol) en MeCN (20 mL) bajo atmósfera de N₂ a 0°C. Se agregó Et₃N (0.133 mL, 0.087 g, 0.96 mmol), MsCl (0.044, 0.065 g, 0.57 mmol) y se mantuvo con agitación magnética durante 30 minutos. Se agregó SiO₂, se destiló el disolvente a presión reducida y se purificó por columna cromatográfica Hex(1):AcOEt(1). Se obtuvo **26** (0.070 g, 0.025 mmol, 52%, 81% brmp) y se recuperó **11** (0.050 g, 0.17 mmol, 35%).

¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ = 6.80 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 6.44 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 4.31-4.41 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 4.21 (dd, J = 7.1, 3.0 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 4.17 (dd, J = 7.1, 2.9 Hz, 1H, OCH₂CH₃), 3.82 (dd, J = 9.3, 6.1 Hz, 1H, H-5), 3.57 (s, 3H, ArOCH₃), 3.15 (dd, J = 9.3, 5.3 Hz, 1H, H-5), 1.26 (t, J = 7.1 Hz 1H, OCH₂CH₃). **¹³C RMN (100 MHz, MeOD):** δ = 173.8 (COOEt), 153.2 (ArC-OR), 142.9 (ArCNR), 115.9 (2C, ArCH), 113.6 (2C, ArCH), 78.3 (C-2), 75.5 (C-3), 66.4 (C-4), 62.0 (OCH₂CH₃), 56.2 (ArOCH₃), 55.0 (C-5), 14.6 (OCH₂CH₃). $[\alpha]_D^{25}$ = -9.5 (c. 0.230, MeCN). **IR (NaCl) cm⁻¹:** 3418, 2930, 1645, 1515, 1241, 1031, 807. **HRMS:** calc. for C₁₄H₁₉NO₅ + H⁺: 282.1336; found: 282.1364.

(2S,3R,4R)-2-(hidroximetil)-1-(p-metoxifenil)-pirrolidin-3,4-diol (27)

A una solución de **26** (0.030 g, 0.107 mmol) en THF (2 mL) bajo atmósfera de N₂ a 0°C, se agregó solución 1M de LiAlH₄ en THF (0.321 mL, 0.321 mmol). Se mantuvo con agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó AcOEt (5 mL) y H₂O (0.5mL). Se agregó SiO₂, se destiló el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna Hex(1):AcOEt(9). Se obtuvo el producto **27** (0.018 g, 0.077 mmol, 72%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, MeOD): δ = 6.81 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 6.61 (d, J = 9.1 Hz, 2H, ArH), 4.34 (q, J = 6.1 Hz, 1H, H-4), 4.19 (t, J = 6.5 Hz, 1H, H-2), 3.84 (dd, J = 10.9, 6.0 Hz, 1H, CH₂OH), 3.78 (dd, J = 9.5, 6.4 Hz, 1H, H-5), 3.73-3.79 (m, 2H, CH₂OH, H-3), 3.71 (s, 3H, ArOCH₃), 2.95 (dd, J = 9.5, 5.7 Hz 1H, H-5). **¹³C RMN (100 MHz, MeOD):** δ = 152.9 (ArC-OR), 144.0 (ArCNR), 115.9 (2C, ArCH), 114.2 (2C, ArCH), 78.1 (C-2), 75.7 (C-4), 63.1 (C-3), 60.0 (C-1), 56.2 (ArOCH₃), 55.6 (C-5). $[\alpha]_D^{25}$ = +7.1 (c. 0.230, MeCN). **IR (NaCl) cm⁻¹:** 3411, 2926, 2311, 1515, 1242, 1037, 815. **HRMS:** calc. para C₁₂H₁₇NO₄ + H⁺: 240.1230; hallado: 240.1200.

(2S,3R,4R)-2-(acetoximetil)-1-(p-metoxifenil)-pirrolidin-3,4-diol diacetato (28)

A una solución de **27** (0.017 g, 0.071 mmol) en MeCN (2 mL) bajo atmósfera de N₂ y a temperatura ambiente, se agregó Et₃N (0.177 mL, 0.129 g, 1.28 mmol), DMAP (cantidades catalíticas) y Ac₂O (0.060 mL, 0.065 g, 0.640 mmol). Se mantuvo con agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó AcOEt (10 mL), se lavó con CuSO₄ (2 x 10 mL) y NaCl (2 x 10 mL). Se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló el disolvente a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna Hex(8):AcOEt(2). Se obtuvo el producto **28** (0.011 g, 0.030 mmol, 43%) como un aceite amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 6.64 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 5.44 (dt, J = 6.8, 5.2 Hz, 1H, H-4), 5.39 (t, J = 6.9 Hz, 1H, H-3), 4.29-4.36 (m, 2H, CH₂OH, H-2), 4.06 (dd, J = 11.7, 6.5 Hz, 1H, CH₂OH), 3.97 (dd, J = 10.0, 7.0 Hz, 1H, H-5), 3.76 (s, 3H, ArOCH₃), 3.10 (dd, J = 10.0, 5.3 Hz, 1H, H-5), 2.13 (s, 3H, CH₃COOR), 2.09 (s, 3H, CH₃COOR), 2.05 (s, 3H, CH₃COOR). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃):** δ = 170.6 (COOR), 170.5 (COOR), 170.4 (COOR), 152.2 (ArC-OR), 140.4 (ArCNR), 115.1 (2C, ArCH), 113.4 (2C, ArCH), 75.1 (C-3), 74.2 (C-4), 60.3 (C-1), 56.5 (C-2), 55.8 (ArOCH₃), 51.6 (C-5), 20.9 (2C, CH₃COOR), 20.8 (CH₃COOR). $[\alpha]_D^{25}$ = -63.3 (c. 0.540, MeCN). **IR** (NaCl) cm⁻¹: 3423, 2089, 1640, 1515, 1363, 1219, 1033. **HRMS:** calc. para C₁₈H₂₃NO₇ + H⁺: 366.1547; hallado: 366.1560.

(2R,3R,4R)-3,4-diacetoxi-1-((p-metoxifenil)-pirrolidin)-2-carboxilato de etilo (29)

A una solución de **26** (0.012 g, 0.043 mmol) en MeCN (2 mL) bajo atmósfera de N₂ y a temperatura ambiente, se agregó Et₃N (0.071 mL, 0.052 g, 0.256 mmol), DMAP (cantidades catalíticas) y Ac₂O (0.024 mL, 0.026 g, 0.256 mmol). Se mantuvo con agitación magnética a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó AcOEt (10 mL), se lavó con CuSO₄ (2 x 10 mL) y NaCl (2 x 10 mL). Se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló el disolvente a presión reducida. Se purificó mediante cromatografía en columna Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo el producto **29** (0.014 g, 0.043 mmol, cuantitativo) como un aceite amarillo pálido.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 6.48 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 5.58 (dd, J = 7.4, 6.2 Hz, 1H, H-3), 5.47-5.51 (m, 1H, H-4), 4.66 (d, J = 7.4 Hz, 1H, H-2), 4.09-4.24 (m, 3H, H-5, OCH₂CH₃), 3.74 (s, 3H, ArOCH₃), 3.31 (dd, J = 9.9, 4.6 Hz, 1H, H-5), 2.10 (s, 3H, CH₃COOR), 2.09 (s, 3H, CH₃COOR), 1.23 (s, 3H, OCH₂CH₃). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃):** δ = 170.4 (COOR), 170.2 (COOR), 169.8 (COOR), 152.4 (ArC-OR), 140.2 (ArCNR), 115.0 (2C, ArCH), 113.0 (2C, ArCH), 75.3 (C-3), 74.4 (C-4), 62.0 (C-2), 61.3 (OCH₂CH₃), 55.7 (ArOCH₃), 52.0 (C-5), 20.9 (CH₃COOR), 20.7 (CH₃COOR), 14.3 (OCH₂CH₃). $[\alpha]_D^{25}$ = +48.3 (c. 0.230, MeCN). **IR** (NaCl) cm⁻¹: 3422, 2091, 1637, 1515, 1363, 1219, 1033, 1080. **HRMS:** calc. para C₁₈H₂₃NO₇ + H⁺: 366.1547; hallado: 366.1579.

(R)- α,α -difenil-2-pirrolidin-metanol-trimetilsilil éter (30)

Se disolvió (R)- α,α -difenil-2-pirrolidin-metanol (1.00 g, 3.95 mmol) en CH₂Cl₂ (20 mL) y se agregó Et₃N (0.70 mL, 0.51 g, 4.95 mmol). Se mantuvo con agitación magnética a 0°C y se agregó TMSOTf (0.97 mL, 1.19 g, 5.35 mmol). Se dejó llegar la reacción a temperatura ambiente y se agitó por 24 horas. Una vez consumido el material de partida, se agregó H₂O (10 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄. Se destiló el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna Hex(1):AcOEt(1). Se obtuvo **30** como un aceite amarillo espeso (1.25 g, 3.84 mmol, 97%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.49 – 7.11 (m, 10H), 4.36 (t, J = 7.4, 1H), 3.01 (ddd, J = 10.7, 7.2, 6.1, 1H), 2.76 (dt, J = 10.9, 6.9, 1H), 1.96 – 1.84 (m, 1H), 1.83 – 1.66 (m,

2H), 1.52 – 1.38 (m, 1H), -0.09 (s, 9H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 144.3, 144.1, 128.4, 128.2, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 82.7, 66.4, 47.2, 27.4, 24.8, 2.1.

(2*R*,3*S*)-3,5-di-*o*-benciloxi-2-((*p*-metoxifenil)-amino)-4-oxopentanoato de etilo (31)

Se disolvió **8** (0.151 g, 0.56 mmol) en DMSO (1.5 mL) y se agregó una solución de **4** (0.058 g, 0.28 mmol) y D-triptófano (30 mol%) en DMSO (1.5 mL). Se mantuvo con agitación magnética a temperatura ambiente durante 24 horas. Se agregó solución saturada de NH_4Cl (10 mL), se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 . Se destiló el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna, Hex(9):AcOEt(1). Se obtuvo **31** como una mezcla de diastereómeros 4:1 (0.060 g, 0.126 mmol, 45%) como un aceite amarillo pálido.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7.26 – 7.40 (m, 10H, ArH), 6.71 (d, J = 8.96 Hz, 2H, ArH), 6.59 (d, J = 8.81 Hz, 2H, ArH), (s, 4H, CH_2Ph), 4.54 – 4.60 (m, 3H), 4.45 (d, J = 17.6 Hz, 1H, CH_2), 4.24 (t, J = 8.98 Hz, 1H) 4.17 (q, J = 7.05 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.74 (s, 3H, OCH_3), 1.19 (t, J = 7.16 Hz, 3H, CH_2CH_3),

Cis-1,4-dibenciloxi-2-butenol (32)

A una solución de *cis*-2-butenol-1,4-diol (1.07 g, 12.8 mmol) en DMF (25 mL) bajo atmósfera de N_2 , se agregó NaH 80% (1.0 g, 43.6 mmol) en DMF (25 mL) a 0°C. Luego de 30 minutos de agitación se agregó BnBr (4.3 mL, 43.6 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó con Et_2O (50 mL) y se lavó 3 veces con solución saturada de NaCl (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, Hex(98):AcOEt(2). Se obtuvo **32** (2.6 g, 9.7 mmol, 77%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 7.23 – 7.58 (m, 10H, ArH), 5.72 – 5.92 (m, CH), 4.49 (d, J = 2.0 Hz, 4H, OCH_2Ar), 3.99 – 4.17 (m, 4H, CH_2OBn).

2-benciloxiacetaldehído (33)

Sobre una solución de **32** (0.18 g, 0.67 mmol) en una mezcla DCM:MeOH 3:1 (12 mL) se burbujeó ozono a -78°C hasta ver consumición del material de partida. Luego, se agregó Me_2S (0.39 mL, 5.4 mmol), se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación durante 3 horas. Se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **33** (0.19 g, 1.34 mmol, 99%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 9.73 (t, J = 0.9 Hz, 1H, CHO), 7.30 – 7.39 (m, 5H, ArH), 4.64 (s, 2H, CH_2Ph), 4.10 (d, J = 0.9 Hz, 2H, CH_2OBn), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm) = 200.6 (C=O), 136.9 (ArCCH_2), 128.7 (ArC), 128.4 (ArC), 128.2 (ArC), 75.4 (CH_2OBn).

(2*R*,3*R*)-3-*o*-bencil-2-((4-metoxifenil)-amino)-4-oxobutanoato de etilo (34)

A una solución de **8** (0.48 g, 2.3 mmol) en DMF (2.5 mL) bajo atmósfera de N₂, se agregó una solución de **33** (0.69 g, 4.6 mmol) en DMF (2.5 mL), hidroquinona (1%, 5 mg) y D-prolina (79 mg, 0.69 mmol). Se mantuvo con agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Se Agregó Et₂O (30 mL) y se lavó con solución saturada de NH₄Cl (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se destiló el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(9):AcOEt(1) + 1% NH₄OH. Se obtuvo **34** como un aceite amarillo, como una mezcla de diastereómeros 5:1 (0.41 g, 1.2 mmol, 50%).

Desplazamientos corresponden a diastereómero mayoritario:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.71 (d, J = 1.0, 1H, CHO, H-4), 7.43 – 7.26 (m, 5H, ArH), 6.74 (d, J = 9.0, 2H, ArH), 6.61 (d, J = 9.0, 2H, ArH), 4.80 (d, J = 11.9, 1H, ArCH₂OR), 4.61 (d, J = 11.9, 1H, ArCH₂OR), 4.43 (m, 1H, H-2), 4.26 (dd, J = 2.6, 1.0, 1H, H-3), 4.14 (dq, J = 10.5, 7.0, 1H, OCH₂CH₃), 4.06 (dq, J = 10.8, 6.8, 1H, OCH₂CH₃), 3.72 (s, 3H, ArOCH₃), 1.16 (t, J = 7.1, 3H, OCH₂CH₃). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ = 202.2 (C=O, C4), 170.9 (COOEt), 153.6 (ArCOR), 140.6 (ArCNR), 136.6(ArC), 128.8(ArC), 128.6 (ArC), 128.5(ArC), 116.4(ArC), 114.9(ArC), 83.0(C-3), 73.6 (CH₂Ar), 61.8 (OCH₂CH₃), 60.0 (C-2), 55.8 (ArOCH₃), 14.2 (OCH₂CH₃).

(2*R*,3*R*)-3-*o*-bencil-4-hidroxi-2-((4-metoxifenil)-amino)-butanoato de etilo (35)

Una solución de **34** (0.380 g, 1.06 mmol) en MeOH (10 mL) se enfrió a 0°C y se agregó NaBH₄ (0.051 g, 1.32 mmol). Una vez consumido el material de partida se agregó solución saturada de NaCl (10 mL) y CH₂Cl₂ (20 mL), se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación durante 30 minutos. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(9):AcOEt(1). Se obtuvo **35** (0.183 g, 0.51 mmol, 50%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.40 – 7.27 (m, 5H, ArH), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 6.67 (d, J = 9.0 Hz, 2H, ArH), 4.68 (d, J = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ar), 4.58 (d, J = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ar), 4.20 – 4.15 (m, 1H, H-2), 4.13 (dq, J = 10.4, 7.2, 1H, OCH₂CH₃), 4.09 (dq, J = 10.4, 7.2, 1H, OCH₂CH₃), 4.02 (ddd, J = 5.1, 4.4, 2.3 Hz, 1H, H-3), 3.94 (dd, J = 11.5, 5.2 Hz, 1H, H-H), 3.86 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H, H-4), 3.73 (s, 3H, ArOCH₃), 1.18 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ = 172.2 (COOEt), 153.4 (ArCOR), 137.6 (ArC), 128.5 (ArC), 128.0 (ArC), 128.0 (ArC), 116.4 (ArC), 114.8 (ArC), 78.3 (C-3), 72.3 (OCH₂Ar), 62.5 (C-4), 61.4 (OCH₂CH₃), 60.6 (C-2), 55.7 (ArOCH₃), 14.2 (OCH₂CH₃).

(2*R*,3*R*)-4-*o*-*t*-butildimetilsilil-3-*o*-bencil-2-(*p*-metoxifenil)amino)-butanoato de etilo (36)

Una solución de **35** (0.097 g, 0.27 mmol) en DMF (4 mL) se enfrió a 0°C y se agregó TBSCl (0.126 g, 0.84 mmol). Se dejó alcanzar temperatura ambiente y se mantuvo con agitación durante 24 horas. Una vez consumido el material de partida se agregó H₂O (10

mL) y Et₂O (20 mL). La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). Se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna, Hex(9):AcOEt(1). Se obtuvo **36** (0.037 g, 0.08 mmol, 29%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.37 – 7.37 (m, 5H, ArH), 6.74 (d, J =8.9 Hz, 2H, ArH), 6.61 (d, J = 8.9 Hz 2H, ArH), 4.64 (d, J = 11.6 Hz, 1H, OCH₂Ar), 4.56 (d, J = 11.7 Hz, 1H, OCH₂Ar), 4.22 (br s, 1H, H-2), 4.14 (dq, J = 10.5, 7.0, 1H, OCH₂CH₃), 4.06 (dq, J = 10.8, 6.8, 1H, OCH₂CH₃), 4.02 (dd, J = 7.2, 5.8 Hz, 1H, H-3), 3.77 (dd, J = 6.7, 2.6 Hz, 2H, H-4), 3.73 (s, 3H, ArOCH₃), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0.90 (s, 9H, (CH₃)₃CSi), 0.04 (s, 3H, CH₃Si), 0.02 (s, 2H, CH₃Si), 0.00 (s, 3H, CH₃Si). **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃)** δ = 173.3 (COOEt), 152.6 (ArCOR), 141.9 (ArC), 138.0 (ArC), 128.4 (ArC), 128.0 (ArC), 127.9 (ArC), 115.3 (ArC), 114.7 (ArC), 80.1 (C-3), 73.2 (OCH₂Ar), 61.9 (C-4), 61.1 (OCH₂CH₃), 58.2(C-2), 55.7 (ArOCH₃), 25.9 ((CH₃)₃CSi), 18.2 ((CH₃)₃C_{Si}), 14.2 (OCH₂CH), 0.0 (C_{Si}), -5.4 (CSi), -5.4 (CSi).

1-(2,2-dietoxietil)-uracilo (**37**)

A una solución de uracilo (10.0 g, 89.3 mmol) en DMSO (0.5 M), se agregó K₂CO₃ (1 eq, 8.9 g, 89 mmol) y bromoacetaldehído dietilacetal (19.3 g, 97 mmol). Se mantuvo con agitación a 110°C por 16 horas. Se agregó AcOEt (200 mL) y se lavó 3 veces con solución saturada de NaCl (100 mL). La fase orgánica se secó con NaSO₄, se filtró, y el disolvente se destiló a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **37** (5.3 g, 23.2 mmol, 26 %) como un sólido blanco.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.51 (d, J = 2.3 Hz, 1H, NH), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NCH), 5.66 (dd, J = 7.9, 2.3 Hz, 1H, CHCONH), 4.62 (t, J = 5.3 Hz, 1H, (EtO)₂CH), 3.79 (d, J = 5.3 Hz, 2H, NCH₂), 3.76 (dq, J = 9.4, 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 3.54 (dq, J = 9.4, 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 6H, OCH₂CH₃).

1-(2,2-dihidroxiethyl)-uracilo (**38**)

37 (4.01 g, 17.5 mmol) se disolvió en HCl 1M (35 mL) y se calentó a 90°C por 3 horas. Una vez consumido el material de partida, se enfrió la solución a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se obtuvo **38** como un sólido blanco mezcla aldehído:hidrato 1:1.5 (2.88g, 17.4 mmol, 99%).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ = 11.22 (d, J = 9 Hz, 1H, NH), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H, NCH), 5.50 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H, CHCONH), 4.91 (t, J = 5.5 Hz, 1H, CH(OH)₂), 3.56 (d, J = 5.5 Hz, 2H, NCH₂).

3',5'-isopropiliden-uridina (**41**)

A una solución de **38** (0.198 g, 1.15 mmol) en DMF (1.6 mL) a temperatura ambiente se agregó D-prolina (0.132 g, 1.15 mmol), NFSI (0.365 g, 0.15 mmol), NaHCO₃ (0.097 g, 0.15 mmol) y se agitó durante 24 horas a 4 °C. Se agregó una solución de **6** (0.100 mg, 0.077 mmol) en DMF (0.4 mL), y se mantuvo con agitación durante 24 horas. Luego de 3 días, se agregó solución saturada de NH₄Cl (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con

AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO₄ y el disolvente se destiló a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica usando CH₂Cl₂(9):MeOH(1) como fase móvil. Se obtuvo **39** (0.101 g, 0.033 mmol, 59%) como un sólido blanco. A una solución de **39** (0.101 g, 0.033 mmol) en MeCN (3.3 mL) a -15°C se agregó AcOH (0.13 mL, 2.30 mmol), Me₄NHB(OAc)₃ (0.299 g, 1.14 mmol) y la reacción se mantuvo a -15°C durante 22 horas. Una vez consumido el material de partida, se agregó solución saturada de NH₄Cl (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO₄ y el disolvente se destiló a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica CH₂Cl₂(9):MeOH(1), obteniendo **40** (0.061 g, 0.200 mmol, 60%) como un sólido blanco. A una solución de **40** en MeCN (2.0 mL) se agregó solución 2M de NaOH (0.25 mL) y se mantuvo con agitación hasta total conversión del material de partida. Una vez completada, la reacción se llevó a pH 7-8 utilizando solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Se obtuvo **41** como un sólido blanco (0.023 g, 0.08 mmol, 40%).

¹H RMN (500 MHz, CD₃CN) δ = 9.05 (s, 1H, NH), 7.43 (d, J = 8.1, 1H, NCH=CH), 5.64 (s, 1H), 5.61 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NCH=CH), 4.23 (t, J = 4.3 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 9.9, 4.7 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 3.75 (td, J = 10.2, 4.8 Hz), 3.65 – 3.60 (m, 2H), 1.51 (s, 3H, CH₃CO₂R), 1.44 (s, 3H, CH₃CO₂R)

1-(2,2-dietoxietil)-timina (**42**)

A una solución de timina (5.0 g, 40 mmol) en DMSO (0.5 M), se agregó K₂CO₃ (1 eq, 4.0 g, 40 mmol) y bromoacetaldehído dietilacetal (1,1 eq, 8.7 g, 44 mmol). Se mantuvo con agitación a 110°C por 16 horas. Se agregó AcOEt y se lavó 3 veces con solución saturada de NaCl (50 mL). La fase orgánica se secó con NaSO₄, se filtró, y el disolvente se destiló a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **42** (3.15 g, 13.0 mmol, 33%) como un sólido blanco.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 11.27 (s, 1H, NH), 7.41 (d, J = 1.3 Hz, 1H, NCH=C), 4.63 (t, J = 5.4 Hz, 1H, CH), 3.68 (d, J = 5.5 Hz, 2H, NCH₂CH), 3.64 (dq, J = 9.7, 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.45 (dq, J = 9.6, 7.0 Hz, 2H, OCH₂CH₃), 1.74 (d, J = 1.3 Hz, 3H, NCH=CCH₃), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 6H, OCH₂CH₃); **¹³C RMN (125 MHz, DMSO)** δ = 164.3 (NCON), 151.1 (NCOC), 142.4 (NCH=CCH₃), 108.0 (NCH=CCH₃), 99.5 (CH), 62.6 (OCH₂CH₃), 49.6 (CH₂N), 15.2 (OCH₂CH₃), 11.8 (NCH=CCH₃).

1-(2,2-dihidroxietil)-timina (**43**)

42 (8.9 g, 36.73 mmol) se disolvió en HCl 1M (50 mL) y se calentó a 90°C por 4 horas. Una vez consumido el material de partida, se enfrió la solución a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se obtuvo **43** como un sólido blanco (6.83 g, 36.4 mmol, 99%)

¹H RMN (500 MHz, D₂O) δ = 7.43 (q, J = 1.2 Hz, 1H, NCH=C), 5.23 (t, J = 5.3 Hz, 1H, CH), 3.79 (d, J = 5.3 Hz, 2H, NCH₂CH), 1.85 (d, J = 1.2 Hz, 3H, NCH=CCH₃); **¹³C RMN**

(125 MHz, D₂O) δ = 166.9 (NCON), 152.3 (NCOC), 143.8 (NCH=CCH₃), 110.4 (NCH=CCH₃), 87.3 (CH), 53.1 (CH₂N), 11.2 (NCH=CCH₃).

(1R,2S,3R)-1-Fluoro-1-(5-metilpirimidin)-3,5-isopropilidendioxi-)-4-oxopentanona (44)

A una solución de **43** (0.050 g, 0.27 mmol) en MeCN (2.4 mL) a 4°C se agregó **Cat. 4** (0.059 g, 0.27 mmol), NFSI (0.023 g, 0.27 mmol) y NaHCO₃ (0.059 g, 0.27 mmol) y se agitó durante 48 horas. Una vez consumido el material de partida se agregó D-prolina (0.031 g, 0.27 mmol) y una solución de **6** (0.023 g, 0.18 mmol) en DMF (2 mL). Luego de 4 días, se agregó una solución saturada de NH₄Cl (10 mL) y la fase acuosa se extrajo 3 veces con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO₄ y el disolvente se destiló a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica utilizando Hex(7):AcOEt(3) como fase móvil. Se obtuvo **44** como una mezcla de diastereómeros 5:1 (30.7 mg, 0.10 mmol, 54%) como un sólido blanco.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ = 8.65 (s, 1H, NH), 7.57 (s, 1H, NCH=C), 6.66 (dd, J = 42.5, 2.0 Hz, 1H, CHF), 4.40 (dd, J = 8.9, 1.5 Hz, 1H, CHOH), 4.33 (dd, J = 17.8, 1.5 Hz, 1H, CH₂OR), 4.12 (d, J = 17.7 Hz, 1H, CH₂OR), 4.10 – 4.03 (m, 1H, CHOR) 3.69 (s, 1H, OH), 1.94 (t, J = 1.6 Hz, 3H, CH₃), 1.51 (s, 3H, CH₃CO₂R), 1.46 (s, 4H, CH₃CO₂R). ¹³C RMN (150 MHz, CDCl₃) δ = 211.3, 163.5, 150.0, 137.2, 137.2, 111.0, 102.1, 90.9, 89.5, 71.5, 71.5, 70.7, 70.6, 66.5, 23.7, 23.4, 12.6. HPLC: Columna: Daicel Chiralpak® IG, Fase móvil: 85% Hexano 15% i-PrOH., Flujo: 0.25 mL/min, 254 nm. t_1 = 25.4 minutos min (min.), t_2 = 32.5 min (may.).

(1R,2S,3R)-1-fluoro-2,3,5-trihidroxi-1-(5-metilpirimidin)-4-oxopentanona (45)

A una solución de **43** (0.20 g, 0.62 mmol) en MeOH (15 mL) se agregó resina de intercambio iónico Amberlyst 15 (0.30 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 horas. Se filtró el crudo de reacción y se removió el disolvente a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica utilizando CH₂Cl₂(93):MeOH(7) como fase móvil. Se obtuvo **45** como un sólido blanco (0.117 g, 0.45 mmol, 72%)

¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ = 1.89 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 4.05 (ddd, J = 21.2, 7.9, 3.6 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 19.4 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 19.3 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 44.2, 3.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 1.1 Hz, 1H). ¹³C RMN (125 MHz, MeOD) δ = 158.9, 150.1, 149.8, 143.7, 123.3, 86.2, 86.1, 66.5, 65.7. ¹⁹F RMN (470 MHz, MeOD) δ -174.62. IR (cm⁻¹) 3375, 1611, 1055, 1033, 1010

(S)-1-(1-fluoro-2,2-dihidroxietil)-timina (46)

A una solución de **45** (0.200 g, 0.62 mmol) en Buffer pH 7.0 (3 mL) a 0°C se agregó NaIO₄ (0.074g, 0.35 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente hasta completarse. Se diluyó la reacción con solución saturada de NaCl (20 mL), y se extrajo con fracciones de AcOEt (20 mL, hasta constatar que el producto se extrajo completamente de la fase acuosa). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre NaSO₄ y se removió el disolvente a presión reducida. El producto se utilizó para la

siguiente reacción sin purificar (69% por RMN cuantitativo utilizando 1,3,5-tris(trifluorometil)benceno como estándar interno).

(S)-1-(1-fluoro-2-hidroxietil)-timina (47)

A una solución de **46** (0.047 g, 0.23 mmol) en MeOH (3 mL) a 0°C se agregó NaBH₄ (0.017 g, 0.46 mmol) y se mantuvo con agitación durante 15 minutos. Se agregó una mínima cantidad de solución saturada de NH₄Cl y se agitó durante 10 minutos. Se agregó SiO₂ y se removió el disolvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Hex(7):AcOEt(3) como fase móvil. Se obtuvo **47** como un sólido blanco (0.023 g, 0.013 mmol, 53%, *er* = 85:15).

¹H RMN (500 MHz, MeOD) δ = 7.61 (s, 1H, NCH=C), 6.43 (dt, *J* = 45.7, 5.3 Hz, 1H, CHF), 4.03 – 3.88 (m, 2H, CH₂OH), 1.90 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H, CH₃). HPLC: Columna: Daicel Chiralpak® IG. Fase móvil: 70% Hexano 30% *i*-PrOH., Flujo: 1 mL/min: *t*₁ = 5.3 minutes min (min.), *t*₂ = 6.9 min (may.).

Clorhidrato de (S)-5-bencil-2,2,3-trimetilimidazolidin-4-ona (48)

Se disolvió éster etílico de L-fenilalanina HCl (1.00g, 4.4 mmol) en una solución 33% de MeNH₂ en EtOH (5 mL) y se agitó a temperatura ambiente por 20 horas. Una vez consumido totalmente el material de partida, se removió el disolvente y el exceso de MeNH₂ a presión reducida. El producto se disolvió en una mezcla 1:1 de MeOH y Acetona (100 mL), se agregó *p*-TsOH (catalítico) y la reacción se calentó a reflujo durante 7 horas. Se removió el disolvente a presión reducida, se agregó solución saturada de NaHCO₃ (20 mL) y se extrajo 3 veces con CHCl₃ (15 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO₄ y el disolvente se removió a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando Hex(7):AcOEt(3) como fase móvil para obtener la base libre de **48**. El producto puro fue disuelto en Et₂O (5 mL) y se agregó 1 mL de una solución 2M de HCl en Dioxano. El precipitado se filtró y se lavó con una mínima cantidad de Et₂O. Se obtuvo **48** (25%) como un sólido blanco.

¹H RMN (500 MHz, DMSO) δ = 10.55 (s, 2H, R₂N⁺H₂), 7.46 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, ArH), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, ArH), 7.33 – 7.24 (m, 1H, ArH), 4.59 (brs, 1H, CHN), 3.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H CH₂Ar), 2.79 (s, 3H, NCH₃), 1.68 (s, 3H, (CH₃)₂CN₂), 1.49 (s, 3H, (CH₃)₂CN₂).

1-(2,2-dietoxietil)-pirazol (50)

A una solución de pirazol (1.92 g, 28.2 mmol) en DMSO (0.5 M), se agregó K₂CO₃ (2.82 g, 28.2 mmol) y bromoacetaldehído dietilacetal (6.18 g, 31.02 mmol). Se mantuvo con agitación a 110°C por 16 horas. Se agregó AcOEt (30 mL) y se lavó 3 veces con solución saturada de NaCl (20 mL). La fase orgánica se secó con NaSO₄, se filtró, y el disolvente se destiló a presión reducida. Se obtuvo **50** (3.02 g, 16.4 mmol, 58%) como un aceite incoloro.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃) δ = 7.49 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, ArH), 7.44 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, ArH), 6.21 (dd, *J* = 2.5 Hz, 1.9 Hz, 1H, Ar H), 4.74 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H, CH), 4.19 (d, *J* =

5.5 Hz, 2H), 3.73-3.64 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3.43-3.32 (m, 2H, OCH_2CH_3), 1.13 (t, $J = 7.12$ Hz, 6H, OCH_2CH_3).

