



UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Departamento de Farmacología

Cátedra de Química Medicinal

**DISEÑO, SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN
ESPECTROSCÓPICA DE ANÁLOGOS DE
NUCLEÓSIDOS CICLOBUTÁNICOS Y SUS
INTERMEDIARIOS SINTÉTICOS CON POTENCIAL
APLICACIÓN QUIMIOTERÁPICA**

Lic. en Química: Juan Alberto Caturelli Kuran

Directora: Dra. Albertina G. Moglioni

2016



A la memoria de mi padre



A mis padres, por formarme “en virtud y letras” y enseñarme a no desistir nunca.
A mis hermanos por su apoyo e inyección de regocijo y por robarme una carcajada en cada llamada.

A Mile por sus invaluable consejos y sus silencios llenos de información.
A los chicos por soportar los momentos de frustración y alegrarse con mis logros.
A mi nueva familia por confiar incondicionalmente en mi y por introducirme a una forma de vida que todavía estoy aprendiendo y no deja de maravillarme.

A “La Doctora” por mostrarme el camino de la investigación científica con seriedad y firmeza. Fue dandome paulatinamente más responsabilidades y soportó el peso de mis tropiezos a mi lado con gran tranquilidad. A Graciela por sus aportes tanto con discusiones como con consejos de redacción y contenido en la finalización de este trabajo. A Florencia por sus consejos y meticulosa ayuda en el área computacional de este trabajo.

A los “chicos del Lab” (Lucas, Matías, Natalia, Guido, Gabriel, Alejandro, Daniel, Cristina, Silvina, Edivaldo, Gabriela y Romina) por las horas compartidas y sus cafés iluminadores. Especialmente a Lucas por su confianza tanto dentro como fuera del Lab, por los viajes al subsuelo a cualquier hora y por la elaboración del script *procGIAO.php*

A los profesores y demás colegas de la Facultad, por formarme en el aula y en los pasillos. A los departamentos de Farmacognosia, Química Orgánica y Química Analítica de la Facultad por prestarme su ayuda y enseñarme a utilizar los equipos para realizar las determinaciones fisicoquímicas de los compuestos sintetizados.

A Gabriel y Guido que han hecho importantes aportes con sus charlas. A la gente de Química Medicinal, Cristina, Natalia, Carlos, Federico, Daniel, Alejandro y Gina por su compañía diaria y buena onda.

A Gernot, Nicolás, José y especialmente a Lucas por las horas invertidas enseñándome a usar el TopSpin, la perfección en sus mediciones, la paciencia y sus charlas llenas de optimismo.



Parte de los resultados de este trabajo de Tesis han sido publicados en los siguientes artículos científicos:

Differential Oxidation Conditions of Substituted Cyclobutanols Derived from Terpenes, Caturelli Kuran, J. A.; Moglioni, A. G., *Synthetic Commun.* **2014**, *44*, 2393-2400. doi: 10.1080/00397911.2014.898308

Efficient Microwave-Assisted Esterification Reaction Employing Methanesulfonic Acid Supported on Alumina as Catalyst, Fabian, L.; Gomez, M.; Caturelli Kuran, J. A.; Moltrasio, G.; Moglioni, A. G. *Synthetic Commun.* **2014**, *44*, 2386-2392. doi: 10.1080/00397911.2013.875210



Resumen



Los ciclobutanos se encuentran presentes en numerosos derivados, naturales y sintéticos, con demostrada y variada actividad biológica, por lo que resultan atractivos en la búsqueda de nuevos compuestos con potencial aplicación terapéutica. Teniendo esto en cuenta, en este trabajo de Tesis se ha abordado el diseño y la síntesis de análogos de nucleósidos con potencial aplicación terapéutica en el campo de la quimioterapia antiviral y antitumoral.

El anillo ciclobutánico se presenta en la naturaleza contenido en algunos monoterpenos, tales como (-)-(1*S*)-verbenona y (-)-(1*S*)- α -pineno, los cuales forman parte del pool quiral y permiten acceder a compuestos ciclobutánicos enantiopuros. En este trabajo se ha puesto especial énfasis en la preparación de intermediarios homoquirales útiles en la obtención de análogos de nucleósidos, empleando los mencionados terpenos como materia prima. Los compuestos sintetizados fueron caracterizados empleando diversas técnicas mono y bidimensionales de resonancia magnética nuclear. Por otra parte, algunos de ellos fueron empleados en la preparación de análogos de nucleósidos hidantoínicos, sobre algunos de los cuales se inició el estudio de la posible actividad como agentes antileucémicos, dejando abierta la posibilidad de realizar ensayos posteriores sobre otras líneas celulares y diversos virus.

En el Capítulo 1 de la presente tesis, correspondiente a la Introducción, se hace una descripción de los diferentes tipos de análogos de nucleósidos que actúan como agentes antivirales y anticancerígenos, poniendo especial énfasis en los que presentan una estructura carbocíclica, así mismo se marcan las tendencias en el diseño de análogos nucleosídicos que surgen de la modificación del azúcar. Finalmente, se reseñan las dos estrategias más comúnmente empleadas para la preparación de estos análogos, una de ellas basada en una síntesis lineal y la otra en una síntesis convergente. Al final del capítulo se describen los objetivos de este trabajo de Tesis.

En el Capítulo 2 se evalúan las metodologías existentes para la obtención de análogos de nucleósidos 1,3-*trans* sustituidos a partir de intermediarios ciclobutánicos, derivados de (-)-(1*S*)- α -pineno y (-)-(1*S*)-verbenona, con el objeto de emplear los mismos en una síntesis convergente que permita producir diversos nucleósidos carbocíclicos a partir de un intermediario común. En lo referente a la preparación de análogos de nucleósidos 1,3-*cis* sustituidos se optimizó la metodología sintética previamente descrita en la literatura de dos



aminoalcoholes homoquirales, que ya habían sido empleados en la síntesis de análogos ciclobutánicos de nucleósidos (ACBN), lo cual constituye una síntesis formal de los mismos.

El Capítulo 3 aborda la obtención de ciclobutanonas y γ -butirolactonas como sintones apropiados para la síntesis de análogos de nucleósidos, en particular aquellos con una estructura ciclobutánica en reemplazo del azúcar. En primer lugar, se presenta el estudio de diversos agentes oxidantes para la transformación de ciclobutanoles en ciclobutanonas, etapa durante la cual puede conseguirse la conversión selectiva de los mismos en las correspondientes γ -butirolactonas. Por otro lado, se desarrolla una ruta sintética para generar análogos nucleosídicos conteniendo un anillo hidantoínico como base.

En cada capítulo se presentan los avances científicos producidos hasta el momento en el respectivo tópico, se analizan los resultados obtenidos durante el desarrollo de este trabajo y sus perspectivas. Los Capítulos 2 y 3 contienen su propia sección experimental y las referencias bibliográficas correspondientes.

En la última parte, Conclusiones generales y perspectivas, se da cuenta de las conclusiones generales y se señalan las perspectivas que surgen del trabajo realizado.



Abreviaturas y Siglas



$[\alpha]_D$	rotación óptica específica
δ	desplazamiento químico
ac.	acuosa
ACN	análogo/s carbocíclico/s de nucleósido/s
ACBN	análogo/s ciclobutánico/s de nucleósido/s
BB	Bucherer-Bergs
Boc ₂ O	dicarbonato de ditert-butilo
calc.	calculado
c. r.	calentamiento a la temperatura de reflujo
cat.	cantidades catalíticas
col.	colaboradores
cc.	concentrado
CCD	cromatografía en capa delgada
COSY	espectroscopía de correlación homonuclear ¹ H- ¹ H
Cp ₂ ZrCl ₂	dicloruro de circonoceno
DBAD	di- <i>t</i> -butil azodicarboxilato
DCC	<i>N-N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAL	hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMP	periodinano de Dess-Martin
DMSO	dimetilsulfóxido
EC ₅₀	concentración efectiva media
equiv	equivalente
EtOAc	acetato de etilo
FDA	Agencia de alimentos y medicamentos de los EEUU por sus siglas en inglés (Food and Drug Administration)
HIV	virus de la inmunodeficiencia adquirida
HMBC	correlación heteronuclear a múltiples enlaces
HMPA	hexametilfosforamida
HPLC	cromatografía líquida de alta afinidad
HRMS	espectrometría de masa de alta resolución
HSQC	correlación heteronuclear de coherencia cuántica simple
IC ₅₀	concentración inhibitoria máxima media
<i>J</i>	constante de acoplamiento
IR	infrarrojo
LDA	diisopropilamida de litio
líq.	líquido
LS-Selectride	trisiamilborohidruro de litio
<i>m</i> CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
MeCN	acetonitrilo
MIC ₅₀	concentración inhibitoria mínima media



MsCl	cloruro de metansulfonilo
MW	microondas
NBS	<i>N</i> -bromo succinimida
NCS	<i>N</i> -cloro succinimida
NIS	<i>N</i> -iodo succinimida
NMDA	<i>N</i> -metil-D-aspartato
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
NOESY	espectroscopía de efecto nuclear de Overhauser.
OBV	oxidación de Baeyer-Villiger
PDC	dicromato de piridinio
pf.	punto de fusión
PhH	benceno
PhMe	tolueno
ppm	partes por millón
py	piridina
PIV-3	virus parainfluenza tipo-3
PMB	4-metoxibenzil éter
PPTS	<i>p</i> -toluensulfonato de piridinio
PTOH	1-hidroxi-2-(1H)-piridintiona
RMN	resonancia magnética nuclear
ss	solución saturada
SIDA	síndrome de la inmunodeficiencia adquirida
t.a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBDPSCI	cloruro de tert-butildifenilsililo
TFA	ácido trifluoroacético
TM	tamiz molecular 4Å
TOCSY	espectroscopía de correlación total ¹ H- ¹ H
TsN ₃	<i>p</i> -toluensulfonil azida
Tr	tritulo (trifenilmetilo)
TR	transcriptasa reversa
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico



Índice



Capítulo 1. Introducción y objetivos	1
Introducción	2
1.1. Análogos de nucleósidos como agentes antivirales	3
1.1.1. Antivirales con estructura nucleosídica activos contra ADN virus	3
1.1.2. Antivirales con estructura nucleosídica activos contra ARN virus	6
1.1.3. Antivirales con estructura nucleosídica de amplio espectro	7
1.2. Análogos de nucleósidos como agentes anticancerígenos	8
1.2.1. Inhibidores de la ADN polimerasa	8
1.2.2. Inhibidores de la timidilato sintasa	9
1.2.3. Inhibidores de la adenosina deaminasa	10
1.3. Diseño de nuevos análogos de nucleósidos	11
1.3.1. 2',3'-Dideoxynucleósidos	13
1.3.2. Análogos heterocíclicos de nucleósidos	13
1.3.2.1. Isonucleósidos	13
1.3.2.2. Nucleósidos derivados del dioxolano o del oxotiolano.	14
1.3.2.3. Nucleósidos derivados de pirrolidina y tetrahidrotiofeno	14
1.3.3. Nucleósidos ramificados	15
1.3.4. Ciclonucleósidos	15
1.3.5. Nucleósidos bicíclicos	16
1.3.6. Análogos acíclicos	16
1.3.7. L-nucleósidos	17
1.3.8. C-nucleósidos	18
1.3.9. Análogos carbocíclicos de nucleósidos (ACN)	18
1.4. Estrategias sintéticas para la obtención de ACN	23
1.4.1. Acoplamiento directo	24
1.4.2. Construcción lineal	28
1.4.2.1 Síntesis de pirimidinas	28
1.4.2.2 Síntesis de purinas	29
Objetivos	30
Referencias bibliográficas	32
 Capítulo 2. Preparación de ciclobutanos homoquirales a partir de terpenos y su empleo en la obtención de análogos de nucleósidos carbocíclicos	 37



Introducción y desarrollo	38
2.1. Análogos ciclobutánicos de nucleósidos	39
2.2. Síntesis de ACBN a partir de terpenos	50
2.3. Síntesis de ciclobutanos homoquirales	59
2.3.1. Clivaje oxidativo	61
2.3.2. Metilación con diazometano	66
2.3.3. Oxidación de Baeyer-Villiger	69
2.3.4. Hidrólisis de ésteres	72
2.4. Análogos de nucleósidos ciclobutánicos de configuración 1,3- <i>trans</i>	75
2.4.1. Reacción de Mitsunobu	75
2.4.2. Sustitución Nucleofílica Bimolecular (S_N2) sobre derivados del ciclobutanol 3a	80
2.5. Síntesis de aminoalcoholes como precursores de ACBN 1,3- <i>cis</i>	89
2.5.1. Preparación de amidas	90
2.5.2. Preparación de aminoalcoholes	93
Conclusiones	97
Sección experimental	98
Referencias bibliográficas	125
 <i>Capítulo 3. Oxidación de ciclobutanoles y empleo de intermediarios sintéticos ciclobutánicos en la síntesis de análogos de nucleósidos</i>	129
Introducción y desarrollo	130
3.1. Obtención de ciclobutanonas a partir de ciclobutanoles	131
3.2. Obtención de γ -butirolactonas a partir de ciclobutanoles	138
3.3. Obtención de análogos de nucleósidos hidantoínicos a partir de intermediarios ciclobutánicos	148
3.4. Introducción al estudio de la actividad quimioterápica de ACBN	176
Conclusiones	178
Sección experimental	180
Referencias bibliográficas	202
 <i>Conclusiones generales y perspectivas</i>	205



Capítulo 1

Introducción y objetivos

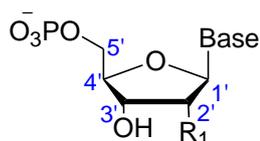
"Labor omnia vincit improbus et duris urgens in rebus egestas"

Publio Virgilio Marón (70 - 19 a. C.)
Poeta romano.



Introducción

Las estructuras y las actividades metabólicas de todas las células se basan en un grupo común de moléculas que incluyen: los aminoácidos, los hidratos de carbono, los lípidos y los nucleótidos, así como sus formas poliméricas. Los nucleótidos están involucrados en casi todas las facetas de la vida celular. Sus polímeros, los ácidos desoxirribonucleico (ADN) y ribonucleico (ARN), son los actores principales en el almacenamiento y la decodificación de la información genética, aunque también tienen papeles estructurales y catalíticos. Ningún otro tipo de molécula participa en tantas y tan variadas funciones que resultan esenciales para la vida.¹ Los nucleótidos naturales están formados por una base nitrogenada unida a un azúcar al que se une también al menos un grupo fosfato.² Las bases nitrogenadas de los nucleósidos naturales son moléculas planas aromáticas heterocíclicas, que derivan estructuralmente de la purina o de la pirimidina, aunque *in vivo* no se sintetizan a partir de ninguno de estos compuestos orgánicos. El azúcar es una pentosa, la ribosa en el caso del ARN y la 2'-desoxiribosa en el caso del ADN. Los grupos fosfato se unen al carbono 3' o 5' de la pentosa para formar un 3' o 5'-nucleótido. Cuando el grupo fosfato está ausente el compuesto se conoce como nucleósido. Los nucleósidos se transforman en nucleótidos por acción de las quinasas celulares. Pueden ser fosforilados secuencialmente por estas enzimas a sus respectivos mono-, di- y trifosfatos de forma tal que los nucleótidos resultantes puedan ser procesados por polimerasas para formar ácidos nucleicos.^{3,4}



R₁ = H ARN
R₁ = OH ADN

Durante las últimas décadas la búsqueda de análogos de nucleósidos que actúen como inhibidores selectivos de quinasas y polimerasas para el control de enfermedades virales y del cáncer ha sido objeto de intensa investigación.⁵⁻⁷ Los análogos sintéticos de nucleósidos resultan sustratos adecuados para las quinasas celulares, pero son resistentes a otras enzimas como fosforilasas e hidrolasas, que clivan el enlace glicosídico de los nucleósidos naturales. Estas diferencias entre los nucleósidos naturales y sus análogos sintéticos resultan fundamentales para el desarrollo de agentes terapéuticos. En la década del '80, la necesidad de encontrar agentes efectivos contra el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y de otras

infecciones virales, que resultaban fatales para pacientes con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA), dio un importante impulso a la síntesis de nuevos análogos de nucleósidos, ya en desarrollo en la búsqueda de agentes antitumorales.⁸

De esta manera, se descubrió un gran número de análogos de nucleósidos y nucleótidos con diversidad estructural y con variada actividad antitumoral y/o antiviral (**Figura 1.1**).⁹

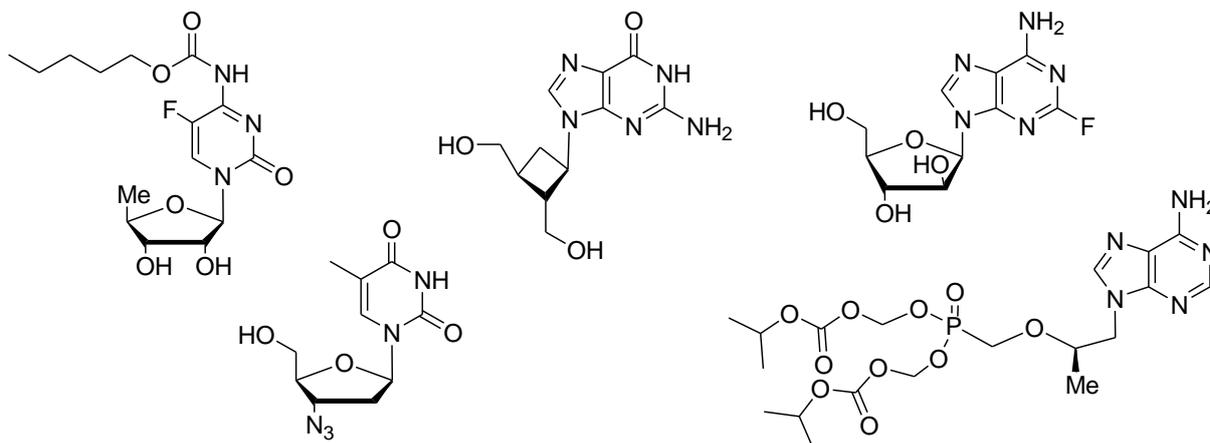


Figura 1.1.- Análogos de nucleósidos y nucleótidos con actividad antitumoral y/o antiviral.

Se presenta a continuación una breve reseña de los compuestos nucleosídicos en uso, dividiéndolos según su actividad biológica:

1.1. Análogos de nucleósidos como agentes antivirales¹⁰

Los análogos nucleosídicos utilizados como antivirales pueden ser divididos según el tipo de virus sobre el que son activos en:

1.1.1. Antivirales con estructura nucleosídica activos contra ADN virus

1.1.2. Antivirales con estructura nucleosídica activos contra ARN virus

1.1.3. Antivirales con estructura nucleosídica de amplio espectro

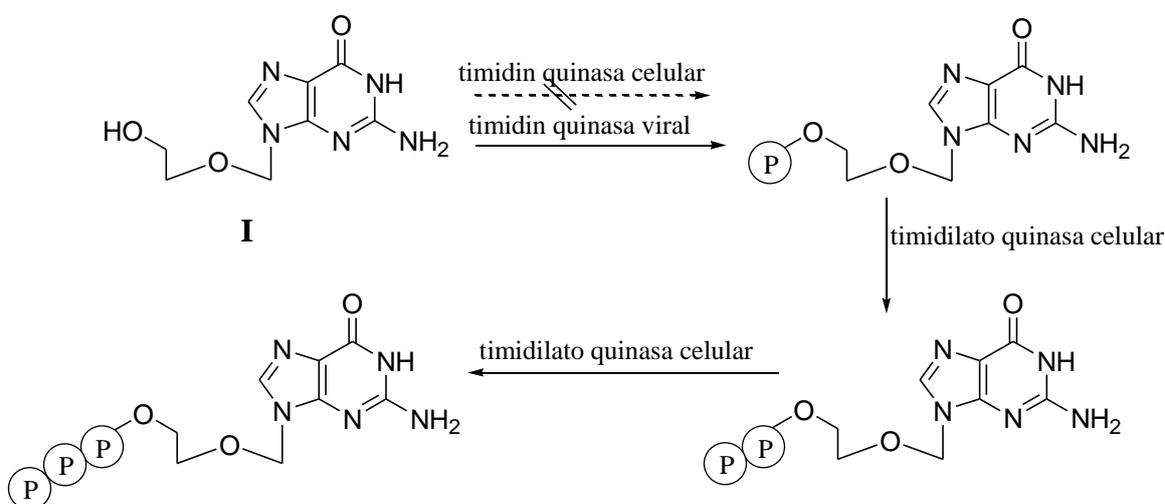
A continuación se resumen los aspectos más relevantes de cada uno de estos grupos.

1.1.1. Antivirales con estructura nucleosídica activos contra ADN virus¹¹

Los análogos de nucleósidos han resultado muy efectivos frente a ADN virus, particularmente para combatir enfermedades tales como herpes labial, herpes genital, varicela, mononucleosis, enfermedades oculares, linfoma de Burkitt y sarcoma de Kaposi. Estos

compuestos inhiben la ADN polimerasa viral evitando la replicación del material genético viral.

Aciclovir (**I**) es una prodroga descubierta por cribado de bibliotecas de compuestos que fue introducida en el mercado en 1981¹² y contiene la misma base nitrogenada que la deoxiguanosina, además de una cadena carbonada polihidroxilada en lugar del anillo de azúcar (**Esquema 1.1**). Una vez fosfatado por la timidin quinasa viral, el monofosfato es convertido al trifosfato activo por enzimas celulares. Sin embargo, en células normales no infectadas, **V** es un sustrato de poca afinidad por la timidin quinasa y permanece como una prodroga.



Esquema 1.1.- Activación de aciclovir.

Entre otros análogos de este grupo pueden citarse: valaciclovir, desciclovir, ganciclovir y valganciclovir (**Figura 1.2**). El valaciclovir (**II**)¹³ es un derivado de **I**, que presenta un éster de L-valina, lo cual le confiere una mayor absorción intestinal. Desciclovir (**III**) es un derivado que carece del grupo carbonilo en la posición 6 del anillo de purina. Una vez absorbido, la xantina oxidasa celular oxida la posición 6 para dar **V**. Ganciclovir (**IV**)¹⁴ es otro análogo de **V** que posee un hidroximetil adicional; valganciclovir (**V**)¹⁵ actúa como una prodroga de este último compuesto.

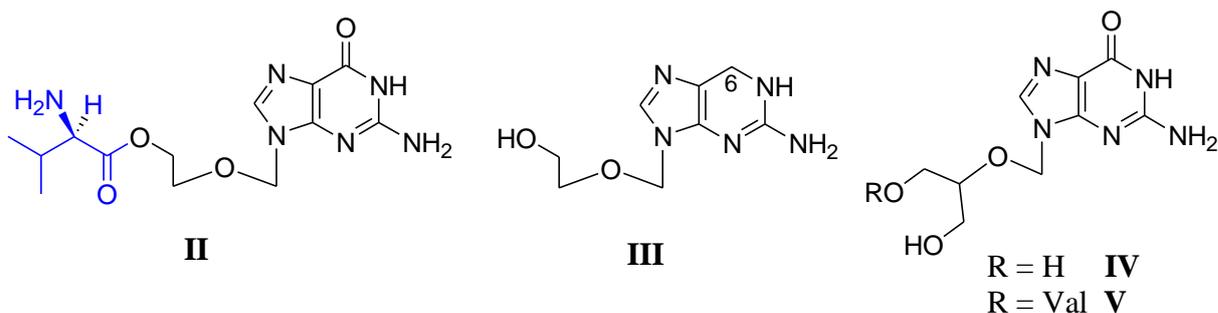


Figura 1.2.- Ejemplos de compuestos inhibidores de la ADN polimerasa.

Algunos virus son inmunes a la acción de estos agentes por no poseer la timidin quinasa, consecuentemente la fosforilación no ocurre. Cidofovir (**VI**)¹⁶ (**Figura 1.3**) es un agente diseñado para evitar este problema. Se trata de un análogo de deoxiciditidin 5-monofosfato (**VII**) en el que los restos azúcar y fosfato han sido reemplazados por un sistema acíclico y un grupo fosfonometil, respectivamente. Este último grupo actúa como un bioisómero del grupo fosfato y es utilizado para evitar la susceptibilidad a la hidrólisis enzimática.

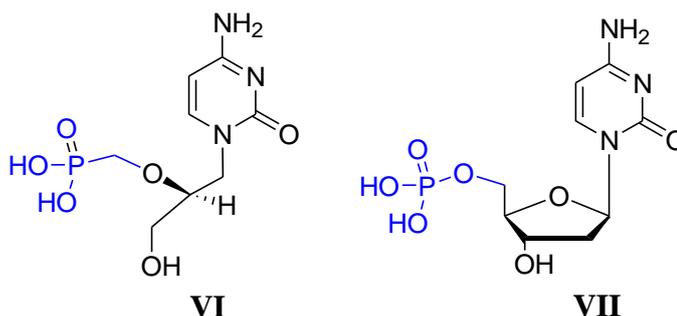


Figura 1.3.- Comparación estructural entre cidofovir y deoxiciditidin 5-monofosfato.

A diferencia del compuesto **I** y sus derivados, idoxuridina (**VIII**)¹⁷, trifluridina (**IX**) y vidarabina (Ara-A, **X**)¹⁸ (**Figura 1.4**) son fosforilados por las timidin quinasas celulares y virales en igual proporción. Por esto, estos compuestos son menos selectivos hacia las células infectadas. Como resultado, estas drogas presentan más efectos tóxicos indeseables.

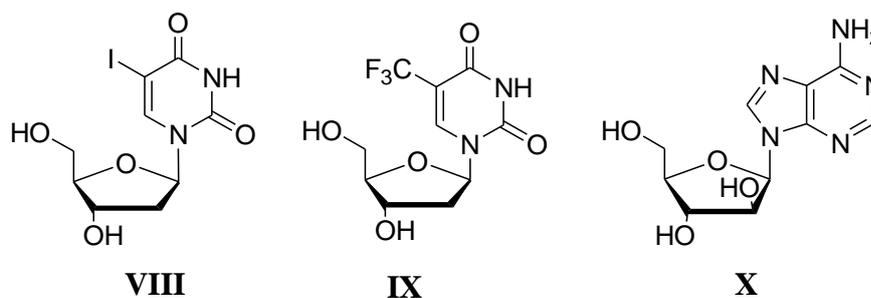


Figura 1.4.- Alguno ejemplos de agentes antivirales.

1.1.2. Antivirales con estructura nucleosídica activos contra ARN virus¹⁹

Dentro de este grupo, son de destacar los análogos de nucleósidos activos como inhibidores de la transcriptasa reversa (TR) del HIV. El HIV es un ARN virus que contiene dos hebras simples idénticas de ARN en su cápside. Luego de la fusión viral a la célula huésped, el material genético del virus debe ser convertido a ADN para su incorporación al genoma de la célula humana. El proceso de conversión de ARN en ADN no es posible en las células humanas, por esto el virus posee su propia enzima, la TR, encargada de hacerlo.²⁰ Esta enzima se constituye así en un blanco ideal para la acción de drogas. Sin embargo, dado que esta enzima pertenece a la familia de las ADN polimerasas debe tenerse cuidado al diseñar inhibidores evitando que estos compuestos presenten efectos inhibitorios sobre las distintas isoenzimas celulares. Numerosos compuestos de estructura nucleosídica han demostrado ser útiles como agentes antivirales activos contra ARN virus.²¹ Entre ellos se destacan: 3'-azido-2'-desoxitimidina, zidovudina (AZT, **XI**),²² 2',3'-didesoxiinosina, didanosina (ddI, **XII**), 2',3'-didesoxicitidina, zalcitabina (ddC, **XIII**),²³ 2',3'-dideshidro-3'-didesoxitimidina, estavudina (d4T, **XIV**) (Figura 1.5).⁵

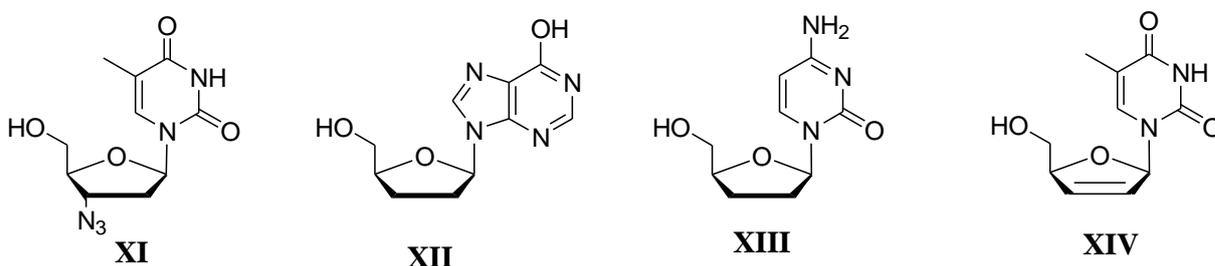


Figura 1.5.- Nucleósidos utilizados actualmente para el tratamiento de HIV.

Entre otros inhibidores nucleosídicos utilizados para el tratamiento del HIV y/o la hepatitis B pueden citarse: abacavir, **XV**;²⁴ un análogo carbocíclico de guanosina y los análogos acíclicos de nucleósidos: tenofovir disoproxil, **XVI**²⁵ y adefovir dipivoxil, **XVII**,²⁶ todos ellos prodrugs de nucleósidos modificados (Figura 1.6).

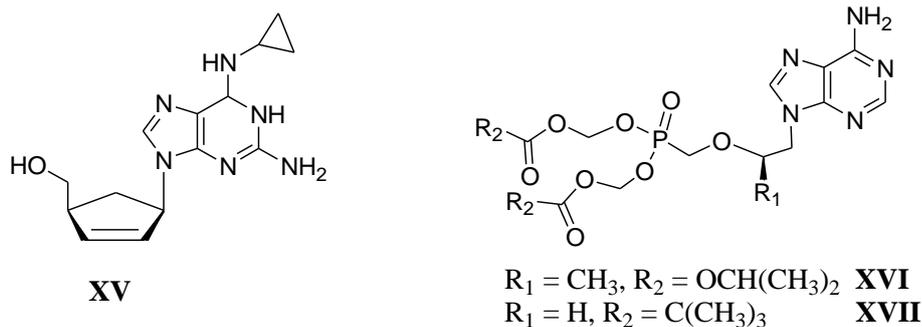


Figura 1.6.- Otros inhibidores de la TR viral.

1.1.3. Antivirales con estructura nucleosídica de amplio espectro²⁷

Dentro de esta familia, cabe mencionar aquellos análogos que actúan sobre la citidin trifosfato sintetasa, enzima clave en la síntesis de ARN, por lo que su bloqueo implica inhibir la síntesis del ARN_m viral.

Ciclopentenil citosina, **XVIII** (**Figura 1.7**) posee un amplio espectro de actividad antiviral frente a más de veinte ARN y ADN virus. También fue estudiada como una posible droga anticáncer. 3-Deazaneplanocina A, **XIX** (**Figura 1.7**) es un análogo de ciclopentenil citosina, y actúa frente a un amplio rango de ARN y ADN virus al inhibir la S-adenosil homocistein hidrolasa. La ribavirina, **XX**²⁸ (**Figura 1.7**) se emplea para el tratamiento de la hepatitis C.²⁹ Fue el primer nucleósido sintético antiviral de amplio espectro y puede inhibir tanto ARN como ADN virus por diversos mecanismos. Sin embargo, sólo tiene uso clínico para el tratamiento de las infecciones causadas por el virus de la hepatitis C (HCV) y el virus sincitial respiratorio (RSV). Debido a sus múltiples mecanismos de acción, la resistencia a **XX** es rara. Sin embargo, el principal efecto adverso de esta droga es la anemia que provoca, además de la sospecha de su posible efecto teratogénico. Una prodroga de **XX**, viramidina, que presenta menos efectos adversos, se encuentra actualmente en fase III de estudios clínicos.³⁰

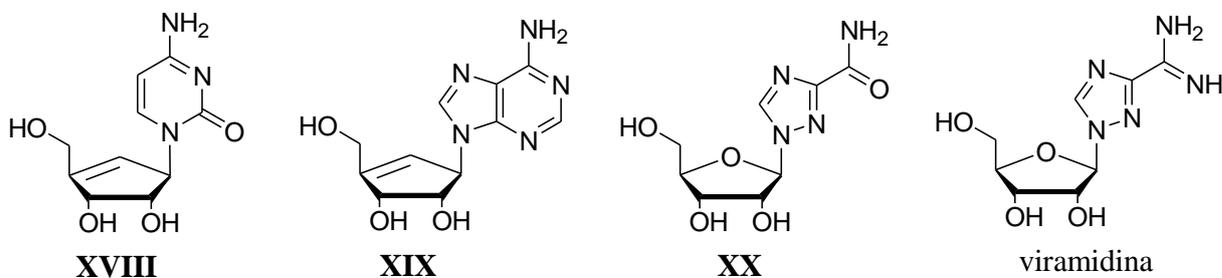


Figura 1.7.- Antivirales de amplio espectro.

1.2. Análogos de nucleósidos como agentes anticancerígenos³¹

Si bien muchas drogas interactúan directamente con el ADN para inhibir su correcta funcionalidad, otras interrumpen la biosíntesis del mismo o la de sus bloques constitutivos, los nucleótidos. Estos inhibidores son conocidos como antimetabolitos y la acción de los mismos lleva a la interrupción de la síntesis del ADN, o a la síntesis de un ADN anormal, desencadenando en muchos casos procesos que llevan a la apoptosis.

Entre los análogos de nucleósidos con función de antimetabolitos, es importante destacar los siguientes tres grupos, según la enzima sobre la que actúan:

1.2.1. Inhibidores de la ADN polimerasa

1.2.2. Inhibidores de la timidilato sintasa

1.2.3. Inhibidores de la adenosina deaminasa

A continuación se describen brevemente los aspectos más relevantes de cada uno de estos grupos.

1.2.1. Inhibidores de la ADN polimerasa

Las ADN polimerasas catalizan la síntesis de ADN usando los cuatro desoxiribonucleótidos: desoxiadenosina trifosfato (dATP), desoxiguanosina trifosfato (dGTP), desoxicitidina trifosfato (dCTP), y desoxitimidina trifosfato (dTTP). Dentro de los inhibidores de estas enzimas se puede citar a: la citarabina (**XXI**) (**Figura 1.8**) que debe ser fosforilada en las células al correspondiente trifosfato activo, la gemcitabina (**XXII**) es un análogo de **XXI** con menos efectos adversos y el análogo purínico, fludarabina (**XXIII**), que posee el mismo mecanismo de acción y es utilizado para tratar la leucemia linfocítica crónica (**Figura 1.8**).³²

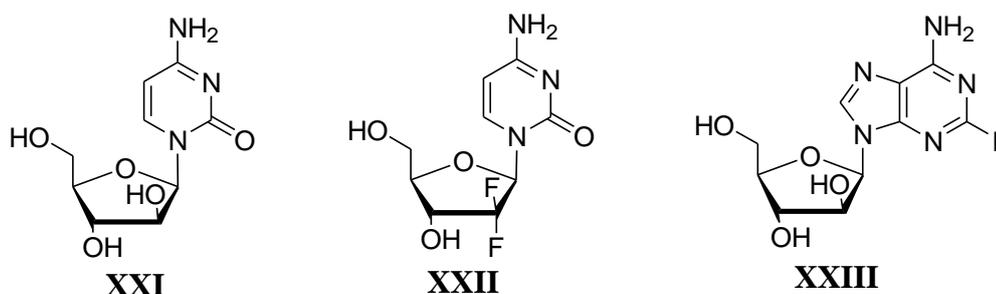


Figura 1.8.- Inhibidores de la ADN polimerasa.

Nelarabina, (XXIV)³³ (**Figura 1.9**) fue aprobada en 2005 por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los EEUU (FDA) para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda. Actúa como una prodroga hidrosoluble y es demetilada por la adenosina deaminasa para formar el compuesto más liposoluble ara-G (XXV).

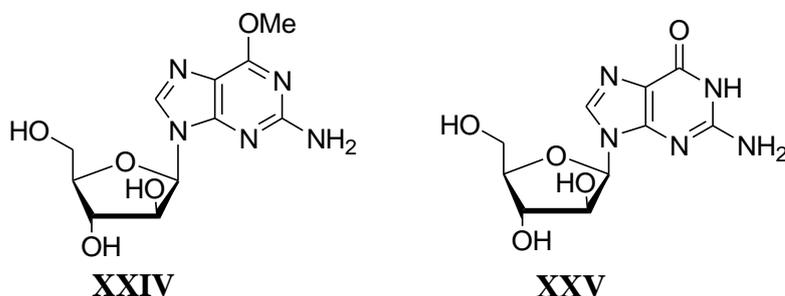
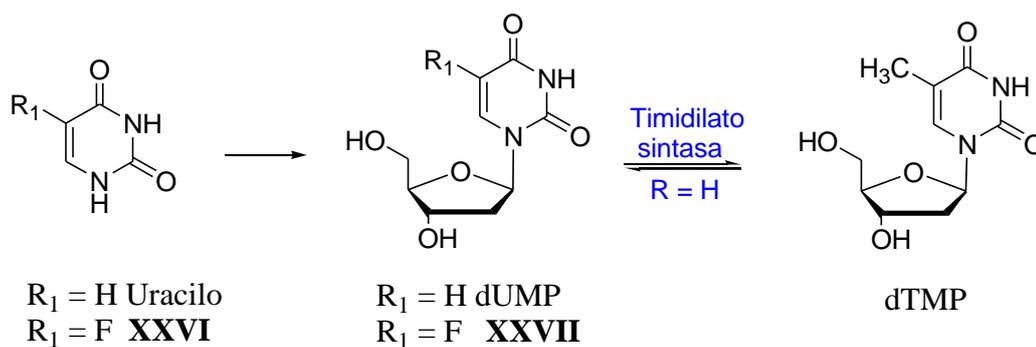


Figura 1.9.- Agentes anticancerígenos.

1.2.2. Inhibidores de la timidilato sintasa³⁴

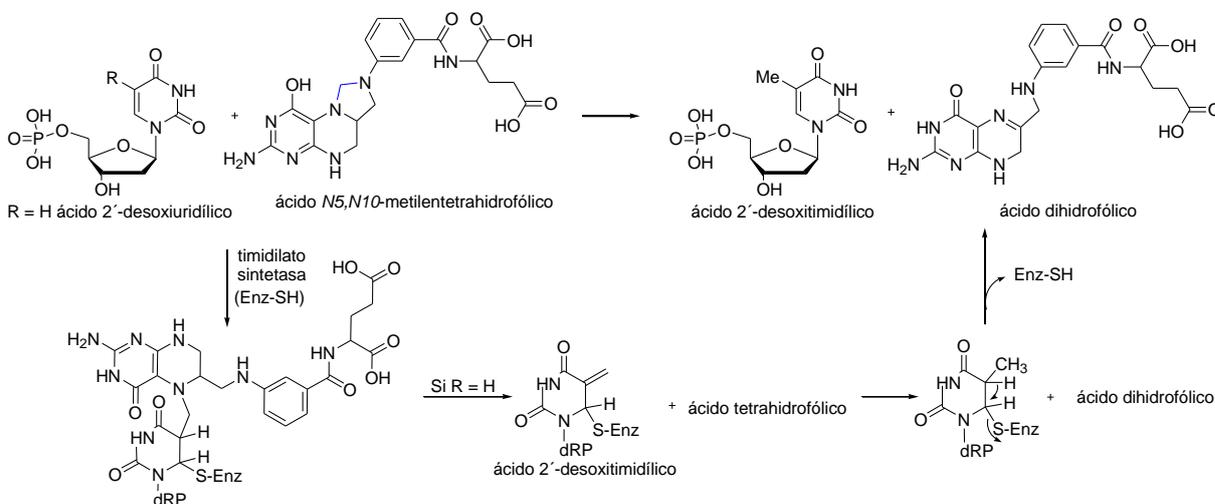
La timidilato sintasa (TS) es una enzima clave en el proceso de metilación del anillo pirimidínico para la biosíntesis de la timidina. Varios análogos de nucleósidos pueden actuar como falsos sustratos de la TS, el más conocido de ellos es el 5-fluorouracilo (5-FU, XXVI). Éste ha sido preparado como un análogo fluorado del ácido 2'-deoxyuridílico monofosfato (FdUMP, XXVII) (**Esquema 1.2**), y actúa como un sustrato suicida de la mencionada enzima.



Esquema 1.2.- Biosíntesis de dTMP.

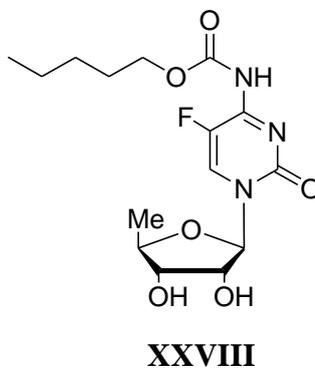
La TS requiere como cofactor al ácido *N5,N10*-metilentetrahidrofólico (FH_4), como dador de grupos metílenos. En presencia del derivado del 5-FU la transferencia del mencionado resto carbonado no es posible, de acuerdo a lo que puede observarse en el **Esquema 1.3**.³⁵ Como resultado, el resto de fluoruracilo permanece covalente e irreversiblemente unido al

sitio activo de la TS, deteniendo la síntesis de timidina y con ello el proceso de replicación celular.



Esquema 1.3.- Mecanismo propuesto para la formación del ácido 2'-desoxitimidílico a partir del ácido 2'-desoxiuridílico.

Capecitabina, (**XXVIII**) es una prodroga del 5-FU, que puede ser administrada oralmente y resulta de utilidad para el tratamiento del cáncer avanzado de colon y cáncer metastático de mama.³⁶



1.2.3. Inhibidores de la adenosina deaminasa

La enzima adenosina deaminasa cataliza la deaminación de adenosina a inosina (**Figura 1.10**). Se encontró que la inhibición de esta enzima lleva a la acumulación de dATP en las células, lo que, a su vez inhibe indirectamente a la ribonucleótido reductasa. Esta última enzima es la responsable de la conversión de los ribonucleótidos en desoxiribonucleótidos. Si bien la ribonucleótido reductasa puede ser inhibida por hidroxycarbamida, también puede ser inhibida indirectamente por niveles incrementados de dATP.

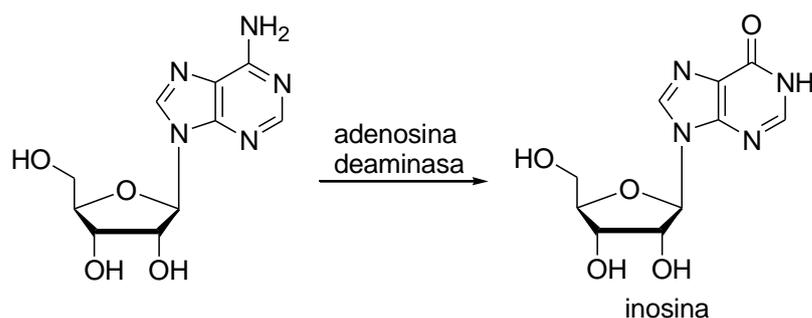


Figura 1.10.- Deaminación de adenosina.

Aprovechando esta inhibición indirecta, se desarrollaron análogos purínicos para el tratamiento de males hematológicos. Entre ellos, se destaca cladribina (2-CdA, **XXIX**), un agente empleado para el tratamiento de leucemia de células pilosas.³⁷ La droga antileucémica pentostatina (**XXX**) (**Figura 1.11**) es un producto natural aislado de *Streptomyces antibioticus*, que resulta ser un poderoso inhibidor de adenosina deaminasa, a través del bloqueo del estado de transición.³⁸

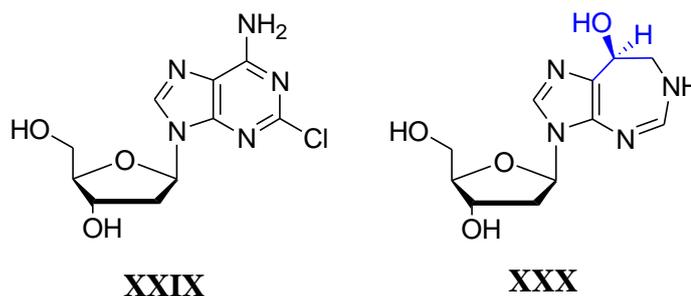


Figura 1.11.- Agentes antileucémicos, inhibidores de adenosina deaminasa.

1.3. Diseño de nuevos análogos de nucleósidos

En base a la utilidad demostrada de los análogos de nucleósidos como agentes antivirales y antitumorales, el hallazgo de nuevos inhibidores es necesario para resolver los problemas aún existentes en la quimioterapia antiviral y antitumoral actual, tales como la toxicidad, los efectos secundarios adversos, la inestabilidad metabólica y, sobre todo, la aparición de cepas resistentes, nuevas enfermedades virales y/o el síndrome de multirresistencia a drogas. Con el objeto de subsanar estos problemas, principalmente aquellos relacionados con la degradación enzimática, sobre la estructura de los nucleósidos naturales se han hecho modificaciones muy variadas.

Desde un punto de vista estructural, los análogos de nucleósidos se diseñan según alguna de las siguientes aproximaciones (**Figura 1.12**):

- **Modificación de la base nitrogenada:** esta estrategia se basa fundamentalmente en modificar el tamaño de la base presentes en los nucleósidos naturales, adicionar sustituyentes a las mismas o cambiarlas por otros heterocícllos nitrogenados.
- **Modificación del azúcar:** el anillo de ribosa o desoxiribosa puede sufrir distintas modificaciones basadas en las estrategias de la química medicinal, tales como los reemplazos isostéricos, la apertura o el cierre de anillos, incorporación de enlaces múltiples, entre otras.

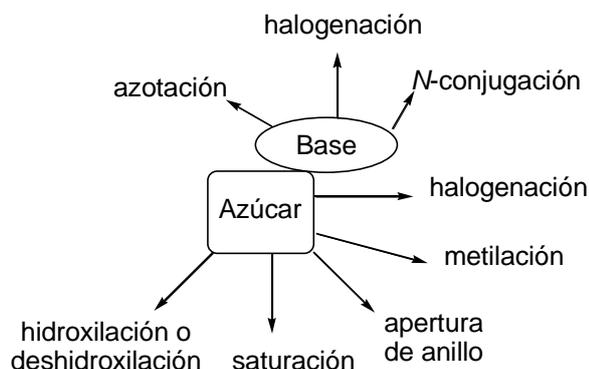


Figura 1.12.-Aproximaciones al diseño de análogos de nucleósidos y/o desoxinucleósidos.

En los últimos años la modificación del azúcar presente en los nucleósidos naturales, ha sido la más estudiada y como resultado ha surgido una amplia variedad de compuestos. Dentro de este grupo tenemos distintos tipos de análogos cuyas estructuras se muestran en la **Figura 1.13**³⁹ y a continuación se desarrolla una breve reseña de cada uno de ellos.

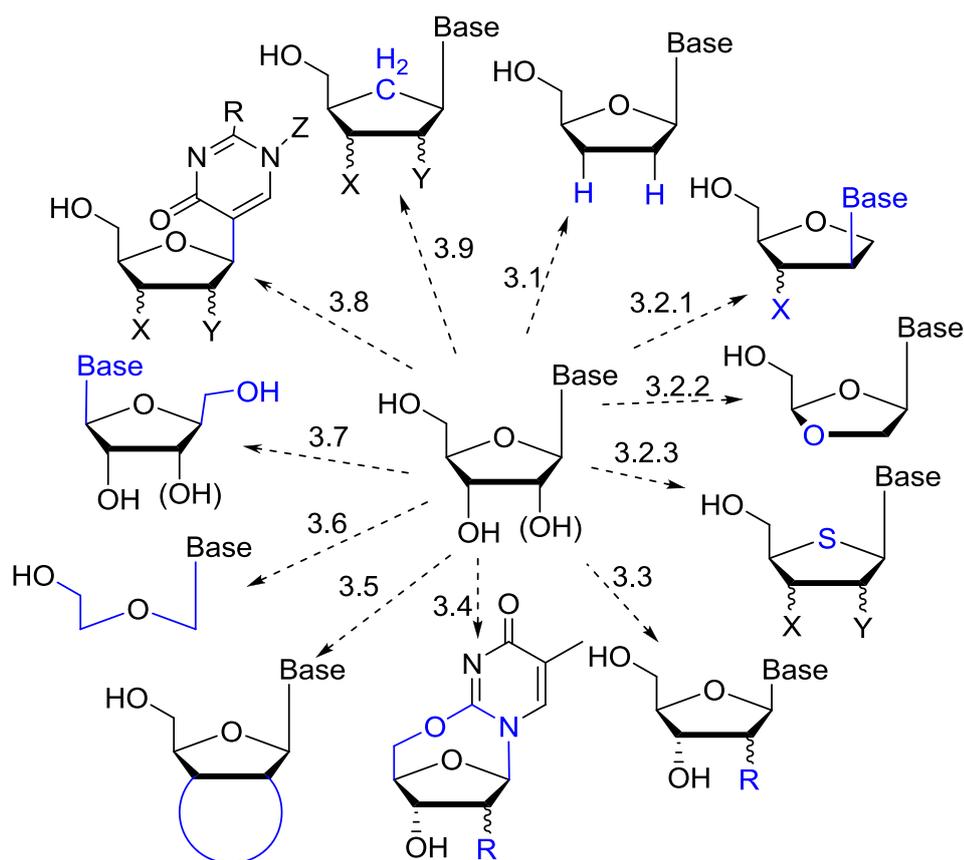


Figura 1.13.- Análogos generados por modificaciones del azúcar.

1.3.1. 2',3'-Dideoxynucleósidos

Estos análogos resultan de la eliminación de los grupos oxhidrilo en posiciones 2' y 3'. Dentro de este grupo se destacan los análogos que han resultado útiles para el tratamiento del SIDA,⁴⁰⁻⁴² por ejemplo el AZT (XI).²²

1.3.2. Análogos heterocíclicos de nucleósidos⁴³

1.3.2.1. Isonucleósidos

Una posible modificación de los nucleósidos especialmente interesante, es la de los isonucleósidos, en los que la base heterocíclica no está unida a la posición 1' del anillo de carbohidrato sino a la posición 2' o 3' del azúcar.⁴⁴⁻⁴⁶ En este grupo se destacan los enantiómeros: el (*S,S*)-iso-ddA (XXXI) y el (*R,R*)-iso-ddA (XXXII) (Figura 1.14). Dado que estos regioisómeros de los nucleósidos naturales, poseen actividad contra el HIV y el Virus del herpes simplex (HSV), han atraído la atención de muchos grupos de investigación.⁴⁷⁻⁵⁰

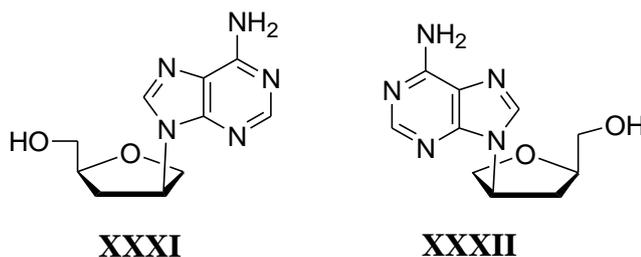


Figura 1.14.- Ejemplos de isonucleósidos.

1.3.2.2. *Nucleósidos derivados del dioxolano o del oxotiolano*^{51,52}

En este grupo se encuentran compuestos donde un resto metileno ha sido sustituido por un átomo de oxígeno para dar nucleósidos derivados del dioxolano (**Figura 1.15**), tal como el amdoxovir (**XXXIII**)⁵³ un compuesto actualmente en estudios clínicos de fase III para el tratamiento de HIV, o por un átomo de azufre para dar los del oxotiolano, tales como los nucleósidos comerciales lamivudina (3TC, **XXXIV**)⁵⁴ y emtricitabina (FTC, **XXXV**). Estas familias de compuestos ejercen un rol importante en la quimioterapia antiviral y antineoplásica^{51,52,55-59}

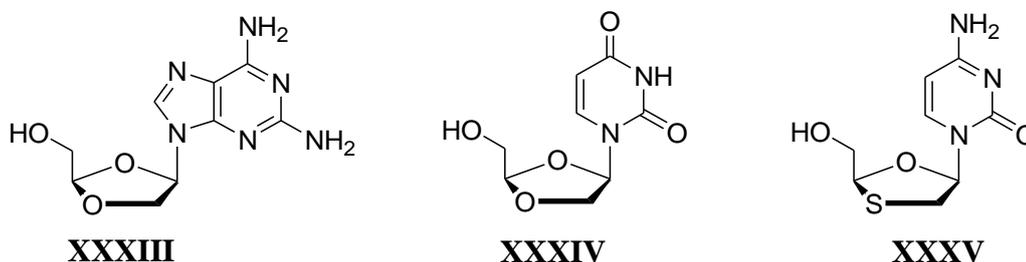


Figura 1.15.- Nucleósidos derivados del dioxolano o del oxotiolano.

1.3.2.3. *Nucleósidos derivados de pirrolidina*⁶⁰ y *tetrahidrotiofeno*⁶¹

En este grupo se encuentran compuestos donde el átomo de oxígeno del anillo de ribosa ha sido sustituido por un átomo de nitrógeno, tales como los compuestos **XXXVI**⁶² y **XXXVII**⁶³ o uno de azufre para dar tetrahidrotiofenos tales como los tionucleósidos **XXXVIII**⁶⁴ y **XXXIX**⁶⁵ (**Figura 1.16**).

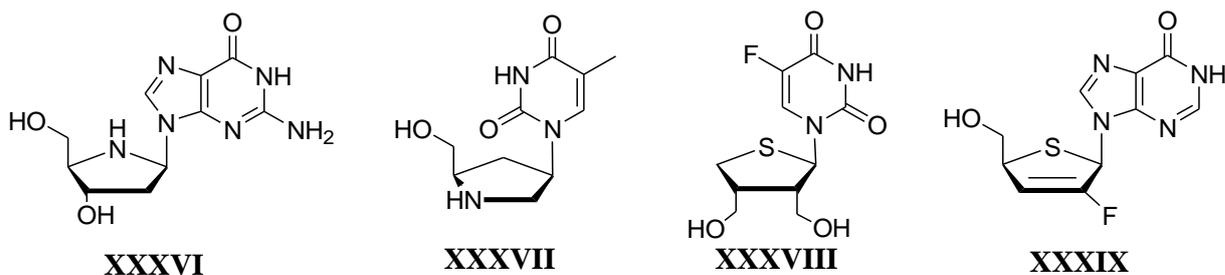


Figura 1.16.- Nucleósidos derivados de pirrolidina y tetrahidrotiofeno.

1.3.3. Nucleósidos ramificados

Estos nucleósidos surgen de la incorporación de ramificaciones en diferentes posiciones del anillo furanósico. Algunos de ellos mostraron ser eficaces frente a un amplio espectro de virus: HSV-1, HSV-2, citomegalovirus (CMV), HBV, virus de la varicela Zoster (VZV) y también contra ciertos tumores.^{66,67} Ejemplos de este tipo de compuestos son: **XL**^{68,69} y **XLI**^{70,71} (**Figura 1.17**).

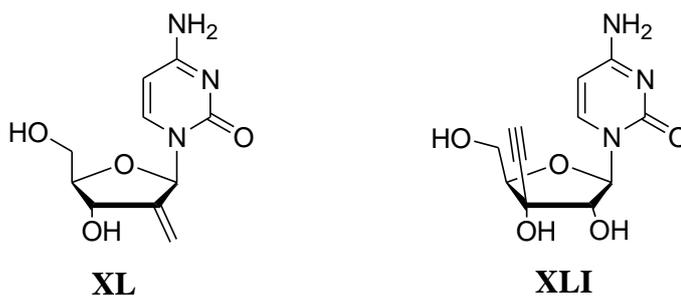


Figura 1.17.- Ejemplos de nucleósidos ramificados.

1.3.4. Ciclonucleósidos⁷²

Los ciclonucleósidos, son derivados de nucleósidos que tienen una unión adicional entre el anillo de la base heterocíclica y el azúcar. Algunos de los compuestos demostraron un amplio rango de actividades antivirales y antitumorales. Entre ellos, el 2,5'-O-ciclo-BVDU (**XLII**) resultó activo contra el HSV-1, mientras que el análogo de AZT (**XLIII**) mostró actividad contra HIV (**Figura 1.18**).

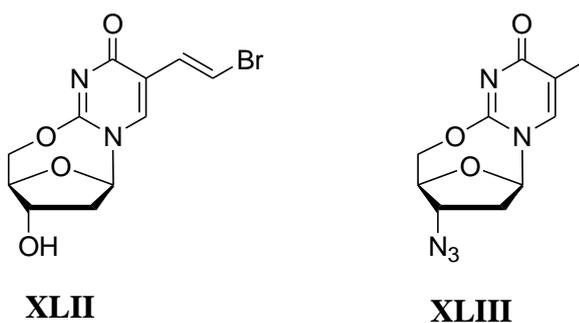


Figura 1.18.- Ejemplos de ciclonucleósidos.

1.3.5. Nucleósidos bicíclicos

Un nucleósido natural ramificado en la posición C1', que ha impulsado la preparación de productos con estructura espiránica, es la hidantocidina (**XLIV**), compuesto con actividad herbicida y reguladora del crecimiento de las plantas.⁷³ Existen además otros ejemplos de este tipo de nucleósidos que han demostrado poseer una actividad antiviral prometedora (**Figura 1.19**).⁷⁴⁻⁷⁶

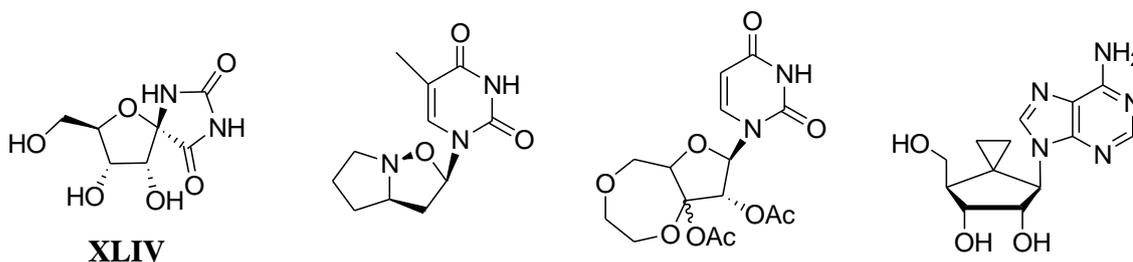


Figura 1.19.- Ejemplos de nucleósidos bicíclicos.

1.3.6. Análogos acíclicos⁷⁷

En las últimas décadas se han sintetizado nucleósidos acíclicos que poseen actividad antiviral tanto *in vitro* como *in vivo*.^{78,79} El ejemplo más representativo es el aciclovir (**I**) un análogo de la desoxiguanosina, que inhibe la replicación del HSV.⁸⁰ Este descubrimiento llevó a la búsqueda de nuevos compuestos que se caracterizan por la falta de los carbonos 2', 3' y del grupo 3'-hidroximetilo del anillo desoxirribosa, como por ejemplo la D-eritadenina (**XLV**), el penciclovir (**XLVI**) y su prodroga, el famciclovir (**XLVII**) (**Figura 1.20**).^{77,81-88}

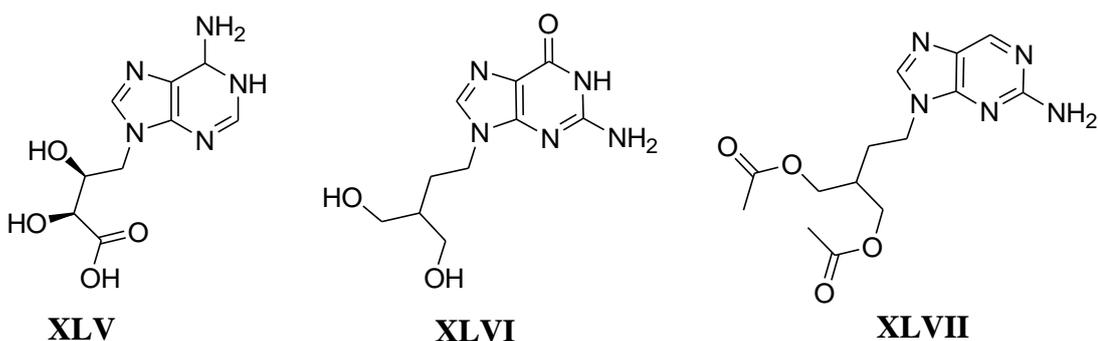


Figura 1.20.- Ejemplos de nucleósidos acíclicos.

1.3.7. *L*-nucleósidos

La porción glicosídica presente en la estructura de los ácidos nucleicos naturales corresponde a la ribosa y a la 2'-desoxirribosa, ambas de configuración D, por lo que la síntesis de análogos de nucleósidos se centró, inicialmente, en derivados con esa configuración. Sin embargo, en la naturaleza existen antibióticos nucleosídicos conteniendo azúcares de configuración L en su estructura, razón por la cual los L-enantiómeros comenzaron a recibir atención.^{89,90} A partir del descubrimiento de la lamivudina (**XXXIV**),^{54,91} se han desarrollado un gran número de análogos de nucleósidos antivirales o anticancerígenos caracterizados por la inversión de la configuración del carbono anomérico del azúcar o del pseudoazúcar, como por ejemplo: clevudina (L-FMAU, **XLVIII**), telbivudina (LdT, **XLIX**),⁹² pentacept (b-L-3'-Fd4C, **L**) y levovirin (**LI**) (**Figura 1.21**).⁹³⁻⁹⁸

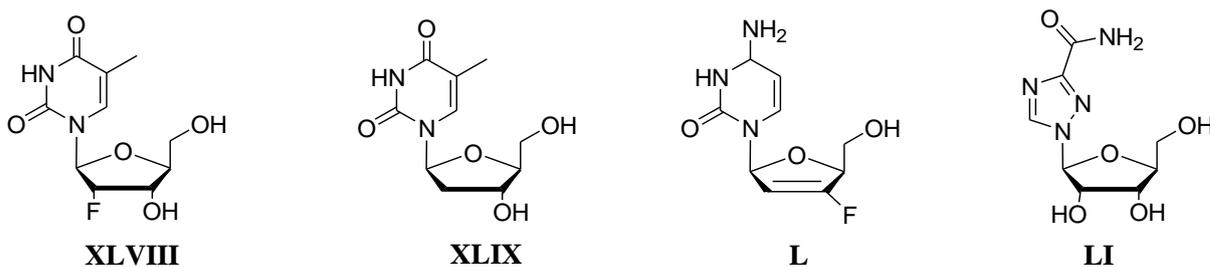


Figura 1.21.- Nucleósidos de configuración L.

1.3.8. C-nucleósidos⁹⁹

Los nucleósidos en los que el carbono anomérico de la unidad pseudoazúcar se encuentra unido a una base no convencional a través de un enlace C-C, se denominan C-nucleósidos. Se han preparado muchos compuestos pertenecientes a esta familia de nucleósidos, relacionados estructuralmente a ribavirina (**XX**) (**Figura 1.22**).

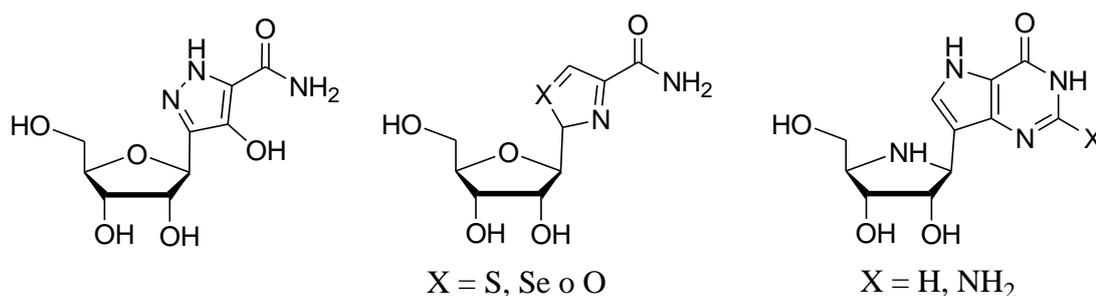


Figura 1.22.- Ejemplos de C-Nucleósidos.

1.3.9. Análogos carbocíclicos de nucleósidos (ACN)^{100,101}

Este grupo de análogos de nucleósidos es de particular interés en este trabajo de Tesis dado que entre sus objetivos se incluye la síntesis de este tipo de compuestos, por ello el desarrollo de este tópico será cubierto de manera más completa que los precedentes.

Uno de los descubrimientos más importantes en el campo de los análogos de nucleósidos, en cuanto a modificaciones estructurales y actividad biológica, es el que corresponde a los denominados nucleósidos carbocíclicos. Estos compuestos son análogos de nucleósidos en los cuales el átomo de oxígeno furanósico se ha reemplazado por un grupo metileno. Como este grupo metileno puede estar sustituido, su presencia en el anillo furanósico aumenta la diversidad estructural respecto de los nucleósidos convencionales.^{101,102,103} En el uso corriente de la nomenclatura sistemática, ha sido frecuente designar estos compuestos mediante el nombre vulgar del correspondiente nucleósido precedido de la letra C. Aunque todavía en uso, esta práctica no se ha generalizado por la confusión que introduce respecto a los tradicionales C-nucleósidos (grupo 3.8).¹⁰⁴

Estos análogos carbocíclicos poseen una estabilidad metabólica muy alta dado que no son afectados por fosforilasas e hidrolasas que rompen el enlace glicosídico de los nucleósidos naturales. Sin embargo, muchas enzimas también reconocen a estos carbo-análogos como

falsos sustratos presentando, de esta forma, un amplio rango de propiedades biológicas, especialmente, como agentes antivirales y antitumorales.^{105,106}

El diseño de este tipo de compuestos se basa en reemplazar la unión glicosídica O-C-N, susceptible al ataque químico y enzimático, por una unión C-C-N más estable. Los primeros análogos de interés de esta familia de nucleósidos se descubrieron en la década del '60. En 1966, Shealy describió por primera vez la síntesis racémica de aristeromicina,¹⁰⁷ el análogo carbocíclico de adenosina. En la misma época, se publicó el descubrimiento del enantiómero levorrotatorio natural (-)-aristeromicina (**LII**), aislado de *Streptomyces citricolor*.¹⁰⁸ Unos años más tarde se descubrió neplanocina A (**LIII**)^{109,110} aislada de *Ampullariella regularis* (**Figura 1.23**), un análogo de adenosina muy particular ya que presenta en su estructura un anillo de ciclopenteno como unidad de pseudoazúcar. Este carbonucleósido presentó una interesante acción antitumoral, especialmente contra la leucemia.¹¹⁰

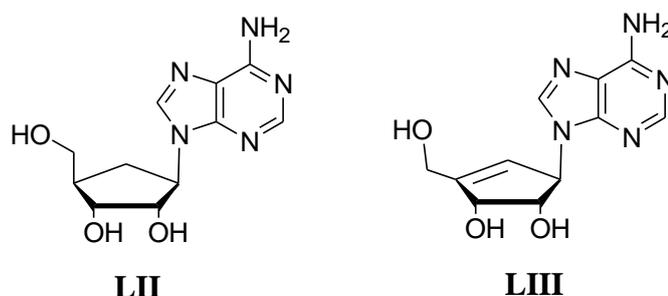


Figura 1.23.- Ejemplos de ACN ciclopentánicos.

Estos hallazgos condujeron a la síntesis de nuevos compuestos que presentaron interesante actividad biológica dentro de la quimioterapia antiviral y antitumoral. En particular, carbovir, (**LIV**),¹¹¹ abacavir (**LV**),¹¹² y carbo-oxetanocina A ((-)-BCA, **LVI**),¹¹³ que resultaron potentes inhibidores de la TR de HIV (**Figura 1.24**).

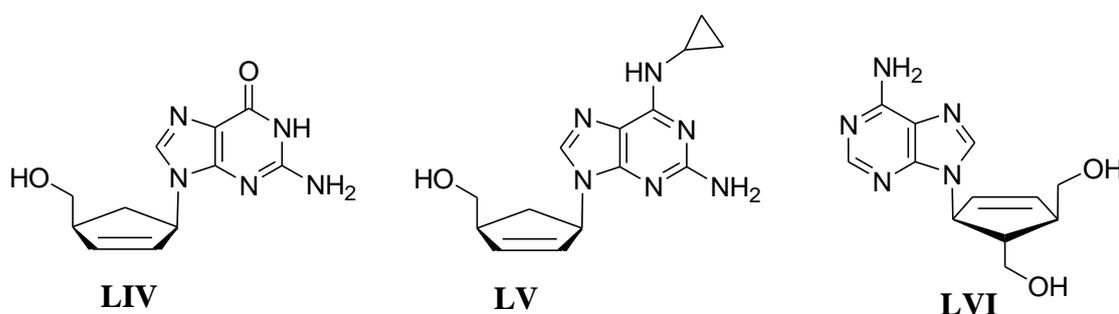


Figura 1.24.- Inhibidores carbocíclicos de la TR de HIV.

Se han estudiado también derivados resultantes de la variación en el tamaño del carbociclo, dando lugar a un gran número de compuestos con anillos ciclopropánicos (**LVII**),¹¹⁴ ciclobutánicos (**LVIII**)¹¹⁵ y ciclohexánicos (**LIX**)¹¹⁶ (**Figura 1.25**).

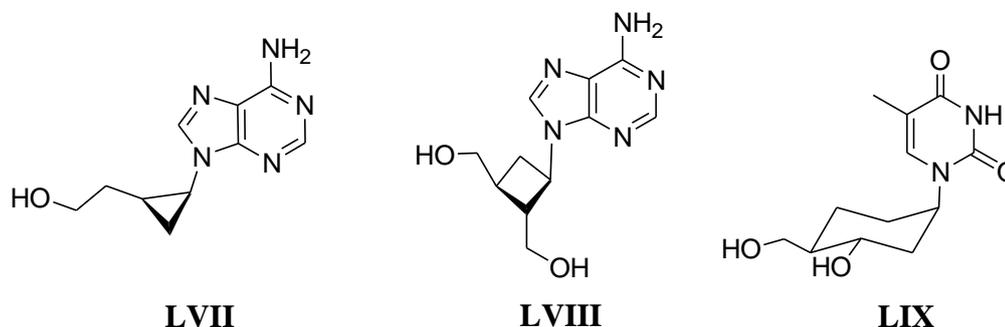


Figura 1.25.- Ejemplos de ACN con diversos tamaños del anillo carbocíclico.

El grupo ciclopropano se empleó para otorgar la rigidez necesaria y con ello orientar los sustituyentes para el adecuado reconocimiento molecular, teniendo en cuenta la posición relativa de los oxhidrilos de las posiciones 3' y 5' del anillo 2'-desoxirribosa (**Figura 1.26**).¹¹⁷

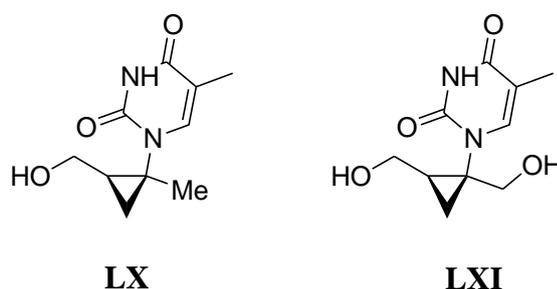
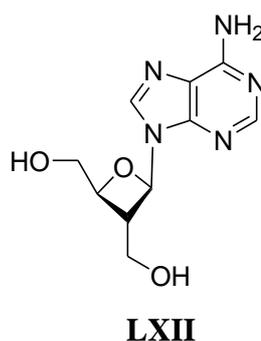


Figura 1.26.- ACN derivados del ciclopropano.

Oxetanocina A (**LXII**), un nucleósido natural aislado de *Bacillus megaterium* por Shimada y col. en 1986,¹¹⁸ es el primer y único ejemplo conocido hasta el momento de un nucleósido natural que tiene un anillo de cuatro miembros como azúcar.¹¹⁹



Su amplio espectro de propiedades antivirales dio lugar a la síntesis de un número importante de análogos.¹²⁰ Entre ellos, ciclobut-A (**LXIII**) y lobucavir o ciclobut-G (**LXIV**),^{112,121-125} que exhibieron importante actividad antiviral contra HSV, HBV y HIV (**Figura 1.27**).

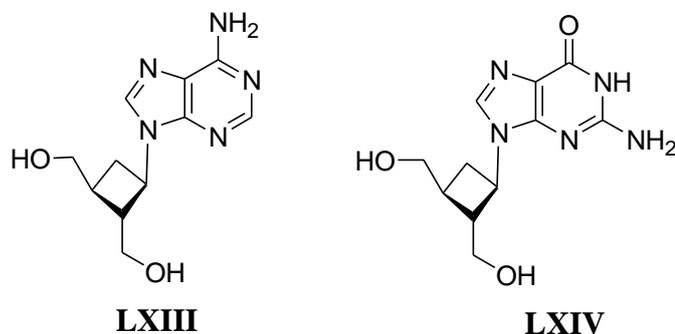


Figura 1.27.- Ejemplos de ACN derivados del ciclobutano.

En la década del '90 algunas investigaciones se focalizaron en el estudio de derivados de nucleósidos caracterizados por la ausencia del grupo hidroximetil en el C5', los 5'-nornucleósidos.¹²⁶ Estos compuestos son hemiacetales que se hidrolizan dando la base nitrogenada y un dialdehído. Sin embargo, esta estrategia fue exitosa en el desarrollo de 5'-*noranálogos de carbonucleósidos*. En general estos compuestos muestran una mayor selectividad frente a diferentes tipos de virus y células cancerosas.¹²⁷ En este tipo de análogos resulta indispensable la presencia del grupo oxhidrilo unido a C-4' para exhibir las propiedades biológicas mencionadas, ya que los derivados C4'-*O*-metilados fueron menos efectivos.^{128,100}

El (-)-5'-norcarbovir (**LXV**), su enantiómero (**LXVI**) y los nucleótidos derivados son ejemplos de este tipo de compuestos (**Figura 1.28**).¹²⁹ El derivado trifosfato de **LXV** resultó ser un buen inhibidor de la TR del HIV, siendo equipotente con el derivado trifosfato del (-)-carbovir, **LIV**. Por otra parte, el análogo trifosfato del (+)-5'-norcarbovir, sorprendentemente, presentó una mayor actividad como inhibidor de la misma enzima viral, en comparación con **LIV**. Estas razones llevaron a sintetizar nuevos análogos del 5'-norcarbovir.^{130,131} Por otra parte, el norabacavir racémico, (**LXVII**) mostró una potencia comparable a la del abacavir (**LV**) frente al HIV.¹³²

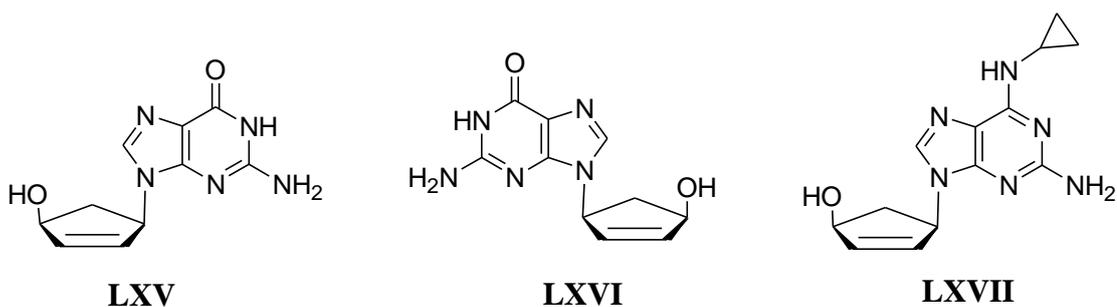


Figura 1.28.- 5'-Noranálogos de carbonucleósidos.

