

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

**Estudio del papel de los residuos aromáticos en el
reconocimiento molecular de especies neutras e iónicas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Laura Díaz Casado

Directores

Juan Luis Asensio Álvarez
Andrés González Santana

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DEL PAPEL DE LOS RESIDUOS AROMÁTICOS EN
EL RECONOCIMIENTO MOLECULAR DE ESPECIES NEUTRAS
E IÓNICAS

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

LAURA DÍAZ CASADO

DIRECTORES

JUAN LUIS ASENSIO ÁLVAREZ

ANDRÉS GONZÁLEZ SANTANA

MADRID, 2023

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Ciencias Químicas

Programa de Doctorado en Química Orgánica



**ESTUDIO DEL PAPEL DE LOS RESIDUOS AROMÁTICOS EN
EL RECONOCIMIENTO MOLECULAR DE ESPECIES NEUTRAS
E IÓNICAS**

TESIS DOCTORAL

Memoria para optar al grado de Doctor presentada por

Laura Díaz Casado

Directores

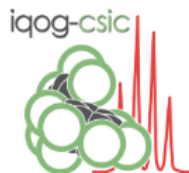
Dr. Juan Luis Asensio Álvarez

Dr. Andrés González Santana



CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS

CSIC



Madrid, 2023

D. Juan Luis Asensio Álvarez Investigador Científico del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y **D. Andrés González Santana** Investigador Ramón y Cajal senior del Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

CERTIFICAN:

Que la presente Memoria titulada **“ESTUDIO DEL PAPEL DE LOS RESIDUOS ARMÁTICOS EN EL RECONOCIMIENTO MOLECULAR DE ESPECIES NEUTRAS E IÓNICAS”** se ha realizado bajo su dirección en el Departamento de Química Bio-Orgánica del Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, por la Graduada en Ciencias Químicas **Laura Díaz Casado**, y autorizan su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Y para que conste firmo el presente certificado en Madrid a 1 de febrero de 2023.

Fdo. Dr. Juan Luis Asensio Álvarez

Fdo. Dr. Andrés González Santana

La presente Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Bio-Orgánica (QBO) del Instituto de Química Orgánica General del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, bajo la dirección de los Dres. Juan Luis Asensio Álvarez y Andrés González Santana.

El trabajo ha estado financiado por los proyectos “Estudios sobre reconocimiento molecular de glicósidos: Bases moleculares y optimización de compuestos bio-activos” (CTQ2016-79255) y “Glicoquímica y reconocimiento molecular: Análisis de procesos de glicosidación y su modulación por medio de interacciones catión/ π ” (PID2019-107476GB-I00) concedidos por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad y el Ministerio de Ciencia e Innovación, respectivamente.

Asimismo, agradezco al Ministerio de Economía y Competitividad, por la concesión del contrato de Formación de Personal Investigador (FPI), cuya referencia es BES-2017-080618.

AGRADECIMIENTOS

Durante estos años, muchas son las personas que me han ayudado y apoyado en la realización de esta Tesis Doctoral. Desde aquí quiero expresar mi agradecimiento y gratitud a todas ellas:

En primer lugar, quiero dar las gracias a mis directores, los Dres. Juan Luis Asensio Álvarez y Andrés González Santana por la oportunidad que me dieron para poder formarme como científica en su grupo de investigación.

A Juan Luis, gracias por enseñarme tanto y transmitirme tu rigor científico, tan necesario actualmente en un mundo tremendamente competitivo y en el que prima la inmediatez de resultados; pero sobre todo por la confianza que has depositado siempre en mí. A Andrés, por todo lo que me enseñaste cuando entré en el laboratorio, por todos los consejos que me has dado durante estos años trabajando codo con codo en el laboratorio y por animarme en las dificultades. Gracias de nuevo por formarme como investigadora y científica, pero también por hacerlo como persona.

A mis queridos Dres. Ana M^a Gómez, Cristóbal López, Clara Uriel, Juan Ventura y Marina que ya me acogisteis en vuestro grupo multicolor allá por 2015, os quería agradecer que siempre habéis estado disponibles cuando he necesitado cualquier cosa, por animarme en las rachas no tan buenas con un café, es más, me he sentido una más de vuestro grupo, como una gran familia. También hay que decir que en esta etapa he descubierto mi faceta runner junto con Clara, aunque eso de levantarme los domingos a las 7 am para ir a correr al Retiro no es lo mío... También quería dar las gracias a los compañeros que han pasado por este grupo y han sido importantes para mí: Sarita, Miguel y Cati.

Agradezco también al personal de Resonancia Magnética Nuclear del Instituto de Química Orgánica General del CSIC, Elisa, Maite y M^a José por su disposición en buscar soluciones y siempre con la mejor sonrisa. Gracias igualmente al personal de administración, especialmente quería agradecer a Mara por estar siempre pendiente y ayudarme en estos últimos meses.

Durante mi paso por el IQOG he conocido a personas maravillosas:

Cuando comencé esta etapa conocí a Marta (o Martini), las tardes/noches en el IQOG fueron mucho más cortas, gracias por tu dulzura y tu bondad. También a María mi compi de FPI, que sin perder la sonrisa ante las adversidades has sacado tiempo siempre para animarme.

A los que han sido mis compañeros del laboratorio: Laura M, gracias por tu simpatía y por animarme a apuntarme a Zumba, ha sido todo un descubrimiento. Gracias Quique, me ha encantado trabajar contigo y conocer más de tu filosofía de vida, ojalá se me pegue algo. Gracias también a Alejandro, aunque te has incorporado en el último año siempre has tenido palabras de anhelo y consuelo en los momentos no tan fáciles.

Agradecimientos

Me gustaría dar las gracias a: Susi, Isa, Mireia, Raúl y M^a Luisa, este último año a pesar de todos los agobios ha sido el más divertido, gracias por apoyarme, darme ánimos y hacerme reír. De este último año me llevo innumerables recuerdos, desde los bailes del Junco, a competiciones de decorado de Halloween e incontables hazañas de Susi. De corazón, gracias.

Me gustaría agradecer todos los investigadores del departamento: Alfonso, Julia, Eduardo y Jose Luis Chiara. Gracias también a Agatha, por tu buena disposición de ayudar a los demás y contagiarme de tu positividad.

Por otra parte, me gustaría agradecer a mis amigos externos al ámbito laboral: A mi amiga Lauri, que desde los 3 añitos nos hemos contado nuestras confidencias, que cuando nos vemos es como si no hubiera pasado el tiempo, gracias por estar ahí. Alicia, en las buenas y en las maduras, con un gran corazón y unas garras de luchadora, gracias por relativizar las dificultades y ponerme en valor los logros, y a Juancar por tus sabios consejos. A Juanolilla, te adoro. Y a Paloma, la mejor abogada, tus audios mañaneros me han dado fuerza en esta etapa, gracias.

Mi más sincero agradecimiento a mis padres, por su apoyo incondicional, su comprensión y paciencia para poder cumplir mis objetivos personales y académicos. Por haberme inculcado que el trabajo, el esfuerzo y el sacrificio deben estar presentes al enfrentarnos ante cualquier situación en la vida. A Olga, porque soy muy afortunada por tenerte como hermana. Siempre has sido un ejemplo para mí, y espero que con este trabajo tú también estés orgullosa de mí. A mis tíos (Joaquín, Mari Carmen, Antonio, Carlos y Cande), mis primos: Adrián, que desde muy pequeñito te apasionaba que te contara los experimentos del laboratorio, Roxy que siempre tienes palabras de ánimo y dentro de poco habrá otra científica más en la familia, Anita y Álvaro gracias por vuestros ánimos y un besito a la pequeña Mayra. También quería agradecer el apoyo de Susana, Carlos, Carlota, Alberto y abuelas.

A mis abuelos (Antonio y Emilia), me hubiese gustado compartir esta etapa de mi vida con vosotros/as, y estoy seguro de que, allá donde estéis, me habéis echado más de una mano. Mi abuelo Luis, que ahora eres ese pajarillo volando que tanto cantabas, me has enseñado el valor de la familia, del trabajo, pero también de disfrutar de los que nos rodean, he aprendido mucho de tí, gracias por tanto.

A mi Yaya, mi persona favorita, que la quiero con locura, que siempre me saca unas risas con ese humor extremeño que le corre por las venas y que me da esos abrazos que te levantan del suelo, gracias por apoyarme siempre Rosita.

Especialmente quería agradecer el apoyo incondicional de Ale, durante esta etapa has sido mi luciérnaga en las dificultades, me has dado luz en la oscuridad, y apoyo cuando lo he necesitado. *Grazie per essere il mio compagno di viaggio.*

INDICE

<i>Relación de abreviaturas</i>	I
<i>Resumen</i>	V
<i>Summary</i>	IX
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1. Reconocimiento molecular	3
1.2. Interacciones aromáticas	8
1.2.1 Interacciones aromáticas y efecto solvofóbico.....	8
1.2.2 Interacciones aromático-aromático.....	9
1.2.3 Enlaces de hidrógeno no convencionales: Interacción CH/ π	11
1.2.4 La interacción catión/ π	20
1.2.5 La interacción anión/ π	34
1.2.6 Interacciones aromáticas con halógenos: la interacción σ -hole/ π	37
2. OBJETIVOS	41
3. SÍNTESIS DE SISTEMAS MODELO PARA EL ESTUDIO DE COMPLEJOS	55
3.1 Síntesis de los sistemas modelo orientados al cumplimiento del Objetivo A	55
3.1.1. Preparación de los donadores de glicosilo (D1, D2 y D3).....	55
3.1.2 Síntesis de las especiesceptoras.....	59
3.1.3. Preparación de los sistemas modelos: reacciones de glicosidación, funcionalización y reducción.....	67
3.2 Síntesis de sistemas modelos orientados al cumplimiento del Objetivo B	94
3.2.1 Síntesis de los modelos derivados de 2-amino-2-desoxi- β -D-manosa: R14 y M14.....	94
3.2.2 Síntesis de los modelos derivados de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa R15 α , M15 α , Ms15 α , R15 β y Ms15 β	99
3.2.3 Síntesis de los modelos derivados de 3-amino-3-desoxi-D-alosa: R16, M16 α y M16 β	104
4. ESTUDIO DEL PAPEL DE LOS RESIDUOS AROMÁTICOS EN EL RECONOCIMIENTO DE ESPECIES NEUTRAS, CATIONICAS Y ANIONICAS	109
4.1 Estudio de interacciones aromáticas mediante balanzas moleculares: Diseño y optimización del sistema.	109
4.1.1 α - vs β -D-alosamina: Influencia de la configuración anomérica en las mezclas de reacción.....	109
4.1.2 Asignación diasteroespecífica de los sistemas M4/M5, R4/R5, M12/M13 y M7.....	111
4.1.3 Conformación de los modelos M7 y M8.....	114
4.1.4 Ensayos de reactividad preliminares: estructura del aldehído y estabilidad química de las mezclas de reacción.....	116
4.1.5 Ensayos preliminares de reactividad: estructura del aldehído y fortaleza de los complejos aromáticos.....	119
4.1.6 Ensayos preliminares de reactividad: perturbaciones de desplazamiento químico.....	123
4.1.7 Ensayos preliminares de reactividad: selección del isómero neutro adecuado.....	124
4.1.8 Interacciones aromáticas en medios de baja polaridad: el caso del diclorometano.....	126

4.1.9 Influencia de la polaridad del medio en la estabilidad de los complejos aromáticos.....	130
4.1.10 Ensayos con balanzas moleculares portadoras de otros sistemas aromáticos.....	144
4.1.11 Estabilidad de los complejos catión/ π : influencia de los contraiones	145
4.2 Comportamiento ácido-base de amino-azúcares en el contexto de los complejos aromáticos: Estudio experimental mediante RMN	151
5. CONCLUSIONES	163
6. PARTE EXPERIMENTAL	169
6.1 Técnicas generales	169
6.2 Procedimiento general.....	170
6.3 Síntesis de los modelos del objetivo A	177
6.3.1 Síntesis de los donadores de glicosilo	177
6.3.2 Síntesis de las especiesceptoras	180
6.3.3 Síntesis de los compuestos derivados de la reacción de glicosidación	187
6.3.4 Preparación de modelos M4, M5, M6 y M6et: Reacciones de hidrólisis y desprotección	196
6.3.5 Introducción de funciones guanidinio y reacciones de desprotección	208
6.3.6 Reacciones de funcionalización y desprotección orientadas a la obtención de los sistemas neutros.....	211
6.3.7 Preparación de sistemas aromáticos del tipo aril-acetaldehído y 2-aril-propionaldehído	224
6.4 Síntesis de los modelos del objetivo B	233
6.4.1 Síntesis de los derivados de 2-amino-2-desoxi-D-manosa	233
6.4.2 Síntesis de los modelos derivados de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa	237
6.4.3 Síntesis de los modelos derivados de 3-amino-3-desoxi-D-alosa	246
7. BIBLIOGRAFÍA	255

RELACIÓN DE ABREVIATURAS

Å	Ángstrom
Ac	Acetilo
ACN	Acetonitrilo
Ac ₂ O	Anhídrido acético
Ar	Aromático
BzO	Benzoato
°C	Grados centígrados
CIP	<i>Contact Ion Pair</i> (Par de iones en contacto)
cat.	Catalítico
col.	Colaboradores
COSY	Espectroscopía de correlación H-H
δ	Desplazamiento químico
d	Doblete
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno
DCM	Diclorometano
dd	Doblete de dobletes
ddd	Doble doblete de dobletes
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
dq	Doblete de cuádrupletes
dt	Doblete de tripletes
DTBMP	2,6-Di- <i>tert</i> -butil-4-metilpiridina
EDC	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EM	Espectrometría de masas
eq.	equivalentes
ESI	Ionización por electrospray en modo positivo o negativo
GP	Grupo protector
GS	Grupo saliente

h	Hora
HATU	Hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol[4,5- <i>b</i>]piridinio 3-óxido
HOAt	<i>N</i> -Hidroxi-7-azabenzotriazol
HSQC	Espectroscopía de coherencia heteronuclear cuántica simple (correlación directa C-H)
Hz	Hertzios
MeI	Yoduro de metilo
EtI	Yoduro de etilo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
M	Molar
min	Minutos
MeO	Metoxilo
mL	Mililitro
mmol	milimol
MW	Microondas
NIS	<i>N</i> -Iodosuccinimida
noe	Efecto nuclear Overhauser
NOESY	Espectroscopía de Efecto Nuclear Overhauser
OTf	Trifluorometanosulfonato o triflato
pdb	<i>Protein data bank</i>
Ph	Fenilo
PMe ₃	Trimetilfosfina
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
py	Piridina
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	Singlete
sa	Singlete ancho
S _N 1	Sustitución nucleófila unimolecular
S _N 2	Sustitución nucleófila bimolecular

SSIP	<i>Solvent-Separated Ion Pair</i> (Pares iónicos separados por el disolvente)
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TCA	Tricloroacetoniitrilo
Tf ₂ O	Anhídrido trifluorometanosulfónico
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TM	Tamiz molecular
TMSOTf	Trifluorometansulfonato de trimetilsililo
TOCSY	Espectroscopía de correlación total
tol	Tolueno

RESUMEN

Las interacciones aromáticas presentan una gran relevancia en procesos de reconocimiento molecular y catálisis. Son además importantes en campos diversos, como el estudio del plegamiento de proteínas, el diseño de fármacos o la ciencia de materiales. De un modo general, estos complejos pueden ser de distinta naturaleza dependiendo de las especies involucradas. Así, las unidades aromáticas pueden participar en enlaces de hidrógeno no convencionales de tipo CH/ π que involucren funciones CH con diverso grado de polarización. También pueden tomar parte en interacciones de carácter electrostático con especies iónicas, tanto catiónicas (catión/ π) como aniónicas (anión/ π).

Buena parte de la información disponible en la actualidad referente a este tipo de contactos no-covalentes proviene del estudio y modificación de sistemas biológicos, incluyendo biomoléculas fundamentales como las proteínas, los ácidos nucleicos o los carbohidratos, así como del análisis de receptores sintéticos. Una de las principales limitaciones que entraña la evaluación energética de los complejos aromáticos, a partir del estudio de complejos receptor/ligando tiene su origen en las interacciones secundarias. En términos sencillos cualquier interacción no covalente concreta puede ir de la mano de un conjunto de interacciones secundarias que involucren otras porciones del receptor y/o del ligando y que, como es lógico, pueden condicionar en buena medida los valores de energía libre medidos. El efecto de las interacciones secundarias es especialmente importante cuando el contacto objeto de estudio involucra especies cargadas, ya que las fuerzas coulómbicas, por su naturaleza, son capaces de operar a distancias significativas. Dicha dificultad explica la dispersión relativa de las contribuciones energéticas descritas en la literatura para los complejos aromáticos en medios acuosos. Por otra parte, los estudios relativos a este tipo de contactos realizados en medios orgánicos son, en términos comparativos, relativamente escasos a pesar de su indudable relevancia en (organo)catálisis o química de materiales.

La presente tesis doctoral tiene como objetivo general el estudio sistemático de interacciones débiles que involucran sistemas aromáticos en entornos orgánicos, poniendo especial énfasis en la evaluación precisa de sus contribuciones energéticas. Nuestro objetivo ha sido responder a preguntas de carácter fundamental como: ¿cuál es la estabilidad de los complejos aromáticos? ¿Cómo depende esta de su geometría, o de la naturaleza química de las especies involucradas?, ¿en qué medida la polaridad del entorno modula la fortaleza de los complejos? ¿Cuál es la influencia ejercida por los contraiones? Para ello hemos diseñado un nuevo tipo de balanzas moleculares basadas en la isomerización Z/E de funciones enamina. Dichos sistemas son generados *in situ* en el propio tubo de RMN tras la mezcla de un aldehído con un derivado de alosamina. El primero porta

la plataforma aromática mientras que el segundo está equipado en posición anomérica con un fragmento, cargado o neutro, capaz de formar un complejo aromático exclusivamente a partir de la enamina Z. La incorporación de etiquetas de ^{13}C en el aldehído permite una monitorización sencilla y sensible de la formación/equilibrio de las enaminas, facilitando la evaluación energética de los complejos mediante experimentos HSQC. Por lo tanto, el desarrollo de esta metodología ha requerido la optimización de parámetros clave relativos a la estabilidad química de las mezclas generadas y su velocidad de equilibración.

Nuestro análisis se ha extendido a 25 derivados de alosa portadores de sustituyentes anoméricos capaces de participar en complejos de geometría y naturaleza diversa, cuya estabilidad ha sido evaluada en 11 disolventes y mezclas de disolventes diferentes. En lo referente a los complejos iónicos, la utilización de sistemas de referencia neutros ha permitido derivar la contribución electrostática neta de la carga a la estabilidad de los mismos. Finalmente, hemos considerado aspectos clave de la interacción como la influencia ejercida por la naturaleza electrónica de la plataforma aromática o del contraión. Globalmente, este estudio ha comprendido la medida de más de 150 valores de energía libre inéditos hasta ahora de una forma precisa.

Los resultados obtenidos demuestran el carácter altamente dependiente del contexto de los complejos aromáticos, en particular si involucran especies cargadas. Así, de acuerdo con nuestros datos, las interacciones catión/ π son más fuertes que el resto de los complejos en medios relativamente apolares, mostrando una dispersión significativa de valores de energía libre dependiendo de su naturaleza química y geometría. Son además extremadamente sensibles al entorno, desestabilizándose de forma gradual al incrementar la polaridad del medio. Dicho comportamiento determina un umbral por encima del cual los complejos CH/ π se tornan más estables. Sin embargo, los complejos anión/ π analizados son repulsivos en todos los casos. En lo referente a las plataformas aromáticas, la superficie resulta ser un aspecto clave, particularmente en entornos no acuosos. Finalmente, la influencia de los contraiones puede situarse por debajo de las -200 cal/mol o aproximarse a las -2 kcal/mol en casos particulares en los que la formación de un complejo ternario con la unidad aromática y el catión sea viable.

En la parte final de esta tesis nos hemos planteado evaluar el efecto estabilizador que las plataformas aromáticas ejercen sobre las cargas positivas en entornos de baja polaridad. Para ello, hemos diseñado y sintetizado sistemas modelo derivados de manosamina, alosamina y glucosamina, equipados con plataformas de pireno, capaces de establecer complejos con el glicósido por una o ambas caras. La comparación de los mismos con sistemas de referencia desprovistos de unidad aromática ha puesto de manifiesto la incapacidad de estas

de modificar la basicidad de los aminoazúcares, que probablemente refleja el efecto competitivo ejercido por el contraión.

SUMMARY

Aromatic interactions are highly relevant in molecular recognition and catalysis. Moreover, they are also important in research fields such as the study of protein folding, in drug design or material science. In general, these complexes can be of different nature depending on the species involved. Thus, aromatic units could participate in non-conventional CH/ π hydrogen bonds encompassing CH groups of varying degrees of polarization. Alternatively, they can take part in electrostatic interactions with ionic species, either recognizing cationic (cation/ π) or anionic (anion/ π) counterparts.

Much of the information currently available regarding this type of non-covalent contacts comes from the study and modification of biological systems, including fundamental biomolecules such as proteins, nucleic acids and carbohydrates, as well as the analysis of synthetic receptors. One of the main limitations of the energy evaluation of aromatic complexes based on the study of receptor/ligand complexes is due to secondary interactions. In simple terms, any specific non-covalent interaction can present a set of secondary interactions that involve other regions of the receptor and/or the ligand, and therefore it could bias the interpretation of the measured free energy values. The effect of these secondary interactions is especially important when the contact under study involves charged species, since coulombic forces are capable of operating over significant distances. This limitation explains the relative dispersion of the energetic contributions described in the literature for aromatic complexes in aqueous media. On the other hand, the studies carried out in organic media related to this type of contacts are, in comparative terms, relatively scant despite their relevance in (organo)catalysis or materials chemistry.

The present thesis is focused on the systematic study of the weak interactions that involve aromatic systems in organic media and the precise evaluation of their energetic contributions.

Thus, in the first part, our objective has been to answer fundamental questions such as: what is the stability of aromatic complexes? How do they depend on the geometry, or the chemical nature of the species involved? How does the polarity of the media modulate the strength of these complexes? What is the influence of the counterions? In order to address these issues, we have designed a new type of molecular balance based on the *Z/E* isomerization of enamine functions. These systems are formed in situ in the NMR tube by mixing an aldehyde and an allosamine derivative. While the aldehyde bears the aromatic platform, the allosamine unit presents different fragments in the anomeric position, which could be charged or neutral, capable of forming an aromatic complex only through the *Z*-enamine. The employment of ^{13}C -labelled aldehydes allows for a simple and sensitive monitoring of the enamine formation/equilibrium reaction,

and thus it facilitates the energetic evaluation of the complex by means of sequential HSQC experiments. This methodology has required the optimization of key parameters related to the chemical stability of the generated mixtures and their equilibration rate.

As a whole, we have analyzed a total of 25 allose derivatives with different anomeric substituents, generating complexes with diverse geometry and nature. Their stability has been evaluated in 11 different solvents or solvent mixtures. Regarding ionic complexes, we have designed appropriate neutral reference compounds that allowed us to derive the electrostatic contribution of the charge to the overall stability. Altogether, this study comprises the measurement of more than 150 hitherto unprecedented free energy values in a precise manner.

The obtained results underline the highly context-dependent character of the aromatic complexes, in particular with charged species. Thus, according to our results, cation/ π interactions are stronger in non-polar media and they show a significant dispersion of free energy values depending on their geometry and chemical nature. Additionally, cation/ π interactions are extremely sensitive to their environment, since they gradually deteriorate as the polarity of the solvent increases. This behavior determines a threshold upon which CH/ π complexes become more stable. Instead, the anion/ π complexes tested are repulsive in all cases. Regarding the aromatic platforms, their surface is a key aspect, specially in non-aqueous media. Finally, the influence of the counterions could vary from -200 cal/mol to -2 kcal/mol for particular cases where the formation of a ternary complex involving both the aromatic unit and the cation were viable.

In the final part of this thesis, we aimed to evaluate the stabilizing effect that aromatic platforms exert on positive charges in apolar media. Therefore, we designed and synthesized several model systems derived from mannosamine, allosamine and glucosamine, all equipped with a pyrene system able to establish complexes with the glycoside through one or both faces simultaneously. To conclude, the comparison with reference models devoid of aromatic units showed that the basicity of the aminosugars is not affected by the CH/ π contacts, which probably reflects the competitive effect exerted by the counterion.

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Reconocimiento molecular

El término “Reconocimiento Molecular” hace referencia a una especialidad concreta de la química orgánica cuyo objeto de estudio son los procesos de asociación controlados por interacciones no covalentes específicas (Figura 1.1). Entre ellos se incluyen no solo la formación de complejos intermoleculares sino también aquellos procesos intramoleculares de plegamiento que determinan la adquisición de estructuras tridimensionales definidas en determinados sistemas moleculares.^{1,2} Se trata de un campo amplio y de notable relevancia, que ha permanecido tremendamente activo durante los últimos 30 años. Desde una perspectiva fundamental, el estudio de fenómenos de reconocimiento molecular ha proporcionado una comprensión más profunda de procesos biológicos clave. A su vez, cuenta con implicaciones directas en cuestiones prácticas de calado, tales como el diseño de fármacos y los nuevos materiales. Desde una perspectiva metodológica, se trata de una disciplina marcadamente multidisciplinar que ha aunado tradicionalmente los esfuerzos de bioquímicos, biólogos moleculares, químicos sintéticos, químicos teóricos y químico-físicos. Como es lógico, la propia naturaleza ha constituido una fuente de inspiración y conocimiento fundamental para los químicos. De hecho, buena parte de la información disponible en la actualidad relativa a interacciones no-covalentes proviene del estudio y modificación de sistemas biológicos, incluyendo biomoléculas fundamentales como las proteínas,³ los ácidos nucleicos^{4,5} o los carbohidratos.^{6,7} Sin embargo, el diseño y preparación de receptores sintéticos, así como el estudio de sus interacciones con ligandos ha jugado también un papel importante dentro del campo, constituyendo una especialidad en sí misma, conocida con el nombre de química *Host-Guest* o química supramolecular (Figura 1.1).⁸

Desafortunadamente, a pesar de los esfuerzos realizados por la comunidad científica, diversos aspectos de los procesos de reconocimiento molecular son, todavía, pobremente comprendidos. Así, si bien es innegable que un conocimiento predictivo de los principios que rigen la formación de complejos intermoleculares tendría un impacto fundamental en química médica, el diseño de ligandos capaces de unirse con elevada afinidad y especificidad a un receptor dado sigue sin ser enteramente fiable, requiriéndose, en el mejor de los casos, rondas sucesivas adicionales de prueba, error y refinamiento. De hecho, el cribado de productos naturales todavía es, hoy en día, una de las fuentes fundamentales de productos bioactivos.⁹ Adicionalmente, la predicción del modo de plegamiento de las proteínas u otros biopolímeros a partir de principios fundamentales no es todavía posible y solamente el desarrollo reciente de sistemas de inteligencia artificial

basados en redes neuronales, capaces de integrar información genética y estructural a gran escala, ha permitido avances decisivos en este sentido.¹⁰

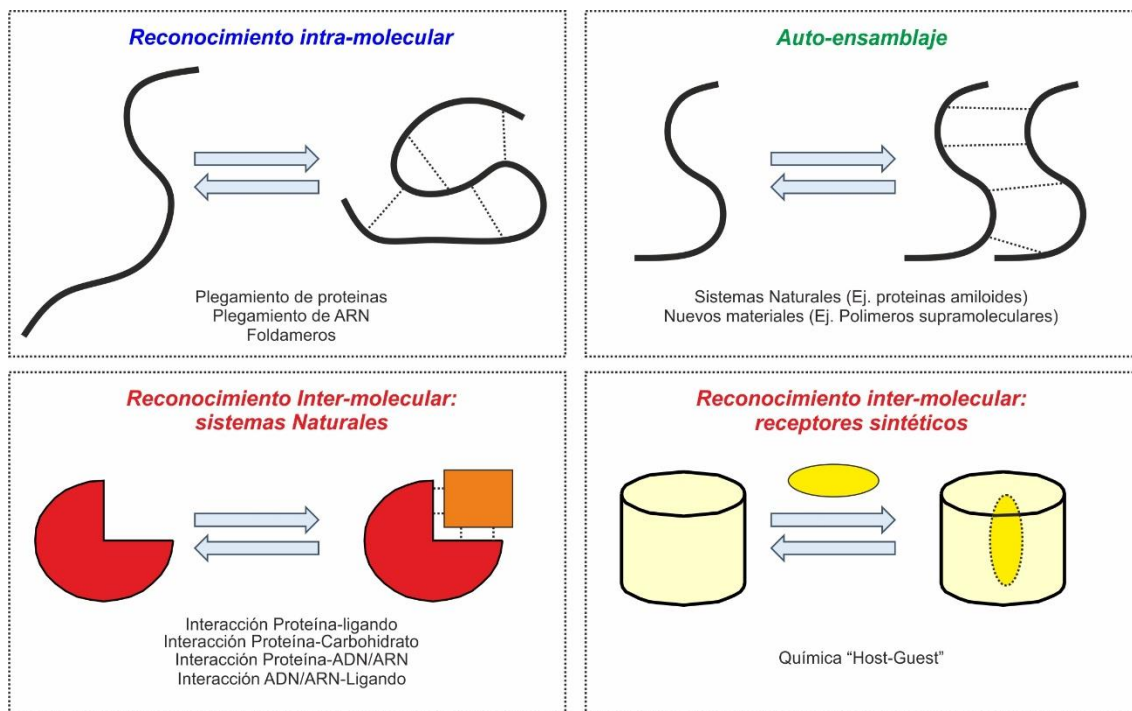


Figura 1.1.- Representación esquemática de procesos de reconocimiento molecular de relevancia.

Se trata indudablemente de un problema complejo y varias son las dificultades que han obstaculizado los avances a este respecto. En primer lugar, cabe mencionar que ha existido tradicionalmente una pobre apreciación de las diferentes maneras en que las distintas interacciones intermoleculares **compiten o se refuerzan mutuamente**. En la aritmética del reconocimiento, $1+1$ no siempre son dos, siendo habitual el fenómeno de la **cooperatividad**, tanto positiva como negativa.¹¹ Un ejemplo paradigmático de cooperatividad positiva, ampliamente estudiado por la comunidad química, es proporcionado por los enlaces de hidrógeno convencionales. Así, la donación de enlaces de hidrógeno de una función hidroxilo tiene un efecto polarizador que potencia tanto su capacidad aceptora como el efecto estabilizador de enlaces sucesivos. Por esta razón dichas interacciones muestran una marcada tendencia a generar redes donde cada función OH es donadora y aceptora simultáneamente.

Adicionalmente, es preciso considerar que los procesos de asociación o reconocimiento suelen implicar cambios conformacionales tanto en el receptor como en el ligando. De hecho, el modelo de reconocimiento de **"Llave y Cerradura"** originalmente propuesto por Emil Fisher¹² para la interacción entre carbohidratos y proteínas ha resultado ser relativamente infrecuente, siendo los procesos de **Ajuste Inducido** o de **Selección Conformacional** bastante más habituales (Figura 1.2).^{13,14}

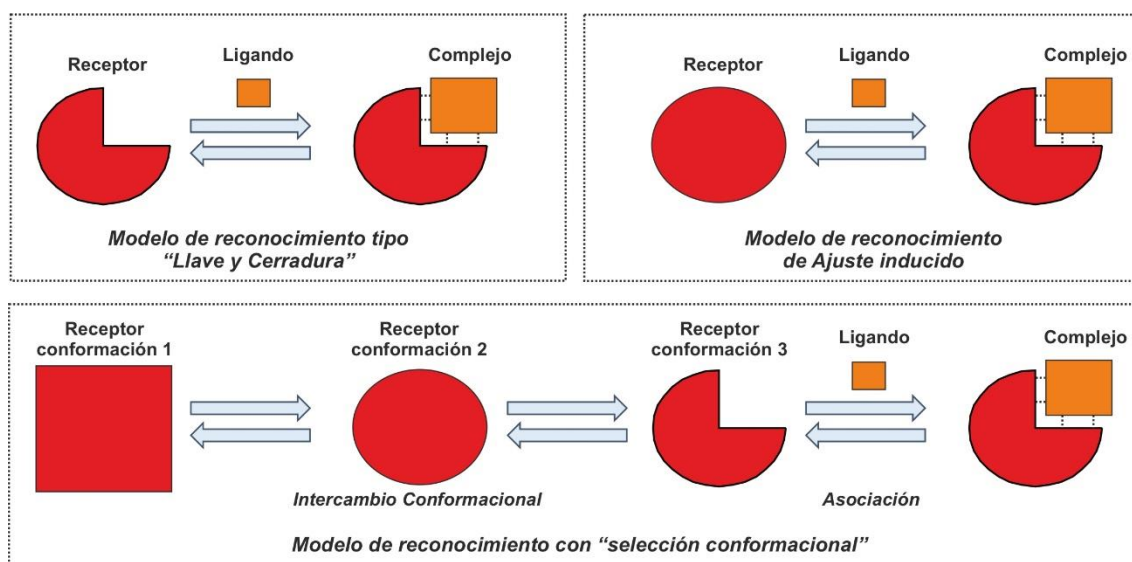


Figura 1.2.- Representación esquemática de procesos de reconocimiento acordes a un modelo de tipo llave y cerradura, de ajuste inducido y de selección conformacional.

En cualquiera de los casos, el ajuste conformacional que acompaña al fenómeno de reconocimiento tiene un coste energético, en ocasiones significativo. Así, por ejemplo, un enlace de hidrógeno entre entidades neutras implica típicamente una contribución energética favorable inferior a -5 kcal/mol en entornos apolares. Por el contrario, el coste energético necesario para alterar la conformación del butano de *anti* a *gauche* es de 0.8 kcal/mol. Esto implica, que la tensión torsional derivada de varios ajustes conformacionales análogos puede fácilmente anular el efecto estabilizador de un único enlace de hidrógeno. De acuerdo con esto, no es evidente, ni siquiera a partir de información estructural de alta resolución, si un enlace de hidrógeno, tomado conjuntamente con los ajustes conformacionales derivados, contribuye a la estabilización de un complejo y en qué medida. Más complicado todavía resulta predecir la forma en la que efectos entálpicos y entrópicos interfieren, minimizando o incluso anulando totalmente el impacto que tienen interacciones concretas sobre la estabilidad de los complejos supramoleculares. Por tanto, es preciso considerar que la generación de nuevos enlaces entre un ligando y un receptor habitualmente tiene como consecuencia indeseada una mayor pérdida de grados de libertad conformacional en ambas entidades, con el consiguiente coste entrópico asociado. De hecho, los fenómenos de **compensación entalpía-entropía** son comunes en procesos de asociación y amortiguarlos es esencial para el diseño de ligandos de alta afinidad (Figura 1.3).¹⁵ Una de las estrategias comúnmente empleadas por la naturaleza a tal efecto se basa en la multivalencia.¹⁶

Por otro lado, es preciso mencionar que, con frecuencia, cualquier interacción concreta va de la mano de un conjunto de **interacciones secundarias**

que involucran otras porciones del receptor y/o el ligando, y deben ser tenidas en consideración a efectos de diseño. Esto es especialmente importante cuando la interacción involucra fuerzas coulómbicas capaces, por su naturaleza, de operar a distancias significativas.

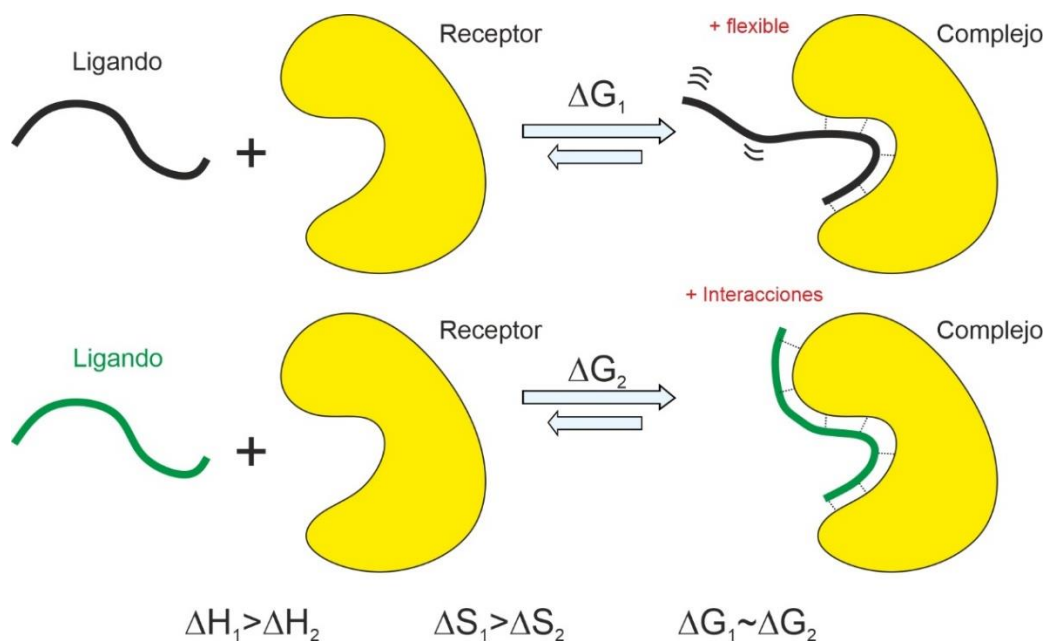


Figura 1.3.- Representación esquemática de la pérdida de grados de libertad asociada a un incremento en las interacciones ligando/receptor que justifica algunos de los fenómenos de compensación entalpía/entropía observados.

Un tercer factor que ha dificultado tradicionalmente los avances en reconocimiento molecular ha sido la comprensión todavía incompleta del papel que el disolvente desempeña en los procesos de asociación o plegamiento. Como regla general, cualquiera de estos fenómenos implica una desolvatación significativa de las entidades moleculares involucradas cuya contribución, tanto entálpica como entrópica, a la energía libre global de los mismos es decisiva y resulta todavía difícil de predecir.² Por otra parte, en el caso de sistemas cargados la solvatación diferencial del ion y su contraíón puede contribuir a potenciar o atenuar determinadas interacciones de carácter electrostático. Adicionalmente, es preciso considerar que, en ocasiones, el propio disolvente es parte integrante del complejo supramolecular, mediando enlaces entre receptor y ligando. A modo de ejemplo, la presencia de aguas “estructurales” es habitual en proteínas, de acuerdo con datos cristalográficos de alta resolución (Figura 1.4).

Como punto final, es preciso mencionar que el catálogo de interacciones no covalentes conocido por los químicos orgánicos se ha incrementado de forma sustancial durante los últimos 30 años. Así, los enlaces de hidrógeno convencionales han dado paso a un número aún mayor de enlaces no convencionales.¹⁷⁻²⁰ Estos pueden involucrar funciones CH polarizadas como

especies donadoras y/o sistemas aromáticos como especiesceptoras. Entre los enlaces no convencionales se incluyen las interacciones $C-H/X$, XH/π (siendo X un átomo electronegativo) y CH/π . Adicionalmente, se ha tomado plena conciencia de la relevancia que las interacciones de carácter electrostático mediadas por sistemas aromáticos pueden tener en la estabilización de los complejos receptor/ligando o de la estructura tridimensional de biopolímeros como las proteínas. A este respecto, es preciso considerar que, si bien los anillos aromáticos involucrados son habitualmente entidades neutras, están dotados de momento cuadrupolar y por tanto pueden establecer enlaces relativamente fuertes, de naturaleza coulombica, con especies iónicas. Así los contactos **cación/ π** ²¹ involucran la nube π de un sistema aromático, preferiblemente rico en electrones, y una especie cargada positivamente. De un modo similar, la interacción **anión/ π** ²² implica la nube π de un sistema aromático deficiente en electrones y una especie cargada negativamente. Ambos tipos de contactos son extremadamente dependientes del contexto siendo su contribución final a la energía libre de la asociación sensible a la polaridad del entorno, el grado de desolvatación requerido, la geometría de la interacción y la naturaleza del contraión. Finalmente, la distribución anisotrópica de la densidad electrónica en determinados elementos químicos como los halógenos o los chalcógenos genera zonas deficientes en electrones conocidas con el nombre de **σ -hole**, capaces de establecer enlaces, tanto con sistemas aromáticos como con átomos electronegativos (habitualmente conocidos como **halogen-bond** o **chalcogen-bond**).²³

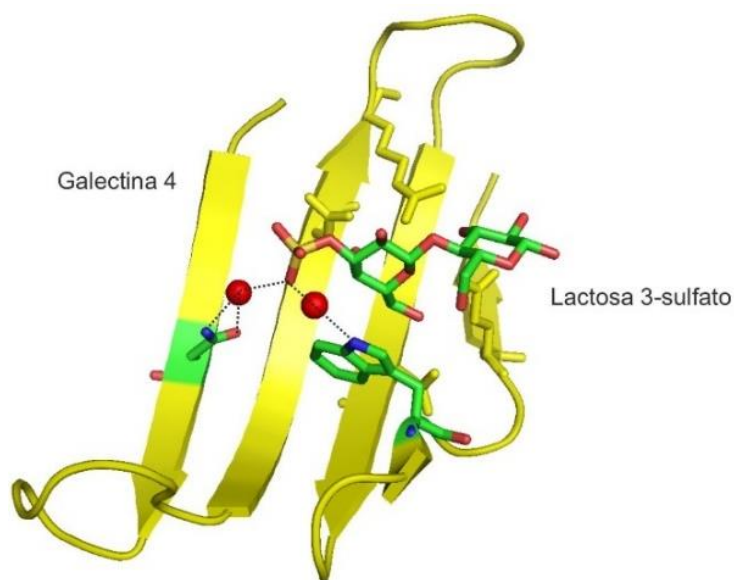


Figura 1.4.- Representación de moléculas de agua estructurales mediante contactos entre el receptor y el ligando en el complejo Galectina 4/Lactosa 3-sulfato (código pdb: 5DUW).

En la presente tesis doctoral pretendemos expandir nuestro conocimiento de las interacciones electrostáticas mediadas por sistemas aromáticos. Los rasgos fundamentales de dichas interacciones se resumen en los siguientes epígrafes.

1.2. Interacciones aromáticas

1.2.1 Interacciones aromáticas y efecto solvofóbico

Los anillos aromáticos forman parte habitual del núcleo hidrofóbico de las proteínas. De hecho, es comúnmente aceptado que su tendencia natural a ocultarse del agua contribuye de forma significativa a la estabilidad del plegamiento. De un modo similar, los complejos formados por sistemas aromáticos y entidades apolares en agua están estabilizados en buena medida por contribuciones energéticas de naturaleza solvofóbica. Dichas contribuciones se derivan, en primer lugar, de la incapacidad de las moléculas de agua para establecer interacciones de enlace de hidrógeno óptimas con otras moléculas de agua cuando se localizan en la interfase con el sistema aromático (Figura 1.5). De acuerdo con esto, su transferencia al *bulk* se traduce habitualmente en contribuciones entálpicas favorables. Este razonamiento es extensivo a entornos de diferente polaridad, siendo el efecto solvofóbico mayor en disolventes altamente cohesivos.

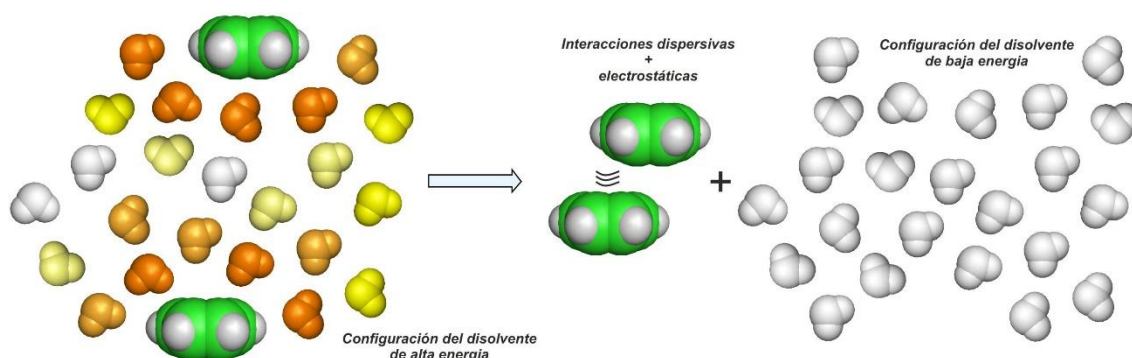


Figura 1.5.- Representación esquemática de los procesos de desolvatación que acompañan a la formación de complejos aromáticos.

Adicionalmente, es preciso mencionar que el proceso de desolvatación que acompaña al establecimiento de contactos entre unidades aromáticas y entidades apolares, como un grupo metilo, es igualmente favorable si atendemos a las interacciones dispersivas. La razón de ello es que, de acuerdo con la ecuación de Lennard–Jones, las interacciones de dispersión de London son proporcionales a la polarizabilidad de los átomos o grupos involucrados y esta es superior para funciones CH (alifáticas o aromáticas) que para grupos OH.

En definitiva, la optimización de las interacciones polares establecidas por el disolvente, junto con la mejora en las interacciones dispersivas del sistema determinan entalpías de interacción claramente favorables que habitualmente van

acompañadas de contribuciones entrópicas desfavorables. Ambas características constituyen la firma termodinámica de lo que se ha venido a llamar efecto **hidrofóbico no clásico** y son típicas de procesos de asociación o plegamiento que involucran unidades aromáticas con grupos apolares.²⁴

1.2.2 Interacciones aromático-aromático

Las interacciones aromático-aromático juegan un papel fundamental en la estabilización de la estructura 3D de proteínas y ácidos nucleicos y han sido ampliamente explotadas por la comunidad química en el diseño de receptores sintéticos. Como es lógico dada su simplicidad, el benceno ha sido uno de los modelos de elección habituales en el análisis de dichos contactos. Así, basándose en estudios tanto experimentales como teóricos, se han propuesto cuatro modelos genéricos de interacción (Figura 1.6), conocidos habitualmente como apilamiento cara-cara (*face-to-face*), el apilamiento paralelo-desplazado (*parallel-displaced*), la interacción tipo arista-cara (*edge-to-face*) y la interacción de tipo T (*T-type*).²⁵

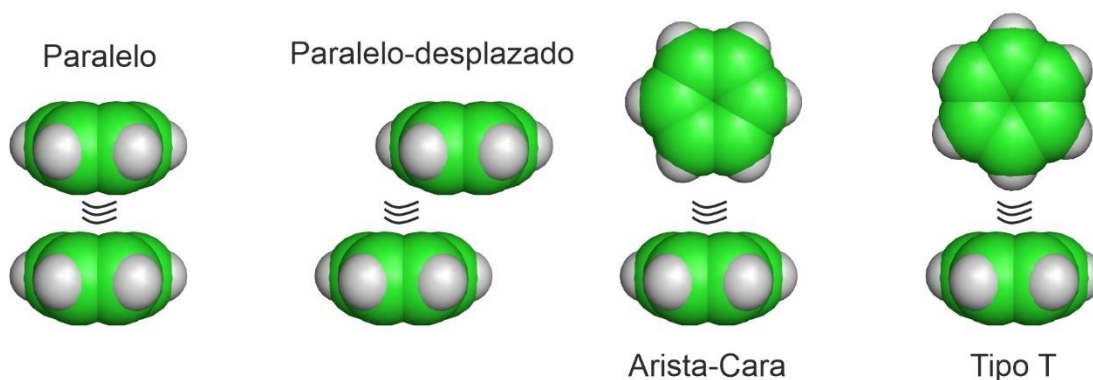


Figura 1.6.- Representación con modelos CPK de las geometrías de interacción más habituales entre entidades aromáticas.

Generalmente se acepta que las fuerzas de dispersión de London constituyen la principal fuente de estabilización de los complejos aromático/aromático. Como es lógico, estas son dependientes de la extensión de las superficies involucradas, siendo superiores para sistemas de mayores dimensiones. Sin embargo, es preciso considerar que la geometría propia de los sistemas aromáticos los dota de un momento cuadrupolar significativo, caracterizado por la presencia de zonas con potencial electrostático negativo, debajo y encima del plano aromático, y zonas con potencial electrostático positivo, alrededor de la periferia. Por lo tanto, a pesar de la preponderancia de las interacciones dispersivas, las fuerzas de naturaleza coulómbica también operan y deben ser tenidas en cuenta. De hecho, estas suelen ser un factor determinante en la geometría de interacción.^{24,25} A modo de ejemplo, en el caso del benceno se ha estimado que las interacciones de tipo T y los apilamientos paralelo-desplazados

son equiparables en energía (-2.5 kcal/mol), siendo ambos más estables que el apilamiento paralelo (-1.6 kcal/mol).²⁶ Estas preferencias pueden ser fácilmente racionalizadas en términos de interacciones electrostáticas. Así, una disposición paralela de los anillos aromáticos conlleva inevitablemente una repulsión sustancial de sus cuadrupolos eléctricos. Por su parte, el apilamiento paralelo-desplazado representa un compromiso, maximizando las superficies de interacción (y con ello la contribución dispersiva a la estabilidad del complejo) y a la vez permitiendo una orientación óptima de los cuadrupolos eléctricos. De un modo similar, los complejos de tipo T permiten un contacto estrecho entre regiones de potencial electrostático positivo y regiones de potencial electrostático negativo (Figura 1.6).

Con respecto a las interacciones de apilamiento π/π paralelas (cara a cara), numerosos estudios han abordado el efecto de los sustituyentes aromáticos sobre la estabilidad de los complejos. Los modelos iniciales postulados por Hunter y Sanders están basados en el concepto de polarización- π , de acuerdo con los cuales dichos sustituyentes podrían aumentar o reducir la densidad electrónica de la nube π mediante efectos de resonancia, incrementando o disminuyendo la repulsión electrostática entre los anillos de fenilo.^{27,28} Estudios más recientes han puesto en tela de juicio esta visión, cuestionando incluso el propio hecho de que las nubes π de los sistemas aromáticos participen en interacciones π/π .²⁹ De acuerdo con ellos, esta terminología debería quedar reservada a sistemas aromáticos de mayor tamaño, donde parecen operar efectos de correlación electrónica π particulares. Por lo que respecta al efecto de los sustituyentes sobre las interacciones π/π , el modelo imperante en la actualidad fue propuesto por Wheeler y Houk, quienes postulan que la estabilidad de los complejos está determinada por las interacciones directas entre los dipolos C-X/H de las unidades aromáticas sustituidas.^{30,31}

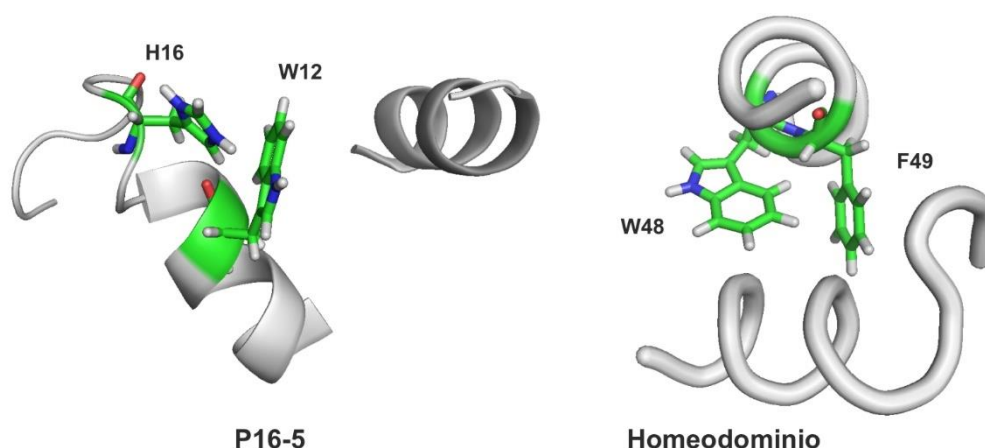


Figura 1.7.- Ejemplos de interacciones aromático/aromático presentes en sistemas proteicos. Se muestran regiones seleccionadas de la proteína viral P16-5 y el homeodominio Hesx-1.

Trabajos pioneros realizados por Klemperer demostraron que el benceno presentaba una marcada tendencia a establecer contactos de tipo T con otras moléculas de benceno en fase gaseosa.³² Dicha preferencia geométrica es extensiva a fases condensadas. De hecho, los complejos de tipo T son preponderantes en benceno líquido de acuerdo con estudios espectroscópicos de RMN.³³ Finalmente, estudios de difracción de rayos X confirman una preferencia por dicho modo de interacción también en fase cristalina.³⁴ Es preciso mencionar, sin embargo, que estas observaciones pueden no ser extrapolables a otros sistemas aromáticos dado que tanto un incremento en la superficie de interacción como variaciones en la distribución de carga pueden alterar la geometría óptima de los complejos.

Con independencia de su origen y geometría la importancia de las interacciones aromático/aromático en sistemas de relevancia biológica es incuestionable. A modo de ejemplo, estudios estructurales pioneros demostraron que alrededor del 60% de los residuos aromáticos presentes en proteínas están involucrados en contactos aromático/aromático (Figura 1.7).^{35,36} Las geometrías de interacción preponderantes son los contactos de tipo T y los apilamientos paralelo-desplazados. Dichos resultados están en consonancia con estudios teóricos que muestran que, en general, cabe esperar una competición entre ambas configuraciones, donde la geometría más estable es dependiente de la naturaleza química de los residuos involucrados, así como de su distancia y su posición en la estructura tridimensional de la proteína. En definitiva, los residuos aromáticos son elementos clave en la estabilización del núcleo hidrofóbico en proteínas globulares, así como de estructuras secundarias de tipo α -hélice o β -horquilla y juegan papeles importantes en la formación de complejos proteína/ligando.³⁷ A modo de ejemplo, se ha demostrado que las interacciones fenilo/fenilo contribuyen a la estabilización de α -hélices en sistemas peptídicos alrededor de -0.8 kcal/mol.³⁸

Finalmente, es preciso señalar que en ácidos nucleicos los sistemas aromáticos involucrados son de una naturaleza heterocíclica compleja. Por esta razón presentan un momento dipolar permanente, además del previamente mencionado momento cuadrupolar. Esto determina que, habitualmente, en sus interacciones con otras unidades aromáticas cobren una mayor importancia las interacciones electrostáticas, siendo estas fuertemente dependientes de la orientación relativa de los anillos aromáticos.³⁹

1.2.3 Enlaces de hidrógeno no convencionales: Interacción CH/ π

Durante los últimos 40 años se han ido acumulado las evidencias de que enlaces de hidrógeno más débiles que los clásicos A-H/B, siendo A y B átomos electronegativos, desempeñan sin embargo un papel fundamental en el control conformacional de biomoléculas, así como en procesos de reconocimiento molecular de relevancia biológica (Figura 1.8).²⁰ Entre estos se incluyen las

interacciones XH/π y CH/X , siendo en ambos casos, X un átomo electronegativo. Este último tipo de enlace se conoce también como CH/n , ya que implica la interacción entre un fragmento CH y un par de electrones no enlazante. En el marco de la teoría HSAB (*Hard Soft acid base theory*) introducida por Pearson en la década de los 60 del siglo pasado, el primero de ellos puede ser considerado como la interacción entre un ácido duro y una base blanda, mientras que el segundo sería un enlace entre un ácido blando y una base dura. Existe, por tanto, una cuarta combinación donador/aceptor concebible, aquella que involucra un ácido y una base blandos. En este grupo se incluye la interacción CH/π y las primeras evidencias en favor de su existencia datan de 1952, año en el que se observó mediante micro-calorimetría que la disolución de cloroformo, quien actúa como un ácido blando, en benceno, una base blanda, es un proceso claramente exotérmico y que la asociación entre ambos da lugar a un complejo 1:1.⁴⁰

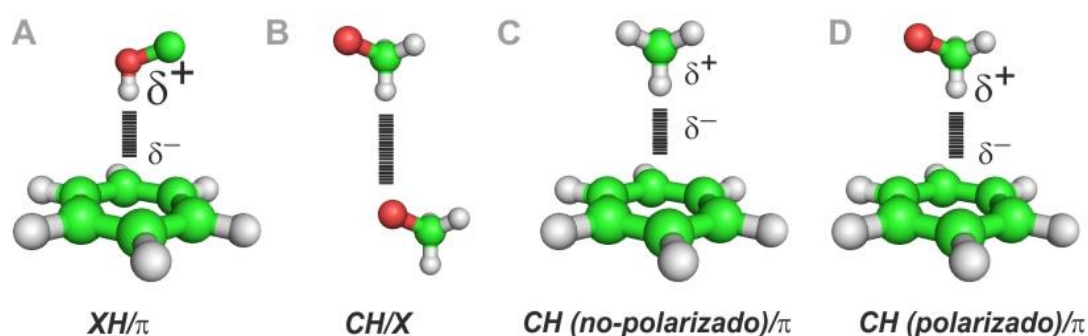


Figura 1.8.- Representación esquemática de los diferentes tipos de enlaces de hidrógeno no convencionales.

La distinta naturaleza de los ácidos y bases involucrados en los diferentes enlaces de hidrógeno no convencionales previamente mencionados determina en buena medida, tanto la fortaleza de los mismos como la naturaleza y peso relativo de las diferentes contribuciones a su estabilidad. Así, la contribución dominante a la estabilidad de los contactos XH/π y CH/n es fundamentalmente electrostática, propiedad extensiva a los enlaces de hidrógeno clásicos. Por lo que respecta a las interacciones CH/π , estas son de naturaleza fundamentalmente dispersiva, razón por la cual tienen un papel significativo incluso en disolventes polares próticos como el agua. Sin embargo, cabe subrayar que este papel dominante de las fuerzas dispersivas no implica la ausencia de una contribución de carácter electrostático. De hecho, el carácter dual de los enlaces CH/π los capacita para ejercer su influencia en entornos diversos y justifica su carácter ubicuo.²⁰ Adicionalmente, la contribución electrostática es relevante ya que dota a dichos contactos de un leve carácter direccional y determina las diferencias de estabilidad entre complejos alternativos; esta puede ser significativamente mayor en funciones CH activadas, es decir, polarizadas por la acción de sustituyentes electronegativos enlazados al

mismo átomo de carbono (como en el caso del cloroformo). Sin embargo, incluso en estos casos, las contribuciones dispersivas son claramente dominantes.

Con respecto a la fortaleza de estos contactos, como es lógico, esta es dependiente del entorno y de la naturaleza de las moléculas involucradas. Así, medidas en fase gaseosa han cifrado la interacción metano/benceno en -1.03/-1.13 kcal/mol.⁴¹ Al aumentar las dimensiones de la especie donadora, se incrementa ligeramente la estabilidad de los complejos pasando a -1.4 kcal/mol para el par etileno/benceno.⁴² Por su parte, la activación de las funciones CH mediante grupos enlazados que incrementen su acidez potencia la contribución electrostática a la estabilidad y con ello la fortaleza de las interacciones. A modo de ejemplo, la estabilidad del complejo acetileno/benceno es de -2.7 kcal/mol⁴¹ y la del cloroformo/benceno sube a -5.2 kcal/mol en fase gas.⁴³ Cabe destacar que este último involucra uno de los fragmentos CH más polarizado concebible y por tanto representa uno de los enlaces CH/ π más fuertes (Figura 1.9). Dichos resultados experimentales están en concordancia con los resultados de cálculos mecánico-cuánticos.⁴⁴

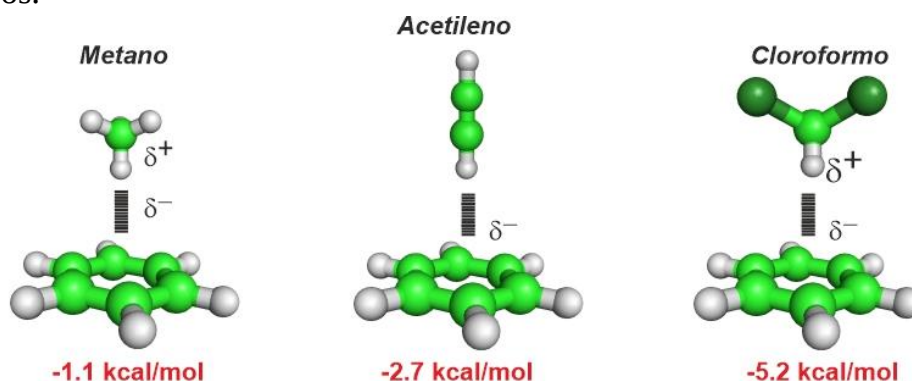


Figura 1.9.- Representación esquemática del efecto ejercido por la polarización de las funciones CH sobre la estabilidad de los complejos CH/ π en fase gaseosa.

En fases condensadas, la estabilidad de los complejos puede variar debido a la competencia ejercida por el disolvente. A pesar de ello, es preciso mencionar que las particulares características de los enlaces CH/ π los capacitan para operar en entornos de polaridad diversa, incluido el agua. Este es un rasgo distintivo y diferenciador de dichos enlaces con respecto a los enlaces de hidrógeno clásicos. Buena parte de los estudios de reconocimiento en agua provienen del campo de la *Glicobiología* donde las interacciones de apilamiento carbohidrato/aromático juegan un papel importante (ver apartado 1.2.3.1). En la mayoría de los casos, estos complejos involucran un número variable de 2-3 funciones CH polarizadas de modo simultáneo, circunstancia de la que se deriva una cierta cooperatividad positiva.⁴⁵ Adicionalmente, el carácter relativamente apolar de los grupos CH donadores les confiere un cierto carácter hidrofóbico, lo que proporciona una contribución adicional a la fortaleza de estos complejos. A pesar de estos factores,

su estabilidad es moderada, estando habitualmente en el rango -1/-2 kcal/mol. En disolventes orgánicos la menor contribución solvofóbica se traduce habitualmente en una reducción en estas energías libres de interacción.

Curiosamente, a pesar de su relativa debilidad, las interacciones CH/ π tienen un cierto carácter covalente, aunque muy inferior al observado en los enlaces de hidrógeno convencionales. Dicha conclusión se deduce de experimentos de RMN realizados en sistemas proteicos, de acuerdo con los cuales es posible conectar los fragmentos CH y las unidades aromáticas vía constante de acoplamiento escalar.⁴⁶

En último lugar, cabe mencionar que las interacciones CH/ π son claves en procesos de cristalización y han jugado tradicionalmente un papel importante en química supramolecular.⁸ Esto se debe, a la elevada frecuencia con la que las plataformas aromáticas son parte integrante de receptores sintéticos. Asimismo, dada su tremenda versatilidad, no resulta sorprendente comprobar cómo los enlaces CH/ π son ubicuos en sistemas de relevancia biológica. Así, las proteínas pueden hacer uso de estos contactos para estabilizar su plegamiento. A modo de ejemplo, son responsables de la estabilización de elementos de estructura secundaria concretos como las hélices α o β .^{10,47} Adicionalmente, pueden mediar en el reconocimiento de inhibidores por enzimas, como en el caso del inhibidor de trombina descrito por el grupo de Diederich.⁴⁸ Sin embargo, el campo donde este tipo de enlaces de hidrógeno no convencionales ha tenido tradicionalmente un mayor peso específico es en el reconocimiento molecular de glicósidos por proteínas y ácidos nucleicos. Dada la relevancia de este fenómeno, y la actividad de nuestro grupo de investigación en el estudio del mismo, será tratado en detalle en los siguientes epígrafes.

1.2.3.1 La interacción CH/ π en el reconocimiento molecular de carbohidratos

Un ejemplo paradigmático de proceso de reconocimiento de relevancia biológica donde las interacciones CH/ π son de capital importancia es la asociación de glicósidos a receptores proteicos (lectinas), anticuerpos y enzimas.⁴⁹⁻⁵¹ Así, estudios exhaustivos llevados a cabo durante los últimos 20 años han puesto de manifiesto que, si bien los complejos proteína/carbohidrato suelen estar estabilizados por un número variable de enlaces de hidrógeno, son frecuentes también las interacciones de apilamiento entre residuos aromáticos del receptor y las unidades de piranosa del glicósido (Figura 1.10). Dichos contactos fueron detectados por primera vez en la década de los 60 a partir del análisis de diversos complejos cristalográficos de lisozima con quito-oligosacáridos,⁵² siendo demostrada su importancia mediante estudios de RMN.⁵³ Estudios estructurales posteriores empleando otros sistemas demostraron la generalidad de los complejos carbohidrato/aromático. En base a dichas evidencias, Quijcho y col. postularon

que las interacciones de apilamiento constituyen *un motivo estructural común en el reconocimiento de glicósidos por proteínas*.⁵⁴ De hecho, el análisis de la secuencia de un buen número de receptores proteicos revela que los residuos de triptófano son altamente frecuentes en los centros de reconocimiento, hasta el punto de que pueden emplearse como un método diagnóstico sencillo para la localización de los mismos.⁵⁵

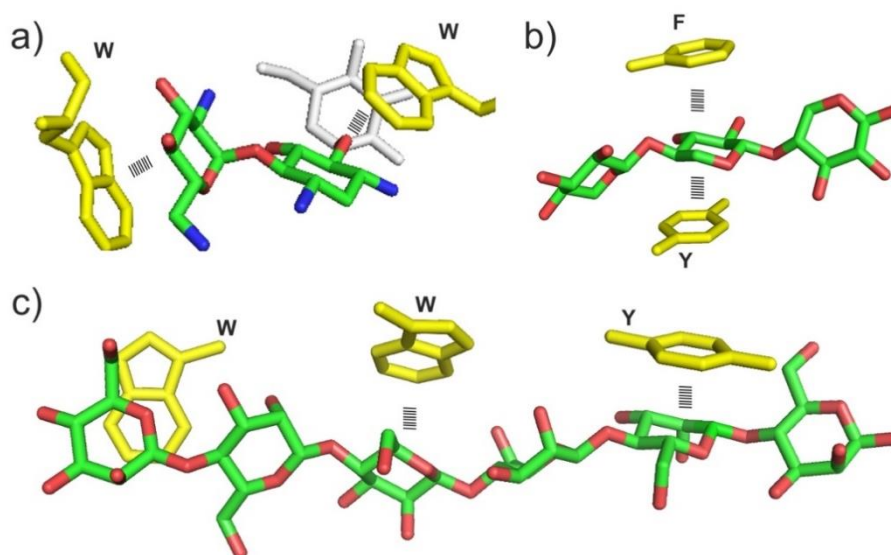


Figura 1.10.- Interacciones carbohidrato/aromático observadas en complejos proteína/glicósido.

Desde un punto de vista geométrico existen dos tipos generales de complejos de apilamiento, habitualmente conocidos como paralelos y no paralelos.⁵¹ En los primeros, la unidad aromática contacta con la cara α del anillo de piranosa, estableciendo enlaces de tipo CH/ π con tres funciones CH axiales, típicamente las situadas en posiciones 1, 3 y 5. Alternativamente, la plataforma aromática puede apoyarse sobre la cara β de la unidad de piranosa, estableciendo de modo simultáneo dos enlaces CH/ π con las posiciones 2 y 4, y un contacto de tipo n/ π con el par electrónico no enlazante del oxígeno endocíclico. Por lo que respecta a los apilamientos no paralelos, estos suelen implicar la formación de tres enlaces CH/ π que, como rasgo distintivo involucran una función CH ecuatorial y dos axiales. Este tipo de contactos es frecuente en el reconocimiento molecular de residuos de galactosa por receptores de tipo galectina.^{56,57} Finalmente, conviene mencionar que, si bien estas son las geometrías de interacción más comúnmente observadas, no son en modo alguno las únicas posibles. Así, en ocasiones pueden observarse complejos paralelo-desplazados en los que participa un número más reducido de interacciones, o complejos laterales que involucran la función hidroximetilo del azúcar en el apilamiento. Estos modos de asociación carbohidrato/aromático son relativamente frecuentes en enzimas (Figura 1.11).⁵⁸

Por lo que respecta al número de residuos aromáticos participante en el proceso de reconocimiento, este puede tratarse de uno solo, circunstancia habitual en monosacáridos. Sin embargo, en oligosacáridos pueden participar diversos residuos en contacto con unidades de piranosa contiguas, lo que define una superficie de reconocimiento extendida. Un ejemplo típico de esta situación lo constituyen los dominios de tipo heveína.⁵⁹

Como es lógico dada la importancia de los apilamientos carbohidrato/aromático, su contribución energética a la estabilidad de los complejos carbohidrato/proteína ha sido objeto de numerosos análisis durante los últimos 20 años. Buena parte de la información disponible en la actualidad a este respecto proviene del estudio de sistemas proteicos naturales, así como de mutantes seleccionados.^{59,60} De acuerdo con estos trabajos, la contribución energética media se sitúa en el rango -1.0/-2.0 kcal/mol, dependiendo en buena medida de la geometría del complejo y la naturaleza de los residuos aromáticos involucrados. En general, las unidades de triptófano suelen generar los complejos más estables seguidos de los de tirosina y fenilalanina. Dicha jerarquía puede racionalizarse de un modo sencillo considerando que las unidades indólicas tienen mayor superficie, lo que permite una mayor contribución dispersiva a la estabilidad de los complejos, y además son más ricos en electrones, lo que potencia igualmente la contribución electrostática.

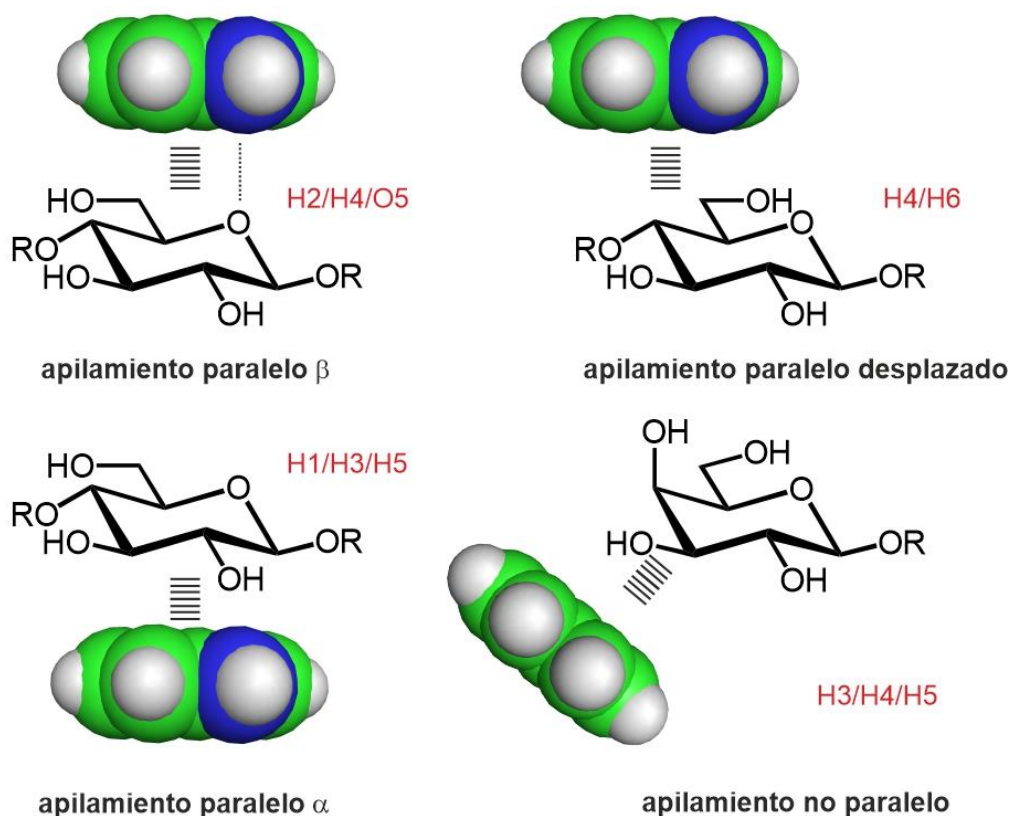


Figura 1.11.- Geometrías de apilamiento carbohidrato/aromático típicamente observadas en complejos proteína/glicósido.

Sin embargo, por encima de sus aportaciones a la energía libre de complejación, las interacciones carbohidrato/aromático contribuyen de modo esencial a la especificidad del proceso de reconocimiento. En este contexto, es preciso considerar que los ligandos óptimos deben presentar tres funciones CH debidamente orientadas para maximizar los contactos con la unidad aromática, lo cual impone severas restricciones a la configuración de la piranosa. Así, en el caso de apilamientos paralelos, está firmemente establecido que la presencia de grupos OH axiales en la cara de interacción es claramente desestabilizante.⁴⁹⁻⁵¹ Dicha desestabilización refleja tanto el menor número de donadores CH disponibles para el establecimiento de enlaces CH/ π , como la existencia de conflictos estéricos significativos entre la función polar axial y el anillo aromático. En definitiva, los apilamientos son sensibles a la configuración de la piranosa lo que los convierte en una herramienta útil a la hora de discriminar entre diferentes azúcares. Adicionalmente, dado que las caras α y β de la piranosa son claramente distintas a efectos de interacción, los complejos carbohidrato/aromático contribuyen de modo significativo a la selectividad facial del proceso de reconocimiento.

Por lo que respecta a las fuerzas que estabilizan estos complejos, estas son básicamente idénticas a la de cualquier enlace CH/ π y por tanto ya se han comentado en el epígrafe anterior. Simplemente cabe añadir que en el caso de los azúcares la interacción involucra de modo exclusivo funciones CH polarizadas por la acción de las funciones OH, y por tanto la contribución electrostática es significativa. Además, es preciso considerar que, dependiendo de su configuración, los azúcares presentan un cierto carácter anfifílico, siendo la cara más hidrofóbica la habitualmente involucrada en complejos de apilamiento con unidades aromáticas. En consecuencia, la contribución solvofóbica a la estabilidad de los complejos también es relevante.

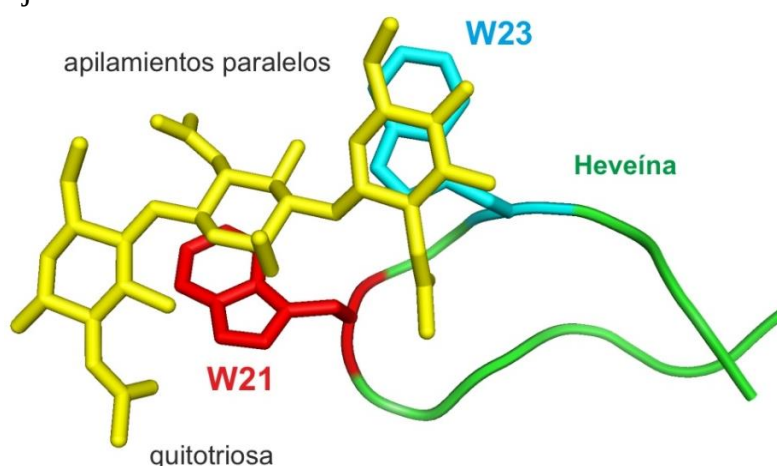


Figura 1.12.- Interacciones de apilamiento carbohidrato/aromático características de los dominios de tipo heveína. Dichos dominios han constituido un banco de pruebas para el estudio de los complejos carbohidrato/aromático.

Como es lógico, los receptores de carbohidratos han constituido un banco de prueba óptimo para el estudio de los complejos CH/ π . Así, la relevancia de las interacciones electrostáticas ha sido puesta de manifiesto mediante el estudio sistemático de mutantes en dominios de tipo heveína (Figura 1.12).^{51,60} En estos sistemas, se ha comprobado que la sustitución de un residuo de triptófano por uno de tirosina o fenilalanina desestabiliza los complejos 0.3/0.4 kcal/mol, mientras que la incorporación de átomos electroattractores de F supone una penalización adicional de en torno a 0.5 kcal/mol. Estudios experimentales en otros sistemas avalan estas conclusiones. Así, trabajos realizados por los grupos de Kiessling⁶¹ y Kelly⁶² indican que la complementariedad de cargas entre el carbohidrato y la plataforma aromática es esencial para generar complejos estables.

Finalmente, cabe mencionar que este tipo de interacciones han sido incorporadas con éxito por la comunidad química en receptores sintéticos orientados al reconocimiento de carbohidratos tanto en disolventes orgánicos como en agua. Las “lectinas” sintéticas desarrolladas por el grupo del profesor Davies constituyen el ejemplo más sobresaliente, de dichos esfuerzos.^{63,64}

En el siguiente apartado se exponen de forma resumida las contribuciones realizadas por nuestro grupo en el Instituto de Química Orgánica a este campo de investigación.

1.2.3.2 Aportaciones del grupo de investigación al estudio de las interacciones CH/ π

Nuestro grupo de trabajo ha estado involucrado activamente en los últimos años en el estudio de los enlaces CH/ π en agua, y su papel en el reconocimiento molecular de glicósidos. Más concretamente, hemos puesto a punto diferentes aproximaciones químicas para la evaluación de los apilamientos carbohidrato/aromático con el objetivo de establecer de modo preciso relaciones estructura-estabilidad.⁶⁵ Tal y como hemos mencionado con anterioridad, la estabilidad esperada para dichos complejos está en el rango de -1/-2 kcal/mol, lo que implica que las diferencias entre complejos deben ser, en la mayoría de los casos, significativamente inferiores a 1 kcal/mol en valor absoluto. Por esta razón, nuestro mayor reto ha sido el desarrollo de un método suficientemente sensible, que permitiera revelar diferencias energéticas mínimas entre complejos. Para ello recurrimos a la química combinatoria dinámica (Figura 1.13).

Los rasgos distintivos de dicha aproximación se resumen a continuación. Así, se diseñaron y sintetizaron diversos derivados de 3-amino-3-desoxi-D-altrosa conformacionalmente restringidos, que incorporan unidades de carbohidrato alternativas unidas a la posición anomérica.⁶⁵ A continuación, una mezcla equimolecular de los diversos disacáridos sintetizados fue tratada con una cantidad sub-estequiométrica de aril-acetaldehído, tal y como el que se muestra en la Figura

1.13. Dicha adición genera una mezcla de hemiaminales en intercambio cuyas poblaciones en equilibrio reflejan la estabilidad relativa de los complejos de apilamiento establecidos entre la plataforma aromática y los glicósidos unidos a la posición anomérica de altrosa. La congelación de dicho equilibrio con cianoborohidruro sódico genera una mezcla estable de aminas secundarias cuyas concentraciones pueden ser cuantificadas de forma precisa mediante RMN. Las poblaciones relativas derivadas de este modo se utilizaron para deducir la estabilidad de los diferentes complejos con gran precisión. Se trata de una estrategia que aúna versatilidad y sensibilidad, siendo capaz de revelar diferencias de energía libre difícilmente cuantificables con otras aproximaciones (≥ 0.1 kcal/mol en valor absoluto).

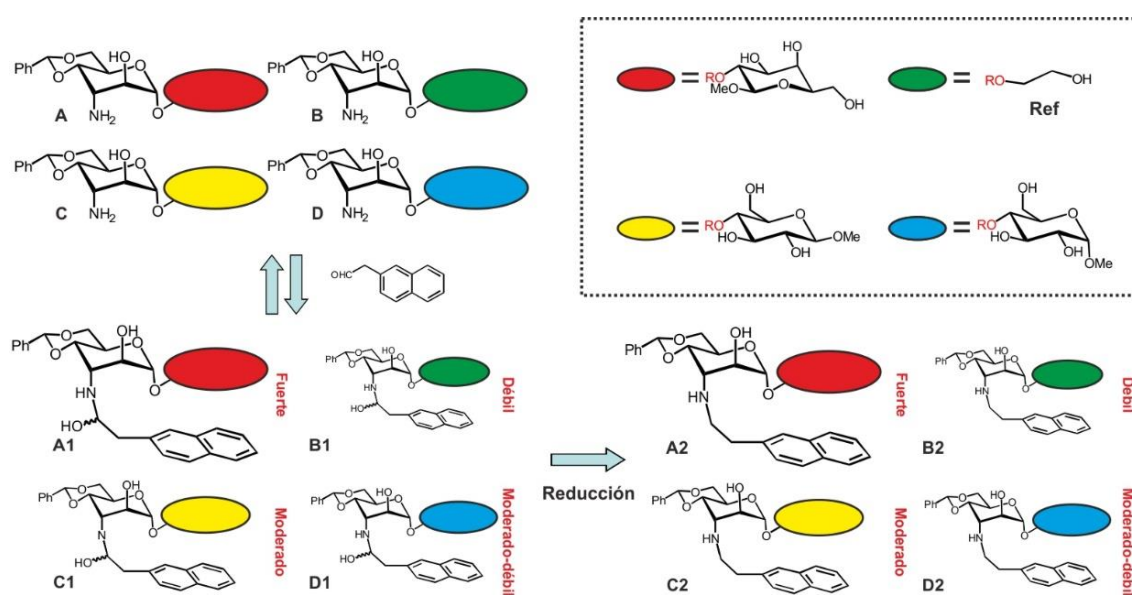


Figura 1.13.- Representación esquemática de la metodología puesta a punto en nuestro grupo para el estudio de complejos carbohidrato/aromático basada en química combinatoria dinámica.

Los experimentos realizados nos proporcionaron, en primera instancia, las diferencias de estabilidad entre los apilamientos mediados por la cara α y β de la piranosa. A su vez, la extensión de los trabajos a más de cien complejos carbohidrato/aromático nos permitió establecer de modo preciso de qué forma su estabilidad depende de la naturaleza química de los glicósidos y las plataformas aromáticas involucradas, confirmando muchas de las tendencias previamente observadas en sistemas proteicos. Finalmente, desde un punto de vista fundamental, los resultados obtenidos validaron la relevancia de las componentes electrostáticas y solvofóbicas en la interacción.⁶⁶

A continuación, nos propusimos cuantificar de modo preciso en qué medida la polarización inducida por grupos electroattractores en las funciones CH contribuye a la asociación en agua.⁶⁷ Para ello fue necesario adaptar la metodología

anteriormente descrita, sustituyendo la unidad de 3-amino-3-desoxi-D-altrosa por 3-amino-3-desoxi-D-alosa e incorporando unidades de interacción de naturaleza no sacarídica, equipadas con un número variable de funciones CH polarizadas (Figura 1.14). Por lo demás, el protocolo experimental empleado fue enteramente análogo al ya descrito, permitiéndonos establecer en -0.3 kcal/mol el fortalecimiento de los complejos al polarizar una función CH involucrada en contactos CH/ π . De acuerdo con esto, la polarización de tres funciones CH axiales en un ciclo de 6 miembros mediante grupos electro-atractores se traduce en una estabilización de los complejos de apilamiento próxima a -1 kcal/mol en agua.

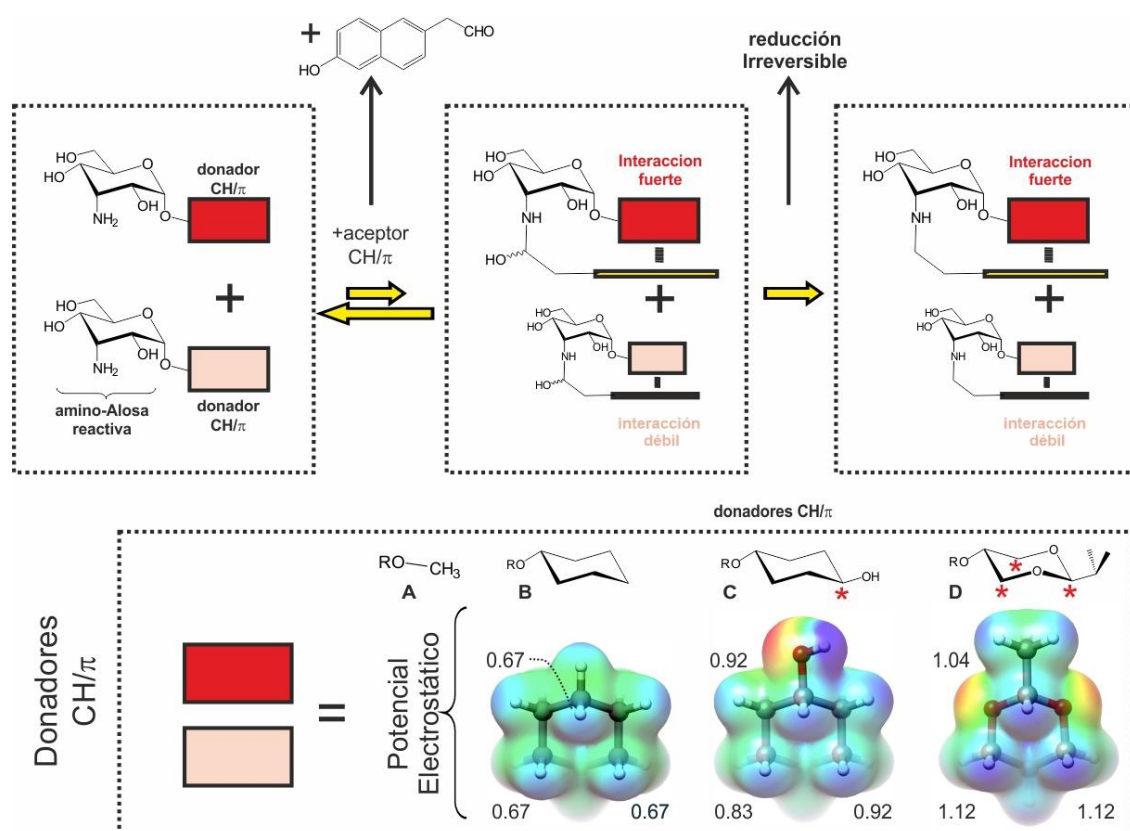


Figura 1.14.- Metodología puesta a punto en nuestro grupo para analizar el efecto que la polarización de las funciones CH tiene sobre la fortaleza de los complejos CH/ π en agua.

1.2.4 La interacción catión/ π

1.2.4.1 Evidencias en fase gaseosa vs agua

Las primeras evidencias en favor de la existencia de fuerzas atractivas entre sistemas aromáticos y cationes metálicos alcalinos datan de 1981.⁶⁸ Estudios realizados por Kubarle y col. demostraron que el catión potasio en fase gaseosa se asocia a una molécula de benceno con una entalpía de -19 kcal/mol. Dicho valor es incluso superior a la entalpía de interacción entre dicho catión y una molécula de agua: -18 kcal/mol. A pesar de la incuestionable importancia de estos estudios

pioneros, el término “enlace catión/ π ” acuñado por Dougherty no fue empleado de manera común hasta una década después para describir la interacción presente entre especies catiónicas genéricas y un sistema π -conjugado, aromático en la mayoría de los casos, tanto en fase gas como en fases condensadas.²¹ Trabajos posteriores confirmaron la existencia de interacciones atractivas significativas entre el benceno e iones alcalinos en fase gaseosa, extendiendo las observaciones a otras especies catiónicas como los iones amonio y tretraalquilamonio (Figura 1.15).⁶⁹⁻⁷¹ Los primeros estudios sistemáticos en fases condensadas fueron realizados por Dougherty y col. y surgen como consecuencia de investigaciones en curso sobre la interacción de receptores sintéticos de tipo ciclofano con ligandos de bajo peso molecular en agua.⁷² Dichos trabajos demostraron que ligandos portadores de fragmentos trialquilamonio o *N*-metilquinolinio se asocian al receptor con energías libres significativamente superiores a la de ligandos neutros. La inusual estabilidad de los complejos formados se racionalizó apelando a la existencia de fuerzas electrostáticas significativas entre el ligando catiónico y el cuadrupolo de los anillos aromáticos que integran el receptor (Figura 1.15).

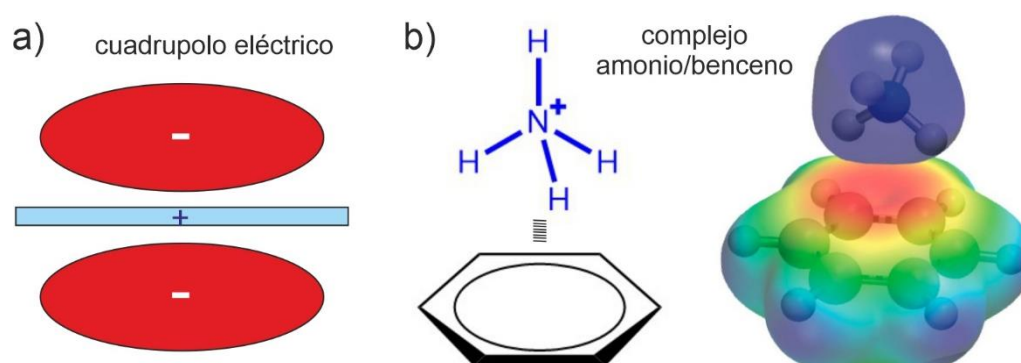


Figura 1.15.- a) Representación esquemática del cuadrupolo eléctrico generado por un anillo aromático de benceno. Dicho cuadrupolo lo capacita para interaccionar con especies catiónicas. b) Representación del complejo formado por un anillo de benceno y un catión amonio.

Paralelamente, estudios estructurales con proteínas pusieron de manifiesto que los sistemas aromáticos presentes en fenilalanina, tirosina y triptófano podían intervenir en interacciones polares que involucran residuos de asparagina, glutamina, arginina y lisina.⁷³ Un estudio posterior realizado en 1999 sobre cerca de 600 estructuras de alta resolución, centrado exclusivamente en aminoácidos catiónicos de arginina y lisina arrojó el sorprendente resultado de que uno de cada 77 residuos en el pdb estaba involucrado en una interacción catión/ π .⁷⁴ Dicha frecuencia implica una cifra superior a 500.000 interacciones catión/ π teniendo en cuenta las dimensiones actuales del pdb. De hecho, aproximadamente el 25% de los residuos de triptófano parece participar en alguna interacción significativa con residuos catiónicos.

En base a los estudios preliminares de Dougherty con receptores sintéticos se propuso que la interacción catión/ π debía jugar igualmente un papel importante en procesos de reconocimiento de relevancia biológica. Un candidato evidente en el inicio de los 90 era la interacción entre el neurotransmisor acetilcolina y la enzima acetilcolinesterasa. Se había postulado durante años que la enzima debía contar con un centro aniónico para el reconocimiento del ligando. La estructura cristalográfica publicada en el año 1991 desmintió este supuesto, demostrando que la interacción con el ligando catiónico corre a cargo de un anillo indólico. Este constituyó el primer ejemplo de proceso de reconocimiento de relevancia biológica mediado por enlaces catión/ π .⁷⁵ Desde entonces se ha identificado un elevado número de receptores biológicos o enzimas que hacen uso de este tipo de contactos para ejercer su función, ya sea para la formación de complejos o para la catálisis (Figura 1.16).⁷⁶

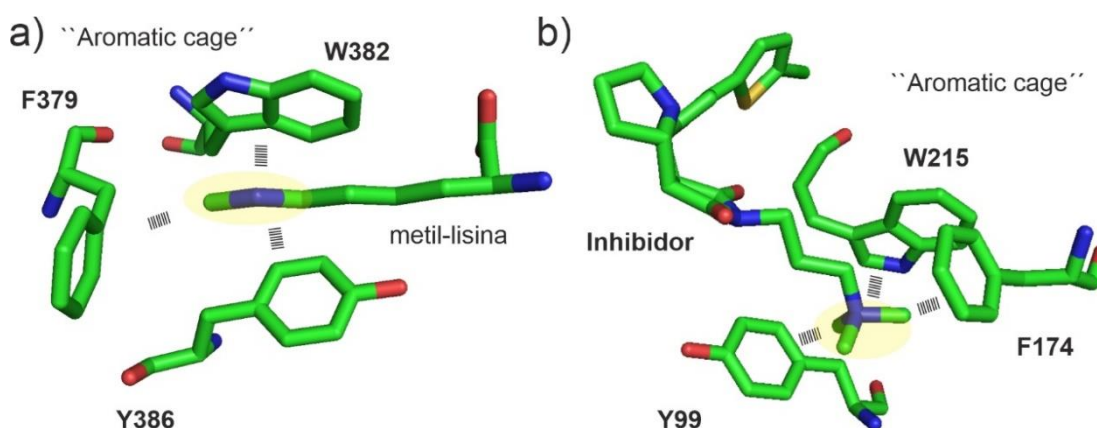


Figura 1.16.- Ejemplos de interacciones catión/ π observadas en complejos proteicos. a) Complejo formado por MBT (“malignan brain tumour repeats”) humano y monometil-lisina de histonas (pdb: 2RHY). b) Complejo formado por el sitio activo del factor proteico Xa y un inhibidor (pdb: 2JKH). En ambos casos, un fragmento de alquil-amonio interacciona con tres residuos aromáticos debidamente orientados (motivo estructural conocido con el nombre de “aromatic cage”).

Desde un punto de vista químico-físico existe un amplio consenso sobre el origen, fundamentalmente electrostático, de este tipo de interacciones. Evidentemente, esto no niega la existencia de otras contribuciones estabilizantes como las dispersivas o las interacciones ion-dipolo inducido, que llegan a ser, en ocasiones, significativas. Sin embargo, las diferencias de estabilidad entre los diferentes complejos pueden racionalizarse, en la mayoría de los casos, en base a fuerzas de tipo coulombico. Así, la estabilidad de los complejos es normalmente superior con iones de menor tamaño, tal y como se esperaría en base a ellas.

Con respecto a la magnitud de las interacciones catión/ π , cabe subrayar que estas son tremendamente dependientes del contexto. Como es lógico, los valores máximos corresponden a estudios en fase gaseosa, aproximándose a las -20

kcal/mol para la interacción amonio/benceno. En fases condensadas, la estabilidad final de los complejos disminuye sensiblemente y va a estar condicionada por un buen número de factores entre los que se incluyen la estructura del receptor y el ligando, la naturaleza química de la especie catiónica y el contraíón y la polaridad del entorno. Dada su importancia como soporte de la vida, buena parte de los trabajos realizados hasta la fecha se han centrado en el agua como disolvente. Así, los estudios pioneros realizados por Dougherty demuestran que el catión *N*-metilquinolinio se asocia a un receptor de tipo ciclofano (Figura 1.17a) con una energía libre inusualmente alta de $\Delta G = -8.4$ kcal/mol. Por el contrario, para un isómero neutro la estabilidad del complejo se reduce a -5.9 kcal/mol, lo cual sugiere que la carga positiva aporta una contribución neta de -2.5 kcal/mol.^{71,72} Estudios posteriores en sistemas biológicos confirmaron dicha magnitud. Por ejemplo, el grupo de Diederich analizó la interacción de diversos fármacos con el factor proteico Xa (cuyo centro de reconocimiento es rico en sistemas aromáticos), estimando que las interacciones catión/ π contribuyen -2.8 kcal/mol a la asociación en términos de energía libre.⁷⁷ Basándose en este y otros estudios, Diederich concluyó que este tipo de contactos constituye una de las mayores fuerzas directoras en procesos de complejación de relevancia biológica (Figura 1.16b). Un valor similar de -2.6 kcal/mol fue obtenido por Shultz y col. analizando la asociación de iones sulfonio e isómeros neutros a la enzima nucleasa de *Staphylococcus*.⁷⁸

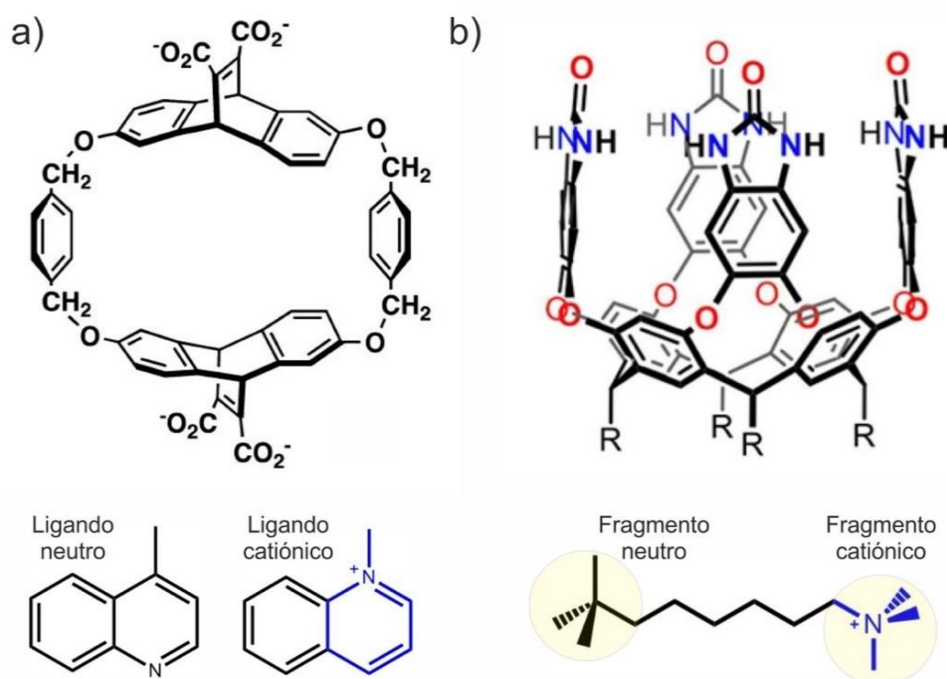


Figura 1.17.- Receptores sintéticos empleados por los grupos de Dougherty (a) y Hunter, Rebeck y Ballester (b) para el estudio experimental de los complejos catión/ π . Se muestran algunos ejemplos de los ligandos catiónicos empleados y sus análogos neutros.

A pesar del aparente consenso inicial, todos estos estudios se topan inevitablemente con un problema común: la magnitud de los enlaces catión/ π está en gran medida condicionada por el contexto, siendo de capital importancia tanto las interacciones polares secundarias como los procesos de desolvatación asociados a la complejación. De hecho, es preciso mencionar que la contribución real de las interacciones catión/ π en agua ha sido objeto de polémica hasta años recientes. Así, es razonable suponer que las medidas iniciales de Dougherty podrían estar fuertemente condicionadas por la presencia de cuatro funciones carboxilato en el receptor sintético. Dichos grupos se introdujeron con objeto de potenciar la solubilidad del ciclofano en agua y se localizan en la superficie exterior del mismo (Figura 1.17a). A pesar de todo, las fuerzas coulómbicas operan a distancia significativas y, en este caso, potencian el reconocimiento de ligandos catiónicos con respecto a análogos neutros. De un problema similar adolecen los trabajos realizados con receptores proteicos, donde la presencia de residuos de glutámico y aspártico a distancias moderadas del centro de reconocimiento puede, igualmente, favorecer la asociación de ligandos catiónicos, condicionando así el resultado de las medidas. En referencia a la importancia que los procesos de desolvatación tienen sobre el reconocimiento molecular de especies catiónicas, las evidencias al respecto son abundantes. Así los trabajos de Diedrich⁷⁷ con el factor proteico Xa arrojan una energía de interacción significativa para fragmentos de tipo trialkilamonio (Figura 1.16b). Por el contrario, la contribución de grupos amonio a la asociación es netamente desfavorable. La explicación es sencilla: *el coste asociado a la desolvatación de una función amonio en agua supera ampliamente el beneficio derivado de la propia interacción catión/ π* . Esta conclusión ha sido confirmada por un buen número de estudios experimentales posteriores. Así, trabajos realizados por el grupo de Waters han demostrado que la interacción de un residuo de lisina trimetilado con un anillo indólico es eficiente promoviendo estructuras de tipo horquilla β en péptidos.⁷⁹ Sin embargo, dicho efecto es mucho menor en ausencia de metilación. Curiosamente, los datos de RMN sugieren que en este caso la lisina se ve obligada a interaccionar con el anillo aromático a través de la función CH_2 en posición ϵ , con objeto de limitar la desolvatación de la función amonio. Este mismo grupo ha demostrado que la metilación de lisinas en las histonas (una de las modificaciones postraduccionales más frecuentes) promueve su asociación a cromodominios mediante la formación de un complejo catión/ π que involucra tres residuos aromáticos adecuadamente orientados, formando una jaula aromática.⁸⁰ Dicha interacción puede potenciarse mediante la sustitución de un sistema de triptófano por derivados no naturales más ricos en electrones.⁸¹ De un modo similar, estudios realizados por nuestro grupo de trabajo han demostrado que la presencia de grupos amonio en un carbohidrato desestabiliza su interacción con sistemas aromáticos en lugar de potenciarlas (este

trabajo se detalla en el apartado 1.2.4.3).⁸² Finalmente, un trabajo publicado de forma conjunta por los grupos de Hunter, Rebeck y Ballester⁸³ en el año 2021 ha demostrado que incluso fragmentos de trimetilamonio interaccionan desfavorablemente con residuos aromáticos en relación a isósteros apolares de tipo *tert*-butilo (Figura 1.17b). La razón nuevamente estriba en el elevado coste energético asociado a la desolvatación de especies catiónicas en agua. Cabe mencionar, sin embargo, que estos resultados se derivan del estudio de procesos de asociación con receptores sintéticos neutros los cuales implican una desolvatación completa de las funciones trialquilamonio. Es razonable suponer que el coste energético asociado a este proceso debe ser extremadamente sensible a la geometría del complejo aromático y por tanto puede variar significativamente dependiendo de la misma.

1.2.4.2- La interacción catión/ π en medios orgánicos

En lo referente a la interacción catión/ π en fases condensadas diferentes al agua, el número de estudios realizados hasta la fecha es mucho más reducido. A pesar de ello cabe mencionar que la interacción catión/ π en entornos apolares tiene una relevancia fundamental en temas como la organocatálisis, la catálisis enzimática o la química de materiales. Como es lógico, dichos entornos tienen una limitada capacidad para romper los contactos entre la especie catiónica y su contraión, generando un par iónico separado (SSIP o *solvent-separated ion pair*). De acuerdo con esto, en la mayoría de los casos el sistema aromático se ve obligado a interactuar con ambas especies, catión y anión, por lo que la naturaleza del contraión es un factor a tener en consideración.

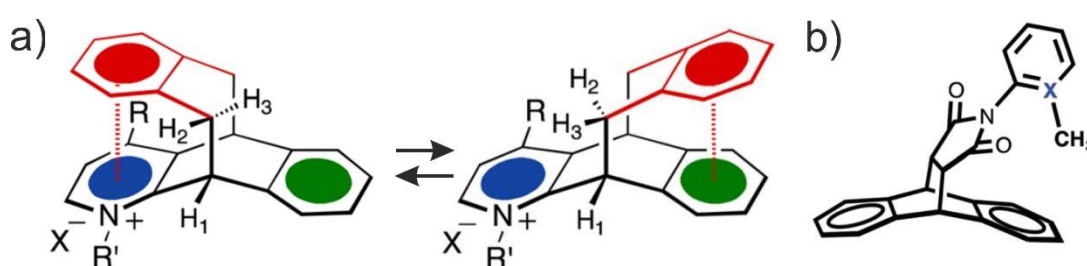


Figura 1.18.- Ejemplo de dos balanzas moleculares empleadas para la cuantificación de complejos catión/ π en medios orgánicos.

Uno de los primeros estudios a este respecto corresponde al grupo de Hunter.⁸⁴ En él, a partir del estudio de sistemas *Host-Guest* sintéticos y recurriendo a ciclos de doble mutante a efectos de cuantificación, obtuvieron un valor de ΔG de en torno a -0.5 kcal/mol para el complejo establecido entre un catión piridinio y un anillo de fenilo en cloroformo. Dicho valor es ligeramente superior al determinado para un complejo entre dos anillos de fenilo (en torno a -0.3 kcal/mol),

lo cual implica que el efecto de la carga positiva en los complejos catión/ π estudiados es marginalmente estabilizante. Los autores atribuyen este hecho a la fortaleza del par iónico establecido por la especie catiónica en entornos apolares. Estudios posteriores basados en la utilización de balanzas moleculares^{85,86} (Figura 1.18) cifran en -1 kcal/mol la contribución de la carga a los complejos piridinio/fenilo en cloroformo. Dicho valor se reduce de forma gradual al incrementar la polaridad del disolvente, pasando a -0.69 kcal/mol en diclorometano, -0.31 kcal/mol en acetona, -0.06 kcal/mol en acetonitrilo, -0.15 kcal/mol en DMSO y -0.07 kcal/mol en D₂O. Si bien el comportamiento observado resulta en términos generales razonable, los valores de energía libre obtenidos están en buena medida condicionados por el diseño de la balanza molecular, al forzar una geometría de interacción catión/ π subóptima. Finalmente, un trabajo de 2016⁸⁷ basado nuevamente en el estudio de balanzas moleculares estima en torno a -0.6 kcal/mol la contribución de la carga positiva a la estabilidad de un complejo piridinio/naftilo en acetona y piridina. Paradójicamente, en este caso concreto la fortaleza de la interacción parece potenciarse al aumentar la polaridad del disolvente, pasando a -0.9 kcal/mol en DMSO. Esta dispersión de comportamientos resulta sorprendente y demuestra la sensibilidad de los contactos catión/ π a la geometría de los complejos, así como a la naturaleza del entorno o los contraiones. A pesar de todo, cabe subrayar que los estudios realizados hasta la fecha se restringen a un número de complejos, geometrías de interacción y condiciones experimentales muy concretos, siendo deseable la realización de estudios más sistemáticos y extensivos. Este es uno de los objetivos específicos de la presente tesis doctoral.

1.2.4.3 Contribuciones del grupo de trabajo al estudio de la interacción catión/ π en procesos de reconocimiento molecular de relevancia biológica.

Los antibióticos aminoglicósidos son glicósidos policationicos dotados de una marcada actividad bactericida y ejercen su actividad interaccionando con el RNA ribosómico. Adicionalmente, estos antibióticos interaccionan con las enzimas responsables de su modificación química e inactivación en cepas bacterianas resistentes, conocidas habitualmente como enzimas de resistencia.⁸⁸ Curiosamente, la información estructural de alta resolución disponible relativa a complejos aminoglicósido/ARN y aminoglicósido/proteína ha puesto de manifiesto el papel clave desempeñado por los residuos aromáticos del receptor en el proceso de reconocimiento molecular.

Nuestro grupo de investigación ha trabajado activamente en el estudio de las bases moleculares del reconocimiento molecular de antibióticos aminoglicósidos por fragmentos de RNA, así como por enzimas de resistencia.

Una de las cuestiones analizadas ha sido la interacción de las cargas positivas presentes en el glicósido con los residuos aromáticos presentes en los receptores y su posible papel estabilizador o desestabilizador de los complejos. Con este objetivo, recurrimos a una aproximación químico-orgánica basada en el diseño, síntesis y evaluación de modelos moleculares adecuados, que incorporan aminoglicósidos involucrados en interacciones de apilamiento con anillos aromáticos.⁸² Más concretamente, diseñamos y sintetizamos los derivados **I** y **II** mostrados en la Figura 1.19. La estructura dimérica del aminoglicósido **II** fue concebida para promover una doble interacción de apilamiento fenilo/aminociclitol. Se trata de un contacto altamente favorecido por el esqueleto covalente del aminoglicósido. Por lo tanto, dicho sistema proporciona un modelo estable para el estudio de las interacciones de apilamiento bajo diferentes condiciones de pH y temperatura. El derivado **I**, por su parte, incorpora un sistema de naftilo óptimamente posicionado para el establecimiento de estructuras de tipo horquilla mediante su apilamiento con una unidad de aminociclitol.

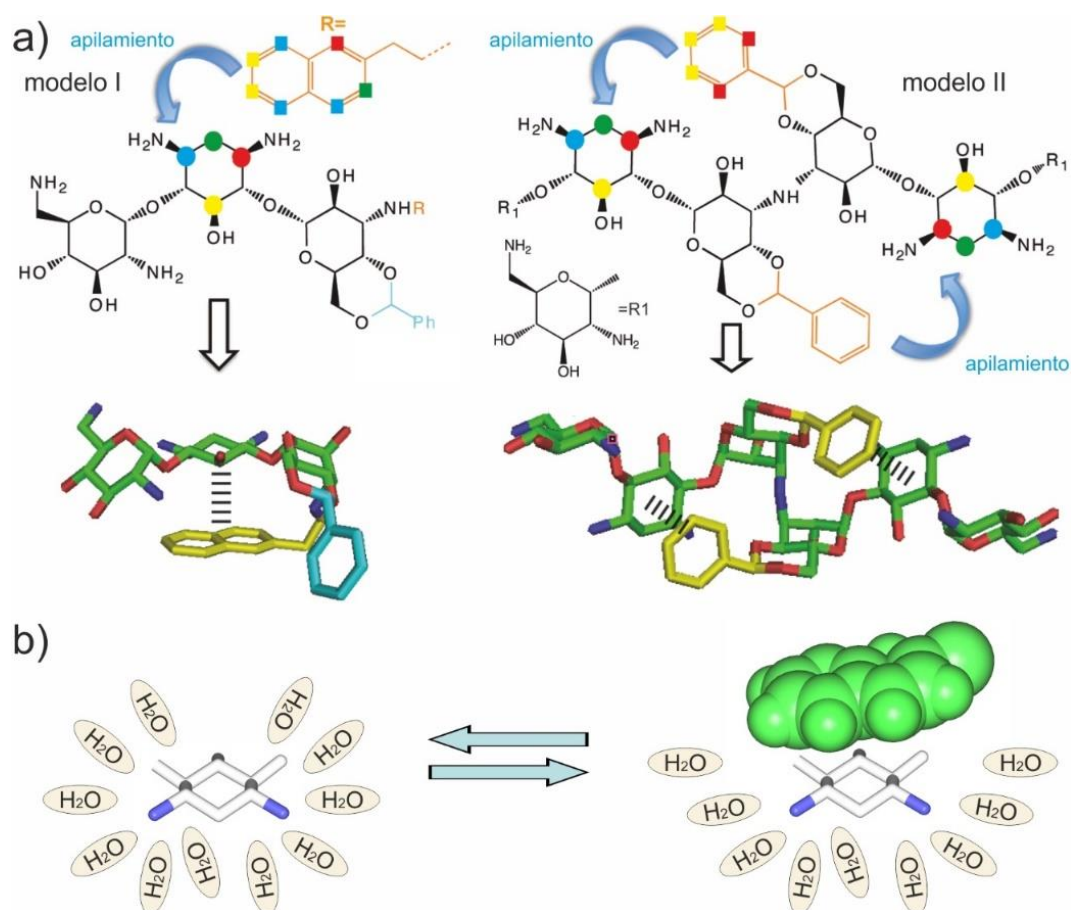


Figura 1.19.- a) Modelos diseñados y sintetizados por nuestro grupo de trabajo para analizar el efecto que tiene la protonación de los aminoglicósidos sobre sus interacciones de apilamiento con sistemas aromáticos. b) Efecto desfavorable de desolvatación de las funciones amonio promovido por la formación de un complejo de apilamiento carbohidrato/aromático.