1-(2,2-dihidroxietil)-pirazol (51)

50 (539.1 mg, 2.93 mmol) se disolvió en HCl 1M (10 mL) y se calentó a 90°C por 16 horas. Una vez consumido el material de partida, se enfrió la solución a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se obtuvo una mezcla del aldehído **51a** y el hidrato **51b** (**51a:51b**, 1:1) (322.0 mg, 2.92 mmol, 99%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (600 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 9.58$ (t, $J = 0.7$ Hz, 1H, **51a**, HCO), 7.74 (dd, $J = 2.3, 0.7$ Hz, 1H, **51b**, ArH), 7.64 (dd, $J = 2.3, 0.7$ Hz, 1H, **51a**, ArH), 7.50 (dd, $J = 1.9, 0.8$ Hz, 1H, **51b**, ArH), 7.40 (dd, $J = 1.9, 0.8$ Hz, 1H, **51a**, ArH), 6.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, **51a**, ArH), 6.19 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, **51b**, ArH), 5.12 (d, $J = 0.6$ Hz, 2H, **51a**, CH), 5.02 (t, $J = 5.5$ Hz, 1 H, **51b**, CH), 4.01 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H, **51b**, NCH_2). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 198.2, 139.9, 138.8, 131.8, 131.0, 106.3, 105.2, 89.2, 60.7, 58.3$; IR (cm^{-1}) 2924, 2346, 696, 1643, 1435, 1114, 615; HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 111.0558, hallado 111.0552.

1-(2,2-dietoxietil)-1,2,4-triazol (52)

A una solución de 1,2,4-triazol (2.00 g, 29.0 mmol) en DMSO (0.5 M), se agregó K_2CO_3 (2.90 g, 29.0 mmol) y bromoacetaldehído dietilacetal (6.36 g, 31.90 mmol). Se mantuvo con agitación a 110°C por 24 horas. Se agregó AcOEt (30 mL) y se lavó 3 veces con solución saturada de NaCl (20 mL). La fase orgánica se secó con NaSO_4 , se filtró, y el disolvente se destiló a presión reducida. Se obtuvo **52** (2.85 g, 15.4 mmol, 53%) como un aceite amarillo.

^1H RMN (500 MHz, CD_3CN) $\delta = 8.17$ (s, 1H, ArH), 7.85 (s, 1H, ArH), 4.78 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H, CH), 4.23 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H, NCH_2CH_3), 3.67 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.44 (dq, $J = 9.6, 7.1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), 1.08 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H, NCH_2CH_3). ^{13}C RMN (125 MHz, CD_3CN) $\delta = 152.3$ (Ar-C), 145.4 (Ar-C), 101.2 (CH), 64.0 (OCH_2CH_3), 52.8 (NCH_2CH), 15.5 (OCH_2CH_3). IR (cm^{-1}) 1471, 1321, 1295, 1064, 857, 787; HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 186.1237; hallado 186.1237.

1-(2,2-dihidroxietil)-1,2,4-triazol (53)

52 (877 mg, 4.73 mmol) se disolvió en HCl 1M (30 mL) y se calentó a 50°C por 30 horas. Una vez consumido el material de partida, se enfrió la solución a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se obtuvo **53** (610 mg, 4.73 mmol, 99%) como un aceite incoloro.

^1H RMN (500 MHz, D_2O) $\delta = 8.36$ (s, 1H, ArH), 7.96 (s, 1H, ArH), 5.28 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H, CH), 4.24 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H, NCH_2CH). ^{13}C RMN (125 MHz, D_2O) $\delta = 151.2$ (Ar-C), 145.1 (Ar-C), 87.5 (NCH_2CH), 67.1 (NCH_2CH); IR (cm^{-1}) 3124, 1562, 1426, 1376, 1064, 857, 787; HRMS (ESI+) calculado para $\text{C}_4\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 130.0611; hallado 130.0613.

1-(2,2-dietoxietil)-1,2,3-triazol (54)

A una solución de 1,2,3-triazol (1.00 g, 14.5 mmol) en DMSO (0.5 M), se agregó K_2CO_3 (1.45 g, 14.5 mmol) y bromoacetaldehído dietilacetal (3.18 g, 15.95 mmol). Se mantuvo con agitación a 110°C por 16 horas. Se agregó AcOEt (20 mL) y se lavó 3 veces con solución saturada de NaCl (20 mL). La fase orgánica se secó con $NaSO_4$, se filtró, y el disolvente se destiló a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **54** (1.29 g, 6.97 mmol, 48%) como un aceite amarillo.

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.67 (d, J = 1.0 Hz, 1H, ArH), 7.65 (d, J = 1.0 Hz, 1H, ArH), 4.74 (t, J = 5.4 Hz, 1H, CH), 4.47 (d, J = 5.4 Hz, 2H, NCH_2CH), 3.72 (dq, J = 9.4, 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.45 (dq, J = 9.4, 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 1.16 (t, J = 7.0 Hz, 6H, OCH_2CH_3); **^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$)** δ = 133.8 (Ar-C), 124.9 (Ar-C), 101.1 ($\underline{C}H$), 63.9 ($\underline{O}CH_2CH_3$), 52.8 ($\underline{N}CH_2CH$), 15.3 ($\underline{O}CH_2\underline{C}H_3$); **IR (cm^{-1})** 3402, 2979, 2900, 2176, 1641, 1445, 1378, 1284, 1224, 1119, 1044, 952, 894, 797, 752, 702; **HRMS (EI+)** calculado para $C_8H_{16}N_3O_2$ $[M+H]^+$ 186.1237; hallado 186.1245.

1-(2,2-dihidroxiel)-1,2,3-triazol (55)

Se disolvió **54** (132 mg, 0.713 mmol) en HCl 1M (10 mL) y se calentó a 50°C por 30 horas. Una vez consumido el material de partida, se enfrió la solución a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se obtuvo **55** como un aceite incoloro (92 mg, 0.71 mmol, 99%)

1H RMN (500 MHz, D_2O) δ = 8.02 (s, 1H, ArH), 7.84 (s, 1H, ArH), 5.32 (t, J = 5.0 Hz, 1H, CH), 4.48 (d, J = 5.0 Hz, 2H, NCH_2CH); **^{13}C RMN (125 MHz, D_2O)** δ = 132.7 (Ar-C), 127.2 (Ar-C), 87.7 ($\underline{N}CH_2CH$), 55.4 ($\underline{C}H$). **IR (cm^{-1})** = 3251, 1427, 1284, 1181, 1075, 924, 883, 790; **HRMS (ESI+)** calculado para $C_4H_7N_3O_2$ $[M + H]^+$ 130.0611; hallado 130.0612.

1-(2,2-dietoxietil)-5-iodouracilo (56)

A una solución de 5-iodouracilo (1.30 g, 5.46 mmol) en DMSO (0.5 M), se agregó K_2CO_3 (0.546 g, 5.46 mmol) y bromoacetaldehído dietilacetal (1.2 g, 6.01 mmol). Se mantuvo con agitación a 110°C por 16 horas. Se agregó AcOEt (20 mL) y se lavó 3 veces con solución saturada de NaCl (20 mL). La fase orgánica se secó con $NaSO_4$, se filtró, y el disolvente se destiló a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(1):AcOEt(1). Se obtuvo **56** (517 mg, 1.46 mmol, 27%) como un sólido blanco.

1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 9.38 (s, 1H, NH), 7.74 (s, 1H, $NCH=CI$), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H, CH), 3.81 (d, J = 5.2 Hz, 2H, NCH_2CH), 3.76 (dq, J = 9.5, 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.53 (dq, J = 9.5, 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 1.20 (t, J = 7.0 Hz, 6H, OCH_2CH_3). **^{13}C RMN (125 MHz, $CDCl_3$)** δ = 160.6 (Ar-C), 150.8 (Ar-C), 150.6 (Ar-C), 100.5 ($\underline{C}H$), 66.9 ($\underline{N}CH=\underline{C}I$), 64.4 ($\underline{O}CH_2CH_3$), 50.8 ($\underline{N}CH_2CH$), 15.3($\underline{O}CH_2\underline{C}H_3$) ; **IR**

(cm^{-1}) 3035, 1709, 1659, 1650, 1605, 1350, 1127, 1055, 1023, 908, 761; **HRMS (ESI+)** calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{IN}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 355.0154, hallado 355.0154.

1-(2,2-dihidroxiethyl)-5-iodouracilo (57)

Se disolvió **56** (100 mg, 0.282 mmol) en HCl 1M (10 mL) y se calentó a 50°C por 30 horas. Una vez consumido el material de partida, se enfrió la solución a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se obtuvo una mezcla del aldehído **57a** y el hidrato **57b** (**57a:57b**, 5:1) (79.0 mg, 0.282 mmol, 99%) como un sólido blanco.

57a: ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 11.79 (s, 1H, NH), 9.52 (s, 1H, HCO), 8.09 (s, 1H, NHC=CI), 4.62 (s, 2H, NCH_2C); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO) δ = 197.3 (HCO), 161.1 (NCON), 150.8 (NCOC), 150.2 ($\text{NCH}=\text{CCH}_3$), 68.2 ($\text{NCH}=\text{CI}$), 56.6 (NCH_2). IR (cm^{-1}) 3390, 2780, 1702, 1643, 1350, 1244, 1031, 762; PF = 271-273 °C (descomposición); **HRMS (ESI+)** calculado para $\text{C}_6\text{H}_7\text{IN}_2\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 298.9523, hallado 298.9517.

9-(2,2-dihidroxiethyl)-adenina (58)

A una solución de adenina (1.10 g, 8.14 mmol) en DMSO (0.5 M), se agregó K_2CO_3 (0.814 g, 8.14 mmol) y bromoacetaldehído dietilacetal (1.78 g, 8.95 mmol). Se mantuvo con agitación a 110°C por 16 horas. Se agregó AcOEt (20 mL) y se lavó 3 veces con solución saturada de NaCl (20 mL). La fase orgánica se secó con NaSO_4 , se filtró, y el disolvente se destiló a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna $\text{CH}_2\text{Cl}_2(97):\text{MeOH}(3)$. Se obtuvo **58** (470 mg, 1.87 mmol, 23%) como un sólido blanco.

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.39 (s, 1H, ArH), 7.91 (s, 1H, ArH), 5.66 (br s, 2H, NH_2), 4.75 (t, J = 5.2 Hz, 1H, CH), 4.31 (d, J = 5.2 Hz, 2H, NCH_2CH), 3.77 (dq, J = 9.3, 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.51 (dq, J = 9.3, 7.0 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 1.19 (t, J = 7.0 Hz, 6H, OCH_2CH_3); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ = 155.3 (Ar-C), 153.0 (Ar-C), 150.3 (Ar-C), 141.8 (Ar-C), 119.3 (Ar-C), 100.4 (CH), 64.0 (OCH_3CH_2), 46.3 (NCH_2CH), 15.2 (OCH_3CH_2).

9-(2,2-dihidroxiethyl)-adenina (59)

Se disolvió **58** (130 mg, 0.517 mmol) en HCl 1M (10 mL) y se calentó a 60°C por 3 horas. Una vez consumido el material de partida, se enfrió la solución a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. Se obtuvo una mezcla del aldehído **59a** y el hidrato **59b** (**59a:59b**, ~1:1) (91.9 mg, 0.470 mmol, 91%) como un sólido blanco.

^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 9.69 (s, 1H, **59a**, HCO), 8.55 (s, 1H, **59b**, ArH), 8.55 (s, 1H, **59a**, ArH), 8.48 (s, 1H, **59b**, ArH), 8.45 (s, 1H, **59a**, ArH), 5.40 (s, 2H, **59a**, NCH_2CO), 5.11 (t, J = 5.2 Hz, 1H, **59b**, CH), 4.17 (d, J = 5.2 Hz, **59b**, NCH_2CH); ^{13}C RMN (125 MHz, DMSO- d_6) δ = 195.9 (**59a**, HCO), 150.3 (Ar-C), 150.2 (Ar-C), 148.7

(Ar-C), 148.7 (Ar-C), 144.9 (Ar-C), 144.8 (Ar-C), 144.7 (Ar-C), 144.5 (Ar-C), 117.7 (Ar-C), 117.5 (Ar-C), 87.4 (**59b**, $\underline{\text{CH}}$), 53.0 (**59a**, $\text{N}\underline{\text{CH}}_2$), 49.8 (**59b**, $\text{N}\underline{\text{CH}}_2\text{CH}$).

6-cloro-9-(2,2-dietoxietil)-7-iodo-7-deazapurina (**61**)

A una solución de 6-cloro-7-iodo-7-deazapurina (1.48 g, 5.30 mmol) en DMSO (27.0 mL), se agregó K_2CO_3 (1.06 g, 10.6 mmol) y bromoacetaldehído dietilacetal (1.25 g, 6.35 mmol). Se mantuvo con agitación a 90°C por 20 horas. Se agregó CH_2Cl_2 (20 mL) y H_2O (10 mL). Se lavó 3 veces con solución saturada de NaCl (20 mL). La fase orgánica se secó con NaSO_4 , se filtró, y el disolvente se destiló a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna CH_2Cl_2 (97):MeOH(3). Se obtuvo **61** (620 g, 1.57 mmol, 30%) como un sólido blanco.

^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ = 8.63 (s, 1H, ArH), 7.52 (s, 1H, ArH), 4.69 (t, J = 5.1, 1H, CH), 4.37 (d, J = 5.1, 2H, NCH_2CH), 3.75 (dq, J = 9.3, 7.1, 2H, OCH_2CH_3), 3.50 (dq, J = 9.3, 7.0, 2H, OCH_2CH_3), 1.19 (t, J = 7.0, 6H, OCH_2CH_3).

6-cloro-9-(2,2-dihidroxietil)- 7-iodo-7-deazapurina (**62**)

61 (0.165 g, 0.417 mmol) se disolvió en HCl 1M (5 mL) y se calentó a 70°C por 3 horas. Una vez consumido el material de partida, se congeló el crudo de reacción con N_2 líquido y se liofilizó el sólido resultante. Se obtuvo el aldehído **62** (0.142 g, 0.417 mmol, cuantitativo) como un sólido blanco.

Ftalamido acetaldehído (**64**)

A una solución de ftalamiduro de potasio (0.624 g, 3.37 mmol) en Tolueno (5 mL), se agregó bromoacetaldehído dietilacetal (0.797 g, 4.04 mmol) y se calentó a 80°C por 18 horas. Una vez consumido el material de partida se agregó CH_2Cl_2 (30 mL) y H_2O (15 mL). Se lavó 3 veces con solución saturada de NaCl (20 mL). La fase orgánica se secó con NaSO_4 , se filtró, y el disolvente se destiló a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna CH_2Cl_2 (98):MeOH(2). Se obtuvo **64** (0.576 g, 2.19 mmol, 65%) como un sólido blanco. Se disolvió **64** (0.294 g, 1.12 mmol) se disolvió en HCl 1M (5 mL) y se calentó a 60°C durante 3 horas. Una vez consumido completamente el material de partida, se destiló el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **64** (0.169 g, 0.792 mmol, 71%) como un sólido blanco.

^1H RMN (500 MHz, CD_3CN) δ = 9.59 (s, 1H, HCO), 7.90 – 7.84 (m, 2H, ArH), 7.85 – 7.80 (m, 2H, ArH), 4.51 (s, 2H, NCH_2).

1-alil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (**67**)

A una solución de 1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (1.31 g, 10.4 mmol) en MeCN (25 mL) se agregó K_2CO_3 (1.4 g, 10.4 mmol) y bromuro de alilo (1.50 g, 1.1 mL, 12.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 1.5 horas. Una vez consumido totalmente el material de partida, se permitió a la reacción llegar a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con H_2O (30 mL). La mezcla de reacción se extrajo 5 veces con

CH₂Cl₂ (20 mL), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. Se removió el disolvente a presión reducida y el producto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Hex(7):AcOEt(3). Se obtuvo **67** como un sólido blanco (32%)

¹H RMN (500 MHz, CD₃CN) δ = 7.96 (s, 1H, ArH), 6.03 (ddt, J = 17.2, 10.3, 5.7 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.30 (dt, J = 10.3, 1.2 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.21 (dq, J = 17.8, 1.4 Hz, 1H, CH₂CH=CH₂), 5.17 (dt, J = 5.7, 1.6 Hz, 2H, CH₂CH=CH₂), 5.87 (s, 1H, CH₃). **¹³C RMN (125 MHz, CD₃CN)** δ = 161.3 (C=O), 155.5 (Ar-C), 146.2 (Ar-C), 132.8 (C=CH₂), 120.0 (C=CH₂), 53.2, 52.8.

1-(2-oxoetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (**68**)

A una solución de **67** (0.051 g, 0.305 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 mL) se agregó piridina (123 μ L, 1.53 mmol). La mezcla se enfrió a -78°C y se burbujeó una corriente de O₃ por 20 minutos, hasta que la solución se tornó azul. Se burbujeó argón durante 5 minutos, y se concentró la reacción a presión reducida. Se obtuvo **68** (55.2 mg, 0.295 mmol, 96%) como un sólido blanco.

¹H RMN (600 MHz, D₂O) δ = 8.59 (s, 1H, ArH), 5.42 (t, J = 5.1 Hz, 1H, CH), 4.41 (d, J = 5.1 Hz, 2H, NCH₂CH), 3.99 (s, 3H, CH₃); **¹³C RMN (150 MHz, D₂O)** δ = 161.0 (C=O), 153.7 (Ar-C), 146.9 (Ar-C), 87.4 (CH), 55.1, 53.1; **IR (cm⁻¹)** 3403, 2906, 1741, 1737, 1474, 1233, 1168, 1085, 821; **HRMS (EI⁺)** calculado para C₆H₉N₃O₄ [M+H]⁺ 188.0666; hallado: 188.0671.

2-(1H-indol-3-il)-acetaldehído (**69**)

A una solución de triptofol (0.488 g, 3.03 mmol) en MeCN (10 mL) a temperatura ambiente se agregó IBX (2.54 g, 9.08 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Una vez consumido totalmente el material de partida, se permitió a la reacción llegar a temperatura ambiente. El crudo de reacción se filtró por Celite®, el solvente se removió a presión reducida, y el producto se purificó mediante cromatografía en columna utilizando Hex(9):AcOEt(1) como fase móvil. Se obtuvo **69** como un aceite amarillo (0.280g, 1.76 mmol, 58%).

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ = 9.81 (t, J = 2.5 Hz, 1H, HCO), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H, ArH), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.27 – 7.30 (m, 1H, ArH), 7.17 – 7.22 (m, 2H, ArH), 3.85 (d, J = 2.5 Hz, 2H, ArH). **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃)** δ = 199.7 (HCO), 136.3 (Ar-C), 127.4 (Ar-C), 123.4 (Ar-C), 122.6 (Ar-C), 120.0 (Ar-C), 118.5 (Ar-C), 111.4 (Ar-C), 106.1 (Ar-C), 40.4 (CH₂CO).

(1R,2S,3R)-1-fluoro-1-ftalamido-3,5-isopropilidendioxi-4-pentanol (**71**)

A una solución de **64** (0.100 g, 0.483 mmol) en MeCN (2.4 mL) a temperatura ambiente se agregó **Cat. 4** (0.123 g, 0.483 mmol), NFSI (0.052 g, 0.483 mmol), 2,6-lutidina (0.052 g, 0.483 mmol) y se agitó durante 48 horas. Una vez el material de partida se consumió completamente, se agregó D-prolina (0.031 g, 0.24 mmol) y una solución de **1** (0.042 g, 0.322 mmol) en DCM (1.9 mL). Luego de 2 días, se agregó solución saturada de NH₄Cl

(10 mL) y la fase acuosa se extrajo 3 veces con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO₄ y el disolvente se destiló a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica usando Hex(1):AcOEt(1) como fase móvil. Se obtuvo **70** como una mezcla de diastereómeros 8:1 (45%) como un aceite amarillo. A una solución de **70** (35 mg, 0.10 mmol) en MeCN (3 mL) a -15°C se agregó AcOH (0.3 mL, 5.2 mmol), Me₄NHB(OAc)₃ (0.140 g, 0.52 mmol) y la reacción se mantuvo a -15°C durante 24 horas. Una vez consumido el material de partida, se agregó solución saturada de NH₄Cl (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO₄ y el disolvente se destiló a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica Hex(1):AcOEt(1), obteniendo *syn* diol de **71** (21 mg, 0.06 mmol, 60%, ee = 99%) como un aceite amarillo.

¹H RMN (600 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 8.79 – 8.84 (m, 2H), 8.74 – 8.79 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 48.5, 7.9 Hz, 1H), 5.64 (dddd, *J* = 11.1, 7.8, 5.9, 4.2 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 4.55 – 4.64 (m, 2H), 4.45 (dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 4.31 – 4.39 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H) **¹³C RMN (150 MHz, CD₃CN) δ** = 167.9, 136.1, 132.6, 91.8, 73.4, 73.4, 71.9, 71.8, 65.2, 64.6, 28.2, 19.3. **¹⁹F RMN (470 MHz, CD₃CN) δ** = -162.27. **HPLC:** Columna: Daicel Chiralpak® IG, Fase móvil: 90% Hexano 10% *i*-PrOH., Flujo: 1 mL/min, 254 nm. *t*₁ = 12.3 min (may.), *t*₂ = 15.8 min (min.).

(1*R*,2*S*,3*R*)-1-fluoro-1-(pirazolil)-3,5-isopropilidendioxi-4 oxopentanona (**72**)

A una solución de **51** (0.018 g, 0.16 mmol) en MeCN (0.5 mL) a temperatura ambiente se agregó **Cat. 4** (21 mg, 0.08 mmol), NFSI (52 mg, 0.16 mmol), NaHCO₃ (0.014 g, 0.16 mmol) y se agitó durante 24 horas. Una vez el material de partida se consumió completamente, se agregó D-prolina (0.019 g, 0.16 mmol) y una solución de **6** (0.014 g, 0.11 mmol) en DMF (0.4 mL). Luego de 3 días, se agregó solución saturada de NH₄Cl (10 mL) y la fase acuosa se extrajo 3 veces con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO₄ y el disolvente se destiló a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica usando Hex(9):Et₂O(1) como fase móvil. Se obtuvo **72** como una mezcla de diastereómeros 15:1 (0.015 g, 0.06 mmol, 54%) como un aceite amarillo.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.88 (d, *J* = 2.6, 1H), 7.65 – 7.62 (m, 1H), 6.46 (dd, *J* = 49.4, 3.1, 1H), 6.37 (t, *J* = 2.2, 1H), 4.50 (ddd, *J* = 19.9, 7.1, 3.1, 1H), 4.36 (dd, *J* = 7.1, 1.5, 1H), 4.26 (dd, *J* = 17.5, 1.5, 1H), 4.07 (d, *J* = 17.5, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.45 (d, *J* = 1.1, 4H). **¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ** = 208.9, 141.4, 131.1, 107.5, 101.7, 95.5, 72.5, 71.2, 66.9, 23.7, 23.7. **¹⁹F RMN (470 MHz, CDCl₃) δ** = -154.06.

(1*R*,2*S*,3*R*)-1-fluoro-1-(pirazolil)-3,5-isopropilidendioxi-4 pentanol (**73**)

A una solución de **72** (0.009 g, 0.034 mmol) en MeCN (2 mL) a -15°C se agregó AcOH (0.10 mL, 1.7 mmol), Me₄NHB(OAc)₃ (0.045 g, 0.17 mmol) y la reacción se mantuvo a -15°C durante 24 horas. Una vez consumido el material de partida, se agregó solución saturada de NH₄Cl (10 mL) y la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases

orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO₄ y el disolvente se destiló a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica Hex(8):AcOEt(2), obteniendo el isómero *syn* del diol **73** (0.006 g, 0.022 mmol, 61%) como un aceite amarillo.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.68 (d, *J* = 2.5, 1H), 7.65 (d, *J* = 1.8, 1H), 6.39 (t, *J* = 2.2, 1H), 6.18 (d, *J* = 51.9, 1H), 4.28 (dd, *J* = 22.6, 8.7, 1H), 3.98 – 3.90 (m, 2H), 3.81 (tdd, *J* = 9.1, 5.5, 1.2, 1H), 3.71 (dd, *J* = 11.2, 9.3, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.40 (s, 3H). ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ = 141.6, 132.1, 107.2, 99.0, 92.6, 91.0, 76.7, 70.7, 67.2, 63.8, 28.7, 19.5.

(1*R*,2*S*,3*R*)-1-fluoro-1-(1,2,3-triazolil)-3,5-isopropilidendioxi-4-oxopentanona (74)

A una solución de **55** (0.013 g, 0.11 mmol) en MeCN (0.3 mL) a temperatura ambiente se agregó **Cat. 4** (0.013 g, 0.05 mmol), NFSI (0.033 g, 0.11 mmol), NaHCO₃ (0.009 g, 0.11 mmol) y se agitó durante 24 horas. Una vez el material de partida se consumió completamente se agregó D-prolina (0.012 g, 0.11 mmol) y una solución de **6** (0.009 g, 0.06 mmol) en DMF (0.25 mL). Luego de 3 días, se agregó una solución saturada de NH₄Cl (10 mL) y la fase acuosa se extrajo 3 veces con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO₄ y el disolvente se destiló a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica usando Hex(8):Et₂O(2) como fase móvil. Se obtuvo **74** como una mezcla de diastereómeros 5.8:1 (0.012 g, 0.05 mmol, 77%) como un aceite amarillo.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 8.23 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 46.0, 1.9 Hz, 1H), 4.48 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 17.8, 1.5 Hz, 1H), 4.26 (ddd, *J* = 23.1, 8.6, 1.8 Hz, 1H), 4.13 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

(1*R*,2*S*,3*R*)-1-fluoro-1-(4,6-dicloropirimidin)-3,5-isopropilidendioxi-4-pentanol (76)

A una solución de 4,6-dicloropirimidin-5-acetaldehído (0.030 g, 0.16 mmol) en MeCN (0.5 mL) a temperatura ambiente se agregó **Cat. 4** (0.020 g, 0.08 mmol), NFSI (0.050 g, 0.16 mmol), NaHCO₃ (0.026 g, 0.31 mmol) y se agitó durante 48 horas. Una vez el material de partida se consumió completamente se agregó D-prolina (0.018 g, 0.16 mmol) y una solución de **6** (0.067 mg, 0.52 mmol) en DMF (0.4 mL), y se llevó la reacción a 4°C. Luego de 3 días, se agregó solución saturada de NH₄Cl (10 mL) y la fase acuosa se extrajo 3 veces con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO₄ y el disolvente se destiló a presión reducida. El producto se purificó por columna cromatográfica usando Hex(9):AcOEt(1) como fase móvil. Se obtuvo **75** (0.032 g, 0.09 mmol, 59%) como un aceite amarillo. A una solución de **75** (0.020 g, 0.059 mmol) en MeCN (1.5 mL) a -15°C se agregó AcOH (0.17 mL, 2.9 mmol), Me₄NHB(OAc)₃ (0.093 g, 0.35 mmol) y la reacción se mantuvo a -15°C durante 24 horas. Una vez consumido el material de partida, se agregó solución saturada de NH₄Cl (10 mL) y la fase acuosa se extrajo 3 veces con AcOEt (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO₄ y el disolvente se destiló a presión reducida. El producto se purificó por columna

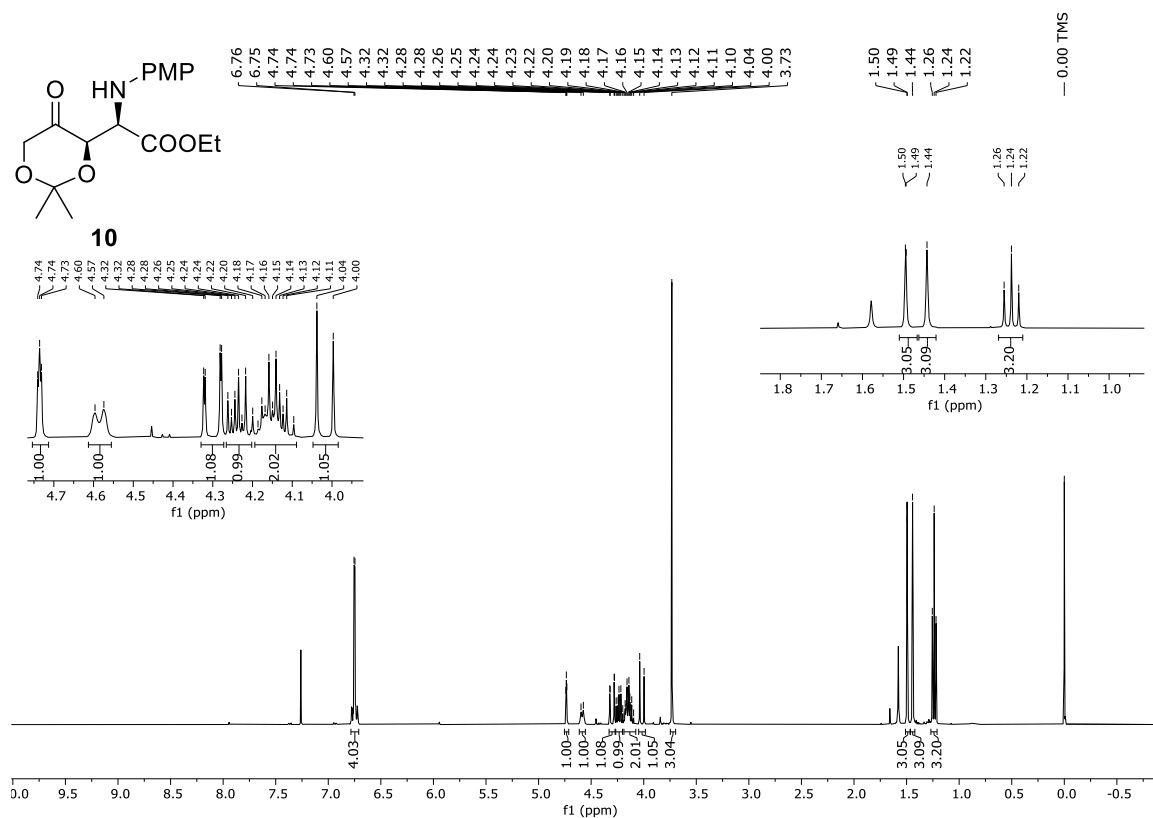
cromatográfica Hex(9):AcOEt(1), obteniendo el isómero *syn* del diol **76** (0.012 g, 0.035 mmol, 60%) como un aceite amarillo.

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃), δ (ppm) = 8.73 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.05 (dd, *J* = 46.0, 7.7 Hz, 1H), 4.64 (ddd, *J* = 12.3, 8.7, 7.7 Hz, 1H), 3.89 (dd, *J* = 11.5, 5.6 Hz, 1H), 3.79 (td, *J* = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 11.4, 9.4 Hz, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.95 (s, 3H).