Dentro del grupo de los carbonucleósidos, los 5'-noranálogos de la aristeromicina (**LII**) también resultan de gran interés (**Figura 1.29**).^{133,134} La (-)-5'-noraristeromicina (**LXVIII**) presenta un amplio espectro de acción antiviral contra el virus vaccinia (VV), el virus de la estomatitis vesicular (VSV), el virus parainfluenza tipo-3 (PIV-3), el paramixovirus, el RSV y el CMV, además de ser un compuesto con menor citotoxicidad que **LII**. Por su parte, la (+)-5'-noraristeromicina (**LXIX**) muestra una buena actividad anti-HBV¹³⁵ y la (+)-7-deaza-5'-noraristeromicina (**LXX**) resulta ser un agente tripanocida.¹³⁶

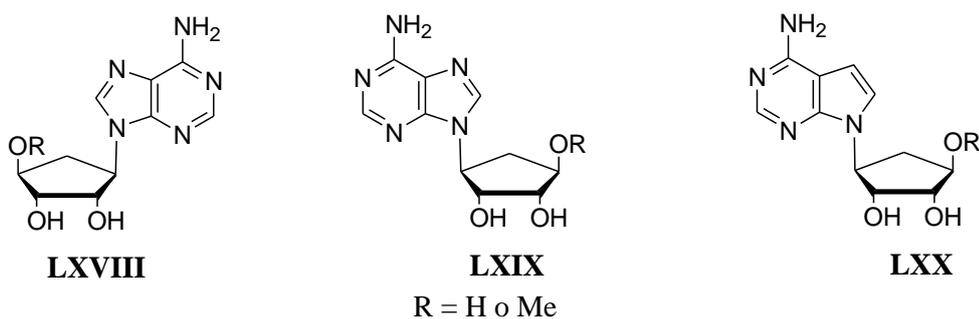


Figura 1.29.- 5'-Noraristeromicina y sus análogos.

Otra variante estructural de los nucleósidos corresponde a los *homonucleósidos*¹³⁷ los cuales se caracterizan por la inserción de un grupo metileno entre la base heterocíclica y el C1' del azúcar **Figura 1.30**. Este tipo de estructura puede encontrarse en el carbonucleósido ciclopentánico (**LXXI**).^{138,139,140} cuyo racemato resultó 20 veces más potente que aciclovir bajo las mismas condiciones contra HSV-1, mientras que su enantiómero levorrotatorio fue dos veces más potente que la mezcla racémica.¹³⁸ Por su parte, el ciclopentil homonucleósido **LXXII** demostró actividad frente al HIV-1 ($EC_{50} = 56.4 \mu M$).¹⁴¹

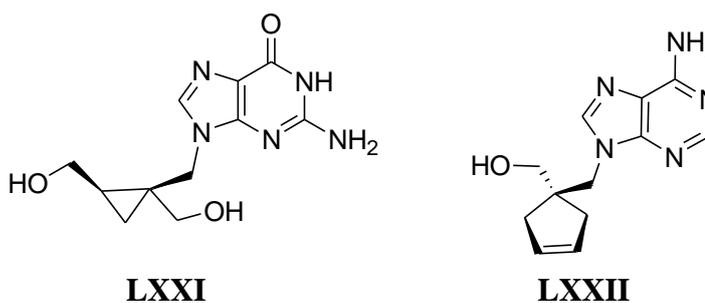


Figura 1.30.- Ejemplos de homonucleósidos.

1.4. Estrategias sintéticas para la obtención de ACN

Las bases nitrogenadas presentes en los nucleósidos naturales pertenecen a dos familias: las pirimidinas y las purinas. Las bases pirimidínicas son: citosina, uracilo y timina, mientras que las púricas son: adenina y guanina (**Figura 1.29**). Una purina es el producto de la fusión de un imidazol con una pirimidina. La numeración de estas bases, desafortunadamente no es sistemática y trata a las purinas como derivados de las pirimidinas, numerándose primero el anillo de pirimidina.

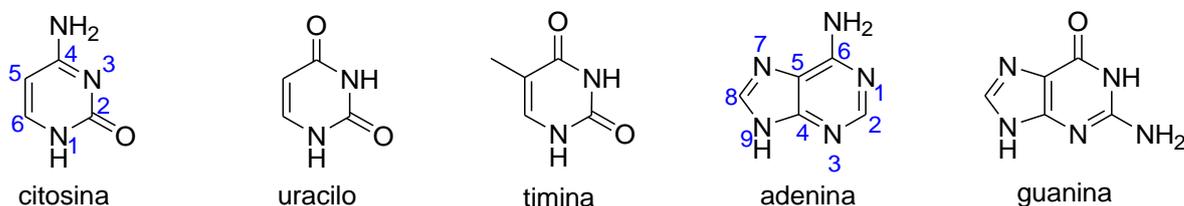


Figura 1.31.- Estructura y numeración de las bases nitrogenadas naturales.

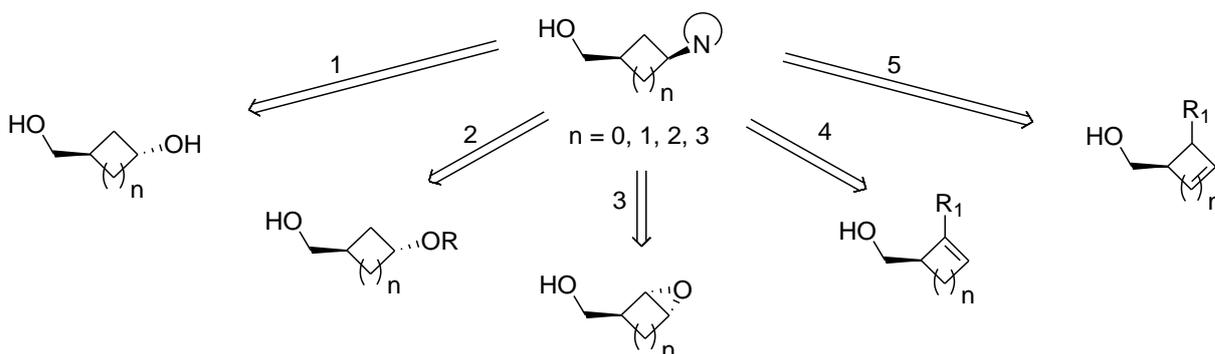
Existen fundamentalmente dos estrategias sintéticas para la construcción de nucleósidos carbocíclicos:

1.4.1. Acoplamiento directo de la base nitrogenada a un anillo carbocíclico convenientemente funcionalizado como unidad de pseudoazúcar.¹⁴²

Esta estrategia, denominada síntesis convergente, se propone aumentar la eficiencia haciendo uso de reacciones independientes y acoplamientos posteriores de los fragmentos obtenidos, lo que mejora el rendimiento global de la secuencia.

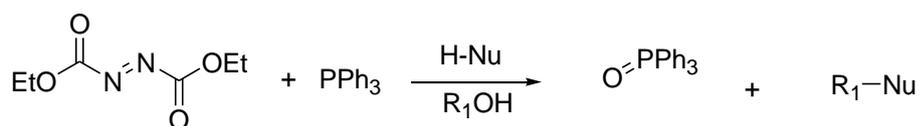
La introducción directa de la base nitrogenada puede ser llevada a cabo mediante el empleo de alguna de las siguientes metodologías (**Esquema 1.5**):¹⁴⁷

- 1) Acoplamiento de tipo Mitsunobu empleando un cicloalcanol.
- 2) Desplazamiento nucleofílico de un halógeno o grupo oxihidrido activado como ésteres de sulfonato.
- 3) Apertura del anillo de un epóxido o sulfato cíclico.
- 4) Adición de Michael a una olefina activada por un grupo atractor de electrones.
- 5) Desplazamiento de un éster o carbonato alílico catalizado por paladio.



Esquema 1.5.- Metodologías para la síntesis de ANC por rutas convergentes.

Uno de los métodos más extensamente empleados para la preparación de carbonucleósidos es la reacción de Mitsunobu, por permitir la sustitución directa del cicloalcanol. Esta reacción consiste en el acoplamiento de un alcohol con compuestos que contienen hidrógenos activos, empleando un complejo redox de triaril- o trialquilfosfina con dialquil azocarboxilato.¹⁴⁸ Sus orígenes se remontan a los trabajos realizados por el propio Mitsunobu a fines de los años '60.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Los reactivos más comúnmente empleados para llevar a cabo esta reacción son trifenilfosfina (PPh₃) y azodicarboxilato de dietilo (DEAD) (**Esquema 1.6**). La acidez relativa del grupo NH de las bases heterocíclicas las hace un sustrato útil para este tipo de acoplamiento.¹⁵²

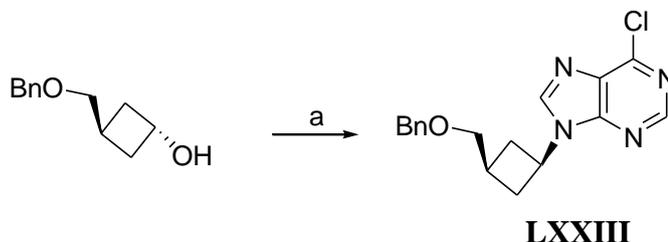


Esquema 1.6.- Reacción de Mitsunobu.

Las ventajas que presenta este tipo de acoplamiento son: a) la activación del alcohol ocurre en presencia del nucleófilo lo que acorta las etapas sintéticas; b) por sus condiciones suaves, la reacción es compatible con la presencia de un gran número de grupos funcionales.

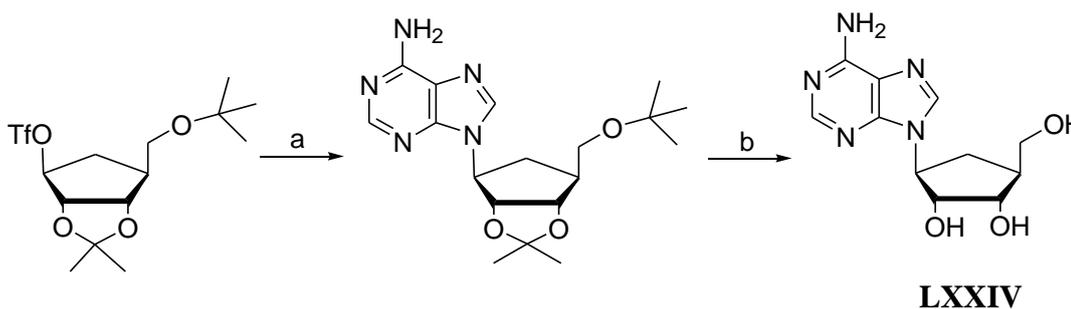
c) la formación del carbonucleósido ocurre con rendimientos relativamente buenos y con alta estereoselectividad. Uno de los mayores inconvenientes que presenta esta metodología es la dificultad de separar los subproductos de la mezcla de reacción.

Esta metodología fue empleada por Liotta y col.¹⁵³ para la síntesis del ACN **LXXIII** (**Esquema 1.7**).



Esquema 1.7.- Síntesis del compuesto **LXXIII**.
 Reactivos y condiciones: a) 6-cloropurina, DIAD, PPh₃, THF.

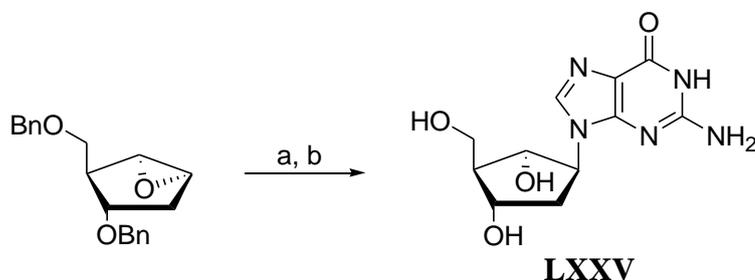
El desplazamiento de tipo S_N2 de un alcohol activado como éster de sulfonato y en menor medida haluros, también ha sido utilizado como método para acoplar carbociclos a bases heterocíclicas con inversión de la configuración del carbono pseudoanomérico.^{154,155} Esta metodología es la más antigua de todas y requiere altas temperaturas para llevarse a cabo. Por esto, la competencia con reacciones de eliminación es un problema importante que se ve reflejado en los bajos rendimientos.¹⁵⁶ Otra desventaja que presenta la reacción es la purificación de los productos, ya que se utilizan solventes de alto punto de ebullición (DMSO, DMF). Este tipo de acoplamiento se encuentra ejemplificado en el **Esquema 1.8** para la síntesis de (+)-β-L-aristeromicina, (**LXXIV**) a partir del correspondiente triflato.^{157,158}



Esquema 1.8.- Síntesis de (+)-β-L-aristeromicina por un desplazamiento nucleofílico.
 Reactivos y condiciones: a) adenina, NaH, 18-crown-6, DMF; b) CF₃CO₂H/H₂O (2:1).

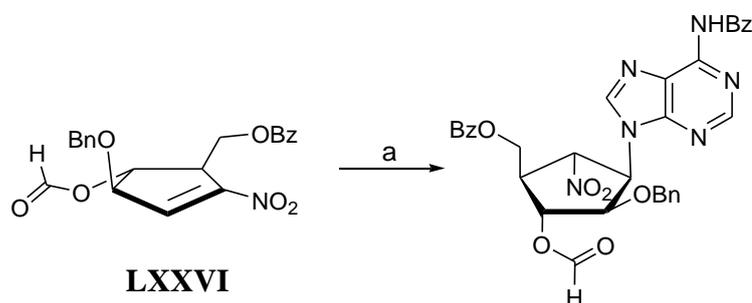
La apertura de un epóxido de configuración adecuada por parte de una base púrica o pirimidínica en condiciones básicas, conduce a la formación del nucleósido correspondiente con un oxhidrilo en posición *anti*. Debe tenerse en cuenta que el ataque del nucleófilo puede

producirse sobre cualquiera de los dos átomos de carbono que forman parte del epóxido. La utilización de grupos protectores adecuados permite regular la proporción de isómeros formados. Biggadike y col. aplicaron este proceso para generar el análogo **LXXV** (**Esquema 1.9**).¹⁵⁹



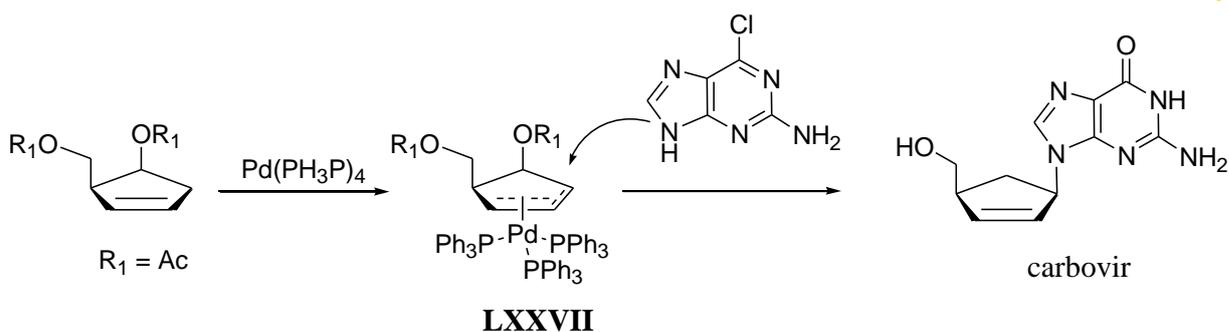
Esquema 1.9.- Apertura de epóxido con bases nitrogenadas. Reactivos y condiciones: a) 2-amino-6-metoxietoxipurina, LiH, DMF; b) H₂, Pd/C, luego HCl 3M.

La adición de Michael ha sido utilizada para la preparación de derivados púricos de ACN.^{160,161} Como se ejemplifica en el **Esquema 1.10**, la adición de *N*6-benzoiladenina sobre la estructura ciclopenténica **LXXVI** condujo al carbonucleósido correspondiente.¹⁶¹



Esquema 1.10.- Ejemplo de Adición de Michael.
Reactivos y condiciones: a) KF, 18-crown-6, *N*6-Benzoiladenina, THF.

La introducción de la base vía un complejo π de alilpaladio¹⁶² resulta más limitada que las alternativas sintéticas presentadas anteriormente ya que, para la formación del complejo de Pd **LXXVII**, que constituye el intermedio clave de la reacción,¹⁶³ debe existir un grupo lábil en posición 1' (p.ej.: un grupo acetoxi) además de un doble enlace en posición alílica a dicho grupo. Este procedimiento se ha utilizado para sintetizar carbovir (**Esquema 1.11**).¹⁶⁴



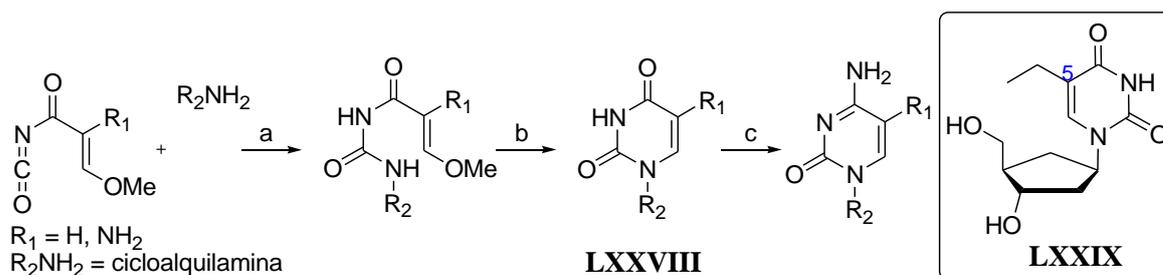
Esquema 1.11.- Sustitución de un complejo π de alilpaladio. Reactivos y condiciones:
a) 2-amino-6-cloropurina, NaH, Pd(PH₃P)₄, THF:DMSO; b) NaOH 68%.

1.4.2. Construcción lineal

En contraposición a los procesos comentados anteriormente, otra estrategia comúnmente empleada para la preparación de carbonucleósidos es la construcción lineal, o neoformación. En esta aproximación el heterociclo se construye a partir de un grupo amino presente en el anillo carbocíclico, este grupo amino es el que ocupará la posición *N9* o *N1* de la purina o pirimidina, respectivamente. La síntesis de bases nitrogenadas se remonta a los trabajos de Shaw¹⁶⁵ y Shealy¹⁴³ y a causa de sus diferencias estructurales, se analizan separadamente.

1.4.2.1. Síntesis de pirimidinas

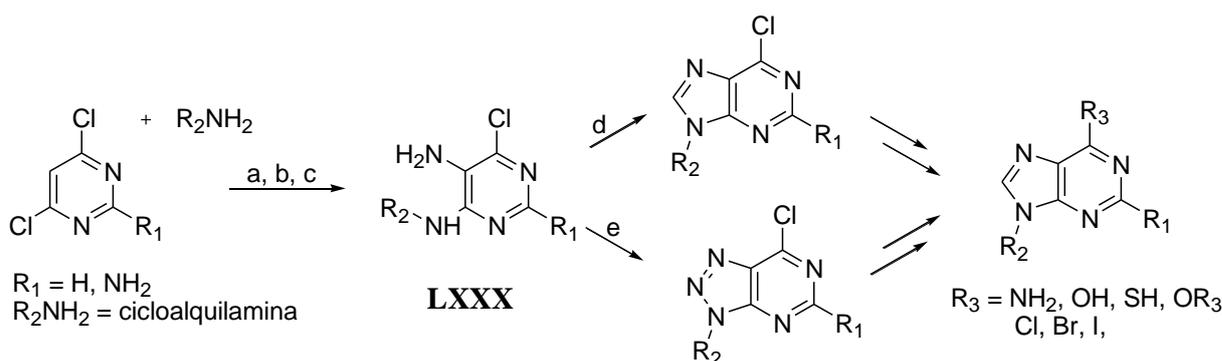
Para la síntesis de este tipo de bases se sigue el método ideado por Shaw y Warrener¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ (**Esquema 1.12**), donde por reacción de una cicloalquilamina debidamente funcionalizada (R₂NH₂) con isocianato de β -alcoxiacrililo se forma un derivado de urea, que por ciclación genera los derivados de uracilo o timina, **LXXVIII**. Los derivados de citidina son a su vez preparados a partir de estos últimos *via* amonólisis. Como ejemplo de esta síntesis puede citarse la preparación del compuesto **LXXIX**.¹⁶⁸ Esta estrategia presenta rendimientos muy buenos y permite incorporar una diversidad de sustituyentes en C5.



Esquema 1.12.- Síntesis de pirimidinas por el método de Shaw. Reactivos y condiciones:
a) Et_3N , dioxano; b) HCl 2N 2%, dioxano; c) NH_3 , tubo sellado, $60^\circ C$.

1.4.2.2. Síntesis de purinas

Seguendo los lineamientos propuestos por Shealey y Clayton,¹⁴³ la síntesis de purinas se lleva a cabo por acoplamiento de una pirimidina sustituida, por ejemplo la 5-amino-4,6-dicloropirimidina, con una cicloalquilamina (R_2NH_2). La reacción del precursor **LXXX** con un ortoformiato genera el anillo de imidazol, obteniéndose la 6-cloropurina sustituida. Es importante señalar que si la ciclación intramolecular para la formación del imidazol se realiza por diazotación de **LXXX**, se obtienen los derivados 8-azapurínicos (**Esquema 1.13**). Estos derivados pueden ser fácilmente modificados para obtener tanto bases naturales como no naturales mediante reacción del sustituyente en C6 con diversos nucleófilos, tales como aminas, alcóxidos, entre otros.^{143,169}



Esquema 1.13.- Síntesis de purinas por el método de Shealy y col.
Reactivos y condiciones: a) $i-Pr_2Net$, $BuOH$, c. r.; b) 4-cloroanilina, HCl , H_2O , $NaNO_2$, $0^\circ C$;
c) Zn , $AcOH$, H_2O , $EtOH$, c. r.; d) $CH(OEt)_3$, HCl , t. a.; e) $NaNO_2$, HCl , $0^\circ C$.



Objetivos

Teniendo en cuenta los antecedentes previamente mencionados en este capítulo, los objetivos de este trabajo se centran en el diseño, síntesis y caracterización espectroscópica de análogos de nucleósidos ciclobutánicos y sus intermediarios sintéticos con potencial aplicación quimioterápica.

Dadas las características que aporta la introducción de un sistema ciclobutánico en reemplazo del correspondiente anillo de azúcar y los antecedentes que avalan la actividad biológica de análogos de nucleósidos ciclobutánicos, en este trabajo de Tesis se plantea:

1. Evaluar las metodologías de síntesis para la obtención de nucleósidos 1,3-*trans* a partir de ciclobutanoles derivados de (-)-(1*S*)- α -pineno y (-)-(1*S*)-verbenona, con el objeto de encontrar una síntesis convergente que permita producir diversos nucleósidos a partir de un intermediario común.
2. Desarrollar una síntesis formal de análogos de homociclobutil nucleósidos optimizando la obtención de los intermediarios sintéticos.
3. Optimizar las condiciones de oxidación de ciclobutanoles derivados de (-)-(1*S*)- α -pineno y (-)-(1*S*)-verbenona como precursores de ciclobutanonas enantiopuras.
4. Convertir ciclobutanonas en γ -butirolactonas, como precursores de análogos de nucleósidos, a partir de una reacción de expansión oxidativa de anillo.
5. Estudiar la reactividad de metilciclobutilcetonas y ciclobutanonas en la obtención de nucleósidos ciclobutánicos hidantoínicos.
6. Caracterizar por espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN) los compuestos obtenidos.
7. Iniciar el estudio de la actividad quimioterápica de los análogos de nucleósidos preparados.

El cumplimiento de los objetivos planteados se desarrolla en este trabajo de Tesis de la siguiente manera:

En el Capítulo 2 titulado: “Preparación de ciclobutanos homoquirales a partir de terpenos y su empleo en la obtención de análogos de nucleósidos carbocíclicos” se abordarán los dos primeros objetivos como así también parte del objetivo 6.

En el Capítulo 3, titulado: “Oxidación de ciclobutanoles y empleo de intermediarios sintéticos ciclobutánicos en la síntesis de análogos de nucleósidos” se abordarán los objetivos 3 – 5 y 7, como así también parte del objetivo 6.

En cada capítulo se presentan los avances científicos producidos hasta el momento en el respectivo tópico, se analizan los resultados obtenidos durante el desarrollo de este trabajo y sus perspectivas. Los Capítulos 2 y 3 contienen su propia sección experimental y las referencias bibliográficas correspondientes.

En la **Figura 1.32** se esquematiza el trabajo de síntesis a realizar para la obtención de ACN.

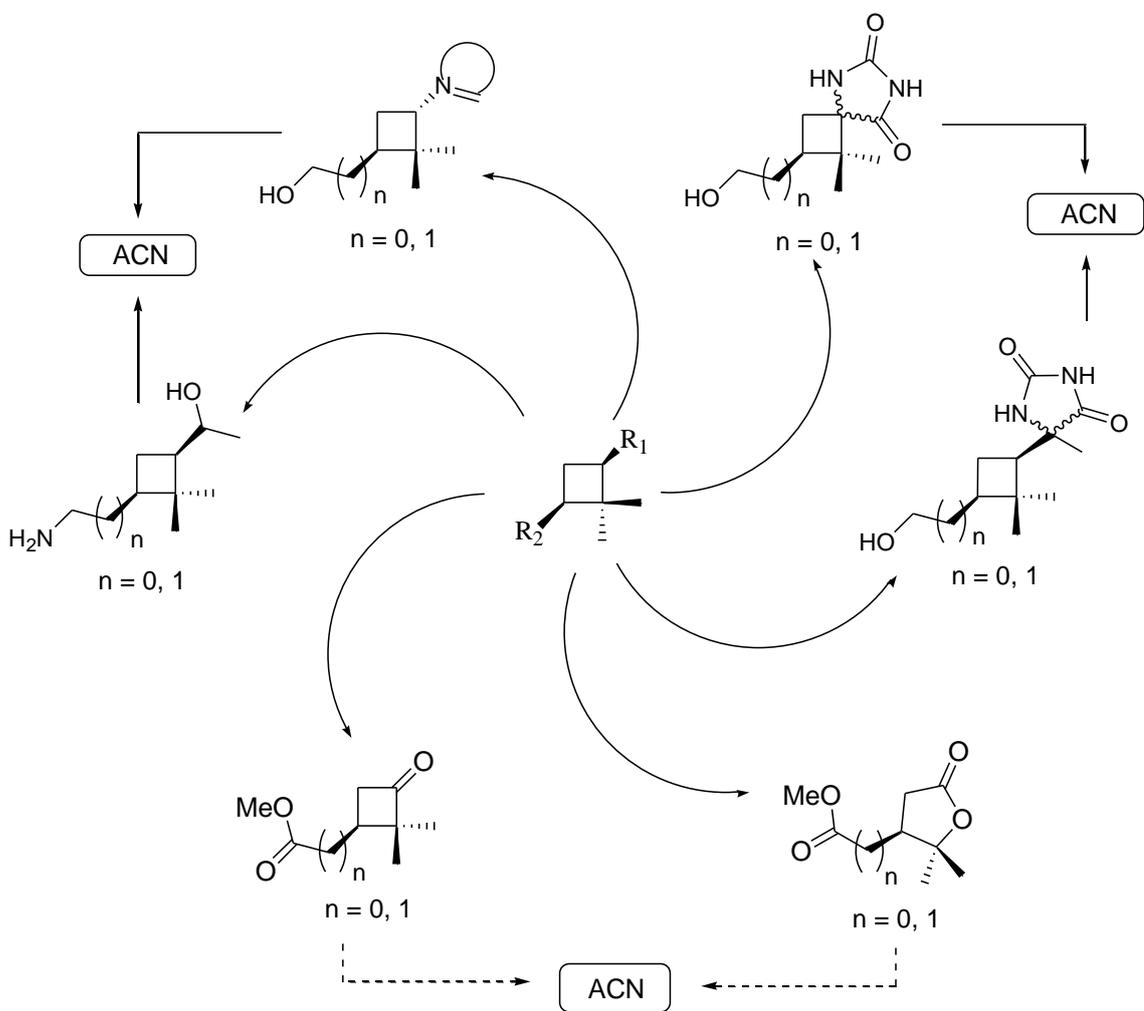


Figura 1.32.- Rutas sintéticas para la obtención de ANC.



Referencias bibliográficas

1. Voet, D.; Voet, J. G.; Pratt, C. W. *Fundamentos de Bioquímica*; 2da ed.; Panamericana: España, **2011**.
2. Jordheim, L. P.; Durantel, D.; Zoulim, F.; Dumontet, C. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2013**, *12*, 447–464.
3. Chu, C. K.; Baker, D. C. *Nucleosides and Nucleotides as Antitumor and Antiviral Agents*; Springer: US, **1993**.
4. Townsend, L. B. *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides*; Springer: US, **1988**.
5. Huryn, D. M.; Okabe, M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1745–1768.
6. Borthwick, A. D.; Biggadike, K. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 571–623.
7. Agrofoglio, L.; Suhas, E.; Farese, A.; Condom, R.; Challand, S. R.; Earl, R. A.; Guedj, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10611–10670.
8. Nair, V. *Recent Advances in Nucleosides: Chemistry and Chemotherapy*; Elsevier: Amsterdam, **2002**.
9. Mehellou, Y.; De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 521–538.
10. Patrick, G. L. *An introduction to medicinal chemistry*; 5ta edición.; Oxford, **2013**.
11. Holý, A.; De Clercq, E. *Anti-DNA virus Agents en Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery, and Development*; Abraham, D. J.; Rotella, D. P., Ed.; 7ma edición.; John Wiley & Sons: US, **2010**; Vol. 7, p. 221-258.
12. Elion, G. B.; Furman, P. A.; Fyfe, J. A.; De Miranda, P.; Beauchamp, L.; Schaeffer, H. J. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **1977**, *74*, 5716–5720.
13. Beauchamp, L. M.; Orr, G. F.; De Miranda, P.; Burnette, T.; Krenitsky, T. A. *Antivir. Chem. Chemoth.* **1992**, *3*, 157–164.
14. Ding, Z.; Mathur, V.; Ho, P. P.; James, M. L.; Lucin, K. M.; Hoehne, A.; Alabsi, H.; Gambhir, S. S.; Steinman, L.; Luo, J.; Wyss-Coray, T. *J. Exp. Med.* **2014**, *211*, 189–198.
15. Sugawara, M.; Huang, W.; Fei, Y.-J.; Leibach, F. H.; Ganapathy, V.; Ganapathy, M. E. *J. Pharm. Sci.* **2000**, *89*, 781–789.
16. De Clercq, E. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, *76*, 829–842.
17. Prusoff, W. H. *Biochim. Biophys. Acta* **1959**, *32*, 295–296.
18. Bergmann, W.; Feeney, R. J. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 981–987.
19. Coen, D. M. *Fundamentals of Molecular Virology*; Acheson, N. H., Ed.; 2a edición.; John Wiley & Sons, **2011**; Vol. 1, capítulo 36.
20. Hulme, A. E.; Perez, O.; Hope, T. J. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2011**, *108*, 9975–9980.
21. Saag, M. S. *Top. Antivir. Med.* **2012**, *20*, 162–167.
22. Mitsuya, H.; Weinhold, K. J.; Furman, P. A.; St. Clair, M. H.; Lehrman, S. N.; Gallo, R. C.; Bolognesi, D.; Barry, D. W.; Broder, S. P. *Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 7096–7100.
23. Jeffries, D. J. *J. Antimicrob. Chemother.* **1989**, *23*, 29–34.
24. Daluge, S. M.; Good, S. S.; Faletto, M. B.; Miller, W. H.; St Clair, M. H.; Boone, L. R.; Tisdale, M.; Parry, N. R.; Reardon, J. E.; Dornsife, R. E.; Averett, D. R.; Krenitsky, T. A. *Antimicrob. Agents Ch.* **1997**, *41*, 1082–1093.
25. Adusumilli, S. *Drugs Today* **2009**, *45*, 679.
26. Dando, T. M.; Plosker, G. L. *Drugs* **2003**, *63*, 2215–2234.
27. Dimmock, N. J.; Easton, A. J.; Leppard, K. N. *Introduction to modern virology*; 6a edición.; Blackwell, **2007**; Vol. 1, capítulo 21.
28. Snell, N. J. C. *Expert Opin. Pharmacother.* **2001**, *2*, 1317–1324.
29. Thomas, D. L. *Top Antivir. Med.* **2012**, *20*, 5–10.
30. Lin, C. C.; Yeh, L. T.; Vitarella, D.; Hong, Z. *Antivir. Chem. Chemoth.* **2003**, *14*, 145–152.
31. *Nucleoside Analogs in Cancer Therapy*; Cheson, B. D.; Keating, M. J.; Plunkett, W., Ed.; Marcel Dekker: US, **1997**.
32. Galmarini, C. M.; Mackey, J. R.; Dumontet, C. *Leukemia* **2001**, *15*, 875–890.
33. Kisor, D. F. *Ann. Pharmacother.* **2005**, *39*, 1056–1063.



34. Jackman, A. L.; Calvert, A. H. *Ann. Oncol.* **1995**, *6*, 871–881.
35. Avendaño, C. *Introducción a la química farmacéutica*; 2da edición.; McGraw-Hill: España, **1993**.
36. Miwa, M.; Ura, M.; Nishida, M.; Sawada, N.; Ishikawa, T.; Mori, K.; Shimma, N.; Umeda, I.; Ishitsuka, H. *Eur. J. Cancer* **1998**, *34*, 1274–1281.
37. Robak, T. *Cancer Treat. Rev.* **2006**, *32*, 365–376.
38. Robak, T.; Korycka, A.; Lech-Maranda, E.; Robak, P. *Molecules* **2009**, *14*, 1183–1226.
39. *Chemical Synthesis of Nucleoside Analogues*; Merino, P., Ed.; John Wiley & Sons: US, **2013**.
40. Furman, P. A.; Fyfe, J. A.; St Clair, M. H.; Weinhold, K.; Rideout, J. L.; Freeman, G. A.; Lehrmann, S. N.; Bolognesi, D. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 8333–8337.
41. De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 2491–2517.
42. Perigaud, C.; Gosselin, G.; Imbach, J. *Nucleos. Nucleot.* **1992**, *11*, 903–945.
43. Romeo, G.; Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Merino, P. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3337–3370.
44. Pickering, L.; Nair, V. *Nucleos. Nucleot.* **1996**, *15*, 1751–1769.
45. Zintek, L. B.; Jahnke, T. S.; Nair, V. *Nucleos. Nucleot.* **1996**, *15*, 69–84.
46. Jeon, G. S.; Nair, V. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12643–12650.
47. Jung, M. E.; Nichols, C. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 347–355.
48. Bouisset, T.; Gosselin, G.; Griffe, L.; Meillon, J.-C.; Storer, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6657–6661.
49. Li, Z.-S.; Qiao, R.-P.; Yang, Z.-J.; Zhang, L.-R.; Zhang, L.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1056–1061.
50. Jiang, C.; Li, B.; Guan, Z.; Yang, Z.; Zhanga, L.; Zhanga, L. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3019–3025.
51. Narayanasamy, J.; Pullagurla, M. R.; Sharon, A.; Wang, J.; Schinazi, R. F.; Chua, C. K. *Antivir. Res.* **2007**, *75*, 198–209.
52. Chong, Y.; Chu, C. K. *Antivir. Res.* **2004**, *63*, 7–13.
53. Murphy, R. L.; Kivel, N. M.; Zala, C.; Ochoa, C.; Tharnish, P.; Mathew, J.; Pascual, M. L.; Schinazi, R. F. *Antiviral Ther.* **2010**, *15*.
54. Cameron, J. M.; Collins, P.; Daniel, M.; Storer, R. *Drugs* **1993**, *18*, 319–323.
55. Norbeck, D. W.; Spanton, S.; Broder, S.; Mitsuya, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6263–6266.
56. Bera, S.; Malik, L.; Bhat, B.; Carroll, S. S.; Hrin, R.; MacCoss, M.; McMasters, D. R.; Miller, M. D.; Moyer, G.; Olsen, D. B.; Schleif, W. A.; Tomassinib, J. E.; Eldrupa, A. B. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 6237–6247.
57. Liang, Y.; Sharon, A.; Grier, J. P.; Rapp, K. L.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1404–1409.
58. Bednarski, K.; Dixit, D. M.; Mansour, T. S.; Colman, S. G.; Walcott, S. M.; Ashman, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1741–1744.
59. Trujillo, M. A.; Gómez, J. A.; Campos, J.; Espinosa, A.; Gallo, M. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3951–3961.
60. Yokoyama, M.; Momotake, A. *Synthesis (Stuttg.)* **1999**, *9*, 1541–1554.
61. Yokoyama, M. *Synthesis (Stuttg.)* **2000**, *12*, 1637–1655.
62. Evans, G. B.; Furneaux, R. H.; Gainsford, G. J.; Schramm, V. L.; Tyler, P. C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3053–3062.
63. Ng, K. E.; Orgell, L. E. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1754–1757.
64. Corsaro, A.; Pistara, V.; Chiacchio, M. A.; Vittorino, E.; Romeo, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4915–4918.
65. Chong, Y.; Choo, H.; Choi, Y.; Mathew, J.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4888–4898.
66. Matsuda, A.; Hattori, H.; Tanaka, M.; Sasaki, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1887–1892.
67. Hattori, H.; Tanaka, M.; Fukushima, M.; Sasaki, T.; Matsuda, A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 5005–5011.
68. Takenuki, K.; Matsuda, A.; Ueda, T.; Fujii, A.; Yamagami, K. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1063–1064.



69. Matsuda, A.; Takenuki, K.; Tanaka, M.; Sasaki, T.; Ueda, T. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 812–819.
70. Matsuda, A.; Nakajima, Y.; Azuma, A.; Tanaka, M.; Sasaki, T. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 2917–2919.
71. Azuma, A.; Nakajima, Y.; Nishizono, N.; Minakawa, N.; Suzuki, M.; Hanaoka, K.; Kobayashi, T.; Tanaka, M.; Sasaki, T.; Matsuda, A. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 4183–4315.
72. Mieczkowski, A.; Roy, V.; Agrofoglio, L. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1828–1856.
73. Nakajima, M.; Itoi, K.; Takamatsu, Y.; Okazaki, H.; Kinoshita, T.; Shindou, M.; Kawakubo, K.; Honma, T.; Toujigamori, M.; Haneishi, T. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 293–300.
74. Gadthula, S.; Rawal, R. K.; Wu, D.; Korba, B.; Chu, C. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3982–3985.
75. Procopio, A.; Alcaro, S.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Ortuso, F.; Sindona, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 545–550.
76. Tripathi, S.; Krishna Maity, J.; Achari, B.; Mandal, S. B. *Carbohydr. Res.* **2005**, *340*, 1081–1087.
77. De Clercq, E. *Antivir. Res.* **2007**, *75*, 1–13.
78. De Clercq, E.; Descamps, J.; DeSommer, P.; Holy, A. *Science (80-)*. **1978**, *200*, 563–565.
79. De Clercq, E.; Holý, A. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 282–287.
80. Larson, A.; Öberg, B. *Antimicrob. Agents Ch.* **1981**, *19*, 927–929.
81. Smee, D. F.; Martin, J. C.; Verheyden, J. P. H.; Matthews, T. R. *Antimicrob. Agents Ch.* **1983**, *23*, 676–682.
82. Larsson, A.; Öberg, B.; Alenius, S.; Hagberg, C.-E.; Johansson, N.-G.; Lindborg, B.; Stening, G. *Antimicrob. Agents Ch.* **1983**, *23*, 664–670.
83. Martin, J. C.; Dvorak, C. A.; Smee, D. F.; Matthews, T. R.; Verheyden, J. P. H. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 759–761.
84. Guillarme, S.; Legoupy, S.; Aubertin, A.-M.; Olicard, C.; Bourgougnon, N.; Huet, F. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2177–2184.
85. Jansa, P.; Baszczyński, O.; Dračinský, M.; Votruba, I.; Zidek, Z.; Bahador, G.; Stepan, G.; Cihlar, T.; Mackman, R.; Holý, A.; Janeba, Z. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3748–3754.
86. Ewing, D. F.; Glaçon, V.; Mackenzie, G.; Len, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 989–991.
87. Hocková, D.; Holý, A.; Andrei, G.; Snoeck, R.; Balzarini, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 4445–4453.
88. Česnek, M.; Hocková, D.; Holý, A.; Dračinský, M.; Baszczyński, O.; Jersey, J.; Keough, D. T.; Guddat, L. W. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20*, 1076–1089.
89. Stanek, J.; Cerný, M.; Kocourek, J.; Pacák, J. *The Monosaccharides*; Academic Press: US, **1963**.
90. Smejkal, J.; Sorm, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1964**, *29*, 2809–2813.
91. Jarvis, B.; Faulds, D. *Drugs* **1999**, *58*, 101–141.
92. McKeage, K.; Keam, S. J. *Drugs* **2010**, *70*, 1857–1883.
93. Math, C.; Gosselin, G. *Antivir. Res.* **2006**, *71*, 276–281.
94. Furman, P. A.; Painter, G. R. *Internl. Antiviral News* **1995**, *3*, 74–77.
95. Nair, V.; Jahnke, T. S. *Antimicrob. Agents Ch.* **1995**, *39*, 1017–1029.
96. Wang, P.; Hong, J. H.; Cooperwood, J. S.; Chu, C. K. *Antivir. Res.* **1998**, *40*, 19–44.
97. Graciet, J.-C.; Schinazi, R. F. *Adv. Antiviral Drug Des.* **1999**, *3*, 1–68.
98. Gumina, G.; Chong, Y.; Choo, H.; Song, G.-Y.; Chu, C. K. *Curr. Top. Med.* **2002**, *2*, 1065–1086.
99. Stambasky, J.; Hocek, M.; Kocovsky, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6729–6764.
100. Zhu, X. F. *Nucleos. Nucleot. Nucl.* **2000**, *19*, 651–690.
101. Jeong, L. S.; Lee, J. A. *Antivir. Chem. Chemoth.* **2004**, *15*, 235–250.
102. Rodriguez, J. B.; Comin, M. J. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2003**, *3*, 95–114.
103. Schneller, S. W. *Curr. Top. Med. Chem.* **2002**, *2*, 1087–1092.
104. Elhalem, E. Diseño y síntesis de nucleósidos carbocíclicos. Tesis Doctoral, **2010**.
105. Marquez, V. E. *Adv. Antiviral Drug Des.* **1996**, *2*, 89–146.
106. Marquez, V. E.; Lim, M. -I. *Med. Res. Rev.* **1986**, *6*, 1–40.
107. Shealy, Y. F.; Clayton, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3885–3887.



108. Kusaka, T.; Yamamoto, H.; Shibata, M.; Muroi, M.; Kishi, T.; Mizuno, K. *J. Antibiot.* **1968**, *21*, 255–263.
109. Yaginuma, S.; Muto, N.; Tsujino, M.; Sudate, Y.; Hayashi, M.; Otani, M. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 359–366.
110. Borchardt, R. T.; Keller, B. T.; Patel-Thombre, U. *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 4353–4358.
111. Vince, R.; Hua, M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 17–21.
112. Norbeck, D. W.; Kern, E.; Hayashi, S.; Rosenbrook, W.; Sham, H.; Herrin, T.; Plattner, J. J.; Erickson, J.; Clement, J. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1281–1285.
113. Katagiri, N.; Nomura, M.; Sato, H.; Kaneko, C.; Yusa, K.; Tsuruo, T. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1882–1886.
114. Piperno, A.; Chiacchio, M. A.; Iannazzo, D.; Romeo, R. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 3675–3695.
115. Slusarchyk, W. A.; Young, M. G.; Bisacchi, G. S.; Hockstein, D. R.; Zahler, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6453–6456.
116. Bardiot, D.; Rosemeyer, H.; Lescrinier, E.; Rozenski, J.; Van Aerschot, A.; Herdewijn, P. *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 3210–3224.
117. Csuk, R.; Kern, A. *Z. Naturforsch.* **2003**, *58b*, 843–852.
118. Shimada, N.; Hasegawa, S.; Harada, T.; Tomisawa, T.; Fujii, A.; Takita, T. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1623–1625.
119. Nakamura, H.; Hasegawa, S.; Shimada, N.; Fujii, A.; Takita, T.; Iitaka, Y. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1626–1629.
120. Shimada, N.; Hasegawa, S.; Saito, S.; Nishikiori, T.; Fujii, A.; Takita, T. *J. Antibiot.* **1987**, *40*, 1788–1790.
121. Nishiyama, S.; Yamamura, S.; Kato, K.; Takita, T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4743–4746.
122. Niitsuma, S.; Kato, K.; Takita, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4713–4714.
123. Hayashi, S.; Daniel, T.; Norbeck, W.; Rosenbrook, W.; Fine, R. L.; Matsukura, M.; Plattner, J. J.; Broder, S.; Mitsuya, H. *Antimicrob. Agents Ch.* **1990**, *34*, 287–294.
124. Von Langen, D. J.; Tolman, R. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 677–681.
125. Manojkumar Varada, M.; Kotikam, V.; Kumar, V. A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5744–5749.
126. Koga, M.; Schneller, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5861–5864.
127. Koga, M.; Schneller, S. W. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6471–6473.
128. Seley, K. L.; Schneller, S. W.; De Clercq, E.; Rattendi, D.; Korba, B. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 797–801.
129. Merlo, V.; Roberts, S. M.; Storer, R.; Bethell, R. C. *J. Chem. Soc. Perk. T. 1* **1994**, *11*, 1477–1481.
130. Dyatkina, D.; Costisella, B.; Theil, F.; von Janta-Lipinski, M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1961–1964.
131. Ghosh, A.; Miller, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6399–6402.
132. Huang, W.; Miller, M. J.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1164–1166.
133. Patil, S. D.; Schneller, S. W. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 3372–3377.
134. Rajappan, V.; Schneller, S. W.; Williams, S. L.; Kernb, E. R. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 883–886.
135. Seley, K. L.; Schneller, S. W.; Korba, B. *Nucleos. Nucleot.* **1997**, *16*, 2095–2099.
136. Seley, K. L.; Schneller, S. W.; Rattendi, D.; Bacchi, C. J. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 622–624.
137. Saladino, R.; Ciambecchini, U.; Hanessian, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *22*, 4401–4405.
138. Sekiyama, T.; Hatsuya, S.; Tanaka, Y.; Uchiyama, M.; Ono, N.; Iwayama, S.; Oikawa, M.; Suzuki, K.; Okunishi, M.; Tsuji, T. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1284–1298.
139. Von Langen, D. J.; Tolman, R. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 677–681.
140. Manojkumar Varada, M.; Kotikam, V.; Kumar, V. A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5744–5749.
141. Kim, A.; Hong, J. H. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2005**, *338*, 522–527.
142. Boutureira, O.; Matheu, M. I.; Díaz, Y.; Castellón, S. **2013**, *62*, 5056–5072.
143. Shealy, Y. F.; Clayton, J. D. *J. Pharm. Sci.* **1973**, *62*, 858–859.
144. Hocková, D.; Budešínský, M.; Marek, R.; Marek, J.; Holý, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, *10*, 2675–2682.
145. Zhong, M.; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8901–8906.



146. Clausen, F. P.; Juhl-Christensen, J. *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 373–401.
147. Delgado, A.; Minguillón, C.; Joglar, J. *Introducción a la Síntesis de Fármacos*; Síntesis: España, **2014**; Vol. 1, capítulo 13, p.243.
148. Kumara Swamy, K. C.; Bhuvan Kumar, N. N.; Balaraman, E.; Pavan Kumar, K. V. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551–2651.
149. Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *B. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935–939.
150. Mitsunobu, O.; Yamada, M. *B. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380–2382.
151. Mitsunobu, O.; Eguchi, M. *B. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 3427–3430.
152. Wachtmeister, J.; Classon, B.; Samuelsson, B.; Kvarnström, I. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2029–2038.
153. Li, Y.; Mao, S.; Hager, M. W.; Becnel, K. D.; Schinazi, R. F.; Liotta, D. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3398–3401.
154. Jones, M. F.; Noble, S. A.; Robertson, C. A.; Storer, R. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 247–250.
155. Paquette, L. A.; Kahane, A. L.; Seekamp, C. K. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5555–5562.
156. Danappe, S.; Pal, A.; Alexandre, C.; Aubertin, A.-M.; Bourgougnon, N.; Huet, F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5782–5787.
157. Jeong, L. S.; Marquez, V. E. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2353–2356.
158. Wang, P.; Agrofoglio, L. A.; Newton, M. G.; Chu, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4207–4210.
159. Biggadike, K.; Borthwick, A.; Exall, A.; Kirk, B.; Roberts, S.; Youds, P. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1987**, 1083–1084.
160. Yoshikawa, M.; Nakae, T.; Cha, B.; Yokokawa, Y.; Kitagawa, I. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 545–547.
161. Yoshikawa, M.; Okaichi, M.; Cha, B.; Kitagawa, I. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 7459–7470.
162. Trost, B. M.; Kuo, G. H.; Benneche, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 621–622.
163. Crimmins, M. T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9229–9272.
164. Crimmins, M. T.; King, B. W.; Zuercher, W. J.; Choy, A. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8499–8509.
165. Shaw, G.; Warrenner, R. N. *J. Chem. Soc.* **1958**, 153–156.
166. Shaw, G.; Warrenner, R. N. *J. Chem. Soc.* **1958**, 157–161.
167. Hronowski, L. J.; Szarek, W. A. *Can. J. Chem.* **1985**, *63*, 2787–2797.
168. Wyatt, P. G.; Anslow, A. S.; Coomber, B. A.; Cousins, R. P. C.; Evans, D. N.; Gilbert, V. S.; Humber, D. C.; Paternoster, I. L.; Sollis, S. L.; Tapolczay, D. J.; Weingarten, G. G. *Nucleos. Nucleot.* **1995**, *14*, 2039–2049.
169. Vince, R.; Daluge, S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 531–533.



Capítulo 2

Preparación de ciclobutanos homoquirales a partir de terpenos y su empleo en la obtención de análogos de nucleósidos carbocíclicos

“El genio comienza las grandes obras, pero sólo el trabajo las acaba”

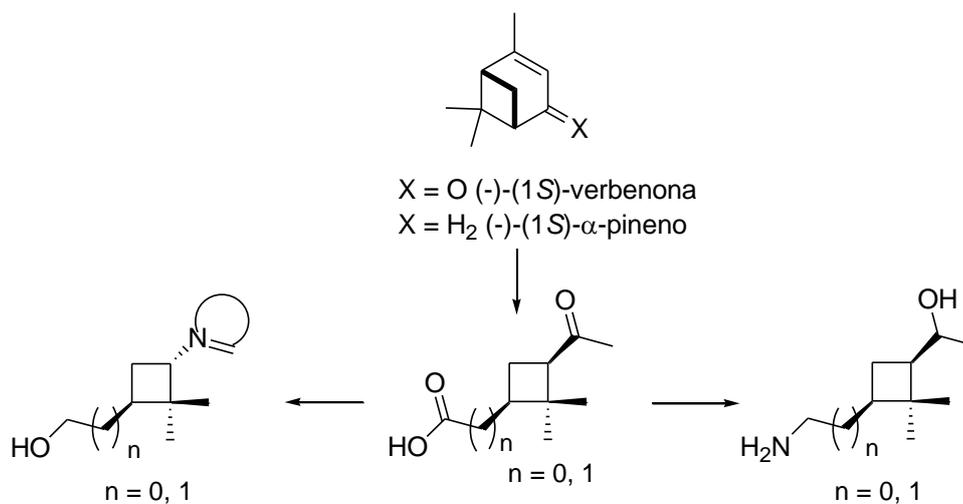
Joseph Joubert (1754-1824)
Moralista francés.

Introducción y desarrollo

El grupo de investigación donde se ha desarrollado el presente trabajo de tesis, se ha dedicado desde hace más de una década a la síntesis y evaluación de nucleósidos carbocíclicos como potenciales fármacos anticancerígenos y/o antivirales.^{1,2} Particularmente los esfuerzos se concentraron en la producción de análogos de nucleósidos ciclobutánicos e indánicos.^{3,4}

Dado que este trabajo de tesis está dirigido a la síntesis de análogos ciclobutánicos de nucleósidos (ACBN), el capítulo se inicia con una breve reseña sobre los mismos y sobre el uso de sustancias de origen natural como precursores de anillos ciclobutánicos, esto corresponde a las secciones 2.1 y 2.2 del capítulo.

Luego se relatan los resultados obtenidos en la síntesis de intermediarios de gran importancia en la preparación de ACBN, a partir de monoterpenos bicíclicos. Para ello, se describirán las rutas mostradas en el **Esquema 2.1**, las cuales abarcan dos de los objetivos planteados para el desarrollo de esta tesis.

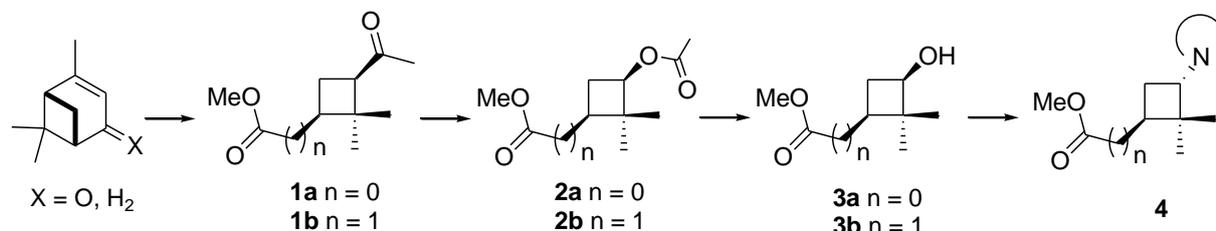


Esquema 2.1.- Rutas sintéticas para la obtención de ACBN presentadas en este capítulo.

Estas vías sintéticas implican metodologías conocidas y robustas para la creación de precursores ciclobutánicos con estereoquímica absoluta y relativa definidas. Estos procedimientos buscarán obtener análogos de nucleósidos minimizando la cantidad de pasos sintéticos.

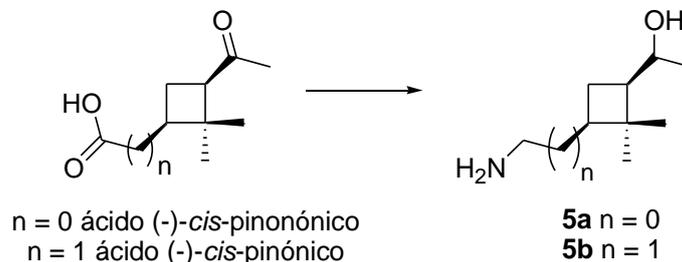
La sección 2.3 aborda la síntesis de los compuestos **1**, **2** y **3** (**Esquema 2.2**), detallando las reacciones empleadas. Estos intermediarios poseen una óptima funcionalización para continuar hacia el cumplimiento de nuestros objetivos de síntesis.

En la sección 2.4 se aborda la obtención de ACBN de configuración *trans*. La ruta elegida para obtenerlos implica el empleo de una síntesis convergente, utilizando reacciones de tipo S_N2 .



Esquema 2.2.- Síntesis de precursores ciclobutánicos y su empleo en la obtención de ACBN 1,3-*trans*.

En la sección 2.5 se desarrolla la síntesis de los homociclobutilaminoalcoholes **5** en un intento de optimizar las condiciones descritas en la literatura. La obtención de estos aminoalcoholes constituye una síntesis formal de homociclobutilnucleósidos reduciendo el número de pasos sintéticos empleados previamente para su preparación (**Esquema 2.3**).⁵



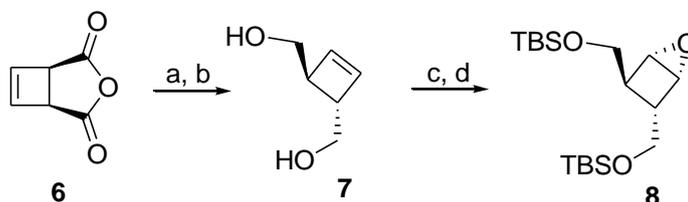
Esquema 2.3.- Preparación de intermediarios para la síntesis lineal de ACBN 1,3-*cis*.

2.1. Análogos ciclobutánicos de nucleósidos

Para la síntesis de ACBN han sido desarrollados diversos métodos preparativos.⁶ Algunos procesos recurren a ciclobutanol o ciclobutenos como intermediario clave, mientras otros comienzan con una ciclobutilamina sustituida o una ciclobutanona enantiopura.⁷ A continuación se hace una breve reseña al respecto.

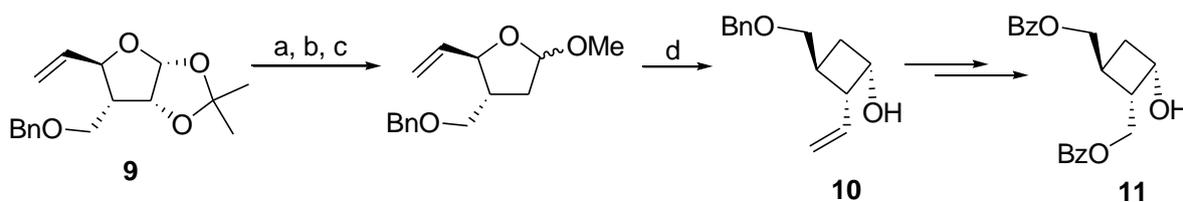
Jung y col. informaron la obtención del epóxido **8** como un intermedio en la síntesis de ACBN (**Esquema 2.4**).⁸ La fotocicloadición de anhídrido maleico y acetileno produjo el

compuesto **6**. La apertura del anhídrido con metóxido de sodio, seguido de una reducción con hidruro de aluminio y litio (LiAlH_4) dio el diol **7**. La protección y epoxidación de **7** proporcionó el compuesto **8**, este intermediario puede ser acoplado con bases nitrogenadas para la obtención de los correspondientes nucleósidos.^{8,9,10}



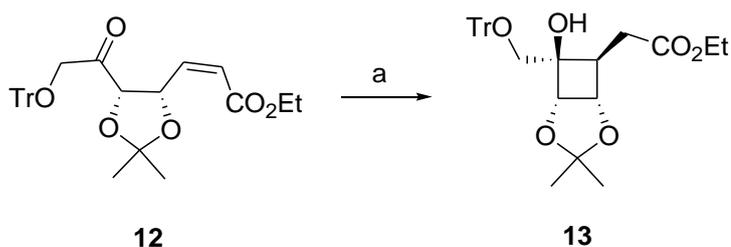
Esquema 2.4.- Síntesis del epóxido **8**. Reactivos y condiciones:
a) NaOMe, MeOH; b) LiAlH_4 ; c) TBSCl, imidazol, DMF; d) mCPBA, CH_2Cl_2 .

El tratamiento de vinilpiranos o de vinilfuranos con zirconoceno permite convertirlos en *cis*-vinilciclopentanoles o *cis*-vinilciclobutanoles, respectivamente. Empleando esta metodología, Taguchi y col. sintetizaron el ciclobutanol **11** a través de una reacción de contracción de anillo (**Esquema 2.5**).¹¹ La reacción transcurre estereoselectivamente a través de un estado de transición tipo silla. El derivado de furanosa **9** fue convertido en el furanósido de vinilo correspondiente, la contracción del anillo mediada por zirconio dio el ciclobutanol **10**, que se transforma en el compuesto **11** a través de una ozonólisis y reducción del aldehído intermediario.



Esquema 2.5.- Síntesis de **11** por contracción de anillo. Reactivos y condiciones:
a) HCl, MeOH; b) CS_2 , NaH, MeI, Et_2O ; c) Bu_3SnH , PhH; d) Cp_2ZrCl_2 , BuLi, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

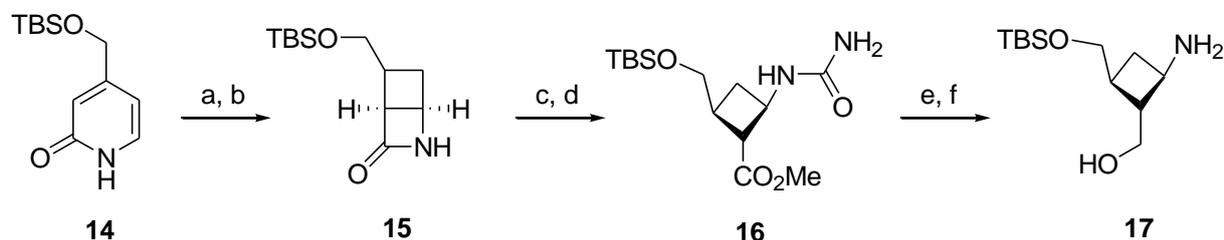
Dentro de las metodologías de síntesis de ciclobutanoles altamente funcionalizados, que han sido empleados en la síntesis de ACBN, es de destacar la propuesta de Blann y col.¹² quienes describieron un eficiente procedimiento para la conversión de *D*-ribosa en ciclobutanos enantiopuros (**Esquema 2.6**) a través del intermediario **12**. Este compuesto fue ciclado al ciclobutanol **13** mediante el empleo de yoduro de samario (II) y HMPA a través de un proceso 4-*exo-trig*. El producto **17** se obtuvo en relación 12:3 con respecto a su diastereoisómero (no mostrado).



Esquema 2.6.- Síntesis de **13** catalizada por ioduro de samario.
 Reactivos y condiciones: a) SmI_2 , HMPA, -78°C .

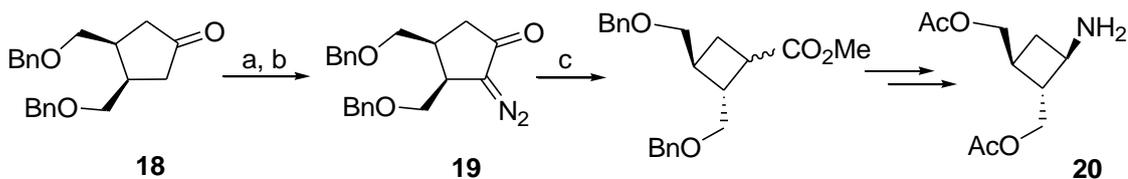
Como se anticipó, otro bloque ciclobutánico comúnmente empleado en la síntesis de análogos de nucleósidos es la ciclobutilamina, en particular en lo referido al empleo de estrategias lineales.

En el método descrito por Katagiri y col., la piridona sustituida **14** fue convertida a través de una fotólisis y una hidrogenación catalítica por la cara *exo*, menos impedida, en el compuesto bicíclico **15** (**Esquema 2.7**).¹³ La formación del derivado carbamoylado y la apertura del anillo β -lactámico con metóxido de sodio generó **16**. La reducción usando borohidruro de calcio y tratamiento posterior con ácido proporcionó la amina libre **17**. Tanto **16** como **17** son intermedios útiles en la síntesis de ACBN.



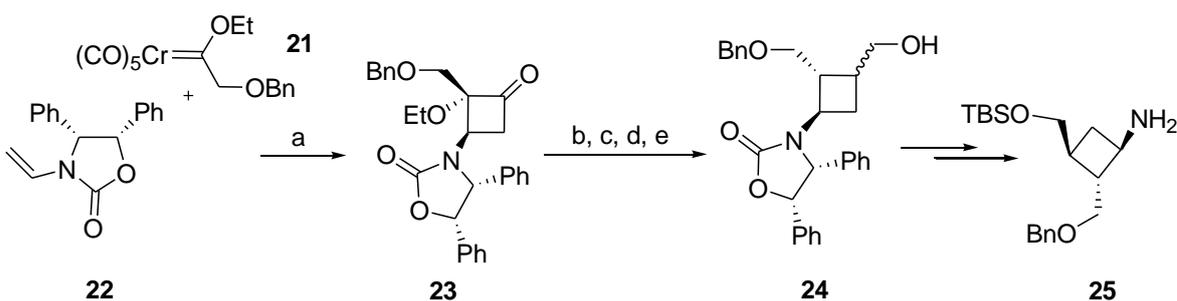
Esquema 2.7.- Síntesis de **17** por apertura de una β -lactama. Reactivos y condiciones: a) $h\nu$, 300 nm; b) H_2 , Pd/C; c) $\text{ClCH}_2\text{CONCO}$, PhH; d) NaOMe, MeOH; e) $\text{Ca}(\text{BH}_4)_2$, EtOH; f) HNO_2/H^+ .

Una síntesis enantioselectiva de la ciclobutilamina **20** fue desarrollada a partir del anillo ciclopentánico **18** (**Esquema 2.8**).¹⁴ Una serie de reacciones proveen la diazociclopentanona intermediaria **19**, que luego de una transposición de Wolff originó el ciclobutilcarboxilato correspondiente. Posteriores transformaciones condujeron al compuesto **20**.



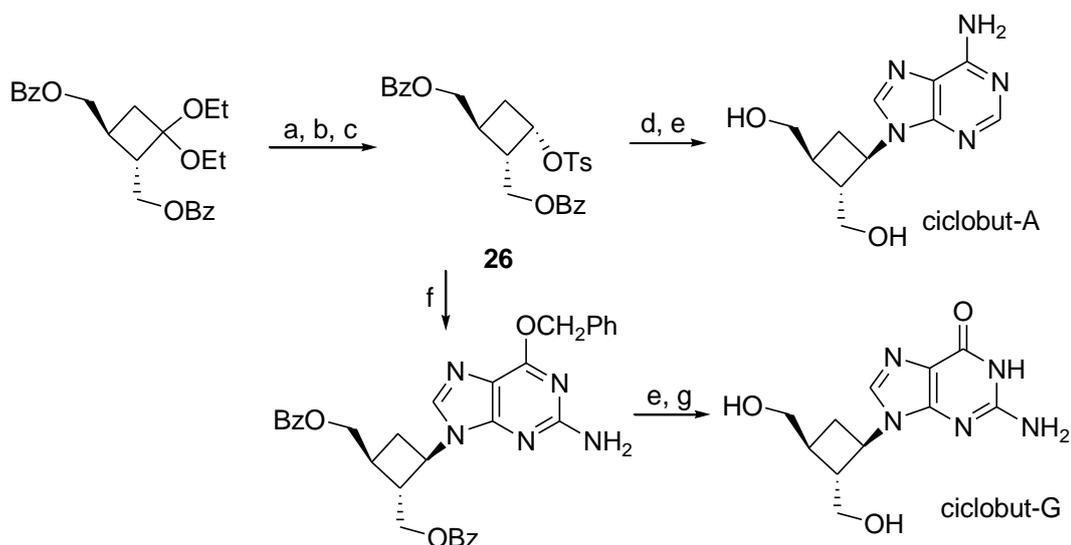
Esquema 2.8.- Síntesis enantioselectiva de la ciclobutilamina **20** por transposición de Wolff.
 Reactivos y condiciones: a) NaOEt, HCO₂Et/THF, b) TsN₃, Et₃N, CH₂Cl₂; c) hv, t-BuOH.

En 1998, el grupo de Hegedus informó la síntesis de la ciclobutilamina **25** a través de la fotólisis del complejo de carbeno de cromo **21** con el compuesto quiral **22** (**Esquema 2.9**).¹⁵ La ciclobutanona obtenida **23** se desoxigenó con inversión de la configuración, metiló y convirtió en el alcohol primario **24** a través de una reacción de hidrobioración. Transformaciones subsiguientes llevaron a la obtención de **25**.



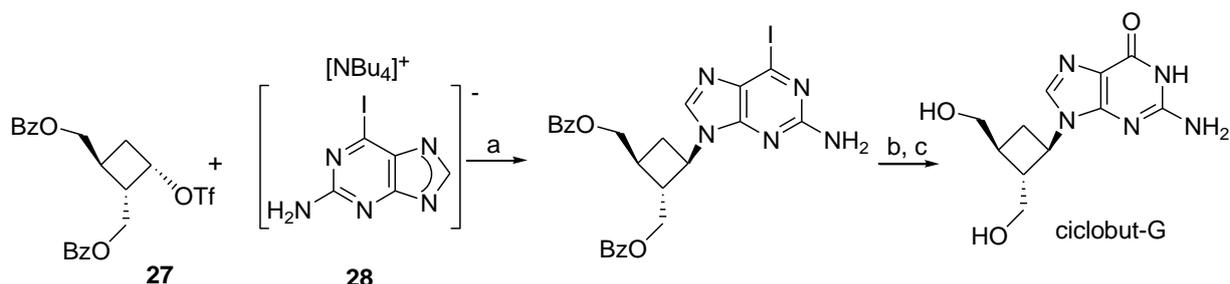
Esquema 2.9.- Fotólisis de un complejo de carbeno para generar la ciclobutilamina **25**.
 Reactivos y condiciones: a) hv, 400 W, CH₂Cl₂, CO; b) SmI₂, MeOH, THF; c) Zn, TiCl₄, CH₂Cl₂; d) BH₃/THF; e) H₂O₂, NaOH.

Teniendo en cuenta lo señalado en los apartados anteriores, es de destacar los trabajos pioneros de Zahler y colaboradores en Bristol-Myers Squibb Pharmaceutical Research Institute,¹⁶ cuando describieron la síntesis de los enantiómeros puros de ciclobut-A y -G a través de un desplazamiento del grupo tosilato presente en el compuesto **26** (**Esquema 2.10**).



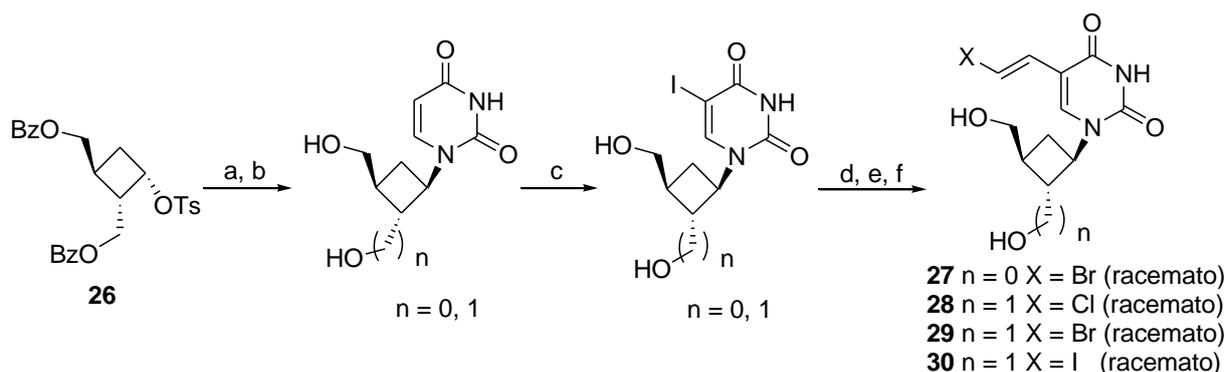
Esquema 2.10.- Síntesis de ciclobut-A y -G. Reactivos y condiciones: a) H_2SO_4 , $\text{HCN}:\text{H}_2\text{O}$; b) LS-Selectride®; c) TsCl , py; d) adenina, K_2CO_3 , 18-crown-6; e) NaOMe , MeOH ; f) 2-amino-6-(benzoiloxi)purina, K_2CO_3 , 18-crown-6; g) 1N HCl .

El mismo grupo de investigación describió otra síntesis de ciclobut-G enantiopuro por desplazamiento nucleofílico de un grupo triflato en el compuesto **27**, utilizando la sal de tetraalquilamonio de la 6-iodo-2-aminopurina (**28**) (**Esquema 2.11**).¹⁷



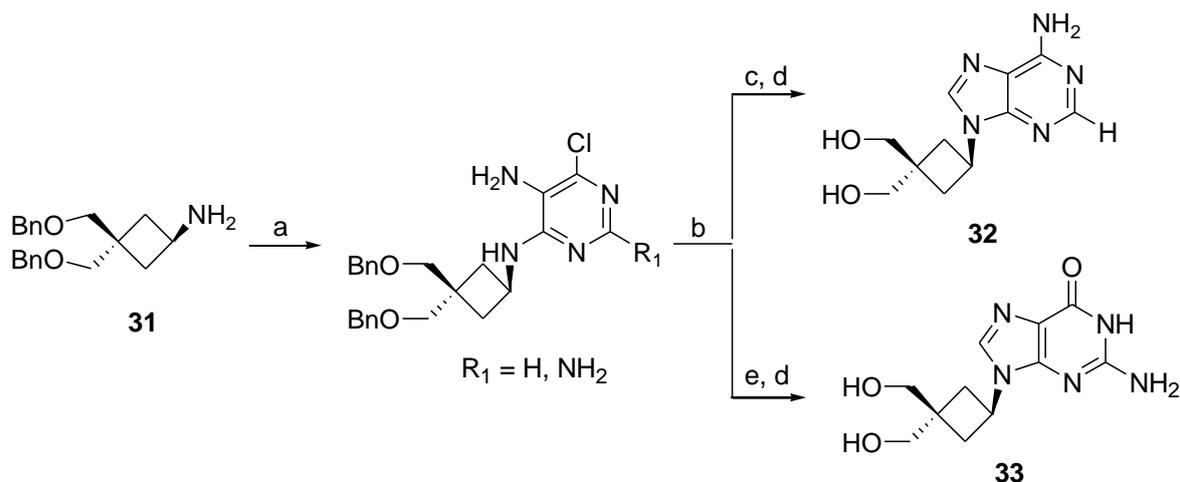
Esquema 2.11.- Síntesis de ciclobut-G. Reactivos y condiciones: a) CH_2Cl_2 , t. a.; b) NaOMe , MeOH , Δ ; c) NaOH 4N.

Dentro de los derivados carbocíclicos estructuralmente relacionados con oxetanocina (**LXII**), el grupo de Zahler y col. describió la síntesis de análogos pirimidínicos a partir del desplazamiento de un grupo tosilato en el compuesto **26**, de acuerdo al **Esquema 2.12**.¹⁸ Algunos de los derivados obtenidos (**28-30**) mostraron excelente actividad frente al VZV junto con una baja citotoxicidad.