A diferencia de **II**, en este caso el espaciador es flexible, posibilitando transiciones conformacionales entre estructuras de tipo horquilla y desordenadas. Los resultados obtenidos en el estudio experimental de las estructuras **I** y **II** permitieron concluir que los contactos entre el anillo aromático (fenilo o naftilo) y la unidad de aminociclitol se ven significativamente desestabilizados por la protonación del aminoglicósido a valores de pH neutros y ácidos. Por su parte, un análisis teórico exhaustivo de las mismas ha permitido identificar el origen de este efecto: la desolvatación parcial de las funciones amonio promovida por los anillos aromáticos. Para entender este efecto, es preciso tener en cuenta que es imposible generar interacciones de apilamiento aminociclitol/aromático sin que ello tenga un impacto negativo sobre la solvatación de las funciones amonio. La penalización energética derivada de dicho proceso de desolvatación no es compensada por las interacciones electrostáticas catión/ π , de forma que la protonación de los grupos amino desestabiliza severamente los complejos aromáticos. Este resultado es sorprendente, teniendo en cuenta la ubiquidad de las interacciones de apilamiento en complejos aminoglicósido/ARN y aminoglicósido/proteínas naturales. Sin embargo, es preciso tener en cuenta que en los receptores existe un buen número de puentes salinos e interacciones electrostáticas mediadas por las funciones amonio que estabilizan el complejo. De acuerdo con esto, las interacciones de apilamiento carbohidrato/aromático contribuirían de modo preponderante a la selectividad del proceso de reconocimiento.

1.2.4.4 La interacción catión/ π en catálisis

En años recientes la comunidad química ha cobrado conciencia de la relevancia de las interacciones catión- π a efectos de catálisis.⁸⁹⁻⁹¹ De un modo general, estos enlaces pueden desempeñar tres funciones concretas para promover o facilitar reacciones químicas. Así, las fuerzas coulombicas de tipo catión/ π sustrato-sustrato pueden ser empleadas para organizar los componentes reactivos. Dichos contactos pueden ser intermoleculares, dictando la disposición de unos componentes respecto a otros, o intramoleculares, favoreciendo la adopción de una conformación propicia para la transformación. En segundo lugar, las interacciones catión/aromático pueden controlar la estructura del catalizador, facilitando la adopción de una estructura tridimensional concreta. Cabe mencionar que la carga positiva necesaria a tal efecto puede estar originariamente en el catalizador o generarse como resultado de la formación de un aducto covalente con el sustrato (un proceso habitual en organocatálisis). Finalmente, en ocasiones los contactos catión/ π potencian la asociación entre el catalizador y el sustrato o sirven para estabilizar el estado de transición en lo que se consideraría un proceso de catálisis propiamente dicha.

Ejemplos de todos estos modos de actuación son abundantes tanto en un contexto químico orgánico como bioquímico. Así, un caso paradigmático de reconocimiento enzima/sustrato mediado por fuerzas catión/ π al que se ha hecho referencia con anterioridad es la asociación del neurotransmisor acetilcolina a la enzima responsable de su degradación, la acetil colinesterasa. Dicha proteína hace uso de un triptófano altamente conservado para el reconocimiento de la porción catiónica del sustrato.⁷⁵

Sin embargo, dado que el papel de las interacciones catión/ π en reconocimiento y estructura han sido tratadas en los epígrafes 1.2.4.1-1.2.4.3 en lo sucesivo nos centraremos en la estabilización de estados de transición e intermedios catiónicos por residuos aromáticos. Un campo donde esta situación ha sido habitualmente invocada a efectos mecanísticos es la biosíntesis de terpenos. A pesar de ello, la primera verificación experimental de dicha propuesta no fue publicada hasta el año 2006.

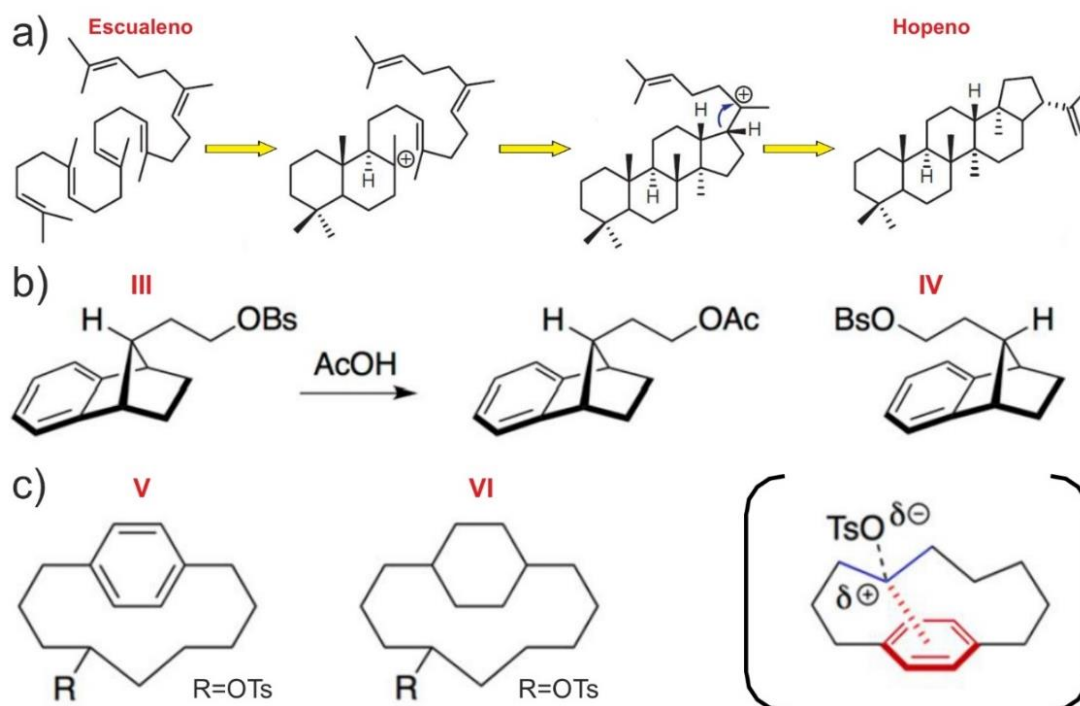


Figura 1.20.- a) Mecanismo de síntesis del hopeno a partir de escualeno por la enzima escualeno-hopeno ciclasa b) Reacción de acetólisis de los derivados **III** y **IV**. La proximidad del residuo aromático al centro reactivo en **IV** afecta significativamente a la velocidad de reacción (ver texto principal). c) Reacción de hidrólisis de los derivados **V** y **VI**. La proximidad de la nube electrónica del residuo aromático en **V** está involucrada en la estabilización del estado de transición determinante de la velocidad de reacción. El estado de transición propuesto para este proceso se muestra a la derecha.

Este trabajo se centró en el estudio de la enzima escualeno-hopeno ciclasa, responsable de la formación del hopeno mediante una compleja políciclación en

cascada a partir del precursor acíclico escualeno (Figura 1.20a). Recurriendo a estudios de mutagénesis dirigida los autores demostraron que dos residuos de fenilalanina juegan un papel clave en la estabilización de intermedios y estados de transición catiónicos.⁹²

Un ámbito donde los estados de transición catiónicos son habituales son las sustituciones nucleófilas, en especial los procesos unimoleculares de tipo S_N1 . Como es lógico, diferentes ejemplos de interacciones aromáticas relevantes se han descrito en este tipo de reacciones. Uno de los primeros es la acetólisis del derivado **IV** mostrado en la Figura 1.20b, que transcurre aproximadamente 20 veces más rápido que el derivado **III**.⁹³ El primero genera a su vez productos secundarios derivados de la reagrupación del carbocatión intermedio. Dichas diferencias de comportamiento se explican por la estabilización del estado de transición y el correspondiente intermedio catiónico promovida por el sistema aromático solo en el derivado **IV**. De un modo similar, la hidrólisis del ciclofano **V** en mezclas dioxano/agua, es 320 veces más rápida que la del derivado **VI** por idéntica razón.⁹⁴ Estos trabajos pioneros demuestran la capacidad de las interacciones catión/ π de acelerar procesos de sustitución unimoleculares. Un ejemplo mucho más actual y relevante fue proporcionado por el grupo de Jacobsen.⁹⁵ Así, el catalizador sintético mostrado en la Figura 1.21 es capaz de promover la reacción S_N1 estereoselectiva del acetato de propargilo **VII** con alil-silano mediante el establecimiento de un complejo catión/ π con el intermedio cargado. Adicionalmente, la reacción procede sin apenas productos secundarios y de forma enantioselectiva para generar excesos enantioméricos superiores al 90%.

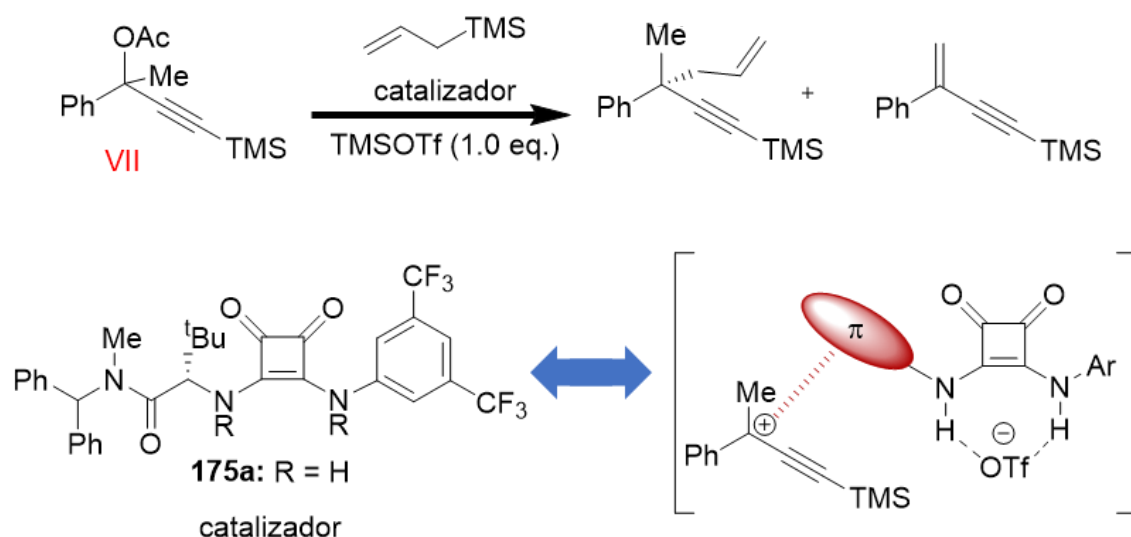


Figura 1.21.- Catalizador desarrollado por el grupo de Jacobsen capaz de promover la reacción S_N1 del acetato de propargilo **VII** con alil-silano. Su mecanismo de reacción implica la estabilización del intermedio catiónico mediante un complejo catión/ π (derecha-abajo).

Estos ejemplos sirven para ilustrar la capacidad que tienen las unidades aromáticas de facilitar reacciones químicas a través de interacciones electrostáticas con especies catiónicas transitorias. En el siguiente subapartado nos centraremos en reacciones químicas de relevancia en glicoquímica y que involucran centros acetálicos, resumiendo brevemente las aportaciones de nuestro grupo al campo.

1.2.4.5 La interacción catión/ π en glicoquímica: contribuciones del grupo de trabajo.

La formación y ruptura de enlaces glicosídicos constituye un grupo de procesos de capital importancia en química de carbohidratos. Es comúnmente aceptado que en la mayoría de los casos involucran la participación de especies catiónicas, altamente reactivas, conocidas con el nombre de glicosil-oxocarbenios o más comúnmente cationes glicosilo.⁹⁶ Así, dichas especies se generan con carácter transitorio en reacciones de hidrólisis o de glicosidación. De un modo similar, los estados de transición de reacciones catalizadas por enzimas glicosidasas o glicosiltransferasas tienen frecuentemente un marcado carácter de oxocarbenio. Curiosamente, hasta años recientes, las evidencias relativas a la existencia de estos intermedios en fases condensadas han sido fundamentalmente indirectas, debido en buena medida a la dificultad que entraña su detección mediante experimentos de RMN.⁹⁶ En este contexto, destaca el gran avance que ha supuesto la detección y caracterización espectroscópica de un catión 2-desoxiglucosilo en medios superácidos, descrita en años recientes por Blériot, Thibaudeau y Jiménez-Barbero.⁹⁷

En el campo de la síntesis química, nuestro grupo de trabajo ha demostrado recientemente la participación de este tipo de intermedios en procesos de glicosidación mediados por triflatos de glicosilo (Figura 1.22).⁹⁸ Dichos intermedios son clave en un buen número de reacciones de glicosidación promovidas por ácido triflico o derivados del mismo, y participan en un equilibrio de anomerización generando así una mezcla de especies α y β . A su vez, cada uno de estos intermedios reactivos puede disociarse para generar un catión glicosilo que queda asociado a su contraión, formando un par iónico cercano (CIP o *close ion pair*) en equilibrio con el correspondiente par iónico disociado (SSIP o *solvent-separated ion pair*). Como es lógico, la evolución de la mezcla de reacción en presencia de una especie aceptora depende de la naturaleza química de esta última. Empleando una combinación de síntesis química, análisis de cinéticas de reacción, detección de intermedios por RMN a baja temperatura, medidas de efecto isotópico cinético y cálculos mecánico-cuánticos, nuestro grupo de trabajo ha analizado exhaustivamente estos procesos. Los resultados obtenidos demuestran que aceptores poco nucleófilos, como el trifluoroetanol, reaccionan de forma preponderante con el catión glicosilo generado a partir del glicosil-triflato β en

forma de par iónico cercano (CIP), para dar de forma altamente estereoselectiva glicósidos con configuración α .

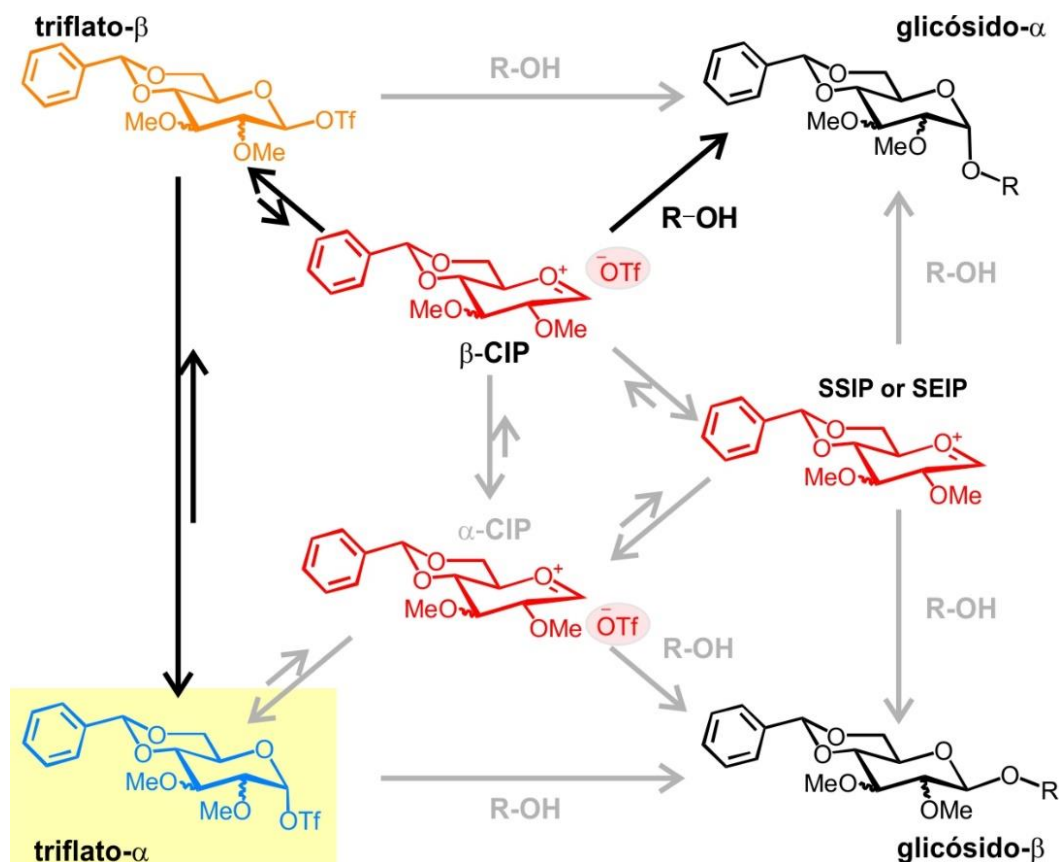


Figura 1.22.- Mecanismo propuesto por nuestro grupo de trabajo para la glicosidación estereoselectiva de triflatos de glicosilo con nucleófilos débiles. El camino de reacción preponderante se destaca con flechas negras.

A pesar del papel clave que juegan los glicosil-oxocarbenios en glicoquímica, el potencial modulador de los anillos aromáticos en este campo apenas ha sido explorado. Hay, sin embargo, algunos ejemplos en la literatura según los cuales los anillos de tirosina o fenilalanina parecen promover en reacciones químicas con glicósidos. Así, una comparación de secuencias de glicosil hidrolasas realizada en 2003 permitió la identificación de un residuo de fenilalanina altamente conservado y presuntamente involucrado en la catálisis (Figura 1.23a).⁹⁹ Dicho residuo aromático fue descrito por los autores como un *factor de estabilización del estado de transición mecanísticamente relevante*. De forma similar, en el campo de los nucleótidos, se ha propuesto que la ADP-ribosil ciclasa, involucrada en la síntesis de ADP-ribosa cíclica (cADPR), haría uso de un anillo de triptófano para asistir el proceso mediante interacciones catión/ π con el estado de transición.¹⁰⁰ Más recientemente, el grupo del Prof. Davis en Oxford ha descrito un nuevo mecanismo para una S_N1 sintasa generada mediante mutagénesis dirigida a partir de una doble hidrolasa S_N2 . De acuerdo con consideraciones

cinéticas, estructurales y teóricas, este nuevo mutante haría uso de un anillo de tirosina para estabilizar el estado de transición de tipo catión glicosilo que se genera durante el ataque frontal del aceptor al centro acetálico (Figura 1.23b).¹⁰¹ Finalmente, cabe mencionar que los residuos aromáticos se encuentran con frecuencia en los centros catalíticos de las glicosidasas, si bien queda por estudiar su posible papel en la catálisis.

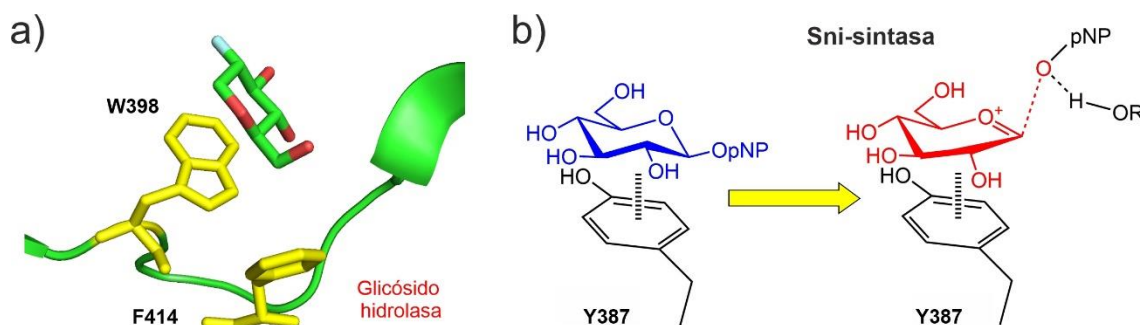


Figura 1.23.- a) Residuos aromáticos involucrados en la catálisis por glicosilasas. b) Estabilización del catión glicosilo por una *S_Ni*-sintasa generada por mutagénesis dirigida en el grupo del Prof. Davis.

En este contexto, nuestro grupo de investigación ha realizado el primer estudio sistemático y exhaustivo sobre el potencial modulador de los anillos aromáticos y las interacciones catión/ π en glicoquímica.¹⁰² Con este fin, se diseñaron y sintetizaron alrededor de veinte sistemas modelo equipados con un donador de glicosilo involucrado en interacciones de apilamiento CH/ π con uno o dos sistemas aromáticos. En un segundo paso, se evaluó el efecto de esta interacción sobre la reactividad del complejo en procesos de glicosidación o solvólisis en medios de baja polaridad. Los resultados obtenidos dibujan un escenario complejo según el cual las plataformas aromáticas pueden ejercer efectos opuestos sobre la velocidad de reacción, el rendimiento y la estereoselectividad del proceso, dependiendo de su mecanismo específico, la geometría y fortaleza de la interacción CH/ π previa, así como la flexibilidad conformacional del glicósido que reacciona. Las principales conclusiones de este trabajo se pueden resumir en dos:

a) La formación de complejos CH/ π estables con una geometría definida, junto con la ausencia de restricciones conformacionales en la unidad reactiva (Figura 1.24a) conduce, en todos los casos, a una importante inhibición de la reactividad, que se acompaña de un aumento en la estereoselectividad del proceso. Este resultado puede explicarse considerando dos contribuciones opuestas del apilamiento a la energía de activación: electrostática y de van der Waals. La degradación de este último término, promovida por las distorsiones conformacionales presentes en el catión glicosilo, no es suficientemente compensada por la potenciación del primero.

b) Por el contrario, la formación de complejos dinámicos/adaptables, junto con la presencia de restricciones conformacionales en la piranosa reactiva (Figura 1.24b), conduce a un aumento en las velocidades de glicosidación, particularmente en aquellos sistemas que incorporan una unidad de 2-desoxi-glucosa. Esta observación es plenamente coherente con la mayor tendencia de estos donadores a participar en procesos más disociativos y, por tanto, que conllevan un mayor desarrollo de carga positiva en el estado de transición. Cabe señalar que este trabajo proporcionó la primera demostración empírica descrita en la literatura de que es posible potenciar la reactividad de los glicósidos a través de interacciones catión/ π . Curiosamente, las mejoras de velocidad observadas no van acompañadas de mejoras en la estereoselectividad, que permanece igual o disminuye ligeramente. Esta observación experimental sugiere que las interacciones oxocarbenio/aromático deben ser altamente dinámicas, probablemente debido a la ausencia de una adecuada complementariedad de formas.

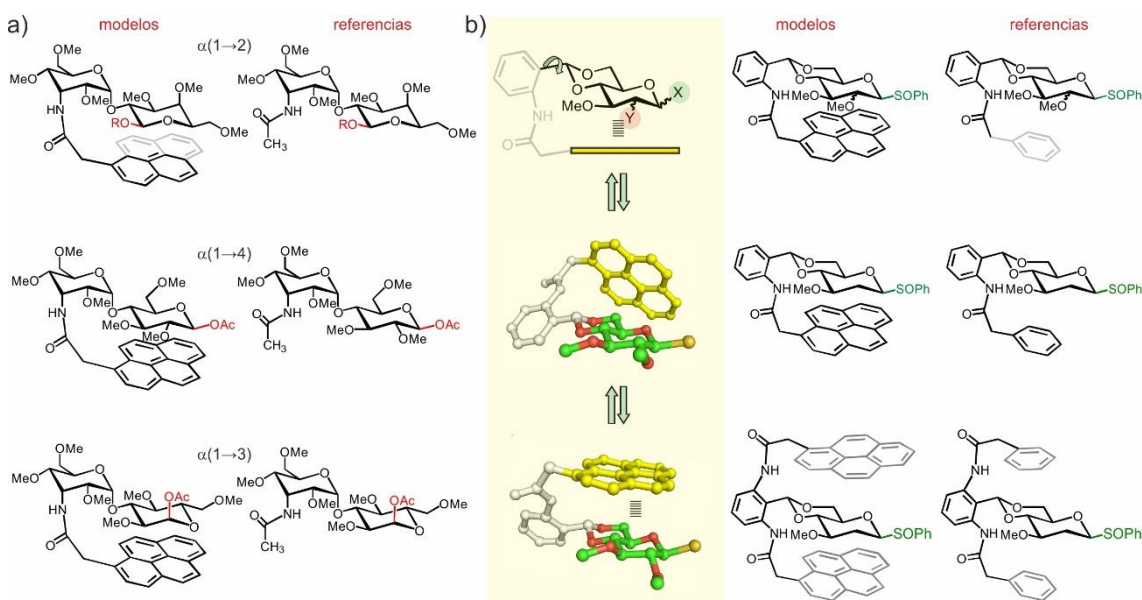


Figura 1.24.- a y b) Modelos sintetizados por nuestro grupo de trabajo para analizar el potencial de las interacciones de apilamiento en la estabilización de intermedios de tipo catión glicosilo.

1.2.5 La interacción anión/ π .

Las interacciones anión/ π han sido objeto de estudios detallados por la comunidad química.^{103–105} Las primeras evidencias en favor de su existencia fueron publicadas en el año 2002 y surgen del trabajo de tres grupos independientes de químicos teóricos.^{106–108} En correspondencia con las interacciones catión/ π cuyas propiedades se han descrito en los epígrafes anteriores, el término “interacciones anión/ π ” hace referencia a las fuerzas atractivas presentes entre especies aniónicas y la zona central de unidades aromáticas decoradas con grupos

electroattractores. Este tipo de enlace debe distinguirse de las interacciones- σ que se dan entre aniones y la periferia de las unidades aromáticas ricas en electrones, es decir, con las zonas positivas del cuadrupolo aromático (Figura 1.25). Los primeros trabajos teóricos descritos en la literatura se centraron en modelos aromáticos sencillos, de tipo perfluorobenceno o triazina, analizándose sus complejos con aniones simples, como haluros, cianuro o azida. En general las estabilidades teóricas derivadas para los mismos en fase gas son ligeramente inferiores a las previamente observadas en complejos catión/ π , ubicándose en el rango de -8/-19 kcal/mol.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Desde un punto de vista geométrico, los complejos calculados se caracterizan por la presencia de la especie aniónica a distancias comprendidas entre 2.5 y 3.3 Å por encima del plano aromático. Estos estudios iniciales se vieron parcialmente corroborados por las primeras evidencias experimentales surgidas del análisis de bases de datos cristalográficas. Así, una inspección de la base de datos de Cambridge reveló que cerca de 2000 fragmentos presentaban contactos entre los pares electrónicos no enlazantes de átomos electronegativos y derivados del perfluorobenceno.¹⁰⁷ De ellas, cerca de una treintena involucraban especies aniónicas. Adicionalmente, se observó que los ángulos formados por el átomo cargado, el centroide del anillo aromático y uno de sus carbonos, tiende a estar próximo a los 90°, tal y como predicen los análisis teóricos iniciales. Evidencias cristalográficas adicionales relativas a otros sistemas aromáticos han conformado este fenómeno posteriormente.

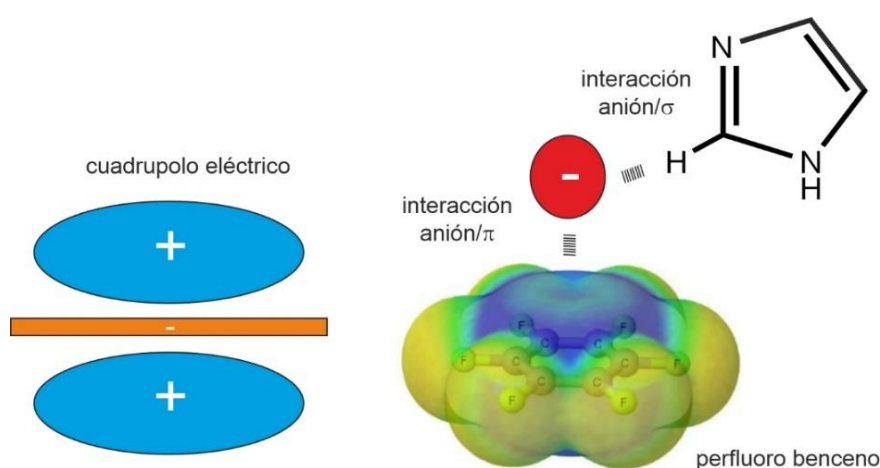


Figura 1.25.- Izquierda. - Representación esquemática del cuadrupolo eléctrico asociado a un sistema aromático deficiente en electrones. Derecha. - Representación de interacciones anión/ π y anión/ σ .

Con respecto al origen de las fuerzas atractivas presentes entre ambas entidades, la partición teórica de las energías de interacción obtenidas mediante cálculos en sus distintas contribuciones demuestra que las de tipo coulombico son las más relevantes, seguidas por las de polarización.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Dichas componentes electrostáticas correlacionan con el momento cuadrupolar permanente del anillo

aromático, que en sistemas π -deficientes del tipo hexafluorobenceno es considerable y de signo positivo (Figura 1.25). Por el contrario, en sistemas aromáticos con momento cuadrupolar reducido, la contribución debida a la polarización depende de su polarizabilidad y puede llegar a ser dominante. Como es lógico, la contribución coulombica pierde peso rápidamente en fases condensadas, especialmente en medios de elevada polaridad.

En comparación con el número de trabajos experimentales centrados en la interacción catión/ π , los estudios relativos a complejos anión/ π son mucho más escasos. La mayoría de ellos se centran en procesos de reconocimiento molecular mediados por receptores sintéticos, que combinan fuerzas anión/ π con enlaces de hidrógeno u otro tipo de contactos más convencionales. De hecho, los ejemplos de interacciones que involucran exclusivamente especies aniónicas y sistemas aromáticos neutros son todavía escasos. El estudio de estos complejos se ve adicionalmente dificultados por su carácter dependiente del entorno, rasgo compartido por los complejos catión/ π , dado que su estabilidad es dependiente de la naturaleza química de las especies involucradas, la geometría de interacción, su grado de exposición al disolvente, la polaridad del medio y la naturaleza de los contraiones. Sin embargo, a pesar de las dificultades existentes, los resultados obtenidos sugieren que incluso en disolventes de baja polaridad, las fuerzas atractivas de tipo anión/ π son normalmente débiles, típicamente inferiores a -1 kcal/mol.¹⁰⁵ Dicha cualidad sugiere que su papel en el reconocimiento molecular de aniones podría ser relativamente menor en comparación con sus potenciales aplicaciones en catálisis y transporte.

Con respecto a la existencia de complejos anión/ π en sistemas biológicos, es preciso señalar que con la excepción de la histidina protonada, los residuos aromáticos presentes en proteínas son ricos en electrones, lo cual limita su capacidad de participar en este tipo de complejos. Así, un estudio de la base de datos estructural de proteínas (pdb) focalizado en las interacciones entre residuos de fenilalanina y cadenas aniónicas de aspartato o glutamato concluyó que estas eran débiles y, en general, repulsivas.¹⁰⁹ A pesar de ello, tanto co-factores como sustratos puede incorporar sistemas π -deficientes capaces de establecer contactos anión/ π y, de hecho, diversos ejemplos se han descrito en la literatura. Así, la urato-oxidasa es un enzima capaz de hidroxilar el ácido úrico para generar alantoína. Dicha actividad es inhibida de modo reversible por aniones cianuro y, en menor medida, por aniones azida, debido a su capacidad para interactuar con el sistema aromático deficiente en electrones del sustrato, el ácido úrico.¹¹⁰ De un modo similar, se ha propuesto que las interacciones anión/ π pueden ser importantes en sistemas dependientes de flavina.¹¹¹ Por el contrario, en ácidos nucleicos los sistemas aromáticos deficientes en electrones, como la timina o la guanina son comunes y pueden participar en complejos con especies aniónicas, incluidas las

cadena lateral de aspártico y glutámico presentes en proteínas. Así, se ha demostrado que las cadenas laterales de glutámico tienen tendencia a interactuar con timina en complejos proteína/ADN. Curiosamente, dichos estudios sugieren que, tanto en proteínas como en ácidos nucleicos, las interacciones anión/ π aparecen frecuentemente formando parte de triadas de diferentes tipos, incluyendo complejos anión/ π /catión o anión/ π / π lo cual da lugar a fenómenos de cooperatividad favorables.¹¹²

Finalmente, hay que mencionar que los sistemas aromáticos participan ocasionalmente en interacciones con especies aniónicas mediante las funciones CH situadas en la periferia para generar complejos de tipo CH/anión. Dichas regiones presentan habitualmente un potencial electrostático positivo y pueden generar complejos de alta afinidad cuando concurren diversos contactos con la orientación adecuada de forma simultánea. Un ejemplo espectacular de este modo de interacción lo constituye el receptor macrocíclico de aniones descrito por Flood y col. A pesar de tratarse de una entidad neutra, dicho sistema es capaz de complejar una gran variedad de aniones con alta afinidad y una selectividad significativa, basándose de modo exclusivo en enlaces de tipo CH/anión.¹¹³

1.2.6 Interacciones aromáticas con halógenos: la interacción σ -hole/ π .

Como punto final, es preciso mencionar que las nubes π de los sistemas aromáticos pueden establecer interacciones de carácter fundamentalmente electrostático con elementos pertenecientes al grupo de los halógenos.^{114,115} Estos suelen ser habitualmente considerados como sitios de alta densidad electrónica debido a su elevada electronegatividad. De hecho, pueden funcionar como aceptores de enlaces de hidrógeno convencionales. Sin embargo, cuando el halógeno está enlazado covalentemente a un átomo adicional la densidad electrónica en su entorno se distribuye de forma anisotrópica. En estos casos se genera una región de elevada densidad electrónica, que forma un cinturón perpendicular a la dirección del enlace, y una región de baja densidad electrónica, coincidente con el orbital σ^* , a menudo conocida como σ -hole. Dicha región, se caracteriza por un potencial electrostático positivo, localizado en el extremo opuesto del enlace y su presencia es especialmente significativa en átomos pesados. La presencia del σ -hole capacita a los halógenos para interactuar con pares electrónicos no enlazantes, así como con nubes π de sistemas aromáticos ricos en electrones. En general, la energía de interacción está dominada por contribuciones de tipo electrostático, si bien, al tratarse de entidades de elevada polarizabilidad, existen también contribuciones dispersivas y de polarización que deben ser tenidas en cuenta. En general, este tipo de enlaces se caracteriza por una elevada direccionalidad y, aunque es menos frecuente, también juega un papel

relevante en sistemas biológicos. A modo de ejemplo, un estudio reciente ha demostrado que el tiempo de residencia de inhibidores de tipo 5-halo-tubercidin en el centro activo de la enzima serina/treonina haspin quinasa se incrementa de forma significativa al aumentar el tamaño y la polarizabilidad del halógeno. Paralelamente, el valor de la entalpía correspondiente al proceso de asociación se hace más negativo, esto es más favorable.¹¹⁶ Dicho efecto puede racionalizarse de un modo sencillo en base a una interacción de tipo σ -hole/ π que involucra al inhibidor y un residuo de fenilalanina. De hecho, la supresión de este contacto mediante mutagénesis dirigida se traduce en una bajada en la afinidad del complejo de 16 veces (Figura 1.26). Este constituye uno de los pocos ejemplos descritos en la literatura de contacto σ -hole/ π de relevancia biológica perfectamente caracterizado.

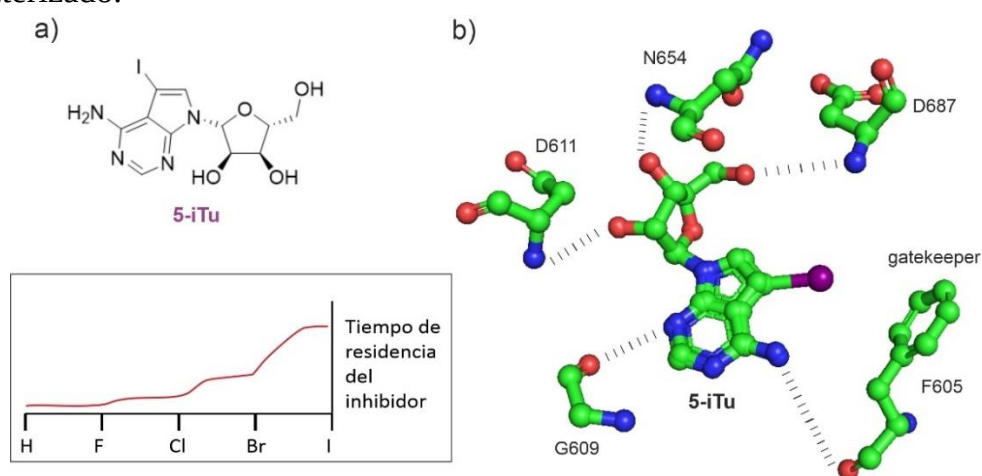


Figura 1.26.- a) Representación de la estructura del inhibidor 5-yodotubercidina (5-iTu) junto con los tiempos de residencia medido con inhibidores estructuralmente análogos que incorporan distintos halógenos. b) Modo de unión del inhibidor 5-iTu a la enzima CLK1 de acuerdo con datos cristalográficos (código pdb: 4ouc). El sitio de unión presenta una alta afinidad por el inhibidor y está altamente conservado.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Estudios recientes han puesto de manifiesto la relevancia de las interacciones aromáticas en procesos de reconocimiento molecular y catálisis.¹¹⁷ Se trata de una temática amplia con claras implicaciones en campos diversos como la bioquímica, el diseño de fármacos o la ciencia de materiales. Tal y como se ha mencionado con anterioridad, (ver apartado 1.1 de la introducción), las interacciones aromáticas pueden ser de distinta naturaleza dependiendo de las especies involucradas. Así, las unidades aromáticas pueden participar en enlaces de hidrógeno no convencionales de tipo CH/ π que, a su vez, pueden implicar funciones CH con diverso grado de polarización. Adicionalmente, pueden tomar parte en interacciones de carácter electrostático con especies iónicas, tanto catiónicas (catión/ π) como aniónicas (anión/ π), siendo estas últimas más habituales con sistemas aromáticos π -deficientes (Figura 2.1).

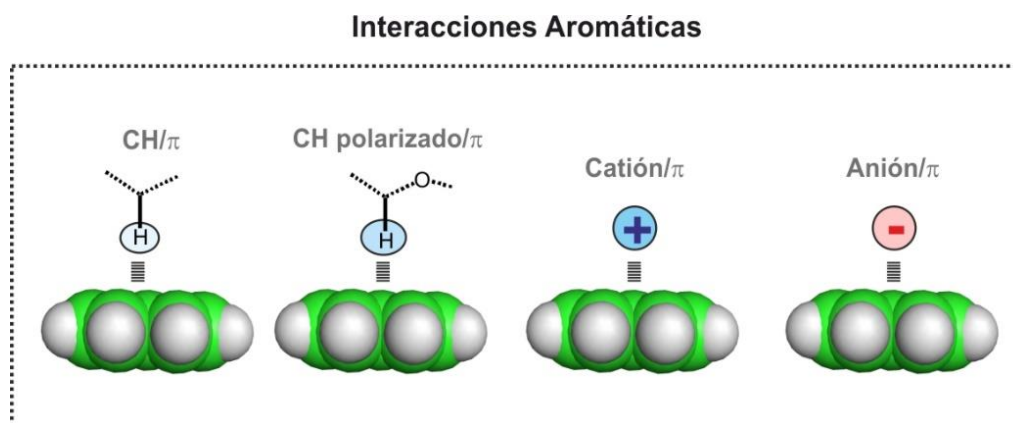


Figura 2.1.- Interacciones débiles más frecuentes en las que participan sistemas aromáticos.

En todos los casos, la fortaleza de la interacción resulta de una suma de contribuciones que incluye interacciones dispersivas, electrostáticas y solvofóbicas, cuya fortaleza relativa es dependiente de un buen número de factores químicos y estructurales, tales como la naturaleza de las especies involucradas, la geometría de interacción, el disolvente o, en el caso de especies iónicas, la naturaleza química de los contraiones. Se trata por tanto de un campo de gran complejidad, como refleja la dispersión relativa de valores recogida en la literatura para la fortaleza de los complejos aromáticos, especialmente de aquellos que involucran especies cargadas (ver apartado 1.2.3.1 de la introducción).

La presente tesis doctoral tiene como objetivo general el estudio y cuantificación de interacciones débiles que involucren sistemas aromáticos y cuenta con dos objetivos específicos que se detallan en los epígrafes A y B.

A.-Desarrollo y aplicación de una estrategia de uso general que permita cuantificar la estabilidad de los complejos aromáticos en entornos de polaridad variable.

En este primer apartado pretendemos realizar un estudio minucioso y sistemático de los complejos aromáticos (Figura 2.1), proporcionando una descripción cuantitativa de las energías de interacción y su dependencia de factores estructurales (geometría de interacción, naturaleza de los grupos cargados...) y del entorno (disolvente, contraiones ...). Más concretamente, con objeto de superar algunas de las dificultades inherentes al estudio de interacciones débiles que involucran sistemas aromáticos, nuestro propósito es abordar el diseño y puesta a punto de una plataforma general que permita la evaluación energética de complejos estructural y químicamente diversos en entornos de distinta polaridad y con la mayor precisión posible.

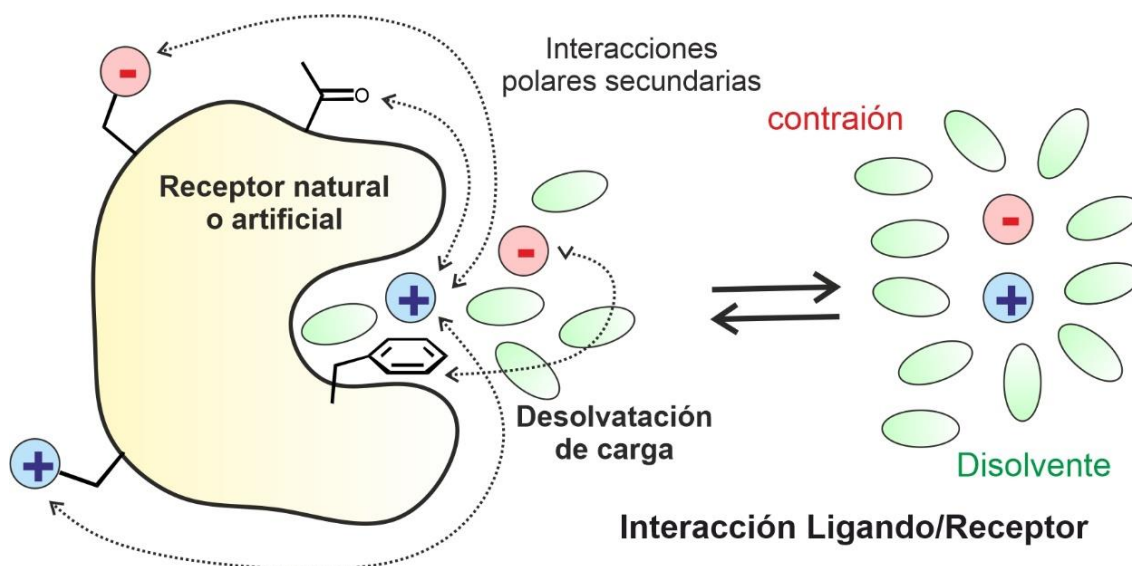


Figura 2.2.- Representación esquemática de las interacciones polares secundarias establecidas entre un ligando cargado y los diversos grupos polares (cargados o no) del receptor. Factores adicionales, tales como los procesos de desolvatación asociados al proceso de reconocimiento o la naturaleza de los contraiones, condicionan igualmente la estabilidad de los complejos.

A este respecto, es preciso comentar que la cuantificación de interacciones débiles admite, en principio, diversas aproximaciones experimentales. Una de las estrategias más comúnmente empleadas a tal efecto implica la comparación de procesos de asociación que involucran al complejo aromático con procesos análogos en los cuales dicho contacto se ha suprimido, sea mediante mutaciones (en el caso de proteínas o ácidos nucleicos), modificaciones químicas en el receptor (en el caso de sistemas sintéticos) o en el ligando. Desafortunadamente, si bien dicha aproximación destaca por su simplicidad, no está exenta de

problemas. Parte de ellos, están relacionados con el hecho de que las interacciones electrostáticas operan a distancias significativas. A modo de ejemplo, si un ligando catiónico presenta contactos con un anillo aromático de un receptor (por ejemplo, un anillo de tirosina, triptófano o fenilalanina. Figura 2.2), la contribución de la carga a la estabilidad del complejo dependerá de dicho contacto, pero también de todas las *interacciones polares secundarias* establecidas con otros grupos del receptor, sean neutros o cargados. Adicionalmente, factores tales como el grado de solvatación del centro de reconocimiento y la geometría de los complejos juegan un papel modulador clave. En consecuencia, los resultados obtenidos mediante esta aproximación experimental son altamente dependientes del contexto.

Una aproximación alternativa al estudio y cuantificación de interacciones aromáticas, empleada con éxito por nuestro grupo de investigación en años recientes (ver apartado 1.2.3.2 de la introducción),⁶⁵ se basa en la química combinatoria dinámica. Así, hemos demostrado que la reacción de derivados de 3-amino-3-desoxi- α -D-glucosaminas neutros, tales como los recogidos en la Figura 2.3, con unidades de aril-acetaldehído genera una mezcla de complejos aromáticos cuya proporción en la mezcla final, derivada tras un paso de reducción irreversible, aporta información precisa sobre su estabilidad relativa. Desafortunadamente, la extrapolación de dicha metodología a sistemas cargados, aunque posible, no es sencilla dado que la nucleofilia/reactividad del grupo amino podría verse sustancialmente afectada por su interacción remota con el grupo cargado, dificultando enormemente la interpretación de los resultados.

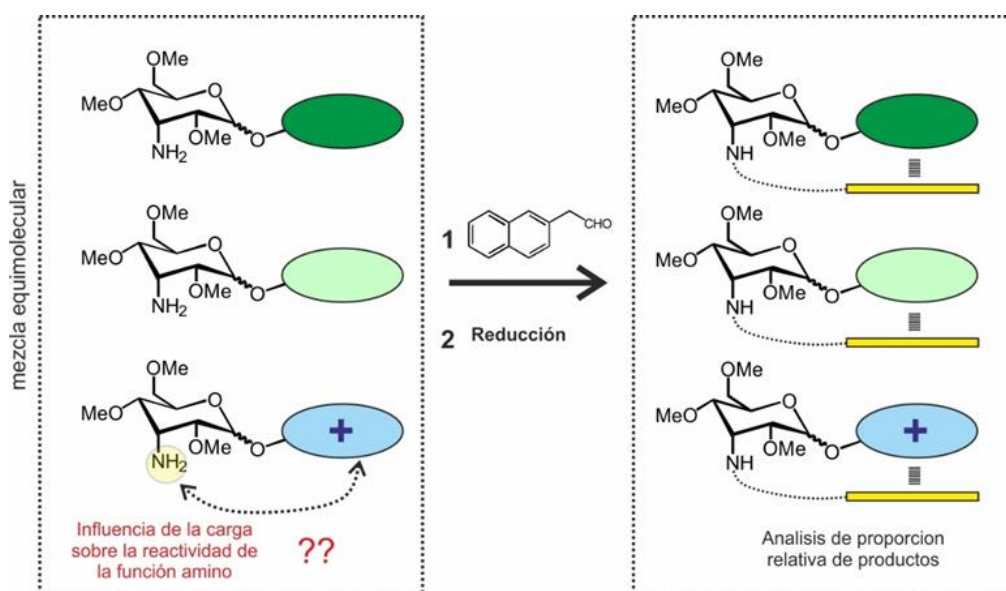


Figura 2.3.- Estrategia basada en química combinatoria dinámica desarrollada por el grupo para la cuantificación de interacciones aromáticas en sistemas neutros. Su extrapolación a sistemas cargados se ve dificultada por el potencial efecto remoto de la carga sobre la reactividad del grupo amino.

Teniendo todas estas consideraciones en cuenta, en la presente tesis optamos por una estrategia alternativa basada en la utilización de *balanzas moleculares*. En principio el concepto de “balanza molecular” hace referencia a un sistema en intercambio entre dos estados; uno en el que la interacción objeto de estudio está presente y otro en el que no. Una vez alcanzado el equilibrio termodinámico, es posible, empleando los sistemas de referencia adecuados, cuantificar las interacciones mencionadas. Dicho intercambio, suele implicar una rotación impedida en torno a enlaces simples, situación habitual en la inmensa mayoría de las balanzas moleculares descritas en la literatura. Sin embargo, para nuestros propósitos, nos decantamos por explotar otro tipo de intercambio químico. Así, partiendo de nuestra experiencia previa con armazones de 3-amino-3-desoxi-alosa, decidimos explorar el potencial de sistemas como los que se ilustran en la Figura 2.4, en los cuales el proceso de intercambio químico implica la isomerización *E/Z* de enaminas, recurriendo a la Resonancia Magnética Nuclear como herramienta de cuantificación. En principio, dichos modelos, deben cumplir varios requerimientos de carácter general:

a) En primer lugar, las enaminas deben poder generarse *in situ* en el propio tubo de RMN, mediante la mezcla del derivado de alosamina adecuado con el aldehído portador de la plataforma aromática. Dicha propiedad permitirá la generación de complejos alternativos a partir de distintas combinaciones de aldehídos y aminoazúcares, incrementando la versatilidad de la aproximación.

b) En segundo lugar, las enaminas deben ser las especies preponderantes en el equilibrio, en detrimento de otras alternativas tales como las iminas o los hemiaminales.

c) En tercer lugar, dado que pretendemos utilizar la RMN como herramienta de cuantificación, el intercambio entre los dos estados del sistema debe ser lento en la escala de desplazamiento químico, produciendo señales diferenciadas y fácilmente integrables.

d) En cuarto lugar, la población de las dos especies en intercambio debe ser suficiente para permitir una cuantificación precisa de ambas. Dicho requerimiento impone límites a la magnitud de las energías de interacción que pueden medirse mediante esta aproximación, siendo especialmente adecuada para complejos débiles.

e) Dado que nuestro propósito es analizar las interacciones aromáticas en entornos de distinta polaridad, como quinto punto, los sistemas diseñados deben ser solubles en un amplio abanico de disolventes.

f) En sexto lugar, nuestras balanzas deben presentar estabilidad suficiente a la degradación química. Dicho requerimiento es especialmente importante en nuestro caso, dado que las enaminas no son especies inertes, pudiendo evolucionar químicamente durante el curso de la equilibración. Para nuestros propósitos, el

equilibrio *E/Z* debe ser suficientemente rápido en relación a la degradación (*chemical quench*) de la mezcla.

g) En séptimo lugar, es preciso disponer de un protocolo de detección sensible que permita la cuantificación de las enaminas, incluso en aquellos casos en los que haya solapamiento de señales y su fracción en el equilibrio sea muy baja.

h) Finalmente, para maximizar la interacción objeto de estudio, el sistema aromático debe ser capaz de adoptar la orientación adecuada con respecto al sustituyente anomérico involucrado en la interacción, lo que implica que debe presentar baja o nula conjugación con el doble enlace de la enamina.

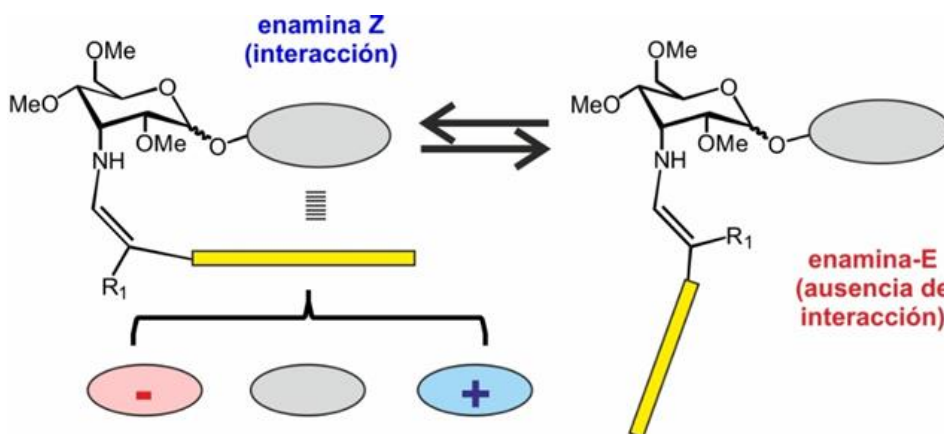


Figura 2.4.- Representación esquemática de la balanza molecular concebida para el estudio y cuantificación de las interacciones aromáticas. La evaluación del equilibrio *Z/E* con respecto a sistemas de referencia adecuados desprovistos de interacción debe proporcionar un valor preciso para la estabilidad del complejo aromático. Dicha evaluación se realizará mediante medidas de RMN.

En cuanto a los aldehídos portadores de la plataforma aromática, las moléculas objetivo diseñadas se muestran en la tabla 2.1. Puede observarse como una diferencia clave entre ellos es la presencia o ausencia de una función metilo en posición α al grupo carbonílico. Dicha ramificación se consideró con objeto de incrementar la estabilidad de las balanzas moleculares, obstaculizando su evolución química mediante reacciones de tipo aldólica, (ver apartado 4.1.5 de discusión de resultados) ya que estas implicarían la generación de un centro cuaternario. Adicionalmente, debe cumplir la función de limitar la conjugación entre el sistema aromático y el doble enlace de la enamina, posibilitando un apilamiento óptimo con los sustituyentes anoméricos de la unidad de alosamina. Por lo que respecta a las plataformas aromáticas, además del pireno decidimos considerar otras como el indol, de mayor riqueza electrónica y menor superficie, que, al incorporar un nitrógeno heterocíclico de tipo pirrólico podría también participar en interacciones de enlace de hidrógeno. De un modo similar, optamos por incluir en nuestro estudio unidades sencillas de superficie limitada como el

naftilo. En todos los casos se sintetizaron versiones de los aldehídos tanto sin etiquetar como etiquetadas en ^{13}C , para facilitar el seguimiento y monitorización de las reacciones químicas mediante RMN. La preparación de las primeras puede considerarse un ejercicio obligado a efectos de optimización de la síntesis.

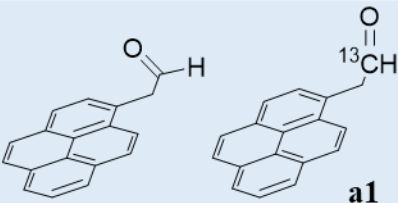
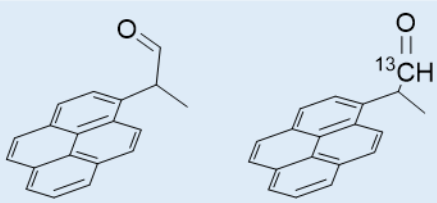
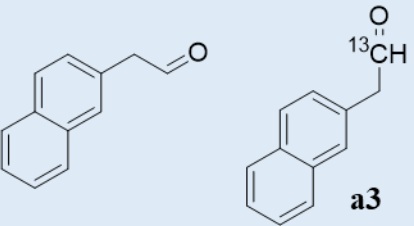
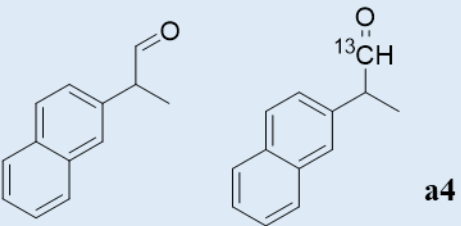
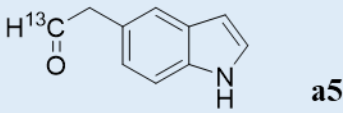
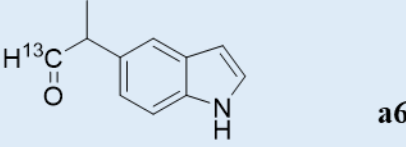
Aril-acetaldehídos	2-Aril-propionaldehídos
 a1	 a2
 a3	 a4
 a5	 a6

Tabla 2.1.- Sistemas de tipo aril-acetaldehído (izquierda) y 2-aril-propionaldehído (derecha) sintetizados para la generación de las balanzas moleculares.

Por su parte, el diseño de los derivados de alosamina considerados en nuestro estudio se realizó atendiendo a varios criterios. Como consideración preliminar, dado que, de acuerdo a la inspección de modelos moleculares, tanto sistemas con configuración anomérica α como β podrían permitir la interacción aromática objeto de estudio, decidimos explorar la utilidad potencial de ambos para nuestros propósitos. Por esta razón nos planteamos, como primer paso, la preparación y posterior evaluación de los derivados **R0 α** y **R0 β** . Estudios de interacción preliminares realizados con los mismos (ver apartado 4.1.1 de discusión de resultados) demostraron que solo los anómeros α satisfacen plenamente la lista de requerimientos previamente mencionados. Teniendo esto en cuenta, para el resto del estudio centramos nuestros esfuerzos en los derivados con configuración α de modo exclusivo. Más concretamente hemos diseñado sistemas donde la unidad enlazada a la posición anomérica presenta un amplio abanico de geometrías y naturalezas químicas, contemplándose así diversos modos de interacción con la unidad aromática.

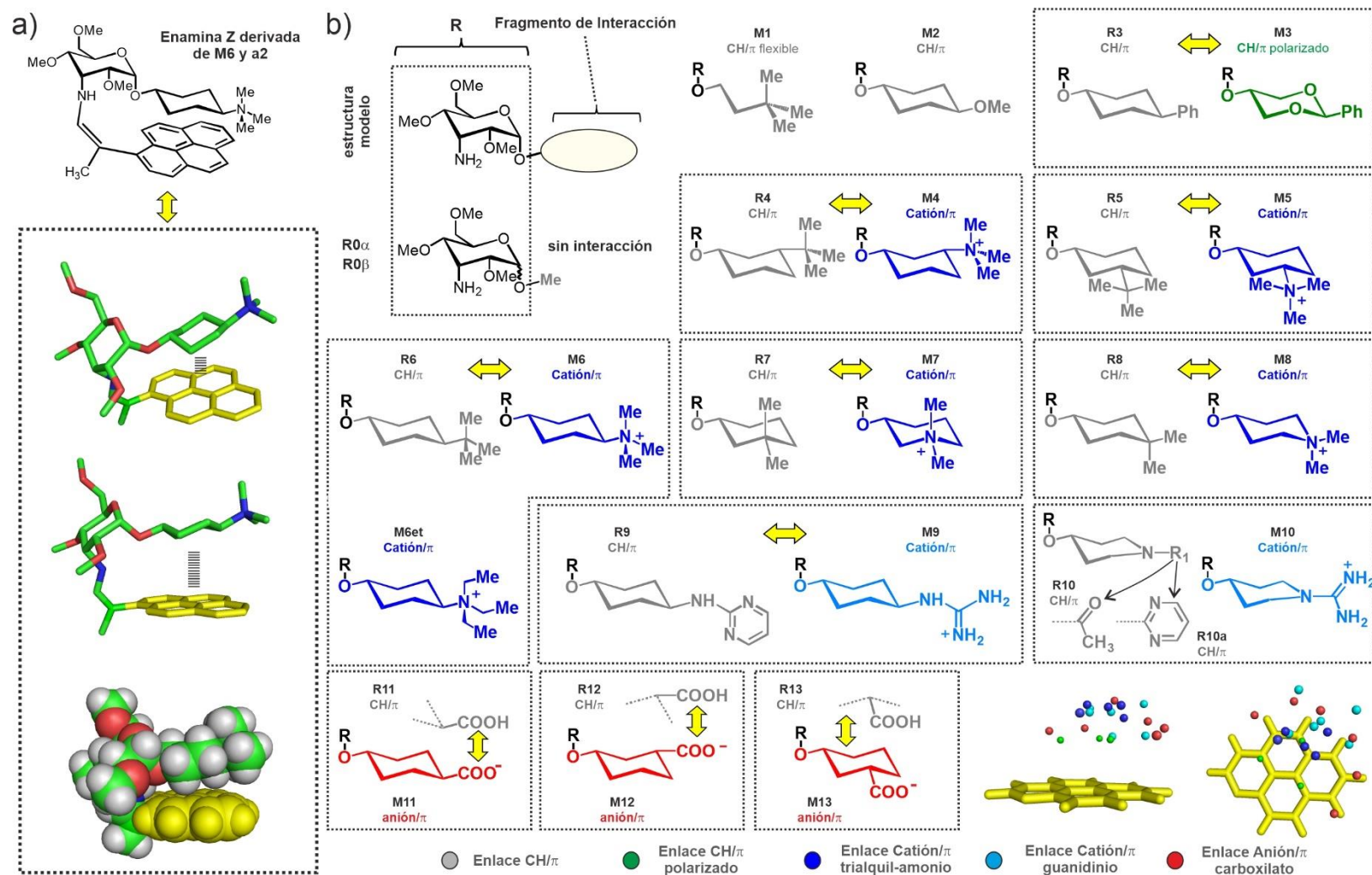


Figura 2.5.- a) Modelo minimizado calculado para la enamina Z derivada del modelo M6 y el aldehído a2. b) Sistemas modelo y referencias diseñadas para el estudio de los complejos aromáticos. Se indica el tipo de complejo establecido por cada sustituyente anomérico en las enaminas Z. En la esquina inferior derecha se muestra la distribución de los átomos cargados y fragmentos CH polarizados (en el caso del modelo M3) en estas, con respecto al anillo pirénico, de acuerdo con modelos minimizados.

Entre estos fragmentos se incluyen:

- Una cadena alquílica neutra no restringida conformacionalmente, capaz de participar en interacciones solvofóbicas, dispersivas y enlaces CH/ π que involucran grupos CH no polarizados de gran movilidad.

- Ciclos hidrocarbonados neutros de seis miembros, capaces de participar en interacciones CH/ π con el sistema aromático a través de funciones CH axiales *no polarizadas*.

- Ciclos neutros de seis miembros, capaces de participar en interacciones CH/ π con el sistema aromático a través de funciones CH axiales *polarizadas*.

- Ciclos de seis miembros equipados con fragmentos de triaquilamónio en disposición tanto exocíclica como endocíclica. Dichos sistemas deben ser capaces de generar complejos catión/ π con un posicionamiento distintivo de la carga con respecto al sistema aromático e incorporarán como contraión bistrifilimida, que por su carácter voluminoso y gran deslocalización de carga debería facilitar su solubilidad en medios orgánicos.

- Ciclos de seis miembros equipados con fragmentos catiónicos exocíclicos de tipo guanidinio. Debido a su mayor tamaño y propiedades químicas, dichos cationes presentan una mayor deslocalización de la carga, así como la capacidad de interactuar con el contraión mediante enlaces de hidrógeno. Ambas propiedades podrían, en principio, condicionar la estabilidad de los complejos catión/ π establecidos. Nuevamente, y a menos que se especifique lo contrario, se recurrirá a la bistrifilimida como contraión.

- Ciclos de seis miembros equipados con precursores aniónicos de tipo carboxilo en disposición exocíclica (**R11-R13**). Los correspondientes aniones **M11-M13** se generarán por tratamiento de dichos sistemas con Et₃N o DBU, según el caso.

Adicionalmente, se abordará la preparación de un derivado desprovisto de unidad de interacción como sistema de referencia (**R0a** en la Figura 2.5). Dicho modelo proporcionará la relación de isómeros *E/Z* en ausencia de complejos aromáticos y es esencial para cuantificar posteriormente el valor energético de las interacciones que se pretenden estudiar. Como consideración final, es preciso destacar que para buena parte de los sistemas catiónicos presente en nuestra lista de moléculas objetivo (Figura 2.5) se incluye un modelo de estructura análoga, pero sin carga, esto es, un *isómero neutro*. La comparación directa entre las energías de interacción derivadas para ambos sistemas nos permitirá aislar el efecto de la carga, determinando su contribución a la estabilidad global del complejo (a la que nos referiremos en adelante como ΔG_{elec}). Para las sales de tetraalquilamónio las referencias neutras provienen de la sustitución del átomo de nitrógeno por un carbono cuaternario (por ejemplo, **M3** vs **R3** o **M4** vs **R4**). En aquellos casos en los que la función catiónica es de tipo guanidinio, se contempla

la sustitución de este por grupos polares neutros, de forma y dimensiones similares (amidas o sistemas heterocíclicos como en **R9**, **R10** y **R10a**).

Tanto los aldehídos (Tabla 2.1) como los derivados de alosamina (Figura 2.5) sintetizados serán empleados en un estudio exhaustivo basado en balanzas moleculares y Resonancia Magnética Nuclear, cuyos objetivos concretos son:

a) Puesta a punto de una plataforma de uso general para el estudio de interacciones aromáticas.

b) Determinación de la estabilidad de complejos aromáticos en sistemas neutros y cargados. Influencia que la polarización de funciones CH, la presencia de cargas, así como la geometría de interacción ejerce sobre las energías libres de los mismos.

c) Análisis de la influencia que la polaridad y características del disolvente ejercen sobre la estabilidad de los complejos aromáticos neutros y cargados.

d) Análisis de la influencia que la naturaleza química de los contraiones ejerce sobre la estabilidad de los complejos aromáticos cargados.

e) Análisis de la influencia que la naturaleza química del sistema aromático ejerce sobre la estabilidad de los complejos cargados en los diferentes entornos.

B.- Potencial de los residuos aromáticos en la estabilización de especies catiónicas.

Estudios realizados por nuestro grupo de trabajo en agua han demostrado que la presencia de grupos amonio en el carbohidrato induce una desestabilización severa de los complejos carbohidrato/aromático. Análogamente, la presencia de unidades aromáticas en las proximidades de los grupos amino conduce a una disminución en su basicidad (ver apartado 1.2.4.3 de la introducción).⁶⁷ Dicho comportamiento se explica por la influencia negativa que tiene la desolvatación parcial de los grupos cargados, promovida por el sistema aromático sobre la estabilidad de los complejos; en términos sencillos, es imposible aproximar un anillo aromático al grupo cargado sin afectar negativamente a su solvatación. En principio, cabría suponer que dicho efecto negativo podría atenuarse o incluso revertirse en disolventes apolares. Sin embargo, en estas condiciones las interacciones ion/contraión deben ser más estrechas y su influencia sobre la estabilidad de los complejos es incierta (Figura 2.6a). A pesar de todo, estudios recientes realizados en nuestro laboratorio han demostrado que plataformas aromáticas convenientemente posicionadas tienen la capacidad de acelerar procesos de glicosidación, presumiblemente mediante la estabilización de especies intermedias altamente reactivas de tipo glicosil-oxocarbenio (Figura 2.6b).¹⁰²

Teniendo en consideración estos resultados previos, nos planteamos evaluar el efecto que las plataformas aromáticas ejercen sobre cargas positivas estáticas en medios apolares como el cloroformo. Esta información tiene un valor evidente en

el contexto de la catálisis y, aunque está directamente relacionada con la estabilidad de los complejos catión/ π , no constituyen medidas equivalentes. Adicionalmente, y como punto secundario, se determinará de *modo cualitativo* la influencia general que tiene la presencia de cargas en el carbohidrato sobre la estabilidad de los complejos carbohidrato/aromático.

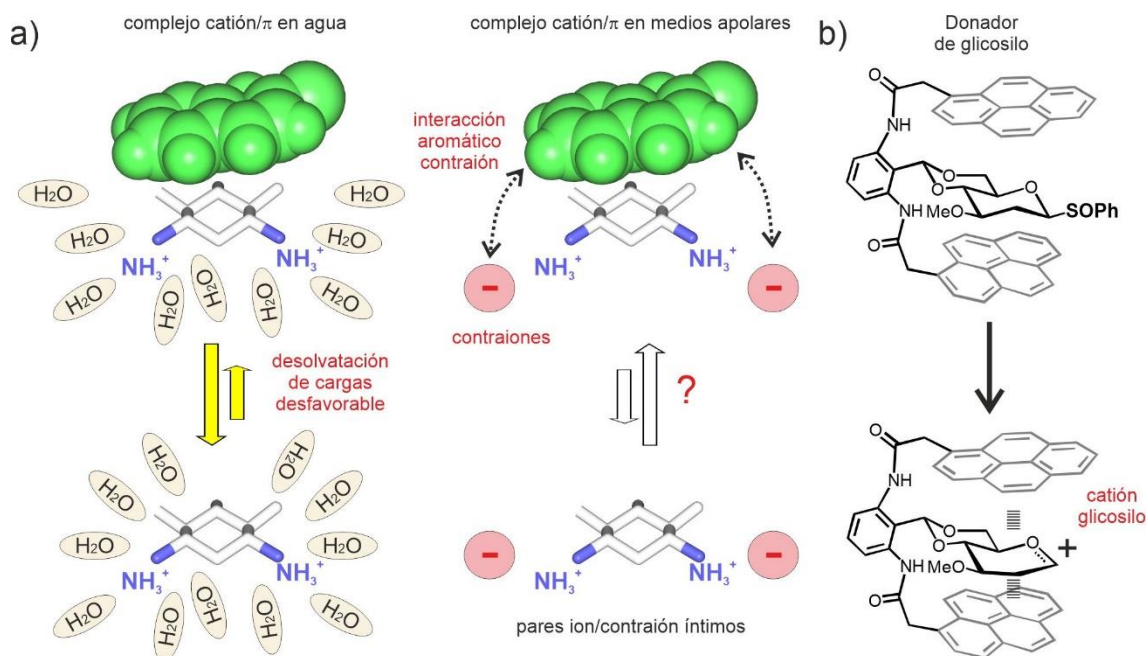


Figura 2.6.- a) Izquierda - Efecto de desolvatación de cargas desfavorable asociado a la formación de complejos catión/ π en agua. Derecha - Complejo catión/ π en medios apolares. Los grupos catiónicos forman pares iónicos íntimos con su contraión, cuya interacción con la plataforma aromática modula la estabilidad de los complejos. b) Estabilización de intermediarios altamente reactivos, de tipo catión glicosilo, por plataformas aromáticas.¹⁰²

Con estos objetivos específicos, y basándonos en la experiencia previa de nuestro grupo de trabajo en sistemas análogos, nos proponemos como primer paso abordar la síntesis y evaluación de amino-azúcares conformacionalmente restringidos mediante un grupo 4,6-O-bencilideno equipado con 1 o 2 unidades de pireno (Tabla 2.2). Dichos modelos deben generar complejos carbohidrato-aromático en los cuales los grupos básicos presentan diferentes orientaciones con respecto a las plataformas aromáticas. Más concretamente, se prepararán derivados de 2-amino-2-desoxi-D-manosa (**R14** y **M14**), 2-amino-2-desoxi-D-glucosa (**R15 α** , **M15 α** , **Ms15 α** , **R15 β** y **Ms15 β**) y 3-amino-3-desoxi-D-alosa (**R16**, **M16 α** y **M16 β**). En el caso de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa, teniendo en cuenta que los estereómeros α y β pueden generar complejos de diferente geometría, se prepararán modelos con ambas configuraciones anoméricas. Asimismo, se considerarán compuestos equipados con una o dos plataformas aromáticas, capaces de establecer complejos de tipo *sandwich* que impliquen simultáneamente

las caras α y β de la unidad de glucosa en el caso del anómero β , o bien la cara β y el hidroximetilo en el anómero α . Finalmente, tenemos prevista la preparación de los sistemas de referencia adecuados desprovistos de unidades de pireno.

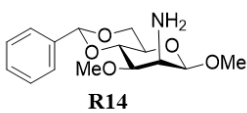
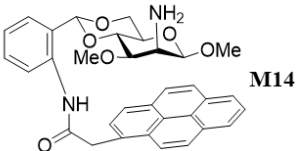
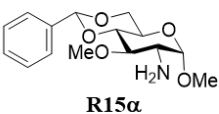
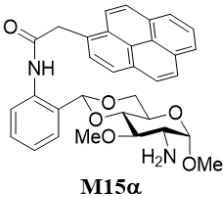
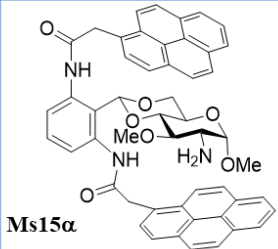
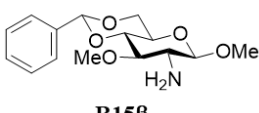
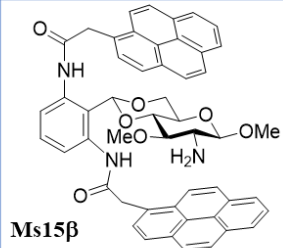
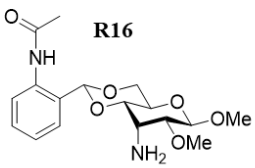
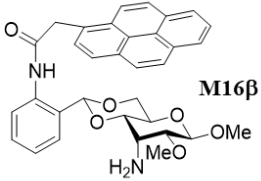
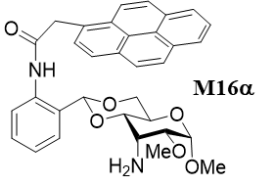
	Referencia	1 Pireno	Sandwich
2-amino-2-desoxi- β -D-manosa	 R14	 M14	_____
2-amino-2-desoxi- α -D-glucosa	 R15α	 M15α	 Ms15α
2-amino-2-desoxi- β -D-glucosa	 R15β	_____	 Ms15β
3-amino-3-desoxi- β -D-alosa	 R16	 M16β	_____
3-amino-3-desoxi- α -D-alosa	_____	 M16α	_____

Tabla 2.2.- Representación de los amino-azúcares modelo considerados junto con sus sistemas de referencia correspondientes.

Una vez completada la síntesis de las moléculas recogidas en la Tabla 2.2, se medirán los cambios de desplazamiento químico inducidos en el anillo de piranosa por la protonación de las aminas mediante distintos ácidos, tanto en los complejos aromáticos como en los sistemas de referencia desprovistos de la unidad de pireno. Dichas medidas proporcionan una vía sencilla para verificar el efecto de las cargas sobre la estabilidad de los complejos y su sensibilidad a la naturaleza química de los contraiones. Adicionalmente, y como punto fundamental, analizaremos la propensión del grupo amino a protonarse, esto es, su basicidad,

tanto en el contexto de los complejos aromáticos como en los sistemas de referencia desprovistos de tal interacción.

Dichas medidas se realizarán mediante experimentos de competición en los que un complejo carbohidrato/aromático y su referencia, en una relación 1:1, serán sometidos a una valoración conjunta con un ácido orgánico fuerte, tal como el trifluoroacético. Estos experimentos (Figura 2.8) deben clarificar en qué medida las plataformas aromáticas proporcionan un entorno propicio para el desarrollo de cargas positivas.

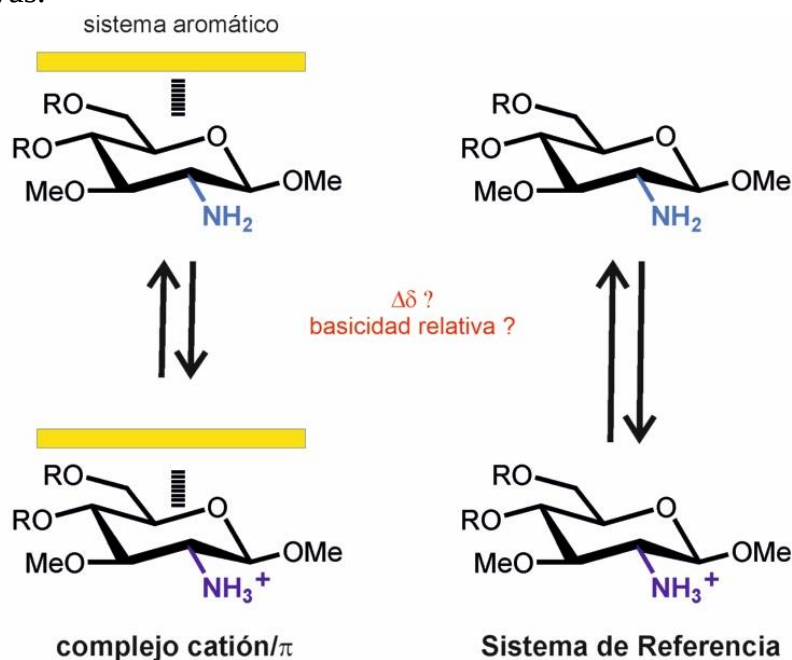


Figura 2.8.- Se analizará la estabilización de especies catiónicas mediante plataformas aromáticas en base a los cambios de basicidad de amino-azúcares sencillos involucrados en complejos aromáticos (izquierda) con respecto a sistemas de referencia adecuados (derecha). Los cambios de desplazamiento químico asociados a la protonación de la amina en ambos casos proporcionará información de carácter cualitativo relativa a la estabilización/desestabilización de los complejos aromáticos.

CAPÍTULO 3

SÍNTESIS DE SISTEMAS MODELO PARA EL ESTUDIO DE COMPLEJOS

3. SÍNTESIS DE SISTEMAS MODELO PARA EL ESTUDIO DE COMPLEJOS

3.1 Síntesis de los sistemas modelo orientados al cumplimiento del Objetivo A

3.1.1. Preparación de los donadores de glicosilo (D1, D2 y D3)

Uno de los retos fundamentales en la preparación de los compuestos objetivo es facilitar una estereoselectividad adecuada (α) en el paso clave de glicosidación. En este sentido, es preciso subrayar la enorme dificultad sintética que entraña la preparación de derivados de alosa con configuración α . Dicha dificultad tiene su origen, en primer lugar, en el efecto estérico desfavorable que supone la presencia de un grupo polar axial en posición 3 de la piranosa para la aproximación de la especie nucleófila por la cara α , tal como se muestra en la Figura 3.1. En segundo lugar, es preciso mencionar que, dependiendo del grupo protector seleccionado para dicha función, es viable la formación de intermedios covalentes donde la cara α quedaría totalmente ocluida o inaccesible (Esquema 3.17).

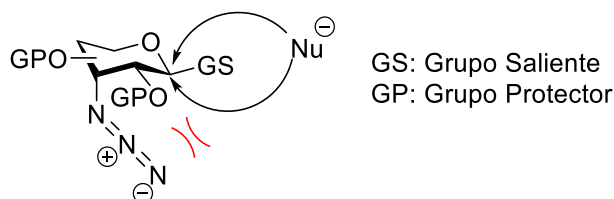


Figura 3.1.- Representación del efecto estérico y estereoelectrónico desfavorable ejercido por el sustituyente en la posición 3 de D-alosa sobre la cara α de la piranosa, en el entorno de la posición anomérica.

Teniendo estos puntos en consideración, decidimos explorar la utilidad de tres donadores alternativos de alosa: **D1**, **D2** y **D3** (Figura 3.2).

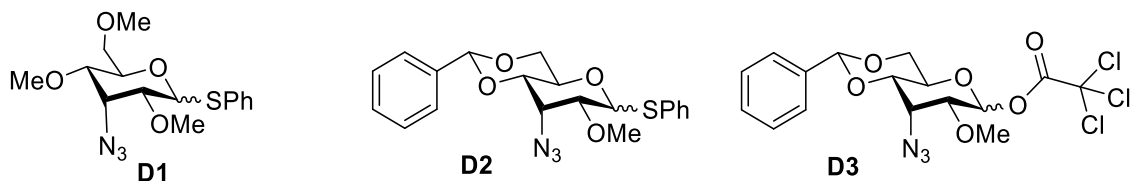
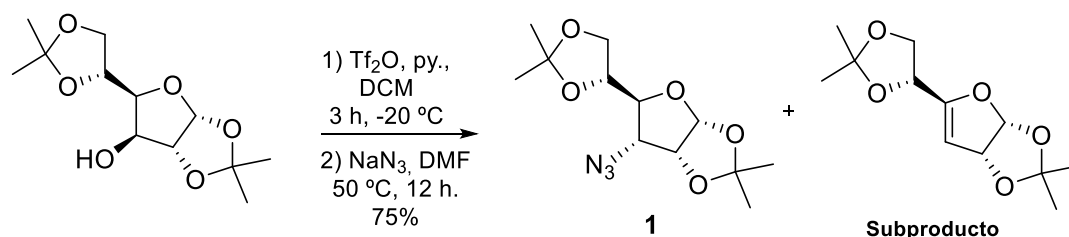


Figura 3.2.- Representación de los tres donadores ensayados **D1**, **D2** y **D3**.

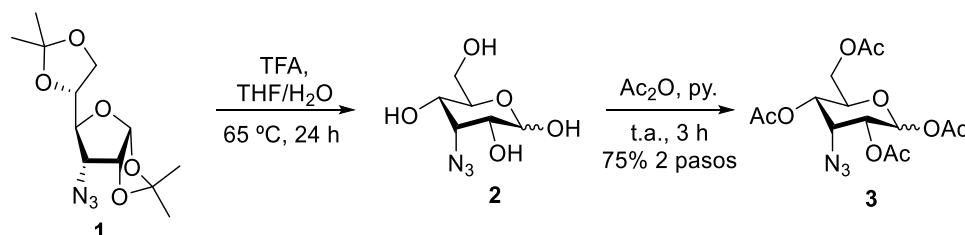
De acuerdo con protocolos puestos a punto en nuestro laboratorio en años anteriores, llevamos a cabo la síntesis del donador **D1** empleando la metodología mostrada en los esquemas 3.1-3.5. Como primera consideración, la necesidad de introducir una función azida nos obliga a diferenciar dicha posición, siendo conveniente por ello la utilización de un derivado de α -D-glucofuranosa protegido

en las posiciones O-1, 2, 5 y 6, como material de partida (Esquema 3.1). Cabe destacar, que dicho producto es comercial y asequible a escala multigramo. Partiendo de este sustrato, procedimos a la introducción del grupo azida en dos pasos, mediante una primera reacción de triflación (sin purificación del triflato intermedio) seguida de una sustitución nucleófila bimolecular que, al proceder con inversión, nos proporcionó la configuración requerida en el producto final. De esta manera llegamos al derivado **1** (Esquema 3.1). Por lo que respecta al paso de activación del hidroxilo, este ha sido objeto de una cuidadosa optimización en nuestro grupo de trabajo. Así, hemos comprobado que la realización de la misma con cloruro de sulfurilo e imidazol procede con tiempos de reacción prolongados y rendimientos moderados. En cambio, la utilización de anhídrido triflico como activante acelera significativamente el proceso, sin suponer un perjuicio a efectos de rendimiento. A pesar de todo, es inevitable la formación, en proporciones apreciables, del producto secundario de β -eliminación. (Esquema 3.1).



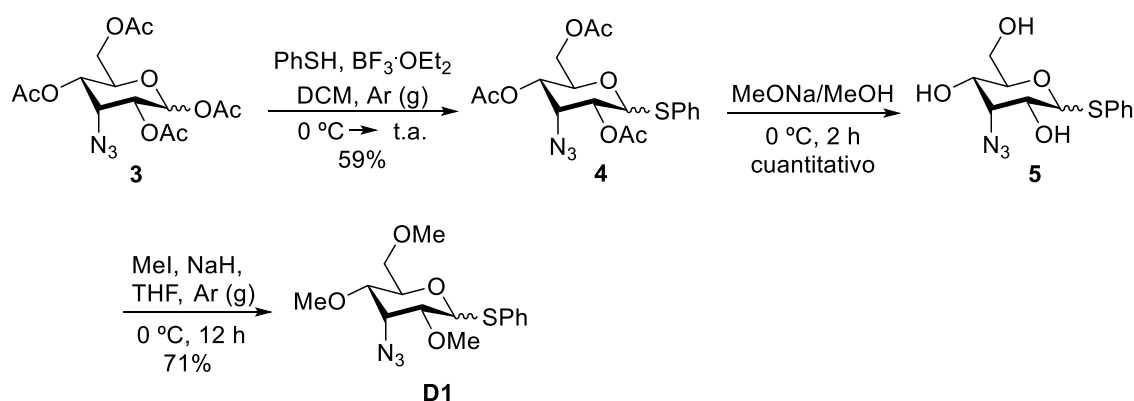
Esquema 3.1.- Descripción sintética empleada para la obtención del azido-derivado **1**.

Partiendo del compuesto **1** se llevó a cabo una hidrólisis con ácido trifluoroacético de los dos grupos isopropilideno (Esquema 3.2), dándose a continuación, en el propio medio de reacción, la interconversión de la forma furanosa a la forma piranosa, más estable (**2**). Este proceso tiene lugar en THF acuoso bajo condiciones de control termodinámico (temperaturas relativamente elevadas y tiempos de reacción prolongados). Teniendo en cuenta la elevada polaridad del producto resultante, decidimos emplearlo en el siguiente paso sin purificación previa. Así, el compuesto **2** fue per-*O*-acetilado in situ con anhídrido acético y piridina para dar el compuesto **3** con un rendimiento moderado.



Esquema 3.2.- Procedimiento sintético empleado para la transformación de **1** en **3**. El compuesto **2** se utilizó en el paso subsiguiente sin purificación.

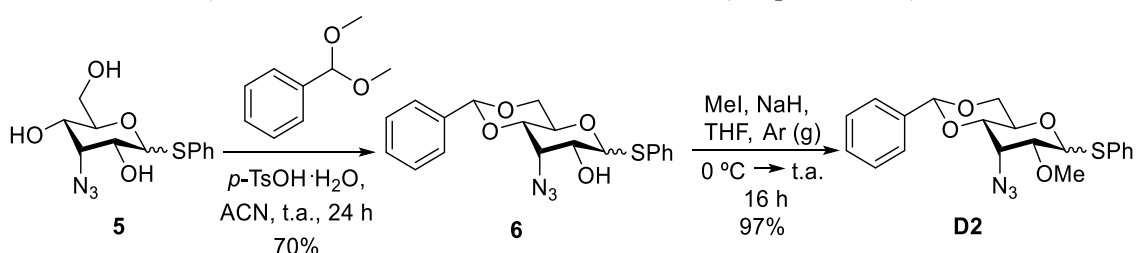
El siguiente paso de reacción implica la introducción del grupo tiofenilo en la posición anomérica del compuesto **3**. De acuerdo con la literatura, existen diversas metodologías para la activación de la posición anomérica en una piranosa peracetilada, que permiten la subsiguiente incorporación de un grupo tiofenilo. Por la simplicidad que presenta, nosotros nos decantamos por la estrategia más extendida, utilizando tiofenol y trifloruro de boro dietileterato como ácido de Lewis activante. La incorporación de este grupo procede con unos rendimientos aceptables (compuesto **4**, 59%)¹¹⁸ y los reactivos involucrados en este paso son de baja toxicidad. (Esquema 3.3).



Esquema 3.3.- Procedimiento sintético empleado en la preparación del donador de glicosilo **D1** a partir del derivado **3**.

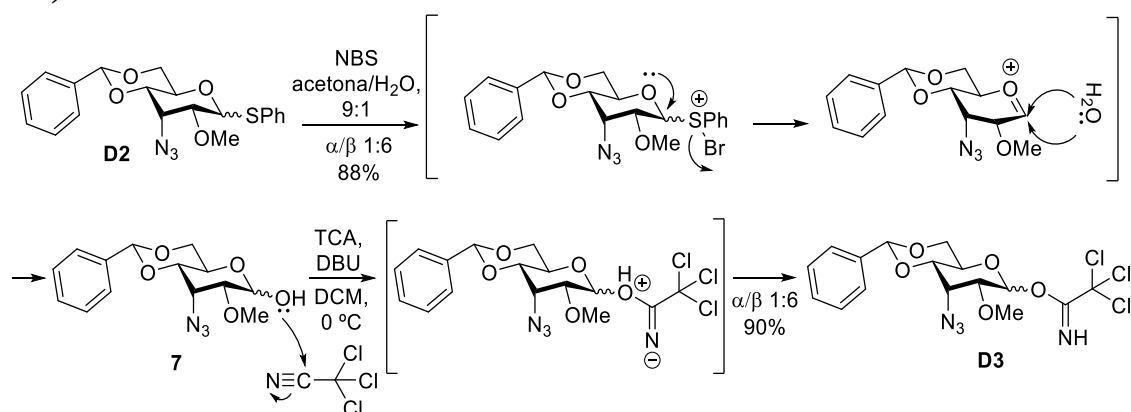
Para la obtención de donador final deseado **D1**, es preciso, a continuación, transformar las funciones acetato en metiléter mediante una reacción de O-metilación. Este requerimiento obedece a la necesidad de favorecer la formación del estereómero deseado α en el paso clave de glicosidación. A este respecto, es preciso mencionar que un grupo protector acetato en la posición 2 del anillo de piranosa tendría el efecto contrario, es decir, favorecería la generación del anómero β (ver Esquema 3.17). De acuerdo con este razonamiento, a partir del tioglicósido peracetilado **4** se eliminaron los acetatos en condiciones de Zemplén,¹¹⁹ utilizando $NaOMe$ en $MeOH$, para dar lugar al triol **5** con rendimientos cuantitativos. Posteriormente, realizamos la per-O-metilación de los grupos hidroxilo con yoduro de metilo e hidruro sódico en THF , obteniéndose así el donador requerido **D1** con un rendimiento óptimo (Esquema 3.3). Dicho donador se obtiene como mezcla de anómeros α/β , aunque la separación de ambos enantiómeros no es esencial, dado que la mezcla puede emplearse directamente en la reacción de glicosidación subsiguiente. El donador **D1**, ampliamente utilizado en nuestro grupo de trabajo en años recientes, nos proporcionó una estereoselectividad aceptable con la mayoría de los aceptores ensayados. Desafortunadamente, con alguno de ellos mostró una mayor tendencia a generar el estereómero β de forma mayoritaria, obligándonos a reconsiderar su estructura química. Por esta razón, recurrimos a

derivados conformacionalmente restringidos, más tendentes a participar en procesos de sustitución bimolecular. Por lo que respecta al donador **D2** (ver esquema 3.4), para su preparación partimos del intermedio **5** cuya síntesis se ha detallado anteriormente (ver esquema 3.3). El primer paso implica la incorporación de un grupo bencilideno en posiciones 4 y 6 del anillo de piranosa. Para ello hicimos reaccionar el derivado **5** con benzaldehído dimetil acetal y ácido *p*-toluensulfónico catalítico, generándose el compuesto deseado **6** con buen rendimiento. Dicho derivado presenta en la posición 2 de la alosa un grupo hidroxilo libre, que es incompatible con el paso de glicosidación posterior. Por ello se procedió a la protección del compuesto **6**, empleando una reacción de *O*-metilación análoga a la detallada en el esquema 3.3 (yoduro de metilo e hidruro sódico en THF) obteniendo así el donador final **D2** (Esquema 3.4).



Esquema 3.4.- Procedimiento sintético empleado en la preparación del donador de glicosilo **D2**.

Finalmente, la preparación del donador **D3** se describe en el esquema 3.5. De acuerdo con este, partiendo del derivado **D2**, llevamos a cabo, en primer lugar, una hidrólisis oxidante, para obtener el hemiacetal **7**. Dicha reacción transcurre a través de un intermedio bromosulfonio anomérico, el cual evoluciona para generar especies de tipo catión glicosilo. El ataque subsiguiente de una molécula de agua al mismo puede darse por ambas caras del azúcar, produciéndose mezclas anoméricas α/β . A partir del compuesto **7**, se obtuvo el tricloroacetimidato final **D3** mediante su reacción con tricloroacetnitrilo en medio básico a 0 °C (Esquema 3.5).



Esquema 3.5.- Esquema sintético utilizado para la preparación del donador de glicosilo **D3** junto con detalles mecanísticos del proceso.

3.1.2 Síntesis de las especiesceptoras

Las especiesceptoras requeridas para nuestro estudio se muestran en la tabla 3.1. Se han clasificado en 4 grupos, atendiendo a si el aceptor es lineal o cíclico, si presenta grupos CH polarizados o no, y si son precursores de sistemas catiónicos o aniónicos. En el grupo 1 se incluye el aceptor 3,3-dimetil-1-butanol portador de una cadena alquílica lineal y flexible. En el segundo grupo se incluyen varios compuestos derivados del ciclohexanol que presentan sustituciones en diferentes posiciones del ciclo. Por su parte, el tercer grupo está integrado por un único aceptor, equipado con dos átomos de oxígeno endocíclicos y un sustituyente aromático. Finalmente, en el último grupo se reúnen los derivados del ciclohexanol precursores de los modelos cargados, tanto catiónicos como aniónicos. Los primeros, incorporan un átomo de nitrógeno en diferentes posiciones del ciclo, lo que nos va a permitir estudiar complejos en los que las especies catiónicas están diferentemente posicionadas con respecto al sistema aromático. En casos concretos se ensayarán diversos grupos protectores para el átomo de nitrógeno con el fin de estudiar su efecto sobre la estereoselectividad en las reacciones de glicosidación (ver Tabla 3.1). En este grupo hemos incluido igualmente una especie aceptor catiónica que incorpora un grupo amino cuaternizado (**A9**) y que fue ensayado en reacciones de glicosidación, como vía de acceso alternativa a los modelos, si bien esta se descartó finalmente (ver apartado 3.1.3.1). Por su parte, los aceptores empleados en la preparación de los modelos aniónicos introducen la función éster en diferentes disposiciones del ciclohexilo (**A19** y **A20**).

Cabe mencionar que varios de estos derivados son comerciales (**A1**, **A3**, **A5** y **A8**), ya sea como productos enantioméricamente puros, mezclas racémicas o mezclas de diastereómeros, siendo necesario en este último caso un paso cromatográfico de purificación.

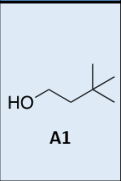
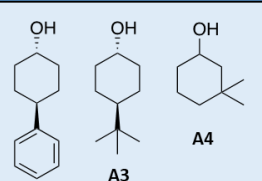
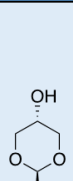
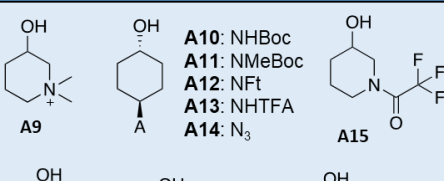
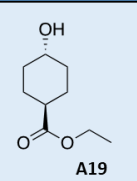
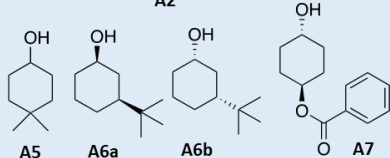
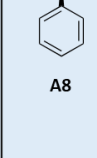
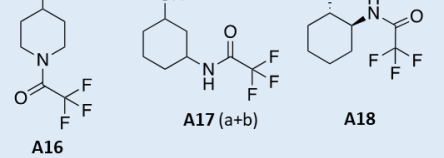
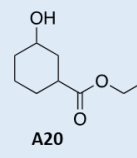
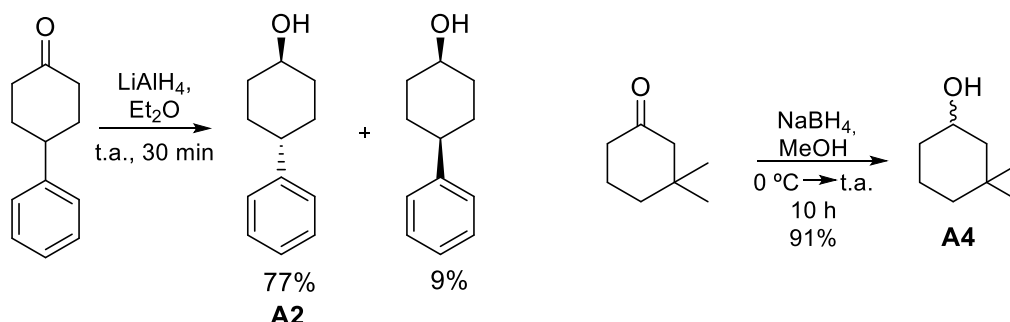
Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	
 A1	 A2 A3 A4	 A8	 A9 A A15	 A19
 A5 A6a A6b	 A7		 A16 A17 (a+b) A18	 A20

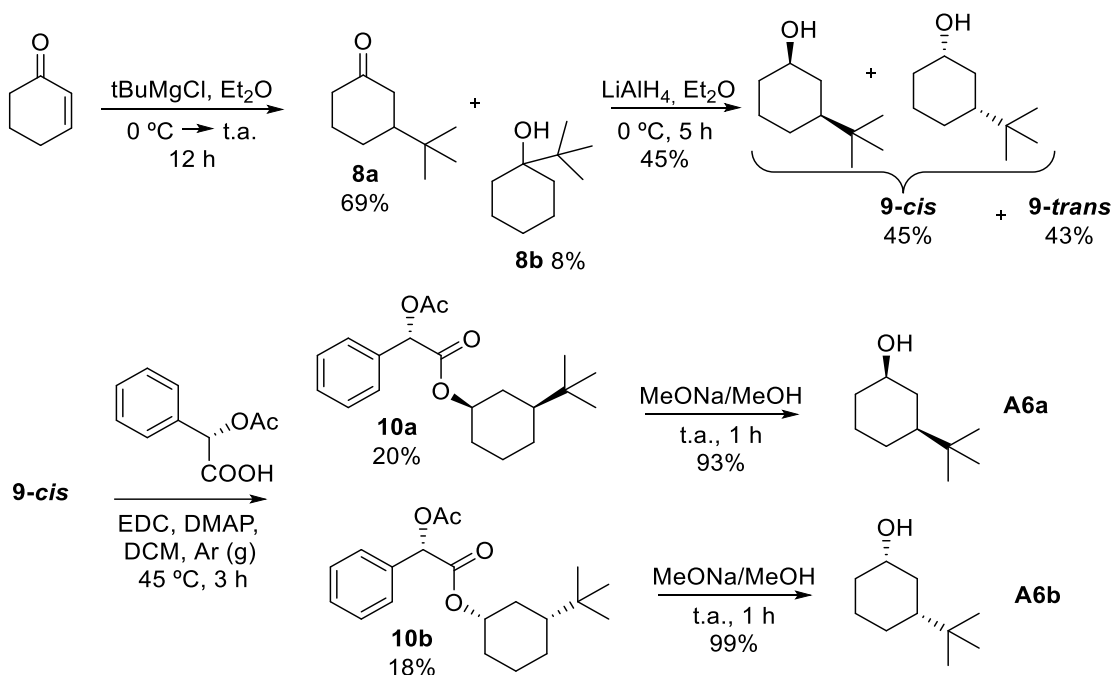
Tabla 3.1.- Batería de aceptores de glicosilo empleados en la preparación de los sistemas modelo diseñados.

Por lo que respecta a las especies del grupo 2, los derivados **A2** y **A4** fueron sintetizados a partir de sus precursores carbonílicos mediante un paso de reducción. En el caso del derivado **A2**, dicha reacción se llevó a cabo empleando hidruro de litio y aluminio como agente reductor ya que se ha descrito que esta reacción proporciona una estereoselectividad *trans* preferente.¹²⁰ Por el contrario, para la obtención del compuesto **A4** recurrimos a condiciones de reducción más suaves, empleando borohidruro sódico, lo que dio lugar a una mezcla racémica (Esquema 3.6).



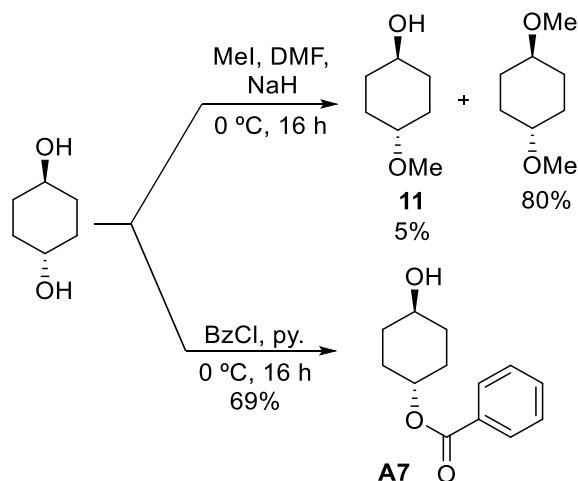
Esquema 3.6.- Reacciones de reducción empleadas para la obtención de los aceptores **A2** y **A4**.

En cuanto a los aceptores enantioméricos **A6a** y **A6b**, se desarrolló una estrategia sintética alternativa, teniendo en cuenta la posible obtención por separado de ambas especies. La ruta proyectada se muestra en el Esquema 3.7 y consta de cuatro pasos, los cuales trascurren con rendimientos moderados.



Esquema 3.7.- Ruta sintética empleada para la obtención y separación de los derivados **A6a** y **A6b**.

En primer lugar, se incorporó el grupo *tert*-butilo mediante una adición conjugada 1,4 tipo Michael del cloruro de *tert*-butilmagnesio a la 2-ciclohex-1-ona comercial. Esta reacción genera como producto mayoritario el compuesto deseado de adición 1,4 (**8a**), acompañado de manera minoritaria por el producto de adición 1,2 (**8b**). Dicha regioselectividad, favorable a nuestros intereses, obedece al impedimento estérico que supone el ataque 1,2 del grupo *tert*-butilo a la posición carbonílica. A continuación, se llevó a cabo la reducción de la ciclohexanona **8a** con LiAlH_4 , dando lugar a una mezcla compleja formada por 4 cuatro compuestos: dos derivados *cis* (**9-cis**) enantioméricos y dos derivados *trans* (**9-trans**). En este paso se pudo aislar la mezcla de compuestos **9-cis** mediante técnicas cromatográficas. Con el objetivo de obtener por separado ambos enantiómeros, decidimos incorporar a nuestra mezcla **9-cis** un auxiliar quiral, recurriendo a una reacción de acoplamiento denominada esterificación de Streglich.¹²¹ Como auxiliar quiral seleccionamos el (*S*)-ácido mandélico, previamente acetilado en el hidroxilo libre por tratamiento con cloruro de acetilo. Como agente de acoplamiento se usó EDC en presencia de DMAP catalítico, crucial en la eficiencia de la reacción. Tal y como esperábamos en este paso se pudieron aislar los diastereoisómeros **10a** y **10b** mediante una laboriosa purificación en columna de gel de sílice. Finalmente, se llevó a cabo la eliminación del auxiliar quiral en cada diastereoisómero por separado, empleando condiciones de Zemplén (metanol con sodio catalítico), obteniéndose los dos aceptores finales **A6a** y **A6b** enantioméricamente puros.

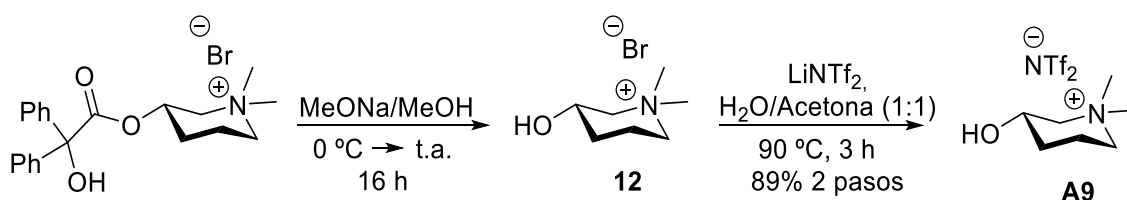


Esquema 3.8.- Procedimiento sintético empleado para la obtención del aceptor A7.

Por lo que respecta al aceptor **A7**, este se preparó a partir del reactivo 1,4-*trans*-ciclohexanodiol comercial. Cabe mencionar que nuestros esfuerzos sintéticos iniciales estuvieron orientados a la obtención de la especie aceptora que ya incorporaba el grupo metiléter presente en el modelo final **M2**. Desafortunadamente, la reacción de mono metilación ensayada procedió con

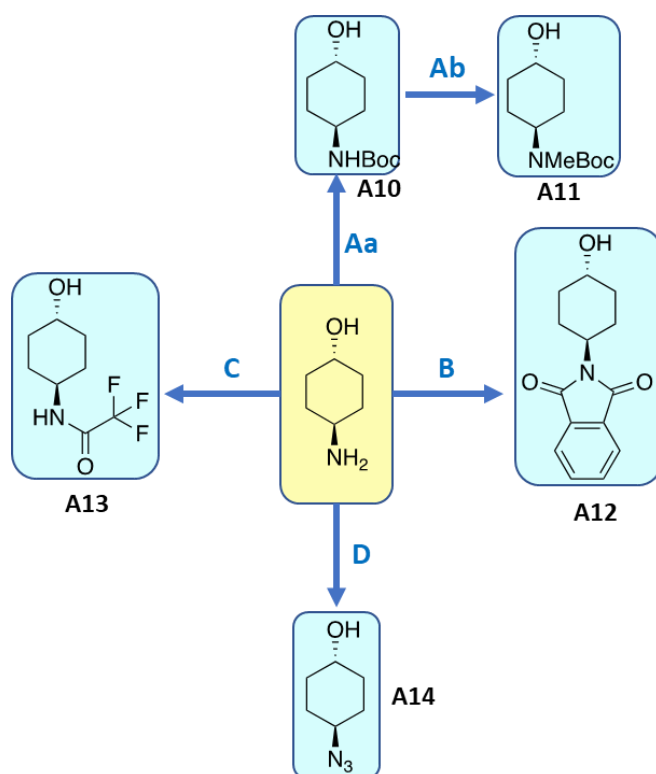
rendimientos limitados hacia la formación del compuesto **11**, dada la dificultad que entraña evitar la incorporación de un segundo grupo OMe. Por ello decidimos abordar la mono-protección de una de las funciones hidroxilo con un grupo benzoato. En este caso fuimos capaces de obtener el derivado monobenzoilado con rendimientos aceptables, lo cual probablemente refleja el efecto desactivante que, a pesar de la larga distancia entre ambos, ejerce el benzoato sobre el hidroxilo restante (Esquema 3.8).

En lo referente a los derivados nitrogenados, nuestros esfuerzos iniciales estuvieron orientados a la utilización directa de las sales de amonio cuaternarias como especiesceptoras en el paso de glicosidación (ver Esquema 3.9). La consecución de dicho objetivo se topa con la baja solubilidad que los compuestos cargados exhiben habitualmente en medios de baja polaridad. Dicha circunstancia nos obligó a seleccionar un contraión inusual que, debido a su gran tamaño y menor concentración de carga, podría en principio facilitar la solubilización del aceptor en medios orgánicos. Así, partiendo del compuesto bromuro de mepenzolato comercial, realizamos una reacción de metanólisis del grupo éster con metóxido sódico en metanol para dar el compuesto **12**. A continuación, realizamos un intercambio de contraión con bistrifilimida de litio (LiNTf₂) en acetona acuosa, obteniéndose así el compuesto **A9** con buenos rendimientos.



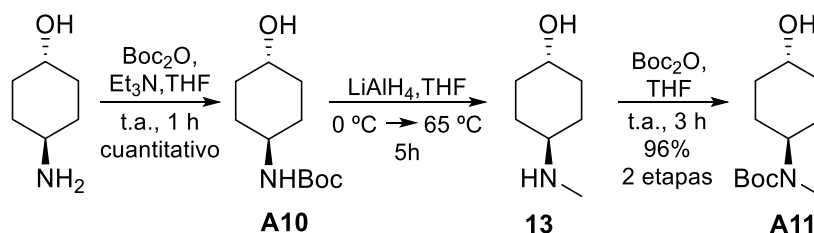
Esquema 3.9.- Esquema sintético utilizado para la preparación de la especie aceptor **A9**. El compuesto **12** se utilizó en el paso siguiente sin purificación.

Por lo que respecta a los aceptores nitrogenados neutros **A10-18**, cabe destacar que la síntesis de estos implica, en todos los casos, la selección e introducción de un grupo protector adecuado en la función nitrogenada, compatible con las condiciones de glicosidación y favorable a nuestros intereses desde el punto de vista de la estereoselectividad inducida. Con este criterio general realizamos un estudio preliminar, empleando el *trans*-4-aminociclohexanol como sistema modelo. Así, llevamos a cabo el bloqueo de la función amino mediante la introducción de distintos grupos para su ensayo posterior. Más concretamente, abordamos la preparación de los aceptores protegidos **A10-A14** que incorporan funciones Boc, metil-Boc, ftalimida, trifluoroacetamida y azida, respectivamente (Esquema 3.10).



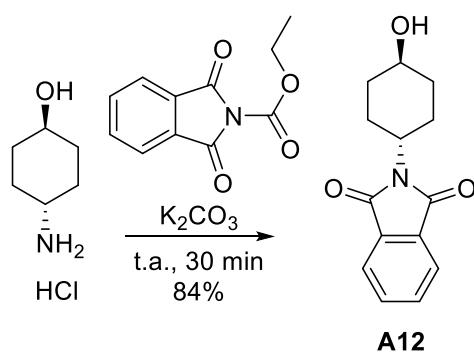
Esquema 3.10.- Distintas alternativas ensayadas para la protección de la función amino en el *trans*-4-aminociclohexanol para dar lugar a las especiesceptoras **A10-A14**.

En primer lugar, el grupo amino se protegió de manera selectiva mediante la introducción de un grupo *tert*-butiloxycarbonilo (Boc) ya que se trata de una estrategia muy extendida que procede habitualmente con rendimientos cuantitativos.¹²² Así el derivado comercial *trans*-4-aminociclohexanol se trató con anhídrido de Boc en presencia de trietilamina a 0 °C, dando lugar al aceptor **A10**. Seguidamente dicho producto se modificó mediante una secuencia de dos pasos que se detalla en el Esquema 3.11. A partir del aceptor **A10** se llevó a cabo una reacción de reducción con hidruro de litio y aluminio en THF a 65 °C, que condujo a la formación del derivado metilamina. En un segundo paso, la amina secundaria resultante fue protegida de nuevo mediante la introducción de un grupo Boc para generar la especie aceptor **A11**. Dicho compuesto presenta la ventaja con respecto a **A10** de portar en su estructura una de las funciones alquílicas requeridas para la formación del grupo trimetilamonio presente en **M6**.



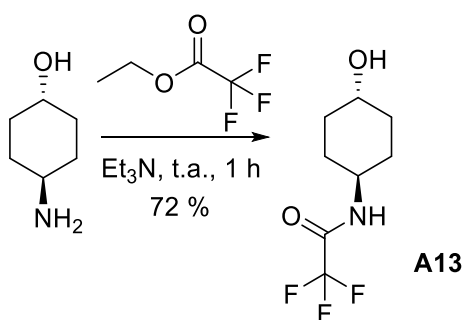
Esquema 3.11.- Procedimiento sintético empleado para la obtención del aceptor mono-*N*-metilado **A11** a partir del aceptor **A10**.

En segundo lugar, procedimos a la síntesis del derivado **A12** que incorpora un grupo protector de tipo ftalimida. Dicha funcionalidad presenta un mayor carácter electroatractor con respecto al grupo Boc. De acuerdo con estudios recientes¹²³ (Tabla 3.2 en el apartado 3.1.3) esto podría potenciar la estereoselectividad α en el paso clave de glicosidación, facilitando la generación del estereómero deseado. Así, el tratamiento del sustrato comercial *trans*-4-aminociclohexanol con *N*-carbetoxiftalimida, en medio básico dio lugar a la formación del aceptor **A12**. Dicha reacción procede con una cinética muy rápida y presenta la ventaja adicional de permitir el aislamiento del aceptor final deseado por precipitación en el propio medio de reacción con un 84% de rendimiento.