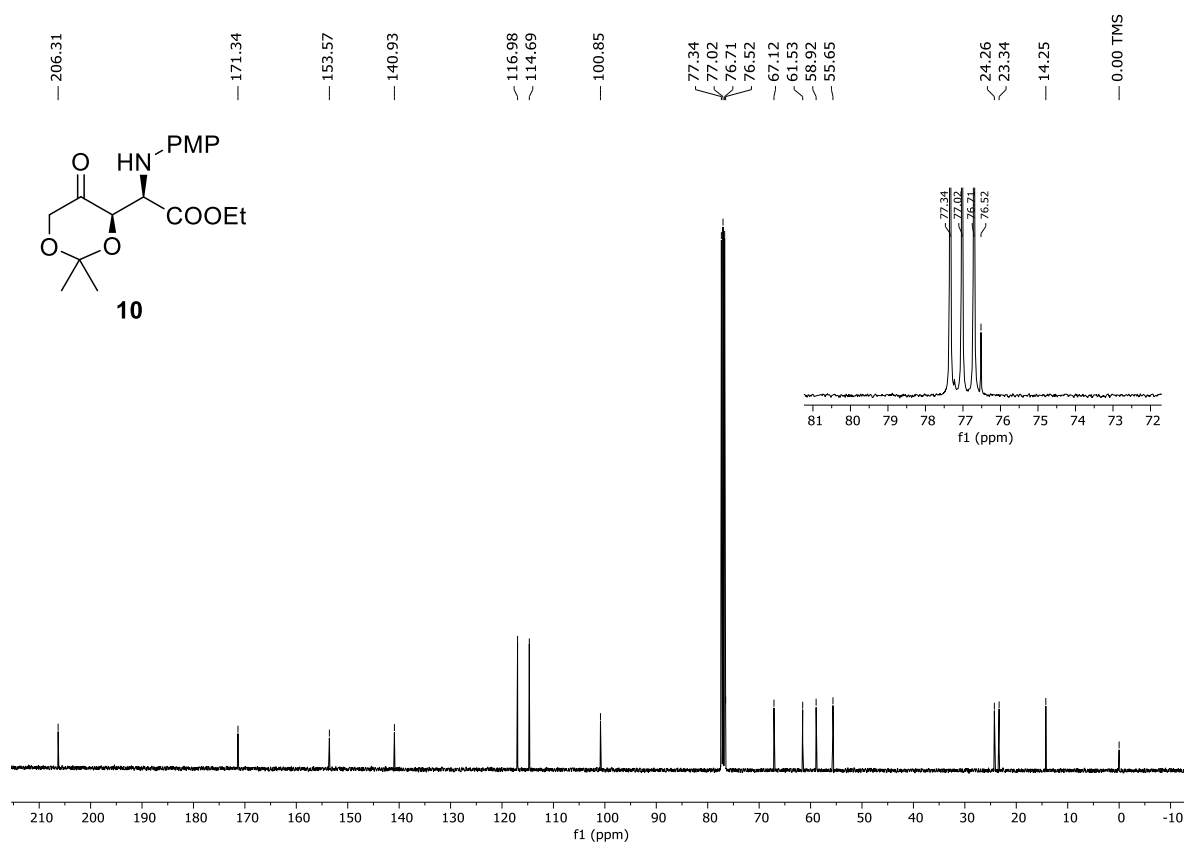
6.3. Bibliografía:

- (1) Sari, O.; Hamada, M.; Roy, V.; Nolan, S. P.; Agrofoglio, L. A. *Org. Lett.* **2013**, *15* (17), 4390–4393. <https://doi.org/10.1021/ol401922r>.
- (2) Simas, A. B. C.; da Silva, A. A. T.; dos Santos Filho, T. J.; Barroso, P. T. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (23), 2744–2746. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.03.114>.
- (3) Hoppe, D.; Schmincke, H.; Kleemann, H.-W. *Tetrahedron* **1989**, *45* (3), 687–694. [https://doi.org/10.1016/0040-4020\(89\)80098-5](https://doi.org/10.1016/0040-4020(89)80098-5).
- (4) Simon, R. C.; Busto, E.; Schrittwieser, J. H.; Sattler, J. H.; Pietruszka, J.; Faber, K.; Kroutil, W. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (99), 15669–15672. <https://doi.org/10.1039/c4cc06230b>.

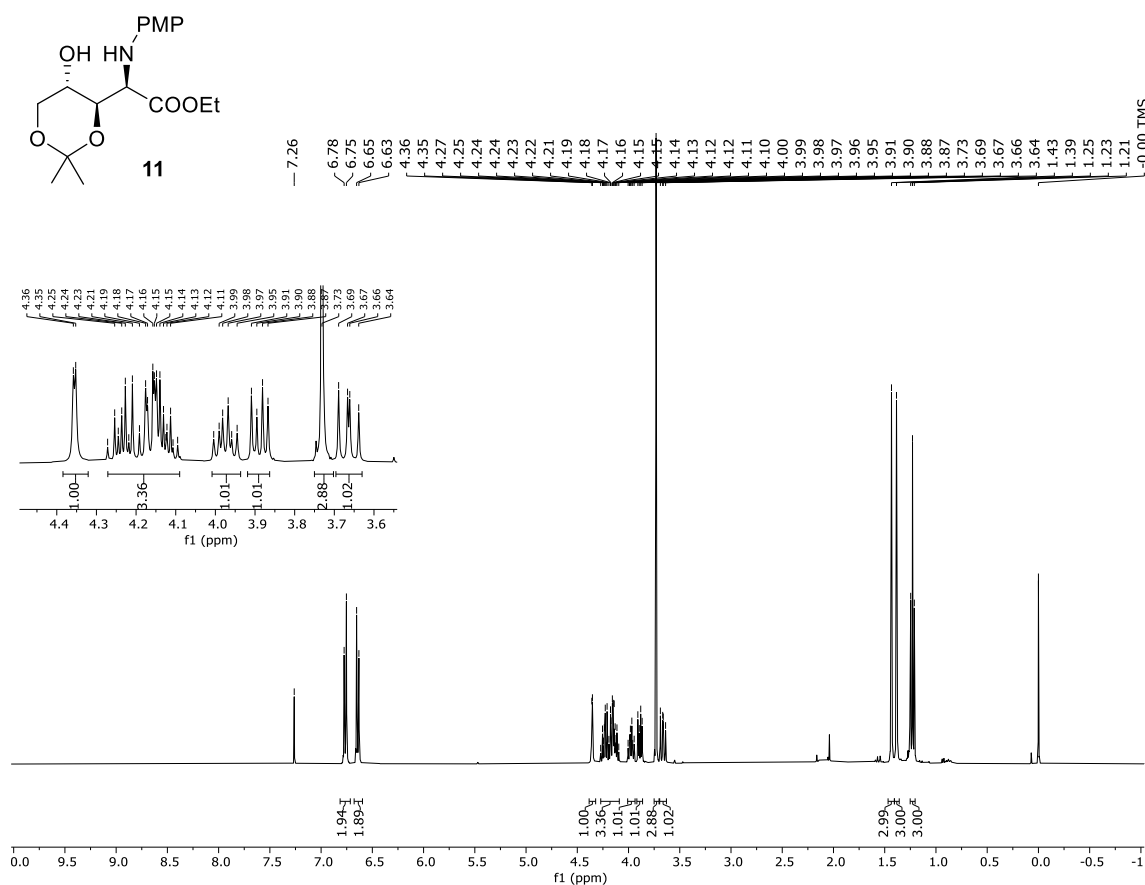
7. *Espectros seleccionados*



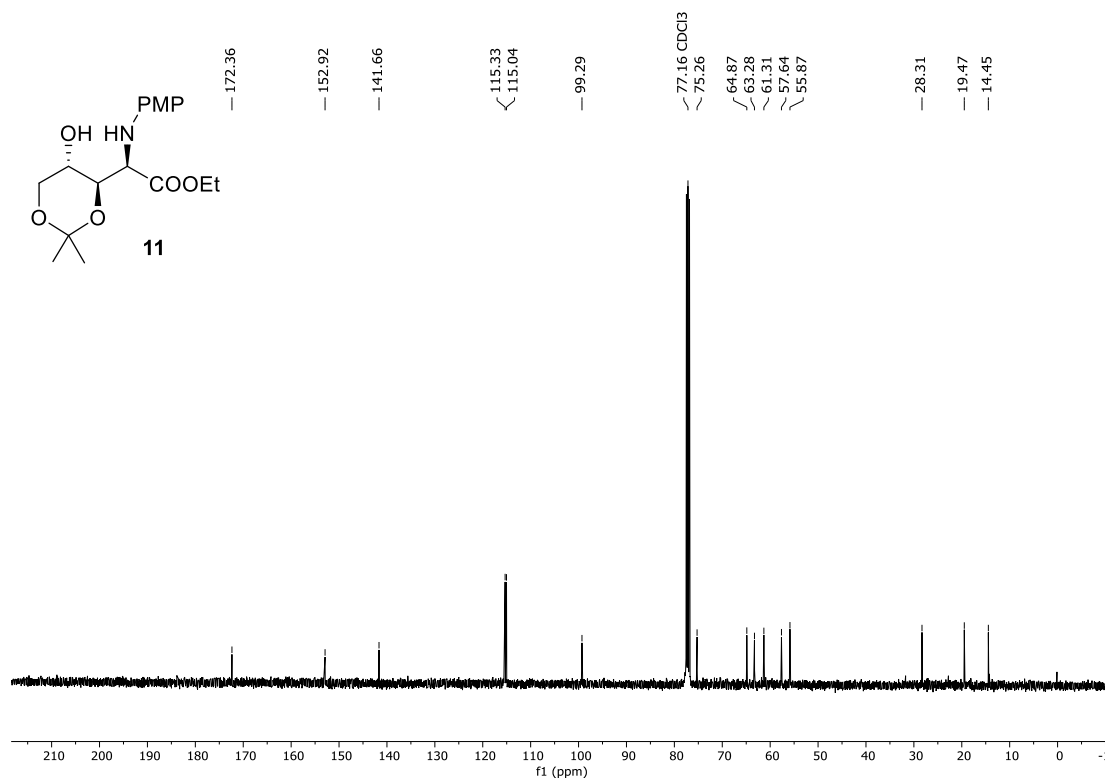
Espectro 1.- ¹H RMN de (2R,3R)-3,5-isopropilidendioxi-2-((p-metoxifenil)-amino)-4-oxopentanoato de etilo (**10**)



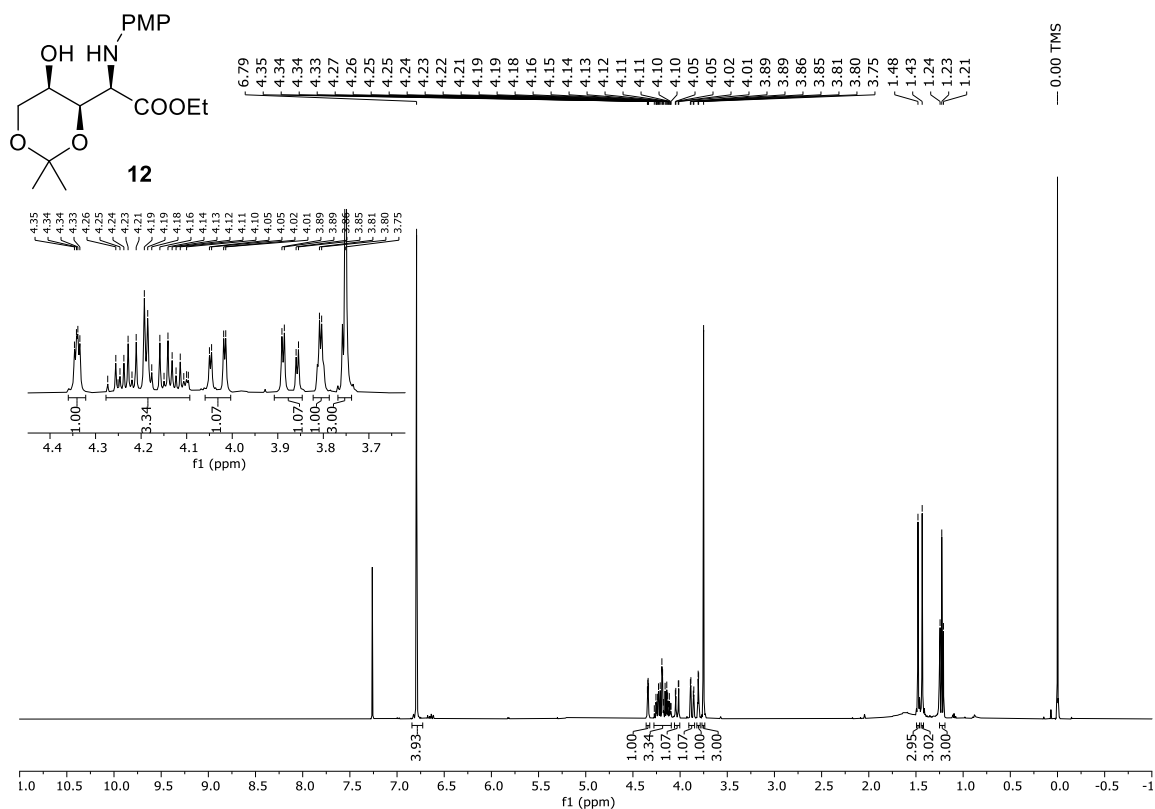
Espectro 2.- ¹³C RMN de (2R,3R)-3,5-isopropilidendioxi-2-((p-metoxifenil)-amino)-4-oxopentanoato de etilo (**10**)



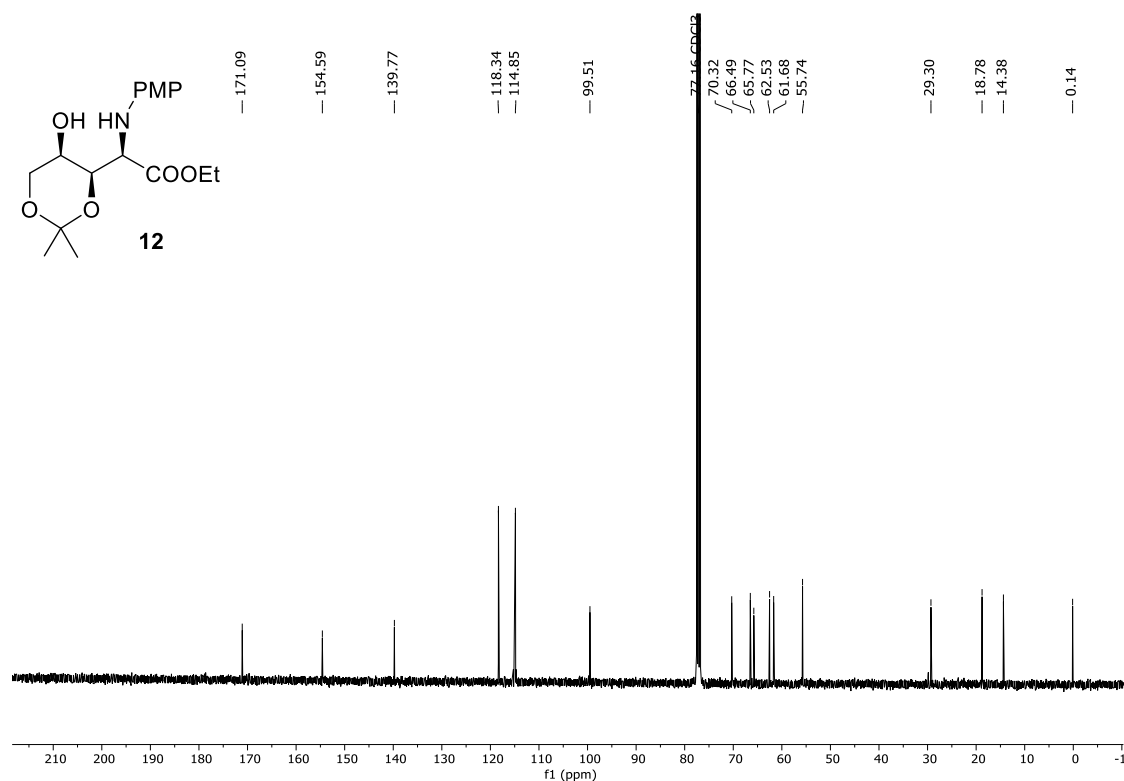
Espectro 3.- ¹H RMN de (2R,3R,4S)-4-hidroxi-3,5-isoprolilidendioxi-2-((p-metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (**11**)



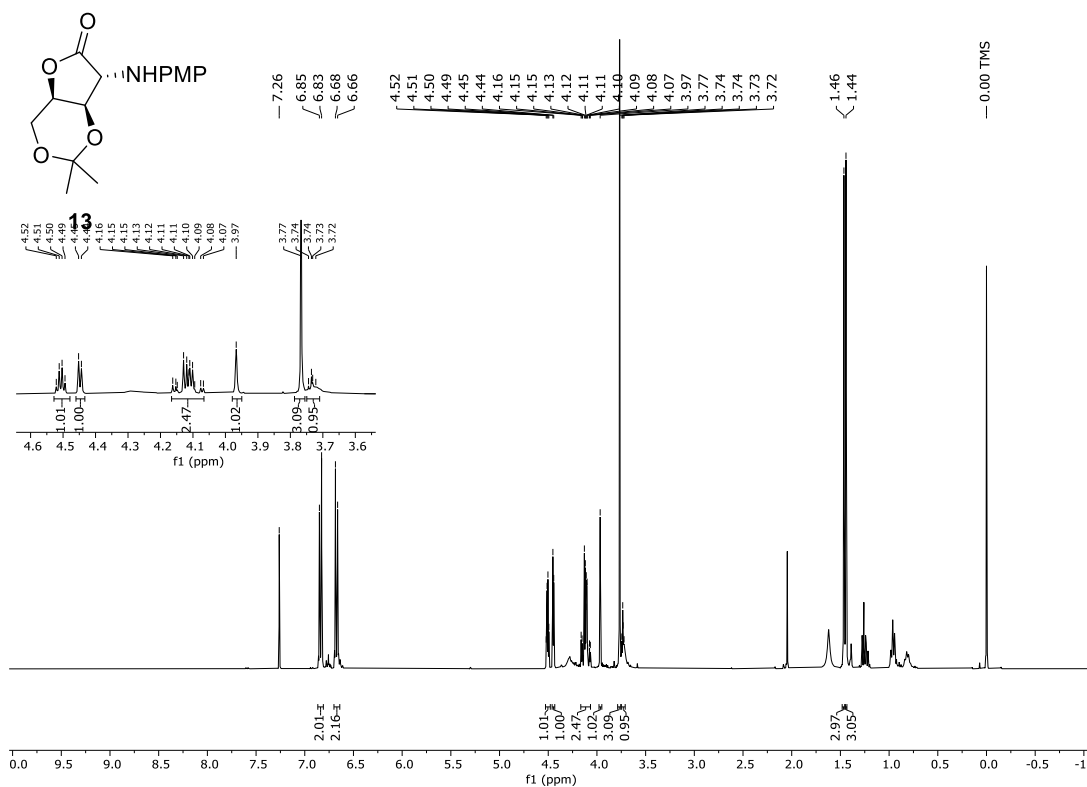
Espectro 4.- ¹³C RMN de (2R,3R,4S)-4-hidroxi-3,5-isoprolilidendioxi-2-((p-metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (**11**)



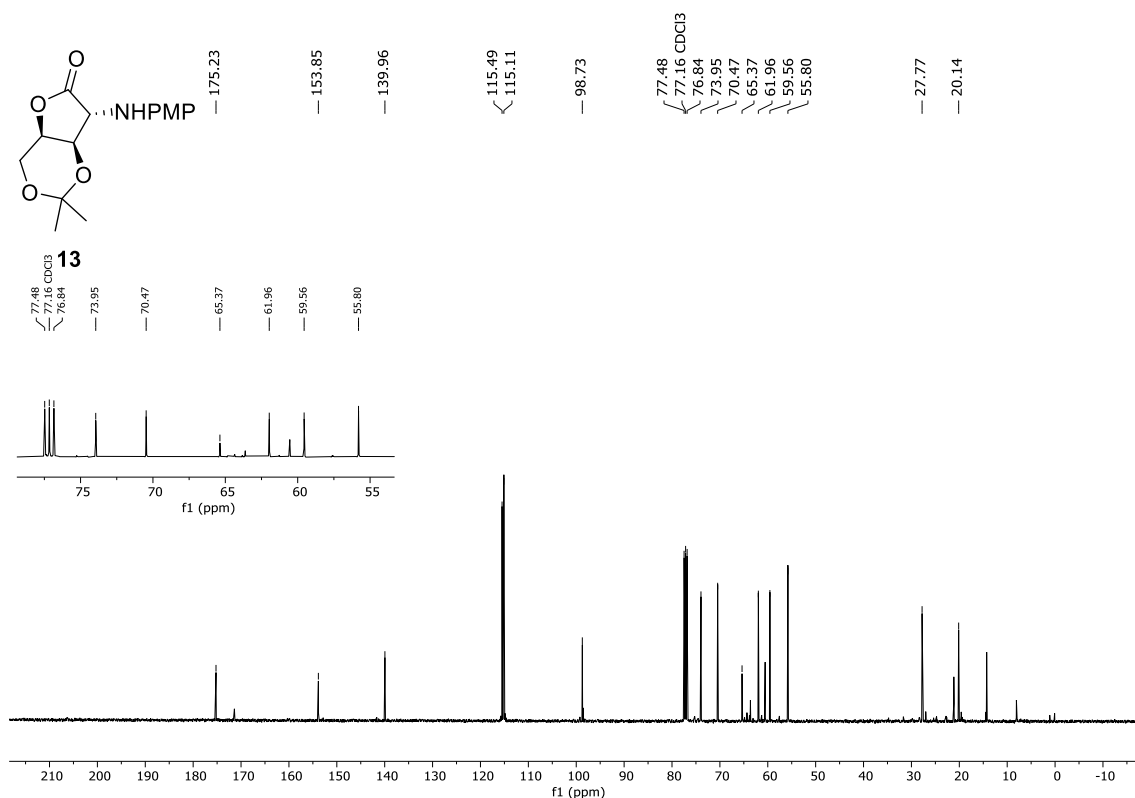
Espectro 5.- ¹H RMN de (2R,3R,4R)-4-hidroxi-3,5-isoprolilidendioxi-2-((p-metoxifenil) amino)pentanoato de etilo (**12**)



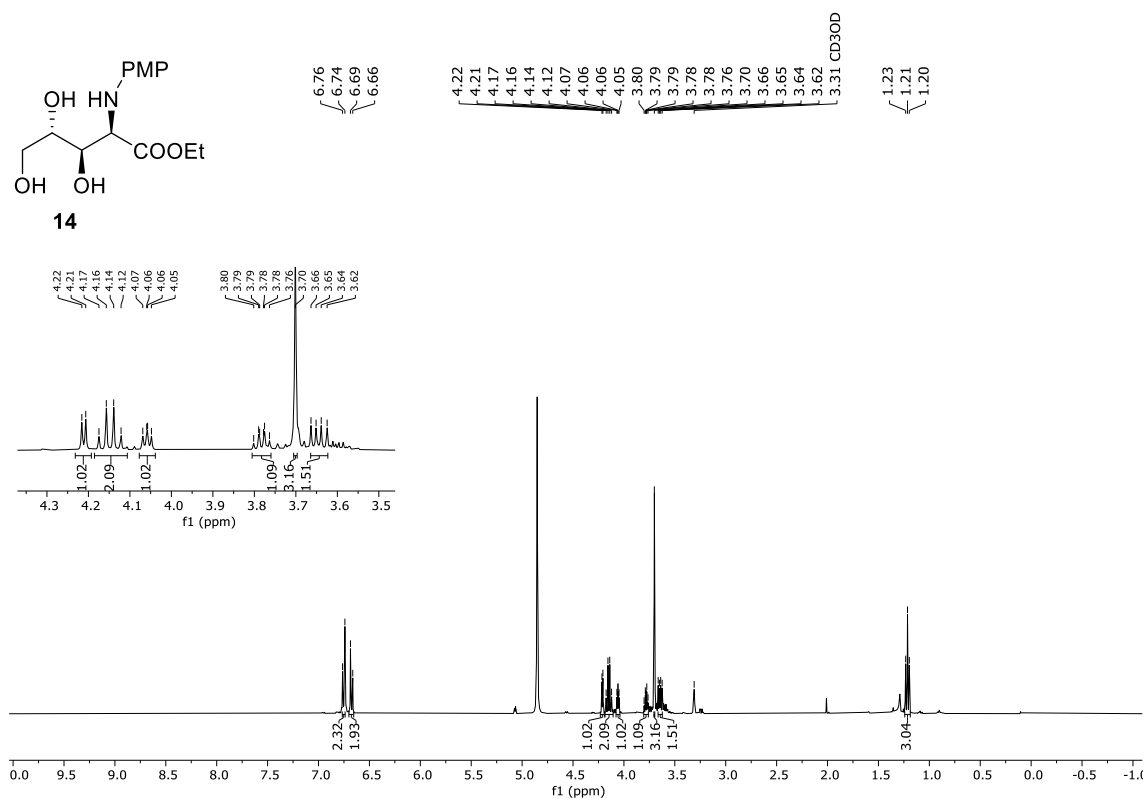
Espectro 6.- ¹³C RMN de (2R,3R,4R)-4-hidroxi-3,5-isoprolilidendioxi-2-((p-metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (**12**)



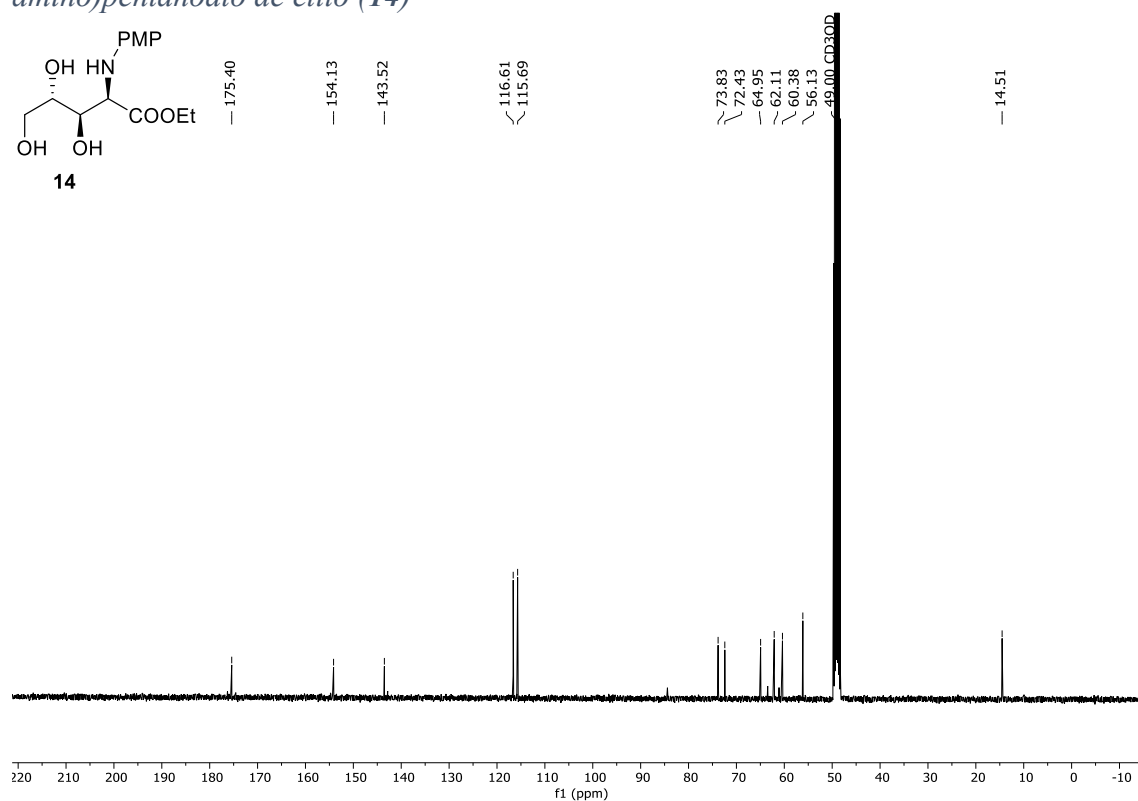
Espectro 7.- ^1H RMN de (4aR,7R,7aR)-7-amino-2,2-dimetiltetrahidro-6H-furo[3,2-d][1,3]dioxan-6-one (**13**)



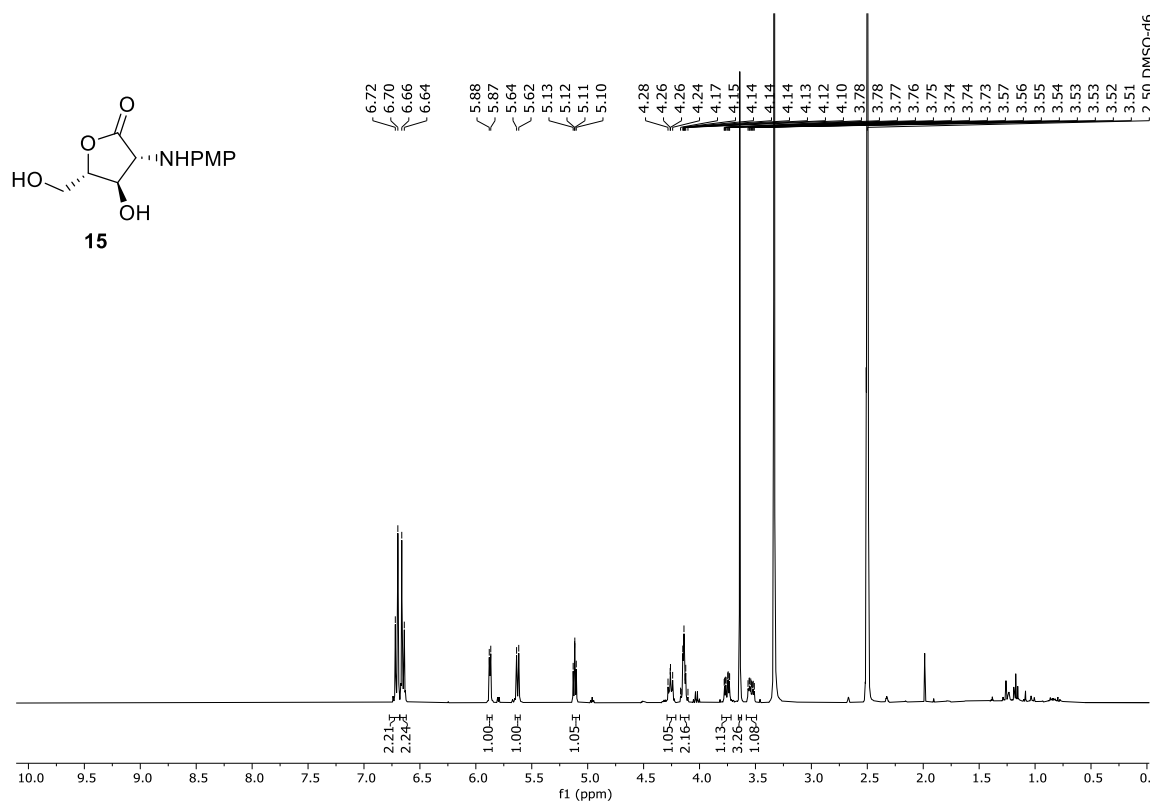
Espectro 8.- ^{13}C RMN de ^1H RMN de (4aR,7R,7aR)-7-amino-2,2-dimetiltetrahidro-6H-furo[3,2-d][1,3]dioxan-6-one (**13**)