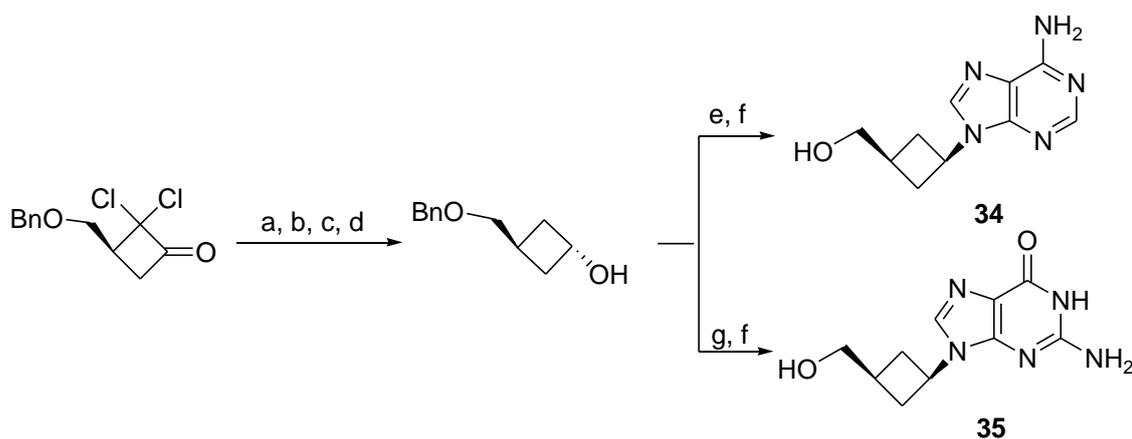
Esquema 2.12.- Síntesis de ACBN pirimidínicos. Reactivos y condiciones: a) uracilo, K_2CO_3 , 18-crown-6, DMSO, o sal de tetrabutilamonio de uracilo, DMF; b) NaOCH_3 , MeOH; c) I_2 , HNO_3 ac., dioxano; d) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Et_3N , Ph_3P , $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Me}$, dioxano; e) KOH 2N; f) NBS, KHCO_3 , DMF para **27** y **29**; NIS, KHCO_3 para **30**; NCS, NaHCO_3 ac. para **28**.

Legraverend y col. prepararon los ACBN **32** y **33** a través de aproximaciones lineales, partiendo de la ciclobutilamina **31**, como se muestra en el **Esquema 2.13**.^{19,20}



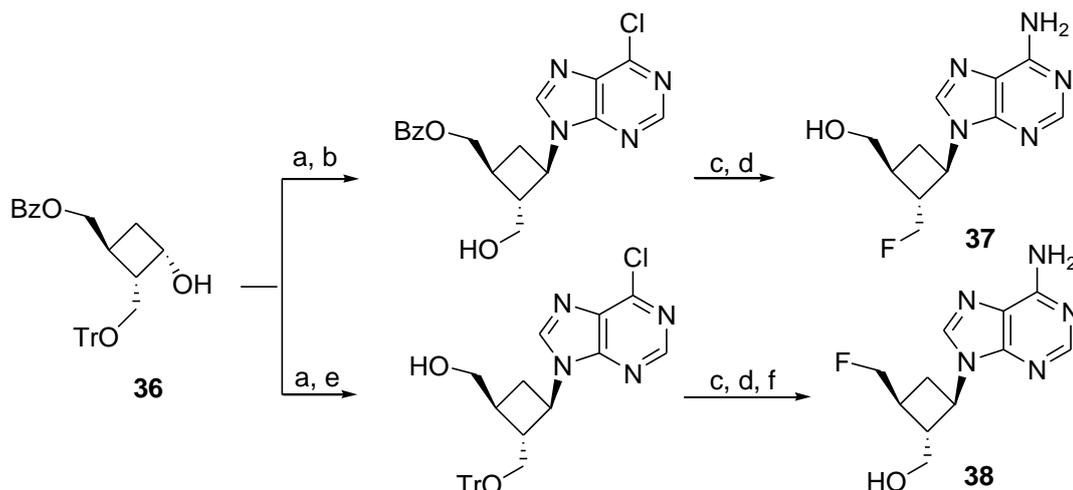
Esquema 2.13.- Síntesis de los ACBN **32** y **33**. Reactivos y condiciones: a) 2-amino-4,6-dicloropirimidina para ($\text{R}_1 = \text{NH}_2$) o 4,6-dicloropirimidina para ($\text{R}_1 = \text{H}$), Et_3N , n-BuOH, c. r.; b) $\text{CH}(\text{OEt})_3$, HCl, t. a.; c) NH_3 líq.; d) BCl_3 , CH_2Cl_2 , -78°C ; e) NaOH 0,25 N c. r.

En 1995 Reese describió la síntesis de los ACBN **34** y **35** con un único grupo hidroximetilo en la posición 3' del anillo, preparados mediante una reacción de Mitsunobu de acuerdo a lo mostrado en el **Esquema 2.14**.²¹



Esquema 2.14.- Síntesis de los ACBN **34** y **35**. Reactivos y condiciones: a) Zn, AcOH, c. r.; b) L-Selectride[®], THF, -78°C; c) 4-(O₂N)C₆H₄CO₂H, Ph₃P, DEAD, THF, t. a.; d) NaOH ac., 1,4-dioxano, t. a.; e) adenina, Ph₃P, DEAD, THF; f) 10 % Pd/C, H₂, HCO₂H, MeOH, t. a. g) guanina, Ph₃P, DEAD, THF.

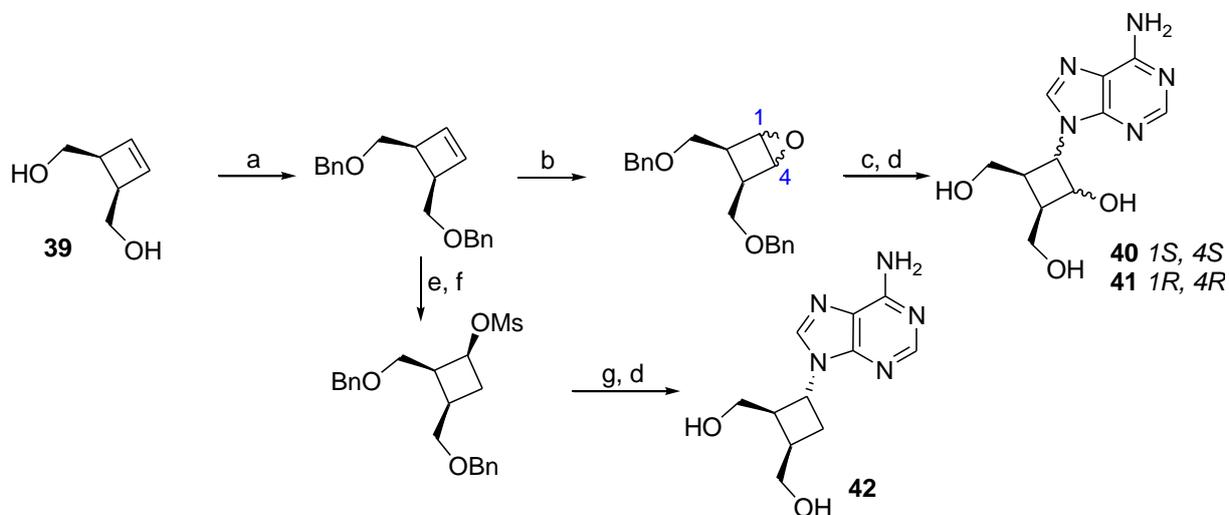
Los análogos de oxetanocina **37** y **38** (**Esquema 2.15**) fueron preparados por Sato y col. a partir del mismo ciclobutanol **36**, empleando la reacción de Mitsunobu.²²



Esquema 2.15.- Síntesis de los ACBN **37** y **38**. Reactivos y condiciones: a) 6-cloropurina, Ph₃P, DIAD, THF, 45 °C; b) CF₃CO₂H, H₂O, t. a.; c) DAST, Py., CH₂Cl₂, c. r.; d) NH₃, tubo sellado, 60 °C; e) 0,5 N NaOH, 1,4-dioxano, 4 °C; f) 1N HCl, MeOH, 55 °C.

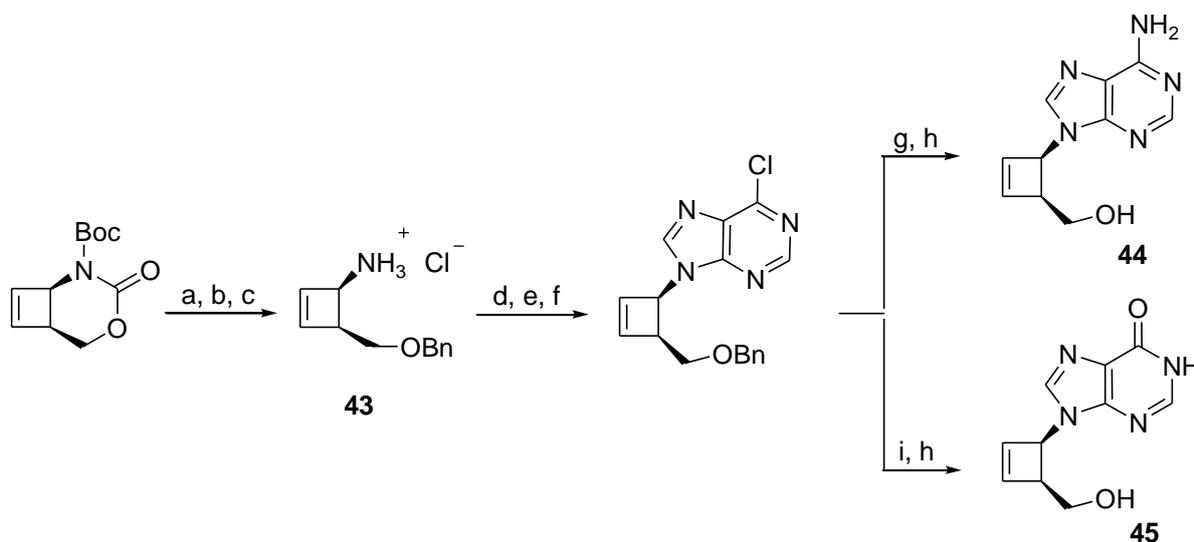
Otra importante contribución en este campo puede atribuirse a Huet y col.²³ quienes desde los inicios de la década del '90 han trabajado en la síntesis de numerosos análogos de nucleósidos ciclobutánicos di-, tri- y tetrasustituidos empleando adiciones electrofílicas sobre ciclobutenos (**Esquema 2.16**), particularmente epoxidación y haloselenilación. El material de partida empleado fue un ciclobuteno convenientemente sustituido (**39**) obtenido mediante la adición fotoquímica de acetileno a anhídrido maleico y la posterior reducción del

intermediario con LiAlH_4 . La apertura nucleofílica de los epóxidos derivados, así como la sustitución nucleofílica de mesilatos condujo a la obtención de los derivados **40-42**, que resultaron inactivos frente al HIV.¹⁰



Esquema 2.16.- Síntesis de los ACBN **40-42**. Reactivos y condiciones: a) 60% NaH, PhCH_2Br , DMF, t. a.; b) mCPBA, CH_2Cl_2 ; c) adenina, DBU, DMF, 110 °C; d) C_6H_{10} , 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, EtOH, c. r.; e) i) BH_3 , THF; ii) NaOH, 30% H_2O_2 , 50 °C; f) MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C; g) adenina, K_2CO_3 , 18-crown-6, DMF, 110 °C.

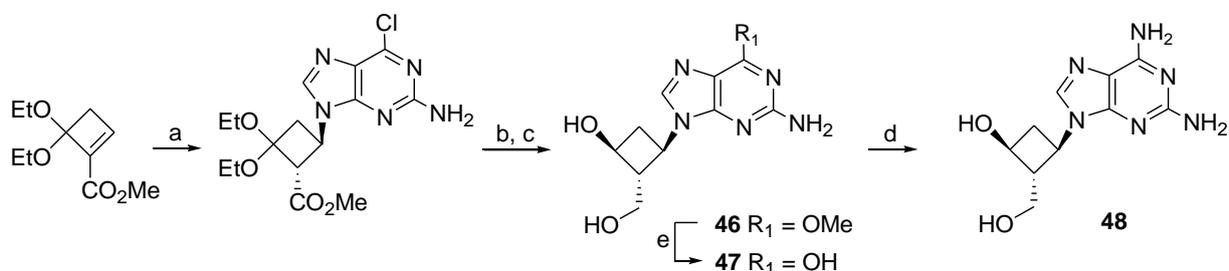
El grupo de Huet también ha sido responsable de la preparación de nucleósidos ciclobuténicos análogos del norcabovir (**LXV**), para lo cual empleó una estrategia de síntesis lineal a partir de la correspondiente ciclobutenilamina **43** (**Esquema 2.17**). Los ACBN **44** y **45** resultaron inactivos al ser evaluados como antitumorales y frente al HIV.²⁴



Esquema 2.17.- Síntesis de los ACBN **44** y **45**. Reactivos y condiciones: a) LiOH, $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$, -10 °C; b) NaH, $n\text{-Bu}_4\text{NI}$, BnBr, THF, t. a.; c) HCl 2M, MeOH, 0 °C; d) 4,6-dicloro-5-nitropirimidina, Et_3N , CH_2Cl_2 , t. a.; e) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, EtOH, 60 °C; f) $\text{HC}(\text{OEt})_3$, HCl 12M, t. a.; g) NH_3 , MeOH, 10 bars, 40 °C; h) BCl_3 , CH_2Cl_2 , -78 °C; i) $\text{F}_3\text{CCO}_2\text{H}$, H_2O , t. a.

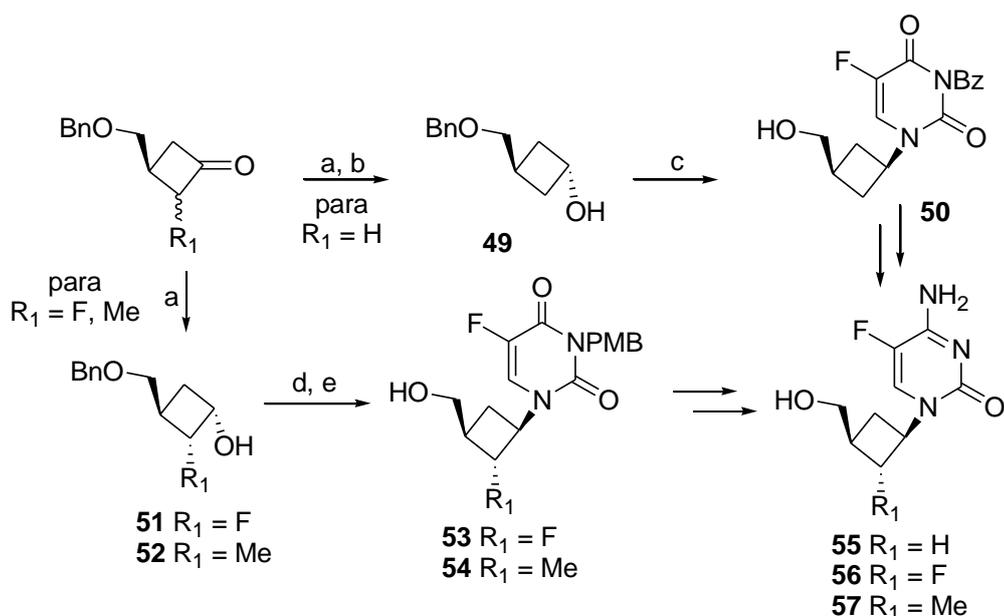


Wu y col. han empleado ciclobutenos convenientemente sustituidos como aceptores de Michael para la preparación de los ACBN **46-48** (**Esquema 2.18**) lo que dio lugar a compuestos racémicos muy activos frente a HSV-1 y VZV.²⁵



Esquema 2.18.- Análogos nor-ciclobutílicos de nucleósidos. Reactivos y condiciones: a) DBU, DMF, 2-amino-6-cloropurina, t. a.; b) LiAlH_4 , THF, 0 °C; c) i) HCl 1N, Me_2CO , t. a., ii) NaBH_4 , MeOH, 0 °C; d) NH_3 , MeOH, 120 °C; e) HCl 1N, c. r.

Liotta y col. publicaron la preparación y evaluación de la actividad anti-HIV de una serie de ACBN (**50**, **53-57**).²⁶ Emplearon cicloadiciones de tipo [2+2] para la construcción del anillo ciclobutánico y utilizaron diferentes enfoques para el desplazamiento nucleofílico de los ciclobutanoles intermediarios **49**, **51** y **52**, de acuerdo a lo mostrado en el **Esquema 2.19**. Varios de estos análogos fueron evaluados como inhibidores de la TR de tipo salvaje y mutantes del HIV, pero no resultaron activos. Sólo el análogo de nucleósido **55** mostró buena actividad contra el tipo salvaje de la TR recombinante del HIV ($\text{IC}_{50} = 4,7 \mu\text{m}$) y contra las mutantes M184I y M184V ($\text{IC}_{50} = 6,1$ y $6,9 \mu\text{m}$ respectivamente) en ensayos libres de células.²⁶



Esquema 2.19.- Síntesis de los ACBN **50**, **53-57**. Reactivos y condiciones: a) L-Selectride®, THF, -78 °C; b) i) 4-(NO₂)C₆H₄CO₂H, Ph₃P, DEAD, THF, t. a.; ii) NaOH, 1,4-dioxano, t. a.; c) N³-benzoyl-5-fluorouracilo, Ph₃P, DEAD, THF, t. a.; d) MsCl, py, CH₂Cl₂, 0 °C a t. a.; e) N³-(4-metoxibenzil)-5-fluorouracilo, K₂CO₃, 18-crown-6, DMF, 120 °C.

En 2005, Liotta y col. patentaron una gran familia de nucleósidos ciclobutánicos divulgados a través de varias fórmulas Markush **58-61** (**Figura 2.1**).²⁷ Estos compuestos resultaron biológicamente activos y útiles en el tratamiento de la HBV, HCV, HIV y la proliferación celular anormal, incluyendo tumores y cáncer.

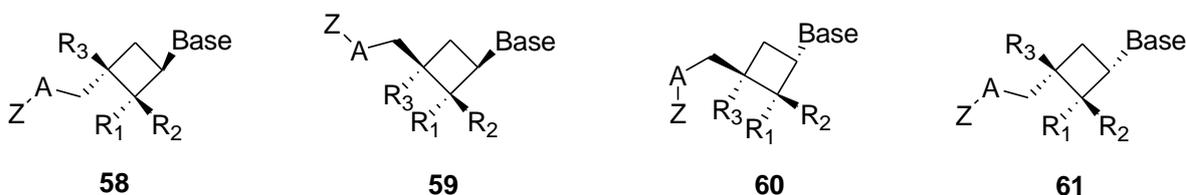


Figura 2.1.- Fórmulas Markush de los ACBN patentados por Liotta y col.

Los trabajos de Liotta,²⁸ dirigidos a la evaluación de nucleótidos, incluyeron varios trifosfatos de análogos ciclobutánicos de adenosina, **62-66** (**Figura 2.2**), que mostraron capacidad como antimetabolitos de la TR del HIV-1, especialmente el compuesto **65** que mostró una constante de inhibición similar al sustrato natural y que actuó como un falso sustrato tanto del tipo salvaje como de la forma mutante K65R, de manera más eficiente que el difosfato de tenofovir (**XVI**) clínicamente disponible.

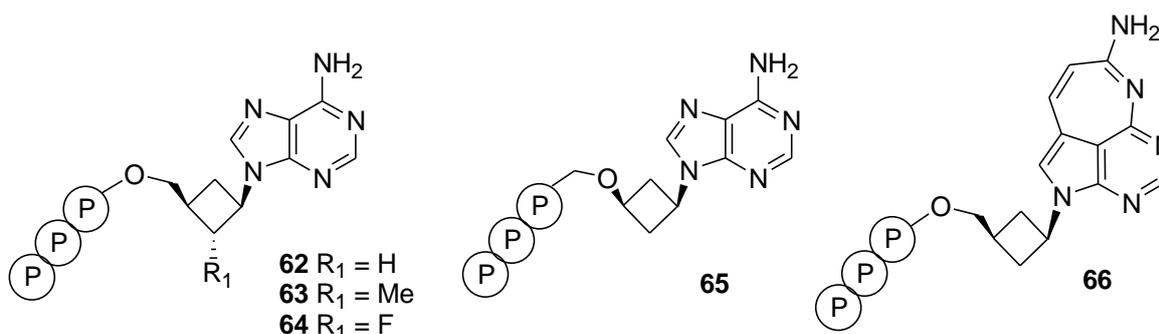
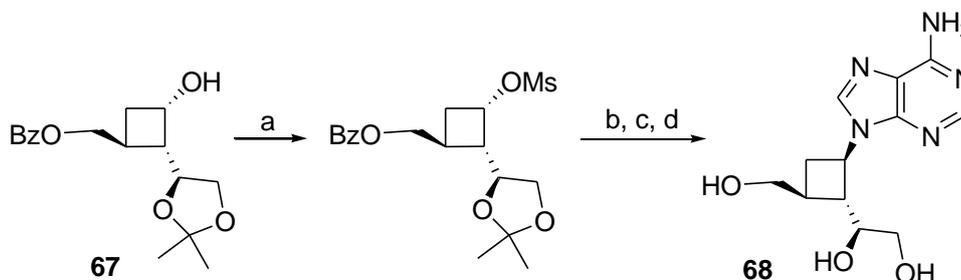


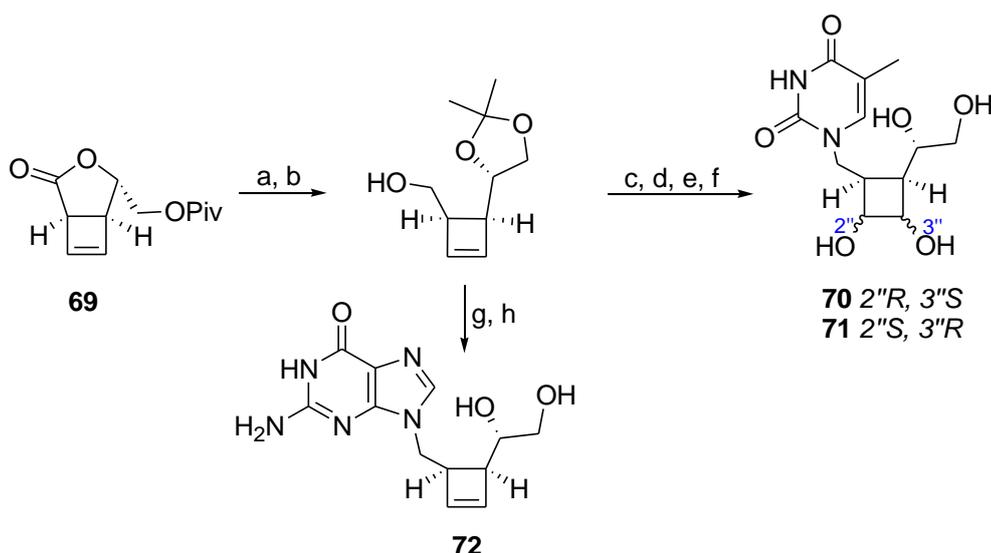
Figura 2.2.- Trifosfatos de análogos ciclobutánicos de adenosina.

También deben destacarse los trabajos de Alibés y col.²⁹ en la preparación de ACBN a partir del ciclobutanol disustituido **67** (**Esquema 2.20**). El derivado **68** es un análogo del ciclobut-A (**LXIII**) que lleva un grupo hidroximetilo adicional. La actividad anti-HIV de este compuesto ha sido evaluada y resultó inactivo frente a la cepa NL4-3 del HIV-1 en concentraciones de hasta 25 mg/mL.



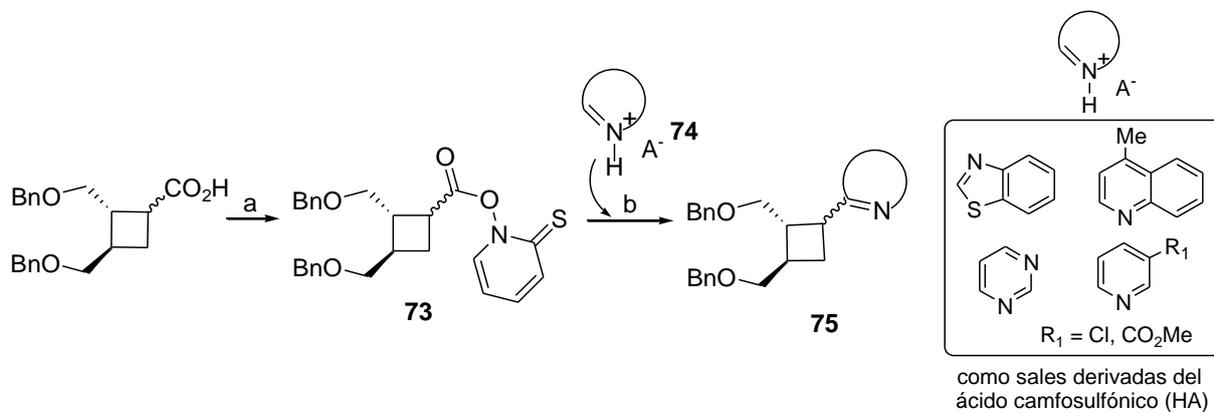
Esquema 2.20.- Síntesis del ACBN **68**. Reactivos y condiciones: a) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂; b) adenina, K₂CO₃, DMF, 18-crown-6, 120 °C; c) Na₂CO₃, MeOH, t. a.; d) TFA-H₂O, t. a.

Más recientemente este mismo grupo^{29,30} publicó la preparación, estudios computacionales y evaluación de la actividad antiviral de nuevos análogos de nucleósidos ciclobutánicos y ciclobuténicos, los cuales fueron obtenidos mediante la construcción diastereoselectiva del anillo de ciclobutano o ciclobuteno por una reacción fotoquímica [2+2] y la conversión del cicloaducto **69** en el alcohol correspondiente (**Esquema 2.21**). Los análogos de nucleósidos carbocíclicos **70-72**, obtenidos mediante la reacción de Mitsunobu, no mostraron actividad antiviral o citotoxicidad significativa.



Esquema 2.21.- Síntesis de los ACBN **70-72**. Reactivos y condiciones: a) LiBH_4 , THF, c. r.; b) Me_2CO , CuSO_4 , HCl cat., t. a.; c) *N*3-benzoitimina, DBAD, Ph_3P , THF, t. a.; d) OsO_4 , NMO, $\text{Me}_2\text{CO}/\text{H}_2\text{O}$, t. a.; e) TsOH , MeOH , t. a.; f) MeNH_2 33%, EtOH , t. a.; g) *N,N*-bis-Boc-2-amino-6-cloropurina, DBAD, Ph_3P , THF, t. a.; h) HCl , MeOH , t. a.

Por último, en lo referido a la preparación de C-nucleósidos ciclobutánicos, son de destacar los trabajos de Yokoyama y col. quienes empleando el ester de Barton **73** en presencia de varios compuestos heteroaromáticos **74** produjeron por medios fotoquímicos los ACBN **75** (**Esquema 2.22**).³¹



Esquema 2.22.- Síntesis de C-nucleósidos por métodos fotoquímicos. Reactivos y condiciones: a) $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}(\text{OH})=\text{S}$, DCC, THF, t. a., en ausencia de luz; b) CH_2Cl_2 , Ar, $h\nu$, 30 °C.

2.2. Síntesis de ACBN a partir de terpenos

El anillo ciclobutánico se presenta en la naturaleza en productos variados, desde terpenos tales como (-)-(1*S*)-verbenona y (-)-(1*S*)- α -pineno, hasta los exóticos y fascinantes ladderanos, entre los que podemos citar al ácido pentacicloanamóxico (**Figura 2.3**).³²

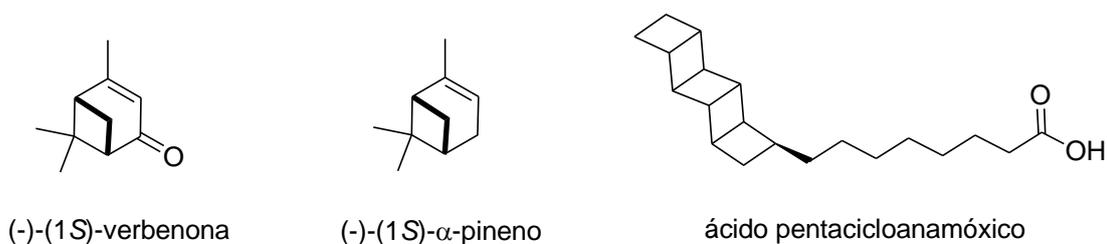


Figura 2.3.- Productos naturales conteniendo anillos ciclobutánicos.

Su presencia en la naturaleza ha alentado el desarrollo de metodologías sintéticas que emplean estas moléculas como sustratos.³³ Monoterpenos ciclobutánicos pueden surgir de la degradación de pinenos, algunos de los cuales existen en diversas familias de plantas como *Verbenaceae*, *Pinaceae*, *Lamiaceae* y *Myrtaceae* y también una familia de feromonas sexuales de varios coleópteros.³⁴ Algunos ejemplos (**Figura 2.4**) incluyen junionona en las frutas del enebro (*Juniperus communis*) y fragranol en las raíces de artemisa (*Artemisia vulgaris*). Grandisol, un epímero de fragranol, es el componente mayoritario entre las feromonas del gorgojo del algodón (*Anthonomus grandis*), mientras que la plaga de los cítricos, cotonet (*Planococcus citri*) atrae a las hembras con 1-hidroximetil-2,2-dimetil-3-(2-propenil) ciclobutano.³⁵

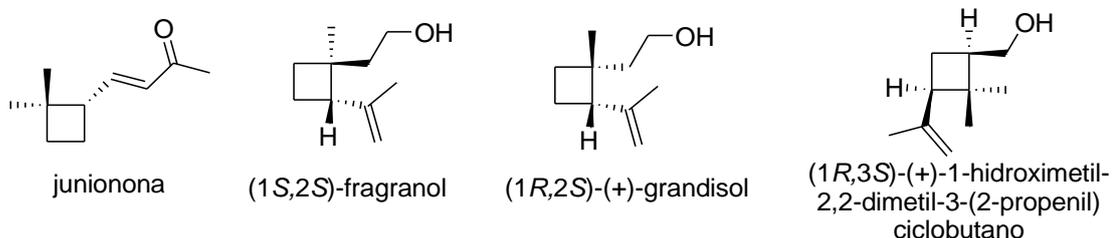


Figura 2.4.- Ejemplos de monoterpenos ciclobutánicos naturales.

Entre los esqueletos monoterpénicos bicíclicos naturales más importantes se encuentran: carano y tujano (ciclopropanos bicíclicos), pinano (ciclobutano bicíclico), bornano y fenchano (biciclo[2.2.1]heptanos). (**Figura 2.5**).

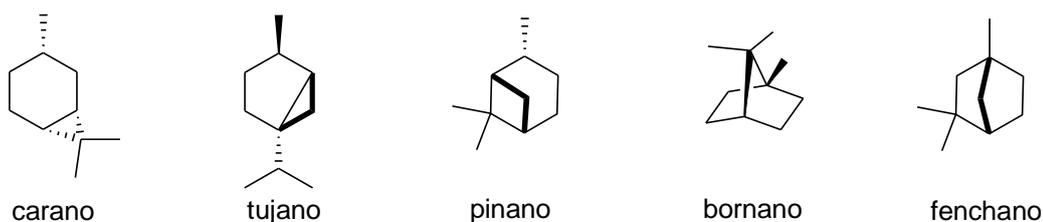


Figura 2.5.- Ejemplos de monoterpenos bicíclicos naturales.

El aceite de trementina se obtiene en gran escala de la madera de varios pinos (*Pinus caribaea*, *P. palustris*, *P. pinaster*) o durante la producción de celulosa (aceite sulfurado de trementina) y contiene más del 70% de α - y hasta un 20% de β -pineno (**Figura 2.6**). Los enantiómeros de ambos regioisómeros pueden ser encontrados en otras coníferas. *Trans*-verbenol, un pinenol presente en el aceite de trementina, y (-)-(1*S*)-verbenona, una pinenona, pertenecen al grupo de feromonas de los coleópteros del género *Ips* e inducen la muerte de las coníferas. Adicionalmente (-)-(1*S*)-verbenona es un constituyente del aceite de verbena español (*Verbenaceae*); los regioisómeros (-)-pinocarvona y (-)-pinocarveol están presentes en diversos aceites de eucaliptus tales como *Eucalyptus globulus* (*Myrtaceae*); ambos son también feromonas de algunos lepidópteros (ej.: *Rhyacionia buoliana*). (+)-mirtenol es encontrado en el naranjo *Citrus x sinensis* (*Rutaceae*) y el aldehído correspondiente (+)-mirtenal en las hernandias (*Hernandiaceae*). El junco *Cyperus articulatus* (*Cyperaceae*) contiene los enantiómeros levorotatorios.³⁵

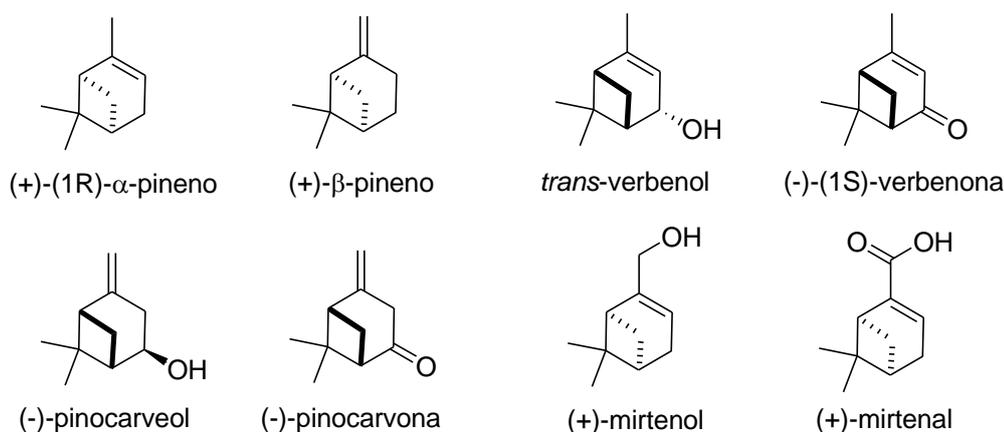
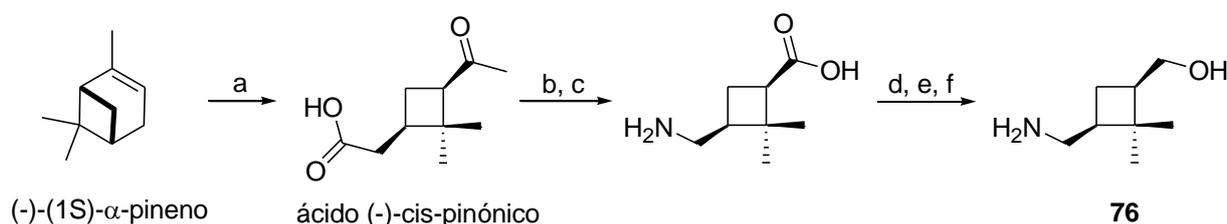


Figura 2.6.- Ejemplos de compuestos monoterpénicos bicyclicos naturales.

Razones económicas y de interés químico llevan a los investigadores a volcarse hacia estas moléculas quirales naturales y sus derivados como bloques constitutivos enantiopuros para la síntesis orgánica.³⁶ Terpenos bicyclicos naturales donde uno de los ciclos que forma parte del sistema terpenico es justamente un anillo de ciclobutano permiten, a través de una adecuada manipulación sintética, obtener compuestos ciclobutánicos sustituidos. Los compuestos ciclobutánicos sintetizados en este trabajo de tesis tienen la característica de poseer dos carbonos quirales con configuración absoluta y relativa conocida y determinada

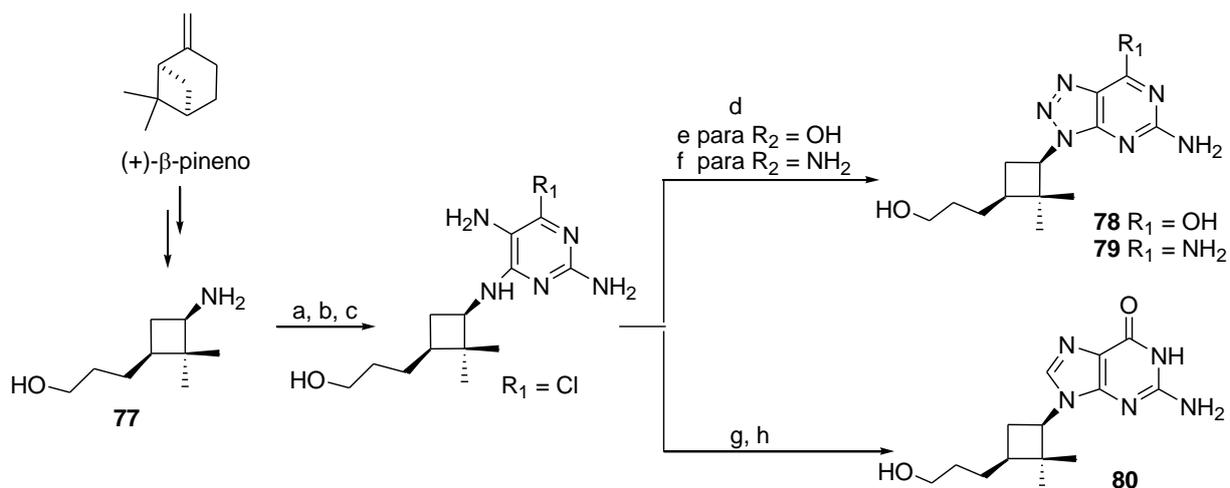
por el material de partida enantiopuro empleado. Por otra parte, la presencia de la agrupación *gem*-dimetilo en posición 2 del anillo ciclobutánico constituye un elemento importante a la hora de concluir sobre la reactividad de dicho sistema. Concretamente en este tesis doctoral se emplearon dos terpenos enantioméricamente puros y comercialmente disponibles: (-)-(1*S*)-verbenona y (-)-(1*S*)- α -pineno.

Al inicio de este trabajo de tesis, el grupo de investigación de Fernández y col. venía desarrollando la síntesis y evaluación de la actividad antiviral y antitumoral de diversos ACBN obtenidos a partir de precursores monoterpénicos. Estos investigadores han sido pioneros en la aplicación de terpenos para la preparación de intermediarios útiles en la síntesis de análogos de nucleósidos ciclobutánicos y ciclopentánicos.³⁷⁻⁴¹ En 1995, describieron la síntesis del aminoalcohol **76**³⁷ en seis pasos a partir de (-)-(1*S*)- α -pineno (**Esquema 2.23**). Este alcohol demostró ser útil en la síntesis de numerosos ACBN^{38,42} que resultaron activos frente a varios virus (RSV, VV y Coxsackie B4) alcanzando valores de IC₅₀ de 4 μ g/mL.



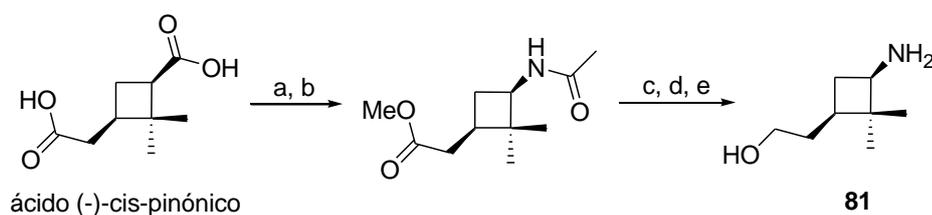
Esquema 2.23.- Síntesis del aminoalcohol **76**. Reactivos y condiciones: a) KMnO₄, H₂O, 0 °C; b) i) ClCO₂Et, Et₃N, THF, 0 °C; ii) NH₃; c) Br₂, NaOH, 1,4-dioxano, 0 - 60 °C; d) i) Ac₂O, py, t. a.; ii) CH₂N₂, THF, t. a.; e) i) LiBH₄, THF, c. r.; ii) Ac₂O, py, t. a.; f) HCl 2N, c. r.

El mismo grupo de investigadores también ha descrito⁴³ la síntesis de otros aminoalcoholes ciclobutánicos a partir de (+)- β -pineno, tales como el compuesto **77** y su empleo en la síntesis de los ACBN **78-80** y la evaluación de su actividad antiviral y antitumoral (**Esquema 2.24**).³⁹



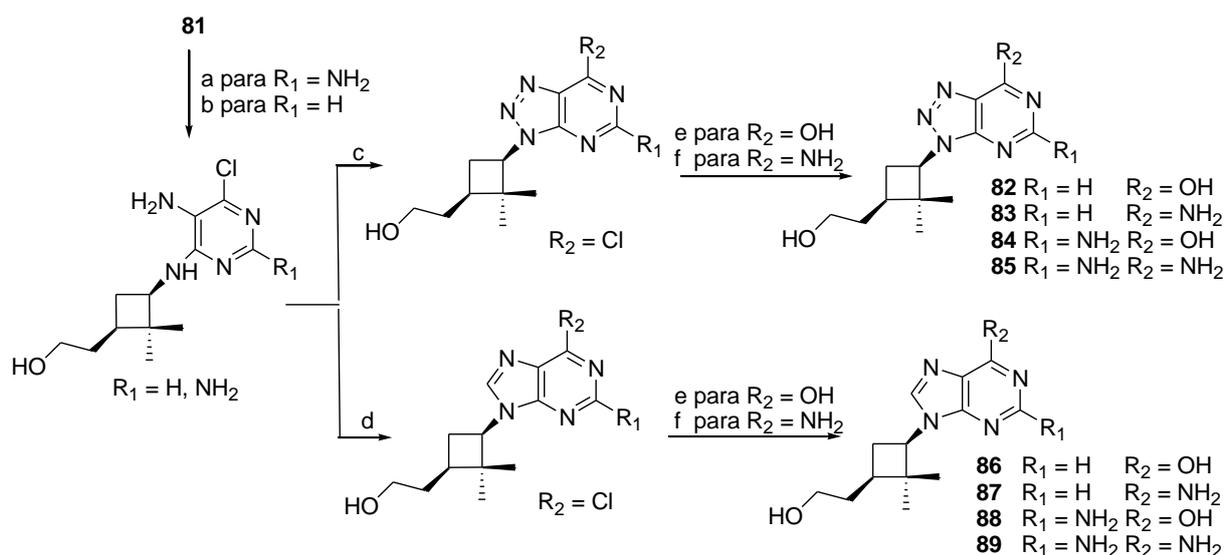
Esquema 2.24.- Síntesis de los ACBN **78-80**. Reactivos y condiciones: a) 2-amino-4,6-dicloropirimidina, Et_3N , n-BuOH, c. r.; b) 4-cloroanilina, HCl, H_2O , NaNO_2 , 0 °C; c) Zn, AcOH, H_2O , EtOH, c. r.; d) NaNO_2 , H_2O , AcOH, t. a.; e) NaOH 0,33 N, c. r.; f) NH_3 , MeOH, 75 °C.

López y col. describieron la síntesis del aminoalcohol **81**, a partir del ácido (-)-*cis*-pinónico (**Esquema 2.25**).⁴⁰



Esquema 2.25.- Síntesis del aminoalcohol **81**. Reactivos y condiciones: a) $\text{H}_2\text{NOSO}_3\text{H}$, AcOH, c. r.; b) CH_2N_2 , Et_2O , THF, t. a.; c) NaBH_4 , CaCl_2 , THF, t. a.; d) Ac_2O , py, t. a.; e) HCl 2N, c. r.

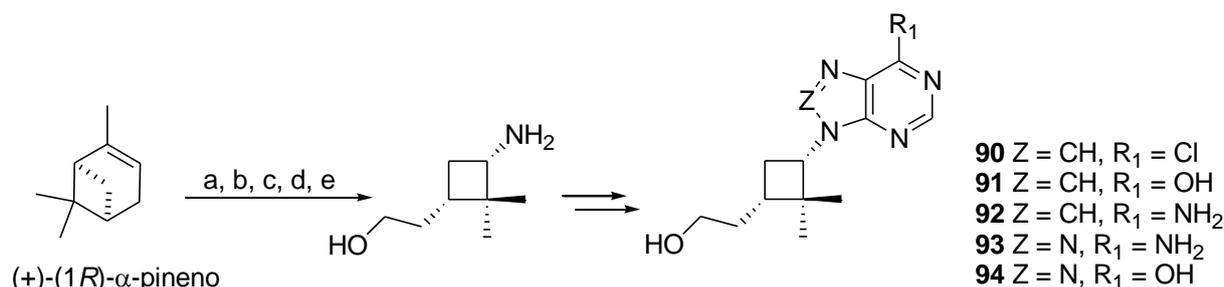
El aminoalcohol **81** resultó útil como precursor en la síntesis de los ACBN (**82-89**). Los anillos heterocíclicos se prepararon a través de un procedimiento lineal, empleando la estrategia desarrollada por Shealey y Clayton (**Esquemas 2.26**).



Esquema 2.26.- Síntesis de los ACBN **82-89**. Reactivos y condiciones: a) i) 2-amino-4,6-dicloropirimidina, Et₃N, n-BuOH, c. r.; ii) 4-cloroanilina, HCl, H₂O, NaNO₂, 0 °C; iii) Zn, AcOH, H₂O, EtOH, c. r.; b) 5-amino-4,6-dicloropirimidina, Et₃N, n-BuOH, c. r.; c) NaNO₂, H₂O, AcOH, 0 °C; d) CH(OEt)₃, HCl, t. a.; e) NaOH 0,25N c. r.; f) NH₃, MeOH, 75 °C.

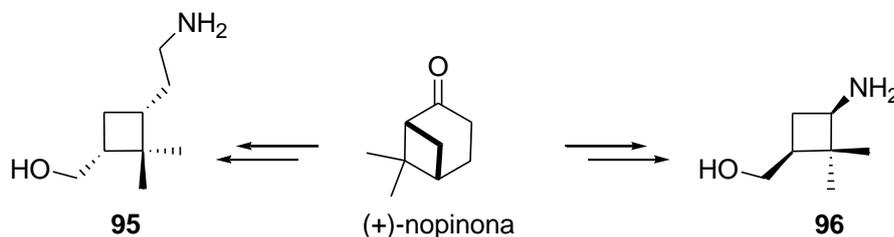
Estos derivados se evaluaron como agentes antivirales en una amplia variedad de sistemas biológicos. Los compuestos **85**, **87-89** resultaron activos contra el VV, mientras que los compuestos **83**, **85**, **87-89** fueron activos contra el HSV, en concentraciones 10 veces menores de aquellas citotóxicas para las células huésped.

López y col. sintetizaron varios ACBN (**90-94**), enantiómeros de los derivados anteriores a partir de (+)-(1*R*)- α -pineno (**Esquema 2.27**), siguiendo el mismo procedimiento del **Esquema 2.26**.⁴⁴ El compuesto **93** exhibió actividad contra las cepas TK⁺ y TK⁻ del VZV.



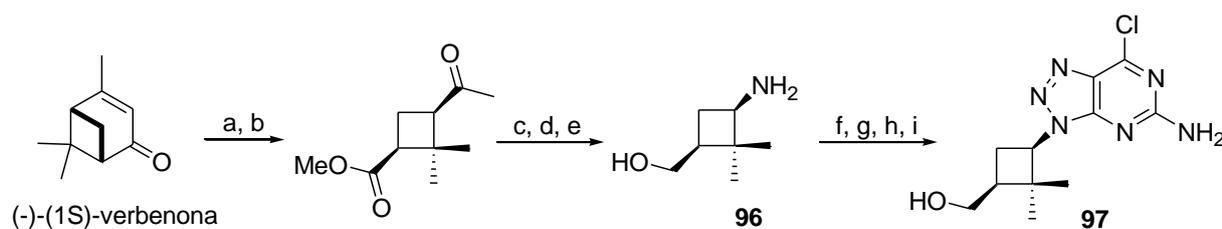
Esquema 2.27.- Síntesis de los ACBN **90-94**. Reactivos y condiciones: a) KMnO₄, H₂O, 0 °C; b) H₂NOSO₃H, AcOH, c. r.; c) MeOH, *p*-TsOH, c. r.; d) LiBH₄, THF, c. r.; e) HCl 2N, c. r.

Caamaño y col.⁴³ partiendo de la (+)-nopinona y a través de una compleja secuencia de reacciones prepararon los nuevos aminoalcoholes ciclobutánicos **95** y **96** (Esquema 2.28), como precursores de ACBN.



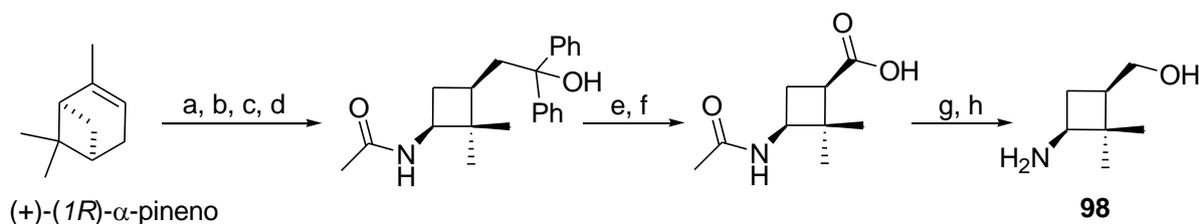
Esquema 2.28.- Obtención de aminoalcoholes ciclobutánicos a partir de (+)-nopinona.

Por su parte, en el grupo de investigación en el que se ha desarrollado la presente tesis doctoral se optimizó la obtención del compuesto **96** a partir de (-)-(1*S*)-verbenona empleando una estrategia descrita previamente,³ este derivado fue utilizado en la preparación del análogo de nucleósido ciclobutánico **97** de acuerdo al **Esquema 2.29**.⁴⁵



Esquema 2.29.- Síntesis del ACBN **97**. Reactivos y condiciones: a) NaIO₄, RuCl₃, H₂O/MeCN/CCl₄, t. a.; b) CH₂N₂, Et₂O, 50 °C; c) NaN₃, DME, MeSO₃H, -30 °C; d) LiBH₄, THF, c. r.; e) HCl 3N, EtOH, c. r.; f) 2-amino-4,6-dicloropirimidina, Et₃N, n-BuOH, c. r.; g) 4-cloroanilina, HCl, H₂O, NaNO₂, 0 °C; h) Zn, AcOH, H₂O, EtOH, c. r.; i) NaNO₂, AcOH, H₂O, 0 °C.

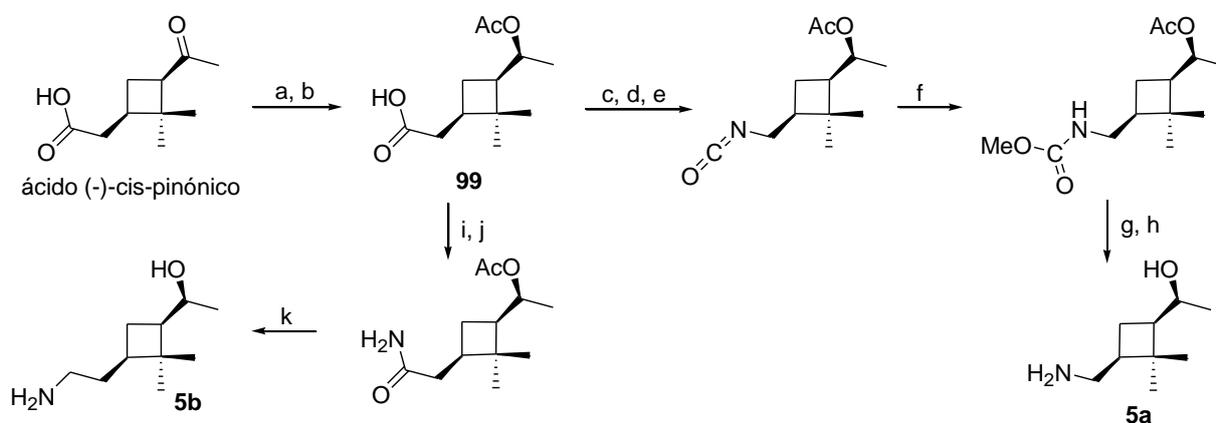
En 2005 López y col. describieron la síntesis del aminoalcohol **98**, enantiómero de **96**, a partir de (+)-(1*R*)- α -pineno.⁴⁶ Éste puede ser usado para la preparación de diversos ACBN (**Esquema 2.30**).⁴⁷



Esquema 2.30.- Síntesis del aminoalcohol **98**. Reactivos y condiciones: a) NaIO₄, RuCl₃, H₂O/MeCN/CCl₄, t. a.; b) H₂NOSO₃H, AcOH, c. r.; c) MeOH, *p*-TsOH, c. r.; d) LiPh, THF, t. a.; e) *p*-TsOH, PhMe, c. r.; f) NaIO₄, RuCl₃, H₂O/MeCN/CCl₄, t. a.; g) HCl 2N, c. r.; h) LiAlH₄, THF, c. r.

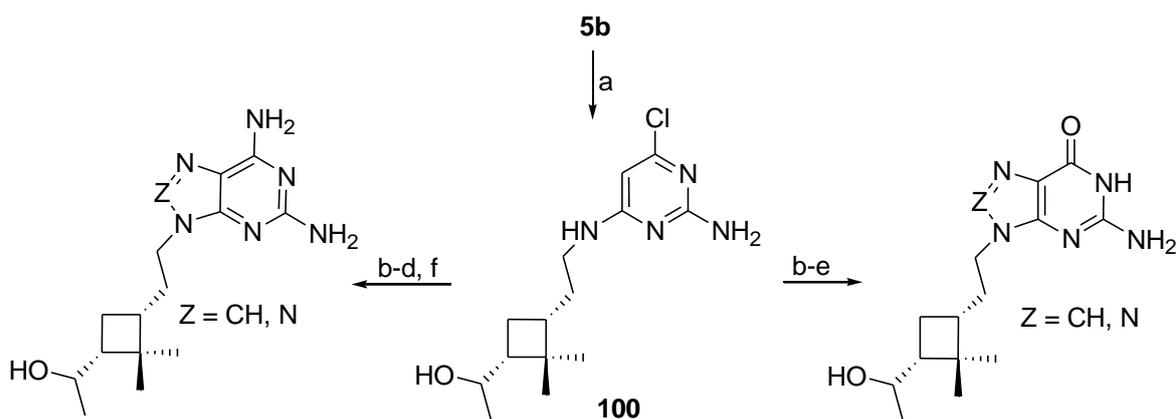
Hergueta y col. realizaron en 2003 la síntesis de los alcoholes **5a** y **5b** a partir del ácido (-)-*cis*-pinónico,⁴⁸ este derivado fue convertido en el acetato **99**. El grupo carboxilo presente en **99** fue reordenado según el reordenamiento de Curtius y posteriormente convertido en el compuesto **5a**. Por otro lado la preparación de la correspondiente amida, derivada de **99**, seguida de reducción condujo al grupo aminoetilo presente en el compuesto **5b**.

La secuencia descrita cuenta de ocho pasos para la obtención de **5a** y cinco pasos para la síntesis de **5b** (**Esquema 2.31**). Entre los objetivos de este trabajo de tesis se propuso la obtención de estos aminoalcoholes, **5a** y **5b**, por medio de una ruta sintética más corta (sección 2.6).



Esquema 2.31.- Síntesis de los aminoalcoholes **5a** y **5b**. Reactivos y condiciones: a) NaBH_4 , $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$, EtOH , c. r.; b) Ac_2O , py , t. a.; c) EtOCOCl , Me_2CO , Et_3N , THF , $-10-0\text{ }^\circ\text{C}$; d) NaN_3 , H_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$; e) PhMe , c. r.; f) MeOH , PhMe , c. r.; g) KOH , MeOH , c. r. luego $2\text{N H}_2\text{SO}_4$; h) Amberlite IRA-400 (OH); i) EtOCOCl , Et_3N , $-10-0\text{ }^\circ\text{C}$; j) NH_3 , THF , t. a.; k) LiAlH_4 , THF , c. r.

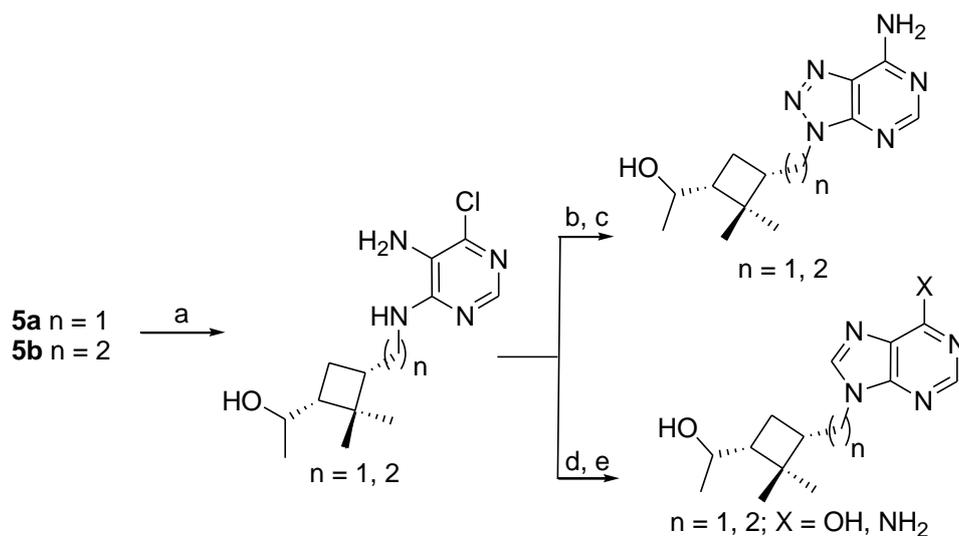
En 2001, cuando los autores aún no habían descrito la síntesis de los aminoalcoholes de acuerdo a lo mostrado en el **Esquema 2.31**, publicaron la preparación de ACBN a partir de los mismos. Así, por condensación de **5b** con 2-amino-4,6-dicloropirimidina, obtuvieron **100**; este intermediario fue utilizado para construir los derivados de guanina y 8-azaguanina mostrados en el **Esquema 2.32**. Estos compuestos no mostraron actividad cuando se los ensayó como potenciales agentes antivirales.⁴⁹



Esquema 2.32.- Síntesis de ACBN a partir del aminoalcohol **5b**. Reactivos y condiciones:

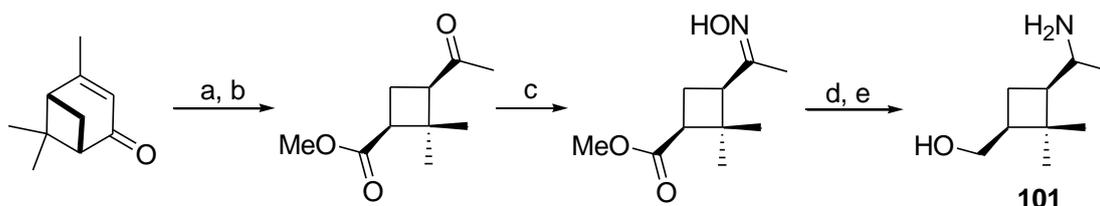
- a) 2-amino-4,6-dicloropirimidina, Et₃N, n-BuOH, c. r. ; b) 4-cloroanilina, HCl, H₂O, NaNO₂, 0 °C; c) Zn, AcOH, H₂O, EtOH, c. r. ; d) CH(OEt)₃, HCl, t. a. para (Z = CH) o NaNO₂, HCl, 0 °C para (Z = N); e) NaOH 0,25 N c. r. ; f) NH₄OH 14 M, 75 °C.

Sin embargo, cuando los mismos alcoholes fueron utilizados por López y col. en la preparación de ACBN conteniendo restos de adenina y 8-azaadenina (**Esquema 2.33**), muchos derivados mostraron actividad frente al RSV y VV.³⁸



Esquema 2.33.- Síntesis de ACBN a partir de los aminoalcoholes **5**. Reactivos y condiciones: a) 5-amino-4,6-dicloropirimidina, Et₃N, n-BuOH, c. r.; b) NaNO₂, H₂O, HCl, 0 °C; c) NH₄OH conc., c. r.; d) CH(OEt)₃, HCl, t. a.; e) NaOH 0,25 N, c. r. para X = OH; NH₃, MeOH, 75 °C para X = NH₂.

En 2013 el grupo donde se desarrolló esta tesis sintetizó a partir de (-)-(1S)-verbenona el aminoalcohol **101**, el cual resulta un sintón adecuado para la síntesis de ACBN (**Esquema 2.34**).⁴⁵



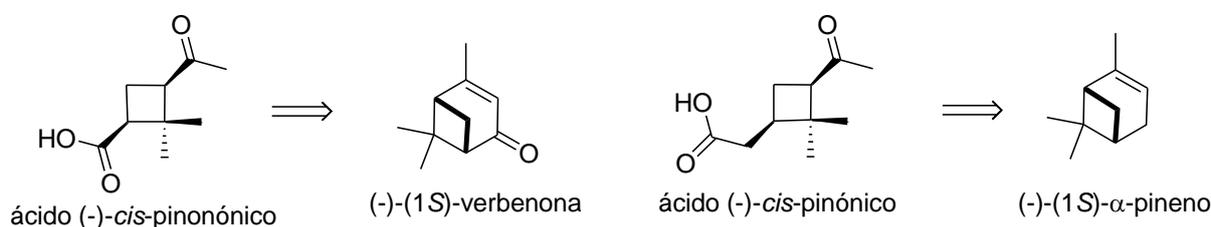
Esquema 2.34.- Síntesis del aminoalcohol **101**. Reactivos y condiciones:
a) NaIO_4 , RuCl_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{CCl}_4$, t. a.; b) CH_2N_2 , Et_2O , $50\text{ }^\circ\text{C}$;
c) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Na_2CO_3 , H_2O , c. r. ; d) Ac_2O , py, t. a.; e) B_2H_6 , THF, $-18\text{ }^\circ\text{C}$ -t. a.

2.3. Síntesis de ciclobutanos homoquirales

Como se comentó en el capítulo 1, la obtención de ACBN puede lograrse de dos maneras: síntesis lineal o síntesis convergente.

No obstante las ventajas o desventajas de cada uno de estos tipos de síntesis, los trabajos descriptos en este capítulo se centran en la obtención de precursores ciclobutánicos 1,2,2,3-tetrasustituídos derivados de monoterpenos quirales naturales, que puedan ser utilizados en una síntesis lineal o convergente de ACBN.

A partir de (-)-(1S)- α -pineno y (-)-(1S)-verbenona el grupo de investigación en el que se desarrollo el presente trabajo, ha obtenido derivados tales como ciclobutanoles, metilciclobutilcetonas y ciclobutanonas, que podrían emplearse en la síntesis de ACBN.^{1,3,50-52,53} La apertura oxidativa del sistema bicíclico de estos terpenos, aprovechando la presencia del doble enlace, conduce a compuestos ciclobutánicos con configuración 1,3-*cis* relativa y absoluta definida por la quiralidad de los terpenos de partida: el ácido (-)-*cis*-pinonónico y el ácido (-)-*cis*-pinónico (**Esquema 2.35**).



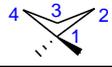
Esquema 2.35.- Obtención de ciclobutanos a partir de terpenos por ruptura oxidativa.

La energía de tensión del ciclobutano (26,7 kcal/mol) es similar a la del ciclopropano (27,5 kcal/mol), pero llama la atención el hecho de que la sustitución con un grupo *gem*-dimetilo disminuye la tensión anular en 8 kcal/mol como consecuencia del efecto Thorpe-

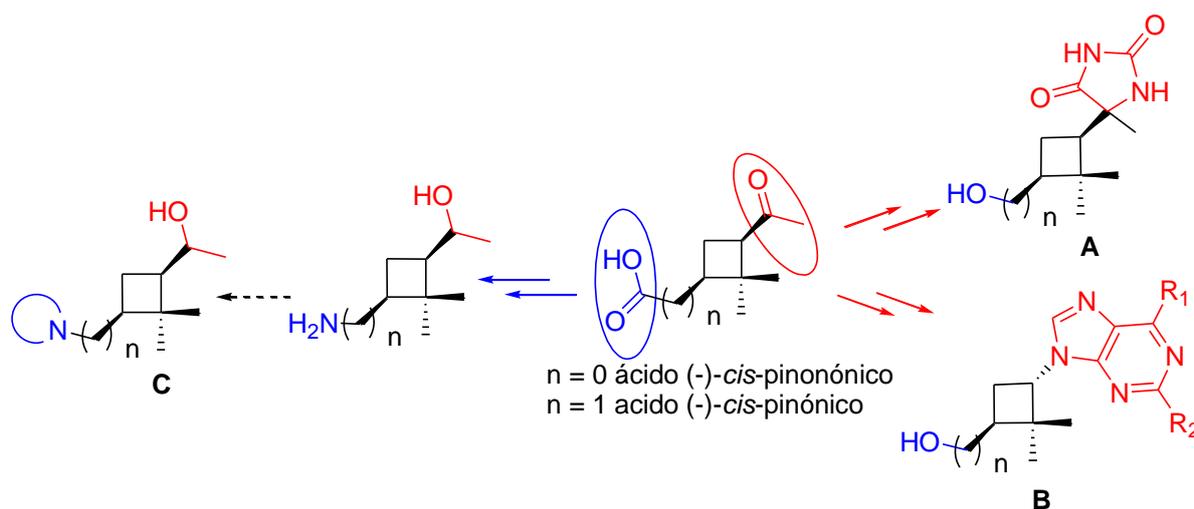
Ingold.⁵⁴ Este efecto fue descrito en 1915 cuando los investigadores realizaban intentos de sintetizar diversos anillos sustituidos de tres, cuatro y cinco átomos. La hipótesis que los autores propusieron fue que cuando los metilos están presentes en el compuesto a ciclarse, el ángulo interno del carbono se comprime acercando los carbonos reaccionantes y haciendo la reacción de ciclación más probable. Magers y col.⁵⁴ realizaron cálculos computacionales que confirman esta hipótesis. Estos últimos autores calcularon tanto la energía de tensión, como los parámetros geométricos de ciclobutano, metilciclobutano y 1,1-dimetilciclobutano. Los datos que más se acercan a la tensión anular experimental del ciclobutano son los realizados con la función de base: 6-311+G (2df,2pd) por cálculos *ab initio* MP2 y se presentan en la **Tabla 2.1**.

Se observa que el metilciclobutano está 1.3 kcal/mol menos tensionado que el ciclobutano, mientras que el 1,1-dimetilciclobutano es 7.2 kcal/mol más estable que metilciclobutano. Una comparación de la geometría de estas moléculas pone de manifiesto sus diferencias. El ángulo diedro α es el que denota el grado de no-planaridad del anillo y resulta 3° menor para el compuesto dimetilado que para ciclobutano. Se observa además que el ángulo β , anular intercarbonos, crece a medida que aumenta la sustitución en C1.

Tabla 2.1.- Energías de tensión y parámetros geométricos de ciclobutano, metilciclobutano y 1,1-dimetilciclobutano.

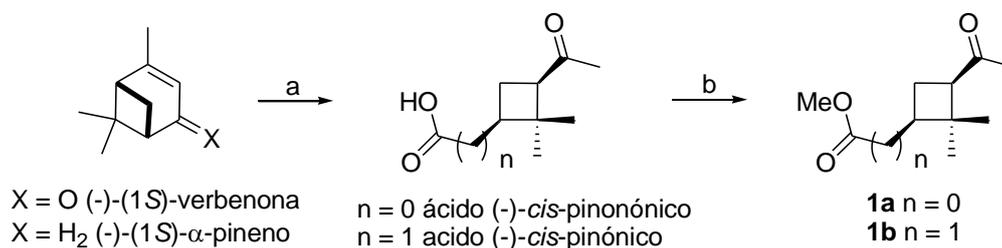
6-311+G(2df,2pd) MP2			
Energía de tensión (kcal/mol)	26.7	25.4	18.2
ángulo α	22.54 °	22.23 °	19.51 °
ángulo β	87.72 °	87.97 °	88.73 °

La presencia de la agrupación metilcetona en posición 3, en el ácido (-)-*cis*-pinonónico permite la obtención de diversos derivados. Por otro lado, el grupo ácido será el precursor de la agrupación hidroximetilo, requerimiento estructural para la síntesis de ACBN (**Esquema 2.36**, estructuras **A** y **B**). Existe además una amplia variedad de reacciones que permiten derivatizar la función carboxilo para preparar numerosos análogos; por ejemplo, la conversión a amina, grupo fundamental para la construcción de una nucleobase a través del empleo de una estrategia lineal (**Esquema 2.36**, estructura **C**). La protección ortogonal de cada uno de estos grupos permitirá abordar el desarrollo de las diferentes secuencias propuestas.



Esquema 2.36.- Diferentes derivatizaciones de ciclobutanos para obtener ACBN.

La metilación de los grupos carboxilos conduce a los ésteres intermediarios **1a** y **1b**, precursores de la mayoría de los compuestos ciclobutánicos a tratar en este capítulo. La síntesis de los mismos se realizó en dos etapas, según el **Esquema 2.37**, consistentes en un clivaje oxidativo y posterior metilación.



Esquema 2.37.- Síntesis de intermediarios ciclobutánicos. Reactivos y condiciones:
 a) RuCl_3 , NaIO_4 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{CCl}_4$, t.a.; b) CH_2N_2 , Et_2O , 60°C .

2.3.1. Clivaje oxidativo

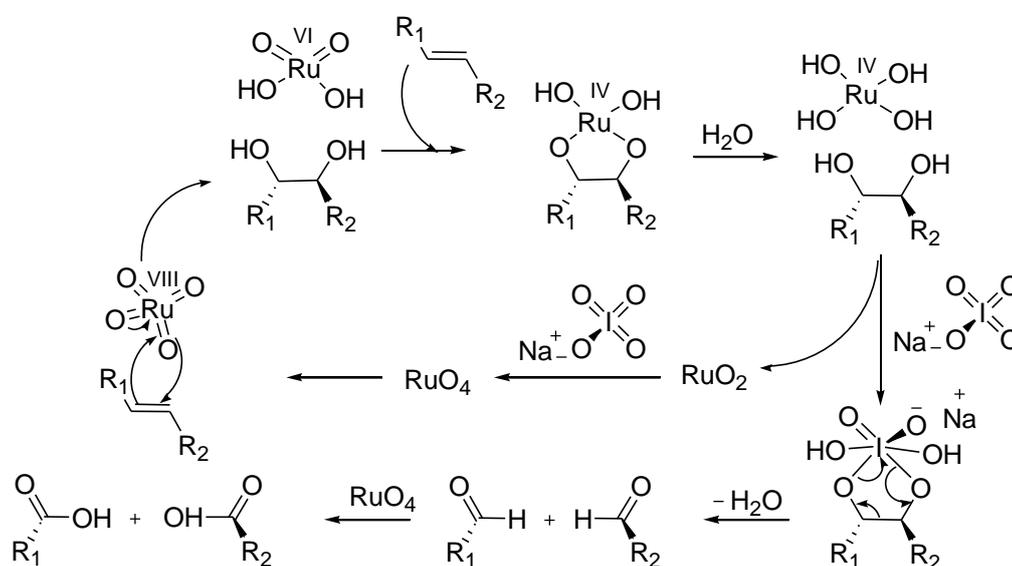
El clivaje oxidativo se basó en la primitiva metodología propuesta por Lemieux-Johnson, en la cual una olefina resulta clivada para formar dos aldehídos o cetonas, dependiendo de la sustitución del sustrato.⁵⁵ La reacción procede en dos pasos: la dihidroxilación del alqueno con tetróxido de rutenio (RuO_4), seguida del clivaje oxidativo a aldehído con periodato de sodio (NaIO_4). La reacción de Lemieux-Johnson cesa en el estadio de formación del aldehído y/o cetona,⁵⁶ que en el medio fuertemente oxidante por exceso de NaIO_4 se sobreoxida hasta el ácido correspondiente.⁵⁷ Debido a que RuO_4 es altamente tóxico, se lo genera *in situ* a



partir de RuCl_3 en cantidades catalíticas empleando cooxidantes, tales como H_2O_2 , *N*-metilmorfolina-*N*-óxido o NaIO_4 .⁵⁸ Estos agentes oxidantes generan RuO_4 , a partir de RuCl_3 , según la siguiente reacción estequiométrica:



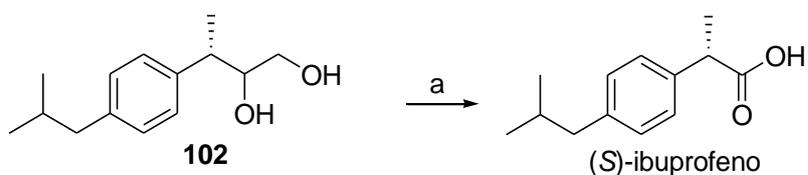
Este proceso oxidativo tiene lugar a través de una adición *syn* por el lado menos impedido del alqueno para la obtención del 1,2-diol correspondiente. Éste es escindido por ácido periódico a través de un éster cíclico de periodato.⁵⁹ Los dos aldehídos (o cetonas) producidos son oxidados al ácido correspondiente. (**Esquema 2.38**).



Esquema 2.38.- Mecanismo de clivaje de dioles por acción de RuO_4 y NaIO_4 .