Esquema 3.12.- Introducción del grupo protector ftalimido requerido para la preparación de la especie aceptora **A12**.

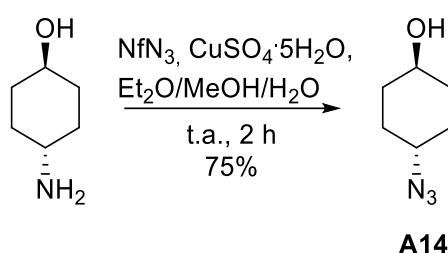
Si bien la función ftalimida presenta las propiedades electroattractoras deseadas para nuestros objetivos sintéticos, cabe destacar que su volumen estérico es significativo. Esto podría jugar en nuestra contra, especialmente considerando las dificultades de carácter estérico que implica el ataque por la cara α a un donador de alosa (Figura 3.1).



Esquema 3.13.- Introducción de la función trifluoroacetato requerida para la preparación de la especie aceptora **A13**.

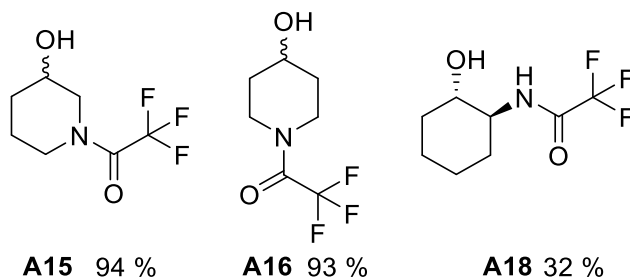
En lo que respecta al grupo protector incorporado en el aceptor **A13**, es preciso mencionar que la experiencia adquirida en nuestro grupo de trabajo indica que las reacciones de glicosidación en presencia de amidas pueden, en ocasiones, ser problemáticas y proceder con bajos rendimientos. Ello puede deberse, en parte, al carácter altamente polar de las mismas, así como a la nucleofilia parcial del

oxígeno amídico que lo habilita para participar en reacciones secundarias. Adicionalmente, las funciones carbamato presentan otros inconvenientes a efectos de caracterización por RMN, dada la existencia habitual de equilibrios lentos de rotación. Teniendo todas estas consideraciones en mente, decidimos finalmente incorporar a nuestra lista de aceptores el derivado con una función azida **A14**. Sin embargo, es preciso señalar que la incorporación de funciones de tipo azida en la especie aceptora no está exenta de problemas. Como primera consideración, en su preparación es necesario prestar atención tanto a los reactivos que se utilizan como a los productos que, dependiendo de su naturaleza, pueden llegar a ser explosivos (especialmente algunas azidas orgánicas cuando presentan una baja relación entre el número de átomos de C y N) ¹²⁴ y/o tóxicos.



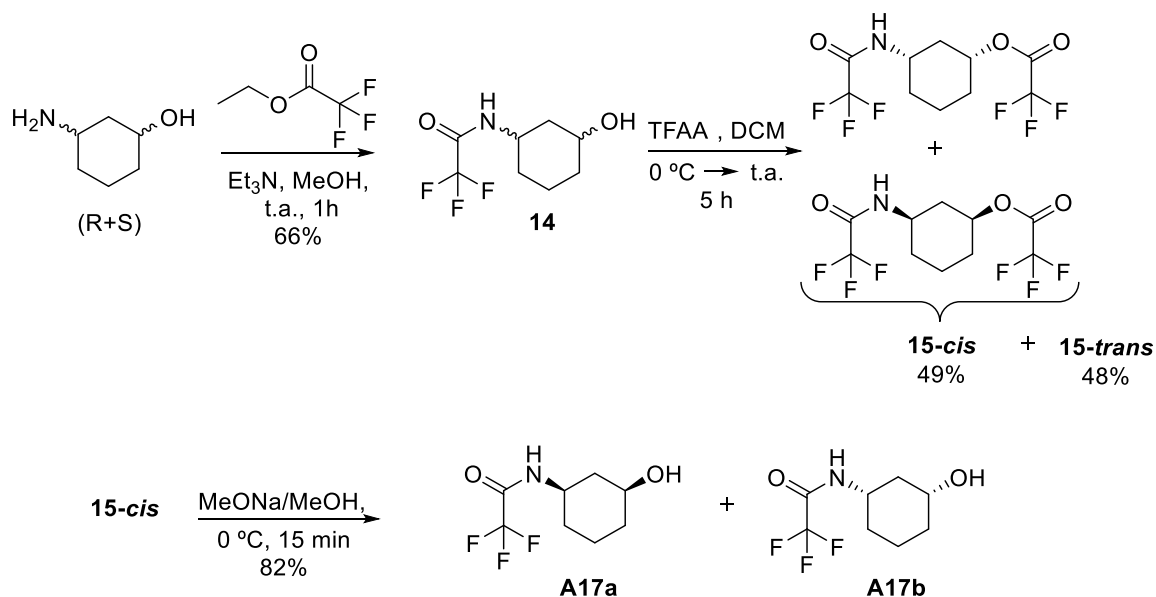
Esquema 3.14.- Síntesis del aceptor A14 llevado a cabo mediante una reacción de diazotransferencia.

La síntesis del aceptor **A14** descrita en la literatura hace uso del reactivo 1-*H*-imidazol-1-sulfonyl azida para la introducción de la función azida. Sin embargo, dado que dicho reactivo es potencialmente explosivo decidimos modificar el procedimiento experimental reemplazándolo por nonafluorobutanossulfonyl azida (nonaflil azida).¹²⁵ Así, la reacción de diazotransferencia¹²⁶ se llevó a cabo por tratamiento del sustrato comercial *trans*-4-aminociclohexanol con nonaflil azida, en mezclas EtOH/MeOH/H₂O, generándose el producto deseado **A14** (Esquema 3.14). Este se aisló sin necesidad de un procedimiento cromatográfico, mediante un simple tratamiento en medio básico y un paso posterior de extracción, en el cual la práctica totalidad de los productos secundarios (como la nonafluorobutanossulfonamida generada) quedan en la fase acuosa.



Esquema 3.15.- Rendimientos obtenidos en la preparación de los aceptores A15, A16 y A18.

Finalmente, los resultados preliminares de nuestros ensayos de glicosidación, realizados con las especies **A9** y **A11-14** (ver Tablas 3.1 y 3.3 en el apartado 3.1.3), nos condujeron a hacer un uso generalizado de la función trifluoroacetamida como grupo protector en la preparación del resto de los aceptores nitrogenados. En el caso de los compuestos **A15**, **A16** y **A18** los rendimientos obtenidos se detallan en el Esquema 3.15. Para el aceptor **A18** es modesto, lo cual puede atribuirse a la menor accesibilidad y/o nucleofilia por efecto inductivo del grupo hidroxilo vecinal.



Esquema 3.16.- Representación del procedimiento experimental empleado para la obtención de la especie aceptora **A17** como mezcla de enantiómeros con orientación relativa *cis* de los sustituyentes.

Por lo que respecta a la preparación de los derivados enantioméricos **A17a** y **A17b**, partimos de una mezcla racémica comercial del precursor 3-aminociclohexanol. Con objeto de facilitar el aislamiento de los derivados *cis* decidimos llevar a cabo la introducción secuencial de dos funciones trifluoroacetato, tal y como se muestra en el Esquema 3.16. La menor polaridad de los intermedios completamente protegidos facilitó la separación de las mezclas *cis* y *trans*, empleando métodos cromatográficos convencionales. Finalmente, tras un último paso de desprotección de la función hidroxilo presente en los derivados *cis* se obtuvo la mezcla de aceptores enantioméricos **A17a** y **A17b**. Esta fue empleada directamente en las reacciones de glicosidación (ver apartado 3.1.3).

3.1.3. Preparación de los sistemas modelos: reacciones de glicosidación, funcionalización y reducción

3.1.3.1. Consideraciones generales de la reacción de glicosidación

Tal y como se ha comentado con anterioridad, la síntesis de los modelos propuestos en el apartado de objetivos comprende un paso clave de glicosidación. De manera general, dichas reacciones transcurren mediante el acoplamiento entre un electrófilo, denominado donador de glicosilo y un alcohol nucleófilo, conocido como aceptor de glicosilo, para dar lugar a la formación de un enlace O-glicosídico. En este proceso se genera comúnmente una mezcla de epímeros α/β , dominada en mayor medida por uno u otro dependiendo de una gran variedad de factores estructurales, químicos y metodológicos. En nuestro caso es de capital importancia favorecer en la medida de lo posible la formación del estereómero α , algo especialmente complicado tratándose de donadores de alosa.

Como es lógico dada la importancia de estas reacciones, se han desarrollado a lo largo de los años una amplia variedad de metodologías sintéticas complementarias orientadas a la formación de enlaces glicosídicos. A pesar de esta diversidad metodológica, hay que destacar el papel central que, ya sea como intermedios o como estados de transición, juegan los cationes glicosilo en la mayoría de los casos. Por otro lado, factores tales como la naturaleza del donador, del aceptor, la temperatura o incluso la polaridad del disolvente influyen en su estabilidad, condicionando finalmente la estereoselectividad del proceso.

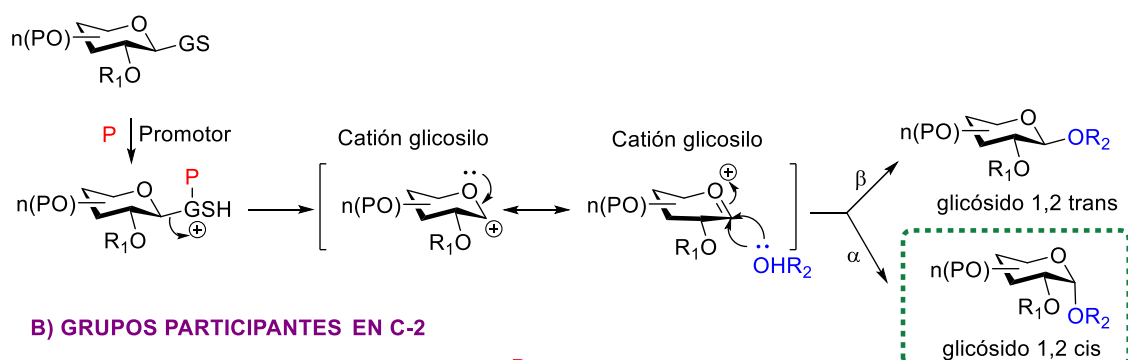
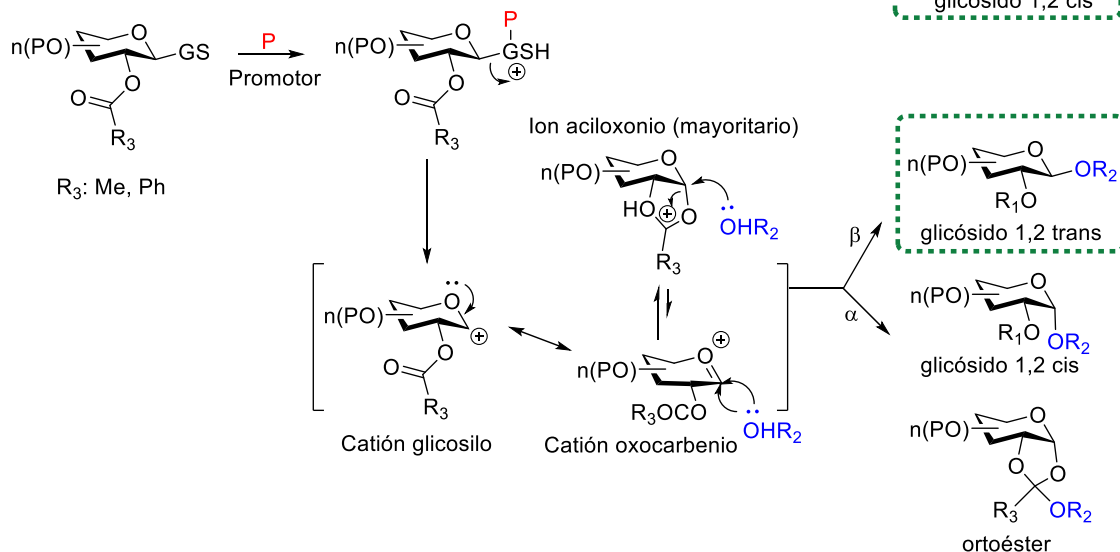
Así, de acuerdo con el mecanismo general más comúnmente aceptado (representado en el Esquema 3.17), las reacciones de glicosidación transcurren en una sucesión de pasos, de los cuales el primero consiste en la activación de la posición anomérica del donador de glicosilo. Esta reacción implica la participación de un reactivo denominado promotor, cuya función es transformar el sustituyente anomérico en un buen grupo saliente. El siguiente paso implica la ruptura del enlace formado entre la posición acetálica y el grupo saliente del donador, generando así un intermedio altamente reactivo denominado catión glicosilo o glicosil-oxocarbenio, cuya formación es normalmente el paso determinante de la velocidad de reacción. Este es rápidamente capturado por la especie aceptora de acuerdo con un proceso típico de sustitución nucleófila unimolecular (S_N1). Como es habitual en estos casos, el ataque del aceptor puede transcurrir tanto por la cara α como por la cara β , generando así una mezcla de anómeros. Cabe mencionar, sin embargo, que el escenario ideal S_N1 descrito no es general. De hecho, dependiendo de la estabilidad del catión glicosilo, la nucleofilia de la especie aceptora y las condiciones experimentales pueden dar lugar al desplazamiento del sustituyente anomérico activado de forma concertada con el ataque del nucleófilo en un proceso más o menos sincrónico que procede con inversión de la configuración. A pesar

de ello, incluso en sustituciones de tipo S_N2 , el estado de transición presenta, en la mayoría de los casos, un marcado carácter de glicosil-oxocarbenio, caracterizado por el desarrollo de carga positiva en la unidad de piranosa y la rehibridación del carbono anomérico. De acuerdo con esta descripción, los mecanismos S_N1 o S_N2 puros constituyen situaciones extremas relativamente poco frecuentes. Así, los estudios cinéticos descritos hasta la fecha muestran un escenario complejo de acuerdo con el cual las reacciones de sustitución sobre la posición anomérica proceden habitualmente a través de un gradiente continuo de mecanismos, entre los cuales los procesos puramente S_N1 o S_N2 representan casos límite.

Un factor adicional de complejidad a considerar es que, con relativa frecuencia, los cationes glicosilo generados tras la activación y partida del grupo saliente son capturados por especies aniónicas o neutras presentes en el medio de reacción para generar otras especies reactivas capaces de actuar como reservorios de los mismos o participar en procesos de sustitución S_N2 con la especie aceptora. Un ejemplo arquetípico de dicha complejidad mecanística lo representan los procesos de glicosidación mediados por glicosil-triflatos, ampliamente estudiados en años recientes en nuestro grupo de trabajo (ver Figura 1.22 en el apartado 1.2.4.5 de la introducción). Dichos intermediarios reactivos se generan tras el paso de activación y partida del grupo saliente en diversos procesos de glicosidación, tales como aquellos que involucran glicosil-sulfóxidos o tiofenil-glicósidos como donadores.

En el transcurso de la reacción se forman triflatos α y β que se encuentran en intercambio. Estos pueden reaccionar con la especie aceptora en procesos S_N2 o intercambiar, a su vez, con iones oxocarbenio, menos estables y más reactivos, bien estrechamente asociados con el contraión, formando pares de iones cercanos (CIPs o *contact-ion-pairs*), o bien en su forma libre (SSIPs o *solvent-separated ion-pairs*). Dichas especies serían finalmente atacadas por un nucleófilo entrante para dar lugar a los productos finales. Como es de esperar, los detalles mecanísticos de cada proceso, es decir, el camino de reacción preponderante entre los mostrados en la Figura 1.22 de la introducción, están fuertemente condicionados por las condiciones experimentales empleadas, así como por la naturaleza química del donador y el aceptor.

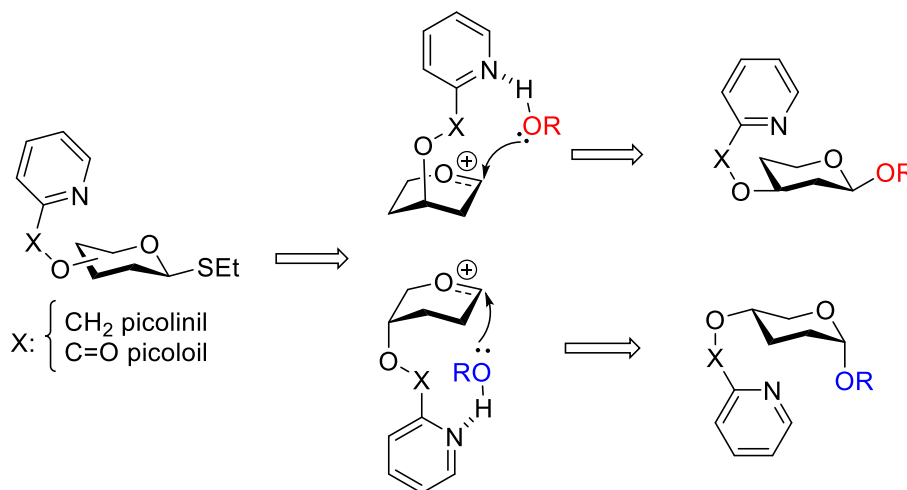
Por lo que respecta al donador, en los últimos años se han producido avances significativos en la comprensión de la reactividad del mismo, si bien aún a día de hoy resulta complicado establecer a priori qué método de glicosidación y qué dador de glicosilo es el más adecuado para resolver cada problema sintético particular. Para la preparación de nuestros sistemas modelo hemos de tener en cuenta los diversos factores que influyen en la reactividad de los donadores de glicosilo, como por ejemplo su carácter químico constituido por la orientación de los grupos salientes y la naturaleza de los grupos protectores, entre otros.

A) GRUPOS NO PARTICIPANTES EN C-2

B) GRUPOS PARTICIPANTES EN C-2


Esquema 3.17.- Estereoselectividad de las reacciones de glicosidación en ausencia (a) o presencia (b) de grupos participantes en la posición 2 del donador de glicosilo.

Así, en lo referente a los grupos protectores y su influencia sobre el proceso, el descubrimiento hace ya más de 70 años de Frush e Isbell^{127,128} de que un grupo participante en la posición C-2 ejerce estereocontrol en la reacción de glicosidación supuso un hito en la química de carbohidratos. A modo de ejemplo, en el Esquema 3.17 se comparan los intermedios de reacción que se generan en el curso de la reacción cuando el donador no presenta un grupo participante en la posición 2 (Esquema 3.17a) y en aquellos casos en los que sí los incorporan (Esquema 3.17b). De acuerdo con este esquema, la activación de donadores de glicosilo equipados con un grupo participante (como el grupo acilo) en la posición C-2 (Esquema 3.17b) propicia la formación de dos intermedios de reacción alternativos, el catión oxocarbenio y el ion aciloxonio, siendo este último la especie mayoritaria. El ataque nucleófilo del aceptor de glicosilo sobre el ion aciloxonio conducirá de forma mayoritaria a la formación del glicósido 1,2-*trans*. Por el contrario, si el donador de glicosilo incorpora grupos no participantes (Esquema 3.17a), esta selectividad no existe, obteniéndose tanto los glicósidos 1,2-*cis* como 1,2-*trans*.

Adicionalmente en la bibliografía se describen estrategias alternativas de protección de la especie donadora, orientadas a facilitar la participación de grupos vecinos en la reacción y favorecer la formación del estereómero deseado en cada caso. Un ejemplo de ello es el uso de 4-O-picoloil como grupo protector/director hacia el anómero α , que basa su acción en la formación de enlaces de hidrógeno con la especie aceptora previo al ataque al carbono anomérico (Esquema 3.18).¹²⁹



Esquema 3.18.- Estrategia de glicosidación basada en la incorporación de un grupo O-picoloil o O-picolinil en posiciones 3 o 4 del donador, con objeto de guiar la especie aceptora mediante el establecimiento de enlaces de hidrógeno.

Por lo que respecta a la reactividad del aceptor y su influencia en la estereoselectividad del proceso, esta se encuentra comparativamente menos estudiada que la del donador. Existen, sin embargo, estudios en la bibliografía donde se demuestra que su nucleofilia ejerce una gran influencia, tanto sobre la estereoselectividad como en el rendimiento. A modo de ejemplo, en el grupo del Prof. Codée han llevado a cabo reacciones de glicosidación con donadores de manosa y glucosa que incorporan en la posición anomérica un grupo tiofenilo, empleando como aceptores de glicosilo una batería de derivados que presentan una nucleofilia variable (ver Tabla 3.2). Los resultados obtenidos indican que una disminución en la nucleofilia del aceptor tiene como consecuencia, en todos los casos, un incremento en la proporción del producto α en la mezcla de reacción. Este efecto se explica considerando la coexistencia de diversas especies reactivas del donador, tal y como se muestra en la Figura 1.22 de la introducción. Así, aceptores suficientemente nucleófilos reaccionarán mediante un proceso S_N2 con las especies covalentes mayoritarias, del tipo α -glicosil-triflato, para generar un producto de glicosidación β . Por el contrario, a medida que se va disminuyendo la nucleofilia del aceptor de glicosilo, el protagonismo de dicho camino de reacción se reduce, provocando así que especies minoritarias más reactivas jueguen un papel determinante en el proceso. Particularmente, aceptores pobres en electrones, como el trifluoroetanol o el hexafluoroisopropanol, reaccionan de forma casi

exclusiva con intermedios de estabilidad inferior a la del α -glicosil-triflato para dar los productos de glicosidación α .^{130,131} Tal y como se ha mencionado en la introducción, nuestro grupo de trabajo ha demostrado recientemente que, de hecho, estos procesos están mediados por el catión glicosilo derivado del triflato β en forma de par iónico íntimo y por tanto la reacción es de tipo S_N1 y estereoselectiva, simultáneamente.⁹⁸

	Relación $\alpha:\beta$	Relación $\alpha:\beta$	Relación $\alpha:\beta$
	1:6	1:5	1:8
	1:5	1:10	1:8
	1:5	1:3	1:6
	1:5	5:1	1:5
	1:4	>20:1	1:2.5
	3:1	>20:1	1:1

Tabla 3.2.- Efecto de la nucleofilia del aceptor en la relación anomérica de los productos de glicosidación obtenidos con donadores de manosa y glucosa.¹²³

Además de la naturaleza química de las especies donadora y aceptora, el disolvente tiene igualmente una gran influencia en el resultado global del proceso de glicosidación (por ejemplo, en la estereoquímica), especialmente en el caso de donadores de glicosilo con grupos protectores no participantes (mostrado en el Esquema 3.17a). Se ha demostrado que el uso de éter etílico como disolvente favorece la formación del anómero α debido a una solvatación preferente del oxocarbenio por la cara β , del mismo modo que el acetonitrilo favorece la formación del anómero β debido a la formación de un intermedio α -axial con el donador. Teniendo en cuenta estas consideraciones se podría maximizar la obtención del anómero deseado.¹³²⁻¹³⁴

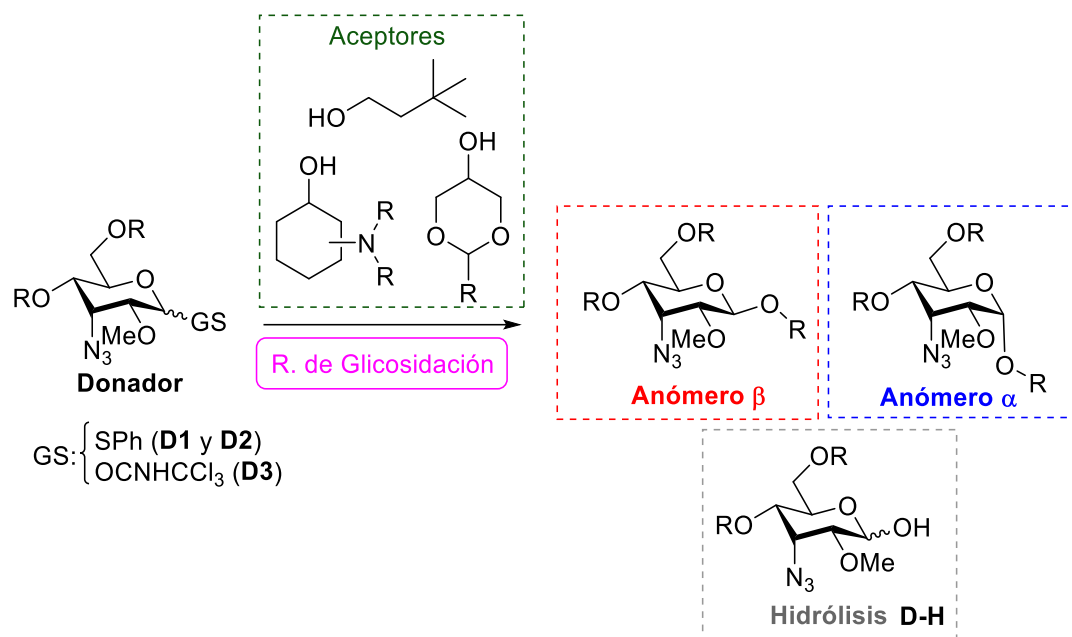
Finalmente, la reacción se lleva a cabo en presencia de un promotor cuya finalidad es facilitar la activación del grupo saliente. Los promotores se pueden emplear en cantidades estequiométricas, subestequiométricas o catalíticas, dependiendo del grupo saliente a activar y también son un factor determinante del resultado de la reacción. Ferrier y col. describieron por primera vez el uso de sales de mercurio como promotores de tioglicósidos en reacciones de glicosidación.¹³⁵ Posteriormente Lönn describió el empleo de triflato de metilo como promotor.¹³⁶ Aunque ambos métodos supusieron en su momento un gran avance sintético, la comunidad sintética siguió trabajando en el desarrollo de otros promotores menos tóxicos y con mejores propiedades. En la actualidad los promotores más empleados son el triflato de dimetil sulfonio (DMTST),¹³⁷ la mezcla *N*-iodosuccinimida/ácido triflico (NIS-TfOH),¹³⁸ la mezcla *N*-iodosuccinimida/trimetilsililtriflato (NIS/TMSOTf),¹³⁹ el perclorato de yodo/dicolidina (IDCP)¹⁴⁰ y el triflato de fenilseleniuro (PhSeOTf).¹⁴¹

3.1.3.2. Reacciones de glicosidación empleadas para la obtención de los sistemas modelo

Las consideraciones expuestas en el apartado anterior permiten racionalizar la selección de especies donadoras y aceptoras realizadas en esta tesis doctoral. Así, en lo referente a la especie donadora, decidimos llevar a cabo la protección de la función hidroxilo en posición 2 de la unidad de alosa como metiléter en los tres donadores sintetizados (**D1**, **D2** y **D3**) al tratarse de un grupo no participante. Adicionalmente, llevamos a cabo las diferentes reacciones partiendo de un donador de alosa con funciones tiofenilo (**D1**, **D2**) o tricloroacetimidato (**D3**) como grupos salientes, suficientemente estables para evitar dificultades en su manipulación y bajos rendimientos de reacción. Además, todos ellos incorporan una función azida en la posición 3 del anillo de piranosa que, por su carácter no participante y su estructura lineal no demasiado voluminosa, no debería impedir la formación del producto de reacción α . A partir de ella, es posible regenerar de un modo sencillo la función amino necesaria para nuestros propósitos mediante una reducción de Staudinger, llevada a cabo en el paso final. Por lo que respecta a los promotores seleccionados, estos fueron de acidez moderada de forma que el resto de las funciones presentes no se vean afectadas en el proceso de glicosidación.

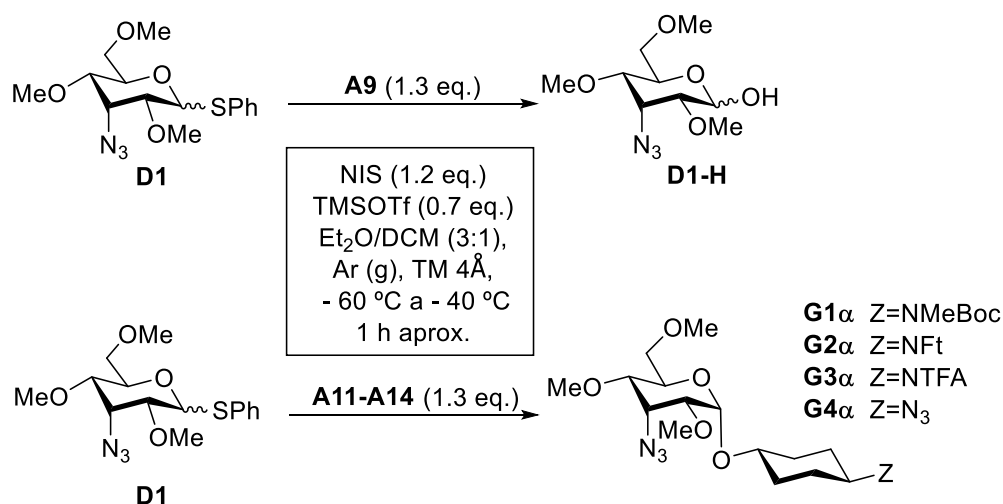
Finalmente, en lo referente a la especie aceptora, considerando los resultados obtenidos por el Prof. Codée y col. (ver Tabla 3.2), decidimos ensayar derivados que incorporan un grupo hidroxilo con nucleofilia atenuada, por la acción de funciones ftalimida o trifluoroacetamida (**A12**, **A13**, **A15**, **A16**, **A17** y **A18**) situadas en posiciones próximas, con el fin de favorecer la obtención del estereómero α . En todos estos procesos (Esquema 3.19) los productos mayoritarios

fueron los aductos β (en rojo) y α (en azul), aunque también se forma en menor medida el derivado resultante de la hidrólisis del donador (en gris, **D-H**).



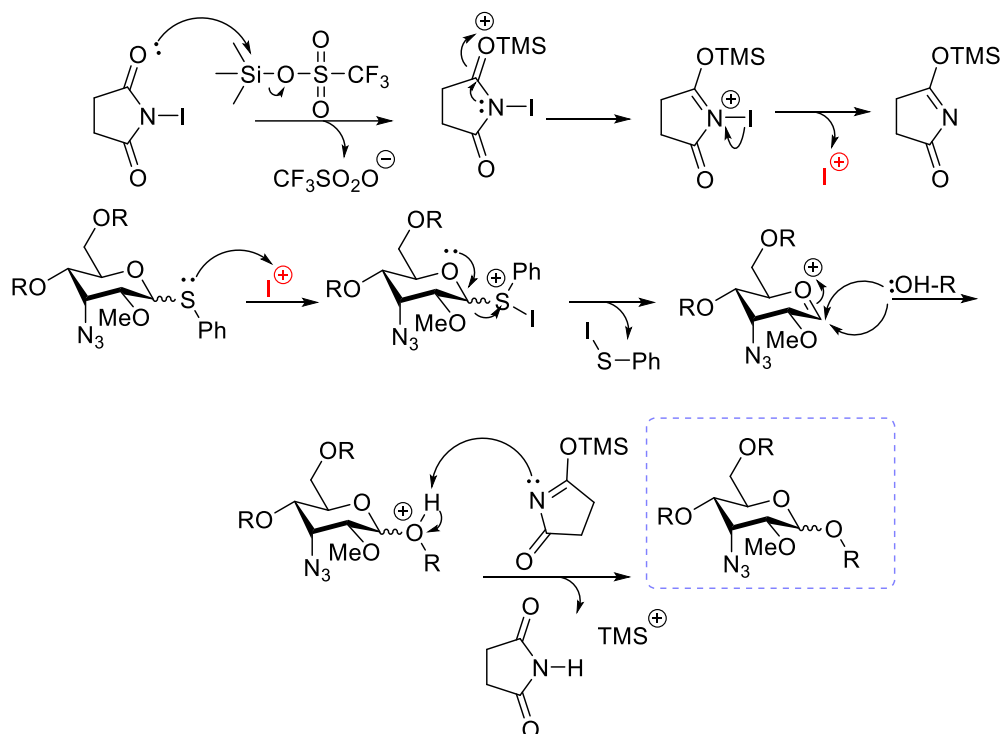
Esquema 3.19.- Representación general de los productos habitualmente generados en el curso de una glicosidación.

Como primera aproximación en la obtención de los glicósidos nitrogenados, se llevaron a cabo ensayos de glicosidación, utilizando como aceptor el derivado catiónico **A9**, y las condiciones de reacción descritas en el Esquema 3.20. Desafortunadamente, el único producto obtenido fue el derivado **D1-H**, resultante de la hidrólisis del donador. Dicho resultado puede considerarse consecuencia de la baja nucleofilia del aceptor, así como de su baja solubilidad en disolventes apolares (ver Tabla 3.3). Teniendo esto en cuenta, procedimos a estudiar una aproximación sintética más convencional. Primeramente, se seleccionó el grupo protector adecuado para el átomo de nitrógeno presente en el aglicón (Esquema 3.20). Con este objetivo, se testaron diferentes reacciones de glicosidación utilizando un donador común (**D1**) y los cuatro aceptores modelo, cuya síntesis se describe en el apartado 3.1.2 (**A11-A14**). Recurrimos a condiciones experimentales idénticas en todos los casos, a efectos de facilitar la comparación de los resultados. A continuación, se llevó a cabo un análisis de la estereoselectividad de los diferentes procesos con objeto de determinar qué especie aceptora proporciona una mayor proporción del producto α (ver Tabla 3.3).



Esquema 3.20.- Condiciones de reacción empleadas en los ensayos de glicosidación con los aceptores **A9**, **A11-A14**, orientados a la preparación de los correspondientes aductos α .

Como promotores de la reacción se emplearon TMSOTf y NIS, recurriendo a una mezcla de disolventes Et₂O/DCM en una proporción 3:1. La utilización de éter dietílico obedece a la necesidad de favorecer la formación del aducto α , mientras que el DCM cumple la misión adicional de garantizar la solubilidad de todos los reactivos a baja temperatura. Esta se fijó inicialmente en -60 °C para posteriormente subir de forma gradual hasta -40 °C, condiciones que se mantuvieron hasta la desaparición total del donador, monitorizada mediante cromatografía en capa fina.



Esquema 3.21.- Mecanismo de la reacción de glicosidación con mezclas NIS/TMSOTf como promotor.

El mecanismo general de este proceso se muestra en el Esquema 3.21. En primer lugar, la *N*-iodosuccinimida reacciona con el trimetilsililtriflato para generar iones yodonio. El átomo de azufre de la función tiofenilo es el encargado de atacar a dichos iones, dando lugar a una especie activada que evoluciona para generar un oxocarbenio tras la salida del sustituyente anomérico. Finalmente, el aceptor ataca a la posición anomérica por la cara α o por la cara β dando lugar a una mezcla de anómeros.¹⁴²

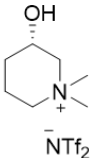
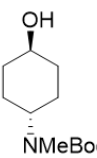
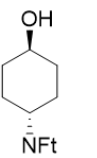
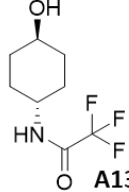
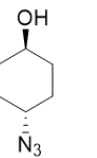
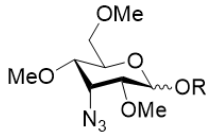
Aceptor:	 A9	 A11	 A12	 A13	 A14
Aducto:	Aducto G0	Aducto G1	Aducto G2	Aducto G3	Aducto G4
	Relación $\alpha:\beta$ 0:0 Se obtiene D1-H	Relación $\alpha:\beta$ 0:1 0% α : 16% β	Relación $\alpha:\beta$ 1.1:1 34% α : 31% β	Relación $\alpha:\beta$ 1.5:1 47% α : 31% β	Relación $\alpha:\beta$ 1.4:1 44% α : 32% β

Tabla 3.3.- Representación de la estereoselectividad y rendimiento obtenidos en las reacciones de glicosidación con el aceptor catiónico **A9** (cuyo único producto formado fue **D1-H**, resultante de la hidólisis del donador) y con los cuatro aceptores modelo **A11-A14**, utilizando en todos los casos el donador **D1**.

En la Tabla 3.3 se muestran las relaciones de productos α/β obtenidas en todos los casos. Puede observarse cómo el uso del aceptor **A11** que incorpora la función -NMeBoc conduce de forma exclusiva a la formación del aducto β , siendo prácticamente indetectable el epímero **G1 α** . La presencia de un grupo azida en **A14** se traduce en un incremento en la formación del derivado α (**G4 α**). Sin embargo, esta ruta sintética fue descartada posteriormente tras verificar experimentalmente la imposibilidad de reducir selectivamente dicha función con respecto a la azida ya presente en la unidad de alosa. Afortunadamente, las funciones de tipo ftalimida y trifluoroacetamida presentes en **A12** y **A13**, respectivamente, facilitaron estereoselectividades favorables al anómero α deseado, permitiendo la obtención de **G2 α** y **G3 α** . Puede apreciarse, además, cómo el ligero cambio en la nucleofilia del aceptor al pasar de **A12** a **A13** se traduce en un incremento en la proporción del anómero requerido, pasando de una relación de diastereoisómeros 1.1 a 1.5:1. Dicho resultado es consistente con los recientes resultados descritos por el Prof. Codée (ver Tabla 3.2). Estas observaciones nos hicieron decantarnos por la función trifluoroacetamida como

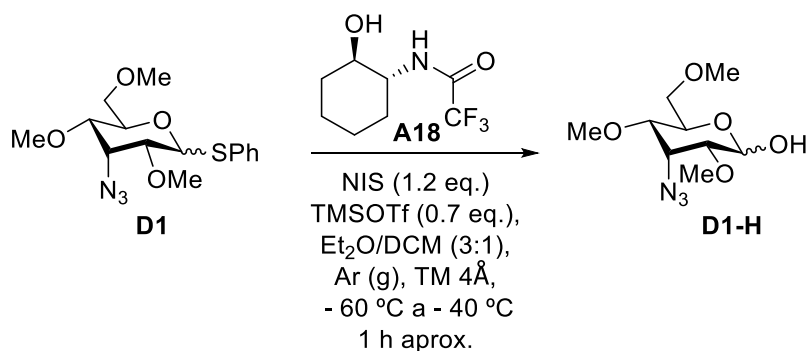
grupo protector más adecuado para nuestros aceptores nitrogenados (**A13**, **A15**, **A16**, **A17** y **A18**).

Terminamos estos ensayos preliminares abordando la preparación de los aductos nitrogenados. Por lo que respecta a los derivados **G5α**, **G6α** y **G7α**, esta se llevó a cabo de forma análoga a la previamente expuesta en el Esquema 3.20. Así, empleando el donador **D1** y los aceptores **A15**, **A16** y **A17** se obtuvieron los compuestos glicosilados correspondientes **G5α**, **G6α** y **G7α**. Los rendimientos y estereoselectividades obtenidas en su preparación se muestran en la Tabla 3.4.

G5α: (G5α-a + G5α-b)		G6α
Relación α:β 1:1, 30% α		Relación α:β 1:1, 27% α
G7α: (G7α-a + G7α-b)		
Relación α:β 1.1:1, 26% α		

Tabla 3.4.- Aductos **G5α**, **G6α** y **G7α**, sintetizados mediante reacciones de glicosidación. Se describe la relación anomérica y los rendimientos correspondientes al anómero α. Los aductos **G5α-a/ G5α-b** y **G7α-a/ G7α-b** se aislaron como mezclas de diastereoisómeros.

En lo referente al aceptor **A18**, a pesar de los múltiples esfuerzos sintéticos realizados, no se logró la obtención de ningún producto de glicosidación (ver el Esquema 3.22).



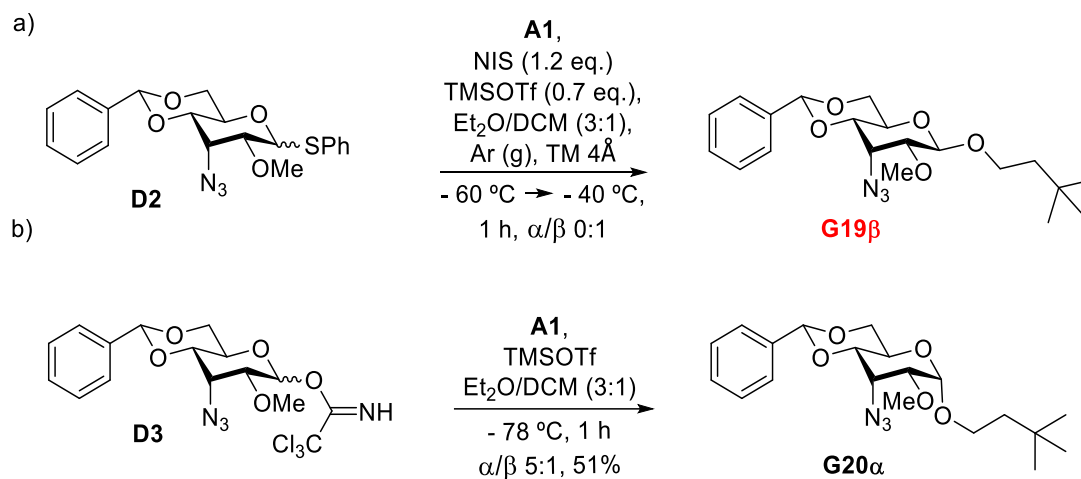
Esquema 3.22.- Intento de glicosidación con el aceptor **A18** y el donador **D1**.

Una explicación razonable de este resultado es que el impedimento estérico ejercido por el sustituyente en la posición 2 del ciclohexilo, así como su mayor poder desactivante, reducen drásticamente la nucleofilia del alcohol; además, existe la posibilidad de establecer un enlace de hidrógeno intramolecular que compromete tanto al grupo hidroxilo como a la amida. Ambas hipótesis explicarían la formación exclusiva del producto **D1-H** derivado de la hidrólisis de **D1**.

G8 α		G9 α : (G9 α -a + G9 α -b)	
Relación α : β 1.3:1, 26% α		Relación α : β 1.3:1, 37% α	
G10 α	G11 α	G12 α	
Relación α : β 1.3:1, 37% α	Relación α : β 1.4:1, 15% α	Relación α : β 1.1:1, 27% α	
G13 α	G14 α	G15 α	
Relación α : β 1.1:1, 30% α	Relación α : β 1.1:1, 30% α	Relación α : β 1.1:1, 51% α	
G16 α : (G16 α -a + G16 α -b)		G17 α	G18 β
Relación α : β 1.1:1, 5% α		Relación α : β 1.1:1, 30% α	Relación α : β 0:1, -% α

Tabla 3.5.- Aduetos de glicosidación obtenidos empleando aceptores no nitrogenados. En todos los casos se indican las estereoselectividades y los rendimientos correspondientes al estereómero α . En el caso de la reacción de glicosidación con el aceptor **A1 se indica el rendimiento del único producto formado, el β (**G18 β**). Los compuestos **G9 α -a/G9 α -b** y **G16 α -a/G16 α -b** se aislaron como mezcla de diastereómeros.**

Por lo que respecta a las reacciones de glicosidación realizadas con aceptores no nitrogenados, estas procedieron con buenos rendimientos, y estereoselectividades razonables, en las condiciones anteriormente detalladas, para proporcionar los aductos deseados mostrados en la Figura 3.3, con la única excepción del compuesto **G18 α** . Todos nuestros intentos de preparación de este derivado haciendo uso del donador **D1** resultaron infructuosos, siendo en todos los casos el glicósido β el único producto formado. Este comportamiento podría atribuirse a la mayor nucleofilia de la especie aceptora que la capacita para participar en procesos de un mayor carácter S_N2 . Teniendo estos resultados en cuenta, decidimos ensayar otras estrategias sintéticas para favorecer la α estereoselectividad (ver Esquema 3.23). Así, nos planteamos la utilización de los donadores alternativos cuya síntesis se ha descrito anteriormente: **D2** y **D3** (Esquemas 3.4 y 3.5). Ambos presentan un grupo bencilideno en las posiciones 4 y 6 de la alosa, lo que proporciona una mayor rigidez conformacional a la piranosa dando lugar a especies menos reactivas.¹⁴³ Como primer intento llevamos a cabo la reacción de glicosidación (ver Esquema 3.23a) con el donador **D2** de tipo tiofenilo, obteniendo el estereómero β como producto mayoritario (**G19 β**). A continuación, llevamos a cabo un acoplamiento alternativo (detallado en el Esquema 3.23.b) partiendo en este caso del donador **D3**, de tipo tricloroacetimidato.



Esquema 3.23.- Ensayo de glicosidación utilizando el aceptor **A1** con los donadores **D2** (a) y **D3** (b) orientado a la obtención del aducto **G20 α** ; finalmente este fue elaborado satisfactoriamente a partir del donador **D3**.

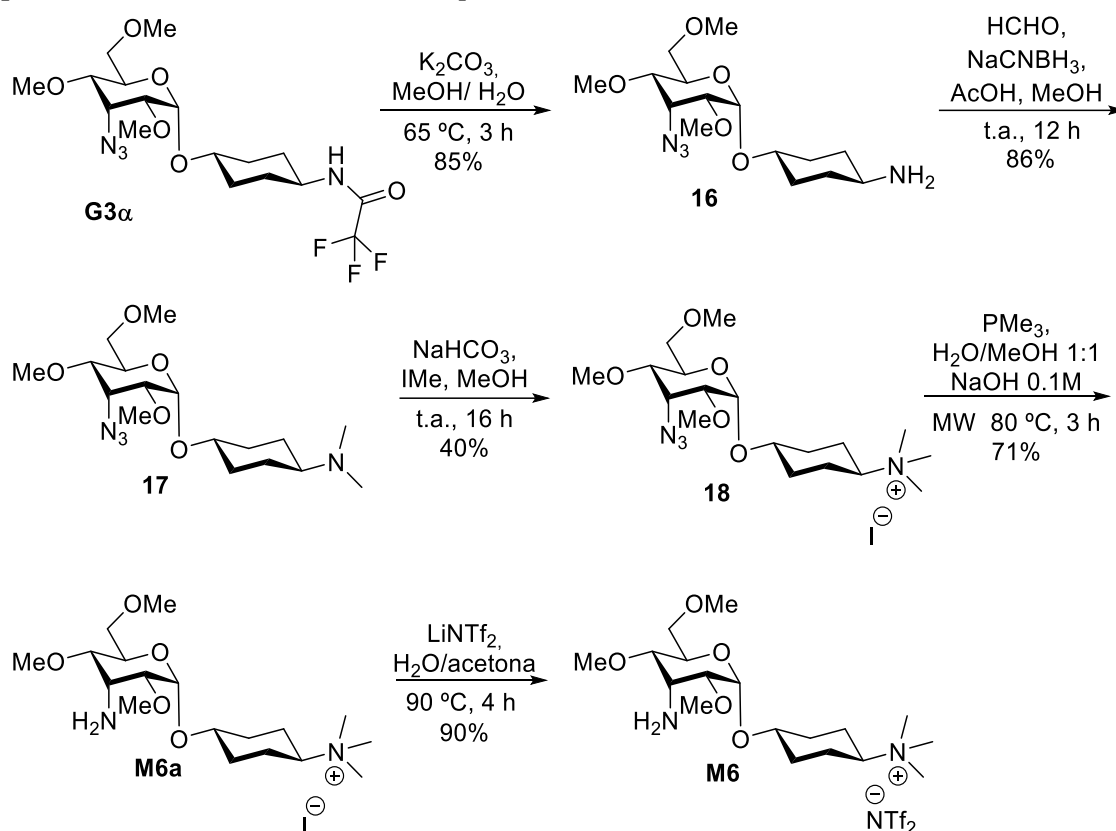
Dicha reacción se llevó a cabo empleando TMSOTf como promotor en una mezcla de disolventes Et₂O/DCM 3:1 y una temperatura de -78 °C en todo momento. Afortunadamente, esta vez la glicosidación nos proporcionó el producto deseado **G20 α** junto con el correspondiente aducto β (**G20 β**) en una relación muy favorable hacia el estereómero α (α/β 5:1). Este resultado puede deberse

principalmente a dos factores. En primer lugar, el donador **D3** se utilizó como mezcla de anómeros, con el anómero β como especie mayoritaria (α/β 1:6). Esto implica que si el proceso es S_N2 , como es habitual en donadores de tipo tricloroacetimidato, la inversión de la configuración del centro anomérico generará de manera mayoritaria el estereómero α .¹⁴⁴ Adicionalmente, el proceso de glicosidación podría tener una componente intramolecular facilitando la preorganización del par donador/aceptor. Así, el aceptor se podría posicionar próximo a la cara α de la piranosa mediante la formación de sendos puentes de hidrógeno con la azida y el NH del tricloroacetimidato, favoreciendo de este modo la formación del producto α .

3.1.3.3. Reacciones de funcionalización y desprotección orientadas a la obtención de los sistemas modelo.

3.1.3.3.1. Obtención de sales de amonio cuaternarias exocíclicas (**M4**, **M5** y **M6** y **M6et**.) y endocíclicas (**M7** y **M8**): Reacciones de funcionalización y desprotección.

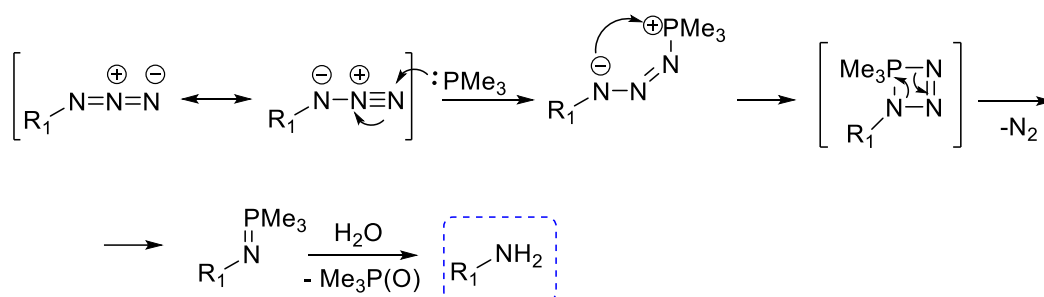
La estrategia general empleada para la obtención del compuesto final **M6** a partir de **G3 α** se detalla en el Esquema 3.24.



Esquema 3.24.- Estrategia de funcionalización y desprotección empleada para la obtención del modelo **M6** partiendo del producto de glicosidación **G3 α** .

En primer lugar, llevamos a cabo la hidrólisis de la función trifluoroacetamida, empleando una mezcla 1:1 de MeOH/H₂O como disolvente y un exceso de K₂CO₃. La reacción se calentó a 65 °C durante 3 h, aislándose el compuesto **16** mediante cromatografía en columna de gel de sílice con un rendimiento del 85%. Para la obtención del compuesto **18** se intentó una metilación directa con yoduro de metilo del derivado aminado **16** forzando las condiciones de reacción. Así, se empleó un fuerte exceso de yoduro de metilo (15 equivalentes), en combinación con tiempos de reacción elevados de hasta 5 días. Esta primera aproximación nos proporcionó rendimientos modestos de la sal de amonio deseada. Adicionalmente, los tiempos de reacción fueron largos y el proceso de purificación complejo, debido a la acumulación de sales inorgánicas, por lo que decidimos explorar una vía alternativa en dos pasos. De acuerdo con esta, a partir del compuesto **16** se lleva a cabo una primera transformación consistente en una aminación reductora lo que nos permitió acceder al derivado **17** con un rendimiento del 86%. Cabe destacar que, aunque la cinética de este tipo de reacciones es relativamente rápida, en nuestro caso fue necesario agitar la mezcla de reacción durante 12 h para asegurar la conversión total de la amina primaria en una amina terciaria. Posteriormente, procedimos a la incorporación de un tercer metilo empleando esta vez yoduro de metilo como reactivo para obtener la sal de amonio cuaternaria **18**. En este punto es importante mencionar que el protocolo descrito genera la sal de amonio con yoduro como contraión. El siguiente paso en nuestra estrategia de síntesis (Esquema 3.24) es la reducción de la función azida, presente en el compuesto **18**, en amina. En una primera aproximación nos propusimos abordar esta etapa mediante una hidrogenación empleando Pd/C como catalizador, ya que este proceso no genera habitualmente subproductos y la metodología de purificación del derivado hidrogenado suele ser sencilla. Desafortunadamente, en nuestro caso la reacción no procedió, recuperándose el compuesto de partida sin haber sufrido transformación alguna. Esta falta de reactividad puede atribuirse a la configuración α de la unidad de alosa que, en combinación con la orientación axial de la función azida dificulta enormemente el acceso a la misma. Por este motivo decidimos renunciar a la catálisis heterogénea, empleando en su lugar condiciones de reducción de Staudinger. Con este objetivo, seleccionamos la trimetilfosfina, PMe₃, como agente reductor ya que esta es más reactiva y menos voluminosa que otras fosfinas más convencionales como la PPh₃.

El mecanismo general de este proceso se detalla en el Esquema 3.25. En primer lugar, la fosfina ataca al nitrógeno terminal de la azida, formándose así una fosforazida, la cual evoluciona a través de un estado de transición cíclico de 4 miembros para extruir nitrógeno gaseoso y dar un iminofosforano. Finalmente, el iminofosforano se hidroliza generando la amina final acompañada de óxido de trimetilfosfina.

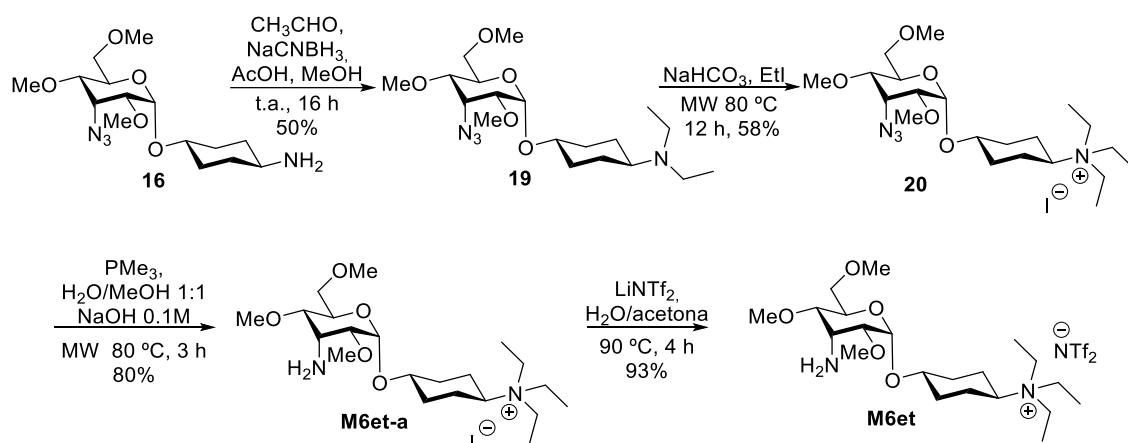


Esquema 3.25.- Mecanismo general de reducción de azidas en condiciones de Staudinger.

Para favorecer la solubilidad del compuesto de partida recurrimos a una mezcla MeOH/H₂O 3:1 como disolvente. Además, con objeto de facilitar la reacción, esta se llevó a cabo en el microondas a 80 °C. Dicho protocolo nos permitió acceder al derivado **M6a**. Cabe mencionar, sin embargo, que el rendimiento inicial fue bajo (20%), debido principalmente a problemas asociados a su aislamiento. Así, teniendo en cuenta el carácter catiónico del producto, para su purificación recurrimos inicialmente a mezclas de eluyentes muy polares (NH₄OH/BuOH/EtOH/DCM, 3:3:3:1). A pesar de ello, la mayor parte del compuesto **M6a** se quedaba retenido en la gel de sílice, siendo difícil su recuperación. Con objeto de solventar este problema, nos propusimos eludir el paso de purificación en columna. Para ello nos planteamos una estrategia alternativa basada en las diferentes propiedades de solubilidad que exhibe nuestra sal de amonio cuaternaria y el principal subproducto generado en la reacción de Staudinger, el óxido de trimetilfosfina. De acuerdo con dicha estrategia, en primer lugar, se lleva a sequedad el crudo de reacción, realizando a continuación una secuencia de lavados con disolventes de polaridad creciente (cloroformo, acetato de etilo y en tercer lugar con diclorometano). Esto nos permitió extraer del crudo la mayor parte del óxido de trimetilfosfina generado. Una vez completado este proceso, el derivado catiónico deseado se extrajo empleando mezclas más polares (DCM/MeOH, 9:1 a 8:2), aislándose con una pureza adecuada y un rendimiento aceptable (71%).

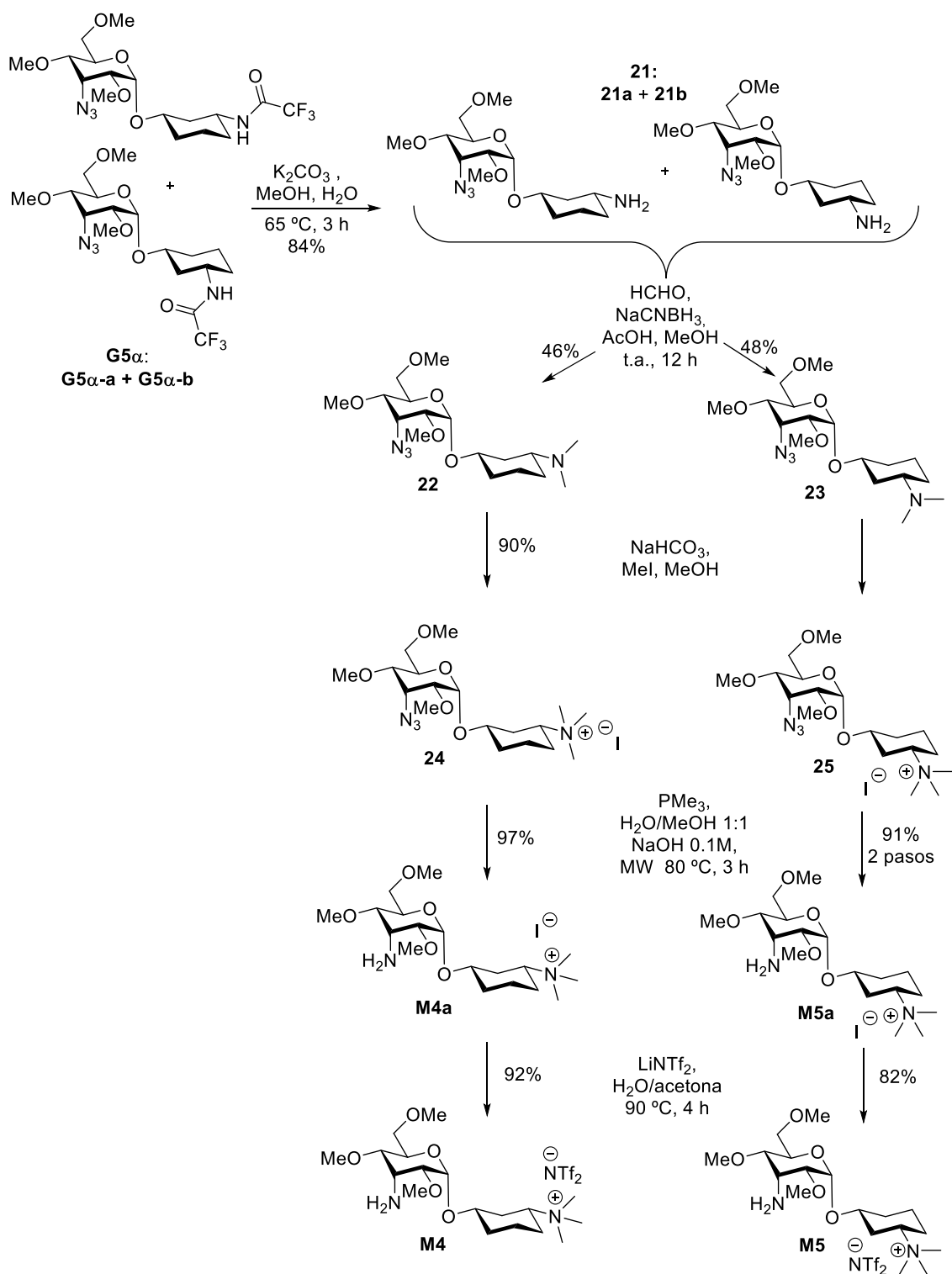
Por último, se sometió el compuesto **M6a** a un cambio de contraíón, empleando bistriflilimida de litio para dar lugar al derivado final **M6**. La elección del contraíón no es arbitraria, ya que, como se ha mencionado anteriormente, uno de nuestros objetivos principales es analizar los complejos aromáticos en un amplio abanico de disolventes. Por ello es preciso potenciar la solubilidad de nuestros modelos en medios apolares recurriendo a un contraíón voluminoso de carácter orgánico (NTf₂). Cabe destacar que la estrategia empleada para la obtención del compuesto final **M6** se caracteriza por su moderado número de etapas, así como por rendimientos aceptables en las mismas.

Por lo que respecta a la preparación del compuesto final **M6et**, la estrategia sintética empleada se detalla en el Esquema 3.26. De acuerdo con esta, partimos del derivado aminado **16** y realizamos, como primer paso, una reacción de aminación reductora, empleando en este caso acetaldehído en vez de formaldehído, para dar lugar al derivado **19**. La siguiente etapa consistió en la cuaternización del nitrógeno con yoduro de etilo. Sin embargo, en este caso la reacción no procede a temperatura ambiente debido, con toda probabilidad, a la elevada congestión estérica del centro cuaternario resultante. Por ello, fue necesario llevar a cabo la reacción en un reactor de microondas, añadiendo un exceso de yoduro de etilo, lo que nos permitió no usar disolvente y facilitar, en la medida de lo posible, la formación del derivado **20**. A pesar de ello, este se obtuvo con un rendimiento moderado del 58%. A continuación, se procedió a la reducción de la función azida en condiciones de Staudinger para dar el derivado **M6et-a** que tras una etapa final de cambio de contraión condujo a la formación del compuesto final **M6et**.



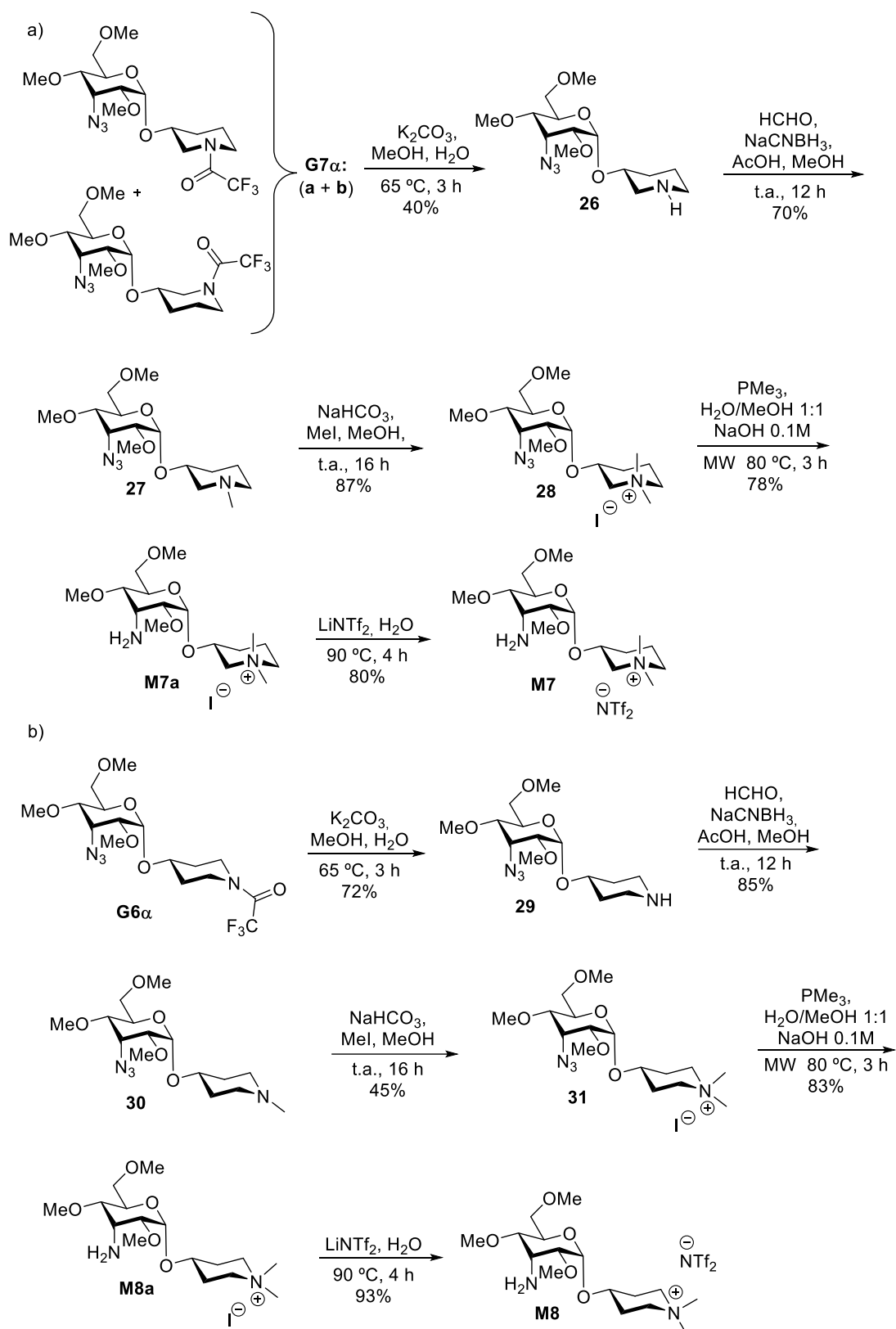
Esquema 3.26.- Estrategia sintética empleada para la obtención del modelo **M6et a partir del intermediario **16**.**

La metodología empleada para la obtención de los modelos **M4** y **M5** (Esquema 3.27) fue enteramente análoga a la descrita para la síntesis del derivado **M6** (ver Esquema 3.24). En este caso, al emplear el aceptor **A16** como mezcla racémica, el paso de glicosidación genera cuatro aductos (dos productos α y dos β). Desafortunadamente, los dos derivados diastereoméricos α (**21a** y **21b**) no pudieron aislarse en este paso, empleándose como mezcla (**21**) en la siguiente etapa. Sin embargo, tras la reacción de aminación reductora subsiguiente los productos correspondientes **22** y **23**, sí pudieron ser aislados individualmente por métodos cromatográficos. A partir de ellos, y siguiendo una secuencia de reacciones idénticas a las ya descritas, se obtuvieron los modelos finales **M4** y **M5** (Esquema 3.27). La asignación estereoespecífica de los derivados finales (y por tanto de los intermediarios precursores) no es trivial y se basó en un análisis detallado de sus propiedades estructurales por RMN. Dicho análisis se detalla en el epígrafe 4.1.2 del apartado discusión de resultados.



Esquema 3.27.- Estrategia sintética para la preparación de los compuestos **M4 y **M5**. El compuesto **25** se utilizó en el paso subsiguiente sin purificación.**

Para la preparación de las sales de amonio cuaternarias endocíclicas se empleó una estrategia sintética general idéntica a la utilizada para la síntesis de los sistemas modelos **M4-M6** (Esquema 3.28).

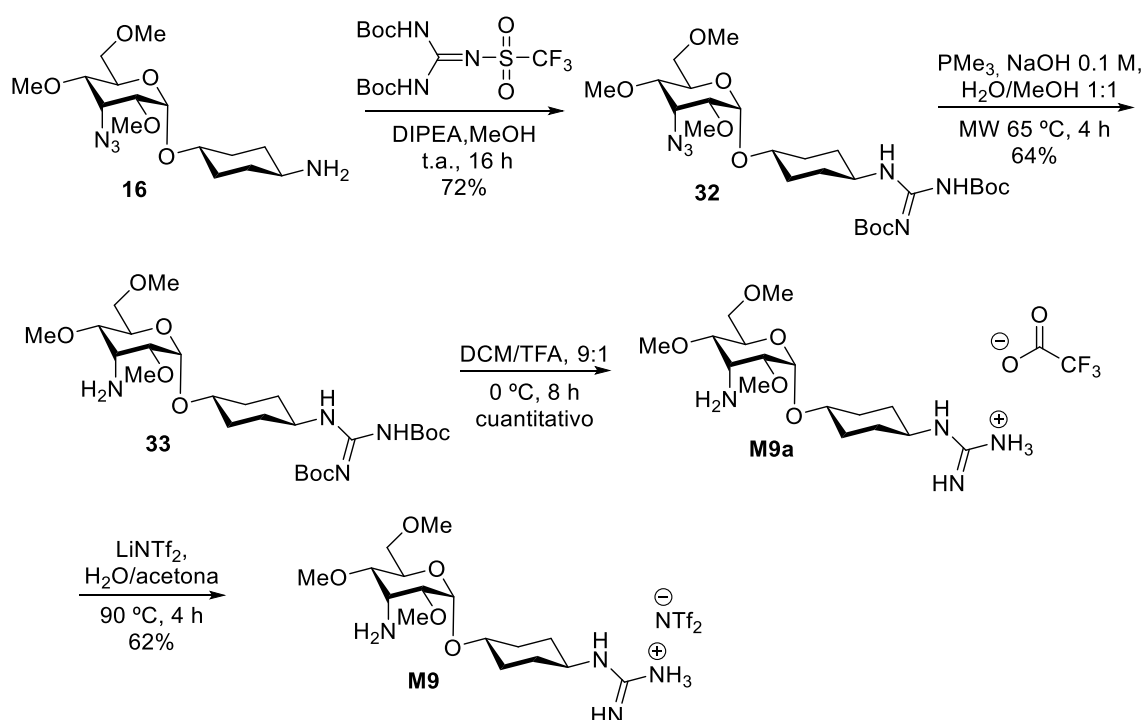


Esquema 3.28.- Funcionalización y reducción para la obtención de los modelos dimetilamonio **M7** y **M8**. a) Esquema detallado para la obtención del modelo **M7** a partir de la mezcla de diastereoisómeros **G7α**. b) Ruta sintética del modelo **M8** a partir del compuesto **G6α**.

Por lo que respecta al derivado **M7** (Esquema 3.28a), tal y como se ha detallado anteriormente para los modelos **M4** y **M5**, la reacción de glicosidación generó cuatro productos, de los cuales los dos isómeros **G7a-a** y **G7a-b** pudieron ser aislados como mezcla (**G7a**). En este caso, tras la hidrólisis de la función trifluoroacetamida fue posible únicamente la purificación del derivado **26** con configuración *R* en la posición 3 del anillo de piperidina, prosiguiendo el resto de la ruta sintética con este diastereómero puro, para obtener finalmente **M7**. El derivado **M8** se obtuvo a partir del aducto **G6a** empleando la secuencia de reacciones que se detalla en el Esquema 3.28b.

3.1.3.3.2 Preparación de derivados **M9** y **M10**: Introducción de funciones guanidinio y reacciones de desprotección

Para la preparación del derivado portador de un guanidinio exocíclico **M9** se partió del intermedio **16** y se empleó el reactivo de Goodman, según se detalla en el Esquema 3.29.

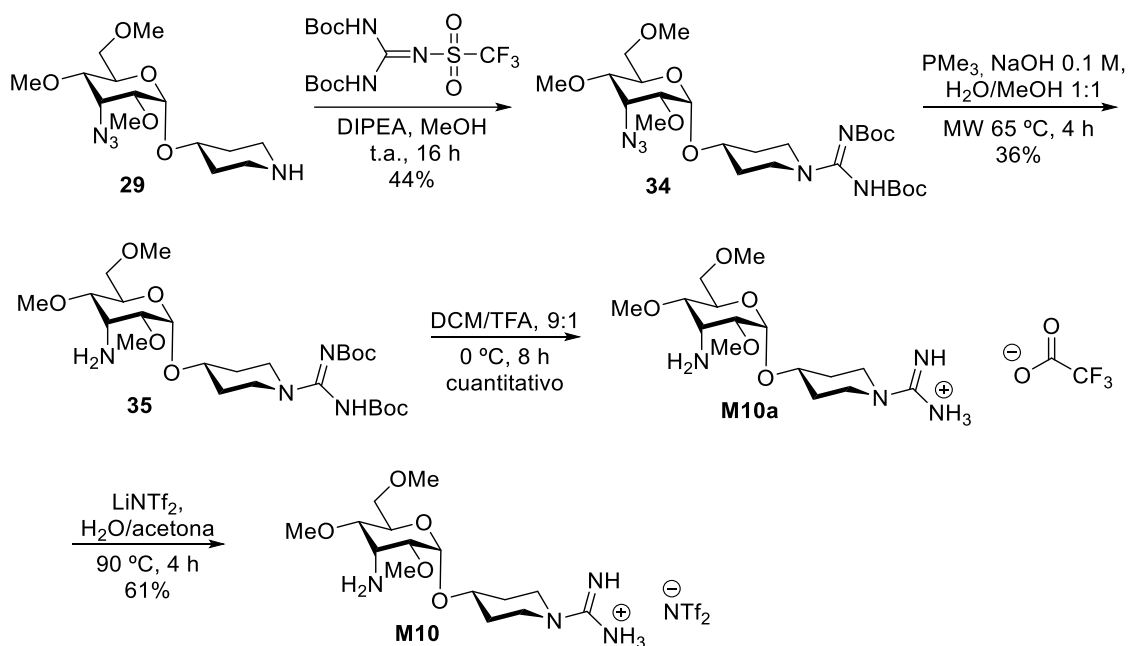


Esquema 3.29.- Estrategia sintética empleada en la preparación del derivado **M9 a partir del intermedio **16**. El compuesto **M9a** se utilizó en el paso subsiguiente sin purificación.**

De acuerdo con esta, realizamos como primer paso la introducción de la función guanidinio mediante una reacción con 1,3-di-Boc-2-(trifluorometilsulfonyl)guanidina en presencia de la base de Hünig (*N,N*-diisopropiletilamina, DIPEA) para dar el intermedio **32**.¹⁴⁵ A partir de este se preparó el derivado **33** por reducción de la función azida en condiciones de

Staudinger. El siguiente paso consistió en la desprotección de la función guanidinio mediante un tratamiento ácido, obteniendo así el derivado **M9a**. Finalmente, fue necesaria una última etapa de cambio de contraión para dar **M9** (Esquema 3.29).

Por lo que respecta a la síntesis del compuesto **M10** (ver Esquema 3.30), este se preparó partiendo del intermedio **29**, empleando una estrategia sintética idéntica a la ya descrita para el compuesto **M9** (Esquema 3.29).



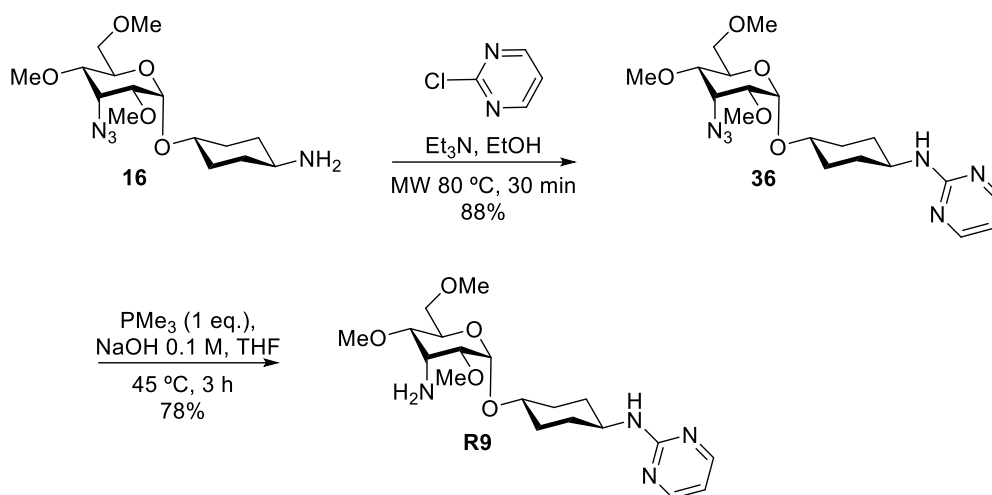
Esquema 3.30.- Estrategia sintética empleada en la síntesis del derivado **M10 a partir del intermedio **29**.**

3.1.3.4. Reacciones de funcionalización y desprotección orientadas a la obtención de los modelos y sistemas de referencia neutros

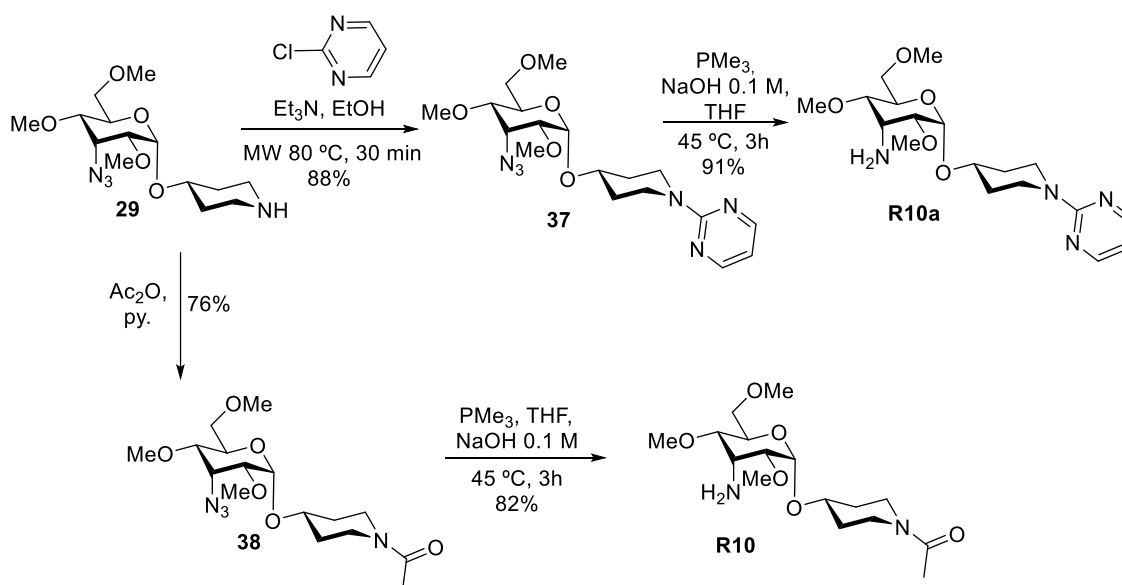
3.1.3.4.1. Preparación de los modelos de referencia **R9**, **R10a** y **R10** a partir de los intermedios **16** y **29**.

La estrategia general seguida en la preparación de las referencias **R9**, **R10a** y **R10** a partir de los intermedios **16** y **29** se muestran en los Esquemas 3.31 y 3.32, respectivamente. Así, ambos intermedios se hicieron reaccionar con cloropirimidina comercial en medio básico, generando los derivados **36** y **37**. Estos requieren un último paso de reducción de la función azida para dar los productos finales **R9** y **R10a**.

Por lo que respecta a la referencia **R10** se obtuvo igualmente a partir del derivado **29** mediante una secuencia de dos reacciones: acetilación de la amina libre por tratamiento con anhídrido acético en piridina y a continuación una reducción del derivado resultante **38**.



Esquema 3.31.- Ruta sintética empleada en la preparación del derivado de referencia **R9** a partir del intermedio **16**.

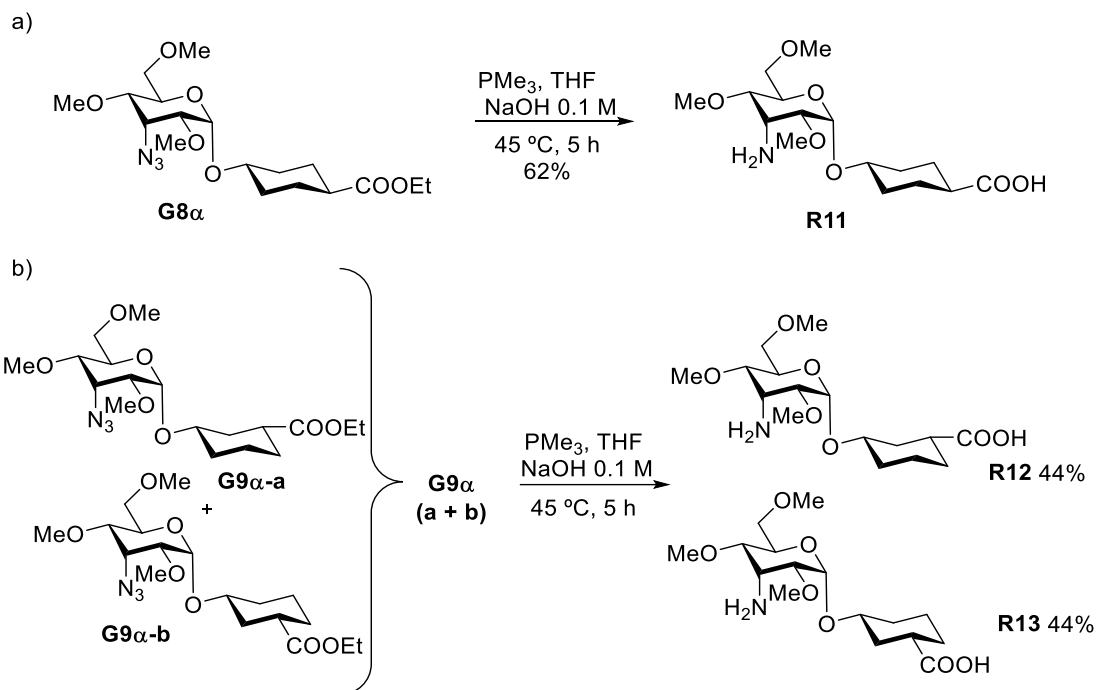


Esquema 3.32.- Secuencia de reacciones empleada en la síntesis de los derivados de referencia **R10a** y **R10** a partir del intermedio **29**.

3.1.3.4.2. Preparación de modelos **R11**, **R12** y **R13**: Reacciones de hidrólisis y desprotección.

La metodología empleada en la obtención de los derivados **R11-R13** a partir de los intermedios **G8a** y la mezcla **G9a-a** + **G9a-b**, respectivamente, se muestra en el Esquema 3.33 y consta de dos reacciones sencillas realizadas en un solo paso: la hidrólisis de las funciones éster y la reducción de los grupos azida en condiciones de reducción de Staudinger en medio básico. En lo que respecta a los modelos **R12** y **R13**, cabe mencionar que la mezcla de diastereoisómeros **G9a** (**G9a-a** + **G9a-b**) obtenida tras el paso de glicosidación fue empleada como tal en

la subsiguiente reducción de Staudinger. Dicha reacción se realizó, en todos los casos, en medio básico, facilitándose así la hidrólisis básica simultánea de los grupos éster. Tras un proceso de purificación por cromatografía en gel de sílice obtuvimos los modelos finales **R12** y **R13** en forma neutra.

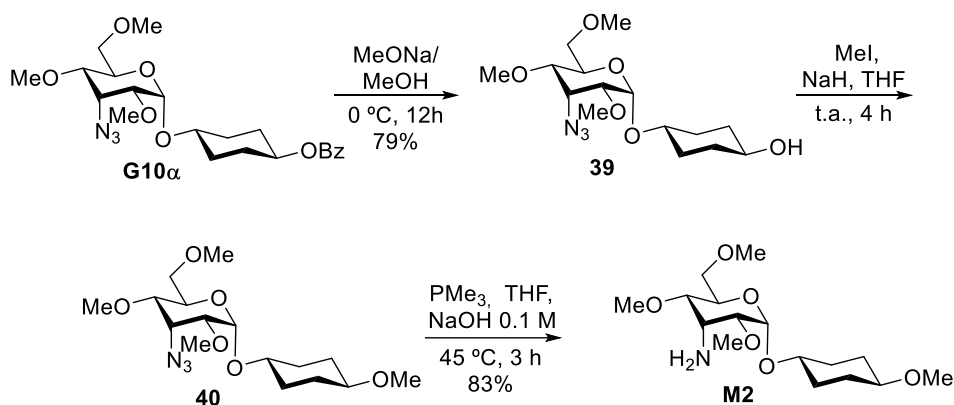


Esquema 3.33.- Estrategia sintética empleada en la preparación de los derivados **R11(a), **R12** y **R13(b)** a partir de los aductos de glicosilación correspondientes.**

3.1.3.4.3 Preparación de los modelos **M1, **M2** y **M3** y los sistemas de referencia **R3**, **R4**, **R5**, **R6**, **R7** y **R8**: Reacciones de funcionalización y desprotección.**

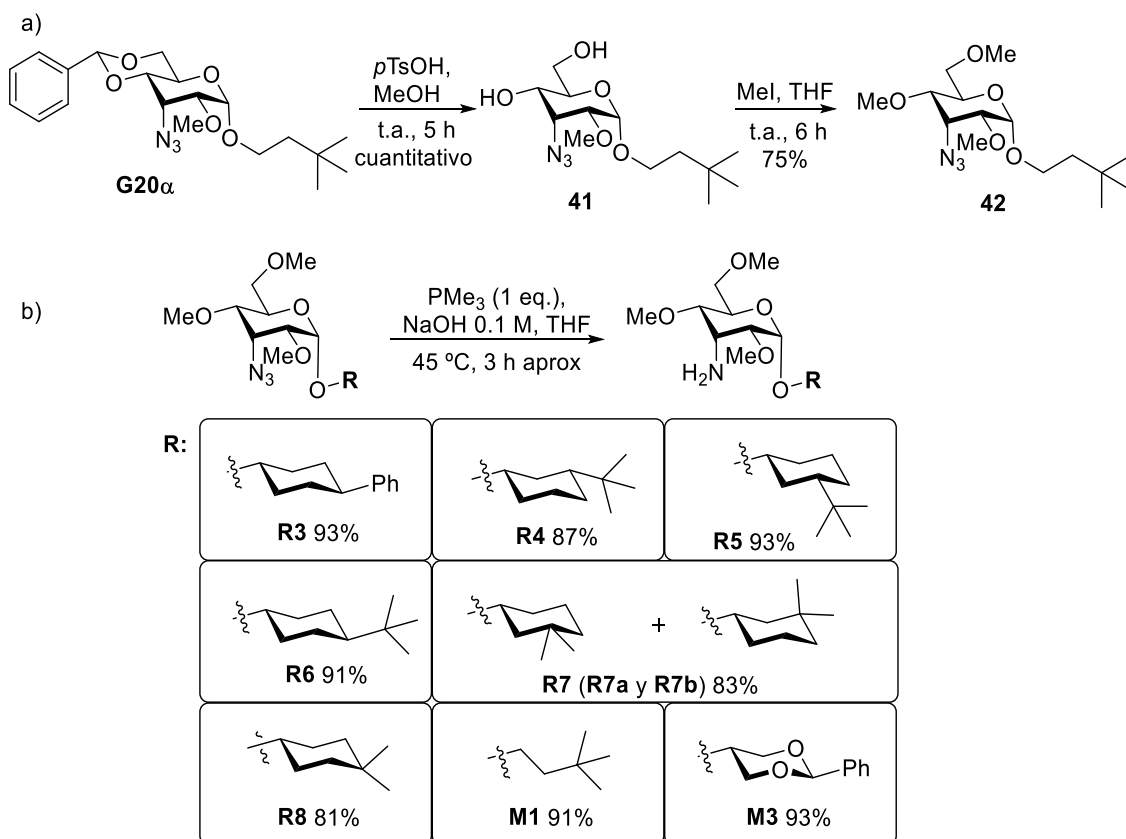
El modelo **M2** se obtuvo a partir del compuesto **G10 α** , empleando la secuencia de reacciones especificada en el Esquema 3.34.

En primer lugar, a partir de **G10 α** se eliminó el grupo benzoilo por tratamiento con cantidades catalíticas de metóxido sódico en metanol para dar **39**, que fue O-metilado en un segundo paso rindiendo el derivado **40**. La subsiguiente reducción de la función azida en condiciones de Staudinger nos permitió acceder al derivado **M2**.



Esquema 3.34.- Secuencia de reacciones empleada para la obtención del derivado **M2** a partir del compuesto **G10α**. El compuesto **40** se utilizó en el paso subsiguiente sin purificación.

La metodología común empleada para la preparación de los compuestos finales **R3**, **R4**, **R5**, **R6**, **R7**, **R8**, **M1** y **M3** a partir de los aductos de glicosidación correspondientes implica una reducción de Staudinger convencional, realizada esta vez, en condiciones suaves, es decir, empleando 1.1 equivalentes de PMe_3 y sin recurrir al uso de microondas (Esquema 3.35).

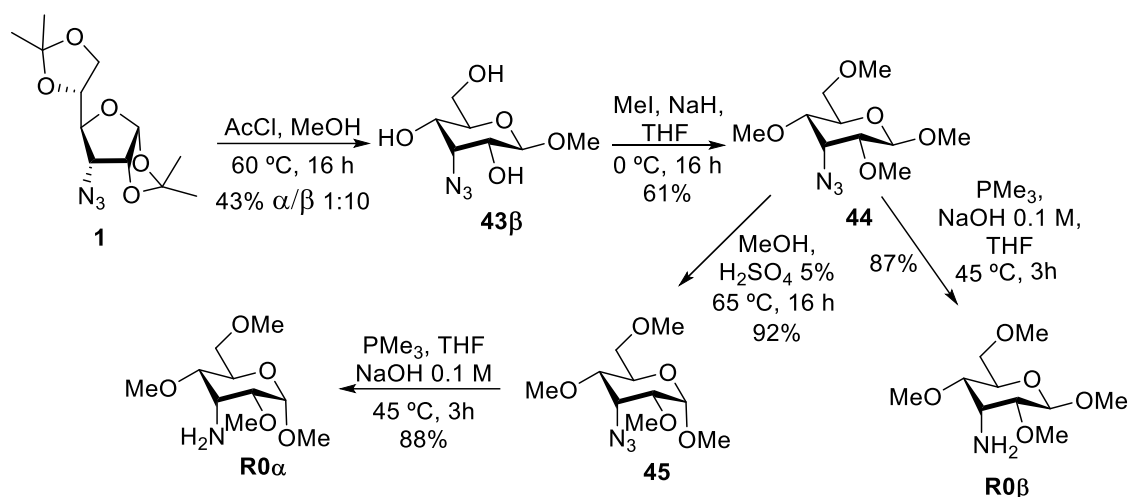


Esquema 3.35.- a) Reacción de hidrólisis y metilación empleada para la obtención del derivado **42** a partir de **G20α**. b) Reacción de reducción de los modelos de referencia (**R3** - **R8**, **M1** y **M3**) a partir de **G11α** - **G17α** y **42**.

Sin embargo, en el caso del compuesto **M1** hicieron falta dos pasos previos adicionales que se muestran en el Esquema 3.35a. Así, a partir del derivado glicosilado **G20a** se lleva a cabo un tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico en metanol, generando el diol **41**. Seguidamente procedimos a la *O*-metilación de los grupos hidroxilos para obtener el precursor **42**, cuya reducción rindió el producto final deseado. Los rendimientos obtenidos en dicha etapa para todos los compuestos finales referidos en esta sección se muestran en el Esquema 3.35b. Cabe mencionar que el derivado **R7** se obtuvo como mezcla de diastereómeros.

3.1.3.4.4 Preparación de los sistemas de referencia (**R0a** y **R0b**)

La ruta sintética empleada para la preparación de los compuestos **R0a** y **R0b** se muestra en el esquema 3.36.

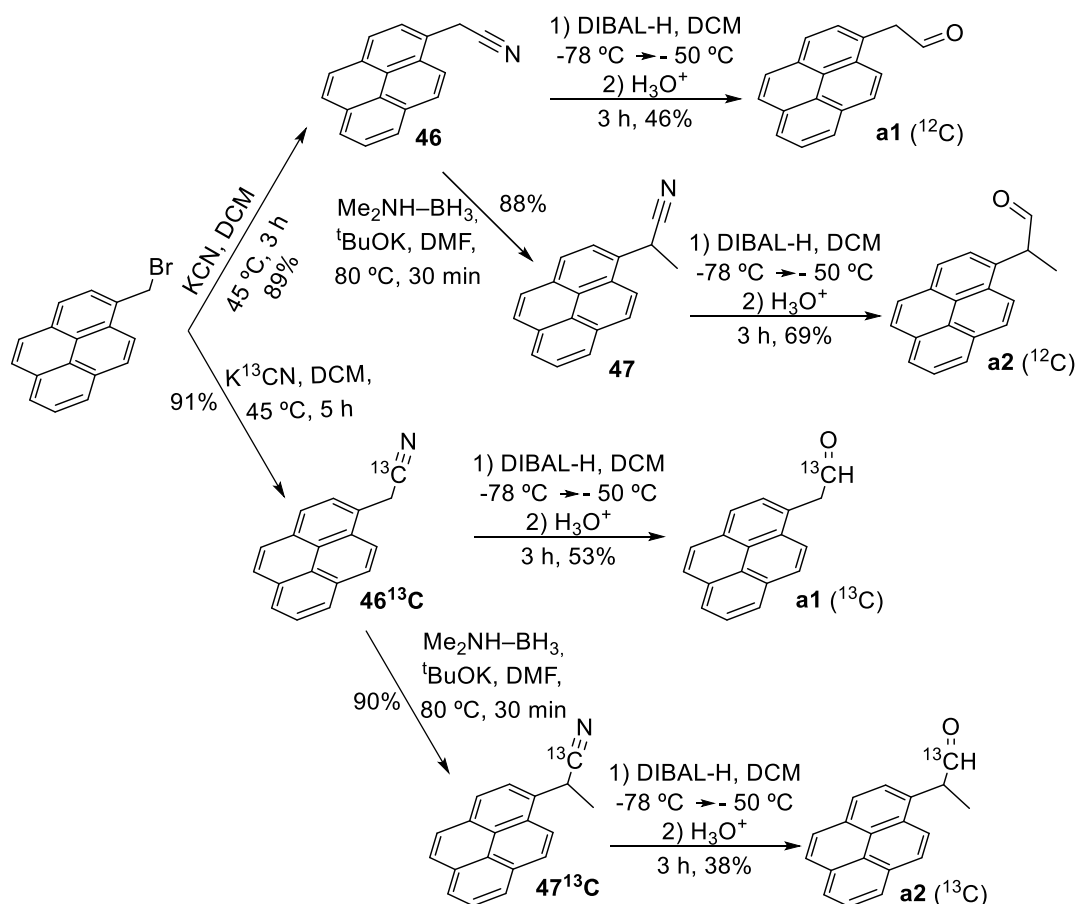


Esquema 3.36.- Estrategia sintética empleada en la síntesis del compuesto **R0a y **R0b** a partir del derivado **1** (cuya preparación se detalla en el esquema 3.1).**

Así, a partir del compuesto **1** se procedió a la desprotección de las funciones hidroxilo en medio ácido a reflujo, lo que permitió la equilibración simultánea, en condiciones de control termodinámico, de la forma furanosa a la piranosa más estable para obtener el derivado **43β** con una mínima proporción del epímero α (α/β 1:10). A continuación, los hidroxilos se bloquearon en forma de metiléter mediante un tratamiento con yoduro de metilo e hidruro sódico en THF para dar el compuesto **44**. Este rindió el derivado **R0b** tras una reacción de reducción de Staudinger. Para la obtención de **R0a** sin embargo, fue precisa una re-equilibración del intermediario **44** por tratamiento con metanol en medio ácido fuerte. Dicho proceso genera una mezcla termodinámica dominada esta vez por el estereómero α (**45**), al estar estabilizado por el efecto anomérico. Nuevamente, una reducción de Staudinger convencional nos permitió obtener el compuesto de referencia final **R0a**.

3.1.3.5. Preparación de sistemas aromáticos del tipo aril-acetaldehído y 2-aril-propionaldehído.

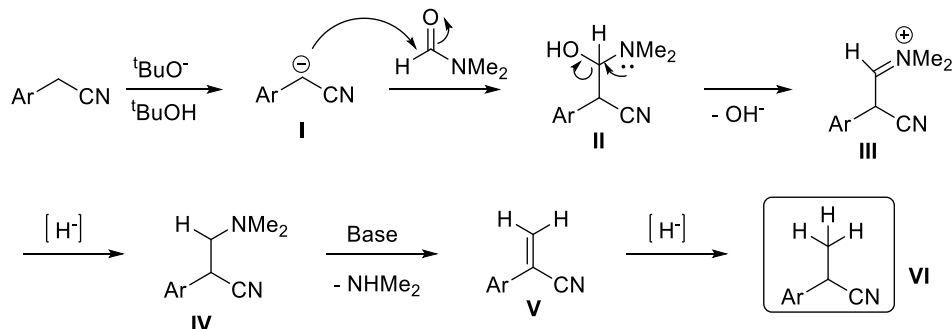
Una vez completada la síntesis de los modelos derivados de alosamina y sus referencias, procedimos a la preparación de los aldehídos portadores de las diferentes unidades aromáticas requeridas para nuestro estudio, que se muestran en la Tabla 2.1 del apartado de objetivos. Los derivados de pireno se prepararon siguiendo la ruta sintética especificada a continuación (Esquema 3.37.)



Esquema 3.37.- Ruta sintética empleada para obtener los aldehídos portadores de pireno **a1** y **a2**, marcados en ^{13}C o sin marcaje.

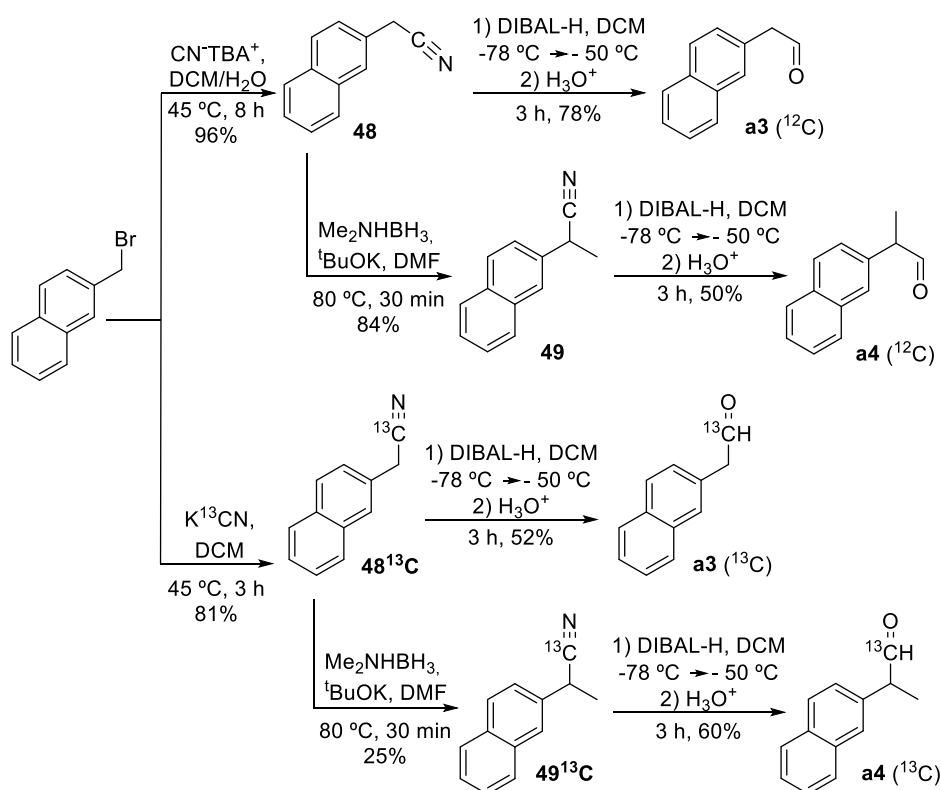
Así, a partir del 1-(bromometil)pireno comercial llevamos a cabo una reacción de sustitución nucleófila en la posición bencílica con cianuro potásico, etiquetado en ^{13}C o sin etiquetar. Para la obtención del derivado **a1**, el paso final implica la reducción de la función nitrilo en el aducto **46**, llevada a cabo con DIBAL-H en DCM a baja temperatura. Con respecto al producto **a2**, su preparación requiere la introducción un metilo adicional previa al paso de reducción (**47**). Esto se consiguió mediante la utilización de $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$ y $^t\text{BuOK}$ en DMF , que actúa simultáneamente como reactivo y disolvente. El mecanismo de este proceso se detalla en el Esquema 3.38.¹⁴⁶ De acuerdo con este, en primer lugar, el aril-acetonitrilo de partida se desprotona en posición α por acción de la base para

generar un carbanión (**I**) que ataca a continuación al grupo formilo de la DMF, dando lugar a un intermedio tetraédrico de tipo hemiaminal (**II**). Posteriormente, se produce la expulsión del grupo hidroxilo para dar un ion iminio **III**, que rápidamente sufre una reducción con hidruro para proporcionar el derivado **IV**. A continuación, se produce una eliminación E_{1cB}, generando el acrilonitrilo **V**. Finalmente, una última etapa de reducción con ataque del hidruro a la posición conjugada origina el producto final metilado **VI**.



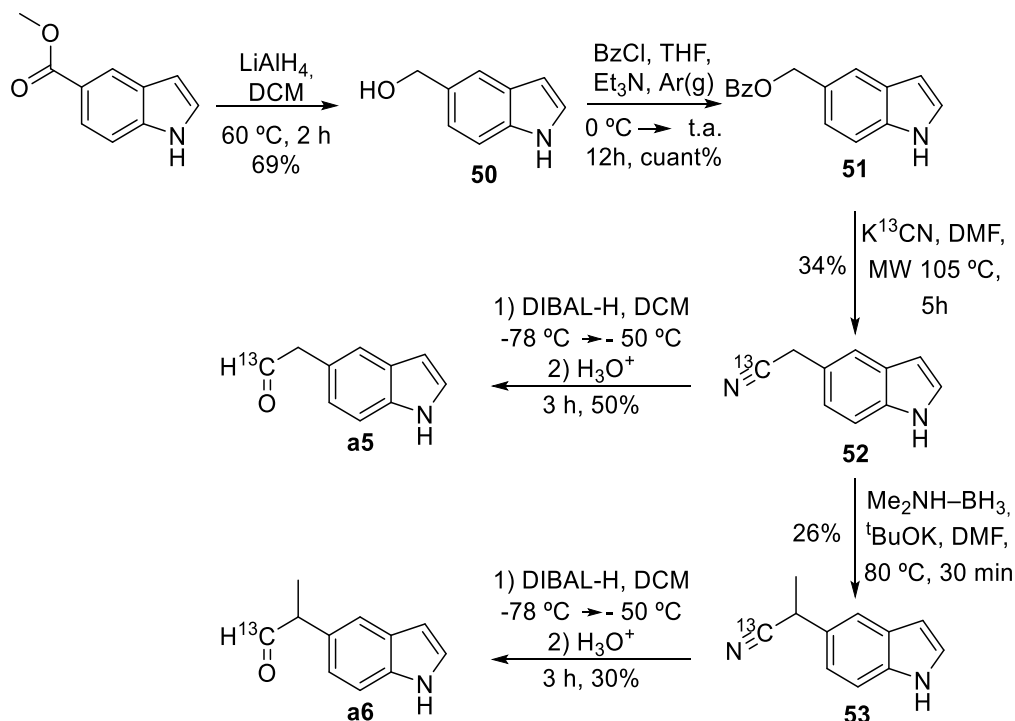
Esquema 3.38.- Mecanismo propuesto en la bibliografía para la α -monometilación selectiva de aril-acetonitrilos.

En lo referente a los derivados de naftilo, su preparación siguió un procedimiento análogo al ya descrito para los derivados de pireno, tal como se muestra en el Esquema 3.39.



Esquema 3.39.- Estrategia sintética empleada para la obtención de los aldehídos portadores de naftilo **a3** y **a4**, marcados en ^{13}C o sin marcaje.

Finalmente, en lo que respecta a los derivados indólicos, estos se obtuvieron siguiendo la ruta sintética descrita en el Esquema 3.40. Puede apreciarse como a partir del derivado **51** el resto de la ruta empleada es enteramente análoga a la descrita para el pireno.



Esquema 3.40.- Procedimiento empleado en la preparación de los derivados indólicos **a5 y **a6** marcados en ^{13}C .**

3.2 Síntesis de sistemas modelos orientados al cumplimiento del Objetivo B

3.2.1 Síntesis de los modelos derivados de 2-amino-2-desoxi- β -D-manosa: R14 y M14

En la Figura 3.3 se muestran los dos modelos objetivo, que comparten un armazón común de 2-amino-2-desoxi- β -D-manosa.

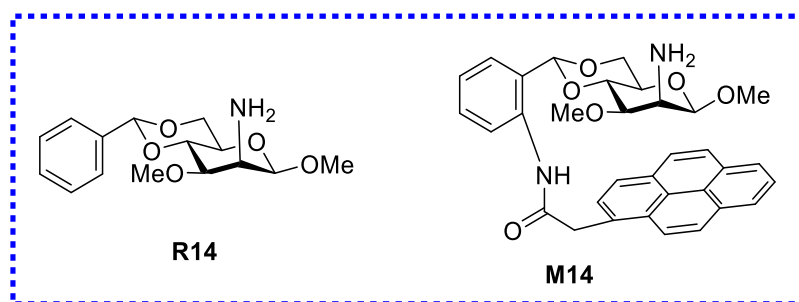
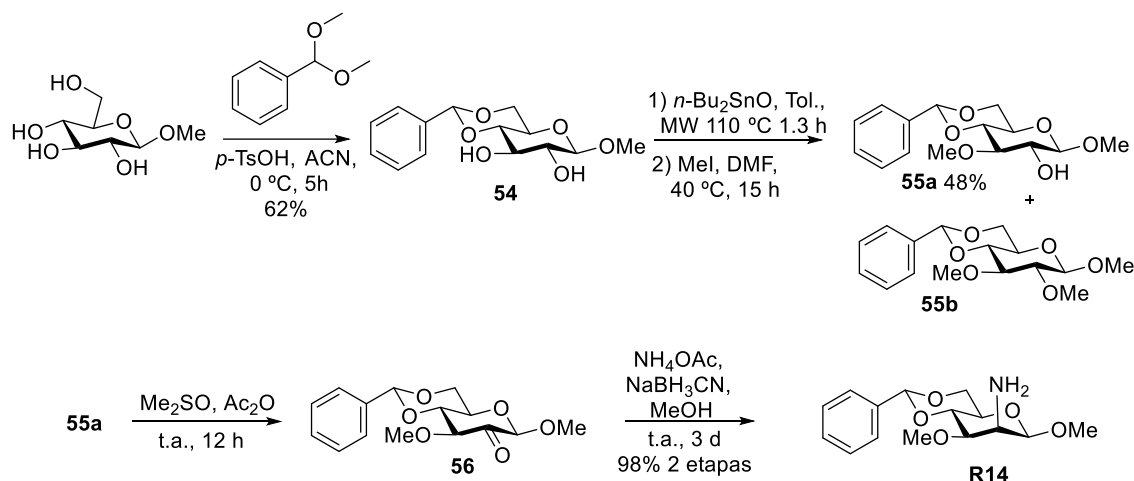


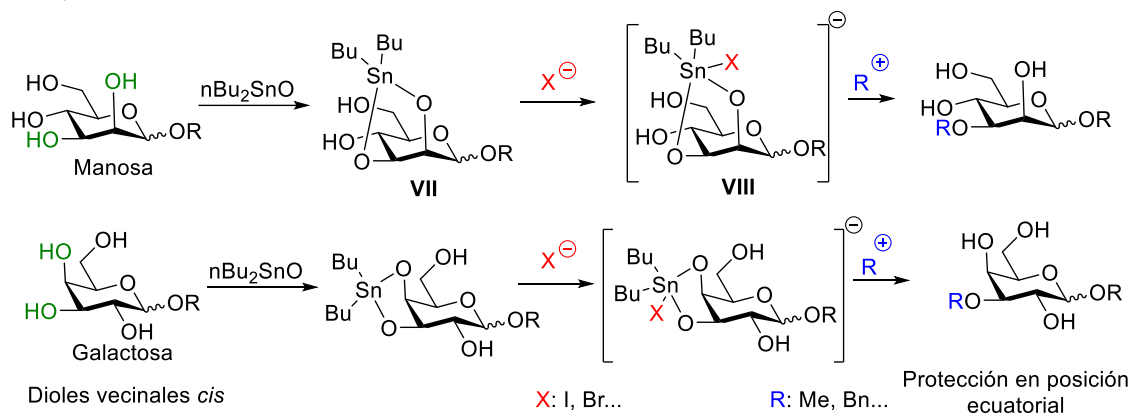
Figura 3.3. Estructura química de los sistemas objetivo, derivados de 2-amino-2-desoxi- β -D-manosa.

La ruta sintética empleada para la obtención del compuesto de referencia **R14** se detalla en el Esquema 3.41.



Esquema 3.41.- Secuencia de reacciones empleada en la preparación del derivado **R14**. El compuesto **56** se utilizó en el paso subsiguiente sin purificación.

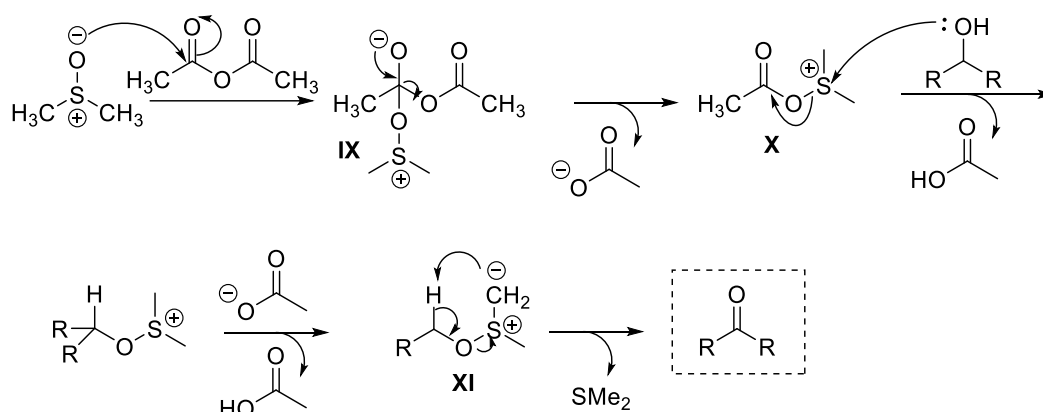
A partir de β -D-glucopiranosido de metilo y benzaldehído dimetil acetal comerciales se realiza la introducción del grupo bencilideno catalizada por ácido *p*-toluensulfónico anhidro en acetonitrilo para dar lugar al derivado **54**. A continuación, se lleva a cabo una reacción de metilación selectiva sobre el hidroxilo libre en la posición C-3 de la piranosa. La estrategia más popular de alquilación selectiva descrita en la bibliografía¹⁴⁷ es especialmente adecuada para



En nuestro caso, el objetivo es discriminar entre las dos funciones hidroxilo con orientación relativa *trans* presentes en el derivado **54**, por lo que el proceso no funciona con la regioselectividad deseada, de acuerdo con los precedentes bibliográficos anteriormente mencionados.^{148,149} A pesar de ello la reacción se da relativamente bien, permitiendo la obtención del derivado **55a**, *O*-metilado en posición 3 de la piranosa, con un rendimiento razonable (48%). Cabe mencionar que el producto deseado va acompañado de una fracción del derivado dimetilado **55b** en una proporción aproximada 1:1 debido al exceso de yoduro de metilo añadido (ver Esquema 3.41).