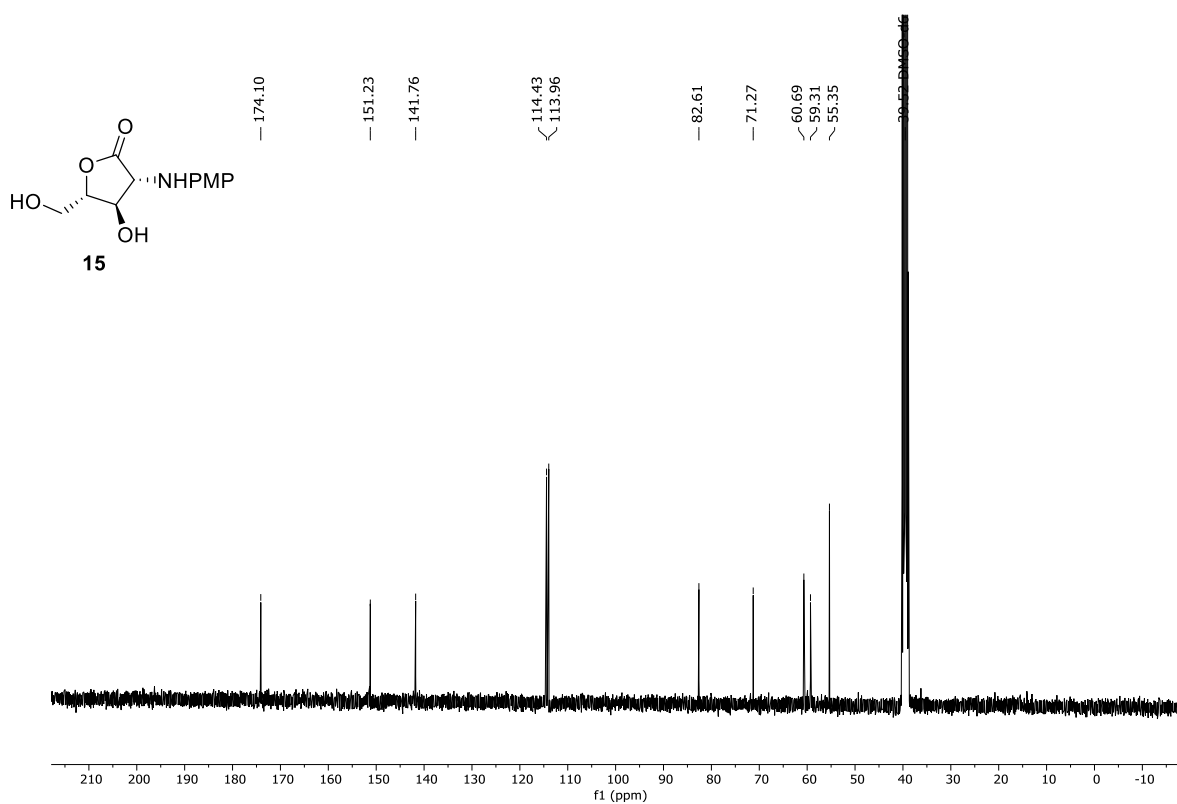
Espectro 9.- ¹H RMN de (2R,3R,4S)-3,4,5-trihidroxi -2-((p-metoxifenil) amino)pentanoato de etilo (**14**)



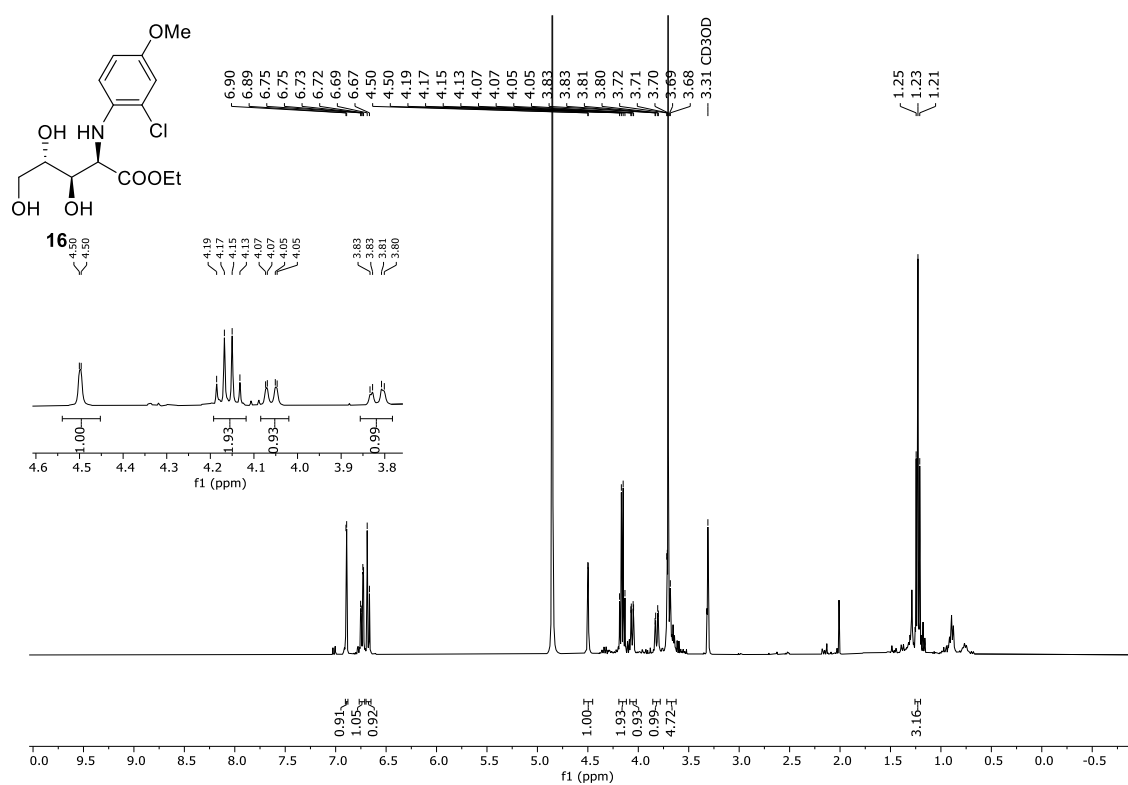
Espectro 10.- ¹³C RMN de (2R,3R,4S)-3,4,5-trihidroxi -2-((p-metoxifenil) amino)pentanoato de etilo (**14**)



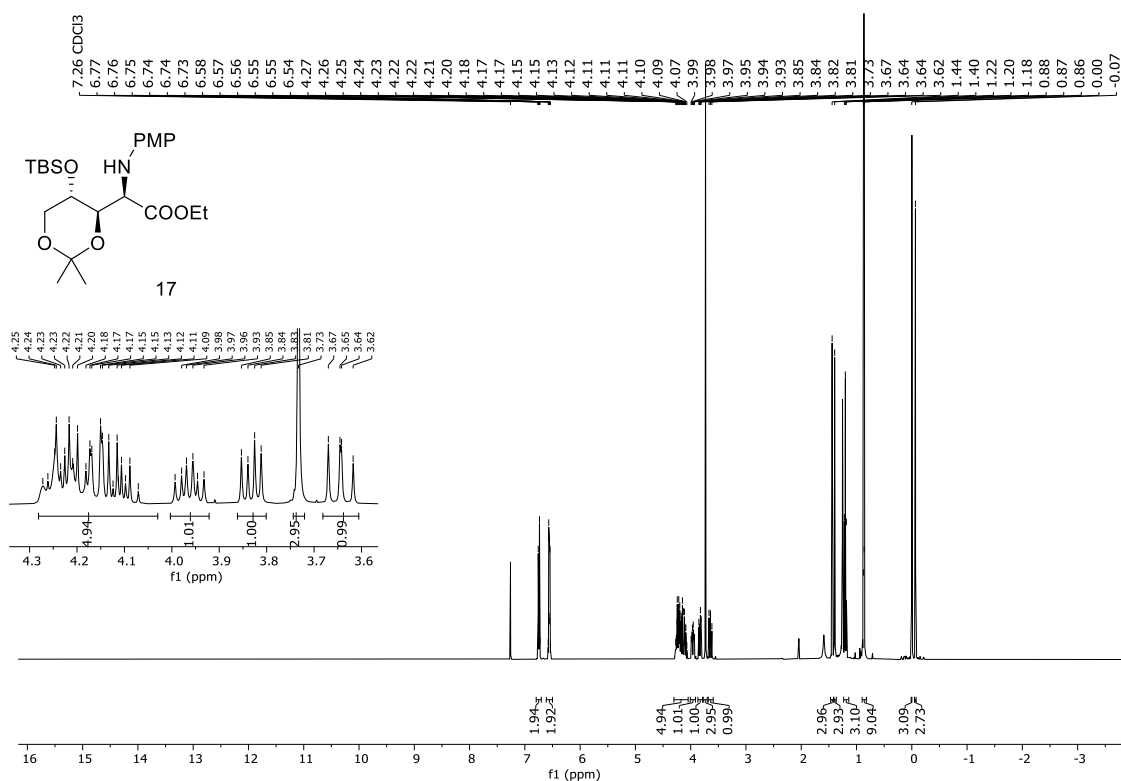
Espectro 11.- ¹H RMN de (2R,3R,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-2-((p-metoxifenil) amino)-γ-butirolactona (**15**):



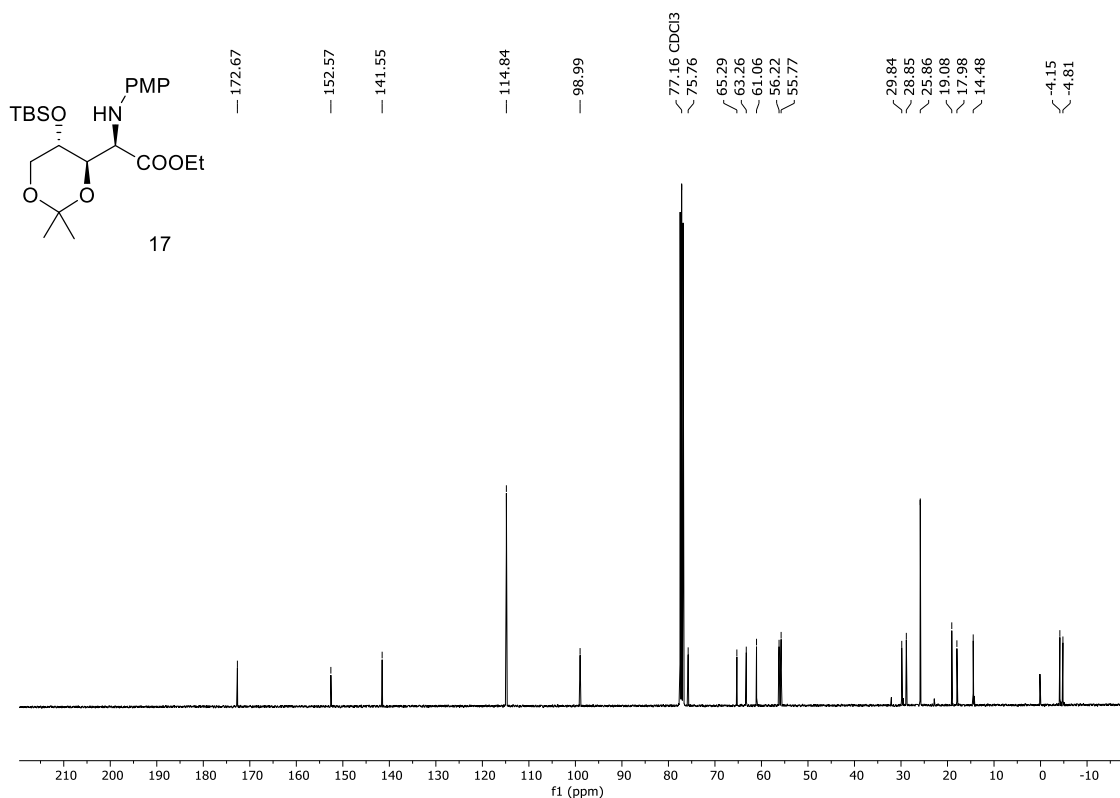
Espectro 12.- ¹³C RMN de (2R,3R,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-2-((p-metoxifenil) amino)-γ-butirolactona (**15**):



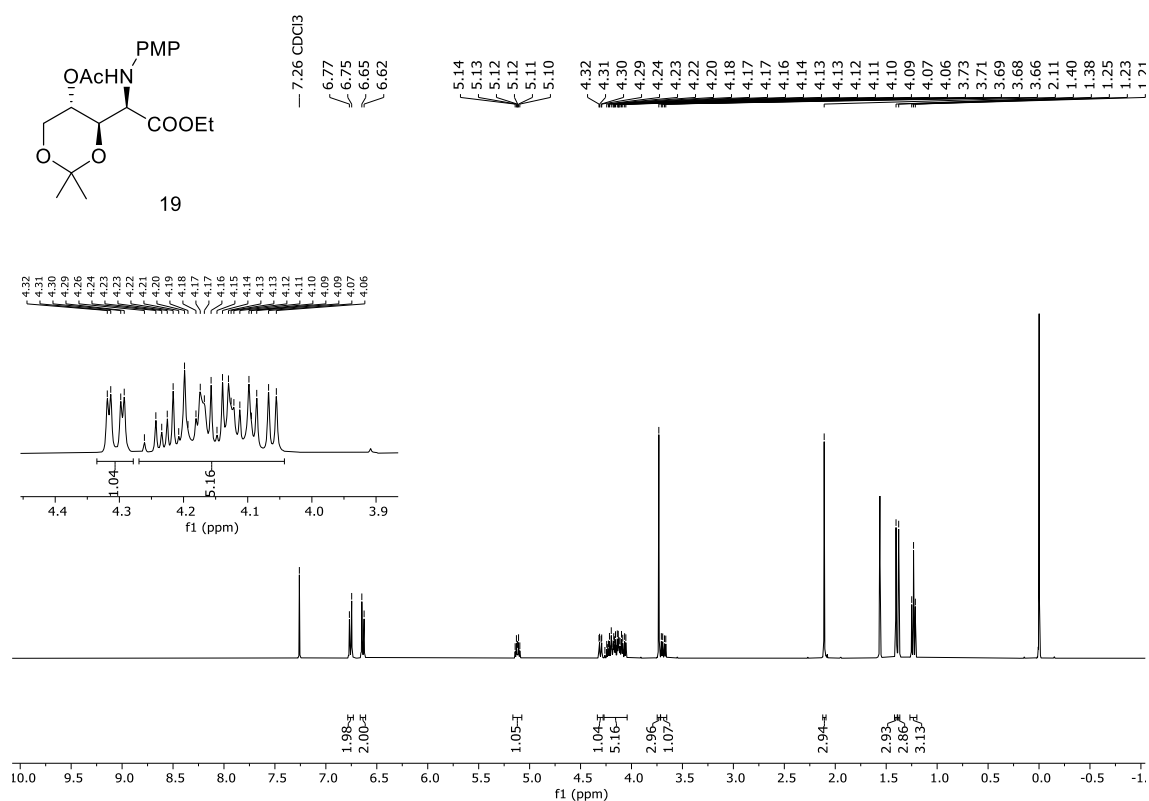
Espectro 13.- ^1H RMN de (2R,3R,4S)-3,4,5-trihidroxi-2-((2-cloro-4-metoxifenil)amino) pentanoato de etilo (**16**):



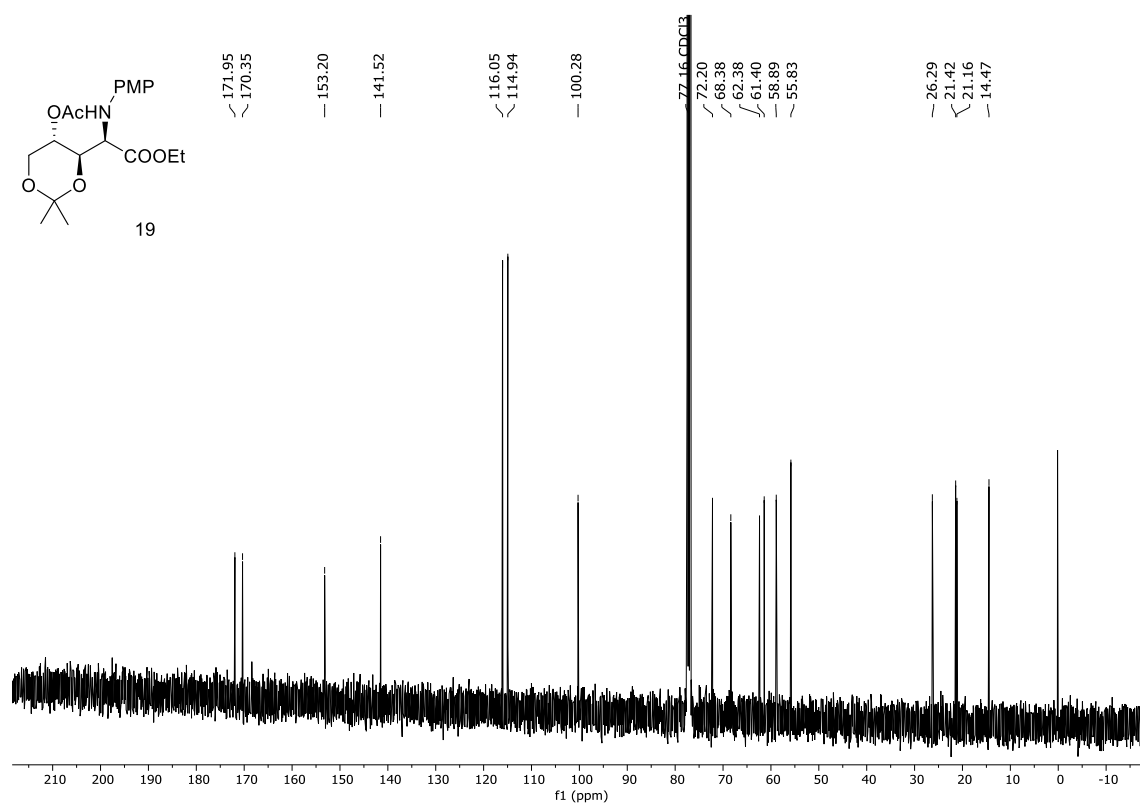
Espectro 14.- ¹H RMN de (2R,3R,4S)-4-o-(tert-butildimetilsilil)-3,5-isoprolilidendioxi-2-((p-metoxifenil) amino) pentanoato de etilo (17)



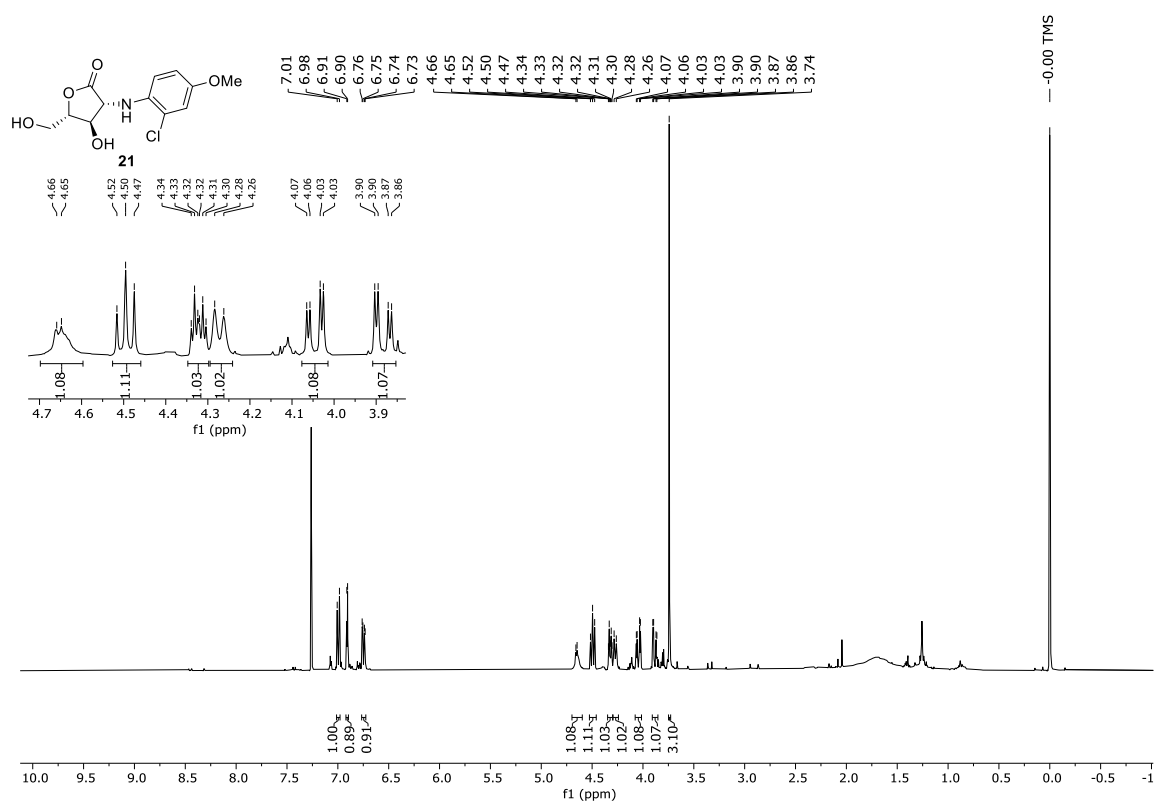
Espectro 15.- ¹³C RMN de (2R,3R,4S)-4-o-(tert-butildimetilsilil)-3,5-isoprolilidendioxi-2-((p-metoxifenil)amino)pentanoato de etilo (17)



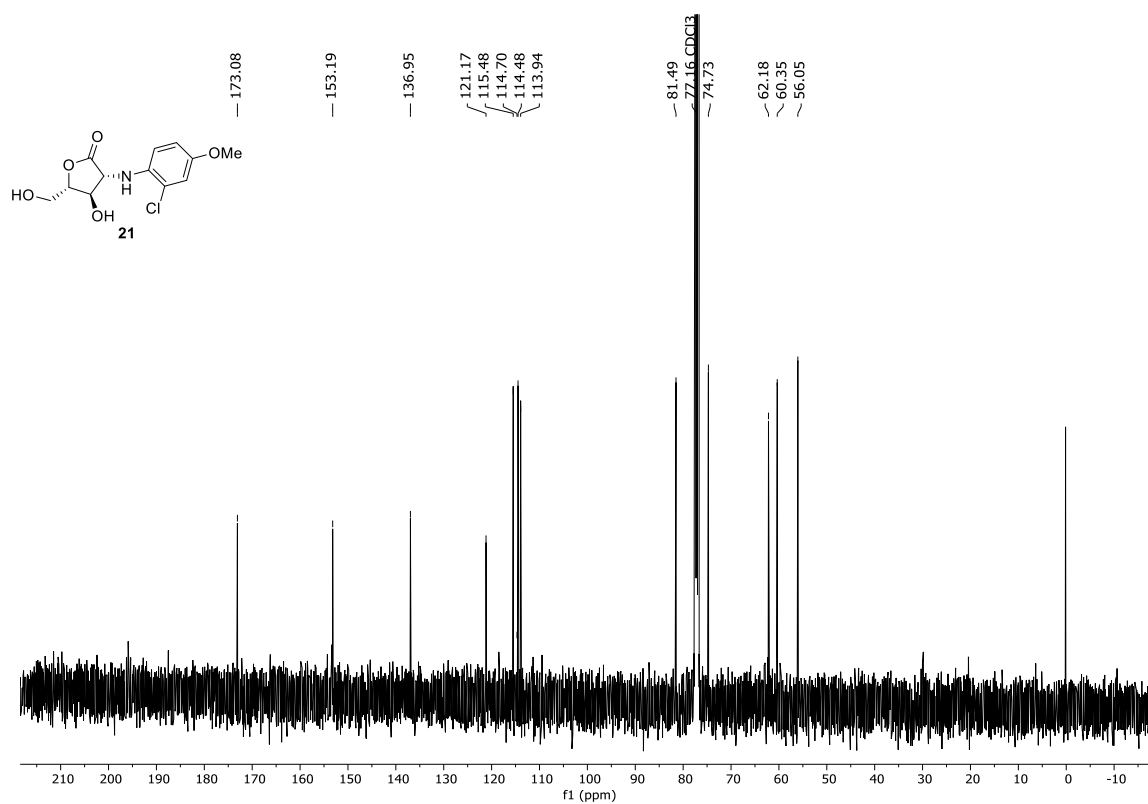
Espectro 16.- ¹H RMN de (2R,3R,4S)-4-acetoxi-3,5-isoprolilidendioxi-2-((p-metoxifenil) amino)pentanoato de etilo (**19**)



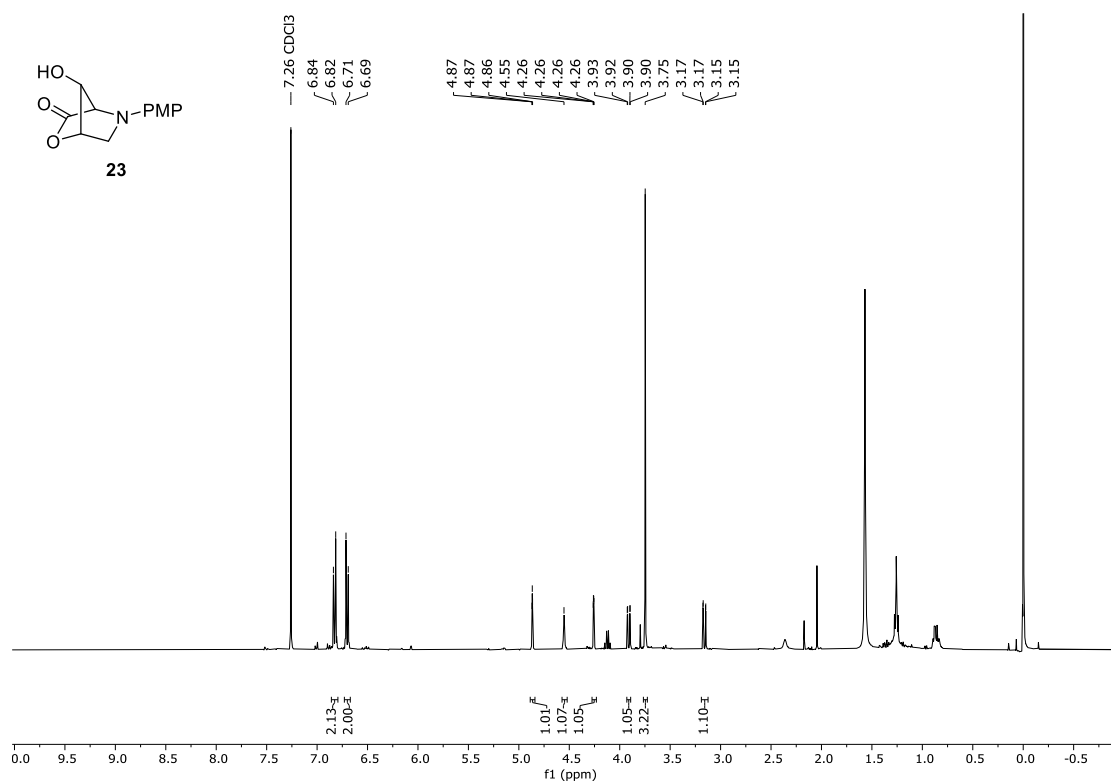
Espectro 17.- ¹³C RMN de (2R,3R,4S)-4-acetoxi-3,5-isoprolilidendioxi-2-((p-metoxifenil) amino)pentanoato de etilo (**19**)



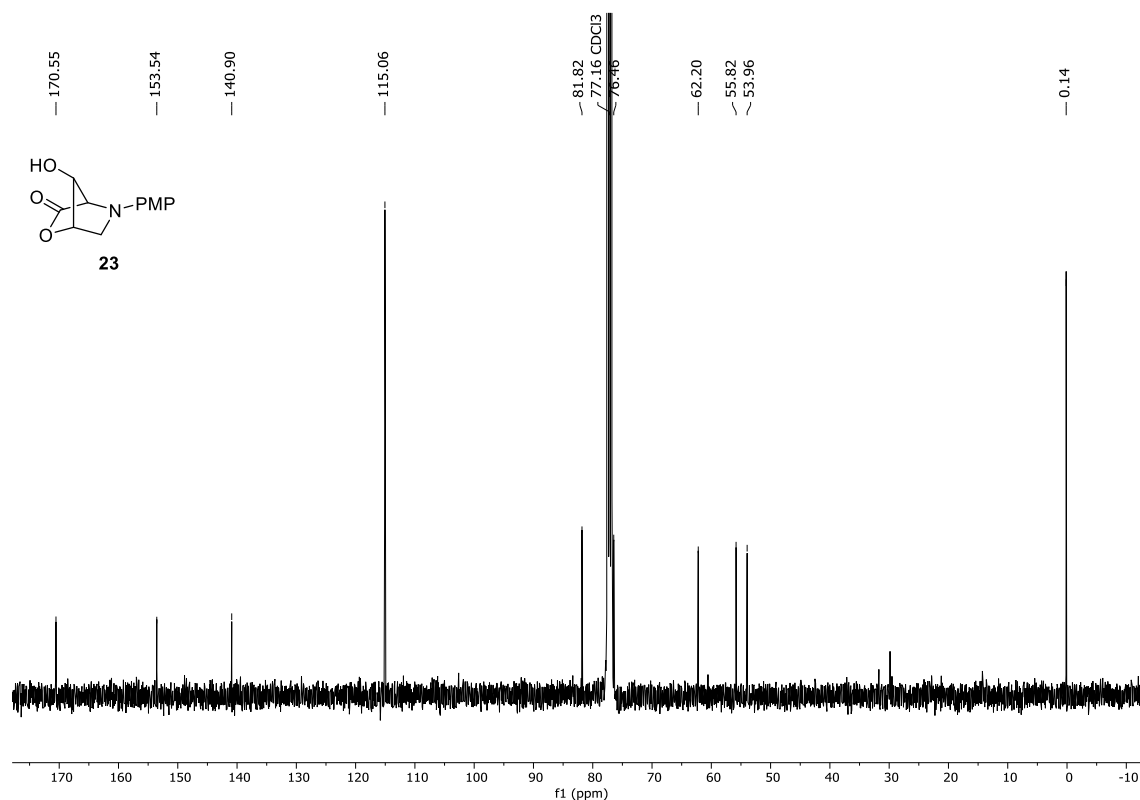
Espectro 18.- ¹H RMN de (2R,3R,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-2-((2-cloro-4-metoxifenil)amino)-γ-butirolactona (**21**)