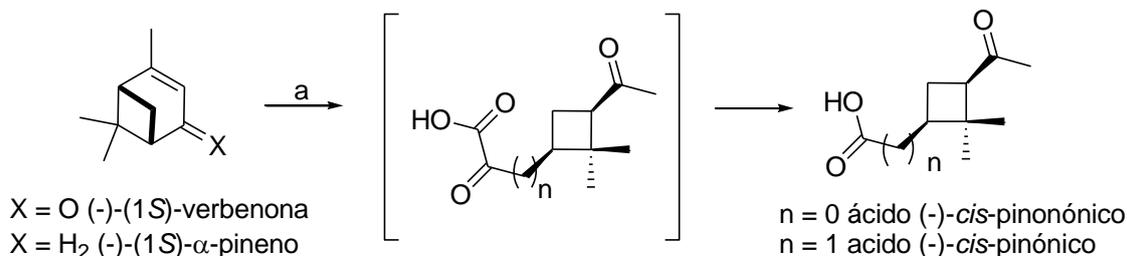
Esta metodología fue modificada por Sharpless y col.⁶⁰ quienes propusieron la adición de acetonitrilo (MeCN) a la primitiva mezcla de agua y tetracloruro de carbono. Este cosolvente aumenta sustancialmente los rendimientos y disminuye los tiempos de reacción. El MeCN, probablemente destruye los complejos insolubles de rutenio, reinsertándolo en el ciclo catalítico, actuando así como buen ligando para el rutenio de menor valencia (RuO_2). Se ha comprobado que el contacto entre RuO_4 y el material a ser oxidado tiene lugar en la fase orgánica, donde ambos son más solubles. El dióxido de rutenio (RuO_2), producido luego de la oxidación, es insoluble en todos los solventes y migra a la interface donde en contacto con el cooxidante (presente en la fase acuosa) se vuelve a oxidar, reiniciando así el ciclo catalítico. Por lo tanto, los mejores resultados se obtienen cuando la mezcla es agitada vigorosamente durante el curso de la reacción para lograr buen contacto entre todos los reactivos.⁸

Cuando los sustratos son: alquenos o alquinos terminales, alcoholes alílicos cíclicos, cetonas α,β -insaturadas o α -ceto ácidos, la degradación oxidativa ocurre con pérdida de dióxido de carbono, mientras la estereoquímica de los carbonos asimétricos cercanos al sitio de reacción permanece inalterada. Hamon y col.⁶¹ aplicaron esta reacción para obtener (*S*)-ibuprofeno con 90 % de rendimiento y 96.4 % de pureza óptica a partir del diol **102** (**Esquema 2.39**) aprovechando la citada decarboxilación.



Esquema 2.39.- Obtención de (*S*)-ibuprofeno.
 Reactivos y condiciones: a) RuCl_3 , NaIO_4 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{CCl}_4$, t.a.

Cuando en este trabajo de investigación se aplicó el protocolo de Sharpless y col. a (-)-(1*S*)-verbenona, se obtuvo un α -cetoácido intermediario que condujo finalmente al ácido (-)-*cis*-pinonónico (**Esquema 2.40**). A partir de (-)-(1*S*)-pineno se obtuvo el ácido (-)-*cis*-pinónico de manera análoga. El grupo en el que se desarrolló la presente tesis tenía experiencia en la síntesis de estos intermediarios a partir de los mencionados terpenos.^{3,45,62}



Esquema 2.40.- Clivaje oxidativo (-)-(1*S*)-verbenona y (-)-(1*S*)-pineno.
 Reactivos y condiciones: a) RuCl_3 , NaIO_4 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{CCl}_4$, t.a.

A continuación se destacan algunas particularidades observadas en los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de estos dos ácidos (**Tabla 2.2**). Los carbonos que conforman la agrupación *gem*-dimetilo presentan corrimientos químicos muy diferentes ($\Delta\delta \sim 10$ ppm) para el caso del ácido (-)-*cis*-pinonónico (C7 y C8). Mientras que su homólogo superior, el ácido (-)-*cis*-pinónico, presenta una diferencia de corrimientos químicos menor



($\Delta\delta \sim 6$ ppm, C7' y C8'). Los átomos de hidrógeno pertenecientes al grupo metileno (C4) en el ácido (-)-*cis*-pinonónico se presenta como dos multipletes con una separación de aproximadamente 1 ppm (δ 1.89 y 2.63 ppm). En el caso del ácido (-)-*cis*-pinónico ambos átomos de hidrógeno se presentan formando un multiplete complejo centrado a δ 1.93 ppm.

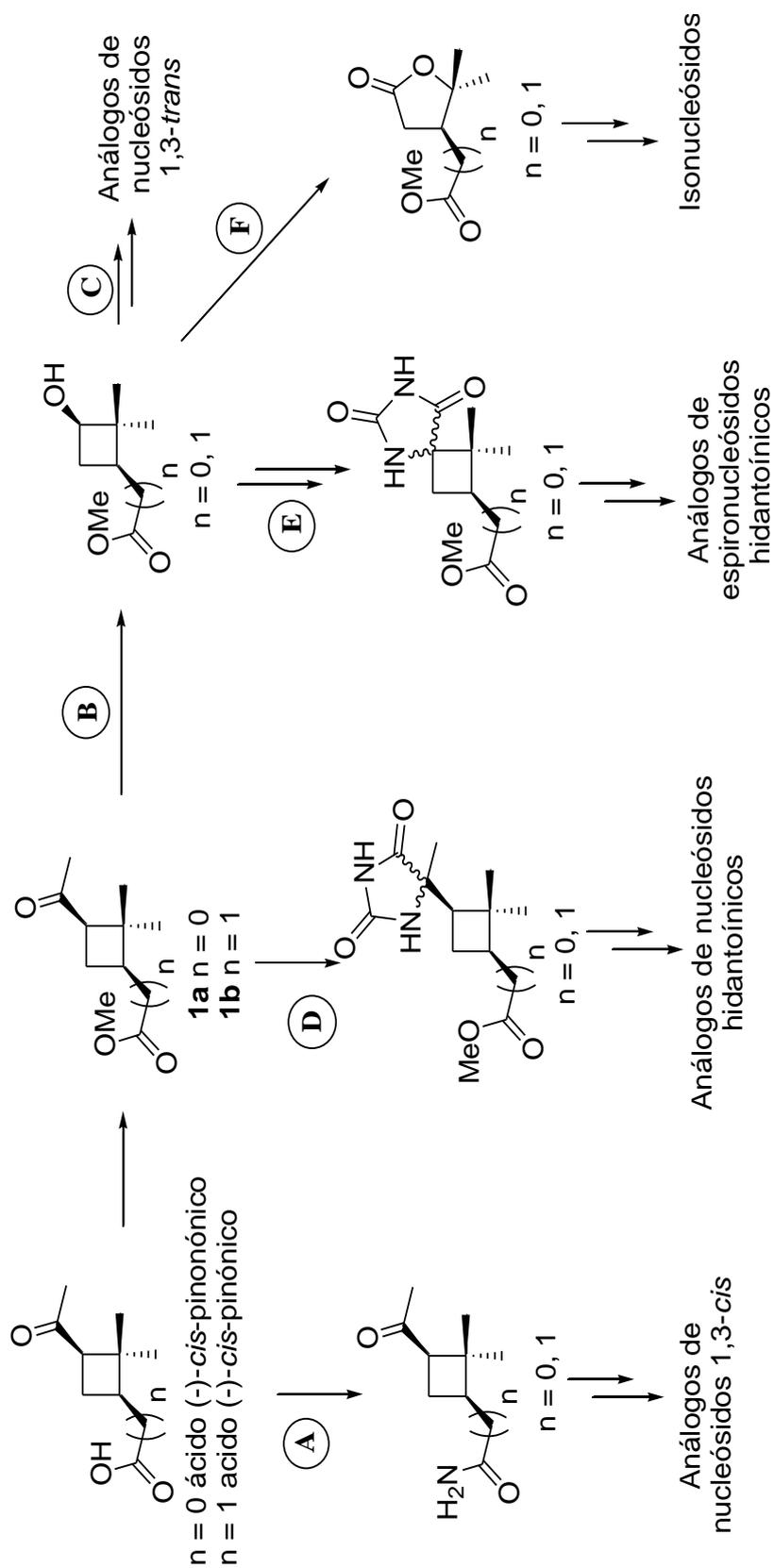
Tabla 2.2.- Desplazamientos químicos (ppm) y correlaciones hetero- y homonucleares para el ácido (-)-*cis*-pinonónico y el ácido (-)-*cis*-pinónico



Posición	δ ¹ H	δ ¹³ C (HSQC)	Posición	δ ¹ H	δ ¹³ C (HSQC)
1	2.83 (dd, $J=8.0, 10.8$ Hz, 1H)	45.0	1	-	178.8
2	-	48.3	2	H _{a y b} 2.32 (m, 2H) ^a	37.7 ^a
3	2.86 (dd, $J=7.8, 10.8$ Hz, 1H)	53.0	1'	2.32 (m, 1H) ^a	37.7 ^a
4	H _b 2.63 (ddd, $J=10.8, 10.8, 11.4$ Hz, 1H)	18.8	2'	-	43.3
	H _a 1.89 (dt, $J=7.8, 7.8, 11.9$ Hz, 1H)		3'	2.87 (dd, $J=7.8, 10.1$ Hz, 1H)	54.2
5	-	207.0	4'	H _{a y b} 1.93 (m, 2H)	30.2
6	2.05 (s, 3H)	30.1	5'	-	207.7
7	1.44 (s, 3H)	30.3	6'	2.03 (s, 3H)	34.9
8	0.95 (s, 3H)	18.1	7'	1.31 (s, 3H)	23.0
9	-	177.8	8'	0.86 (s, 3H)	17.3

^a Estas señales se observan superpuestas en el espectro.

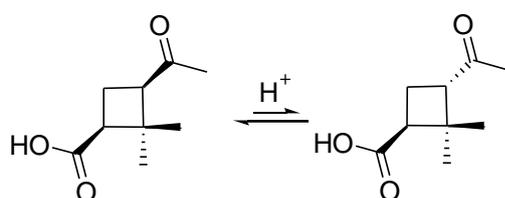
Las vías de síntesis que se pueden seguir a partir de los ácidos (-)-*cis*-pinonónico y (-)-*cis*-pinónico son variadas. En este trabajo de Tesis concretamente se emplearon para desarrollar las rutas A. Empleando los ésteres derivados (**1a** y **1b**), se han desarrollado las rutas sintéticas B, C, D, E y F (**Esquema 2.41**).



Esquema 2.41.- Resumen de las rutas sintéticas desarrolladas en este trabajo.

2.3.2. Metilación con diazometano

Tanto el ácido (-)-*cis*-pinonónico como el ácido (-)-*cis*-pinónico pueden epimerizar en el átomo de carbono portador del grupo metilcetona, lo que es promovido por la presencia del grupo carboxilo libre (**Esquema 2.42**), lo cual afectaría la obtención de productos enantioméricamente puros. Esta inversión en la configuración del carbono se reduce notablemente al preparar los compuestos metilados **1a** y **1b**, como lo confirman las investigaciones de Trost y col. que demostraron que los enolatos de cetonas cíclicas y acíclicas producidos en ausencia de solventes donores de protones no equilibran.⁶³



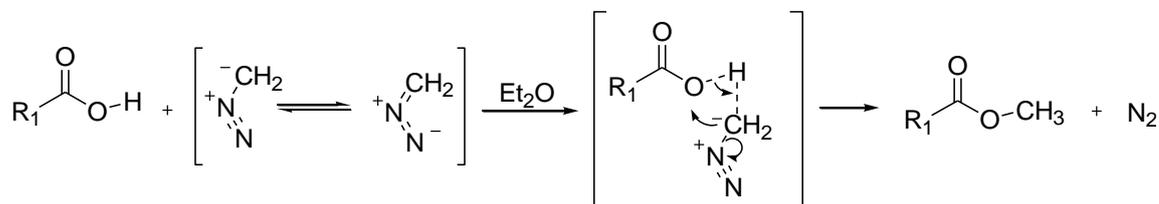
Esquema 2.42.- Epimerización del ácido (-)-*cis*-pinónico.

Por otra parte, la presencia del grupo éster es importante por la disminución de la hidrofilia de los compuestos metilados con respecto a los correspondientes ácidos. La elevada solubilidad en agua de estos últimos, teniendo en cuenta su bajo peso molecular, dificulta la recuperación de los mismos al intentar extraerlos con solventes orgánicos.

Entre los métodos de esterificación podemos citar la *esterificación de Fischer* que produce ésteres por reacción de ácidos carboxílicos con alcoholes en presencia de ácidos minerales, característica que la torna inviable por las consideraciones anteriores.

Otra metodología es la metilación utilizando diazometano (CH_2N_2) generado *in situ*. Esta reacción procede rápidamente en condiciones neutras. Sin embargo deben tomarse precauciones porque el CH_2N_2 es un gas extremadamente tóxico. (*Debido a la alta toxicidad del gas, todos los procesos deben realizarse bajo una campana con tiraje eficiente*).⁶⁴ Además, se han reportados explosiones cuando la sustancia está seca o en solución muy concentrada. Sin embargo, su uso en solución diluída, permite razonable seguridad. Por las razones citadas el CH_2N_2 es generado al momento de su uso y puede utilizarse para homologar cetonas o ácidos carboxílicos, formar cetonas a partir de aldehídos, reacciones de inserción en enlaces C-H, formación de metil éteres a partir de alcoholes, como fuente de carbeno para reacciones de cicloadición 1,3-dipolares o para convertir ácidos carboxílicos en

metil ésteres. La reacción se ve favorecida cinéticamente por la formación de N₂ gaseoso, que abandona el medio de reacción desplazando el equilibrio hacia los productos por el principio de Le Chatelier. (**Esquema 2.43**)



Esquema 2.43.- Metilación de ácidos carboxílicos con diazometano.

El CH₂N₂ es producido por hidrólisis de una *N*-metil nitrosamida (**Figura 2.7**). El precursor tradicional es la *N*-nitroso-*N*-metilurea, pero este compuesto es inestable y por tanto, se prefieren la *N*-metil-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidina (MNNG), trimetilsilildiazometano o *N*-metil-*N*-nitrosouretano.⁶⁵

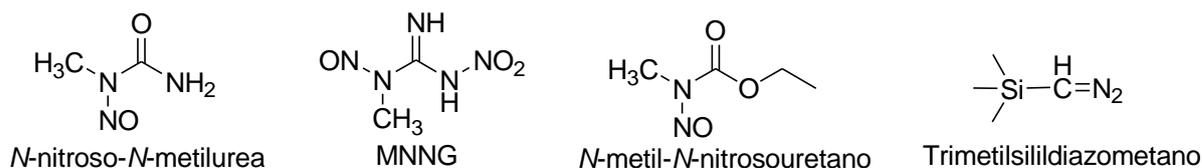
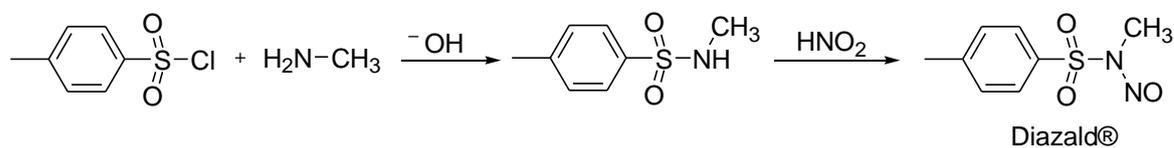


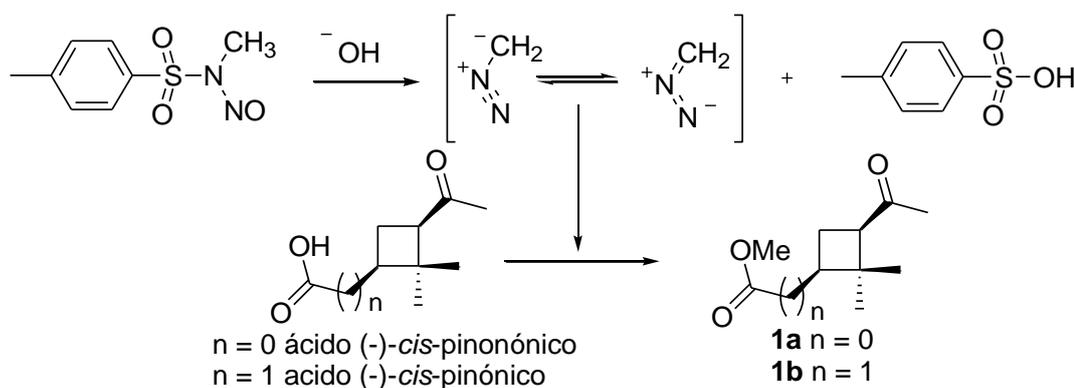
Figura 2.7.- Ejemplos de precursores de diazometano.

Este grupo de investigación ya posee experiencia empleando *N*-metil-*N*-nitroso-*p*-toluensulfonamida (Diazald®) como agente generador de CH₂N₂.⁴⁵ Diazald® se prepara por acción de ácido nitroso sobre *N*-metil-*p*-toluensulfonamida, la cual es formada a partir de cloruro de *p*-toluensulfonilo y metilamina en medio básico (**Esquema 2.44**).



Esquema 2.44.- Formación de Diazald®

Se procedió entonces a la metilación de los ácidos (-)-*cis*-pinonónico y (-)-*cis*-pinónico utilizando Diazald® (**Esquema 2.45**), el cual produce CH_2N_2 al reaccionar con una solución de KOH u otra base acuosa. El gas generado es burbujeado sobre una solución etérea del ácido carboxílico mantenida a 0 °C.



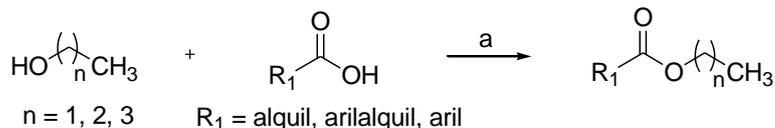
Esquema 2.45.- Metilación de los los ácidos (-)-*cis*-pinonónico y (-)-*cis*-pinónico.

La imposibilidad de escalar esta esterificación debido a la citada peligrosidad del reactivo llevó a la búsqueda de esterificaciones alternativas, ya que se trataba de un intermediario temprano que convenia ser preparado en gran escala. Las esterificaciones con catálisis heterogénea son un área activa de investigación en la actualidad y se han desarrollado un gran número de condiciones experimentales. En tal sentido, la síntesis de ésteres a partir de ácidos carboxílicos y alcoholes utilizando ácido metanosulfónico ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$) soportado sobre alúmina (Al_2O_3) como catalizador heterogéneo (siglas: AMA) está bien documentada, sobre todo para la síntesis selectiva de monoésteres obtenidos a partir de dioles.⁶⁶ Estas síntesis empleaban cantidades muy grandes de AMA (15 mmol de $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ /3 mmol de Al_2O_3 /1 mmol de ácido carboxílico) dificultando la separación entre el catalizador y el producto de reacción. Por otra parte, varios autores han descrito recientemente ejemplos de síntesis asistida por microondas (MW) empleando reactivos soportados con excelente resultados.⁶⁷ Teniendo en cuenta estos aportes se propuso el uso de AMA como catalizador en reacciones de esterificación con catálisis heterogénea promovidas por MW.

El uso de una mezcla ternaria de alcohol, un ácido carboxílico aromático o alifático y AMA, preparado previamente a partir de $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ (2 mol) y Al_2O_3 (3 mol), (**Esquema 2.46**) llevó a la obtención de una gran familia de ésteres.⁶⁸ Estas condiciones fueron evaluadas y optimizadas en la esterificación promovida por MW de diversos ácidos carboxílicos con distintos alcoholes. De esta manera, ha sido posible reducir la proporción de AMA/ácido

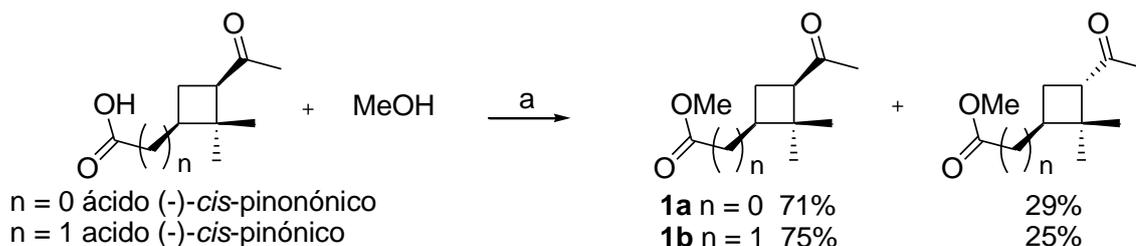


carboxílico (1:1.6) y obtener productos de reacción más limpios, con altos rendimientos (88 - 98 %) y tiempos de reacción reducidos.



Esquema 2.46- Esterificación promovida por microondas.
Reactivos y Condiciones: a) $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{Al}_2\text{O}_3$, MW, 80 – 120 °C, 10 min.

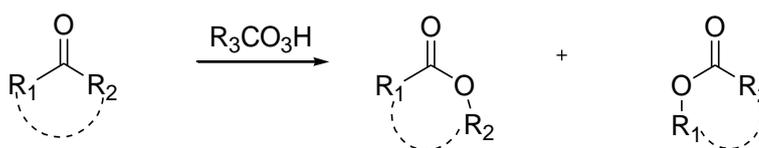
Se evaluó entonces esta metodología para la esterificación de los ácidos (-)-*cis*-pinonónico y (-)-*cis*-pinónico con MeOH (**Esquema 2.47**). Los ésteres correspondientes fueron obtenidos con buenos rendimientos luego de una irradiación a 70 °C por 20 min, pero esto no pudo evitar un cierto porcentaje de epimerización en ambos casos: 29 % para el ácido (-)-*cis*-pinonónico y 25% para el ácido (-)-*cis*-pinónico, ambos determinados a partir de las integraciones de los grupos metilos en los espectros de ^1H -RMN.



Esquema 2.47.- Esterificación promovida por MW de los ácidos (-)-*cis*-pinonónico y (-)-*cis*-pinónico.
Reactivos y Condiciones: a) $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}/\text{Al}_2\text{O}_3$, MW, 70 °C, 20 min.

2.3.3. Oxidación de Baeyer-Villiger

Adolf von Baeyer (Premio Nobel en 1905) en colaboración con Víctor Villiger demostraron que la reacción de una cetona con un peroxiácido resulta en la inserción de un átomo de oxígeno para producir los ésteres correspondientes. Esta reacción se conoce como reordenamiento u oxidación de Baeyer-Villiger (OBV). La reacción procede en condiciones suaves y puede aplicarse a cetonas acíclicas, cíclicas y aromáticas. La gran utilidad sintética de esta reacción se debe a su estereoespecificidad y alto grado de regioselectividad (**Esquema 2.48**).⁶⁹



Esquema 2.48.- Reacción de Baeyer-Villiger.

Un amplio rango de agentes oxidantes (**Figura 2.8**) puede ser utilizado para llevar a cabo estas oxidaciones. El poder oxidante del agente está relacionado a la fuerza del ácido conjugado del grupo saliente. Algunos son presentados a continuación en orden de reactividad: $\text{CF}_3\text{CO}_3\text{H} > \text{ácido monopermaleico} > \text{ácido monoperftálico} > \text{ácido 3,5-dinitroperbenzoico} > \text{ácido p-nitroperbenzoico} > \text{ácido } m\text{-cloroperbenzoico} \sim \text{ácido perfórmico} > \text{ácido perbenzoico} > \text{ácido peracético} \gg \text{H}_2\text{O}_2 > \text{t-BuOOH}$.⁷⁰

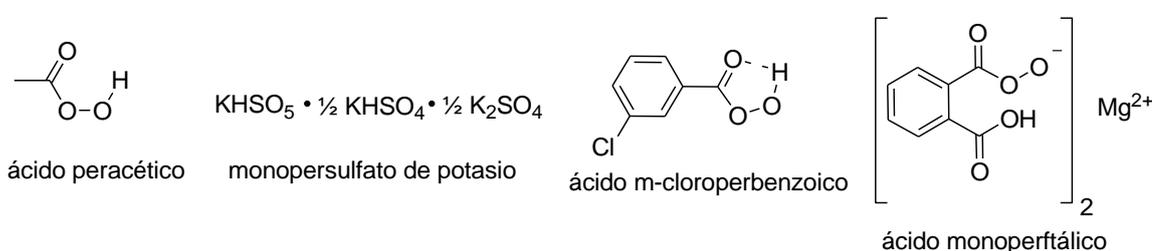
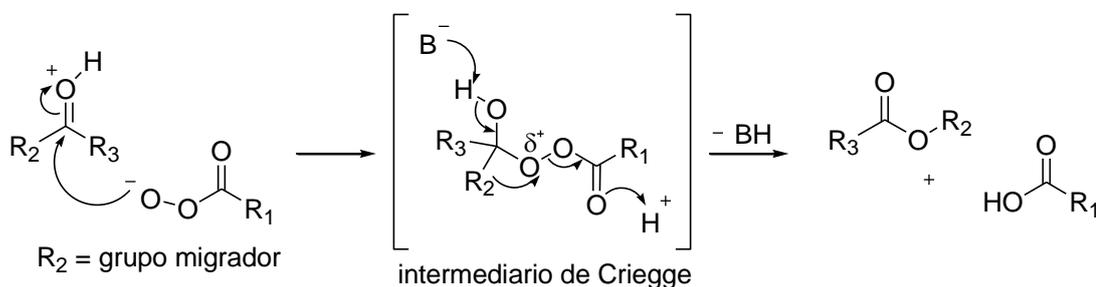


Figura 2.8- Ejemplos de peroxiácidos.

De este grupo, el ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*CPBA, **Figura 2.8**), se encuentra entre los peroxiácidos más utilizados por causa de su disponibilidad comercial, facilidad de manejo y poder oxidante, a pesar de no ser una buena opción por razones de economía de átomos. En los laboratorios de investigación éste es el reactivo de preferencia por sobre peróxido de hidrógeno con un catalizador o perácidos más simples generados *in situ*, tales como ácido peracético o monopersulfato de potasio (Oxone®), por ser el más selectivo y reactivo. No obstante este reactivo presenta algunas desventajas como: altos costos y potencial explosivo.⁷¹ Recientemente se introdujo el monoperftalato de magnesio (MMPP, **Figura 2.8**) que es más estable y seguro que *m*CPBA.⁷²

En 1953 Doering y Dorfman⁷³ clarificaron el mecanismo de esta reacción a través de un experimento de marcación isotópica. En el primer paso, el grupo carbonilo es protonado, aumentando así su electrofilicidad (**Esquema 2.49**). Luego, el ataque del peroxiácido sobre el carbono carbonílico llevar a la obtención de un hidroxiperácido llamado *intermediario de Criegee*.⁷⁴ En el paso siguiente, ocurre la migración de un grupo adyacente desde el carbono carbonílico hacia el átomo de oxígeno, deficiente en electrones. El reordenamiento procede de

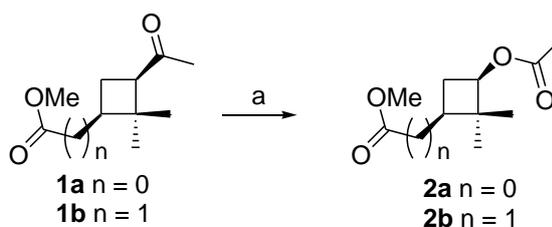
manera concertada y estereoespecífica. De esta manera, el grupo migratorio mantiene su integridad quiral en el producto final.



Esquema 2.49.- Mecanismo de la oxidación de Baeyer-Villiger.

Para cetonas asimétricas, el orden aproximado de migración es: hidrógeno > alquilo terciario > alquilo secundario > arilo > alquilo primario > metilo. Este orden refleja la habilidad del grupo migrante para soportar una carga parcial positiva en el estado de transición. Tanto factores electrónicos, estéricos y restricciones conformacionales, como así también condiciones de reacción pueden influenciar la facilidad de la migración. Sin embargo, la regioquímica puede ser controlada a través de la elección adecuada del grupo migrante.

Utilizando esta reacción, el tratamiento de los compuestos **1a** y **1b** con ácido *m*-cloroperbenzoico a temperatura ambiente durante 3 días permitió obtener, con buenos rendimientos, los productos **2a** y **2b** (**Esquema 2.50**). Teniendo en cuenta lo previamente descrito para esta reacción, se asumió que estos derivados “retenían” la configuración del sustrato y se obtenían como un único regioisómero. Es de destacar el corrimiento observado en los espectros de ¹H-RMN para el átomo de hidrógeno perteneciente al grupo metino que soporta al resto metilcetona en ambos compuestos **1a** (δ 2.86 ppm) y **1b** (δ 2.85 ppm) respecto de los valores de desplazamiento químico observado para **2a** (δ 4.59 ppm) y **2b** (δ 4.56 ppm), lo cual es consistente con el reordenamiento esperado. Se presenta el espectro de ¹H-RMN del compuesto **2a** (**Figura 2.9**) donde puede observarse el citado desplazamiento.



Esquema 2.50.- OBV de **1a** y **1b**.
 Reactivos y Condiciones: a) mCPBA, CH_2Cl_2 , t. a., 3 d.

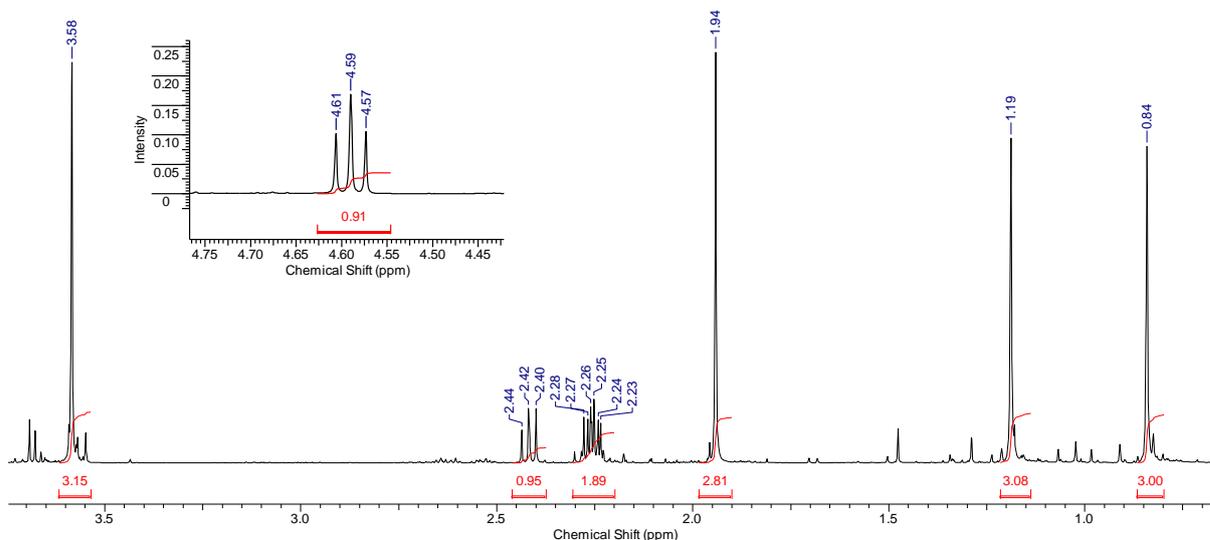
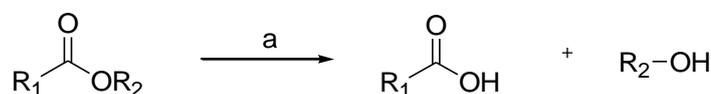


Figura 2.9.- Espectro de ^1H -RMN del compuesto **2a** (500 MHz, CDCl_3)

2.3.4. Hidrólisis de Ésteres

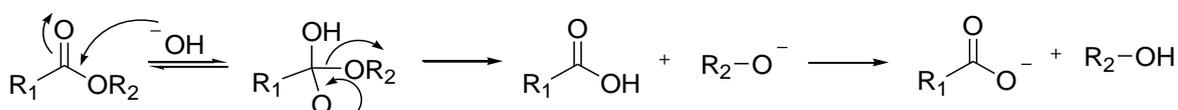
La hidrólisis de ésteres es una de las transformaciones más ampliamente utilizadas en síntesis orgánica. El método más simple y frecuente es el empleo de un medio orgánico acuoso tal como $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, con catálisis ácida o básica (**Esquema 2.51**).⁷⁵



Esquema 2.51.-Hidrólisis de ésteres.
 Reactivos y Condiciones: a) $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$, H^+ u OH^- .

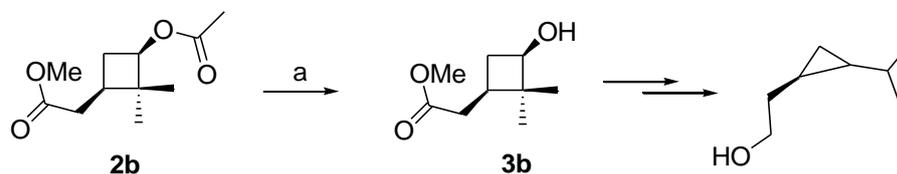
Dado que el grupo alcóxido (R_2O^-) es un mal grupo saliente, la hidrólisis de un éster debe ser efectuada mediante el empleo de catálisis ácida o básica. La reacción también puede ser catalizada por iones metálicos, ciclodextrinas, o enzimas. Cuando se utilizan bases, la especie

atacante es el grupo oxhidrilo, un nucleófilo fuerte, y la reacción es conocida como *saponificación*. El mecanismo de la misma se muestra en el **Esquema 2.52**.



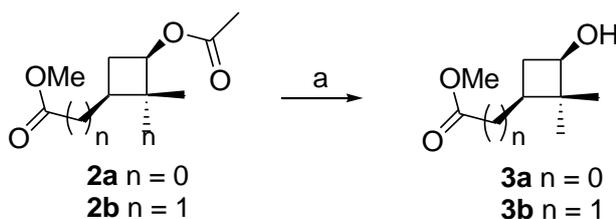
Esquema 2.52.- Mecanismo de hidrólisis de un éster en medio básico

La remoción de un grupo acetato ha sido reportada en la literatura mediante el empleo de K_2CO_3 en MeOH acuoso, amoníaco en MeOH o KCN en EtOH.^{76,77} Djerassi y col. hidrolizaron exitosamente el acetato ciclobutánico **2b** empleando KOH en MeOH como parte de sus esfuerzos para producir estereoespecíficamente compuestos ópticamente activos conteniendo ciclopropanos⁷⁸ (**Esquema 2.53**). Si bien, los autores informaron 74 % de rendimiento, al intentar repetir sus experimentos encontramos que las mencionadas condiciones de reacción eran muy poco reproducibles y conducían a mezclas de productos derivados de la concomitante saponificación del éster metílico, lo cual afectaba considerablemente los rendimientos de la reacción.



Esquema 2.53.-Hidrólisis de **2b** reportada por Djerassi y col.
 Reactivos y Condiciones: a) KOH, MeOH/H₂O, 0 °C, 1 h.

Buscando optimizar esta reacción, se emplearon las condiciones descriptas por Elalhem⁷⁹ que implican el empleo de carbonato de potasio (K_2CO_3), la incorporación THF a la mezcla de solventes de reacción y una mayor dilución de los reactantes. El tratamiento de los compuestos **2a** y **2b** con K_2CO_3 en H₂O/MeOH/THF produjo la hidrólisis del acetil éster con obtención de los respectivos productos **3a** y **3b** (**Esquema 2.54**) acompañados de un menor porcentaje de saponificación de los grupos metiléster⁷⁹ respecto de lo observado aplicando las condiciones de Djerassi. Los rendimientos obtenidos con estas nuevas condiciones alcanzan el 55 % para el compuesto **3a** y 62 % para el compuesto **3b**. Cabe destacar que la alta hidrofiliía y bajo peso molecular de estos compuestos es un factor que afecta adicionalmente el aislamiento de los productos deseados, con la consecuente disminución de los rendimientos.



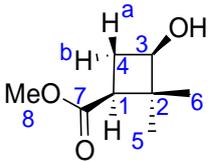
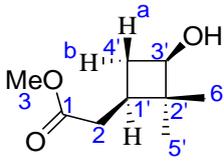
Esquema 2.54.- Hidrólisis de **2a** y **2b**.

Reactivos y Condiciones: a) K_2CO_3 , $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}/\text{THF}$, t. a., 6 h.

Distintos experimentos de RMN permitieron confirmar la estructura y estereoquímica de los alcoholes obtenidos. La **Tabla 2.3** presenta los desplazamientos químicos y correlaciones hetero- y homonucleares para los compuestos **3a** y **3b**, respectivamente.

Es de destacar el desplazamiento del átomo de hidrógeno del grupo metíno que soporta al grupo oxhidrilo que tras la saponificación del éster del que deriva muestra un desplazamiento a mayor campo pasando de δ 4.59 ppm a δ 3.81 ppm (t, $J = 7.9$, 1H) en el alcohol **3a**. En el compuesto **2b** la señal de este átomo de hidrógeno se desplaza de δ 4.56 ppm a δ 3.61 ppm, luego de su hidrólisis para dar el derivado **3b**. Por otra parte y de forma similar a lo que ocurre con el ácido (-)-*cis*-pinonónico y el ácido (-)-*cis*-pinónico, en estos compuestos también se observa una gran dispersión en los valores de desplazamiento de ^{13}C e ^1H de los metilos de la agrupación *gem*-dimetilo: δ 0.93 (15.9); 1.18 (27.9) ppm para **3a** y δ 0.91 (14.8); 1.04 (27.4) ppm para **3b**. Por otra parte, la configuración *cis* de los dos grupos sustituyentes 1,3 nuevamente muestra a los átomos de hidrógeno metilénicos como dos multipletes separados por un $\Delta\delta$ de aproximadamente 0.2 ppm para el compuesto **3a**, mientras que la separación entre dichos átomos de hidrógeno en el compuesto **3b** es mayor: $\Delta\delta$ 1 ppm aproximadamente.

Tabla 2.3.- Desplazamientos químicos (ppm) y correlaciones hetero- y homonucleares para los alcoholes **3a** y **3b**

Posición	δ ¹ H	δ ¹³ C (HSQC)	Posición	δ ¹ H	δ ¹³ C (HSQC)
1	2.34 (m, 1H) ^a	41.2	1	-	173.2
2	-	48.5	2	H _{a/b} 2.24 (dd, <i>J</i> = 8.0, 15.6 Hz, 1H)	34.5 ^a
3	3.81 (dd, <i>J</i> = 7.9, 7.9 Hz, 1H)	71.7	H _{a/b} 2.35 (dd, <i>J</i> = 7.8, 15.1 Hz, 1H) ^a		
4	H _{a/b} 2.34 (m, 1H) ^a	29.8	3	3.61 (s, 3H)	51.2
	H _{a/b} 2.11 (ac, 1H)		1'	1.87 (m, 1H)	32.9
5	1.18 (s, 3H)	27.9	2'	-	43.7
6	0.93 (s, 3H)	15.9	3'	3.74 (dd, <i>J</i> = 7.9, 7.9 Hz, 1H)	71.8
7	-	173.3		1.97 (sa, 1H, OH)	
8	3.65 (s, 3H)	51.4	4'	H _{a/b} 1.46 (ddd, <i>J</i> = 10.8, 10.8, 10.8 Hz, 1H)	34.2 ^a
				H _{a/b} 2.38 (m, 1H) ^a	
			5'	0.91 (s, 3H)	14.8
			6'	1.04 (s, 3H)	27.4

^a Estas señales se observan superpuestas en el espectro.

2.4. Análogos de nucleósidos ciclobutánicos de configuración 1,3-trans.

Como ya se comentó, para la obtención de análogos nucleosídicos existe un gran número de reacciones, tales como la apertura de un epóxido, el desplazamiento de un acetato alílico catalizado por paladio, adición de Michael, además de las reacciones de construcción de bases a partir de aminas.^{80,81} Se discutirá a continuación, aquellas que permiten obtener nucleósidos a partir de alcoholes, a través de una reacción S_N2 que, considerando la configuración relativa 1,3-*cis* de los reactivos y las características de la S_N2, conduciría a los ACBN 1,3-*trans*. Un subtipo de ésta, que ocurre concomitantemente con un proceso de óxido/reducción es la reacción de Mitsunobu, que se desarrolla directamente sobre el alcohol.

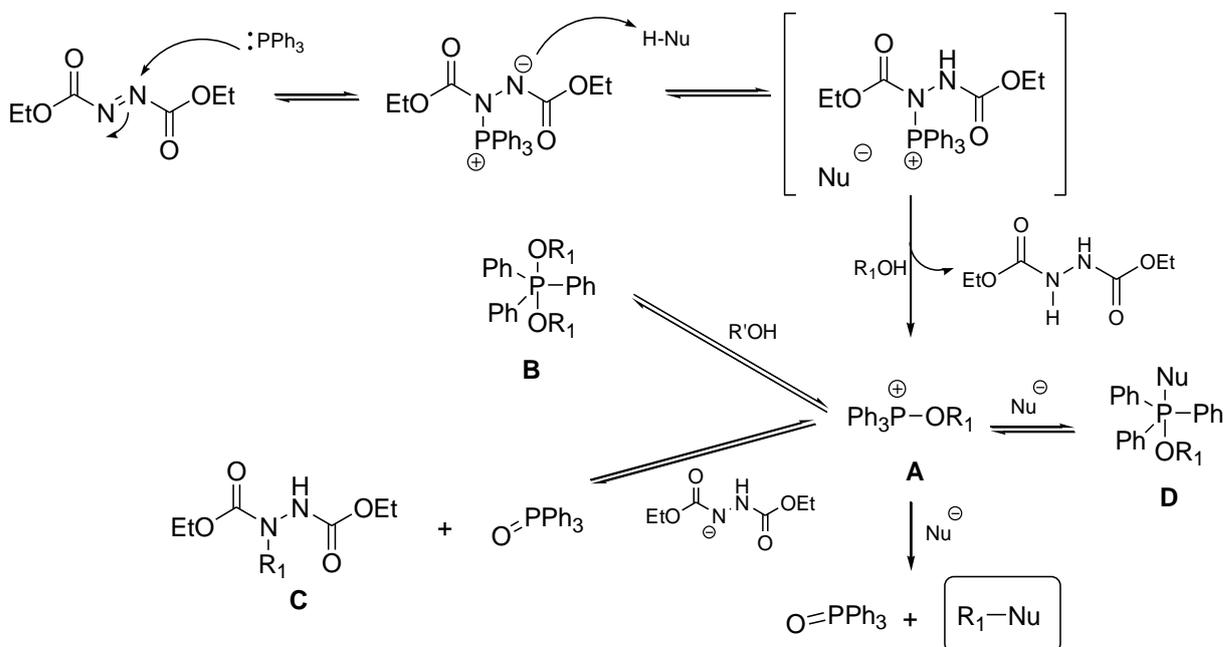
2.4.1. Reacción de Mitsunobu

Esta reacción, descrita por Mitsunobu y col. a fines de los '60,⁸² consiste en la sustitución de alcoholes primarios o secundarios por nucleófilos (HNu), utilizando un sistema redox consistente en una triaril o trialquilfosfina y un dialquilazodicarboxilato. La reacción, que se



lleva a cabo a pH neutro, es estereoespecífica y regioselectiva, lo que evidencia la gran utilidad de la misma.⁸³ El compuesto de fósforo trivalente más utilizado es la trifenílfosfina (Ph_3P) que junto con su óxido (Ph_3PO), subproducto de la reacción, son insolubles en agua y, por lo tanto, una separación cromatográfica de los productos resulta imprescindible. El aislamiento del producto de la reacción a partir de la compleja mezcla derivada del sistema redox involucrado es una de las mayores limitaciones en la aplicación de esta reacción.

En lo que respecta al mecanismo de esta reacción, (**Esquema 2.55**) inicialmente la Ph_3P se enlaza al dialquilazodicarboxilato (en el ejemplo dietilazodicarboxilato, DEAD) y éste abstrae un protón del nucleófilo (en el ejemplo, una base heterocíclica, HNu), formando una especie cargada. Ésta abstrae un protón del alcohol y libera el hidrazodicarboxilato, quedando formado un alcoxifosfonio **A**, el cual puede reaccionar con otra molécula de alcohol, con otra molécula de DEAD desprotonada o con otra molécula de base heterocíclica también desprotonada. Si lo hace con el alcohol dará un producto **B**, en el segundo caso liberará Ph_3PO y un subproducto **C**. La base heterocíclica desprotonada puede reaccionar sobre el átomo de carbono derivado del alcohol o sobre el de fósforo proveniente de la fosfina. En este último caso dará el producto **D**. Si en cambio, ataca al átomo de carbono del intermediario **A** se obtiene el deseado producto de sustitución con inversión de la configuración ($\text{S}_{\text{N}}2$), liberando al Ph_3PO .



Esquema 2.55.- Mecanismo de la reacción de Mitsunobu y reacciones involucradas.

El hecho de que puedan ocurrir varias reacciones colaterales, hace que el orden de adición de los reactivos sea de extrema importancia para obtener buenos resultados. La facilidad de solvatación del HNu controla el camino de reacción. Las condiciones típicas implican el uso de THF u otro éter como solvente y una temperatura de 0 °C. El calentamiento es necesario en el caso de sustratos con impedimento estérico.⁸⁴

El acoplamiento de nucleobases tales como las bases púricas (adenina y guanina) y las pirimidínicas (timidina, uracilo) con alcoholes apropiados es de utilidad, en principio, para obtener moléculas farmacéuticamente relevantes, por ejemplo análogos de nucleósidos.^{83,84} Si bien, el amiduro de estas bases es lo suficientemente nucleofílico, uno de los mayores problemas es su baja solubilidad en las condiciones de reacción, a lo que debe añadirse la poca regioselectividad (*N7-N9*, para el caso de bases púricas), que puede ser mejorada a través de una protección adecuada.

Las reacciones de Mitsunobu usando adenina como base fueron ensayadas, pero esta base resulta un nucleófilo pobre y con baja solubilidad en THF. En cambio, la 6-cloropurina resulta un precursor interesante ya que el átomo de cloro puede ser fácilmente sustituido por otros grupos y presenta un mejor perfil de solubilidad. El acoplamiento de 6-cloropurina con diversos alcoholes secundarios produjo nucleósidos carbocíclicos unidos a través de *N9* en forma eficiente.⁸⁴

Se ha demostrado que la reacción es altamente sensible al entorno estérico del alcohol. Martin y Dodge⁸⁵ definieron las limitaciones de las reacciones de Mitsunobu para la inversión de alcoholes secundarios con distintos grados de congestión estérica. Ejemplos tales como los sustratos mostrados en la **Figura 2.10** no dan el producto deseado, aún bajo condiciones de reacción extremas tales como exceso de reactivo, tiempos de reacción prolongados y/o calentamiento. Los resultados típicos fueron bajos rendimientos o recuperación del material de partida.

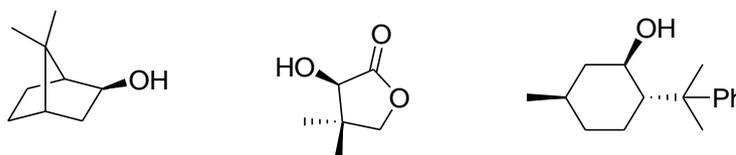


Figura 2.10.- Alcoholes secundarios no reactivos en condiciones de Mitsunobu.

En base a los antecedentes expuestos para la síntesis de análogos de nucleósidos se planteó la reacción de Mitsunobu de los ciclobutanoles **3a** y **3b** con una base heterocíclica



púrica, con la intención de reducir posteriormente la función metoxycarbonil al alcohol primario, obteniéndose de esta manera los ACBN por una síntesis convergente.

En la **Tabla 2.4** se resumen todas las condiciones ensayadas sobre el compuesto **3a** y los resultados obtenidos. Tomando como base los trabajos realizados por Hong y col.⁸⁶ el alcohol **3a** fue tratado con 6-cloropurina, trifenilfosfina y DEAD en una mezcla de dioxano/DMF durante 2.5 hs a -30 °C. Dado que el alcohol fue recuperado sin modificaciones (entrada 1, **Tabla 2.4**), se variaron las condiciones de reacción según lo sugerido por otros autores; Chu y col.⁸⁷ y Lu y col.⁸⁴

Las condiciones de Chu y col. corresponden a las entradas 2-4 de la **Tabla 2.4** donde el solvente de reacción es THF y el reactivo es DIAD. El protocolo empleado consiste en agregar 3 equivalentes de PPh₃ a una solución del alcohol (1 equiv) y la base púrica (6-cloropurina, 1,5 equiv) y manteniendo la mezcla a 0 °C, gotear 3 equivalentes (0,356 mL) de DIAD. Luego, de acuerdo a lo mostrado en la tabla, se mantiene la mezcla de reacción a 0 °C (entrada 2) o se deja evolucionar hasta temperatura ambiente y se mantiene por 12 hs (entradas 3-5). En los espectros de ¹H-RMN, realizados sobre alícuotas tomadas a las 2.5 hs y 6 hs, se detectaron derivados de la fosfina y el DIAD, entre otros. Aún cuando la mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se extendió el tiempo de reacción hasta 12 hs, no se observó el producto esperado en la compleja mezcla de reacción obtenida.

Utilizando las mismas condiciones y teniendo en cuenta los trabajos de Huet y col.⁸⁸ donde, sorprendentemente, mantienen la reacción a temperatura ambiente hasta por 7 días, se realizaron otros experimentos para corroborar si los posibles intermediarios de reacción, presentes en las condiciones anteriores conducían al producto esperado (entradas 4 y 5). De esta manera luego de 4 días de reacción fue posible observar en el espectro de RMN la aparición de señales que parecían compatibles con el producto esperado. Cuando la reacción se extendió hasta 8 días no se observaron cambios en el perfil de los espectros de ¹H-RMN respecto del observado a los 4 días. Cuando la compleja mezcla de reacción fue purificada por CCD pudo verificarse que el compuesto mayoritario se correspondía con el alcohol de partida, mientras que las demás fracciones aisladas no se correspondían espectroscópicamente con el producto esperado.



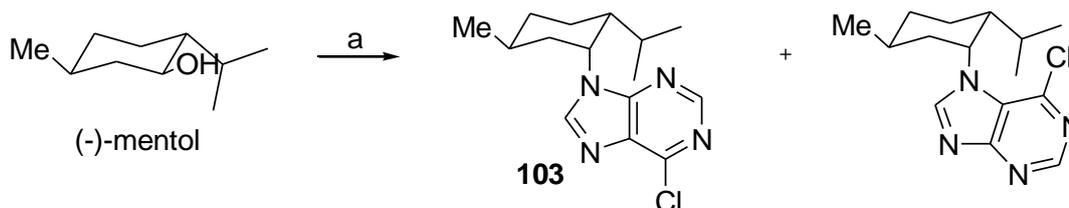
En base a estos resultados, se ensayaron condiciones drásticas según lo descrito por Lu y col. que han sido muy exitosas para gran cantidad de sustratos.⁸⁴ Estas condiciones implican el calentamiento hasta 70 °C durante 12 hs, el uso del alcohol en exceso y una etapa adicional de agregado de reactivos (alcohol, PPh₃ y DIAD) luego de 6 hs de reacción. Cuando estas condiciones fueron ensayadas sobre **3a** (entradas 6-7), si bien la mezcla de reacción mostraba una gran complejidad en su espectro de ¹H-RMN, el alcohol de partida constituía el principal derivado ciclobutánico. Siguiendo el criterio tenido en cuenta en las entradas 4-5, se decidió extender el tiempo de calentamiento llevándolo hasta 4 días. Si bien el perfil de la mezcla de reacción resultó más complejo, el ciclobutanol de partida continuó siendo el principal compuesto ciclobutánico aislado.

Tabla 2.4.- Condiciones de reacción empleadas para el acoplamiento de Mitsunobu.

Entrada	Relación molar ^a	Solvente	Temperatura (°C)	Tiempo
1	1:2.3	dioxano:DMF (10:7)	- 30	2.5 hs
2	1:1.5	THF	0	12 hs
3	1:1.5	THF	0 - t. a.	12 hs
4	1:1.5	THF	0 - t. a.	4 d
5	1:1.5	THF	0 - t. a.	8 d
6	2.14:1	THF	70	12 hs
7	2.14:1	THF	70	4 d

^a **3a**/6-cloropurina

La falta de reactividad del compuesto **3a** en variadas condiciones de Mitsunobu, que resultan habitualmente adecuadas para la síntesis de otros ACBN, llevó a evaluar la reactividad de otro alcohol que además fuera estéricamente impedido, de modo tal que permitiera confirmar que la reacción estaba siendo desarrollada en condiciones adecuadas y que sustratos impedidos fueran reactivos. Se eligió como tal al (-)-mentol⁸⁹ dado que presenta similitudes estructurales con el ciclobutanol tetrasustituído, a saber: es un alcohol secundario y presenta un grupo isopropilo adyacente al grupo oxhidrilo. El resto isopropilo remite al grupo *gem*-dimetilo y generaría un impedimento estérico similar al de aquel. No obstante no son comparables desde el punto de vista de la tensión anular, la misma es inexistente en el mentol y ronda las 20 kcal/mol en el ciclobutanol. No obstante, ensayando las condiciones de la entrada 3 sobre (-)-mentol se observó que ya a las 12 hs de reacción era posible observar en el espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción la formación del producto de sustitución nucleofílica (**Esquema 2.56**) en una relación (5:1) con el alcohol de partida. La purificación cromatográfica permitió el aislamiento del compuesto (**103**) acompañado de una pequeña proporción del derivado *N7*-alquilado.

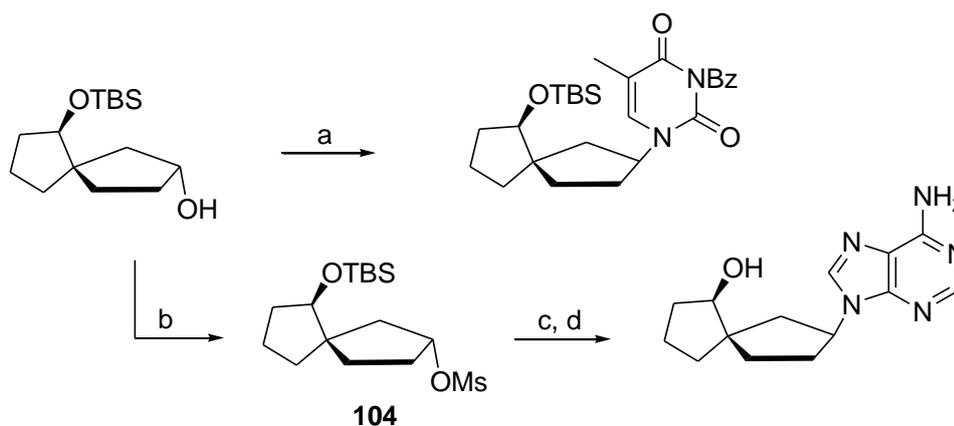


Esquema 2.56.- Obtención del compuesto **103** por acoplamiento de Mitsunobu.
 Reactivos y condiciones: a) 6-cloropurina, Ph_3P , DIAD, THF, t. a.

La reactividad observada para el (-)-mentol permitió confirmar que las condiciones experimentales empleadas eran correctas. La falta de reactividad del ciclobutanol **3a**, unida al bajo rendimiento observado por Huet y col.,⁸⁸ en sustratos estructuralmente relacionados llevaría a concluir que los alcoholes **3** no son buenos sustratos en reacciones de Mitsunobu. Por este motivo, esta reacción no fue aplicada sobre el alcohol **3b**.

2.4.2. Sustitución Nucleofílica Bimolecular ($\text{S}_{\text{N}}2$) sobre derivados del ciclobutanol **3a**

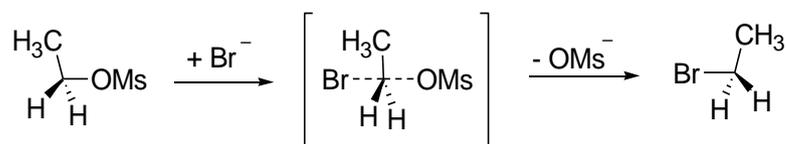
Si bien la reacción de Mitsunobu fue la primera opción, dado que no era necesaria la derivatización del sustrato, los numerosos inconvenientes previamente descritos (sección 2.4.1) y los señalados por otros grupos de investigación al emplearla, condujeron a la derivatización del alcohol **3a** y aplicación de una $\text{S}_{\text{N}}2$. Esta estrategia había sido utilizada exitosamente por Paquette y col.,⁹⁰ quienes realizaron inicialmente la reacción de Mitsunobu, pero los rendimientos de la misma fueron ampliamente superados al realizar la $\text{S}_{\text{N}}2$ sobre el mesilato **104** con bases protegidas (**Esquema 2.57**).



Esquema 2.57.- Empleo de acoplamiento de Mitsunobu y $\text{S}_{\text{N}}2$ sobre el mesilato **104**.
 Reactivos y condiciones: a) 3-benzoylimina, Ph_3P , DIAD, THF;
 b) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; c) adenina, NaH , DMF, TBAF, THF.



La S_N2 está intensamente estudiada y el conocimiento provisto por numerosos científicos desde Ingold hasta nuestros tiempos, establece que las características del sustrato y del nucleófilo son de vital importancia para garantizar un resultado exitoso. La particularidad es la inversión de la configuración del centro de reacción, ya que el ataque del nucleófilo ocurre por la cara opuesta del grupo saliente. (**Esquema 2.58**)



Esquema 2.58.- Sustitución Nucleofílica Bimolecular.

A continuación se exponen algunas características de esta reacción:

- Efectos de solvente: un aumento en la polaridad del solvente no afecta marcadamente la velocidad, pero sí mejora la eficacia del nucleófilo. Si el nucleófilo posee gran impedimento estérico, este factor será crucial.
- Nucleofilicidad: se refiere al efecto de una base de Lewis en la velocidad de una S_N2 . Se ve afectada por el tamaño efectivo, la polarizabilidad y electronegatividad del átomo atacante y la fuerza de enlace a un orbital p del carbono.
- Tamaño efectivo de nucleófilo: un nucleófilo de mayor tamaño será menos reactivo que uno de menor tamaño, porque la geometría del estado de transición es más demandante estéricamente que la del estado basal.
- Electronegatividad del átomo atacante: un átomo más electronegativo “retendrá” sus electrones más fuertemente y requerirá de una mayor energía para llegar a un estado de transición que involucre donar un par de electrones a un sitio deficiente en electrones.
- Fuerza de enlace a un orbital p de carbono: el carbono que inicialmente era sp^3 , se vuelve sp^2 en el estado de transición y tanto el nucleófilo como el grupo saliente se asocian a ambos lóbulos del orbital p , si la fuerza del enlace en formación es mayor, desplazará al grupo saliente dando el producto esperado.

Considerando la estructura de los reactantes, la velocidad de la reacción depende de ambos, por esto sus características de sustitución e impedimento estérico afectarán su reactividad. En lo que respecta al sustrato la dificultad va en aumento a medida que grupos alquílicos de tamaño creciente sustituyen al átomo de hidrógeno. El grupo saliente debe ser

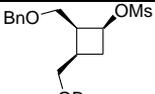
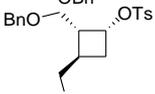
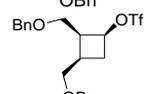


capaz de acomodar el par de electrones para que su eliminación se vea facilitada, lo que sugiere que mientras mayor sea la acidez del ácido conjugado, mejor grupo saliente será. Así los aniones de ácidos fuertes como triflato, tosilato y mesilato son buenos grupos salientes, mejores que los halógenos. Se observa incluso una marcada diferencia en reactividad entre triflato y tosilato ya que la acetólisis de los ésteres etílicos estudiada por Streitwieser y col.⁹¹ mostró que el triflato era treinta mil veces más reactivo que el tosilato.

En referencia al empleo de este tipo de reacciones en la obtención de análogos nucleosídicos, el uso de sales de bases nitrogenadas como nucleófilos es ampliamente desarrollado en la literatura.^{17,92,93} Las nucleobases más utilizadas en este tipo de reacciones fueron: 6-cloropurina, uracilo y adenina. No es habitual la introducción directa de esta última, aunque hay algunas excepciones.^{94,95} Por otro lado, debido a la baja solubilidad de guanina en solventes orgánicos, esta base se introduce generalmente como 2-amino-6-cloropurina y luego se desplaza el átomo de cloro mediante hidrólisis.

Al respecto son de destacar los trabajos de Huet y col.¹⁰ quienes utilizando la sal potásica de adenina, la hicieron reaccionar con el mesilato derivado de un ciclobutanol sustituido para obtener un ACBN (entrada 1, **Tabla 2.5**). Por su parte, Zahler y col.¹⁶ enfrentaron un tosilato (entrada 2) con la sal potásica de adenina, obteniendo un ACBN con un 51% de rendimiento luego de la purificación cromatográfica. Darses y col.^{96,81} hicieron reaccionar la sal de tetrabutilamonio de la 2-amino-6-iodopurina con un triflato, también derivado de un ciclobutanol sustituido para obtener un ACBN (entrada 3) con muy buenos rendimientos.

Tabla 2.5.- Empleo de S_N2 para la síntesis de ACBN

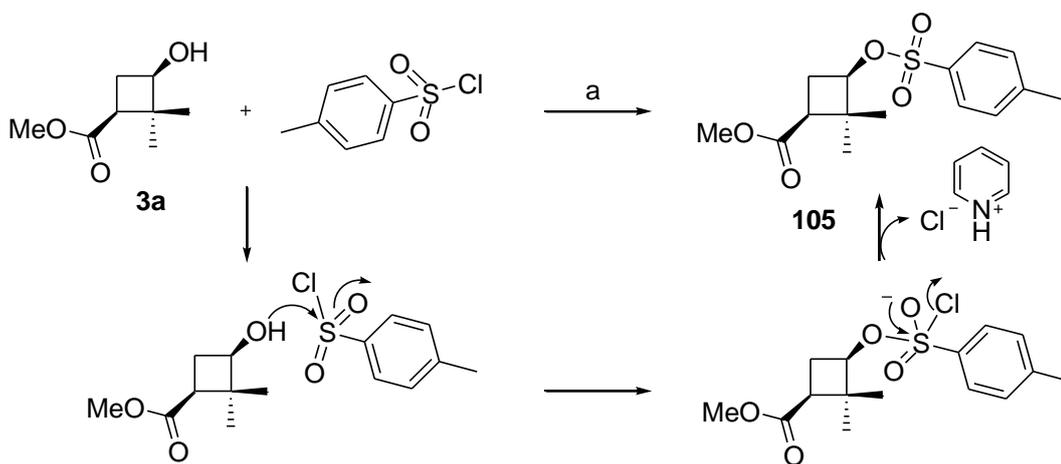
Entrada	Referencia	Sustrato	Grupo Saliente	Nucleófilo	Condiciones	Rendimiento (%)
1	10		Mesilato	Adenina	K ₂ CO ₃ , 18-crown-6, DMF	55
2	16		Tosilato	Adenina	K ₂ CO ₃ , 18-crown-6, DMF	51
3	96		Triflato	⁺ NBu ₄ 2-amino-6-iodopurina	CH ₂ Cl ₂	78

Otros ejemplos encontrados en literatura dan cuenta de que a igualdad de condiciones de reacción y dependiendo de las características del sustrato, especialmente en lo relativo al

impedimento estérico entorno al centro reactivo, se deben utilizar mejores grupos salientes para aquellos que presentan mayor impedimento estérico.⁹⁷

Estudiando los factores involucrados en la reacción de S_N2 sobre un ciclobutanol del tipo de los preparados en este trabajo de tesis, **3a** y **3b**, y teniendo en cuenta la falta de reactividad observada para **3a** en la reacción de Mitsunobu y que el mesilato derivado de **3a** ya había sido preparado y utilizado sin éxito en la obtención de ACBN por G. Sarmiento,⁴⁵ en este trabajo se prepararon y ensayaron el tosilato y triflato derivados de **3a** en un intento de mejorar las características del grupo saliente y con ello promover la S_N2 .

La tosilación del ciclobutanol **3a** se realizó por tratamiento del mismo con cloruro de *p*-toluensulfonilo (TsCl) en piridina (**Esquema 2.59**). Así el tosilato **105** fue obtenido con un 65% de rendimiento luego de una purificación cromatográfica.



Esquema 2.59.- Obtención de **105** a partir de **3a**.
 Reactivos y Condiciones: a) TsCl, py, 0 °C, 12 h.

Cuando el tosilato **105** fue tratado con 6-cloropurina o con adenina, previa formación de la sal sódica o potásica de ambas, empleando MeCN o DMF como solvente y a temperaturas que varían desde 50 a 120 °C no demostró reactividad (**Tabla 2.6**).

Tomando como base los trabajos realizados por Paquette y col.⁸⁶ el tosilato **105** fue tratado con la sal sódica de 6-cloropurina, previamente formada por tratamiento de la base con hidruro de sodio (NaH), en MeCN a 50 °C (entradas 1) dado que el tosilato fue recuperado en su totalidad, se repitió la reacción con agregado de 18-crown-6, un poliéter cíclico que funciona como ligando de cationes metálicos⁹⁸ y que se adiciona a la mezcla de reacción (entradas 2-3) con el objeto de asistir la disociación de la sal de la nucleobase y facilitar su acoplamiento con el compuesto **105**. Dado que en principio se redujo el tiempo de reacción



utilizando este éter y tampoco se observó reacción, luego la misma fue repetida duplicando el tiempo de reacción (entrada 3) y elevando la temperatura de calentamiento hasta 80 °C⁹⁹ el compuesto **105** fue recuperado como producto mayoritario.

Se decidió entonces formar la sal de 6-cloropurina empleando como base K₂CO₃ para aprovechar la mejor capacidad coordinante del 18-crown-6 respecto del catión resultante (entrada 4), en este caso tampoco se observó reacción del tosilato.

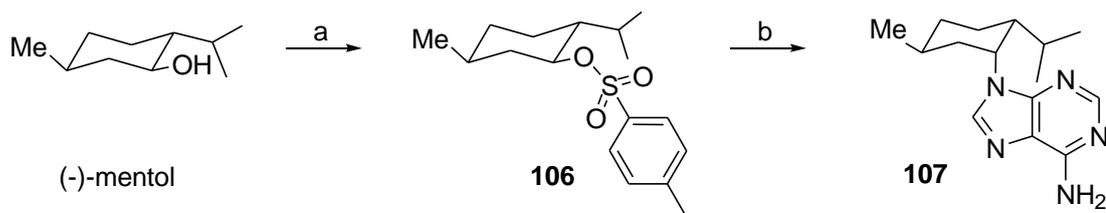
Se decidió entonces utilizar otra base púrica, adenina, empleando las condiciones ya comentadas en las entradas 3 y 4. En este último caso, se cambió el solvente por DMF, dada la diferencia de solubilidad de la adenina respecto de la 6-cloropurina, y la temperatura de la reacción se llevó hasta 120 °C. El empleo de ambas condiciones de reacción no llevó a la obtención del esperado producto.

Tabla 2.6.- Condiciones de reacción empleadas para el desplazamiento nucleofílico.

Entrada	Relación molar	Reactivos	Solvente	Temperatura	Tiempo (h)
1	1:3,5 ^a	NaH	MeCN	50	40
2	1:3,5 ^a	NaH, 18-crown-6	MeCN	50	20
3	1:3,5 ^a	NaH, 18-crown-6	MeCN	80	40
4	1:3,5 ^a	K ₂ CO ₃	MeCN	80	12
5	1:3,5 ^b	NaH, 18-crown-6	MeCN	80	40
6	1:2 ^b	K ₂ CO ₃ , 18-crown-6	DMF	120	22

^a **3a**/6-cloropurina ^b **3a**/adenina

La falta de reactividad del compuesto **105** en condiciones habitualmente adecuadas para la S_N2, llevó a evaluar la reactividad del (-)-mentol, al igual que en el caso de la reacción de Mitsunobu, de modo tal que permitiera confirmar que la reacción estaba siendo desarrollada en condiciones adecuadas y que sustratos impedidos fuesen reactivos. Una muestra de este alcohol fue derivatizada del mismo modo que **3a** para obtener el tosilato correspondiente **106** con un 65% de rendimiento. Los datos espectroscópicos coincidieron con la bibliografía.¹⁰⁰ Sobre este derivado se ensayó la reacción de S_N2 empleando las condiciones descriptas en las entradas 5 y 6 de la **Tabla 2.6** para **105**. En ambos casos se observó la formación del derivado **107**, producto de la reacción S_N2 (**Esquema 2.60**)

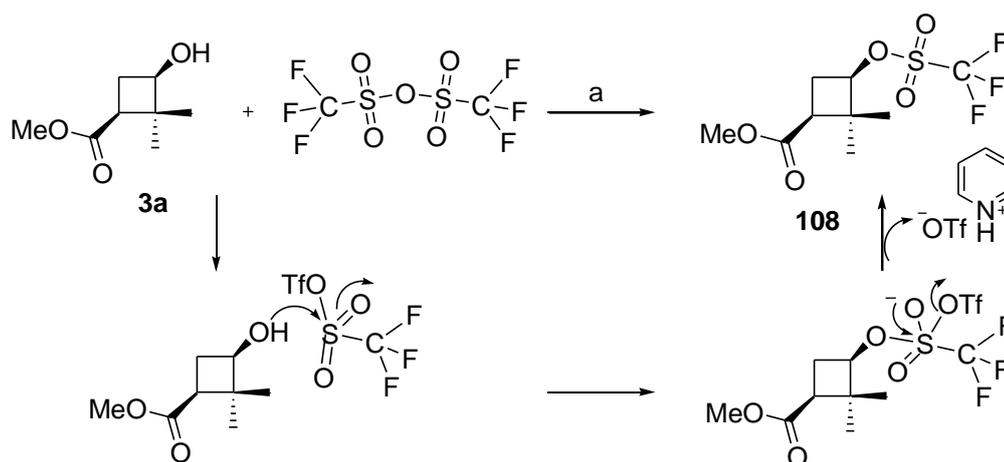


Esquema 2.60.- Obtención de **107**. Reactivos y Condiciones:

a) TsCl, Et₃N, DMAP, CHCl₃, 0 °C - t. a., 12 h. b) adenina, NaH, DMF, 120 °C.

La reactividad observada para el compuesto **106** permitió confirmar que las condiciones experimentales empleadas eran las adecuadas. La falta de reactividad del tosilato **105**, una vez más llevaría a concluir que la congestión estérica en el centro reactivo del anillo, producto del elevado grado de sustitución del mismo podría justificar la diferencia de reactividad respecto de otros sustratos altamente sustituidos. La falta de reactividad del mesilato⁴⁵ y tosilato derivados de **3a** llevaron a descartar el estudio de estas reacciones sobre el alcohol **3b**.

Por último, y teniendo en cuenta lo comentado al inicio de esta sección, se decidió derivatizar el alcohol **3a** al correspondiente triflato.⁹⁶ Este grupo funcional ha sido señalado como el mejor grupo saliente posible en este tipo de reacciones. Dada la elevada labilidad del mismo, en general estos derivados se preparan al momento de su utilización y los mismos son utilizados en el paso subsiguiente de reacción sin purificación previa. La derivatización del compuesto **3a**, para dar **108**, se realizó por tratamiento del mismo con anhídrido triflico (Tf₂O) en presencia de piridina destilada utilizando como solvente de reacción CH₂Cl₂ anhidro (**Esquemas 2.61**). Luego de 10 min de reacción a 0 °C, se tomó y procesó una alícuota y se caracterizó el derivado **108** por ¹H-RMN. El desplazamiento de la señal del hidrógeno metínico (C3) a menores campos (desplazamientos químicos a δ 3,84 a 4,88 ppm) confirma la formación del éster triflico correspondiente.

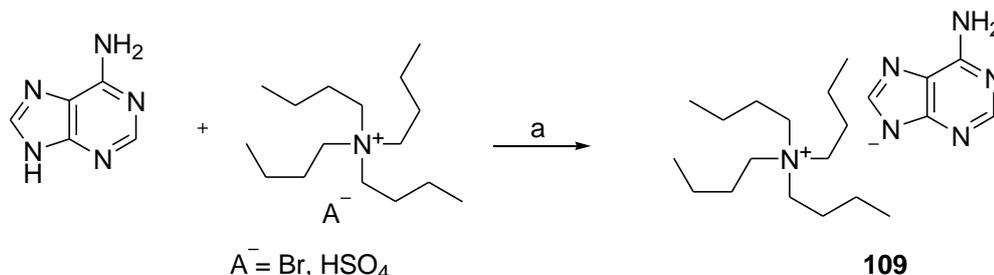


Esquema 2.61.- Obtención del derivado **108**.

Reactivos y condiciones: a) py, CH₂Cl₂, 0 °C – t. a., 10 min.

Los triflatos son empleados habitualmente en la preparación de ACBN por tratamiento con la sal sódica o la sal de amonio cuaternaria de bases nitrogenadas tales como adenina, 6-cloropurina o 2-amino-6-cloropurina,⁹² en CH₂Cl₂ o DMF como solvente y variando la temperatura de reacción entre 0 °C y temperatura ambiente (**Tabla 2.6**).

La preparación de sales de tetrabutilamonio (TBA) de adenina y de 2-amino-6-cloropurina se realizó según las condiciones descritas por Hayashi y col.,⁹³ las que consisten en la desprotonación de una solución en MeOH de la nucleobase con NaOH y el intercambio de aniones con una sal de TBA, tal como TBABr o TBAHSO₄ (**Esquema 2.62**). En el caso de la formación de la sal de 2-amino-6-cloropurina, luego de reiterados intentos utilizando TBABr y siguiendo las condiciones del mencionado protocolo, no se recuperó la sal esperada. Este resultado podría atribuirse a la baja solubilidad de la base nitrogenada en el solvente empleado. Al intentar la formación de la sal de adenina, se emplearon ambos derivados de TBA para generar el correspondiente contraión. Para confirmar la formación de las sales se realizaron experimentos de ¹H-RMN de los compuestos sólidos aislados en agua deuterada (D₂O). Esto permitió confirmar la formación de la sal de TBA para la adenina (**109**) a partir del bromuro, mientras que para el caso del sulfato ácido no se observó en el espectro la proporción catión:anión (1:1) que confirmara la obtención de la sal. Estos resultados se explicarían por la basicidad relativa del bromuro frente al sulfato ácido.



Esquema 2.62.- Obtención del derivado **109**.
 Reactivos y condiciones: a) NaOH, MeOH, 30 min, t. a.

El triflato **108** disuelto en CH_2Cl_2 fue adicionado a una suspensión de la sal **109**, empleada en un ligero exceso, también en CH_2Cl_2 . La mezcla de reacción fue mantenida a temperatura ambiente por 6 hs. Las alícuotas tomadas a 2 hs ya mostraban a través de su espectro de ^1H -RMN la descomposición del triflato, aunque no era evidente la formación del derivado esperado. El espectro de ^1H -RMN de la mezcla de reacción mostró que las señales correspondientes a los hidrógenos de naturaleza alifática de los compuestos ciclobutánicos no se correspondían con las señales aromáticas observadas en el mismo. Teniendo en cuenta que otros autores⁹⁶ extienden el tiempo de reacción, se decidió extender la reacción hasta las 6 hs y al no observar cambios en la relación de hidrógenos alifáticos: aromáticos en los espectros de ^1H -RMN de otra alícuota, se decidió finalizar y procesar la reacción. Luego de la purificación por CCD del crudo de reacción, las fracciones que contenían compuestos ciclobutánicos no se correspondían con el esperado derivado, pudiendo identificarse únicamente al alcohol de partida **3a** entre otros productos de descomposición. Es de destacar que no sólo se observaba la hidrólisis del éster triflico, sino también la del éster metílico sustituyente del anillo ciclobutánico.