95

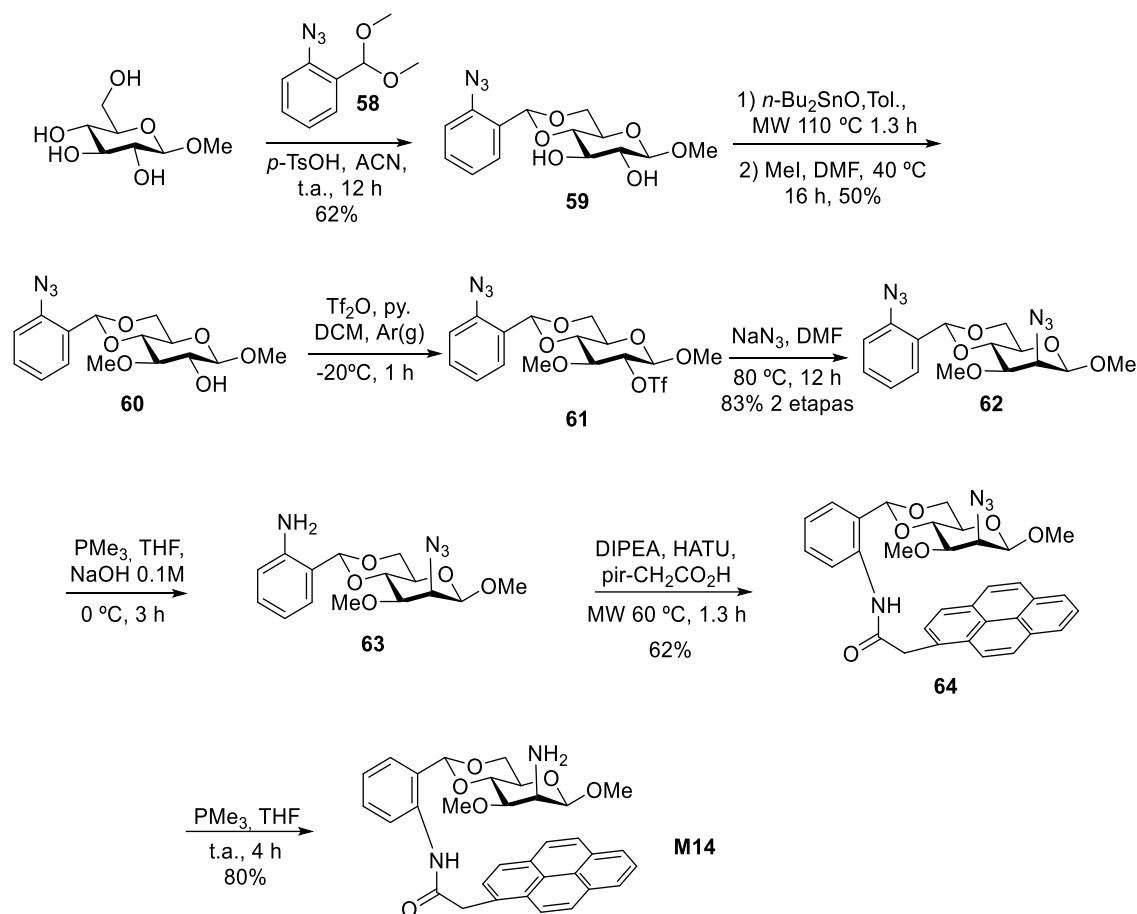
2 del anillo de piranosa. En primer lugar, llevamos a cabo una oxidación en condiciones de Albright-Goldman, empleando anhídrido acético y dimetilsulfóxido.¹⁵⁰ El mecanismo de dicho proceso es una de las variantes de la oxidación de Swern y se muestra en el Esquema 3.43. De acuerdo con este, el dimetilsulfóxido reacciona inicialmente con el anhídrido acético para dar un intermedio tetraédrico **IX** que finalmente se transforma en el ion acetilsulfonio **X**. Seguidamente, se produce un ataque nucleófilo del alcohol al átomo de azufre y, tras la desprotonación subsiguiente promovida por el anión acetato se genera el iluro de azufre **XI**. Este evoluciona a través de un estado de transición de 5 miembros, para formar la cetona, con eliminación de ácido acético y sulfuro de dimetilo. Finalmente, a partir de la cetona **56** se lleva a cabo una aminación reductora con acetato amónico y cianoborohidruro sódico en metanol para dar lugar a la amina final **R14**.



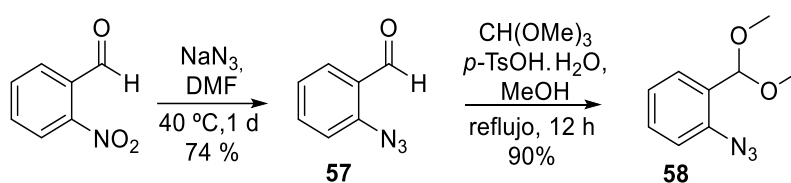
Esquema 3.43.- Mecanismo de la reacción de oxidación en condiciones de Albright-Goldman para la obtención de la cetona.

Por su parte, la estrategia empleada en la preparación de **M14** se detalla en el Esquema 3.44. En primer lugar, partiendo de β -D-glucopiranosido de metilo comercial, llevamos a cabo la introducción de un grupo bencilideno empleando el dimetilacetal **58** en presencia de ácido *p*-toluensulfónico anhidro en acetonitrilo, para dar el derivado **59**. Basándonos en la experiencia previa de nuestro grupo de trabajo,¹⁰² el compuesto **58** se preparó en dos etapas a partir de *o*-azidobenzaldehído (**57**) el cual se sintetizó, a su vez, a partir de *o*-nitrobenzaldehído comercial (ver Esquema 3.45). La única diferencia entre el protocolo descrito en la literatura por otros autores para esta última reacción¹⁵¹ y el empleado por nosotros, es la sustitución de HMPA por DMF como disolvente por motivos de toxicidad, lo cual justifica que, en nuestro caso, el proceso sea más lento y de menor rendimiento. El primer paso consiste en una sustitución nucleófila aromática convencional, facilitada por la presencia del grupo electroattractor aldehído en la posición contigua al grupo nitro. A continuación, el intermedio **57**

se transformó en el dimetilacetetal **58** por reacción con trimetilortoformiato en presencia de ácido *p*-toluensulfónico hidratado a reflujo (Esquema 3.45).¹⁵²



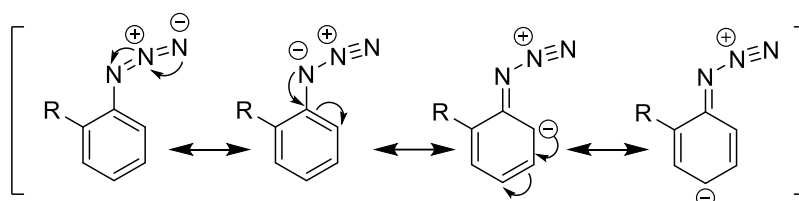
Esquema 3.44.- Estrategia sintética empleada en la preparación del compuesto **M14**. Los compuestos **61** y **63** se utilizaron en el paso siguiente sin purificación.



Esquema 3.45.- Secuencia de reacciones empleadas para la obtención del derivado **58**.

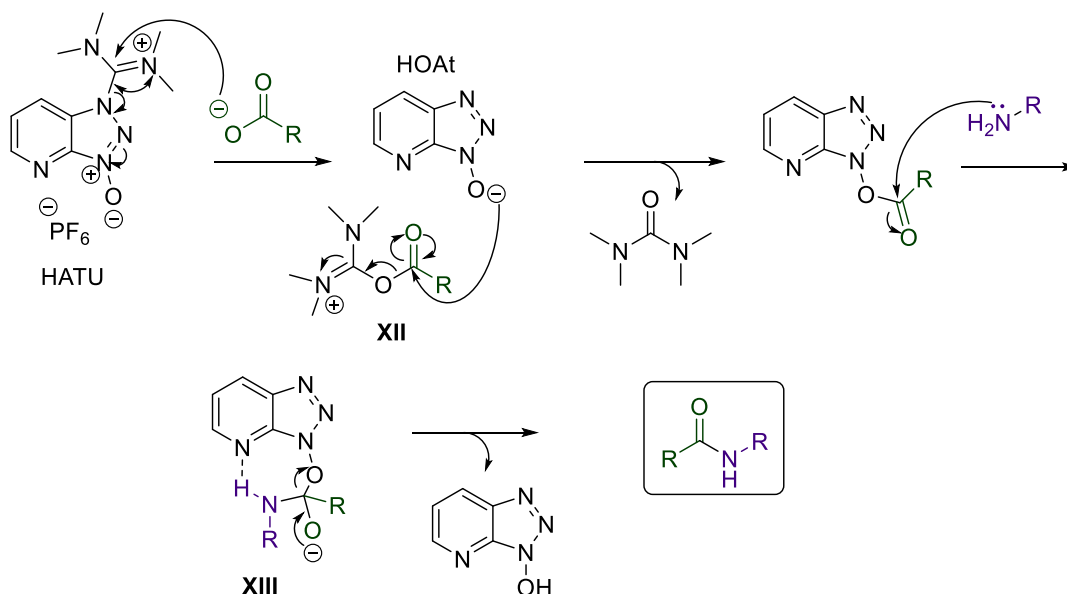
A partir del derivado **59** (Esquema 3.44) llevamos a cabo la metilación selectiva del hidroxilo libre en posición C-3, haciendo uso del procedimiento experimental con óxido de dibutilestaño mencionado en el Esquema 3.41, para rendir el compuesto **60**. A continuación, realizamos la inversión de la configuración del hidroxilo libre en la posición C-2, en este caso no utilizamos la estrategia descrita en el Esquema 3.41, debido a que una amina en la posición C-2 podría competir con la amina aromática en la reacción de formación de amidas. Por tanto, empleamos un procedimiento en dos etapas, en el que primeramente

llevamos a cabo la activación de la función hidroxilo con anhídrido triflico en piridina a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, lo que permitió obtener el triflato **61**. Teniendo en cuenta su baja estabilidad, este intermedio fue empleado sin purificación previa en la etapa subsiguiente de sustitución nucleófila con NaN_3 en DMF, para rendir al compuesto **62**. Dicho derivado fue sometido a una reacción de reducción en condiciones de Staudinger con la esperanza de poder diferenciar la función azida aromática de la unida al anillo de piranosa, empleando un único equivalente de PMe_3 . Afortunadamente, el proceso se da como esperábamos, rindiendo exclusivamente el derivado monoreducido **63**. La razón de esta regioselectividad posiblemente se encuentra en la capacidad que la azida aromática tiene de deslocalizar carga en el anillo bencílico, transformándose de este modo en una más electrofílica, y por tanto, más reactiva en el proceso de reducción frente a un buen nucleófilo como es la fosfina (Esquema 3.46).



Esquema 3.46.- Formas resonantes de una azida aromática con un sustituyente en orto.

A partir de la anilina **63** (Esquema 3.44), procedimos a realizar una reacción de acoplamiento con el ácido 1-pirenoacético comercial promovida por HATU como agente de acoplamiento y DIPEA como base, en un reactor de microondas a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$. El mecanismo comúnmente aceptado para este proceso se detalla en el Esquema 3.47 y transcurre en tres etapas.



Esquema 3.47.- Mecanismo comúnmente aceptado para la reacción de acoplamiento de ácidos y aminas promovida por HATU en medio básico.

En primer lugar el anión carboxilato, formado a partir de la desprotonación del ácido en presencia de la base, ataca al HATU generando una sal de uronio (**XII**) y la base conjugada de 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt). Este último ataca, a continuación, al carbono carbonílico de la sal formada **XII**, generando un intermedio activado que reacciona con la amina aromática presente en **63**, promoviendo la formación de un intermedio cíclico de 7 miembros altamente inestable (**XIII**). Finalmente, este evoluciona para dar la amida final **64**. Por último, a partir de este compuesto se llevó a cabo una reacción de reducción en condiciones de Staudinger, obteniendo así la amina final **M14**. Cabe destacar que la aproximación finalmente empleada se caracteriza por su reducido número de etapas, así como por los buenos rendimientos de las mismas.

3.2.2 Síntesis de los modelos derivados de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa **R15 α** , **M15 α** , **Ms15 α** , **R15 β** y **Ms15 β**

La estructura general de los modelos derivados de 2-amino-2-desoxi- α -D-glucosa (**R15 α** , **M15 α** y **Ms15 α**) y 2-amino-2-desoxi- β -D-glucosa (**R15 β** y **Ms15 β**) sintetizados se muestran en la Figura 3.4.

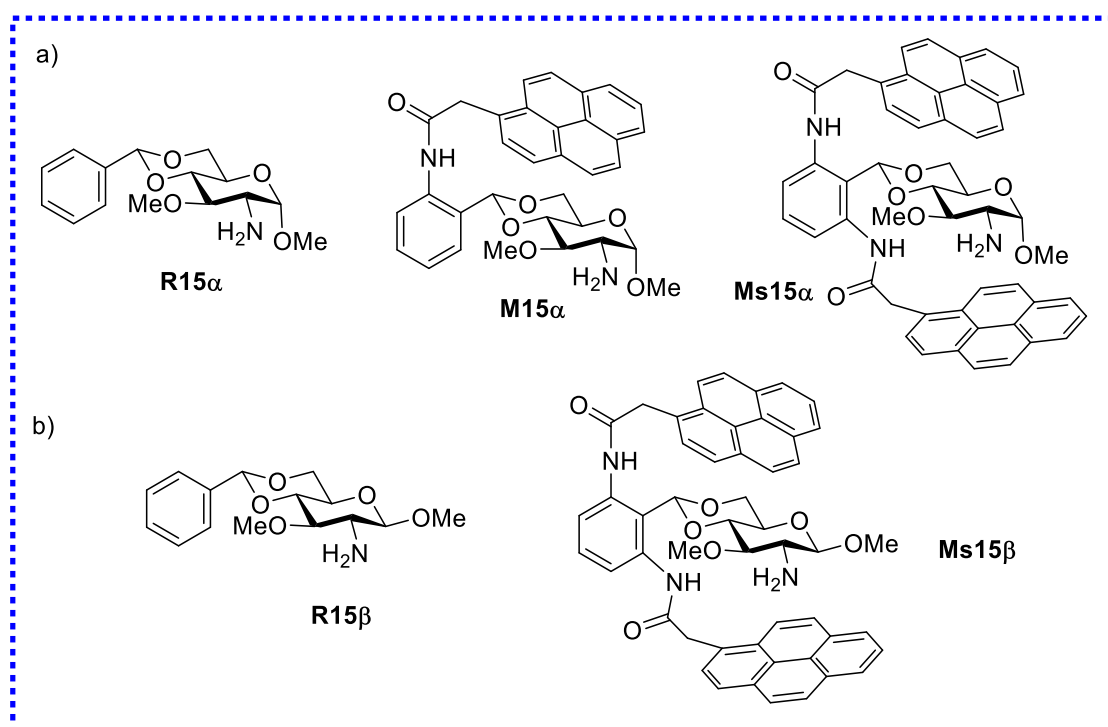
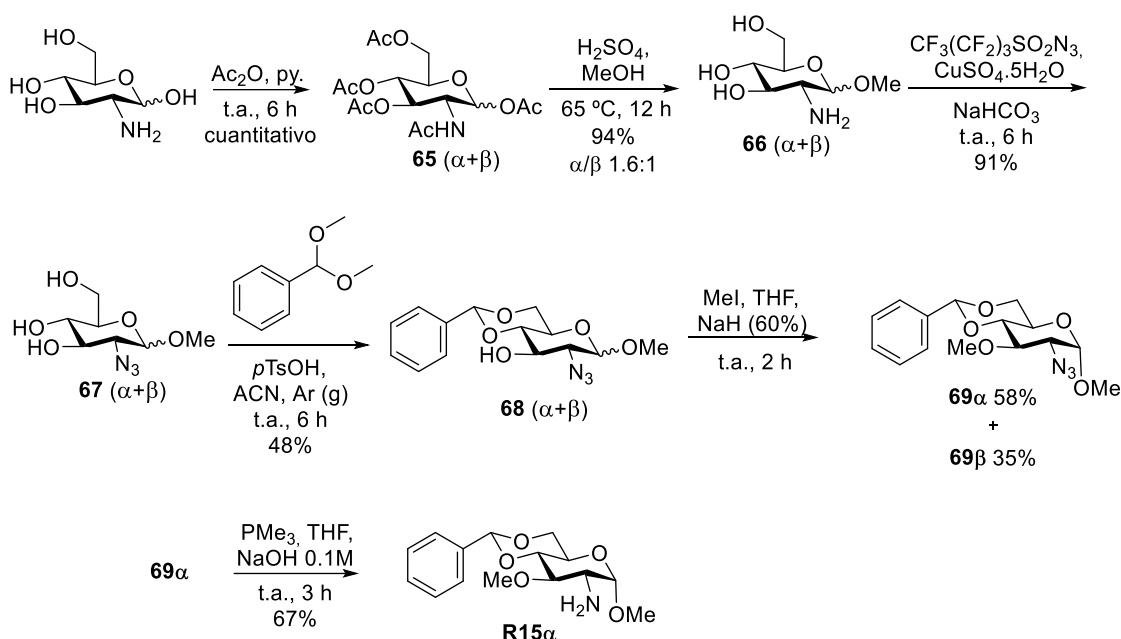


Figura 3.4. Estructura general de los derivados de 2-amino-2-desoxi- α -D-glucosa **R15 α** , **M15 α** y **Ms15 α** (a) y 2-amino-2-desoxi- β -D-glucosa **R15 β** y **Ms15 β** (b), sintetizados.

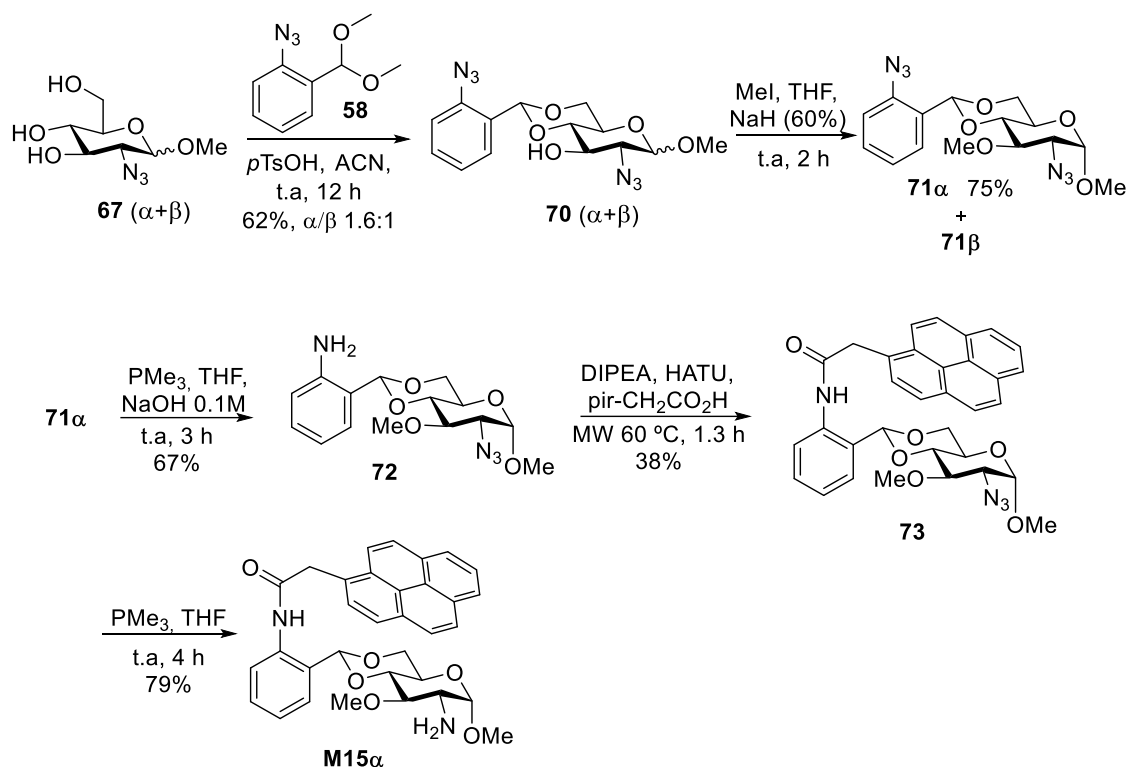
Para la preparación del sistema de referencia **R15α** fue necesario sintetizar primeramente el derivado de 2-azido-2-desoxi-D-glucosa **67** mediante una secuencia de varias etapas (ver Esquema 3.48).



Esquema 3.48.- Estrategia sintética empleada en la preparación del derivado **R15α. El compuesto **65** se utilizó en el paso subsiguiente sin purificación.**

Con este objetivo partimos de 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa comercial y la *per*-acetilamos empleando anhídrido acético en piridina, para formar el derivado **65**. Seguidamente, empleamos ácido sulfúrico en metanol para promover la metanolisis de las funciones acetato y acetamida, y la incorporación simultánea de un grupo OMe en posición anomérica, obteniéndose el derivado **66** como mezcla de anomeros α/β 1.6:1. A partir de este, llevamos a cabo una reacción de diazo-transferencia (ver Esquema 3.14b) empleando azida de nonafluorobutanossulfonilo ya que es un reactivo eficiente, estable y asequible.¹⁵³ Esto nos permitió acceder al derivado **67** con buenos rendimientos. Como siguiente paso se preparó el compuesto **68** mediante la introducción de un grupo bencilideno. Esta reacción es análoga a la previamente expuesta para el compuesto **54**, y se emplean idénticas condiciones experimentales (ver también Esquema 3.41). A continuación, se bloqueó el hidroxilo libre de la posición C-3 de la glucosa en forma de metiléter por reacción con yoduro de metilo e hidruro sódico, lo que condujo a la formación del compuesto **69**. Tras este paso de reacción, se pudieron separar por técnicas cromatográficas los anomeros **69α** y **69β**. Finalmente, procedimos a la reducción de la función azida del derivado **69α** mediante una reacción de Staudinger con PMe_3 en medio básico para rendir el compuesto final **R15α**.

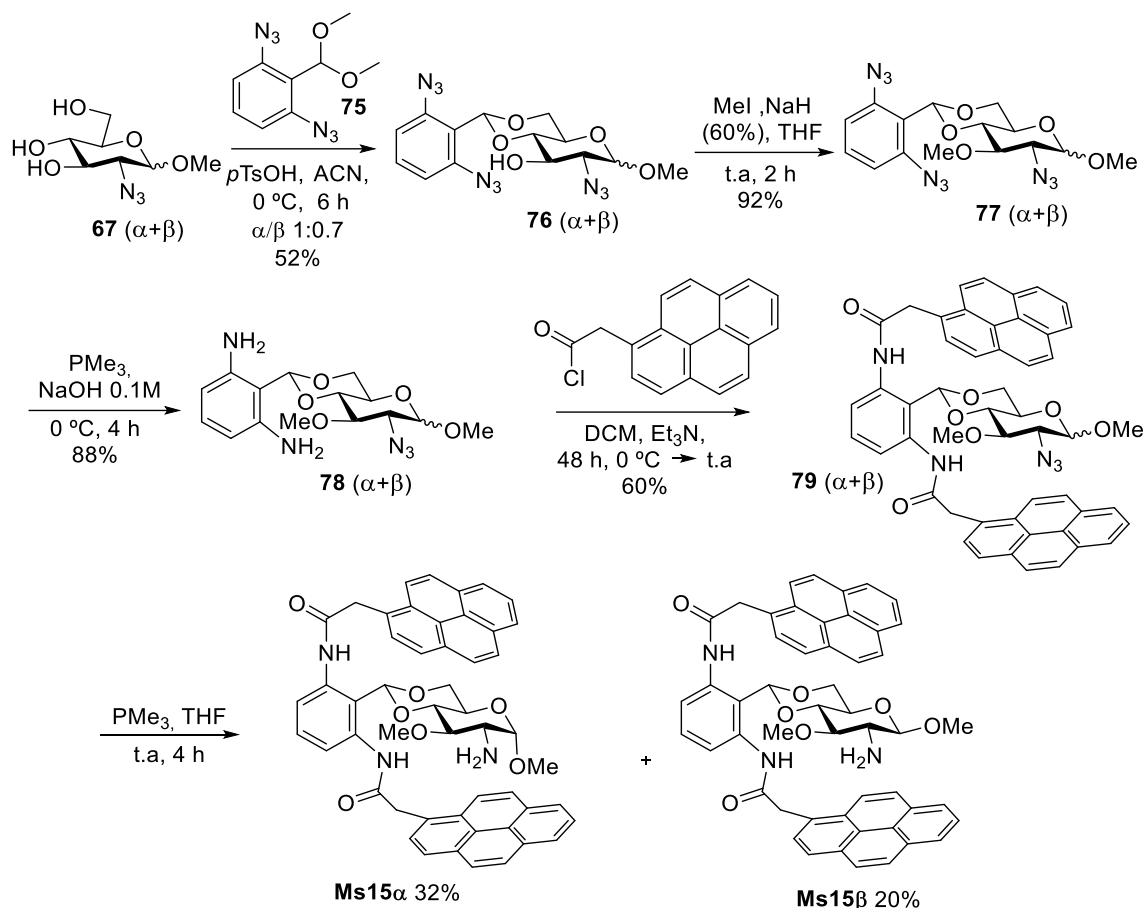
La metodología empleada en la síntesis del compuesto **M15 α** se describe en el Esquema 3.49.



Esquema 3.49.- Ruta sintética empleada en la síntesis del derivado **M15 α** a partir del derivado **67** ($\alpha+\beta$). El compuesto **72** se utilizó en el paso subsiguiente sin purificación.

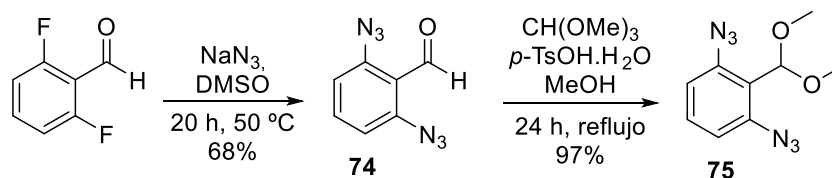
En primer lugar, partiendo del derivado **67** ($\alpha+\beta$) (ver esquema 3.48), llevamos a cabo la introducción de un grupo bencilideno por reacción con el compuesto **58** (cuya preparación se describe en el Esquema 3.45), obteniéndose el derivado **70**. Posteriormente, se derivatiza el hidroxilo como metiléter, proporcionando los derivados **71 α** y **71 β** , que se separaron por técnicas cromatográficas convencionales. Como siguiente paso llevamos a cabo una reducción selectiva de la azida aromática del derivado **71 α** frente a la alifática, empleando condiciones de Staudinger suaves, obteniéndose exclusivamente la anilina **72**. A continuación, llevamos a cabo una reacción de acoplamiento con ácido 1-pirenoacético, utilizando la metodología descrita en el Esquema 3.47, para generar el compuesto **73**. Finalmente, la reducción de la azida alifática nos condujo al compuesto final **M15 α** .

Por lo que respecta a los derivados **M15 α** y **M15 β** su preparación se describe en el Esquema 3.50.



Esquema 3.50.- Procedimiento sintético empleado en la preparación de los derivados **Ms15α** y **Ms15β** a partir del derivado **67** ($\alpha+\beta$).

En primer lugar, llevamos a cabo la introducción de un grupo bencilideno en posiciones 4 y 6 de la unidad de piranosa de **67** ($\alpha+\beta$) empleando como reactivo 1,3-diazido-2-(dimetoximetil)benceno (**75**) para dar lugar al compuesto **76**. El derivado **75**¹⁵⁴ se preparó a partir de 2,6-difluorobenzaldehído comercial en dos pasos: primero un tratamiento con azida sódica en DMSO a 50°C durante 20 h, para dar lugar al compuesto **74** (2,6-diazidobenzaldehído), y a continuación una reacción con ortoformiato de metilo y ácido *p*-toluensulfónico en metanol, para generar el acetal **75** (Esquema 3.51).

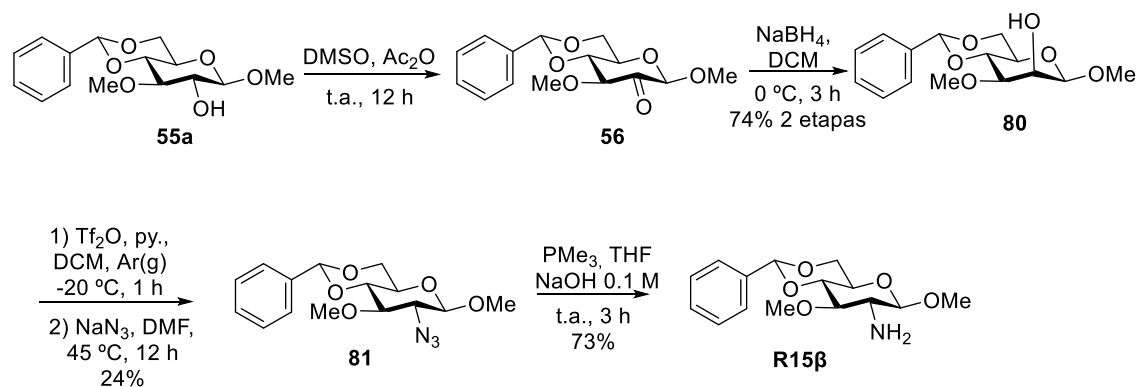


Esquema 3.51. Procedimiento sintético para la obtención del reactivo aromático **75**.

El paso siguiente es la transformación del hidroxilo libre de **76** como metiléter en condiciones de Williamson, dando lugar al compuesto **77** como mezcla de estereoisómeros α y β . Posteriormente, se procedió a la reducción

simultánea de las dos azidas aromáticas empleando condiciones de Staudinger. A continuación, llevamos a cabo un doble acoplamiento de **78** con ácido 1-pirenoacético, empleando HATU como agente de acoplamiento y un reactor de microondas. Desafortunadamente, en este caso se obtuvieron rendimientos modestos, inferiores al 30 %, debido probablemente a la menor accesibilidad de las aminas aromáticas una vez ha tenido lugar la formación de la primera amida. Con el objetivo de aumentar la reactividad del derivado de pireno, decidimos explorar un método alternativo de acoplamiento. Para ello preparamos el cloruro de ácido correspondiente a partir del ácido 1-pirenoacético comercial, por reacción con cloruro de tionilo en DCM anhidro y una gota de DMF a temperatura ambiente durante 24 horas. Teniendo en cuenta la baja estabilidad inherente a los cloruros de ácido, este derivado fue empleado sin purificación previa en la reacción de acoplamiento con **78**. Esta se llevó a cabo en DCM anhidro en presencia de trietilamina. Esta vía alternativa nos permitió obtener **79** con un rendimiento del 60 %. Finalmente, a partir de la mezcla **79** llevamos a cabo la reducción de la función azida en condiciones suaves de Staudinger, permitiendo en este paso de reacción la separación por cromatografía en columna de gel de sílice de los compuestos epiméricos **Ms15 α** y **Ms15 β** .

La ruta sintética empleada en la preparación del modelo de referencia **R15 β** se muestra en el Esquema 3.52.



Esquema 3.52.- Estrategia empleada en la síntesis del derivado **R15 β a partir del compuesto **55a**. El compuesto **80** se utilizó en el paso subsiguiente sin purificación.**

Esta estrategia consta de tres etapas. En primer lugar, partiendo del derivado **55a** (ver Esquema 3.41), llevamos a cabo una inversión en la configuración del hidroxilo en C-2 de la unidad de piranosa. Para ello se oxida dicha posición en condiciones de Albright-Goldman (ver Esquema 3.43) y seguidamente el carbonilo resultante **56** se reduce con NaBH₄ generando el derivado **80**. Cabe destacar que el aducto oxidado **56** presenta una conformación dominante de tipo bote debido a la hibridación *sp*² del carbono C-2 (ver Figura 3.5), el OMe anomérico adopta

orientaciones pseudoaxiales. Este hecho determina que el ataque del hidruro al carbonilo tenga lugar preferentemente por la cara α de la piranosa, al verse el acceso por la cara β dificultado. En consecuencia, la reacción genera de modo mayoritario el derivado con configuración D-mano- en posición 2. A continuación, llevamos a cabo una activación del hidroxilo resultante en forma de triflato, seguida de una reacción de sustitución nucleófila con NaN_3 . Este procedimiento permite la introducción del sustituyente nitrogenado y la recuperación de la configuración original propia de D-glucopiranososa (**81**). Por último, llevamos a cabo una reducción la función azida **81** en condiciones de Staudinger obteniendo el derivado de referencia **R15 β** .

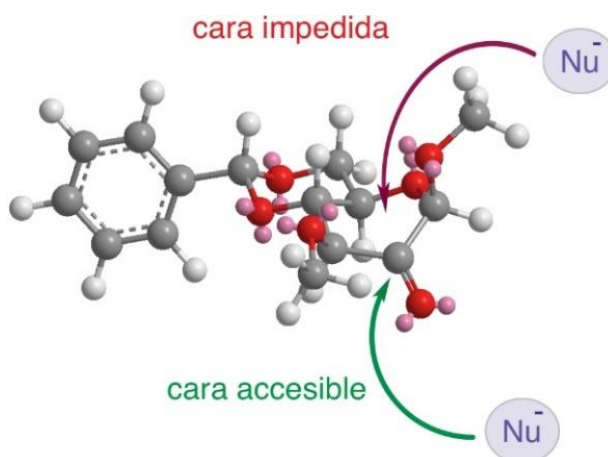


Figura 3.5. Conformación de tipo bote obtenida tras la minimización de la acetona intermedia **56**.

3.2.3 Síntesis de los modelos derivados de 3-amino-3-desoxi-D-alosa: **R16**, **M16 α** y **M16 β**

En la Figura 3.6 se muestran los derivados de alosa: **R16**, **M16 α** y **M16 β** .

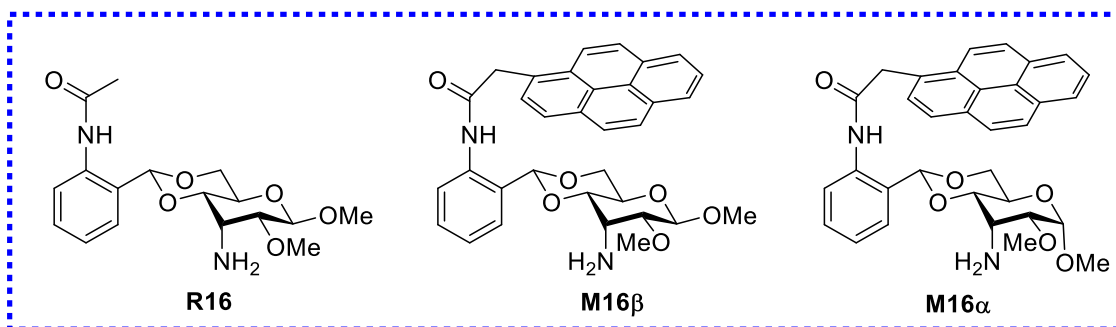
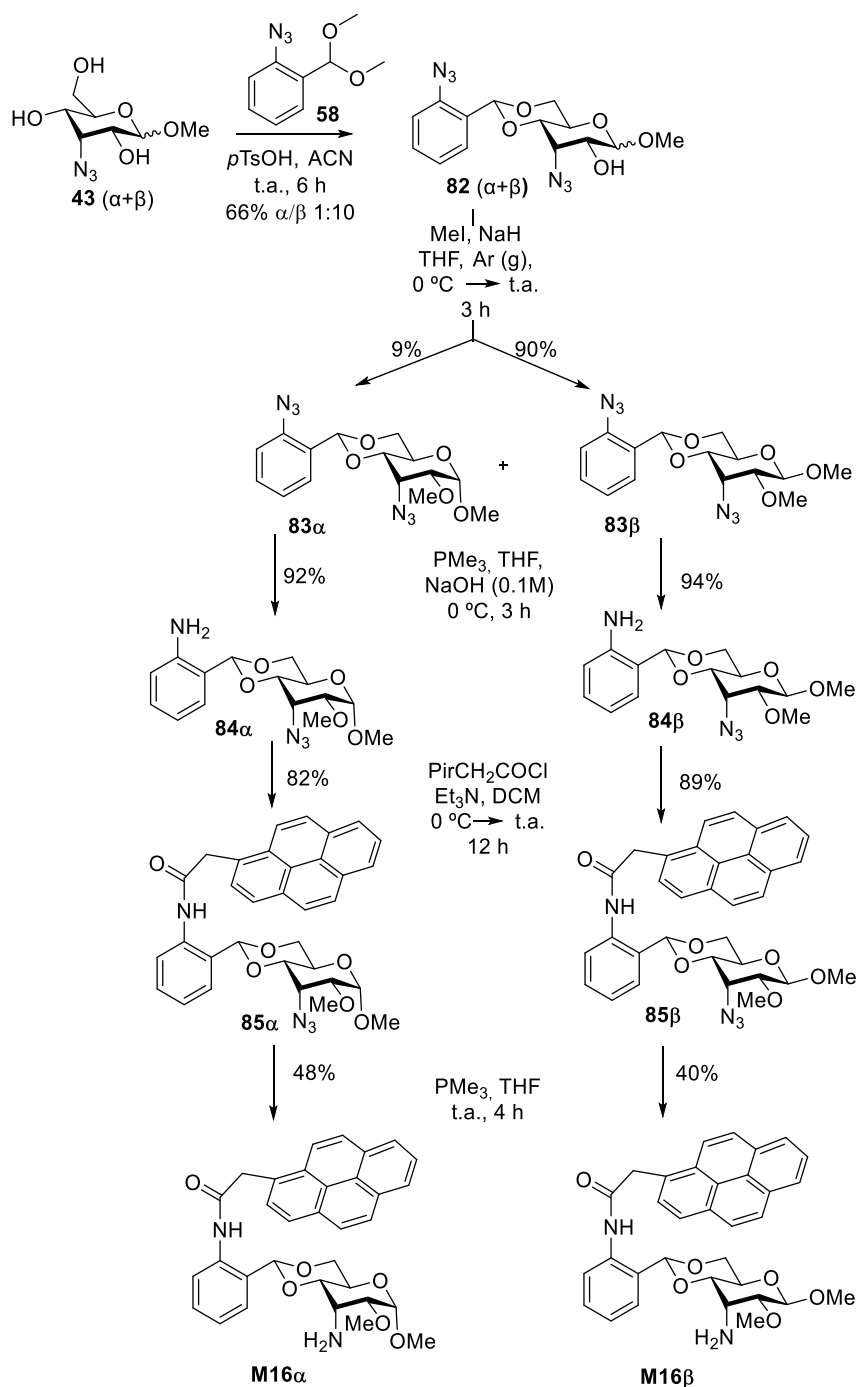


Figura 3.6.- Representación de los modelos β (**R16**, **M16 β**) y α (**M16 α**).

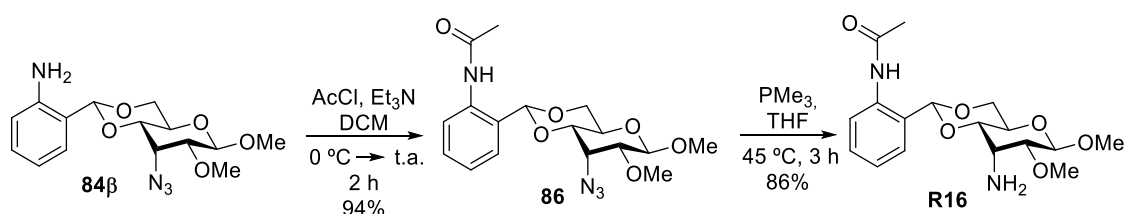
La metodología empleada en la síntesis de los compuestos **M16 α** y **M16 β** se describe en el Esquema 3.53.



Esquema 3.53.- Ruta sintética empleada en la preparación de los derivados **M16 α** y **M16 β** de D-alosa a partir del intermediario **43 (α+β)**.

La aproximación empleada hace uso del compuesto **43** (ver Esquema 3.36), como una mezcla de anómeros α/β 1:10. En primer lugar, procedimos a la introducción del grupo bencilideno empleando para ello el derivado **58** (ver Esquema 3.45) y *p*-TsOH en acetonitrilo anhidro. A partir del producto intermedio **82 (α+β)** llevamos a cabo la metilación del hidroxilo libre. En este punto fue

posible la separación de los anómeros **83α** y **83β** mediante cromatografía en columna de gel de sílice, prosiguiendo la síntesis con los dos derivados en paralelo. Posteriormente, procedimos con la reducción de la azida aromática en condiciones de Staudinger, obteniendo los compuestos **84α** y **84β**. A continuación, realizamos los acoplamiento con cloruro de 1-pirenoacetilo de cada anómero por separado rindiendo los derivados **85α** y **85β**. Finalmente, un paso de reducción con PMe_3 nos permitió acceder a los compuestos finales **M16α** y **M16β**. Por último, con objeto de preparar el derivado de referencia **R16**, partimos del derivado aminado **84β** (ver Esquema 3.53), siguiendo una secuencia sencilla de solo dos pasos (Esquema 3.54). En primer lugar, llevamos a cabo una reacción de acetilación con cloruro de acetilo en presencia de Et_3N , para obtener el derivado **86** con un rendimiento del 94%, que fue sometido a la reducción de la función azida en condiciones de Staudinger, accediendo así al compuesto final de referencia **R16**.



Esquema 3.54.- Síntesis del derivado de referencia **R16 a partir del compuesto **84β**.**

CAPÍTULO 4

ESTUDIO DEL PAPEL DE LOS RESIDUOS AROMÁTICOS EN EL RECONOCIMIENTO DE ESPECIES NEUTRAS, CATIÓNICAS Y ANIÓNICAS

4. ESTUDIO DEL PAPEL DE LOS RESIDUOS AROMÁTICOS EN EL RECONOCIMIENTO DE ESPECIES NEUTRAS, CATIONICAS Y ANIONICAS

4.1 Estudio de interacciones aromáticas mediante balanzas moleculares: Diseño y optimización del sistema.

Tal y como se ha mencionado en el capítulo 2 de objetivos, nuestra primera meta es la puesta a punto de una plataforma general para el estudio y cuantificación de interacciones aromáticas en entornos de polaridad diversa, que permita acceder a la información deseada de una forma precisa y sensible. Dicho sistema será utilizado en un segundo paso para analizar y cuantificar un amplio abanico de complejos (CH/ π con enlaces CH polarizados y no polarizados, catión/ π y anión/ π) con geometrías de interacción alternativas y diferentes propiedades.

Desde la perspectiva del diseño, dos son los aspectos de la plataforma que merecen nuestra atención inmediata: el sistema de alosamina y el aldehído portador de la unidad aromática. A su vez, aspectos clave de las balanzas tales como la cinética de formación/equilibración de las enaminas o la estabilidad química de las mezclas de reacción (ambos, íntimamente conectados) debe ser cuidadosamente considerados. En los siguientes apartados se resumen los estudios realizados con vistas a la optimización de nuestra plataforma modelo para la cuantificación de interacciones aromáticas.

4.1.1 α - vs β -D-alosamina: Influencia de la configuración anomérica en las mezclas de reacción.

Por lo que respecta a la unidad de alosamina, la inspección de modelos moleculares minimizados sugiere que, tanto estructuras con configuración α como con configuración β en el anillo de piranosa permitirían el establecimiento de interacciones entre la unidad aromática considerada y el sustituyente anomérico. A su vez, dichos modelos indican que mientras los primeros complejos se caracterizarían por un contacto estrecho entre ambas entidades, este sería más móvil y dinámico en el segundo caso. Con objeto de valorar la adecuación de ambos sistemas a nuestros propósitos, decidimos como primer paso sintetizar y evaluar modelos sencillos equipados con una unidad de α -D-alosamina y β -D-alosamina. Así, tal y como se ha descrito en el apartado 3.1.3.4.4, hemos llevado a cabo la preparación de nuestro compuesto de referencia **R0** considerando ambas configuraciones (**R0 α** y **R0 β**). Estos sistemas fueron ensayados a continuación en reacciones de formación y equilibración de enaminas *Z/E*, recurriendo para ello al pirenil-acetaldehído **a1** etiquetado con ^{13}C en la función carbonílica. Dado que la formación de las enaminas es, tanto desde un punto de vista cinético como

termodinámico, especialmente favorable en entornos apolares, dichas reacciones preliminares se llevaron a cabo en diclorometano- d_2 . En un ensayo típico, una disolución 500-1000 μM del derivado de alosamina α o β se introdujo en un tubo de resonancia magnética nuclear y se equilibró a 20 °C. La reacción se inició mediante la adición de una cantidad subestequiométrica del aldehído, monitorizándose a continuación, mediante la adquisición secuencial de experimentos HSQC debidamente optimizados para nuestros propósitos (ver apartado 4.4).

Dichos estudios demostraron que la configuración anomérica de la alosamina tiene, de hecho, un efecto crítico sobre la mezcla de especies generada en el equilibrio. Así, la Figura 4.1 muestra secciones clave de experimentos HSQC adquiridos con ambas mezclas de reacción. Puede apreciarse cómo el derivado de α -alosamina **R0 α** evoluciona de una manera limpia para generar, de forma preponderante, una mezcla de dos derivados etiquetados en ^{13}C con señales en el rango típicamente observado para el fragmento C-N en enaminas *E* o *Z*, esto es 135-140 ppm (una asignación más rigurosa de ambas especies se muestra en la sección 4.5). Por el contrario, nuestro modelo de β -alosamina **R0 β** evoluciona para generar un compuesto mayoritario caracterizado por una única señal a 163 ppm, desplazamiento químico esperado para los grupos C=N en fragmentos de tipo imina. Dicho compuesto mayoritario es acompañado, de modo marginal, por una pequeña fracción de enaminas, apenas detectable en el espectro HSQC.

En conclusión, los ensayos preliminares de reactividad realizados indican que la configuración anomérica de la unidad de piranosa determina, en buena medida, la composición de la mezcla de reacción generada tras la reacción de la amina con el aldehído. Más concretamente, mientras que los sistemas de α -alosamina generan de forma preponderante una mezcla de enaminas *E/Z*, óptima para nuestros propósitos, el derivado β - evoluciona de forma mayoritaria para generar especies de tipo imina y, por tanto, no es adecuado para la generación de las balanzas moleculares deseadas.

Si bien dichas diferencias de comportamiento resultan sorprendentes a primera vista, pueden racionalizarse retrospectivamente de un modo sencillo. Así, los datos obtenidos parecen sugerir que en ausencia de interacciones adicionales con la posición anomérica, el grupo amino axial en posición 3 de la piranosa tiene tendencia a generar de forma mayoritaria especies de tipo imina, que estarían en equilibrio con porciones minoritarias de las enaminas correspondientes. La inversión de la posición anomérica, de β a α , desplazaría dicho equilibrio hacia las enaminas mediante dos efectos alternativos, ambos ejercidos por el átomo de oxígeno en posición 1. En primer lugar, su proximidad con el nitrógeno de la imina generaría una repulsión electrostática significativa, desestabilizando dicha especie. En segundo lugar, el oxígeno anomérico actuaría como un aceptor óptimo de

enlaces de hidrógeno en las enaminas, jugando un papel clave en su estabilización. La acción combinada de ambos efectos justificaría, en principio, las diferencias de comportamiento observadas. Teniendo en cuenta estos resultados, en adelante centramos todos nuestros esfuerzos en la preparación y estudio de modelos equipados con α -alosamina exclusivamente.

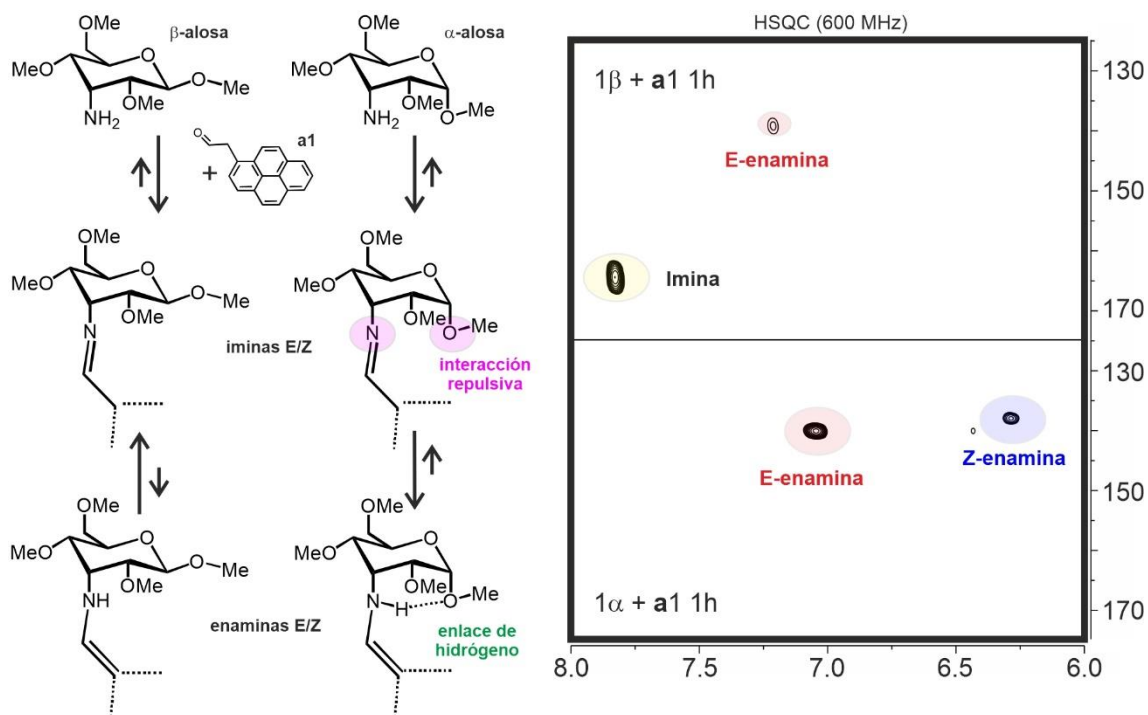


Figura 4.1.- Mezclas de especies de tipo enamina/imina generadas a partir de sistemas de 3-amino-3-desoxi-D-alosa con configuración α y β en posición anomérica, analizadas por medio de experimentos HSQC (ver texto principal).

4.1.2 Asignación diastereoespecífica de los sistemas M4/M5, R4/R5, M12/M13 y M7.

Es preciso señalar que varios de los modelos sintetizados incorporan fragmentos quirales como aglicón enlazado a la posición anomérica de alosamina. Dado que las reacciones de glicosidación descritas en apartados anteriores se han realizado, en la mayoría de los casos, con mezclas racémicas accesibles comercialmente, estas dan lugar a una mezcla de dos productos diastereoméricos. Como es lógico, tras su separación, y una vez completados el resto de las etapas sintéticas, cada uno de ellos genera un producto final diferente que debe ser asignado de forma inequívoca. Tal es el caso de los pares **M4/M5**, **M12/M13** y **R4/R5** (ver Figuras 4.2, 4.3 y 4.4). Para ello fue preciso una asignación completa de dichos sistemas, seguida de una evaluación de las conexiones NOE entre la unidad de alosa y el fragmento aglicónico.

En la Figura 4.2 se muestran las conexiones clave empleadas para la asignación del derivado **M4**. Puede apreciarse cómo el protón H1 de alosamina (representado en negro) presenta un NOE intenso con el protón H1 de la porción aglicónica (representada en azul). Dicho contacto es indicativo de una conformación mayoritaria, habitualmente conocida como de tipo *syn*, caracterizada por valores de los ángulos diedros $\phi(\text{H}_1\text{C}_1\text{O}_1\text{C}_1)/\psi(\text{C}_1\text{O}_1\text{C}_1\text{H}_1)$ de en torno a $-60^\circ/0^\circ$. La orientación del ángulo glicosídico ϕ es, en buena medida, consecuencia del denominado *efecto exo-anomérico*. Dicha orientación determina adicionalmente la proximidad espacial entre el protón H1 de alosamina y los protones H6e o H2e de la unidad de ciclohexilo (donde los subíndices hacen referencia a orientaciones ecuatoriales), dependiendo de si el sistema analizado es **M4** (con configuración *S* en la posición 1 del ciclohexilo) o **M5** (con configuración *R* en la posición 1 del ciclohexilo), respectivamente.

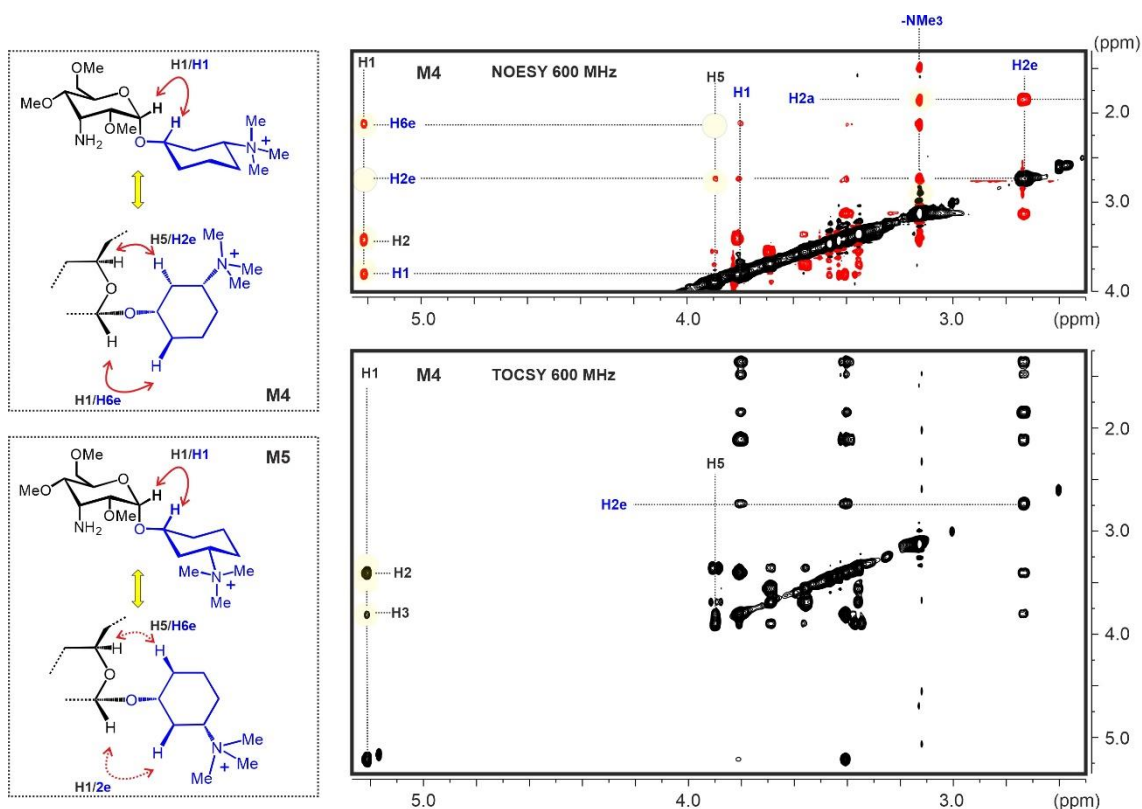


Figura 4.2.- Secciones representativas de experimentos TOCSY (abajo) y NOESY (arriba) empleadas para la asignación del modelo **M4**. Las conexiones clave de tipo NOE observadas se muestran en la esquina superior-izquierda (flechas rojas continuas). De un modo similar las conexiones de tipo NOE esperables para **M5** y no observadas en este caso se muestran en el ángulo inferior-izquierdo (flechas rojas discontinuas). Las unidades de alosamina y ciclohexilo se representan en negro y azul, respectivamente. Los subíndices *a* y *e* hacen referencia a orientaciones axiales o ecuatoriales.

La detección de un contacto claro H1/H6e en el espectro NOESY mostrado en la Figura 4.2, junto con la ausencia de conexión H1/H2e, permite asignar la configuración del centro quiral C1 de la unidad de ciclohexilo como *S* y, por tanto, identificar el producto como **M4**. Dicha asignación se ve confirmada por la detección adicional de un NOE entre las posiciones H5 de alosa y H2 del aglicón (H5/H2e) totalmente incompatible con la estructura de **M5** en ninguna conformación de baja energía concebible.

Tal y como cabría esperar, el derivado **M5** exhibe el patrón de conexiones alternativo, H1/H1, H1/H2e y H5/H6a, mostrado en la Figura 4.3 e incompatible con el esqueleto covalente de **M4**. Dichos NOEs nos permitieron asignar la configuración del centro quiral C1 de la unidad de ciclohexilo como *R* y, por tanto, identificar el producto como **M5**.

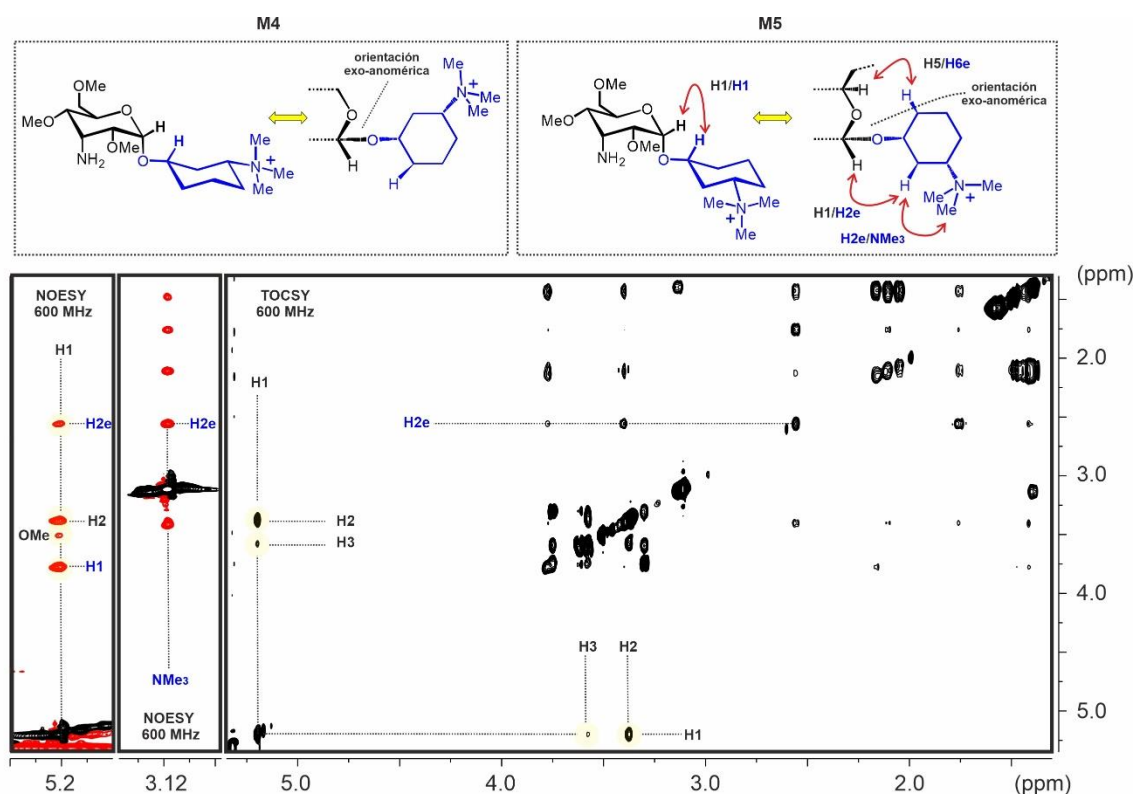


Figura 4.3.- Secciones representativas de experimentos NOESY (izquierda) y TOCSY (derecha) empleadas para la asignación del modelo **M5**. Las conexiones clave de tipo NOE observadas se muestran en la esquina superior-derecha (flechas rojas continuas). Las unidades de alosamina y ciclohexilo se representan en negro y azul, respectivamente. Los subíndices *a* y *e* empleados en la designación de los protones del ciclohexilo hacen referencia a orientaciones axiales o ecuatoriales.

La estrategia empleada en la asignación de los derivados **R4/R5**, **M12/M13** y **M7** fue idéntica a la previamente descrita para los compuestos **M4** y **M5**. A modo de ejemplo, en la Figura 4.4 se muestran secciones clave de los experimentos

TOCSY, NOESY y HSQC empleados en la asignación del modelo **M12**. En este caso, la utilización de experimentos HSQC fue esencial para asignar las señales correspondientes a los protones de la unidad de ciclohexilo, dado el solapamiento significativo que las caracteriza. Nuevamente, la detección de conexiones H1/H1, H1/H6e, en combinación con un contacto H5/H2e permitió determinar la estereoquímica del carbono 1 del fragmento aglicónico, en este caso con configuración S.

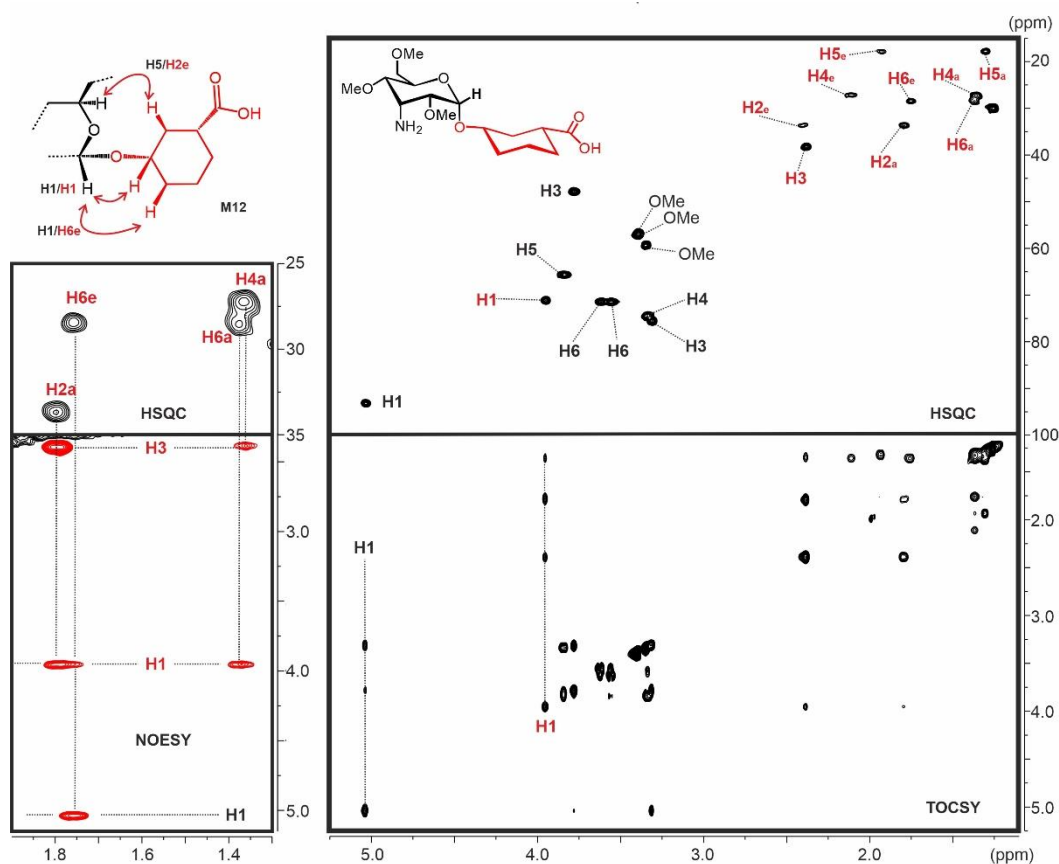


Figura 4.4.- Secciones representativas de experimentos NOESY, TOCSY y HSQC empleadas para la asignación del modelo **M12**. Las conexiones clave de tipo NOE observadas se muestran en la esquina superior-izquierda (flechas rojas continuas). Las unidades de alosamina y ciclohexilo se representan en negro y rojo, respectivamente. Los subíndices *a* y *e* empleados en la designación de los protones del ciclohexilo hacen referencia a orientaciones axiales o ecuatoriales.

4.1.3 Conformación de los modelos M7 y M8.

Estudios de RMN demuestran que la conformación mayoritaria de todos los modelos sintetizados es de tipo *syn* con valores de los ángulos diedros ϕ/ψ de en torno a $-60^\circ/0^\circ$. A su vez la unidad de alosamina adopta una conformación de silla $^4C_1$ en la que tanto los sustituyentes en C1 como en C3 presentan orientaciones axiales. Dicha propiedad es esencial para nuestros propósitos. Con respecto a las

unidades de ciclohexilo aglicónicas presentes en varios de los sistemas sintetizados, estas exhiben conformaciones de tipo silla con todos los sustituyentes orientados ecuatorialmente. Dicha observación es extrapolable a la unidad de dioxano presente en el derivado **M3**, y resulta fácilmente justificable en base a efectos estéricos.

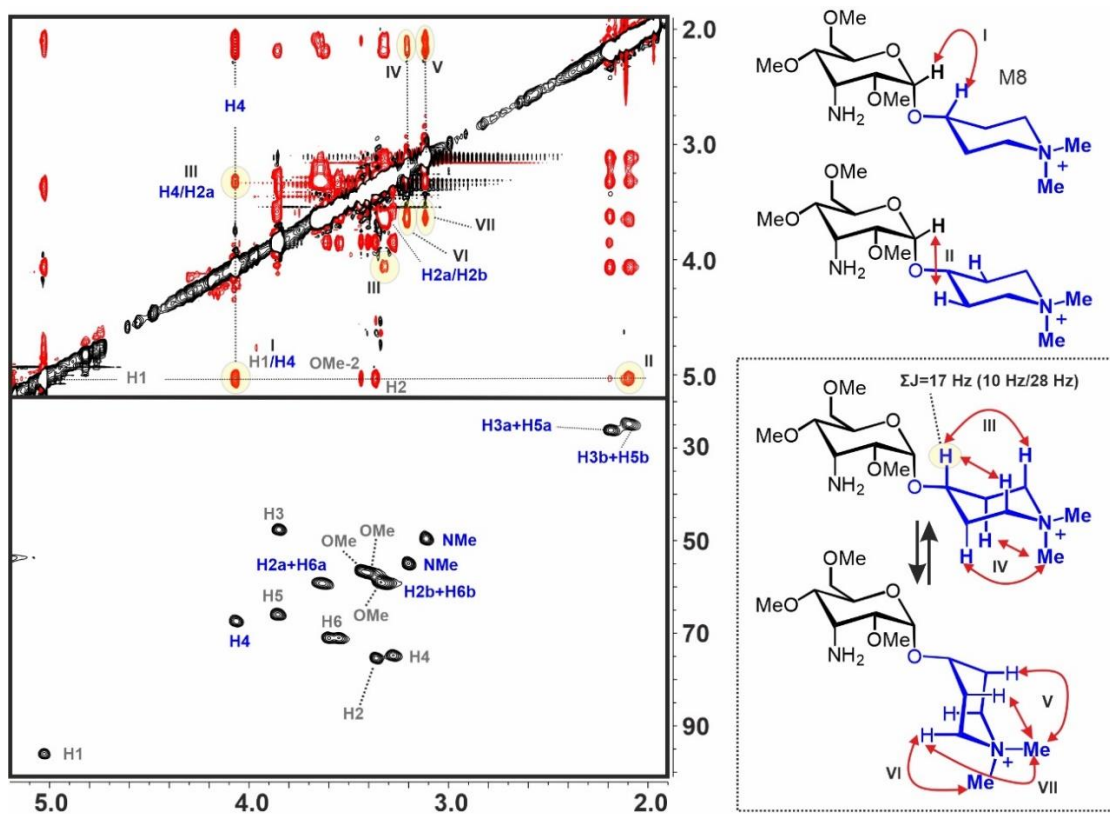


Figura 4.5.- Izquierda - Secciones representativas de experimentos NOESY, y HSQC empleadas para la caracterización conformacional del modelo **M8**. Derecha - Conexiones clave tipo NOE observadas (flechas rojas continuas). Las unidades de alosamina y ciclohexilo se representan en negro y azul, respectivamente. Los contactos inter-residuo clave se representan en la parte superior. Los NOEs intra-residuo correspondientes al heterociclo nitrogenado se muestran en los paneles inferiores. Dichos contactos son incompatibles con una conformación única, apuntando a un equilibrio rápido entre dos sillas (mostrado en el rectángulo discontinuo). Por simplicidad, las diversas conexiones NOE se etiquetan con los números romanos **I-VII**.

Una atención especial merecen las unidades de piperidina catiónicas presentes en los modelos **M7** y **M8**, por la mayor predisposición de dichos heterociclos cargados a exhibir una flexibilidad conformacional significativa, especialmente cuando están sustituidos con un átomo de oxígeno. La Figura 4.5 muestra la combinación de experimentos NOESY y HSQC que, junto con los espectros TOSY, se emplearon para caracterizar el modelo **M8**. Tal y como se esperaba, los NOEs inter-residuo que conectan la unidad de alosamina con la

unidad de piperidina (representados en la parte superior derecha) son consistentes con la conformación mayoritaria de tipo *syn* previamente mencionada. Sin embargo, diversos elementos alertan de una flexibilidad significativa en el heterociclo nitrogenado. Así, la distancia entre los picos exteriores del multiplete correspondiente al protón H4 es de tan solo 17 Hz. Dicha distancia contiene las sumas de todas sus constantes de acoplamiento de la señal y debe ser superior a 25 Hz para una orientación axial del fragmento C4-H4. Adicionalmente, el patrón de NOEs intra-residuo de la unidad de piperidina resulta incompatible con una conformación única de tipo silla. Así, se aprecian de modo simultáneo contactos exclusivos intensos tanto de una silla ${}^4\text{C}_1$ como de la silla opuesta ${}^1\text{C}_4$, indicando la existencia de un intercambio rápido entre ambas conformaciones. La inusual estabilización del confórmero ${}^1\text{C}_4$, caracterizado por una orientación axial del sustituyente en C4, puede explicarse en base a la existencia de interacciones electrostáticas favorables entre el amonio cuaternario y la unidad de alosa (especialmente O1, O2 y N3). Tal y como cabía esperar, estas interacciones se tornan desestabilizantes tras la protonación del nitrógeno de alosa eliminando la flexibilidad conformacional de la piperidina que pasa a adoptar de modo exclusivo una conformación ${}^4\text{C}_1$. Las conclusiones adelantadas para el modelo **M8** son, en buena medida, extrapolables también a **M7**, igualmente dotado de una flexibilidad conformacional significativa en el heterociclo nitrogenado que desaparece tras la protonación de la unidad de alosamina.

4.1.4 Ensayos de reactividad preliminares: estructura del aldehído y estabilidad química de las mezclas de reacción.

Una vez analizadas las propiedades de los diferentes sistemas sintetizados, realizamos estudios preliminares de reactividad. Para ello seleccionamos el compuesto de referencia **R6**, portador de un anillo de ciclohexilo equipado con un grupo *tert*-butilo en posición 4, como fragmento de interacción. Así, alícuotas del derivado **R6** (4-8 μl) fueron añadidas de disoluciones *stock* (de concentraciones 50-100 mM) a tubos de RMN previamente cargados con 550 μl de diclorometano deuterado, para dar una concentración final del sistema modelo en el rango 500-1000 μM . Con objeto de acelerar la formación de las enaminas, se ensayaron diversos ácidos, próticos o de Lewis, tales como el $\text{Bi}(\text{OTf})_3$, previamente descritos en la literatura como catalizadores del proceso.¹⁵⁵ Los mejores resultados se obtuvieron mediante la adición de 0.05-0.1 equivalentes de ácido trifluoroacético (TFA), condiciones que fueron, por tanto, seleccionadas para el resto de nuestros estudios. La formación de las enaminas se inició mediante la adición de una cantidad sub-estequiométrica del pirenil-acetaldehído **a1** y fue monitorizada mediante la adquisición secuencial de experimentos HSQC (Figura 4.6).

Cabe mencionar que, dado que nuestro estudio requiere una cuantificación precisa de las poblaciones de enamina *E/Z*, los espectros HSQC fueron cuidadosamente optimizados a tal efecto. Así, la posición del *offset* de ^{13}C se fijó en el punto medio de los desplazamientos químicos correspondientes a las enaminas *Z* y *E*, para asegurar una excitación adecuada de ambas especies. Adicionalmente, se consideró una constante de acoplamiento heteronuclear $^1J_{\text{CH}}$ de 163 Hz, coincidente con la determinada experimentalmente para las enaminas, al fijar los *delays* del HSQC. Finalmente, se analizó el efecto del tiempo de relajación *d1* en la cuantificación de las poblaciones. Estos ensayos preliminares nos permitieron confirmar que dicho parámetro no tiene un efecto relevante, razón por la cual fue fijado en 1 s.

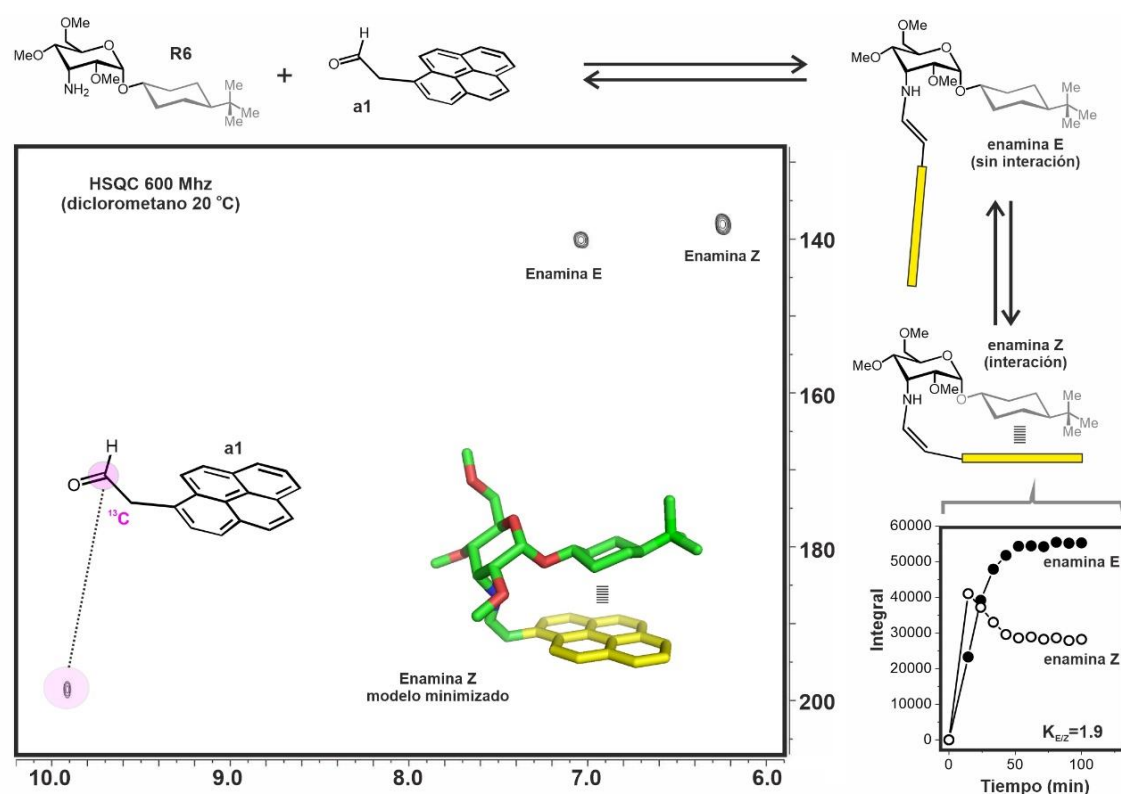


Figura 4.6.- Ensayo de reactividad llevado a cabo con el sistema de referencia **R6** y el aldehído **a1** etiquetado en ^{13}C . En la parte inferior izquierda de la figura se muestra un HSQC adquirido con la mezcla de reacción tras 30 minutos de evolución. En él se indica la asignación de las señales correspondientes a las enaminas *E* y *Z*, así como la correspondiente al aldehído de partida **a1**. La enamina *Z* permite una interacción de apilamiento entre el sistema pirénico y la unidad de ciclohexilo, tal y como se deduce de la inspección de modelos minimizados. La integración de los picos HSQC a diferentes tiempos de evolución permite obtener curvas cinéticas como las representadas en la esquina inferior derecha y monitorizar la equilibración del sistema.

Tras la adición del aldehído **a1**, se procedió a la integración de las señales de enamina en los diferentes espectros. Las integrales obtenidas se representaron

con respecto al tiempo de evolución para generar las correspondientes curvas cinéticas (Figura 4.6). Puede apreciarse cómo el proceso global es relativamente rápido, alcanzándose un equilibrio aparente en menos de 60 min. Sin embargo, en escalas de tiempo algo superiores la mezcla de reacción sigue evolucionando, observándose una disminución progresiva de los picos de cruce de las enaminas, así como la aparición de señales adicionales, posiblemente fruto de procesos de condensación con el aldehído libre. Tal y como se ha mencionado con anterioridad, las enaminas no son especies inertes. De hecho, el *quench* químico de la mezcla representa unos de los problemas potenciales para nuestra estrategia. En el caso del sistema modelo **R6**, este último parece operar en escalas de tiempo ligeramente superiores a la equilibración *E/Z* de forma que ambos procesos pueden separarse y derivar el valor de la constante de equilibrio $K_{E/Z}$. Sin embargo, ensayos llevados a cabo con otros modelos demuestran que esto no es así en todos los casos. Así sistemas como los modelos **M7** y **M8**, no llegan a alcanzar el equilibrio. Dicha evidencia nos obligó a reconsiderar la estructura química del aldehído empleado.

Dado que los procesos de condensación implican ataques nucleofílicos del aldehído a través del carbono α , razonamos que la incorporación de un grupo metilo en dicha posición debería tener una enorme influencia ralentizadora sobre los mismos. Por esta razón se procedió a la síntesis y evaluación de 2-aril-propionaldehídos, debidamente etiquetados en ^{13}C . Los estudios preliminares llevados a cabo con el derivado **a2** (Figura 4.7) demuestran que la incorporación del grupo metilo adicional tiene un efecto negativo sobre la cinética de formación/equilibración de las enaminas *Z/E*, que en este caso parece completarse en algo menos de 4 horas. Sin embargo, su influencia sobre la degradación química de las mezclas de reacción es muy superior. De hecho, en este caso los procesos de condensación son despreciables y las señales correspondientes a las enaminas, únicas especies detectables en los espectros HSQC junto con el aldehído original, mantienen su integral más de 20 h después de haber alcanzado el equilibrio. Con objeto de verificar que esta ausencia de evolución aparente de las poblaciones corresponde a una situación de equilibrio real y que el intercambio entre amina libre y enaminas *Z/E* se mantiene operativo, añadimos al tubo de resonancia un equivalente de aldehído sin etiquetar en ^{13}C . Tal y como era de esperar, dicha adición se tradujo en una disminución progresiva en los picos HSQC clave previamente detectados, acompañada de la aparición en experimentos 1D de picos adicionales correspondientes a enaminas no etiquetadas (Figura 4.7). En conclusión, la incorporación de un grupo metilo en posición α al grupo aldehído incrementa sustancialmente la estabilidad química de las mezclas de reacción permitiendo una medida sencilla de los valores de $K_{E/Z}$.

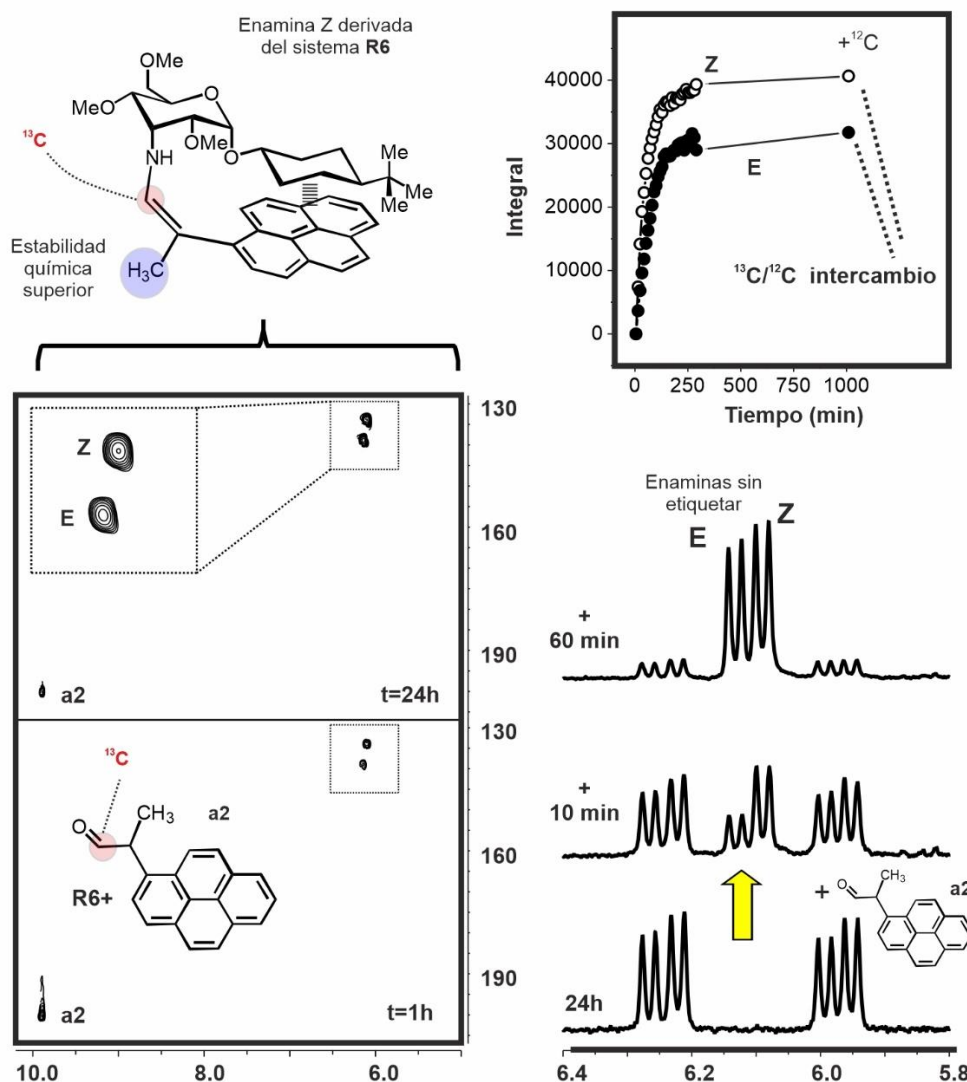


Figura 4.7.- Ensayo de reactividad llevado a cabo con el sistema de referencia **R6** y el aldehído **a2** etiquetado en ^{13}C . En la parte inferior izquierda de la figura se muestran experimentos HSQC adquiridos con la mezcla de reacción tras 1h (debajo) y 24h (arriba) de evolución. En él se indica la asignación de las señales correspondientes a las enaminas E y Z, así como la correspondiente al aldehído de partida **a2**. La esquina superior derecha muestra las curvas cinéticas correspondientes a las enaminas E y Z. Una vez equilibrado el sistema, se añadió aldehído **a2** sin etiquetar, verificándose un intercambio de ^{13}C por ^{12}C en las enaminas y la consiguiente reducción en la intensidad de los picos HSQC.

4.1.5 Ensayos preliminares de reactividad: estructura del aldehído y fortaleza de los complejos aromáticos.

Además de contribuir de modo significativo a la estabilidad química de las balanzas moleculares, la introducción de un grupo metilo adicional en α a la función carbonílica ejerce efectos adicionales sobre la estructura de **a2**, así como de las enaminas derivadas. Dichos efectos estructurales tienen su reflejo en los desplazamientos químicos de las señales detectadas en los experimentos HSQC

para las enaminas *Z* y *E*. Así, puede apreciarse como tras reaccionar con el modelo **R6**, el pirenil-acetaldehído **a1** genera dos picos diferenciados a 7.03 y 6.24 ppm. La señal a 7.03 ppm, asignada a la enamina *E* en base a NOEs, refleja la proximidad espacial entre el protón unido al ^{13}C (Figura 4.8a) y el sistema pirénico, así como el efecto desapantallador asociado a hidrógenos cercanos a la periferia del sistema aromático.

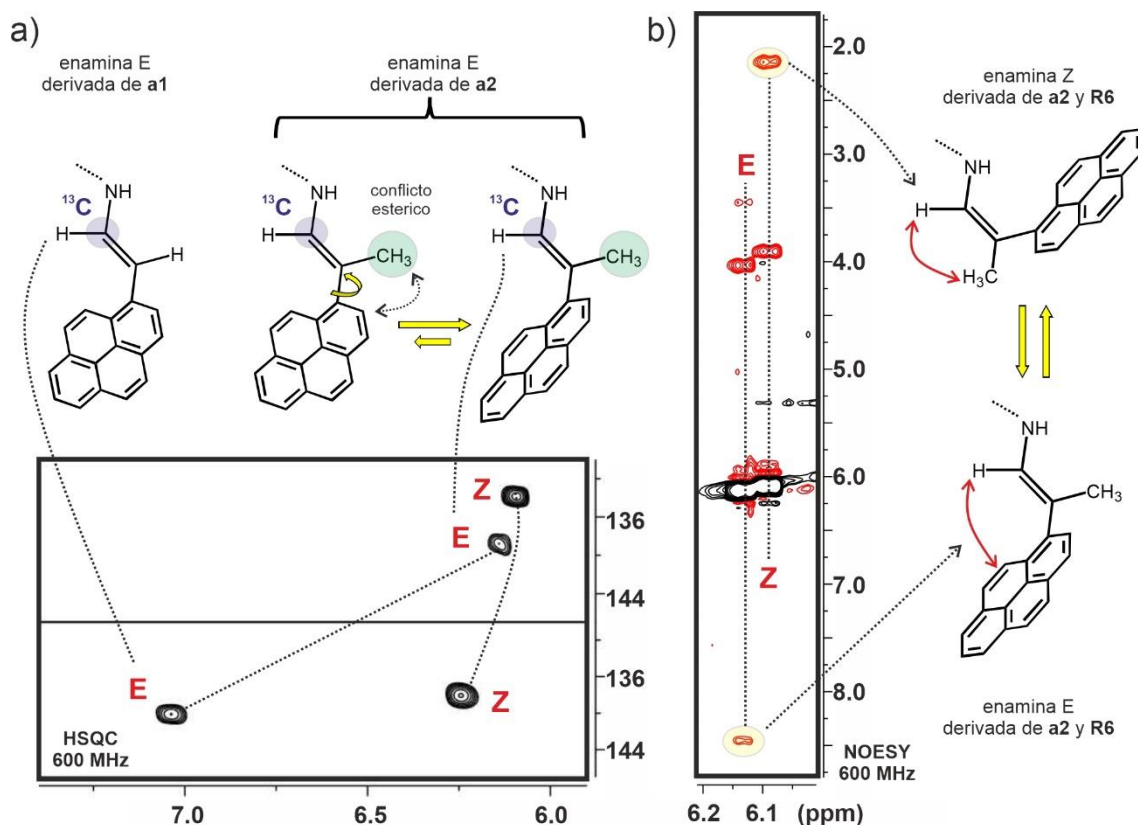


Figura 4.8.- a) Efecto que la función metilo presente en el aldehído **a2** tiene sobre los desplazamientos químicos de las enaminas derivadas *Z*/*E*. El conflicto estérico generado por la función metilo adicional promueve una rotación del sistema pirénico cuyo efecto sobre los espectros de RMN es significativo. b) Sección clave de un experimento NOESY adquirida con la mezcla de enaminas *E*/*Z* derivada del aldehído **a2** y **R6**. Los contactos clave empleados en la asignación de los protones en α al átomo de nitrógeno se muestran a la derecha.

Curiosamente, cuando empleamos 2-pirenil-propionaldehído **a2** en la misma reacción, dicha señal normaliza su desplazamiento químico, apareciendo ahora a 6.14 ppm, esto es, parcialmente solapada con el pico generado por la enamina *Z*, lo que indicaría un alejamiento espacial entre este hidrógeno y la plataforma aromática. Con objeto de asignar de forma inequívoca ambas señales a los isómeros *Z* y *E*, realizamos espectros NOESY en sistemas no etiquetados tal y como el que se muestra en la Figura 4.8b. En ellos se aprecian conexiones de tipo NOE entre el protón en α al nitrógeno y el sistema aromático únicamente en la enamina *E*. Por el contrario, en el isómero *Z*, dicho protón se conecta con la función metilo. Ambas observaciones experimentales permiten una asignación precisa de

los isómeros *Z* y *E*, y apuntan a la existencia de diferencias estructurales apreciables entre las enaminas generadas a partir de **a1** y aquellas provenientes de **a2**. La inspección de modelos moleculares minimizados proporciona una explicación sencilla para el comportamiento observado. De acuerdo con ellos, la presencia del grupo metilo adicional en las enaminas genera un conflicto estérico con el pireno, independientemente del isómero considerado. Con objeto de aliviar dicho conflicto el sistema aromático se ve obligado a girar, rompiendo parcialmente su conjugación con el doble enlace. Dicha rotación atenúa el efecto desapantallador ejercido sobre el pico HSQC correspondiente al isómero *E*.

Lejos de ser un hecho anecdótico, cabe esperar que la alteración estructural detectada tenga un efecto beneficioso sobre la formación de los complejos aromáticos. De hecho, la generación de un apilamiento óptimo entre las diferentes unidades de interacción consideradas en nuestras balanzas y el sistema aromático requiere que, en cierta medida, este gire con respecto al carbohidrato, rompiendo parcialmente su conjugación con el doble enlace de las enaminas. De acuerdo con esto, la función metilo adicional presente en el 2-pirenil-propionaldehído **a2**, y las enaminas derivadas pre-organizaría el sistema para una interacción más favorable.

Con objeto de verificar dicha hipótesis, se procedió a determinar las energías de interacción aromática (catión/ π vs CH/ π) en balanzas moleculares generadas a partir de los aldehídos **a1** y **a2**. Para ello nos centramos en el modelo catiónico **M6** y su análogo neutro **R6**, empleando el derivado **R0a** como sistema de referencia desprovisto de fragmento de interacción (Figuras 4.9 y 4.10). Así, disoluciones de los tres compuestos en CD₂Cl₂ a 20 °C en tubos de RMN fueron tratadas con cantidades sub-estequiométricas del aldehído correspondiente etiquetado en ¹³C (**a1** o **a2** en experimentos separados). A continuación, se monitorizó la aparición de las enaminas *Z/E* mediante la integración de los picos correspondientes en experimentos HSQC adquiridos de modo secuencial durante el curso de las reacciones. Las poblaciones medidas se representaron con respecto al tiempo de evolución para obtener las curvas cinéticas correspondientes. Una vez alcanzado el equilibrio, dichas poblaciones proporcionan acceso a las respectivas constantes de equilibrio $K_{Z/E}$ a partir de las cuales puede derivarse la diferencia de energía libre entre ambos isómeros empleando la expresión (1).

$$(1) \quad \Delta G_{Z/E} = -RT \ln K_{Z/E}$$

Las energías libres de interacción ΔG_{int} deseadas se obtienen simplemente sustrayendo a los valores de $\Delta G_{Z/E}$ medidos con los modelos **M6** y **R6** el correspondiente al compuesto de referencia **R0a**, en el que ninguna interacción aromática es posible.

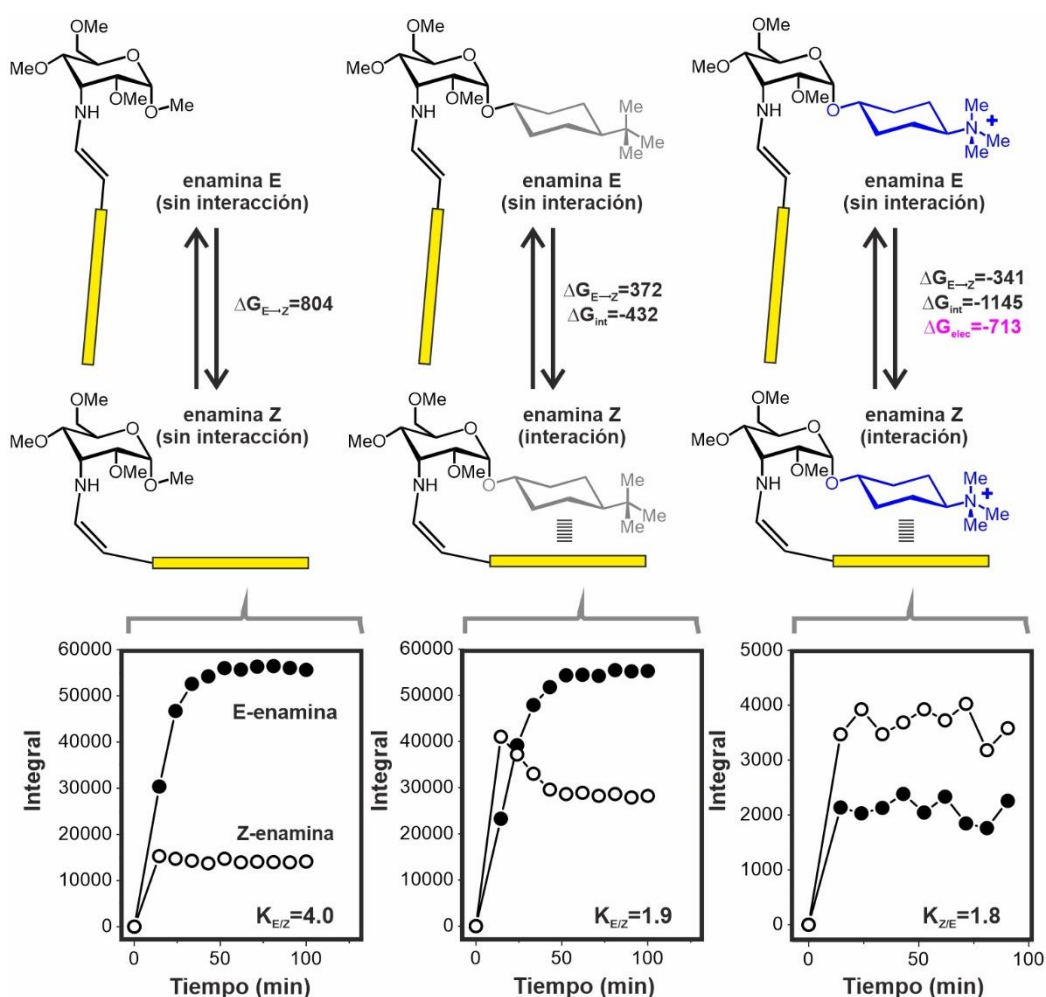


Figura 4.9.- Curvas cinéticas correspondientes a la formación y equilibración de las balanzas moleculares generadas utilizando los sistemas **R0a** (izquierda), **R6** (panel central) y **M6** (derecha) y el aldehído **a1**. Las constantes de equilibrio $K_{E/Z}$ o, en su caso, $K_{Z/E}$ se representan en la parte inferior de la figura. Adicionalmente, se muestran los valores de ΔG (cal/mol) correspondientes al equilibrio E $\rightarrow$ Z, así como los valores de ΔG_{int} y ΔG_{elec} obtenidos.

De un modo similar, la sustracción directa de los valores de $\Delta G_{Z/E}$ determinados para los derivados **M6** y **R6** proporciona acceso directo a la contribución electrostática ΔG_{elec} que la carga positiva presente en **M6** tiene a la estabilidad global del complejo aromático. Las curvas cinéticas obtenidas para la formación de las enaminas Z y E, así como los valores de ΔG_{int} derivados a partir de sus poblaciones de equilibrio empleando los aldehídos **a1** y **a2** se muestran en las Figuras 4.9 y 4.10. Puede apreciarse cómo la enamina Z portadora del grupo metilo en posición 2 y por tanto derivada del aldehído **a2**, da lugar a complejos aromáticos más estables, de acuerdo con nuestras expectativas. Los incrementos observados tanto en ΔG_{int} como en ΔG_{elec} se sitúan cerca del 50%, demostrando que el efecto pre-organizador del grupo metilo, previamente mencionado, tiene una relevancia significativa.

Teniendo en cuenta las consideraciones detalladas en los apartados 4.4 y 4.5, nos decantamos para nuestros ensayos posteriores por aldehídos con estructura química de tipo 2-aril-propionaldehído **a2**, recurriendo a aril-acetaldehídos tipo **a1** solo en casos concretos.

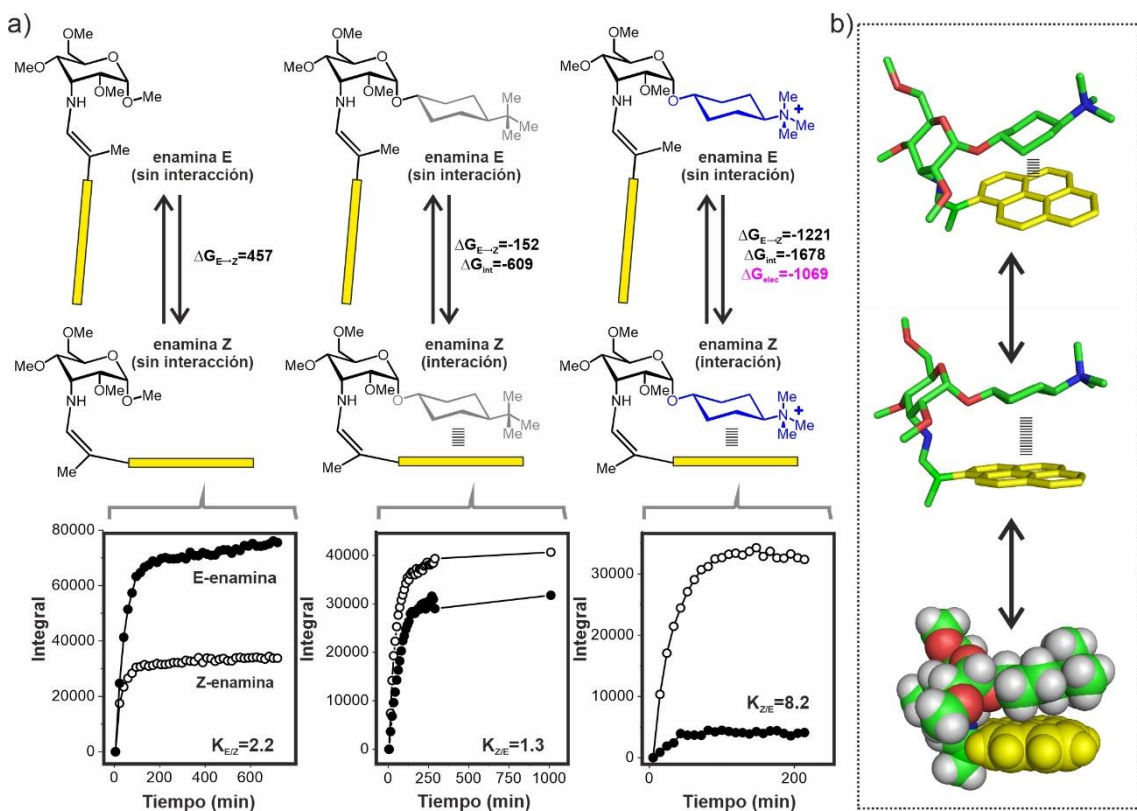


Figura 4.10.- a) Curvas cinéticas correspondientes a la formación y equilibración de las balanzas moleculares generadas utilizando los sistemas **R0α** (izquierda), **R6** (panel central) y **M6** (derecha) y el aldehído **a2**. Las constantes de equilibrio $K_{Z/E}$ o, en su caso, $K_{E/Z}$ se representan en la parte inferior de la figura. Adicionalmente, se muestran los valores de ΔG (cal/mol) correspondientes al equilibrio E $\rightarrow$ Z, así como los valores de ΔG_{int} y ΔG_{elec} obtenidos. b) Modelo minimizado del complejo generado por el sistema catiónico **M6** tras la formación de la enamina Z. De este último, se muestran dos orientaciones distintas junto con una representación en CPK.

4.1.6 Ensayos preliminares de reactividad: perturbaciones de desplazamiento químico.

Si bien las energías libres previamente descritas proporcionan evidencias en favor de la existencia de complejos aromáticos, es posible encontrar evidencias adicionales atendiendo a las perturbaciones de desplazamiento químico inducidos por la unidad pirénica en la porción aglicónica de nuestros modelos y sistemas de referencia. Dicho efecto no es, en todos los casos, fácil de observar dado que estamos trabajando con mezclas de reacción, y además en algunos disolventes las enaminas tienen una concentración de equilibrio relativamente baja y estas

especies están etiquetadas exclusivamente en una posición. A pesar de ello, en la mayoría de los casos puede verificarse que la formación de las enaminas de tipo Z va acompañada de la aparición de un set de señales significativamente desplazadas a campo alto, evidencia de un apilamiento óptimo entre los diferentes sustituyentes anoméricos y la unidad aromática (Figura 4.11). Dichas señales presentan con frecuencia desplazamientos químicos negativos como consecuencia de las corrientes de anillo del sistema de pireno.

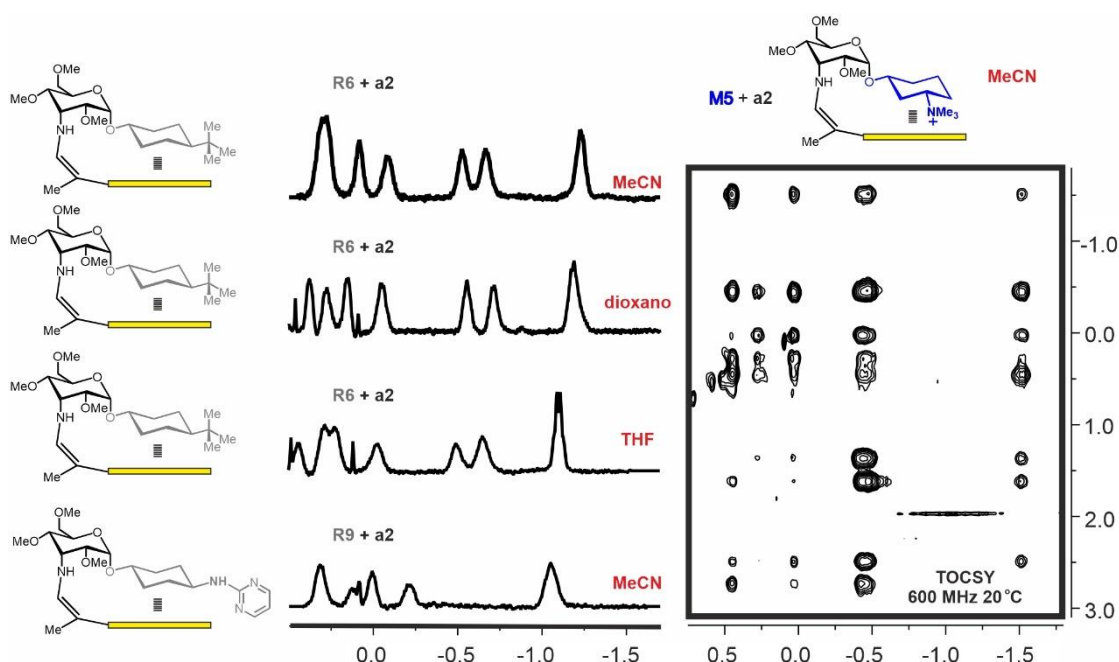


Figura 4.11.- Perturbaciones de desplazamiento químico observadas en las enaminas Z generadas a partir de diferentes modelos/sistemas de referencia en entornos de polaridad diversa (mostrados en rojo). En el caso de la enamina formada a partir del modelo **M5** se muestra una región clave de un experimento TOCSY adquirido con la mezcla de reacción, donde se aprecian señales con desplazamientos químicos negativos de hasta -1.5 ppm.

4.1.7 Ensayos preliminares de reactividad: selección del isótero neutro adecuado.

De acuerdo con lo expuesto en el apartado anterior, la obtención de valores lo más precisos posibles de ΔG_{elec} se basa, en última instancia, en una selección adecuada de los sistemas de referencia. En principio, este debe tratarse de un isótero neutro del sistema cargado que, por lo demás, presente dimensiones, forma y propiedades lo más similares posibles. En el caso de grupos trimetilamonio exocíclicos la elección es simple, siendo el fragmento *tert*-butilo el sustituto neutro más razonable.

Para los sistemas portadores de una función guanidinio (**M9** y **M10**), la elección es menos evidente, existiendo diversas opciones. Así, en el caso del derivado **M10** decidimos ensayar inicialmente dos posibilidades. En la primera de

ellas el guanidinio ha sido reemplazado por una amida, compuesto **R10**. Dicha funcionalidad comparte aproximadamente la misma forma y dimensiones que el primero, sin albergar carga positiva. Como alternativa se consideró a su vez el derivado **R10a**, con dos nitrógenos del guanidinio embebidos en un ciclo de 6 miembros de 1,3-diazina. El carácter aromático de dicho fragmento reduce sustancialmente la basicidad, haciendo inviable la protonación excepto en presencia de ácidos fuertes. Curiosamente, las energías libres de interacción medidas para ambos compuestos resultaron ser significativamente diferentes, siendo más estable el complejo generado por el derivado **R10**. La inspección de modelos moleculares minimizados proporciona una explicación para este fenómeno, e indica que las superiores dimensiones del ciclo de 1,3-diazina conducen en algunas orientaciones a conflictos estéricos con la unidad de pireno, interfiriendo parcialmente con la formación del complejo. Dichas consideraciones nos llevaron a seleccionar el derivado **R10** como sistema de referencia más adecuado. De un modo similar, la inspección de modelos moleculares ha guiado la selección de los compuestos de referencia incluidos en nuestro estudio.

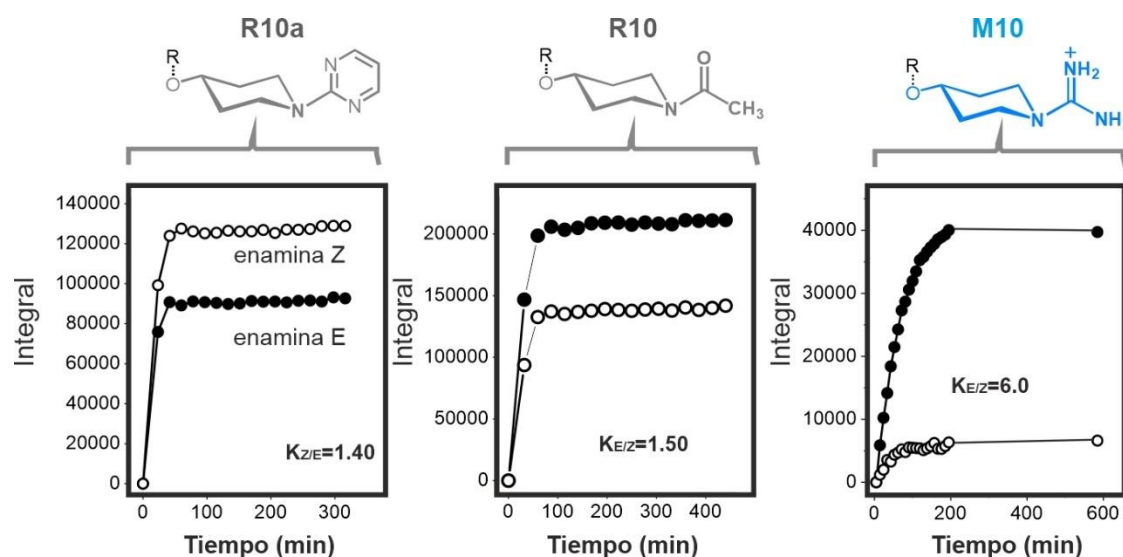


Figura 4.12.- Curvas cinéticas correspondientes a la formación/equilibración de las enaminas E/Z obtenidas por tratamiento de los sistemas **R10a**, **R10** y **M10** con el aldehído **a2**. Se muestran las constantes de equilibrio $K_{Z/E}$ o $K_{E/Z}$ obtenidas en cada caso.

Mención aparte merecen los derivados portadores de grupos tetraalquilamonio embebidos en un ciclo de 6 miembros de tipo piperidina (derivados **M7** e **M8**). En estos casos la elección obvia viene dada por los correspondientes ciclohexilos sustituidos (**R7** y **R8**). Sin embargo, estudios posteriores han demostrado que ambos grupos de compuestos presentan diferencias de carácter conformacional y dinámico, tal y como se menciona en el apartado 4.3 de la presente tesis. Dicho comportamiento no es inusual en

piperidinas catiónicas sustituidas y resulta de la necesidad de estabilizar parcialmente la carga mediante una orientación axial del oxígeno exocíclico y una mayor proximidad con la unidad de alosa. Dado que la conformación de la unidad de ciclohexilo óptima para el apilamiento con el sistema aromático es aquella presente en los sistemas de referencia **R7** y **R8** (es decir, una silla ${}^1C_4$), cabe suponer que el intercambio observado en **M7** y **M8** debe ir en detrimento de dicha interacción. Teniendo esto en cuenta, los valores de contribución electrostática, ΔG_{elec} medidos con los derivados catiónicos **M7** y **M8** deben ser considerados como un límite inferior. Esta observación ilustra las dificultades que comporta la selección de sistemas de referencia óptimos que permitan aislar las contribuciones electrostáticas a la estabilidad de los complejos con precisión.