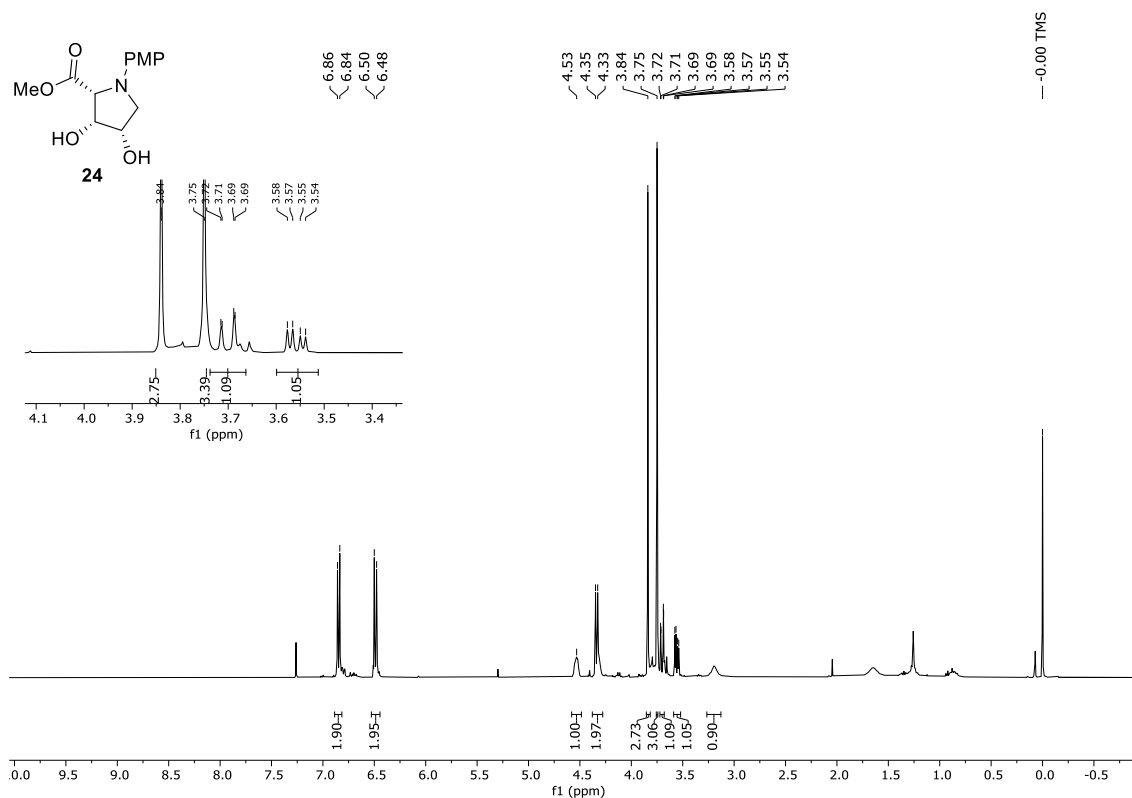
Espectro 19.- ¹³C RMN de (2R,3R,4S)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)-2-((2-cloro-4-metoxifenil)amino)-γ-butirolactona (**21**)



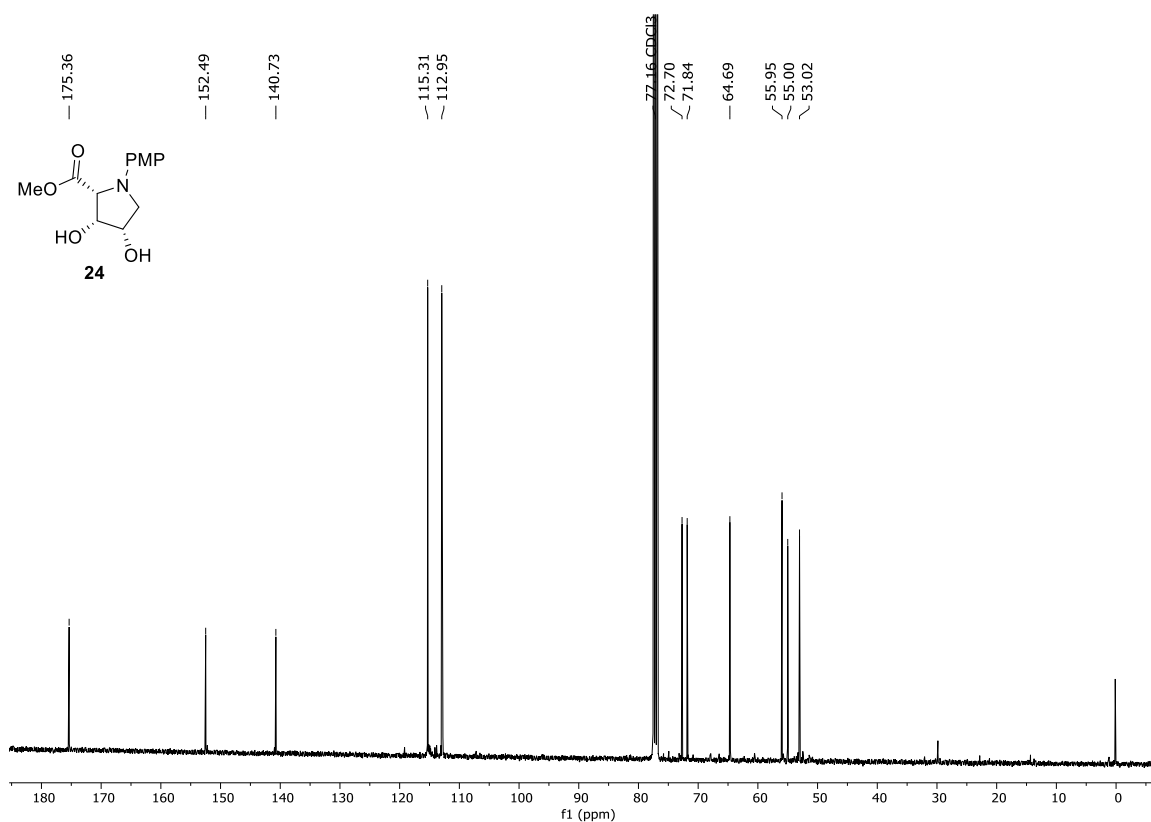
Espectro 20.- ¹H RMN de (1*S*,4*R*,7*R*)-7-hidroxi-5-(*p*-metoxifenil)-2-oxa-5-azabicyclo [2.2.1]heptan-3-ona (**23**)



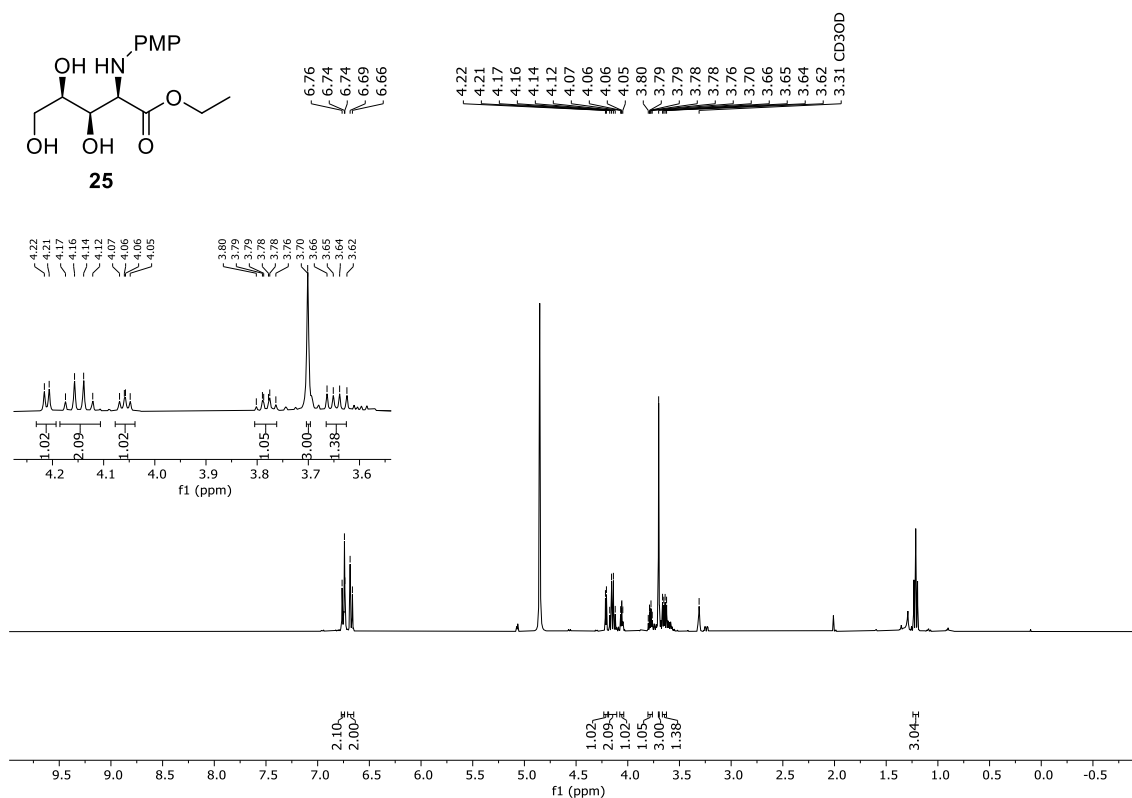
Espectro 21.- ¹³C RMN de (1*S*,4*R*,7*R*)-7-hidroxi-5-(*p*-metoxifenil)-2-oxa-5-azabicyclo [2.2.1]heptan-3-ona (**23**)



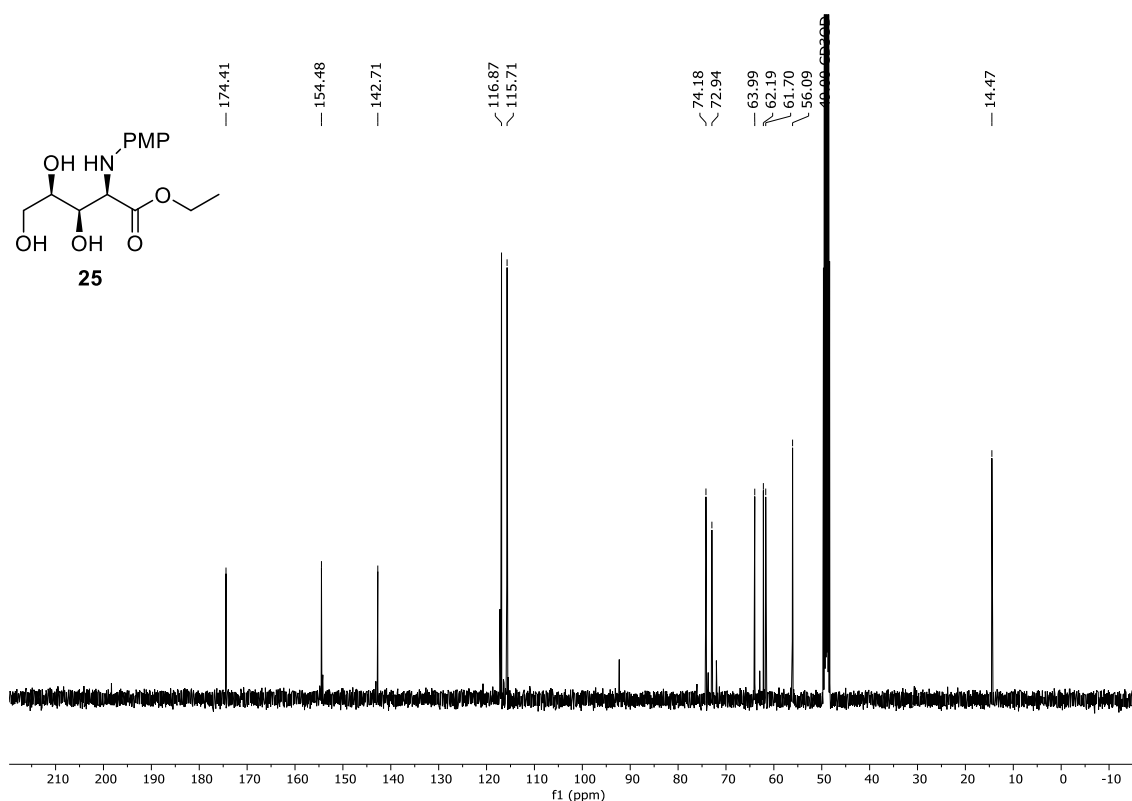
Espectro 22.- ¹H RMN de (2R,3R,4S)-3,4-dihidroxi-1-(p-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (**24**)



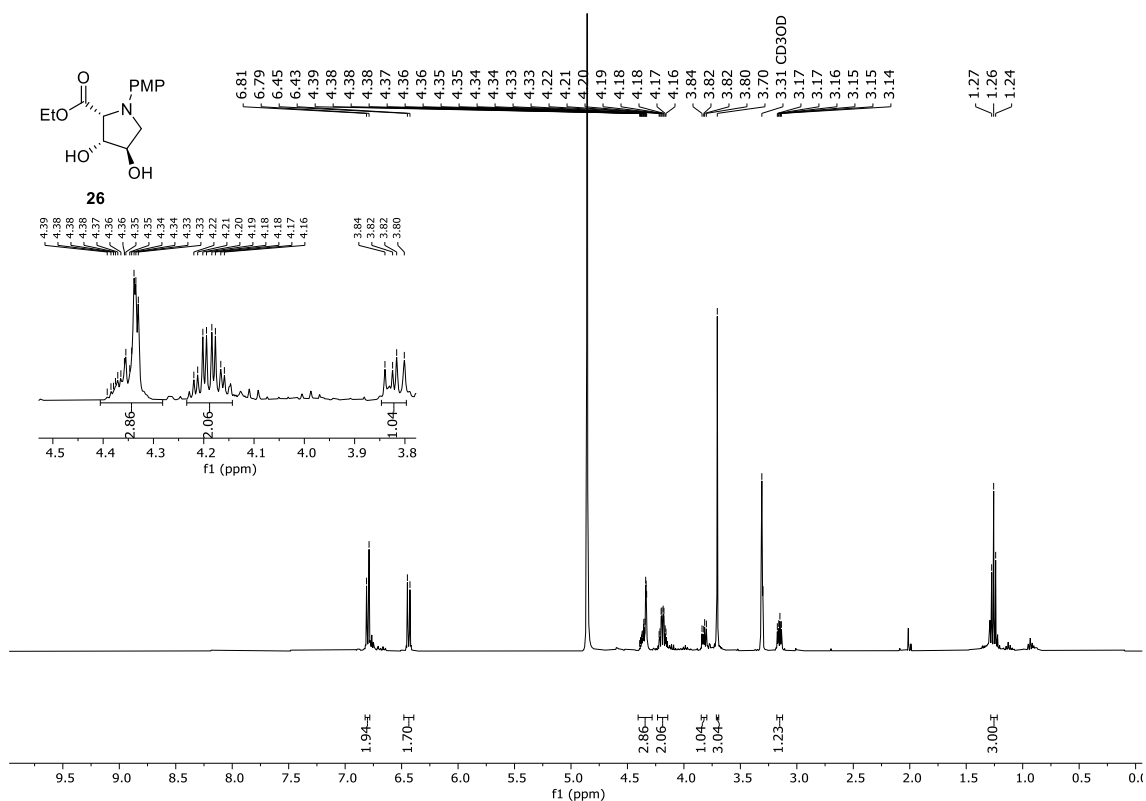
Espectro 23.- ¹³C RMN de (2R,3R,4S)-3,4-dihidroxi-1-(p-metoxifenil)pirrolidina-2-carboxilato de metilo (**24**)



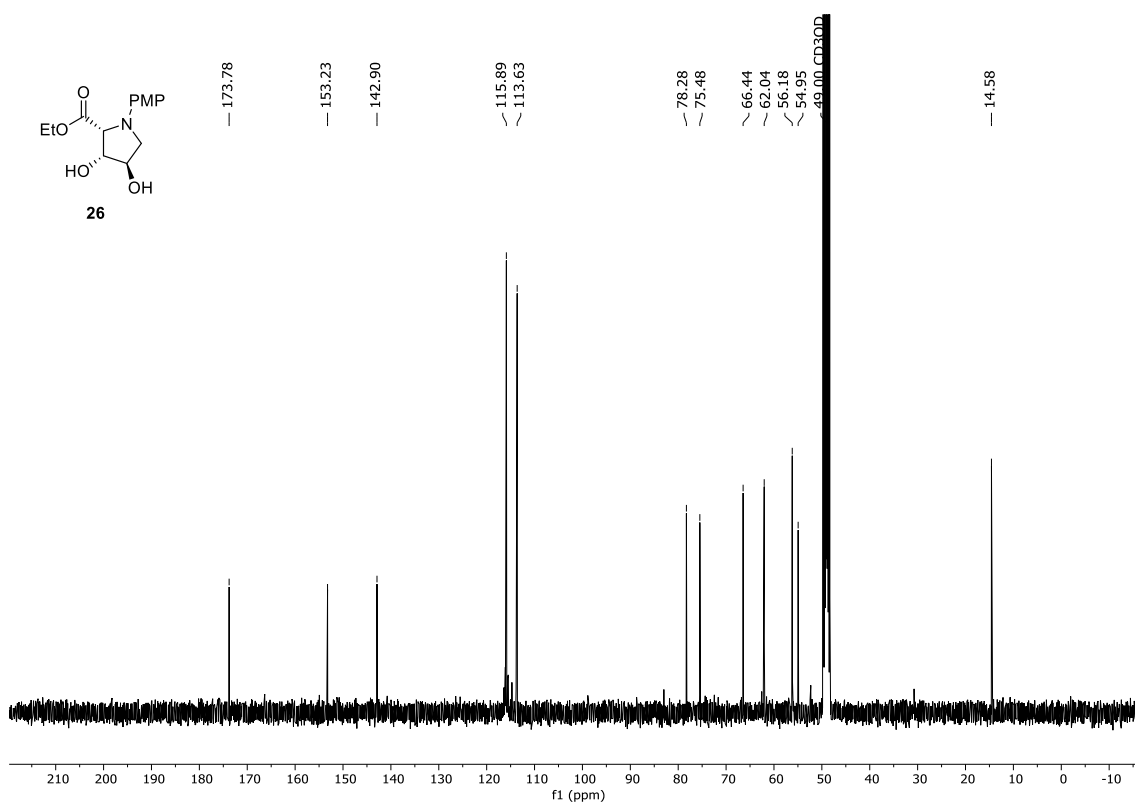
Espectro 24.- ^1H RMN de (2R,3R,4R)-3,4,5-trihidroxi -2-((p-metoxifenil)amino) pentanoato de etilo (**25**)



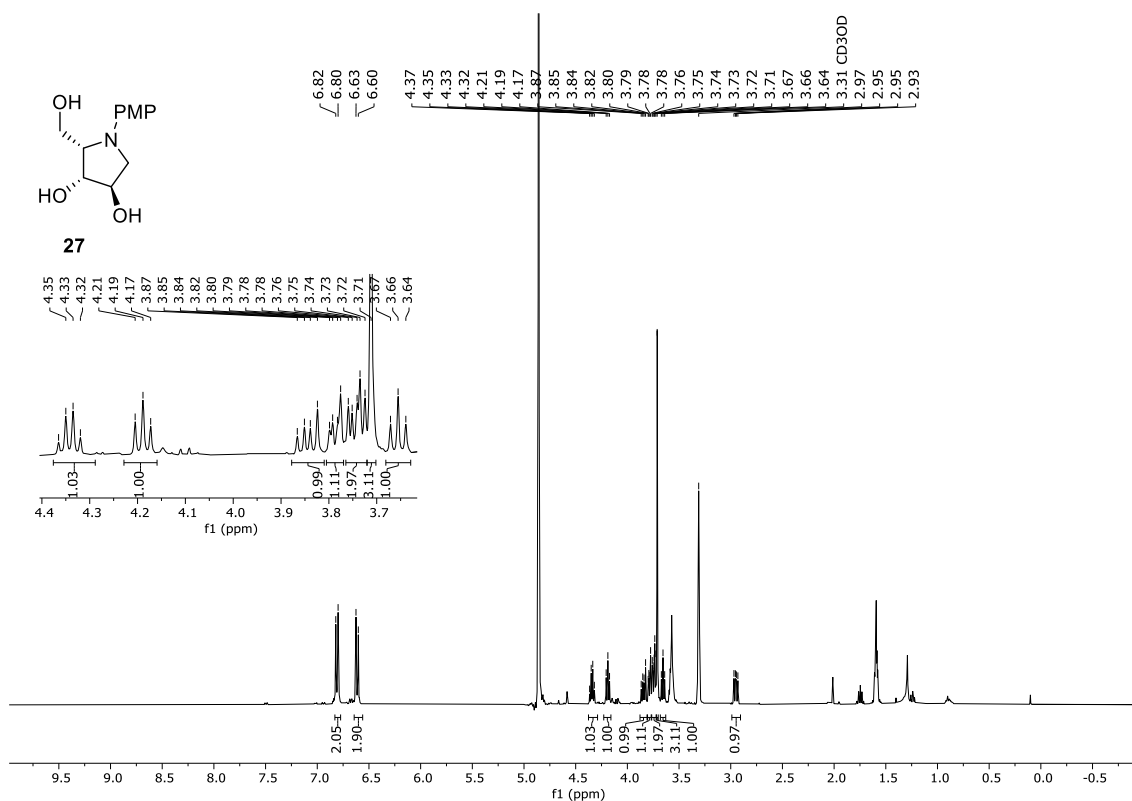
Espectro 25.- ^{13}C RMN de (2R,3R,4R)-3,4,5-trihidroxi -2-((p-metoxifenil)amino) pentanoato de etilo (**25**)



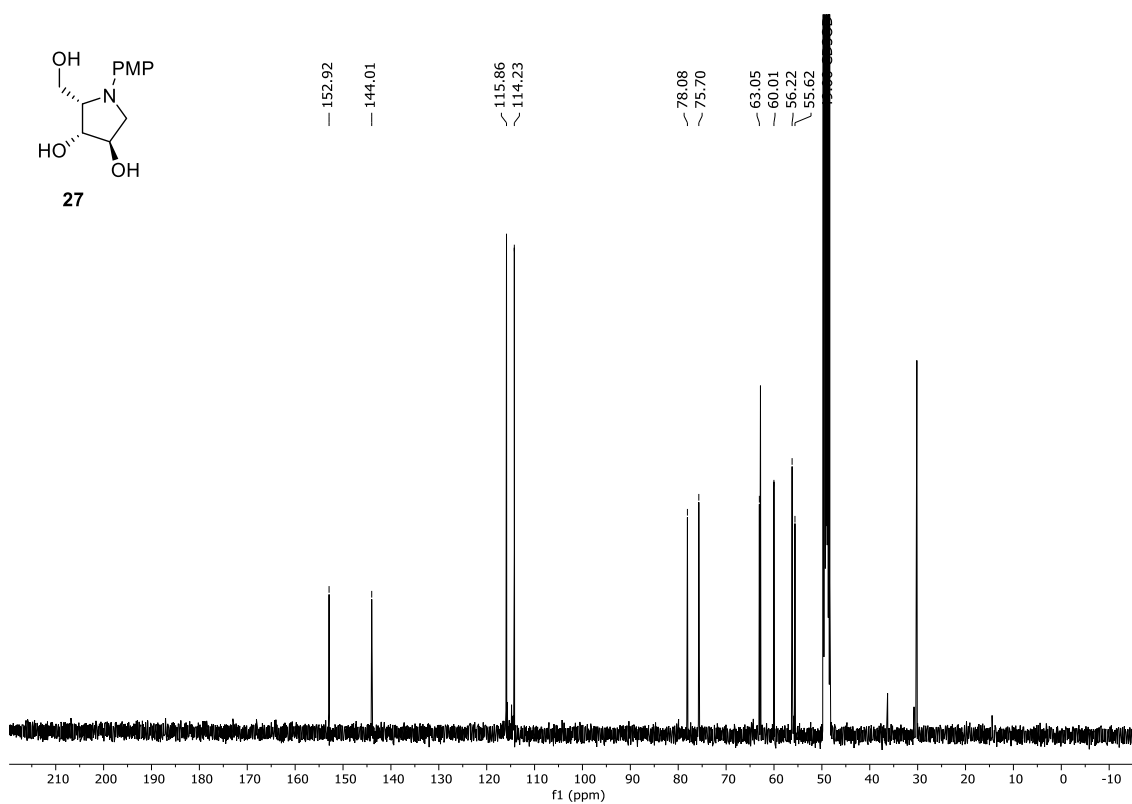
Espectro 26.- ¹H RMN de (2R,3R,4R)-3,4-dihidroxi-1-((p-metoxifenil)-pirrolidin)-2-carboxilato de etilo (26)



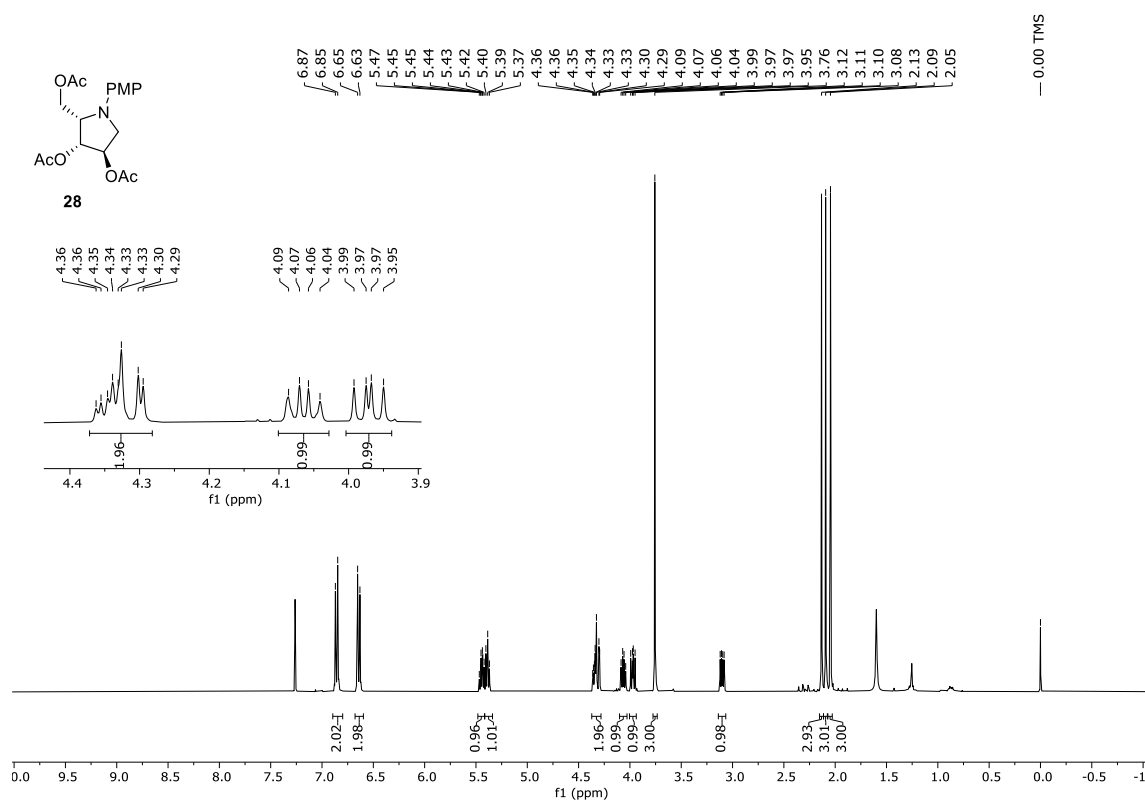
Espectro 27.- ¹³C RMN de (2R,3R,4R)-3,4-dihidroxi-1-((p-metoxifenil)-pirrolidin)-2-carboxilato de etilo (26)



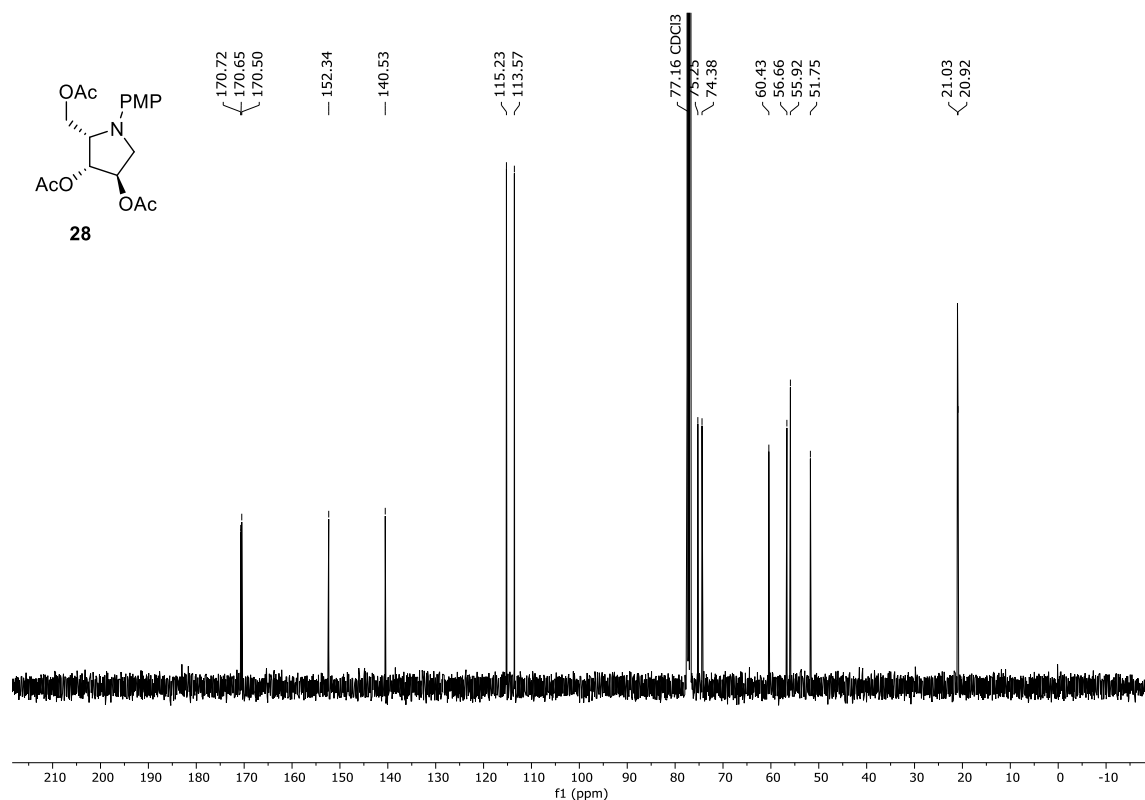
Espectro 28.- ¹H RMN de (2S,3R,4R)-2-(hidroximetil)-1-(p-metoxifenil)-pirrolidin)-3,4-diol (**27**)



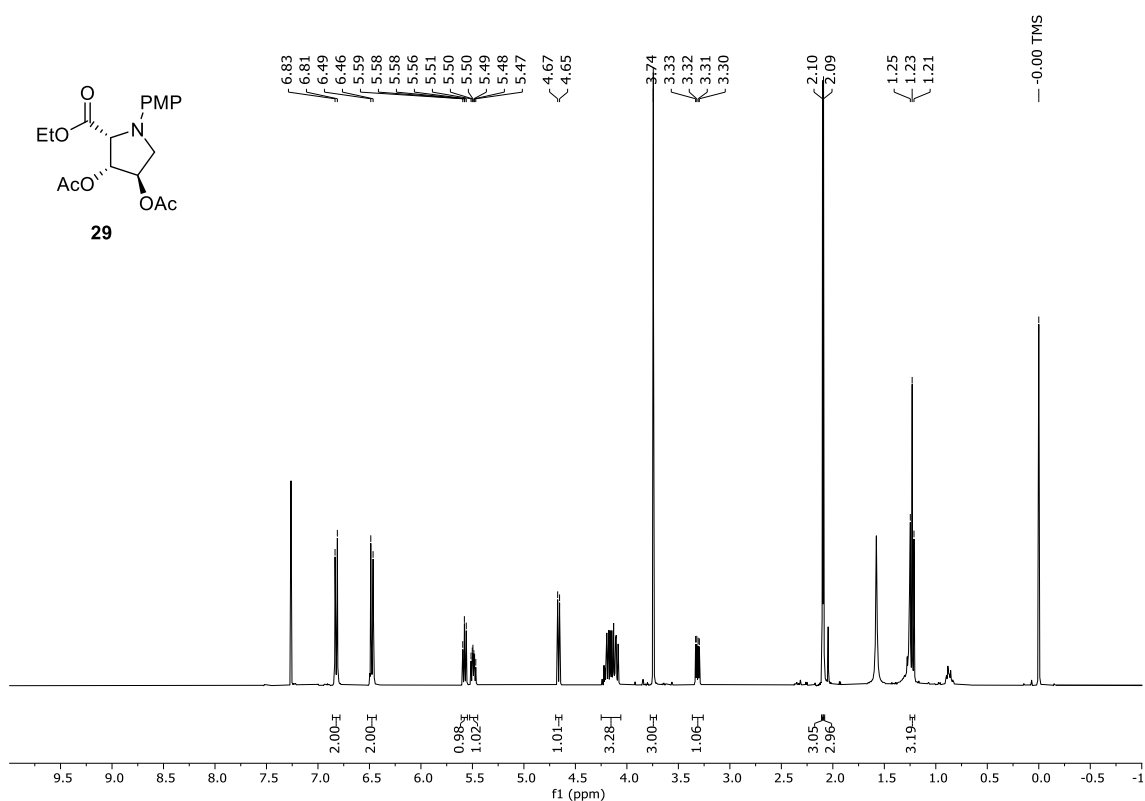
Espectro 29.- ¹³C RMN de (2S,3R,4R)-2-(hidroximetil)-1-(p-metoxifenil)-pirrolidin)-3,4-diol (**27**)