En un último intento de conseguir la sustitución del compuesto **108** con el anión de una base nitrogenada, se procedió a ensayar las correspondientes sales sódicas derivadas de adenina y 6-cloropurina.⁹⁴ Para ello, se hicieron reaccionar ambas bases con hidruro de sodio en DMF, calentando a $70\text{ }^\circ\text{C}$ por 7 hs la mezcla de reacción. Luego esta mezcla se enfrió a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y sobre cada una de ellas se agregó gota a gota el compuesto **108** disuelto en CH_2Cl_2 . Esta reacción se mantuvo a $0\text{ }^\circ\text{C}$ por 32 hs y luego 12 hs a temperatura ambiente. El seguimiento de ambas reacciones a través del análisis de los espectros de ^1H -RMN de alícuotas recogidas a diferentes tiempos de reacción se vio dificultado por la presencia de DMF. Por ello ambas reacciones se dejaron avanzar por dos días, tiempo informado en la literatura. Si bien ambos crudos de reacción mostraron un perfil espectroscópico similar, el exceso de DMF no

permitió confirmar la presencia de los derivados ciclobutánicos esperados. Por ello, se procedió a la purificación de los crudos de reacción por CCD, luego de numerosos lavados con solución saturada de cloruro de sodio para reducir el volumen de DMF presente en la muestra. En ambos casos, las fracciones que mostraron el esqueleto ciclobutánico no dieron cuenta de las señales de la base y mostraron la saponificación del éster e hidrólisis del triflato.

En base a todo lo descripto en la sección 2.4, es de destacar que a pesar de los numerosos ensayos mediante los cuales se intentó agotar las posibilidades experimentales para la preparación de nucleósidos 1,3-*trans* a partir de intermediarios derivados de (-)-(1*S*)-verbenona, en ningún caso, fue posible obtener los ACBN objetivo inicial del presente trabajo de tesis. No obstante, un alcohol terpénico tal como el (-)-mentol, evaluado como modelo de las reacciones S_N2 , a través de su derivatización a un buen grupo saliente, o utilizado como tal en la reacción de Mitsunobu, resultó reactivo.

Analizando todas las reacciones con resultados negativos y teniendo en cuenta que la única diferencia con los ejemplos reseñados en la literatura para la obtención de nucleósidos ciclobutánicos, a partir de intermediarios análogos, es la presencia de la agrupación *gem*-dimetilo, podemos concluir que el impedimento estérico que ofrece esta última es determinante en el momento de la sustitución nucleofílica bimolecular (**Figura 2.11**). Revisando bibliografía de grupos científicos que trabajan en síntesis de nucleósidos ciclobutánicos no se han encontrado datos sobre síntesis convergentes aplicadas a intermediarios conteniendo la agrupación *gem*-dimetilo.

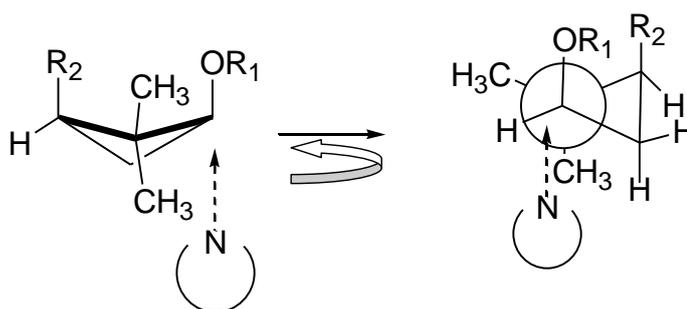
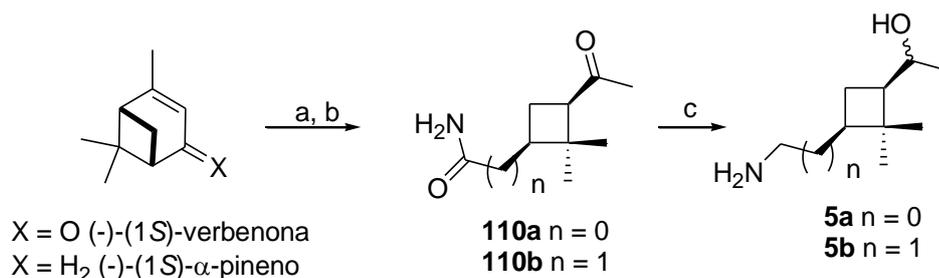


Figura 2.11.- Ataque nucleofílico sobre el carbono vecino a la agrupación *gem*.

2.5. Síntesis de aminoalcoholes como precursores de ACBN 1,3-*cis*

El segundo objetivo desarrollado en este capítulo comprende la optimización de la síntesis de precursores ciclobutánicos concretamente aminoalcoholes homquirales, para la síntesis de análogos de nucleósidos ciclobutánicos 1,3-*cis* sustituidos empleando una síntesis lineal. Según se describió en la sección 2.2, aminoalcoholes han sido utilizados por el grupo de Fernández y col.⁴⁸ en la construcción de nucleobases utilizando la metodología de Shealy y Clayton.¹⁰¹ Este grupo, al igual que el nuestro, ha trabajado con precursores terpénicos como fuente de quiralidad y ha descrito la obtención de numerosos ACBN, muchos de ellos activos como agentes antivirales o antitumorales.^{42,44,49} Sin embargo, la ruta sintética empleada por dichos autores en la preparación de algunos aminoalcoholes involucraba numerosos pasos sintéticos, un bajo rendimiento global y muchas veces falta de reproducibilidad (**Esquema 2.31**). Nuestra experiencia en la derivatización de (-)-(1*S*)-verbenona y (-)-(1*S*)- α -pineno nos llevó a plantear una estrategia sintética alternativa para dos de los aminoalcoholes que ya habían sido descritos por dicho grupo y cuya derivatización en los correspondientes ACBN había permitido la obtención de numerosos derivados activos.

Concretamente se planteó la preparación de los aminoalcoholes **5a** y **5b** partiendo de (-)-(1*S*)-verbenona y (-)-(1*S*)- α -pineno, respectivamente de acuerdo al **Esquema 2.63**.



Esquema 2.63.- Síntesis de aminoalcoholes 5a y 5b.

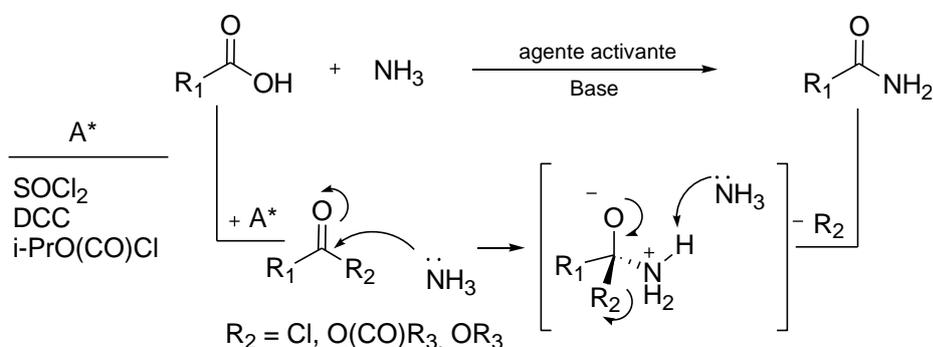
Reactivos y condiciones: a) $RuCl_3$, $NaIO_4$, $H_2O/MeCN/CCl_4$, t.a.;
 b) i) $SOCl_2$, DMF o py, CH_2Cl_2 , ii) NH_3 ac., c) $LiAlH_4$, THF.



2.5.1. Preparación de amidas

Los métodos actuales para la formación de amidas son muy variados pero al mismo tiempo costosos y poco elegantes. No es de sorprender que en 2007 el Instituto de Química Verde de la American Chemical Society (ACS) que comprende miembros de las mayores empresas farmacéuticas del mundo hayan votado como el mayor desafío de la química orgánica la “formación de enlaces amida evitando reactivos que no tengan en cuenta la economía de átomos”.¹⁰²

Los enlaces amida no se preparan habitualmente por reacción directa de ácidos carboxílicos y aminas, porque el producto principal en este caso, habida cuenta de las características ácido-base de los reactivos, es la sal. Por esta razón es necesaria la activación inicial del ácido carboxílico, la que generalmente se realiza mediante el empleo de un agente activante (A^*) el cual convierte al grupo oxhidrilo del ácido en un buen grupo saliente, facilitando de esta forma el desplazamiento nucleofílico por parte del grupo amino para generar el enlace amida. Los A^* son reactivos (por ejemplo, SOCl_2 , $(\text{COCl})_2$, DCC, *i*-PrOCOCI) que convierten al ácido carboxílico en derivados tales como cloruros de ácido, anhídridos mixtos, anhídridos carbónicos o ésteres activados (**Esquema 2.64**).¹⁰³ La elección del agente activante es muchas veces crítica para la posible derivatización del ácido.



Esquema 2.64.- Obtención de amidas a partir de ácidos carboxílicos.

También es posible, aunque menos frecuente, obtener amidas por amonólisis de ésteres.¹⁰⁴ En la sección 2.3.2 de este trabajo de tesis, se señaló la conveniencia de derivatizar los ácidos (-)-*cis*-pinónico y (-)-*cis*-pinonónico a los correspondientes ésteres con el objeto de disminuir la isomerización *cis-trans* de los primeros. Por ello, y aunque no es habitual la obtención de amidas a partir de éstos, el primer intento para alcanzar ese objetivo fue realizar la amonólisis¹⁰⁵ del ester **1b**. Para ello, una solución acuosa de **1b** fue tratada con hidróxido de amonio (18 %) a temperatura ambiente por 1,5 días, pero el producto esperado no superó el

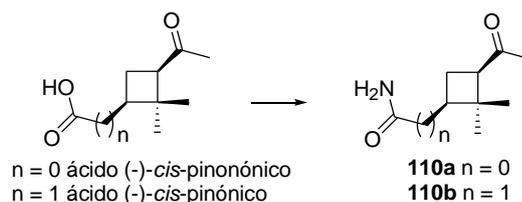


37 % de rendimiento. Teniendo en cuenta que uno de los objetivos de esta tesis es optimizar las condiciones de obtención de los aminoalcoholes **5a** y **5b**, no se continuó estudiando esta reacción, sino que se abordó la activación de los ácidos (-)-*cis*-pinónico y (-)-*cis*-pinonónico. Los estudios se iniciaron sobre el ácido (-)-*cis*-pinónico dado que el mismo tiene menos posibilidades de isomerización, en virtud de que su estructura no posee dos hidrógenos unidos a carbonos asimétricos α -carbonílicos. Las distintas condiciones de reacción ensayadas se presentan en la **Tabla 2.7**.

La activación fue ensayada en primer lugar con DCC¹⁰⁶ dado que las condiciones de reacción suaves serían favorables para evitar la isomerización tanto de los reactivos como de los productos (entrada 1, **Tabla 2.7**). A través de espectroscopía de ¹H-RMN no fue posible verificar la formación del producto esperado, ni el de la *O*-acilurea. Se procedió entonces al empleo de cloruro de tionilo (SOCl₂)¹⁰⁷ en CH₂Cl₂, con el objeto de obtener el correspondiente cloruro de ácido, el cual seguidamente fue tratado con hidróxido de amonio para generar la amida **110b**. Sobre una solución del ácido (-)-*cis*-pinónico en CH₂Cl₂ enfriada a 0 °C se goteó una solución SOCl₂ en CH₂Cl₂, empleando py como base y la reacción se mantuvo a esa temperatura durante una hora. Luego de evaporar el exceso del SOCl₂, el residuo se tomó en CH₂Cl₂, se enfrió a 0 °C y se le goteó hidróxido de amonio. La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y luego de una hora de reacción, el espectro de ¹H-RMN de una alícuota del crudo ya mostraba producto junto con el sustrato isomerizado (entrada 2). Luego de 5 hs adicionales se consiguió la conversión completa del ácido (-)-*cis*-pinónico con un 65 % de rendimiento.

Se continuó, entonces, con la preparación de la amida **110a** derivada del ácido (-)-*cis*-pinonónico. En primer lugar y teniendo en cuenta la mayor posibilidad de isomerización de este último, se decidió activar el ácido utilizando DCC y a continuación hacer reaccionar el derivado con hidróxido de amonio (entrada 3). Sólo se observó, a través del espectro de ¹H-RMN, la formación de la *O*-acilurea correspondiente. Se procedió a ensayar idénticas condiciones a las ya descritas para el ácido (-)-*cis*-pinónico, mediante el empleo de SOCl₂ como agente activante (entrada 4). En este caso, se obtuvo una mezcla de productos, entre ellos la amida esperada. Para mejorar el rendimiento se decidió mantener durante todo el tiempo de reacción la temperatura a 0 °C. De esta manera, se consiguió la formación de la amida como único producto de reacción, aunque con un rendimiento menor que para la derivada del ácido (-)-*cis*-pinónico. Por último, se cambió la py por DMF, y en este caso la reacción transcurrió para dar como único producto la esperada amida **110a** con un 60 % de rendimiento y se evitó la isomerización (entrada 5).

Tabla 2.7.— Condiciones de reacción empleadas para la formación de las amidas **107**.



Entrada	Ag. activante, base	Sustrato	Relación molar ^c	Temperatura	Tiempo (h) ^d
1	DCC, DMAP ^a	Ác. (-)- <i>cis</i> -pinónico	1,1:1	0 °C - t. a.	5
2	SOCl ₂ , py ^b	Ác. (-)- <i>cis</i> -pinónico	1,5:1	0 °C - t. a.	7
3	DCC, DMAP ^a	Ác. (-)- <i>cis</i> -pinónico	1,1:1	0 °C - t. a.	5
4	SOCl ₂ , py ^b	Ác. (-)- <i>cis</i> -pinónico	1,5:1	0 °C	7
5	SOCl ₂ , DMF ^b	Ác. (-)- <i>cis</i> -pinónico	1,5:1	0 °C	7

^a 4 mol % ^b 11 mol % ^c Agente activante/sustrato. ^d Incluye el tiempo de formación del cloruro de ácido.

Las amidas **110** fueron caracterizadas a través de sus espectros de IR y por espectroscopía de RMN. En el espectro de ¹H-RMN, el átomo de hidrógeno del carbono metínico que soporta al grupo carboxamido muestra un ligero desplazamiento a mayores campos que el precursor conteniendo el grupo carboxilo. Por ejemplo, en el caso del ácido (-)-*cis*-pinónico, para el desplazamiento químico del átomo de hidrógeno metínico sustituido por el grupo carboxilo respecto del sustituido por el resto carboxamido se observa un $\Delta\delta$ 0.20 ppm a campos más bajos que el de la amida **110a**.

Los estudios espectroscópicos del efecto nuclear de Overhauser (nOe) para ambos derivados permitieron determinar que la configuración relativa 1,3-*cis* del precursor fue conservada durante el curso de la reacción. Para el derivado **110a**, el metilo a δ 1.42 ppm presenta efecto nOe con ambos átomos de hidrógeno metínicos, relacionándose también con el átomo de hidrógeno metilénico (δ 1.89 ppm).

Por su parte, ambos grupos metilos de la agrupación *gem* del compuesto **110b** presentan efecto nOe atribuido a la proximidad de los átomos que se encuentran por la misma cara del anillo ciclobutánico. Los átomos de hidrógeno del grupo metilo que aparece a δ 0.79 ppm muestran efecto nOe con los átomos de hidrógeno metilénicos que aparecen a 2.16 ppm indicando que estos grupos se encuentran por la misma cara del anillo ciclobutánico, además el efecto nOe entre dicho metilo y el átomo de hidrógeno metilénico ubicado a δ 1.90 ppm permite afirmar que ambos se ubican por la misma cara de la molécula. Finalmente, el grupo metilo que aparece a δ 1.26 ppm muestra proximidad espacial con los átomos de hidrógeno a δ 1.82 ppm y δ 2.83 ppm, ubicándose entonces por la cara opuesta del derivado **110b**.

En la **Figura 2.12** se presentan los nOe observados para ambas cetoamidas acompañados de los corrimientos químicos de los átomos involucrados.

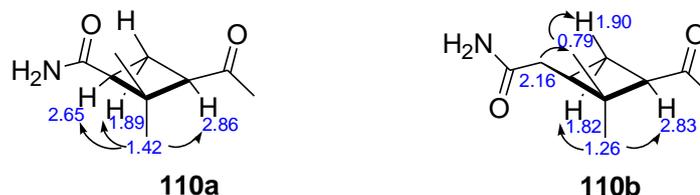


Figura 2.12.- Efectos nOe observados en las amidas **110**.

2.5.2. Preparación de aminoalcoholes

En la búsqueda de una secuencia sintética más eficiente para la obtención de aminoalcoholes, resulta fundamental el uso de un agente capaz de reducir en un único paso al grupo carbonilo de la metilcetona y al grupo carbonilo de la amida, ambos presentes en los compuestos **110**.

La mayor parte de las reducciones de compuestos carbonílicos se realizan con reactivos que transfieren un ion hidruro desde átomos pertenecientes al grupo III (boro o aluminio). Los numerosos reactivos de este tipo han sido desarrollados para proveer un alto grado de selectividad y estereoselección (**Tabla 2.8**). El borohidruro de sodio (NaBH_4) y el hidruro de litio y aluminio (LiAlH_4) son los más ampliamente utilizados. NaBH_4 es un agente reductor suave que reacciona rápidamente con cetonas y aldehídos, mientras que LiAlH_4 es un donador de hidruro mucho más poderoso, reduce rápidamente ésteres, ácidos, amidas, así como también aldehídos y cetonas. La hidrogenación catalítica también puede ser utilizada, pero resulta un proceso menos eficiente que el uso de hidruros metálicos. Por su parte, la agrupación amida puede ser reducida mediante el empleo de diferentes hidruros, pero dependiendo de la naturaleza del mismo puede obtenerse el grupo amino o el correspondiente aldehído. El grupo amida es poco sensible a la reducción catalítica empleando hidrógeno y no reacciona con NaBH_4 . Por tratarse de un derivado de ácido reacciona con el diborano, reactivo al que es poco sensible la agrupación cetona.

Tabla 2.8.- Resultados de la acción de diferentes agentes reductores sobre cetonas y amidas.

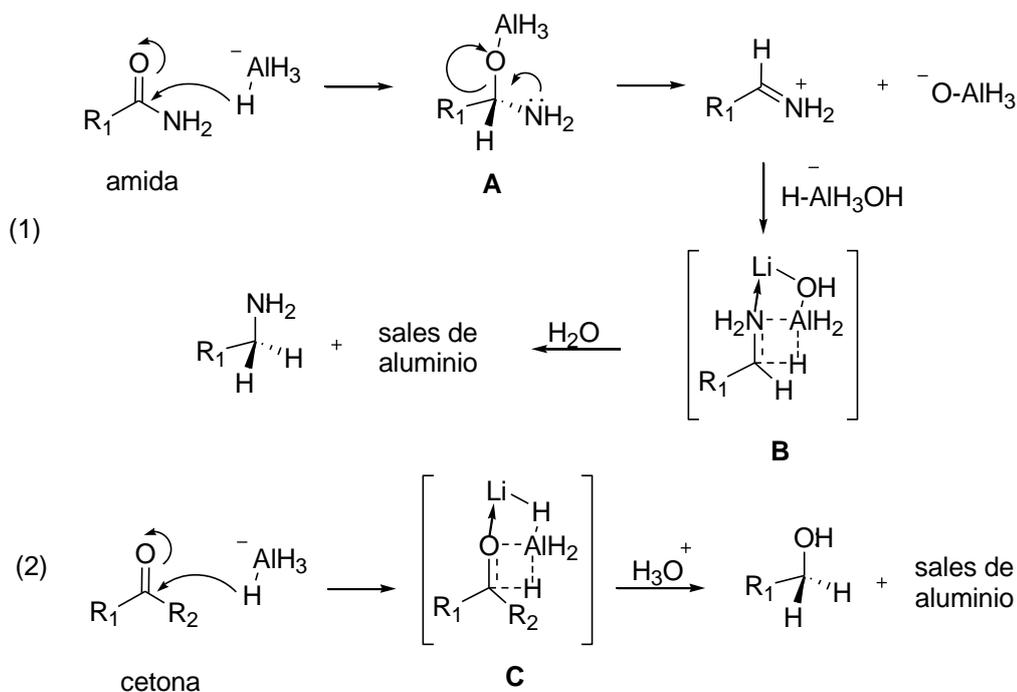
Función	H_2 /catalizador	NaBH_4	LiBH_4	LiAlH_4	$(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$	B_2H_6
		alcoholes lentamente	alcoholes	alcoholes	alcoholes	alcoholes lentamente
		aminas lentamente	no reacciona	aminas primarias	aminas	aldehído
						aminas primarias



En base a lo expuesto, y con el objeto de asegurar la reducción de ambos grupos funcionales en un único paso de reacción, se optó por el uso de LiAlH_4 . Es de destacar que este agente reductor se emplea en solventes apróticos anhidros. Los mecanismos desarrollados en el **Esquema 2.65** presentan la reacción de este reductor con la agrupación amida (1) y con el grupo carbonilo (2).

En el primer caso, el intermediario **A** produce un ion iminio por eliminación del resto oxigenado frente al nitrogenado, a causa de la pobre capacidad de este último como grupo saliente. El subsiguiente ataque del reductor (intermediario **B**) seguido del tratamiento de la mezcla de reacción con un solvente prótico, tal como agua o alcohol, conlleva a la obtención selectiva de la amina. Por su parte, ataque del hidruro a la cetona (**Esquema 2.65** (2)) lleva al intermediario **C**, el cual por tratamiento con un solvente prótico, tal como agua o alcohol, genera el correspondiente alcohol.

La formación de los intermediarios **B** y **C**, especies que se mantienen hasta el final de la reacción, disminuye la capacidad reductora del correspondiente hidruro por efecto estérico. De esta manera, el LiAlH_4 no cede los cuatro átomos de hidrógeno que posee. En el caso particular de la reducción del grupo carbonílico, el intermediario voluminoso **C** favorecería la formación de uno de los posibles diastereoisómeros, en la generación de un nuevo centro asimétrico, a partir de la agrupación metilcetona, en los derivados **110**.



Esquema 2.65.- Mecanismo de reducción de amidas (1) y cetonas (2) con LiAlH_4 .

Las distintas condiciones de reducción de las cetoamidas **110** se presentan en la **Tabla 2.9**. El primer intento de reducción usando LiAlH_4 (3 equiv) fue realizado sobre la amida (1 equiv) **110b**.¹⁰⁸ La mezcla de reacción se mantuvo con calentamiento a la temperatura de reflujo del solvente (THF) durante 3 hs. Luego del procesamiento del crudo de reacción la amida fue recuperada sin reaccionar (entrada 1, **Tabla 2.9**). El experimento fue repetido con agregado de exceso de LiAlH_4 (5 equiv) (entrada 2). A partir del análisis del espectro de ^1H -RMN del crudo de esta reacción pudo inferirse que la reducción era incompleta, predominando la amida de partida (65%). Finalmente, empleando estas mismas condiciones de reacción (entrada 2) y prolongando el calentamiento a 18 hs, se consiguió la reducción total de ambos grupos funcionales para dar el aminoalcohol **5b** con un 50% de rendimiento (entrada 3). Sobre la amida **110a** se ensayaron las mismas condiciones empleadas en la entrada 3 y de esta manera se pudo aislar el aminoalcohol **5a** con un mejor rendimiento (75%) (entrada 4).

Tabla 2.9.- Condiciones de reacción para la obtención de los derivados **5**.

$\text{110a } n = 0$
 $\text{110b } n = 1$

$\text{5a } n = 0$
 $\text{5b } n = 1$

Entrada	Sustrato	Relación molar ^a	Tiempo (h)
1	110b	3:1	3
2	110b	5:1	3
3	110b	5:1	18
4	110a	5:1	18

^a Ácido/agente reductor. Reactivos y condiciones: a) LiAlH_4 , 65 °C.

Los aminoalcoholes obtenidos a partir de las amidas **110**, se correspondieron con uno solo de los diastereoisómeros posibles. Tras la reducción del grupo carbonilo de la metilcetona se genera un nuevo carbono asimétrico con una sola de las configuraciones posibles, lo cual podría explicarse por la aplicación del modelo de Felkin-Anh,¹⁰⁹ ya utilizado para asignar la estereoquímica de sustratos similares.^{45,48} El impedimento estérico generado por el intermediario justificaría que el grupo oxhidrilo del alcohol resultante se ubique por la misma cara del grupo *gem*-dimetilo, tal como se muestra en la **Figura 2.13**.

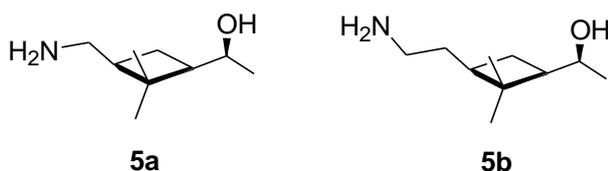


Figura 2.13.- Estereoquímica de los aminoalcoholes obtenidos.

Con la ruta optimizada en el presente trabajo, ha sido posible obtener los compuestos **5** con mejores rendimientos y empleando una secuencia sintética más corta respecto de la previamente reportada.⁴⁸

El término síntesis formal ha sido definido como aquel proceso sintético de un intermediario clave que ya ha sido convertido en una molécula blanco. En este caso particular los aminoalcoholes **5**, ya han sido convertidos en ACBN con demostrada actividad biológica (**Figura 2.13**).³⁸ Por tanto la obtención de los aminoalcoholes **5** se constituye en una síntesis formal de ACBN.

A partir del aminoalcohol **5a** se han preparado los compuestos **111** y **112** (**Figura 2.14**), los cuales han resultado activos frente al RSV ($IC_{50} = 2,4 \mu\text{g/mL}$) y al VV ($IC_{50} = 70 \mu\text{g/mL}$) respectivamente, sin mostrar toxicidad en las células en que fueron incubados (células HeLa para RSV y E6SM para VV). Por su parte, los compuestos **113** y **114**, derivados del aminoalcohol **5b**, fueron activos frente al RSV ($IC_{50} = 3 \mu\text{g/mL}$) y al VV ($IC_{50} = 40 \mu\text{g/mL}$) respectivamente, sin resultar citotóxicos frente a los sistemas celulares empleados.^{5,38}

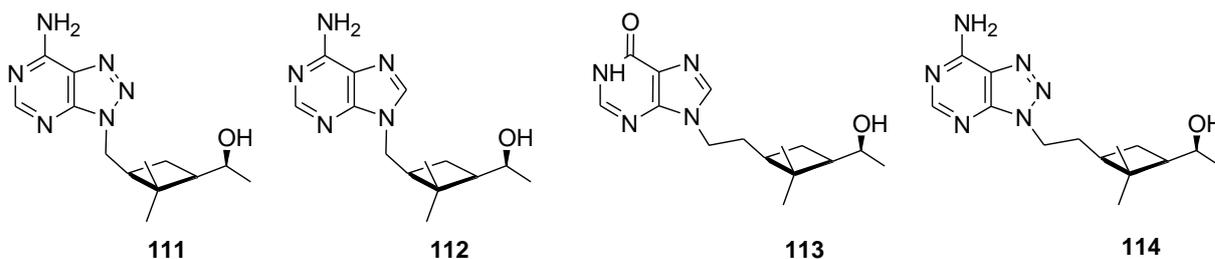


Figura 2.14.- ACBN derivados de los aminoalcoholes **5**.



Conclusiones

En este capítulo se desarrolló el trabajo experimental llevado a cabo para dar cumplimiento a dos de los objetivos planteados en la presente Tesis Doctoral.

La obtención de ACBN 1,3-*trans*-disustituidos, derivados del desplazamiento nucleofílico con inversión de la configuración (S_N2) a partir de precursores 1,3-*cis*-disustituidos, preparados a partir de (-)-(1*S*)-verbenona no fue posible. Este hecho puede ser atribuido al impedimento estérico que ofrece la agrupación *gem*-dimetilo presente en el pequeño anillo ciclobutánico sobre el átomo de carbono (C2) vecino al centro de reacción.

Por otra parte, fue posible la optimización de una ruta sintética para la preparación de los aminoalcoholes homocirales **5a** y **5b**, compuestos ciclobutánicos 1,3-*cis*-sustituidos, a partir de (-)-(1*S*)-verbenona y (-)-(1*S*)- α -pineno, respectivamente, lo cual constituye una síntesis formal de varios ACBN.

Se han sintetizado catorce compuestos ciclobutánicos enantiopuros, a partir de (-)-(1*S*)-verbenona y (-)-(1*S*)- α -pineno, como así también tres derivados del (-)-mentol. De estos compuestos, seis se han descrito por primera vez en el marco de este trabajo de investigación.



Sección experimental

Los solventes y reactivos comerciales han sido utilizados en la mayoría de los casos sin purificación adicional o bien, cuando ha resultado necesario, se han purificado por metodologías estándares.^{64,110} Los reactivos, (-)-(1*S*)- α -pineno (98 %) y (-)-(1*S*)-verbenona (94 %), fueron adquiridos en Acros Organics y utilizados sin purificación. Las balanzas empleadas fueron: balanza de precisión (hasta diez milésimas de gramo) Mettler Toledo AB204 y balanza granataria (hasta la centésima de gramo) Mettler P1200N. Las destilaciones a presión reducida se han realizado en un evaporador rotatorio Büchi R110. Todas las reacciones fueron realizadas en balones secados en una estufa CHR/I Dalvo instrumentos. Las reacciones promovidas por microondas se han realizaron en un equipo Anton-Paar Monwave 300 con sensor de temperatura por IR.

Las CCD se han realizado sobre cromatofolios de aluminio cubiertos por silica gel 60 F₂₅₄ Merck de 0.25 mm de grosor. Los reveladores utilizados han sido:

- ☞ irradiación con lámparas de UV con longitudes de onda de 254 nm y 366 nm.
- ☞ pulverizando el cromatofolio con una solución acuosa de KMnO₄ o etanólica de *p*-anisaldehído en etanol (2.2 %v/v).
- ☞ cámara con iodo.

Las cromatografías en columna se han realizado utilizando sílica Kieselgel 60 de 240-400 mesh como fase estacionaria, utilizando vacío y con el solvente o mezcla de solventes indicados para cada caso.

Los puntos de fusión fueron determinados en un equipo Thomas-Hoover. Las rotaciones ópticas específicas $[\alpha]_D$ se han determinado en un polarímetro Perkin-Elmer 343, utilizándose una cubeta de 10 cm de longitud para realizar las medidas y los valores de $[\alpha]_D$ son informadas en 10⁻¹ ° cm² g⁻¹. Las concentraciones (*c*) se expresan en g/100 mL.

Los espectros de ¹H y ¹³C-RMN fueron realizados en CDCl₃, DMSO-d₆ o D₂O según se indica en cada caso en los siguientes equipos:

- Equipo Bruker-Oxford BZH 300/89 de 7.049 tesla, para los espectros de ¹H a 300 MHz y de ¹³C a 75 MHz. Probe de 5 mm multinuclear Z3150/0006. Sistema de control y



adquisición de datos Bruker Avance III. Software de administración y procesado Bruker Topspin 3.2.

- Equipo Bruker UltraShield de 11.747 tesla, con sistema de shim BOSS II, para los espectros de ^1H a 500 MHz y de ^{13}C a 125 MHz. Probe multinuclear Bruker SmartProbe BBFO (5 mm) con gradiente Z. Sistema de adquisición de datos y control Bruker Avance II.
- Equipo Bruker UltraShield 14.095 tesla con sistema de shim BOSS II, para los espectros de ^1H a 600 MHz y de ^{13}C a 150 MHz. Probe multinuclear Bruker SmartProbe BBFO (5 mm) con gradiente Z. Sistema de adquisición de datos y control Bruker Avance III.

Si no se indica lo contrario, los espectros fueron realizados a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en ppm, utilizando el propio solvente deuterado como referencia interna:

CDCl_3 : δ 7.24 y 77.0 ppm para ^1H y ^{13}C , respectivamente.

D_2O : δ 4.80 ppm para ^1H .

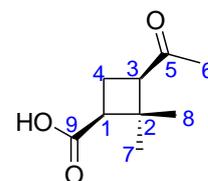
$\text{DMSO}-d_6$: δ 2.49 y 39.7 ppm para ^1H y ^{13}C , respectivamente.

Las constantes de acoplamiento (J) en todos los espectros de ^1H -RMN están informadas en Hz. Las abreviaturas utilizadas para designar la multiplicidad de las señales han sido: s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), dd (doble doblete), t (triplete), m (multiplete), ac (absorción compleja).

Los espectros de infrarrojo (IR) han sido realizados en film con un espectrofotómetro IR Nicolet 380 Thermo con transformada de Fourier y portamuestra de ATR. Los espectros de masa (HRMS) han sido registrados en la Unidad de Microanálisis y Métodos Físicos Aplicados a Química Orgánica (UMYMFOR-CONICET) de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires, con un espectrómetro Bruker micrOTOF-Q IITM.

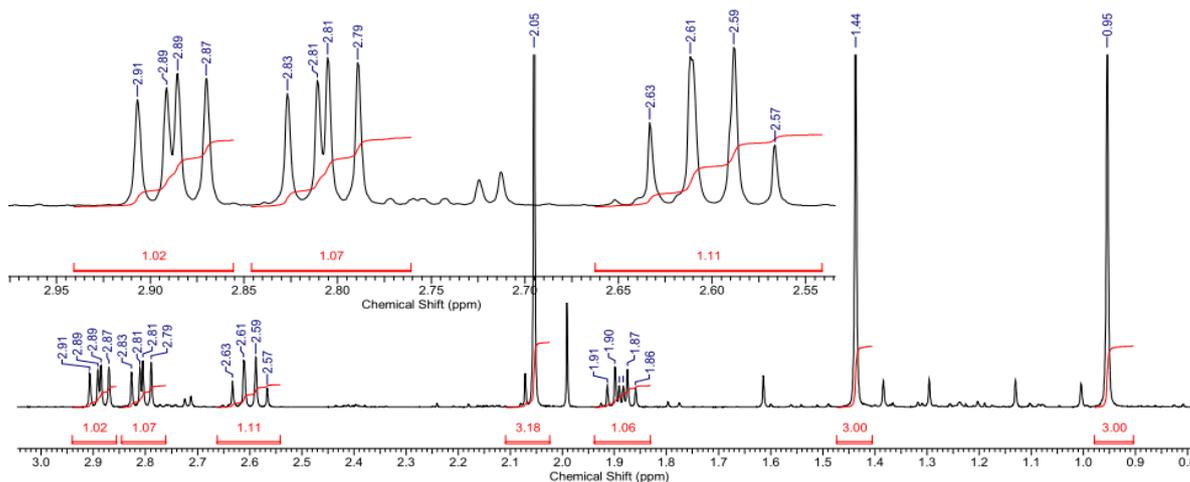
Ácido (-)-*cis*-pinonónico (ácido (1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutancarboxílico)⁵²

En un erlenmeyer de 500 mL se colocaron 47 g de NaIO_4 (219 mmoles, 3,7 equiv), una mezcla 2:2:3 de $\text{MeCN}/\text{CCl}_4/\text{H}_2\text{O}$ (186 mL), 9,0 mL de (-)- (1*S*)-verbenona (58,6 mmol, 1 equiv) y 282 mg de $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,36 mmol, 23 mol %). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante

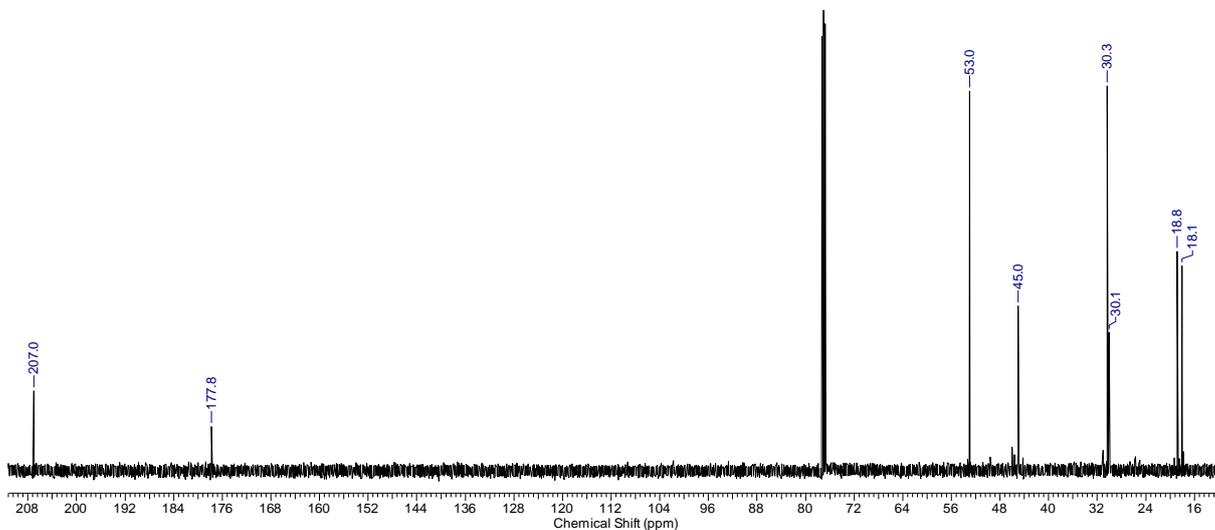


10 hs. Una vez transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción se llevó a pH 1 por el agregado

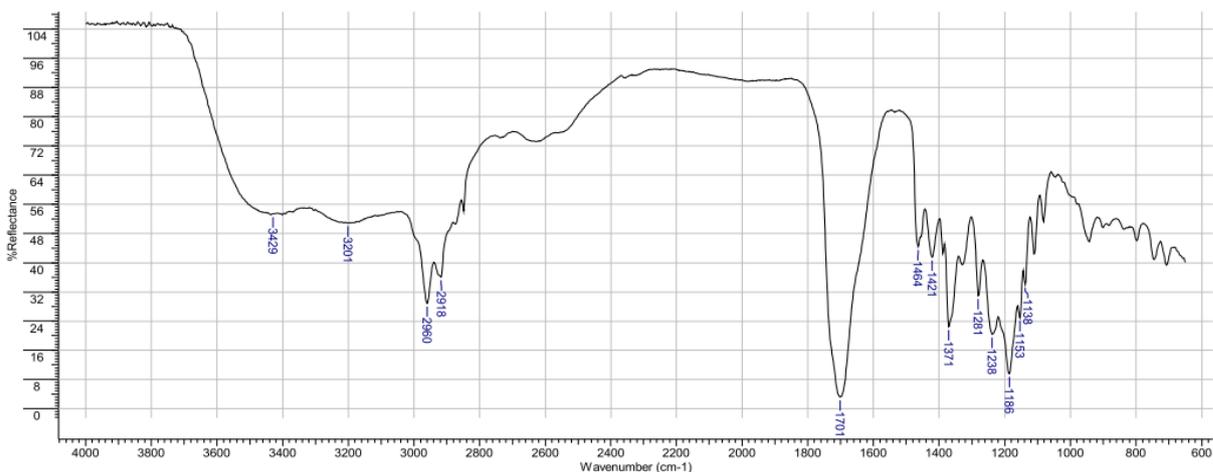
de HCl 6 M. Se extrajo con Et₂O (4x200 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío bajo campana. El aceite negro obtenido se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. Para su caracterización, una muestra analítica se disolvió en MeOH y se purificó a través de un cartucho de sílica gel, eluyendo con MeOH. ¹H- y ¹³C-RMN (500 y 125 MHz respectivamente, CDCl₃): los valores están asignados en la **Tabla 2.2**. IR: 3425, 3201, 2960, 2918, 1701, 1464, 1371, 1186, 1153 cm⁻¹.



Espectro de ¹H-RMN del ácido (-)-*cis*-pinonónico (500 MHz, CDCl₃)



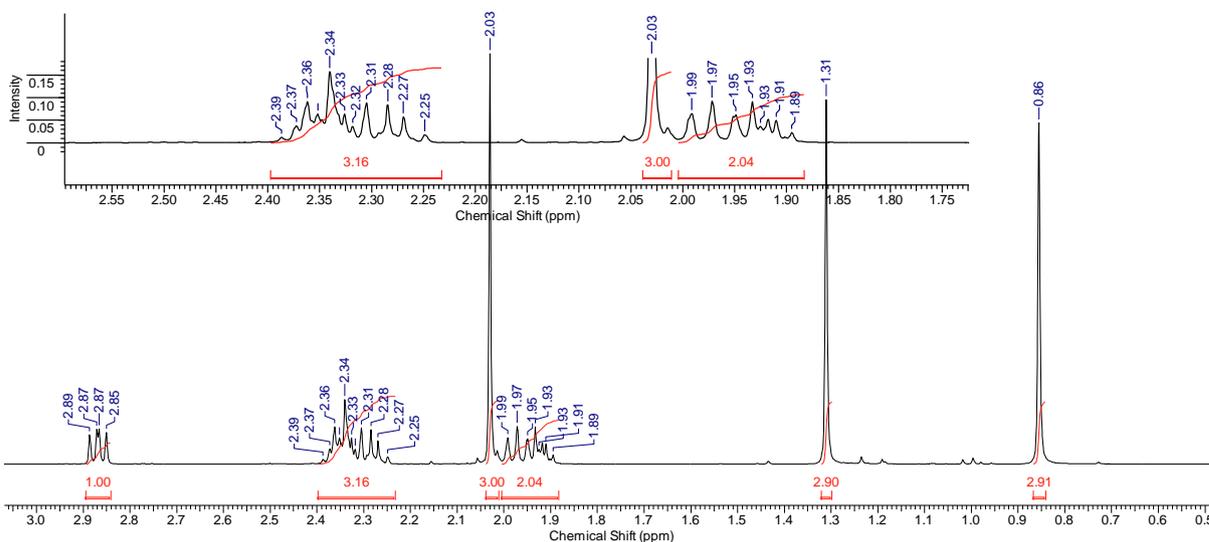
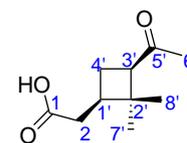
Espectro de ¹³C-RMN del ácido (-)-*cis*-pinonónico (125 MHz, CDCl₃)



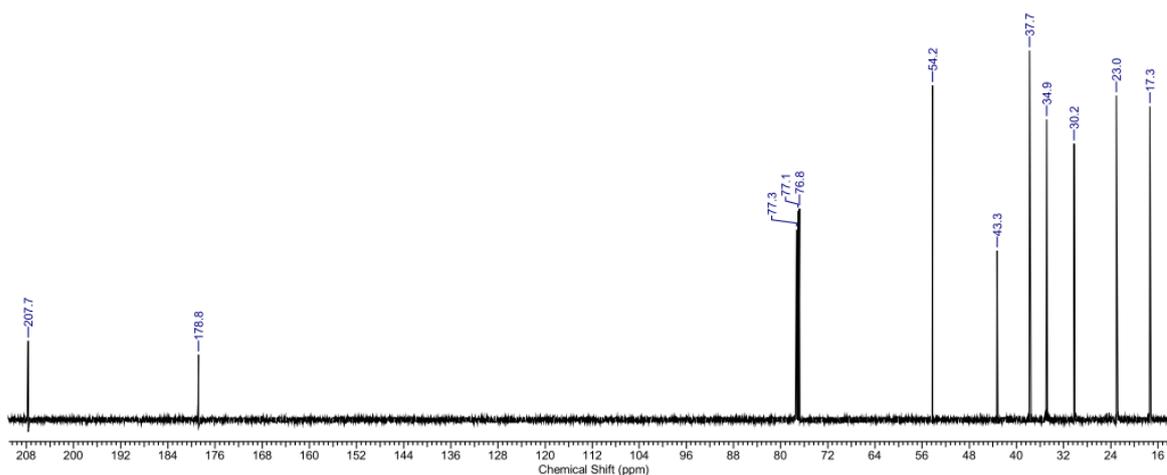
Espectro de IR del ácido (-)-*cis*-pinónico

Ácido (-)-*cis*-pinónico (ácido 2-((1'*R*, 3'*R*)-3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acético)⁵²

(-)-(*1S*)- α -pineno (9,3 mL; 58,6 mmol) fue convertido en el ácido (-)-*cis*-pinónico de acuerdo al procedimiento descrito para el ácido (-)-*cis*-pinonónico. El aceite negro obtenido se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. Para su caracterización, una muestra analítica se disolvió en MeOH y se purificó a través de un cartucho de sílica gel, eluyendo con MeOH. ¹H- y ¹³C-RMN (500 y 125 MHz respectivamente, CDCl₃): los valores están asignados en la **Tabla 2.2**. IR: 3402, 3230, 2956, 1701, 1371, 1226, 1186 cm⁻¹.



Espectro de ¹H-RMN del ácido (-)-*cis*-pinónico (500 MHz, CDCl₃)



Espectro de ^{13}C -RMN del ácido (-)-*cis*-pinónico (125 MHz, CDCl_3)

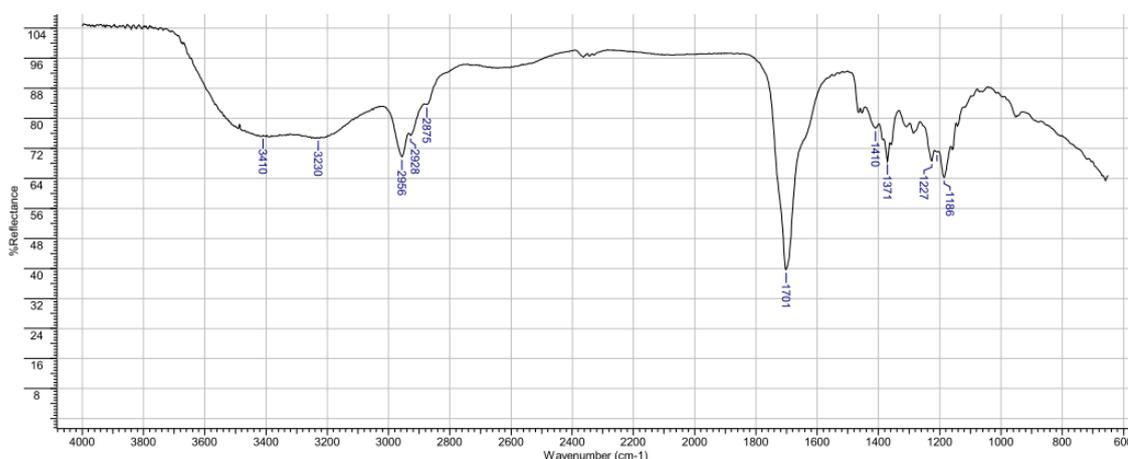
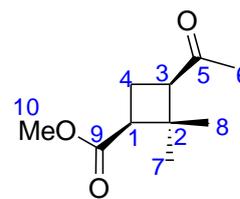


Figura 2. .- Espectro de IR del ácido (-)-*cis*-pinónico

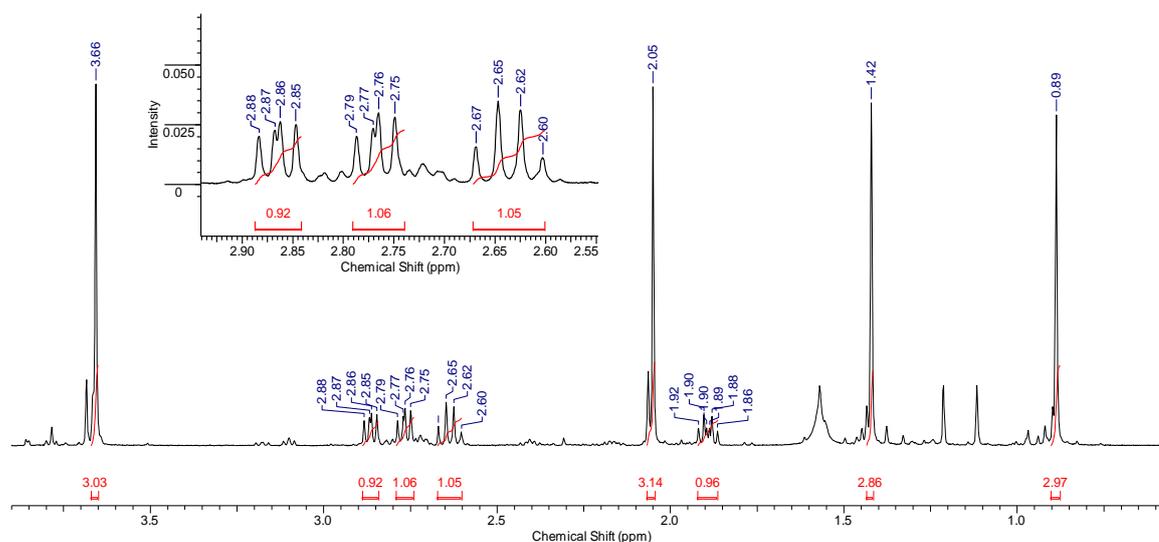
(1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutancarboxilato de metilo (**1a**)⁵²

La solución preparada en el paso anterior se dividió a la mitad y se la colocó en un erlenmeyer con agitación magnética en baño de hielo. Otro erlenmeyer conteniendo 14 g de *N*-Metil-*N*-(*p*-toluensulfonil)nitrosamida (65,3 mmol, 222 equiv) (Diazald, preparación: *vide infra*), 123 mL de Et_2O (0,53 M) se colocó en un baño de glicerina con y agitación magnética. Ambos erlenmeyers se ubicaron bajo campana nivelándolos para poder comunicarlos con un conector de evaporación. Se agregaron 127 mL de una solución etanólica de KOH (4,25 % p/v) al erlenmeyer conteniendo Diazald y se cubrió con el conector de evaporación colocando algodón en las juntas. Se elevó la temperatura del baño a 50 °C y se dejó con agitación hasta que el color amarillo desapareciese en la solución de Diazald.

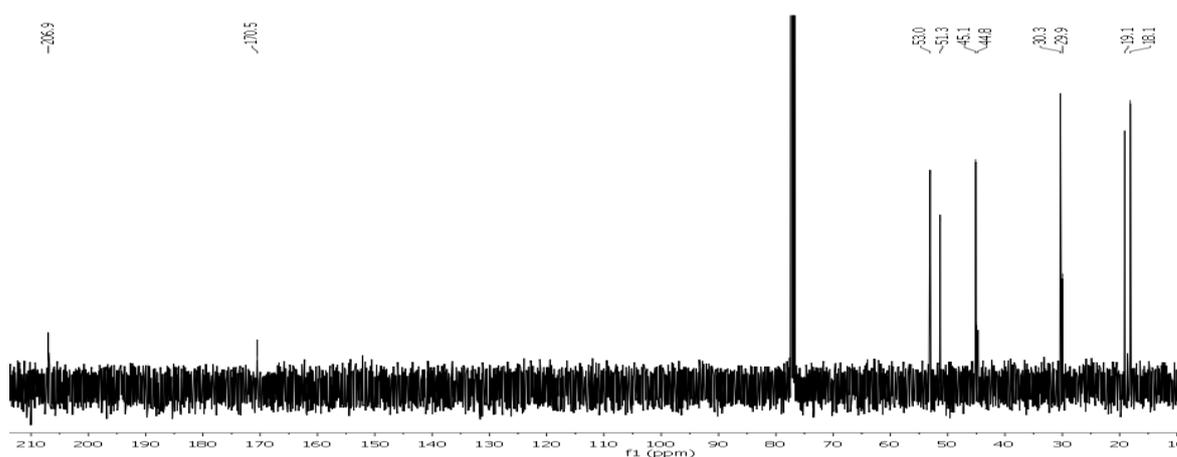


Transcurrido ese tiempo, se agregó HAc para neutralizar posibles restos de diazometano. La solución del producto se secó sobre Na_2SO_4 , filtró en un balón opaco y se dejó con agitación bajo campana toda la noche. Se repitió el procedimiento anterior con la otra mitad de la

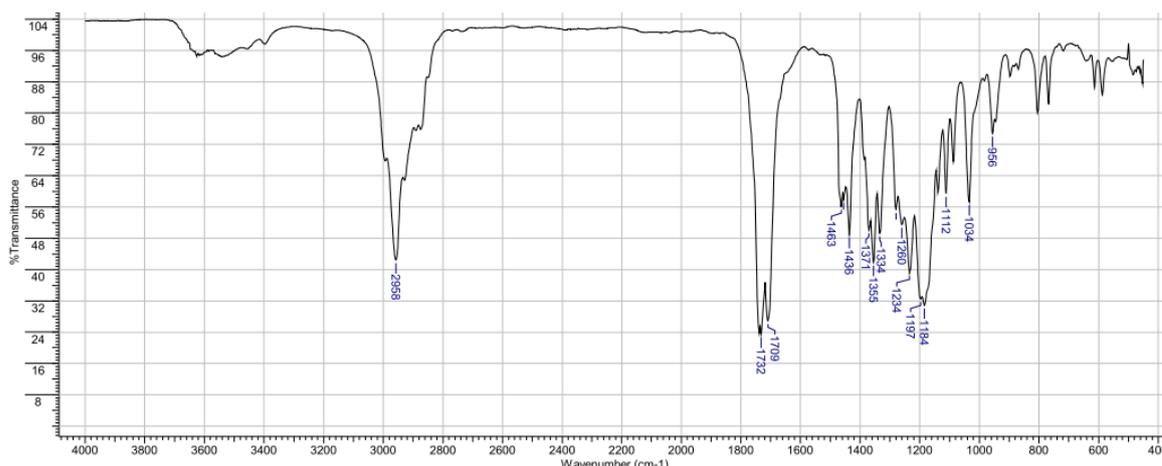
solución del ácido (-)-*cis*-pinonónico. Luego se concentró al vacío con trompa de agua para obtener 9,38 g de **1a** como un líquido pardo (87% de rendimiento para dos pasos). $[\alpha]_D - 21,7$ (c 1,61, CHCl_3); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (s, 3H, 8- H_3), 1.42 (s, 3H, 7- H_3), 1.89 (dt, $J= 7.9, 11.5$ Hz, 1H, 4- H_a), 2.05 (s, 3H, 6- H_3), 2.64 (ddd, $J= 10.8, 10.8, 11.1$ Hz, 1H, 4- H_b), 2.77 (dd, $J= 8.1, 10.9$ Hz, 1H, 1-H), 2.86 (dd, $J=7.8, 10.3$ Hz, 1H, 3-H), 3.66 (s, 3H, 10- H_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 18.1 (C8), 19.1 (C4), 29.9 (C6), 30.3 (C7), 44.8 (C2), 45.1 (C1), 51.3 (C10), 53.0 (C3), 170.5 (C9), 206.9 (C5); IR: 2957, 1732, 1709, 1436, 1355, 1184, 1034 cm^{-1} .



Espectro de $^1\text{H-RMN}$ de **1a** (500 MHz, CDCl_3)



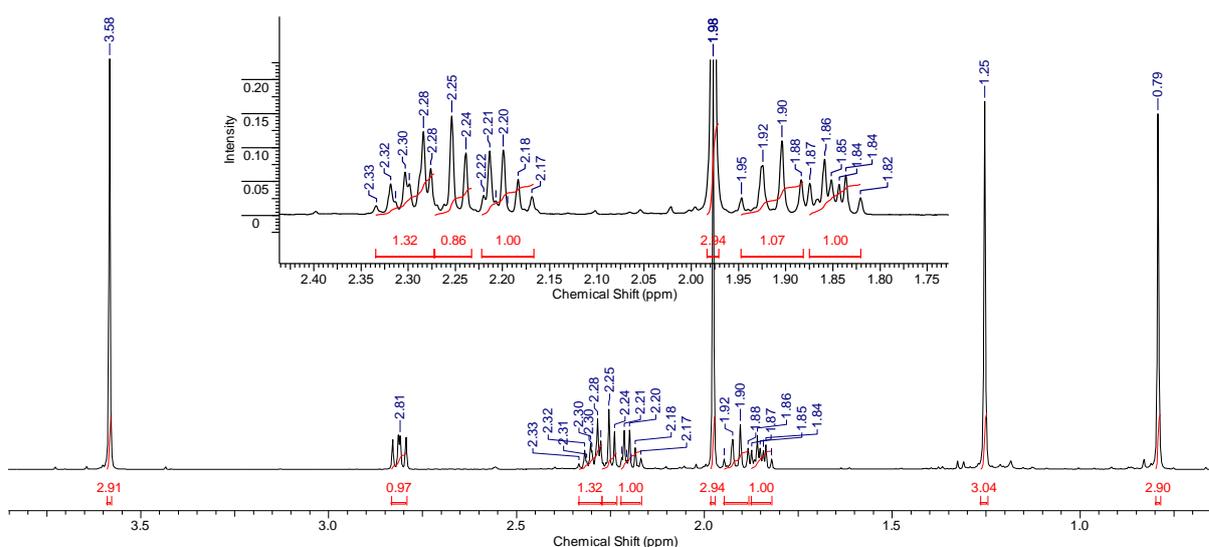
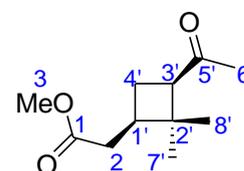
Espectro de $^{13}\text{C-RMN}$ de **1a** (125 MHz, CDCl_3)



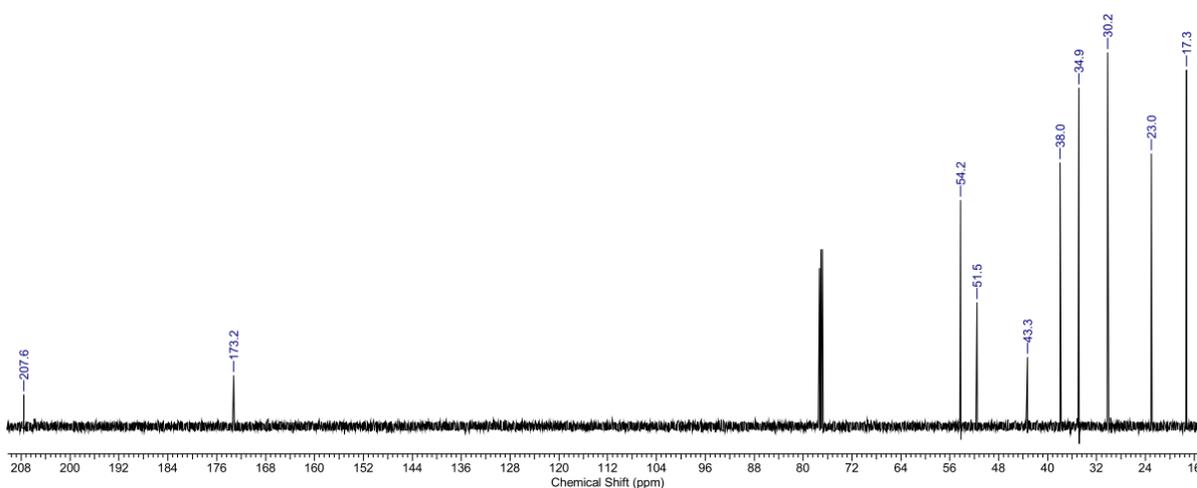
Espectro de IR de **1a**

2-((1'R,3'R)-3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acetato de metilo (1b**)⁵²**

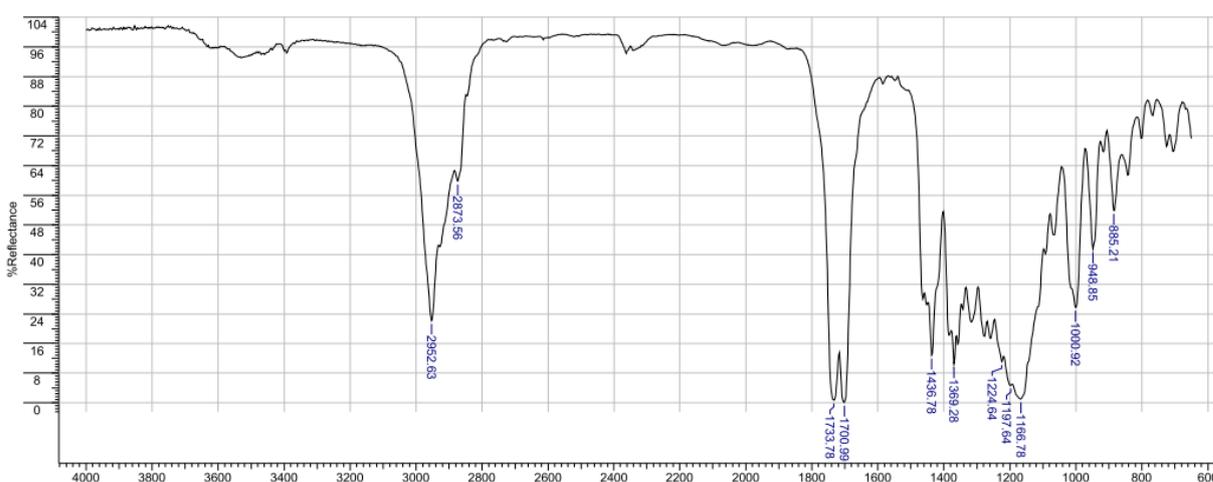
El ácido (-)-*cis*-pinónico fue convertido en **1b** de acuerdo al procedimiento descrito para **1a** obteniéndose 9,87 g de **1b** como un líquido pardo (85% de rendimiento para dos pasos). $[\alpha]_D - 32,0$ (*c* 1,65, CHCl₃); ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0.83 (s, 3H, 8'-H₃), 1.29 (s, 3H, 7'-H₃), 1.89 (dt, *J*= 7.8, 11.2 Hz, 1H, 4'-H_a), 1.95 (ddd, *J*=10.6, 10.6, 11.4 Hz, 1H, 4'-H_{a,b}), 2.02 (s, 3H, 6'-H₃), 2.29 (m, 3H, 2-H₂ y 1'-H), 2.81 (dd, *J*= 7.6, 10.1 Hz, 1H, 3'-H), 3.62 (s, 3H, 3-H₃); ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 17.3 (C8'), 23.0 (C4'), 30.2 (C6' y C7'), 34.9 (C1'), 38.0 (C2), 43.3 (C2'), 51.5 (C3), 54.2 (C3'), 173.2 (C1), 207.6 (C5'); IR: 2953, 1734, 1701, 1437, 1369, 1167, 997 cm⁻¹.



Espectro de ¹H-RMN de **1b** (500 MHz, CDCl₃)



Espectro de ^{13}C -RMN de **1b** (125 MHz, CDCl_3)



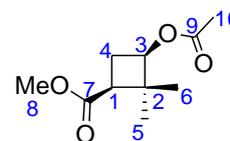
Espectro de IR de **1b**

Preparación de *N*-metil-*N*-(*p*-toluensulfonil)nitrosamida (Diazald®)⁶⁴

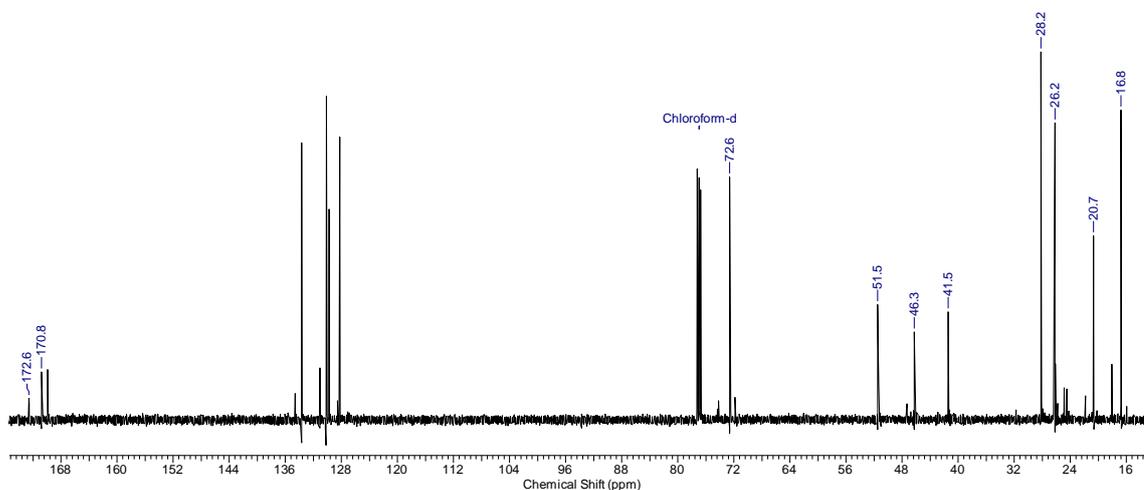
Se dividieron 160 g de cloruro de *p*-toluensulfonilo (TsCl) en tres porciones de 95, 45 y 20 g. Bajo campana se colocaron 95 g de TsCl y una solución acuosa de MeNH_2 40 % p/p (100 mL), se calentó a 80-90 °C agitando vigorosamente. Se controló el pH y cuando la solución se volvió ácida, se agregó una solución acuosa de KOH 100 % p/v (40 mL), e inmediatamente se agregó otra porción de TsCl (45 g). Cuando el pH volvió a ser ácido, se repitió la operación con TsCl (20 g) y solución acuosa de KOH (20 mL). La mezcla se dejó a 100 °C por 15 min. Transcurrido ese tiempo, se volcó la solución en un balón de 2 L conteniendo HAc (750 mL) enfriado a 0 °C y se agregó lentamente a través de un ampolla de decantación una solución acuosa de NaNO_2 50 % p/v (62,5 g). Se agregaron 350 mL de agua a la mezcla y el sólido obtenido se filtró y lavó con agua (aproximadamente 150 mL), finalmente se secó en estufa de vacío a 30 °C obteniéndose *N*-metil-*N*-(*p*-toluensulfonil)nitrosamida como un sólido amarillo (135 g, 75%).

(1*S*,3*R*)-3-acetoxi-2,2-dimetilciclobutancarboxilato de metilo (2a)³

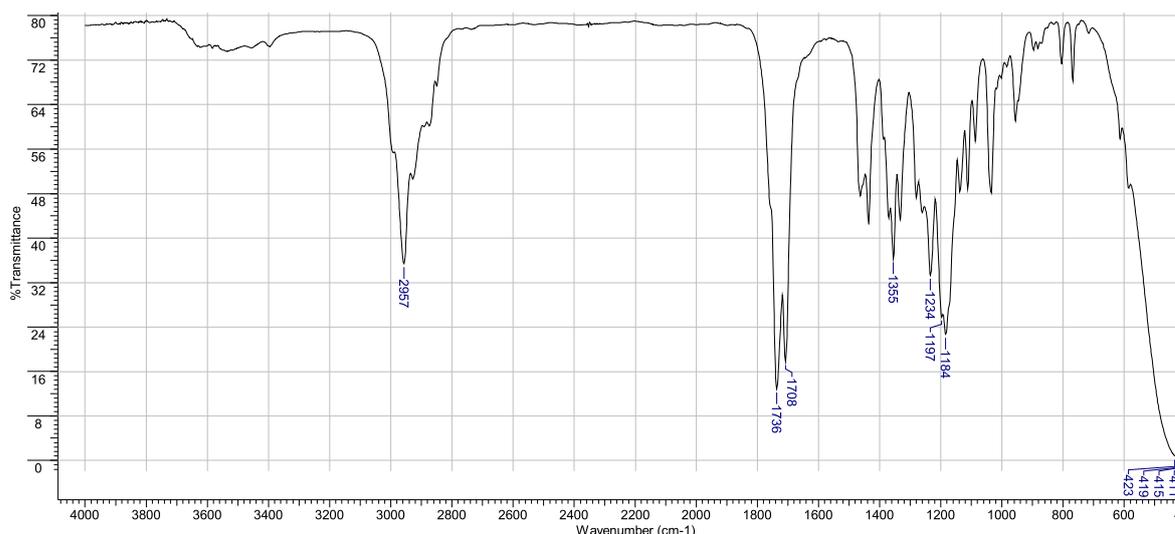
Se adicionaron 15 g de *m*CPBA (87 mmol, 1,7 equiv) a una solución de **1a** (9,4 mL; 51 mmol) en CH₂Cl₂ seco (150 mL, 0,34 M) en un balón opaco y se burbujeo N₂. La solución resultante se agitó a t. a.



por 1,5 días. Luego se cargaron 10 g adicionales de *m*CPBA (58 mmol, 1,1 equiv) y se dejó en atmósfera de N₂ por 1,5 días. El precipitado se filtró y se dejó agitando con Na₂S₂O₃ (ss) por 15 min. La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ss, 2x60 mL) o hasta no observar burbujeo, luego con NaCl (ss) y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró al vacío para obtener **2a** como un líquido pardo (6,33 g, 62%) con una pureza suficiente para ser totalmente caracterizado. [α]_D + 26,0 (*c* 2,34, CHCl₃); ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0.84 (s, 3H, 6-H₃), 1.19 (s, 3H, 5-H₃), 1.94 (s, 3H, 10-H₃), 2.25 (m, 2H, 4-H_{a y b}), 2.42 (dd, *J*= 8.7, 9.6 Hz, 1H, 1-H), 3.58 (s, 3H, 8-H₃), 4.59 (dd, *J*= 8.2, 8.2 Hz, 1H, 3-H) (Este espectro se presenta en la sección 2.3.3); ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 16.8 (C6), 20.7 (C10), 26.2 (C4), 28.2 (C5), 41.5 (C1), 46.3 (C2), 51.5 (C8), 72.6 (C3), 170.8 (C9), 172.6 (C7); IR: 2957, 1736, 1708, 1355, 1234, 1184, 1035 cm⁻¹. HRMS calc. para C₁₀H₁₇O₄ [M+H]⁺ *m/z* 201.1127, encontrado *m/z* 201.1132.



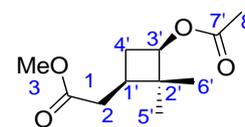
Espectro de ¹³C-RMN de **2a** (125 MHz, CDCl₃)



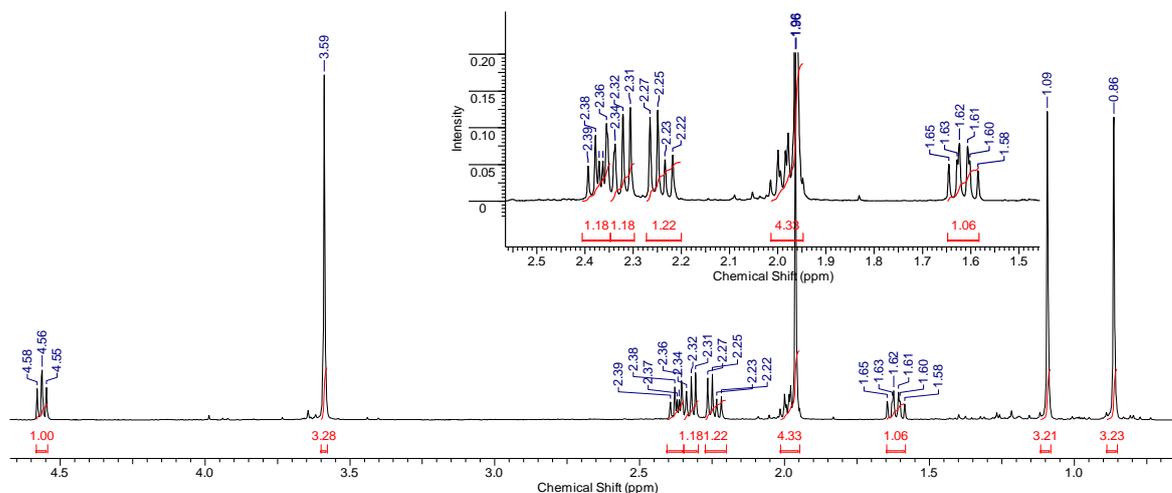
Espectro de IR de **2a**

2-((1*R*,3'*R*)-3'-acetoxi-2',2'-dimetilciclobutil)acetato de metilo (2b**)**

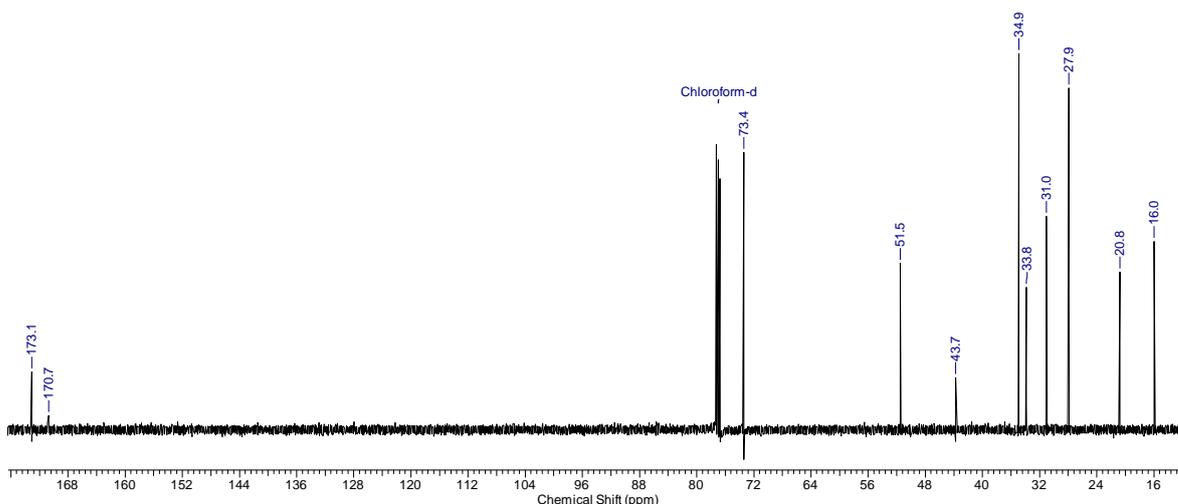
El compuesto **1b** (9,87 mL de solución; 50 mmol) fue convertido en **2b** de acuerdo al procedimiento descrito para **2a**, obteniéndose **2b** como un líquido pardo (6,93 g, 65%) con una pureza suficiente para ser



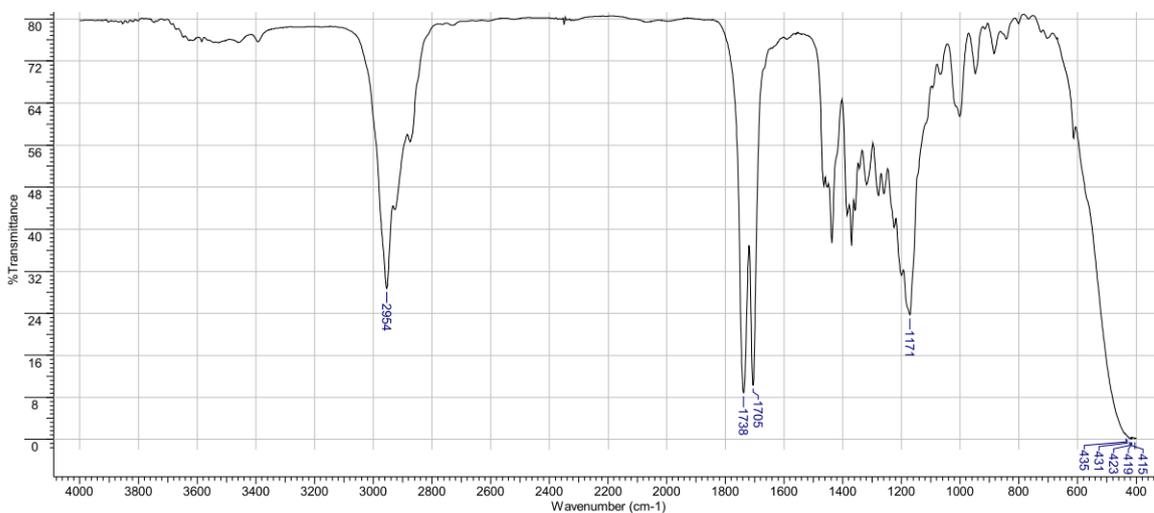
totalmente caracterizado. $[\alpha]_D + 27,2$ (*c* 8,62, CHCl_3); $^1\text{H-RMN}^{78}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 0.86 (s, 3H, 6'- H_3), 1.09 (s, 3H, 5'- H_3), 1.61 (dt, $J=8.7, 10.9$ Hz, 1H, 4'- $\text{H}_{a/b}$), 1.96 (s, 3H, 8'- H_3), 1.98 (m, 1H, 1'-H), 2.24 (dd, $J= 8.0, 15.6$ Hz, 1H, 2'- $\text{H}_{a/b}$), 2.33 (dd, $J= 7.6, 15.8$ Hz, 1H, 2'- $\text{H}_{a/b}$), 2.37 (dt, $J= 8.0, 11.4$ Hz, 1H, 4'- $\text{H}_{a/b}$), 3.59 (s, 3H, 3- H_3), 4.56 (dd, $J= 7.9, 7.9$ Hz, 1H, 3'-H); $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 16.0 (C6'), 20.8 (C8'), 27.9 (C5'), 31.0 (C4'), 33.8 (C1'), 34.9 (C2), 43.7 (C2'), 51.5 (C3), 73.4 (C3'), 170.7 (C7'), 173.1 (C1); IR: 2954, 1738, 1705, 1437, 1370, 1171 cm^{-1} .