4.1.8 Interacciones aromáticas en medios de baja polaridad: el caso del diclorometano.

Empleando la metodología experimental descrita en el apartado 4.5, llevamos a cabo reacciones con todos los sistemas considerados en nuestro estudio y recogidos en la Figura 2.5 del capítulo de objetivos. Dadas las innegables ventajas que presenta, recurrimos al derivado de pireno **a2** como aldehído reactivo para la generación de las balanzas moleculares. Así, disoluciones 500-1000 μM de los diferentes modelos y sus referencias en diclorometano fueron introducidas en tubos de RMN y tratadas con 0.05-0.1 equivalentes de TFA. Las reacciones se iniciaron mediante la adición de una cantidad sub-estequiométrica del aldehído **a2** etiquetada en ${}^{13}\text{C}$, monitorizando la formación de las enaminas *Z/E* mediante una serie de espectros HSQC secuenciales, adquiridos a 20 °C. Estos datos experimentales se utilizaron para construir curvas de crecimiento, a partir de las cuales se obtuvieron las poblaciones de equilibrio y se derivaron los valores de $K_{Z/E}$, ΔG_{int} y ΔG_{elec} .

La Figura 4.13a muestra algunos ejemplos de las curvas de crecimiento/equilibración de enaminas derivadas de los modelos de interacción diseñados a tal efecto. Los valores de ΔG_{int} obtenidos para el conjunto de los sistemas modelo analizados se representa de modo esquemático en la Figura 4.13b. Con objeto de facilitar el análisis visual de los mismos, hemos dividido los sistemas en cuatro grupos, dependiendo de la naturaleza del fragmento involucrado en contacto con la unidad de pireno, recurriendo al código de colores previamente utilizado en la Figura 2.5 del apartado de objetivos. Los valores de ΔG_{int} se recogen igualmente en la Tabla 4.1. A su vez, para facilitar una valoración visual de las contribuciones electrostáticas a la estabilidad de los complejos cargados (catiónicos o aniónicos), hemos conectado cada complejo con su sistema de referencia (si lo hubiera) mediante una línea vertical discontinua, cuya longitud es

proporcional al valor de ΔG_{elec} . Una simple inspección de los mismos arroja varias conclusiones:

a) En primer lugar, en medios de baja polaridad los complejos catión/ π superan en estabilidad a cualquier otro por un amplio margen, alcanzando valores de energía libre próximos a las 2 kcal/mol. La posición relativa de la carga positiva con respecto al sistema aromático ejerce un claro efecto sobre las energías de interacción. Así, las piperidinas presentes en **M7** y **M8** permiten un posicionamiento más centralizado del nitrógeno catiónico y por tanto generan complejos más estables que los trialquilamonios exocíclicos. Dicha observación es especialmente relevante teniendo en cuenta que, en el caso de las piperidinas la formación del complejo implica un ajuste conformacional del sistema heterocíclico nitrogenado, inherentemente flexible, con el consiguiente coste energético. Es preciso mencionar que la estabilidad superior de los complejos catión/ π con respecto a los CH/ π en medios poco polares, si bien lógica, no era totalmente previsible. Así, debe tenerse en cuenta que en dichas condiciones la interacción del ion positivo con su contraión es mucho más estrecha, generándose un par iónico íntimo que, de hecho, constituye el verdadero protagonista de la interacción con el sistema pirénico. A pesar de todo, la separación de cargas inherente a dicho par iónico permite una interacción suficientemente fuerte de la carga positiva con el cuadrupolo aromático. Esto puede, en parte, verse facilitado por la disposición espacial adoptada por el contraión, relativamente alejado del anillo aromático tal y como sugieren cálculos de dinámica molecular realizados en presencia de disolvente explícito (Figura 4.14).

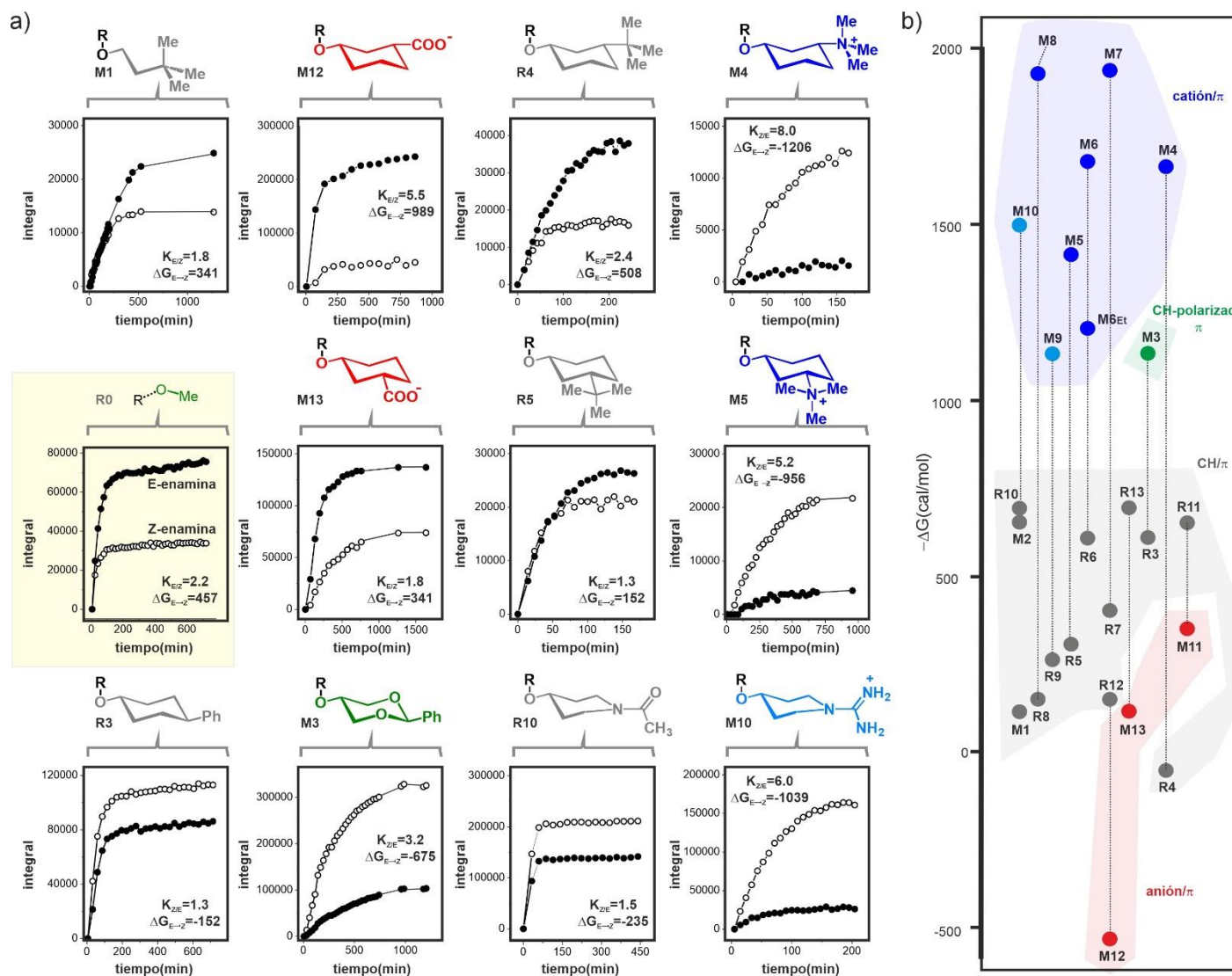


Figura 4.13.- a) Curvas cinéticas correspondientes a la formación/equilibración de las enaminas E/Z obtenidas por tratamiento de sistemas seleccionados con el aldehído **a2** (DCM, 20 °C). Se representan las constantes de equilibrio $K_{Z/E}$ o $K_{E/Z}$ obtenidas en cada caso y los valores de ΔG correspondientes al equilibrio $E \rightarrow Z$. b) Valores de $-\Delta G_{\text{int}}$ (cal/mol) obtenidos para todos los sistemas sintetizados.

b) Como segunda observación, las unidades de guanidinio tienden a generar complejos más débiles que los fragmentos de trialquilamonio. Dicha evidencia experimental puede tener que ver con la mayor deslocalización de la carga positiva facilitada por dichos grupos funcionales. Adicionalmente, es preciso tener en cuenta que, a diferencia de un trialquilamonio, un guanidinio es un formidable donador de enlaces de hidrógeno, lo que posibilita interacciones más fuertes con su contraión, debilitando como contrapartida la interacción catión/ π . Nuevamente, dicha afirmación se ve ratificada por cálculos teóricos de dinámica molecular que muestran un par iónico más estrecho para dichos modelos (Figura 4.14).

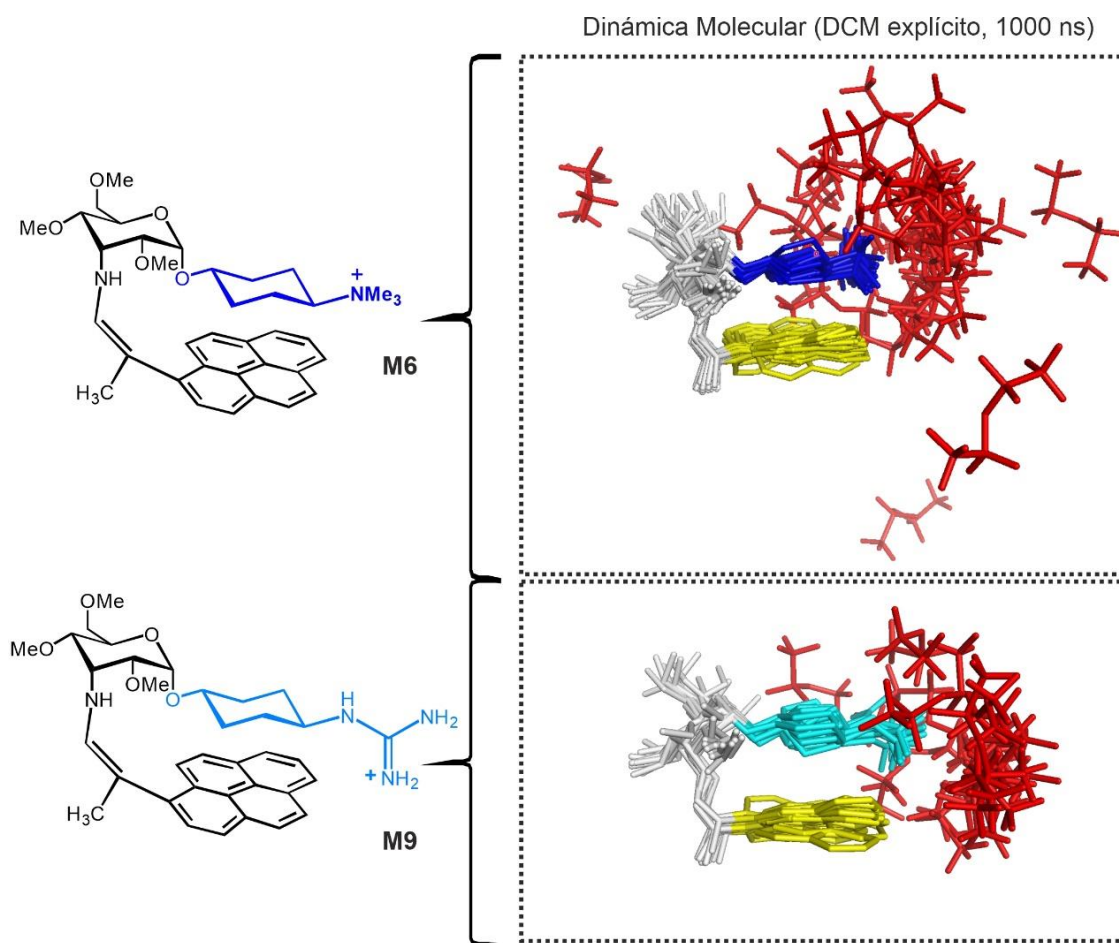


Figura 4.14.- Cálculos de dinámica molecular en diclorometano explícito (1000ns, 20 °C) realizados con los sistemas modelo **M6** y **M9**. El residuo cargado se representa en azul, la unidad aromática en amarillo y el contraión (bistriflilimida) en rojo. Los cálculos sugieren una mayor proximidad espacial entre **M9** y el contraión (ver texto principal).

c) En tercer lugar, después de las especies catiónicas, los complejos más estables son aquellos que involucran fragmentos CH/polarizados, siendo la interacción proporcional al número de CH polarizados involucrados en la misma.

d) En cuarto lugar, las interacciones estabilizantes más débiles involucran funciones CH no polarizadas. Así, en ausencia de efectos solvofóbicos

significativos, dichos complejos se ven estabilizados exclusivamente por fuerzas dispersivas. Estas son exquisitamente sensibles a la complementariedad entre las superficies de interacción, lo cual explica por qué el análogo lineal, y por tanto conformacionalmente más móvil, presente en **M1** genera complejos más débiles que la mayoría de los fragmentos cíclicos. De un modo similar, la sensibilidad a la forma característica de las interacciones dispersivas proporciona una razón simple para la menor energía libre de interacción observada con el derivado **R8**, cuyo metilo axial, localizado en la cara de interacción, debe dificultar la formación del complejo. Dicho efecto es todavía más acusado para el derivado **R4** donde la orientación del *tert*-butilo parece generar conflictos de naturaleza estérica con el anillo aromático. Como resultado la energía libre de interacción es despreciable o incluso netamente desestabilizante.

e) Finalmente, los contactos anión/ π exhiben en todos los casos menor estabilidad que las referencias correspondientes, siendo el efecto dependiente de la orientación del grupo carboxilato con respecto a la plataforma aromática. Así, la desestabilización de los complejos es moderada en el derivado **M11**, donde la posición del grupo cargado es relativamente lejana. Tal y como cabía esperar, la repulsión electrostática crece de modo sustancial en los derivados **M13** y, sobre todo, en **M12**. A pesar de ello, su valor absoluto no supera en ningún caso los efectos favorables generados por las cargas de signo contrario en idénticas posiciones. El comportamiento observado para los modelos **M11-M13** puede considerarse razonable, teniendo en cuenta que la unidad de pireno es un sistema rico en electrones.

4.1.9 Influencia de la polaridad del medio en la estabilidad de los complejos aromáticos.

Una vez analizada la estabilidad de los diferentes complejos en diclorometano, procedimos a estudiar su sensibilidad al entorno, seleccionando para ello un amplio abanico de disolventes. Dicha selección tiene como objetivo fundamental cubrir el mayor rango posible de polaridades, viéndose condicionada por dos factores primordiales: la solubilidad de nuestros sistemas (especialmente aquellos portadores de carga) y la reactividad de los mismos. Con respecto al primero de dichos factores, cabe mencionar que este impone limitaciones claras en el rango de polaridades bajas. Así, pruebas iniciales indican que los modelos cargados son prácticamente insolubles en medios tales como el tetracloruro de carbono, el benceno o el cloroformo puro. Teniendo estas consideraciones en mente, seleccionamos mezclas de cloroformo/diclorometano como entornos de menor polaridad, siendo capaces de reducir la proporción de diclorometano en la mezcla hasta un 10% en casos concretos. Por lo que respecta a la reactividad de los sistemas, nuestros ensayos indican que las cinéticas de formación/equilibrio

de las balanzas moleculares también es tremendamente sensible a la polaridad del medio. Adicionalmente, hemos verificado que en disolventes polares la eficacia de la catálisis ácida ejercida por TFA es significativamente menor, viéndonos en ocasiones obligados a monitorizar la evolución de las mezclas de reacción de modo discontinuo, en una escala de tiempo de días. A pesar de ello, la notable estabilidad de las enaminas generadas con el aldehído **a2** nos permitió derivar constantes de equilibrio sin que la degradación química supusiera un problema.

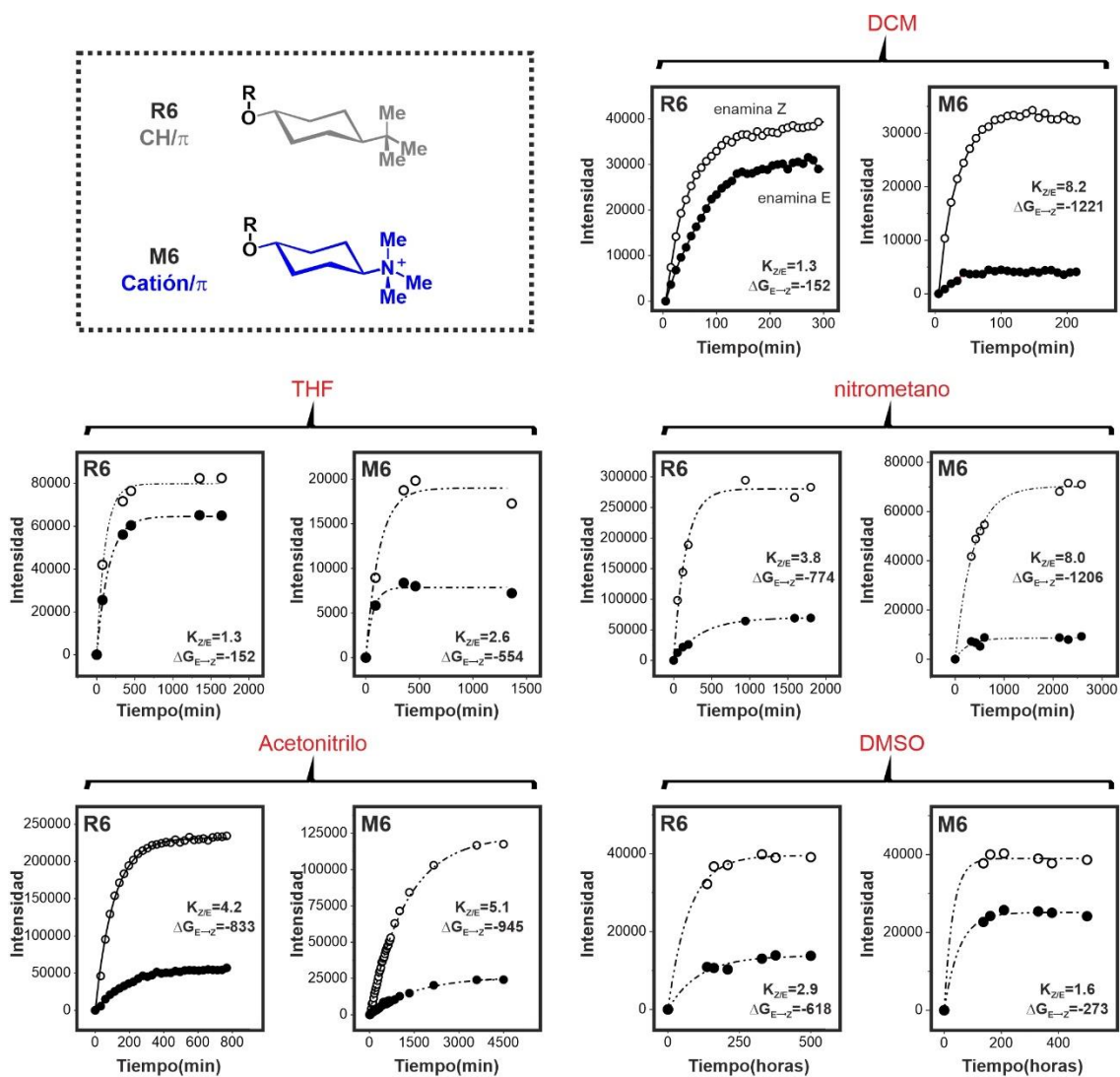


Figura 4.15.- Curvas cinéticas obtenidas para la formación/equilibración de las balanzas moleculares obtenidas por tratamiento de los sistemas **R6** y **M6** con el aldehído **a2** en medios de polaridad diversa. Las constantes de equilibrio K_{ZE} obtenidas se muestran junto con los valores de ΔG (cal/mol) correspondientes al equilibrio $E \rightarrow Z$.

A modo de ejemplo, la Figura 4.15 muestra la evolución de los sistemas **M6** y **R6** en diclorometano, THF, nitrometano, acetonitrilo y DMSO. Puede apreciarse cómo en diclorometano se alcanza el equilibrio en el rango 100-150 min para

ambos sistemas. Curiosamente, la sustitución de este por THF se traduce en un incremento sustancial de los tiempos de reacción, que en este caso se sitúan en torno a 500 minutos para una equilibración completa. Debe observarse que este medio presenta, de hecho, una constante dieléctrica inferior a la del diclorometano y por tanto este factor no parece crítico a efectos de reactividad. Esta tendencia se acentúa en medios aún más polares. Así, en nitrometano la obtención de constantes de equilibrio fiables requiere extender la reacción hasta los 800-1500 minutos, siendo precisos varios días de evolución en el caso del DMSO. A pesar de ello, la composición de las mezclas permaneció notablemente estable durante dichos periodos no apreciándose degradación significativa, tal y como muestran los experimentos HSQC de la Figura 4.16. Adicionalmente, es preciso mencionar que aún después de dichos periodos de reacción tan prolongados el equilibrio amina/enamina sigue operativo, tal y como evidencia la adición de una cierta cantidad de aldehído **a2** no etiquetado en ^{13}C .

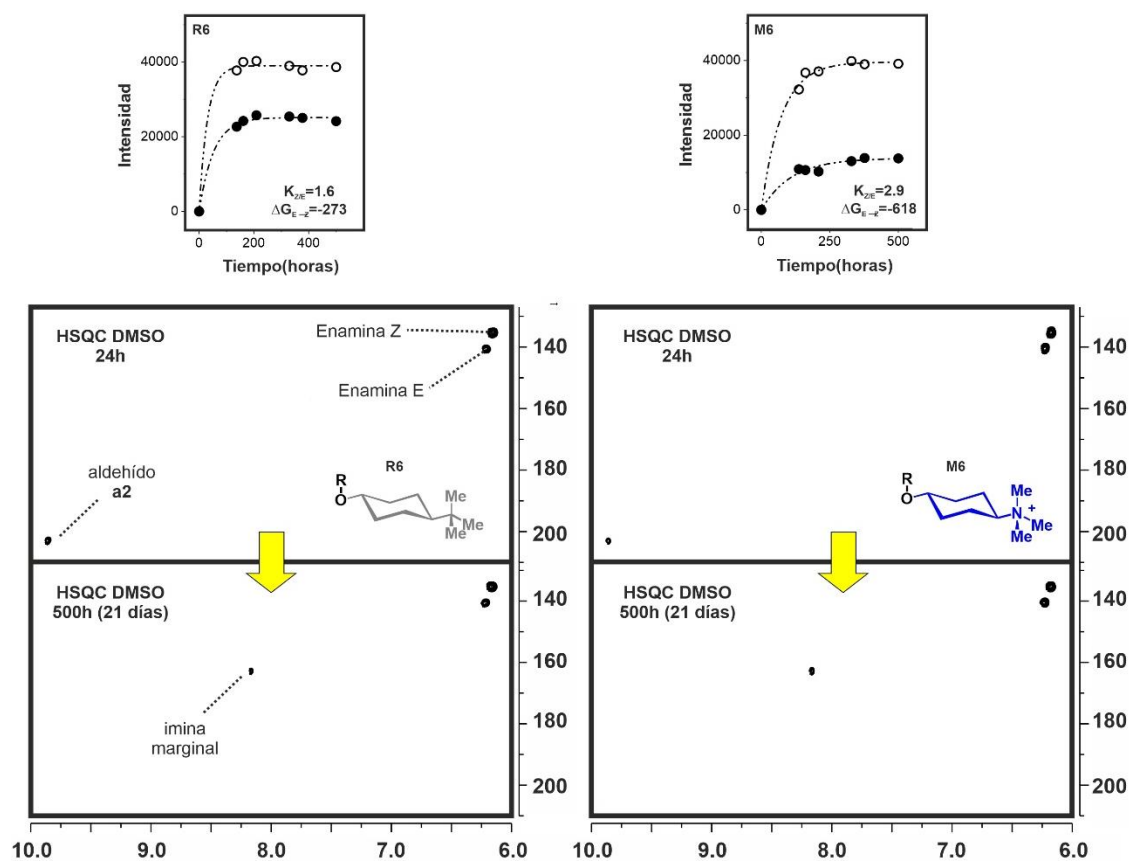


Figura 4.16.- Curvas cinéticas para la formación de las balanzas moleculares obtenidas por tratamiento de los sistemas **R6** y **M6** con el aldehído **a2** en DMSO. En la parte inferior de la figura se muestran regiones clave de los experimentos HSQC medidos a 24h y 21 días de evolución de la mezcla de reacción. Puede apreciarse cómo esta se mantiene estable durante dicho periodo de tiempo, detectándose exclusivamente las balanzas de tipo enamina acompañadas por concentraciones marginales de la imina.

Nuestra selección final de medios de reacción incluye: CDCl_3/DCM 90:10, CDCl_3/DCM 75:25, DCM, dioxano, nitrobenzono, piridina, THF, nitrometano, acetonitrilo, DMSO y metanol (ver Figura 4.17). Dada la extensión del estudio planteado, se han empleado todos los modelos sintetizados exclusivamente en cuatro entornos diferentes (CDCl_3/DCM 75:25, DCM, acetonitrilo y DMSO), restringiendo en el resto de los casos nuestro análisis de forma arbitraria a 10 modelos seleccionados especialmente representativos. En el caso de la mezcla CDCl_3/DCM 90:10 y el metanol, el estudio se extendió a solo 5 derivados (incluyendo el sistema de referencia **R0 α**). Dicha elección fue motivada por la limitada solubilidad de algunos modelos en el primer caso y los elevados tiempos de equilibración en el segundo. Globalmente, el estudio planteado ha supuesto la determinación experimental de más de 150 valores de energía libre. Los resultados obtenidos en nuestro análisis se muestran en la Figura 4.17 y en las Tablas 4.1 y 4.2. La inspección visual de las mismas arroja varias conclusiones relevantes:

a) Las interacciones aromáticas analizadas en la presente tesis presentan una notable sensibilidad a las propiedades del entorno. Puede apreciarse cómo la dispersión de valores de energía libre obtenidos es claramente superior en medios de baja polaridad donde se encuentran comprendidos entre 514 cal/mol (para las interacciones repulsivas) y -2320 cal/mol (para las atractivas), abarcando una ventana próxima a las 3 kcal/mol (Figura 4.17).

b) En entornos de baja polaridad se aprecia una jerarquía clara en la fortaleza de las interacciones (esquina superior derecha de la Figura 4.17), siendo los complejos catión/ π los más fuertes. En estas condiciones el orden de estabilidades es: catión/ π > CH-polarizado/ π > CH/ π > anión/ π . Dentro de los complejos catión/ π , aquellos que involucran cationes no donadores de enlaces de hidrógeno, como las sales de trialquilamonio, presentan estabilidades superiores que los que involucran cationes donadores de enlaces de hidrógeno, como las funciones guanidinio.

c) Incluso considerando el mismo tipo de interacción, la dispersión de valores de energía libre obtenidos es significativa. A modo de ejemplo, las interacciones catión/ π muestran valores medios de estabilidad de -1867 cal/mol en mezclas cloroformo/diclorometano (75/25) y -877 cal/mol en acetonitrilo, con desviaciones standard de ± 362 y ± 123 cal/mol, respectivamente. Las energías medidas se encuentran comprendidas en el rango -1427/-2320 cal/mol, en el primer caso, y en el rango -692/-1000 cal/mol, en el segundo. Dicha dispersión, es probablemente un reflejo de la diversidad de geometrías de interacción, así como del diferente comportamiento conformacional y dinámico de los complejos analizados. En definitiva, la pregunta *¿cuánto vale un complejo catión/ π , en términos de energía libre?* no admite una contestación general, siendo esta altamente dependiente del contexto químico.

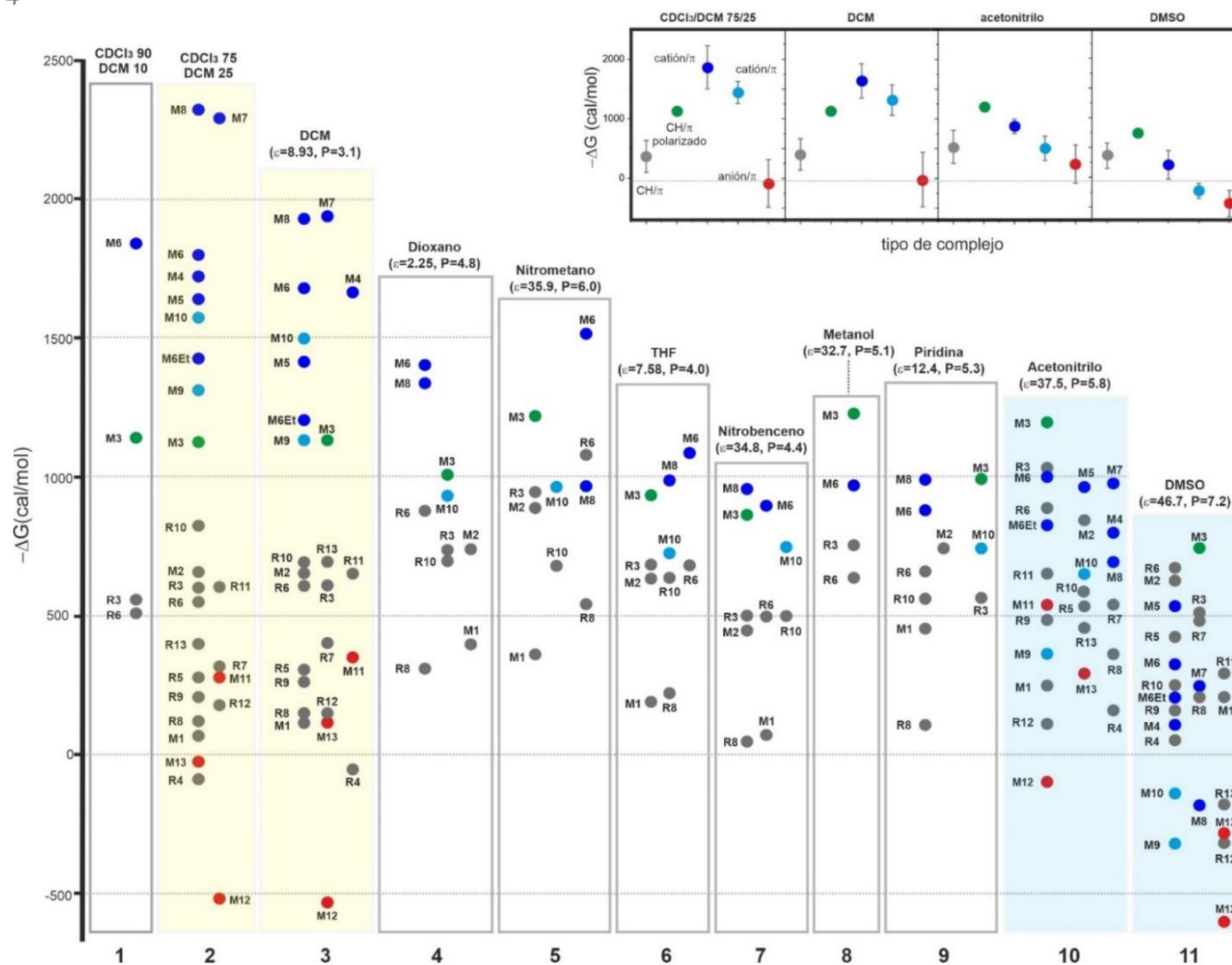


Figura 4.17.- Valores de energía libre de interacción ($-\Delta G$, cal/mol) medidos a 20 °C para los complejos aromáticos estudiados en diferentes disolventes y mezclas (numerados de 1 a 11). Para cada disolvente puro se indican los valores de la constante dieléctrica (ϵ), así como el índice de polaridad (P). Los valores medios de energía libre $\pm$ desviación standard calculados para cada tipo de complejo en cuatro entornos diferentes se muestran en el ángulo superior derecho.

Tabla 4.1.- Representación de las constantes de equilibrio $K_{E/Z}$ (en rojo) o $K_{Z/E}$ (en azul) obtenidos a 20 °C a partir de los ensayos de formación/equilibración de balanzas moleculares, realizados en diferentes disolventes y mezclas. Los valores de ΔG (cal/mol) asociados al equilibrio $E \rightarrow Z$ se muestran en negrita empleando el mismo código de colores.

	<i>CDCl₃/DCM</i> 90/10	<i>CDCl₃/DCM</i> 75/25	<i>DCM</i>	<i>Dioxano</i>	<i>Nitro</i> <i>metano</i>	<i>THF</i>	<i>Nitro</i> <i>benceno</i>	<i>Metanol</i>	<i>Piridina</i>	<i>Acetonitrilo</i>	<i>DMSO</i>
<i>R0α</i>	2.8 (E/Z) 597±30	2.6 (E/Z) 554±30	2.2 (E/Z) 457±30	2.4 (E/Z) 508±30	1.7 (E/Z) 308±30	2.5 (E/Z) 532±30	2.6 (E/Z) 554±30	3.0 (Z/E) -637±30	2.4 (E/Z) 508±30	1.1 (E/Z) 55±30	1.1 (E/Z) 55±30
<i>M1</i>	X	2.3 (E/Z) 483±30	1.8 (E/Z) 341±30	1.2 (E/Z) 106±30	1.1 (Z/E) -55±30	1.8 (E/Z) 341±30	2.3 (E/Z) 483±30	X	1.1 (E/Z) 55±30	1.4 (Z/E) -195±30	1.3 (Z/E) -152±30
<i>M2</i>	X	1.2 (Z/E) -106±30	1.4 (Z/E) -195±30	1.5 (Z/E) -235±30	2.7 (Z/E) -576±30	1.2 (Z/E) -106±30	1.2 (E/Z) 106±30	X	1.5 (Z/E) -235±30	3.9 (Z/E) -790±30	2.7 (Z/E) -576±30
<i>R3</i>	1.0 (Z/E) 0±30	1.1 (Z/E) -55±30	1.3 (Z/E) -152±30	1.5 (Z/E) -235±30	3.0 (Z/E) -637±30	1.3 (Z/E) -152±30	1.1 (E/Z) 55±30	11.0 (Z/E) -1391±75	1.1 (Z/E) -55±30	5.4 (Z/E) -978±50	2.2 (Z/E) -457±30
<i>M3</i>	2.8 (Z/E) -597±30	2.7 (Z/E) -576±30	3.2 (Z/E) -675±30	2.4 (Z/E) -508±30	4.8 (Z/E) -910±30	2.0 (Z/E) -402±30	1.7 (Z/E) -308±30	25.0 (Z/E) -1867±100	2.3 (Z/E) -483±30	7.2 (Z/E) -1145±50	3.3 (Z/E) -693±30
<i>R4</i>	X	3.0 (E/Z) 637±30	2.4 (E/Z) 508±30	X	X	X	X	X	X	1.2 (Z/E) -106±30	1.0 (Z/E) 0±30
<i>M4</i>	X	7.5 (Z/E) -1169±50	8.0 (Z/E) -1206±50	X	X	X	X	X	X	3.6 (Z/E) -743±30	1.1 (Z/E) -55±30
<i>R5</i>	X	1.6 (E/Z) 273±30	1.3 (E/Z) 152.2±30	X	X	X	X	X	X	2.3 (Z/E) -483±30	1.9 (Z/E) -372±30
<i>M5</i>	X	6.5 (Z/E) -1086±50	5.2 (Z/E) -956±50	X	X	X	X	X	X	4.8 (Z/E) -910±30	2.3 (Z/E) -483±30
<i>R6</i>	1.1 (E/Z) 55±30	1.0 (Z/E) 0±30	1.3 (Z/E) -152±30	1.9 (Z/E) -372±30	3.8 (Z/E) -774±30	1.3 (Z/E) -152±30	1.1 (E/Z) 55±30	9.0 (Z/E) -1275±50	1.3 (Z/E) -152±30	4.2 (Z/E) -833±30	2.9 (Z/E) -618±30
<i>M6</i>	9.7 (Z/E) -1318±50	8.6 (Z/E) -1248±50	8.2 (Z/E) -1221±50	4.7 (Z/E) -898±30	8.0 (Z/E) -1206±50	2.6 (Z/E) -554±30	1.8 (Z/E) -341±30	16.0 (Z/E) -1608±100	1.9 (Z/E) -372±30	5.1 (Z/E) -945±50	1.6 (Z/E) -273±30
<i>M6et</i>	X	4.5 (Z/E) -873±30	3.6 (Z/E) -743±30	X	X	X	X	X	X	3.8 (Z/E) -774±30	1.3 (Z/E) -152±30

R7	X	1.5 (E/Z) 235±30	1.1 (E/Z) 55±30	X	X	X	X	X	X	2.3 (Z/E) -483±30	2.1 (Z/E) -430±30
M7	X	20.0 (Z/E) -1738±100	12.8 (Z/E) -1479±75	X	X	X	X	X	X	4.9 (Z/E) -922±30	1.4 (Z/E) -195±30
R8	X	2.1 (E/Z) 430±30	1.7 (E/Z) 308±30	1.4 (E/Z) 195±30	1.5 (Z/E) -235±30	1.7 (E/Z) 308±30	2.4 (E/Z) 508±30	X	2.0 (E/Z) 402±30	1.7 (Z/E) -308±30	1.3 (Z/E) -152±30
M8	X	21.0 (Z/E) -1766±100	12.6 (Z/E) -1470±75	4.2 (Z/E) -833±30	3.1 (Z/E) -656±30	2.2 (Z/E) -457±30	2.0 (Z/E) -402±30	X	2.3 (Z/E) -483±30	3.0 (Z/E) -637±30	1.5 (E/Z) 235±30
R9	X	1.8 (E/Z) 341±30	1.4 (E/Z) 195±30	X	X	X	X	X	X	2.1 (Z/E) -430±30	1.2 (Z/E) -106±30
M9	X	3.7 (Z/E) -759±30	3.2 (Z/E) -675±30	X	X	X	X	X	X	1.7 (Z/E) -308±30	1.9 (E/Z) 372±30
R10	X	1.6 (Z/E) -273±30	1.5 (Z/E) -235±30	1.4 (Z/E) -195±30	1.9 (Z/E) -372±30	1.2 (Z/E) -106±30	1.1 (E/Z) 55±30	X	1.1 (Z/E) -55±30	2.5 (Z/E) -532±30	1.4 (Z/E) -195±30
M10	X	5.8 (Z/E) -1020±50	6.0 (Z/E) -1039±50	2.1 (Z/E) -430±30	3.1 (Z/E) -656±30	1.4 (Z/E) -195±30	1.4 (Z/E) -195±30	X	1.5 (Z/E) -235±30	2.8 (Z/E) -597±30	1.4 (E/Z) 195±30
R11	X	1.1 (Z/E) -55±30	1.4 (Z/E) -195±30	X	X	X	X	X	X	2.8 (Z/E) -597±30	1.5 (Z/E) -235±30
M11	X	1.6 (E/Z) 273±30	1.2 (E/Z) 106±30	X	X	X	X	X	X	2.3 (Z/E) -483±30	X
R12	X	1.9 (E/Z) 372±30	1.7 (E/Z) 308±30	X	X	X	X	X	X	1.1 (Z/E) -55±30	1.9 (E/Z) 372±30
M12	X	6.3 (E/Z) 1068±50	5.5 (E/Z) 989±50	X	X	X	X	X	X	1.3 (E/Z) 152±30	3.1 (E/Z) 656±30
R13	X	1.3 (E/Z) 152±30	1.5 (Z/E) -235±30	X	X	X	X	X	X	2.0 (Z/E) -402±30	1.5 (E/Z) 235±30
M13	X	2.7 (E/Z) 576±30	1.8 (E/Z) 341±30	X	X	X	X	X	X	1.5 (Z/E) -235±30	1.8 (E/Z) 341±30

Tabla 4.2.- Representación de los valores de $-\Delta G_{int}$ (cal/mol) obtenidos a 20 °C a partir de los ensayos de formación/equilibrio de balanzas moleculares, realizados en diferentes disolventes y mezclas. Por su parte los valores de $-\Delta G_{elec}$ (cal/mol) obtenidos para las especies cargadas se representan en magenta.

	CDCl ₃ /DCM 90/10	CDCl ₃ /DCM 75/25	DCM	Dioxano	Nitro metano	THF	Nitro benceno	Metanol	Piridina	Acetonitrilo	DMSO
M1	X	-71±42	-116±42	-402±42	-363±42	-191±42	-71±42	X	-453±42	-250±42	-207±42
M2	X	-660±42	-652±42	-743±42	-884±42	-638±42	-448±42	X	-743±42	-845±42	-631±42
R3	-597±42	-609±42	-609±42	-743±42	-945±42	-684±42	-499±42	-754±81	-563±42	-1033±58	-512±42
M3	-1194±42 -597	-1130±42 -521	-1132±42 -523	-1016±42 -273	-1218±42 -273	-934±42 -250	-862±42 -363	-1230±104 -476	-991±42 -428	-1200±58 -167	-748±42 -236
R4	X	83±42	51±42	X	X	X	X	X	X	-161±42	-55±42
M4	X	-1723±58 -1806	-1663±58 -1714	X	X	X	X	X	X	-798±42 -637	-110±42 -55
R5	X	-281±42	-305±42	X	X	X	X	X	X	-538±42	-427±42
M5	X	-1640±58 -1359	-1413±58 -1108	X	X	X	X	X	X	-965±42 -427	-538±42 -111
R6	-542±42	-554±42	-609±42	-880±42	-1082±42	-684±42	-499±42	-638±58	-660±42	-888±42	-673±42
M6	-1915±58 -1373	-1802±58 -1248	-1678±58 -1069	-1406±42 -526	-1514±58 -432	-1086±42 -402	-895±42 -396	-971±104 -333	-880±42 -220	-1000±58 -112	-328±42 345
M6et	X	-1427±42	-1200±42	X	X	X	X	X	X	-829±42	-207±42
R7	X	-319±42	-402±42	X	X	X	X	X	X	-538±42	-485±42

M7	X	-2292±104 -1973	-1936±81 -1534	X	X	X	X	X	X	-977±42 -439	-250±42 235
R8	X	-124±42	-149±42	-313±42	-543±42	-224±42	-46±42	X	-106±42	-363±42	-207±42
M8	X	-2320±104 -2196	-1927±81 -1778	-1341±42 -1028	-964±42 -421	-989±42 -765	-956±42 -910	X	-991±42 -885	-692±42 -329	180±42 387
R9	X	-213±42	-262±42	X	X	X	X	X	X	-485±42	-161±42
M9	X	-1313±42 -1100	-1132±42 -870	X	X	X	X	X	X	-363±42 122	317±42 478
R10	X	-827±42	-692±42	-703±42	-680±42	-638±42	-499±42	X	-563±42	-587±42	-250±42
M10	X	-1574±58 -747	-1496±58 -804	-938±42 -235	-964±42 -284	-727±42 -89	-749±42 -250	X	-743±42 -180	-652±42 -65	140±42 390
R11	X	-609±42	-652±42	X	X	X	X	X	X	-652±42	-290±42
M11	X	-281±42 328	-351±42 301	X	X	X	X	X	X	-538±42 114	X
R12	X	-182±42	-149±42	X	X	X	X	X	X	-110±42	317±42
M12	X	514±58 696	532±58 681	X	X	X	X	X	X	97±42 207	601±42 284
R13	X	-402±42	-692±42	X	X	X	X	X	X	-457±42	180±42
M13	X	22±42 424	-116±42 576	X	X	X	X	X	X	-290±42 167	286±42 106

d) De un modo general, la dispersión de valores de energía libre disminuye con la polaridad del medio. Dicho fenómeno obedece a la desestabilización progresiva de los complejos ion/ π y es especialmente apreciable para los contactos que involucran cationes, cuya energía libre llega a ser despreciable en los entornos más polares, tornándose desfavorable en casos extremos. La desestabilización de los complejos catión/ π es especialmente evidente y rápida para los complejos que involucran funciones guanidinio, cuyo carácter donador de enlaces de hidrógeno facilita una competencia más eficaz por parte del disolvente. Dicho comportamiento tiene un paralelismo claro con observaciones hechas en agua, de acuerdo con las cuales los complejos catión/ π son habitualmente menos estables que aquellos que involucran isómeros neutros y pueden ser netamente desestabilizantes en aquellos casos en los que el catión es un buen donador de enlaces de hidrógeno. Nuestros resultados indican que dichas observaciones no son consecuencia de las características especiales del agua como disolvente, sino que pueden extrapolarse a otros entornos de menor polaridad.

e) Los contactos anión/ π son fundamentalmente repulsivos. Dicha observación es esperable al ser el pireno un sistema aromático rico en electrones, con un cuadrupolo eléctrico caracterizado por la presencia de lóbulos negativos encima y debajo del plano aromático. Las fuerzas repulsivas detectadas, especialmente en medios de baja polaridad, son más tenues que las correspondientes interacciones atractivas observadas para los cationes. Dicha observación puede tener su origen en la menor capacidad de las cargas negativas de deslocalizarse parcialmente en el esqueleto hidrocarbonado de ciclohexilo por medio de efectos inductivos, tal y como es habitual en el caso de los cationes. Con independencia de la posición relativa del grupo carboxilato en los complejos, no se aprecian en ningún caso interacciones atractivas con los lóbulos positivos del cuadrupolo aromático.

f) A diferencia de los contactos que involucran especies iónicas, la estabilidad de los complejos CH/ π es relativamente insensible a la polaridad del medio, tanto si involucran funciones CH polarizadas como no polarizadas. Dicha propiedad determina la existencia de un punto de corte en términos de polaridad, por encima del cual los complejos neutros son, en general, más estables que los cargados. Así, en acetonitrilo, la jerarquía de estabilidades observada es (Figura 4.17): CH-polarizado/ π > catión/ π > CH/ π > anión/ π . Por su parte, en dimetilsulfóxido dicha jerarquía se torna todavía más favorable a los complejos CH/ π neutros siendo en este caso: CH-polarizado/ π > CH/ π > catión/ π > anión/ π . Cabe destacar el comportamiento aparentemente invariable observado para el complejo de tipo CH-polarizado/ π establecido por el sistema modelo **M3**, cuyo valor de energía libre de interacción se mueve en torno a -1 kcal/mol con independencia del medio. Dicha estabilidad confiere un valor prácticamente

constante a este tipo de contactos en la construcción de receptores o catalizadores que deben funcionar en entornos de propiedades diversas.

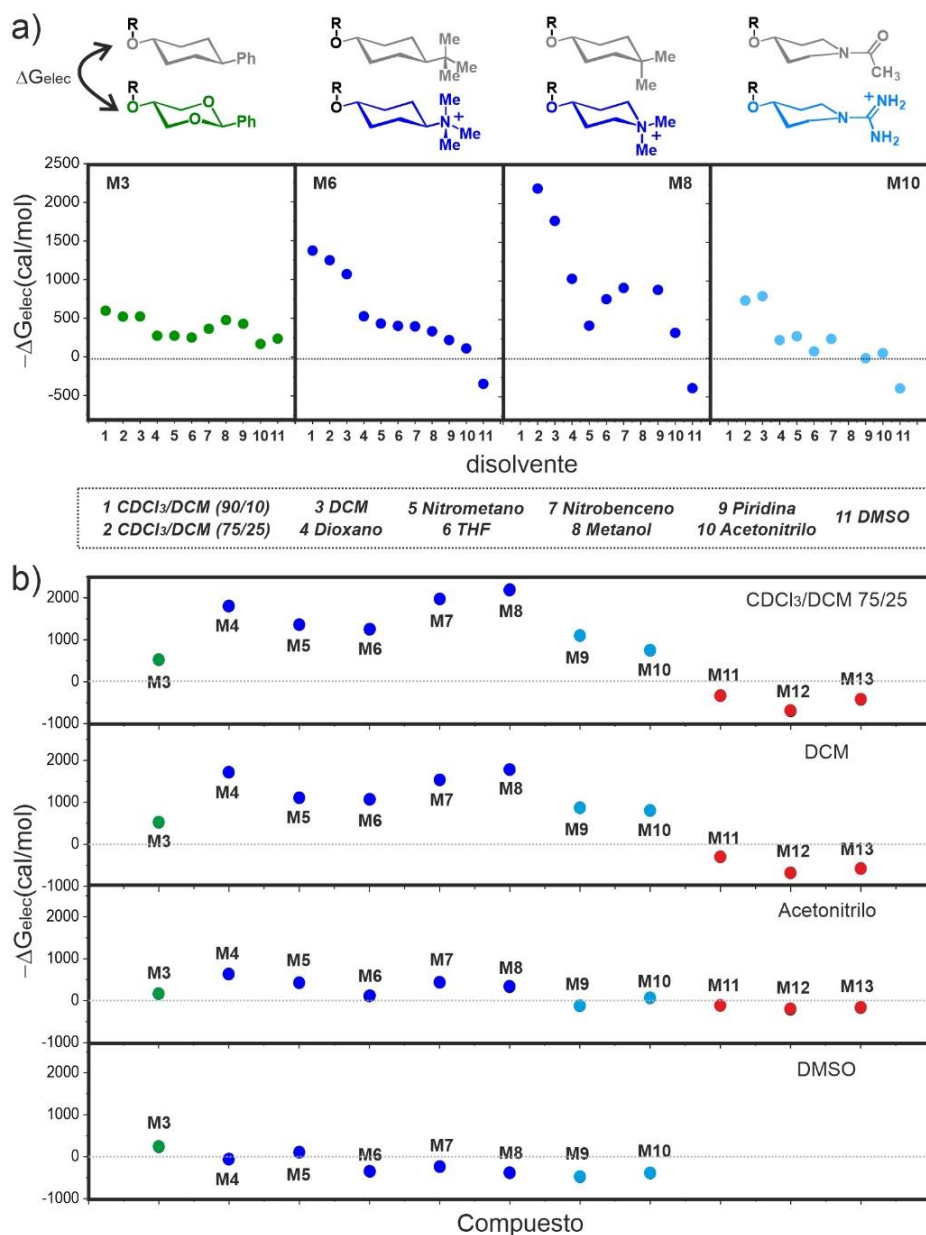


Figura 4.18.- a) Representación de los valores de $-\Delta G_{elec}$ (cal/mol) medidos a 20 °C para los modelos **M3**, **M6**, **M8** y **M10** (Tabla 4.2) a partir de sus estabilidades y las de sus sistemas de referencia (mostrados en gris) en diferentes disolventes y mezclas. b) Representación de los valores de $-\Delta G_{elec}$ (cal/mol) medidos a 20 °C para los modelos portadores de fragmentos CH-polarizados (**M3**) o cargados (**M4-M13**) en cuatro entornos diferentes (Tabla 4.2).

g) Los complejos CH/π neutros están estabilizados por interacciones fundamentalmente dispersivas y, por tanto, son especialmente sensibles a la complementariedad de formas. Esto explica la menor estabilidad observada para las interacciones establecidas por el sistema lineal **M1** con respecto a referencias de tipo cíclicas representados por **R6**. Dentro de los fragmentos cíclicos destacan

por su baja fortaleza los contactos en los que participan los sistemas **R4** y **R8**. Ambos casos pueden justificarse en base a la existencia de conflictos estéricos entre funciones metilo con orientaciones axiales y la plataforma aromática. Finalmente, en lo referente a este tipo de complejos, las tendencias observadas se mantienen en la mayoría de los entornos ensayados.

h) Las contribuciones electrostáticas a la energía libre de los complejos iónicos, dadas por la diferencia entre las energías libres medidas para estos y sus sistemas de referencia neutros, se representan en la Figura 4.18 (Tabla 4.2). Puede apreciarse cómo, tal y como se espera, disminuyen con la polaridad del disolvente, siendo esta la principal justificación de la desestabilización de las interacciones catión/ π . Así, en acetonitrilo algunos de los complejos presentan contribuciones electrostáticas prácticamente despreciables. La tendencia se acentúa en DMSO donde estas son nulas o desestabilizantes para la mayoría de los complejos.

i) Por su parte, el complejo, que involucra el modelo **M3**, con 3 funciones CH polarizadas en contacto con el sistema pirénico, presenta contribuciones electrostáticas más modestas y menos sensibles al disolvente. A pesar de ello, se observa una cierta atenuación de las mismas con la polaridad del entorno, pasando de aproximadamente -500 cal/mol en cloroformo a cerca de -200 cal/mol en dimetilsulfóxido. Cabe mencionar que nuestro grupo de trabajo ha evaluado en años recientes la magnitud de esta contribución en agua empleando un sistema relacionado y una metodología basada en química combinatoria dinámica. Los resultados obtenidos arrojaban un valor próximo a -900 cal/mol, claramente superior a los observados en medios orgánicos mediante la utilización de balanzas moleculares. Dicha divergencia sugiere la existencia de una cierta sinergia entre fuerzas solvofóbicas y electrostáticas en medios altamente cohesivos como el agua.

j) Los complejos que involucran especies cargadas pierden estabilidad en medios más polares. Sin embargo, más allá de esta afirmación de tipo general no resulta sencillo encontrar un parámetro que prediga la fortaleza relativa de las interacciones ion/ π en un entorno dado. Así, si nos fijamos en la contribución electrostática (ΔG_{elec}) a la estabilidad del complejo **M6** (que por su carácter mono-conformacional y geometría de interacción óptima, constituye una referencia adecuada), esta disminuye de forma gradual al variar el disolvente, de acuerdo con el orden: cloroformo/diclorometano (90:10), cloroformo/diclorometano (75:25), diclorometano, dioxano, nitrometano, THF, nitrobenzono, metanol, piridina, acetonitrilo y dimetilsulfóxido (Figuras 4.17 y 4.18a). Una primera apreciación es que la constante dieléctrica del medio representa un predictor pobre para la fortaleza de los complejos cargados. A modo de ejemplo, el dioxano presenta el valor de dieléctrica más bajo de toda la serie de disolventes ensayada ($\epsilon=2.28$). A pesar de ello los contactos catión/ π son significativamente más débiles en dicho

entorno que en diclorometano o cloroformo (al 90%), cuyos valores de dieléctrica son de 8.93 y 4.81, respectivamente. De un modo similar, la piridina, a pesar de caracterizarse por una dieléctrica relativamente reducida ($\epsilon=12.4$) presenta una marcada capacidad para atenuar la estabilidad de los complejos aromáticos que involucran especies cargadas. Por su parte, el momento dipolar, que para el dioxano (0.45) es inferior al del diclorometano (1.15), tampoco presenta un claro poder predictivo. De las diferentes escalas empíricas descritas para la polaridad, la desarrollada por L. R. Snyder¹⁵⁶ es la que correlaciona de modo más claro con las contribuciones electrostáticas medidas para las interacciones catión/ π , siendo el coeficiente de correlación de 0.77 en el caso de **M6** y 0.86 para **M8** (Figura 4.19).

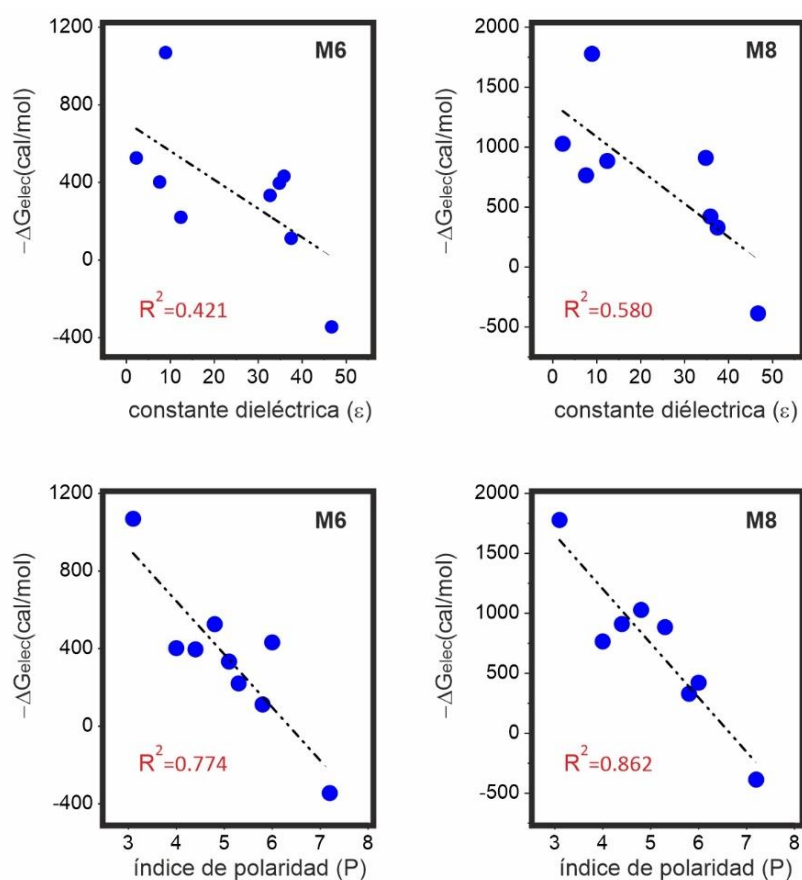


Figura 4.19.- Correlaciones observadas entre los valores experimentales de ΔG_{elec} medidos para los modelos **M6** (izquierda) y **M8** (derecha) en diferentes disolventes (mezclas no consideradas) y los valores de constante dieléctrica (arriba) e índice de polaridad¹⁵⁶ (debajo) propios de cada entorno.

En cualquier caso, las tendencias observadas pueden racionalizarse de un modo cualitativo atendiendo a la capacidad de los distintos disolventes de competir con los complejos aromáticos objeto de estudio, estableciendo interacciones alternativas con la unidad aromática, con la especie catiónica o con ambas. Así, a pesar de su baja constante dieléctrica y momento dipolar, el 1,4-dioxano presenta

seis funciones CH-polarizadas capaces de establecer contactos de tipo CH/ π con la unidad de pireno. Adicionalmente, cuenta con dos átomos de oxígeno que, en principio, podrían presentar interacciones electrostáticas favorables con el catión. De un modo similar, la piridina, por su carácter de heterociclo aromático π -deficiente puede apilar de modo favorable con el sistema pirénico, estabilizando las cargas positivas a través de su átomo de nitrógeno básico. Por el contrario, el repertorio de interacciones mediante el cual los disolventes clorados, como el cloroformo o el diclorometano, pueden competir con los complejos ion/ π es concebiblemente más reducido, lo cual explicaría la mayor fortaleza de estos últimos en dichos entornos. Mención especial merece el caso del dimetilsulfóxido por su acentuada tendencia a desestabilizar los complejos catión/ π (superior a la de disolventes próticos como el metanol o altamente polares, como el acetonitrilo). Dicha propiedad puede estar relacionada con su elevado momento dipolar, el mayor de toda la serie analizada. Adicionalmente, el DMSO cuenta con el índice de polaridad más elevado y es un excelente aceptor de enlaces de hidrógeno, reflejo de la elevada densidad de carga negativa localizada en su átomo de oxígeno. Estas propiedades le capacitan para interactuar muy favorablemente con especies catiónicas lo cual explicaría el comportamiento observado.

4.1.10 Ensayos con balanzas moleculares portadoras de otros sistemas aromáticos.

A continuación, se estudió el comportamiento de otros sistemas aromáticos en la formación de complejos, utilizando una aproximación experimental idéntica. Más concretamente, realizamos ensayos con los aldehídos **a4** y **a6** portadores de unidades de naftilo e indol, respectivamente. Dichos experimentos, fueron realizados en diclorometano- d_2 y pusieron de manifiesto, una de las limitaciones inherentes al uso de balanzas moleculares: la existencia de un equilibrio termodinámico excesivamente desplazado hacia una de las poblaciones en intercambio. Así, pudo apreciarse que la reacción de **a4** con el sistema **R6** genera una mezcla de enaminas *E/Z* cuya población *E* supera en más de 30 veces la correspondiente al isómero *Z*. Para otros modelos la situación es incluso peor, siendo el isómero *Z* virtualmente indetectable a pesar del marcaje isotópico. En estas circunstancias la medida de constantes de equilibrio, así como de sus variaciones entre complejos requiere de tiempos excesivos para la adquisición de los espectros de RMN y conlleva un error experimental significativo. Por esta razón decidimos restringir nuestro análisis a los derivados **R6** y **M6**. Los resultados obtenidos en estos ensayos se muestran en la Figura 4.20. Puede apreciarse cómo tanto el anillo de naftilo como el sistema indólico generan complejos más fuertes con el fragmento catiónico presente en **M6**, tal y como se había observado previamente con el sistema pirénico. Sin embargo, en este caso la diferencia de

estabilidad entre ambos, equivalente a la contribución ΔG_{elec} previamente descrita, es claramente más reducida, reflejo de la menor superficie de la unidad aromática y su mayor distancia al centro catiónico. La situación mejora de modo marginal al sustituir la unidad de naftilo por el sistema indólico, a pesar de su carácter π -excedente. Esta observación puede explicarse asumiendo que el efecto favorable de dicha propiedad es parcialmente contrarrestado por unas dimensiones todavía más reducidas. Los resultados obtenidos subrayan la importancia que tiene la extensión de los sistemas aromáticos en la estabilidad de sus complejos, especialmente en medios orgánicos.

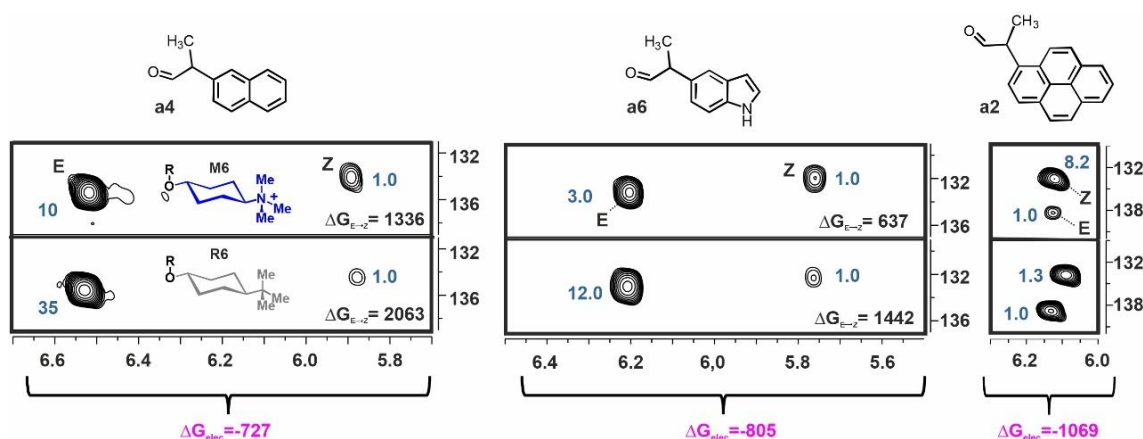


Figura 4.20.-Secciones clave de espectros HSQC mostrando la proporción en el equilibrio de enaminas Z y E formadas por los modelos **M6** (arriba) y **R6** (abajo) en presencia de los aldehídos **a4** (izquierda), **a6** (panel central) y **a2** (derecha). Los valores de ΔG (cal/mol) correspondientes al equilibrio $\text{E} \rightarrow \text{Z}$ a 20 °C se indican en cada caso. A su vez, los valores de ΔG_{elec} (cal/mol) resultantes de la sustracción de los anteriores se muestran en la parte inferior (color magenta).

4.1.11 Estabilidad de los complejos catión/ π : influencia de los contraiones.

En los estudios descritos en los epígrafes anteriores, los modelos catiónicos portadores de trialquilamonio, endo- o exocíclicos, incorporan bistrifilimida como contraión. Dicha elección obedece, en primer lugar, a la necesidad de potenciar la solubilidad de los derivados en medios de reducida polaridad, posibilitando la utilización de disolventes alternativos en nuestro estudio. Adicionalmente, es preciso considerar que se trata del anión derivado de un superácido, presenta unas dimensiones considerables y una significativa deslocalización de carga. Todas estas características permiten anticipar una interacción catión/contraión algo más débil, incluso en medios de baja dieléctrica. Con objeto de determinar el efecto del contraión en las interacciones aromáticas de tipo catión/ π , realizamos ensayos adicionales reemplazando la bistrifilimida por otras especies aniónicas. Para ello nos centramos exclusivamente en el derivado catiónico **M6** y seleccionamos un

disolvente de baja polaridad como el diclorometano, donde las interacciones anión/catión deben, en principio, ser más fuertes.

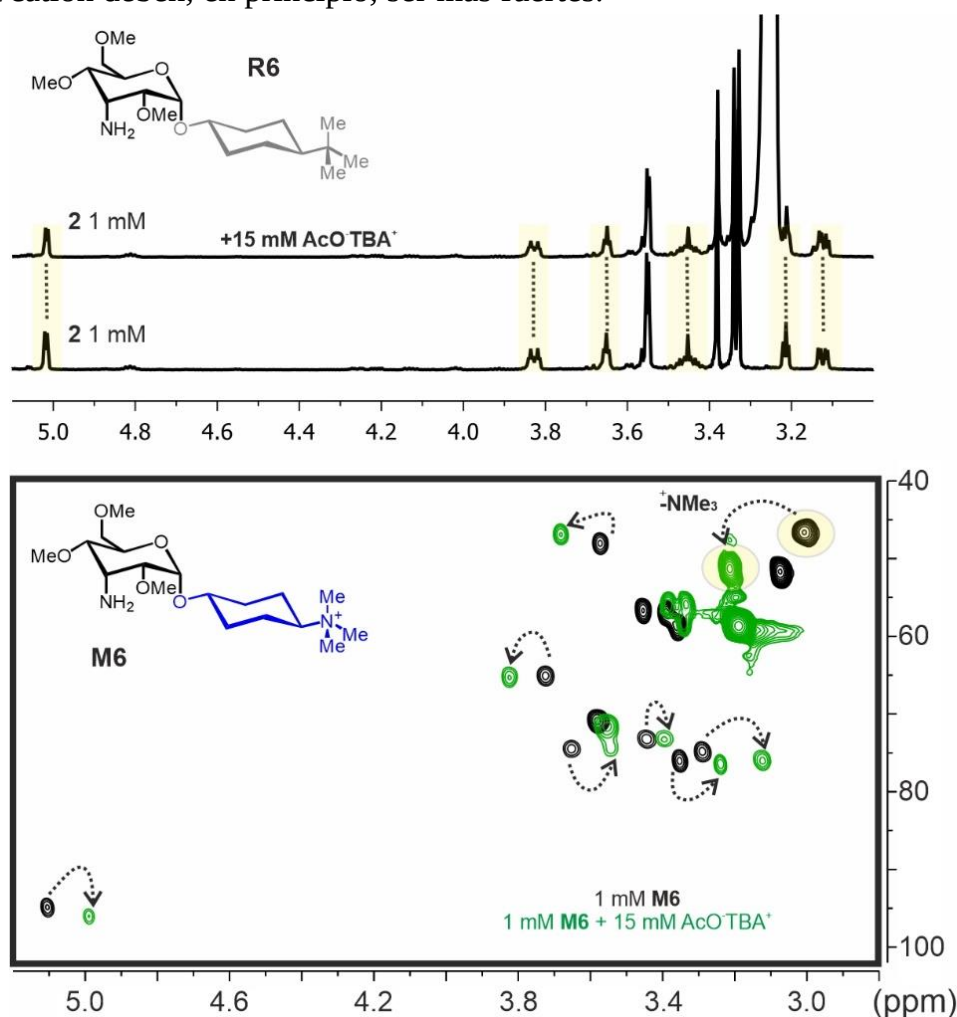


Figura 4.21.- En la parte superior se muestran experimentos de RMN 1D correspondientes al sistema de referencia **R6** en DCM a 20 °C, en ausencia (abajo) y presencia (arriba) de acetato de TBA 15 mM. La parte inferior muestra una región clave de experimentos HSQC (600 MHz, DCM 20 °C) adquiridos para el modelo **M6** en ausencia (negro) y presencia (verde) de acetato de TBA 15 mM.

El intercambio de la especie aniónica se llevó a cabo recurriendo a un sencillo protocolo experimental. Así, una disolución 1 mM del modelo **M6** se introdujo en un tubo de RMN, adicionando a continuación, una alícuota de una sal de tetrabutil-amonio determinada (por ejemplo, acetato de tetrabutil-amonio, TBAOAc) hasta conseguir una concentración final en torno a 15 mM. Esto tiene como consecuencia una re-equilibración de los contraiones en nuestra muestra, de forma que la bistrifilimida es, en su mayor parte (>90%), reemplazada por el nuevo anión presente en la disolución. El intercambio de aniones puede verificarse por su efecto sobre los desplazamientos químicos de **M6**. En particular, la señal correspondiente al grupo -NMe_3 experimenta desplazamientos especialmente significativos a campo bajo, superiores a las 0.2 ppm (Figura 4.21).

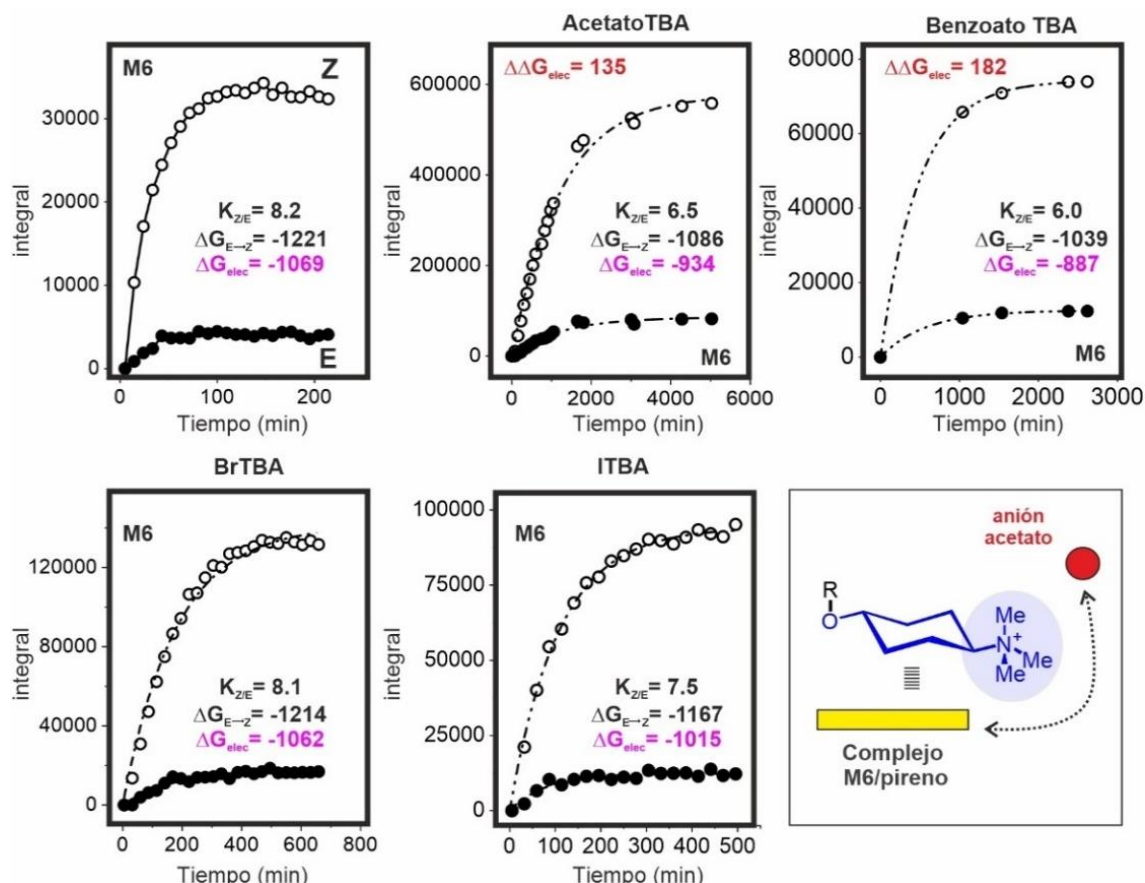


Figura 4.22.- Curvas cinéticas correspondientes a la formación/equilibración de las balanzas moleculares obtenidas por tratamiento del sistema **M6** con el aldehído **a2** en diclorometano, tanto en ausencia como en presencia de distintas sales de TBA (15 mM). Las constantes de equilibrio $K_{Z/E}$ obtenidas en cada caso junto con los valores de ΔG correspondientes al equilibrio $E \rightarrow Z$, se muestran en negro. Por su parte los valores de ΔG_{elec} se representan en magenta. Las variaciones en ΔG_{elec} más significativas ($\Delta\Delta G_{elec}$) con respecto al valor original (obtenido con bistrifilimida como contraión) se destacan en rojo. Los modestos efectos ejercidos por el contraión sobre las constantes de equilibrio pueden justificarse en base a la geometría del complejo **M6**/pireno, donde la distancia entre el sistema aromático y el anión es probablemente significativa.

Cabe mencionar que dichas alteraciones no se dan si la sal adicionada, porta el anión bistrifilimida (NTf_2TBA), al ya estar presente en la disolución inicial. Adicionalmente, tampoco se observan alteraciones de desplazamiento químico tangibles si la adición del par anión-TBA, con independencia de su naturaleza química, se realiza sobre el sistema de referencia neutro **R6** (parte superior de la Figura 4.21). Dicho procedimiento fue empleado con diferentes sales en experimentos independientes, utilizando a continuación la aproximación ya descrita para derivar la contribución de las cargas positivas a la estabilidad de los complejos (ΔG_{elec}): esto es, adición del aldehído **a2**, monitorización de la formación y equilibración de las enaminas Z/E y comparación de los ΔG de

equilibrio con aquellos valores obtenidos para el sistema de referencia **R6** (estas últimas insensibles a la adición de sales, tal y como se esperaba). Nuestros estudios se extendieron a cuatro contraiones distintos: acetato, benzoato, bromuro y yoduro.

Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 4.22. Puede apreciarse cómo, en general, el efecto asociado al cambio de contraión sobre las constantes de equilibrio $K_{Z/E}$ experimentales es mínimo en todos los casos. Más concretamente, la población de enaminas derivada en presencia del ion bromuro fue prácticamente idéntica a la medida previamente en su ausencia. Para el ion yoduro se detectó una pequeña reducción en dicha constante, si bien la variación está prácticamente dentro del error experimental. En el caso del acetato, la constante de equilibrio disminuye en torno al 20%, consistente con una reducción en el valor de ΔG_{elec} de 135 cal/mol. Finalmente, la constante de equilibrio derivada en presencia de benzoato es un 25% inferior a la inicialmente obtenida con la bistriflilimida, confirmando la tendencia observada con el acetato. En este caso la variación de ΔG_{elec} promovida por el cambio de anión ($\Delta\Delta G_{\text{elec}}$) es de 182 cal/mol. En definitiva, los resultados obtenidos arrojan efectos modestos o despreciables, lo cual puede reflejar la geometría del complejo formado por el modelo **M6**, donde la posición del centro catiónico, relativamente alejada, minimiza las interacciones repulsivas directas anión/pireno.

Es preciso mencionar que el pireno, por su naturaleza estrictamente hidrocarbonada, no presenta posiciones capaces de establecer interacciones polares con la especie aniónica. Caso distinto es el del anillo indólico, cuyo NH heterocíclico podría, una vez establecido el complejo catión/ π , participar adicionalmente en enlaces de hidrógeno con el contraión, dando lugar a un tipo particular de complejo ternario (aromático/catión/anión). Dicha configuración sería particularmente probable en medios de polaridad limitada, y podría traducirse en un incremento sustancial en la estabilidad de los complejos aromáticos. Con objeto de testar dicha hipótesis realizamos experimentos adicionales empleando esta vez el aldehído portador del sistema indólico **a6** y los sistemas **M6/R6**. Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 4.23. Puede apreciarse cómo en presencia de bistriflilimida el derivado catiónico **M6** genera complejos aromáticos moderadamente estables en comparación al isómero neutro **R6** ($\Delta G_{\text{elec}} = -805$ cal/mol), tal y como se ha mencionado con anterioridad. Por el contrario, la sustitución de la especie aniónica por acetato o benzoato se traduce en un inusual fortalecimiento de la interacción, evidenciado por un desplazamiento significativo del equilibrio E/Z de las enaminas hacia el isómero *Z* (la constante de equilibrio varía de 3, favorable al isómero *E*, a 9 favorable al isómero *Z*). Por el contrario, la presencia de iones acetato o benzoato tiene una influencia nula sobre el equilibrio E/Z en el caso del sistema neutro de referencia **R6** (Figura 4.23).

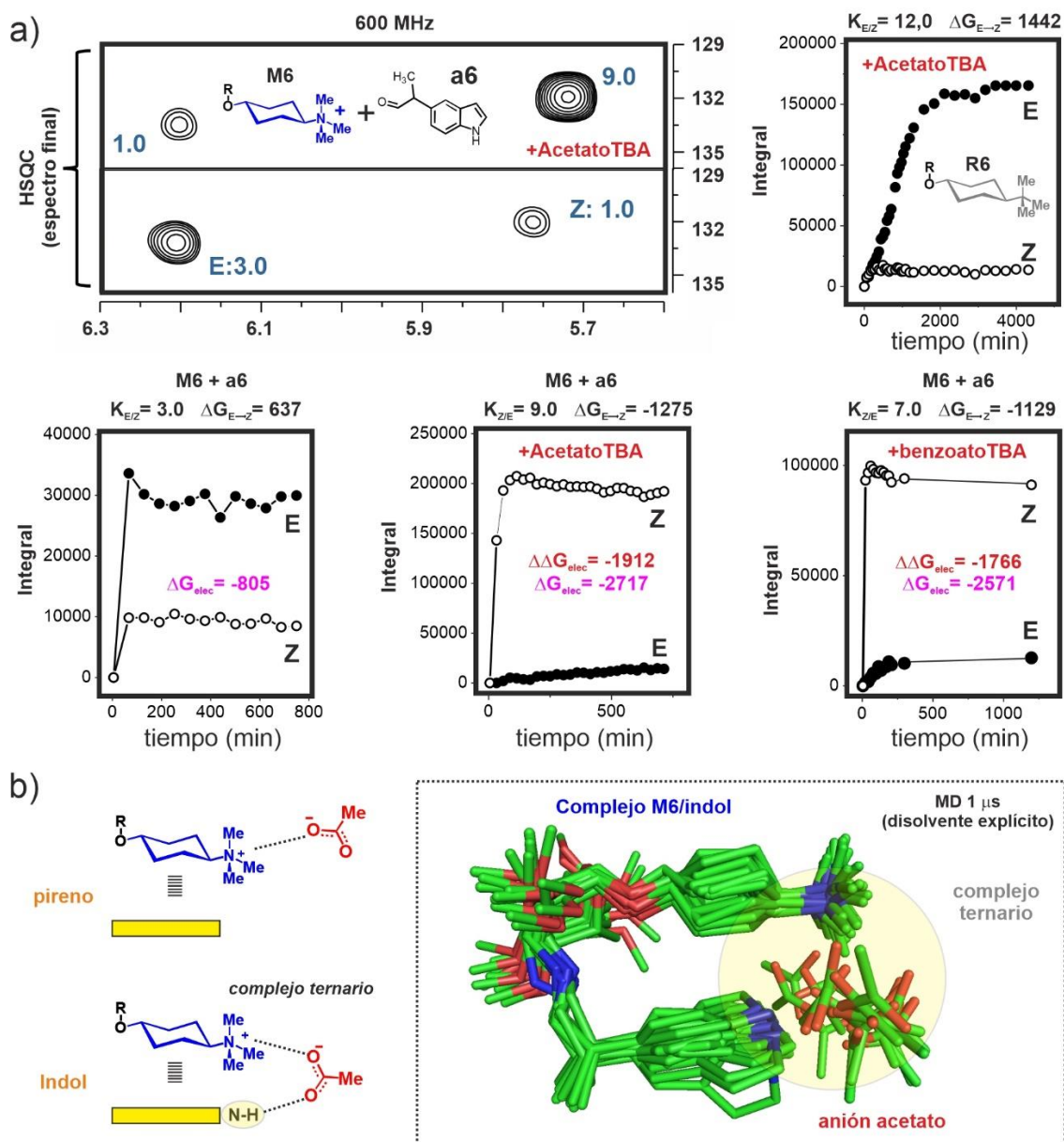


Figura 4.23.- a) Secciones clave de espectros HSQC mostrando la proporción en el equilibrio de enaminas Z y E formadas por el modelo M6 y el aldehído a6, en presencia (arriba) y ausencia (debajo) de acetato de TBA. Adicionalmente se muestran las curvas cinéticas obtenidas con R6, M6 y a6 en presencia o ausencia de acetato o benzoato de TBA, según se indica. Las constantes de equilibrio $K_{Z/E}$ o $K_{E/Z}$ obtenidas en cada caso, junto con los valores de ΔG correspondientes al equilibrio $E \rightarrow Z$ se muestran en negro. Por su parte los valores de ΔG_{elec} se representan en magenta. b) Representación del complejo ternario M6/indol/acetato formado de acuerdo con cálculos de dinámica molecular.

En definitiva, los datos obtenidos confirman la posibilidad de complejos ternarios aromático/catión/anión en medios de baja polaridad y demuestran que la estabilidad proporcionada por dichas configuraciones es significativamente superior a la observada en complejos catión/ π convencionales. Por otra parte, estos

resultados suponen una validación del protocolo experimental empleado, y demuestran que es posible medir perturbaciones en la estabilidad de los complejos asociados a un cambio de contracción empleando nuestras balanzas moleculares.

4.2 Comportamiento ácido-base de amino-azúcares en el contexto de los complejos aromáticos: Estudio experimental mediante RMN

En los epígrafes anteriores nos hemos centrado en la evaluación y cuantificación de complejos aromáticos, considerando diferentes geometrías de interacción, contraiones y entornos químicos. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto la superior estabilidad de los contactos catión/ π sobre el resto de los complejos en medios de baja polaridad, comportamiento que se atenúa de forma gradual en disolventes más polares, llegando finalmente a invertirse. Analizada la influencia de las cargas sobre la estabilidad de los complejos, en el presente epígrafe pretendemos estudiar el problema desde la perspectiva contraria, esto es, determinar en qué medida las plataformas aromáticas estabilizan la formación de cargas positivas, potenciando la predisposición a protonarse las funciones amino, es decir, cómo afecta el *stacking* a su basicidad. Cabe mencionar que este punto tiene una relevancia clara en catálisis y, aunque está relacionado con nuestro primer estudio (descrito en el capítulo 4.1), ambos representan aspectos diferentes del mismo fenómeno. Para ello hemos recurrido a los modelos sintéticos cuya preparación se describe en el capítulo 3.2 (sistemas **M14-M16**). Todos ellos incorporan aminoazúcares O-metilados involucrados en interacciones de apilamiento con una o dos plataformas de pireno simultáneamente. Puede observarse cómo el centro básico se sitúa en posiciones diversas dentro de los complejos, adoptando tanto orientaciones axiales como ecuatoriales. Así, hemos considerado derivados de 2-amino-2-desoxi-D-manosa, de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa y de 3-amino-3-desoxi-D-alosa con configuraciones α o β en la posición anomérica. Se han preparado igualmente diversos sistemas de referencia desprovistos de interacciones de apilamiento carbohidrato/aromático.

Para revelar el efecto de las unidades aromáticas sobre la basicidad de los aminoazúcares recurrimos a experimentos de competición llevados a cabo en CDCl_3 a 10 °C. Dicha temperatura se seleccionó tanto con objeto de potenciar la estabilidad de los complejos como para evitar la hidrólisis parcial de las funciones bencilideno en presencia de ácidos. Los ensayos se realizaron directamente en tubos de RMN, empleando mezclas equimoleculares de cada modelo con el sistema de referencia adecuado, a concentraciones en el rango 2-5 mM. Así, realizamos experimentos de valoración mediante la adición secuencial de pequeñas alícuotas (5-10 μL) de ácido disuelto en cloroformo, monitorizando la protonación de los modelos y las referencias mediante la adquisición de experimentos HSQC secuenciales, tanto desacoplados como acoplados. El propósito de estos últimos era medir de forma simultánea los cambios de desplazamiento químico y las constantes de acoplamiento heteronuclear a un

enlace, $^1J_{CH}$, para los fragmentos CH-NH₂, cuyo valor varía hasta 10 Hz en el curso de la valoración.

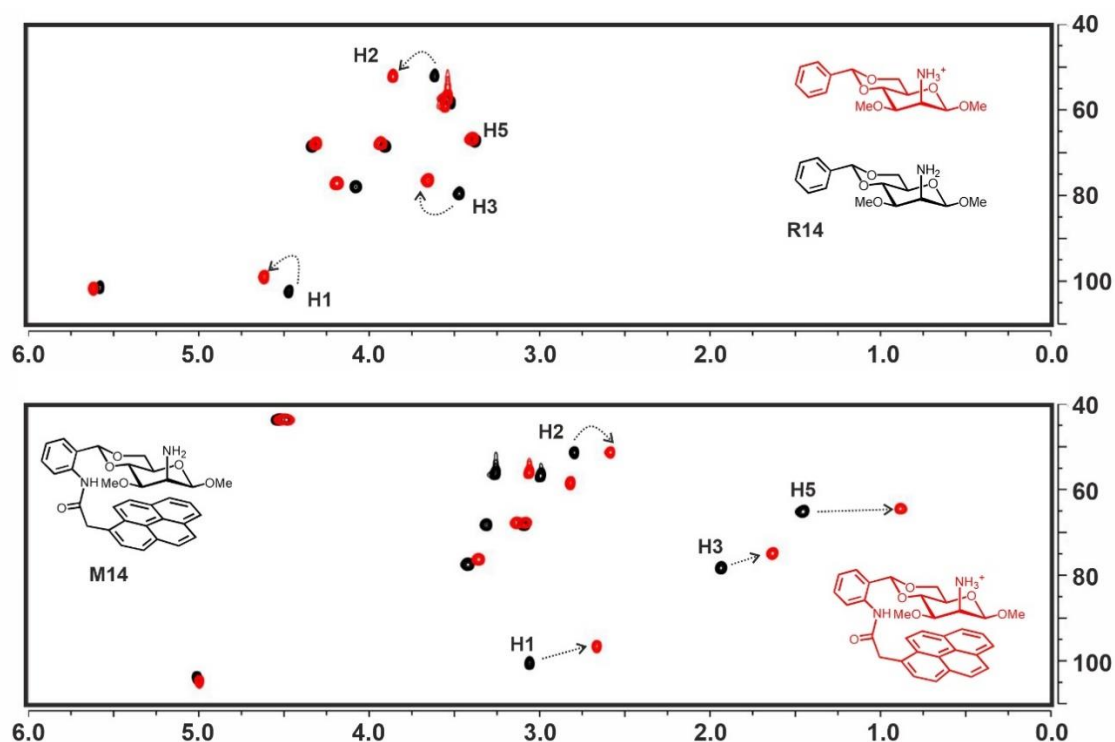


Figura 4.24.- Espectros HSQC adquiridos para los derivados **R14** (arriba) y **M14** (abajo) en sus formas neutras (negro) y protonadas (rojo). Se destacan algunos de los cambios de desplazamiento químico más representativos.

Los primeros ensayos se realizaron con el par derivado de manosa **M14/R14** empleando ácido trifluoroacético. Los resultados obtenidos se muestran en las Figuras 4.24 y 4.25. Como primera observación cabe destacar que, a pesar de tratarse de una especie neutra en un entorno marcadamente apolar, el modelo **M14** desprotonado presenta interacciones de apilamiento significativas, tal como revela una simple inspección de los experimentos HSQC (Figura 4.24). Así, puede apreciarse cómo la práctica totalidad de las señales de **M14** se encuentran desplazadas a campo alto con respecto a la referencia **R14**. Adicionalmente, las perturbaciones de desplazamiento químico ($\Delta\delta$) son especialmente acentuadas en la cara α de la unidad de piranosa, observación consistente con la participación directa de esta en interacciones CH/ π con la unidad aromática. Por el contrario, la orientación axial de la posición 2 deshabilita la cara β para participar en contactos análogos. Así, las señales correspondientes a los protones H1, H3 y H5 se localizan a 3.06, 1.94 y 1.46 ppm, respectivamente, apareciendo desplazados más de 1.5 ppm con respecto a las señales correspondientes en el sistema de referencia. Como segunda observación, la adición de pequeñas alícuotas de TFA diluido se traduce en todos los casos en una potenciación de los $\Delta\delta$ observados. Así, mientras la protonación del grupo amino axial genera desplazamientos a campo bajo para el

sistema de referencia, las señales del modelo **M14** se mueven a campo alto, llegando en el caso de H5 a 0.8 ppm. Como consecuencia, las diferencias entre ambos se acentúan, aproximándose en el caso de H5 a las 2.5 ppm (ver Figura 4.25a). Dicho comportamiento indica un fortalecimiento significativo del complejo aromático como consecuencia de la adquisición de carga positiva, y resulta consistente con los resultados descritos en el capítulo anterior, esto es, la mayor fortaleza de los complejos catión/ π con respecto a los apilamientos de tipo CH/ π en entornos de baja polaridad. Sorprendentemente, el fortalecimiento del complejo aromático no se traduce en un incremento medible en la basicidad del derivado **M14**. De hecho, las curvas de valoración obtenidas para dicho modelo y su referencia **R14** en los experimentos de competición resultaron ser prácticamente idénticas, evidenciando un grado de protonación simultánea de ambos derivados. Este resultado fue confirmado mediante el análisis de las constantes de acoplamiento heteronuclear a un enlace, $^1J_{CH}$, medida para los fragmentos CH-NH₂ en ambos derivados. Con objeto de verificar si el comportamiento observado se reproduce con otros ácidos, repetimos el experimento de competición utilizando esta vez una disolución de ácido triflico en cloroformo (1% MeOH).

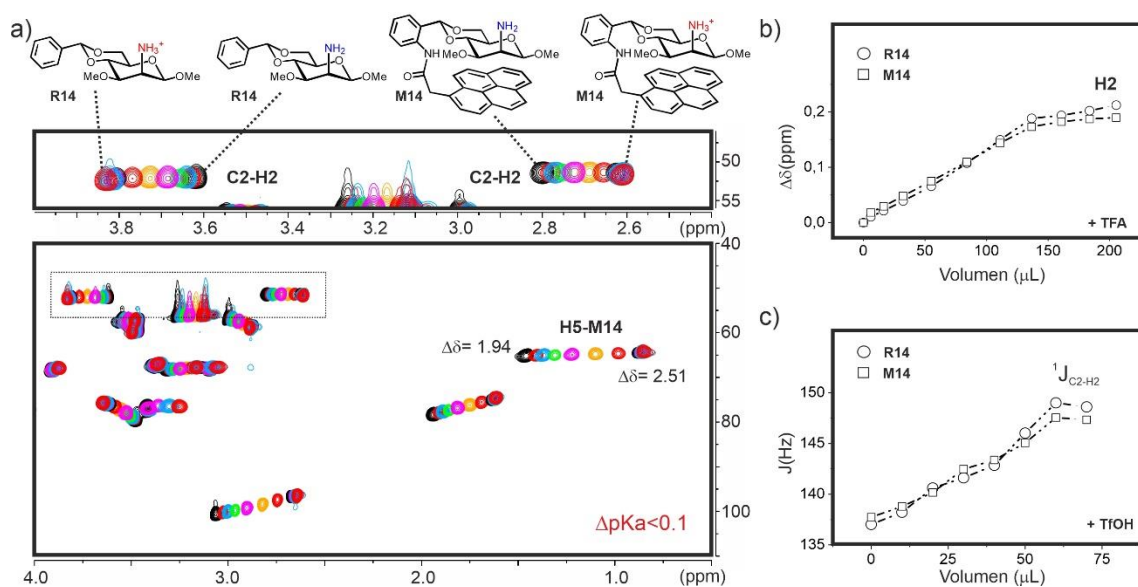


Figura 4.25.- a) Experimento de valoración con TFA realizado con una mezcla equimolecular de los derivados **R14** y **M14** monitorizado mediante espectros HSQC. Las variaciones de desplazamiento químico observadas para las señales clave C2-H2 se destacan en la parte superior. b) Representación de los valores de $\Delta\delta$ (ppm) medidos para las posiciones H2 frente al volumen de TFA adicionado (50 mM en cloroformo). c) Representación de los valores de $^1J_{C2-H2}$ (Hz) medidos para las posiciones H2 frente al volumen de ácido triflico en cloroformo adicionado en una valoración independiente.

En este caso la monitorización de los cambios de desplazamientos químico asociados a la protonación del par **R14/M14** resultó poco informativa, dado que ambos sistemas continúan protonándose en diversas posiciones una vez concluida la valoración de las funciones amino, generando un patrón complejo de cambios de desplazamiento químico difícil de interpretar. Sin embargo, la medida de constantes de acoplamiento heteronucleares $^1J_{CH}$ confirmó el resultado ya descrito, por el cual ambos derivados se protonan de forma simultánea con independencia del contraión presente en el medio (triflato o trifluoroacetato).

En vista de este resultado, decidimos continuar nuestro estudio, empleando complejos de geometría alternativa, tales como los presentes en los derivados de alosa **M16**. Ensayos preliminares demostraron que el compuesto con configuración anomérica α (**M16 α**) no resultaba estable en presencia de pequeñas cantidades de ácidos, razón por la cual no fue empleado en nuestras valoraciones. Sin embargo, los experimentos de competición realizados con los correspondientes anómeros β (**M16 β** y **R16 β**) reprodujeron el comportamiento observado para los derivados de manosa, evidenciando una protonación simultánea del modelo y su referencia al añadir alícuotas de ácido trifluoroacético.

Tanto los derivados de manosa como los de alosa analizados hasta ahora se caracterizan por la presencia de funciones amino axiales en la cara de la piranosa no involucrada en el complejo aromático y, por tanto, relativamente distante del sistema pirénico. Teniendo esto en cuenta, procedimos a analizar el comportamiento de los derivados de glucosamina, **R15 α /M15 α /Ms15 α** , todos ellos portadores de funciones NH_2 ecuatoriales. En el caso del sistema **Ms15 α** , la inspección de modelos moleculares indica que las dos plataformas aromáticas participan en contactos CH/π simultáneos con la cara β de la unidad de piranosa (apilamiento tipo β) y con la función hidroximetilo (apilamiento lateral). Por su parte, la cara α se encuentra deshabilitada para este tipo de contactos por la presencia de una función -OMe axial. En cualquier caso, la mayor proximidad entre la función amino y las unidades aromáticas es clara. A pesar de ello, los experimentos de competición, realizados con mezclas equimoleculares **R15 α /M15 α /Ms15 α** reprodujeron todas las observaciones descritas para los derivados de manosa y alosa (Figura 4.26). Así, tanto en el caso de **M15 α** como en el caso del sistema **Ms15 α** , la protonación de la unidad de glucosa conduce a un fortalecimiento significativo de los complejos, tal y como se deduce de los desplazamientos químicos inducidos medidos para los complejos catión/ π . Estos llegan a situarse por debajo de las 0.5 ppm, en el caso de la señal H3 en el complejo catiónico **Ms15 α** , lo cual es consistente con perturbaciones de desplazamiento químico asociadas a la protonación, próximas a las 3 ppm. Nuevamente, dicha estabilización va acompañada de variaciones de basicidad con respecto al sistema de referencia prácticamente indetectables.

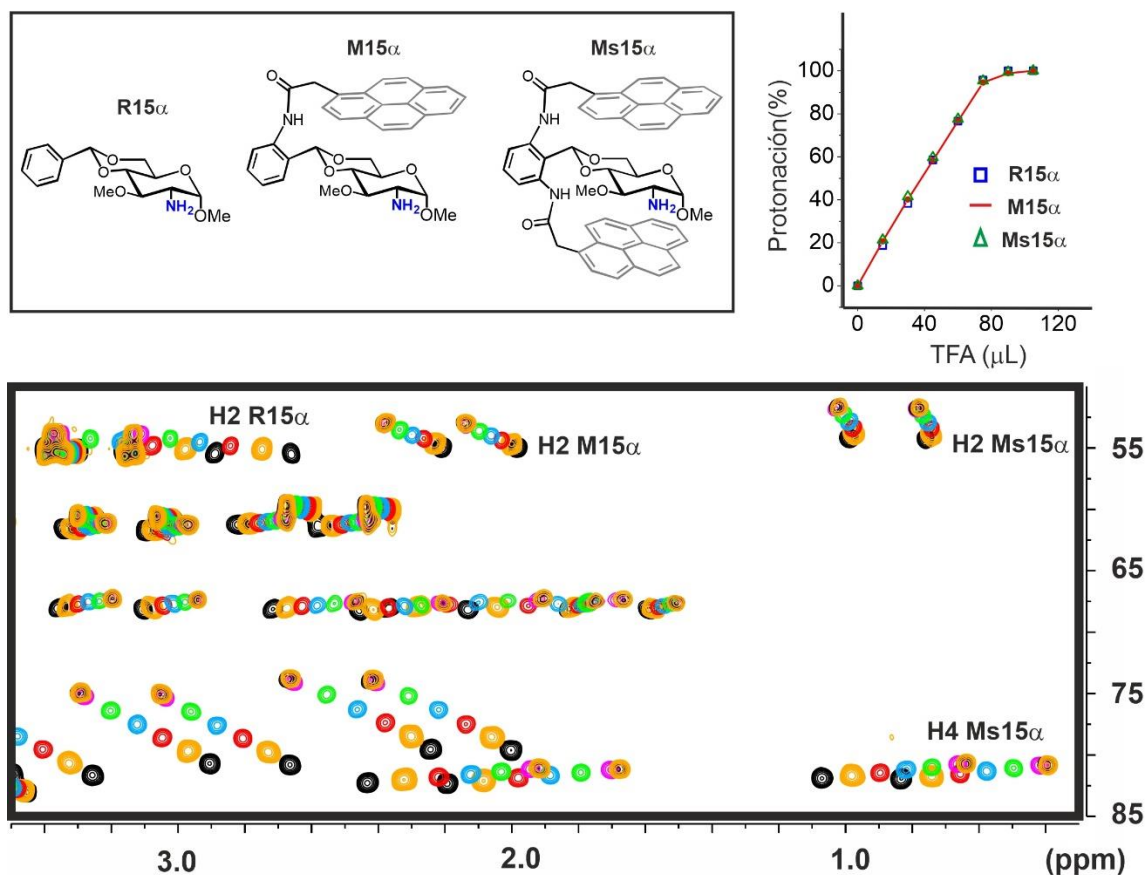


Figura 4.26.- Parte inferior - Experimento de valoración con TFA realizado con una mezcla equimolecular de los derivados **R15 α** , **M15 α** y **Ms15 α** monitorizado mediante espectros HSQC acoplados. Parte superior derecha- Representación del porcentaje de protonación medido para los tres derivados frente al volumen de TFA (100 mM en cloroformo) adicionado.

Finalmente, decidimos abordar el estudio de los sistemas **R15 β** /**Ms15 β** . En el caso de este último, la configuración todo-ecuatorial de la unidad de piranosa permite un apilamiento simultáneo de las unidades de pireno por ambas caras. En dicho complejo, el centro básico -NH₂ está prácticamente rodeado de unidades aromáticas, presentando una gran proximidad con aquella posicionada en la cara α de la piranosa. Los experimentos de valoración con TFA evidenciaron, esta vez, alguna diferencia de comportamiento significativa (Figura 4.27) con el de otros sistemas. Así, los resultados indican que la protonación de **Ms15 β** conduce a un fortalecimiento de los contactos CH/ π que involucran la cara β de la piranosa. Más concretamente, la señal correspondiente a H4 se desplaza hasta localizarse por debajo de las 0.5 ppm. Por el contrario, el apilamiento del pireno por la cara α , más próxima a la función amino, se desestabiliza de forma significativa, tal y como se deduce de la normalización de los desplazamientos químicos en esta zona. En resumen, la adquisición de carga positiva va acompañada de desplazamientos a campo alto para los protones orientados en la cara β y a campo bajo para aquellos expuestos en la cara α (Figura 4.27).

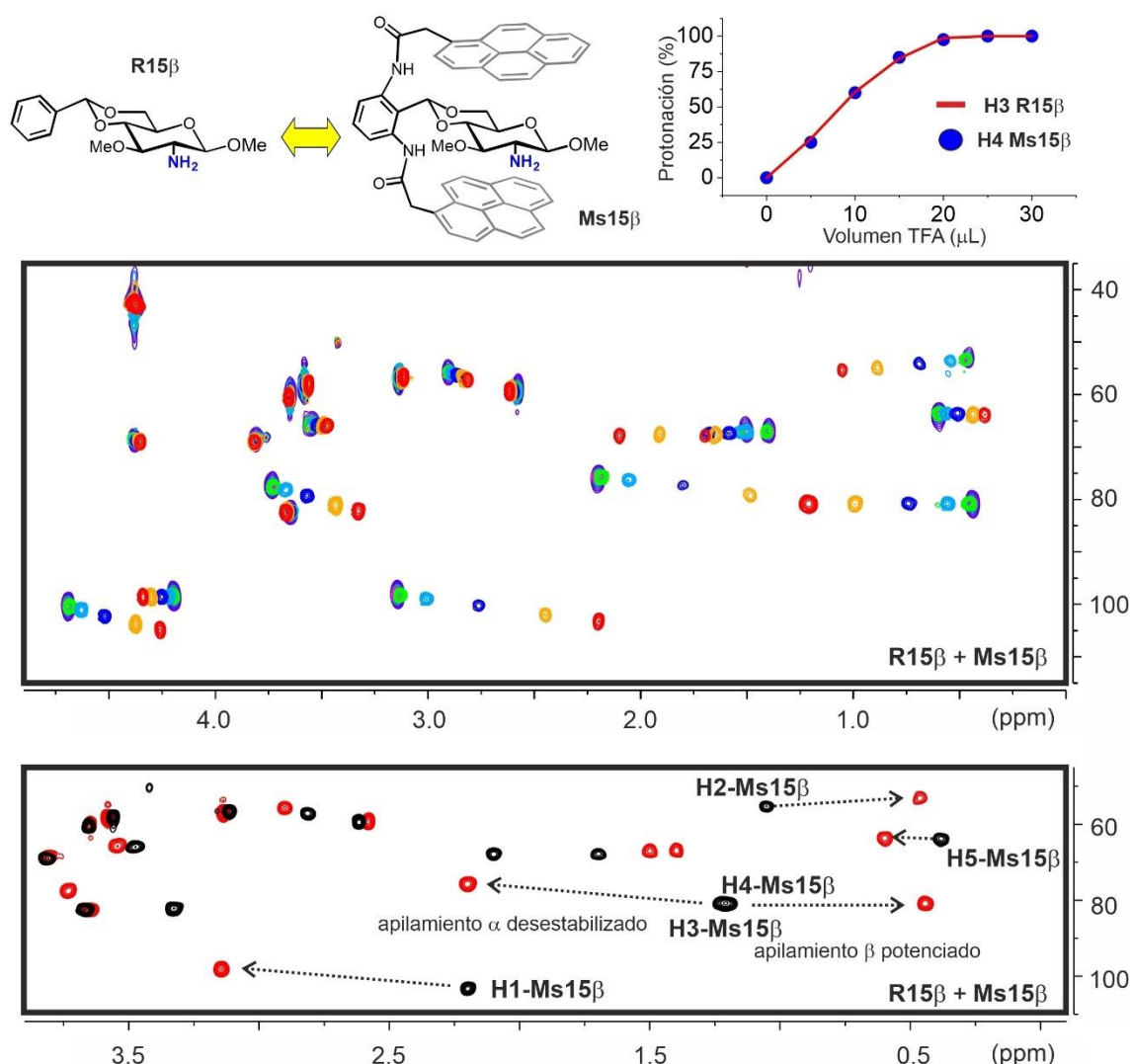


Figura 4.27.- Parte inferior - Región clave de experimentos HSQC medidos para una mezcla equimolecular **R15β** y **Ms15β** desprotonada (negro) y parcialmente protonada (rojo). Se destacan las variaciones de δ opuestas en las caras α y β del modelo **Ms15β**. Parte superior - Experimento de valoración con TFA realizado con una mezcla equimolecular de los derivados **R15β** y **Ms15β** monitorizado mediante espectros HSQC. En la esquina superior-derecha se muestra el porcentaje de protonación medido para ambos compuestos frente al volumen de TFA (100 mM en cloroformo) adicionado.

Este comportamiento demuestra que los grupos catiónicos con carácter donador de enlaces de hidrógeno (como las funciones amonio) pueden establecer contactos catión/ π relativamente fuertes a través de funciones CH alquílicas enlazadas. Por el contrario, los contactos directos $\text{-NH}_3^+/\pi$ resultan desfavorables incluso en cloroformo, probablemente por que interfieren con la formación del par ion/contraión. Con independencia de este comportamiento los experimentos de valoración revelan nuevamente la ausencia de diferencias significativas de basicidad entre **Ms15β** y **Rs15β**.

En definitiva, los datos obtenidos indican que, a pesar de que en buena parte de las situaciones analizadas la adquisición de carga positiva en el glicósido potencia sus complejos con unidades aromáticas, la proximidad espacial de estas últimas no tiene un efecto recíproco sobre la estabilidad del centro catiónico. En otras palabras, las plataformas aromáticas no parecen proporcionar un entorno químico más propicio para el desarrollo de carga positiva. Dicha observación apunta la existencia de algún efecto compensatorio probablemente relacionado con la presencia del contraión. De hecho, tal y como se ha mencionado con anterioridad la interacción catión/ π no existe como tal en medios apolares, siendo siempre el par iónico el que interactúa con la plataforma aromática. El efecto de la especie aniónica puede ponerse de manifiesto simplemente llevando a cabo la protonación de la función amino con un ácido diferente. Así, la Figura 4.28 muestra los complejos generados por protonación total del modelo **Ms15 β** empleando 4 ácidos diferentes. Puede apreciarse cómo la magnitud de los $\Delta\delta$ máximos inducidos en cada caso difiere sustancialmente, disminuyendo de forma gradual al aumentar el volumen estérico del anión.

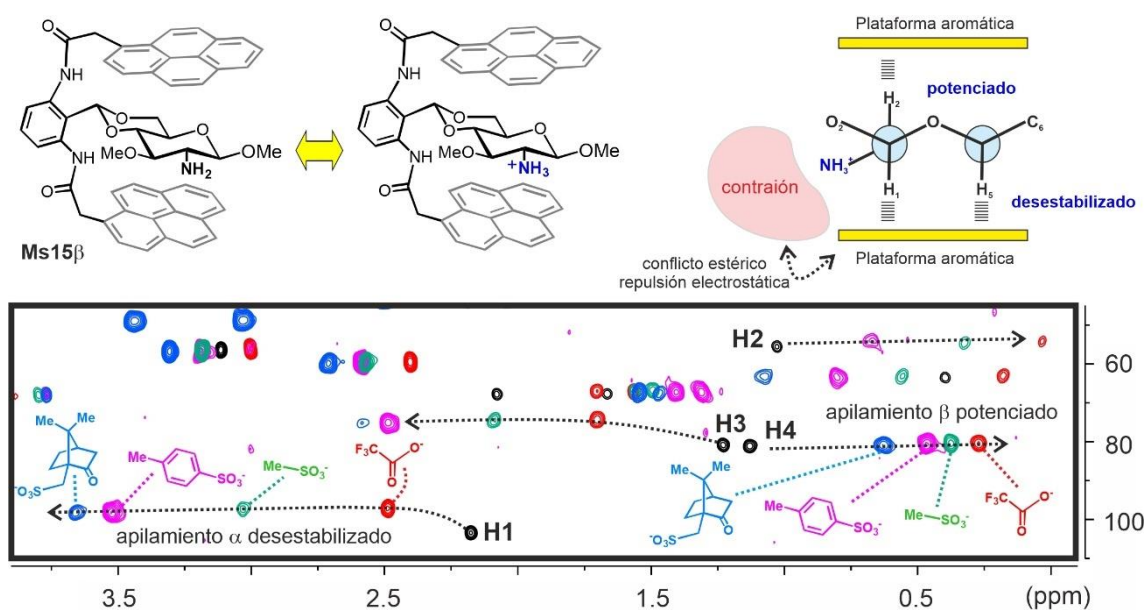


Figura 4.28.- Región clave de experimentos HSQC medidos para el derivado **Ms15 β** desprotonado (negro) y totalmente protonado empleando diversos ácidos (de acuerdo al código de colores que se indica). La proximidad espacial entre la unidad de pireno situada en la cara α de la piranosa y el contraión desestabiliza dicho apilamiento con respecto al presente en la especie neutra (esquina superior-derecha). Por el contrario, el apilamiento β se potencia. Sin embargo, ambos efectos son sensibles tanto al tipo de contraión presente en disolución como a sus dimensiones, según se deduce de los valores $\Delta\delta$ máximos observados en cada caso.

De acuerdo con los datos obtenidos, los aniones carboxilato permiten complejos catión/ π más estables que los aniones sulfonato, de mayor tamaño.

Entre estos últimos se aprecia, a su vez, una gradación similar relacionada con el volumen estérico: cuanto mayores son las dimensiones del anión, menores son los apantallamientos inducidos por los anillos aromáticos. Significativamente, dicha observación es extensible tanto a la cara α de la piranosa, cuya interacción con la plataforma de pireno se debilita al protonar la amina, como a la cara β , cuyo complejo aromático se potencia. El hecho de que el efecto del contraíón se haga sentir en ambos tipos de complejo indica que es un actor importante en la interacción en medios apolares.

Los datos obtenidos pueden racionalizarse asumiendo una competencia entre la especie aniónica y la plataforma aromática por el catión. Así, el establecimiento de un complejo catión/ π iría en detrimento de la interacción catión/anión, amortiguando el efecto estabilizante de las unidades aromáticas sobre la carga positiva. Dicha cancelación parcial explicaría la aparente invariabilidad en los pKa observada. En definitiva, los experimentos realizados arrojan dos conclusiones fundamentales:

- En medios de baja polaridad, los grupos $-\text{NH}_3^+$ pueden estabilizar o desestabilizar los complejos aromáticos dependiendo de consideraciones geométricas, siendo la primera situación más habitual. Si bien los experimentos realizados no permiten derivar valores de energía concretos, los cambios de desplazamiento químicos asociados al fortalecimiento de los complejos sugieren que estos deben ser significativos, en consonancia con los resultados obtenidos mediante el uso de balanzas moleculares.

- Incluso en aquellos casos en los que los complejos aromáticos se ven fortalecidos por la carga positiva, el efecto de las unidades aromáticas sobre la basicidad de las funciones amino, puede ser despreciable. Dicho comportamiento debe reflejar la existencia de un efecto compensatorio probablemente relacionado con la interferencia que las plataformas de pireno ejercen sobre la interacción anión/catión. Los resultados obtenidos indican que en medios apolares el contraíón es un actor importante y que del fortalecimiento de los complejos no puede inferirse una estabilización de la carga positiva.