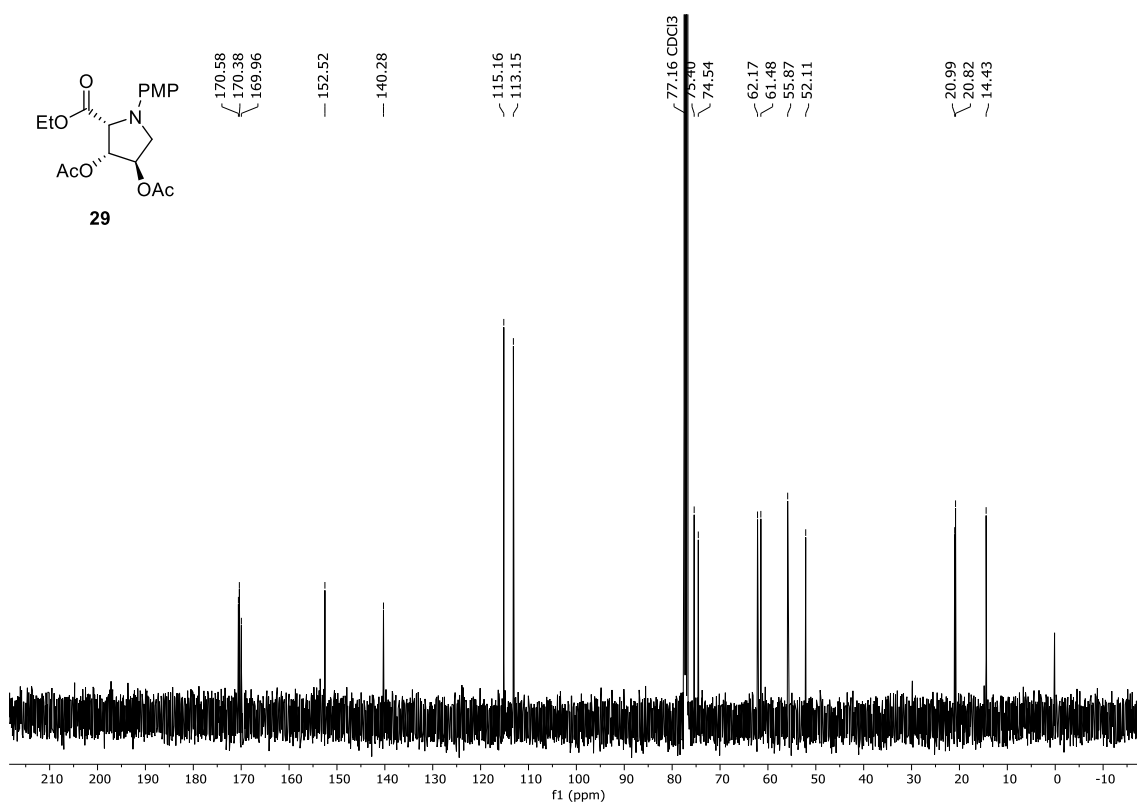
Espectro 30.- ¹H RMN de (2*S*,3*R*,4*R*)-2-(acetoximetil)-1-(*p*-metoxifenil)-pirrolidin)-3,4-diol diacetato (**28**)



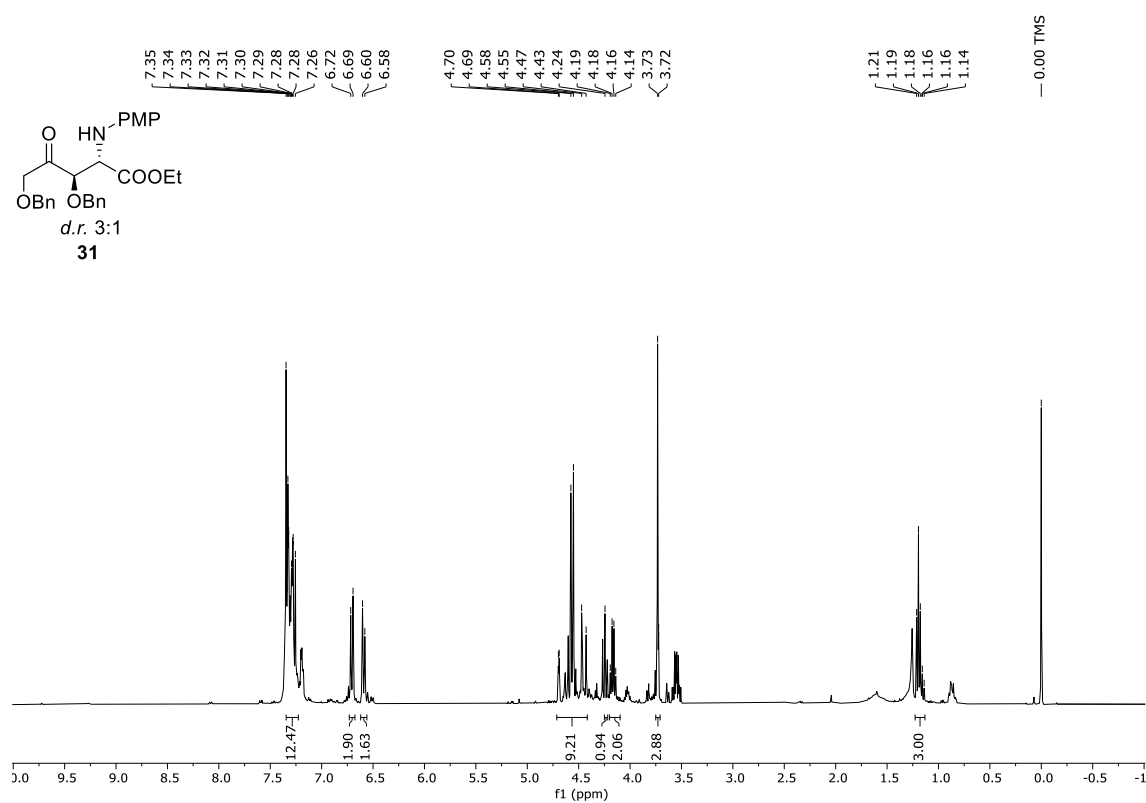
Espectro 31.- ¹³C RMN de (2*S*,3*R*,4*R*)-2-(acetoximetil)-1-(*p*-metoxifenil)-pirrolidin)-3,4-diol diacetato (**28**)



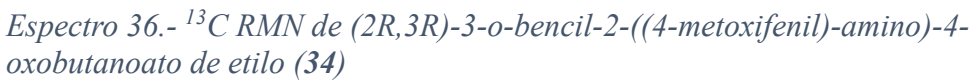
Espectro 32.- ¹H RMN de (2R,3R,4R)-3,4-diacetoxi-1-((p-metoxifenil)-pirrolidin)-2-carboxilato de etilo (**29**)

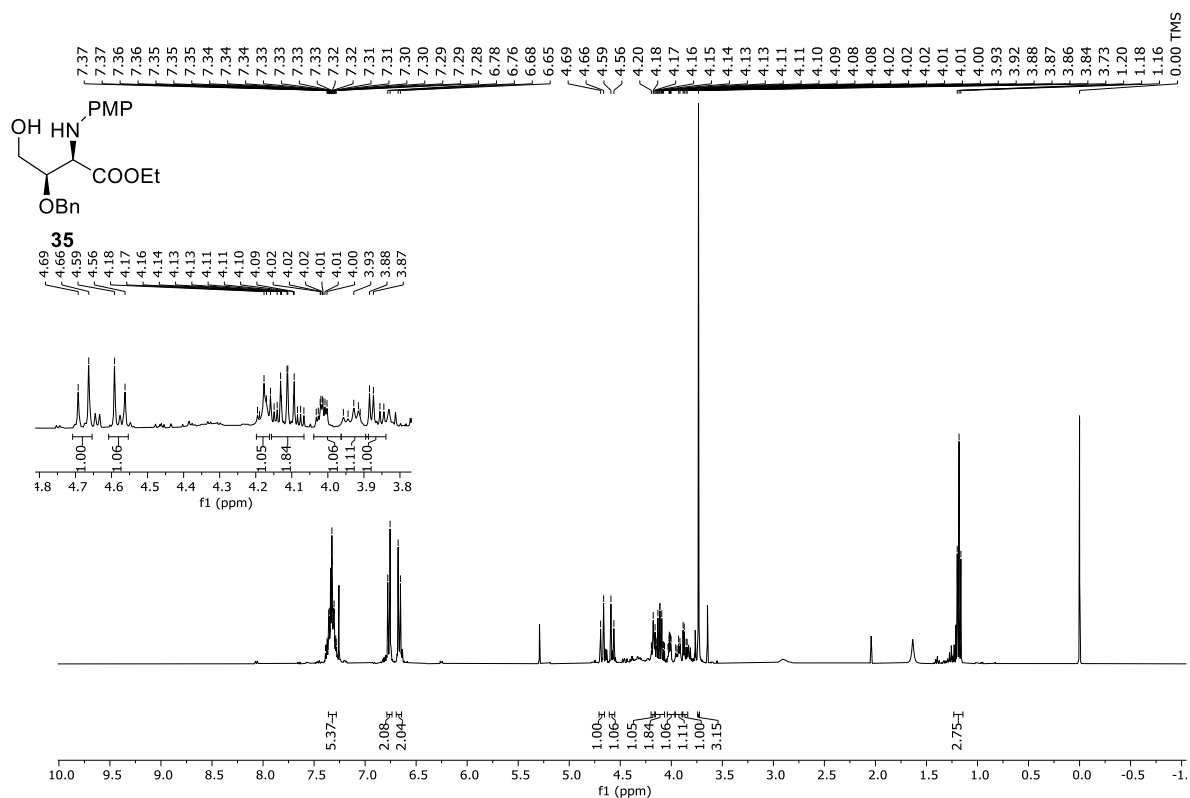


Espectro 33.- ¹³C RMN de (2R,3R,4R)-3,4-diacetoxi-1-((p-metoxifenil)-pirrolidin)-2-carboxilato de etilo (**29**)

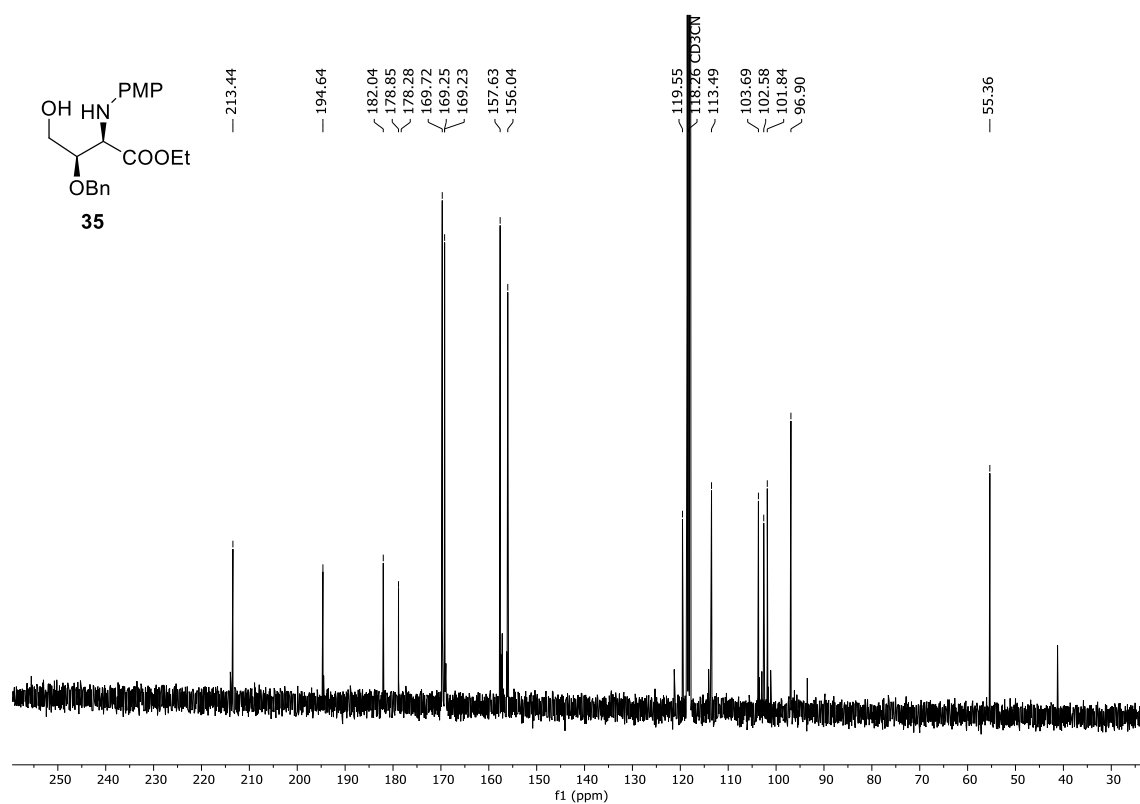


Espectro 34.- ¹H RMN de (2R,3S)-3,5-di-o-benciloxi-2-((p-metoxifenil)-amino)-4-oxopentanoato de etilo (**31**)

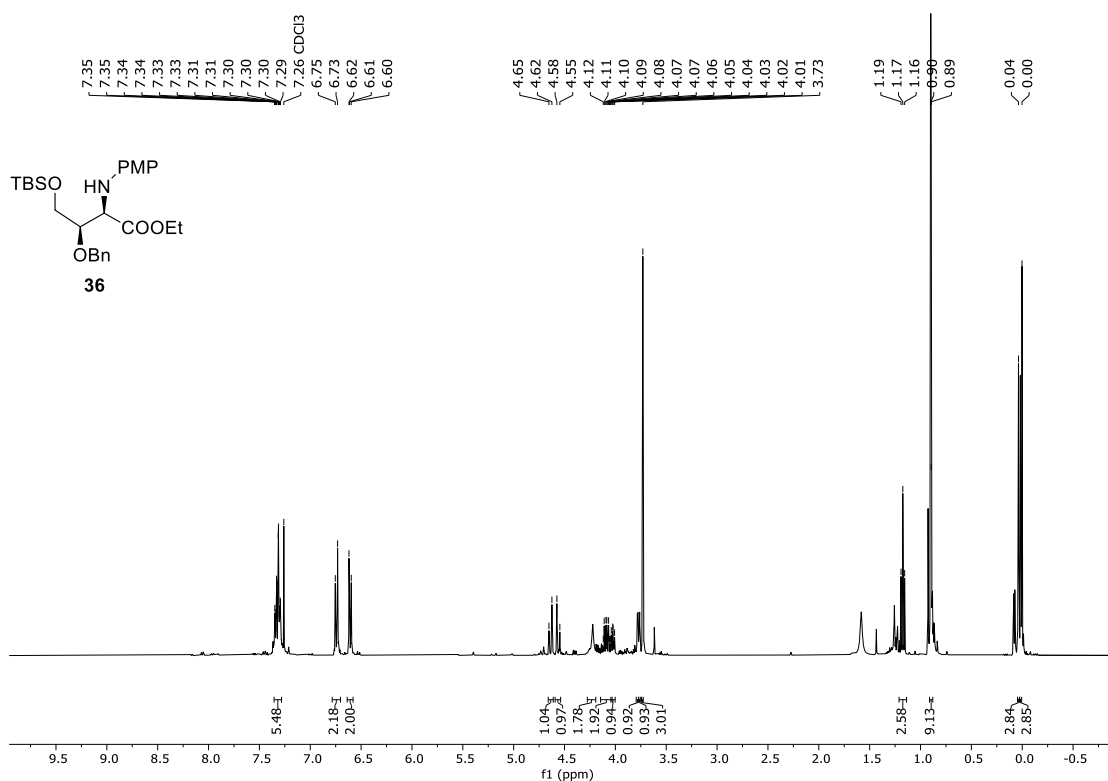




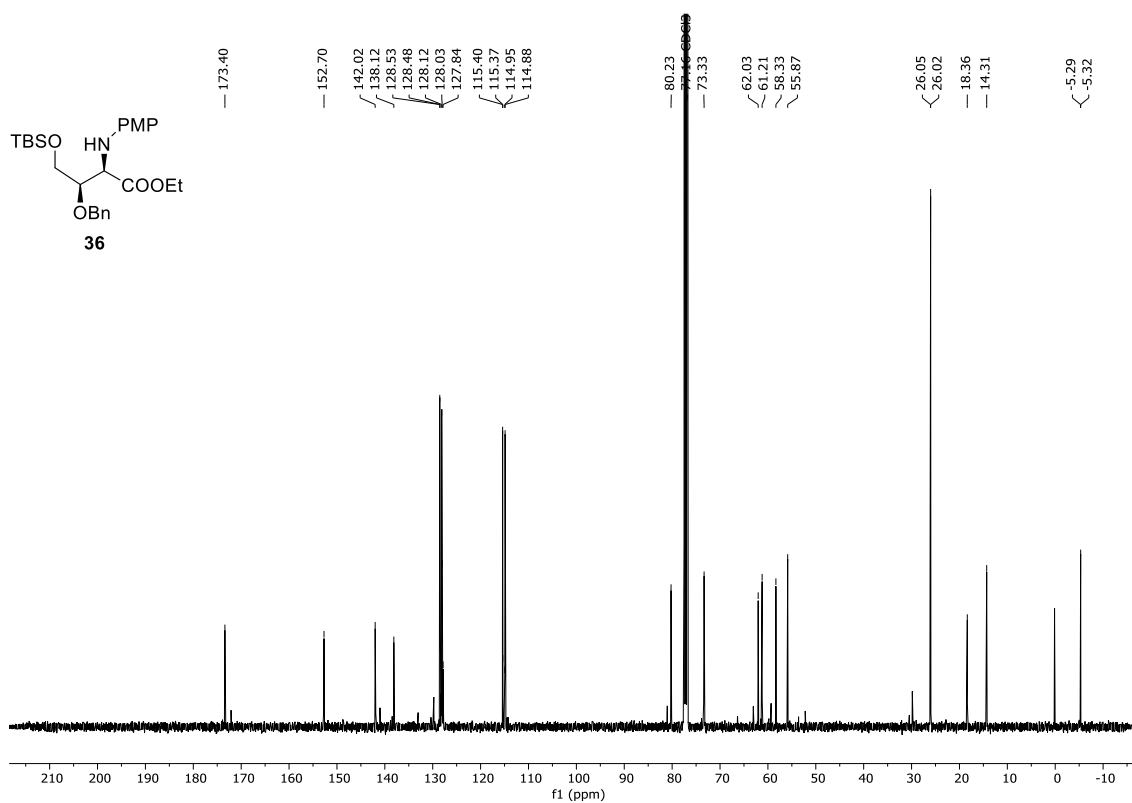
Espectro 37.- ¹H RMN de (2R,3R)-3-o-bencil-4-hidroxi-2-((4-metoxifenil)-amino)-butanoato de etilo (**35**)



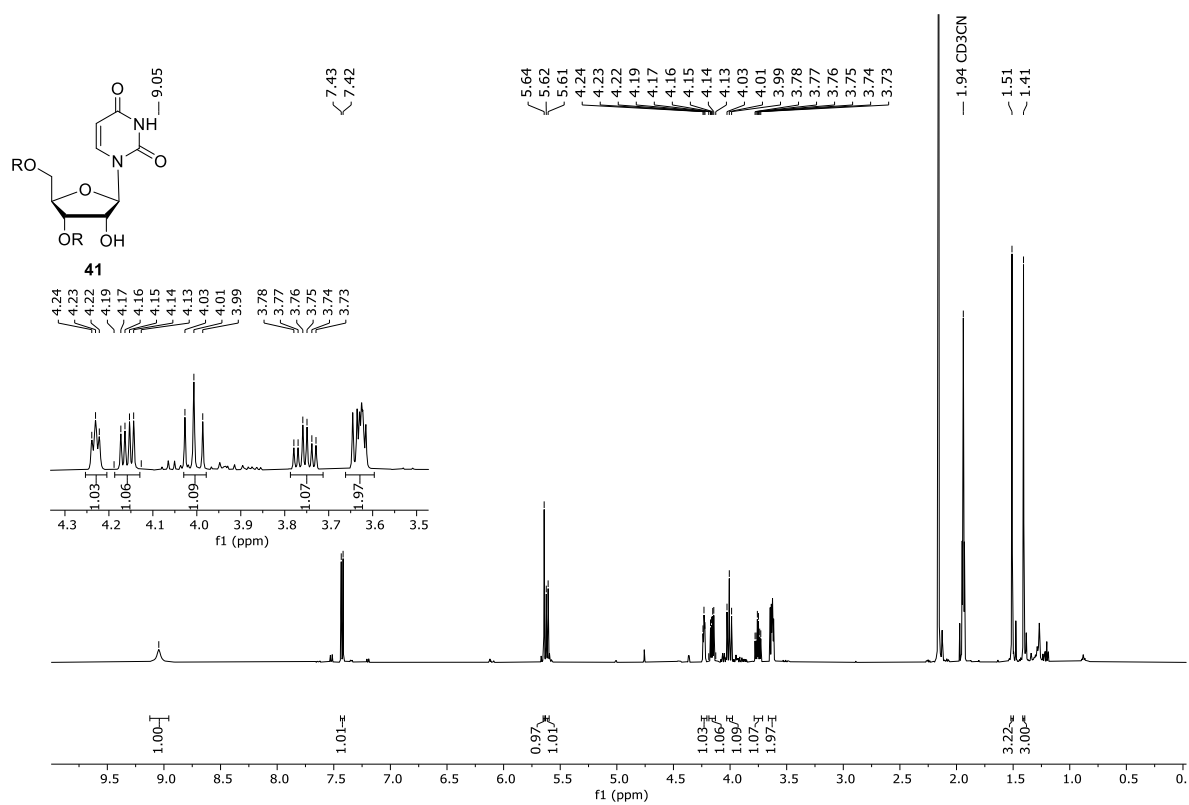
Espectro 38.- ¹³C RMN de (2R,3R)-3-o-bencil-4-hidroxi-2-((4-metoxifenil)-amino)-butanoato de etilo (**35**)



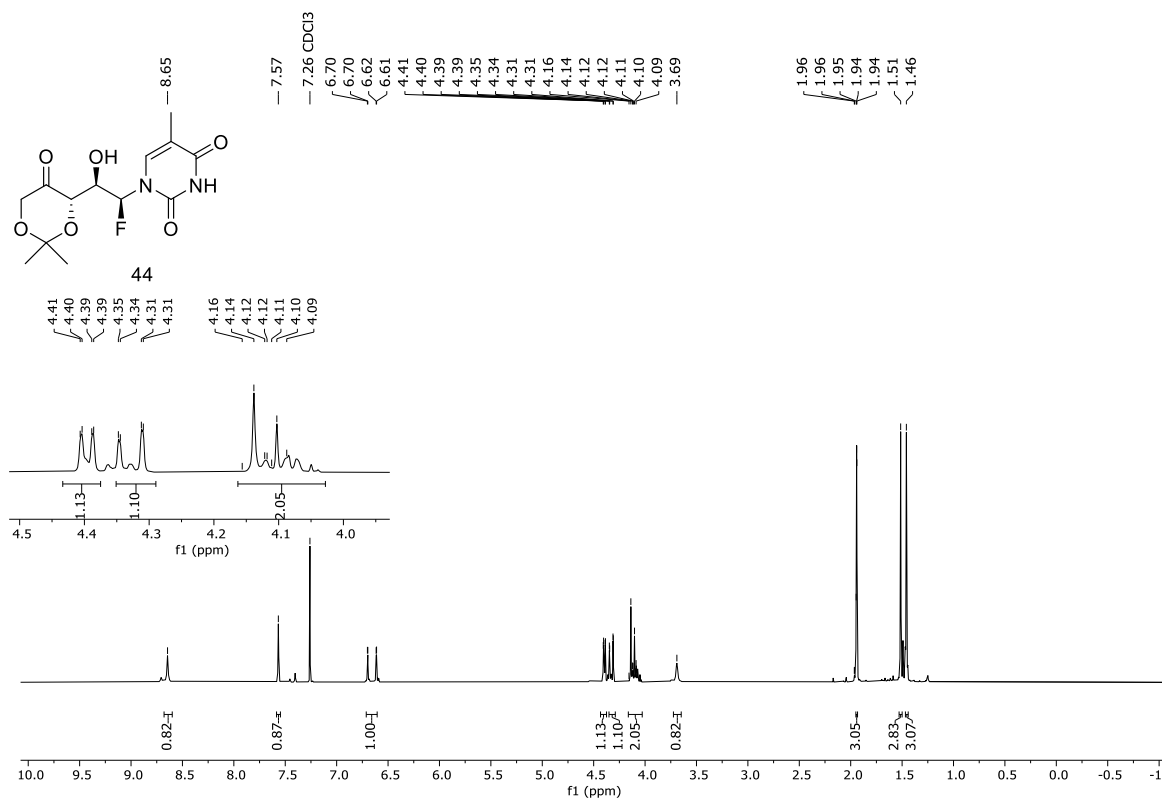
Espectro 39.- ^1H RMN de (2R,3R)-4-*o*-tert-butildimetilsilil-3-*o*-bencil-2-((4-metoxifenil)-amino)-butanoato de etilo (**36**)



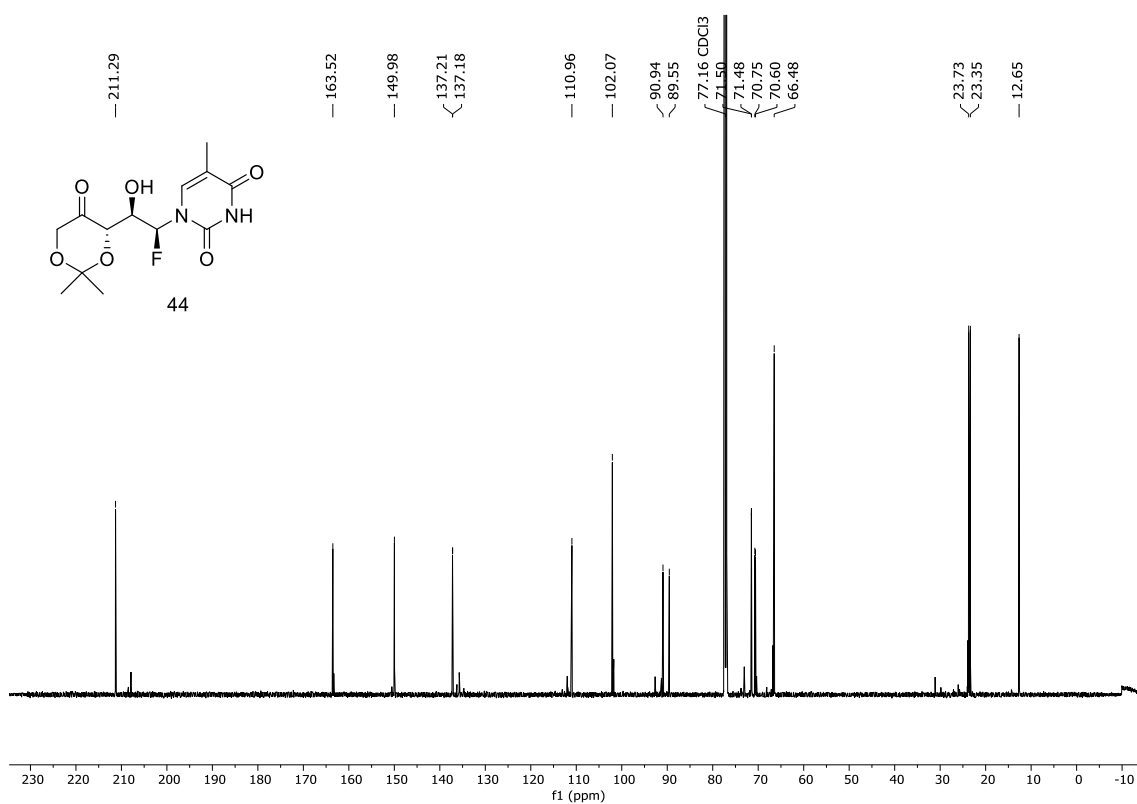
Espectro 40.- ^{13}C RMN de (2R,3R)-4-*o*-tert-butildimetilsilil-3-*o*-bencil-2-((4-metoxifenil)-amino)-butanoato de etilo (**36**)



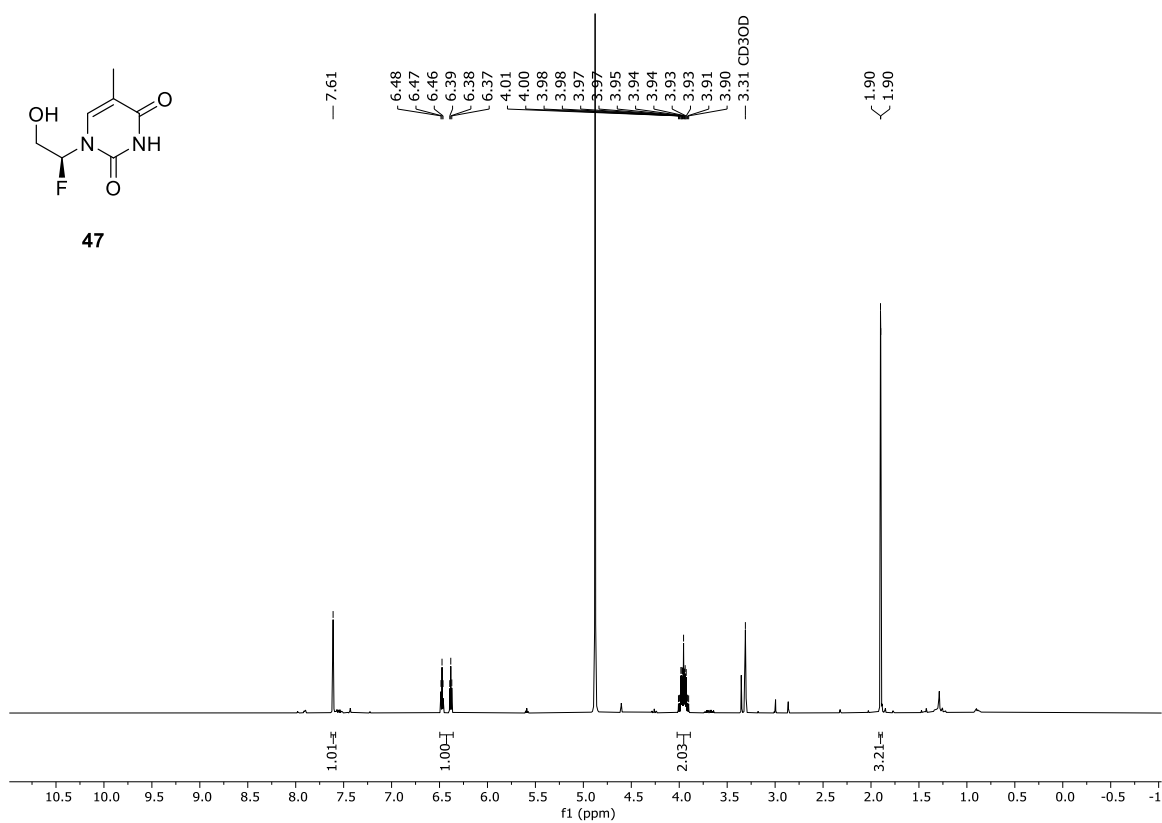
Espectro 41.- ^1H RMN de 3',5'-isopropoliden-uridina (**41**)