Espectro de $^1\text{H-RMN}$ de **2b** (500 MHz, CDCl_3)



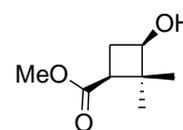
Espectro de ^{13}C -RMN de **2b** (125 MHz, CDCl_3)



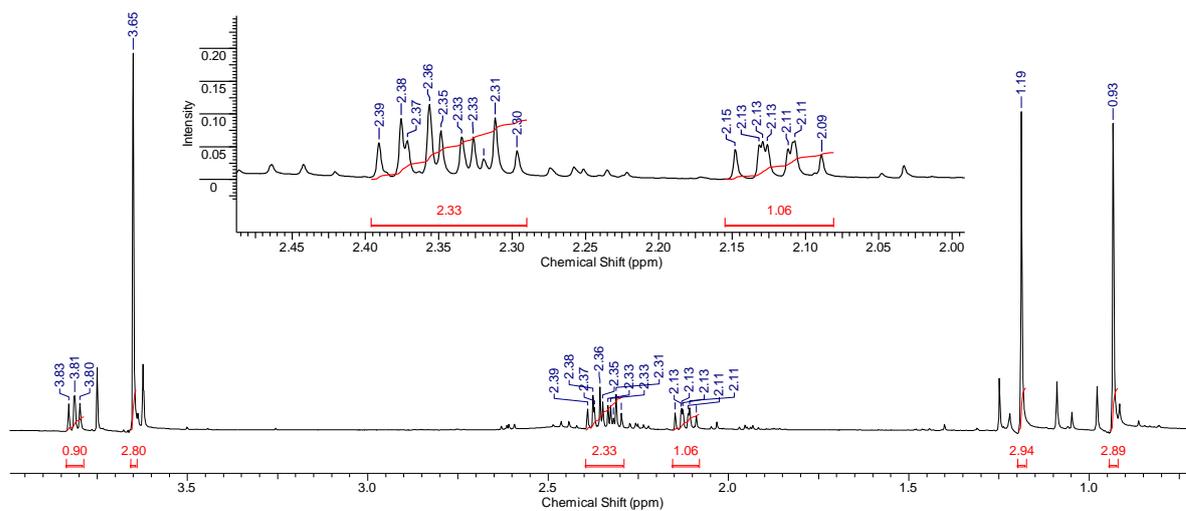
Espectro de IR de **2b**

(1*S*,3*R*)-3-hidroxi-2,2-dimetilciclobutancarboxilato de metilo (**3a**)³

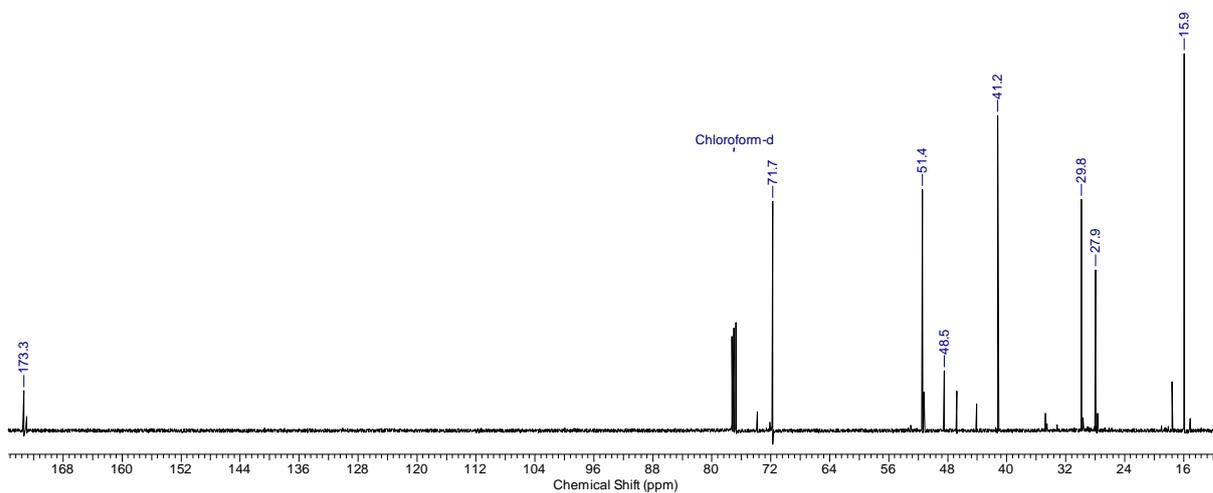
Se adicionó una solución de de 1,1 g de K_2CO_3 (8 mmol, 1,6 equiv) en $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (mezcla 1:1, 72 mL) a una solución de **2a** (1,0 g, 5 mmol, 1 equiv) en una mezcla de MeOH/THF (mezcla 2:1, 422 mL). La solución resultante se agitó a t. a. por 6 h, luego se neutralizó con NH_4Cl (ss) hasta completar 1 L. Se extrajo con EtOAc (8x250 mL) y la fase orgánica se lavó con NaCl (ss) y se secó sobre Na_2SO_4 . Se concentró al vacío para obtener **3a** como un líquido amarillo (430 mg, 55%) luego de una purificación por CCD (eluyente: Hexano/ EtOAc 3:1). $[\alpha]_{\text{D}} + 9,5$ (c 1,15, CHCl_3); ^1H - y ^{13}C -RMN (500 y 125 MHz respectivamente, CDCl_3): los valores están asignados en la **Tabla 2.3**;



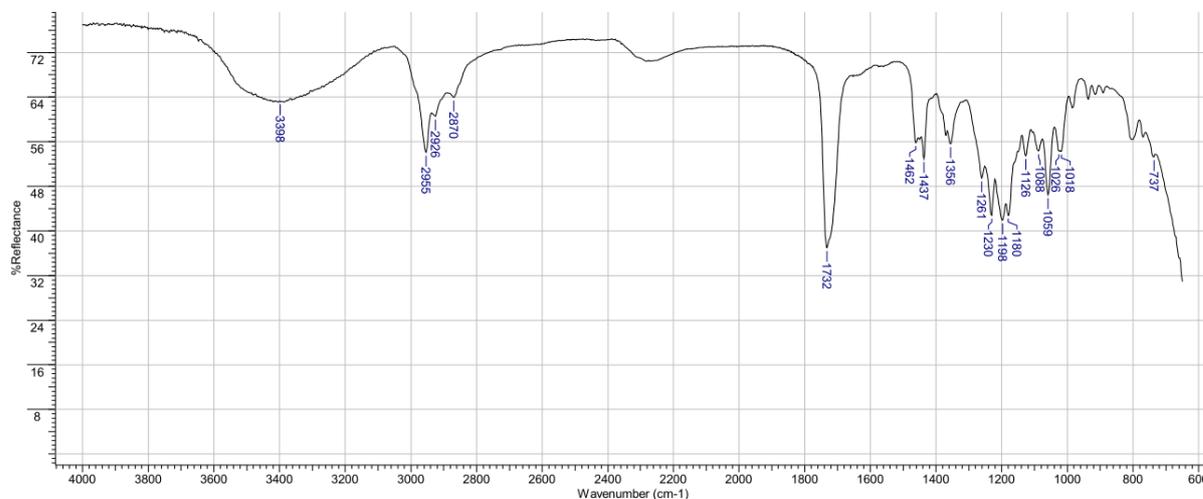
IR: 3398, 2954, 1732, 1437, 1356, 1230, 1197, 1058 cm^{-1} . HRMS calc. para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3\text{Na}$
 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 181.0841, encontrado m/z 181.0835.



Espectro de ^1H -RMN de **3a** (500 MHz, CDCl_3)



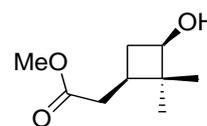
Espectro de ^{13}C -RMN de **3a** (125 MHz, CDCl_3)



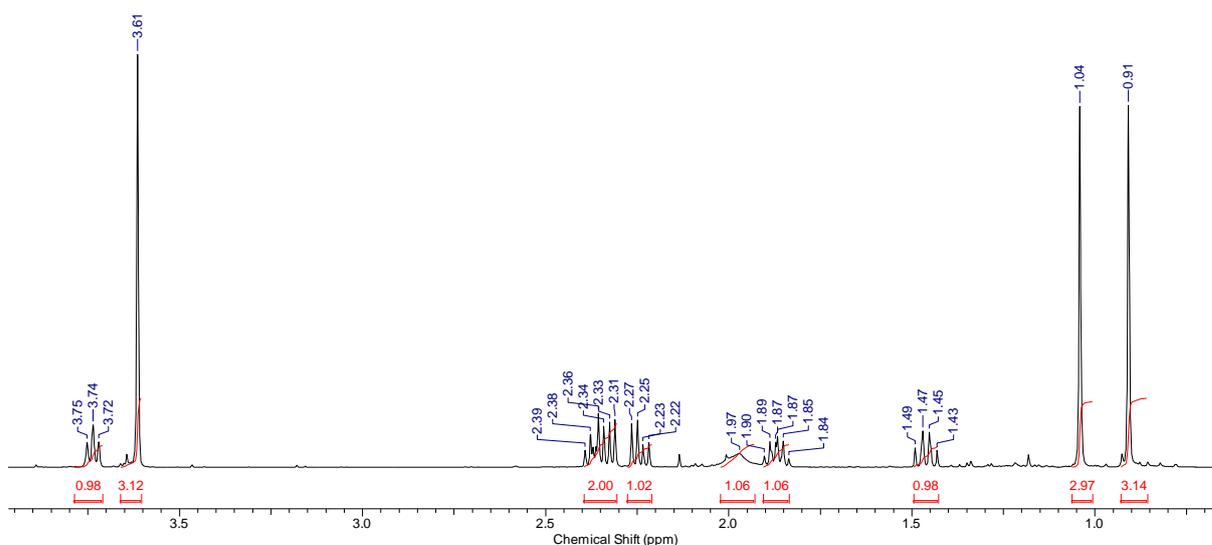
Espectro de IR de **3a**

2-((1*R*,3*R*)-3'-hidroxi-2',2'-dimetilciclobutil)acetato de metilo (**3b**)

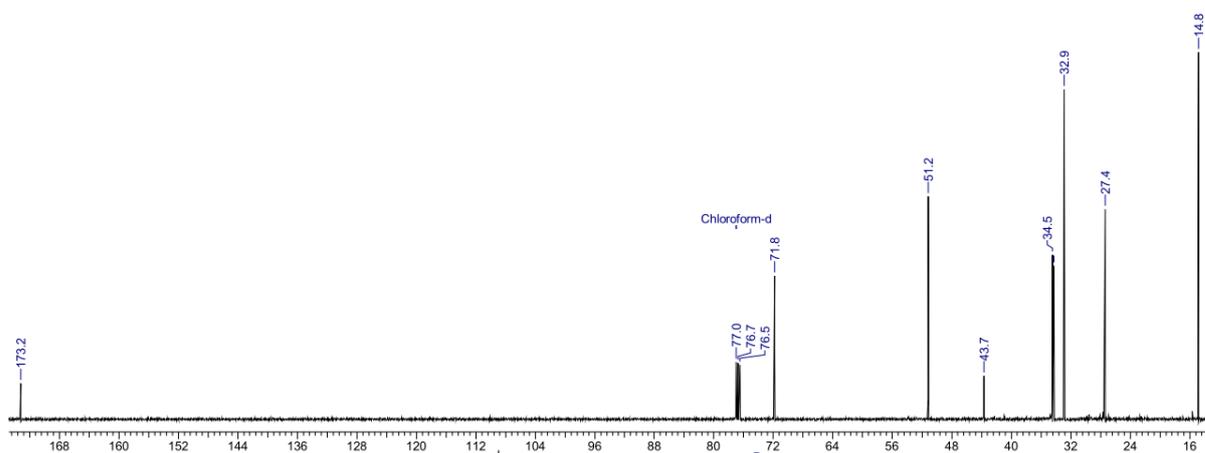
El compuesto **2b** (1,00 g; 4,7 mmol) fue convertido en **3b** de acuerdo al procedimiento descrito para **3a**, obteniéndose **3b** como un líquido amarillo (500 mg, 62%) luego de una purificación por CCD (eluyente:



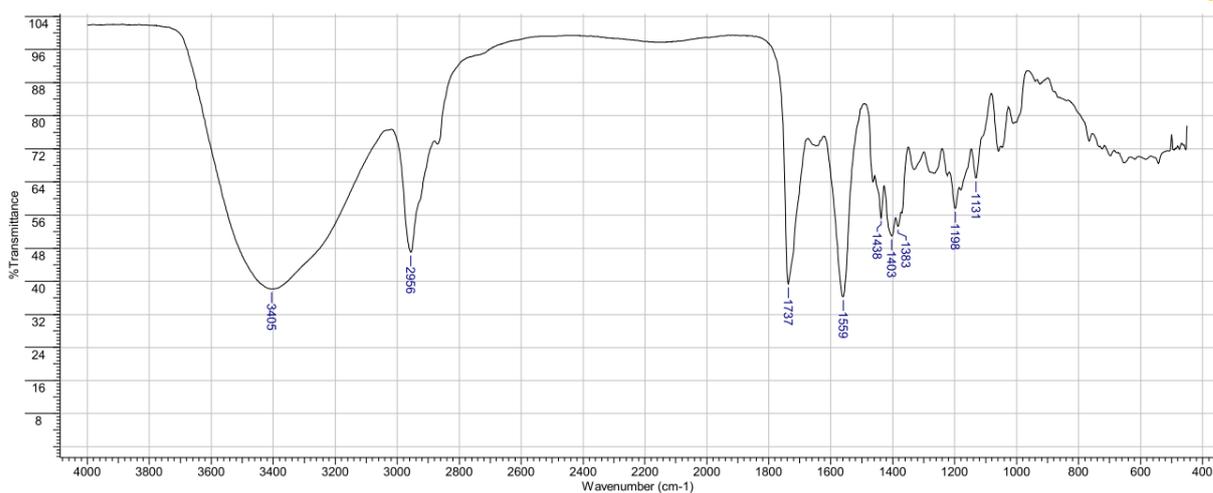
Hexano/EtOAc 3:1). $[\alpha]_D - 1,9$ (c 1,49, CHCl_3); ^1H - y ^{13}C -RMN⁷⁸ (500 y 125 MHz respectivamente, CDCl_3): los valores están asignados en la **Tabla 2.3**; IR: 3405, 2956, 1737, 1559, 1403, 1198, 1131 cm^{-1} . HRMS calc. para $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 195.0997, encontrado m/z 195.0992.



Espectro de ^1H -RMN de **3b** (500 MHz, CDCl_3)



Espectro de ^{13}C -RMN de **3b** (125 MHz, CDCl_3)

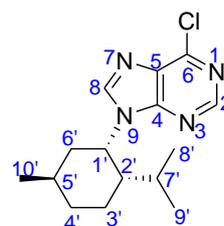
Espectro de IR de **3b**

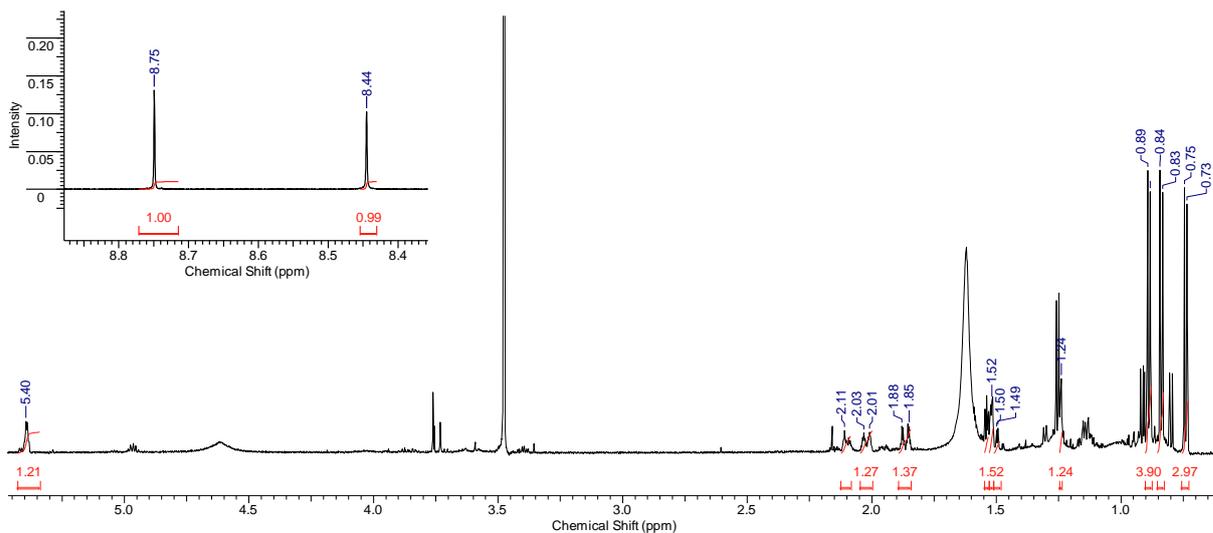
Procedimiento de acoplamiento de Mitsunobu⁸⁷

Se adicionaron 0,36 mL de DIAD (1,76 mmol; 3 equiv) a una solución de PPh₃ (0,46 g; 1,76 mmol; 3 equiv), un cicloalcanol (0,58 mmol, 1 equiv) y 6-cloropurina (0,14 g; 0,88 mmol, 1,5 equiv) en THF anhidro (30 mL) mantenida a 0 °C. La solución resultante se dejó llegar a t. a. y se agitó por 12 hs. Luego, se concentró al vacío y la mezcla resultante se purificó por CCD (eluyentes: CHCl₃/THF 4:1, Hexano/CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH 3:2:2:1, Hexano/EtOAc 9:1).

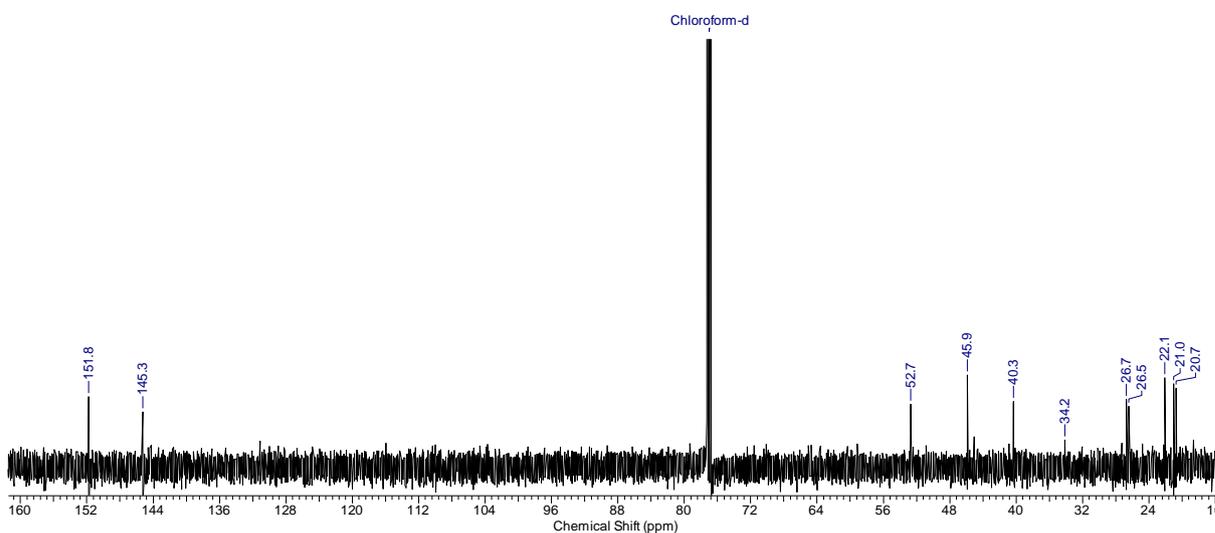
6-Cloro-9-(2-isopropil-5-metil-ciclohexil)-9H-purina (103)⁸⁹

El (-)-mentol (89 mg, 0,58 mmol) fue convertido en el compuesto **103** de acuerdo al procedimiento de acoplamiento de Mitsunobu (*vide supra*), obteniéndose **89** como un sólido blanco (42 mg, 25 %) luego de una purificación por CCD (eluyente: Hexano/CH₂Cl₂/EtOAc/MeOH 3:2:2:1) (Rf: 0,84). Pf: 138-140 °C (CHCl₃). ¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 0.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.28 (m, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.65 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.78 (s, 1H); ¹³C-RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 20.7, 21.0, 22.1, 26.6, 29.5, 34.3, 40.3, 45.9, 52.7, 130.1, 145.3, 151.8, 152.4; IR: 3433, 2968, 2925, 1709, 1417, 1367, 1228, 1092 cm⁻¹.

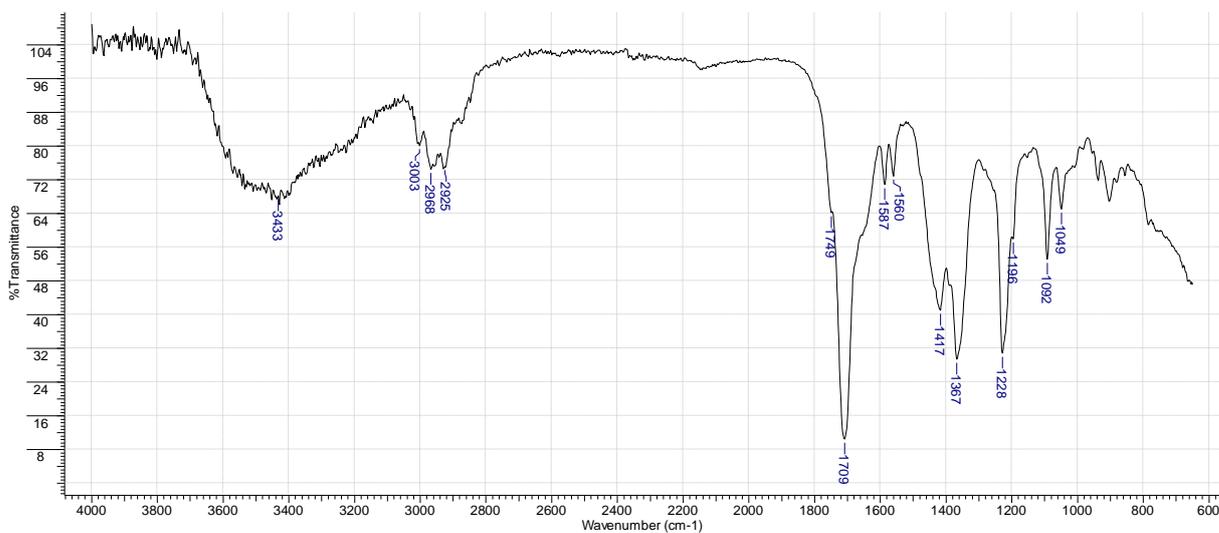




Espectro de ^1H -RMN de **103** (600 MHz, CDCl_3)



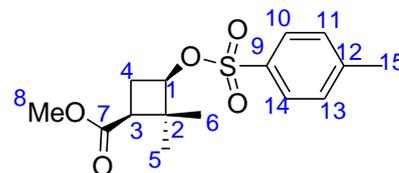
Espectro de ^{13}C -RMN de **103** (150 MHz, CDCl_3)



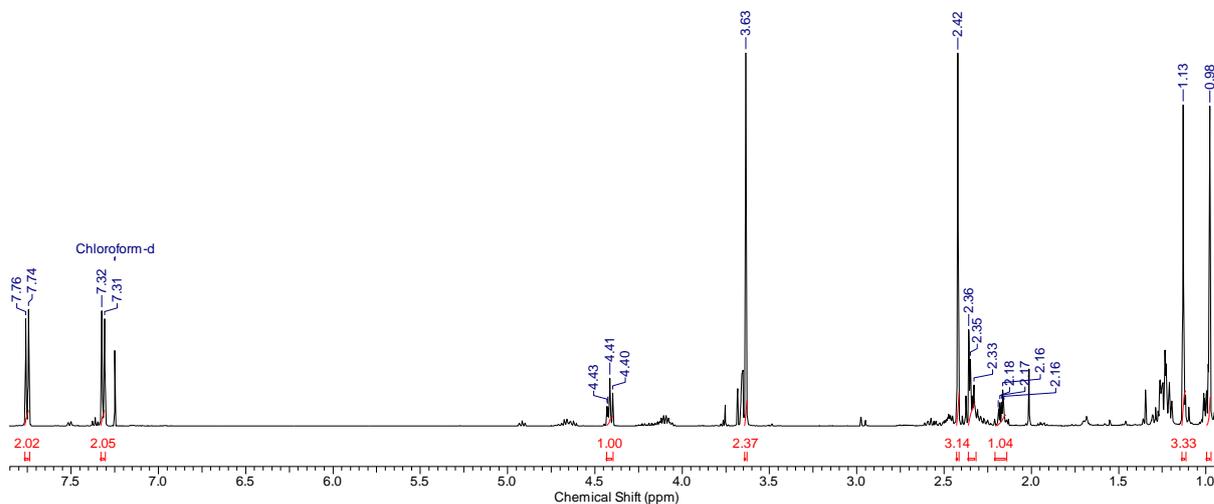
Espectro de IR de **103**

(1*R*,3*S*)-3-metoxicarbonil-2,2-dimetilciclobutil-*p*-toluensulfonato (105)

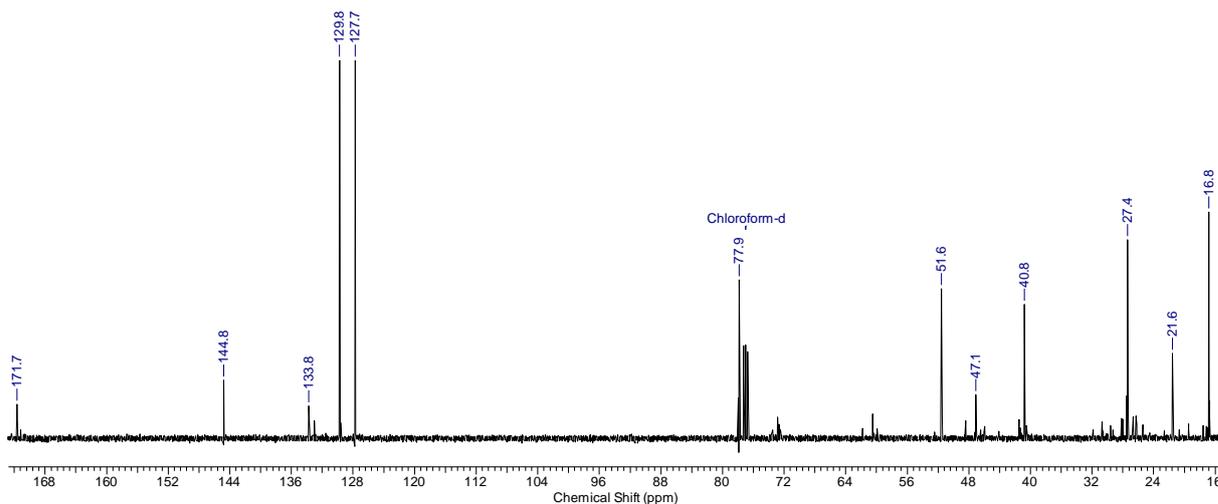
Se adicionaron 1,20 g de TsCl (6,33 mmol, 1,5 equiv) a una solución de **3a** (667 mg, 4,22 mmol, 1 equiv) en py seca (5 mL). La solución resultante se agitó a 0 °C por 12 hs. Luego se agregaron aproximadamente 5 g de hielo, se extrajo con Et₂O (3x15 mL). La fase orgánica se lavó con HCl 5% p/v (2x10 mL), con H₂O (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. El crudo de la reacción se purificó por columna cromatográfica (eluyente: Hexano/EtOAc 3:1), obteniéndose **105** como un líquido espeso de color pardo (856 mg, 65%) que solidificó a baja temperatura.



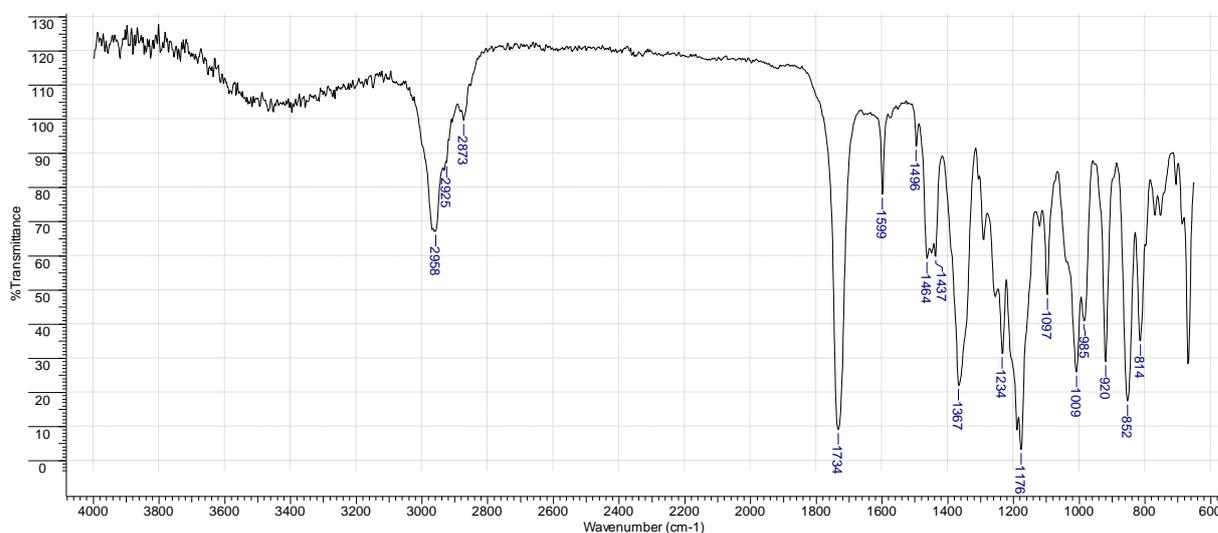
La fase orgánica se lavó con HCl 5% p/v (2x10 mL), con H₂O (5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. El crudo de la reacción se purificó por columna cromatográfica (eluyente: Hexano/EtOAc 3:1), obteniéndose **105** como un líquido espeso de color pardo (856 mg, 65%) que solidificó a baja temperatura. ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0.98 (s, 3H, 6-H₃), 1.13 (s, 3H, 5-H₃), 2.17 (m, 1H, 4-H_{a/b}), 2.34 (m, 2H, 3-H, 4-H_{a/b}), 2.42 (s, 3H, 15-H₃), 3.63 (s, 3H, 8-H₃), 4.41 (m, 1H, 1-H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 11-H, 13-H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, 10-H, 14-H); ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 16.8 (C6), 21.6 (C15), 27.3 (C4), 27.4 (C5), 40.8 (C3), 47.1 (C2), 51.6 (C8), 77.9 (C1), 127.7 (C10 y C14), 129.8 (C11 y C13), 133.8 (C9), 144.8 (C12), 171.7 (C7); IR: 2958, 2925, 2873, 1734, 1367, 1176, 1009, 852 cm⁻¹.



Espectro de ¹H-RMN de **105** (500 MHz, CDCl₃)



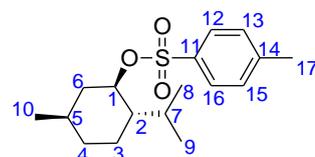
Espectro de ^{13}C -RMN de **105** (125 MHz, CDCl_3)



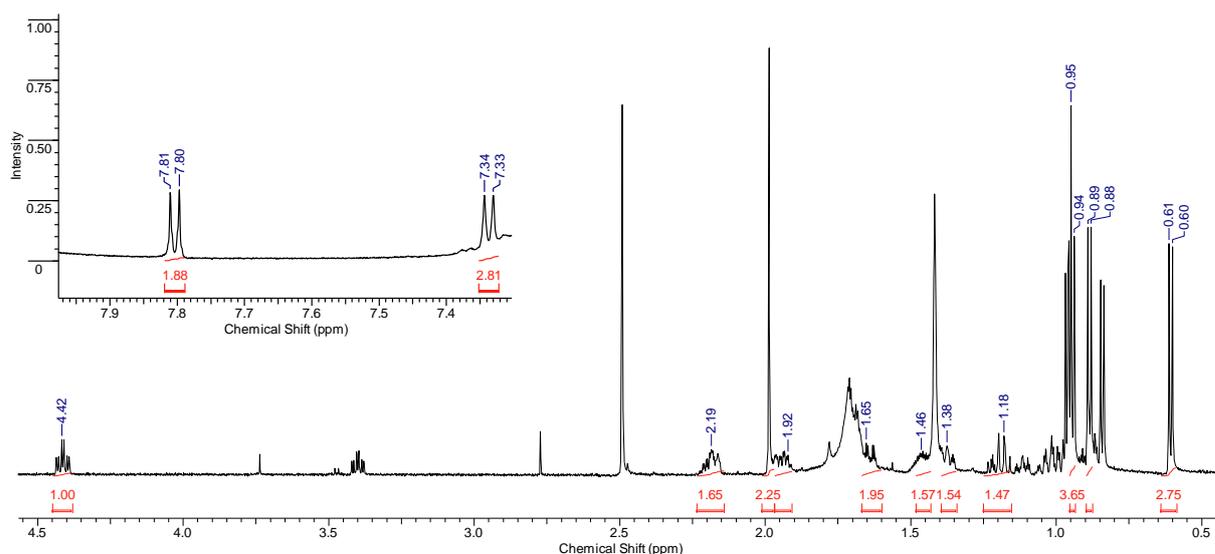
Espectro de IR de **105**

(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexil-*p*-toluensulfonato¹⁰⁰ (106)

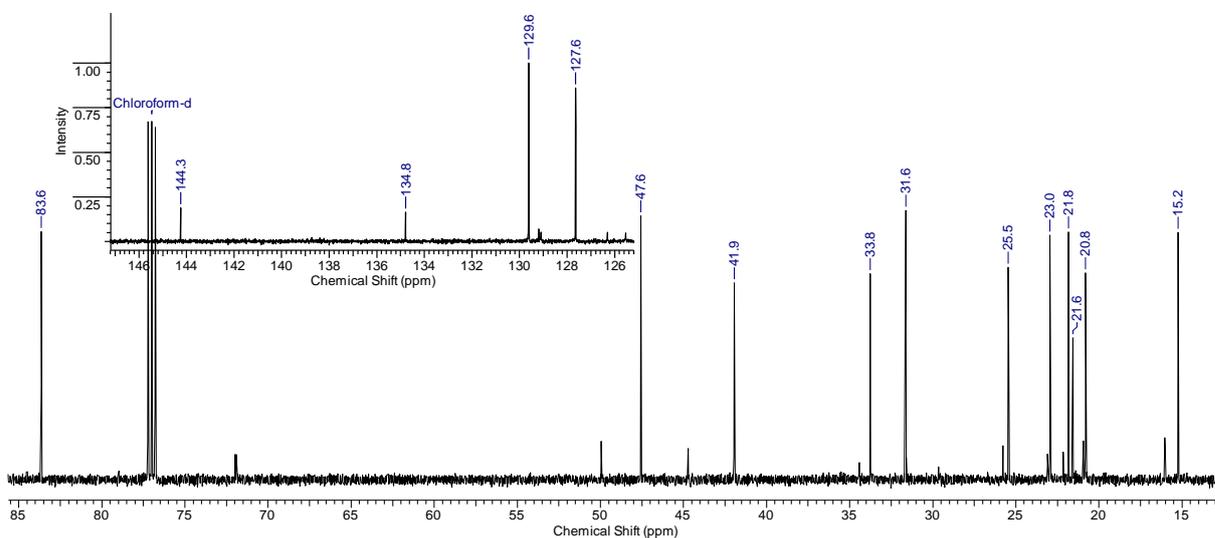
El (-)-mentol (400 mg, 2,56 mmol) fue convertido en el compuesto **106** de acuerdo al procedimiento descrito para **105**. El compuesto **106** se obtuvo como un sólido blanco (516 mg, 65%).



Pf.: 91-93 °C. ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3) δ 0.61 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 8- H_3), 0.84 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 9- H_3), 0.95 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 10- H_3), 1.18 (m, 2H, 6- $\text{H}_{a/b}$, 4- $\text{H}_{a/b}$), 1.40 (m, 2H, 2-H, 3- $\text{H}_{a/b}$), 1.64 (m, 2H, 3- $\text{H}_{a/b}$, 4- $\text{H}_{a/b}$), 1.94 (m, 1H, 7-H), 2.15 (m, 2H, 6- $\text{H}_{a/b}$, 5-H), 2.42 (s, 3H, 17- H_3), 4.41 (td, $J = 4.5, 10.9$ Hz, 1H, 1-H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, 15-H y 13-H), 7.80 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, 16-H y 12-H), ^{13}C -RMN (150 MHz, CDCl_3) δ 15.4 (C8), 20.8 (C9), 21.6 (C17), 21.8 (C10), 23.0 (C4), 25.5 (C7), 31.6 (C3), 33.8 (C5), 41.9 (C6), 47.6 (C2), 83.6 (C1), 127.6 (C16 y C12), 129.6 (C15 y C13), 134.8 (C11), 144.3 (C14); IR: 1356, 1177 (entre otras) cm^{-1} .



Espectro de ¹H-RMN de **106** (600 MHz, CDCl₃)



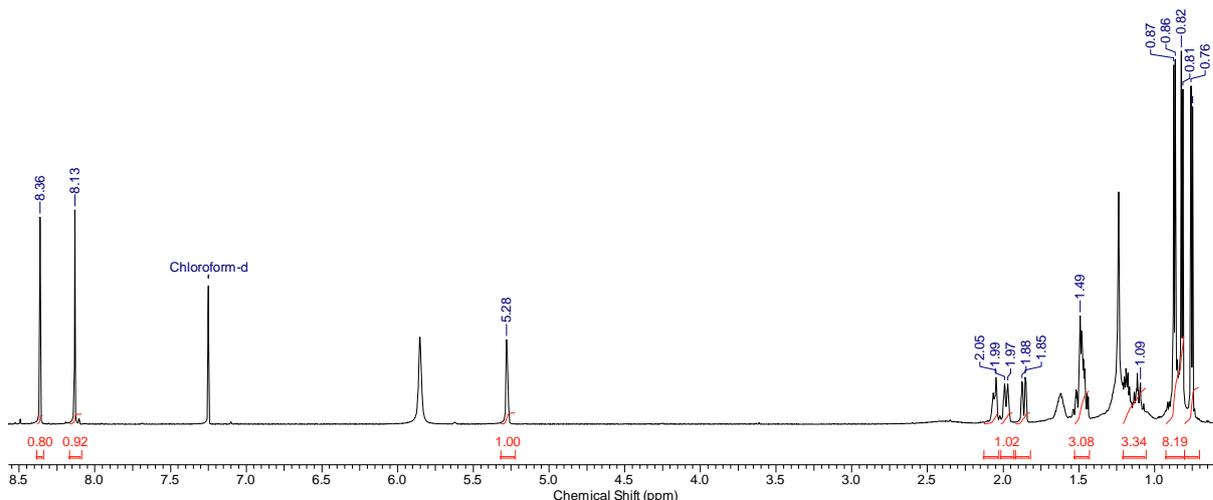
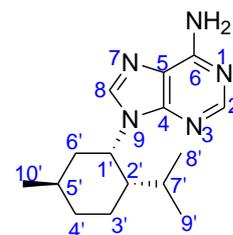
Espectro de ¹³C-RMN de **106** (150 MHz, CDCl₃)

Protocolo de S_N2 de derivados de alcoholes cíclicos⁹⁴

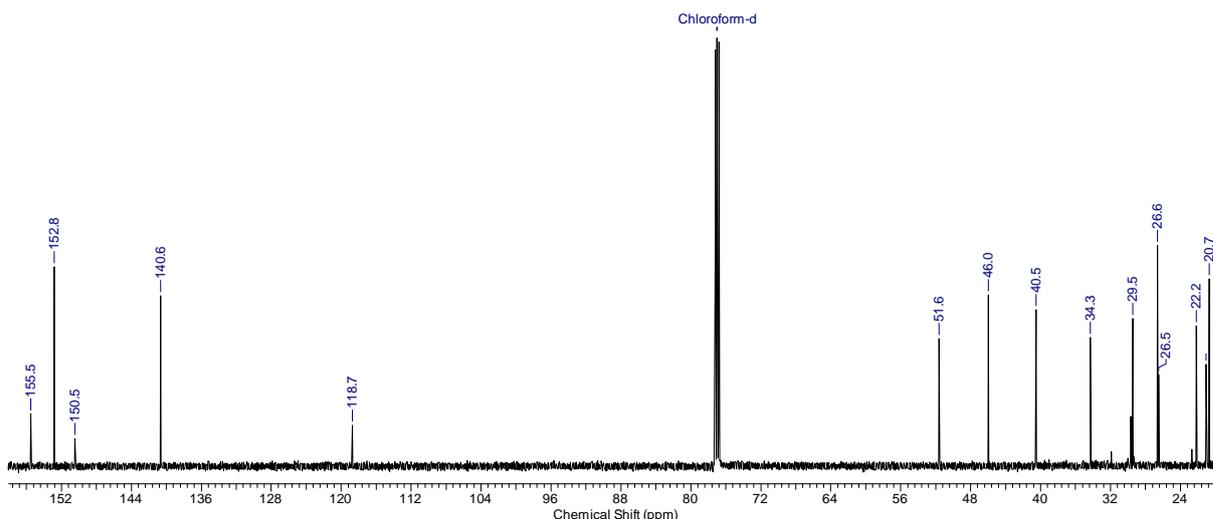
Se adicionaron 0,17 g de NaH (4,25 mmol, 2,9 equiv, dispersión al 60 % en aceite mineral) a una solución de la nucleobase (4,35 mmol, 3 equiv) en DMF (12,5 mL). La solución resultante se agitó por 4 hs a 70 °C, luego se enfrió a 0 °C y se adicionaron 2 mL de una solución del compuesto **108** (1,45 mmol, 1 equiv) en CH₂Cl₂. La mezcla se agitó a 0 °C por 32 hs y 12 hs a t. a. El precipitado formado se filtró y descartó. Luego se extrajo con CH₂Cl₂ (5x20 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl (ss, 10x15 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró al vacío y la mezcla resultante se purificó por CCD (eluyentes: CHCl₃/THF 4:1, Hexano/EtOAc/MeOH 7:2:1, Hexano/EtOAc 9:1).

(1'S,2'S,5'R)-6-Amino-9-(2-isopropil-5-metil-ciclohexil)-9H-purina (107)

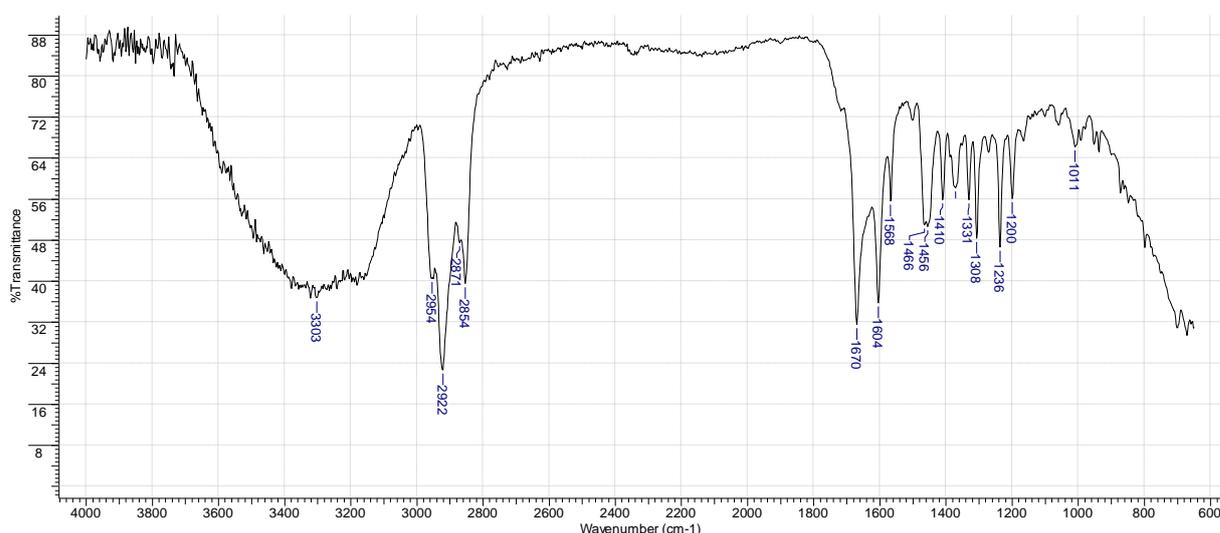
El compuesto **106** (388 mg, 1,25 mmol, 1 equiv) fue convertido en el compuesto **107** de acuerdo al protocolo de S_N2 de derivados de alcoholes cíclicos (*vide supra*), obteniéndose **107** como un sólido blanco (212 mg, 62%) con una pureza suficiente para ser totalmente caracterizado. Pf.: 282-283 °C (CHCl₃), ¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃): δ 0.79 (d, *J*= 6.6 Hz, 3H, 8'-H₃), 0.85 (d, *J*= 6.5 Hz, 3H, 9'-H₃), 0.90 (d, *J*= 6.4 Hz, 3H, 10'-H₃), 1.15 (m, 1H, 4'-H_{a/b}), 1.22 (m, 1H, 7'-H), 1.52 (m, 3H, 2'-H_{a/b}, 3'-H_{a/b}, 6'-H_{a/b}), 1.65 (m, 1H, 3'-H_{a/b}), 1.90 (m, 1H, 6'-H_{a/b}), 2.01 (m, 1H, 4'-H_{a/b}), 2.09 (m, 1H, 5'-H), 5.28 (s, 1H, 1'-H), 5.90 (sa, 2H, NH₂), 8.16 (s, 1H, 4-H), 8.40 (s, 1H, 8-H); ¹³C-RMN (150 MHz, CDCl₃): δ 20.7 (C9'), 21.1 (C8'), 22.2 (C10'), 26.5 (C5'), 26.7 (C3'), 29.4 (C7'), 34.3 (C4') 40.5 (C6'), 46.0 (C2'), 51.6 (C1'), 118.7 (C1), 140.7 (C8), 150.5 (C6), 152.9 (C4), 155.5 (C2); IR: 3303, 2922, 2854, 1670, 1604, 1308, 1236 cm⁻¹.



Espectro de ¹H-RMN de **107** (600 MHz, CDCl₃)



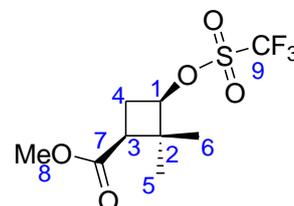
Espectro de ^{13}C -RMN de **107** (150 MHz, CDCl_3)



Espectro de IR de **107**

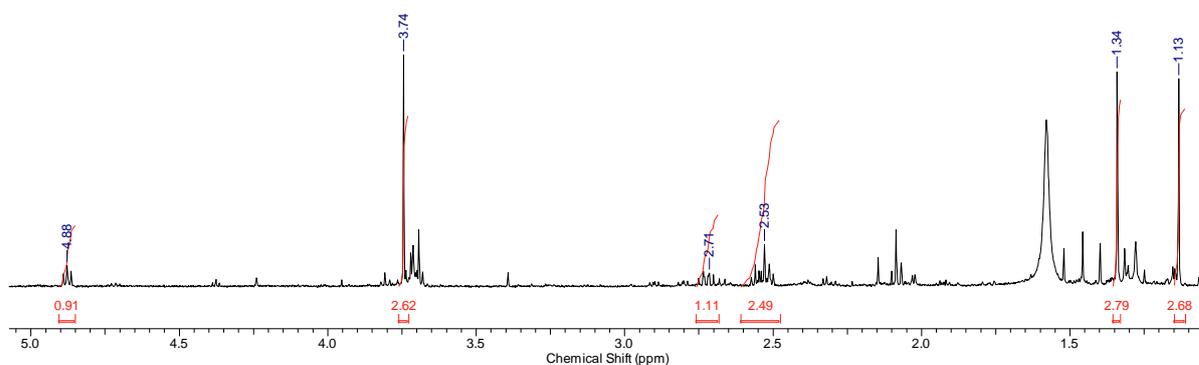
(1*R*,3*S*)-3-metoxicarbonil-2,2-dimetilciclobutiltrifluorometanosulfonato(**108**)

Se adicionaron 0,3 mL de Tf_2O gota a gota (1,8 mmol, 1,24 equiv) a una solución de py destilada (0,17 mL, 2,12 mmol, 1,5 equiv) y **3a** (229 mg, 1,45 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2 mL). La solución resultante se agitó a 0 °C por 5 min y luego otros 5 min a temperatura ambiente. Luego, se agregaron aproximadamente 2 g de hielo y CH_2Cl_2 (5 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl (ss, 3 mL), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío para obtener **108** como un líquido pardo. Este compuesto fue utilizado sin otra purificación en el siguiente paso. El espectro de ^1H -RMN de una alícuota permitió confirmar la formación del derivado. ^1H -RMN





(600 MHz, CDCl₃): δ 1.13 (s, 3H, 6-H₃), 1.34 (s, 3H, 5-H₃), 2.53 (m, 2H, 4-H_{a/b}, 3-H), 2.71 (m, 1H, 4-H_{a/b}), 3.74 (s, 3H, 8-H₃), 4.88 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H, 1-H).



Espectro de ¹H-RMN de **108** (600 MHz, CDCl₃)

Preparación de sales de tetrabutilamonio de bases nitrogenadas

Se adicionaron 0,12 g de NaOH (3 mmol, 1 equiv) a una solución de la sal de tetrabutilamonio (3,1 mmol, 1,05 equiv) y la nucleobase (3 mmol, 1 equiv) en MeOH (2 mL). La solución resultante se agitó por 30 min a t. a., luego se adicionaron 5,5 mL de metil-*iso*-butilcetona. El precipitado se filtró y se disolvió en EtOAc (4,5 mL). Esta mezcla se agitó por 30 min a t. a. Luego, se filtró el precipitado, lavándolo con EtOAc (2 mL). El sólido resultante se secó en estufa de vacío a 60 °C.

Adeninato de tetrabutilamonio (**109**)

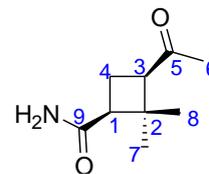
Pf.: 200-205 °C (con descomposición). ¹H-RMN (600 MHz, D₂O) δ 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 12H), 1.28 (m, 8H), 1.56 (m, 8H), 3.10 (m, 8H), 6.58 (sa, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).

Protocolo de amidación de ácidos ciclobutánicos utilizando DCC

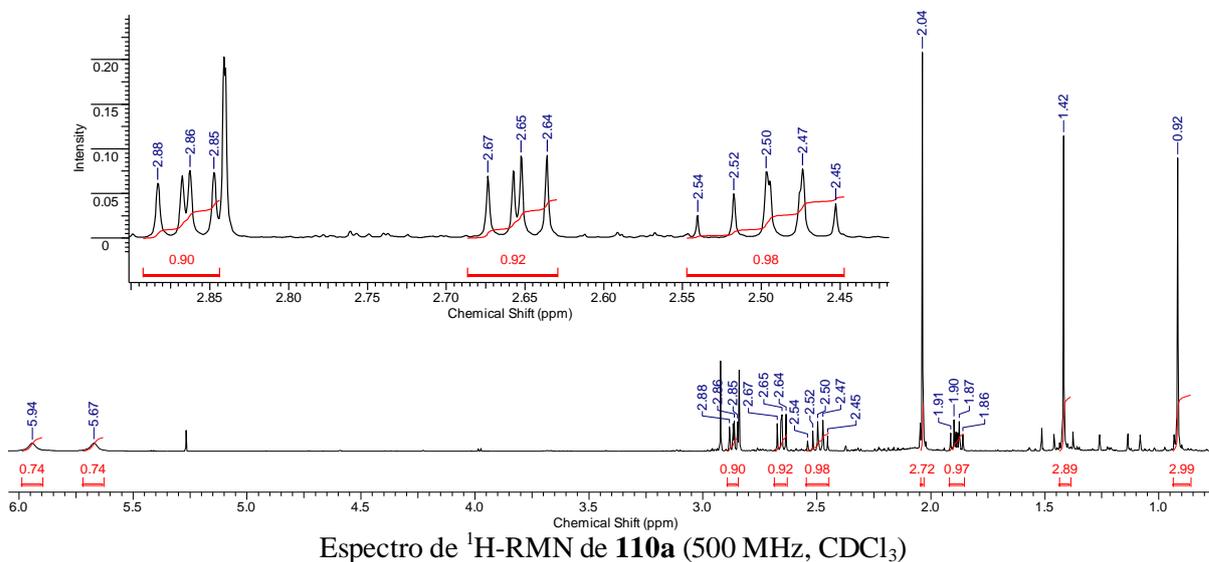
Se adicionaron 50 mg de DMAP (0,41 mmol, 4 mol%) a una solución del ácido correspondiente (10 mmol, 1 equiv) y DCC (2,27 g, 11 mmol, 1,1 equiv) en CH₂Cl₂ (10 mL) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó por 1 hs, luego el precipitado formado se filtró y descartó. La solución se enfrió a 0 °C y se adicionaron gota a gota 17 mL de una solución fría de hidróxido de amonio 18 % p/v (0,18 mol, 30,7 equiv). La mezcla se agitó a t. a. por 4 hs y luego se extrajo con CH₂Cl₂ (3x5 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl (ss, 5 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró al vacío para obtener el producto deseado.

(1*S*,3*R*)-3-acetil-2,2-dimetilciclobutancarboxamida (110a)

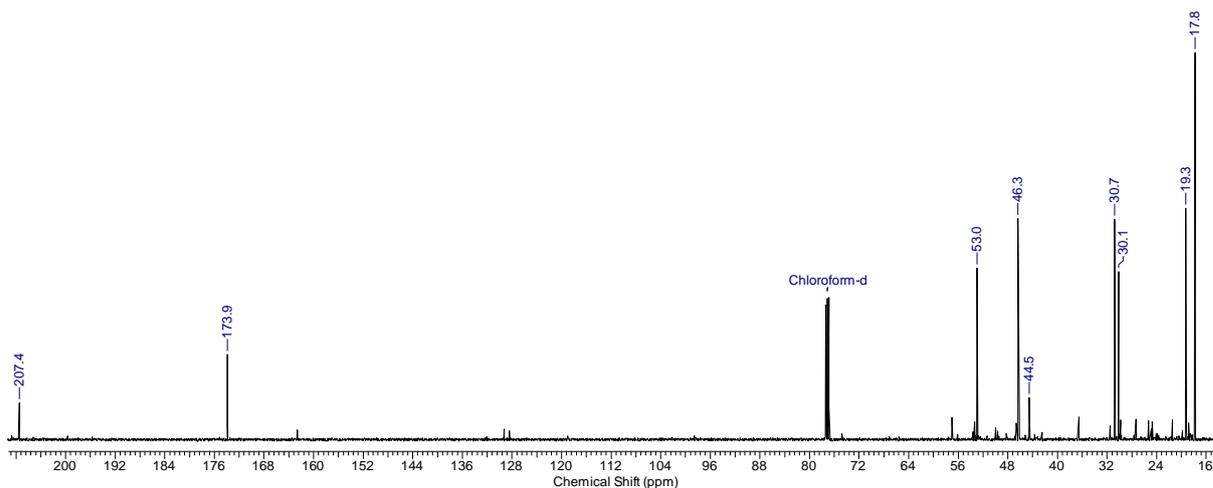
Se adicionaron gota a gota 5,4 mL de una solución[§] de SOCl₂ en CH₂Cl₂ seco (16,52 mmol, 2,8 equiv) a una solución de ácido (-)-*cis*-pinonónico (1,00 g, 5,87 mmol) y DMF (50 μL, 0,65 mmol, 11 mol%) en CH₂Cl₂ seco (5,5 mL). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 30



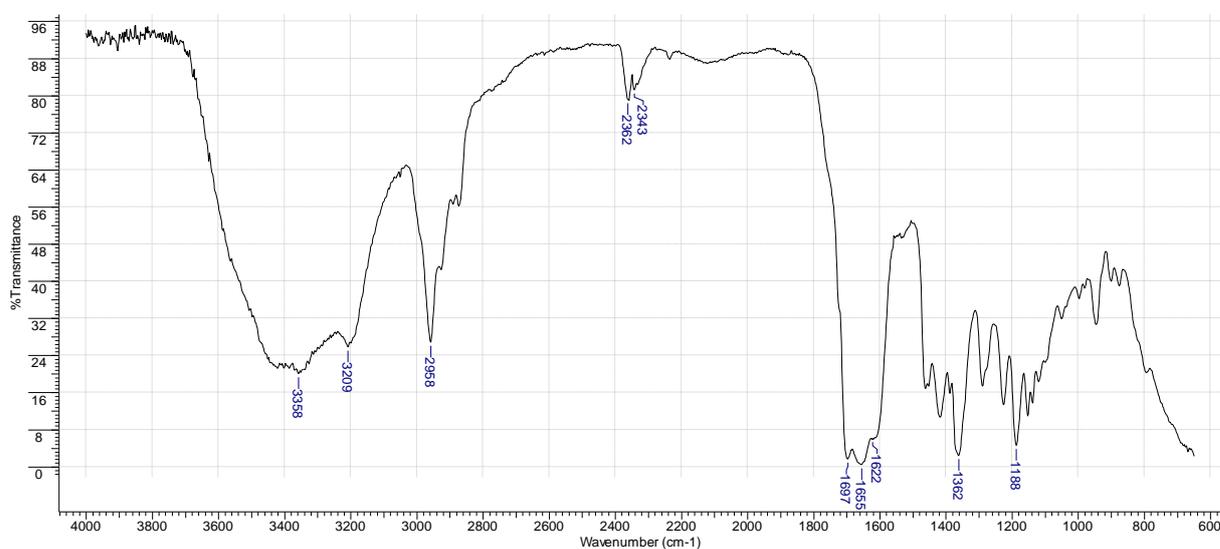
min, luego se adicionaron gota a gota 17 mL de una solución fría de hidróxido de amonio 18 % p/v (0,18 mol, 30,7 equiv). Cuando no se observó mas burbujeo, se extrajo la solución resultante con CH₂Cl₂ (4x30 mL). Se lavó la fase orgánica con sol. de NaHCO₃ 5 % p/v (2x6 mL) y luego con HCl 2M (1x6 mL). Por último, se lavó con NaCl (ss) y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró al vacío para obtener **110a** como un sólido pardo (575 mg, 58%). Pf: 220-227 °C (CH₂Cl₂), ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (s, 3H, 8-H₃), 1.42 (s, 3H, 7-H₃), 1.89 (dt, *J*= 7.9 Hz, 11.4 Hz, 1H, 4-H_{a/b}), 2.05 (s, 3H, 6-H₃), 2.50 (ddd, *J*= 10.8, 11.5, 11.7 Hz, 1H, 4-H_{a/b}), 2.65 (dd, *J*= 8.3, 10.4 Hz, 1H, 1-H), 2.86 (dd, *J*= 7.6, 10.3 Hz, 1H, 3-H), 5.67 (sa, 1H, NH), 5.94 (sa, 1H, NH); ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 17.8 (C8), 19.3 (C4), 30.1 (C6), 30.7 (C7), 44.5 (C2), 46.3 (C1), 53 (C3), 173.9 (C9), 207.4 (C5); IR: 3358, 3209, 2958, 2362, 2343, 1697, 1652, 1622, 1362, 1188 cm⁻¹. HRMS calc. para C₉H₁₆O₂N [M+H]⁺ m/z 170.11756, encontrado m/z 170.11706.



[§] Solución preparada adicionando gota a gota SOCl₂ (6 mL) a diclorometano seco (27 mL).



Espectro de ^{13}C -RMN de **110a** (125 MHz, CDCl_3)

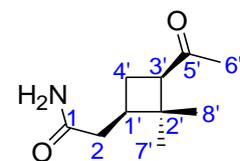


Espectro de IR de **110a**

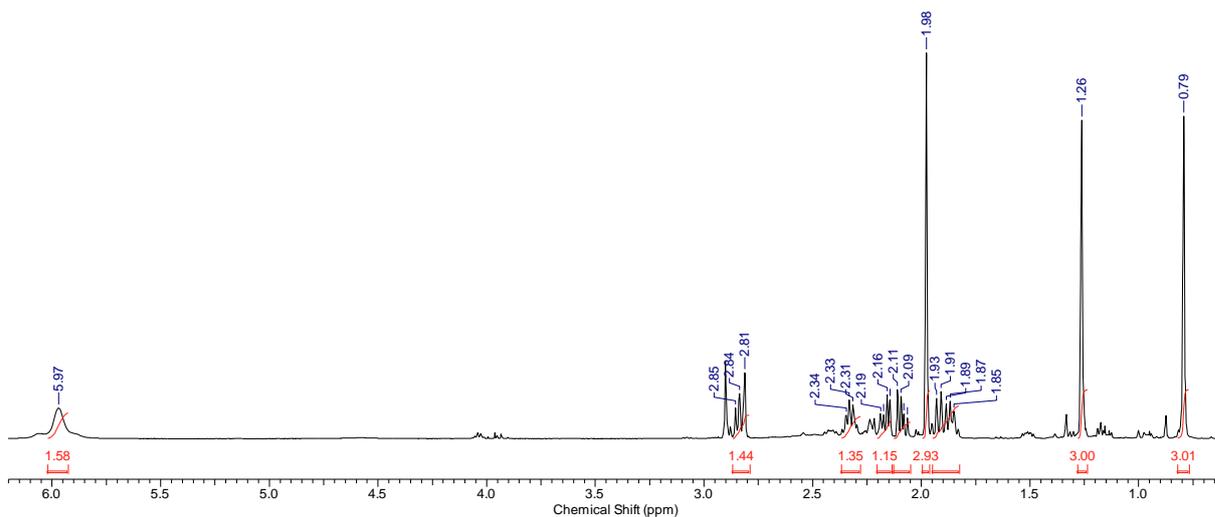
2-((1*R*,3*R*)-3'-acetil-2',2'-dimetilciclobutil)acetamida (**110b**)

El ácido (-)-*cis*-pinónico (400 mg, 2,17 mmol) fue convertido en **110b**

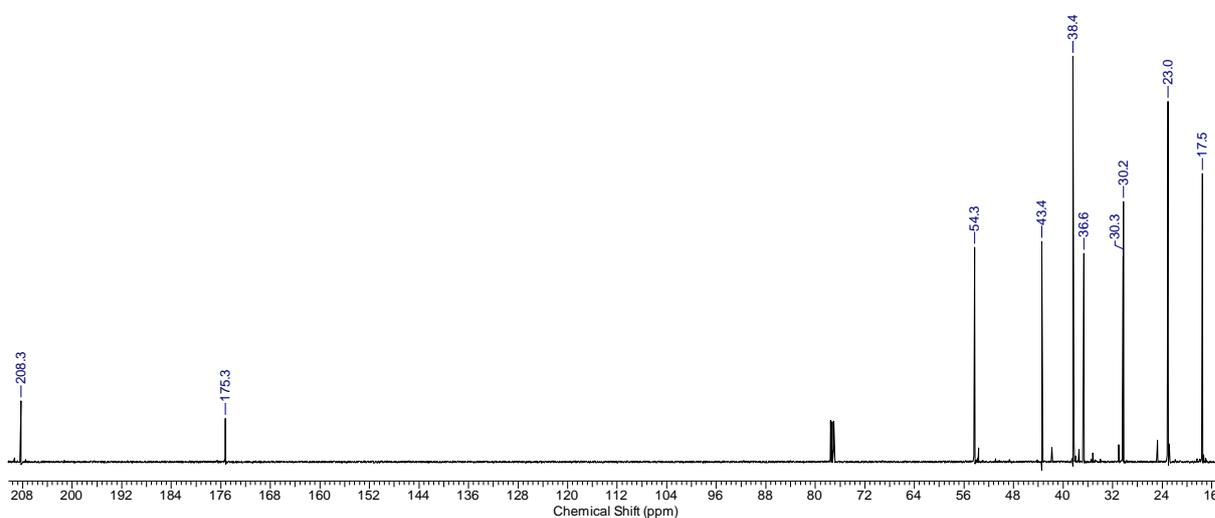
de acuerdo al procedimiento descrito para **110a**, utilizando py (20 μL , 0,24 mmol, 11 mol%) en lugar de DMF. **110b** se obtuvo como un sólido



pardo (258 mg, 65%). Pf.: 215-222 $^{\circ}\text{C}$ (CH_2Cl_2), ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0.79 (s, 3H, 8'- H_3), 1.26 (s, 3H, 7'- H_3), 1.89 (m, 2H, 4'- H_2), 1.98 (s, 3H, 6'- H_3), 2.08 (dd, J = 8.6, 14.4 Hz, 1H, 2- $\text{H}_{a/b}$), 2.16 (dd, J = 7.2, 14.4 Hz, 1H, 2- $\text{H}_{a/b}$), 2.33 (m, 1H, 1'-H), 2.83 (dd, J = 7.7, 9.9 Hz, 1H, 3'-H), 5.97 (sa, 2H, NH_2); ^{13}C -RMN (125 MHz, CDCl_3): δ 17.5 (C8'), 23.0 (C4'), 30.2 (C7'), 30.3 (C6'), 36.6 (C2), 38.4 (C1'), 43.5 (C2'), 54.3 (C3'), 175.3 (C1), 208.3 (C5'); IR: 3375, 2956, 2359, 2337, 1701, 1664, 1624, 1358, 1223 cm^{-1} . HRMS calc. para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 184.13321, encontrado m/z 184.13358.



Espectro de ¹H-RMN de **110b** (500 MHz, CDCl₃)



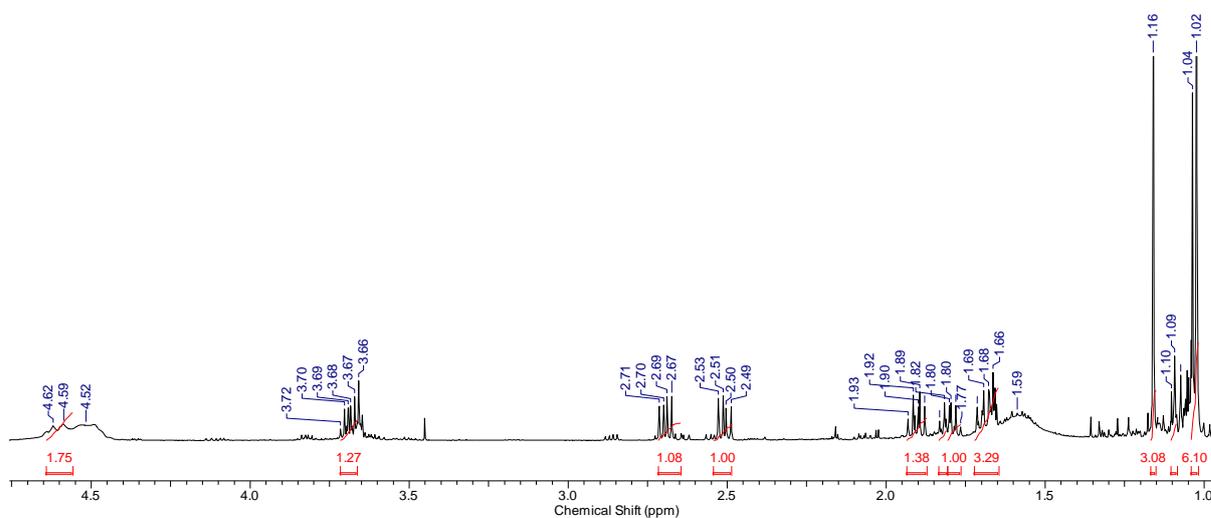
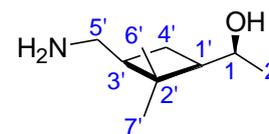
Espectro de ¹³C-RMN de **110b** (125 MHz, CDCl₃)

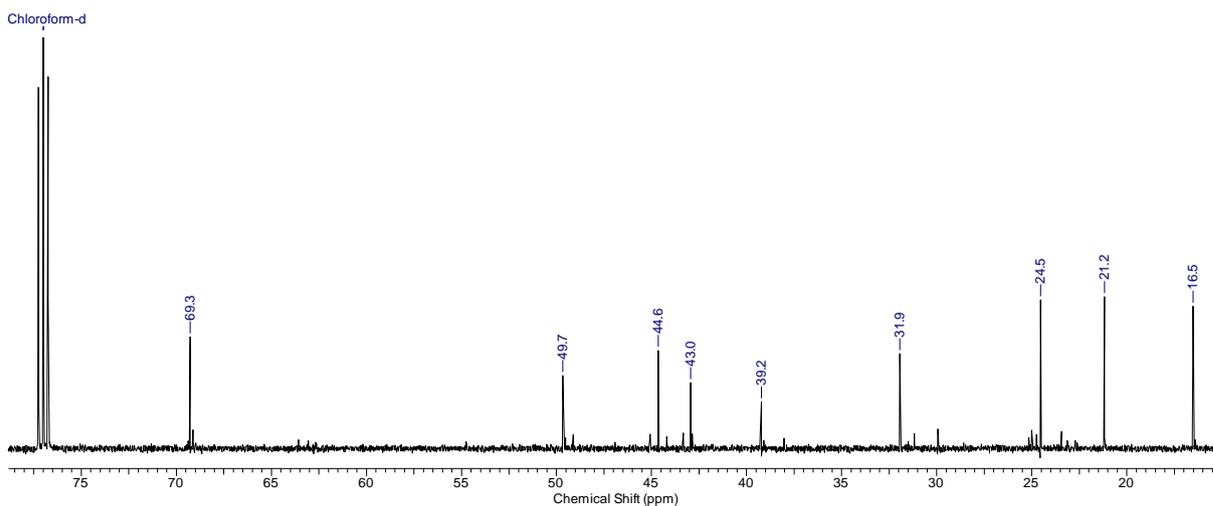


Espectro de IR de **110b**

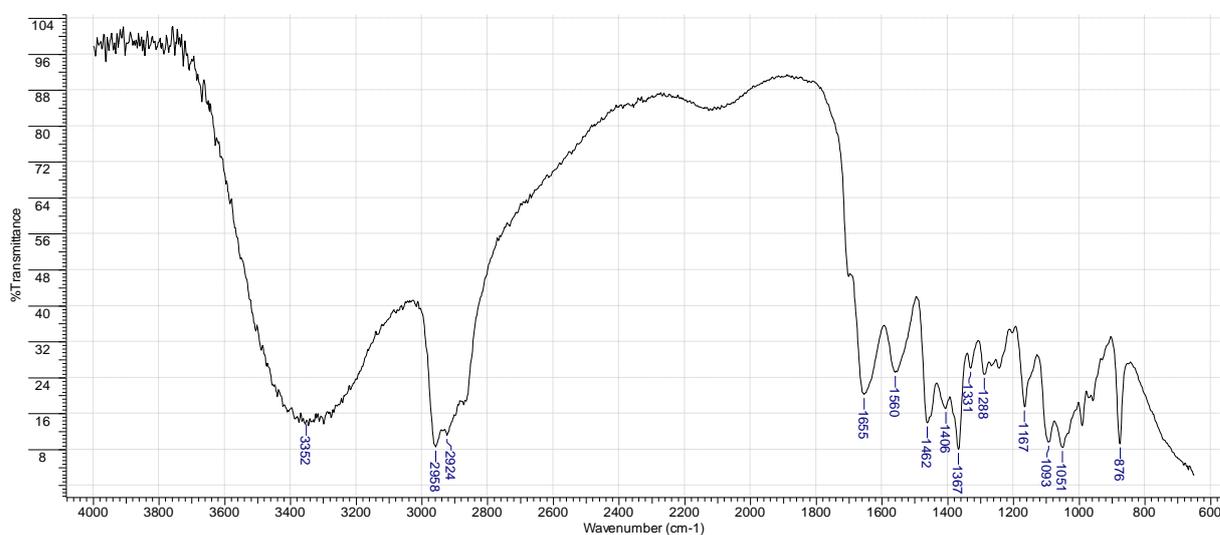
**1S-((1'S,3'R)-3'-aminometil-2',2'-dimetilciclobutil)-etanol (5a)⁴⁸**

Se adicionaron 360 mg de LiAlH₄ (9,49 mmol, 5 equiv) a una solución de **110a** (320 mg, 1,89 mmol) en THF seco (17 mL) bajo campana. La solución resultante se agitó y calentó a reflujo por 2 hs, reponiendo periódicamente el solvente. Luego, se goteó MeOH (10 mL), H₂O (5 mL) y se agitó 30 min. Posteriormente, se filtro a través de Celite[®] y se concentró al vacío. La solución resultante se extrajo con EtOAc (3x30 mL), se lavó con NaCl (ss) y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró al vacío para obtener **5a** como un líquido amarillo (222 mg, 75%) con una pureza suficiente para ser completamente caracterizado. [α]_D + 21,3 (*c* 0,65, MeOH); ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (s, 3H, 6'-H₃), 1.03 (d, *J*= 6.2 Hz, 3H, 2-H₃), 1.09 (m, 1H, 4'-H_{a/b}), 1.16 (s, 3H, 7'-H₃), 1.59 (sa, 1H, OH), 1.68 (m, 1H, 3'-H), 1.80 (m, 1H, 1'-H), 1.90 (dt, *J*= 8.0, 10.3 Hz, 1H, 4'-H_{a/b}), 2.51 (dd, *J*= 7.6, 12.4 Hz, 1H, 5'-H_{a/b}), 2.69 (dd, *J*= 7.2, 12.4 Hz, 1H, 5'-H_{a/b}), 3.69 (m, 1H, 1-H), 4.59 (sa, 1H, NH), 4.62 (sa, 1H, NH); ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 16.5 (C6'), 21.2 (C2), 24.5 (C4'), 31.9 (C7'), 39.2 (C2'), 43.0 (C5'), 44.6 (C1'), 49.7 (C3'), 69.3 (C1); IR: 3352, 2958, 2954, 1655, 1560, 1462, 1367, 1093, 1051, 876 cm⁻¹.