De acuerdo con los resultados descritos en esta sección, cabría suponer que la capacidad de los residuos aromáticos de catalizar reacciones mediante la estabilización de intermedios catiónicos es reducida o incluso nula. Sin embargo, es preciso realizar varias puntualizaciones a este respecto. En primer lugar, por la propia naturaleza de los experimentos descritos en esta sección, nuestras observaciones se restringen a funciones catiónicas donadoras de enlaces de hidrógeno, como los grupos amonio. Otros grupos catiónicos, como los trialkilamonio, analizados extensivamente en la sección anterior, deben presentar interacciones significativamente más débiles con sus contraiones. A pesar de ello la existencia de una cierta competencia entre estos y las plataformas aromáticas es

inevitable. En segundo lugar, nuestras conclusiones derivan del estudio de complejos formados por unidades aromáticas y pares iónicos estáticos. Por el contrario, las reacciones químicas pueden implicar una deslocalización de cargas significativa. Por ejemplo, en las glicosidaciones la carga positiva se desplaza del grupo saliente activado al centro anomérico. En tales circunstancias la capacidad del contraión de competir con la especie aromática por el catión puede verse seriamente reducida, lo que maximizaría el efecto estabilizante ejercido por la plataforma aromática.

CAPÍTULO 5

CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

En la presente tesis doctoral hemos analizado de modo sistemático la estabilidad y propiedades de complejos aromáticos que involucran especies neutras y cargadas en medios orgánicos. Las tareas realizadas a tal efecto se recogen en los siguientes epígrafes:

1. Hemos diseñado un nuevo tipo de balanzas moleculares basadas en la isomerización *Z/E* de funciones enamina. Dichos sistemas, se generan *in situ* dentro del propio tubo de RMN y, convenientemente etiquetados en ^{13}C , permiten una cuantificación sencilla y sensible de los complejos aromáticos en medios de polaridad diversa, empleando experimentos HSQC.

2. Se han sintetizado con éxito un buen número de sistemas modelo derivados de 3-amino-3-desoxi-D-alosa. Estos portan en posición anomérica fragmentos, tanto neutros como cargados, capaces de establecer complejos de diferente geometría con unidades aromáticas una vez generadas las enaminas correspondientes. Hemos obtenido, a su vez, diversos sistemas de referencia, concebidos para determinar la contribución electrostática a la estabilidad de los complejos cargados. Tomados de forma conjunta, los trabajos realizados han comprendido la preparación de 25 derivados de alosamina.

3. Hemos sintetizado aril-acetaldehídos y 2-aril-propionaldehídos portadores de unidades de pireno, indol y naftilo, tanto etiquetados en ^{13}C en su posición carbonílica, como sin etiquetar. La reacción de estos con los derivados de alosa mencionados en el punto anterior permite la generación de nuestras balanzas moleculares.

4. Hemos optimizado las condiciones para la formación y equilibración de las balanzas en medios orgánicos de diferente polaridad. Dos han sido los aspectos clave en este proceso: en primer lugar, se ha requerido la incorporación de modificaciones sencillas en el aldehído orientadas a incrementar la estabilidad química de las mezclas de enaminas. En segundo lugar, ha sido precisa una selección del catalizador ácido adecuado para acelerar el proceso de equilibración.

5. Empleando nuestras balanzas moleculares se ha determinado, tanto la estabilidad de los complejos aromáticos (ΔG_{int}) como, en el caso de los sistemas cargados, sus contribuciones electrostáticas (ΔG_{elec}). Nuestro análisis se ha extendido a 11 disolventes y/o mezclas de disolventes diferentes, comprendiendo en su totalidad la medida de más de 150 valores de energía libre inéditos. Dicho

conjunto de datos ha permitido el establecimiento de relaciones entre la estructura de los complejos aromáticos y su estabilidad.

6. Hemos diseñado y sintetizado sistemas modelo derivados de manosamina, alosamina y glucosamina equipados con una o dos unidades de pireno, capaces de establecer complejos de apilamiento con el glicósido por una o ambas caras. Se han sintetizados igualmente los correspondientes sistemas de referencia desprovistos de unidades de pireno. Tomados de forma conjunta estos trabajos han comprendido la preparación de 10 amino-azúcares diferentes.

7. Se ha recurrido a experimentos de competición para determinar la influencia de los complejos aromáticos sobre la basicidad de las funciones amino en cloroformo. A su vez hemos evaluado de un modo cualitativo la influencia que la adquisición de carga tiene sobre la estabilidad de los complejos en base a perturbaciones de desplazamiento químico

Las principales conclusiones derivadas de estos estudios son:

a) De un modo general, en medios de baja polaridad las interacciones catión/ π son más fuertes que los complejos neutros, tanto si estos involucran funciones CH polarizadas como si no. Entre las primeras, los grupos tri-alquilamonio tienden a generar complejos más estables que las funciones guanidinio, probablemente porque su carácter no donador de enlaces de hidrógeno debilita sus interacciones con el contraión. Los contactos anión/ π son, por su parte, repulsivos. Cabe destacar que la dispersión de valores de energía libre obtenidos para cada tipo de complejo es significativa, como resultado de las diferentes geometrías de interacción analizadas. Los trabajos realizados han permitido derivar valores medios de estabilidad en cada caso, los cuales disminuyen siguiendo el orden: catión/ π (trialquilamonio) > cation/ π (guanidinio) > CH-polarizado/ π > CH/ π > anión/ π .

b) Los complejos catión/ π son extremadamente sensibles a la polaridad del medio, desestabilizándose de forma gradual al incrementarse esta. Por el contrario, las energías libres correspondientes a los complejos neutros son menores, pero exhiben variaciones menos acusadas. Dicho comportamiento determina un punto de cruce por encima del cual las interacciones catión/ π son equiparables a las CH/ π , tornándose finalmente menos estables. El caso del agua, donde, de acuerdo con estudios recientes, los complejos catiónicos son netamente desestabilizantes con respecto a los neutros, constituye un caso extremo en esta gradación, y es extrapolable a entornos orgánicos polares como el DMSO.

c) Parámetros tales como la constante dieléctrica del medio o el momento dipolar son malos predictores de la fortaleza de los complejos ion/π . De entre los parámetros macroscópicos habitualmente utilizados para describir las propiedades de los disolventes, el índice de polaridad de Snyder (P) es el que proporciona mejores correlaciones con los valores de energía libre obtenidos. En cualquier caso, el efecto de los disolventes sobre los complejos parece más relacionado con su capacidad de competir con los mismos interaccionando con sus componentes, ya sea la especie cargada o la plataforma aromática.

d) En los complejos catión/ π que involucran anillos pirénicos, el contraíón parece ejercer una influencia modesta sobre la energía libre de interacción, inferior a las 200 cal/mol, incluso en medios apolares como del diclorometano. Por el contrario, si la unidad aromática incorpora centros donadores de enlaces de hidrógeno, como en el caso del indol, esta influencia puede llegar a las 2000 cal/mol. Dicho comportamiento peculiar refleja la capacidad de ciertos aniones bidentados, como el acetato, de mediar contactos simultáneos entre la plataforma aromática y el centro catiónico, generando un tipo de complejo ternario. Situaciones similares son concebibles en contextos de relevancia biológica como los entornos relativamente apolares de algunos centros de reconocimiento de proteínas o enzimas, o incluso su núcleo hidrofóbico.

e) Incluso en medios de baja polaridad los complejos catión/ π que involucran buenos donadores de enlaces de hidrógeno, como las funciones amonio, pueden verse fortalecidos o desestabilizados por la carga positiva. Esta última situación se produce cuando la plataforma aromática interfiere gravemente con la formación del par catión/anión. En cualquier caso, la existencia de una cierta competencia entre la especie aniónica y la unidad aromática es una consecuencia inevitable de la formación del complejo.

f) La estabilización de los complejos aromáticos por cargas positivas no implica la conclusión recíproca, esto es, que las plataformas aromáticas estabilicen los centros catiónicos, proporcionando un entorno más favorable para su desarrollo. De hecho, los ensayos de valoración realizados con nuestros aminoazúcares modelo revelan cambios de basicidad insignificantes, asociados a la formación de los complejos aromáticos. Dicho comportamiento puede racionalizarse considerando un tercer actor en disputa: el contraíón, así como sus interacciones repulsivas con las plataformas aromáticas. De acuerdo con nuestros experimentos, la capacidad de una unidad aromática de estabilizar la carga de una función amonio involucrada en un par iónico íntimo con trifluoroacetato es mínima.

CAPÍTULO 6

PARTE EXPERIMENTAL

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Técnicas generales

Todos los disolventes y reactivos necesarios fueron comprados y se usaron tal como se recibieron, a menos que se indique lo contrario. Para eliminar el agua de los compuestos de partida se realizó una destilación azeotrópica con tolueno. Todas las reacciones sensibles a la humedad se realizaron en matraces secos equipados con tapones de vidrio o septums de goma bajo una presión positiva de argón. Los líquidos y disoluciones sensibles al aire y/o a la humedad se transfirieron mediante jeringas o cánulas de acero inoxidable. Para secar disoluciones orgánicas, se usaron MgSO_4 o Na_2SO_4 anhidros, y la evaporación de los disolventes se realizó a presión reducida usando un rotavapor. En general las reacciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente a menos que se indique lo contrario. La purificación mediante cromatografía *flash* se realizó con gel de sílice 230-400 (Merck). El seguimiento de las reacciones mediante cromatografía de capa fina se realizó utilizando cromatofolios Kieselgel 60 F254. Las manchas se observaron primero con irradiación UV (254 nm) y luego se carbonizaron con una solución de H_2SO_4 al 5 % (50 mL) en etanol (950 mL). Los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN se registraron principalmente en CDCl_3 a 300, 400, 500, 600 o 800 MHz y 75, 101, 126, 150 o 200 MHz, respectivamente. Los desplazamientos químicos fueron expresados en partes por millón (escala δ) y referenciados a la señal residual de H del disolvente (CHCl_3 : δ 7.26 ppm). Las constantes de acoplamiento (J) se dan en Hz. Todos los espectros de ^{13}C -RMN presentados están desacoplados de los protones. Los espectros de masas se registraron mediante inyección directa con un espectrómetro Q-TOF LC/MS de masa precisa equipado con una fuente de iones de electrospray en modo positivo, y cuando se especifique en modo negativo.

6.2 Procedimiento general

Procedimiento I: Método general para la metilación de grupos hidroxilo

A una disolución del alcohol (1.0 mmol) en DMF anhidra o THF anhidro (5 mL/mmol), según se especifique en cada caso, a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se le añadió NaH (60 %) (1.5 mmol por cada hidroxilo) y MeI (2.0 mmol por cada hidroxilo). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición completa del producto de partida por TLC. La reacción se detuvo por adición de agua y se extrajo con AcOEt. Por último, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, el residuo se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Procedimiento II: Método general para la bencilidenación de dioles

A una disolución del alcohol (1.0 mmol) en ACN seco (10 mL/mmol) se añadió, bajo atmósfera de argón, *p*-TsOH anhidro (0.1 mmol) y a continuación el arilaldehído dimetilacetal correspondiente (1.2 mmol) disuelto igualmente en ACN anhidro (5 mL/mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la completa conversión del producto de partida (12 h), posteriormente la mezcla de reacción se neutralizó con Et₃N, se evaporó a vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Procedimiento III: Método general de reducción de cetonas

A) Sobre una disolución del compuesto cetónico (1.0 mmol) en Et₂O (12 mL/mmol), se adiciona gota a gota LiAlH₄ (1.0 mmol) disuelto también en Et₂O (1 mL/mmol) a 0 °C. Tras observar la desaparición del producto de partida por TLC, se realizan unos lavados sucesivos: en primer lugar con H₂O (0.1 mL/mmol), a continuación con una disolución acuosa de NaOH 0.1 M y por último otra vez agua. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y el filtrado se llevó a sequedad, el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

B) Sobre una disolución del compuesto que presenta un grupo cetona (1.0 mmol) en MeOH (50 mL/mmol), se añade NaBH₄ (1.5 mmol) en un baño a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta ver la desaparición del producto de partida en TLC (aproximadamente 1 h), momento en el que se vierte sobre HCl 1M y se extrae con AcOEt (2 veces). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de cloruro sódico (*brine*) e igualmente se extrajo con AcOEt (2 veces). Finalmente, se secó sobre MgSO₄ anhidro, el filtrado se llevó a sequedad y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Procedimiento IV: Método general para la O-benzoilación de alcoholes

A una disolución del alcohol (1.0 mmol) en DCM (20 mL/mmol) a 0 °C, se añade piridina seca (5 mL/mmol) y cloruro de benzoílo (1.1 mmol/ hidroxilo libre) gota a gota, la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 h aproximadamente. La reacción se enfrió a 0 °C y el exceso de cloruro de benzoílo se consumió mediante la adición de MeOH, después se concentró a presión reducida, se redisolvió en DCM y se lavó con sendas disoluciones de HCl (1 M), NaHCO₃ (sat) y NaCl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Procedimiento V: Método general de protección de aminas en forma de ftalimidas

A una disolución de una amina primaria (1.0 mmol) en H₂O (20 mL/mmol) se añade en primer lugar K₂CO₃ y después N-carbetoxiftalimida (1.1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, periodo durante el cual precipita el producto deseado. El sólido se lava con H₂O (3 veces) y se lleva a sequedad.

Procedimiento VI: Método general para la protección de aminas en forma de trifluoroacetamidas

Sobre una disolución de la amina (1.0 mmol) en MeOH (30 mL/mmol) se añade trifluoroacetato de etilo (3 mmol/amina) y a continuación se adiciona Et₃N (3 mmol/amina). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora hasta observar la desaparición completa del producto de partida por TLC. A continuación, se concentró el disolvente a vacío, se redisolvió en AcOEt y se lavó con HCl (1M) (3 veces). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, el residuo se llevó a sequedad y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Procedimiento VII. Método general de desprotección de alcoholes enmascarados como ésteres

A una disolución del éster (1.0 mmol) en MeOH (20 mL/mmol), se le añade una cantidad catalítica (10 % w/w) de NaOMe recién preparado. Se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta observar la completa desaparición del producto de partida por TLC. A continuación, se neutralizó con amberlita IR 120, se filtró y se concentró bajo presión reducida.

Procedimiento VIII: Método general de glicosidación promovida con TMSOTf

Un donador de tipo tiofenilo (1.0 mmol) y el alcohol aceptor (1.3 mmol) se juntan en un matraz y se rotan a sequedad coevaporando con tolueno; después se

le añadieron tamices moleculares de 4 Å y NIS (1.2 mmol). Una vez realizados varios ciclos de vacío/argón, se añade la mezcla de disolventes anhidros, Et₂O/DCM (30 mL/mmol) en una proporción 3:1, respectivamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, durante 15 min, y pasado este tiempo se enfrió a -60 °C. A continuación, se añadió TMSOTf (0.7 mmol) y la mezcla resultante se agitó, dejándose templar hasta -40°C durante 60-120 min o hasta que ya no se detectó producto de partida por TLC. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con una disolución de NaHCO₃/Na₂S₂O₃ y se extrajo varias veces con DCM. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Procedimiento IX: Método general de reacciones de glicosidación con donadores de tipo tricloroacetimidato

A una disolución del donador tricloroacetimidato (1.2 mmol) y el alcohol aceptor (1.0 mmol) en una mezcla anhidra de Et₂O/DCM (3:1, 50 mL/mmol), se le añadieron tamices moleculares de 4 Å. La mezcla se agitó, bajo atmósfera de argón, a temperatura ambiente durante 15 min, y pasado este tiempo se enfrió a -78 °C. A continuación, se añadió TMSOTf (0.3 mmol) y la mezcla resultante se agitó, y se dejó templar hasta -65 °C, durante 30-120 min hasta que ya no se detectó producto de partida por TLC. La reacción se detuvo mediante adición de Et₃N, se diluyó con DCM (20 mL) y se lavó con H₂O (2 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se concentró a vacío y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Procedimiento X: Método general de desprotección de trifluoroacetamidas

A una disolución de la trifluoroacetamida (1.0 mmol) en MeOH (10 mL/mmol) se añade K₂CO₃ (5 mmol) disuelto en H₂O (1.5 mL/mmol), la mezcla de reacción se agitó a reflujo hasta observar la desaparición completa del producto de partida por TLC. Después se concentró a vacío y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con cabeza de columna.

Procedimiento XI: Método general de metilación de aminas primarias y secundarias mediante aminación reductora

Sobre una disolución de una amina primaria (1.0 mmol) en MeOH (10 mL/mmol) se añade formaldehído acuoso al 37% (3.0 mmol), NaBH₃CN (3.0 mmol) y a continuación se adiciona AcOH (1.5 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente de 2 a 6 horas o hasta observar la desaparición completa del producto de partida por TLC. En el caso de tratarse de una amina secundaria, se añade la mitad de todos los reactivos: formaldehído al 37% en H₂O (1.5 mmol), NaBH₃CN (1.5 mmol) y AcOH (0.75 mmol). A continuación, se

concentró a vacío y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice con cabeza de columna.

Procedimiento XII: Método general de metilación de aminas terciarias, generando así la sal de trialquilamonio

A una disolución de la amina terciaria (1.0 mmol) en MeOH (5 mL/mmol) se añade NaHCO₃ (4 mmol) y MeI (3 mmol), la mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 16-24 horas hasta observar la desaparición completa del producto de partida por TLC. El crudo se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice. Este compuesto es una sal y, para su purificación se va a requerir el uso de mezclas de eluyentes con H₂O e incluso con NH₄OH (AcOEt/MeOH/NH₄OH 17:2:1).

Procedimiento XIII: Método general de reducción de azidas por reacción de Staudinger

A una disolución de compuestos con una función azida (1.0 mmol) en THF (10 mL/mmol) se adiciona una disolución acuosa de NaOH 0.1 M (2 mL/mmol) o H₂O (2 mL), según se indique en cada caso y PMe₃ (1.5 mmol/por azida, 1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura apropiada para cada derivado hasta no detectarse producto de partida. El crudo de reacción se llevó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice. En el caso de los compuestos que incorporan una sal de amonio se fuerzan las condiciones de reacción: estos compuestos (1 mmol) se disuelven en una mezcla MeOH/NaOH 1M (5 mL/mmol) en proporción 3:1 y a continuación se añade PMe₃ (3 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 4-6 horas a 65 °C en el microondas hasta observar por TLC la desaparición del producto de partida, momento en el que se lleva a sequedad. En este caso los productos de reacción presentan una elevada polaridad, por lo que el crudo se lava en primer lugar con AcOEt (3 veces) para separar el óxido de trimetilfosfina. Y a continuación para extraer el compuesto deseado de la mezcla de reacción se extrae con una mezcla CHCl₃/MeOH, 9:1 (4 veces) y esta fase orgánica se llevó a sequedad.

Procedimiento XIV: Método general de cambio de contraión

A una disolución de la sal de amonio correspondiente (1.0 mmol) en H₂O (20 mL/mmol) se adiciona bistriflilimida de litio (LiNTf₂) (2.2 mmol) y la mezcla de reacción se agita vigorosamente a 90 °C durante 1-16 horas. Después el crudo de reacción se lleva a sequedad, la sal de amonio resultante es más soluble en disolventes orgánicos, por lo que se lava en primer lugar con cloroformo (3 veces) y a continuación con acetona (5 veces). Cada fracción se evapora a sequedad por separado y se confirma su contenido por ¹H-RMN.

Procedimiento XV: Método general de formación de guanidinos lineales

A una amina primaria o secundaria (1.0 mmol) disuelta en MeOH (5 mL/mmol) se añade DIPEA (1.5 mL/mmol) y a continuación se adiciona el reactivo guanidinilante 1,3-diBoc-2-(trifluorometilsulfonyl)guanidina. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente 16 h hasta ver la desaparición del producto de partida en TLC, el crudo se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Procedimiento XVI: Método general de formación de guanidinos cíclicos

Sobre una disolución de un derivado aminado (1.0 mmol) en H₂O (5 mL/mmol) se añade 2-cloropirimidina (1.1 mmol) y a continuación Et₃N (1.0 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 100 °C en el microondas (aproximadamente 30 min-1 h) hasta ver la desaparición del producto de partida en TLC. El crudo se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice.

Procedimiento XVII: Método general de N-acetilación y O-acetilación

Sobre una disolución de un derivado aminado o de un alcohol (1.0 mmol) en piridina (3 mL) a 0 °C, se añade anhídrido acético (2 mL) y se agita a temperatura ambiente (aproximadamente 3-5 h). El exceso de anhídrido acético se consumió mediante la adición a 0 °C de EtOH. La mezcla de reacción se lleva a sequedad y el residuo se disuelve en DCM y se lava con sendas disoluciones de HCl (1 M), NaHCO₃ y NaCl. La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y se eliminó el disolvente bajo presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Procedimiento XVIII: Método general para el desplazamiento con cianuro

Una disolución de un compuesto aromático (1.0 mmol) con un grupo saliente en su posición bencílica (1.0 mmol) en DMF anhidra (10 mL) fue tratada con KCN* (4.0 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a 45 °C hasta la total conversión del producto de partida (aproximadamente de 5 h a 12 h). La mezcla se diluye con DCM, se lava con una disolución saturada de NH₄Cl y posteriormente con NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ anhidro y el residuo se evapora a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

*En el caso del uso de K¹³CN se reducen los equivalentes a 1.2 mmol debido al elevado coste de este reactivo, lo que conlleva a un aumento del tiempo de reacción.

Procedimiento XIX: Método general para la reducción de nitrilos utilizando DIBAL-H

A una disolución del nitrilo (1.0 mmol) en DCM anhidro (10 mL) se enfría a - 78 °C bajo argón. Una vez alcance esta temperatura, se añade DIBAL-H en THF (1M, 2.5 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a -50 °C aproximadamente 2-3 h. Una vez transformado el producto de partida se añade AcOEt para destruir el exceso de DIBAL-H. A continuación, la reacción se atempera a t.a. y se añade una mezcla 1:1 de AcOH/H₂O, después se neutraliza y se lava secuencialmente con una disolución saturada de NaHCO₃ y NaCl, el producto se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra a vacío. Finalmente, el residuo se purifica por columna en gel de sílice.

Procedimiento XX: Método general para el acoplamiento de ácidos y aminas promovido por HATU

Sobre una disolución del derivado aminado (1.0 mmol) en DMF anhidra (2 mL/mmol), se añade el ácido carboxílico apropiado (1.2 mmol), DIPEA (2.5 mmol) y HATU (1.3 mmol). La mezcla de reacción se sometió a irradiación de microondas y agitación a la temperatura apropiada para cada derivado hasta que no se detectó por TLC producto de partida. El disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice.

Procedimiento XXI: Método general de formación de triflatos

Al alcohol (1.0 mmol) disuelto en DCM anhidro (10 mL/mmol) en un matraz purgado con ciclos de vacío/argón y enfriado a la temperatura designada para cada caso con un baño de acetona y hielo seco se añade, en primer lugar, piridina (4 mmol) y a continuación Tf₂O (1.2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reacción correspondiente hasta que el análisis por TLC mostró la desaparición completa del material de partida (aproximadamente 30 min - 1 h), momento en el que se diluyó con más DCM, se lava con HCl 1M y seguidamente con NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente a presión reducida.

Procedimiento XXII: Método general de oxidación de alcoholes mediante la reacción de Albright-Goldman

A una disolución del alcohol (1.0 mmol) en DMSO anhidro (4 mL/mmol) se añadió Ac₂O (2 mL/mmol) y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente; una vez se ha consumido por completo el producto de partida, se evaporó el disolvente a presión reducida (en la reacción se genera dimetilsulfuro, que presenta un olor desagradable característico).

Procedimiento XXIII: Método general de aminación reductora

Se emplea como sustrato una cetona (1.0 mmol) disuelta en MeOH (10 mL/mmol) y después se añade un exceso de NH_4OAc (5.0 mmol) y NaBH_3CN (1.0 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que no se detectó producto de partida por TLC. El disolvente se evaporó a presión reducida, el crudo resultante se redisolvió en AcOEt y se lavó con NaHCO_3 , posteriormente la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y se evapora el disolvente.

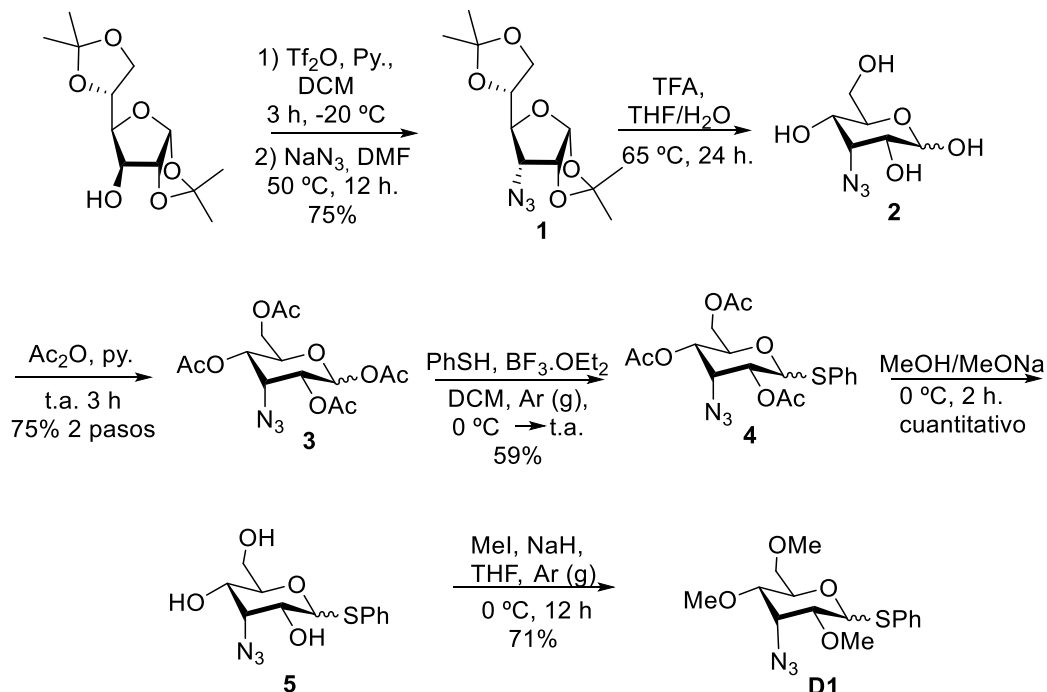
Procedimiento XXIV: Método general de α -metilación selectiva de nitrilos bencílicos

El nitrilo correspondiente (1.0 mmol) se disuelve en DMF anhidra (5 mL/mmol) bajo estricta atmósfera de argón, y a continuación se canula sobre otra disolución previamente preparada de $\text{Me}_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$ (2.0 mmol) y $^t\text{BuONa}$ (3.0 mmol) en DMF anhidra (5 mL/mmol), también bajo atmósfera inerte. La mezcla de reacción resultante se calienta a 80 °C hasta observar la completa transformación del producto de partida (aproximadamente 30 min-1h). Posteriormente, la reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con AcOEt y se lava con H_2O y disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purifica en cromatografía de gel de sílice.

6.3 Síntesis de los modelos del objetivo A

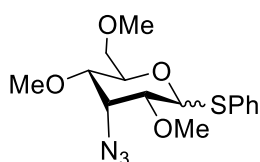
6.3.1 Síntesis de los donadores de glicosilo

6.3.1.1 Síntesis del donador de glicosilo D1



Esquema 6.1.- Ruta sintética para la preparación de los donadores de glicosilo con configuración de D-alosa.

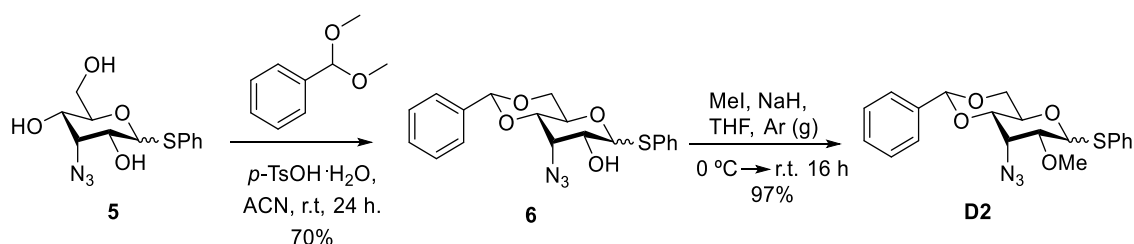
Compuesto D1.



Dicho compuesto se obtuvo siguiendo el *procedimiento general I*, por reacción del compuesto **5**⁶⁷ (2.24 g, 7.54 mmol) con NaH (60 %) (904 mg, 37.6 mmol), y MeI (1.9 mL, 30.2 mmol) en THF (38 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se añadieron unas gotas de MeOH a 0°C para consumir el exceso de MeI y se evaporó el disolvente. Posteriormente se purificó mediante cromatografía en columna (Hex/AcOEt 95:5) para obtener el donador **D1** (1.83 g, 71 %) como una mezcla de anómeros α/β 1.1:1. Para el anómero α : $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.53-7.49 (m, 3H, Ar), 7.34-7.14 (m, 2H, Ar), 5.57 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-1), 4.43 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-3), 4.28 (ddd, $J = 9.8, 3.2, 2.1$ Hz, 1H, H-5), 3.70 (dd, $J = 10.7, 3.2$ Hz, 1H, H-6a), 3.69 (dd, $J = 5.8, 3.2$ Hz, 1H, H-2), 3.61 (dd, $J = 10.7, 2.1$ Hz, 1H, H-6b), 3.50 (dd, $J = 9.8, 3.2$ Hz, 1H, H-4), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.45 (s, 3H, OMe), 3.39 (s, 3H, OMe); $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137.4, 130.9 (2xC-Ar), 128.9 (2xC-Ar), 127.0, 86.7, 77.5, 75.1, 70.8, 67.2, 59.4, 58.9, 57.5, 57.2. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 362.11450, encontrada 362.11409. Para el anómero β : $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55-7.51 (m, 2H, Ar), 7.32-7.24 (m,

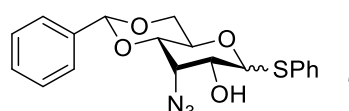
3H, Ar), 4.88 (d, $J = 9.6$ Hz 1H, H-1), 4.49 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-3), 3.71 (ddd, $J = 9.7, 4.0, 2.0$ Hz, 1H, H-5), 3.61 (dd, $J = 2.0, 10.9$ Hz, 1H, H-6a), 3.56 (dd, $J = 4.0, 10.9$ Hz, 1H, H-6b), 3.48 (s, 3H, OMe), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.38 (dd, $J = 3.2, 9.7$ Hz, 1H, H-4), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.14 (dd, $J = 9.6, 3.2$ Hz, 1H, H-2); ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 133.2, 132.5 (2xC-Ar), 128.9 (2xC-Ar), 127.7, 84.0, 78.7, 75.7, 75.2, 71.3, 59.6, 59.4, 58.1, 57.6. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 357.1591, encontrada 357.1585.

6.3.1.2 Síntesis del donador de glicosilo D2



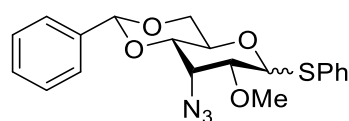
Esquema 6.2.- Procedimiento sintético empleado en la preparación del donador de glicosilo **D2**.

Compuesto 6.



Este compuesto se prepara siguiendo el *procedimiento general II*, a partir del derivado **5** (1.55 g, 5.22 mmol) sintetizado en la ruta sintética anterior. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas, y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 85:15) para dar lugar al compuesto deseado **6** (anómero α : 900 mg y anómero β : 500 mg, 70%). Para el anómero α : ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60 – 7.46 (m, 4H, H-Ar), 7.46 – 7.36 (m, 3H, H-Ar), 7.36 – 7.28 (m, 3H, H-Ar), 5.59 (s, 1H, H-Bnd), 5.43 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H, H-1), 4.50 (td, $J = 9.8, 5.1$ Hz, 1H, H-5), 4.40 (dd, $J = 10.3, 5.1$ Hz, 1H, H-6a), 4.31 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-3), 4.09 (ddd, $J = 11.8, 5.9, 3.5$ Hz, 1H, H-2), 3.85 – 3.72 (m, 2H, H-4, H-6b), 2.82 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, OH). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 136.7, 136.0, 131.5 (2x C-Ar), 129.2, 129.1 (2x C-Ar), 128.3 (2x C-Ar), 127.6, 126.1 (2x C-Ar), 101.9, 92.0, 77.7, 68.8, 67.6, 62.1, 59.9. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{NaO}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 408.0988, encontrada 408.0983.

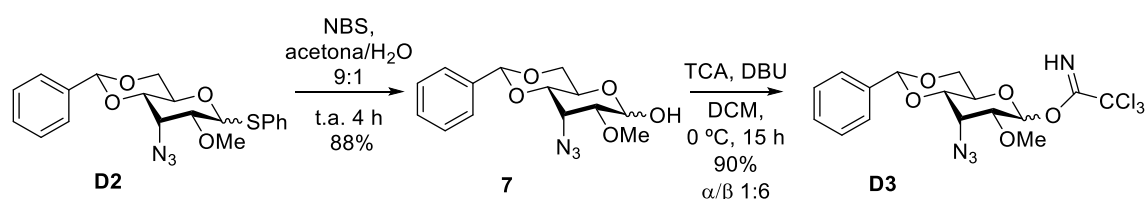
Compuesto D2.



Este compuesto se prepara siguiendo el *procedimiento general I* de metilación de grupos hidroxilo, a partir del anómero α del compuesto **6** (900 mg, 2.33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 horas bajo argón y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 8:2) para dar lugar al compuesto **D2** (900 mg anómero α , 97%). ^1H

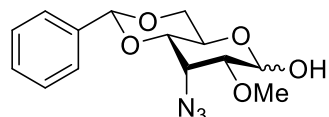
RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 – 7.46 (m, 4H, H-Ar), 7.46 – 7.35 (m, 3H, H-Ar), 7.35 – 7.27 (m, 3H, H-Ar), 5.58 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H-1), 5.57 (s, 1H, H-Bnd), 4.60 (td, J = 9.9, 5.2 Hz, 1H, H-5), 4.41 (t, J = 3.2 Hz, 1H, H-3), 4.36 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 1H, H-6a), 3.81 (dd, J = 4.5, 3.2 Hz, 1H, H-2), 3.75 (t, J = 10.3 Hz, 1H, H-6b), 3.71 (dd, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H, H-4), 3.52 (s, 3H, OMe). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 136.7, 136.5, 131.1 (2x C-Ar), 129.2, 128.8 (2x C-Ar), 128.2 (2x C-Ar), 127.1, 126.1 (2x C-Ar), 101.9, 87.0, 77.3, 77.1, 68.8, 59.6, 59.0, 56.9. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para C₂₀H₂₁N₃NaO₄S [M+Na]⁺: 422.1145, encontrada 422.1159.

6.3.1.3 Síntesis del donador de glicosilo D3



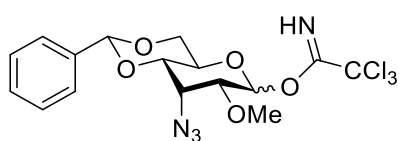
Esquema 6.3.- Esquema sintético utilizado para la preparación del donador de glicosilo D3.

Compuesto 7.



A una disolución del derivado **D2** (160 mg, 0.40 mmol) en una mezcla acetona/agua (9:1) (13 mL) se le añadió NBS (274 mg, 3.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 h y después se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se redisolvió en AcOEt y se lavó con una disolución saturada de Na₂S₂O₃, y posteriormente con NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y seguidamente se filtró y se llevó a sequedad. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 6:4) para obtener el compuesto **7** (110 mg, 88%) como una mezcla de anómeros α/β 1:6. Se describe el anómero β , que es el predominante. **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55 – 7.44 (m, 2H, H-Ar), 7.44 – 7.30 (m, 3H, H-Ar), 5.52 (s, 1H, H-Bnd), 4.96 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-1), 4.79 (br. s, 1H, OH), 4.40 (t, J = 3.2 Hz, 1H, H-3), 4.33 (dd, J = 10.4, 5.0 Hz, 1H, H-6a), 3.94 (td, J = 9.7, 5.0 Hz, 1H, H-5), 3.71 (t, J = 10.8, 10.3 Hz, 1H, H-6b), 3.65 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H, H-4), 3.55 (s, 3H, OMe), 3.19 (dd, J = 7.6, 3.4 Hz, 1H, H-2). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 136.6, 129.2, 128.2 (2xC-Ar), 126.0 (2xC-Ar), 101.8, 94.4, 80.2, 77.2, 68.7, 63.8, 59.7, 58.3. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para C₁₄H₁₇N₃NaO₅ [M+Na]⁺: 330.1060, encontrada 330.1062.

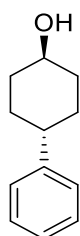
Compuesto D3.



A una disolución del hemiacetal **7** (110 mg, 0.36 mmol) en DCM anhidro (10 mL/mmol) a 0 °C y bajo atmósfera de argón, se añadió tricloroacetnitrilo (0.43 mL, 4.32 mmol) y DBU (14 µL, 0.09 mmol), la mezcla resultante se dejó reaccionar durante 15 h a 0 °C. A continuación, se llevó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, de 9:1 a 8:2) para obtener el compuesto **D3** (145 mg, 90 %). Se obtiene una mezcla de anómeros ($\alpha/\beta = 1/6$). Anómero α : $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.64 (s, 1H, NH), 7.55 – 7.46 (m, 2H, H-Ar), 7.42 – 7.33 (m, 3H, H-Ar), 6.50 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1), 5.55 (s, 1H, H-Bnd), 4.54 (t, $J = 3.3$ Hz, 1H, H-3), 4.42 – 4.28 (m, 2H, H-4, H-5), 3.75 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-2), 3.71 – 3.64 (m, 2H, H-6), 3.53 (s, 3H, OMe). Anómero β : $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H, NH), 7.58 – 7.45 (m, 2H, 2x H-Ar), 7.45 – 7.33 (m, 3H, 3x H-Ar), 6.08 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H1), 5.54 (s, 1H, H-Bnd), 4.48 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-3), 4.42 (dd, $J = 10.5, 5.1$ Hz, 1H, H-6a), 4.19 – 4.05 (m, 2H, H4, H-5), 3.75 (dd, $J = 10.8, 10.0$ Hz, 1H, H-6b), 3.60 (s, 3H, OMe), 3.53 (dd, $J = 8.1, 3.5$ Hz, 1H, H-2). **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 451.03373, encontrada 451.03386.

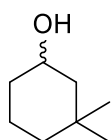
6.3.2 Síntesis de las especiesceptoras

Compuesto A2.



El compuesto **A2** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general III-A*. Sobre una disolución del compuesto comercial fenilciclohexanona (1 g, 5.7 mmol) en Et_2O seco (12 mL/mmol), se adicionó gota a gota LiAlH_4 (217 mg, 5.7 mmol) disuelto también en Et_2O seco (1 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C. Tras observar la desaparición del producto de partida (aprox. 30 min), se adicionó en primer lugar H_2O (0.1 mL/mmol), a continuación una disolución acuosa de NaOH 0.1 M y por último otra vez H_2O (1.1 mL/mmol). Se forma un precipitado de color blanco que se eliminó por filtración sobre celita y se lavó sucesivamente con Et_2O . Finalmente el filtrado se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 6:4) para dar lugar al compuesto **A2** (780 mg, 77%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁵⁷

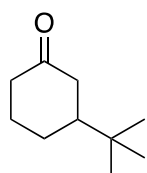
Compuesto A4.



El compuesto **A4** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general III-B*, por reacción del compuesto comercial 3,3-dimetilciclohexanona (1g, 7.93 mmol) con NaBH_4 (450 mg, 11.9 mmol). La mezcla de reacción se

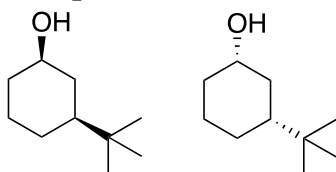
agitó primeramente a 0 °C durante 1 h y luego 10 h más a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 7:3) para dar lugar al compuesto **A4** (922 mg, 91%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁵⁸

Compuesto 8a.



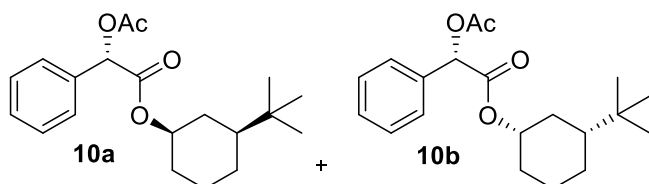
El compuesto comercial 2-ciclohexenona (1 mL, 10.4 mmol) disuelto en Et₂O anhidro (3 mL, 0.3 mL/mmol) se adiciona lentamente a 0 °C con un embudo de adición, sobre una mezcla de cloruro de *tert*-butilmagnesio 2M en Et₂O (10.4 mL, 20.8 mmol) en Et₂O anhidro (3 mL, 0.3 mL/mmol). La mezcla se agita vigorosamente 12 h a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona NH₄Cl saturado a 0 °C y se extrae el producto con Et₂O, la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. El crudo se purifica en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 98:2-90:10) obteniéndose el derivado **8a** deseado (1.1 g, 69%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁵⁹

Compuesto 9-cis.



Sobre el compuesto **8a** (1.1 g, 7.14 mmol) en Et₂O anhidro (14 mL, 2 mL/mmol) se sigue el *procedimiento general III-A*. La mezcla de reacción se enfría a 0 °C y se adiciona lentamente una suspensión de LiAlH₄ (413 mg, 10.65 mmol) en Et₂O anhidro (14 mL, 2 mL/mmol), se mantiene la reacción 0 °C hasta observar por TLC la desaparición total del producto de partida. A continuación, se diluye la mezcla de reacción y se adiciona lentamente H₂O para descomponer el exceso de reactivo, se lava varias veces con H₂O y la fase orgánica se seca sobre MgSO₄. El crudo se purifica en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 98:2-90:10) obteniéndose la mezcla **9-cis** deseada (500 mg, 45%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁶⁰

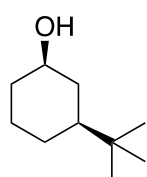
Compuestos 10a y 10b.



En un primer paso se lleva a cabo la acetilación del (*S*)-ácido mandélico (760 mg, 5 mmol), para ello se añade un exceso de cloruro de acetilo (1.1 mL, 15 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente 1 h. Después el exceso de cloruro de acetilo se elimina a presión reducida para obtener el derivado acilado (970 mg, cuantitativo). A continuación, se lleva a cabo una reacción de

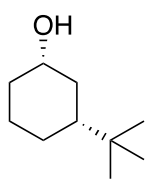
acoplamiento entre los alcoholes **9-cis** (500 mg, 2.57 mmol) disueltos en 25 mL de DCM anhidro (10 mL/mmol) y el derivado acetilado del (S)-ácido mandélico (S) (783 mg, 5.15 mmol) con EDC (557 mg, 3.59 mmol) y DMAP catalítico (15 mg, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 45 °C durante 3 h, hasta observar por TLC la transformación completa del alcohol. Después se diluye la mezcla con DCM y se lava con H₂O, la fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra a vacío. El crudo se purifica en columna de gel de sílice(Hex/AcOEt, 9:1), separándose parcialmente en este paso los dos diastereoisómeros *cis*: **10a** y **10b**. Compuesto **10a**: 170 mg, 20%; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 – 7.44 (m, 2H, 2x H-Ar), 7.41 – 7.35 (m, 3H, 3x H-Ar), 5.89 (s, 1H, H-OAc), 4.86 – 4.60 (m, 1H, H-ciclohex-O), 2.20 (s, 3H, OAc), 2.03 (ddq, *J* = 9.9, 4.1, 2.2 Hz, 1H, H-ciclohex), 1.82 – 1.76 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.76 – 1.71 (m, 1H, H-ciclohex), 1.71 – 1.63 (m, 1H, H-ciclohex), 1.29 – 1.14 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.13 – 0.96 (m, 3H, 2x H-ciclohex, H-ciclohex-tBu), 0.84 (s, 9H, 3xCH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 168.4, 134.2, 129.2, 128.8 (2x C), 127.7 (2x C), 75.9, 74.8, 46.6, 33.1, 32.5, 31.5, 27.6 (tBu), 26.2, 24.0, 20.9. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C₂₀H₃₂NO₄ [M+NH₄]⁺: 350.2326, encontrada 350.2329. Compuesto **10b**: 150 mg, 18%; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (dq, *J* = 5.3, 3.0 Hz, 2H, 2x H-Ar), 7.41 – 7.34 (m, 3H, 3x H-Ar), 5.86 (s, 1H, H-OAc), 4.85 – 4.53 (m, 1H, H-ciclohex-O), 2.18 (s, 3H, OAc), 2.00 (dt, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H, H-ciclohex), 1.86 – 1.74 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.71 – 1.61 (m, 1H, H-ciclohex), 1.31 – 1.15 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.06 (tt, *J* = 12.1, 2.8 Hz, 1H, H-ciclohex-tBu), 0.96 – 0.82 (m, 1H, H-ciclohex), 0.79 (s, 9H, 3xCH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 168.5, 134.1, 129.2, 128.8 (2x C), 127.7 (2x C), 76.1, 74.9, 46.5, 32.7, 32.4, 31.8, 27.5 (tBu), 26.2, 24.1, 20.9. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C₂₀H₃₂NO₄ [M+NH₄]⁺: 350.2326, encontrada 350.2330.

Compuesto A6a.



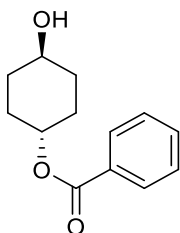
A partir del derivado **10a** (170 mg, 0.51 mmol) disuelto en 5 mL de MeOH (10 mL/mmol) se llevó a cabo una reacción de hidrólisis en condiciones de Zemplén. Sobre esta disolución se añade una cantidad catalítica de sodio metálico a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente 1 h aprox., seguidamente se añaden unas gotas de AcOH y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica en columna de gel de sílice(Hex/AcOEt, 9:1) para rendir el derivado **A6a** (75 mg, 93%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁶¹

Compuesto A6b.



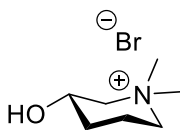
A partir del derivado **10b** (150 mg, 0.45 mmol) disuelto en 5 mL de MeOH (10 mL/mmol) se añade sodio catalítico a 0 °C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente 1 h aprox., seguidamente se añaden unas gotas de AcOH y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo se purifica en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 9:1) para rendir el derivado **A6b** (70 mg, 99%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁶¹

Compuesto A7.



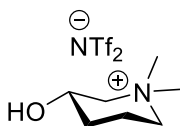
A partir del compuesto *trans*-1,4-ciclohexanodiol comercial (700 mg, 6,03 mmol), se sigue el *procedimiento general IV*. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y después a temperatura ambiente 16 horas adicionales. La mezcla de reacción se evaporó a vacío, y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) para dar lugar al compuesto **A7** (920 mg, 69%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.27 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H, 3x H-Ar), 7.19 (s, 2H, 2x H-Ar), 4.47 (s, 1H, OH), 3.64 (tt, *J* = 9.5, 4.1 Hz, 1H, H-ciclohex-OBz), 3.32 (tt, *J* = 9.7, 4.0 Hz, 1H, H-ciclohex-OH), 2.04 – 1.96 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.92 (dddt, *J* = 10.3, 6.1, 2.8, 1.5 Hz, 2H, 2x H-ciclohex), 1.51 – 1.42 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.41 – 1.18 (m, 2H, 2x H-ciclohex). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 138.9, 128.4 (2xC-Ar), 127.5 (2xC-Ar), 127.5, 86.2, 70.2, 69.7, 32.7 (2xC-ciclohex), 29.3 (2xC-ciclohex). HRMS (ESI+) *m/z*: calculada para C₁₃H₁₆O₃NNa [M+Na]⁺ 243.1205, encontrada 243.1214.

Compuesto 12.



A partir del compuesto bromuro de mepenzolato comercial (1 g, 2.38 mmol), este se disuelve en 24 mL de MeOH (10 mL/mmol) y se baja la temperatura a 0 °C con un baño con hielo. A continuación, se añade MeONa en MeOH y se agita a temperatura ambiente 16 h. La mezcla de reacción se evapora a presión reducida y al presentar este compuesto una alta polaridad se lleva a cabo una estrategia para aislar el compuesto sin purificación, para ello se disuelve en H₂O y se extrae con hexano. La fase acuosa se lleva a sequedad y el compuesto **12** se utilizó en el paso subsiguiente sin purificación.

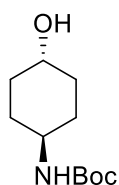
Compuesto A9.



Sobre el compuesto **12** (410 mg, 1.96 mmol) se lleva a cabo un cambio de contraión con LiNTf₂ (1.12 g, 3.92 mmol) en una mezcla H₂O/Acetona 1:1 siguiendo el *procedimiento general XIV*, para ello

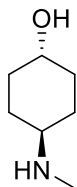
se calienta la mezcla de reacción a 90 °C durante aproximadamente 4 h. Posteriormente se lleva a sequedad el crudo y el residuo se extrae con EtOH, nuevamente se evapora el disolvente y se obtiene el aceptor final **A9** (650 mg, 89% 2 pasos). **¹H RMN** (400 MHz, CD₃OD) δ 4.11 (dt, *J* = 7.8, 3.7 Hz, 1H, H-ciclohex-O), 3.46 – 3.34 (m, 3H, 3x H-ciclohex), 3.25 (s, 3H, MeN), 3.20 (dd, *J* = 12.9, 6.3 Hz, 1H, H-ciclohex), 3.10 (s, 3H, MeN), 2.15 – 2.05 (m, 1H, H-ciclohex), 1.96 – 1.82 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.64 (dt, *J* = 9.5, 7.1 Hz, 1H, H-ciclohex). **¹³C RMN** (101 MHz, CD₃OD) δ 119.87 (q, ¹*J*_{C-F} = 320.3 Hz), 65.8, 62.4, 62.3, 53.2, 52.8, 28.9, 17.0. **HRMS (ESI+) m/z**: calculada para C₁₇H₁₇NO⁺ [M]⁺: 130.1225, encontrada 130.1221.

Compuesto A10.



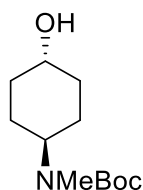
A una disolución del compuesto *trans*-4-aminociclohexanol comercial (2 g, 17.4 mmol) en THF seco (139 mL, 8 mL/mmol) se adiciona di-*tert*-butil dicarbonato (3.79 g, 17.4 mmol); la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta verificar la conversión mediante TLC. El disolvente se evapora a presión reducida y se obtiene el compuesto **A10** (3.73 g, rendimiento cuantitativo). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁶²

Compuesto 13.



El compuesto **13** se preparó a partir de una suspensión de LiAlH₄ (141 mg, 3.72 mmol) en THF seco (5.5 mL, 1.5 mL/mmol) que se adicionó lentamente sobre una disolución del compuesto **A10** (200 mg, 0.93 mmol) en THF (1.9 mL, 2 mL/mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a reflujo hasta ver la desaparición del producto de partida por TLC (aproximadamente 5 h). A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C y se adicionó secuencialmente H₂O (0.2 mL), NaOH 1M (0.2 mL) y otra vez H₂O (0.5 mL) a temperatura ambiente (agitándose durante 1 hora). Después se filtra la mezcla y se lava con Et₂O y DCM, la combinación de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó a sequedad. El compuesto **13** fue usado directamente en el siguiente paso sin necesidad de purificación.

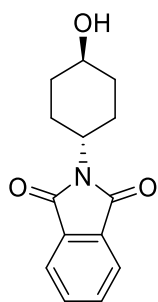
Compuesto A11.



A partir del crudo del derivado **13** (77 mg, 0.59 mmol), el cual se disuelve en THF anhidro (5.9 mL, 10 mL/mmol), se trató con di-*tert*-butil dicarbonato (130 mg, 0.59 mmol) disuelto igualmente en THF. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y tras comprobar por TLC la desaparición completa del producto de partida se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 6:4) para dar lugar al

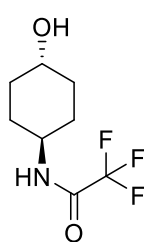
compuesto **A11** (3.82 g, 96%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁶²

Compuesto A12.



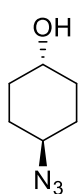
A partir del compuesto comercial *trans*-4-aminociclohexanol (1 g, 8.7 mmol), se sigue el *procedimiento general V*. La mezcla de reacción se agitó a 78 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 6:4) para dar lugar al compuesto **A12** (1.78 g, 84%). ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7.83-7.79 (m, 2H, 2x H-Ar), 7.71-7.68 (m, 2H, 2x H-Ar), 4.12 (tt, *J* = 6.2, 4.0 Hz, 1H, H-ciclohex-N), 3.75 (tt, *J* = 5.5, 4.4 Hz, 1H, H-ciclohex-OH), 2.34 (ddd, *J* = 25.9, 12.2, 3.5 Hz, 2H, 2x H-ciclohex), 2.13-2.06 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.79-1.72 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.63 (br, 1H, OH), 1.44 (ddd, *J* = 13.0, 11.1 3.4 Hz, 2H, 2x H-ciclohex). ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃) δ = 168.5 (2x CO), 134.0 (2x CH-Ar), 132.1 (2x C-Ar), 123.2 (2x CH-Ar), 69.7, 49.8, 39.9, 34.9, 27.7 (2x CH₂ciclohex). HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C₁₄H₁₅NNaO₃ [M+Na]⁺ 268.094410, encontrada 268.094135.

Compuesto A13.



El compuesto **A13** se obtuvo siguiendo las directrices del *procedimiento general VI*, por reacción del *trans*-4-aminociclohexanol comercial (610 mg, 4.0 mmol) con trifluoroacetato de etilo (12 mmol) y Et₃N (12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y luego a temperatura ambiente durante otras 10 h. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 6:4) dando lugar al compuesto **A13** (620 mg, 72%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁶³

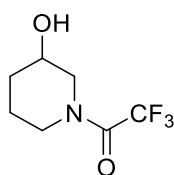
Compuesto A14.



Sobre una disolución del compuesto comercial *trans*-4-aminociclohexanol (500 mg, 4.34 mmol) en H₂O (6 mL), se adiciona secuencialmente MeOH (16 mL), NaHCO₃ (1.5 g, 17.36 mmol), una disolución de nonafluorobutansulfonil azida (1.6 g, 5.20 mmol) previamente sintetizada en Et₂O (8.5 mL) y por último CuSO₄·5H₂O (101 mg, 0.43 mmol). La mezcla de reacción se agita vigorosamente (aprox. 2 h) hasta la conversión del producto de partida por TLC, momento en el que se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se redisolvió en DCM y se lavó varias veces con una disolución saturada de NaHCO₃. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y seguidamente se filtró y se llevó a sequedad. El crudo se purificó por cromatografía

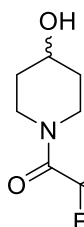
en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 95:5) para obtener el compuesto **A14** (460 mg, 75%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁶⁴

Compuesto A15.



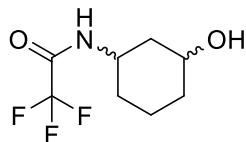
A partir del compuesto racémico comercial 3-hidroxipiperidina (300 mg, 2.9 mmol), se sigue el *procedimiento general VI*. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y después a temperatura ambiente 10 horas más. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) para dar lugar al compuesto **A15** (537 mg, 94%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁶⁵

Compuesto A16.



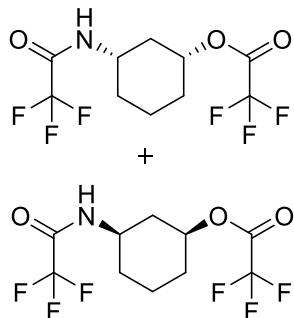
A partir del compuesto comercial 4-hidroxipiperidina (500 mg, 5.0 mmol), se sigue el *procedimiento general VI*. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 horas y después a temperatura ambiente 10 horas más. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) para dar lugar al compuesto **A16** (940 mg, 95%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁶⁶

Compuesto 14.



En primer lugar, partiendo del compuesto racémico comercial 3-aminociclohexanol (575 mg, 5.0 mmol) en MeOH (50 mL, 10 mL/mmol) se sigue el *procedimiento general VI*. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después a temperatura ambiente otras 10 h más. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 7:3) para dar lugar al compuesto **14** (700 mg, 66%) como una mezcla *cis/trans*. Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁶⁶

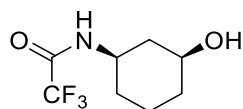
Compuesto 15-*cis*.



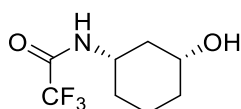
Seguidamente se llevó a cabo la protección del alcohol libre; para ello se disolvió el compuesto anterior (700 mg, 3.31 mmol) en DCM (16.5 mL, 5 mL/mmol) y a 0 °C se añadió anhídrido trifluoroacético (0.25 mL, 3.31 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y tras completarse la reacción, se evaporó el crudo a sequedad. Posteriormente se separaron cuidadosamente la mezcla **15-*cis*** (410 mg, 49 %) de la **15-**

trans por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 9:1), rindiendo el compuesto desado **15-cis** (410 mg, 49 %).

Compuestos A17a y A17b.



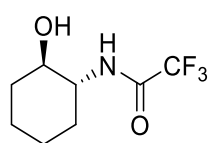
A17a



A17b

Finalmente, a partir de la mezcla **15-cis** (410 mg, 1.3 mmol) se sigue el *procedimiento general VII*, mediante el cual se disuelven los trifluoroacetatos correspondientes en metanol (13 mL, 10 mL/mmol) y se añade a 0 °C una cantidad catalítica de MeONa recientemente preparado. A continuación, se agita la reacción a temperatura ambiente hasta observar por TLC la desaparición del producto de partida. Seguidamente se añaden unas gotas de AcOH para consumir el reactivo, se lleva a sequedad la mezcla y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 7:3) para dar lugar a el compuesto **A17** como mezcla de compuestos *cis* (230 mg, 82%). **HRMS (ESI⁺) m/z** calculada para C₈H₁₃F₃N₂O₂ [M+H]⁺: 212.0893, encontrada 212.0883.

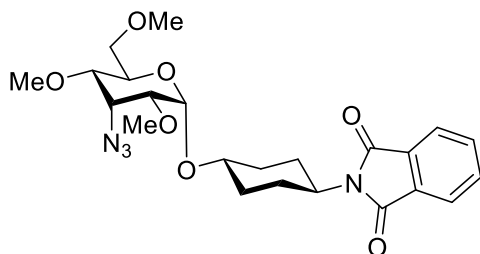
Compuesto A18.



A partir del compuesto comercial (1*S*,2*S*)-2-aminociclohexanol (575 mg, 5.0 mmol), se sigue el *procedimiento general VI*. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h y después a temperatura ambiente otras 10 h más. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 7:3) para dar lugar al compuesto **A18** (342 mg, 32%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁶⁷

6.3.3 Síntesis de los compuestos derivados de la reacción de glicosidación

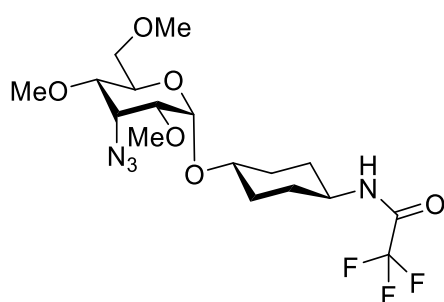
Compuesto G2α.



Se siguió el *procedimiento general VIII*, por reacción del donador **D1** (50 mg, 0.15 mmol) con el aceptor **A12** (47 mg, 0.2 mmol). Ambos compuestos se disuelven en una mezcla Et₂O/DCM (4 mL, 25 mL/mmol, 3:1) anhidra y se añade NIS (43 mg, 0.2 mmol) a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte. Una vez que la mezcla de reacción se ha enfriado a -60 °C se adiciona TMSOTf (19 µL, 0.1 mmol) y se deja atemperar hasta -40 °C hasta ver la desaparición del donador TLC. A continuación, se diluye con DCM y se lava con una mezcla NaHCO₃/Na₂S₂O₃, después se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a vacío. El crudo se purificó por cromatografía en

columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 6:4) para dar lugar al anómero α (24 mg, 34%; ratio α/β 1.1:1). Compuesto **G2a**: $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 – 7.80 (m, 2H, 2x H-Ar), 7.72 – 7.68 (m, 2H, 2x H-Ar), 5.13 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1), 4.44 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-3), 4.18 – 4.08 (m, 2H, H-6a y H-6b), 4.02 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-5), 3.78 – 3.56 (m, 3H, H-ciclohex-O, H-ciclohex-N, H-4), 3.47 (s, 3H, OMe), 3.45 (s, 3H, OMe), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.42 – 3.40 (m, 1H, H-2), 2.43 – 2.24 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 2.12 (d, $J = 16.5$ Hz, 2H, 2x H-ciclohex-O), 1.88 – 1.71 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.71 – 1.46 (m, 2H, 2x H-ciclohex).

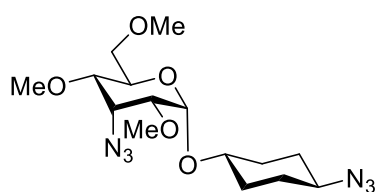
Compuesto G3a.



Dicho compuesto se obtuvo siguiendo el *procedimiento general VIII*, por reacción del donador **D1** (670 mg, 1.97 mmol) con el aceptor **A13** (542 mg, 2.56 mmol). Ambos compuestos se disolvieron en una mezcla $\text{Et}_2\text{O}/\text{DCM}$ (49 mL, 25 mL/mmol, 3:1) anhidra y se añadió NIS (576 mg, 2.56 mmol) a temperatura ambiente y

bajo atmósfera inerte. Una vez que la mezcla de reacción se ha enfriado a -60°C se adiciona TMSOTf (257 μL , 1.38 mmol) y se dejó atemperar hasta -40°C hasta observar la desaparición del donador TLC. A continuación, se diluyó con DCM y se lavó con una mezcla $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, después se secó sobre MgSO_4 anhidro y se concentró a vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 6:4) para dar lugar al anómero α (415 mg, 47%; ratio α/β 1.5:1). Compuesto **G3a**: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, NH), 5.02 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1), 4.40 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-3), 3.94 (dt, $J = 9.7$, 2.8 Hz, 1H, H-5), 3.76 (dtt, $J = 10.9$, 7.6, 3.7 Hz, 1H, H-ciclohex-NH), 3.61 – 3.48 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-ciclohex-O), 3.39 (s, 6H, 2x OMe), 3.34 (s, 5H, OMe, H-2, H-4), 2.01 (td, $J = 14.3$, 4.2 Hz, 4H, 4x H-ciclohex), 1.65 – 1.40 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.37 – 1.18 (m, 2H, 2x H-ciclohex). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 156.6 (q, $^2J_{\text{C-CF}_3} = 36.7$ Hz), 115.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 288.1$) 94.5, 77.2, 75.4, 74.8, 70.8, 66.1, 59.4, 57.2, 57.0, 56.6, 48.5, 31.2, 29.9, 29.7, 29.3. **HRMS (ESI+) m/z** calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_4\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 463.1775, encontrada 463.1777.

Compuesto G4a.

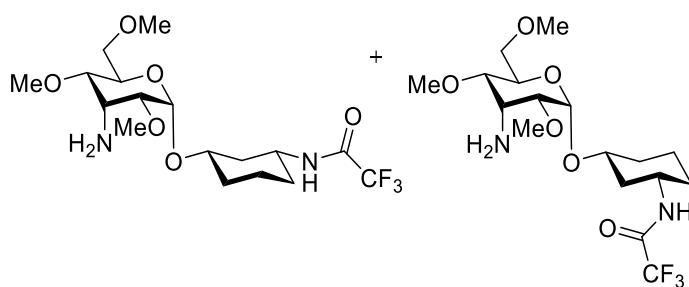


Este compuesto se obtuvo siguiendo el *procedimiento general VIII*, por reacción del donador **D1** (350 mg, 1.02 mmol) con el aceptor **A14** (187 mg, 1.32 mmol). Ambos compuestos se disuelven en una mezcla $\text{Et}_2\text{O}/\text{DCM}$ (25 mL, 25 mL/mmol, 3:1)

anhidra y se añade NIS (297 mg, 1.32 mmol) a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte. Una vez que la mezcla de reacción se ha enfriado a -60°C se

adiciona TMSOTf (132 μ L, 0.71 mmol) y se deja atemperar hasta -40 °C hasta ver la desaparición del donador TLC. A continuación, se diluye con DCM y se lava con una mezcla NaHCO₃/Na₂S₂O₃, después se seca sobre MgSO₄ anhidro y se concentró a vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 6:4) para dar lugar al compuesto **G4a** (166 mg, 44%; ratio α/β 1.4:1). **HRMS (ESI+) m/z** calculada para C₁₅H₂₇N₆O₅ [M+H]⁺: 371.1960, encontrada 371.1954.

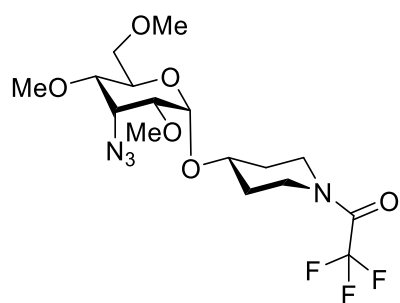
Compuesto G5a (G5aa y G5ab).



Este compuesto se obtuvo siguiendo el *procedimiento general VIII*, por reacción del donador **D1** (650 mg, 1.91 mmol), aceptor **A17** (485 mg, 2.3 mmol), NIS (517 mg, 2.29 mmol) y TMSOTf (243 μ L,

1.34 mmol) disuelto en una mezcla anhidra Et₂O/CH₂Cl₂ (25 mL/mmol, 3:1) anhidra. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora de -65°C a -40°C hasta ver la desaparición del donador por TLC. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 7:3) para dar lugar a la mezcla de diastereoisómeros **G5a**. (anómero α : 195 mg, 30%, ratio α/β 1:1). Los productos de glicosidación α no han podido separarse en este paso, ya que se obtienen 6 productos en total con valores de *R_f* muy similares: 2 diastereoisómeros α y 2 diastereoisómeros β , acompañados de los respectivos compuestos de hidrólisis α y β . **HRMS (ESI+) m/z** calculada para C₁₇H₃₁F₃N₅O₆ [M+NH₄]⁺ 458.2221, encontrada 458.2210; calculada para C₁₇H₃₀F₃N₄O₆ [M+H]⁺: 415.1955, encontrada 415.1958.

Compuesto G6a.

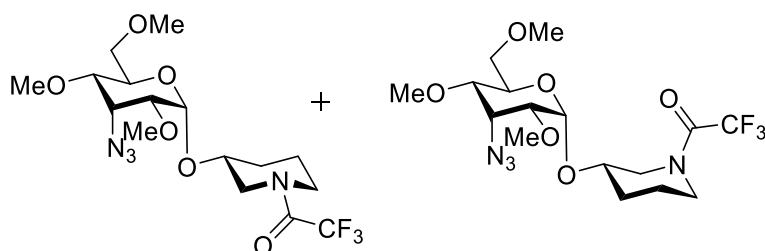


Este compuesto se obtuvo siguiendo el *procedimiento general VIII*, por reacción del donador **D1** (520 mg, 1.53 mmol) con el aceptor **A16** (393 mg, 1.99 mmol), NIS (448 mg, 1.99 mmol) y TMSOTf (200 μ L, 1.071 mmol) disuelto en una mezcla anhidra Et₂O/CH₂Cl₂ (25 mL/mmol, 3:1). La mezcla de reacción se agitó durante 1.3

horas de -65°C a -40°C hasta ver la desaparición del donador por TLC. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 7:3) para dar lugar al compuesto **G6a** (anómero α 187 mg, 27%, ratio α/β 1:1). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 5.07 (dd, *J* = 8.1, 3.9 Hz, 1H, H-1), 4.50 (q, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-3), 3.97 (td, *J* = 7.7, 4.5 Hz, 2H, H-5, Hciclohex-O), 3.88 (dd, *J* = 13.0, 6.9 Hz, 1H,

H-ciclohex-N), 3.75 (ddt, $J = 14.0, 8.9, 4.8$ Hz, 1H, H-ciclohex), 3.70 – 3.49 (m, 4H, H-6a, H-6b, 2x H-ciclohex), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.42 (s, 4H, OMe, H-2), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.34 (ddd, $J = 9.8, 3.5, 1.7$ Hz, 1H, H-4), 1.95 – 1.69 (m, 4H, 4x H-ciclohex). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 156.6 (q, $^2J_{\text{C}-\text{CF}_3} = 35.9$ Hz), 116.7 (q, $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 287.8$), 95.0, 77.9, 74.9, 71.7, 71.2, 70.8, 66.6, 59.5, 57.1, 56.0, 42.2, 40.0, 31.0, 29.9. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 449.1618, encontrada 449.1626.

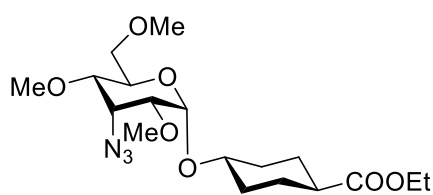
Compuesto G7 α (G7 α -a y G7 α -b).



Dicho compuesto se obtuvo siguiendo el *procedimiento general VIII*, por reacción con el donador **D1** (520 mg, 1.53 mmol), el aceptor

A15 (393 mg, 1.99 mmol), NIS (448 mg, 1.99 mmol) y TMSOTf (200 μL , 1.071 mmol) disuelto en una mezcla anhidra $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25 mL/mmol, 3:1). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora de -65°C a -40°C hasta ver la desaparición del donador por TLC. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 7:3) para dar lugar al compuesto **Ga7** (anómero α 170 mg, 26%; ratio α/β : 1.1:1). No se ha podido caracterizar este compuesto ya que el aceptor de partida es una mezcla racémica y el resultado de la reacción de glicosidación son dos diastereoisómeros α (**Ga7a** y **Ga7b**) y dos β con valores de R_f muy similares, por lo que se omite la caracterización espectroscópica de este paso. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_4\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 449.1618, encontrada 449.1611.

Compuesto G8 α .

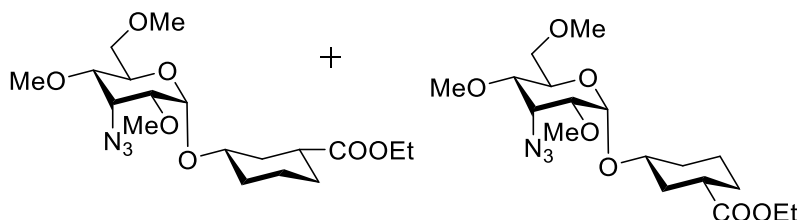


El compuesto indicado se obtuvo siguiendo el *procedimiento general VIII*, partiendo del donador **D1** (205 mg, 0.6 mmol) y del aceptor **A19** (224 mg, 0.78 mmol); después se adicionó NIS (174 mg, 0.78 mmol) y se disolvió en una

mezcla anhidra $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25 mL/mmol, 3:1). Cuando la mezcla de reacción alcanzó los -60°C se añadió TMSOTf (69 μL , 0.42 mmol), y se agitó durante 1 hora (dejando atemperar hasta -40°C) hasta observar la desaparición del donador por TLC. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 7:3) para dar lugar al compuesto **G8 α** (anómero α 185 mg, 26%; ratio α/β : 1.3:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.05 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1), 4.39 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-3), 4.06 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-OCO}$), 3.95 (dt, $J = 9.7, 2.6$ Hz, 1H, H-5), 3.63 – 3.48 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-ciclohex-O), 3.39 (s, 6H, 2xOMe), 3.37-3.28 (m, 5H, OMe, H-2, H-4), 2.26 – 2.15 (m, 1H, H-ciclohex-

COO), 1.99 (tdd, $J = 9.6, 4.5, 2.5$ Hz, 4H, 4x H-ciclohex), 1.54 – 1.29 (m, 4H, 4x H-ciclohex), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃-CH₂). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 175.7, 94.3, 77.3, 75.5, 75.4, 70.8, 66.0, 60.3, 59.4, 57.2, 57.0, 56.8, 42.2, 32.2, 30.3, 27.2, 26.9, 14.3. HRMS (ESI+) m/z calculada para C₁₈H₃₅N₄O₇ [M+NH₄]⁺: 419.2500, encontrada 419.2499.

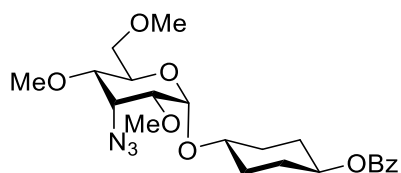
Compuesto G9a (G9a-a y G9a-b).



El compuesto indicado se obtuvo siguiendo el *procedimiento general VIII*, partiendo del donador **D1** (340 mg, 1.0 mmol) y del

aceptor **A20** (224 mg, 1.3 mmol); después se adicionó NIS (291 mg, 1.3 mmol) y se disolvió en una mezcla anhidra Et₂O/CH₂Cl₂ (25 mL/mmol, 3:1). Cuando la mezcla de reacción alcanzó los -60 °C, se añadió TMSOTf (115 μ L, 0.7 mmol) y se agitó durante 1 hora dejando atemperar hasta -40 °C, hasta observar la desaparición del donador por TLC. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 7:3) para dar lugar a la mezcla **G9a** (mezcla de diastereoisómeros α 150 mg, 37%; ratio α/β 1.3:1). En este paso de reacción no se pudieron separar los diastereoisómeros mediante técnicas cromatográficas, por tanto, se omite la caracterización espectroscópica. HRMS (ESI+) m/z calculada para C₁₈H₃₂N₃O₇ [M+H]⁺: 402.2162, encontrada 402.2165.

Compuesto G10a.

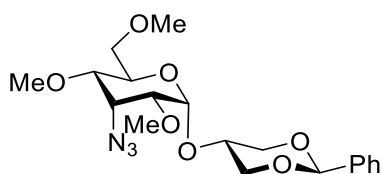


El compuesto indicado se obtuvo siguiendo el *procedimiento general VIII*, partiendo del donador **D1** (340 mg, 1.0 mmol) y del aceptor **A7** (224 mg, 1.3 mmol); después se adiciona NIS (291 mg, 1.3 mmol) y se disuelve en una mezcla anhidra

Et₂O/CH₂Cl₂ (25 mL/mmol, 3:1). Cuando la mezcla de reacción ha alcanzado -60 °C se añade TMSOTf (115 μ L, 0.7 mmol) y se agitó durante 1 hora, dejando atemperar a -40 °C hasta ver la desaparición del producto de partida por TLC. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 7:3) para dar lugar al compuesto **G10a** (150 mg, 37%; ratio α/β 1.3:1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (dd, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 2H, 2x H-Ar), 7.52 (td, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 1H, H-Ar), 7.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, 2x H-Ar), 5.09 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1), 5.08 – 5.03 (m, 1H, H-ciclohex-OBz), 4.46 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-3), 4.00 (dt, $J = 9.8, 2.9$ Hz, 1H, H-5), 3.77 (tt, $J = 7.4, 3.4$ Hz, 1H, H-ciclohex-O), 3.63 (dd, $J = 10.6, 3.4$ Hz, 1H, H-6a), 3.56 (dd, $J = 10.3, 2.0$ Hz, 1H, H-6b), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.40 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-2), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.37 – 3.34 (m,

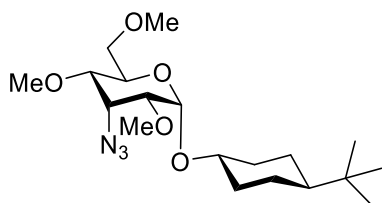
1H, H-4), 2.13 (dp, $J = 11.8, 3.5$ Hz, 2H, 2x H-ciclohex), 2.00 (tdd, $J = 12.5, 5.1, 2.8$ Hz, 2H, 2x H-ciclohex), 1.78 – 1.56 (m, 4H, 4x H-ciclohex). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 166.0, 132.8, 130.9, 130.2, 129.6, 128.6, 128.4, 94.7, 77.8, 75.2, 74.2, 71.9, 70.9, 66.2, 59.4, 57.1, 57.0, 56.5, 29.2, 27.8, 27.5, 27.4. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 450.22348, encontrada 450.22337.

Compuesto G11 α .



El compuesto indicado se obtuvo siguiendo el *procedimiento general VIII*, partiendo del donador **D1** (200 mg, 0.6 mmol) y del aceptor **A8** (137 mg, 0.8 mmol); después se adicionó NIS (170 mg, 0.8 mmol) y se disolvió en una mezcla anhidra $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25 mL/mmol, 3:1). Cuando la mezcla de reacción alcanzó los -60°C se añadió TMSOTf (67 μL , 0.4 mmol) y se agitó durante 1 hora, dejando atemperar a -40°C , hasta ver la desaparición del donador por TLC. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 7:3) para dar lugar al compuesto **G11 α** (34 mg, 15%; ratio α/β 1.4:1). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (dd, $J = 7.8, 1.9$ Hz, 2H, 2x H-Ar), 7.38 – 7.27 (m, 3H, 3x H-Ar), 5.40 (s, 1H, H-ciclohex-Ph), 5.05 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1), 4.46 – 4.39 (m, 2H, H-3, H-ciclohex), 4.36 (ddd, $J = 11.0, 5.2, 2.3$ Hz, 1H, H-ciclohex), 3.98 – 3.89 (m, 2H, H-5, H-ciclohex-O), 3.76 (td, $J = 10.4, 3.4$ Hz, 2H, 2x H-ciclohex), 3.67 – 3.61 (m, 1H, H-6a), 3.56 (dd, $J = 10.6, 2.2$ Hz, 1H, H-6b), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.43 (s, 3H, OMe), 3.43 – 3.39 (m, 1H, H-4), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.38 – 3.35 (m, 1H, H-2). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 137.7, 129.1, 128.4, 128.3 (2xC-Ar), 126.2 (2xC-Ar), 101.3, 96.3, 75.1, 70.8, 70.7, 69.6, 68.1, 66.6, 59.5, 57.3, 57.1, 56.6. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 410.1922, encontrada 410.1919.

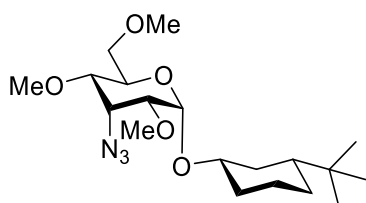
Compuesto G12 α .



Dicho compuesto se obtuvo siguiendo el *procedimiento general VIII*, por reacción del donador **D1** (200 mg, 0.6 mmol), el aceptor **A3** *trans*-4-*tert*-butilciclohexanol (120 mg, 0.8 mmol), NIS (172 mg, 0.8 mmol) y TMSOTf (120 μL , 0.4 mmol) disueltos en una mezcla anhidra $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (25 mL/mmol, 3:1). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -40°C hasta ver la desaparición del producto de partida por TLC. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 8:2) para dar lugar al compuesto **G12 α** (anómero α : 61 mg, 27%; ratio α/β 1.1:1). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 5.06 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-1), 3.88 – 3.79 (m, 1H, H-5), 3.70 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-3), 3.61 – 3.56 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.52 – 3.43 (m, 1H, H-ciclohex-O), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.37 (s,

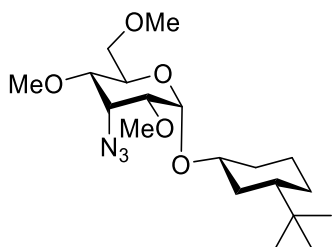
3H, OMe), 3.35 (s, 3H, OMe), 3.28 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-2), 3.21 (dd, $J = 10.3$, 3.9 Hz, 1H, H-4), 2.07 (ddt, $J = 12.4$, 7.0, 3.2 Hz, 2H, 2x H-ciclohex), 1.88 – 1.73 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.39 – 0.94 (m, 5H, 4x H-ciclohex, CH-^tBu), 0.85 (s, 9H, 3xMe). ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD) δ 95.3, 77.3, 76.2, 75.6, 71.6, 65.3, 58.2, 55.5, 55.4, 47.3, 47.1, 33.8, 31.7, 26.7, 25.5 (3xCH₃), 25.3 (2xCH₂ciclohex). **HRMS (ESI+)** m/z calculada para C₁₉H₃₆N₃O₅ [M+H]⁺: 386.2578, encontrada 380.2593.

Compuesto G13 α .



Dicho compuesto se obtuvo siguiendo el *procedimiento general VIII*, por reacción del donador **D1** (182 mg, 0.5 mmol), el aceptor **A6a** (120 mg, 0.45 mmol), NIS (129 mg, 0.6 mmol) y TMSOTf (70 μ L, 0.37 mmol) disueltos en una mezcla anhidra Et₂O/CH₂Cl₂ (25 mL/mmol, 3:1). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -40 °C hasta ver la desaparición del producto de partida por TLC. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 8:2) para dar lugar al compuesto **G13 α** (anómero α : 42 mg, 30%; ratio α/β 1:1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.12 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1), 4.41 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-3), 4.03 (ddd, $J = 9.8$, 3.5, 2.2 Hz, 1H, H-5), 3.65 (dd, $J = 10.5$, 3.5 Hz, 1H, H-6a), 3.56 (dd, $J = 10.1$, 1.8 Hz, 1H, H-6b), 3.54 – 3.47 (m, 1H, H-ciclohex-CO), 3.44 (d, $J = 3.4$ Hz, 6H, 2xOMe), 3.41 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-4), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.36 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-2), 2.07 – 1.95 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.80 (dq, $J = 9.7$, 3.0 Hz, 1H, H-ciclohex), 1.70 – 1.59 (m, 1H, H-ciclohex), 1.28 – 1.10 (m, 3H, 3x H-ciclohex), 1.04 (tt, $J = 12.3$, 2.9 Hz, 1H, H-ciclohex-^tBu), 0.88 (dd, $J = 12.3$, 3.5 Hz, 1H, H-ciclohex), 0.83 (s, 9H, 3xMe). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 93.8, 77.3, 77.1, 75.6, 70.8, 65.8, 59.3, 57.1, 57.1, 56.8, 46.9, 34.8, 32.4, 31.4, 27.6 (3xCH₃), 26.4, 24.2. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para C₁₉H₃₅N₃NaO₅ [M+Na]⁺: 408.2469, encontrada 408.2468.

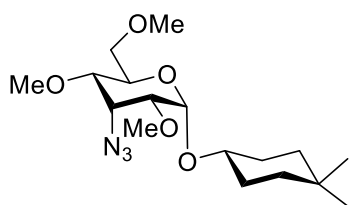
Compuesto G14 α .



Dicho compuesto se obtuvo siguiendo el *procedimiento general VIII*, por reacción del donador **D1** (286 mg, 0.8 mmol), aceptor **A6b** (170 mg, 1.1 mmol), NIS (245 mg, 1.1 mmol) y TMSOTf (145 μ L, 0.77 mmol) disuelto en una mezcla Et₂O/CH₂Cl₂ (25 mL/mmol, 3:1) anhidra. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -40 °C hasta ver la desaparición del producto de partida por TLC. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 8:2) para dar lugar al compuesto **G14 α** (Anómero α : 55 mg, 19%, ratio α/β : 1:1). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-1), 4.38 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-3), 3.99 (dt, J

= 9.8, 2.7 Hz, 1H, H-5), 3.62 (dd, $J = 10.5, 3.2$ Hz, 1H, H-6a), 3.54 (dd, $J = 10.4, 2.2$ Hz, 1H, H-6b), 3.51 – 3.44 (m, 1H, H-ciclohex-O), 3.42 (d, $J = 1.8$ Hz, 6H, 2xOMe), 3.41 – 3.37 (m, 1H, H-4), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.33 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-2), 2.02 (ddt, $J = 11.2, 4.2, 2.2$ Hz, 1H, H-ciclohex), 1.94 (dddd, $J = 13.0, 4.7, 3.1, 1.6$ Hz, 1H, H-ciclohex), 1.77 (dp, $J = 13.4, 3.3$ Hz, 1H, H-ciclohex), 1.66 – 1.59 (m, 1H, H-ciclohex), 1.31 (dddd, $J = 14.7, 11.8, 10.8, 3.7$ Hz, 1H, H-ciclohex), 1.23 – 1.12 (m, 1H, H-ciclohex), 1.10 – 0.93 (m, 2H, H-ciclohex, H-ciclohex-^tBu), 0.86 (dd, $J = 12.5, 3.6$ Hz, 1H, H-ciclohex), 0.81 (s, 9H, ^tbutilo). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 95.9, 79.4, 79.0, 78.7, 78.4, 72.4, 67.3, 60.9, 58.8, 58.6, 58.5, 48.3, 35.1, 34.6, 29.2, 28.0, 26.2. HRMS (ESI+) m/z calculada para C₁₉H₃₅N₃NaO₅ [M+Na]⁺: 408.2469, encontrada 408.2468.

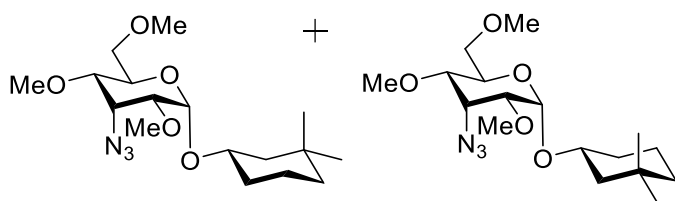
Compuesto G15α.



El compuesto deseado se obtuvo siguiendo el *procedimiento general VIII*, por reacción del donador **D1** (300 mg, 0.884 mmol), el aceptor comercial 4,4-dimetilciclohexanol (147 mg, 1.15 mmol), NIS (260 mg, 1.15 mmol) y TMSOTf (200 μL, 0.618 mmol) disuelto en una mezcla Et₂O/CH₂Cl₂ (25 mL/mmol,

3:1) anhidra. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -40°C hasta observar la desaparición del producto de partida por TLC. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 7:3) para dar lugar al compuesto **G15α** (anómero α: 160 mg, 51%, ratio α/β: 1.1:1). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5.08 (dd, $J = 4.0, 0.8$ Hz, 1H, H-1), 4.42 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-3), 4.00 (dt, $J = 9.8, 2.7$ Hz, 1H, H-5), 3.63 (dd, $J = 10.5, 3.2$ Hz, 1H, H-6a), 3.59 – 3.52 (m, 2H, H-6b, H-ciclohex-O), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.39 – 3.35 (m, 5H, H-2, H-4, OMe), 1.76 – 1.61 (m, 3H, 3x H-ciclohex), 1.61 – 1.51 (m, 1H, H-ciclohex), 1.47 (ddt, $J = 13.2, 5.5, 2.6$ Hz, 2H, 2x H-ciclohex), 1.15 (dddd, $J = 17.8, 14.2, 10.7, 4.1$ Hz, 2H, 2x H-ciclohex), 0.90 (s, 3H, CH₃-ciclohex), 0.87 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H, CH₃-ciclohex). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 94.2, 77.5, 76.0, 75.3, 70.8, 65.9, 59.3, 57.1, 56.82, 56.77, 36.6, 36.3, 30.0, 29.7, 29.0, 27.2, 26.6. HRMS (ESI+) m/z calculada para C₁₇H₃₁N₃NaO₅ [M+Na]⁺: 380.2156, encontrada 380.2149.

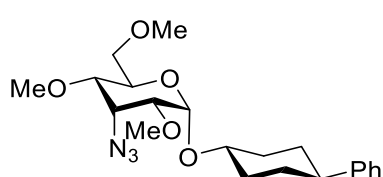
Compuesto G16α (G16α-a y G16α-b).



El compuesto deseado se obtuvo siguiendo el *procedimiento general VIII*, por reacción del donador **D1** (300 mg, 0.884 mmol), el aceptor **A4** (147 mg, 1.2

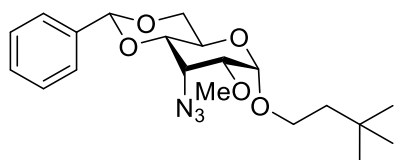
mmol), NIS (260 mg, 1.15 mmol) y TMSOTf (200 μ L, 0.6 mmol) disuelto en una mezcla Et₂O/CH₂Cl₂ (25 mL/mmol, 3:1) anhidra. La mezcla de reacción se agitó durante 1.3 horas a -40°C hasta ver la desaparición del producto de partida por TLC. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 7:3) para dar lugar a la mezcla **G16 α** (anómero α : 20 mg, 5%, ratio α/β : 1:1). El aceptor de partida es una mezcla racémica, por lo que el resultado de la reacción de glicosidación son dos diastereoisómeros α (**G16 α -a** y **G16 α -b**) que no se han podido separar en este paso. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para C₁₇H₃₂N₃O₅ [M+H]⁺: 358.2364, encontrada 358.2345.

Compuesto **G17 α** .



Dicho compuesto se obtuvo siguiendo el *procedimiento general VIII*, por reacción del donador **D1** (145 mg, 0.4 mmol), el aceptor **A2** (98 mg, 0.6 mmol), NIS (125 mg, 0.6 mmol) y TMSOTf (87 μ L, 0.3 mmol) disueltos en una mezcla anhidra Et₂O/CH₂Cl₂ (25 mL/mmol, 3:1). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -40 °C hasta ver la desaparición del producto de partida por TLC. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 8:2) para dar lugar al compuesto **G17 α** (anómero α : 52 mg, 30%; ratio α/β 1.1:1). Este producto no se purificó, se utilizó tal cual en el siguiente paso de reacción. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para C₂₁H₃₁N₃NaO₅ [M+Na]⁺ 428.21559, encontrada 428.21708.

Compuesto **G20 α** .

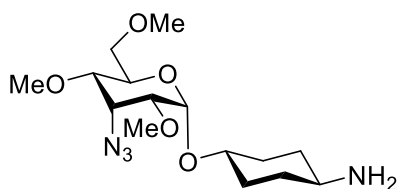


A partir del donador **D3** se sigue el *procedimiento general IX*. A una disolución del donador **D3** (145 mg, 0.32 mmol) y del aceptor comercial **A1** (36 mg, 0.35 mmol) en una mezcla anhidra de Et₂O/DCM en una proporción 3:1 (4 mL:12 mL, 50 mL/mmol), se añadieron tamices moleculares de 4 Å activados (200 mg, 100% w/w) bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, momento en el cual se enfrió con un baño de acetona y nieve carbónica a -78 °C. Una vez enfriada, se añadió TMSOTf (17 μ L, 0.1 mmol) y la mezcla resultante se agitó, y se dejó templar hasta -65 °C durante 1 h, hasta que ya no se detectó producto de partida por TLC. A continuación, se detuvo el proceso mediante la adición de Et₃N (50 μ L), la mezcla se filtró a gravedad y el filtrado se concentró a vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 9:1 a 8:2) para dar lugar al compuesto **G20 α** (anómero α : 66 mg, 53%; ratio α/β 5:1). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.44 (m, 2H, 2x H-Ar), 7.44 – 7.30 (m, 3H, 3x H-Ar), 5.54 (s, 1H,

H-Bnd), 4.93 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-1), 4.40 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-3), 4.32 (dd, $J = 10.3, 5.2$ Hz, 1H, H-6a), 4.19 (td, $J = 9.8, 5.2$ Hz, 1H, H-5), 3.78 (td, $J = 9.4, 6.4$ Hz, 1H, OCH_2CH_2), 3.69 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-6b), 3.63 (dd, $J = 9.4, 3.3$ Hz, 1H, H-4), 3.54 (td, $J = 9.5, 6.3$ Hz, 1H, OCH_2CH_2), 3.48 (s, 4H, H₂, OMe), 1.73 – 1.56 (m, 2H, OCH_2CH_2), 0.94 (s, 9H, ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 136.8, 129.2, 128.3 (2x CH, Ar), 126.1 (2x CH, Ar), 101.8, 96.7, 77.7, 77.1, 69.1, 66.3, 58.3, 57.6, 57.0, 42.6, 29.6 (3x CH₃), 29.5. HRMS (ESI+) m/z calculada para C₂₀H₂₉N₃NaO₅ [M+Na]⁺: 414.1999, encontrada 414.1986

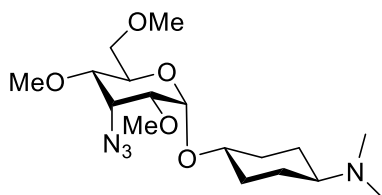
6.3.4 Preparación de modelos M4, M5, M6 y M6et: Reacciones de hidrólisis y desprotección.

Compuesto 16.



A partir del compuesto **G3a** (150 mg, 0.3 mmol), se sigue el *procedimiento general X*, por el cual se disuelve en una mezcla MeOH/H₂O 5:1 (12 mL/mmol) y K₂CO₃ (5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 4 horas. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 8:2) para dar lugar al compuesto **16** (100 mg, 85%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5.02 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-1), 4.52 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-3), 3.89 (dt, $J = 9.9, 3.5$ Hz, 1H, H-5), 3.59 – 3.49 (m, 3H, H-6a, H-6b y H-ciclohex-O), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.41 – 3.37 (m, 4H, OMe, H-2), 3.36 – 3.30 (m, 4H, OMe, H-4), 2.80 (tt, $J = 10.9, 3.9$ Hz, 1H, H-ciclohex-NH₂), 2.09 – 1.93 (m, 4H, 2x CH₂-ciclohex), 1.50 – 1.16 (m, 4H, 2x CH₂-ciclohex). ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD) δ 95.8, 76.9, 75.6, 75.3, 71.3, 66.1, 58.3, 56.7, 55.79, 55.75, 49.2, 31.3, 31.2, 31.1, 29.3. HRMS (ESI+) m/z : calculada para C₁₅H₂₉N₄O₅ [M+H]⁺: 345.2132, encontrada 345.2118.

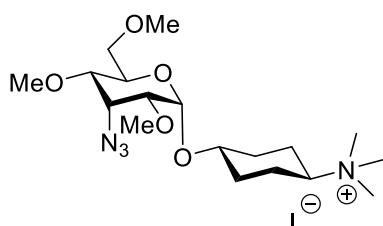
Compuesto 17.



El compuesto deseado se obtuvo siguiendo el *procedimiento general XI*, a partir de una disolución del compuesto **16** (68 mg, 0.2 mmol) en MeOH (2 mL) a la cual se adicionó formaldehído acuoso al 37% (72 μ L 0.6 mmol), NaBH₃CN (37 mg, 0.6 mmol) y AcOH (17 μ L, 0.3 mmol) secuencialmente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición completa del producto de partida por TLC (aproximadamente 6 h). A continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 9:1) dando lugar al compuesto **17** (88 mg, 86%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5.05 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-1), 4.54 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-3), 3.91 (dt, $J = 9.8, 3.3$ Hz, 1H, H-5), 3.60

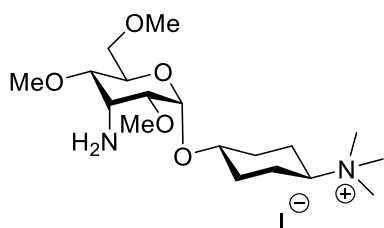
(d, $J = 0.8$ Hz, 1H, H-ciclohex-O), 3.58 – 3.55 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.55 – 3.47 (m, 1H, CH-NMe₂), 3.46 - 3.43 (m, 4H, OMe, H-2), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.36 – 3.32 (m, 1H, H-4), 2.30 (s, 6H, 2x CH₃-N), 2.10 (td, $J = 8.2, 3.9$ Hz, 2H, CH₂-ciclohex), 2.02 – 1.88 (m, 2H, CH₂-ciclohex), 1.56 – 1.24 (m, 4H, 2xCH₂-ciclohex). ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD) δ 94.4, 76.9, 76.3, 75.3, 71.2, 66.1, 62.9, 58.3, 56.8, 55.8 (2xCH₃), 40.5 (2xCH₃), 32.0, 30.0, 26.1, 26.0. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para C₁₇H₃₃N₄O₅ [M+H]⁺: 373.2445, encontrada 373.2448.

Compuesto 18.



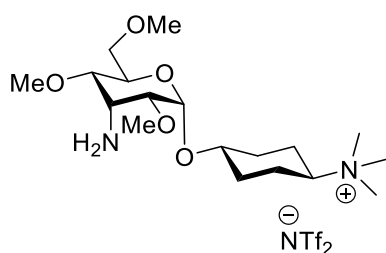
A partir de una disolución del compuesto **17** (73 mg, 0.2 mmol) en MeOH (3 mL) se sigue el *procedimiento general XII*, por el cual se adiciona NaHCO₃ (68 mg, 0.8 mmol) y MeI (40 μ L, 0.6 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se añadieron unas gotas de MeOH a 0 °C para eliminar el exceso de MeI y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/MeOH/NH₄OH 17:2:1) obteniendo el compuesto **18** (30 mg, 40%). ¹H RMN (400 MHz, D₂O) δ 4.97 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-1), 4.57 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-3), 3.76 (ddd, $J = 10.3, 4.6, 2.4$ Hz, 1H, H-5), 3.55 – 3.40 (m, 4H, H-2, H-6a, H-6b y H-ciclohex-O), 3.37 – 3.27 (m, 7H, 2xOMe, H-4), 3.22 (s, 4H, OMe, CH-N⁺ciclohex), 2.90 (s, 9H, 3xCH₃-N⁺), 2.20 – 1.93 (m, 4H, 4x H-ciclohex), 1.57 – 1.32 (m, 3H, 3x H-ciclohex), .32 – 1.19 (m, 1H, H-ciclohex). ¹³C RMN (101 MHz, D₂O) δ 94.2, 75.4, 74.98, 74.96, 72.9, 70.7, 65.2, 58.6, 56.8 (OMe, C-3), 56.4, 51.1, 51.02, 50.98, 30.9, 29.1, 23.9, 23.7. **HRMS (ESI+)** m/z : calculada para C₁₈H₃₅N₄O₅⁺ [M]⁺: 387.2602, encontrada 387.2614.

Compuesto M6a.



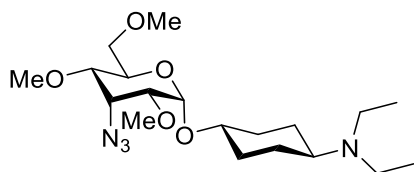
El derivado **M6a** se preparó a partir del compuesto **18** (73 mg, 0.2 mmol), al cual se adicionó PMe₃ (154 μ L, 0.2 mmol) siguiendo el *procedimiento general XIII* (4 h, 65 °C). El subproducto que se forma (óxido de trimetilfosfina) se eliminó realizando una secuencia de lavados (4 veces) con disolventes orgánicos de polaridad creciente (cloroformo, acetato de etilo y en tercer lugar con diclorometano), lo que nos permitió extraer del crudo la mayor parte del óxido de trimetilfosfina generado Finalmente el derivado catiónico deseado se extrajo empleando mezclas más polares (DCM/MeOH, 9:1 a 8:2), obteniendo así el compuesto **M6a** (20 mg, 71%). Este producto no se purificó, sino que se empleó directamente en la reacción de cambio de contraión.

Compuesto M6.



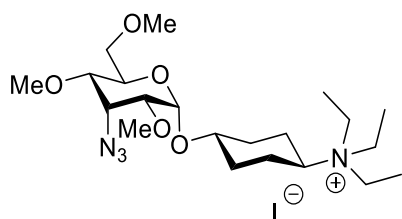
A partir del compuesto **M6a** (20 mg, 0.1 mmol) se llevó a cabo un cambio de contraíón con LiNTf₂ (32 mg, 0.1 mmol) siguiendo el *procedimiento general XIV*, dando lugar al modelo final **M6** (18 mg, 90%). **¹H RMN** (400 MHz, CD₃OD) δ 5.00 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1), 3.78 (dt, *J* = 10.0, 3.6 Hz, 2H, H-3, H-5), 3.58 – 3.45 (m, 3H, H6a, H6b, Hciclohex-O), 3.35 (s, 3H, OMe), 3.34 – 3.32 (m, 1H, H-4), 3.31 (s, 3H, OMe), 3.28 (s, 4H, OMe, H-ciclohex-N⁺Me₃), 3.23-3.21(m, 1H, H-2), 3.01 (s, 9H, 3xMe-N⁺), 2.26 – 2.06 (m, 4H, 4x H-ciclohex), 1.64 – 1.33 (m, 4H, 4x H-ciclohex). **¹³C RMN** (101 MHz, CD₃OD) δ 119.8 (q, *J* = 320.4 Hz, 2x Tf), 95.9, 75.8, 75.1, 74.4, 72.9, 71.4, 65.5, 58.2, 56.0, 55.6, 50.52, 50.48, 50.4, 47.3, 31.2, 29.7, 23.9, 23.8. **HRMS (ESI⁺) m/z** calculada para C₁₈H₃₇N₂O₅⁺ [M]⁺: 361.2697, encontrada 361.2690. **HRMS (ESI⁻) m/z** calculada para C₂F₆NO₄S₂⁻ [M]⁻: 279.9178, encontrada: 279.9179.

Compuesto 19.



El compuesto deseado **19** se obtuvo siguiendo el *procedimiento general XI*, a partir de una disolución del compuesto **16** (232 mg, 0.7 mmol) en MeOH (7 mL), a la cual se adicionó sucesivamente acetaldehído (114 μL, 2.0 mmol), NaBH₃CN (126 mg, 2.0 mmol) y AcOH (57 μL, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición completa del producto de partida por TLC (aprox. 6 h). A continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 9:1) dando lugar al compuesto **19** (135 mg, 50%). **¹H RMN** (400 MHz, CD₃OD) δ 5.05 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-1), 4.55 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-3), 3.91 (dt, *J* = 9.9, 3.4 Hz, 1H, H-5), 3.57 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H, H-6a, H-6b), 3.56 – 3.48 (m, 1H, H-ciclohex-O), 3.45 (d, *J* = 3.5 Hz, 4H, OMe, H-2), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.36 – 3.33 (m, 1H, H-4), 2.82 (q, *J* = 7.3 Hz, 5H, H-ciclohex-N, 2x CH₂-CH₃), 2.19 – 2.08 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 2.05 – 1.88 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.55 – 1.27 (m, 4H, 4x H-ciclohex), 1.16 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H, 2x CH₃-CH₂). **¹³C RMN** (101 MHz, CD₃OD) δ 94.5, 76.8, 76.0, 75.4, 71.3, 66.2, 59.2, 58.3, 56.8, 55.9, 55.8, 44.0, 43.97, 32.0, 30.1, 26.0, 25.3, 10.9 (2xCH₃-CH₂). **HRMS (ESI⁺) m/z** calculada para C₁₉H₃₇N₄O₅ [M+H]⁺: 401.2758, encontrada 401.2756.

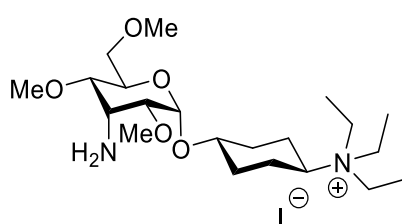
Compuesto 20.



A partir de una disolución del compuesto **19** (130 mg, 0.3 mmol) en MeOH (3 mL) se sigue el *procedimiento general XII*, mediante el cual se adicionó NaHCO₃ sólido (36 mg, 0.5 mmol) y un exceso de yoduro de etilo (1 mL). Como en este caso el resto alquílico es más impedido, se fuerzan

las condiciones de reacción mediante el uso del microondas, calentando la mezcla de reacción a presión a 80 °C durante 12 h, momento en el que se observó la desaparición del producto de partida. A continuación, la mezcla se concentró a vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/MeOH/NH₄OH 17:2:1) obteniendo el compuesto **20** (80 mg, 58%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5.08 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-1), 4.60 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-3), 3.91 (ddd, *J* = 10.0, 4.5, 2.3 Hz, 1H, H-5), 3.73 – 3.64 (m, 1H, H-ciclohex-*N*), 3.63 – 3.54 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.51-3.39 (m, 11H, H-2, H-ciclohex-O, OMe, N⁺(CH₂CH₃)₃), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.40 (dd, *J* = 10.0, 3.6 Hz, 1H, H-4), 3.38 (s, 3H, OMe), 2.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 4H, 4x H-ciclohex), 1.89 – 1.74 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.67 – 1.44 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.37 (tt, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 9H, N⁺(CH₂CH₃)₃). ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD) δ 94.6, 76.5, 75.3, 75.0, 71.2, 69.9, 66.2, 58.4, 56.8, 56.1, 56.0, 53.0 (3xN⁺-CH₂-CH₃), 31.9, 30.2, 24.6, 24.5, 8.5 (3x N⁺CH₂CH₃). HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C₂₁H₄₁N₄O₅⁺ [M]⁺: 429.3071, encontrada 429.3072.

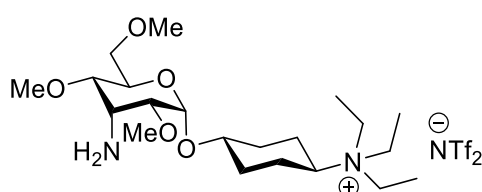
Compuesto M6et-a.



El derivado **M6et-a** se preparó a partir del compuesto **20** (60 mg, 0.1 mmol) y PMe₃ (1M, THF) (208 μL, 0.2 mmol) siguiendo el *procedimiento general XIII* (6 h, 70 °C). El subproducto que se forma (óxido de trimetilfosfina) se elimina lavando (4 veces) el

crudo seco con AcOEt y finalmente se extrajo el compuesto deseado con mezclas CHCl₃/MeOH, 9:1 (4 veces), obteniendo el compuesto **M6et-a** (45 mg, 80%), el cual fue empleado directamente en la reacción de cambio de contraión.

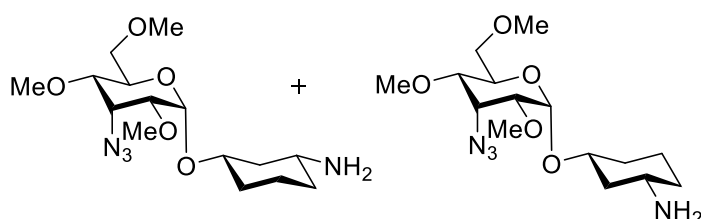
Compuesto M6et.



A partir del compuesto **M6et-a** (45 mg, 0.1 mmol) se lleva a cabo un cambio de contraión con LiNTf₂ (56 mg, 0.2 mmol) siguiendo el *procedimiento general XIV*, dando lugar al compuesto final **M6et** (42 mg, 93%). ¹H

RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 5.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 3.67 (dt, J = 10.2, 2.9 Hz, 1H, H-5), 3.61 – 3.48 (m, 4H, H6a, H6b, H-ciclohex-O, H-ciclohex-N⁺), 3.36 (s, J = 2.6 Hz, 3H, OMe), 3.34 -3.32 (m, 4H, OMe, H-3), 3.32 (s, 3H, OMe), 3.31 – 3.20 (m, 7H, 3xCH₂CH₃, H-4), 3.18 (s, 1H, H-2), 2.21 – 2.04 (m, 4H, 4x H-ciclohex), 1.71 – 1.52 (m, 4H, 4x H-ciclohex), 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 9H, 3xCH₂CH₃). **¹³C RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 119.6 (q, J = 320.6 Hz, 2x Tf), 95.5, 75.8, 75.1, 74.7, 70.8, 69.9, 65.2, 59.2, 57.0, 56.9, 53.1 (3xCH₂CH₃), 48.1, 31.6, 30.0, 24.7, 24.5, 8.9 (3xCH₂CH₃). **HRMS (ESI⁺) m/z**: calculada para C₂₁H₄₃N₂O₅⁺ [M]⁺: 403.3166, encontrada: 403.3169.

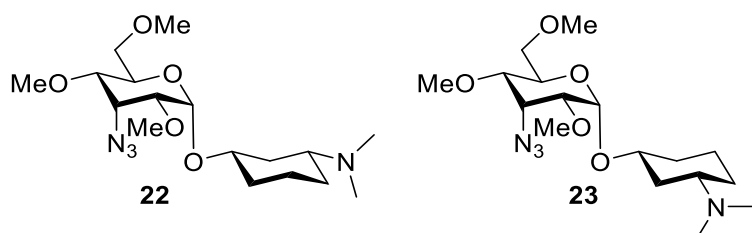
Compuesto 21.



A partir del compuesto **G5a** (320 mg, 0.72 mmol), se sigue el *procedimiento general X*. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C

durante 4 horas. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 8:2) para dar lugar al compuesto **21** (210 mg, 84%). Se obtiene una mezcla de diastereoisómeros (**21a** y **21b**), aunque se pudo separar una pequeña cantidad (10 mg) de uno de ellos por lo que llevó a cabo su caracterización. **¹H RMN** (500 MHz, CD₃OD) δ 5.02 (dd, J = 3.9, 0.7 Hz, 1H, H-1), 4.61 (t, J = 3.5 Hz, 1H, H-3), 4.09 (t, J = 3.3 Hz, 1H, H-ciclohex-O), 3.92 (ddd, J = 9.9, 5.3, 2.0 Hz, 1H, H-5), 3.60 (dd, J = 10.7, 2.0 Hz, 1H, H-6a), 3.53 (dd, J = 10.7, 5.2 Hz, 1H, H-6b), 3.49 – 3.47 (m, 2H, H-2, H-ciclohex-N), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.30 – 3.26 (m, 1H, H-4), 2.18 (ddt, J = 10.0, 3.9, 2.0 Hz, 1H, H-ciclohex), 2.04 – 1.96 (m, 1H, H-ciclohex), 1.96 – 1.83 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.63 (dt, J = 13.9, 3.6 Hz, 1H, H-ciclohex), 1.54 (ddd, J = 12.9, 11.8, 2.6 Hz, 1H, H-ciclohex), 1.43 – 1.29 (m, 2H, 2x H-ciclohex). **¹³C RMN** (101 MHz, CD₃OD) δ 94.4, 77.5, 75.0, 71.8, 71.4, 66.6, 58.2, 56.1, 55.9, 55.5, 46.3, 36.4, 30.6, 27.6, 18.4. **HRMS (ESI⁺) m/z**: calculada para C₁₅H₂₉N₄O₅ [M+H]⁺: 345.2132, encontrada: 345.2119.

Compuestos 22 y 23.