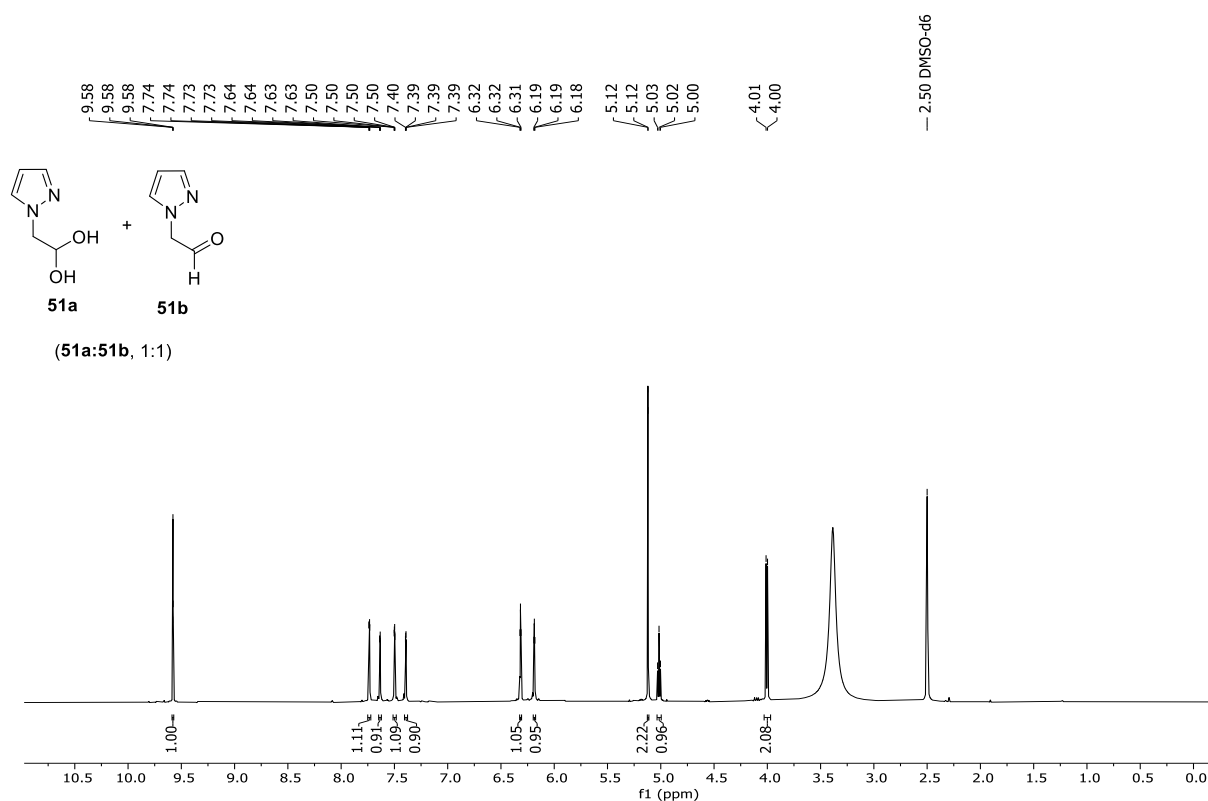
Espectro 42.- ¹H RMN de (1R,2S,3R)-1-fluoro-1-(5-metilpirimidin)-3,5-isopropiliden dioxi-)-4-oxopentanona (**44**)



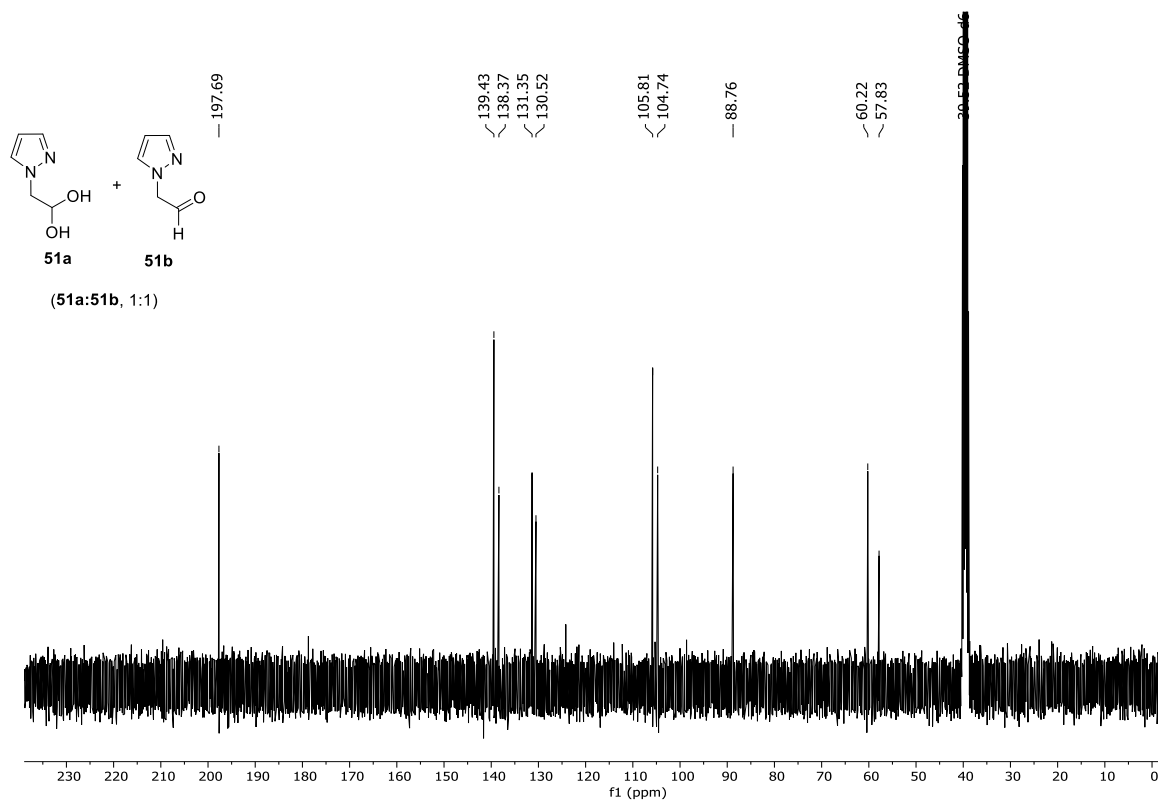
Espectro 43.- ¹³C RMN de (1R,2S,3R)-1-fluoro-1-(5-metilpirimidin)-3,5-isopropiliden dioxi-)-4-oxopentanona (**44**)



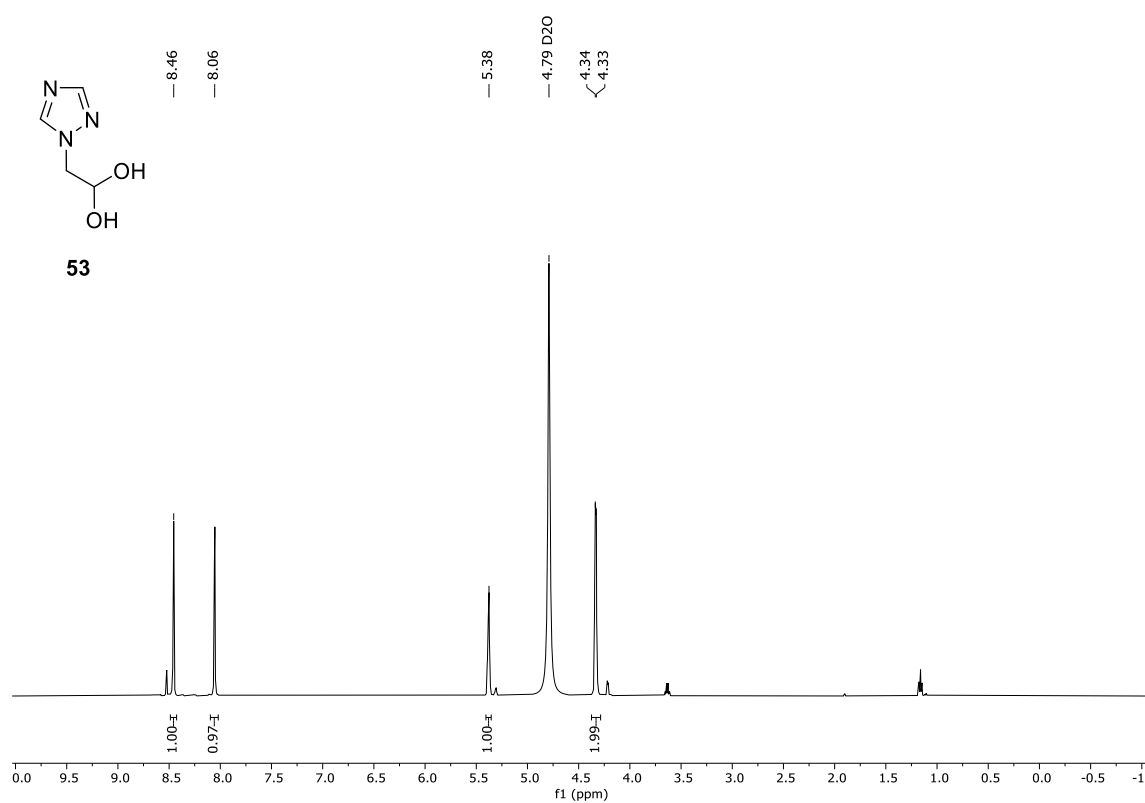
Espectro 44.- ¹H RMN de (S)-1-(1-Fluoro-2-hidroxietil)-timina (**47**)



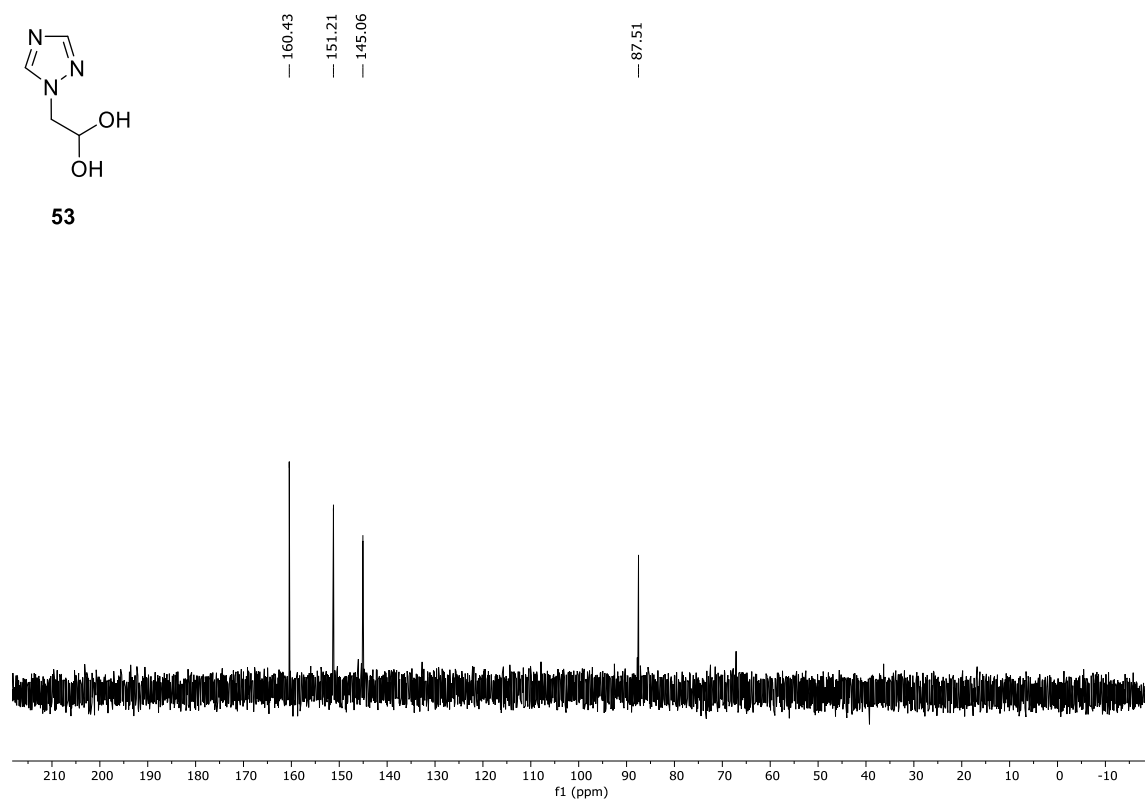
Espectro 45.- ^1H RMN de 1-(2,2-dihidroxietyl)-pirazol (51a) y 2-(1H-pirazolil)acetaldehído (51b)



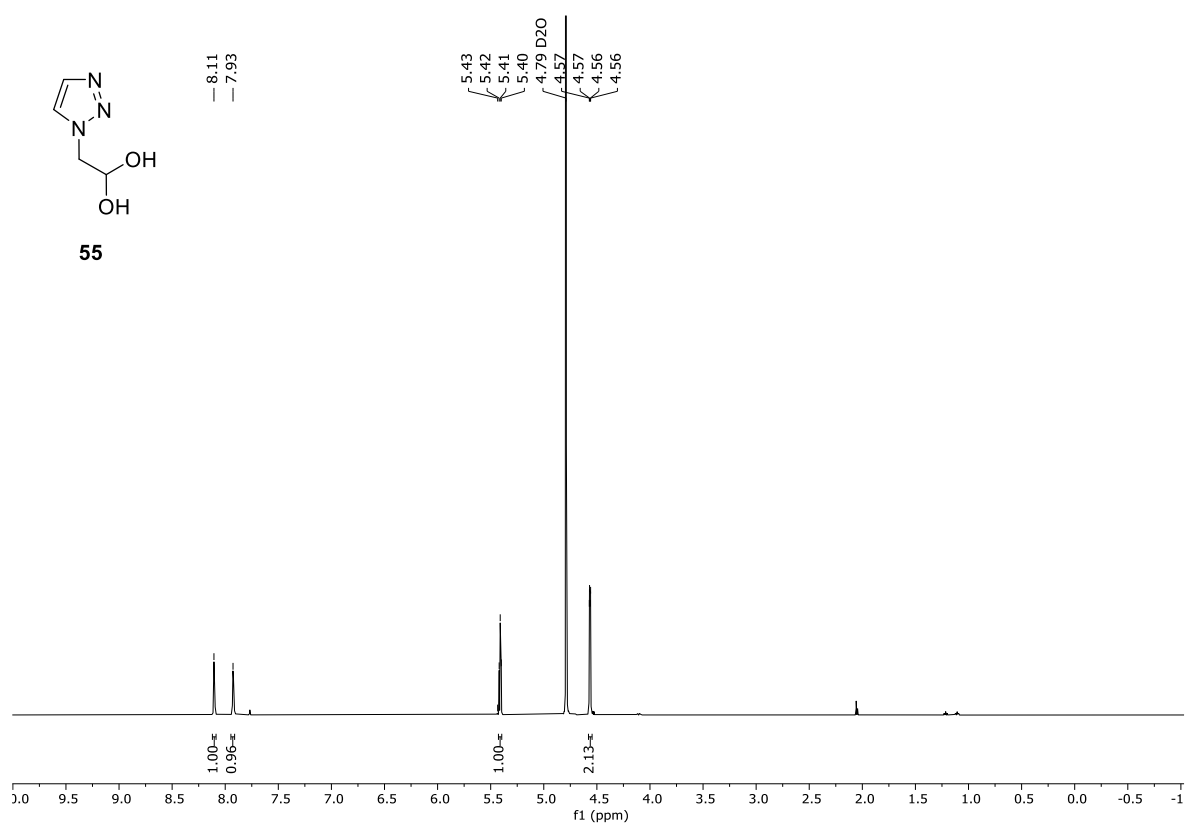
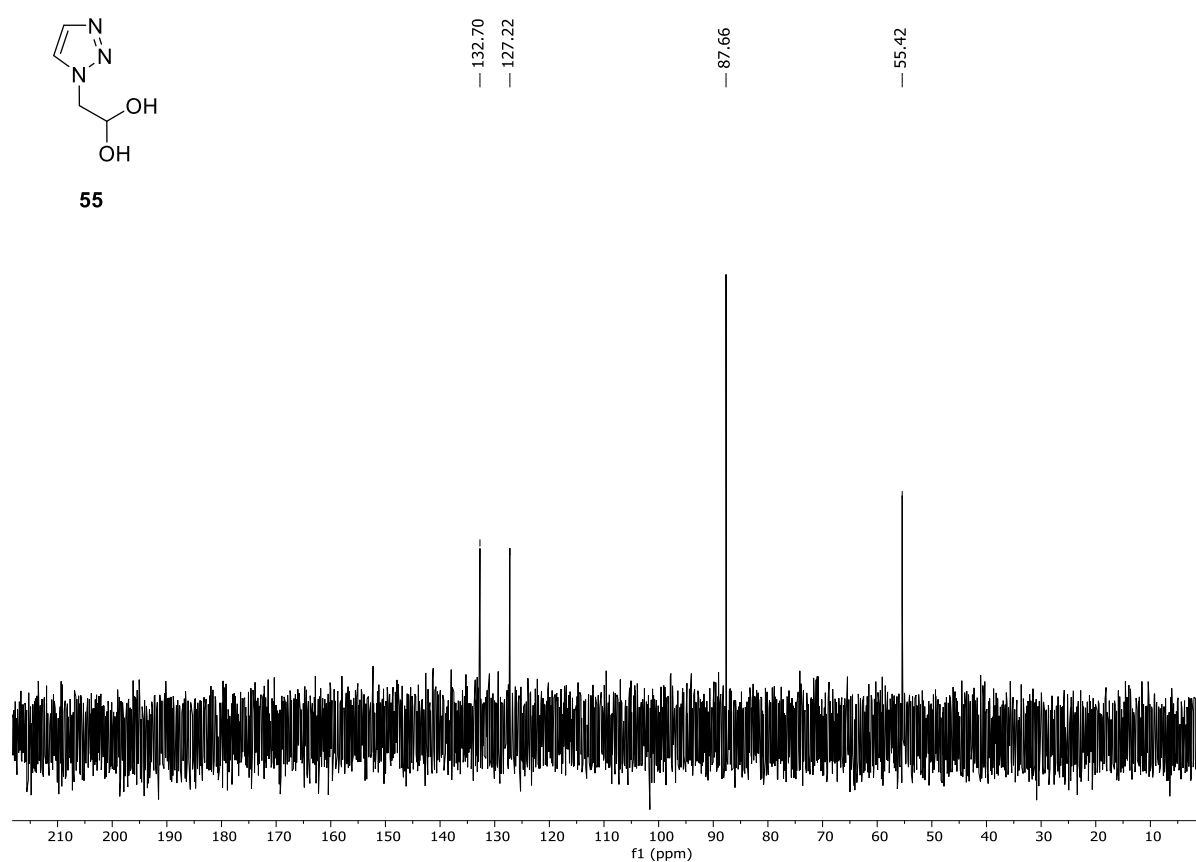
Espectro 46.- ^{13}C RMN de 1-(2,2-dihidroxietyl)-pirazol (51a) y 2-(1H-pirazolil)acetaldehído (51b)

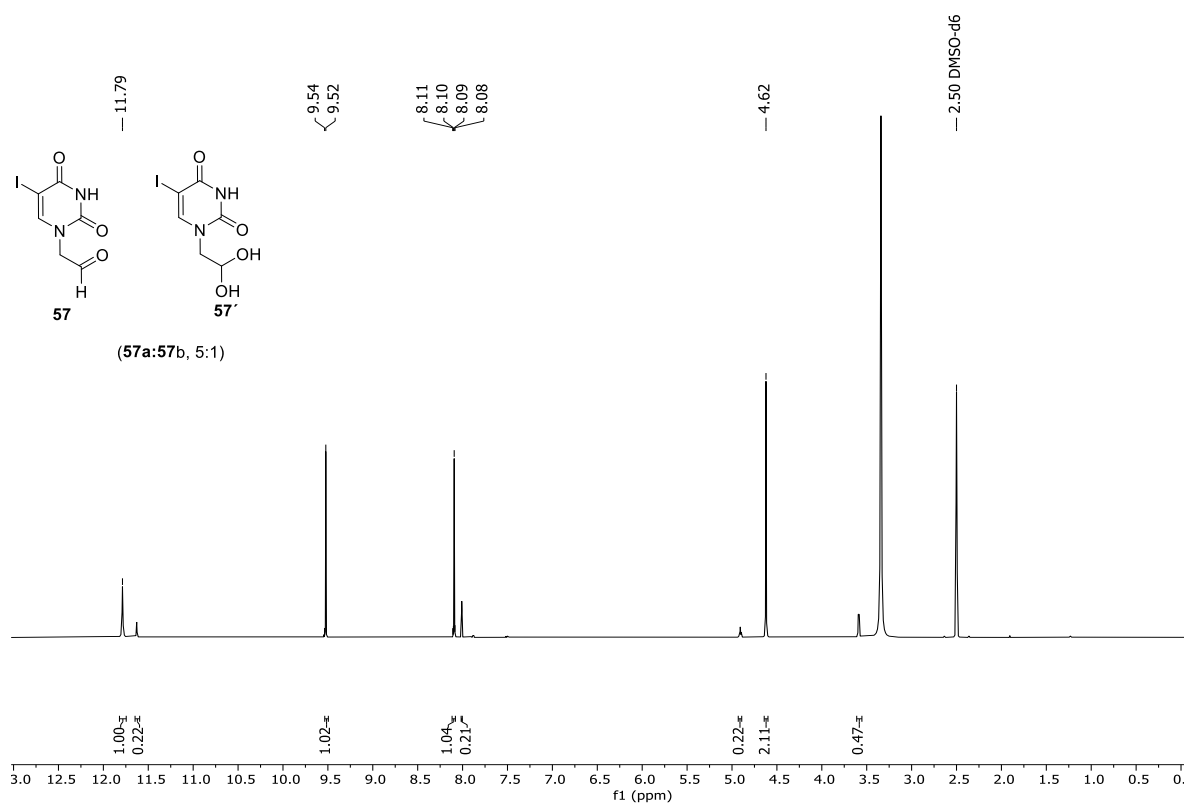


Espectro 47.- ¹H RMN de 1-(2,2-dihidroxietyl)-1,2,4-triazol (**53**)

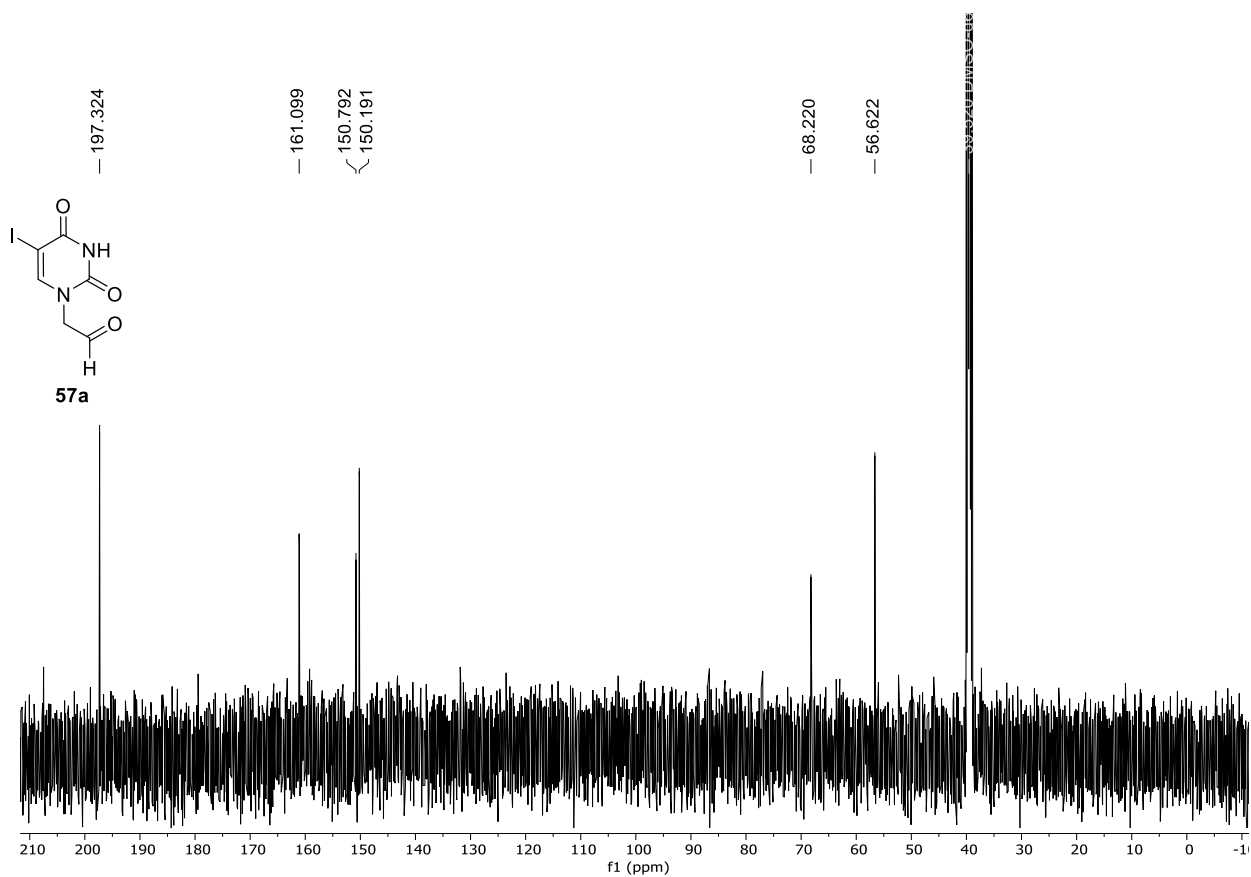


Espectro 48.- ¹³C RMN de 1-(2,2-dihidroxietyl)-1,2,4-triazol (**53**)

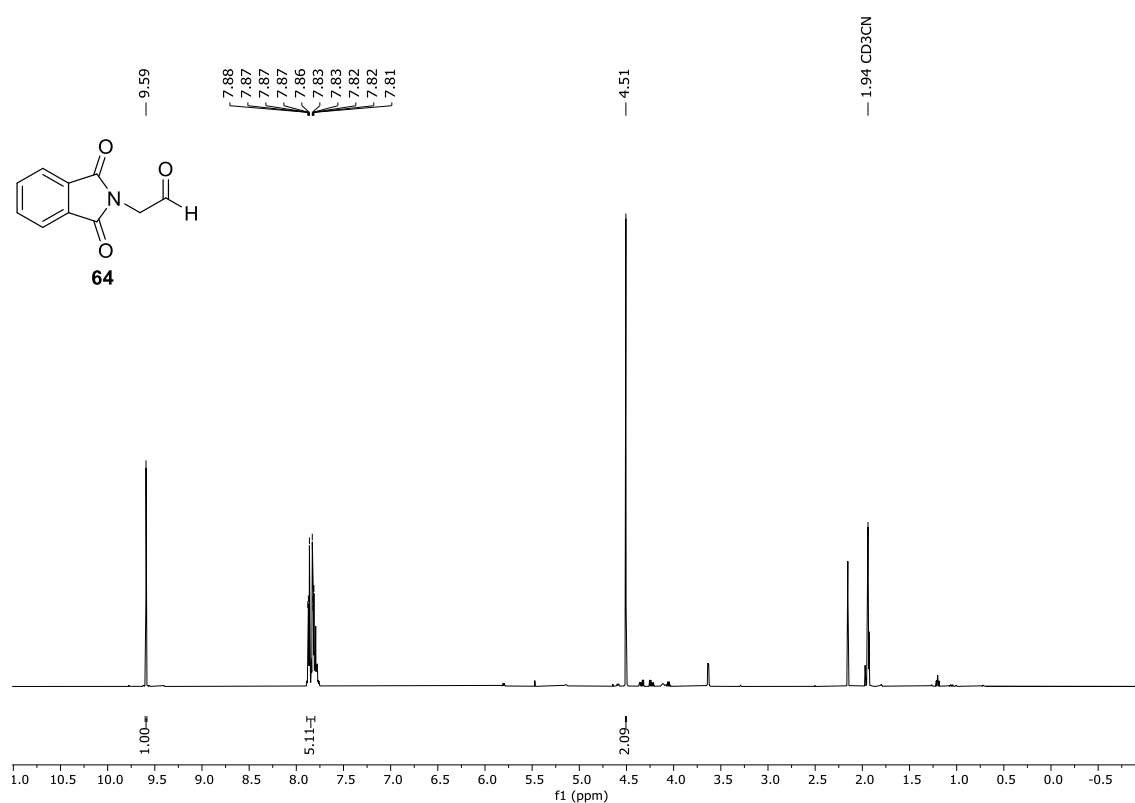
Espectro 49.- ¹H RMN de 1-(2,2-dihidroxietyl)-1,2,3-triazol (**55**)Espectro 50.- ¹³C RMN de 1-(2,2-dihidroxietyl)-1,2,3-triazol (**55**)



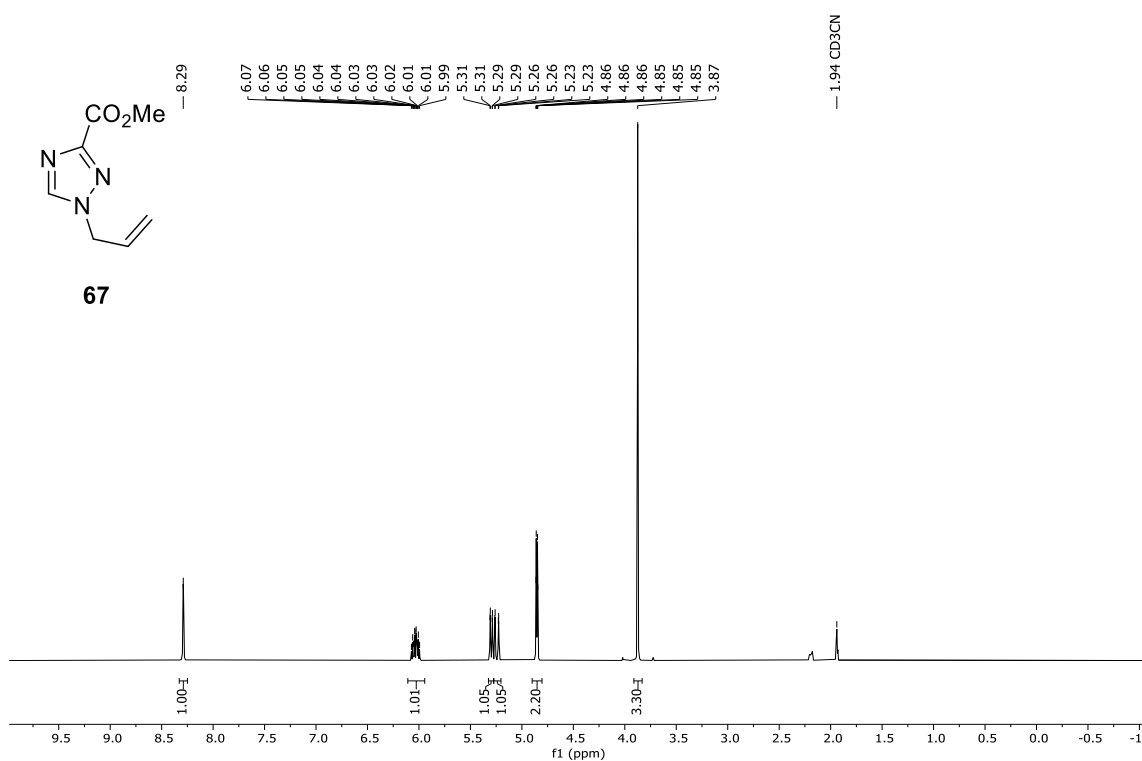
Espectro 51.- ^1H RMN de 1-(2,2-dihidroxietil)-5-Iodouracilo (57a)