Espectro de ¹H-RMN de **5a** (500 MHz, CDCl₃)



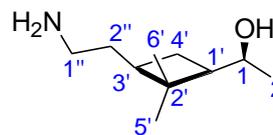
Espectro de ^{13}C -RMN de **5a** (125 MHz, CDCl_3)



Espectro de IR de **5a**

1S-[(1'*R*,3'*R*)-3'-(2''-aminoetil)-2',2'-dimetilciclobutil]-etanol (**5b**)⁴⁸

El compuesto **110b** (510 mg, 2,78 mmol) fue convertido en **5b** de acuerdo al procedimiento descrito para **5a**, obteniéndose **5b** como un líquido amarillo (238 mg, 50%) con una pureza suficiente para ser



completamente caracterizado. $[\alpha]_{\text{D}} + 26,1$ (c 0,85, MeOH); ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 0.99 (s, 3H, 6'- H_3), 1.03 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H, 2'- H_3), 1.10 (m, 1H, 4'- $\text{H}_{\text{a/b}}$), 1.10 (s, 3H, 5'- H_3), 1.32 (m, 1H, 2''- $\text{H}_{\text{a/b}}$), 1.50 (m, 1H, 2''- $\text{H}_{\text{a/b}}$), 1.59 (sa, 1H, OH), 1.71 (ddd, $J = 8.1, 10.1, 10.4$ Hz, 1H, 1'-H), 1.78 (m, 1H, 3'-H), 1.91 (ddd, $J = 8.0, 10.2, 10.4$ Hz, 1H, 4'- $\text{H}_{\text{a/b}}$), 2.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, 1''- $\text{H}_{\text{a y b}}$), 3.72 (m, 1H, 1-H), 4.77 (sa, 1H, NH); ^{13}C -RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 16.7 (C6'), 21.2 (C2), 26.6 (C4'), 31.4 (C5'), 34.4 (C2''), 39.5 (C3'), 39.6 (C2'), 40.6 (C1''), 50.3 (C1'), 69.3 (C1); IR: 3357, 2956, 2862, 1664, 1462, 1365, 1093, 877 cm^{-1} .



Referencias bibliográficas

1. Sarmiento, G. P.; Rouge, P. D.; Fabian, L.; Vega, D.; Ortuño, R. M.; Moltrasio, G. Y.; Moglioni, A. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1924–1929.
2. Cabrera, M.; Gomez, N.; Lenicov, F. R.; Echeverría, E.; Shayo, C.; Moglioni, A.; Fernández, N.; Davio, C. *PLoS One* **2015**, *10*, 0136878.
3. Rouge, P. D.; Moglioni, A. G.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 193–195.
4. Ugliarolo, E.; Moltrasio, G. Y.; Moglioni, A. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 1848–1853.
5. Helguera, A. M.; Rodríguez-Borges, J. E.; García-Mera, X.; Fernández, F.; Cordeiro, M. N. D. *S. J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1537–1545.
6. Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449–1483.
7. Ortuño, R. M.; Moglioni, A. G.; Moltrasio, G. Y. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 237–259.
8. Jung, M. E.; Sledeski, A. W. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1993**, 589–591.
9. Slusarchyk, W. A.; Bisacchi, G. S.; Field, A. K.; Hockstein, D. R.; Jacobs, G. A.; McGeever-Rubin, B.; Tino, J. A.; Tuomari, A. V.; Yamanaka, G. A. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1799–1806.
10. Mévellec, L.; Huet, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5797–5812.
11. Ito, H.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7639–7640.
12. Williams, D. B. G.; Blann, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *15*, 3286–3291.
13. Katagiri, N.; Sato, H.; Kaneko, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 288–290.
14. Izawa, T.; Ogino, Y.; Nishiyama, S.; Yamamura, S.; Kato, K.; Takita, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1573–1580.
15. Brown, B.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8012–8018.
16. Jacobs, G. A.; Tino, J. A.; Zahler, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *39*, 6955–6958.
17. Bisacchi, G. S.; Singh, J.; Godfrey, J. D. J.; Kissick, T. P.; Mitt, T.; Malley, M. F.; Di Marco, J. D.; Gougoutas, J. Z.; Mueller, R. H.; Zahler, R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2902–2905.
18. Slusarchyk, W. A.; Bisacchi, G. S.; Field, A. K.; Hockstein, D. R.; Jacobs, G. A.; McGeever-Rubin, B.; Tino, J. A.; Tuomari, A. V.; Yamanaka, G. A. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1799–1806.
19. Boumchita, H.; Legraverend, M.; Bisagni, E.; Huet, C. *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, *27*, 1815–1819.
20. Gharbaoui, T.; Legraverend, M.; Ludwig, O.; Bisagni, E.; Aubertin, A.-M.; Chertanova, L. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 1641–1652.
21. Kaiwar, V.; Reese, C. B.; Gray, E. J.; Neidle, S. *J. Chem. Soc. Perk. T. 1* **1995**, 2281–2287.
22. Sato, Y.; Ueyama, K.; Maruyama, T.; Richman, D. D. *Nucleos. Nucleot.* **1996**, *15*, 109–119.
23. Gauvry, N.; Lescop, C.; Huet, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5207–5218.
24. Gourdel-Martin, M.-E.; Huet, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2166–2172.
25. Wu, J.; Schneller, S. W.; Seley, K. L.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1401–1406.
26. Li, Y.; Mao, S.; Hager, M. W.; Becnel, K. D.; Schinazi, R. F.; Liotta, D. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3398–3401.
27. Liotta, D. C.; Mao, S.; Hager, M. W. 2006063281 A. 2005 WO 2006063281 A2 **2005**.
28. Kim, J.; Wang, L.; Li, Y.; Becnel, K. D.; Frey, K. M.; Garforth, S. J.; Prasad, V. R.; Schinazi, R. F.; Liotta, D. C.; Anderson, K. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 4064–4067.
29. Rustullet, A.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2827–2830.
30. Miralles-Llumà, R.; Figueras, A.; Busqué, F.; Álvarez-Larena, A.; Balzarini, J.; Figueredo, M.; Font, J.; Alibés, R.; Maréchal, J.-D. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7761–7775.
31. Ishigami, S.; Togo, H.; Yokoyama, M. *J. Chem. Soc. Perk. T. 1* **1994**, 2407–2412.
32. Mascitti, V.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3118–3119.
33. Seiser, T.; Saget, T.; Tran, D. N.; Cramer, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2011**, *50*, 7740–7752.
34. MacConnell, J. G. S. R. M. *Angew. Chem.* **1973**, *85*, 647–657.
35. Breitmaier, E. *Terpenes: Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones*; John Wiley & Sons: Germany, **2006**; Vol. 1, p. 13.
36. Blaser, H. U. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935–952.



37. Fernández, F.; López, C.; Hergueta, A. R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 10317–10322.
38. Hergueta, A. R.; Fernández, F.; López, C.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1174–1177.
39. Figueira, M. J.; Blanco, J. M.; Caamaño, O.; Fernández, F.; García-Mera, X.; López, C. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **1999**, *332*, 348–352.
40. Borges, J. E. R.; Fernández, F.; García-Mera, X.; Hergueta, A. R.; López, C. *Org. Prep. Proced. Int.* **1997**, *29*, 303–308.
41. Borges, J. E. R.; Fernández, F.; García-Mera, X.; Hergueta, A. R.; López, C.; Andrei, G. *Nucleos. Nucleot. Nucl.* **1998**, *17*, 1237–1253.
42. Blanco, J. M.; Caamaño, O.; Fernández, F.; García-Mera, X.; Hergueta, A. R.; López, C.; Rodríguez-Borges, J. E.; Balzarini, J.; De Clercq, E. *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, *47*, 1314–1317.
43. Figueira, M. J.; Blanco, J. M.; Caamaño, O.; Fernández, F.; García-Mera, X.; López, C. *Synthesis (Stuttg)*. **2000**, *10*, 1459–1463.
44. López, C.; Balo, C.; Blanco, J. M.; Fernández, F.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2001**, *20*, 1133–1135.
45. Sarmiento, G. P. Tesis Doctoral, Universidad de Buenos Aires, **2013**.
46. Balo, C.; Caamaño, O.; Fernández, F.; López, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2593–2597.
47. Helguera, A. M.; Rodríguez-Borges, J. E.; Caamaño, O.; García-Mera, X.; González, M. P.; Cordeiro, M. N. D. S. *Mol. Inf.* **2010**, *29*, 213–231.
48. Hergueta, A. R.; López, C.; Fernández, F.; Caamaño, O.; Blanco, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3773–3778.
49. Fernández, F.; Hergueta, A. R.; López, C.; De Clercq, E.; Balzarini, J. *Nucleos. Nucleot. Nucl.* **2001**, *20*, 1129–1131.
50. Moglioni, A. G.; Muray, E.; Castillo, J. A.; Álvarez-Larena, Á.; Moltrasio, G. Y.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2402–2410.
51. Moglioni, A. G.; García-Expósito, E.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3593–3596.
52. Moglioni, A. G.; García-Expósito, E.; Aguado, G. P.; Parella, T.; Branchadell, V.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3934–3940.
53. Kuran, J. A. C.; Moglioni, A. *Synthetic Commun.* **2014**, *44*, 2393–2400.
54. Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107*, 1080–1106.
55. Pappo, R.; Allen Jr., D. S.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 478–479.
56. Schroeder, M. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 187–213.
57. Torii, S.; Inokuchi, T.; Kondo, K. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4980–4982.
58. Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; John Wiley & Sons, **1999**; Vol. 1, p. 346.
59. Criegee, R. K. L. R. B. *Liebigs Ann. Chem.* **1933**, *507*, 159–197.
60. Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936–3938.
61. Hamon, D. P. G.; Massy-Westropp, R. A.; Newton, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1435–1438.
62. Aguado Carrera, G. P. Síntesis e hidrogenación estereoselectiva de $[\alpha,\beta]$ -deshidro- $[\alpha]$ -aminoácidos y $[\alpha,\beta]$ -deshidro- $[\alpha]$ -péptidos ciclobutílicos aplicaciones sintéticas, **2003**.
63. House, H. O.; Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1341–1348.
64. Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*; 5th ed.; Longman: England, **1989**; Vol. 1, p. 430.
65. Diazald Material Safety Data Sheet, <http://feql.wsu.edu/MSDS/Diazald.pdf>, accesado 09/03/2016.
66. Sharghi, H.; Sarvari, M. H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3627–3633.
67. Radi, M.; Saletti, S.; Botta, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4464–4466.
68. Fabian, L.; Gómez, M.; Kuran, J. A. C.; Moltrasio, G.; Moglioni, A. *Synthetic Commun.* **2014**, *44*, 2386–2392.
69. Baeyer, A.; Villiger, V. *Chem. Ber.* **1899**, *32*, 3625–3633.



70. Krow, G. R. *The Baeyer-Villiger reaction*; Trost, B. M.; Fleming, I., Ed.; Comprehensive Organic Synthesis; Pergamon Press: UK, **1991**; Vol. 7, p. 671.
71. 3-Chloroperoxybenzoic acid Material Safety Data Sheet, <https://fscimage.fishersci.com/msds/09776.htm>, accesado 14/03/2016.
72. Brougham, P.; Cooper, M. S.; Cummerson, D. A.; Heaney, H.; Thompson, N. *Synthesis (Stuttg)*. **1987**, 1015–1017.
73. Doering, W. von E.; Dorfman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5595–5598.
74. Criegee, R.; Kaspar, R. *Liebigs Ann. Chem.* **1948**, *560*, 127–135.
75. Salomon, C. J.; Mata, E. G.; Mascaretti, O. A. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3691–3734.
76. Kunz, H.; Waldmann, H. *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Ed.; 1st ed.; Pergamon Press: UK, **1999**; Vol. 6, p. 657.
77. Mori, K.; Tominaga, M.; Takigawa, T.; Matsui, M. *Synthesis (Stuttg)*. **1973**, 790–791.
78. Karpf, M.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 302–306.
79. Elhalem, E. Diseño y síntesis de nucleósidos carbocíclicos. Tesis Doctoral, **2010**.
80. Miyabe, H.; Kanehira, S.; Kume, K.; Kandori, H.; Naito, T. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5883–5892.
81. Wang, P.; Agrofoglio, L. A.; Newton, M. G.; Chu, C. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4207–4210.
82. Mitsunobu, O.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *B. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 935–939.
83. Kumara Swamy, K. C.; Bhuvan Kumar, N. N.; Balaraman, E.; Pavan Kumar, K. V. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2551–2651.
84. Lu, W.; Sengupta, S.; Petersen, J. L.; Akhmedov, N. G.; Shi, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5012–5015.
85. Martin, S. F.; Dodge, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3017–3020.
86. Kim, A.; Hong, J. H. *B. Kor. Chem. Soc.* **2006**, *27*, 976–980.
87. Bondada, L.; Gumina, G.; Nair, R.; Ning, X. H.; Schinazi, R. F.; Chu, C. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2531–2534.
88. Danappe, S.; Pal, A.; Alexandre, C.; Aubertin, A.-M.; Bourgougnon, N.; Huet, F. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5782–5787.
89. Fletcher, S.; Shahani, V. M.; Lough, A. J.; Gunning, P. T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4621–4632.
90. Hartung, R. E.; Paquette, L. A. *Heterocycles* **2006**, *67*, 75–78.
91. Streitwieser, A. J.; Wilkins, C.; Kiehlmann, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1598–1601.
92. Singh, J.; Bisacchi, G. S.; Ahmad, S.; Godfrey, J. D.; Kissick, T. P.; Mitt, T.; Kocy, O.; Vu, T.; Papaioannou, C. G.; Wong, M. K.; Heikes, J. E.; Zahler, R.; Mueller, R. H. *Org. Process Res. Dev.* **1998**, *2*, 393–399.
93. Hayashi, T.; Nishiwaki, K. *EP19,990,304,893*, **1999**.
94. Wolfe, M. S.; Anderson, B. L.; Borcharding, D. R.; Borchardt, R. T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4712–4717.
95. Jones, M. F.; Roberts, S. M. *J. Chem. Soc. Perk. T. 1* **1988**, 2927–2932.
96. Darses, B.; Greene, A. E.; Poisson, J.-F. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1710–1721.
97. Kim, H. S.; Jacobson, K. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1665–1668.
98. Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 7917–7936.
99. Liu, P.; Sharon, A.; Chu, C. K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3304–3314.
100. Braddock, D. C.; Pouwer, R. H.; Burton, J. W.; Broadwith, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6042–6049.
101. Shealy, Y. F.; Clayton, J. D. *J. Pharm. Sci.* **1973**, *62*, 858–859.
102. Pattabiraman, V. R.; Bode, J. W. *Nature* **2011**, *480*, 471–479.
103. Valeur, E.; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606–631.
104. Morimoto, H.; Fujiwara, R.; Shimizu, Y.; Morisaki, K.; Ohshima, T. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2018–2021.
105. Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*; 5th ed.; Longman: England, **1989**; Vol. 1, p. 518.
106. Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524.
107. Cope, A. C.; Ciganek, E. *Org. Synth.* **1963**, *4*, 339–342.
108. Seebach, D.; Kalinowski, H.-O.; Langer, W.; Crass, G.; Wilka, E.-M. *Org. Synth.* **1990**, *7*, 41–49.



109. Anh, N. T.; Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 155–158.
110. Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification Of Laboratory Chemicals*; 4ta ed.; Butterworth-Heinemann, **1997**.



Capítulo 3

Oxidación de ciclobutanoles y empleo de intermediarios sintéticos ciclobutánicos en la síntesis de análogos de nucleósidos.

“Dans les champs de l'observation le hasard ne favorise que les esprits préparés.”

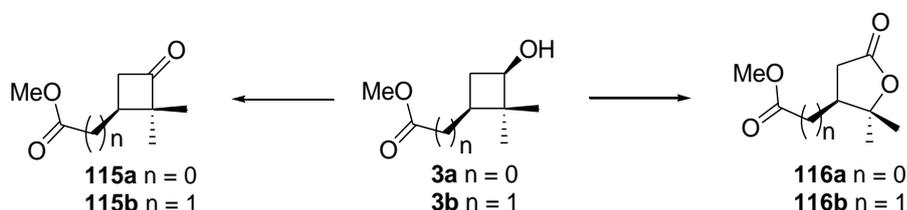
Louis Pasteur (1822-1895)
Químico y bacteriólogo francés.

Introducción y desarrollo

En este capítulo se estudian las reacciones de oxidación de los ciclobutanoles preparados de acuerdo a lo señalado en el capítulo anterior, que llevarán a la obtención tanto de ciclobutanonas cuanto de butirolactonas, como precursores de ACBN. En este contexto se examinará la generación de un anillo hidantoínico a partir de precursores carbonílicos ciclobutánicos y el potencial de análogos hidantoínicos de nucleósidos con fines terapéuticos.

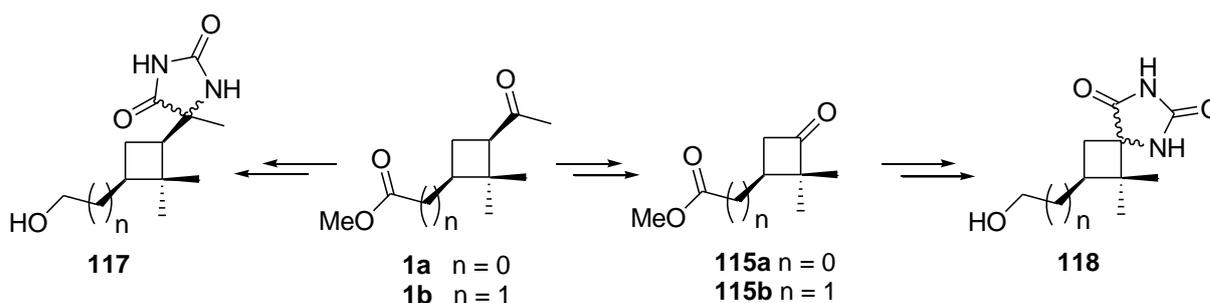
Este capítulo se divide en tres secciones. En la sección 3.1 se tratará la obtención de las ciclobutanonas **115a** y **115b** a partir de los ciclobutanoles **3a** y **3b** (**Esquema 3.1**), se analizarán los diversos agentes oxidantes que pueden ser empleados en dicho proceso y la utilidad de las ciclobutanonas obtenidas como bloques constitutivos de análogos de nucleósidos.

En la sección 3.2 se desarrollará la obtención de las γ -butirolactonas **116a** y **116b** a partir de los mismos ciclobutanoles (**Esquema 3.1**), se examinarán los procesos oxidativos que las generan, sus particularidades y su potencial interés terapéutico.



Esquema 3.1.- Oxidación de ciclobutanoles para producir ciclobutanonas y butirolactonas.

En la sección 3.3 se tratará la obtención de análogos de nucleósidos hidantoínicos, (**Esquema 3.2**) detallando las características y usos de las hidantoínas y el mecanismo de generación de las mismas. En particular, se desarrollará la obtención de espirohidantoínas a partir de ciclobutanonas. Se analizará además, el mecanismo de reacción involucrado haciendo foco en el estudio de su regioselectividad. Dado que se dispone de las metil ciclobutilcetonas **1a** y **1b**, obtenidas de acuerdo a lo descrito en el capítulo 2, también se abordará la síntesis de ACBN hidantoínicos a partir de las mismas y se compararán la reactividad y la estereoselectividad obtenidas para ambas familias.



Esquema 3.2.- Obtención de hidantoínas a partir de compuestos carbonílicos.

3.1. Obtención de ciclobutanonas a partir de ciclobutanoles

Las cetonas habitualmente reaccionan con reactivos nucleofílicos para dar una gran diversidad de compuestos de adición, son reactivos fundamentales en las reacciones aldólicas y también son usadas como bloques para la construcción de heterociclos. La reactividad química de las ciclobutanonas es diferente a la de otras cetonas cíclicas, debido a su tensión anular cercana a 25 kcal/mol.¹ Estas cetonas cíclicas han sido usadas como precursores clave para un amplio número de síntesis totales,^{1,2} pudiendo citarse las de los compuestos mostrados en la **Figura 3.1.**³

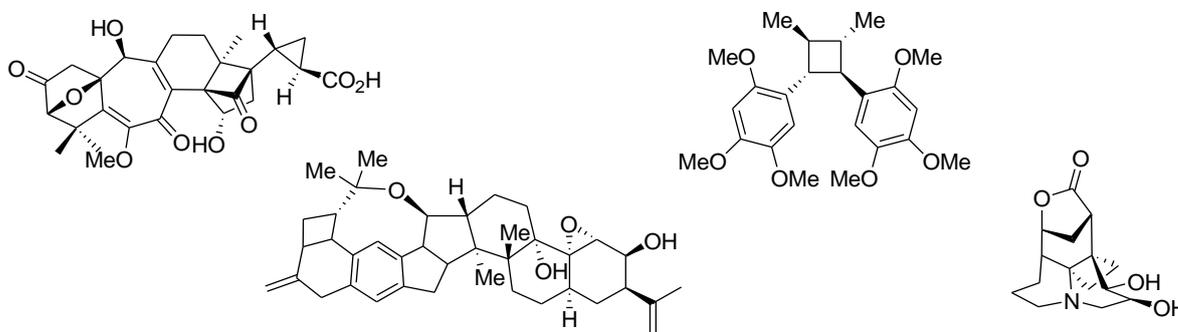
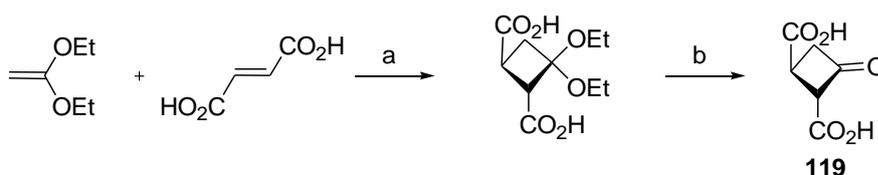


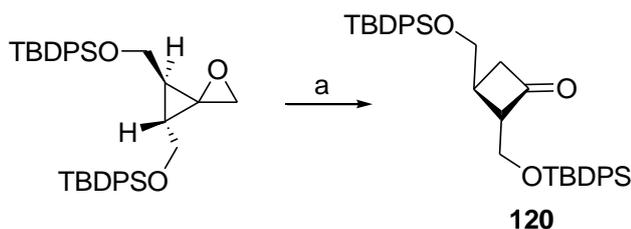
Figura 3.1.- Compuestos biológicamente activos obtenidos a partir de ciclobutanonas.

Se destaca también su empleo en reacciones de expansión de anillos, como bloques constitutivos de péptidos tensionados⁴ y como intermediarios en la síntesis de nucleósidos carbocíclicos.^{5,6} La aplicación en este último campo ha derivado en el empleo de una diversidad de métodos sintéticos destinados a la obtención de las mismas. Algunos ejemplo de esto lo constituyen la síntesis del cetal ciclobutánico 2,3-disustituido, el dietil fumarato y el dietilacetal de cetona reaccionan a través de una cicloadición térmica [2+2]. La hidrólisis de este cetal produce el derivado ciclobutánico **119** (**Esquema 3.3**).⁷



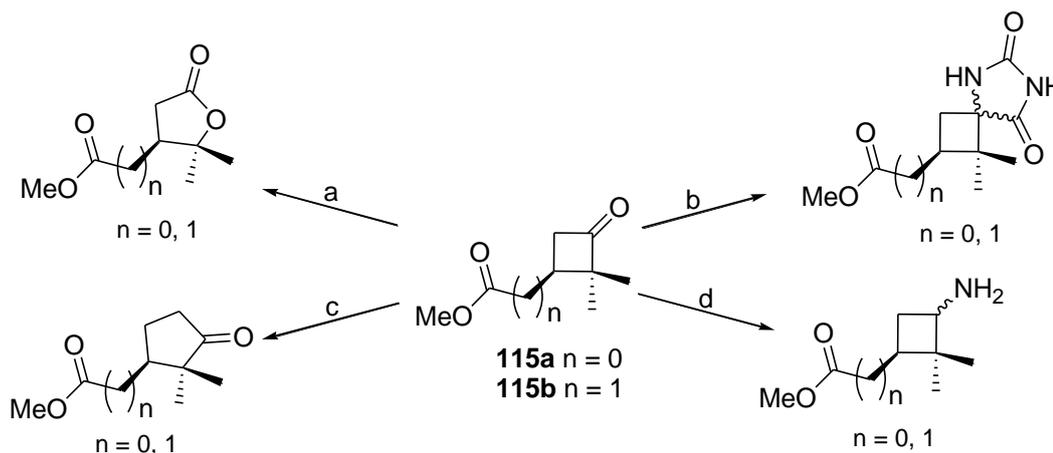
Esquema 3.3.- Obtención de la ciclobutanona **119**.
 Reactivos y condiciones: a) t-BuOH, c. r.; b) H₂SO₄ (ac), MeCN.

Otro interesante ejemplo es el desarrollado por los laboratorios Abbott para la síntesis de la ciclobutanona quiral **120** a través del reordenamiento de un oxaspiropentano. (**Esquema 3.4**).⁸



Esquema 3.4.- Obtención de ciclobutanona **120**. Reactivos y condiciones: a) LiI cat., CH₂Cl₂.

Teniendo en cuenta lo señalado las ciclobutanonas, cuya preparación constituye un objetivo de esta tesis, podrán ser derivatizadas a diversos ACBN a través de su conversión en tetrahidrofuranos sustituidos (a, **Esquema 3.5**) e hidantoínas espiránicas (b), entre otros. También son plausibles de homologación a las ciclopentanonas por reacción con diazometano (c) o a ciclobutilaminas (d) a través de la formación de derivados nitrogenados. Estos compuestos son intermediarios en la preparación de ACBN.^{9,10,11,12,13}



Esquema 3.5.- Posibles intermediarios para la obtención de ACBN preparados a partir de ciclobutanonas.

Para dar cumplimiento a este objetivo los alcoholes **3a** y **3b**, cuya preparación a partir de (-)-(1*S*)- α -pineno o (-)-(1*S*)-verbenona se ha descrito en el capítulo 2 (**Esquema 3.6**), serán oxidados a las correspondientes ciclobutanonas.

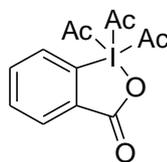


Esquema 3.6.- Síntesis de alcoholes **3a** y **3b**.

Una gran variedad de reactivos estequiométricos, tanto metálicos como no-metálicos, han sido desarrollados para oxidar alcoholes primarios y secundarios a los correspondientes aldehídos, cetonas y ácidos carboxílicos.¹⁴ Entre ellos se destaca el gran número de reactivos suaves conteniendo cromo (VI) complejado con aminas.¹⁵ El uso de dicromato de piridinio (PDC) para la oxidación de alcoholes comenzó luego que Corey y Schmidt describieron el potencial de este reactivo.¹⁶ PDC permite la oxidación de alcoholes primarios y secundarios conteniendo grupos sensibles al medio ácido con la obtención de los correspondientes aldehídos o cetonas.¹⁷ La oxidación de ciclobutanoles ha sido publicada utilizando reactivos basados en Cr (VI).¹⁸ (a, **Esquema 3.7**)

El tetróxido de rutenio (RuO_4) es conocido por ser un poderoso agente oxidante.¹⁹ Este reactivo contiene Ru (VIII), un oxidante no selectivo capaz de promover la ruptura de múltiples enlaces.²⁰ Una cantidad catalítica de RuO_4 empleando $NaIO_4$ como cooxidante ha sido usada para la preparación exitosa de sintones ciclobutánicos.^{21,22}(b, **Esquema 3.7**)

Reactivos hipervalentes de iodo, tales como el periodinano de Dess-Martin (DMP), se han vuelto cada vez más apreciados por sus propiedades oxidantes suaves y altamente quimioselectivas.¹⁴



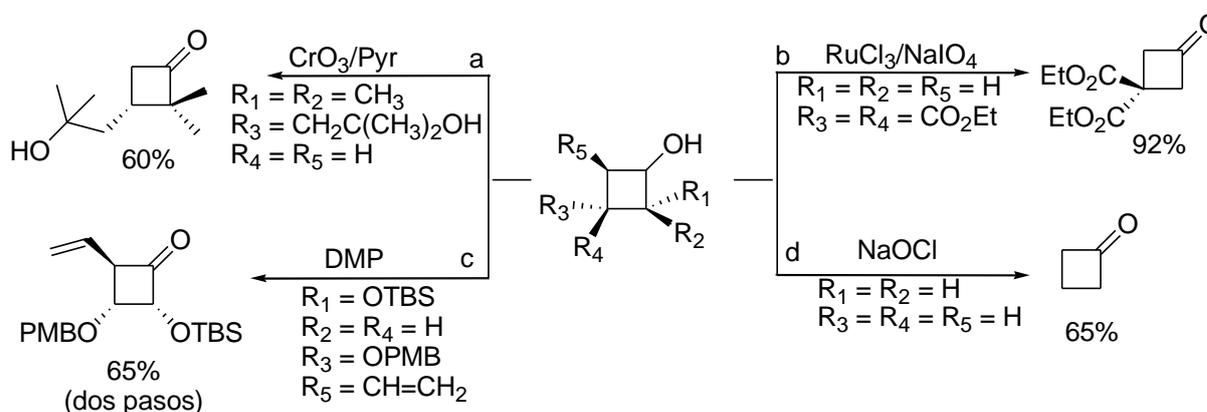
DMP

DMP es un compuesto estable con alta solubilidad en muchos solventes orgánicos,²³ que presenta diversas ventajas sobre los oxidantes basados en cromo y rutenio. Estas incluyen rendimientos más elevados, purificaciones simplificadas y tolerancia a grupos funcionales sensibles.²⁴ DMP demostró su utilidad para la oxidación de sustratos ópticamente activos



sensibles a la epimerización, tales como compuestos ciclobutánicos, sin pérdida de exceso enantiomérico (c, **Esquema 3.7**).²⁵

El hipoclorito de sodio (NaOCl) es un reactivo de gran disponibilidad, limpio y económico, que ha sido utilizado para realizar oxidaciones, tanto por sí solo cuanto como cooxidante.²⁶ En base a estas características ha sido utilizado junto con RuO₄ para oxidar alcoholes secundarios.²⁷ También fue informada por Regen su utilización en un sistema bifásico con catalizadores de transferencia de fase para oxidar una variedad de alcoholes secundarios (terpénicos, alicíclicos y acíclicos) a cetonas.²⁸ La reacción demostró no ser sensible a la geometría o al impedimento estérico de los sustratos. Adicionalmente, NaOCl ha sido descrito como un reactivo eficiente para la oxidación de ciclobutanoles a las cetonas correspondientes.²⁹ (d, **Esquema 3.7**)



Esquema 3.7.- Agentes empleados en la oxidación de ciclobutanoles.

Los cuatro reactivos oxidantes previamente reseñados fueron ensayados en la oxidación de los ciclobutanoles **3a** y **3b**. La experiencia previa en la utilización del RuO₄ (preparado a partir de RuCl₃ por oxidación *in situ*), a pesar de su naturaleza no selectiva como agente oxidante, (capítulo 2, sección 2.3.1), motivó su elección en primera instancia para la obtención de ciclobutanonas. La reacción fue llevada a cabo en fase heterogénea con cantidades catalíticas de RuCl₃ (4 mol %) usando NaIO₄ como cooxidante de acuerdo a las condiciones descritas por Allan y col.²² Cuando ambos alcoholes fueron tratados con una relación molar 1:2, respecto del agente cooxidante por 24 hs, se encontró producto de oxidación acompañado del reactivo. Se decidió entonces aumentar la proporción de cooxidante, en estas nuevas condiciones (relación molar 1:5), si bien se observó la conversión total del alcohol el análisis de las mezclas de reacción por espectroscopía de ¹H-RMN permitió concluir que, entre otros productos, se encontraban las lactonas **116**, cuya asignación



estructural se detallará más adelante, en la proporción indicada en la **Tabla 3.1** (entrada 1). En el caso del alcohol **3b**, también se desarrolló la reacción incorporando a la mezcla de solventes (CCl₄/H₂O) MeCN, de acuerdo a lo descrito por Sharpless y col.,²⁰ sin embargo la proporción de ciclobutanona/ γ -butirolactona no mostró diferencias significativas.

Dados los resultados obtenidos empleando RuCl₃/NaIO₄ se decidió cambiar el agente oxidante por PDC. La reacción fue realizada en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente por 4 hs con un 10 % de exceso del agente oxidante respecto del sustrato, teniendo en cuenta antecedentes del grupo de investigación en la oxidación de alcoholes relacionados.³⁰ En este caso ambas ciclobutanonas, **115a** y **115b**, también se obtuvieron junto con las lactonas **116a** y **116b**, respectivamente. Las proporciones de estos productos se muestran en la **Tabla 3.3**. Disminuyendo los tiempos de reacción, con el objeto de evitar la formación de las lactonas, no fue posible la oxidación completa de los ciclobutanoles.

A continuación se empleo como agente oxidante el NaOCl en HAc a 0 °C durante 5 horas. En estas condiciones no fue posible obtener las ciclobutanonas, únicamente se obtuvieron los productos de sobreoxidación, las lactonas **116**.

Finalmente, considerando las citadas ventajas del DMP como un oxidante suave, se ensayó este reactivo en las oxidaciones de las alcoholes **3a** y **3b**. Esta reacción se llevó a cabo en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. Notablemente, en sólo una hora se obtuvieron las ciclobutanonas **115a** y **115b** como únicos productos y con muy buenos rendimientos. Los resultados comentados se resumen en la **Tabla 3.1**.

Tabla 3.1.- Productos de la oxidación de **3a** y **3b**.

Entrada	Reactivo	Relación de productos	
		3a	3b
1	RuCl ₃ /NaIO ₄	115a/116a 75:25 ^a	115b/116b 70:30 ^a
2	PDC	115a/116a 66:34 ^a	115b/116b 71:29 ^a
3	DMP	115a 93 ^b	115b 78 ^b

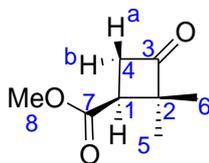
^a Calculado a partir de las integraciones del espectro de ¹H-RMN.

^b Rendimiento del producto aislado.

La caracterización de las ciclobutanonas obtenidas fue realizada a través de diferentes experimentos mono- y bidimensionales de RMN, tales como COSY, HSQC y HMBC.

En el caso de la ciclobutanona **115a** se encontró un patrón espectroscópico similar al de su precursor, el alcohol **3a**. Es de destacar la gran diferenciación entre los corrimientos de los átomos de hidrógeno unidos al C4. Estos átomos de hidrógeno se desplazan alrededor de 1 ppm a campos más bajos a causa del desapantallamiento generado por el carbonilo adyacente. El átomo de hidrógeno 4-H_{a/b} pasa de δ 2.11 a 3.05 ppm, mientras que el átomo de hidrógeno 4-H_{a/b} pasa de δ 2.34 a 3.48 ppm. En relación al ¹³C se observa el esperado desplazamiento a campos bajos de los carbonos adyacentes al grupo carbonilo, siendo la diferencia de desplazamientos de aproximadamente $\Delta\delta$ 15 ppm. (**Tabla 3.2**)

Tabla 3.2.- Desplazamientos químicos (ppm) y correlaciones hetero-y homonucleares para el compuesto **115a**.



Posición	δ ¹ H	δ ¹³ C (HSQC)	δ ¹ H (COSY)
1	2.92 (dd, $J=7.4, 9.0$ Hz, 1H)	40.5	3.05; 3.48
2	-	64.2	-
3	-	211.1	-
4	H _{a/b} 3.48 (dd, $J=7.3, 17.9$ Hz, 1H)	44.7	2.92; 3.05
	H _{a/b} 3.05 (dd, $J=8.9, 17.9$ Hz, 1H)		2.92; 3.48
5	1.06 (s, 3H)	18.3	1.26
6	1.26 (s, 3H)	23.0	1.06
7	-	172.5	-
8	3.71 (s, 3H)	51.9	-

En el espectro de correlación ¹H-¹H (COSY) se observan claramente el sistema de espín involucrado entre los átomos de hidrógeno anulares 4-H_{a/b}, 4-H_{a/b} y 1-H (**Figura 3.2**).

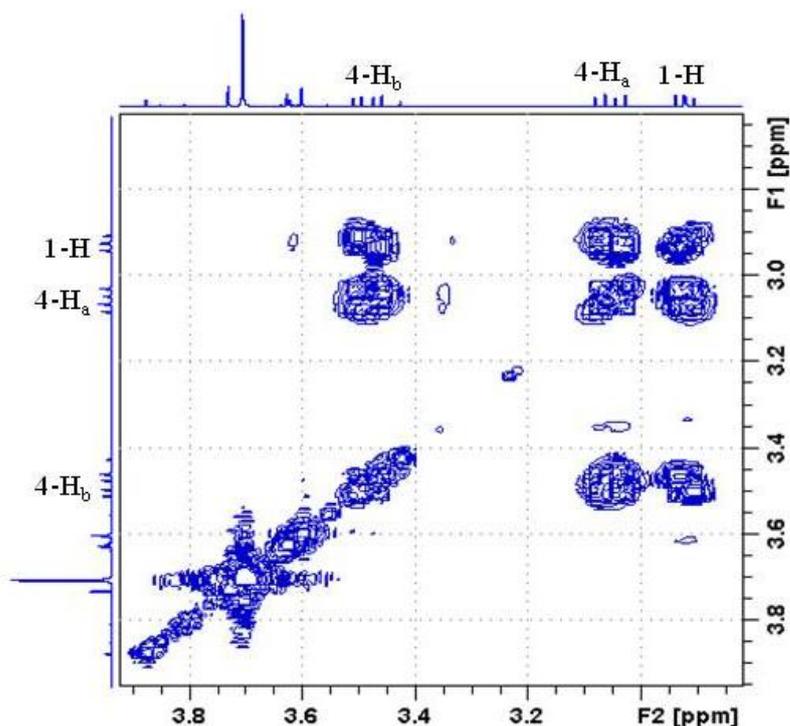
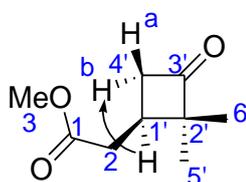


Figura 3.2.- Sección del espectro COSY del compuesto **188**.

Al analizar los espectros de la ciclobutanona **115b**, se observa la desprotección de los átomos de hidrógeno del anillo y esto se refleja en sus desplazamientos químicos, que resultan hasta 1 ppm mayores que los del precursor **3b** (Tabla 3.3). El átomo de hidrógeno 4'-H_a pasa de δ 1.46 a 2.73 ppm; el átomo de hidrógeno 4'-H_b se desplaza de δ 2.83 a 3.18 ppm y el átomo de hidrógeno 1'-H de δ 1.87 a 2.48 ppm. Los demás átomos de hidrógeno no se ven substancialmente afectados en sus desplazamientos químicos. El único carbono que experimenta una notoria diferencia es el C4', que pasa de δ 34.2 a 48.4 ppm por la presencia del grupo carbonilo adyacente. Este hecho ayuda a diferenciar claramente grupo metileno de exocíclico (C2).

Tabla 3.3.- Desplazamientos químicos (ppm) y correlaciones hetero- y homonucleares para el compuesto **115b**.



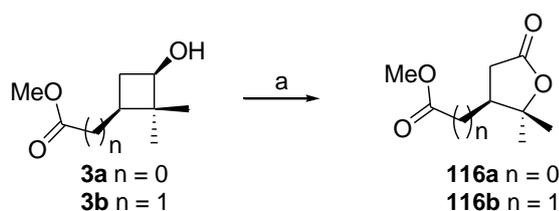
Posición	δ ^1H	δ ^{13}C (HSQC)
1	-	172.7
2	H _a 2.48 (m, 1H) ^a H _b 2.56 (dd, $J= 8.5, 10.5$ Hz, 1H)	35.2
3	3.65 (s, 3H)	51.7
1'	2.48 (m, 1H) ^a	32.3
2'	-	61.0
3'	-	213.9
4'	H _a 2.73 (dd, $J= 6.6, 17.9$ Hz, 1H) H _b 3.18 (dd, $J= 8.2, 17.6$ Hz, 1H)	48.4
5'	1.03 (s, 3H)	17.1
6'	1.19 (s, 3H)	23.2

^a Estas señales se observan superpuestas en el espectro.

En resumen, se encontró que el DMP es el único agente oxidante ensayado capaz de producir las ciclobutanonas **115a** y **115b** a partir de los ciclobutanoles 2,2,3-trisustituídos derivados de terpenos (**3a** y **3b**), con rendimientos muy buenos y sin generar productos secundarios.

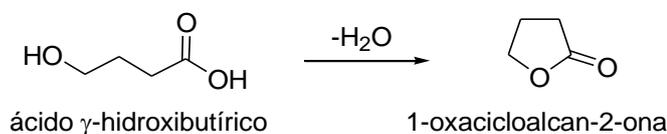
3.2. Obtención de γ -butirolactonas a partir de ciclobutanoles

Como ya se ha mencionado en la sección 3.1, la oxidación de los ciclobutanoles **3a** y **3b** empleando RuO_4 o PDC generó una mezcla, en distintas proporciones de las ciclobutanonas junto con los productos de sobreoxidación, las γ -butirolactonas. Como se anticipó en la sección anterior, el empleo de NaOCl como único agente oxidante, llevó a la obtención de las γ -butirolactonas homquirales **116a** y **116b** respectivamente, como únicos productos (**Esquema 3.8**). Este hallazgo resulta muy interesante y merece un estudio más detallado. Por tanto, se discutirá brevemente esta metodología sintética en el contexto de los protocolos existentes para la obtención de γ -butirolactonas.



Esquema 3.8.- Obtención de γ -butirolactonas a partir de ciclobutanoles.
 Reactivos y condiciones: a) NaOCl, HAc, 0 °C, 2h.

Las lactonas son ésteres cíclicos de ácidos hidroxicarboxílicos, conteniendo una estructura 1-oxacicicloalcan-2-ona. Las γ -butirolactonas derivan del ácido γ -hidroxibutírico por una deshidratación espontánea. (**Esquema 3.9**)



Esquema 3.9.- Formación de γ -butirolactona por deshidratación.

Estos anillos se presentan ampliamente distribuidos como bloques constitutivos de productos naturales. En la **Figura 3.4** se muestran algunos ejemplos.

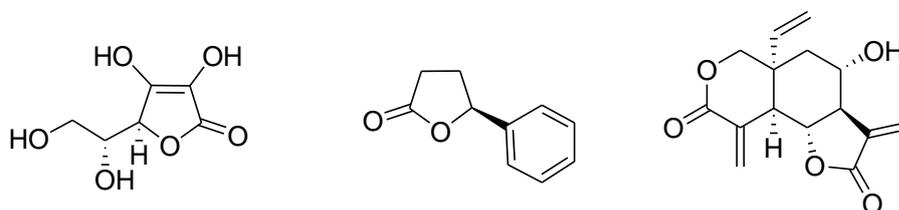


Figura 3.3.- Ejemplos de compuestos naturales conteniendo γ -butirolactonas.

Las lactonas contribuyen significativamente al sabor de las frutas y algunos productos fermentados, por esto se las utiliza como saborizantes y fragancias. Muchas de ellas presentan un amplio perfil de actividad biológica que incluye propiedades antibióticas, antitumorales, antiinflamatorias, entre otras. Algunas fueron identificadas en los '60s como moléculas señaladoras de *Streptomyces*, cumpliendo funciones de regulación en la producción de antibióticos.³¹ Arglabina (**Figura 3.4**) demostró inhibir el crecimiento de líneas celulares de cáncer de mama. Xantatina es un antibiótico empleado en infecciones con *Staphylococcus Aureus* resistente a meticilina. Espironolactona es un diurético y antiandrogénico de la familia de los esteroides. Los ácidos paracónicos por su parte presentan propiedades antibióticas, antitumorales y reguladoras de crecimiento.³²

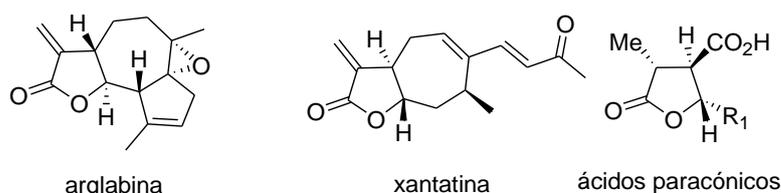
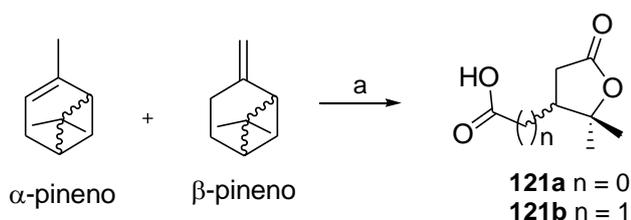


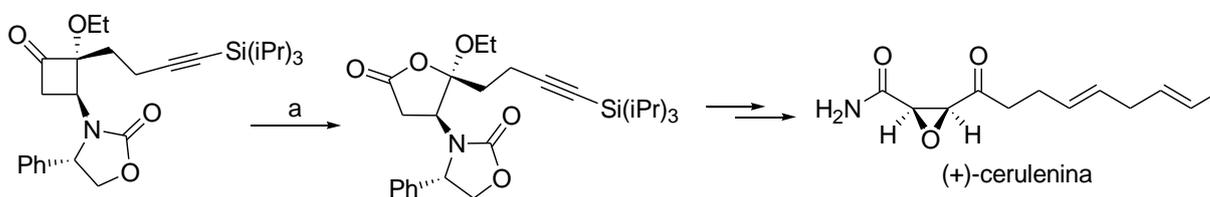
Figura 3.4.- Ejemplos de butirolactonas con actividad biológica.

Se encuentran en la literatura antecedentes donde investigadores alemanes, por una degradación oxidativa del aceite de trementina, obtuvieron γ -butirolactonas como el ácido terébrico, **121a** y el ácido terpenílico, **121b** (**Esquema 3.10**) por reacciones de fotooxidación empleando benzofenona como fotosensibilizador.³³ Ha sido estudiada la ozonólisis de los pinenos con el objeto de conocer los mecanismos radicalarios implicados en la producción de estos compuestos.^{34,35} Estas γ -butirolactonas también han sido detectadas en aerosoles ambientales como productos de degradación natural de estos terpenos.³⁶



Esquema 3.10.- Obtención de los compuestos **121a** y **121b**.
 Reactivos y condiciones: a) benzofenona, hv.

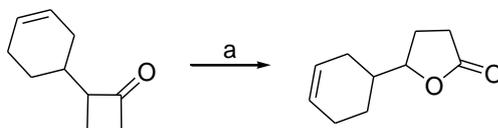
La oxidación de ciclobutanonas con distintos agentes también constituye un método para obtención de γ -lactonas. Los oxidantes más utilizados son peroxiacidos (**Esquema 3.11**),³⁷ pero también existen reacciones que utilizan peróxido de hidrógeno y un catalizador (**Esquema 3.12**).³⁷



Esquema 3.11.- Empleo de peroxiacidos para la obtención de γ -lactonas.
 Reactivos y condiciones: a) *m*CIPBA, Na₂HPO₄, CH₂Cl₂, 8 h.

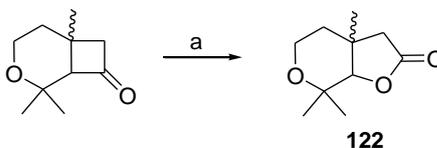


La reacción consiste en una apertura del anillo ciclobutánico y un posterior cierre que ocurre con retención de la configuración y es análogo al reordenamiento de Baeyer-Villiger (BV) (sección 2.3.3 del capítulo 2).



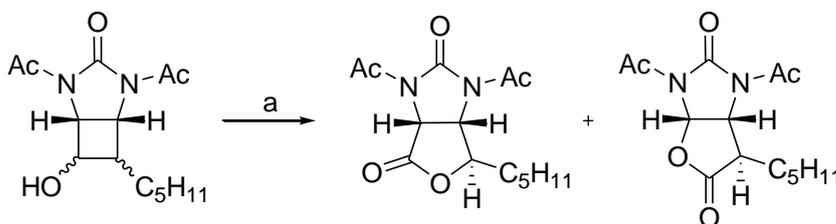
Esquema 3.12.- Empleo de peróxido de hidrógeno para la obtención de γ -lactonas.
Reactivos y condiciones: a) H_2O_2 , NaOH, MeOH.

Petterson y col. en 1969³⁸ estudiaron la oxidación de BV de cetonas cíclicas para obtener lactonas usando ácido hipocloroso (HOCl) como único reactivo. El HOCl se asemeja a los peroxiácidos en que ambos son tanto ácidos débiles como agentes oxidantes. Existen, sin embargo, algunos precedentes del tratamiento de una ciclobutanona con RuO_4 en presencia de NaOCl. Oehlschlager y col. encontraron que el uso de RuO_4 acompañado de HOCl como cooxidante resultó en el producto de reordenamiento de BV (**122**).³⁹ (**Esquema 3.13**)



Esquema 3.13.- Obtención de la γ -butirolactona **122**.
Reactivos y condiciones: a) RuCl_3 , NaOCl, CCl_4 , H_2O , t. a.

En los trabajos de Whitney, tendientes a sintetizar biotina, los productos descritos en la oxidación del ciclobutanol trisustituído mostrado en el **Esquema 3.14** fueron las dos lactonas posibles.⁴⁰ En este caso el oxidante utilizado también fue el Ru (VIII) generado a partir de NaOCl y RuCl_3 .



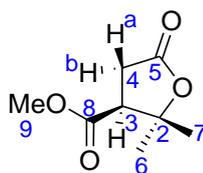
Esquema 3.14.- Precursor de biotina formado a partir de ciclobutanol.
Reactivos y condiciones: a) RuCl_3 , H_2O , NaOCl, CCl_4 , 3h.



Estos antecedentes permitieron racionalizar la oxidación directa de los ciclobutanoles **3a** y **3b** para la formación de las γ -butirolactonas por acción de NaOCl como único agente oxidante, en ácido acético a 0 °C. Al cabo de dos horas las γ -butirolactonas **116** fueron obtenidas con 70 % y 83 % de rendimiento, respectivamente.

La asignación estructural de los compuestos **116a** y **116b** se realizó a partir del análisis de los espectros mono y bidimensionales de ^1H y ^{13}C -RMN (Tablas 3.4 y 3.5). Los datos espectroscópicos coincidieron con los de los subproductos mayoritarios obtenidos mediante las reacciones de oxidación empleando oxidantes basados en Cr (VI) y Ru (VIII) lo cual permitió confirmar la estructura de los mismos. Al comparar los espectros del producto **116a** con los de la ciclobutanona **115a**, el átomo de carbono carbonílico del primero muestra un corrimiento de la señal a campos más altos que el asignado a dicho grupo funcional en la ciclobutanona (δ de 211.0 ppm a 173.9 ppm), esto es indicativo de la presencia de un grupo éster y la pérdida concomitante de la agrupación cetona. El análisis del espectro de correlación de ^1H - ^{13}C HSQC de **116a** permitió determinar que los átomos de hidrógeno metilénicos presentan desplazamientos a δ 3.07 ppm y 2.69 ppm y están unidos al átomo de carbono C3 cuyo desplazamiento químico es δ 31.7 ppm. Por su parte, el átomo de carbono portador de la agrupación *gem*-dimetilo en el producto **116a** se desplaza a campos bajos respecto del de la ciclobutanona **115a**, pasando de 64.3 ppm a 84.3 ppm. Adicionalmente los átomos de hidrógeno de los metilos C6 y C7 pertenecientes al grupo *gem*-dimetilo se observan a campos más bajos que en el compuesto **115a**, pasando de δ 1.06 a δ 1.29 ppm y de 1.26 a 1.58 ppm, respectivamente.

Tabla 3.4.- Desplazamientos químicos (ppm) y correlaciones hetero- y homonucleares para el compuesto **116a**.



Posición	δ ¹ H	δ ¹³ C (HSQC)
2	-	84.3
3	3.18 (t, J = 9.7 Hz, 1H)	50.4
4	H _a 2.69 (dd, J = 8.7, 17.9 Hz, 1H) H _b 3.07 (dd, J = 9.7, 17.9 Hz, 1H)	31.7
5	-	173.9
6	1.29 (s, 3H)	23.3
7	1.58 (s, 3H)	28.4
8	-	170.3
9	3.74 (s, 3H)	52.4

En el caso del compuesto **116b**, los espectros de RMN mono y bidimensionales fueron fundamentales para la asignación inequívoca de cada uno de los dos grupos metilenos presentes en la molécula. Dichos átomos de carbono aparecen a δ 34.5 y 35.1 ppm en el espectro de ¹³C-RMN. La combinación de los espectros de HSQC (**Figura 3.5**), COSY y TOCSY (**Figura 3.6**) permitió identificar los sistemas de espín involucrados entre estos dos grupos metilenos y el carbono metínico que los vincula.

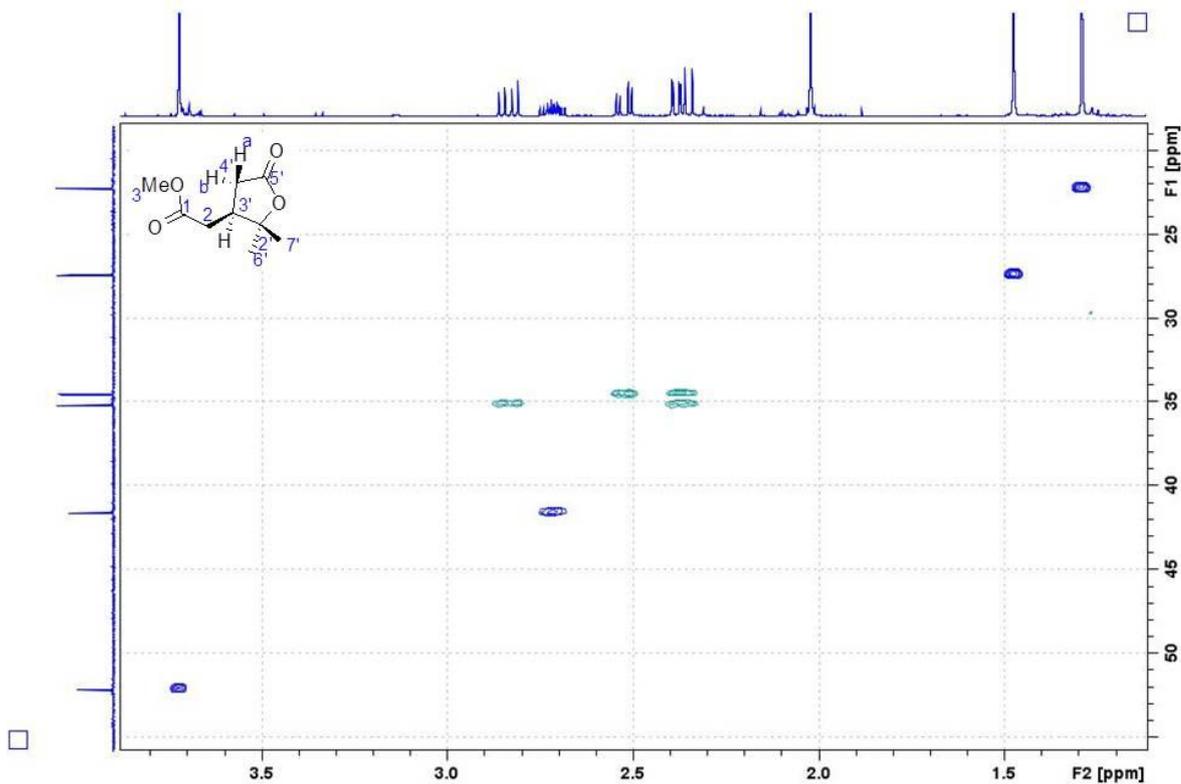


Figura 3.5.- Espectro de HSQC de la γ -butirolactona **116b**.

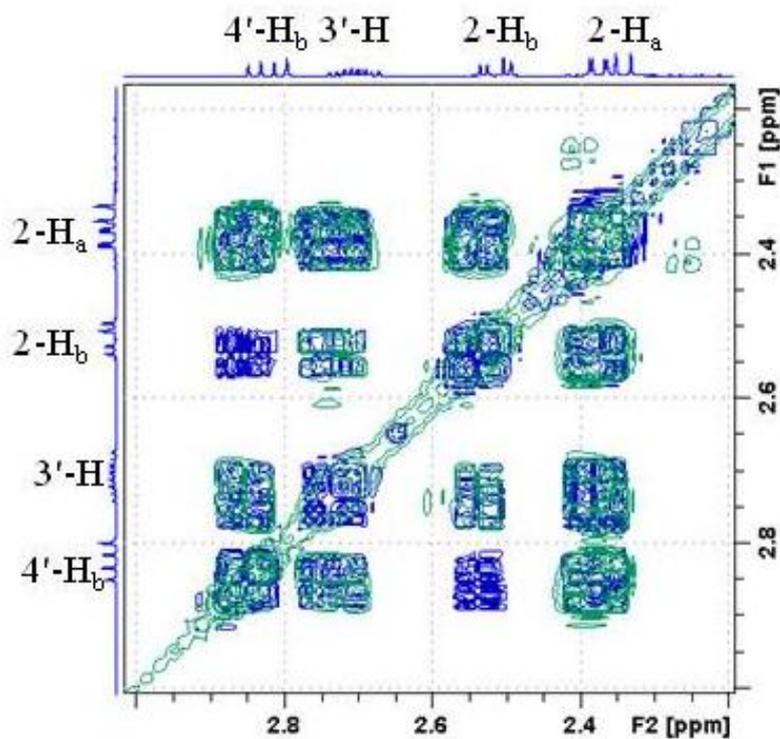
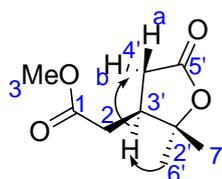


Figura 3.6.- Sección de la superposición de los espectros de COSY (verde) y TOCSY (azul) de la γ -butirolactona **116b**.



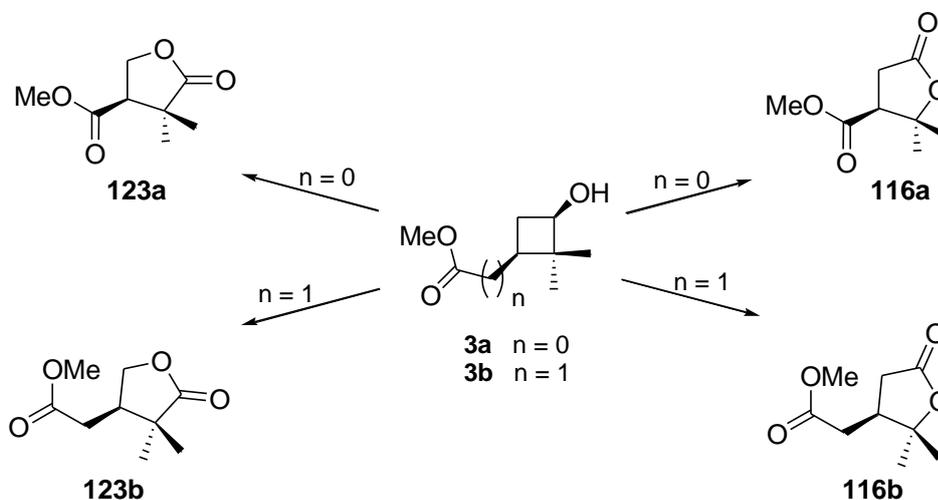
Con el objeto de definir la correspondencia entre las citadas señales y cada grupo metileno (endo *vs* exocíclico) fue necesario recurrir a experimentos de NOESY. El efecto nuclear de Overhauser entre el átomo de hidrógeno a δ 2.72 ppm con el hidrógeno que presenta un desplazamiento químico a δ 2.84 ppm y con los átomos de hidrógenos del grupo metilo ubicados a δ 1.48 ppm permitió establecer que estos átomos están ubicados por la misma cara del heterociclo. Vinculando la señal del átomo de hidrógeno que aparece a δ 2.84 ppm con el carbono al que se encuentra unido (δ 35.1 ppm) y el hidrogeno geminal correspondiente (2.35 ppm) pudo establecerse que esa agrupación constituye el grupo metileno endocíclico. Consecuentemente, la señal del átomo de carbono a δ 34.5 ppm corresponde al grupo metileno exocíclico. En la **Tabla 3.5** se asignan los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C para todos los átomos de hidrógeno y carbono de **116b**.

Tabla 3.5.- Desplazamientos químicos (ppm) y correlaciones hetero- y homonucleares para el compuesto **116b**.



Posición	δ ^1H	δ ^{13}C (HSQC)
1	-	171.8
2	H _a 2.39 (dd, J = 1.7, 10.2 Hz, 1H) H _b 2.53 (dd, J = 4.9, 15.8 Hz, 1H)	34.5
3	3.73 (s, 3H)	52.1
2'	-	174.9
3'	2.72 (m, 1H)	41.6
4'	H _a 2.35 (d, J = 10.1 Hz, 1H) H _b 2.84 (dd, J = 8.2, 17.4 Hz, 1H)	35.1
5'	-	85.8
6'	1.48 (s, 3H)	27.4
7'	1.29 (s, 3H)	22.2

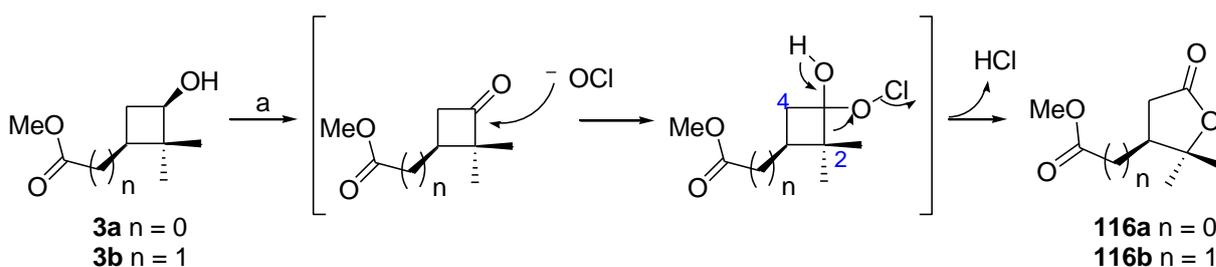
La oxidación de los ciclobutanolos **3a** y **3b** a las correspondientes γ -butirolactonas puede generar dos productos regioisoméricos a partir de cada uno de ellos (**123a** y **116a** a partir de **3a** y **123b** y **116b** a partir de **3b**) (**Esquema 3.15**).



Esquema 3.15.- Posibles productos regioisoméricos en la oxidación de los ciclobutanolos **3**.

No obstante, como se observó y analizó en los espectros de RMN, en ambos casos se obtuvo una única lactona cuya estructura regioisomérica fue asignada a los compuestos **116**. La comparación con los datos encontrados en la literatura^{32,41} para los correspondientes ácidos terébico, **121a** y terpenílico, **121b** (**Esquema 3.10**) reafirmaron esta asignación.

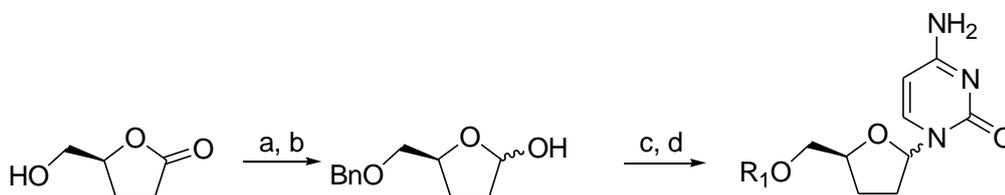
La obtención de sólo una γ -butirolactona regioisomérica a partir del correspondiente ciclobutanol, puede ser racionalizada por una oxidación inicial del mismo a la ciclobutanona y la posterior migración del átomo de carbono cuaternario (C2 para el caso de **115a** y C2' en el caso de **115b**), antes que el secundario (C4 y C4' respectivamente) por un proceso análogo al reordenamiento de BV. Este proceso involucra la inserción formal de un átomo de oxígeno en uno de los enlaces C-C del grupo carbonilo. Esta inserción se lleva a cabo en una secuencia de pasos que involucran la adición del átomo de oxígeno del hipoclorito al carbonilo y la migración hacia el oxígeno, como se indica en el **Esquema 3.16**. La heterólisis del enlace O-O es concertada con la migración a un centro electrodeficiente.⁴² La aptitud migratoria de los sustituyentes de una cetona fue discutida con anterioridad (sección 2.3.3) y justifica la sustitución encontrada en los productos **116**.⁴³



Esquema 3.16.- Mecanismo de generación de las γ -butirolactonas **116** a partir de los ciclobutanoles **3**. Reactivos y condiciones: a) NaOCl, HAc, 0 °C, 5 hs.

Hasta donde se han relevado las referencias bibliográficas esta sería la primera vez que una γ -butirolactona (**116a** y **116b**) es obtenida como único producto al oxidar un ciclobutanol (**3a** y **3b**) utilizando solamente NaOCl como agente oxidante. Por ello, para comprobar la posibilidad de aplicación de esta reacción a otros alcoholes cíclicos, se ensayó la oxidación de ciclohexanol a ϵ -caprolactona utilizando NaOCl. En este caso sólo se obtuvo la ciclohexanona. Las energías de tensión anular de estas cicloalcanonas (ciclohexanona; 3 kcal/mol vs ciclobutanona; 25 kcal/mol)⁴⁴ unida a la estabilidad de una γ -lactona respecto de una ϵ -lactona pueden explicar estas diferencias de reactividad.

La conversión de los ciclobutanoles **3** en las γ -butirolactonas **116** a través del uso de NaOCl como agente oxidante permitió el cumplimiento de uno de los objetivos de este trabajo de tesis doctoral, sin la necesidad de recurrir al aislamiento y posterior oxidación de las ciclobutanonas **115**, de acuerdo a lo que inicialmente se había planeado. Estas γ -butirolactonas resultan, en sí mismas, sintones claves para la preparación de compuestos nucleosídicos utilizando la metodología propuesta por Vorbrüggen, tal como se ejemplifica en el **Esquema 3.17**.⁴⁵



Esquema 3.17.- Obtención de análogos de nucleósidos a partir de γ -butirolactonas. Reactivos y condiciones: a) NaH, $n\text{-Bu}_4\text{NI}$, BnBr, THF, t. a.; b) DIBALH, THF; c) Ac_2O , Et_3N ; d) bis(trimetilsilil)citocina, TMSOTf, SnCl_4 , $(\text{CH}_2\text{Cl})_2$.

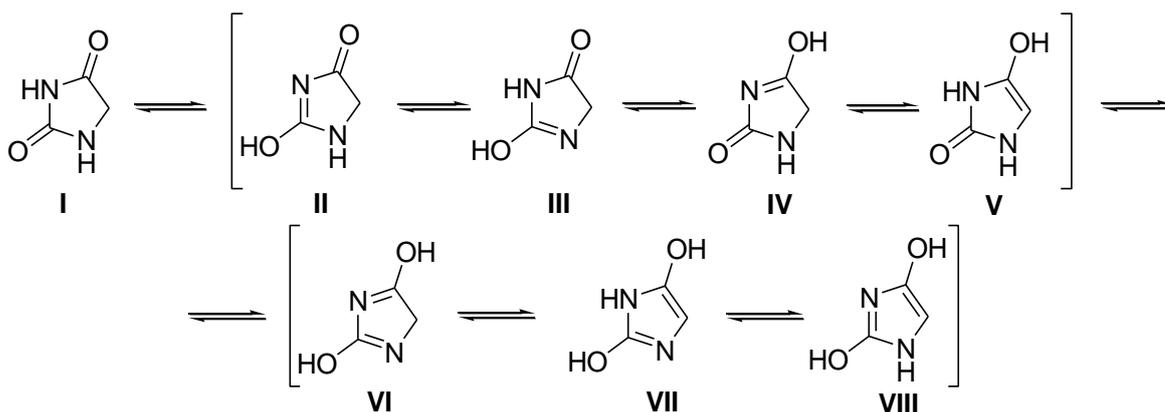


Figura 3.7.- Formas tautoméricas de hidantoína.

Por regla general, las hidantoínas sustituidas son mucho más estables que aquellas no sustituidas. La sustitución sobre el átomo *N1* es particularmente efectiva a este respecto. Se encontró que la sustitución en el átomo de C5 también afecta la velocidad de oxidación inhibiéndola en un amplio rango de condiciones.⁵² Cuando las hidantoínas son calentadas por largos períodos de tiempo en solución acuosa con un exceso de hidróxido de bario, se obtiene el correspondiente α -aminoácido. Esta propiedad ha sido de gran valor en la síntesis de α -aminoácidos ópticamente puros, difíciles de obtener por otros medios.⁵³

Las hidantoínas han sido de utilidad en medicina como hipnóticos y para el tratamiento de la epilepsia. El derivado hidantoínico que ha alcanzado gran prominencia en terapéutica es la 5,5-difenilhidantoína, también llamada fenitoína (**Figura 3.8**).⁵⁴ Fosfenitoína, desarrollada en 1996, es una prodroga hidrosoluble que, administrada por vía intravenosa, libera fenitoína de una manera más segura.⁵⁵ La nilutamida fue aprobada por la FDA como antiandrógeno no esteroideo, oralmente activo, para la quimioterapia del cáncer de próstata metastásico.⁵⁶

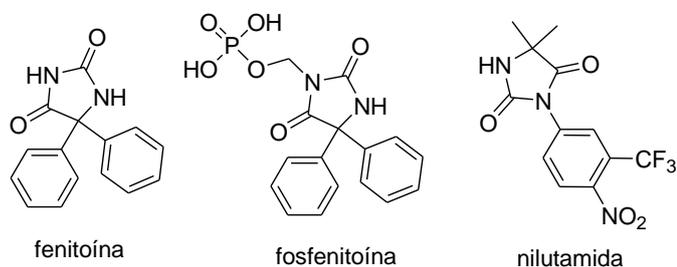


Figura 3.8.- Compuestos hidantoínicos antiepilépticos y anticancerígenos.

Otras hidantoínas con utilidad terapéutica son midpacamida y nitrofurantoína, ambos agentes antimicrobianos (**Figura 3.9**).⁵⁷ Se destacan también los derivados hidantoínicos **124**

y **125**, el primero de ellos útil para el tratamiento profiláctico de condiciones vasoespásticas⁵⁸ y el segundo conocido como un antagonista del sitio de glicina del receptor NMDA.⁵⁹

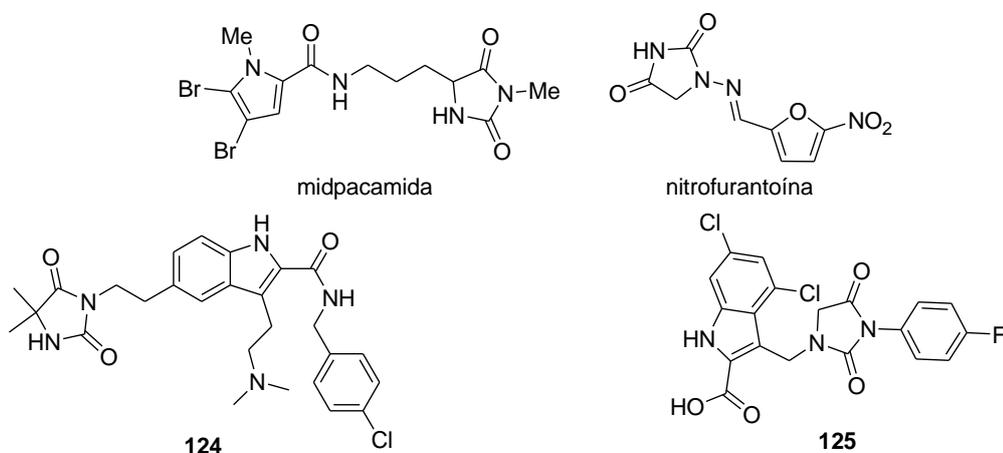
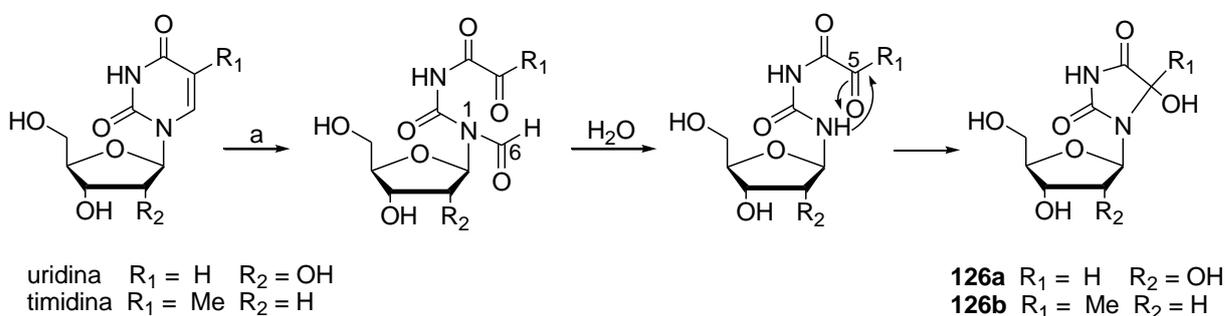


Figura 3.9.- Compuestos hidantoínicos con aplicación terapéutica.