Los compuestos deseados se obtuvieron siguiendo el *procedimiento general XI*, a partir de una disolución del compuesto

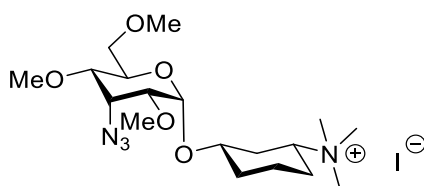
21 (60 mg, 0.2 mmol) en MeOH (2 mL), a la cual se adiciona sucesivamente formaldehído acuoso al 37% (63 μ L 0.5 mmol), NaBH₃CN (33 mg, 0.5 mmol) y

AcOH (15 μ L, 0.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición completa del producto de partida por TLC (aprox. 6 h). A continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 9:1). En este paso sí pudieron ser separados ambos diastereoisómeros, dando lugar a los compuestos **22** (30 mg, 46%) y **23** (31 mg, 48%).

Compuesto **22**: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 5.04 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-1), 4.51 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-3), 3.93 (ddd, $J = 10.1, 4.8, 2.3$ Hz, 1H, H-5), 3.59 – 3.49 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-ciclohex-O), 3.43 (s, 3H, OMe), 3.41 (dd, $J = 3.7, 0.9$ Hz, 1H, H-2), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.34 (s, 3H, OMe), 3.32 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-4), 2.35 (td, $J = 11.4, 5.7$ Hz, 1H, H-ciclohex-*N*-Me₂), 2.28 (s, 6H, Me₂-*N*), 2.25 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-ciclohex), 2.06 – 1.96 (m, 1H, H-ciclohex), 1.81 (dt, $J = 10.0, 5.2$ Hz, 2H, 2x H-ciclohex), 1.39 – 1.09 (m, 4H, 4x H-ciclohex). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CD_3OD) δ 94.6, 76.8, 76.5, 75.5, 71.4, 66.2, 62.1, 58.3, 56.8, 55.8 (2xOMe), 40.1 (2xMe), 35.2, 31.1, 27.1, 21.7. **HRMS (ESI+) m/z** calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 373.2445, encontrada 373.2447.

Compuesto **23**: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 5.01 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-1), 4.50 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-3), 3.91 – 3.81 (m, 1H, H-5), 3.60 – 3.46 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-ciclohex-O), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.38 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-2), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.31 (s, 3H, OMe), 3.30 – 3.27 (m, 1H, H-4), 2.45 – 2.34 (m, 1H, H-ciclohex-*N*-Me₂), 2.31 (s, 6H, Me₂-*N*), 2.17 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, H-ciclohex), 1.94 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-ciclohex), 1.82 – 1.70 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.39 – 1.13 (m, 4H, 4x H-ciclohex). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CD_3OD) δ 94.7, 76.7, 76.4, 75.4, 71.2, 66.2, 62.0, 58.2, 56.7, 55.8 (2xOMe), 40.0 (2xMe), 33.2, 32.8, 26.6, 21.4. **HRMS (ESI+) m/z** calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 373.2445, encontrada 373.2449.

Compuesto 24.

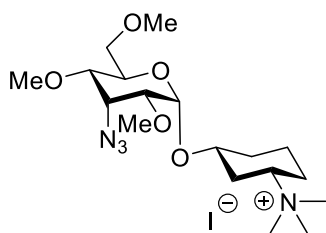


A partir de una disolución del compuesto **22** (30 mg, 0.1 mmol) en MeOH (3 mL) se sigue el *procedimiento general XII*, mediante el cual se adicionó NaHCO_3 sólido (27 mg, 0.3 mmol) y MeI (15 μ L, 0.2 mmol), y la mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, se añadieron unas gotas de MeOH a 0 °C para eliminar el exceso de MeI y se concentró a vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/MeOH/ NH_4OH 17:2:1) obteniéndose el compuesto **24** (28 mg, 90%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 5.13 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-1), 4.61 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-3), 4.03 (ddd, $J = 10.0, 6.5, 1.8$ Hz, 1H, H-5), 3.77 – 3.57 (m, 2H, H-6a, H-ciclohex-O), 3.56 – 3.50 (m, 3H, H-2, H-6b, H-ciclohex-*N*), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.31 (dd, $J = 3.7, 2.4$ Hz, 1H, H-4), 3.14 (s,

9H, 3xN⁺Me), 2.72 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-ciclohex), 2.29 – 2.17 (m, 1H, H-ciclohex), 2.15 – 1.99 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.63 (q, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-ciclohex), 1.58 – 1.26 (m, 3H, 3x H-ciclohex). ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD) δ 95.4, 76.5, 76.2, 75.8, 72.1, 72.0, 66.4, 58.3, 56.6, 55.9, 55.8, 50.4, 50.4, 50.3, 33.4, 30.3, 24.9, 20.8. **HRMS (ESI⁺) m/z** calculada para C₁₈H₃₅N₄O₅⁺ [M]⁺: 387.2602, encontrada 387.2604.

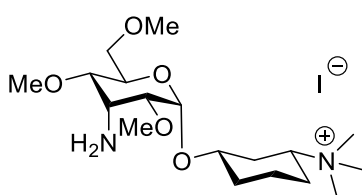
Compuesto 25.



A partir de una disolución del compuesto **23** (31 mg, 0.1 mmol) en MeOH (3 mL) se sigue el *procedimiento general XII*, mediante el cual se adiciona NaHCO₃ sólido (28 mg, 0.3 mmol) y MeI (17 μ L, 0.2 mmol), la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 16 h.

A continuación, se añadieron unas gotas de MeOH a 0 °C para eliminar el exceso de MeI y se evaporó el disolvente. Este compuesto presentaba una alta polaridad, por lo que no se purificó. **HRMS (ESI⁺) m/z**: calculada para C₁₈H₃₅N₄O₅⁺ [M]⁺: 387.2602, encontrada 387.2602.

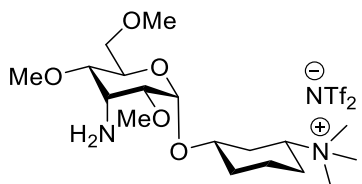
Compuesto M4a.



El derivado **M4a** se preparó a partir del compuesto **24** (28 mg, 0.1 mmol) y PMe₃ (1M, THF) (59 μ L, 0.2 mmol) siguiendo el *procedimiento general XIII* (4 h, 65 °C). El subproducto que se forma (óxido de trimetilfosfina) se eliminó lavando (4 veces) el crudo

seco con AcOEt y finalmente con mezclas más polares de CHCl₃/MeOH, 9:1 (4 veces) se extrajo el compuesto deseado **M4a**, obteniéndose 26 mg (97%). Este producto no se purificó, sino que se empleó directamente en la reacción de cambio de contraión.

Compuesto M4.

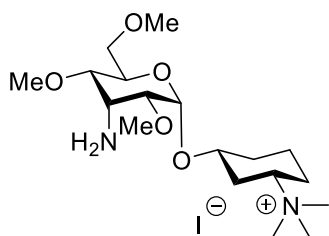


A partir del compuesto **M4a** (26 mg, 0.1 mmol) se llevó a cabo un cambio de contraión con LiNTf₂ (22 mg, 0.1 mmol) siguiendo el *procedimiento general XIV*, dando lugar al modelo final **M4** (24 mg, 92%).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5.15 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-1), 3.98 (ddd, $J = 10.5, 6.7, 1.8$ Hz, 1H, H-5), 3.83 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-3), 3.70 (tt, $J = 10.8, 3.0$ Hz, 2H, H-6a, H-ciclohex-N⁺), 3.53 (dd, $J = 10.4, 6.7$ Hz, 1H, H-6b), 3.47 – 3.42 (m, 4H, OMe, H-ciclohex-O), 3.40 - 3.38 (m 4H, OMe, H2), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.23 (dd, $J = 10.3, 4.0$ Hz, 1H, H-4), 3.12 (s, 9H, 3xMeN⁺), 2.77 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H, H-ciclohex), 2.24 – 2.16 (m, 1H, H-ciclohex), 2.12 – 2.04 (m, 1H, H-ciclohex), 2.00 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-ciclohex), 1.64 (q, J

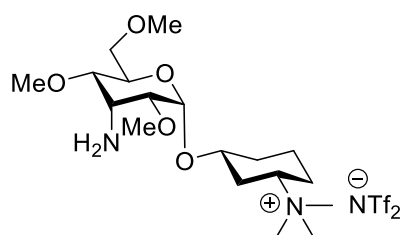
= 11.4 Hz, 1H, H-ciclohex), 1.53 – 1.26 (m, 3H, 3x H-ciclohex). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD) δ 119.8 (q, J = 320.4 Hz, 2x Tf), 96.7, 77.1, 75.4, 75.4, 72.4, 71.9, 65.7, 58.3, 55.8, 55.6, 50.4, 50.4, 50.4, 47.2, 33.4, 30.4, 24.8, 20.7. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5^+ [\text{M}]^+$: 361.2697, encontrada 361.2696.

Compuesto M5a.



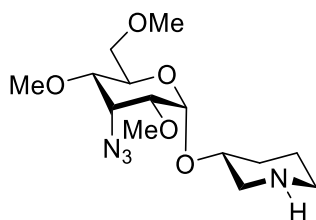
El derivado **M5a** se preparó a partir del compuesto **25** (40 mg, 0.1 mmol) y PMe_3 (1M, THF) (134 μL , 0.2 mmol) siguiendo el *procedimiento general XIII* (4 h, 65 $^\circ\text{C}$). El subproducto que se forma (óxido de trimetilfosfina) se elimina lavando (4 veces) el crudo seco con AcOEt y finalmente con mezclas más polares de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$, 9:1 (4 veces) se extrae el compuesto deseado **M5a** (34 mg, 91%). Este producto no se purificó, sino que fue empleado directamente en la reacción de cambio de contraión.

Compuesto M5.



A partir del compuesto **M5a** (34 mg, 0.1 mmol) se lleva a cabo un cambio de contraión con LiNTf_2 (26 mg, 0.1 mmol) siguiendo el *procedimiento general XIV*, dando lugar al modelo final **M5** (28 mg, 82%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 5.17 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 3.90 (ddt, J = 9.9, 5.1, 2.5 Hz, 1H, H-5), 3.82 (t, J = 4.0 Hz, 1H, H-3), 3.77 – 3.68 (m, 1H, H-ciclohex- N^+), 3.63 (dt, J = 7.2, 2.5 Hz, 2H, H-6a, H-6b), 3.48 (s, 3H, OMe), 3.46 – 3.35 (m, 8H, 2xOMe, H-2, H-ciclohex-O), 3.32 – 3.27 (m, 1H, H-4), 3.14 (s, 9H, 3xMe N^+), 2.63 – 2.53 (m, 1H, H-ciclohex), 2.21 (td, J = 10.2, 5.5 Hz, 1H, H-ciclohex), 2.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-ciclohex), 2.05 – 1.98 (m, 1H, H-ciclohex), 1.40 (tdd, J = 8.7, 4.7, 2.4 Hz, 4H, 4x H-ciclohex). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD) δ 119.9 (q, J = 320.5 Hz, 2x Tf), 96.3, 76.0, 75.9, 75.2, 72.0, 71.6, 65.6, 58.3, 55.8, 55.7, 50.6, 50.52, 50.48, 47.0, 31.9, 31.9, 24.9, 20.9. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5^+ [\text{M}]^+$: 361.2697, encontrada 361.2704.

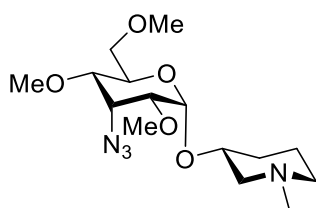
Compuesto 26.



A partir del compuesto **G7a** (140 mg, 0.3 mmol), se sigue el *procedimiento general X*. La mezcla de reacción se agitó a 65 $^\circ\text{C}$ durante 4 horas. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH , 8:2), pero en este caso sólo se pudo obtener puro el diastereoisómero **26** (52 mg, 40%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 5.02 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H-1), 4.64 (t, J = 3.6 Hz,

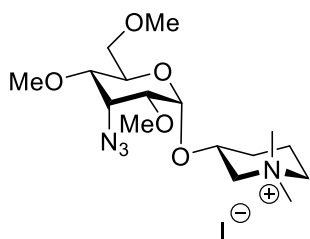
1H, H-3), 3.96 (dt, $J = 10.0, 3.4$ Hz, 1H, H-5), 3.71 (tt, $J = 6.0, 2.8$ Hz, 1H, H-ciclohex-O), 3.61 – 3.54 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.49 – 3.45 (m, 1H, H-2), 3.43 (s, 3H, OMe), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.35 (dd, $J = 4.5, 3.3$ Hz, 1H, H-4), 2.93 (dd, $J = 13.1, 2.8$ Hz, 1H, H-ciclohex), 2.81 (td, $J = 12.7, 4.8$ Hz, 3H, 3x H-ciclohex), 1.97 – 1.84 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.80 (q, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-ciclohex), 1.57 – 1.47 (m, 1H, H-ciclohex). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD) δ 95.4, 77.0, 75.2, 72.5, 71.2, 66.4, 58.2, 56.3, 56.0, 55.7, 48.7, 44.9, 30.1, 22.0. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 331.1976, encontrada 331.1990.

Compuesto 27.



El compuesto deseado se obtuvo siguiendo el *procedimiento general XI*, a partir de una disolución del compuesto **26** (90 mg, 0.3 mmol) en MeOH (3 mL), a la cual se adicionó sucesivamente formaldehído acuoso al 37% (200 μL 1.6 mmol), NaBH_3CN (53 mg, 0.8 mmol) y AcOH (32 μL , 0.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición completa del producto de partida por TLC (aprox. 6 h). A continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 9:1) dando lugar al compuesto **27** (65 mg, 70%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 5.05 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-1), 4.55 (t, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-3), 3.97 – 3.88 (m, 1H, H-5), 3.74 – 3.62 (m, 1H, H-ciclohex-O), 3.59 – 3.53 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.45 – 3.42 (m, 1H, H-2), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.37 – 3.35 (m, 4H, OMe, H-4), 3.07 – 2.97 (m, 1H, H-ciclohex), 2.74 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH-ciclohex), 2.31 (s, 3H, Me-N), 2.09 – 1.92 (m, 3H, 3x H-ciclohex), 1.77 (dt, $J = 13.7, 3.7$ Hz, 1H, H-ciclohex), 1.65 – 1.49 (m, 1H, H-ciclohex), 1.44 – 1.27 (m, 1H, H-ciclohex). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD) δ 95.3, 76.9, 75.3, 73.7, 71.2, 66.4, 59.2, 58.3, 56.6, 55.84, 55.77, 54.8, 44.9, 30.7, 22.8. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 345.2132, encontrada 345.2131.

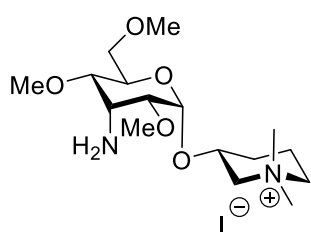
Compuesto 28.



A partir de una disolución del compuesto **27** (55 mg, 0.2 mmol) en MeOH (3 mL), y siguiendo el *procedimiento general XII*, se adicionó NaHCO_3 sólido (56 mg, 0.6 mmol) y MeI (31 μL , 0.5 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Posteriormente, se añadieron unas gotas de MeOH a 0 $^\circ\text{C}$ para eliminar el exceso de MeI y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/MeOH/ NH_4OH 17:2:1) obteniéndose el compuesto **28** (50 mg, 87%). ^1H

RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5.13 (d, J = 4.2 Hz, 1H, H-1), 4.70 (q, J = 3.0 Hz, 1H, H-3), 4.22 - 4.17 (m, 1H, H-ciclohex-O), 3.87 (ddt, J = 9.6, 4.5, 2.0 Hz, 1H, H-5), 3.70 - 3.46 (m, 11H, H-2, H-4, H-6a, H-6b, 2xCH₂-ciclohex, OMe), 3.45 - 3.42, (s, 3H, OMe), 3.39 (s, 3H, Me-N⁺), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.23 (s, 3H, Me-N⁺), 2.22 (dt, J = 13.3, 7.8 Hz, 1H, H-ciclohex-N⁺), 2.03 (d, J = 11.8 Hz, 1H, H-ciclohex-N⁺), 1.98 - 1.90 (m, 2H, 2x H-ciclohex-N⁺). **¹³C RMN** (101 MHz, CD₃OD) δ 97.5, 78.3, 76.2, 76.1, 72.6, 71.9, 68.2, 64.6, 63.7, 59.7, 57.8, 57.2, 56.9, 52.8, 28.2, 17.9. **HRMS (ESI⁺) m/z** calculada para C₁₆H₃₁N₄O₅⁺ [M]⁺: 359.2289, encontrada 359.2289.

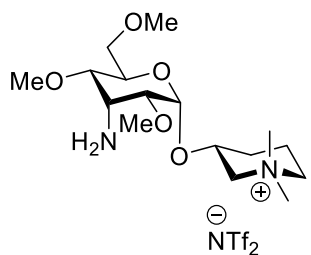
Compuesto M7a.



El derivado **M7a** se preparó a partir del compuesto **28** (55 mg, 0.2 mmol) y PMe₃ (1M, THF) (183 μ L, 0.2 mmol) siguiendo el *procedimiento general XIII* (4 h, 65 °C). El subproducto que se forma (óxido de trimetilfosfina) se eliminó lavando (4 veces) el crudo seco con AcOEt y finalmente con mezclas más polares de CHCl₃/MeOH 9:1

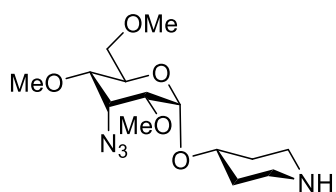
(4 veces), obteniéndose el compuesto **M7a** (40 mg, 78%). Este producto no se purificó, sino que fue empleado directamente en la reacción de cambio de contraíón.

Compuesto M7.

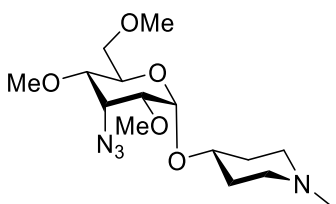


A partir del compuesto **M7a** (40 mg, 0.1 mmol) se llevó a cabo un cambio de contraíón con LiNTf₂ (41 mg, 0.1 mmol) siguiendo el *procedimiento general XIV*, dando lugar al compuesto final **M7** (32 mg, 80%). **¹H RMN** (400 MHz, CD₃OD) δ 5.11 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H-1), 4.18 (t, J = 5.0 Hz, 1H, H-ciclohex-O), 3.97 (t, J = 4.1 Hz, 1H, H-3), 3.89 (ddd, J = 10.4, 4.7, 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.66 - 3.60

(m, 2H, H-6a, H-6b), 3.60 - 3.48 (m, 3H, 3x H-ciclohex), 3.47-3.43 (m, 5H, OMe, H-2, H-ciclohex), 3.43 (s, 3H, OMe), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.38 - 3.32 (m, 1H, H-4), 3.28 (s, 3H, Me-N⁺), 3.15 (d, J = 1.9 Hz, 3H, Me-N⁺), 2.20 - 1.88 (m, 4H, 4x H-ciclohex). **¹³C RMN** (101 MHz, CD₃OD) δ 119.9 (q, J = 320.8 Hz, 2x Tf), 96.2, 75.1, 74.3, 71.3, 69.5, 65.9, 62.0 (2xCH₂ciclohex), 58.3, 56.0, 56.0, 53.1, 52.9, 46.2, 27.3, 17.0. **HRMS (ESI⁺) m/z** calculada para C₁₆H₃₃N₂O₅⁺ [M]⁺: 333.2384, encontrada 333.2389.

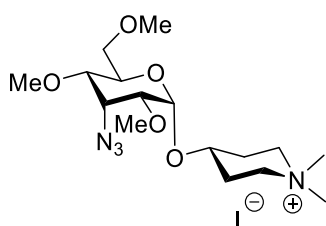
Compuesto 29.

A partir del compuesto **G6a** (170 mg, 0.4 mmol), la desprotección se realiza según el *procedimiento general X*. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 4 horas. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 8:2) para dar lugar al compuesto **29** (95 mg, 72%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5.06 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-1), 4.64 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-3), 3.99 (td, *J* = 4.9, 2.4 Hz, 1H, H-ciclohex-O), 3.90 (ddd, *J* = 9.9, 5.1, 2.1 Hz, 1H, H-5), 3.61 – 3.51 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.51 – 3.48 (m, 1H, H-2), 3.47 (s, 3H, OMe), 3.45 – 3.35 (m, 5H, OMe, 2x H-ciclohex-N), 3.35 (s, 3H, OMe), 3.33 – 3.30 (m, 1H, H-4), 3.22 – 3.12 (m, 2H, 2x H-ciclohex-N), 2.08 – 1.93 (m, 4H, 2x H-ciclohex-O). ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD) δ 95.1, 77.2, 75.0, 71.3, 69.1, 66.7, 58.2, 56.1, 56.0, 55.6, 40.3, 40.0, 28.5, 26.8. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C₁₄H₂₇N₄O₅ [M+H]⁺: 331.1976, encontrada 331.1987.

Compuesto 30.

El compuesto deseado se obtuvo siguiendo el *procedimiento general XI*, a partir de una disolución del compuesto **29** (85 mg, 0.3 mmol) en MeOH (3 mL), a la cual se adicionó sucesivamente formaldehído acuoso al 37% (190 µL 1.5 mmol), NaBH₃CN (50 mg, 0.8 mmol) y AcOH (30 µL, 0.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta observar la desaparición completa del producto de partida por TLC (aprox. 6 h). A continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 9:1) dando lugar al compuesto **30** (75 mg, 85%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5.03 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-1), 4.61 – 4.52 (m, 1H, H-3), 3.90 (dt, *J* = 10.0, 3.5 Hz, 1H, H-5), 3.71 (s, 1H, H-ciclohex-O), 3.53 (dd, *J* = 3.5, 1.4 Hz, 2H, H-6a, H-6b), 3.47 – 3.41 (m, 4H, H-2, OMe), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.31 – 3.26 (m, 1H, H-4), 2.76 (q, *J* = 10.0 Hz, 2H, 2x H-ciclohex), 2.46 – 2.32 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 2.29 (s, 3H, Me-N), 1.98 – 1.65 (m, 4H, 4x H-ciclohex). ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD) δ 94.8, 77.4, 75.1, 71.8, 71.3, 66.4, 58.3, 56.2, 55.9, 55.6, 52.0 (2xCH₂), 44.7, 31.5, 29.7. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C₁₅H₂₉N₄O₅ [M+H]⁺: 345.2132, encontrada 345.2145.

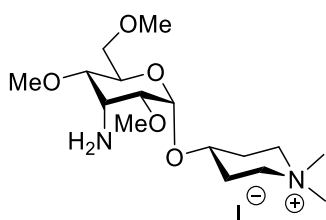
Compuesto 31.



A partir de una disolución del compuesto **30** (75 mg, 0.2 mmol) en MeOH (3 mL) y siguiendo el *procedimiento general XII*, se adicionó NaHCO₃ sólido (76 mg, 0.9 mmol) y MeI (43 μ L, 0.7 mmol); la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h.

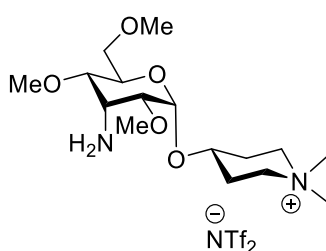
A continuación, se añadieron unas gotas de MeOH a 0 °C para eliminar el exceso de MeI y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/MeOH/NH₄OH 17:2:1) obteniéndose el compuesto **31** (35 mg, 45%). **¹H RMN** (500 MHz, CD₃OD) δ 5.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H-1), 4.71 (t, J = 3.5 Hz, 1H, H-3), 4.04 (tt, J = 5.1, 3.0 Hz, 1H, H-ciclohex-O), 3.92 (ddd, J = 10.0, 5.3, 2.0 Hz, 1H, H-5), 3.70 – 3.59 (m, 3H, H-6a, 2x H-ciclohex-N⁺), 3.57 – 3.52 (m, 2H, H-2, H-6b), 3.51 (s, 3H, OMe), 3.49 – 3.44 (m, 2H, 2x H-ciclohex-N⁺), 3.43 (s, 3H, OMe), 3.37 – 3.34 (m, 4H, H4, OMe), 3.21 (t, J = 1.9 Hz, 6H, 2x Me-N⁺), 2.28 (dd, J = 15.4, 11.7 Hz, 1H, H-ciclohex), 2.18 (t, J = 13.5 Hz, 1H, H-ciclohex), 2.06 (d, J = 16.0 Hz, 2H, 2x H-ciclohex). **¹³C RMN** (126 MHz, CD₃OD) δ 94.8, 77.0, 75.0, 71.3, 67.1, 66.7, 58.3, 58.3 (2x C-ciclohex-N), 56.2, 56.0, 55.8, 54.1, 48.1, 26.2, 24.4. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para C₁₆H₃₁N₄O₅⁺ [M]⁺: 359.2289, encontrada 359.2284.

Compuesto M8a.



El derivado **M8a** se preparó a partir del compuesto **31** (20 mg, 0.1 mmol) y PMe₃ (1M, THF) (83 μ L, 0.1 mmol) siguiendo el *procedimiento general XIII* (4 h, 65 °C). El subproducto que se forma (óxido de trimetilfosfina) se eliminó lavando (4 veces) el crudo seco con AcOEt y finalmente con mezclas más polares de CHCl₃/MeOH, 9:1 (4 veces) se obtuvo el compuesto **M8a** (15 mg, 83%). Este producto no se purificó, sino que fue empleado directamente en la reacción de cambio de contraión.

Compuesto M8.

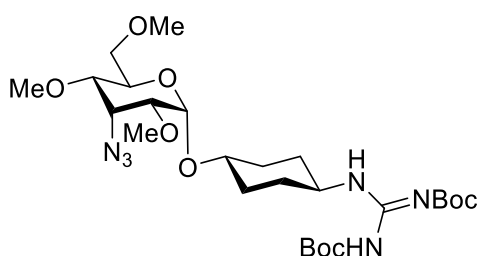


A partir del compuesto **M8a** (15 mg, 0.1 mmol) se lleva a cabo un cambio de contraión con LiNTf₂ (19 mg, 0.1 mmol) siguiendo el *procedimiento general XIV*, dando lugar al compuesto final **M8** (14 mg, 93%). **¹H RMN** (400 MHz, CD₃OD) δ 5.03 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H-1), 4.02 – 3.97 (m, 1H, H-ciclohex-O), 3.92 (ddd, J = 10.3, 5.6, 1.9 Hz, 1H, H-5), 3.80 (t, J = 4.1 Hz, 1H, H-3), 3.67 – 3.52 (m, 4H, H-6a, H-6b, CH₂ciclohex-N⁺), 3.45 (s, 3H, OMe), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.39 – 3.34 (m, 6H, H-2,

$\text{CH}_2\text{ciclohex-N}^+$, OMe), 3.23 – 3.18 (m, 4H, H-4, Me- N^+), 3.15 (s, 3H, Me- N^+), 2.30 – 1.98 (m, 4H, 2x $\text{CH}_2\text{ciclohex-CH-O}$). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD) δ 119.8 (q, J = 320.8 Hz, 2xTf), 96.0, 76.2, 75.8, 71.8 67.8, 65.8, 58.5, 58.2 (2xCciclohex-N), 55.6, 55.5, 53.2 48.3, 46.4, 26.0, 24.2. HRMS (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5^+$ $[\text{M}]^+$: 333.2388, encontrada 333.2384.

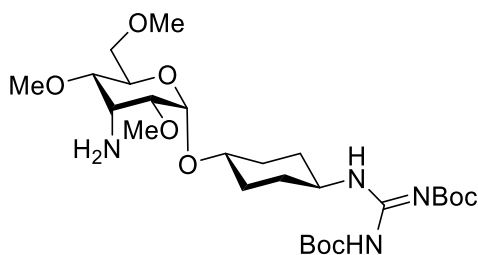
6.3.5 Introducción de funciones guanidinio y reacciones de desprotección

Compuesto 32.



Dicho compuesto se sintetizó a partir del derivado **16** (115 mg, 0.3 mmol), siguiendo las directrices del *procedimiento general XV*. Se disolvió en 3 mL de MeOH (10 mL/mmol), y se añadió DIPEA (0.45 mL, 1.5 mL/mmol) y a continuación 1,3-di-boc-2-(trifluorometilsulfonil)guanidina (129 mg, 0.33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 16 h hasta ver la desaparición del producto de partida en TLC, seguidamente el crudo se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 7:3) para dar el compuesto **32** (140 mg, 72 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (d, J = 8.2 Hz, 1H, NH), 5.28 (s, 1H, NH), 5.06 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H-1), 4.41 (t, J = 3.5 Hz, 1H, H-3), 4.10 – 3.91 (m, 2H, H-5, H-ciclohex-O), 3.64 – 3.49 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-ciclohex-N), 3.44 - 3.39 (m, 6H, 2xOMe), 3.38 – 3.33 (m, 5H, OMe, H-2, H-4), 2.12 – 2.02 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 2.00 – 1.90 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.70 – 1.52 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.51 (s, 9H, 3xMe), 1.44 – 1.37 (m, 9H, 3xMe), 1.33 – 1.20 (m, 2H, 2x H-ciclohex). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 163.8, 155.4, 153.3, 94.5, 83.0, 79.1, 77.3, 75.30, 75.26, 70.8, 66.0, 59.3, 57.1, 56.9, 56.6, 47.8, 30.9, 30.2, 29.9, 29.1, 28.3 (3xMe), 28.1 (3xMe). HRMS (ESI+) m/z calculada para $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{N}_6\text{O}_9$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 587.3399, encontrada 587.3398.

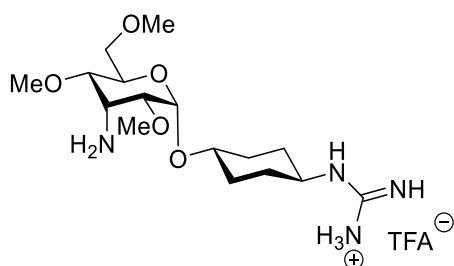
Compuesto 33.



A una disolución del compuesto **32** (140 mg, 0.2 mmol) en $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ (1:1) se añade PMe_3 (1M, THF) (0.3 mL, 0.3 mmol) y NaOH 0.1 M (0.2 mL), siguiendo el *procedimiento general XIII* (65 °C, 4 h en el microondas). El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 7:3) para rendir el compuesto **33** (85 mg, 64%). ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 5.09 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H-1), 3.90 – 3.82 (m, 1H, H-5), 3.80 (t, J = 4.1 Hz, 1H, H-3), 3.72 – 3.55 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-

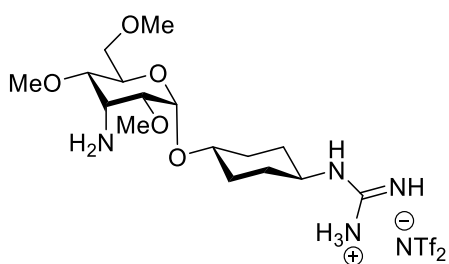
ciclohex-O), 3.54 (s, 1H, H-ciclohex-N), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.37 – 3.34 (m, 1H, H-2), 3.30 – 3.26 (m, 1H, H-4), 2.11 – 1.97 (m, 4H, 4x H-ciclohex), 1.56 (tdd, $J = 13.3, 8.4, 3.1$ Hz, 1H, H-ciclohex), 1.48 – 1.39 (m, 20H, 6xMe (2x^tBu)), 2x H-ciclohex), 1.42 – 1.23 (m, 1H, H-ciclohex). ¹³C RMN (126 MHz, CD₃OD) δ 162.7, 160.4, 160.3, 95.5, 77.9, 75.8, 75.6, 75.0, 71.5, 65.4, 58.2, 55.7, 55.5, 48.5, 47.3, 47.1, 31.1, 30.1, 30.0, 29.2, 28.3 (3xCH₃), 28.1 (3xCH₃). **HRMS (ESI+) m/z** calculada para C₂₆H₄₉N₄O₉ [M+H]⁺: 561.3399, encontrada 561.3398.

Compuesto M9a.

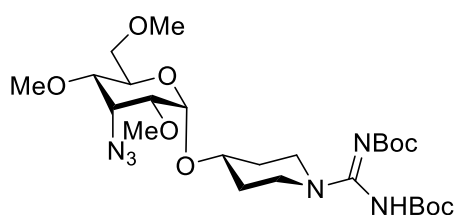


A una disolución del compuesto **33** (25 mg, 0.1 mmol) en 3 mL de DCM se añade a 0 °C un exceso de TFA (0.33 mL). La reacción se agita vigorosamente hasta observar la desaparición del producto de partida (aprox. 8 h). A continuación, la mezcla se evapora a presión reducida y el crudo resultante se empleó en la siguiente reacción sin purificación previa.

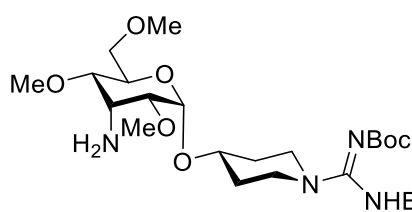
Compuesto M9.



El modelo final **M9** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general XIV*, por reacción con el compuesto **M9a** (16 mg, 0.1 mmol) y LiNTf₂ (13 mg, 0.1 mmol), dando lugar al compuesto final **M9** (10 mg, 62%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5.19 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-1), 4.13 (t, $J = 4.3$ Hz, 1H, H-3), 3.85 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, H-5), 3.71 – 3.60 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-ciclohex-O), 3.59 – 3.54 (m, 1H, H-4), 3.52 (t, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-2), 3.47 (s, 3H, OMe), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.42 – 3.34 (m, 4H, OMe, H-ciclohex-N), 2.18 – 1.92 (m, 4H, 4x H-ciclohex), 1.67 – 1.27 (m, 4H, 4x H-ciclohex). ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD) δ 156.5, 119.9 (q, $J = 320.9$ Hz, 2x Tf), 94.8, 76.6, 72.8, 72.3, 70.9, 65.6, 58.4, 57.0, 56.0, 49.4, 48.7, 30.8, 30.1, 29.9, 29.8. **HRMS (ESI+) m/z** calculada para C₁₆H₃₃N₄O₅⁺ [M]⁺: 361.2445, encontrada 361.2454. **HRMS (ESI-) m/z** calculada para C₂F₆NO₄S₂⁻ [M]⁻: 279.9178, encontrada: 279.9184.

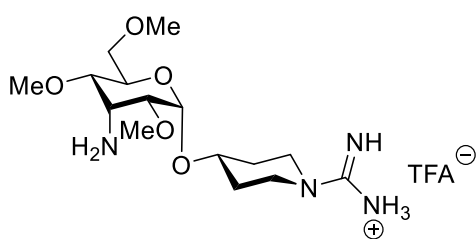
Compuesto 34.

Dicho compuesto se sintetizó a partir del derivado **29** (50 mg, 0.2 mmol), siguiendo el *procedimiento general XV*. Este se disolvió en 2 mL de MeOH (10 mL/mmol), y se añadió DIPEA (0.3 mL, 1.5 mL/mmol) y a continuación 1,3-di-boc-2-(trifluorometilsulfonyl)guanidina (86 mg, 0.22 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 16 h hasta observar la desaparición del producto de partida en TLC, seguidamente el crudo se evaporó a sequedad y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 4:6) para dar el compuesto **34** (38 mg, 44 %). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.09 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-1), 4.47 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-3), 3.98 (dt, *J* = 10.1, 2.5 Hz, 1H, H-5), 3.90 (dq, *J* = 6.7, 3.4 Hz, 1H, H-ciclohex-O), 3.73 (s, 1H, NH), 3.67 – 3.58 (m, 1H, H-6a), 3.58 – 3.50 (m, 1H, H-6b), 3.43 (s, 3H, OMe), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.42 – 3.39 (m, 1H, H-2), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.35 (ddd, *J* = 9.8, 3.2, 1.1 Hz, 1H, H-4), 2.03 – 1.74 (m, 4H, 4x H-ciclohex), 1.47 (dd, *J* = 3.1, 1.3 Hz, 18H, 6xCH₃), 1.33 – 1.17 (m, 4H, 4x H-ciclohex). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 155.1, 155.0 (2xCO), 94.8, 79.4, 77.8, 77.7, 74.9, 72.5, 70.7, 66.3, 59.3, 57.0, 56.9, 56.2, 31.9, 30.1 (2xC-ciclohex), 28.4, 28.1 (6xMe). **HRMS (ESI+) m/z** calculada para C₂₅H₄₅N₆O₉ [M+H]⁺: 573.3243, encontrada 573.3244.

Compuesto 35.

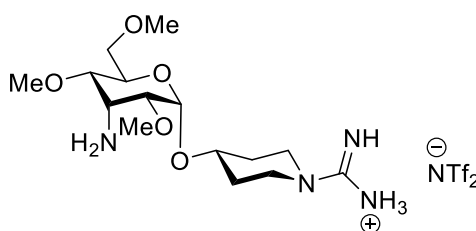
A una disolución del compuesto **34** (38 mg, 0.06 mmol) en H₂O/MeOH (1:1, 5 mL/mmol) se añade PMe₃ (1M, THF) (10 μL, 0.08 mmol) y NaOH 0.1 M (0.15 mL), siguiendo el *procedimiento general XIII* (65 °C, 4 h en el microondas). El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 8:2) para rendir el compuesto **35** (13 mg, 36%). **¹H RMN** (400 MHz, CD₃OD) δ 5.08 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1), 3.91 (dt, *J* = 7.1, 3.6 Hz, 1H, H-ciclohex-O), 3.86 (ddd, *J* = 10.2, 4.3, 2.4 Hz, 1H, H-5), 3.78 (q, *J* = 3.1 Hz, 1H, H-3), 3.74 – 3.60 (m, 2H, 2x H-ciclohex-N), 3.60 – 3.56 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.42 (d, *J* = 1.8 Hz, 5H, OMe, 2x H-ciclohex-N), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.35 (s, 3H, OMe), 3.33 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-2), 3.28 – 3.22 (m, 1H, H-4), 1.95 (ddt, *J* = 12.6, 8.1, 4.0 Hz, 1H, H-ciclohex), 1.87 (td, *J* = 8.6, 3.8 Hz, 1H, H-ciclohex), 1.73 (dddq, *J* = 17.2, 10.5, 6.3, 3.7 Hz, 2H, 2x H-ciclohex), 1.45 (s, 18H, 6xMe). **¹³C RMN** (101 MHz, CD₃OD) δ 155.2, 153.0 (2xCO), 95.8, 95.6, 75.8, 75.1, 73.0, 71.6, 65.63, 65.59, 58.3, 55.8, 55.6, 47.1, 43.3 43.1, 31.6, 29.7, 27.2 (2x^tBu). **HRMS (ESI+) m/z** calculada para C₂₅H₄₇N₄O₉ [M+H]⁺: 547.3338, encontrada 547.3340.

Compuesto M10a.



A una disolución del compuesto **35** (13 mg, 0.02 mmol) en 3 mL de DCM se añade a 0 °C un exceso de TFA (0.33 mL). La reacción se agitó vigorosamente hasta observar la desaparición del producto de partida (aprox. 8 h). A continuación, la mezcla se evaporó a

Compuesto M10.

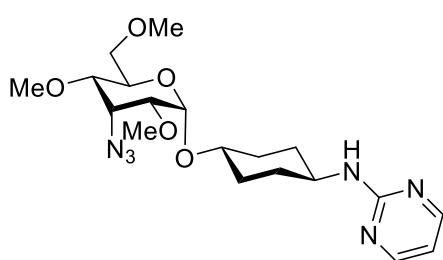


El modelo final **M10** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general XIV*, por reacción con el compuesto **M10a** (13 mg, 0.02 mmol) y LiNTf₂ (13 mg, 0.1 mmol), dando lugar al compuesto final **M10** (8 mg, 61%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5.11 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.07 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H, H-3), 3.91 (tt, *J* = 7.6, 3.7 Hz, 1H, H-ciclohex-O), 3.86 – 3.74 (m, 1H, H-5), 3.68 – 3.56 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 3.53 (t, *J* = 3.0 Hz, 2H, H-6a, H-6b), 3.51 – 3.43 (m, 2H, H-2, H-4), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.29 (s, 3H, OMe), 3.28 – 3.23 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 2.00 – 1.81 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.81 – 1.62 (m, 2H, 2x H-ciclohex). ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD) δ 156.3, 119.8 (q, *J* = 320.9 Hz, 2x Tf), 94.7, 73.00, 72.95, 72.3, 70.9, 65.7, 58.3, 57.0, 56.2, 48.3, 42.7, 42.5, 31.0, 29.3. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C₁₅H₃₁N₄O₅ [M+H]⁺: 347.2289, encontrada 347.2289.

6.3.6 Reacciones de funcionalización y desprotección orientadas a la obtención de los sistemas neutros

6.3.6.1. Preparación de los modelos de referencia R9, R10 y R10a

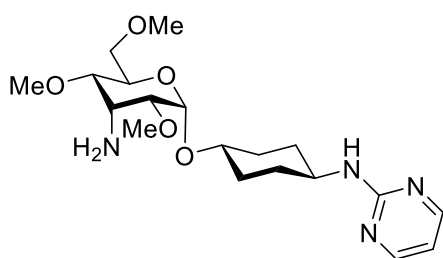
Compuesto 36.



Una disolución del derivado **16** (55 mg, 0.16 mmol) en EtOH (1 mL) se trató según las directrices del *procedimiento experimental XVI*. En primer lugar, se añadió Et₃N (22 μL, 0.16 mmol) y posteriormente 2-cloropirimidina (20 mg, 0.17 mmol), la mezcla de reacción se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 min. Después, el crudo se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 7:3) para rendir el compuesto **36** (59 mg,

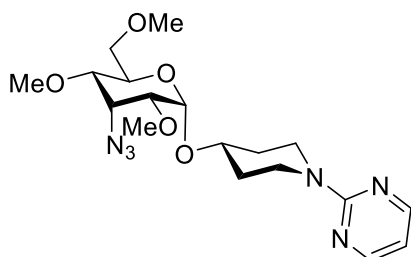
88%). **¹H RMN** (400 MHz, CD₃OD) δ 8.14 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, 2x H-Ar), 6.46 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-Ar), 4.97 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-1), 4.44 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-3), 3.84 (dt, *J* = 10.0, 3.5 Hz, 1H, H-5), 3.71 – 3.62 (m, 1H, H-ciclohex-N), 3.58 – 3.42 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-ciclohex-O), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.34 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H-2), 3.32 (s, 3H, OMe), 3.27 (s, 3H, OMe), 3.26 – 3.22 (m, 1H, H-4), 1.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H, 4x H-ciclohex), 1.56 – 1.17 (m, 4H, 4x H-ciclohex). **¹³C RMN** (101 MHz, CD₃OD) δ 161.6, 157.9 (2xC-Ar), 109.7, 94.4, 76.9, 75.9, 75.3, 71.2, 66.1, 58.2, 56.7, 55.7, 55.7, 48.8, 31.5, 30.1, 29.8, 29.6. **HRMS (ESI⁺) m/z** calculada para C₁₉H₃₁N₆O₅ [M+H]⁺: 423.2350, encontrada 423.2339.

Compuesto R9.



Una disolución del derivado **36** (48 mg, 0.11 mmol) en THF (2 mL) se trató según el *procedimiento experimental XIII*, añadiendo PMe₃ (1M, THF) (125 µL, 0.12 mmol) y NaOH 0.1 M (0.15 mL), la reacción se calentó a 45 °C durante 3 h (hasta la conversión total del producto de partida). La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 9:1) para rendir el compuesto **R9** (36 mg, 78%). **¹H RMN** (400 MHz, CD₃OD) δ 8.21 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H, 2x H-Ar), 6.54 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-Ar), 5.07 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-1), 3.89 – 3.80 (m, 1H, H-5), 3.78 – 3.68 (m, 2H, H-3, H-ciclohex-N), 3.66 – 3.55 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-ciclohex-O), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.31 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-2), 3.23 (dd, *J* = 10.2, 3.9 Hz, 1H, H-4), 2.04 (ddd, *J* = 15.4, 9.6, 5.8 Hz, 4H, 4x H-ciclohex), 1.49 – 1.22 (m, 4H, 4x H-ciclohex). **¹³C RMN** (101 MHz, CD₃OD) δ 161.6, 158.0 (2xCH-Ar), 109.8, 95.7, 76.3, 76.1, 75.4, 71.6, 65.4, 58.3, 55.6, 55.5, 48.8, 47.2, 31.7, 30.1, 29.9, 29.8. **HRMS (ESI⁺) m/z** calculada para C₁₉H₃₃N₄O₅ [M+H]⁺: 397.2445, encontrada 397.2445.

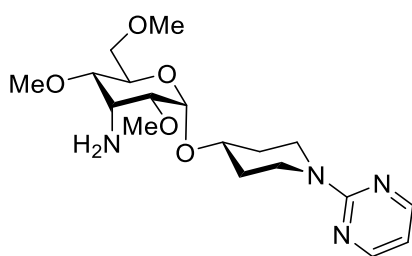
Compuesto 37.



A una disolución del derivado **29** (50 mg, 0.15 mmol) en EtOH (1 mL) se trató según las directrices del *procedimiento experimental XVI*, por el cual se añadió Et₃N (20 µL, 0.15 mmol) y 2-cloropirimidina (18 mg, 0.16 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en el microondas durante 30 min. Después, el crudo se llevó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 7:3) para rendir el compuesto **37** (59 mg, 88%). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H, 2x H-Ar), 6.42 (t, *J* = 4.7 Hz, 1H, H-Ar), 5.14 (d, *J* = 3.9

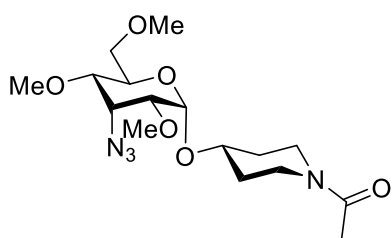
Hz, 1H, H-1), 4.46 (t, $J = 3.5$ Hz, 1H, H-3), 4.24 – 4.12 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 4.02 (dt, $J = 9.8, 2.7$ Hz, 1H, H-5), 3.91 (tt, $J = 7.6, 3.7$ Hz, 1H, H-ciclohex-O), 3.66 – 3.52 (m, 4H, 2x H-ciclohex, H-6a, H-6b), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.41 (dd, $J = 6.2, 3.7$ Hz, 1H, H-2), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.36 (dd, $J = 6.22, 3.5$ Hz, 1H, H-4), 1.95 – 1.83 (m, 1H, H-ciclohex), 1.83 – 1.64 (m, 3H, 3x H-ciclohex). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 161.6, 157.7 (2xCH-Ar), 109.4, 94.7, 77.7, 75.1, 73.8, 70.8, 66.3, 59.4, 57.1, 56.9, 56.5, 41.2, 41.0, 32.1, 30.3. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409.2194, encontrada 409.2194.

Compuesto R10a.



Una disolución del derivado **37** (25 mg, 0.06 mmol) en THF (1 mL) se trató según el *procedimiento experimental XIII*, añadiendo PMe_3 (1M, THF) (65 μL , 0.07 mmol) y NaOH 0.1 M (0.15 mL). La reacción se calentó a 45 °C durante 3 h (hasta la conversión total del producto de partida). La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 9:1) para obtener el compuesto **R10a** (21 mg, 91%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H, 2x H-Ar), 6.38 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-Ar), 5.07 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-1), 4.26 – 4.10 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 3.91 – 3.78 (m, 2H, H-5, H-ciclohex-O), 3.67 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-3), 3.59 – 3.52 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.41 (td, $J = 9.1, 4.5$ Hz, 2H, 2x H-ciclohex), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.34 (s, 3H, OMe), 3.32 (s, 3H, OMe), 3.23 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-2), 3.17 (dd, $J = 10.2, 3.8$ Hz, 1H, H-4), 1.93 – 1.82 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.71 – 1.53 (m, 2H, 2x H-ciclohex). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 161.6, 157.7 (2xCH-Ar), 109.6, 96.0, 76.9, 75.9, 74.0, 71.5, 65.4, 59.4, 56.5, 56.4, 47.8, 41.5, 41.2, 32.3, 30.3. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 383.2289, encontrada 383.2290.

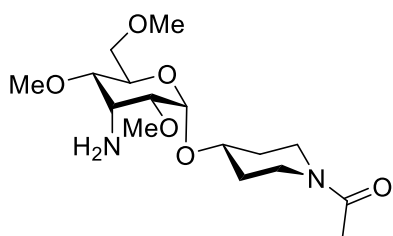
Compuesto 38.



Una disolución del derivado **29** (50 mg, 0.15 mmol) en DCM (3 mL) se trató según las directrices del *procedimiento experimental XVII*, por el cual se añadió anhídrido acético (43 μL , 0.45 mmol) y piridina (49 μL , 0.6 mmol) a 0 °C durante 3 h. El crudo se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 1:1) para rendir el compuesto **38** (42 mg, 76%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 5.07 (dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 1H, H-1), 4.47 (q, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-3), 3.97 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-5), 3.89 (s, 1H, H-ciclohex-O), 3.70 (s, 2H, 2x H-ciclohex), 3.63 - 3.59 (m, 2H, H-6a, H-ciclohex), 3.57 – 3.49 (m, 1H, H-6b), 3.46 – 3.38 (m, 7H, 2xOMe, H-2), 3.37 (s,

3H, OMe), 3.36 - 3.32 (m, 2H, H-4, H-ciclohex), 2.07 (s, 3H, AcN), 1.76 (s, 4H, 4x H-ciclohex). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 94.4, 77.7, 74.9, 73.1, 71.9, 70.7, 66.4, 59.4, 57.0, 56.1, 43.2, 38.2, 31.3, 29.9, 21.5. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 373.2082, encontrada 373.2076.

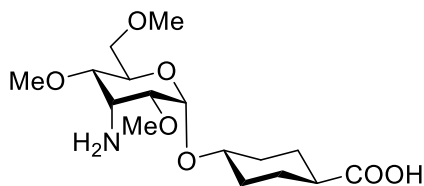
Compuesto R10.



Sobre una disolución del derivado **38** (42 mg, 0.11 mmol) en THF (2 mL) se trató según las directrices del *procedimiento experimental XIII*, por el cual se añadió PMe_3 (1M, THF) (140 μL , 0.14 mmol) y NaOH 0.1 M (0.15 mL). La reacción se calentó a 45 $^\circ\text{C}$ durante 3 h (hasta la conversión total del producto de partida). La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 9:1) rindiendo el derivado **R10** (31 mg, 82%). Este compuesto presenta un equilibrio conformacional lento, por lo que algunas señales aparecen desdobladas: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 5.09 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H, H-1), 3.95 – 3.84 (m, 2H, H-5, H-ciclohex-O), 3.84 – 3.65 (m, 3H, H-3, 2x H-ciclohex), 3.65 – 3.54 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.50 – 3.41 (m, 4H, OMe, H-ciclohex), 3.40 – 3.35 (m, 7H, 2x OMe, H-ciclohex), 3.33 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-2), 3.22 (dd, $J = 10.2, 3.8$ Hz, 1H, H-4), 2.10 (s, 3H, AcN), 2.01 – 1.53 (m, 4H, 4x H-ciclohex). ^{13}C RMN (101 MHz, CD_3OD) δ 170.1, 95.9, 76.3, 75.7, 72.8, 71.7, 65.6, 58.2, 55.5, 55.4, 46.8, 38.6, 38.3, 30.3, 29.2, 19.8. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 347.2177, encontrada 347.2171.

3.3.6.2. Preparación de los modelos R11, R12 y R13: Reacciones de hidrólisis y desprotección

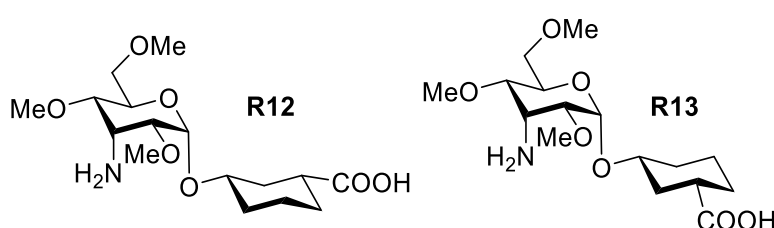
Compuesto R11.



El derivado **R11** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general XIII*, a partir de una disolución del derivado **G8a** (102 mg, 0.25 mmol) en THF (3 mL, 12 mL/mmol). En primer lugar, se añadió PMe_3 (1M, THF) (250 μL , 0.25 mmol) y después NaOH 0.1 M (0.15 mL). La reacción se calentó a 45 $^\circ\text{C}$ durante 5 h (hasta la conversión total del producto de partida), posteriormente la mezcla se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 8:2) rindiendo el derivado **R11** (55 mg, 62 %). ^1H RMN (500 MHz, CD_3CN) δ 6.99 (s, 3H, NH_3), 5.12 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-1), 4.01 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H, H-3), 3.86 (s, 1H, H-5), 3.63 – 3.52 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-ciclohex-O), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.39 (s, 5H, H-2, H-4, OMe), 3.35 (s, 3H, OMe), 2.20 (d, $J = 11.7$

Hz, 1H, H-ciclohex-CO₂), 2.15 – 2.07 (m, 1H, H-ciclohex), 2.07 – 1.97 (m, 3H, 3x H-ciclohex), 1.59 – 1.31 (m, 4H, 4x H-ciclohex). ¹³C RMN (126 MHz, CD₃CN) δ 174.2, 95.1, 76.8, 74.2, 73.7, 71.2, 65.5, 58.5, 56.7, 56.1, 47.3, 43.3, 32.4, 30.7, 27.7, 27.2. **HRMS (ESI-) m/z** calculada para C₁₆H₂₈NO₇⁻ [M]⁻: 346.1871, encontrada 346.1877.

Compuestos R12 y R13.



Los derivados **R12** y **R13** se sintetizaron siguiendo el *procedimiento general XIII*. A partir de una disolución del

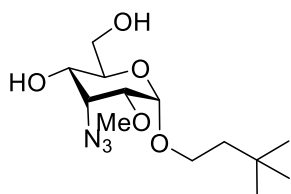
compuesto **G9a** (52 mg, 0.13 mmol) en THF (2 mL, 15 mL/mmol). En primer lugar, se añadió PMe₃ (1M, THF) (130 µL, 0.13 mmol) y después NaOH 0.1 M (0.10 mL). La reacción se calentó a 45 °C durante 5 h (hasta la conversión total del producto de partida), posteriormente la mezcla se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 8:2), mediante la cual se pudieron separar ambos diastereoisómeros, **R12** (20 mg, 44 %) y **R13** (20 mg, 44 %).

Compuesto **R12**: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5.20 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.05 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H, H-3), 3.93 (ddd, *J* = 10.4, 4.0, 2.0 Hz, 1H, H-5), 3.68 (dt, *J* = 10.2, 3.9 Hz, 2H, H-6a, H-ciclohex-O), 3.62 (dd, *J* = 11.0, 2.0 Hz, 1H, H-6b), 3.57 (dd, *J* = 10.4, 4.3 Hz, 1H, H-4), 3.51 - 3.45 (m, 7H, H-2, 2x OMe), 3.41 (s, 3H, OMe), 2.28 – 2.12 (m, 2H, H-ciclohex-CO₂H, H-ciclohex), 2.02 – 1.93 (m, 1H, H-ciclohex), 1.91 – 1.74 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.63 (q, *J* = 11.1 Hz, 1H, H-ciclohex), 1.40 – 1.24 (m, 3H, 3x H-ciclohex). ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD) δ 186.3, 98.3, 80.9, 77.3, 76.5, 74.6, 69.3, 62.2, 60.7, 59.7, 52.6, 48.4, 40.1, 34.8, 32.7, 26.6. **HRMS (ESI-) m/z** calculada para C₁₆H₂₈NO₇⁻ [M]⁻: 346.1871, encontrada 346.1872.

Compuesto **R13**: ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 5.16 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-1), 3.95 (t, *J* = 4.1 Hz, 1H, H-3), 3.87 (ddd, *J* = 10.4, 4.3, 2.1 Hz, 1H, H-5), 3.65 – 3.53 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-ciclohex-O), 3.46 – 3.44 (m, 1H, H-4), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.42 - 3.40 (m, 4H, H2, OMe), 3.36 (s, 3H, OMe), 2.22 – 2.08 (m, 2H, H-ciclohex-CO₂H, H-ciclohex), 2.01 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H-ciclohex), 1.87 – 1.71 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.53 – 1.20 (m, 4H, 4x H-ciclohex). ¹³C RMN (101 MHz, CD₃OD) δ 182.9, 95.4, 78.7, 73.9, 73.2, 71.0, 65.6, 58.3, 56.6, 55.8, 48.5, 45.0, 35.5, 32.9, 28.9, 23.4. **HRMS (ESI-) m/z** calculada para C₁₆H₂₈NO₇⁻ [M]⁻: 346.1871, encontrada 346.1873.

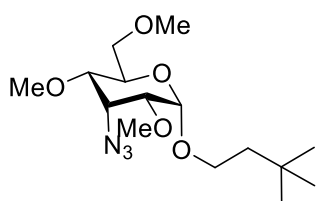
3.3.6.3. Preparación de los modelos M1, M2 y M3 y los sistemas de referencia R3, R4, R5, R6, R7 y R8: Reacciones de funcionalización y desprotección.

Compuesto 41.



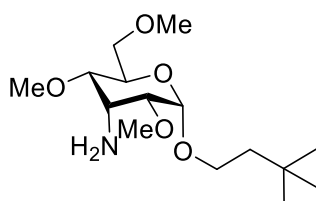
A partir de una disolución del compuesto **G20a** (66 mg, 0.17 mmol) en MeOH (4 mL) se añade *p*-TsOH hidratado, la reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 h y se para adicionando unas gotas de NH₄OH concentrado. La mezcla se lleva a sequedad y se emplea el crudo en la siguiente reacción sin purificación previa.

Compuesto 42.



Sobre una disolución del crudo **41** (51 mg, 0.17 mmol) en THF (1.7 mL, 10 mL/mmol) se llevó a cabo una reacción de metilación siguiendo las directrices del *procedimiento general I*. Se añadió MeI (21 µL, 0.34 mmol) y NaH (60 %) (10 mg, 0.26 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la completa transformación del producto de partida por TLC (aproximadamente 6 h). La reacción se detuvo por la adición de metanol a 0 °C y se extrajo con AcOEt. Por último, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, el residuo se concentró a vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 3:1) para obtener el derivado **42** (42 mg, 75%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.93 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-1), 4.43 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-3), 3.93 (ddd, *J* = 9.8, 3.4, 2.3 Hz, 1H, H-5), 3.76 (td, *J* = 9.4, 6.3 Hz, 1H, OCH_a), 3.64 (dd, *J* = 10.5, 3.4 Hz, 1H, H-6a), 3.57 (dd, *J* = 10.5, 2.2 Hz, 1H, H-6b), 3.50 (td, *J* = 9.4, 6.2 Hz, 1H, OCH_b), 3.45 (s, 3H, OMe), 3.43 (s, 3H, OMe), 3.41 – 3.36 (m, 2H, H-2, H-4), 3.39 (s, 3H, OMe), 1.69 – 1.54 (m, 2H, OCH₂CH₂^tBu), 0.91 (s, 9H, ^tBu). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 96.1, 77.2, 75.3, 70.7, 65.9, 65.8, 59.3, 57.1, 56.9, 56.8, 42.6, 29.6 (3xMe), 29.5 (C, ^tBu). HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C₁₅H₂₉N₃NaO₅ [M+Na]⁺: 354.1999, encontrada 354.1993.

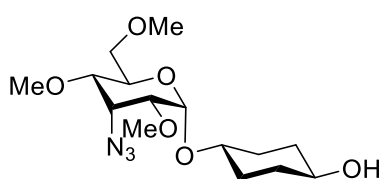
Compuesto M1.



El derivado **M1** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general XIII*, a partir del compuesto **42** (25 mg, 0.08 mmol) mediante la adición de PMe₃ (1M, THF) (8 µL, 0.08 mmol) y NaOH 0.1 M (16 µL, 0.2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó 3 h a 45 °C hasta la conversión completa del producto de partida. Posteriormente la mezcla se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de

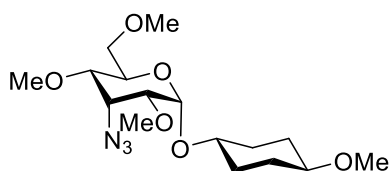
sílice (DCM/MeOH 9:1) para rendir el derivado **M1** (21 mg, 91%). **¹H RMN** (500 MHz, CD₃OD) δ 4.89 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-1), 3.86 – 3.76 (m, 2H, H-5, OCH₂CH₂^tBu), 3.73 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-3), 3.63 (dd, *J* = 10.8, 2.2 Hz, 1H, H-6a), 3.59 (dd, *J* = 10.8, 5.0 Hz, 1H, H-6b), 3.49 – 3.45 (m, 1H, OCH₂CH₂^tBu), 3.43 (s, 3H, OMe), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.33 (t, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-2), 3.22 (dd, *J* = 10.2, 3.9 Hz, 1H, H-4), 1.64 – 1.51 (m, 2H, OCH₂CH₂^tBu), 0.95 (s, 9H, ^tBu). **¹³C RMN** (126 MHz, CD₃OD) δ 98.7, 77.7, 77.0, 73.0, 67.1, 66.7, 59.6, 56.9, 56.8, 48.3, 44.0, 30.5, 30.1 (3 CH₃, ^tBu). **HRMS (ESI+) m/z** calculada para C₁₅H₃₂NO₅ [M+H]⁺: 306.2275, encontrada 306.2272.

Compuesto 39.

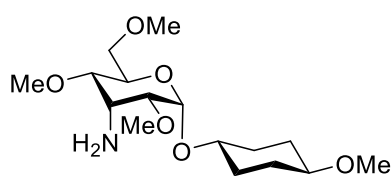


El derivado **39** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general VII* a partir de una disolución del derivado glicosilado **G10a** (220 mg, 0.5 mmol) en MeOH (12.5 mL, 25 mL/mmol). Se bajó la temperatura con un baño con hielo y se añadió una cantidad catalítica de sodio metálico, la mezcla se agitó a temperatura ambiente 12 h (hasta la completa conversión del producto de partida). Posteriormente se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 4:6) para rendir el derivado **39** (135 mg, 79%). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 5.06 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-1), 4.42 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-3), 3.97 (ddd, *J* = 9.8, 3.3, 2.2 Hz, 1H, H-5), 3.69 (tt, *J* = 9.4, 3.5 Hz, 1H, H-ciclohex-O), 3.64 – 3.57 (m, 2H, H-6a, H-ciclohex-OH), 3.55 (dd, *J* = 10.5, 2.1 Hz, 1H, H-6b), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.43 – 3.39 (m, 4H, OMe, H-2) 3.38 (s, 3H, OMe), 3.35 (dd, *J* = 9.7, 3.5 Hz, 1H, H-4), 2.01 – 1.93 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.55 (dt, *J* = 11.7, 9.6 Hz, 1H, H-ciclohex), 1.49 – 1.41 (m, 3H, 3x H-ciclohex), 1.39 – 1.27 (m, 2H, 2x H-ciclohex). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 94.4, 77.4, 75.2, 75.1, 70.7, 69.1, 65.9, 59.3, 57.1, 56.9, 56.6, 32.4, 32.1, 30.1, 28.2. **HRMS (ESI+) m/z** calculada para C₁₅H₂₈N₃O₆ [M+H]⁺: 346.1899, encontrada 346.1896.

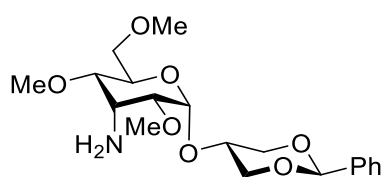
Compuesto 40.



A partir de una disolución del alcohol **39** (135 mg, 0.4 mmol) en THF (6 mL, 15 mL/mmol), se llevó a cabo una reacción de metilación siguiendo las directrices del *procedimiento general I*. Para ello se añadió MeI (50 μL, 0.8 mmol) y NaH al 60% (22 mg, 0.6 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 4 h hasta la conversión completa del producto de partida. Seguidamente se añadieron unas gotas de MeOH a 0 °C y se evaporó el disolvente. El crudo resultante se empleó en la siguiente etapa sin purificación previa.

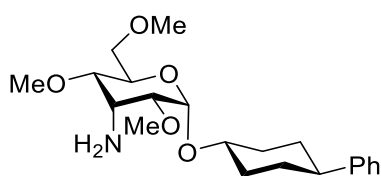
Compuesto M2.

Sobre una disolución del crudo anterior (129 mg, 0.36 mmol), en THF (4 mL, 10 mL/mmol) se siguieron las directrices del *procedimiento experimental XIII*. Se añadió PMe_3 (1M, THF) (360 μL , 0.36 mmol) y NaOH 0.1M (0.36 mL, 1 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó 2 h a 45 °C hasta la conversión completa del producto de partida Posteriormente la mezcla se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) para rendir el derivado **M2** (99 mg, 83%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 5.05 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H-1), 3.84 (dt, J = 10.2, 3.1 Hz, 1H, H-5), 3.70 (d, J = 4.1 Hz, 1H, H-3), 3.66 – 3.57 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-ciclohex-O), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.30 (s, 3H, H-ciclohex-OMe), 3.27 – 3.20 (m, 2H, H-2, H-4), 3.16 (tq, J = 10.7, 3.5 Hz, 1H, H-ciclohex-OMe), 2.13 – 1.89 (m, 4H, 4x H-ciclohex), 1.52 – 1.20 (m, 4H, 4x H-ciclohex). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 95.7, 77.6, 76.8, 75.8, 75.1, 71.4, 65.2, 59.3, 56.5, 56.5, 55.9, 47.9, 30.1, 28.7, 28.3, 28.0. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 334.2224, encontrada 334.2222.

Compuesto M3.

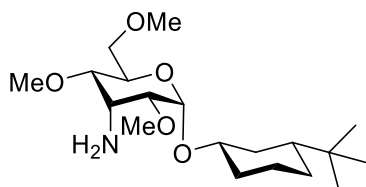
A partir de una disolución del derivado glicosilado **G11a** (34 mg, 0.08 mmol) en THF (1.6 mL, 20 mL/mmol) se siguieron las directrices del *procedimiento experimental XIII*. Se añadió PMe_3 (1M, THF) (80 μL , 0.08 mmol) y NaOH 0.1M (0.16 mL, 2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó 2 h a 45 °C hasta la conversión completa del producto de partida Posteriormente la mezcla se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) para rendir el derivado **M3** (29 mg, 93%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.42 (m, 2H, 2x H-Ar), 7.38 – 7.31 (m, 3H, 3x H-Ar), 5.38 (s, 1H, H-ciclohex-Ph), 5.04 (d, J = 3.8 Hz, 1H, H-1), 4.44 (ddd, J = 10.9, 5.2, 2.2 Hz, 1H, H-ciclohex), 4.36 (ddd, J = 11.2, 5.2, 2.2 Hz, 1H, H-ciclohex), 3.94 (tt, J = 10.2, 5.1 Hz, 1H, H-ciclohex-O), 3.83 (dt, J = 10.1, 3.0 Hz, 1H, H-5), 3.75 – 3.66 (m, 3H, H-3, 2x H-ciclohex), 3.63 – 3.58 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.27 (t, J = 4.0 Hz, 1H, H-2), 3.22 (dd, J = 10.1, 3.8 Hz, 1H, H-4). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 137.6, 129.1, 128.4 (2x CH-Ar), 126.2 (2x CH-Ar), 101.4, 98.0, 76.8, 75.7, 71.3, 70.8, 69.6, 68.4, 65.7, 59.5, 56.6 (2x CH_3), 47.5. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NO}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 384.2017, encontrada 384.2017.

Compuesto R3.

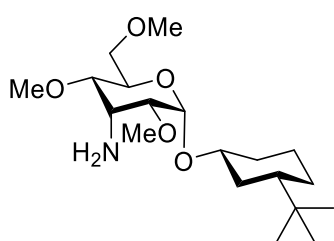


A una disolución del derivado glicosilado **G17a** (52 mg, 0.13 mmol) en THF (2 mL, 15 mL/mmol) se trató según el *procedimiento experimental XIII*. Se añadió PMe_3 (1M, THF) (130 μL , 0.13 mmol) y NaOH 0.1M (0.26 mL, 2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó aproximadamente 3 h a 45 °C hasta la conversión del producto de partida. Posteriormente la mezcla se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) para rendir el derivado **R3** (45 mg, 93%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.32 – 6.95 (m, 5H, 5x H-Ar), 5.11 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H-1), 3.86 (dt, J = 10.3, 3.4 Hz, 1H, H-5), 3.75 (t, J = 4.2 Hz, 1H, H-3), 3.72 – 3.49 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-ciclohex-O), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.41 - 3.37 (m, 6H, 2xOMe), 3.35 – 3.29 (m, 1H, H-2), 3.27 – 3.22 (m, 1H, H-4), 2.48 (ddd, J = 11.9, 8.2, 4.0 Hz, 1H, H-ciclohex-Ph), 2.31 – 2.08 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.96 – 1.76 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.67 – 1.44 (m, 4H, 4x H-ciclohex). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CD_3OD) δ 146.6, 128.0 (2x C-Ar), 126.5 (2x C-Ar), 125.8, 95.5, 77.0, 75.9, 75.3, 71.6, 65.4, 58.3, 55.7, 55.5, 43.6, 33.7, 32.5, 32.3, 32.2, 31.8. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 380.2431, encontrada 380.2428.

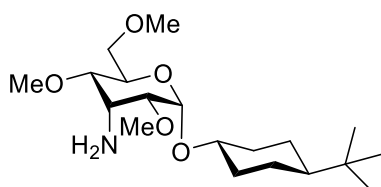
Compuesto R4.



Una disolución del derivado glicosilado **G13a** (42 mg, 0.1 mmol) en THF (2 mL, 20 mL/mmol) se trató según el *procedimiento experimental XIII*. Se añadió PMe_3 (1M, THF) (100 μL , 0.1 mmol) y NaOH 0.1M (0.2 mL, 2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó aproximadamente 3 h a 45 °C hasta la conversión del producto de partida. Posteriormente la mezcla se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) para obtener el compuesto **R4** (34 mg, 87%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 5.05 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H-1), 3.87 (ddd, J = 10.2, 5.3, 2.2 Hz, 1H, H-5), 3.67 (t, J = 4.0 Hz, 1H, H-3), 3.62 – 3.54 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.54 – 3.44 (m, 1H, H-ciclohex-O), 3.40 (s, 3H, OMe), 3.35 (s, 3H, OMe), 3.34 (s, 3H, OMe), 3.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H-2), 3.16 (dd, J = 10.2, 3.8 Hz, 1H, H-4), 2.14 (ddd, J = 11.2, 4.3, 2.2 Hz, 1H, H-ciclohex), 2.05 – 1.97 (m, 1H, H-ciclohex), 1.81 (dt, J = 12.9, 3.3 Hz, 1H, H-ciclohex), 1.75 – 1.63 (m, 1H, H-ciclohex), 1.27 – 0.96 (m, 4H, H-ciclohex-^tBu, 3x H-ciclohex), 0.89-0.82 (m, 10H, ^tBu y H-ciclohex). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CD_3OD) δ 95.9, 78.6, 76.5, 76.0, 71.9, 65.4, 58.2, 55.4, 55.3, 46.9, 35.2, 31.8, 31.8 (C^tBu y CH₂-ciclohex), 26.6 (3x CH₃), 26.3, 24.0. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 360.2744, encontrada 360.2739.

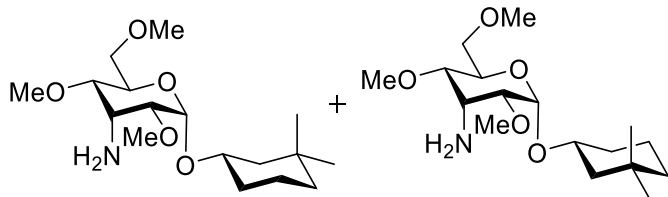
Compuesto R5.

Una disolución del derivado glicosilado **G14a** (65 mg, 0.16 mmol) en THF (3 mL, 20 mL/mmol) se trató según el *procedimiento experimental XIII*. Se añadió PMe_3 (1M, THF) (160 μL , 0.16 mmol) y NaOH 0.1M (0.32 mL, 2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó aproximadamente 3 h a 45 °C hasta la conversión del producto de partida. Seguidamente la mezcla se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) para obtener el compuesto **R5** (56 mg, 93%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 5.05 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-1), 3.86 – 3.80 (m, 1H, H-5), 3.69 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-3), 3.59 – 3.55 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.54 – 3.45 (m, 1H, H-ciclohex-O), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.35 (s, 3H, OMe), 3.34 (s, 3H, OMe), 3.32 – 3.24 (m, 1H, H-2), 3.19 (dd, $J = 10.3, 3.8$ Hz, 1H, H-4), 2.09 (ddq, $J = 11.6, 4.7, 2.3$ Hz, 1H, H-ciclohex), 2.05 – 1.97 (m, 1H, H-ciclohex), 1.80 (dq, $J = 9.7, 3.6$ Hz, 1H, H-ciclohex), 1.73 – 1.64 (m, 1H, H-ciclohex), 1.30 – 1.14 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.09 – 0.99 (m, 1H, H-ciclohex- ^tBu), 0.99 – 0.87 (m, 1H, H-ciclohex), 0.93 – 0.81 (m, 10H, ^tBu , H-ciclohex). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CD_3OD) δ 95.8, 78.3, 76.4, 75.7, 71.7, 65.3, 58.3, 55.4 (2x OMe), 47.0, 46.6, 33.7, 33.2, 31.9, 26.6 (3x CH_3), 26.3, 24.2. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 360.2744, encontrada 360.2740.

Compuesto R6.

Una disolución del derivado glicosilado **G12a** (60 mg, 0.16 mmol) en THF (2 mL) se trató según el *procedimiento experimental XIII*. Se añadió PMe_3 (1M, THF) (160 μL , 0.16 mmol) y NaOH 0.1M (0.32 mL, 2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó aproximadamente 3 h a 45 °C hasta la conversión del producto de partida. Seguidamente la mezcla se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) para obtener el compuesto **R6** (51 mg, 91%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 5.06 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H-1), 3.88 – 3.79 (m, 1H, H-5), 3.70 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-3), 3.61 – 3.56 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.52 – 3.43 (m, 1H, H-ciclohex-O), 3.41 (s, 3H, OMe), 3.37 (s, 3H, OMe), 3.35 (s, 3H, OMe), 3.28 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-2), 3.21 (dd, $J = 10.3, 3.9$ Hz, 1H, H-4), 2.07 (ddt, $J = 12.4, 7.0, 3.2$ Hz, 2H, 2x H-ciclohex), 1.88 – 1.73 (m, 2H, 2x H-ciclohex), 1.39 – 0.94 (m, 5H, 4x H-ciclohex, H-ciclohex- ^tBu), 0.85 (s, 9H, ^tBu). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CD_3OD) δ 95.3, 77.3, 76.2, 75.6, 71.6, 65.3, 58.2, 55.5, 55.4, 47.3, 47.0, 33.8, 31.73, 31.69, 26.7, 25.5, 25.3 (3x Me). **HRMS (ESI+)** m/z calculada para $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 360.2744, encontrada 360.2743.

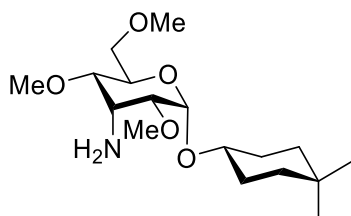
Compuesto R7.



Una disolución de la mezcla de diastereoisómeros **G16a** (20 mg, 0.06 mmol) en THF (1 mL) se trató según el *procedimiento experimental XIII*. Se añadió

PMe_3 (1M, THF) (60 μL , 0.06 mmol) y NaOH 0.1M (0.12 mL, 2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó aproximadamente 3 h a 45 °C hasta la conversión del producto de partida. Seguidamente la mezcla se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) pero no se pudieron aislar por separado los dos diastereoisómeros, por lo que se obtuvo la mezcla de aminas **R7** (15 mg, 83%). **HRMS (ESI+) m/z** calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 332.2431, encontrada 332.2429.

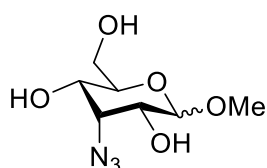
Compuesto R8.



Una disolución del derivado glicosilado **G15a** (40 mg, 0.1 mmol) en THF (2 mL) se trató según el *procedimiento experimental XIII*. Se añadió PMe_3 (1M, THF) (100 μL , 0.1 mmol) y NaOH 0.1M (0.20 mL, 2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó aproximadamente 3 h a 45 °C hasta la conversión del

producto de partida. Seguidamente la mezcla se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) para obtener el compuesto **R8** (30 mg, 81%). **^1H RMN** (400 MHz, CD_3OD) δ 5.06 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 3.86 (dt, J = 10.3, 3.5 Hz, 1H, H-5), 3.72 (t, J = 4.0 Hz, 1H, H-3), 3.67 – 3.58 (m, 3H, H-6a, H-6b, H-ciclohex-O), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.32 – 3.29 (m, 1H, H-2), 3.22 (dd, J = 10.3, 3.8 Hz, 1H, H-4), 1.78 (tdd, J = 14.3, 7.2, 3.4 Hz, 2H, 2x H-ciclohex), 1.70 – 1.40 (m, 4H, 4x H-ciclohex), 1.24 (dddt, J = 17.7, 13.7, 10.0, 4.5 Hz, 2H, 2x H-ciclohex), 0.95 (s, 3H, Me), 0.93 (s, 3H, Me). **^{13}C RMN** (101 MHz, CD_3OD) δ 95.5, 76.5, 75.8 (2x C), 71.7, 65.4, 58.3, 55.5, 55.4, 47.0, 36.2, 35.8, 29.3, 28.8, 28.6, 26.6, 26.3. **HRMS (ESI+) m/z** calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{34}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 332.2431, encontrada 332.2431.

Compuesto 43.

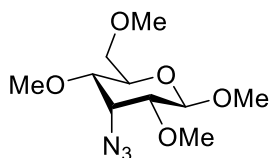


A una disolución del derivado **1** (1 g, 3.5 mmol) en 18 mL de MeOH (5 mL/mmol), se añadió lentamente a 0 °C AcCl (0.36 mL, 2% en volumen de MeOH). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Posteriormente se

evaporó el disolvente y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) para rendir el compuesto **43** (330 mg, 43%) como mezcla α/β

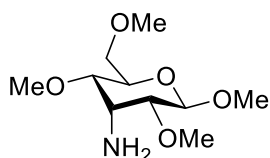
1:10. Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁶⁸

Compuesto 44.



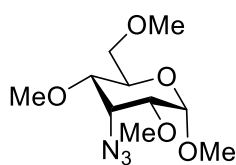
A partir de una disolución del derivado **43** (320 mg, 1.5 mmol) en THF (7.5 mL, 5 mL/mmol) se lleva a cabo una reacción de *per*-metilación siguiendo las directrices del procedimiento general *I*. En primer lugar, se adicionó a 0 °C MeI (270 mL, 4.7 mmol) y NaH (60%) (233 mg, 5.8 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h hasta observar por TLC la completa transformación del producto de partida. A continuación, se añadió MeOH a 0 °C para destruir el exceso de reactivo y el crudo se concentró a vacío. Posteriormente se redisolvió en DCM y se lavó con NaCl, la combinación de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente. Finalmente se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 8:2) obteniéndose de forma mayoritaria el estereómero β, compuesto **44** (260 mg, 61%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 4.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-1), 4.35 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H, H-3), 3.65 (ddt, *J* = 8.6, 4.5, 2.2 Hz, 1H, H-5), 3.57 (dd, *J* = 10.7, 2.0 Hz, 1H, H-6a), 3.50 (dd, *J* = 10.8, 4.2 Hz, 1H, H-6b), 3.47 (s, 3H, OMe), 3.45 (s, 3H, OMe), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.36 – 3.30 (m, 4H, OMe, H-4), 3.04 (dd, *J* = 7.7, 3.4 Hz, 1H, H-2). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 101.3, 79.2, 76.0, 72.3, 71.0, 59.7, 59.4, 58.7, 57.4, 56.9. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C₁₀H₂₀N₃O₅ [M+H]⁺: 261.1325, encontrada 261.1327.

Compuesto R0β.



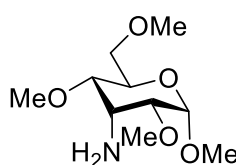
El derivado **R0β** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general XIII* a partir del compuesto **44** (160 mg, 0.61 mmol). Este se disolvió en THF (4 mL) y se añadió PMe₃ (1M, THF) (0.61 mL, 0.61 mmol) y NaOH 0.1M (1.2 mL, 2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó aproximadamente 3 h a 45 °C hasta la conversión total del producto de partida. Seguidamente la mezcla se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) para rendir el derivado **R0β** (125 mg, 87%). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 4.69 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-1), 3.91 (ddd, *J* = 9.6, 4.8, 2.1 Hz, 1H, H-5), 3.85 (t, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-3), 3.60 (dd, *J* = 10.8, 2.1 Hz, 1H, H-6a), 3.50 (dd, *J* = 10.8, 4.8 Hz, 1H, H-6b), 3.48 (s, 3H, OMe), 3.43 (s, 3H, OMe), 3.35 (s, 3H, OMe), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.21 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1H, H-4), 2.97 (dd, *J* = 7.7, 3.7 Hz, 1H, H-2), 2.29 (s, 2H, NH₂). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 100.5, 80.1, 76.8, 71.9, 71.3, 59.3, 58.0, 56.9, 56.8, 47.1. HRMS (ESI+) *m/z* calculada para C₁₀H₂₁NNaO₅ [M+Na]⁺: 258.1318, encontrada 258.1321.

Compuesto 45.



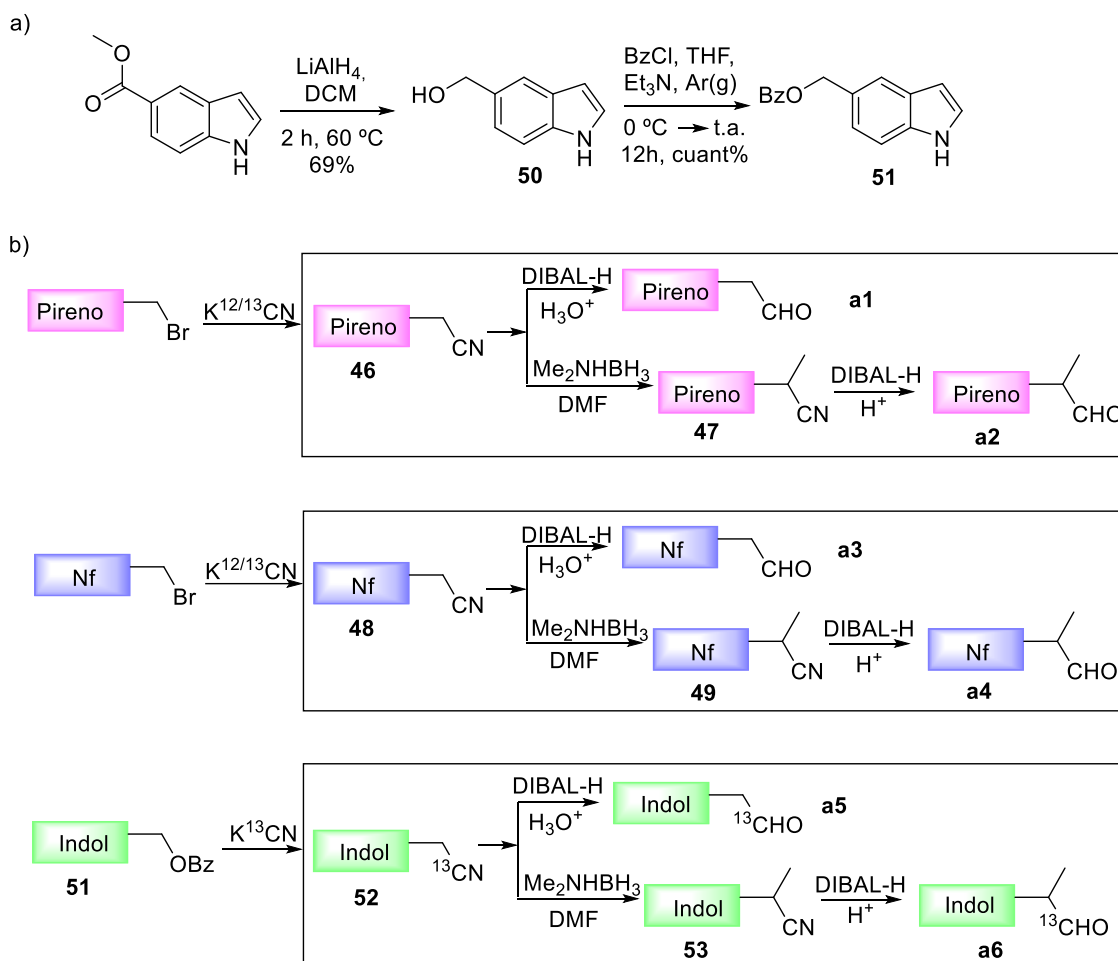
A partir de una disolución del compuesto **44** (260 mg, 1 mmol) en MeOH (5 mL) se añaden 2-3 gotas de H₂SO₄ concentrado y la reacción se agita a reflujo (65 °C) durante 16 h. Después, se dejó enfriar y se adicionaron unas gotas de Et₃N para neutralizar la reacción. Seguidamente se llevó a sequedad, y el crudo resultante se redisolvió en DCM y se lavó con una disolución saturada de NaCl. La combinación de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 8:2) para dar lugar al epímero α **45** (230 mg, 92%). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.84 (d, J = 4.0 Hz, 1H, H-1), 4.44 (t, J = 3.7 Hz, 1H, H-3), 3.94 – 3.89 (m, 1H, H-5), 3.67 – 3.58 (m, 2H, H-6a, H-6b), 3.47 (s, 3H, OMe), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.44 (s, 3H, OMe), 3.42 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H-4) 3.41 (s, 3H, OMe), 3.39 (t, J = 3.9 Hz, 1H, H-2). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 97.3, 76.9, 75.5, 70.7, 65.7, 59.3, 57.32, 57.29, 57.1, 56.0. **HRMS (ESI⁺) m/z** calculada para C₁₀H₂₀N₃O₅ [M+H]⁺: 261.1325, encontrada 261.1321.

Compuesto R0 α .



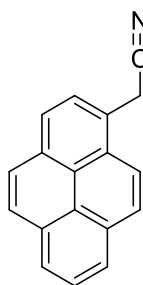
El derivado **R0 α** se sintetizó siguiendo el *procedimiento general XIII* a partir del compuesto **45** (29 mg, 0.11 mmol). Este se disolvió en THF (2 mL) y se añadió PMe₃ (1M, THF) (110 μ L, 0.11 mmol) y NaOH 0.1M (0.22 mL, 2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó aproximadamente 3 h a 45 °C hasta la conversión del producto de partida. Seguidamente la mezcla se evaporó a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH 9:1) para rendir el derivado **R0 α** (23 mg, 88%). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.90 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H-1), 4.30 (t, J = 4.0 Hz, 1H, H-3), 3.77 – 3.71 (m, 1H, H-5), 3.70 – 3.57 (m, 3H, H-4, H-6a, H-6b), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.45 – 3.42 (m, 7H, 2xOMe, H-2), 3.42 (s, 3H, OMe). **¹³C RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 97.7, 73.5, 71.7, 70.2, 65.3, 59.5, 58.1, 57.5, 56.0, 48.4. **HRMS (ESI⁺) m/z** calculada para C₁₀H₂₂NO₅ [M+H]⁺: 236.1493, encontrada 236.14925.

6.3.7 Preparación de sistemas aromáticos del tipo aril-acetaldehído y 2-aril-propionaldehído



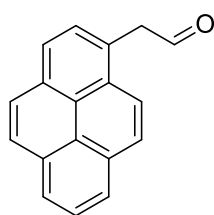
Esquema 6.4.- a) Funcionalización del precursor **51**. b) Ruta sintética empleada para la preparación de los aril-acetaldehídos (**a1**, **a3** y **a5**) y 2-aril-propionaldehídos (**a2**, **a4** y **a6**) con y sin marcaje isotópico proyectados.

Compuesto **46**



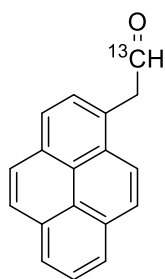
A partir del 1-bromometilpireno comercial (240 mg, 0.8 mmol) se disolvió en DCM anhidro (10 mL) y seguidamente se añadió KCN (104 mg, 1.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 45 °C hasta la total conversión del producto de partida (aproximadamente 3 h). Posteriormente, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una disolución saturada de NaCl, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y por último se evaporó el disolvente. El crudo resultante se purificó en cromatografía de gel de sílice (Hex/AcOEt, 9:1) para rendir el compuesto **46** (175 mg, 89 %). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁶⁹

Compuesto a1 (¹²C).



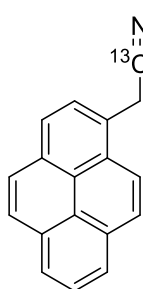
Para la obtención del derivado **a1** (¹²C) se siguieron las directrices del *procedimiento general XIX* de reducción de nitrilos. Se partió de una disolución del compuesto **46** (175 mg, 0.72 mmol) en DCM anhidro, la cual se enfrió a -78 °C. Seguidamente se adicionó DIBAL-H (1M en tolueno) (2.15 mL, 2.15 mmol) lentamente y la mezcla se agitó aproximadamente 3 h hasta que la temperatura alcanzó los -50 °C. A continuación, se añadió AcOEt para destruir el exceso de DIBAL-H y se dejó atemperar. Después se añadió una mezcla 1:1 de AcOH/H₂O y posteriormente se diluyó en DCM y se lavó con NaHCO₃. La combinación de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 9:1) para obtener el compuesto deseado **a1** (¹²C) (80 mg, 46%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁷⁰

Compuesto a1 (¹³C).



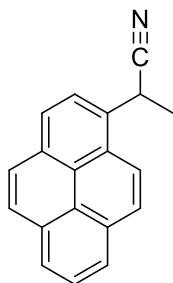
Para la obtención del derivado **a1** (¹³C) se siguieron las directrices del *procedimiento general XIX* de reducción de nitrilos. Se partió de una disolución del compuesto **46**¹³C (67 mg, 0.25 mmol) en DCM anhidro, la cual se enfrió a -78 °C. Seguidamente se adicionó DIBAL-H (1M en tolueno) (0.76 mL, 0.76 mmol) lentamente y la mezcla se agitó aproximadamente 3 h hasta que la temperatura alcanzó los -50 °C. A continuación, se añadió AcOEt para destruir el exceso de DIBAL-H y se dejó atemperar. Después se añadió una mezcla 1:1 de AcOH/H₂O y posteriormente se diluyó en DCM y se lavó con NaHCO₃. La combinación de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 9:1) para rendir el compuesto **a1** (¹³C) (34 mg, 53%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.89 (dt, ³J_{H-H} = 4.8 Hz, ³J_{H-H} = 4.8 Hz, ¹J_{H-13C} = 176.5 Hz, 1H, ¹³CH₂O), 8.25 – 7.89 (m, 9H, H-Ar), 4.40 (dd, J = 7.3, 2.4 Hz, 2H, CH₂¹³CHO). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 199.4 (¹³CHO), 131.4, 131.2, 130.8, 129.9, 128.6, 128.5, 127.7, 127.5, 126.3, 125.7, 125.6, 125.4, 125.2, 124.77, 122.9, 118.0, 48.9 (d, ¹J_{13C-12C} = 37.4 Hz). **HRMS (ESI+) m/z** calculada para C₁₇¹³CH₁₅N [M+H]⁺: 248.1077, encontrada: 248.1074.

Compuesto 46¹³C.



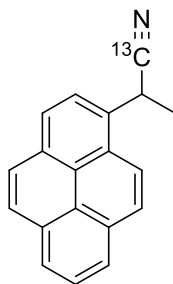
A partir del 1-bromometilpireno comercial (294 mg, 1 mmol) se disolvió en DCM (10 mL) anhidro y seguidamente se añadió K¹³CN (71 mg, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 45 °C hasta la total conversión del producto de partida (aproximadamente 5 h). Posteriormente, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con una disolución saturada de NaCl, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y por último se evaporó el disolvente. El crudo resultante se purificó en cromatografía de gel de sílice (Hex/AcOEt, 9:1) para rendir el compuesto **46**¹³C (220 mg, 91 %). **HRMS (ESI+) m/z** calculada para C₁₇¹³CH₁₄N [M+H]⁺: 245.1081, encontrada 245.1087.

Compuesto 47.



Para la obtención del derivado **47** se llevó a cabo una α -metilación selectiva del nitrilo **46** siguiendo las directrices del *procedimiento general XXIV*. Una disolución en atmósfera del derivado **46** (50 mg, 0.2 mmol) en 1 mL de DMF anhidra (5 mL/mmol) bajo estricta atmósfera de argón, se canuló a otro matraz que contenía una disolución de Me₂NH BH₃ (25 mg, 0.4 mmol) y ^tBuONa (58 mg, 0.6 mmol) en 1 mL de DMF anhidra (5 mL/mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C hasta observar la completa transformación del producto de partida (aproximadamente 30 min). Posteriormente, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con AcOEt y se lavó con H₂O y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó en cromatografía de gel de sílice (Hex/AcOEt, 9:1) para rendir el compuesto **47** (46 mg, 88%). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 – 7.99 (m, 9H, H-Ar), 4.91 (qd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H, CH), 1.88 (dd, J = 7.3, 1.5 Hz, 3H, CH₃). **¹³C RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 131.4, 131.3, 130.6, 130.1, 128.8, 128.0, 127.4, 126.4, 126.1, 125.9, 125.6, 125.4, 125.2, 124.8, 124.6, 122.2, 121.3, 28.8, 21.5. **HRMS (ESI+) m/z** calculada para C₁₉H₁₄N [M+H]⁺: 256.1205, encontrada: 256.1202.

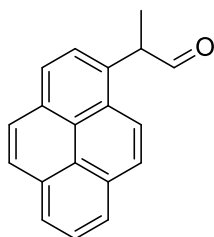
Compuesto 47¹³C.



Para la obtención del derivado **47**¹³C se llevó a cabo una α -metilación selectiva del nitrilo **53**¹³C siguiendo las directrices del *procedimiento general XXIV*. Una disolución del derivado **46**¹³C (100 mg, 0.4 mmol) en 2 mL de DMF anhidra (5 mL/mmol) bajo estricta atmósfera de argón, se canuló a otro matraz que contenía una disolución de Me₂NHBH₃ (49 mg, 0.8 mmol) y ^tBuONa (116 mg, 1.2 mmol) en 2 mL de DMF anhidra (5 mL/mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C hasta observar la completa transformación del

producto de partida (aproximadamente 30 min). Posteriormente, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con AcOEt y se lavó con H₂O y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó en cromatografía de gel de sílice (Hex/AcOEt, 9:1) para rendir el compuesto **47**¹³C (94 mg, 90%). **HRMS (ESI+) m/z** calculada para C₁₈¹³CH₁₃NNa [M+Na]⁺: 279.0974, encontrada 279.0975.

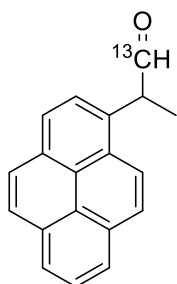
Compuesto **a2**(¹²C).



El compuesto **a2**(¹²C) se sintetizó a partir de una disolución del derivado **47** (46 mg, 0.18 mmol) en DCM anhidro. Seguidamente se adicionó DIBAL-H (1M en tolueno) (0.54 mL, 0.54 mmol) lentamente y la mezcla se agitó aproximadamente 3 h hasta que la temperatura alcanzó los -50 °C. A continuación, se añadió AcOEt para destruir el exceso de DIBAL-H y se dejó atemperar.

Después se adicionó una mezcla 1:1 de AcOH/H₂O y se diluyó en DCM y posteriormente se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃. La combinación de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 9:1) para rendir el compuesto **a2** (¹²C) (32 mg, 69 %). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, CHO), 8.31 – 8.13 (m, 5H, H-Ar), 8.13 – 8.00 (m, 3H, H-Ar), 7.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-Ar), 4.68 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, CH), 1.72 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃). **¹³C RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 201.3, 131.7, 131.5, 130.9, 130.8, 129.4, 128.5, 127.7, 127.5, 126.3, 125.7, 125.6, 125.4, 125.39, 125.36, 124.9, 122.4, 49.5, 15.3. **HRMS (ESI+) m/z** calculada para C₁₉H₁₅O [M+H]⁺: 259.1101, encontrada 259.1106.

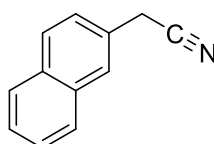
Compuesto **a2** (¹³C).



El compuesto **a2**(¹³C) marcado isotópicamente se sintetizó de forma análoga a el derivado **a2**(¹²C). A partir del derivado **47**¹³C (94 mg, 0.37 mmol) y por adición de DIBAL-H en tolueno 1 M (1.1 mL, 1.1 mmol) se llevó a cabo la reducción del nitrilo siguiendo las directrices del *procedimiento general XIX*. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 9:1) para rendir el compuesto **a2** (¹³C) (36 mg, 38 %). **HRMS (ESI)**

m/z calculada para C₁₈¹³CH₁₅O [M+H]⁺: 259.1156, encontrada 259.1161.

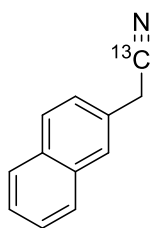
Compuesto **48**.



Una disolución del compuesto comercial bromuro de 2-metilnaftaleno (180 mg, 0.8 mmol) en una mezcla de DCM/H₂O (6:3, 2.4 mL/mmol) se trató según las directrices del

procedimiento general XVIII. Así, se adicionó cianuro de tetrabutylamonio (240 mg, 0.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 8 h a 45 °C hasta observar por TLC la transformación completa del producto de partida. Después, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con H₂O, la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hex/AcOEt, 9:1) obteniendo así el compuesto **48** (130 mg, 96 %). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁷¹

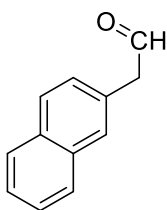
Compuesto **48**¹³C.



El compuesto marcado isotópicamente **48**¹³C se sintetizó de forma análoga a su homólogo **48**, preparado a partir de bromuro de 2-metilnaftaleno comercial (180 mg, 0.8 mmol). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 9:1) para rendir el compuesto **48**¹³C (110 mg, 81 %).

Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicado en la bibliografía.¹⁷¹

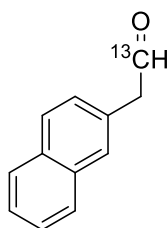
Compuesto **a3**(¹²C).



Para la obtención del derivado **a3** (¹²C) se siguieron las directrices del *procedimiento general XIX* de reducción de nitrilos. Se partió de una disolución del compuesto **48** (90 mg, 0.54 mmol) en DCM anhidro (5 mL, 10 mL/mmol), la cual se enfrió a -78 °C.

Seguidamente se adicionó DIBAL-H (1M en tolueno) (1.4 mL, 1.4 mmol) lentamente y la mezcla se agitó aproximadamente 3 h hasta que la temperatura alcanzó -50 °C. A continuación, se añadió AcOEt para destruir el exceso de DIBAL-H y se dejó atemperar. Después se añadió una mezcla 1:1 de AcOH/H₂O y posteriormente se diluyó en DCM y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃. La combinación de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 8:2) para obtener el compuesto deseado **a3**(¹²C) (71 mg, 78%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicado en la bibliografía.¹⁷²

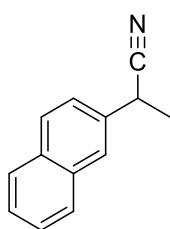
Compuesto **a3**(¹³C).



A partir del nitrilo **48**¹³C se siguieron las directrices del *procedimiento general XIX* de reducción de nitrilos, de forma similar a la descrita para su homólogo en ¹²C. A partir de una disolución del derivado **48**¹³C (45 mg, 0.27 mmol) en DCM anhidro (2.5 mL, 10 mL/mmol), se enfrió la disolución a -78 °C y se adicionó lentamente DIBAL-H en tolueno (0.7 mL, 0.7 mmol). La mezcla se

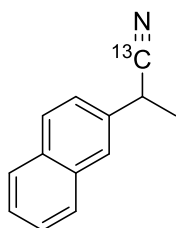
agitó aproximadamente 3 h hasta que la temperatura alcanzó $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, se añadió AcOEt para destruir el exceso de DIBAL-H y se dejó atemperar. Después se añadió una mezcla 1:1 de AcOH/H₂O y posteriormente se diluyó en DCM y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃. La combinación de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 8:2) para rendir el compuesto **a3**¹³C (23 mg, 52%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁷³

Compuesto 49.



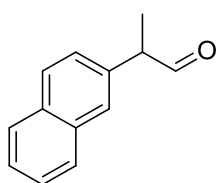
Para la obtención del derivado **49** se llevó a cabo una α -metilación selectiva del nitrilo **48** siguiendo las directrices del *procedimiento general XXIV*. Una disolución del derivado **48** (50 mg, 0.3 mmol) en 2 mL de DMF anhidra (5 mL/mmol) bajo estricta atmósfera de argón, se canuló a otro matraz que contenía una disolución de Me₂NH BH₃ (20 mg, 0.5 mmol) y ^tBuONa (44 mg, 0.5 mmol) en 2 mL de DMF anhidra (5 mL/mmol). La mezcla de reacción se calentó a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta observar la completa transformación del producto de partida (aproximadamente 30 min). Posteriormente, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con AcOEt y se lavó con H₂O y una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó en cromatografía de gel de sílice (Hex/AcOEt, 9:1) para rendir el compuesto **49** (26 mg, 48%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁴⁹

Compuesto 49¹³C.



El compuesto **49**¹³C marcado isotópicamente se sintetizó de forma análoga a su homólogo **49**. Por tanto, a partir del nitrilo **48**¹³C (95 mg, 0.6 mmol) se siguieron las directrices del *procedimiento general XX* de α -metilación selectiva. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/Tolueno, 3:7) obteniendo el compuesto **49**¹³C (26 mg, 25%).

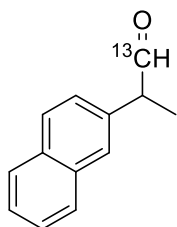
Compuesto a4(¹²C).



Una disolución del derivado **49** (20 mg, 0.11 mmol) en DCM anhidro (2.5 mL, 10 mL/mmol), se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se adicionó lentamente DIBAL-H (1.5 M, tolueno) (180 μL , 0.18 mmol). La mezcla se agitó aproximadamente 3 h hasta que la temperatura alcanzó $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$. A continuación, se añadió AcOEt para destruir el exceso de DIBAL-H y se dejó atemperar. Después se añadió una mezcla 1:1 de AcOH/H₂O y posteriormente se diluyó en DCM y se lavó con una disolución saturada de

NaHCO₃. La combinación de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 8:2) para rendir el compuesto **a4**(¹²C) (10 mg, 50 %). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁷⁴

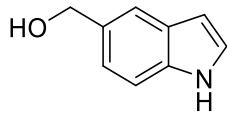
Compuesto a4(¹³C).



A partir del nitrilo **49**¹³C se siguen las directrices del *procedimiento general XIX* de reducción de nitrilo. Para ello se disuelve el producto **49**¹³C (25 mg, 0.14 mmol) en DCM anhidro (2 mL, 15 mL/mmol), se enfrió a -78 °C y se adicionó lentamente DIBAL-H (1.5 M, tolueno) (230 µL, 0.23 mmol). La mezcla de reacción se agitó aproximadamente 3 h hasta que la temperatura alcanzó -50 °C.

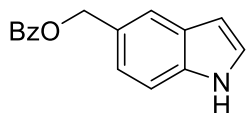
A continuación, se añadió AcOEt para destruir el exceso de DIBAL-H y se dejó atemperar. Después se añadió una mezcla 1:1 de AcOH/H₂O y posteriormente se diluyó en DCM y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃. La combinación de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y se concentró a vacío. El residuo se purificó en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 8:2) para rendir el compuesto **a4**(¹³C) (15 mg, 60 %). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁷⁵

Compuesto 50.



Sobre una disolución del compuesto comercial 5-indolcarboxilato de metilo (600 mg, 3.2 mmol) en THF anhidro (3 mL, 1 mL/mmol), se añadió LiAlH₄ (301 mg, 7.9 mmol) a 0 °C. Posteriormente la reacción se calentó a 65 °C y tras la conversión total del producto de partida (aproximadamente 2 h) se diluyó con Et₂O y se volvió a enfriar a 0 °C. Posteriormente el residuo se lavó de manera secuencial con H₂O, NaOH 0.1M y otra vez con H₂O. El precipitado formado se filtró y se lavó con Et₂O, este se evaporó a presión reducida para rendir el compuesto **50** (320 mg, 69%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁷⁶

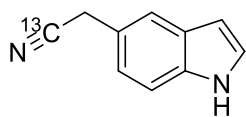
Compuesto 51.



Sobre una disolución del alcohol **50** (320 mg, 2.2 mmol) en THF anhidro se añadió a 0 °C cloruro de benzoilo (0.3 mL, 2.6 mmol) y Et₃N (0.9 mL, 6.5 mmol) en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 12 h) hasta la completa transformación del producto de partida. Posteriormente, se diluyó con DCM y se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ y H₂O. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida para rendir el

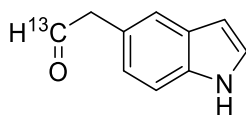
compuesto **51** (546 mg, cuantitativo). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.⁶⁶

Compuesto 52.



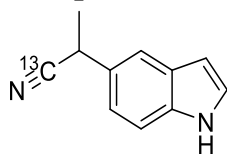
Sobre una disolución del derivado **51** (272 mg, 1 mmol) en DMF anhidra (5 mL, 5 mL/mmol), se añadió con K¹³CN (142 mg, 2.2 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 105 °C en el microondas durante 5 h. El crudo resultante se evaporó a presión reducida y se purificó en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 8:2) para obtener el compuesto **52** (57 mg, 34 %). **HRMS (ESI+) m/z** calculada para C₉¹³CH₉N₂ [M+H]⁺: 158.0794, encontrada 158.0792.

Compuesto a5.



A partir de una disolución del derivado **52** (57 mg, 0.4 mmol) en DCM anhidro (4 mL, 10 mL/mmol) se siguieron las directrices del *procedimiento general XIX* de reducción de nitrilos. La mezcla se enfrió a -78 °C y se adicionó lentamente DIBAL-H (1M, tolueno) (720 µL, 0.72 mmol). Posteriormente, la mezcla se agitó a -50 °C hasta la completa conversión del producto de partida (aproximadamente 3 h). Después se evaporó el disolvente y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 8:2) para rendir el compuesto **a5** (29 mg, 50%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁷⁷

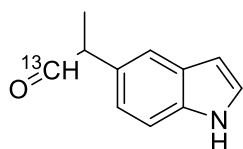
Compuesto 53.



Para la obtención del derivado **53** se llevó a cabo una α-metilación selectiva del nitrilo **52** siguiendo las directrices del *procedimiento general XXIV*. Una disolución del derivado **52** (36 mg, 0.23 mmol) en DMF anhidra (2.3 mL, 10 mL/mmol) bajo estricta atmósfera de argón, se canuló a otro matraz con una disolución de Me₂NH BH₃ (26 mg, 0.45 mmol) y ^tBuONa (64 mg, 0.7 mmol) en DMF anhidra (2 mL, 5 mL/mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C hasta observar la completa transformación del producto de partida (aproximadamente 30 min) por TLC. Posteriormente, la reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con AcOEt y se lavó con H₂O y NaCl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se eliminó el disolvente a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía de gel de sílice (Hex/Tolueno, 3:7) para rendir el compuesto **53** (10 mg, 26 %). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.23 (s, 1H, NH), 7.62 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, H-Ar), 7.45 – 7.35 (m, 1H, H-Ar), 7.26 – 7.25 (m, 1H, H-Ar), 7.20 – 7.10 (m, 1H, H-Ar), 6.55 (td, *J* = 2.1, 1.0 Hz, 1H, HAr), 3.99 (dq, *J* = 10.1, 7.3 Hz, 1H, H-¹³CN), 1.68 (ddd, *J* = 7.2, 5.8, 2.6 Hz, 3H, Me). **¹³C RMN**

(101 MHz, CDCl₃) δ 135.2, 128.9, 128.5, 125.4, 122.6, 120.9, 118.7, 111.8, 102.8, 31.2, 22.2. **HRMS (ESI+)** m/z calculada para C₁₀¹³CH₁₁N₂ [M+H]⁺ 171.0881 encontrada 171.0877.

Compuesto a6.

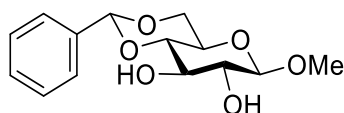


A partir de una disolución del derivado **53** (10 mg, 0.06 mmol) en DCM anhidro (2 mL, 30 mL/mmol) se siguieron las directrices del *procedimiento general XIX* de reducción de nitrilos. La mezcla se enfrió a -78 °C y se adicionó lentamente DIBAL-H (1M, tolueno) (120 μ L, 0.12 mmol). Posteriormente, la mezcla se agitó a -50 °C hasta la completa conversión del producto de partida (aproximadamente 3 h). Después se evaporó el disolvente y el residuo se purificó en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 8:2) para rendir el compuesto **a6** (3 mg, 30%). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 9.72 (dt, ³J_{H-H} = 1.5 Hz, ³J_{H-H} = 1.5 Hz, ¹J_{H-13C} = 170.2 Hz, 1H, ¹³CHO), 8.18 (sa, 1H, NH), 7.49 (dp, *J* = 1.5, 0.7 Hz, 1H, H-Ar), 7.41 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H, H-Ar), 7.24 (ddd, *J* = 3.4, 2.5, 0.4 Hz, 1H, H-Ar), 7.03 (dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1H, H-Ar), 6.55 (ddd, *J* = 3.1, 2.0, 0.9 Hz, 1H, H-Ar), 3.72 (pd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 1H, CH-¹³CHO), 1.49 (dd, *J* = 7.0, 5.0 Hz, 3H, CH₃). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 201.7, 135.1, 129.0, 128.5, 124.9, 122.5, 120.4, 111.6, 102.6, 53.1 (d, ¹J_{13C-12C} = 37.2 Hz), 15.1. **HRMS (ESI+)**: calculada para C₁₀¹³CH₁₂NO [M+H]⁺: 175.0947, encontrada 175.0947.