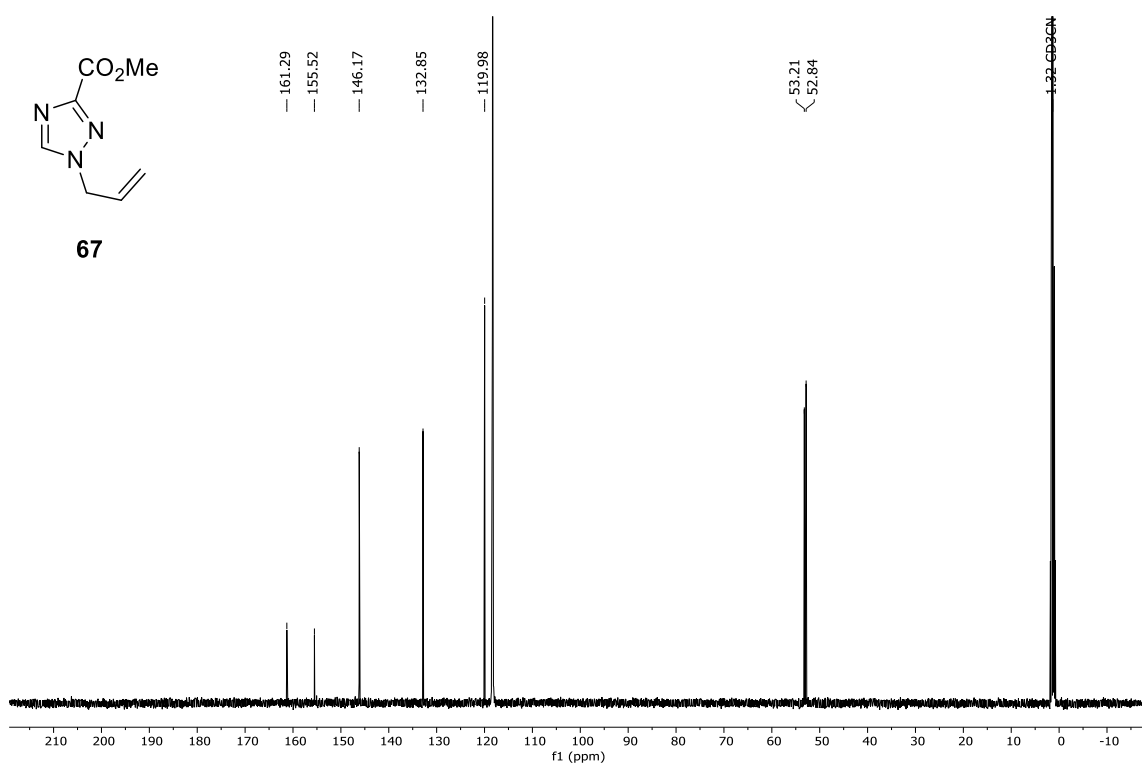
Espectro 52.- ^{13}C RMN de 1-(2,2-dihidroxietil)-5-Iodouracilo (57a)



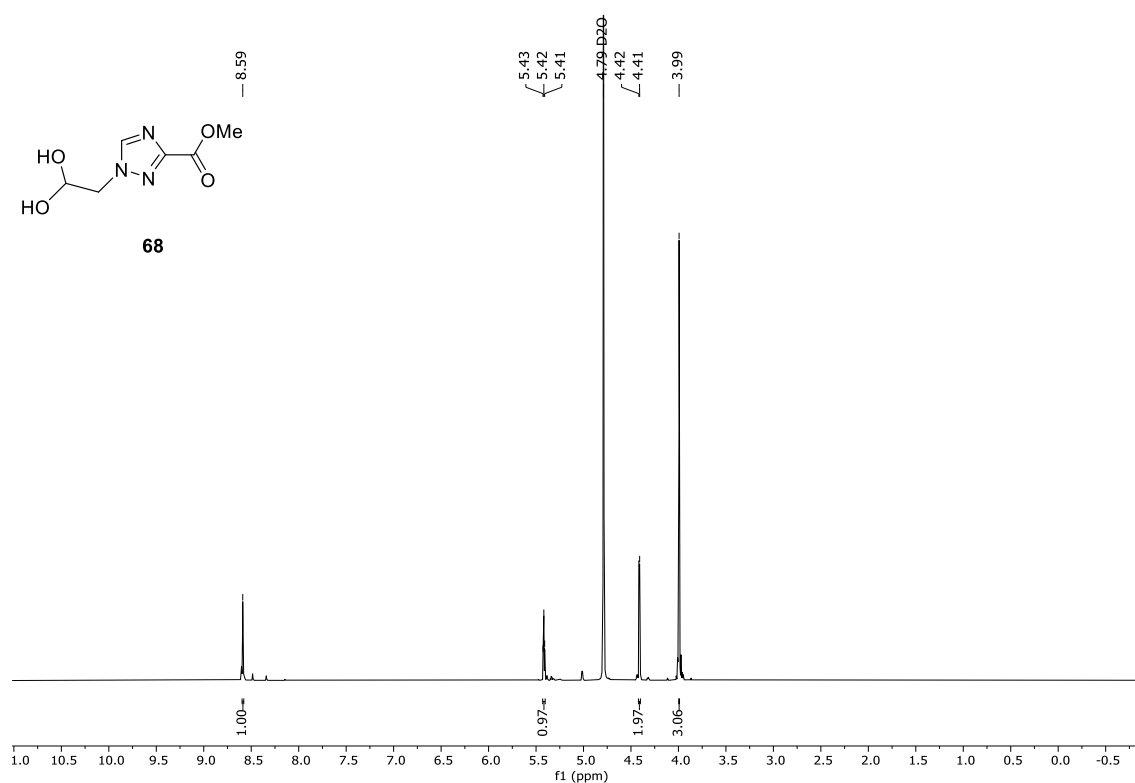
Espectro 53.- ¹H RMN de ftalamido acetaldehído (**64**)



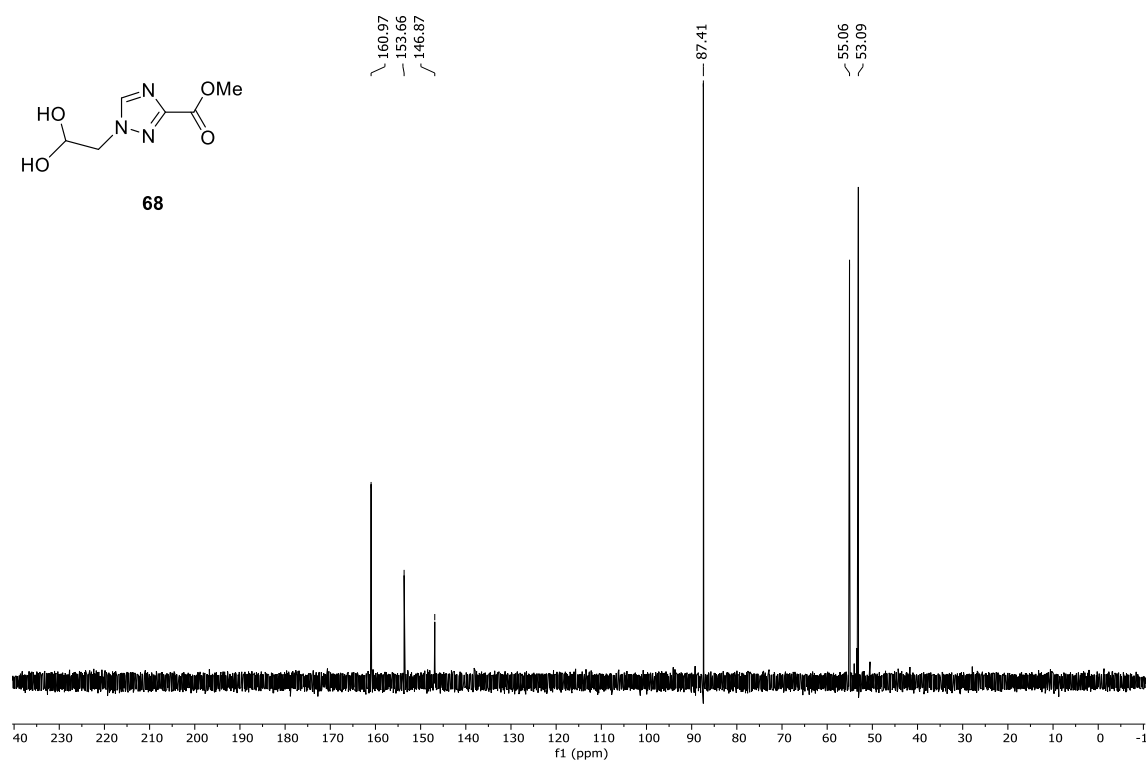
Espectro 54.- ¹H RMN de 1-alil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (67)



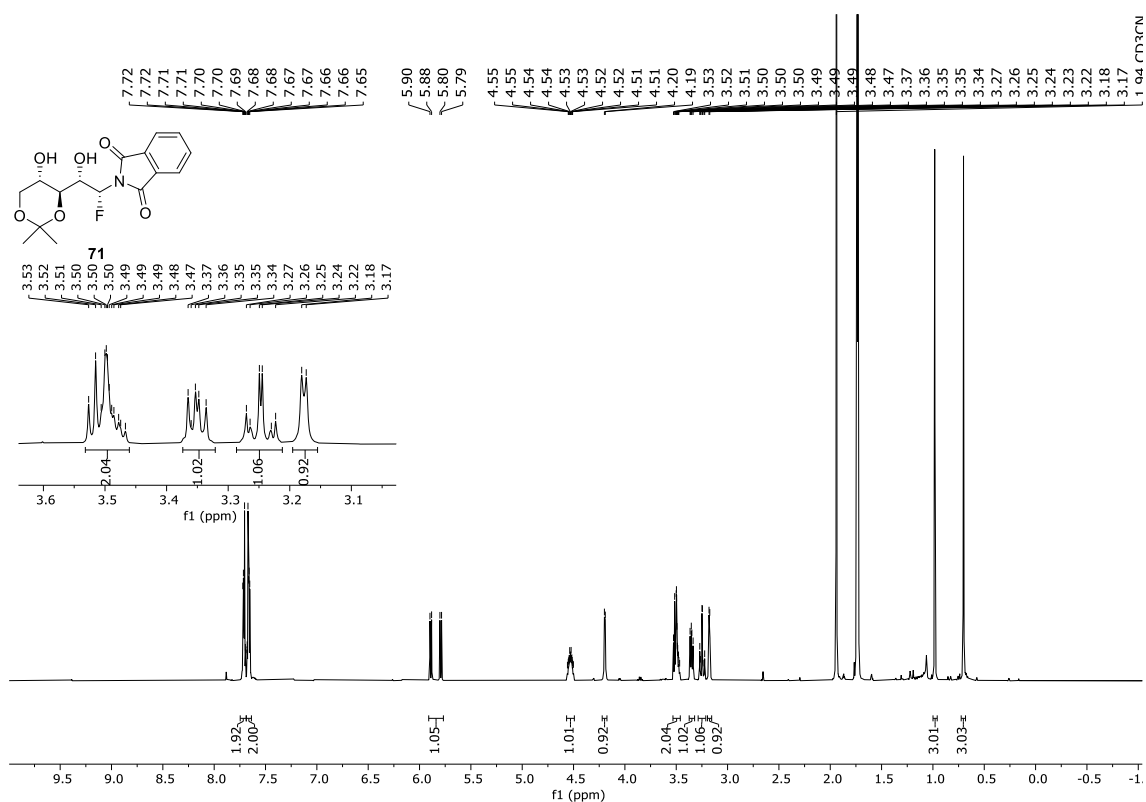
Espectro 55.- ¹³C RMN de 1-alil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (67)



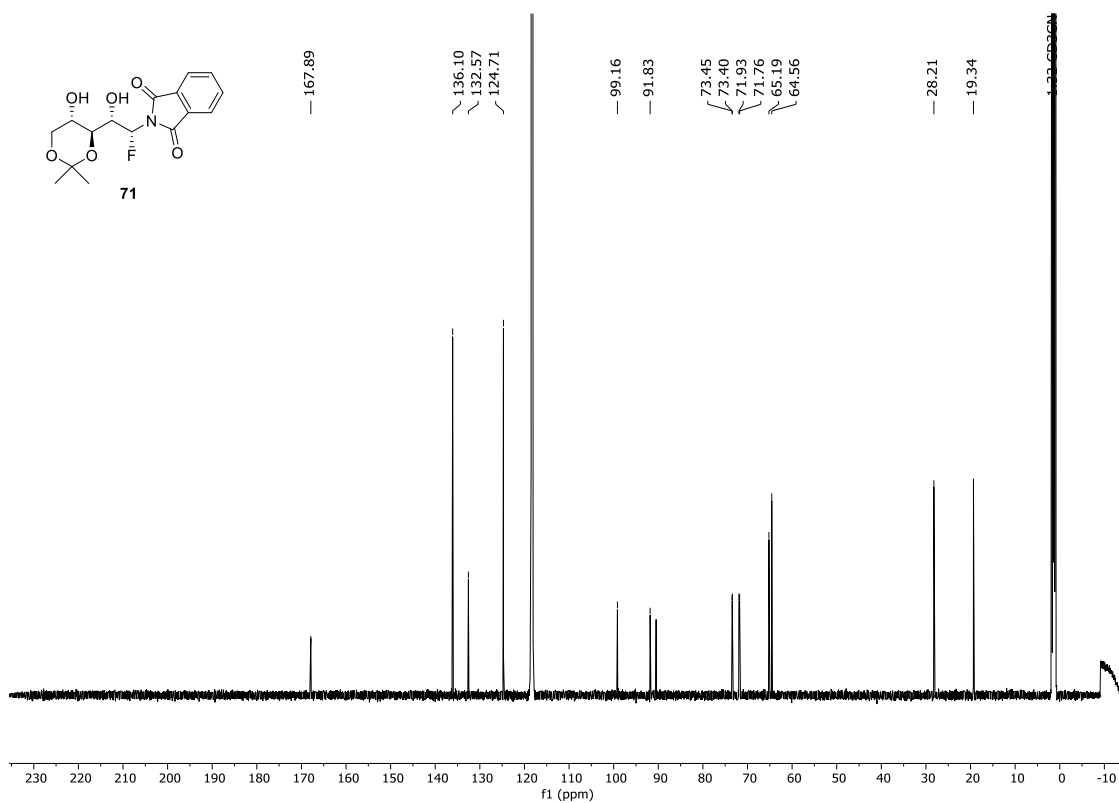
Espectro 56.- ¹H RMN de 1-(2,2-dihidroxietyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (68)



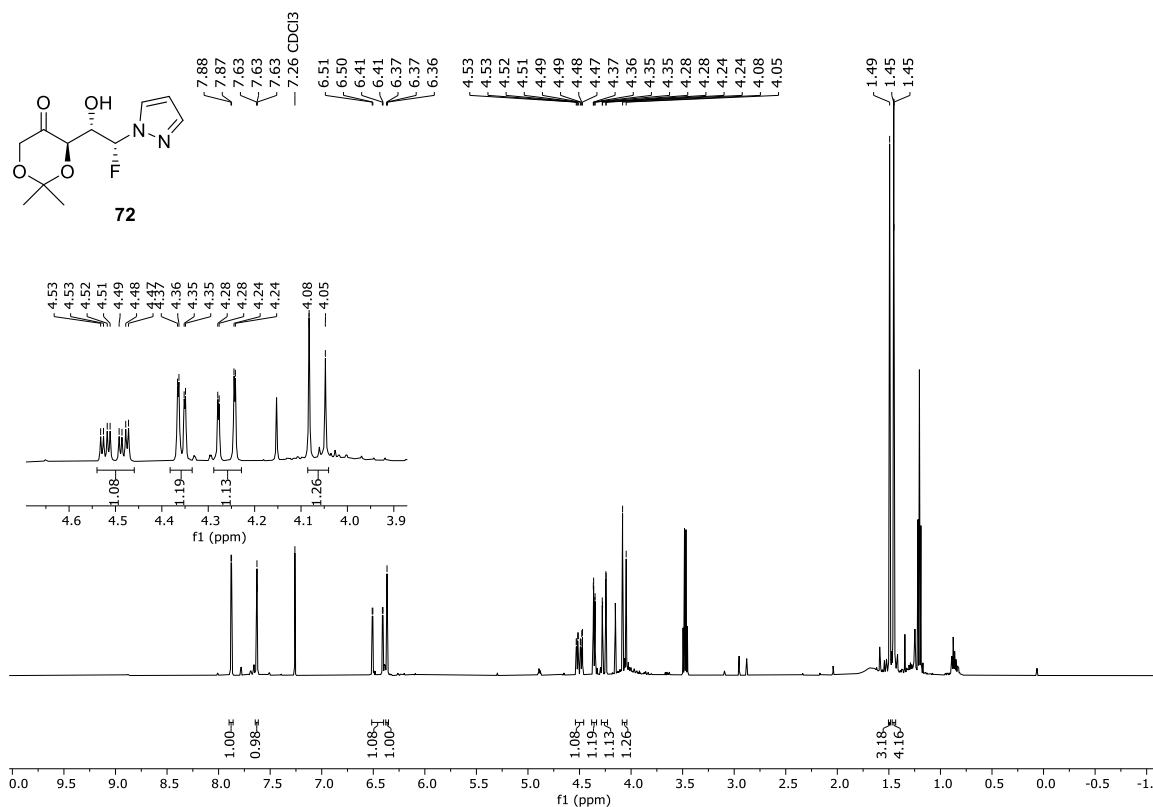
Espectro 57.- ¹³C RMN de 1-(2,2-dihidroxietyl)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxilato de metilo (68)



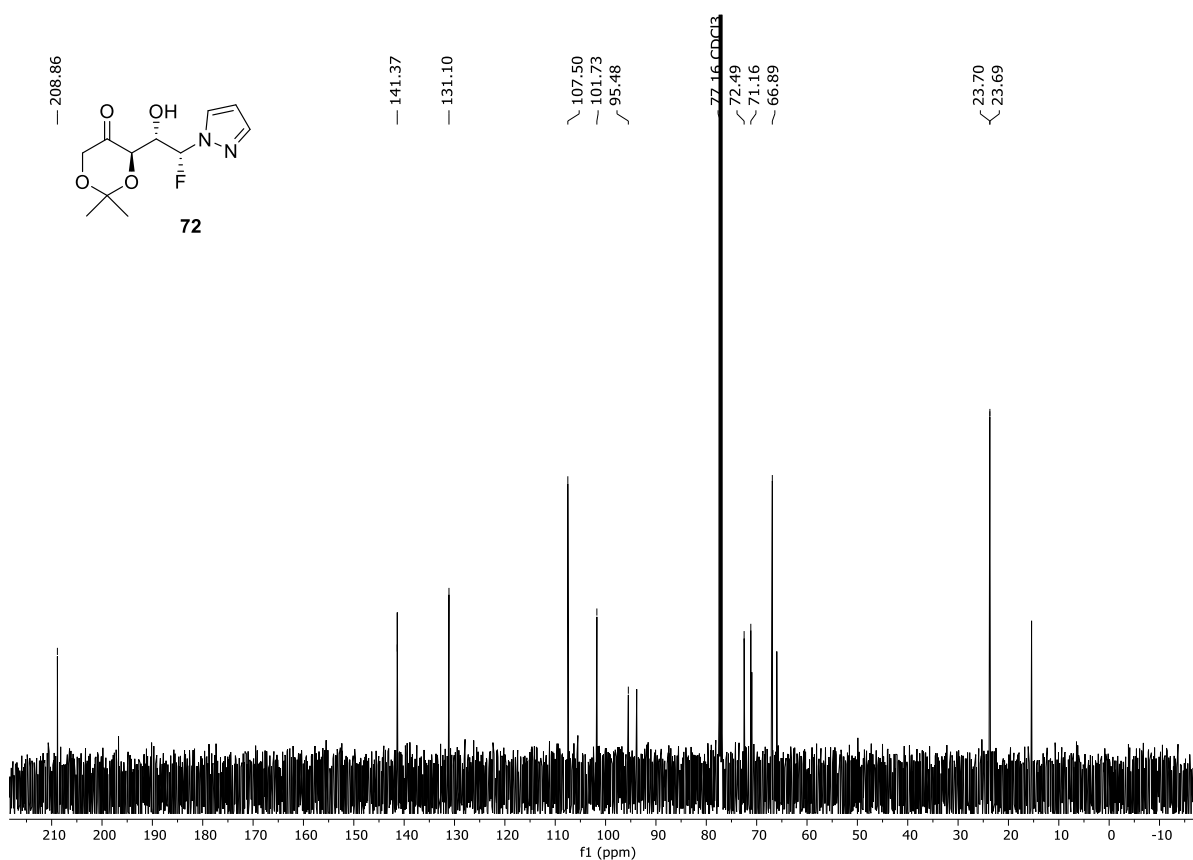
Espectro 58.- ¹H RMN de (1R,2S,3R)-1-fluoro-1-ftalamido-3,5-isopropilidendioxi-4-pentanol (71)



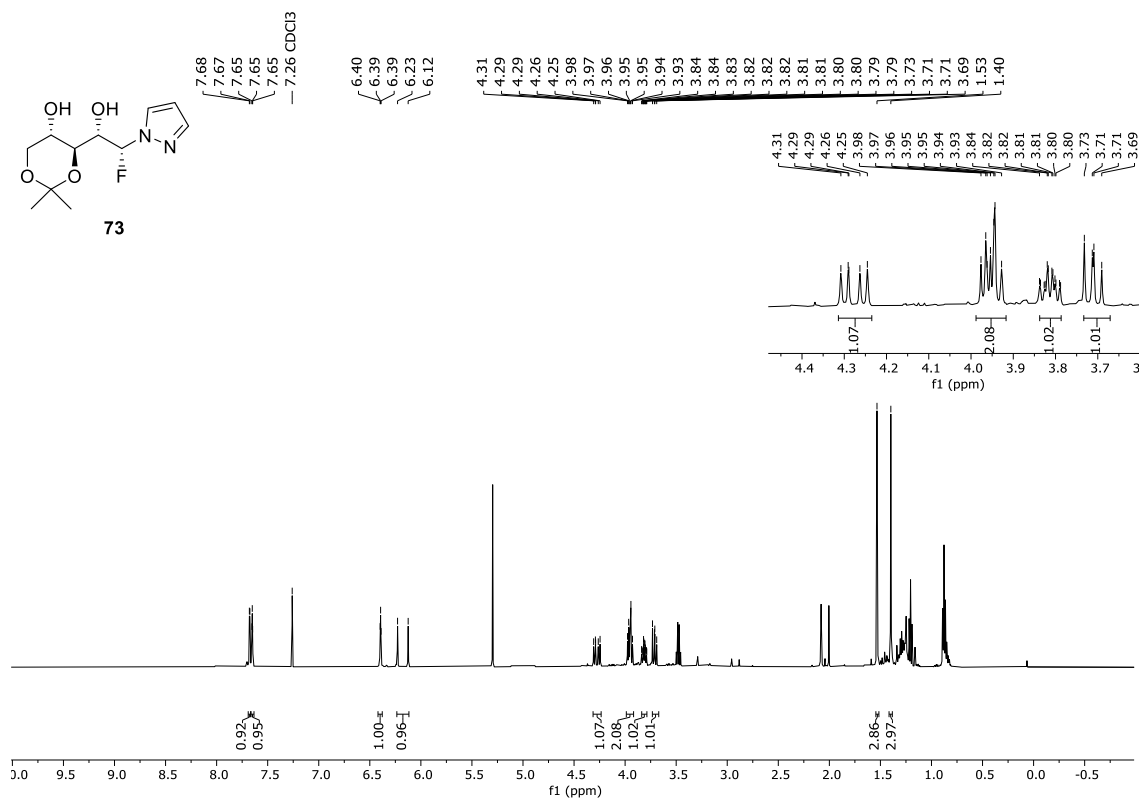
Espectro 59.- ¹³C RMN de (1R,2S,3R)-1-fluoro-1-ftalamido-3,5-isopropilidendioxi-4-pentanol (71)



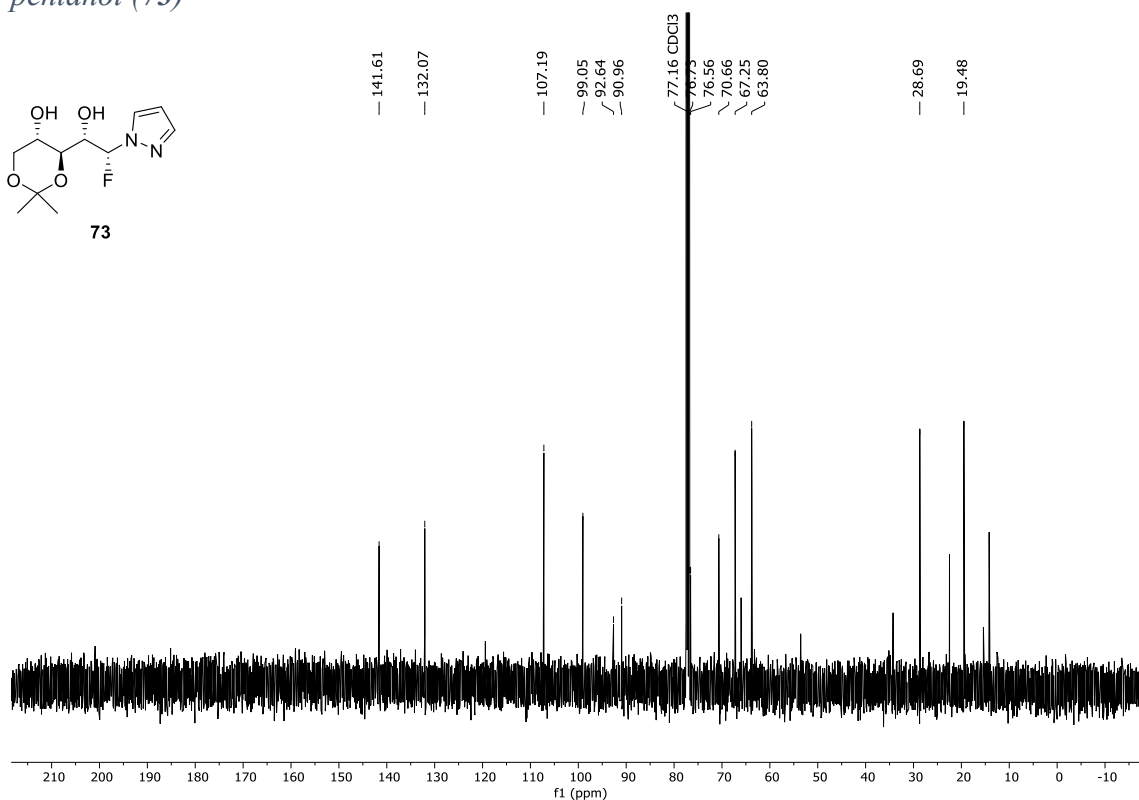
Espectro 60.- ^1H RMN de (1*R*,2*S*,3*R*)-1-fluoro-1-(pirazolil)-3,5-isopropilidendioxi-4 oxopentanona (**72**)



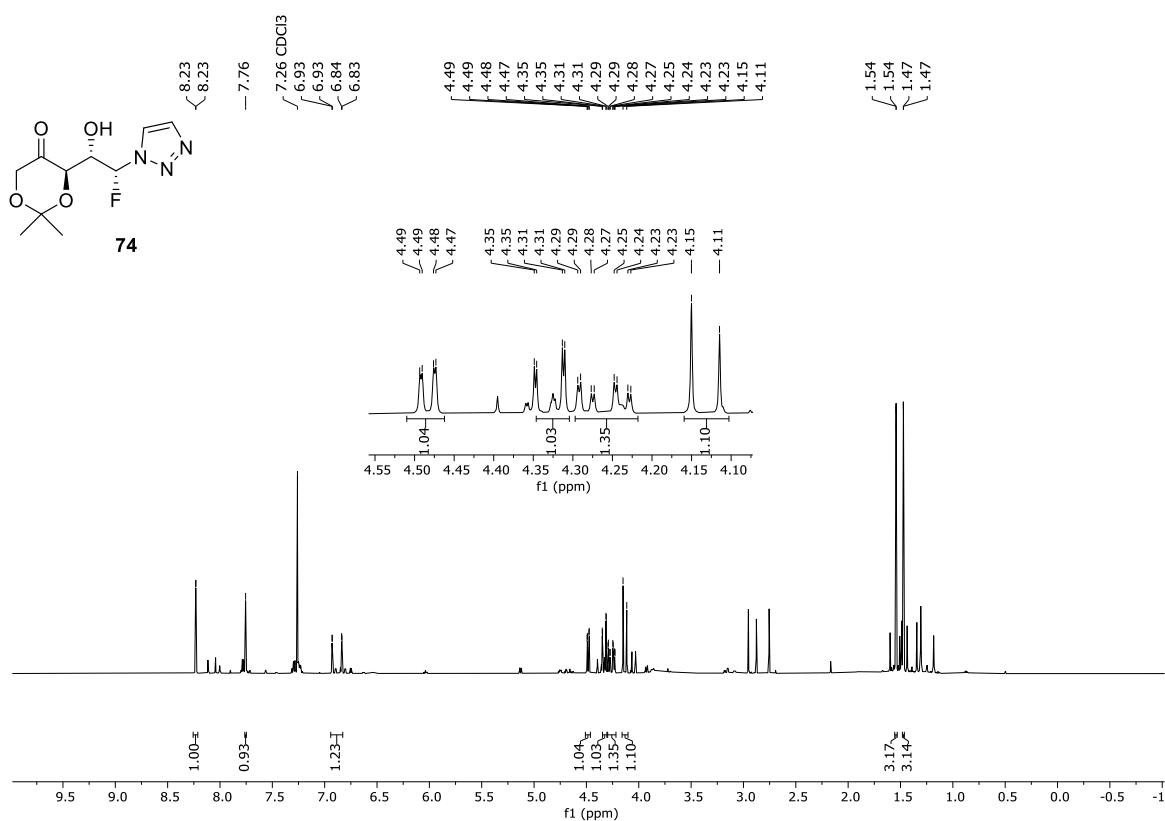
Espectro 61.- ^{13}C RMN de (1*R*,2*S*,3*R*)-1-fluoro-1-(pirazolil)-3,5-isopropilidendioxi-4 oxopentanona (**72**)



Espectro 62.- ¹H RMN de (1R,2S,3R)-1-fluoro-1-(pirazolil)-3,5-isopropilidendioxi-4-pentanol (**73**)



Espectro 63.- ¹³C RMN de (1R,2S,3R)-1-fluoro-1-(pirazolil)-3,5-isopropilidendioxi-4-pentanol (**73**)



Espectro 64.- ¹H RMN de (1R,2S,3R)-1-fluoro-1-(1,2,3-triazolil)-3,5-isopropilidendioxi-4-oxopentanona (**74**)