6.4 SÍNTESIS DE LOS MODELOS DEL OBJETIVO B

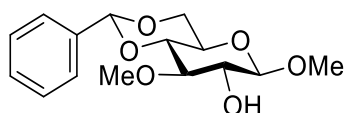
6.4.1 Síntesis de los derivados de 2-amino-2-desoxi-D-manosa

Compuesto 54.



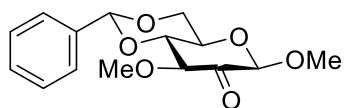
Seguindo el *procedimiento general II*, se llevó a cabo el acoplamiento entre el derivado comercial β -D-glucopiranosido de metilo (2 g, 10 mmol), dimetoximetil-benceno¹⁵³ (1.82 mL, 12 mmol) y *p*TsOH (172 mg, 1 mmol) disuelto en ACN (50 mL, 5 mL/mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se neutralizó con unas gotas de Et₃N y seguidamente se evaporó el disolvente y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 4:6) para rendir el compuesto **54** (1.85 g, 62 %). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁷⁸

Compuesto 55a.

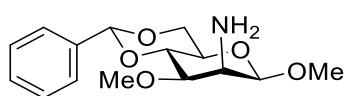


El derivado **55a** se obtuvo mediante una sucesión de dos etapas. En la primera etapa el derivado **54** (1.85 g, 6.6 mmol) se hizo reaccionar con óxido de dibutilestaño (1.55 g, 7.22 mmol) en tolueno (28 mL, 4 mL/mmol) en el microondas (110 °C, 1.3 h.). Seguidamente, se atemperó la mezcla y se concentró a presión reducida, el crudo se empleó tal cual en la segunda etapa. El crudo anterior se redisolvió en DMF (50 mL) y se añadió un exceso de MeI (4 mL, 65.6 mmol), la mezcla se calentó a 40 °C durante 15 h. Para eliminar el exceso de MeI presente en la mezcla se adicionó MeOH a 0 °C. Por último, se llevó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Tolueno/AcOEt, 6:4) para dar **55a** (937 mg, 48 %). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁷⁹

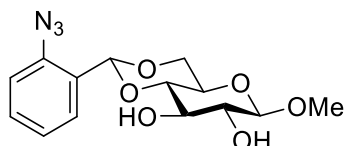
Compuesto 56.



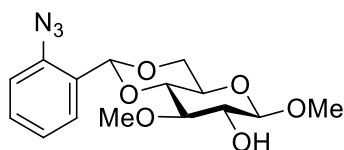
El alcohol **55a** se oxidó siguiendo las directrices del *procedimiento general XXII*. A partir de una disolución del derivado **55a** (973 mg, 3.16 mmol) en DMSO (12 mL) se adicionó Ac₂O (6 mL). La mezcla de reacción se agitó 12 h y a temperatura ambiente, seguidamente se evaporó el disolvente y el crudo obtenido se empleó en la siguiente reacción sin purificación previa.

Compuesto R14.

A partir del crudo **56** se siguió el *procedimiento general XXIII*, por el cual se disolvió en MeOH (30 mL) y se adicionó NH₄OAc (2.5 g, 30 mmol). Posteriormente se añadió NaBH₃CN (167 mg, 3.16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se transformó por completo el producto de partida (aproximadamente 3 días) obteniéndose el compuesto **R14** (910 mg, 98% 2 pasos). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.42 (m, 2H, 2x H-Ar), 7.35 – 7.27 (m, 3H, 3x H-Ar), 5.52 (s, 1H, H-Bnd), 4.37 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H-1), 4.28 (dd, *J* = 10.5, 4.9 Hz, 1H, H-6a), 4.02 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-4), 3.84 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H, H-6b), 3.51 (dd, *J* = 4.1, 1.7 Hz, 1H, H-3), 3.49 – 3.44 (m, 6H, 2xOMe), 3.38 (ddd, *J* = 9.5, 4.1, 1.6 Hz, 1H, H-2), 3.30 (td, *J* = 9.8, 4.9 Hz, 1H, H-5). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 137.4, 128.7, 128.0 (2x C-Ar), 126.0 (2x C-Ar), 102.3, 101.5, 79.5, 78.0, 68.5, 66.9, 58.0, 56.9, 52.4. HRMS (ESI+) *m/z*: calculada para C₁₅H₂₂NO₅ [M+H]⁺: 296.14925, encontrada 296.14971.

Compuesto 59.

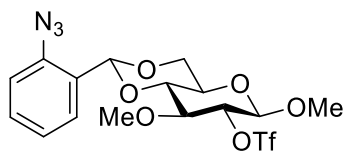
Para llevar a cabo la síntesis del compuesto **59** se siguieron las directrices del *procedimiento general II*. Sobre una disolución del derivado comercial β-D-glucopiranosido de metilo (2.4 g, 12.4 mmol) en ACN anhidro (25 mL, 2 mL/mmol) se adicionó el compuesto **58**¹⁸⁴ (2 g, 14.9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la conversión completa del producto de partida (aproximadamente 12 h). A continuación, se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 4:6) para rendir el compuesto **59** (1.63 g, 62 %). ¹H RMN(400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.40 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.20 – 7.13 (m, 2H, 2x H-Ar), 5.76 (s, 1H, H-Bnd), 4.35 – 4.29 (m, 2H, H1, H-6a), 3.79 (td, *J* = 9.7, 3.4 Hz, 2H, H-3, H-6b), 3.58 (s, 3H, OMe), 3.57 – 3.40 (m, 3H, H-2, H-4, H-5), 2.88 (s, 1H, OH), 2.80 (s, 1H, OH). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 137.7, 130.7, 128.1, 127.8, 125.0, 118.2, 104.2, 97.5, 80.8, 74.7, 73.2, 68.9, 66.5, 57.6. HRMS (ESI+) *m/z*: calculada para C₁₄H₁₇N₃NaO₆ [M+Na]⁺: 346.1010, encontrada 346.1005.

Compuesto 60.

El derivado **60** se obtuvo mediante una sucesión de dos etapas. En la primera etapa el derivado **59** (2.6 g, 8.1 mmol) se hizo reaccionar con óxido de dibutilestaño (2.1 g, 8.9 mmol) en tolueno (10 mL), la reacción se llevó a cabo en el microondas (110 °C, 1.3 h.). Seguidamente, se atemperó la mezcla y se concentró a presión reducida, el crudo se empleó tal cual en la segunda

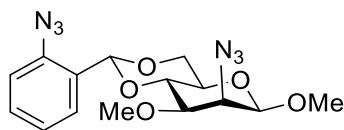
etapa. El crudo anterior se redisolvió en DMF (80 mL) y se añadió un exceso de MeI (4.3 mL, 72.4 mmol), la mezcla se calentó a 40 °C durante 16 h. Para eliminar el exceso de MeI presente en la mezcla se adicionó MeOH a 0 °C. Por último, se llevó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Tolueno/AcOEt, 6:4) para rendir el compuesto **60** (693 mg, 50 % en dos etapas). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (dt, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H, H-Ar), 7.39 (tt, *J* = 7.7, 2.1 Hz, 1H, H-Ar), 7.16 (ddd, *J* = 8.3, 3.9, 2.0 Hz, 2H, 2x H-Ar), 5.72 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-Bnd), 4.32 (d, *J* = 7.35, H1, H-1), 4.32 (dd, *J* = 11.0, 2.7 Hz, 1H, H-6a), 3.78 (td, *J* = 10.3, 2.9 Hz, 1H, H-6b), 3.66 – 3.52 (m, 7H, 2x OMe, H-5), 3.51 – 3.34 (m, 3H, H-2, H-3, H-4). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 137.8, 130.6, 128.4, 127.5, 124.9, 118.3, 104.3, 97.3, 82.2, 81.8, 74.1, 69.0, 66.4, 60.7, 57.5. HRMS (ESI+) *m/z*: calculada para C₁₅H₁₉N₃NaO₆ [M+Na]⁺: 360.1166, encontrada 360.1168.

Compuesto 61.



Para la formación del compuesto **61** se siguieron las directrices del *procedimiento general XXI*. A partir de una disolución del alcohol **60** (337 mg, 1 mmol) en DCM (10 mL, 10 mL/mmol) se añadió en atmósfera de argón Tf₂O (0.2 mL, 1.2 mmol) a -20 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a -20 °C (aproximadamente 1 h) hasta la completa conversión del producto de partida. Seguidamente, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó con HCl 1M y posteriormente con NaCl. La combinación de las fases orgánicas se secó sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo resultante se empleó en la siguiente reacción sin purificación previa.

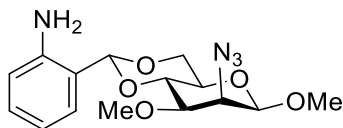
Compuesto 62.



Sobre el crudo **61** se llevó a cabo una sustitución nucleófila con inversión de configuración. A partir de una disolución del triflato crudo anterior (431 mg, 0.9 mmol) en DMF anhidra (10 mL) se añadió NaN₃ (236 mg, 3.64 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C hasta la completa desaparición por TLC del producto de partida (aproximadamente 12 h), y posteriormente se evaporó el disolvente. Después, el residuo se redisolvió en AcOEt y se lavó con una disolución saturada de NaCl, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 8:2), obteniéndose la azida **62** (300 mg, 83% en 2 etapas). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.38 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.15 (dtd, *J* = 7.6, 3.6, 1.1 Hz, 2H, 2x H-Ar), 5.76 (s, 1H, H-Bnd), 4.54 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, H-1), 4.30 (dd, *J* = 10.5, 4.9 Hz, 1H, H-6a), 4.13 (dd, *J* = 3.7, 1.4 Hz, 1H, H-2), 3.94 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-3), 3.87 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H, H-6b), 3.58 (s, 3H,

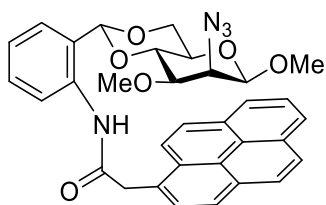
OMe), 3.57 – 3.53 (m, 1H, H-4), 3.53 (s, 3H, OMe), 3.36 (td, $J = 9.7, 4.9$ Hz, 1H, H-5). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 137.6, 130.4, 128.2, 127.4, 124.7, 118.1, 101.3, 97.4, 78.8, 78.6, 68.5, 67.2, 62.2, 58.6, 57.3. HRMS (ESI+) m/z : calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 385.12309, encontrada 385.12330.

Compuesto 63.



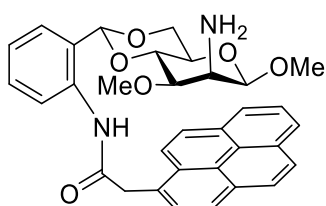
El derivado **63** se preparó siguiendo el *procedimiento general XIII*. Sobre una disolución de la azida **62** (100 mg, 0.21 mmol) en THF (2 mL, 10 mL/mmol) se añadió PMe_3 (1M, THF) (0.2 mL, 0.21mmol) y NaOH 0.1M (0.42 mL, 2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó aproximadamente 3 h a 0 °C hasta la conversión del producto de partida. Posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante (**63**) se empleó en la siguiente reacción sin purificación previa.

Compuesto 64.



El compuesto **64** se sintetizó siguiendo las directrices del *procedimiento general XX*. Sobre una disolución de la anilina **63** (100 mg, 0.3 mmol) en DMF anhidra (1.5 mL, 5 mL/mmol), se añadió ácido 1-pirenoacético comercial (94 mg, 0.36 mmol), DIPEA (130 μL , 0.75mmol) y HATU (145mg, 0.39 mmol). La mezcla de reacción se llevó a cabo en el microondas a 60 °C durante 1.3 h, hasta que no se detectó por TLC producto de partida. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (tolueno/AcOEt 8:2) rindiendo la amida **64** (106 mg, 62 %). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 – 8.02 (m, 10H, 10x H-Ar), 7.37 (ddd, $J = 8.7, 7.4, 1.7$ Hz, 1H, H-Ar), 7.09 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H, H-Ar), 7.01 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-Ar), 4.98 (s, 1H, H-Bnd), 4.48 (q, $J = 16.8$ Hz, 2H, CH_2 -pireno), 3.33 – 3.22 (m, 6H, OMe, H-2, H-4, H-6a), 3.03 (m, 4H, OMe, H-6b), 3.01 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, H-1) 1.91 (dd, $J = 9.7, 3.7$ Hz, 1H, H-3), 1.35 – 1.24 (m, 1H, H-5). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 136.3, 131.2, 131.0, 130.8, 130.2, 130.1, 129.2, 128.7, 128.6, 128.4, 128.1, 127.4, 126.7, 125.9, 125.8, 125.2, 125.1, 124.54, 124.48, 123.8, 123.4, 122.1, 103.9, 99.8, 78.1, 77.8, 68.2, 65.4, 61.4, 57.9, 56.7, 43.9. HRMS (ESI+) m/z : calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 579.22381, encontrada 579.22398.

Compuesto M14.

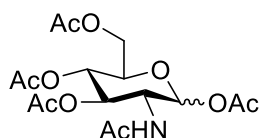


El compuesto **M14** se preparó siguiendo el *procedimiento general XIII*. Sobre una disolución de la azida **64** (50 mg, 0.09 mmol) en THF (2 mL, 22 mL/mmol) se añadió PMe_3 (1M, THF) (82 μL (0.09 mmol). La mezcla de reacción se agitó aproximadamente

4 h a temperatura ambiente hasta la conversión del producto de partida. Posteriormente se evaporó el disolvente y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 4:6) para rendir el derivado **M14** (38 mg, 80 %). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.61 – 7.96 (m, 10H, H-Ar), 7.35 (ddd, J = 8.6, 7.4, 1.7 Hz, 1H, H-Ar), 7.13 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H, H-Ar), 7.01 (td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-Ar), 5.02 (s, 1H, H-Bnd), 4.59 – 4.39 (m, 2H, CH_2 -pireno), 3.44 (t, J = 9.5 Hz, 1H, H-4), 3.32 (dd, J = 10.5, 5.2 Hz, 1H, H-6a), 3.26 (s, 3H, OMe), 3.13 (s, 1H, H-1), 3.08 (t, J = 10.4 Hz, 1H, H-6b), 3.02 (s, 3H, OMe), 2.82 (d, J = 3.4 Hz, 1H, H-2), 2.02 (dd, J = 9.6, 4.0 Hz, 1H, H-3), 1.54 (td, J = 9.8, 5.2 Hz, 1H, H-5). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.2, 136.2, 131.2, 131.1, 130.8, 130.1, 129.9, 129.1, 128.7, 128.5, 128.4, 128.0, 127.4, 126.6, 125.8, 125.7, 125.2, 125.1, 124.9, 124.6, 123.8, 123.4, 122.1, 103.4, 100.9, 78.5, 77.8, 68.3, 65.4, 57.2, 56.5, 51.5, 43.8. **HRMS (ESI+)** m/z : calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 553.23331, encontrada 553.23463.

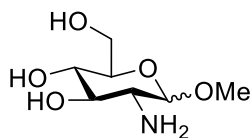
6.4.2 Síntesis de los modelos derivados de 2-amino-2-desoxi-D-glucosa

Compuesto 65.

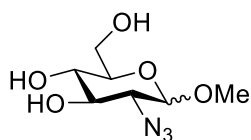


A partir de una disolución del compuesto comercial 2-amino-2-desoxi-D-glucopiranososa (930 mg, 5.14 mmol) se llevó a cabo una reacción de acetilación siguiendo las directrices del *procedimiento general XVII*, por el cual se añadió Ac_2O (10.3 mL, 2 mL/mmol) y piridina (15.5 mL, 3 mL/mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la completa transformación del producto de partida (aproximadamente 6 h). Seguidamente se adicionó EtOH y la mezcla se concentró a vacío, después el residuo se lavó con HCl 0.1M y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente. El compuesto **65** se utilizó sin purificar en la siguiente reacción.

Compuesto 66.

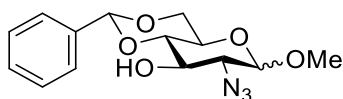


A una disolución del compuesto **65** (2 g, 4.94 mmol) en MeOH (25 mL, 5 mL/mmol) se trató con unas gotas de H_2SO_4 , la mezcla de reacción se mantuvo a 65 °C hasta la desaparición completa del producto de partida (aproximadamente 12 h). A continuación, la mezcla se atemperó y se basificó añadiendo amberlita. Seguidamente, se filtró la mezcla y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/MeOH/ NH_4OH , 7:2:1) rindiendo el derivado **66** como mezcla de anómeros en una proporción α/β 1.6:1 (900 mg, 94 %). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁸⁰

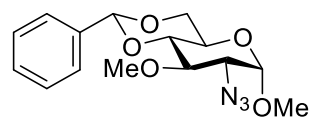
Compuesto 67.

A partir de una disolución del derivado aminado **66** (900 mg, 4.66 mmol) en H₂O (6 mL, 1.2 mL/mmol) se adicionó secuencialmente: MeOH (17 mL, 3.6 mL/mmol), nonafluorobutansulfonil azida¹⁵⁵ en Et₂O (9 mL, 2 mL/mmol) y CuSO₄·5H₂O (70 mg, 0.28 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la completa transformación del producto de partida (aproximadamente 6 h). Después, la mezcla se evaporó a presión reducida, el crudo se redisolvió en DCM y se lavó varias veces con una disolución saturada de NaHCO₃ (5 veces), la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 9:1) rindiendo el derivado **67** como mezcla inseparable de anómeros en una proporción α/β 1.6:1 (930 mg, 91 %). Anómero α : ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 4.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 3.83 – 3.78 (m, 2H, H-6a, H-3), 3.70 (dd, J = 5.5, 2.4 Hz, 1H, H-6b), 3.54 (ddd, J = 5.6, 2.6, 2.0 Hz, 1H, H-5), 3.42 (s, 3H, OMe), 3.38 – 3.33 (m, 1H, H-4), 3.15 – 3.13 (m, 1H, H-2). ¹³C RMN (126 MHz, CD₃OD) δ 99.0, 72.3, 71.3, 70.7, 63.3, 61.1, 54.1. Anómero β : ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 4.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H, H-1), 3.89 – 3.83 (m, 1H, H-6a), 3.68 (dd, J = 5.5, 2.5 Hz, 1H, H-6b), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.33 – 3.23 (m, 3H, H-3, H-4, H-5), 3.13 – 3.11 (m, 1H, H-2). ¹³C RMN (126 MHz, CD₃OD) δ 102.7, 76.5, 75.0, 70.1, 66.8, 61.1, 55.9.

HRMS (ESI+) m/z: calculada para C₇H₁₃N₃NaO₅ [M+Na]⁺: 242.0747, encontrada 242.0751

Compuesto 68.

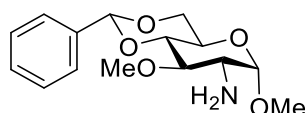
Seguendo el *procedimiento general II*, se llevó a cabo el acoplamiento entre la azida **67** (560 mg, 2.6 mmol), dimetoximetil-benceno comercial (0.42 mL, 2.8 mmol) y *p*-TsOH (45 mg, 0.26 mmol) y disuelto en ACN (13 mL, 5 mL/mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Una vez completada la reacción se neutralizó con unas gotas de Et₃N y seguidamente se evaporó el disolvente, el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 6:4) para obtener el compuesto **68** como mezcla inseparable de anómeros α/β 1.6:1 (375 mg, 48%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁸¹

Compuesto 69 α .

Para la obtención del derivado **69 α** se llevó a cabo una reacción de metilación siguiendo las directrices del *procedimiento general I*. A partir de una disolución del compuesto **68** (375 mg, 1.2 mmol) en THF (6 mL, 5 mL/mmol) se adicionó

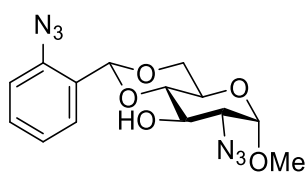
secuencialmente MeI (140 μ L, 1.25 mmol) y NaH (60%) (103 mg, 1.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez se ha transformado la totalidad del producto de partida la reacción se detuvo por adición de agua y se extrajo con AcOEt. Después, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro y el filtrado se concentró a vacío, el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 8:2) para rendir los compuestos **69 α** (anómero α : 136 mg 58 %) y **69 β** (anómero β : 83 mg 35%). Compuesto **69 α** : ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.37 (m, 2H, H-Ar), 7.34 – 7.26 (m, 3H, H-Ar), 5.48 (s, 1H, H-Bnd), 4.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.19 (dd, J = 10.1, 4.6 Hz, 1H, H-6a), 3.80 – 3.69 (m, 2H, H-3, H-5), 3.66 (t, J = 10.2 Hz, 1H, H-6b), 3.59 (s, 3H, OMe), 3.57 – 3.48 (m, 1H, H-4), 3.35 (s, 3H, OMe), 3.27 (dd, J = 9.9, 3.6 Hz, 1H, H-2). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 137.2, 129.1, 128.3 (2xC), 126.1 (2xC), 101.4, 99.3, 82.7, 78.2, 68.9, 63.0, 62.6, 60.9, 55.4. HRMS (ESI+) m/z : calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 344.12169, encontrada 344.12190.

Compuesto R15.



El derivado **R15** se preparó siguiendo el *procedimiento general XIII*. Sobre una disolución de la azida **69 α** (130 mg, 0.4 mmol) en THF (8 mL, 20 mL/mmol) se añadió PMe_3 (1M, THF) ((0.5 mL, 0.5 mmol) y NaOH 0.1M (0.8 mL, 2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó aproximadamente 3 h a temperatura ambiente hasta la conversión del producto de partida. Posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt/MeOH, 95:5) obteniéndose el compuesto **R15** (80 mg, 67%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (dd, J = 7.5, 2.2 Hz, 2H, H-Ar), 7.32 – 7.26 (m, 3H, 3x H-Ar), 5.48 (s, 1H, H-Bnd), 4.66 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.20 (dd, J = 9.8, 4.4 Hz, 1H, H-6a), 3.80 – 3.72 (m, 1H, H-5), 3.69 (q, J = 10.2, 9.6 Hz, 1H, H-6b), 3.57 (s, 3H, OMe), 3.48 (t, J = 9.1 Hz, 1H, H-4), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.28 (t, J = 9.3 Hz, 1H, H-3), 2.71 (dd, J = 9.6, 3.7 Hz, 1H, H-2). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 137.5, 128.9, 128.2 (2xC-Ar), 126.0 (2xC-Ar), 101.2, 101.1 83.1, 81.9, 69.2, 62.8, 61.2, 56.0, 55.3. HRMS (ESI+) m/z : calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 296.14925, encontrada 296.14998.

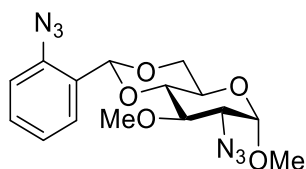
Compuesto 70.



Para llevar a cabo la síntesis del compuesto **70** se siguieron las directrices del *procedimiento general II*. Sobre una disolución de la mezcla de anómeros **67** (2.4 g, 12.4 mmol) en ACN seco (25 mL, 2 mL/mmol) se adicionó bajo atmósfera de argón *p*-TsOH anhidro (213 mg, 1.24 mmol) y a continuación el compuesto **58**¹⁸⁴ (2 g, 14.9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la conversión completa del producto de partida

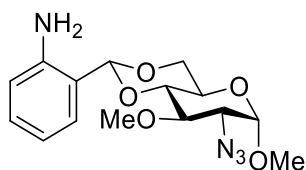
(aproximadamente 12 h). Posteriormente, la mezcla de reacción se neutralizó con Et_3N , se evaporó a vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 7:3) para rendir el compuesto **70** (1.63 g, 62 %). **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (ddd, $J = 9.8, 7.7, 1.5$ Hz, 1H, H-Ar), 7.41 (tt, $J = 7.4, 2.2$ Hz, 1H, H-Ar), 7.22 – 7.13 (m, 2H, 2x H-Ar), 5.78 (s, 1H, H-Bnd), 4.80 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-1), 4.26 (dd, $J = 10.0, 4.6$ Hz, 1H, H-6a), 4.18 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H, H-3), 3.88 – 3.78 (m, 1H, H-4), 3.75 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-6b), 3.52 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-5), 3.46 (s, 3H, OMe), 3.33 (dd, $J = 10.0, 3.6$ Hz, 1H, H-2), 2.68 (s, 1H, OH). **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3) δ 137.6, 130.7, 127.9, 127.7, 124.9, 118.2, 99.5, 97.5, 81.9, 69.1, 69.0, 63.3, 62.3, 55.6. **HRMS (ESI+) m/z**: calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 371.10744, encontrada 371.10753.

Compuesto 71a.



Para la obtención del derivado **71a** se llevó a cabo una reacción de metilación siguiendo las directrices del *procedimiento general I*. A partir de una disolución del compuesto **70** (600 mg, 1.7 mmol) en THF anhidro (8.6 mL, 5 mL/mmol) se adicionó en atmósfera de argón MeI (0.14 mL, 2.2 mmol) y NaH (60%) (103 mg, 2.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez se ha transformado la totalidad del producto de partida, se añadieron unas gotas de MeOH a 0 °C para eliminar el exceso de MeI y se evaporó el disolvente. Después, el residuo se redisolvió en DCM y se lavó con una disolución saturada de NaCl, la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 8:2) obteniendo el compuesto **71a** (466 mg, 75%). **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67 (dd, $J = 8.1, 1.6$ Hz, 1H, H-Ar), 7.43 (td, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, H-Ar), 7.20 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.2$ Hz, 2H, 2x H-Ar), 5.77 (s, 1H, H-Bnd), 4.78 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H-1), 4.27 (dd, $J = 9.9, 4.5$ Hz, 1H, H-6a), 3.92 – 3.83 (m, 1H, H-3), 3.83 – 3.77 (m, 2H, H-6b, H-4), 3.66 – 3.63 (m, 1H, H-5), 3.63 (s, 3H, OMe), 3.47 (s, 3H, OMe), 3.38 (dd, $J = 9.8, 3.7$ Hz, 1H, H-2). **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3) δ 137.6, 130.5, 128.3, 127.4, 124.9, 118.1, 99.3, 97.3, 82.8, 78.1, 69.1, 62.9, 62.5, 60.6, 55.5. **HRMS (ESI+) m/z**: calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{NaO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 385.12309, encontrada 385.12178.

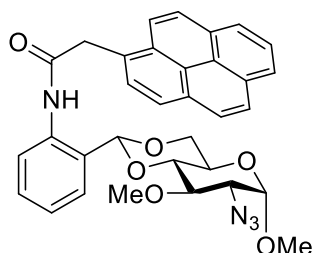
Compuesto 72.



El derivado **72** se preparó siguiendo el *procedimiento general XIII*. Sobre una disolución de la azida **71a** (450 mg, 1.2 mmol) en THF (12 mL, 10 mL/mmol) se añadió PMe_3 (1M, THF) (1.3 mL, 1.3 mmol) y NaOH 0.1M (2.4 mL, 2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó aproximadamente 3 h a 0 °C hasta la conversión del producto de partida.

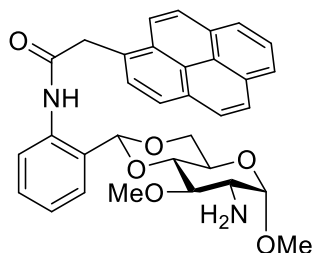
Posteriormente se evaporó el disolvente a presión reducida y el crudo resultante **72** se empleó en la siguiente reacción sin purificación previa.

Compuesto **73**.



El compuesto **73** se sintetizó siguiendo las directrices del *procedimiento general XX*. Sobre una disolución de la anilina **72** (380 mg, 1.1 mmol) en DMF anhidra (2 mL, 7 mL/mmol), se añadió ácido 1-pirenoacético comercial (352 mg, 1.2 mmol), DIPEA (492 μ L, 2.82 mmol) y HATU (558 mg, 1.5 mmol). La reacción se llevó a cabo en el microondas a 60 °C durante 1.3 h, hasta que no se detectó por TLC producto de partida. A continuación, el disolvente se evaporó a presión reducida y el crudo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Tolueno/AcOEt 8:2), para dar el compuesto **73** (250 mg, 38 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.36 – 8.00 (m, 9H, 9xH-pireno), 7.43 – 7.28 (m, 2H, H-Ar), 7.18 – 6.99 (m, 2H, H-Ar), 4.62 (s, 1H, H-Bnd), 4.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H, CH_2 -pireno), 4.38 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 3.28-3.22 (m, 5H, OMe, H-3, H-6a), 3.21 (s, 3H, OMe), 2.47 (dd, J = 9.9, 3.7 Hz, 1H, H-2), 2.15 (t, J = 10.0 Hz, 1H, H-6b), 2.06 – 1.97 (m, 1H, H-4), 1.38 (td, J = 9.9, 5.2 Hz, 1H, H-5). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 134.9, 131.6, 131.4, 130.8, 130.0, 129.8, 129.6, 128.9, 128.9, 128.3, 127.9, 127.9, 127.5, 127.3, 127.1, 126.5, 125.8, 125.5, 124.7, 123.7, 123.2, 123.1, 122.6, 98.8, 98.3, 81.6, 67.9, 62.3, 61.5, 60.3, 55.3, 43.8. **HRMS (ESI+)** m/z : calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 579.22381, encontrada 579.22476.

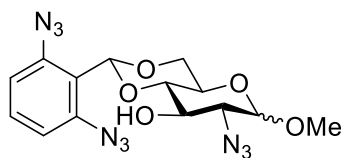
Compuesto **M15a**.



El compuesto **M15a** se preparó siguiendo el *procedimiento general XIII*. Sobre una disolución de la azida **76** (250 mg, 0.4 mmol) en THF (8 mL, 20 mL/mmol) se añadió PMe_3 (1M, THF) (430 μ L, 0.43 mmol). La mezcla de reacción se agitó aproximadamente 4 h a temperatura ambiente hasta la conversión del producto de partida. Posteriormente se evaporó el disolvente y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 4:6), para rendir el compuesto final **M15a** (190 mg, 79 %). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 – 7.99 (m, 10H, H-Ar), 7.41 – 7.33 (m, 1H, H-Ar), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-Ar), 7.07 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-Ar), 4.71 (s, 1H, H-Bnd), 4.50 (d, J = 2.9 Hz, 2H, CH_2 -pireno), 4.48 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H-1), 3.30 (m, 5H, OMe, H-6a, H-5), 3.17 (s, 3H, OMe), 2.82 (t, J = 9.3 Hz, 1H, H-3), 2.43 - 2.28 (m, 2H, H-6b, H-4), 2.15 (dd, J = 9.6, 3.7 Hz, 1H, H-2). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 169.6, 135.2, 131.4, 131.3, 130.7, 129.8, 129.6, 128.8, 128.7, 127.9 (2x C-Ar), 127.2, 126.8, 126.4, 126.2, 125.7, 125.6, 125.3, 125.2, 124.6, 124.4, 123.1, 123.0, 100.8, 99.0, 82.4, 81.1,

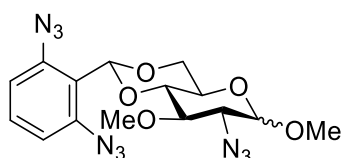
68.3, 61.9, 60.8, 55.7, 55.3, 43.8. **HRMS (ESI+)** m/z : calculada para $C_{33}H_{33}N_2O_6$ $[M+H]^+$: 553.23331, encontrada 553.23228.

Compuesto 76.



Seguendo el procedimiento *general II* se llevó a cabo una reacción de bencilidenación. A partir de una disolución del derivado **67** (450 mg, 2.1 mmol) en ACN seco (21 mL, 10 mL/mmol) se añadió bajo atmósfera de argón *p*-TsOH anhidro (70 mg, 0.4 mmol) y a continuación el derivado **75**¹⁵⁷ (530 mg, 2.26 mmol) disuelto igualmente en ACN anhidro (12 mL, 5 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la completa conversión del producto de partida (aproximadamente 6 h). Posteriormente, la mezcla de reacción se neutralizó con Et_3N , se evaporó a vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 6:4) para rendir el compuesto **76** (410 mg, 52%) como mezcla de anómeros α/β 1:0.7. Picos seleccionados para el anómero mayoritario α : **^1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H-Ar), 6.95 (d, J = 8.1, 2H, 2x H-Ar), 5.95 (s, 1H, H-Bnd), 4.80 (d, J = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.33 – 4.24 (m, 1H, H-6a), 4.21 (t, J = 9.6 Hz, 1H, H-3), 3.93 (td, J = 10.0, 4.9 Hz, 1H, H-5), 3.76 – 3.69 (m, 1H, H-6b), 3.47 (s, 3H, OMe), 3.47 – 3.41 (m, 1H, H-4), 3.29 (dd, J = 10.0, 3.6 Hz, 1H, H-2). **^{13}C RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 140.5, 131.3, 118.8, 118.7, 115.6 (2x C), 99.6, 97.2, 82.2, 69.1, 69.0, 63.5, 62.1, 55.8. **HRMS (ESI+)** m/z : calculada para $C_{14}H_{15}N_9NaO_5$ $[M+Na]^+$: 412.10884, encontrada 412.10762.

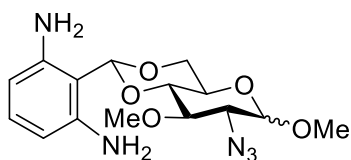
Compuesto 77.



Para la obtención del derivado **77** se llevó a cabo una reacción de metilación siguiendo las directrices del procedimiento *general I*. A partir de una disolución del compuesto **76** (380 mg, 1 mmol) en THF anhidro (5 mL, 5 mL/mmol) se adicionó en atmósfera de argón MeI (110 μ L, 1.3 mmol) y NaH (60%) (81 mg, 1.5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez se ha transformado la totalidad del producto de partida, se añadieron unas gotas de MeOH a 0 °C para eliminar el exceso de MeI y se evaporó el disolvente. Después, el residuo se redisolvió en DCM y se lavó con una disolución saturada de NaCl, la fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Tolueno/AcOEt, 8:2) para dar **77** (360 mg, 92 %) como mezcla de anómeros α/β 1:0.7. Picos seleccionados para el anómero mayoritario: **^1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (td, J = 8.1, 3.6 Hz, 1H, H-Ar), 6.99 (dd, J = 8.1, 4.3 Hz, 2H, 2x H-Ar), 5.96 (s, 1H, H-Bnd), 4.79 (d, J = 3.7 Hz, 1H, H-1), 4.27 (dd, J = 10.3, 4.9 Hz, 1H, H-6a), 3.97 (dt, J = 9.9, 5.0 Hz, 1H, H-

5), 3.84 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-3), 3.70 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-6b), 3.60 (s, 3H, OMe), 3.54 (s, 1H, H-4), 3.50 (s, 3H, OMe), 3.37 – 3.32 (m, 1H, H-2). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 140.4, 131.0, 119.4, 119.3, 115.7 (2x C), 99.4, 97.0, 82.8, 78.0, 69.3, 63.0, 62.3, 60.6, 55.6. **HRMS (ESI+)** m/z : calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_9\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 426.1245, encontrada 426.1248.

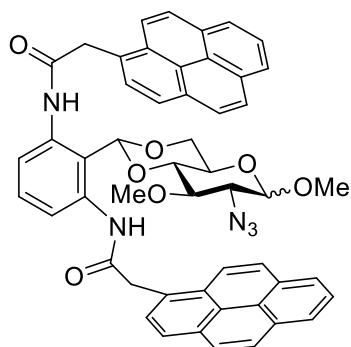
Compuesto 78.



Sobre una disolución del derivado **77** (340 mg, 0.9 mmol) en THF (9 mL, 10 mL/mmol) se llevó a cabo una reacción de reducción en condiciones de Staudinger siguiendo el *procedimiento general XIII*.

Teniendo en cuenta que el derivado **77** presenta tres azidas, se añadieron dos equivalentes de PMe_3 (1.7 mL, 1.7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C hasta la completa reducción del producto de partida (aproximadamente 4h). Después, el crudo se evaporó a presión reducida obteniendo la dianilina **78** (260 mg, 88%). Este producto no se purificó, sino que se empleó directamente en la siguiente reacción de formación de amidas.

Compuesto 79.

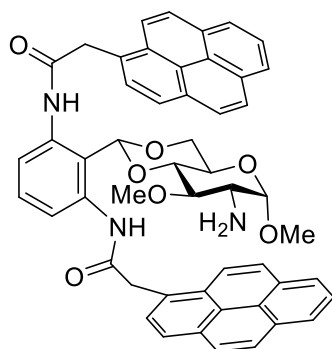


Sobre una disolución del derivado **78** (260 mg, 0.7 mmol) en DCM anhidro (10 mL, 14 mL/mmol) se añadió Et_3N (0.45 mL, 2.57 mmol) a 0 °C en atmósfera de argón. A continuación, se añadió una disolución recién preparada de cloruro de 1-pirenoacetilo (473 mg, 1.7 mmol) en DCM anhidro (3.5 mL, 2 mL/mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó producto de partida por TLC

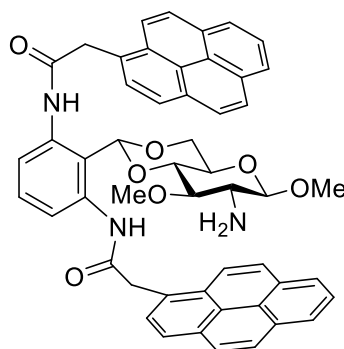
(aproximadamente 48 h), momento en el cual, se adicionó a la mezcla MeOH para consumir el exceso de reactivo. El crudo se llevó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Tolueno/ AcOEt 7:3) para rendir el derivado **79** (160 mg, 26 %). como mezcla de anómeros α/β 1:0.7. Picos seleccionados para el anómero mayoritario: ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 8.39 – 7.65 (m, 18H, 18x H-Ar), 7.36 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-Ar), 7.23 – 7.21 (m, 1H, H-Ar), 7.10 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-Ar), 6.41 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 2H, 2x NH), 4.67 (s, 1H, H-Bnd), 4.50 (s, 2H, CH_2 -pireno), 4.40 – 4.32 (m, 2H, CH_2 -pireno), 4.19 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H, H-1), 3.35 (dd, $J = 10.2, 4.9$ Hz, 1H, H-6a), 3.22 (s, 3H, OMe), 3.14 – 3.06 (m, 4H, OMe, H-3), 2.14 – 2.02 (m, 1H, H-6b), 1.90 (dd, $J = 9.9, 3.6$ Hz, 1H, H-2), 1.49 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H, H-4), 1.10 (dd, $J = 9.6, 8.0$ Hz, 1H, H-5). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 169.5 (2xCO), 146.0, 135.9, 135.6, 131.6, 131.5, 131.23, 131.16, 130.9, 130.5, 130.0, 129.9, 129.8, 129.7, 129.04, 128.99, 128.84, 128.77, 128.2, 128.4, 128.0, 127.6, 127.5, 127.4, 127.2, 126.6, 126.5, 126.1, 125.9,

125.8, 125.7, 125.4, 125.03, 125.01, 124.4, 123.2, 123.0, 122.8, 121.0, 117.6, 114.9, 114.7, 112.4, 99.7, 98.7, 81.7 (C3, C4), 68.2, 61.8, 60.0, 55.9, 55.3, 43.5 (2x CH₂-pireno). **HRMS (ESI+)** *m/z*: calculada para C₅₅H₄₅N₆O₇ [M+NH₄]⁺: 853.33442, encontrada 853.33549.

Compuestos Ms15α y Ms15β.



Ms15α



Ms15β

A partir de la mezcla de anómeros **79** se llevó a cabo un último paso de reducción en condiciones de Staudinger siguiendo el *procedimiento general XIII*. Se disolvió el compuesto **79** (160 mg, 0.2 mmol) en THF (2 mL, 10 mL/mmol) y se adicionó PMe₃ (1M, THF) (320 μL,

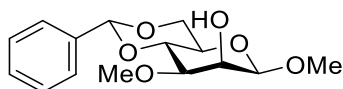
0.32 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la completa transformación del producto de partida (aproximadamente 4 h). Posteriormente, el crudo se llevó a sequedad, se purificó y separó ambos anómeros mediante una laboriosa cromatografía en columna de gel de sílice (Tolueno/AcOEt 6:4) para rendir los compuestos **Ms15α** (50 mg, 32%) y **Ms15β** (31 mg, 20%).

Anómero α: ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 8.24 – 7.76 (m, 20H, 20x H-Ar), 7.31 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-Ar), 4.39 – 4.29 (m, 5H, H-Bnd, 2x CH₂-pireno), 4.05 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H1), 3.23 (s, 3H, OMe), 2.72 (td, *J* = 10.0, 4.9 Hz, 1H, H-5), 2.64 (dd, *J* = 10.1, 4.9 Hz, 1H, H-6a), 2.51 (s, 3H, OMe), 2.16 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-3), 1.73 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H, H-6b), 1.03 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-4), 0.95 (dd, *J* = 9.7, 3.7 Hz, 1H, H-2). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 169.5 (2x CO), 136.0 (2x C-Ar), 131.2 (2x C-Ar), 131.2 (2x C-Ar), 130.6 (2x C-Ar), 129.8 (2x C-Ar), 129.7 (2x C-Ar), 128.7 (2x CH-Ar), 128.4 (2x C-Ar), 127.8 (2x CH-Ar), 127.7 (2x C-Ar), 127.2, 126.3 (2x CH-Ar), 125.6 (2x CH-Ar), 125.6 (2x CH-Ar), 125.1 (2x CH-Ar), 124.9 (2x CH-Ar), 124.5 (2x CH-Ar), 122.8 (2x CH-Ar), 120.8 (2x CH-Ar), 117.8, 100.6, 98.8, 82.1, 79.9, 68.3, 61.4, 59.8, 55.4, 54.5, 43.6 (2x CH₂-pireno). **HRMS (ESI+)** *m/z*: calculada para C₅₁H₄₄N₃O₇ [M+H]⁺: 810.31738, encontrada 810.31804.

Anómero β: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8.18 – 7.77 (m, 20H, 20x H-Ar), 7.71 (s, 2H, 2x NH), 7.35 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-Ar), 4.51 – 4.28 (m, 4H, 2x CH₂-pireno), 4.18 (s, 1H, H-1), 3.00 (s, 3H, OMe), 2.50 (s, 3H, OMe), 2.09 (dd, *J* = 10.3, 5.3 Hz, 1H, H-6a), 1.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-Bnd), 1.60 – 1.47 (m, 1H, H-6b), 1.10 (dd, *J* = 9.6, 7.9 Hz, 1H, H-2), 1.01 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-3), 0.50 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-4), -0.05 (td, *J* = 9.9, 5.1 Hz, 1H, H-5). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 168.5 (2x CO), 134.9 (2x C-Ar), 130.2 (2x C-Ar), 130.1 (2x C-Ar), 129.5 (2x C-

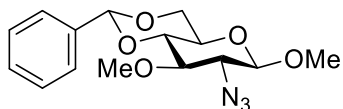
Ar), 128.9 (2x C-Ar), 128.7 (2x C-Ar), 127.82 (2x CH-Ar), 127.81 (2x C-Ar), 127.2, 126.5, 126.2 (2x CH-Ar), 125.6 (2x CH-Ar), 125.1 (2x CH-Ar), 124.7 (2x CH-Ar), 124.0 (2x C-Ph), 123.7 (2x CH-Ar), 123.4 (2x CH-Ar), 122.2 (2x CH-Ar), 121.7 (2x CH-Ar), 119.9 (2x CH-Ar), 116.6, 99.6, 97.6, 78.9, 77.7, 66.5, 62.4, 61.6, 58.4, 54.8, 42.5 (2x $\underline{\text{CH}_2}$ -pireno). **HRMS (ESI+)** m/z : calculada para $\text{C}_{51}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_7$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 810.31738, encontrada 810.31809.

Compuesto 80.



A partir del compuesto **56** se siguen las directrices del *procedimiento general XXIII*. Por tanto, el crudo **56** se disolvió en DCM (16 mL, 20 mL/mmol) y se enfrió en baño con hielo. A continuación, se adicionó NaBH_4 (154 mg, 4.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta la completa transformación del producto de partida (aproximadamente 3 h). Después, la mezcla se diluyó con DCM y se lavó sucesivamente con una disolución de NH_4Cl 10 % y saturada de NaCl . La fase orgánica resultante se secó sobre MgSO_4 anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo se purificó en columna de gel de sílice (Tolueno/ AcOEt , 6:4) para rendir el compuesto **80** (130 mg, 74% dos etapas). **^1H RMN** (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51 – 7.46 (m, 2H, 2x H-Ar), 7.39 – 7.32 (m, 3H, 3x H-Ar), 5.57 (s, 1H, H-Bnd), 4.46 (d, J = 1.1 Hz, 1H, H-1), 4.34 (dd, J = 10.5, 4.9 Hz, 1H, H-6a), 4.20 (dt, J = 2.8, 1.2 Hz, 1H, H-2), 4.05 (t, J = 9.4 Hz, 1H, H-4), 3.88 (t, J = 10.3 Hz, 1H, H-6b), 3.59 (s, 3H, OMe), 3.57 (s, 3H, OMe), 3.46 (dd, J = 9.5, 3.3 Hz, 1H, H-3), 3.38 (td, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H, H-5). **^{13}C RMN** (101 MHz, CDCl_3) δ 137.4, 129.1, 128.3 (2x C-Ar), 126.2 (2x C-Ar), 101.8, 101.5, 79.4, 78.4, 69.1, 68.7, 66.9, 58.7, 57.4. **HRMS (ESI+)** m/z : calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 319.11521, encontrada 319.11461.

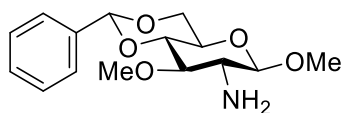
Compuesto 81.



A partir del alcohol **80** se llevó a cabo una sustitución nucleófila con inversión de configuración. En primer lugar, sobre una disolución del derivado **80** (400 mg, 1.4 mmol) en DCM anhidro (14 mL, 10 mL/mmol) se adicionó Tf_2O (0.29 mL, 1.7 mmol) y piridina (0.45 mL, 5.6 mmol) a -20°C . La mezcla de reacción se agitó durante 1 h aproximadamente y seguidamente se diluyó con DCM y se lavó con HCl 0.1M y una disolución saturada de NaCl . La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente. El crudo obtenido se utilizó en la segunda etapa de reacción sin purificación previa. En segundo lugar, el triflato crudo se diluyó en DMF anhidra (14 mL, 10 mL/mmol) y se adicionó NaN_3 (236 mg, 3.64 mmol), la mezcla se agitó a 45°C hasta la desaparición del producto de partida (aproximadamente 12 h). Seguidamente se evapora el disolvente y el residuo se redisolvió en AcOEt y se lavó con una disolución saturada de NaCl . La fase

orgánica se secó sobre MgSO_4 y se evaporó el disolvente. El residuo resultante se purificó en cromatografía de gel de sílice (Hex/AcOEt, 8:2) para rendir el compuesto **81** (105 mg, 24%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁸²

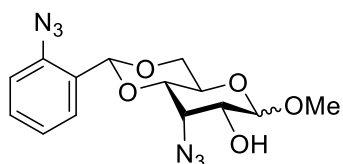
Compuesto R15 β .



A partir del derivado **81** (105 mg, 0.3 mmol) se llevó a cabo un paso de reducción en condiciones de Staudinger siguiendo el *procedimiento general XIII*. Se disolvió el compuesto **81** (105 mg, 0.3 mmol) en THF (3 mL, 10 mL/mmol) y se adicionó PMe_3 (1M THF) (330 μL , 0.33 mmol) y NaOH 0.1 M (0.6 mL, 2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la completa transformación del producto de partida (aproximadamente 3 h) para obtener el compuesto **R15 β** (70 mg, 73%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.46 (m, 2H, 2x H-Ar), 7.40 – 7.32 (m, 3H, 3x H-Ar), 5.57 (s, 1H, H-Bnd), 4.34 (dd, J = 10.4, 4.9 Hz, 1H, H-6a), 4.24 (d, J = 7.9 Hz, 1H, H-1), 3.81 (t, J = 10.3 Hz, 1H, H-6b), 3.69 – 3.62 (m, 4H, OMe, H-4), 3.55 (s, 3H, OMe), 3.45 (td, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H, H-5), 3.30 (t, J = 9.3 Hz, 1H, H-3), 2.83 (dd, J = 9.5, 7.8 Hz, 1H, H-2), 1.67 (sa, 2H, NH_2). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 137.4, 129.1, 128.4 (2x CH-Ar), 126.1 (2x CH-Ar), 105.6, 101.3, 82.6, 82.5, 68.9, 66.5, 61.1, 57.5, 57.2. HRMS (ESI+) m/z : calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 296.1492 encontrada 296.1498.

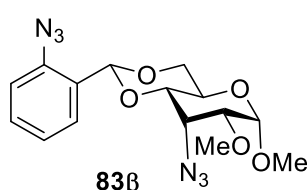
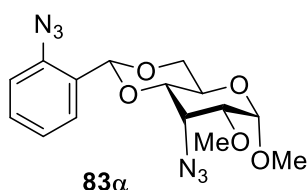
6.4.3 Síntesis de los modelos derivados de 3-amino-3-desoxi-D-alosa

Compuesto 82.



Seguendo el procedimiento *general II* se llevó a cabo una reacción de bencilidenación. A partir de una disolución del intermedio **58**¹⁸⁴ (1.1 g, 5.2 mmol) en ACN seco (52 mL, 10 mL/mmol) se añadió bajo atmósfera de argón *p*-TsOH anhidro (99 mg, 0.52 mmol) y a continuación el derivado **43** (1.1 g, 5.72 mmol) disuelto igualmente en ACN anhidro (26 mL, 5 mL/mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la completa conversión del producto de partida (aproximadamente 6 h). Posteriormente, la mezcla de reacción se neutralizó con Et_3N , se evaporó a vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 6:4) para rendir el compuesto **82** (1.2 g 66%). como mezcla de anómeros α/β 1:10 (1.2 g 66%). Los datos espectroscópicos obtenidos están de acuerdo con los publicados en la bibliografía.¹⁸³

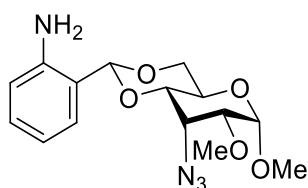
Compuestos **83α** y **83β**.



Sobre la mezcla de anómeros **82** se llevó a cabo una reacción de metilación siguiendo las directrices del *procedimiento general I*. A partir de una

disolución del derivado **82** (410 mg, 1.2 mmol) en THF (12 mL, 10 mL/mmol) se adicionó a 0 °C MeI (150 μ L, 2.4 mmol) y NaH (60%) (69 mg, 1.8 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la conversión total del producto de partida por TLC (aproximadamente 3 h). A continuación, se adicionó MeOH para destruir los reactivos y se eliminó el disolvente a vacío. La mezcla de reacción se redisolvió en AcOEt y se lavó con una disolución saturada de NaCl, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Hex/AcOEt, 8:2), para obtener ambos anómeros: **83α** (40 mg, 9 %) y **83β** (400 mg, 90%). Se detallan los datos espectroscópicos del anómero mayoritario. Anómero β : **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.38 (td, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H-Ar), 7.22 – 7.10 (m, 2H, 2x H-Ar), 5.73 (s, 1H, H-Bnd), 4.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-1), 4.35 (t, J = 2.9 Hz, 1H, H-3), 4.33 (dd, J = 10.0, 5.1 Hz, 1H, H-6a), 3.89 (td, J = 10.0, 5.0 Hz, 1H, H-5), 3.70 (t, J = 10.3 Hz, 1H, H-6b), 3.61 (dd, J = 9.3, 3.0 Hz, 1H, H-4), 3.54 (s, 3H, OMe), 3.53 (s, 3H, OMe), 3.18 (dd, J = 7.7, 3.5 Hz, 1H, H-2). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 137.3, 130.5, 127.7, 127.5, 124.9, 117.9, 101.9, 97.2, 79.3, 77.9, 69.1, 63.5, 60.2, 58.7, 57.2. **HRMS (ESI+) m/z**: calculada para C₁₅H₁₈N₆NaO₅ [M+Na]⁺: 385.12309, encontrada 385.12411. Anómero α : **HRMS (ESI+) m/z**: calculada para C₁₅H₁₈N₆NaO₅ [M+Na]⁺: 385.12309, encontrada 385.12308.

Compuesto **84α**.

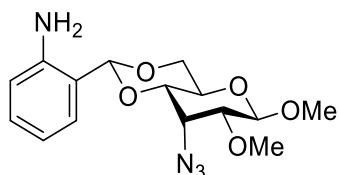


El compuesto **84α** se preparó a partir del derivado **83α** siguiendo el *procedimiento general XIII* de reducción de Staudinger. Sobre una disolución del derivado **83α** (40 mg, 0.11 mmol) en THF (2.2 mL, 20 mL/mmol) se adicionó PMe₃ (1M, THF) (120 μ L, 0.12 mmol) y NaOH

0.1 M (0.22 mL, 2 mL/mmol). La reacción se agitó a 0 °C hasta la conversión completa del producto de partida (aproximadamente 3 h). Seguidamente, la mezcla se llevó a sequedad y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 6:4) para rendir el derivado **84α** (34 mg, 92 %). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.12 (td, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, H-Ar), 6.69 (qd, J = 7.8, 1.2 Hz, 2H, 2x H-Ar), 5.50 (s, 1H, H-Bnd), 4.81 (d, J = 3.9 Hz, 1H, H-1), 4.38 – 4.34 (m, 3H, H-3, NH₂), 4.34 – 4.26 (m, 1H, H-6a), 4.20 – 4.05 (m, 1H, H-5), 3.66 (t, J = 10.3 Hz, 1H, H-6b), 3.58 (dd, J = 9.5, 3.3 Hz, 1H,

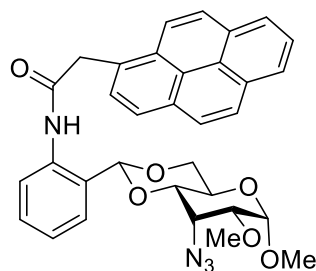
H-4), 3.50 – 3.40 (m, 7H, 2x OMe, H-2). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 145.1, 130.2, 128.1, 120.5, 117.8, 116.9, 103.1, 97.9, 77.6, 77.1, 69.1, 58.2, 58.0, 57.1, 56.2. **HRMS (ESI+)** m/z : calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{NaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 359.13259, encontrada 359.13324.

Compuesto 84 β .



El compuesto **84 β** se preparó de manera análoga al derivado **84 α** , siguiendo el *procedimiento general XIII* de reducción de Staudinger. Sobre una disolución del derivado **83 β** (400 mg, 1.1 mmol) en THF (11 mL, 10 mL/mmol) se adicionó PMe_3 (1M, THF) (1.1 mL, 1.1 mmol) y NaOH 0.1 M (2.2 mL, 2 mL/mmol). La reacción se agitó a 0 °C hasta la conversión completa del producto de partida (aproximadamente 3 h). Seguidamente, la mezcla se llevó a sequedad y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt, 6:4) para rendir el derivado **84 β** (348 mg, 94 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.13 (ddd, J = 7.9, 7.4, 1.6 Hz, 1H, H-Ar), 6.72 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H-Ar), 6.67 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H, H-Ar), 5.48 (s, 1H, H-Bnd), 4.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-1), 4.38 – 4.30 (m, 2H, H-3, H-6a), 4.30 – 4.16 (sa, 2H, NH_2), 3.87 (td, J = 9.6, 5.0 Hz, 1H, H-5), 3.68 (t, J = 10.3 Hz, 1H, H-6b), 3.56 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H, H-4), 3.54 (s, 3H, OMe), 3.53 (s, 3H, OMe), 3.20 (dd, J = 7.7, 3.5 Hz, 1H, H-2). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 144.9, 130.1, 127.8, 120.4, 117.7, 116.7, 102.6, 101.9, 79.6, 77.4, 68.8, 63.5, 60.4, 58.8, 57.2. **HRMS (ESI+)** m/z : calculada para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 337.15065, encontrada 337.15069.

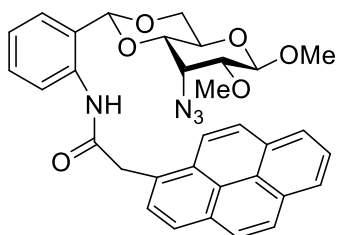
Compuesto 85 α .



Sobre una disolución del derivado aminado **84 α** (34 mg, 0.1 mmol) en DCM anhidro (2 mL, 20 mL/mmol) se trató a 0 °C bajo atmósfera de argón con Et_3N (42 μL , 0.3 mmol). A continuación, se añadió una disolución recién preparada de cloruro de 1-pirenoacetilo (54 mg, 0.2 mmol) en DCM anhidro (0.2 mL, 2 mL/mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó producto de partida por TLC (aproximadamente 12 h), momento en el cual, se adicionó a la mezcla MeOH para consumir el exceso de reactivo. El crudo se llevó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Tolueno/AcOEt 8:2) para rendir el derivado **85 α** (49 mg, 82%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.27 – 7.98 (m, 10H, 10x H-Ar), 7.35 (td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H, H-Ar), 7.29 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H, H-Ar), 7.06 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H-Ar), 4.67 (s, 1H, H-Bnd), 4.50 – 4.42 (m, 3H, CH_2 -pireno, H-1), 3.63 – 3.50 (m, 2H, H-5, H-3), 3.41 (dd, J = 10.3, 5.3 Hz, 1H, H-6a), 3.34 (s, 3H, OMe), 3.28 (s, 3H, OMe), 2.61 (t, J = 3.9 Hz, 1H,

H-2), 2.32 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H, H-6b), 2.07 (dd, $J = 9.5, 3.3$ Hz, 1H, H-4). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 135.1, 131.3, 131.1, 130.7, 129.8 (2x C-Ar), 128.9, 128.7, 128.3, 127.9, 127.3, 126.5 (2x C-Ar), 126.4, 125.7 (2x C-Ar), 125.07, 124.97, 124.6, 124.5, 123.4, 123.2, 99.4, 97.4, 76.5, 76.2, 68.2, 57.4, 57.2, 56.7, 56.0, 43.6. **HRMS (ESI+)** m/z : calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 601.20576, encontrada 601.20491.

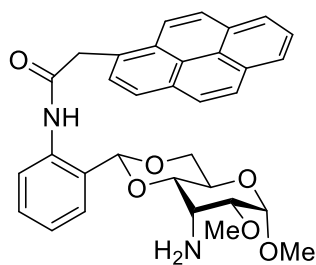
Compuesto 85 β .



Sobre una disolución del derivado aminado **84 β** (348 mg, 1.0 mmol) en DCM anhidro (10 mL, 10 mL/mmol) se trató a 0 °C bajo atmósfera de argón con Et_3N (280 μL , 3 mmol). A continuación, se añadió una disolución recién preparada de cloruro de 1-pirenoacetilo (540 mg, 2 mmol) en DCM anhidro (2 mL, 2 mL/mmol). La

mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente hasta que no se detectó producto de partida por TLC (aproximadamente 12 h), momento en el cual, se adicionó a la mezcla MeOH para consumir el exceso de reactivo. El crudo se llevó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Tolueno/ AcOEt 8:2) para rendir el derivado para obtener la amida **85 β** (541 mg, 89%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H, H-Ar), 8.26 – 8.11 (m, 5H, 5x H-Ar), 8.07 (s, 2H, 2x H-Ar), 8.04 – 7.97 (m, 2H, 2x H-Ar), 7.36 (td, $J = 8.8, 7.5, 1.6$ Hz, 1H, H-Ar), 7.13 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, H-Ar), 7.03 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-Ar), 4.76 (s, 1H, H-Bnd), 4.48 (s, 2H, CH_2 -Pireno), 3.80 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-1), 3.75 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-3), 3.39 (s, 3H, OMe), 3.28 (s, 3H, OMe), 2.81 (dd, $J = 10.3, 5.1$ Hz, 1H, H-6a), 2.61 (dd, $J = 7.7, 3.5$ Hz, 1H, H-2), 2.53 (dd, $J = 9.3, 2.9$ Hz, 1H, H-4), 2.43 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H, H-6b), 2.27 (td, $J = 9.8, 5.1$ Hz, 1H, H-5). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 135.8, 131.1, 131.0, 130.6, 130.0, 129.8, 128.8, 128.5, 127.9, 127.8, 127.6, 127.0, 126.3, 125.7, 125.5, 124.86, 124.85, 124.8, 124.3, 123.9, 122.9, 122.5, 101.8, 101.0, 79.0, 77.2, 68.2, 61.9, 59.3, 58.6, 56.7, 43.4. **HRMS (ESI+)** m/z : calculada para $\text{C}_{33}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 579.22381, encontrada 579.22322.

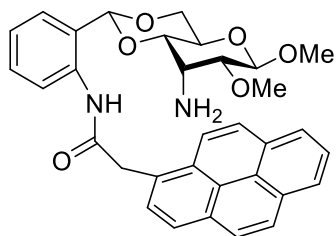
Compuesto M16 α .



El compuesto **M16 α** se preparó a partir del derivado **85 α** siguiendo el *procedimiento general XIII* de reducción de Staudinger. Sobre una disolución del derivado **85 α** (49 mg, 0.08 mmol) en THF (1.7 mL, 20 mL/mmol) se adicionó PMe_3 (1M THF) (90 μL , 0.09 mmol) y NaOH 0.1 M (0.16 mL, 2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la conversión completa del producto de partida

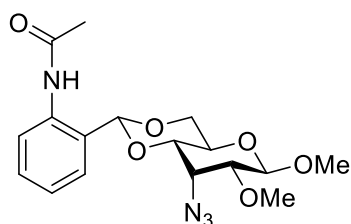
(aproximadamente 4 h). Seguidamente, la mezcla se llevó a sequedad y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 95:5) para rendir el derivado **M16a** (22 mg, 48 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.34 – 7.99 (m, 11H, 11x H-Ar, NH), 7.33 (ddd, *J* = 15.0, 7.6, 1.6 Hz, 2H, 2x H-Ar), 7.06 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H-Ar), 4.75 (s, 1H, H-Bnd), 4.51 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H, CH₂-pireno), 4.44 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-1), 3.56 (dd, *J* = 9.9, 5.1 Hz, 1H, H-6a), 3.46 (dd, *J* = 9.9, 5.0 Hz, 1H, H-5), 3.33 (s, 3H, OMe), 3.18 (s, 3H, OMe), 2.86 (t, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-3), 2.53 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-2), 2.45 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-6b), 1.86 (dd, *J* = 9.6, 3.5 Hz, 1H, H-4), 1.60 (sa, 2H, NH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 135.2, 131.2, 131.1, 130.7, 129.8, 129.6, 128.8, 128.7, 128.5, 127.8, 127.3, 127.1, 126.4, 125.69, 125.66, 125.3, 125.1, 124.9, 124.6, 124.5, 123.5, 123.2, 98.9, 98.7, 77.8, 76.2, 68.4, 56.4, 56.3, 55.7, 48.7, 43.6. HRMS (ESI+) *m/z*: calculada para C₃₃H₃₃N₂O₆ [M+H]⁺: 553.23331, encontrada 553.23293.

Compuesto M16β.



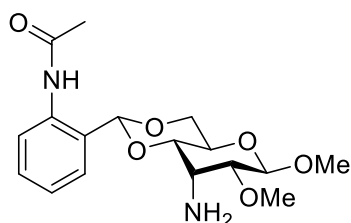
El compuesto **M16β** se preparó a partir del derivado **85β** siguiendo el *procedimiento general XIII* de reducción de Staudinger. Sobre una disolución del derivado **85β** (133 mg, 0.2 mmol) en THF (2 mL, 10 mL/mmol) se adicionó PMe₃ (1M, THF) (220 μL, 0.22 mmol) y NaOH 0.1 M (0.4 mL, 2 mL/mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la conversión completa del producto de partida (aproximadamente 4 h). Seguidamente, la mezcla se llevó a sequedad y el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM/MeOH, 95:5) para rendir el derivado **M16β** (50 mg, 40 %). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 – 8.14 (m, 7H, 6x H-Ar, NH), 8.14 – 8.00 (m, 4H, 4x H-Ar), 7.35 (td, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H, H-Ar), 7.17 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H, H-Ar), 7.03 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-Ar), 4.87 (s, 1H, H-Bnd), 4.51 (s, 2H, CH₂pireno), 4.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-1), 3.38 (s, 3H, OMe), 3.36 (s, 3H, OMe), 3.28 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H, H-3), 3.10 – 3.00 (m, 2H, H-5, H-6a), 2.68 – 2.50 (m, 3H, H-2, H-4, H-6b), 1.42 (sa, 2H, NH₂). ¹³C RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 169.5, 135.9, 131.3, 131.2, 130.7, 129.93, 129.88, 128.9, 128.7, 128.0, 127.9, 127.5, 127.2, 126.4, 125.8, 125.7, 125.6, 125.2, 125.0, 124.6, 124.0, 123.1, 122.5, 101.5, 100.7, 79.8, 78.9, 68.6, 61.3, 57.9, 56.8, 48.7, 43.6. HRMS (ESI+) *m/z*: calculada para C₃₃H₃₃N₂O₆ [M+H]⁺: 553.23331, encontrada 553.23300.

Compuesto 86.



Sobre una disolución del compuesto aminado **84β** (120 mg, 0.36 mmol) en DCM (7.2 mL, 20 mL/mmol) se llevó a cabo una reacción de acetilación con cloruro de acetilo (51 μ L, 0.7 mmol) en presencia de Et_3N (150 μ L, 1.1 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta la completa conversión del producto de partida (aproximadamente 2 h). Seguidamente, la mezcla se llevó a sequedad y el crudo se purificó en columna de gel de sílice (Hex/AcOEt 7:3) para obtener la acetamida **86** (135 mg, 94%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (s, 1H, NH), 8.33 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-Ar), 7.36 (ddd, J = 8.4, 7.4, 1.7 Hz, 1H, H-Ar), 7.22 (dd, J = 7.2, 1.4 Hz, 1H, H-Ar), 7.05 (t, J = 7.6 Hz, 1H, H-Ar), 5.50 (s, 1H, H-Bnd), 4.65 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-1), 4.36 (dd, J = 8.5, 5.0 Hz, 1H, H-6a), 4.35 (t, J = 3.7 Hz, 1H, H-3), 3.85 (td, J = 9.9, 4.8 Hz, 1H, H-5), 3.68 (t, J = 10.3 Hz, 1H, H-6b), 3.59 (dd, J = 9.1, 3.1 Hz, 1H, H-4), 3.57 (s, 3H, OMe), 3.56 (s, 3H, OMe), 3.26 (dd, J = 7.7, 3.5 Hz, 1H, H-2), 2.21 (s, 3H, NAc). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 168.1, 136.7, 130.4, 128.5, 124.2, 123.4, 122.2, 104.0, 102.3, 80.1, 76.9, 69.1, 63.6, 60.5, 59.1, 57.4, 24.6. HRMS (ESI+) m/z : calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 379.16121, encontrada 379.16222.

Compuesto R16.



A partir de una disolución de la azida **86** (120 mg, 0.33 mmol) en THF (5 mL, 15 mL/mmol) se siguieron las directrices del *procedimiento general XIII*. Se adicionó PMe_3 (1M, THF) (335 μ L, 0.33 mmol) y la mezcla se agitó a 45 °C hasta la conversión del producto de partida (aproximadamente 3 h). El crudo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice para rendir el derivado **R16** (95 mg, 86%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (s, 1H, NH), 8.30 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H-Ar), 7.36 (td, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H, H-Ar), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H, H-Ar), 7.06 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H-Ar), 5.52 (s, 1H, H-Bnd), 4.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H, H-1), 4.40 (dd, J = 10.3, 5.1 Hz, 1H, H-6a), 4.28 (td, J = 9.7, 5.0 Hz, 1H, H-5), 3.89 (t, J = 3.5 Hz, 1H, H-3), 3.73 (t, J = 10.4 Hz, 1H, H-6b), 3.59-3.53 (m, 4H, H-4, OMe), 3.49 (s, 3H, OMe), 3.14 (dd, J = 7.7, 3.9 Hz, 1H, H-2), 2.21 (s, 3H, NAc), 1.92 (s, 2H, NH_2). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 168.1, 136.7, 130.5, 128.5, 124.2, 123.4, 122.1, 104.1, 101.5, 80.0, 79.8, 69.3, 62.6, 58.4, 57.2, 49.3, 25.1. HRMS (ESI+) m/z : calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 353.1707, encontrada 353.1694.

CAPÍTULO 7

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Gellman, S. H. Introduction: Molecular Recognition. *Chem. Rev.* **1997**, 97 (5), 1231–1232.
- (2) Hunter, C. A. Quantifying Intermolecular Interactions: Guidelines for the Molecular Recognition Toolbox. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43 (40), 5310–5324.
- (3) Babine, R. E.; Bender, S. L. Molecular Recognition of Protein–Ligand Complexes: Applications to Drug Design. *Chem. Rev.* **1997**, 97 (5), 1359–1472.
- (4) Thomas, J. R.; Hergenrother, P. J. Targeting RNA with Small Molecules. *Chem. Rev.* **2008**, 108 (4), 1171–1224.
- (5) Neidle, S. Quadruplex Nucleic Acids as Targets for Anticancer Therapeutics. *Nat. Rev. Chem.* **2017**, 1 (5), 0041.
- (6) Jiménez-Barbero, J.; Asensio, J. L.; Cañada, F. J.; Poveda, A. Free and Protein-Bound Carbohydrate Structures. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1999**, 9 (5), 549–555.
- (7) Lenza, M. P.; Oyenarte, I.; Diercks, T.; Quintana, J. I.; Gimeno, A.; Coelho, H.; Diniz, A.; Peccati, F.; Delgado, S.; Bosch, A.; Valle, M.; Millet, O.; Abrescia, N. G. A.; Palazón, A.; Marcelo, F.; Jiménez-Osés, G.; Jiménez-Barbero, J.; Ardá, A.; Ereño-Orbea, J. Structural Characterization of N-Linked Glycans in the Receptor Binding Domain of the SARS-CoV-2 Spike Protein and Their Interactions with Human Lectins. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59 (52), 23763–23771.
- (8) Escobar, L.; Ballester, P. Molecular Recognition in Water Using Macrocyclic Synthetic Receptors. *Chem. Rev.* **2021**, 121 (4), 2445–2514.
- (9) Atanasov, A. G.; Zotchev, S. B.; Dirsch, V. M.; Supuran, C. T. Natural Products in Drug Discovery: Advances and Opportunities. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2021**, 20 (3), 200–216.
- (10) Jumper, J.; Evans, R.; Pritzel, A.; Green, T.; Figurnov, M.; Ronneberger, O.; Tunyasuvunakool, K.; Bates, R.; Žídek, A.; Potapenko, A.; Bridgland, A.; Meyer, C.; Kohl, S. A. A.; Ballard, A. J.; Cowie, A.; Romera-Paredes, B.; Nikolov, S.; Jain, R.; Adler, J.; Back, T.; Petersen, S.; Reiman, D.; Clancy, E.; Zielinski, M.; Steinegger, M.; Pacholska, M.; Berghammer, T.; Bodenstern, S.; Silver, D.; Vinyals, O.; Senior, A. W.; Kavukcuoglu, K.; Kohli, P.; Hassabis, D. Highly Accurate Protein Structure Prediction with AlphaFold. *Nature* **2021**, 596 (7873), 583–589.
- (11) Mahadevi, A. S.; Sastry, G. N. Cooperativity in Noncovalent Interactions. *Chem. Rev.* **2016**, 116 (5), 2775–2825.

- (12) Fischer, E. Einfluss Der Configuration Auf Die Wirkung Der Enzyme. *Ber. Dtsch. Ges* **1894**, 27 (3), 2985–2993.
- (13) Ma, B.; Kumar, S.; Tsai, C.-J.; Nussinov, R. Folding Funnels and Binding Mechanisms. *Protein Eng. Des. Sel.* **1999**, 12 (9), 713–720.
- (14) Vogt, A. D.; di Cera, E. Conformational Selection or Induced Fit? A Critical Appraisal of the Kinetic Mechanism. *Biochemistry* **2012**, 51 (30), 5894–5902.
- (15) Chodera, J. D.; Mobley, D. L. Entropy-Enthalpy Compensation: Role and Ramifications in Biomolecular Ligand Recognition and Design. *Annu. Rev. Biophys.* **2013**, 42 (1), 121–142.
- (16) Kiessling, L. L.; Young, T.; Gruber, T. D.; Mortell, K. H. Multivalency in Protein–Carbohydrate Recognition. In *Glycoscience*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, **2008**; 2483–2523.
- (17) Perlstein, J. The Weak Hydrogen Bond In Structural Chemistry and Biology *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123 (1), 191–192.
- (18) Schwalbe, C. H. June Sutor and the C–H···O Hydrogen Bonding Controversy. *Crystallogr. Rev.* **2012**, 18 (3), 191–206.
- (19) Sulpizi, M.; Carloni, P. Cation- π versus OH- π Interactions in Proteins: A Density Functional Study. *J. Phys. Chem. B* **2000**, 104 (43), 10087–10091.
- (20) Nishio, M. The CH/ π Hydrogen Bond in Chemistry. Conformation, Supramolecules, Optical Resolution and Interactions Involving Carbohydrates. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, 13 (31), 13873.
- (21) Dougherty, D. A. The Cation- π Interaction. *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46 (4), 885–893.
- (22) Quiñonero, D.; Garau, C.; Rotger, C.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. Anion- π Interactions: Do They Exist? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41 (18), 3389–3392.
- (23) Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G.; Terraneo, G. The Halogen Bond. *Chem. Rev.* **2016**, 116 (4), 2478–2601.
- (24) Meyer, E. A.; Castellano, R. K.; Diederich, F. Interactions with Aromatic Rings in Chemical and Biological Recognition. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42 (11), 1210–1250.
- (25) Riley, K. E.; Hobza, P. On the Importance and Origin of Aromatic Interactions in Chemistry and Biodisciplines. *Acc. Chem. Res.* **2013**, 46 (4), 927–936.
- (26) Sinnokrot, M. O.; Sherrill, C. D. High-Accuracy Quantum Mechanical Studies of π - π Interactions in Benzene Dimers. *J. Phys. Chem. A* **2006**, 110 (37), 10656–10668.
- (27) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. The Nature of .Pi.-.Pi. Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (14), 5525–5534.

- (28) Cockroft, S. L.; Hunter, C. A.; Lawson, K. R.; Perkins, J.; Urch, C. J. Electrostatic Control of Aromatic Stacking Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (24), 8594–8595.
- (29) Martinez, C. R.; Iverson, B. L. Rethinking the Term “Pi-Stacking.” *Chem. Sci.* **2012**, *3* (7), 2191–2201.
- (30) Wheeler, S. E.; Houk, K. N. Substituent Effects in the Benzene Dimer Are Due to Direct Interactions of the Substituents with the Unsubstituted Benzene. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (33), 10854–10855.
- (31) Wheeler, S. E. Local Nature of Substituent Effects in Stacking Interactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (26), 10262–10274.
- (32) Steed, J. M.; Dixon, T. A.; Klemperer, W. Molecular Beam Studies of Benzene Dimer, Hexafluorobenzene Dimer, and Benzene–Hexafluorobenzene. *J. Chem. Phys.* **1979**, *70* (11), 4940–4946.
- (33) Laatikainen, R.; Ratilainen, J.; Sebastian, R.; Santa, H. NMR Study of for Benzene and Some Other Fundamental Aromatic Systems Using Alignment of Aromatics in Strong Magnetic Field. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (44), 11006–11010.
- (34) Williams, D. E.; Xiao, Y. Benzene, Naphthalene and Anthracene Dimers and Their Relation to the Observed Crystal Structures. *Acta Cryst.* **1993**, *49* (1), 1–10.
- (35) Lanzarotti, E.; Biekofsky, R. R.; Estrin, D. A.; Marti, M. A.; Turjanski, A. G. Aromatic–Aromatic Interactions in Proteins: Beyond the Dimer. *J. Chem. Inf. Model* **2011**, *51* (7), 1623–1633.
- (36) Burley, S. K.; Petsko, G. A. Aromatic-Aromatic Interaction: A Mechanism of Protein Structure Stabilization. *Science (1979)* **1985**, *229* (4708), 23–28.
- (37) Lanzarotti, E.; Defelipe, L. A.; Marti, M. A.; Turjanski, A. G. Aromatic Clusters in Protein–Protein and Protein–Drug Complexes. *J. Cheminform.* **2020**, *12* (1), 30.
- (38) Butterfield, S. M.; Patel, P. R.; Waters, M. L. Contribution of Aromatic Interactions to α -Helix Stability. *J Am Chem Soc* **2002**, *124* (33), 9751–9755.
- (39) Šponer, J.; Riley, K. E.; Hobza, P. Nature and Magnitude of Aromatic Stacking of Nucleic Acid Bases. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10* (19), 2595–2610.
- (40) Tamres, M. Aromatic Compounds as Donor Molecules in Hydrogen Bonding. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74* (13), 3375–3378.
- (41) Shibasaki, K.; Fujii, A.; Mikami, N.; Tsuzuki, S. Magnitude of the CH/ π Interaction in the Gas Phase: Experimental and Theoretical Determination of the Accurate Interaction Energy in Benzene-Methane. *J. Phys. Chem. A.*, **2006**, *110* (13), 4397–4404.

- (42) Shibasaki, K.; Fujii, A.; Mikami, N.; Tsuzuki, S. Magnitude and nature of interactions in benzene–X (X = Ethylene and acetylene) in the gas phase: Significantly different CH/ π interaction of acetylene as compared with those of ethylene and methane. *J. Phys. Chem. A*. **2007**, *111* (5), 753-758.
- (43) Fujii, A.; Shibasaki, K.; Kazama, T.; Itaya, R.; Mikami, N.; Tsuzuki, S. Experimental and Theoretical Determination of the Accurate Interaction Energies in Benzene–Halomethane: The Unique Nature of the Activated CH/ π Interaction of Haloalkanes. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10* (19), 2836-2843.
- (44) Tsuzuki, S.; Fujii, A. Nature and physical origin of CH/ π interaction: significant difference from conventional hydrogen bonds. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10* (19), 2584-2594.
- (45) an, J.; Wong, M. W. Saturated Hydrocarbon–Benzene Complexes: Theoretical Study of Cooperative CH/ π Interactions. *J. Phys. Chem. A*. **2006**, *110* (31), 9702–9709.
- (46) Plevin, M. J.; Bryce, D. L.; Boisbouvier, J. Direct Detection of CH/ π Interactions in Proteins. *Nat. Chem.* **2010**, *2* (6), 466–471.
- (47) Brandl, M.; Weiss, M. S.; Jabs, A.; Sühnel, J.; Hilgenfeld, R. C–H $\cdots\pi$ -Interactions in Proteins. *J. Mol. Biol.* **2001**, *307* (1), 357–377.
- (48) Obst, U.; Banner, D. W.; Weber, L.; Diederich, F. Molecular recognition at the thrombin active site: structure-based design and synthesis of potent and selective thrombin inhibitors and the X-ray crystal structures of two thrombin-inhibitor complexes. *Chem. Biol.* **1997**, *4* (4), 287–295.
- (49) Gabius, H.-J.; André, S.; Jiménez-Barbero, J.; Romero, A.; Solís, D. From lectin structure to functional glycomics: principles of the sugar code. *Trends Biochem. Sci* **2011**, *36* (6), 298–313.
- (50) Vyas, N. K. Atomic Features of protein-carbohydrate interactions. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1991**, *1* (5), 732–740.
- (51) Asensio, J. L.; Ardá, A.; Cañada, F. J.; Jiménez-Barbero, J. Carbohydrate–Aromatic Interactions. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46* (4), 946–954.
- (52) Phillips, D.C. The hen egg-white lysozyme molecule. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1967**, *57* (3), 483-495.
- (53) Phillips, W. D.; Glickson, J. D.; Rupley, J. A. Proton magnetic resonance study of the indole NH resonances of lysozyme. Assignment, deuterium exchange kinetics, and inhibitor binding. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (16), 4031–4038.
- (54) Quiocho, F. A. Carbohydrate-binding proteins: tertiary structures and protein-sugar interactions., *Ann. Rev. Biochem.* **1986**, *55* (1), 287–315.

- (55) Cantarel, B. L.; Coutinho, P. M.; Rancurel, C.; Bernard, T.; Lombard, V.; Henrissat, B. The Carbohydrate-Active EnZymes database (CAZy): an expert resource for Glycogenomics. *Nucleic Acids Res.* **2009**, *37*, 233–238.
- (56) Bourne, Y.; Bolgiano, B.; Liao, D.-I.; Strecker, G.; Cantau, P.; Herzberg, O.; Feizi, T.; Cambillau, C. Crosslinking of mammalian lectin (galectin-1) by complex biantennary saccharides. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **1994**, *1* (12), 863–870.
- (57) Modenutti, C. P.; Capurro, J. I. B.; di Lella, S.; Martí, M. A. The Structural Biology of Galectin-Ligand Recognition: Current Advances in Modeling Tools, Protein Engineering, and Inhibitor Design. *Front. Chem.* **2019**, *7*, 823.
- (58) T. Caputo, A.; Alonzi, D. S.; Marti, L.; Reca, I.-B.; Kiappes, J. L.; Struwe, W. B.; Cross, A.; Basu, S.; Lowe, E. D.; Darlot, B.; Santino, A.; Roversi, P.; Zitzmann, N. Structures of mammalian ER α -glucosidase II capture the binding modes of broad-spectrum iminosugar antivirals. *PNAS* **2016**, *113* (32), 4630–4638.
- (59) Asensio, J. L.; Cañada, F. J.; Siebert, H.-C.; Laynez, J.; Poveda, A.; Nieto, P. M.; Soedjanaamadja, U.; Gabius, H.-J.; Jiménez-Barbero, J. Structural basis for chitin recognition by defense proteins: GlcNAc residues are bound in a multivalent fashion by extended binding sites in hevein domains. *Chem. Biol.* **2000**, *7* (7), 529–543.
- (60) Jiménez-Barbero, J.; Javier Cañada, F.; Asensio, J. L.; Aboitiz, N.; Vidal, P.; Canales, A.; Groves, P.; Gabius, H.-J.; Siebert, H.-C. Hevein domains: an attractive model to study carbohydrate–protein interactions at atomic resolution. *Adv. Carbohydr. Biochem.* **2006**, *60*, 303–354.
- (61) Hudson, K. L.; Bartlett, G. J.; Diehl, R. C.; Agirre, J.; Gallagher, T.; Kiessling, L. L.; Woolfson, D. N. Carbohydrate–Aromatic Interactions in Proteins. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (48), 15152–15160.
- (62) Ardejani, M. S.; Noodleman, L.; Powers, E. T.; Kelly, J. W. Stereoelectronic effects in stabilizing protein-N-glycan interactions revealed by experiment and machine learning. *Nat. Chem.* **2021**, *13* (5), 480–487.
- (63) Ke, C.; Destecroix, H.; Crump, M. P.; Davis, A. P. A simple and accessible synthetic lectin for glucose recognition and sensing. *Nat. Chem.* **2012**, *4* (9), 718–723.
- (64) Ríos, P.; Mooibroek, T. J.; Carter, T. S.; Williams, C.; Wilson, M. R.; Crump, M. P.; Davis, A. P. Enantioselective carbohydrate recognition by synthetic lectins in water. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (5), 4056–4061.
- (65) Santana, A. G.; Jiménez-Moreno, E.; Gómez, A. M.; Corzana, F.; González, C.; Jiménez-Oses, G.; Jiménez-Barbero, J.; Asensio, J. L. A Dynamic Combinatorial Approach for the Analysis of Weak Carbohydrate/Aromatic

- Interactions in Protein-Ligand Complexes: Crystal-Structure Analysis of Factor Xa Bound to a Quaternary Ammonium Ion Ligand. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44* (28), 4400–4404.
- (78) Ting, A. Y.; Shin, I.; Lucero, C.; Schultz, P. G. Energetic analysis of an engineered cation– π interaction in staphylococcal nuclease. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (28), 7135–7136.
- (79) Hughes, R. M.; Waters, M. L. Influence of *N*-Methylation on a Cation– π Interaction Produces a Remarkably Stable β -Hairpin Peptide. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (18), 6518–6519.
- (80) Hughes, R. M.; Wiggins, K. R.; Khorasanizadeh, S.; Waters, M. L. Recognition of trimethyllysine by a chromodomain is not driven by the hydrophobic effect. *PNAS* **2007**, *104* (27), 11184–11188.
- (81) Zhao, H.; Liu, C.; Ding, W.; Tang, L.; Fang, Y.; Chen, Y.; Hu, L.; Yuan, Y.; Fang, D.; Lin, S. Manipulating Cation– π Interactions with Genetically Encoded Tryptophan Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (15), 6742–6748.
- (82) Vacas, T.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; González, C.; Gómez, A. M.; Bastida, A.; Revuelta, J.; Asensio, J. L. Role of Aromatic Rings in the Molecular Recognition of Aminoglycoside Antibiotics: Implications for Drug Design. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (34), 12074–12090.
- (83) Zhu, Y.; Tang, M.; Zhang, H.; Rahman, F.-U.; Ballester, P.; Rebek, J.; Hunter, C. A.; Yu, Y. Water and the Cation– π Interaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (31), 12397–12403.
- (84) Hunter, C. A.; Low, C. M. R.; Rotger, C.; Vinter, J. G.; Zonta, C. Substituent effects on cation– π interactions: A quantitative study. *PNAS* **2002**, *99* (8), 4873–4876.
- (85) Yamada, S.; Yamamoto, N.; Takamori, E. A Molecular Seesaw Balance: Evaluation of Solvent and Counteranion Effects on Pyridinium– π Interactions. *Org. Lett.* **2015**, *17* (19), 4862–4865.
- (86) Yamada, S.; Yamamoto, N.; Takamori, E. Synthesis of Molecular Seesaw Balances and the Evaluation of Pyridinium– π Interactions. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (23), 11819–11830.
- (87) Emenike, B. U.; Bey, S. N.; Spinelle, R. A.; Jones, J. T.; Yoo, B.; Zeller, M. Cationic CH $\cdots\pi$ interactions as a function of solvation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18* (45), 30940–30945.
- (88) Houghton, J. L.; Green, K. D.; Chen, W.; Garneau-Tsodikova, S. The future of aminoglycosides: the end or renaissance? *ChemBioChem.* **2010**, *11* (7), 880–902.

- (89) Neel, A. J.; Hilton, M. J.; Sigman, M. S.; Toste, F. D. Exploiting non-covalent π interactions for catalyst design. *Nature* **2017**, 543 (7647), 637–646.
- (90) Kennedy, C. R.; Lin, S.; Jacobsen, E. N. The Cation– π Interaction in Small-Molecule Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55 (41), 12596–12624.
- (91) Yamada, S. Cation– π Interactions in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2018**, 118 (23), 11353–11432.
- (92) Morikubo, N.; Fukuda, Y.; Ohtake, K.; Shinya, N.; Kiga, D.; Sakamoto, K.; Asanuma, M.; Hirota, H.; Yokoyama, S.; Hoshino, T. Cation– π Interaction in the Polyolefin Cyclization Cascade Uncovered by Incorporating Unnatural Amino Acids into the Catalytic Sites of Squalene Cyclase. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128 (40), 13184–13194.
- (93) Muneyuki, R.; Tanida, H. Substituent effects and aryl participation in β -(syn-9-benzonorbornenyl)ethyl *p*-bromobenzenesulfonate solvolyses. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90 (3), 656–662.
- (94) Cram, D. J.; Goldstein, M. Macro Rings. XXV. Fate of Carbonium Ions Held in π -Clouds of Benzene Rings. *J Am Chem Soc* **1963**, 85 (8), 1063–1074.
- (95) Wendlandt, A. E.; Vangal, P.; Jacobsen, E. N. Quaternary stereocentres via an enantioconvergent catalytic S_N1 reaction. *Nature* **2018**, 556 (7702), 447–451.
- (96) Franconetti, A.; Ardá, A.; Asensio, J. L.; Blériot, Y.; Thibaudeau, S.; Jiménez-Barbero, J. Glycosyl Oxocarbenium Ions: Structure, Conformation, Reactivity, and Interactions. *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54 (11), 2552–2564.
- (97) Martin, A.; Arda, A.; Désiré, J.; Martin-Mingot, A.; Probst, N.; Sinaÿ, P.; Jiménez-Barbero, J.; Thibaudeau, S.; Blériot, Y. Catching elusive glycosyl cations in a condensed phase with HF/SbF₅ superacid. *Nat. Chem.* **2016**, 8 (2), 186–191.
- (98) Santana, A. G.; Montalvillo-Jiménez, L.; Diaz-Casado, L.; Corzana, F.; Merino, P.; Cañada, F. J.; Jiménez-Osés, G.; Jiménez-Barbero, J.; Gomez, A. M.; Asensio, J. L. Dissecting the Essential Role of Anomeric β -Triflates in Glycosylation Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142 (28), 12501–12514.
- (99) Nerinckx, W.; Desmet, T.; Claeysens, M. A hydrophobic platform as a mechanistically relevant transition state stabilising factor appears to be present in the active centre of all glycoside hydrolases. *FEBS Lett.* **2003**, 538 (1–3), 1–7.
- (100) Yamamoto-Katayama, S.; Ariyoshi, M.; Ishihara, K.; Hirano, T.; Jingami, H.; Morikawa, K. Crystallographic studies on human BST-1/CD₁₅₇ with ADP-ribosyl cyclase and NAD glycohydrolase activities. *J. Mol. Biol.* **2002**, 316 (3), 711–723.

- (101) Iglesias-Fernández, J.; Hancock, S. M.; Lee, S. S.; Khan, M.; Kirkpatrick, J.; Oldham, N. J.; McAuley, K.; Fordham-Skelton, A.; Rovira, C.; Davis, B. G. A front-face “S_Ni synthase” engineered from a retaining “double-S_N2” hydrolase. *Nat. Chem. Biol.* **2017**, *13* (8), 874–881.
- (102) Montalvillo-Jiménez, L.; Santana, A. G.; Corzana, F.; Jiménez-Osés, G.; Jiménez-Barbero, J.; Gómez, A. M.; Asensio, J. L. Impact of Aromatic Stacking on Glycoside Reactivity: Balancing CH/ π and Cation/ π Interactions for the Stabilization of Glycosyl-Oxocarbenium Ions. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (34), 13372–13384.
- (103) Wang, D.-X.; Wang, M.-X. Anion– π Interactions: Generality, Binding Strength, and Structure. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (2), 892–897.
- (104) Schottel, B. L.; Chifotides, H. T.; Dunbar, K. R. Anion– π Interactions. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (1), 68–83.
- (105) Ballester, P. Experimental quantification of anion– π interactions in solution using neutral host–guest model systems. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46* (4), 874–884.
- (106) Mascá, M.; Armstrong, A.; Bartberger, M. D. Anion–Aromatic Bonding: A Case for Anion Recognition by π -Acidic Rings. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (22), 6274–6276.
- (107) Quiñonero, D.; Garau, C.; Rotger, C.; Frontera, A.; Ballester, P.; Costa, A.; Deyà, P. M. Anion– π Interactions: Do They Exist? *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (18), 3389–3392.
- (108) Alkorta, I.; Rozas, I.; Elguero, J. Interaction of Anions with Perfluoro Aromatic Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (29), 8593–8598.
- (109) Philip, V.; Harris, J.; Adams, R.; Nguyen, D.; Spiers, J.; Baudry, J.; Howell, E. E.; Hinde, R. J. A survey of aspartate–phenylalanine and glutamate–phenylalanine interactions in the protein data bank: searching for anion– π pairs. *Biochemistry* **2011**, *50* (14), 2939–2950.
- (110) Estarellas, C.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Deyà, P. M. Relevant Anion– π Interactions in Biological Systems: The Case of Urate Oxidase. *Angew. Chem.* **2011**, *123* (2), 435–438.
- (111) Estarellas, C.; Frontera, A.; Quiñonero, D.; Deyà, P. M. Anion/ π Interactions in Flavoproteins. *Chem. Asian. J.* **2011**, *6* (9), 2316–2318.
- (112) Lucas, X.; Bauzá, A.; Frontera, A.; Quiñonero, D. A thorough anion– π interaction study in biomolecules: on the importance of cooperativity effects. *Chem. Sci.* **2016**, *7* (2), 1038–1050.
- (113) Lee, S.; Chen, C.-H.; Flood, A. H. A pentagonal cyanostar macrocycle with cyanostilbene CH donors binds anions and forms dialkylphosphate [3]rotaxanes. *Nat. Chem.* **2013**, *5* (8), 704–710.

- (114) Cavallo, G.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Pilati, T.; Priimagi, A.; Resnati, G.; Terraneo, G. The Halogen Bond. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (4), 2478–2601.
- (115) Zhao, Y.; Cotellet, Y.; Sakai, N.; Matile, S. Unorthodox Interactions at Work. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (13), 4270–4277.
- (116) Heroven, C.; Georgi, V.; Ganotra, G. K.; Brennan, P.; Wolfreys, F.; Wade, R. C.; Fernández-Montalván, A. E.; Chaikuad, A.; Knapp, S. Halogen-Aromatic π Interactions Modulate Inhibitor Residence Times. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (24), 7220–7224.
- (117) Santana, A. G.; Díaz-Casado, L.; Montalvillo, L.; Jiménez-Moreno, E.; Mann, E.; Asensio, J. L. Aromatic Interactions in Glycochemistry: From Molecular Recognition to Catalysis. *Curr. Med. Chem.* **2022**, *29* (7), 1208–1218.
- (118) Worch, M.; Wittmann, V. Unexpected formation of complex bridged tetrazoles via intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of 1,2-O-cyanoalkylidene derivatives of 3-azido-3-deoxy-D-allose. *Carbohydr. Res.* **2008**, *343* (12), 2118–2129.
- (119) van der Vorm, S.; van Hengst, J. M. A.; Bakker, M.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C. Mapping the Relationship between Glycosyl Acceptor Reactivity and Glycosylation Stereoselectivity. *Angew. Chem.* **2018**, *130* (27), 8372–8376.
- (120) Povie, G.; Tran, A.-T.; Bonnafe, D.; Habegger, J.; Hu, Z.; Le Narvor, C.; Renaud, P. Repairing the Thiol-Ene Coupling Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (15), 3894–3898.
- (121) Neises, B.; Steglich, W. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17* (7), 522–524.
- (122) Seifert, K.; Büttner, A.; Rigol, S.; Eilert, N.; Wandel, E.; Giannis, A. Potent small molecule Hedgehog agonists induce VEGF expression in vitro. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20* (21), 6465–6481.
- (123) van der Vorm, S.; Hansen, T.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C. The influence of acceptor nucleophilicity on the glycosylation reaction mechanism. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (3), 1867–1875.
- (124) Suárez, J. R.; Trastoy, B.; Pérez-Ojeda, M. E.; Marín-Barrios, R.; Chiara, J. L. Nonafluorobutanesulfonyl Azide: A Shelf-Stable Diazo Transfer Reagent for the Synthesis of Azides from Primary Amines. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (14), 2515–2520.
- (125) Chiara, J. L.; Suárez, J. R. Synthesis of α -Diazo Carbonyl Compounds with the Shelf-Stable Diazo Transfer Reagent Nonafluorobutanesulfonyl Azide. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353* (4), 575–579.
- (126) Pandiakumar, A. K.; Sarma, S. P.; Samuelson, A. G. Mechanistic studies on the diazo transfer reaction. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (18), 2917–2920.

- (127) Isbell, H. S. Chemistry of the Carbohydrates and Glycosides. *Annu. Rev. Biochem.* **1940**, 9 (1), 65–92.
- (128) Fraser-Reid, B.; Lopez, J. C.; Bernal-Albert, P.; Gomez, A. M.; Uriel, C.; Ventura, J. Glycosyl fluorides from *n*-pentenyl-related glycosyl donors-application to glycosylation strategies. *Can. J. Chem.* **2013**, 91 (1), 51–65.
- (129) Yasomanee, J. P.; Demchenko, A. V. Hydrogen Bond Mediated Aglycone Delivery: Synthesis of Linear and Branched α -Glucans. *Angew. Chem.* **2014**, 126 (39), 10621–10624.
- (130) Hagen, B.; van Dijk, J. H. M.; Zhang, Q.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C. Synthesis of the *Staphylococcus aureus* Strain M Capsular Polysaccharide Repeating Unit. *Org. Lett.* **2017**, 19 (10), 2514–2517.
- (131) Hagen, B.; Ali, S.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C. Mapping the Reactivity and Selectivity of 2-Azidofucosyl Donors for the Assembly of *N*-Acetylfucosamine-Containing Bacterial Oligosaccharides. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (2), 848–868.
- (132) Nigudkar, S. S.; Demchenko, A. v. Stereocontrolled 1,2-*cis* glycosylation as the driving force of progress in synthetic carbohydrate chemistry. *Chem. Sci.* **2015**, 6 (5), 2687–2704.
- (133) Eby, R.; Schuerch, C. The use of 1-O-tosyl-D-glucopyranose derivatives in α -D-glucoside synthesis. *Carbohydr. Res.* **1974**, 34 (1), 79–90.
- (134) Ishiwata, A.; Munemura, Y.; Ito, Y. Synergistic solvent effect in 1,2-*cis*-glycoside formation. *Tetrahedron* **2008**, 64 (1), 92–102.
- (135) Ferrier, R. J.; Hay, R. W.; Vethaviasar, N. A potentially versatile synthesis of glycosides. *Carbohydr. Res.* **1973**, 27 (1), 55–61.
- (136) Lönn, H. Synthesis of a tri- and a hepta-saccharide which contain α -L-fucopyranosyl groups and are part of the complex type of carbohydrate moiety of glycoproteins. *Carbohydr. Res.* **1985**, 139, 105–113.
- (137) Fügedi, P.; Garegg, P. J. A novel promoter for the efficient construction of 1,2-*trans* linkages in glycoside synthesis, using thioglycosides as glycosyl donors. *Carbohydr. Res.* **1986**, 149 (1), 9–12.
- (138) Veeneman, G. H.; van Leeuwen, S. H.; van Boom, J. H. Iodonium ion promoted reactions at the anomeric centre. II An efficient thioglycoside mediated approach toward the formation of 1,2-*trans* linked glycosides and glycosidic esters. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (9), 1331–1334.
- (139) Konradsson, P.; Udodong, U. E.; Fraser-Reid, B. Iodonium promoted reactions of disarmed thioglycosides. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (30), 4313–4316.

- (140) Veeneman, G. H.; van Boom, J. H. An efficient thioglycoside-mediated formation of α -glycosidic linkages promoted by iodonium dicollidine perchlorate. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31 (2), 275–278.
- (141) Ito, Y.; Ogawa, T. Benzeneselenenyl triflate as a promoter of thioglycosides: a new method for *O*-glycosylation using thioglycosides. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29 (9), 1061–1064.
- (142) Liu, R.; Hua, Q.; Lou, Q.; Wang, J.; Li, X.; Ma, Z.; Yang, Y. NIS/TMSOTf-promoted glycosidation of glycosyl orthohexynylbenzoates for versatile synthesis of *O*-glycosides and nucleosides. *J. Org. Chem.* **2021**, 86 (6), 4763–4778.
- (143) Crich, D.; Chandrasekera, N. S. Mechanism of 4,6-*O*-Benzylidene-Directed β -Mannosylation as Determined by α -Deuterium Kinetic Isotope Effects. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43 (40), 5386–5389.
- (144) Nielsen, M. M.; Pedersen, C. M. Catalytic Glycosylations in Oligosaccharide Synthesis. *Chem. Rev.* **2018**, 118 (17), 8285–8358.
- (145) Santana, A. G.; Francisco, C. G.; Suárez, E.; González, C. C. Synthesis of Guanidines From Azides: A General and Straightforward Methodology In Carbohydrate Chemistry. *J. Org. Chem.* **2010**, 75 (15), 5371–5374.
- (146) Xia, H.; Zhang, F.; Ye, T.; Wang, Y. Selective α -Monomethylation by an Amine-Borane/*N,N*-Dimethylformamide System as the Methyl Source. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57 (36), 11770–11775.
- (147) Traboni, S.; Bedini, E.; Vessella, G.; Iadonisi, A. Solvent-Free Approaches in Carbohydrate Synthetic Chemistry: Role of Catalysis in Reactivity and Selectivity. *Catalysts* **2020**, 10 (10), 1142–1165.
- (148) Takeo, K.; Shibata, K. Regioselective alkylation, benzylation, and *p*-toluenesulfonylation of methyl 4,6-*O*-benzylidene- β -D-glucopyranoside. *Carbohydr. Res.* **1984**, 133 (1), 147–151.
- (149) Munavu, R. M.; Szmant, H. H. Selective formation of 2 esters of some methyl α -D-hexopyranosides via dibutylstannylene derivatives. *J. Org. Chem.* **1976**, 41 (10), 1832–1836.
- (150) Albright, J. Donald.; Goldman, Leon. Dimethyl Sulfoxide-Acid Anhydride Mixtures for the Oxidation of Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89 (10), 2416–2423.
- (151) Feldman, K. S.; Gonzalez, I. Y.; Glinkerman, C. M. Indolidenes and Indolidenium Intermediates in the Synthesis of Cyclopent[*b*]Indoles: Mechanistic Studies on Intramolecular Cyclizations. *J. Org. Chem.* **2015**, 80 (23), 11849–11862.
- (152) Alajarín, M.; Bonillo, B.; Orenes, R.-A.; Ortín, M.-M.; Vidal, A. 1,5-(H, RO, RS) shift/ 6π -electrocyclic ring closure tandem processes on *N*-[(α -heterosubstituted)-2-tolyl]ketenimines: a case study of relative migratory

- aptitudes and activating effects. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10* (48), 9523–9537.
- (153) Suárez, J. R.; Trastoy, B.; Pérez-Ojeda, M. E.; Marín-Barrios, R.; Chiara, J. L. Nonafluorobutanesulfonyl Azide: A Shelf-Stable Diazo Transfer Reagent for the Synthesis of Azides from Primary Amines. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352* (14–15), 2515–2520.
- (154) Trost, B. M.; Osipov, M.; Krüger, S.; Zhang, Y. A catalytic asymmetric total synthesis of (–)-perophoramidine. *Chem. Sci.* **2015**, *6* (1), 349–353.
- (155) Zhang, Y.; Xie, S.; Yan, M.; Ramström, O. Dynamic Covalent Chemistry of Aldehyde Enamines: Bi^{III}- and Sc^{III}-Catalysis of Amine-Enamine Exchange. *Eur. J. Chem.* **2017**, *23* (49), 11908–11912.
- (156) Snyder, L. R. Classification off the Solvent Properties of Common Liquids. *J. Chromatogr. Sci.* **1978**, *16* (6), 223–234.
- (157) Povie, G.; Tran, A.-T.; Bonnafe, D.; Habegger, J.; Hu, Z.; Le Narvor, C.; Renaud, P. Repairing the Thiol-Ene Coupling Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (15), 3894–3898.
- (158) Gormisky, P. E.; White, M. C. Catalyst-Controlled Aliphatic C–H Oxidations with a Predictive Model for Site-Selectivity. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (38), 14052–14055.
- (159) A. Glenn, R.; R. Bailey, J. The Nitrogen Compounds in Petroleum Distillates. XIX. The Isolation from California Petroleum and Synthesis of 2,3,8-Trimethyl-4-Ethylquinoline. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63* (3), 637–638.
- (160) Winstein, S.; Holness, N. J. Neighboring Carbon and Hydrogen. XIX. t-Butylcyclohexyl Derivatives. Quantitative Conformational Analysis. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77* (21), 5562–5578.
- (161) Wollenburg, M.; Heusler, A.; Bergander, K.; Glorius, F. *Trans* -Selective and Switchable Arene Hydrogenation of Phenol Derivatives. *ACS Catal.* **2020**, *10* (19), 11365–11370.
- (162) Seifert, K.; Büttner, A.; Rigol, S.; Eilert, N.; Wandel, E.; Giannis, A. Potent Small Molecule Hedgehog Agonists Induce VEGF Expression in Vitro. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20* (21), 6465–6481.
- (163) Bach, J.; Eastwood, P.; González, J.; Gómez, E.; Alonso, J. A.; Fonquerna, S.; Lozoya, E.; Orellana, A.; Maldonado, M.; Calaf, E.; Albertí, J.; Pérez, J.; Andrés, A.; Prats, N.; Carreño, C.; Calama, E.; de Alba, J.; Calbet, M.; Miralpeix, M.; Ramis, I. Identification of 2-Imidazopyridine and 2-Aminopyridone Purinones as Potent Pan-Janus Kinase (JAK) Inhibitors for the Inhaled Treatment of Respiratory Diseases. *J. Med. Chem.* **2019**, *62* (20), 9045–9060.

- (164) van Kalker, H. A.; Bruins, J. J.; Rutjes, F. P. J. T.; van Delft, F. L. Organophosphorus-Catalysed Staudinger Reduction. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354 (8), 1417–1421.
- (165) Garst, M. E.; Bonfiglio, J. N.; Grudowski, D. A.; Marks, J. Specific Enolates from α -Amino Ketones. *J. Org. Chem.* **1980**, 45 (12), 2307–2315.
- (166) Wessig, P.; Möllnitz, K. Nanoscale Molecular Rods with a New Building Block for Solubility Enhancement. *J. Org. Chem.* **2008**, 73 (12), 4452–4457.
- (167) Melnykov, K. P.; Nosik, P. S.; Kurpil, B. B.; Sibgatulin, D. A.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. v.; Grygorenko, O. O. Synthesis of Gem - Difluorocyclopentane/Hexane Building Blocks. *J. Fluor Chem.* **2017**, 199, 60–66.
- (168) Baer, H. H.; Gan, Y. Synthesis of the Methyl 3-Amino-3-Deoxy- α - and β -d-Allopyranosides and -Allofuranosides. *Carbohydr. Res.* **1991**, 210, 233–245.
- (169) Talbot, A.; Sallustrau, A.; Goudet, A.; Taran, F.; Audisio, D. Investigation on the Stoichiometry of Carbon Dioxide in Isotope-Exchange Reactions with Phenylacetic Acids. *Synlett.* **2022**, 33 (02), 171–176.
- (170) Klassen, S. E.; Daub, G. H.; VanderJagt, D. L. Carbon-13 Labeled Benzo[a]Pyrenes and Derivatives. 4. Labeling the 7-10 Positions. *J. Org. Chem.* **1983**, 48 (23), 4361–4366.
- (171) Miyamoto, K.; Tsutsumi, T.; Terao, Y.; Ohta, H. Stereochemistry of Decarboxylation of Arylmalonate Catalyzed by Mutant Enzymes. *Chem. Lett.* **2007**, 36 (5), 656–657.
- (172) Ellingboe, J. W.; Lombardo, L. J.; Alessi, T. R.; Nguyen, T. T.; Guzzo, F.; Guinasso, C. J.; Bullington, J.; Browne, E. N. C.; Bagli, J. F. Antihyperglycemic Activity of Novel Naphthalenylmethyl-3H-1,2,3,5-Oxathiadiazole 2-Oxides. *J. Med. Chem.* **1993**, 36 (17), 2485–2493.
- (173) McGonigal, P. R.; de León, C.; Wang, Y.; Homs, A.; Solorio-Alvarado, C. R.; Echavarren, A. M. Gold for the Generation and Control of Fluxional Barbaralyl Cations. *Angew. Chem.* **2012**, 124 (52), 13270–13273.
- (174) Xia, H.; Zhang, F.; Ye, T.; Wang, Y. Selective α -Monomethylation by an Amine-Borane/ *N,N*-Dimethylformamide System as the Methyl Source. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57 (36), 11770–11775.
- (175) Kulasegaram, S.; Kulawiec, R. J. Palladium-Catalyzed Isomerization of Aryl-Substituted Epoxides: A Selective Synthesis of Substituted Benzylic Aldehydes and Ketones. *J. Org. Chem.* **1997**, 62 (19), 6547–6561.
- (176) Schramm, Y.; Takeuchi, M.; Semba, K.; Nakao, Y.; Hartwig, J. F. Anti-Markovnikov Hydroheteroarylation of Unactivated Alkenes with Indoles, Pyrroles, Benzofurans, and Furans Catalyzed by a Nickel–*N*-Heterocyclic Carbene System. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137 (38), 12215–12218.

- (177) Utsumi, T.; Noda, K.; Kawauchi, D.; Ueda, H.; Tokuyama, H. Nitrile Synthesis by Aerobic Oxidation of Primary Amines and *in Situ* Generated Imines from Aldehydes and Ammonium Salt with Grubbs Catalyst. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362 (17), 3583–3588.
- (178) Seitz, A.; Wende, R. C.; Roesner, E.; Niedek, D.; Topp, C.; Colgan, A. C.; McGarrigle, E. M.; Schreiner, P. R. Site-Selective Acylation of Pyranosides with Oligopeptide Catalysts. *J. Org. Chem.* **2021**, 86 (5), 3907–3922.
- (179) Henderson, A. S.; Bower, J. F.; Galan, M. C. Carbohydrate-based N-heterocyclic carbenes for enantioselective catalysis. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12 (45), 9180–9183.
- (180) Belz, T. F.; Williams, S. J. Synthesis of a Glycosylphosphatidylinositol (GPI) Fragment as a Potential Substrate for Mannoprotein Transglycosidases. *Synlett.* **2021**, 32 (20), 2053–2058.
- (181) Zhou, Y.; Lin, F.; Chen, J.; Yu, B. Toward synthesis of the regular sequence of heparin: synthesis of two tetrasaccharide precursors. *Carbohydr. Res.* **2006**, 341 (10), 1619–1629.
- (182) Ariyakumaran, R.; Pokrovskaya, V.; Little, D. J.; Howell, P. L.; Nitz, M. Direct Staudinger-Phosphonite Reaction Provides Methylphosphonamidates as Inhibitors of CE4 De-N-acetylases. *ChemBioChem* **2015**, 16 (9), 1350–1356.
- (183) Franconetti, A.; Jatunov, S.; Borrachero, P.; Gómez-Guillén, M.; Cabrera-Escribano, F. Synthesis of cyclically constrained sugar derived α/β - and α/γ -peptides. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11 (4), 676–686.