Dentro de los derivados de origen natural, es de destacar la hidantocidina,⁶⁰ ya introducida en el capítulo 1 (**XLIV**), una hidantoína espiránica aislada de *Streptomyces hygroscopicus*, que derivó en la preparación de análogos. En el campo de las estructuras nucleosídicas, las hidantoínas adquieren relevancia como bases no convencionales porque representan análogos isostéricos de piridinas por contracción de anillo. Matsui y col. examinaron la ozonólisis de timidina y uridina, obteniendo las hidantoínas **126** con rendimientos entre 9 y 16% (**Esquema 3.20**). La formación de **126** puede explicarse por la ruptura del doble enlace de la nucleobase que produce un intermediario carbonílico, cuyo enlace N1-C6 es hidrolizado. El posterior ataque de N1 sobre C5 produce, por ciclación intramolecular, las 5-hidroxihidantoínas 1,5-disustituidas **126**.⁶¹



Esquema 3.20.- Contracción de anillo de nucleósidos piridínicos.

Un análogo de anillo de cinco miembros de timidina muy interesante es showdomicina, un antibiótico de amplio espectro, aislado de *Streptomyces showdoensis*. Lamberth y col.

reemplazaron el resto de maleimida de la showdomicina por una hidantoína, generando el análogo **127** (Figura 3.10).⁶²

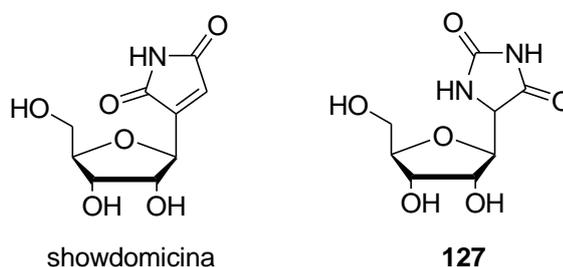


Figura 3.10.- Showdomicina y su análogo hidantoinico.

Sin embargo, son pocas las referencias de nucleósidos carbocíclicos conteniendo hidantoínas como análogos de bases por contracción de anillos. En la **Figura 3.11** se presentan algunos ejemplos de esta familia de compuestos.^{63,64}

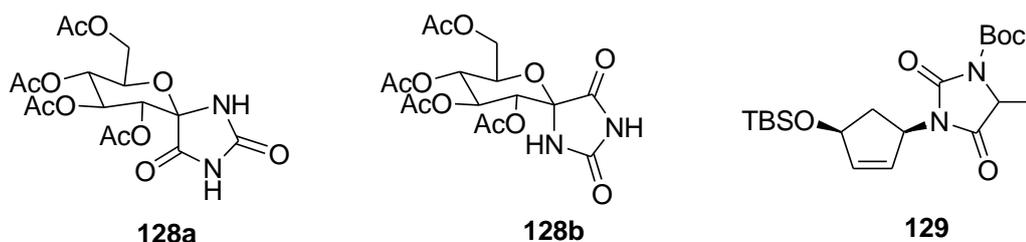
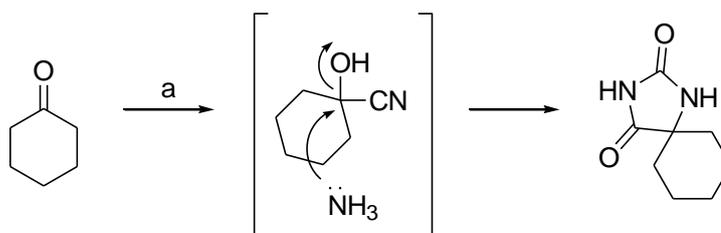


Figura 3.11.- Ejemplos de análogos de nucleósidos espirohiantoinicos.

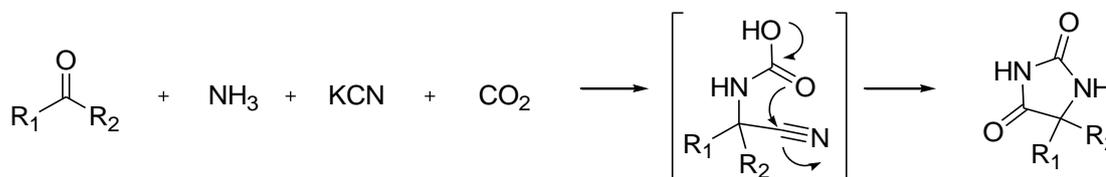
Entre los diversos métodos de obtención de hidantoínas descritos en la literatura, los más difundidos incluyen el empleo de: compuestos carbonílicos,⁶⁵ carbodiimidas⁶⁶ o α -aminoácidos^{67,68}, ureidos⁶⁹ como materiales de partida, como así también la conversión de otros anillos.⁷⁰ Dado que los precursores para la síntesis de hidantoínas empleados en este trabajo de tesis son compuestos carbonílicos, se hará una breve reseña del empleo de los mismos en la obtención de estos heterocícllos, como así también de los aspectos mecanísticos involucrados.

Bucherer y Bergs (BB), después de encontrar que la cianohidrina de la ciclohexanona reaccionaba con $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ para formar hidantoínas (**Esquema 3.21**).⁷¹ desarrollaron un proceso consistente en la reacción de un compuesto carbonílico con $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ y KCN empleando agua o benceno como solvente y manteniendo la temperatura en el rango de 60 - 70 °C. Posteriormente, este protocolo fue modificado por Bucherer,⁷² cuando encontró que el EtOH 50% era un excelente solvente para esta reacción. Estas condiciones han sido de gran utilidad desde entonces hasta el presente.



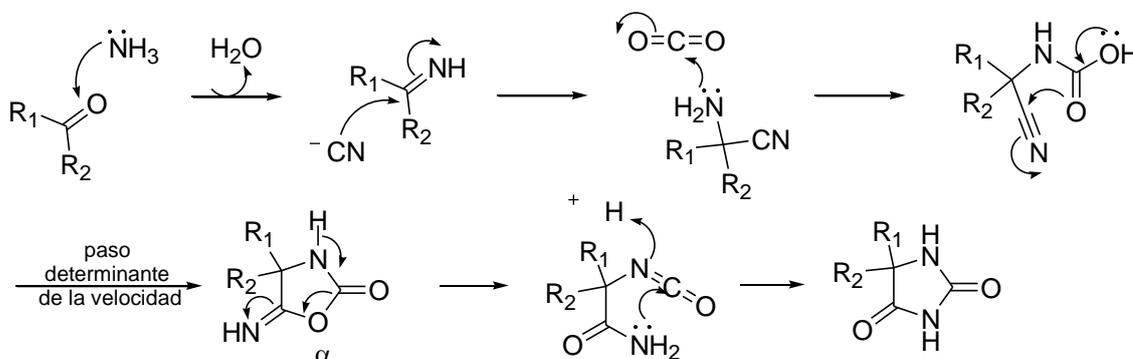
Esquema 3.21.- Síntesis de hidantoínas a partir de compuestos carbonílicos.
 Reactivos y condiciones: a) KCN, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, EtOH/ H_2O .

La reacción de BB ha sido clasificada por Westermann y col.⁷³ como una reacción multicomponente, ya que implica el ensamblaje de tres o más reactivos en un producto multisustituído por un proceso “one-pot” (**Esquema 3.22**). Las reacciones multicomponentes implican sustentabilidad, eficiencia de átomos y alta convergencia, como así también, la reducción en la manipulación de grupos funcionales.



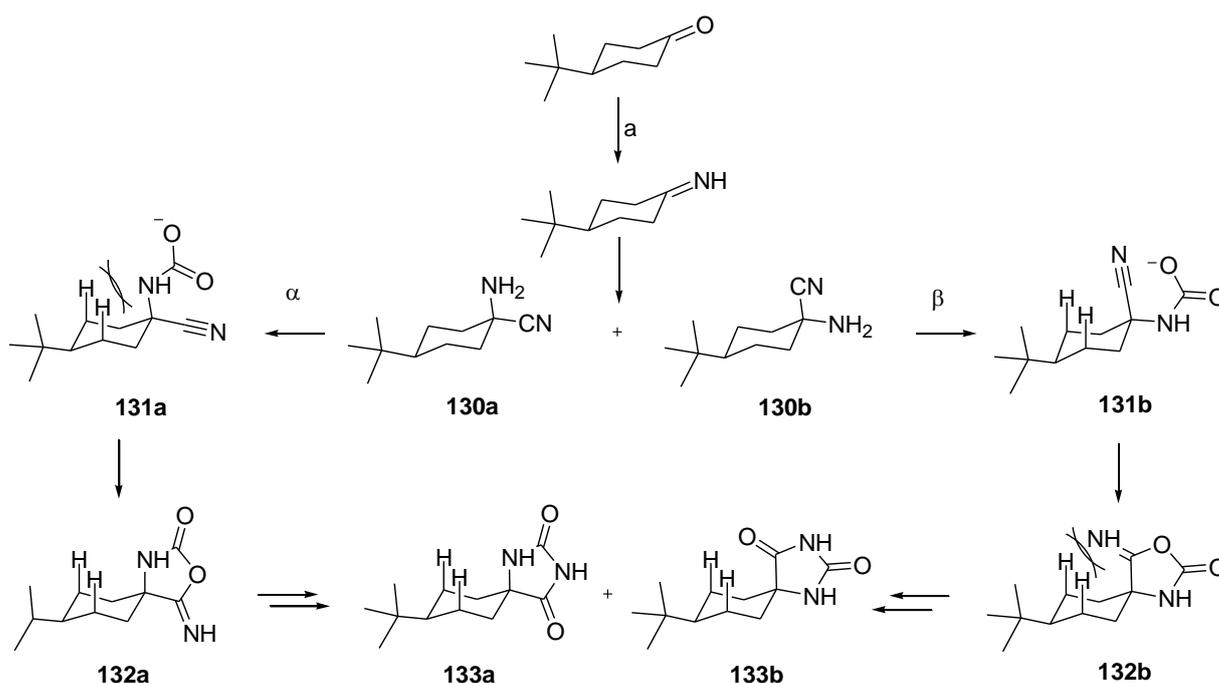
Esquema 3.22.- Síntesis de hidantoínas por el método de Bucherer-Bergs.

El mecanismo propuesto por BB para este proceso se muestra en el **Esquema 3.23**. Inicialmente se forma una imina que luego es atacada por el anión cianuro por la cara menos impedida. El amino reconstituido reacciona con el dióxido de carbono, generado a partir de carbonato, para dar un carbamato. El posterior ataque nucleofílico del átomo de oxígeno del carbamato al de carbono del grupo ciano es el paso determinante de la velocidad de la reacción y genera una 2-oxazolidinona intermediaria. Finalmente, ocurre un reordenamiento con apertura de anillo que conduce a la hidantoína.^{74,11}



Esquema 3.23.- Mecanismo de la síntesis de hidantoínas por el método de BB.

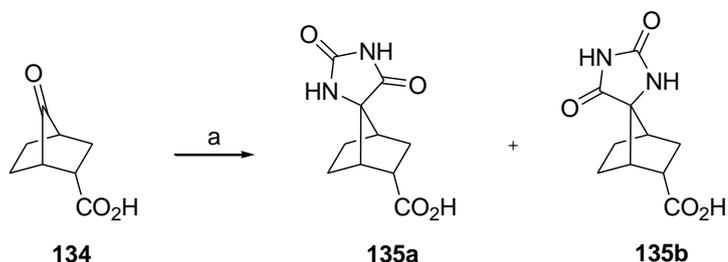
Edward y col.⁷⁵ estudiaron el mecanismo de formación de hidantoínas a partir de 4-*t*-butilciclohexanona (**Esquema 3.24**), encontrando características llamativas que explican el curso de la reacción. Este proceso se inicia con la formación de los compuestos **130a** y **130b**. El camino que lleva a **132b**, genera un severo impedimento estérico a causa de la compresión entre el grupo imino y los hidrógenos axiales en C3 y C5. Por lo tanto, este camino se encuentra desfavorecido. Por otro lado, el camino que lleva al producto α está desfavorecido en los primeros pasos (comparar **130a** \rightarrow **131b** con **130b** \rightarrow **131b**), pero por el principio de Curtin-Hammett,⁷⁶ las velocidades relativas de los caminos α y β dependen no sólo de la diferencia de energía entre las estructuras **130a** y **130b**, sino también de la barrera energética de los estados de transición. Por razones estéricas, esta debe ser mayor en el camino que conduce al producto **133b**. Consecuentemente, el producto mayoritario de esta reacción es la hidantoína espiránica **133a**, acompañada sólo por trazas del otro isómero.



Esquema 3.24.- Caminos de reacción según el impedimento estérico para la síntesis de BB.
 Reactivos y condiciones: a) KCN, (NH₄)₂CO₃.

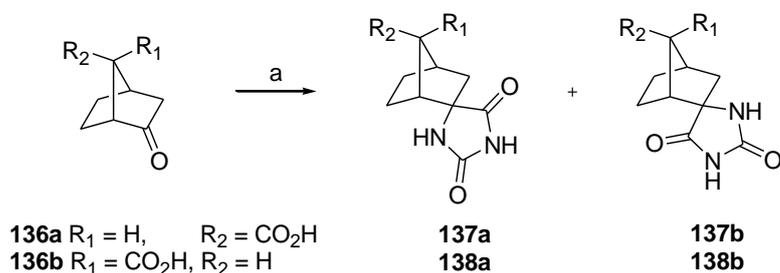
En la literatura se encuentran diversos ejemplos donde se pone de manifiesto la importancia del impedimento estérico en la proporción de hidantoínas obtenidas por este método.

El ácido oxocarboxílico **134** produjo una mezcla 1:1 de las hidantoínas **135a** y **135b** (**Esquema 3.25**), demostrando que la ausencia de sustituyentes lleva a la obtención una relación equitativa de productos.⁷⁷



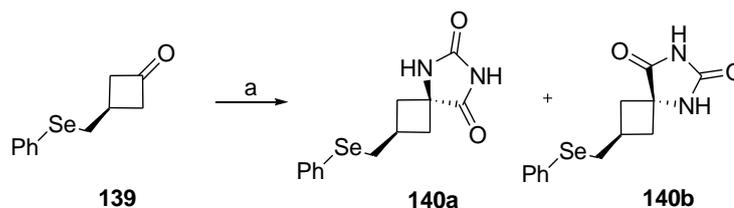
Esquema 3.25.- Síntesis de hidantoínas a partir del ácido oxocarboxílico **3**.
 Reactivos y condiciones: a) KCN, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$.

Comparativamente, el ácido oxocarboxílico **136a** (**Esquema 3.31**) permitió obtener las hidantoínas isoméricas **137a** y **137b** luego de 5h con una relación 9:1.⁷⁷ Mientras que, a partir del ácido **136b** se obtuvo una mezcla de hidantoínas **138a** y **138b** en una relación 1:9. En este caso, la reacción ocurrió mayormente por el lado *endo* requiriendo mayor tiempo de reacción (48 hs) que en el caso del compuesto **136a**.



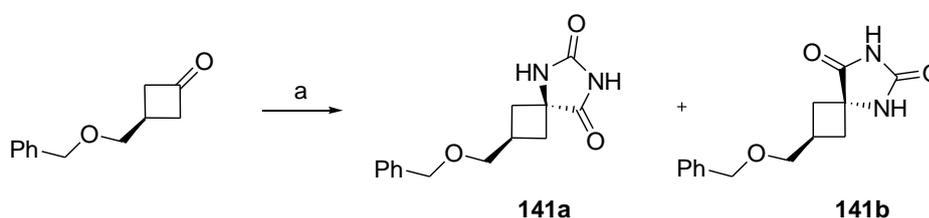
Esquema 3.26.- Síntesis de hidantoínas a partir de sustratos bicíclicos.
 Reactivos y condiciones: a) KCN, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$.

En lo referido al empleo de ciclobutanonas en la obtención de espirohidantoínas son de destacar los trabajos de Kabalka y col., quienes partiendo de la ciclobutanona **139**, obtuvieron las hidantoínas **140a** y **140b** en una relación 3:1, siendo el isomero **140a** el mayoritario (**Esquema 3.27**).⁷⁸



Esquema 3.27.- Síntesis de ciclobutil hidantoínas espiránicas.
 Reactivos y condiciones: a) KCN, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, NH_4Cl , EtOH/ H_2O , 60 °C.

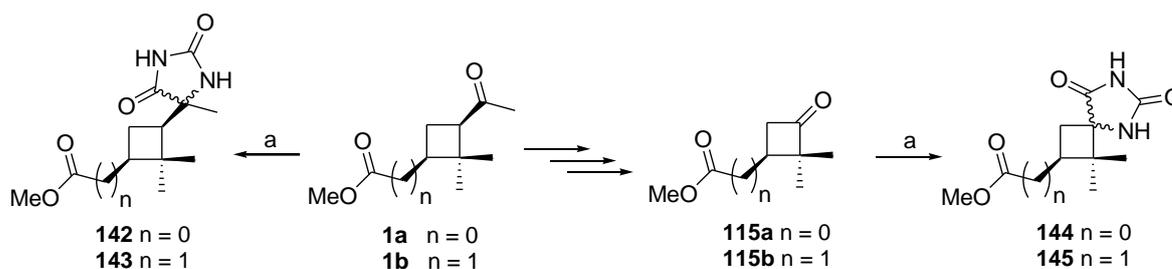
Goodman y col.⁷⁹ obtuvieron las hidantoínas **141a** y **141b** a partir de la ciclobutanona correspondiente, el producto mayoritario resultó el compuesto **141a** (**Esquema 3.28**). Estas ciclobutil espirohidantoínas fueron utilizadas en la síntesis de aminoácidos no naturales.



Esquema 3.28.- Síntesis de ciclobutil hidantoínas espiránicas. Reactivos y condiciones: a) KCN, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, NH_4Cl , EtOH/ H_2O , 60 °C.

En base a los antecedentes reseñados, las ciclobutanonas **115a** y **115b** como así también los compuestos **1a** y **1b**, descritos en el capítulo 2 de este trabajo de tesis, fueron ensayadas como precursores carbonílicos en la reacción de BB para la preparación de hidantoínas, intermediarias sintéticas para la obtención de ACBN.

Cada una de las cetonas de partida fue disuelta en una mezcla EtOH/ H_2O a la que se agregó carbonato $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ y cloruro de amonio (NH_4Cl) a temperatura ambiente. Por último, se incorporó a la mezcla de reacción cianuro de potasio (KCN) y luego de un calentamiento a 60 °C que se prolongó por 3 días, se aislaron y analizaron los productos de reacción (**Esquema 3.29**).



Esquema 3.29.- Obtención de hidantoínas.

Reactivos y condiciones: a) KCN, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, NH_4Cl , EtOH/ H_2O , 60 °C.

Las ciclobutanonas **115a** y **115b** produjeron, contrariamente a lo esperado, una compleja mezcla de productos. Dado que los sustratos contienen un solo átomo de carbono asimétrico, a partir de la creación de un nuevo estereocentro, el carbono espiránico, sólo podrían generarse dos diastereoisómeros. Por otra parte, de acuerdo a lo descrito en la literatura, era de esperar que uno de ellos se obtuviera de manera predominante.

En el caso de la ciclobutanona **115a**, el espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción daba cuenta de una mezcla muy compleja de compuestos, difícil de asignar a los productos hidantoínicos esperados. Por otra parte, el reactivo había sido consumido en su totalidad. La mezcla obtenida no pudo ser resuelta por los distintos procedimientos cromatográficos ensayados. Los espectros de ^1H -RMN de las distintas fracciones cromatográficas resultaron demasiado complejos y no pudieron ser asignados a los esperados productos de la reacción.

En el caso de la ciclobutanona **115b**, la compleja mezcla de productos obtenida, daba cuenta del consumo total de la ciclobutanona de partida y de un porcentaje muy alto de saponificación de la agrupación éster presente en la molécula (**Esquema 3.29**). Esto se debería a que las condiciones descritas por BB implican la exposición por largos períodos a un medio fuertemente básico (10 equiv de $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$). Este inconveniente explicaría parte de la complejidad de la mezcla de reacción, ya que la presencia tanto del éster como del ácido permitiría la heterociclación de ambos compuestos, conduciendo a una mezcla de hasta cuatro productos de reacción. Este comportamiento también podría darse en la reacción de heterociclación de la ciclobutanona **115a** y explicaría también la complejidad de la mezcla obtenida.

La mezcla de reacción de la ciclobutanona **115b** se separó empleando CCD. Los espectros de ^1H -RMN de las distintas fracciones cromatográficas permitieron confirmar la presencia de

un derivado hidantoínico en una de las fracciones aisladas, cuya estructura se asignó por medio de espectros de RMN mono y bidimensionales realizados en CDCl_3 . La **Tabla 3.6** muestra la asignación de las señales de ^1H y ^{13}C de este compuesto.

La presencia de los dos grupos metilos se confirma por la observación de un singlete que integra para seis átomos de hidrógeno a δ 1.15-1.16 ppm, el cual correlaciona, según el espectro de HSQC, con los carbonos a δ 19.0 y 22.6 ppm. Estos átomos de carbono se encuentran unidos al carbono cuaternario cuyo desplazamiento químico es a δ 46.9 ppm, lo que se deduce a partir del espectro de HMBC (**Figura 3.12**).

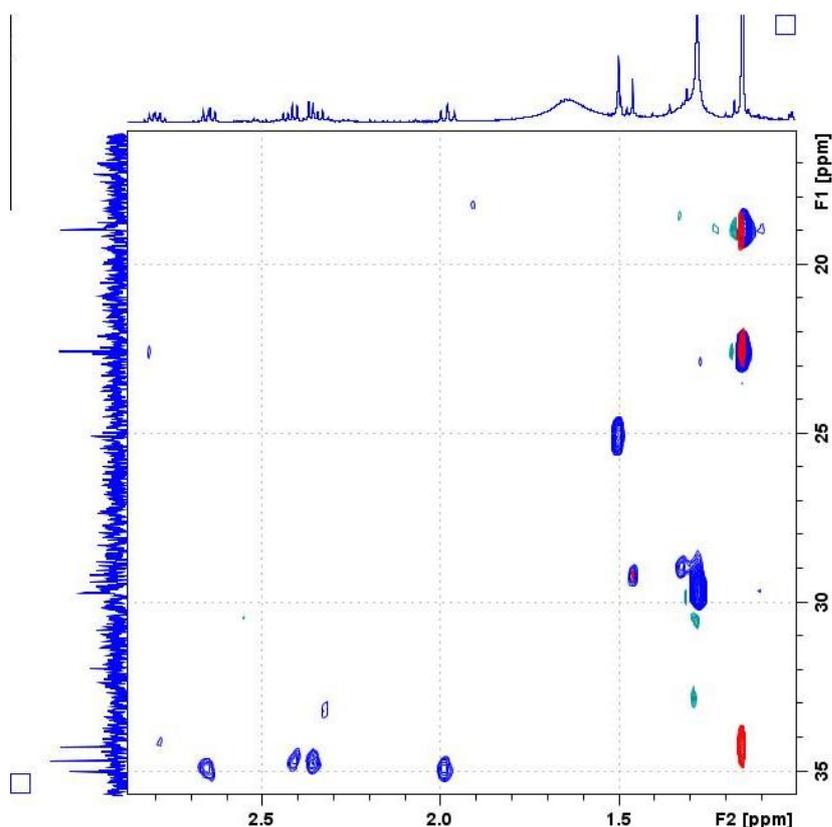
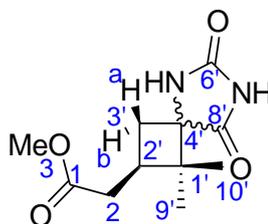


Figura 3.12.- Sección de los espectros de HSQC y HMBC del compuesto **145**.

En el espectro de ^1H -RMN se observan señales asignables a dos átomos de carbono metilénicos, en los dos casos se trata de metilenos diastereotópicos y aparecen como dobles dobletes. Los centrados a δ 2.35 y 2.42 ppm, corresponden al átomo de carbono metilénico ubicado a δ 34.7 ppm. El otro grupo metileno posee las señales centradas a δ 1.98 y 2.65 ppm, que se corresponden a su vez, con el átomo de carbono que aparece a δ 35.0 ppm. Adicionalmente, se observa la señal de un carbono metínico a δ 34.3 ppm ($\text{C}2'$) que se correlaciona con el multiplete del átomo de hidrógeno centrado a δ 2.80 ppm. Se observa además, la señal correspondiente al átomo de carbono del grupo metoxilo a δ 51.7 ppm, que

se correlaciona con los átomos de hidrógeno que aparecen como un singlete a δ 3.69 ppm. Por último, se observa en el ^{13}C -RMN tres señales con desplazamientos químicos a: δ 155.4 ppm, δ 172.4 ppm y δ 175.2 ppm. El primero de ellos fue asignado por comparación con datos bibliográficos a un grupo carbonilo de tipo “urea” (C6').⁸⁰ La correlación observada entre el átomo de carbono a δ 172.4 ppm y la señal de hidrógeno ubicada a δ 3.69 ppm y también con la señal a δ 2.35 ppm permitieron asignar ese desplazamiento al carbono carbonílico del grupo éster (C1) y fueron concluyentes para establecer que la señal a δ 34.7 ppm se corresponde al carbono metilénico exocíclico y permitieron asignar espectroscópicamente y establecer inequívocamente la estructura de la cadena exocíclica. Por último, la señal a δ 175.2 ppm se corresponde al carbonilo de tipo “amida” (C8'). En el espectro de ^{13}C -RMN se destaca la señal ubicada a δ 66.0 ppm que es compatible con un carbono espiránico (C4'). Los átomos de hidrógeno unidos a ambos átomos de nitrógeno aparecen a diferentes campos: δ 5.76 ppm para el átomo de hidrógeno unido al nitrógeno de tipo “amida” y δ 7.51 ppm para el átomo de hidrógeno unido al nitrógeno de tipo “imida”. Estos desplazamientos químicos fueron asignados, por comparación, con datos encontrados en la literatura para compuestos similares.⁸¹

Tabla 3.6.- Desplazamientos químicos (ppm) y correlaciones hetero- y homonucleares para el compuesto **145**.



Posición	δ ^1H	δ ^{13}C (HSQC)	δ ^{13}C (HMBC)
1	-	172.4	3.69 y 2.35
2	H _{a/b} 2.35 (dd, $J=7.8, 15.5$ Hz, 1H) H _{a/b} 2.42 (dd, $J=7.6, 15.4$ Hz, 1H)	34.7	
3	3.69 (s, 3H)	51.7	
1'	-	46.9	2.35; 2.65
2'	2.80 (ddd, $J=7.8, 8.0, 8.0$ Hz, 1H)	34.3	2.35; 2.42; 1.98 y 1.15
3'	H _{a/b} 2.65 (dd, $J=8.5, 11.4$ Hz, 1H) H _{a/b} 1.98 (dd, $J=11.2, 11.2$ Hz, 1H)	35.0	
4'	-	66.0	1,15
5'	5.76 (sa, 1H)	NH	
6'	-	155.4	
7'	7.51 (sa, 1H)	NH	
8'	-	175.2	
9'	1.16 (s, 3H)	22.6	
10'	1.15 (s, 3H)	19.0	

Teniendo en cuenta que las señales de ambos metilos de la agrupación *gem* aparecían superpuestas en el espectro realizado en CDCl_3 , se realizó un experimento de NOESY sobre una muestra preparada en $\text{DMSO}-d_6$, con el objeto de identificar la ubicación espacial de los sustituyentes en el compuesto **145**. En dicho estudio pudo observarse que los átomos de hidrógeno de la agrupación metilo que aparecen a campo más altos (δ 0.96 ppm) presentan efecto nOe con el átomo de hidrógeno metínico que aparece a δ 2.48 ppm. Por su parte, los átomos de hidrógeno correspondientes al metileno de la cadena lateral presentan efecto nOe con el grupo metilo que se observa a δ 0.99 ppm, y con el átomo de hidrógeno metilénico endocíclico ($3'\text{-H}_a$), con lo cual estos tres grupos atómicos se encuentran por la misma cara del anillo.

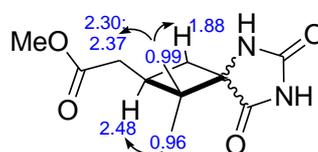


Figura 3.13.- Efectos nOe observados para el compuesto **145**.

Si bien a través de los distintos experimentos de RMN se pudo asignar cada átomo de hidrógeno y de carbono, no fue posible asignar la configuración del átomo de carbono espiránico. Para determinar la posible estereoquímica del átomo de carbono espiránico se procedió a predecir el espectro de ^1H -RMN mediante distintos métodos computacionales con el objeto de correlacionar los corrimientos químicos observados experimentalmente con los calculados de forma teórica para cada uno de los diastereoisómeros posibles.

Los cálculos teóricos de RMN pueden utilizarse para determinar la estructura correcta de un grupo de posibles candidatos. En este caso, se espera que los valores de RMN calculados para la estructura correcta correlacionen mejor (mayor R^2 , menor error medio absoluto, etc.) con los datos experimentales, que los determinados para otros candidatos. Diversas estrategias han sido utilizadas para este proceso de toma de decisiones. El uso de parámetros estadísticos simples de correlación ha ayudado en el pasado reciente a establecer diferencias estructurales de un gran número de productos naturales.⁸²⁻⁸⁴ Recientemente, han sido desarrollados procedimientos más sofisticados para correlacionar datos experimentales y computacionales que proveen mayores niveles de confianza que aquellos extraídos de simples parámetros estadísticos. Sin embargo estas nuevas metodologías requieren recursos computacionales superiores a causa de su elevada complejidad matemática.⁸⁵ Para poder realizar esta comparación y predecir la estructura de un compuesto existen varias estrategias, entre ellas, el



empleo del parámetros CP3⁸⁶ o el análisis DP4.^{87,88} Tanto CP3 como DP4 son aproximaciones basadas en comparaciones, por lo que los resultados son relativos (entre dos candidatos posibles señala la probabilidad de cual de ellos es el probablemente correcto) y no absolutos. Esto crea un problema coyuntural: la estructural correcta debe estar incluida en la lista de candidatos, de lo contrario estos métodos llevarán invariablemente hacia un resultado falso.

Sarotti y col.⁸⁹ aplicaron una novedosa aproximación a la resolución del problema de validación estructural basándose en el análisis por reconocimiento de patrones empleando redes neuronales artificiales (ANN). Estas son sistemas de procesamiento de datos que fueron concebidos como cerebros biológicos, representando ejemplos emblemáticos de las técnicas de inteligencia artificial.⁹⁰ Estos modelos matemáticos resultan superiores a sus predecesores en la predicción tanto estructural como estereoquímica y se ha demostrado su utilidad para la correcta asignación de un gran número de compuestos.⁹¹

Para poder aplicar esta metodología de predicción estructural se debe realizar un análisis conformacional del compuesto cuya estructura se desea predecir y de los diversos isómeros que podrían correlacionar con los valores experimentales. Una vez obtenidas todas las conformaciones de menor energía, debe realizarse un promedio ponderado según la distribución de Boltzmann de los corrimientos calculados para todos los conformeros, ya que las señales observadas experimentalmente en un espectro de RMN constituyen valores promedio de los desplazamientos químicos de los átomos correspondientes a las distintas conformaciones que pueden estar presentes en solución y relativos a las proporciones de las mismas.

Concretamente se realizaron los cálculos sobre las dos posibles estructuras con que se podría corresponder el compuesto **145**, teniendo en cuenta que el cierre del anillo hidantoínico puede generar el compuesto **145a** con el nitrógeno ubicado en relación *syn* con la cadena lateral y su diastereoisómero **145b** de relación *anti* (**Figura 3.14**) Ambas estructuras fueron sujetas a búsquedas conformacionales empleando el módulo *conformational search* implementada en el programa Hyperchem 8.0.⁹² Para los ángulos α y β la rotación fue estudiada entre 0° y $\pm 180^\circ$. En relación al ángulo diedro que rige la conformación del grupo éster (γ), Noe y col. analizaron la diferencia de energía entre las formas *Z* y *E* (posición del sustituyente sobre el átomo de oxígeno respecto del grupo carbonilo), posibles para dicho grupo a través de estudios dinámicos de RMN a baja temperatura y cálculos *ab initio*. Estos estudios confirmaron⁹³ que la conformación *Z* es la favorecida en el caso de los ésteres metílicos analizados. Por esto se decidió fijar el ángulo γ durante la búsqueda conformacional

realizada. Por último, se permitió la libertad conformacional del anillo ciclobutánico entre 0° y $\pm 30^\circ$.⁹⁴

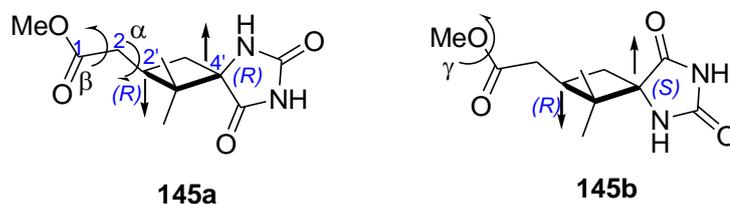


Figura 3.14.- Posibles estereoisómeros del compuesto **145**.

Estas búsquedas conformacionales se realizaron a partir de las estructuras optimizadas por el campo de fuerza MM+ para cada diastereoisómero, rotando cada 10° los ángulos: α y β y permitiendo el plegamiento del anillo ciclobutánico, simultáneamente. El ángulo γ fue fijado en 180° (conformación Z). El criterio de convergencia en cada caso fue definido en 1000 ciclos o un gradiente menor a 0,01 kcal/mol, dejando los demás parámetros sin modificaciones.⁹² Para continuar el cálculo se seleccionaron aquellos conformeros cuya energía estuviera hasta 5,0 kcal/mol por encima de la del de menor energía. (Tablas 3.7 y 3.8, columna 2)

Tabla 3.7.- Confórmeros de **145a** (2'R,4'R) empleados en el cálculo de RMN.

Confórmero	Energía (hartree) ^a	Energía (kcal/mol) ^b	Energía relativa ^c
1	43.10861	-526315.421672	0.863699
2	43.11016	-526315.437098	0.799112
3	43.19307	-526315.627963	0
4	43.19347	-526315.627273	0
5	43.64044	-526315.064961	2.357174
6	43.64346	-526315.065024	2.356911
7	43.94264	-526315.538352	0.375184
8	43.94338	-526315.538352	0.375184
9	44.02619	-526315.3938448	0.960933
10	44.02985	-526315.422612	0.859761

^a calculada por MM+ (HyperChem)

^b calculada por B3LYP/6-31+g(d,p) (Gaussian)

^c tomada de los valores calculados por Gaussian

**Tabla 3.8.-** Confórmeros de **145b** (2'R,4'S) empleados en el cálculo de RMN.

Confórmero	Energía (hartree) ^a	Energía (kcal/mol) ^b	Energía relativa ^c
1	54.20677	-526192.199304	0.171445
2	54.20677	-526192.240190	0.173021
3	54.20681	-526192.198927	8.017752
4	54.27153	-526190.325244	8.150602
5	54.27159	-526190.293514	8.021953
6	54.27161	-526190.324241	0.174333
7	54.28005	-526192.198614	0.171971
8	54.28009	-526192.199178	0.172496
9	54.28017	-526192.199053	0
10	54.36498	-526192.240253	0.000263

^a calculada por MM+ (HyperChem)^b calculada por B3LYP/6-31+g(d,p) (Gaussian)^c tomada de los valores calculados por Gaussian

Estos confórmeros fueron luego reoptimizados empleando el método de funcional de la densidad (DFT) implementado en el programa Gaussian 03,⁹⁵ utilizando el funcional B3LYP combinado con la base 6-31+g(d,p). Durante este proceso, se recalcula la estructura de cada confórmero y su energía (Tablas 3.7 y 3.8, columna 3). A partir de este grupo de confórmeros se seleccionan aquellos comprendidos dentro de 2 kcal/mol respecto del de menor energía y a cada uno de ellos se les recalculó la energía empleando el funcional mPW1PW91 para obtener los valores de constante de apantallamiento (σ) para cada átomo empleando el método Gauge Independent Atomic Orbitals (GIAO).⁹⁶

Este conjunto de valores fue procesado mediante la utilización del script **procGIAO.php**, cuidando la correcta conectividad de los átomos, y fueron sujetos a ponderación por distribución de Boltzman sobre todos los confórmeros seleccionados. Para completar el cálculo, los valores de σ calculados para los tres átomos de hidrógeno que forman parte de cada uno de los grupos metilo (que aparecen degenerados en el ¹H-RMN experimental) fueron promediados y los átomos de hidrógeno unidos a heteroátomo fueron descartados. Estos valores se ingresaron, junto con los desplazamientos químicos experimentales de los átomos de ¹³C e ¹H, en la hoja de cálculo que contiene la red neuronal provista por Sarotti y col.⁹¹ Los resultados de correlación del isómero 2'R,4'R (**145a**) se presentan en la **Figura 3.15** y la comparación del otro isómero (2'R,4'S, **145b**) en la **Figura 3.16**.

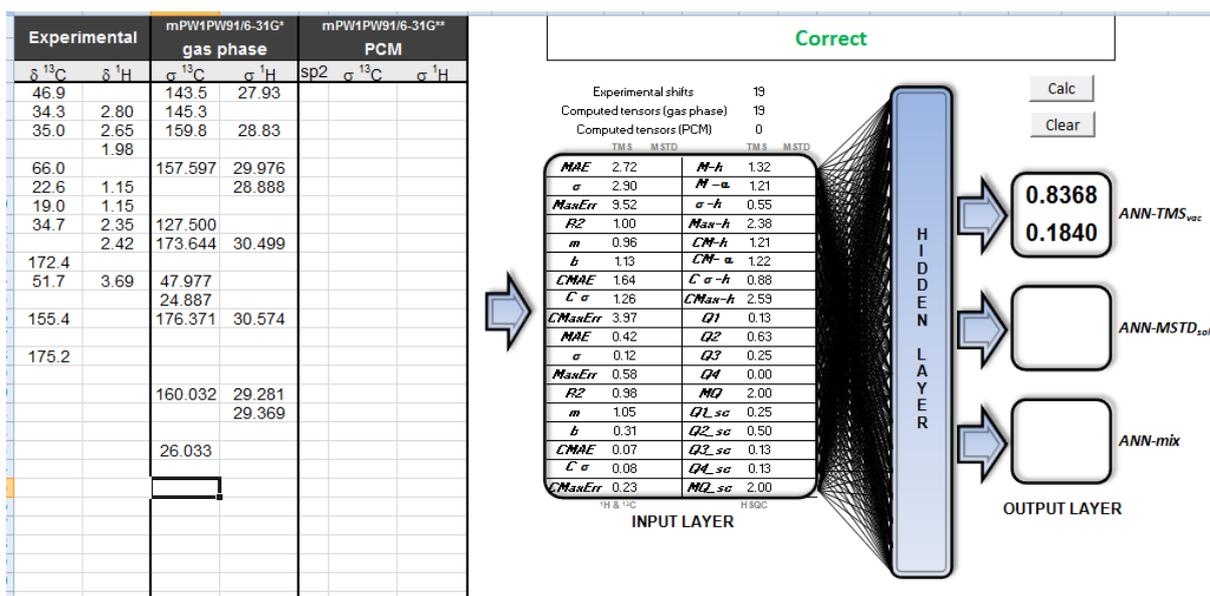


Figura 3.15.-Resultado de la comparación entre los valores experimentales y calculados para el compuesto **145a** (2'R,4'R) empleando la red neuronal.

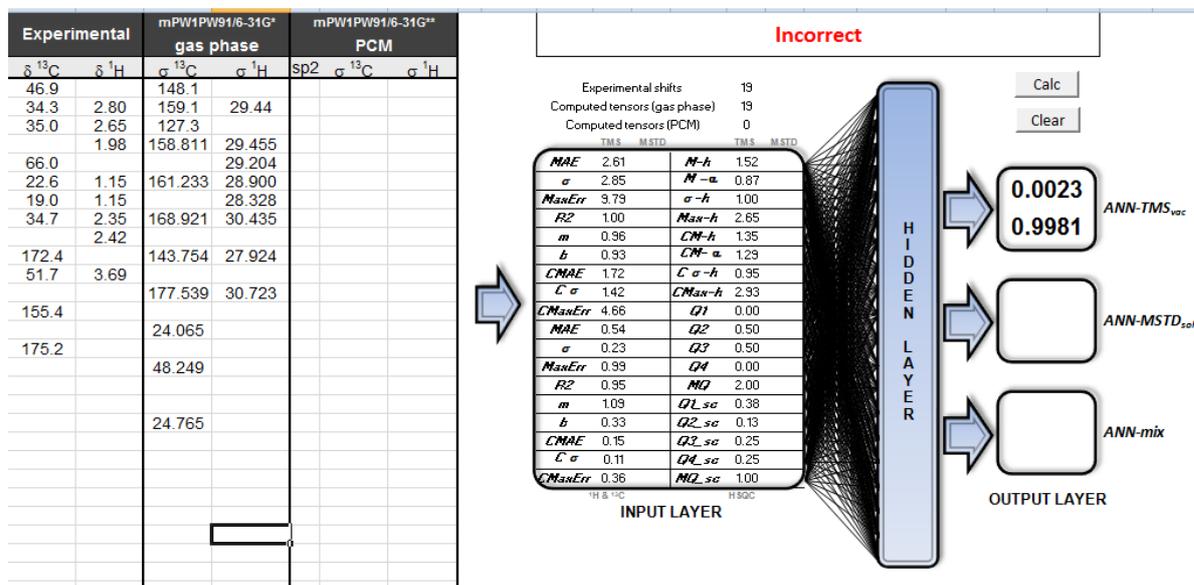
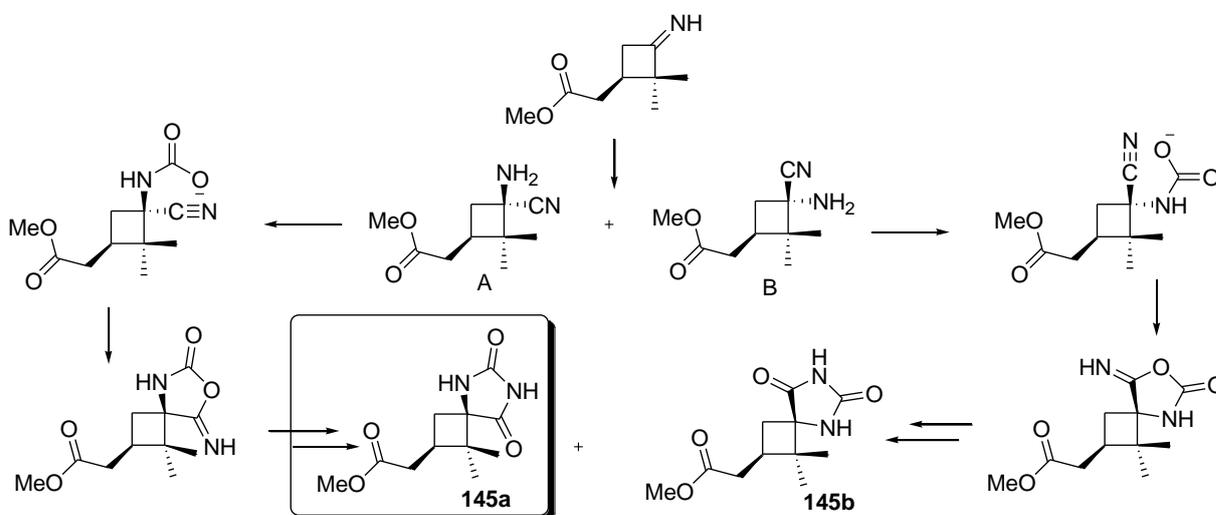


Figura 3.16.- Resultado de la comparación entre los valores experimentales y calculados para el compuesto **145b** (2'R,4'S) empleando la red neuronal.

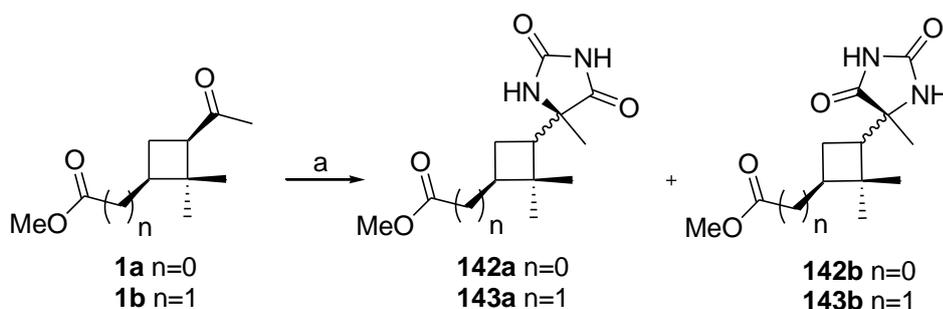
A partir del resultado hallado, la estructura que mejor ajusta a los valores experimentales se corresponde con **145a**. La obtención de este estereoisómero puede ser justificada en base a las consideraciones mecánicas planteadas por otros autores⁷⁵ que aplicadas a la ciclobutanona aquí estudiada se muestran en el **Esquema 3.30** y la formación de puente de

hidrógeno en el intermediario A entre el grupo amino y el carbonilo de la agrupación éster favorecería aún más este camino de reacción.



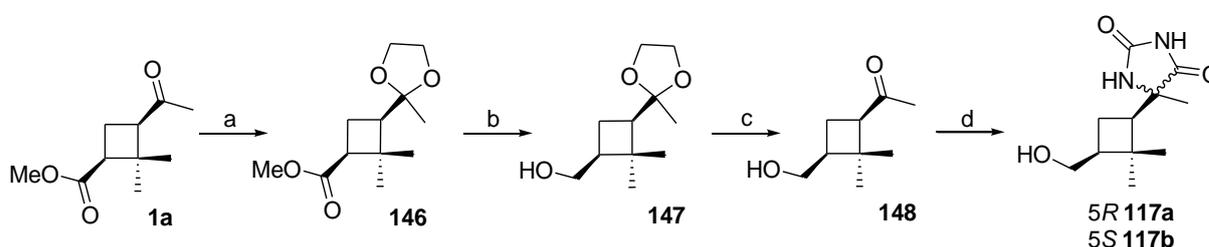
Esquema 3.30.- Posibles caminos mecanísticos para la obtención de las espirohidantoínas diastereoisoméricas **145a** y **145b**.

Por su parte, las metilciclobutilcetonas **1a** y **1b**, tratadas con $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ y KCN en medio básico, también condujeron a una mezcla de productos. En ambos casos, el análisis de los espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción evidenció la formación de las respectivas hidantoínas, a través del corrimiento de los desplazamientos químicos observados para los grupos metilos de la agrupación metilcetona en los compuestos **1a** y **1b** a mayores campos ($\Delta\delta$ 0.5 ppm aproximadamente) en los compuestos **142** y **143**. Los productos principales obtenidos para la cetona **1a** parecían corresponderse con una mezcla diastereoisomérica en una proporción cercana a 1:1, de las dos posibles hidantoínas **142a** y **142b** (Esquema 3.31). En el caso de la metilciclobutilcetona **1b**, la mezcla resultante mostró un producto principal **143a** (en una proporción cercana a 4:1), acompañado de otros que incluyen derivados de saponificación del grupo metil éster.



Esquema 3.31.- Obtención de compuestos hidantoínicos **142** y **143**.
Reactivos y condiciones: a) KCN, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, NH_4Cl , EtOH/ H_2O , 60 °C.

No obstante, dado que en el medio básico en que se desarrolla la reacción sería posible la isomerización en los compuestos **1**, por la presencia de uno o dos átomos de hidrógeno en carbonos metínicos α -carbonílicos, y teniendo en cuenta que es objetivo de esta tesis la obtención de ACBN hidantoínicos, se decidió preparar y ensayar el derivado **148** con el fin de descartar la posibilidad de isomerización del átomo portador del grupo metil éster y/o la saponificación del mismo. Para esto se desarrolló la ruta sintética detallada en el **Esquema 3.32** que implica la protección de la agrupación metil cetona, reducción del éster y desprotección para generar la hidroximetil cetona **148**, con un 47% de rendimiento global para los tres pasos sintéticos.



Esquema 3.32.- Síntesis del compuesto **148** y su conversión en análogos hidantoínicos.

Reactivos y condiciones: a) $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, PPTS, PhH, c. r.; b) LiBH_4 , THF, c. r.; c) PPTS, $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, 56 °C; d) KCN, $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$, NH_4Cl , EtOH/ H_2O , 60 °C.

Sobre este intermediario se realizó la reacción de BB obteniéndose una mezcla de productos de reacción en una proporción cercana a 1:1, determinada a través del espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción. En el mismo pudo confirmarse que la cetona de partida había sido completamente consumida. Con este sustrato se intentó reducir el tiempo de reacción, pero la misma no se completaba antes de los tres días. Si bien, se intentó la resolución de ambos isómeros por cromatografía CCD, esto no fue posible. La realización de espectros bidimensionales de la mezcla permitió la asignación de ambos derivados a las hidantoínas diastereoisoméricas **117a** y **117b**. Los espectros de HMBC fueron fundamentales para que, por medio de la conectividad a dos o tres enlaces, se pudiera conocer el conjunto de átomos de cada una de las moléculas (**Figura 3.17**).

En el espectro de ^1H -RMN de la mezcla de **117**, realizado en D_2O , se observa la presencia de seis grupos metilos. En el caso de las señales a δ 0.93 y 0.98 ppm la conectividad de las mismas con el átomo de carbono a δ 41.0 ppm en el espectro de HMBC permite concluir que corresponden a uno de los isómeros. Por su parte las señales a δ 0.97 y δ 1.11 ppm conectadas con el átomo de carbono a δ 41.7 ppm fueron asignadas al otro isómero. La señal del grupo metilo ubicado en la posición 5 del anillo hidantoínico en el espectro de HMBC se

correlaciona, en el caso del que se ubica a δ 1.10 ppm a través del carbono espiránico a δ 63.4 ppm con el carbono metínico a δ 46.2 ppm, mientras que la señal que aparece a δ 1.18 ppm, se relaciona con el átomo de carbono metínico a δ 48.5 ppm, a través del átomo de carbono espiránico a δ 63.3 ppm. La conectividad del átomo de carbono metínico C1' ubicado a δ 46.2 ppm con los átomos de hidrógeno metílicos ubicados a δ 1.10, 0.98 y 0.93 ppm permite afirmar que todos estos átomos pertenecen a la misma molécula. Por su parte, la señal a δ 1.18 ppm se corresponde con el isómero cuyos metilos de la agrupación *gem* aparecen a δ 0.97 y 1.11 ppm, respectivamente.

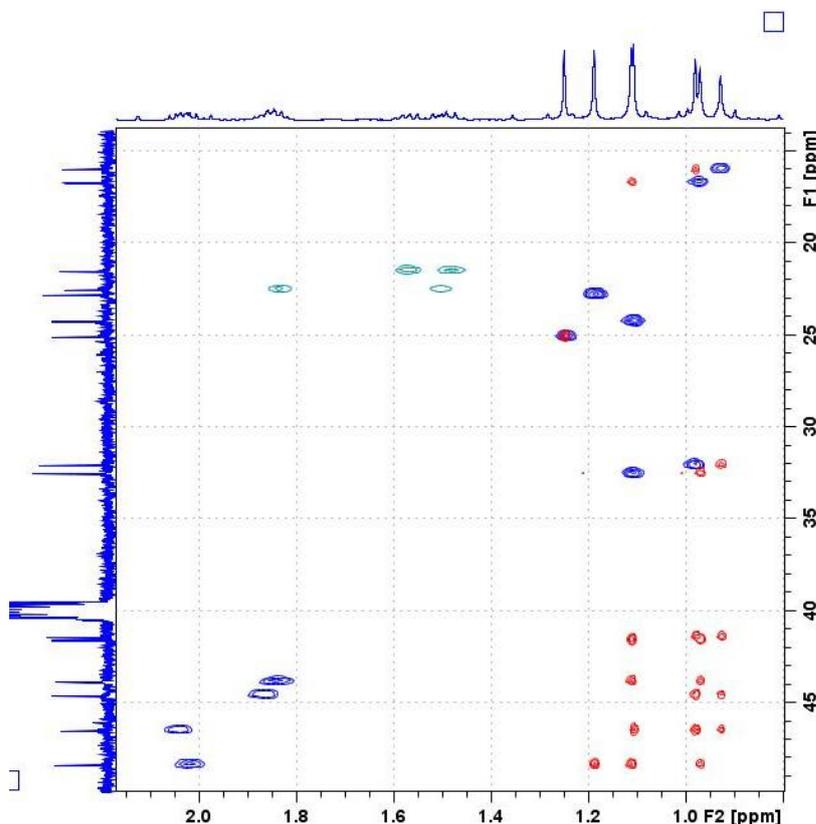


Figura 3.17.- Sección de los espectros de HSQC y HMBC de la mezcla 117.

En el caso del átomo de carbono cuaternario que aparece a δ 41.0 ppm, en el espectro de HMBC, muestra conectividad con el átomo de hidrógeno metínico a δ 1.86 ppm, el cual está unido al átomo de carbono cuyo desplazamiento químico corresponde a δ 44.6 ppm, de acuerdo al espectro de HSQC. Este último átomo de carbono muestra, en el espectro de HMBC, conectividad con los átomos de hidrógeno que aparecen a δ 1.83 ppm y 1.50 ppm unidos al átomo de carbono que se observa a δ 22.5 ppm y también con los átomos de hidrógeno a δ 3.50 y 3.34 ppm unidos al átomo de carbono a δ 61.9 ppm. Estas últimas conectividades surgen del análisis del espectro de HSQC. Ambos grupos metilenos resultan

de fácil asignación dado que uno de ellos está unido a un grupo oxhidrilo, y el desplazamiento químico observado es característico de ello. Aplicando un razonamiento análogo se asignaron las señales correspondientes al otro isómero (**Tabla 3.9**).

Tabla 3.9.- Desplazamientos químicos (ppm) y correlaciones hetero- y homonucleares para los compuestos **117a** y **117b**



Posición	δ ¹ H	δ ¹³ C (HSQC)	Posición	δ ¹ H	δ ¹³ C (HSQC)
1	*	NH	1	*	NH
2	-	156.9/157.3	2	-	156.9/157.3
3	*	NH	3	*	NH
4	-	178.7	4	-	178.9
5	-	63.3	5	-	63.4
6	1.18 (s, 3H)	22.8	6	1.10 (s, 3H)	24.2
1'	2.02 (m, 1H) ^a	48.5	1'	2.04 (m, 1H) ^a	46.2
2'	-	41.7	2'	-	41.0
3'	1.84 (m, 1H) ^a	43.7	3'	1.86 (m, 1H) ^a	44.6
4'	H _{a/b} 1.48 (m, 1H) ^a	21.5	4'	H _{a/b} 1.50 (m, 1H) ^a	22.5
	H _{a/b} 1.57 (m, 1H)			H _{a/b} 1.83 (m, 1H) ^a	
5'	H _{a/b} 3.26 (m, 1H)	61.7	5'	H _{a/b} 3.34 (m, 1H)	61.9
	H _{a/b} 3.33 (m, 1H)			H _{a/b} 3.50 (m, 1H)	
6'	1.11 (s, 3H)	32.6	6'	0.98 (s, 3H)	31.9
7'	0.97 (s, 3H)	16.7	7'	0.93 (s, 3H)	15.6

^a Estas señales se observan superpuestas en el espectro.

* No es posible su asignación dado que el espectro fue realizado en D₂O.

Los efectos nOe observados en ambos derivados permitieron concluir que ambos mantenían la configuración relativa *cis* de los sustituyentes en 1,3 presente en el reactivo de partida. En el isómero **117a** el metilo que aparece a δ 1.11 ppm presenta nOe con ambos átomos de hidrógeno metínicos, confirmando que ambos se encuentran por la misma cara del anillo. Por su parte el metilo que aparece a δ 0.97 ppm presenta efecto nOe con ambos átomos de hidrógeno metilénicos del grupo metileno exocíclico y con el átomo de hidrógeno que aparece a δ 1.48 ppm, confirmando la presencia de estos grupos por la misma cara de la molécula. Por su parte, en el isómero **117b** el metilo a δ 0.98 ppm muestra nOe con los átomos de hidrógeno metínicos a δ 1.86 y 2.04 ppm confirmando la configuración *cis*, también, de este isómero. El grupo metilo a δ 0.93 ppm muestra nOe con el átomo de hidrógeno cuyo desplazamiento químico es de δ 1.50 ppm, perteneciente al grupo metileno

endocíclico y con ambos átomos de hidrógeno de la agrupación hidroximetilo, lo cual da cuenta de que estos átomos se encuentran de la misma cara de la molécula. Por lo tanto, ambos isómeros **117a** y **117b** difieren en la configuración nuevo estereocentro generado durante la reacción de heterociclación, con lo cual quedaría demostrado que no existiría un ataque preferencial por ninguna de las dos caras del doble enlace carbono oxígeno, dado que ambos productos se obtienen en proporciones semejante, aunque no puede asegurarse la configuración absoluta de este nuevo estereocentro para cada uno de los isómeros. En la **Figura 3.18** se presentan los nOe observados para ambos compuestos con los corrimientos químicos de los átomos involucrados.

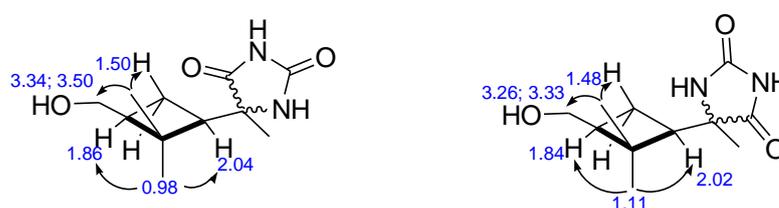


Figura 3.18.- Efectos nOe observados para los compuestos **117a** y **117b**.

A partir del análisis precedente se retomó la asignación de la mezcla de reacción derivada de la ciclobutanona **1a** donde la isomerización de ambos átomos de carbono metínicos α -carbonílicos podrían estar presentes. Nuevamente la realización de espectros bidimensionales de la mezcla permitió la asignación de ambos derivados a las hidantoínas diastereoméricas **142a** y **142b**. Los espectros de HMBC permitieron individualizar el conjunto de átomos pertenecientes a cada una de las moléculas, mientras que los efectos nOe observados en ambos derivados llevaron a la conclusión de que se mantenía la configuración relativa *cis* presente en el reactivo de partida. En la **Tabla 3.10** se muestra la asignación completa de cada isómero.

En el espectro de ^1H -RMN de la mezcla se observa la presencia de seis metilos. Las señales a 1.11 y 1.35 ppm se encuentran conectadas con el átomo de carbono a 44.7 ppm en el espectro de HMBC, lo cual permite concluir que corresponden a un isomero. Por su parte las señales a 1.02 y 1.25 ppm conectadas con el átomo de carbono a 44.3 ppm fueron asignadas al otro isómero. Las señales de los metilos C6', ubicados en la posición 5 del anillo hidantoínico, en el espectro de HMBC se correlacionan en el caso del que le ubica a 1.45 ppm con el átomo de carbono a 64.9 ppm, el carbonilo de tipo "amida" a 176.4 ppm y con el carbono metínico a 47.5 ppm y la señal que aparece a 1.38 ppm con el átomo de carbono a 64.3 ppm, el carbonilo ubicado a 176.8 ppm y con el metínico a 46.1 ppm. La conectividad de los átomos de

hidrógeno pertenecientes a estos últimos átomos de carbono, con los respectivos carbonos cuaternarios del anillo ciclobutánico (C2'), permiten afirmar que el metilo ubicado a 1.45 ppm forma parte de la molécula donde la agrupación *gem*-dimetilo se corresponde con las señales a 1.11 y 1.35 ppm, respectivamente. Por su parte, la señal a 1.38 ppm se corresponde con el isómero cuyos metilos de la agrupación *gem* aparecen a 1.02 y 1.25 ppm, respectivamente. En el caso del átomo de carbono cuaternario que aparece a δ 44.7 ppm (C2') este muestra conectividad con el átomo de hidrógeno metínico a δ 2.41 ppm, el cual está unido al átomo de carbono de δ 47.5 ppm (C3') de acuerdo al espectro de HSQC (**Figura 3.19**).

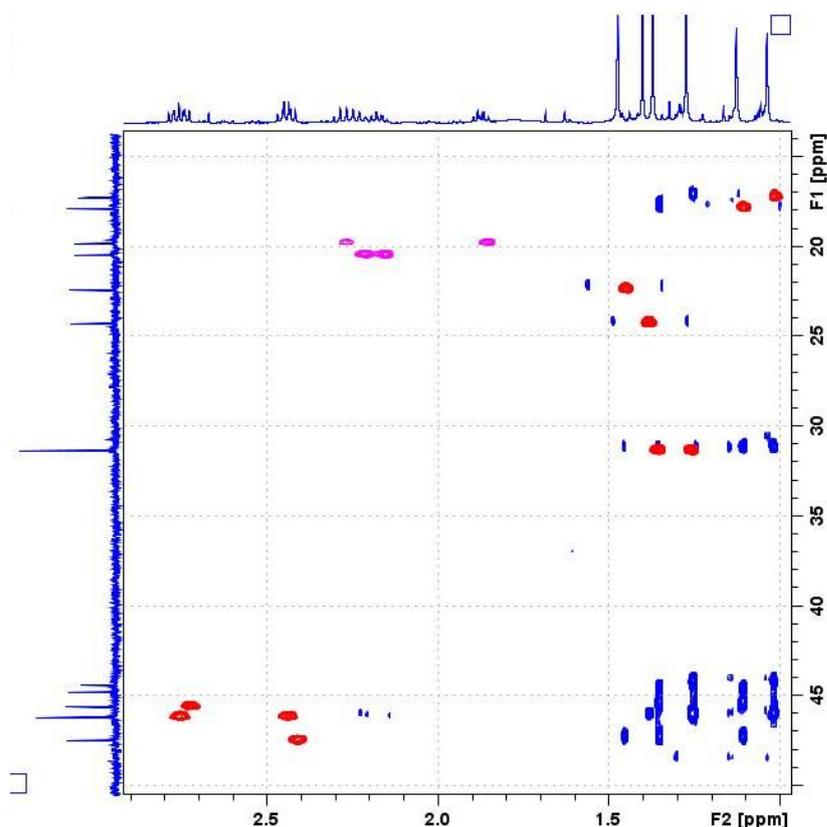


Figura 3.19.- Sección de los espectros de HSQC y HMBC de la mezcla **142**.

Este último, a su vez muestra, en el espectro de HMBC, conectividad con los átomos de hidrógenos a δ 1.85 ppm y δ 2.26 ppm, estos últimos unidos al átomo de carbono de δ 19.7 ppm. Este último átomo de carbono muestra correlación con las señales de ambos átomos de hidrógeno metínicos (δ 2.41 y 2.72 ppm). Por su parte, el átomo de carbono cuaternario perteneciente al otro isómero (δ 44.3 ppm) muestra conectividad con el átomo de hidrógeno metínico ubicado a δ 2.44 ppm, este está unido al átomo de carbono terciario que aparece a 46.1 ppm. Esta señal a su vez correlaciona a dos enlaces con los átomos de hidrógeno a δ 2.15 ppm y δ 2.25 ppm, los cuales se encuentran unidos al átomo de carbono de δ 20.5 ppm. El

átomo de hidrógeno ubicado a δ 2.72 ppm ($1'$ -H) muestra correlación con el átomo de carbono del grupo éster ubicado a δ 172.4 ppm, mientras que la señal ubicada a δ 2.75 ppm, correspondiente al átomo de hidrógeno metínico del otro isómero, muestra correlación con el átomo de carbono del grupo éster ubicado a 173.1 ppm. Las asignaciones completas de la mezcla de diastereoisómeros **142** se presentan en la **Tabla 3.10**.

Tabla 3.10.- Desplazamientos químicos (ppm) y correlaciones hetero- y homonucleares para los compuestos **142a** y **142b**.



Posición	δ ^1H	δ ^{13}C (HSQC)	Posición	δ ^1H	δ ^{13}C (HSQC)
1'	2.72 (m, 1H) ^a	45.5	1'	2.75 (m, 1H) ^a	46.1
2'	-	44.7	2'	-	44.3
3'	2.41 (m, 1H) ^a	47.5	3'	2.44 (m, 1H) ^a	46.1
4'	H _{a/b} 1.85 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 8.7, 11.1 Hz, 1H) H _{a/b} 2.26 (m, 1H) ^a	19.7	4'	H _{a/b} 2.15 (ac, 1H) H _{a/b} 2.25 (m, 1H) ^a	20.5
5'	1.35 (s, 3H)	31.3	5'	1.25 (s, 3H)	31.3
6'	1.11 (s, 3H)	17.8	6'	1.02 (s, 3H)	17.3
7'	-	172.4	7'	-	173.1
8'	3.68 (s, 3H)	51.6	8'	3.69 (s, 3H)	51.4
1	6.86	NH	1	6.28	NH
2	-	156.3/156.0	2	-	156.3/156.0
3	8.68/8.80	NH	3	8.68/8.80	NH
4	-	64.9	4	-	64.3
5	-	176.8	5	-	176.4
6	1.45 (s, 3H)	22.4	6	1.38 (s, 3H)	24.3

^a Estas señales se observan superpuestas en el espectro.

Los efectos nOe observados en ambos derivados permitieron concluir que ambos mantenían la configuración relativa *1,3-cis*, presente en el reactivo de partida. En ambos isómeros pudo observarse efecto nOe entre el grupo metilo unido al átomo de carbono 5 de la hidantoína con un metilo de la agrupación gem y con un átomo de hidrógeno metilénico, pero no se observa efecto nOe con el átomo de hidrógeno metínico (**Figura 3.20**).

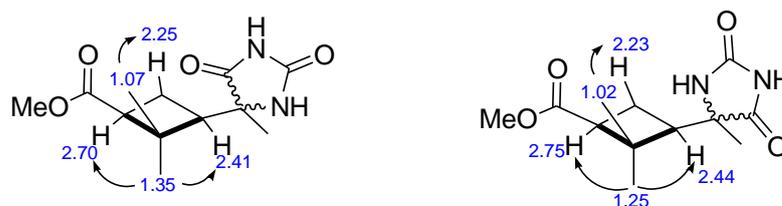


Figura 3.20.- Efecto nOe observados para los compuestos **142a** y **142b**.

Con el objeto de intentar definir la configuración del nuevo centro quiral generado en cada uno de los diastereoisómeros cuya estructura se ha asignado anteriormente, se calcularon los mínimos conformacionales para cada uno de ellos empleando el método DFT implementado en el programa Gaussian 03,⁹⁵ aplicando el funcional B3LYP combinado con la base 6-31+g(d,p). Luego se recalculó la energía empleando el funcional mPW1PW91 para obtener los valores de σ para cada átomo. También fue optimizada la molécula de tetrametilsilano (TMS) para determinar los desplazamientos químicos en función de este compuesto de referencia. Estos valores se presentan en la **Tabla 3.11** acompañados de los desplazamientos químicos experimentales de los átomos de hidrógeno más representativos. Cabe destacar que las diferencias de energía calculada entre ambos diastereoisómeros es pequeña (ΔE 1.80 kcal/mol) con una ligera diferencia a favor de la configuración 1'*R*,3'*S*,5*S*.

Se realizó a continuación un análisis de regresión para determinar la dependencia lineal entre los valores experimentales de ambos isómeros y los desplazamientos químicos calculados. Este estudio arrojó el mayor R^2 (0.9844 frente a 0.9435) para la correlación entre los valores del isómero **145a** y los valores calculados para la configuración absoluta 1'*R*,3'*S*,5*R*. Para el caso de **145b** se observó el comportamiento complementario, es decir el ajuste de los δ experimentales fue mejor para el diastereoisómero 1'*R*,3'*S*,5*S*, (0.9833 frente a 0.9442). Por esto, se asigna tentativamente la configuración absoluta 1'*R*,3'*S*,5*R* al diastereoisómero **145a** y la 1'*R*,3'*S*,5*S* al compuesto **145b**.

Tabla 3.11.- Desplazamientos químicos (ppm) experimentales y calculados para los compuestos **142**.

Posición	142a δ ^1H experimental	δ $^1\text{H}^a$ calculado	142b δ ^1H experimental	δ $^1\text{H}^a$ calculado
1'	2.72 (m, 1H) ^a	2.5767	2.75 (m, 1H) ^a	2.5445
2'	-		-	
3'	2.41 (m, 1H) ^a	2.3603	2.44 (m, 1H) ^a	2.4794
4'	H _{a/b} 1.85 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 8.7, 11.1 Hz, 1H) H _{a/b} 2.26 (m, 1H) ^a	2.2392	H _{a/b} 2.15 (ac, 1H)	1.638
5'	1.35 (s, 3H)	2.0752	H _{a/b} 2.25 (m, 1H) ^a	2.1487
6'	1.11 (s, 3H)	1.2645	1.25 (s, 3H)	1.3072
8'	3.68 (s, 3H)	3.7483	1.02 (s, 3H)	1.0851
6	1.45 (s, 3H)	1.1668	3.69 (s, 3H)	3.6982
			1.38 (s, 3H)	1.25

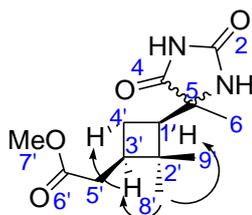
^a calculados por B3LYP/6-31+g(d,p) (Gaussian)

Por último, el análisis de la mezcla resultante de la reacción de **1b**, muestra un producto principal, acompañado de otros que incluyen derivados de saponificación del metil éster. A través de los espectros mono y bidimensionales de RMN de la mezcla se pudo elucidar la estructura de la hidantoína **143a** producto principal de la mezcla de reacción.

Al igual que en los casos anteriores, en el espectro de ^1H -RMN realizado en CDCl_3 se observa la presencia de tres grupos metilos con una integral proporcional entre ellos, que constituyen el producto principal de la reacción, al que se ha hecho referencia. Los metilos correspondientes a la agrupación *gem*-dimetilo de este compuesto corresponden a las señales que se observan a δ 1.08 y 1.22 ppm unidos a los átomos de carbono ubicados a δ 17.1 y 30.9 ppm, respectivamente; ambos conectados al átomo de carbono de δ 42.7 ppm. El metilo ubicado en la posición 5 del anillo hidantoínico (δ 1.44 ppm), en el espectro de HMBC, se correlaciona con el átomo de carbono de 64.7 ppm (C5 de anillo hidantoínico) y este con el hidrógeno metínico ubicado a 2.32 ppm, que está unido al carbono que aparece a 48.3 ppm. Por su parte, el otro átomo de hidrógeno metínico, cuyo desplazamiento químico es de 2.27 ppm esta unido al átomo de carbono de δ 38.4 ppm. Este último muestra correlación en el espectro de HMBC con los cuatro átomos de hidrógeno pertenecientes a los dos grupos metilenos de la molécula, uno de ellos presenta sus hidrógenos a 2.27 y 2.34 ppm, respectivamente y ambos muestran correlación a múltiples enlaces con el átomo de carbono

de la agrupación éster ubicado a δ 173.1 ppm. Por lo tanto estos átomos de hidrógeno corresponden al metileno exocíclico. Los átomos de hidrógeno ubicados a 1.63 y 1.92 ppm, unidos al carbono metilénico de 24.3 ppm, corresponden entonces al metileno endocíclico. Las asignaciones completa del compuesto **143a** se presentan en la **Tabla 3.12**.

Tabla 3.12.- Desplazamientos químicos (ppm) y correlaciones hetero- y homonucleares para el compuesto **143a**



Posición	δ ^1H	δ ^{13}C (HSQC)
6'	-	173.1
5'	2.27 (m, 1H) ^a 2.34 (ddd, $J=7.7, 7.8, 8.2$ Hz, 1H) ^a	34.7
7'	3.67 (s, 3H)	51.5
1'	2.27 (m, 1H) ^a	38.4
2'	-	42.7
3'	2.32 (m, 1H) ^a	48.3
4'	1.63 (dd, $J=10.8, 10.9$ Hz, 1H) 1.92 (m, 1H)	24.3
8'	1.22 (s, 3H)	30.9
9'	1.08 (s, 3H)	17.1
1	8.68	NH
2	-	157.0
3	6.18	NH
4	-	64.7
5	-	176.9
6	1.44 (s, 3H)	22.4

^a Estas señales se observan superpuestas en el espectro.

Los efectos nOe observados en el espectro de NOESY del compuesto **143a** permitieron concluir que el mismo conserva la configuración relativa *cis* de los sustituyentes en 1,3 del anillo ciclobutánico. El metilo ubicado a δ 1.22 ppm presenta efecto nOe con ambos átomos de hidrógeno metínicos (1'-H y 3'-H). Estos a su vez, también muestran efecto nOe con el átomo de hidrógeno metilénico cuyo desplazamiento químico se observa a 1.92 ppm dando cuenta que los cuatro restos se encuentran por la misma cara del anillo ciclobutánico. Por su parte, el grupo metilo que aparece a 1.08 ppm muestra nOe con el átomo de hidrógeno del metileno endocíclico cuyo desplazamiento químico es de 1.63 ppm y con ambos átomos de hidrógeno del metileno exocíclico. Estos últimos también muestran nOe con el átomo de

hidrógeno ubicado a 1.63 ppm. Estos resultados confirman la retención de la configuración de los centros asimétricos del anillo ciclobutánico aunque no permiten confirmar la configuración del nuevo estereocentro (C5) del anillo hidantoínico.

Con el objeto de intentar definir la configuración del nuevo centro quiral generado, se procedió a calcular los mínimos conformacionales para cada uno de los diastereoisómeros, de manera análoga a lo descrito previamente para los compuestos **142**. Los valores calculados se presentan en la **Tabla 3.13** acompañados de los desplazamientos químicos experimentales de los átomos de hidrógeno correspondientes. La diferencia de energía entre ambos diastereoisómeros resultó pequeña (ΔE 1.99 kcal/mol) con una ligera diferencia a favor de la configuración 1'R,3'R,5S. El posterior análisis de regresión arrojó el mayor valor de R^2 (0.9172) para la correlación del isómero mayoritario **143a** y los valores calculados para el compuesto de configuración absoluta 1'R,3'R,5R. Los parámetros de correlación con el isómero de configuración 1'R,3'R,5S resultaron inferiores ($R^2 = 0.8779$). Si bien el ajuste no resulta del todo satisfactorio, la configuración favorecida sería la 1'R,3'R,5R.

Tabla 3.13.- Desplazamientos químicos (ppm) experimentales y calculados para los compuestos **143**.

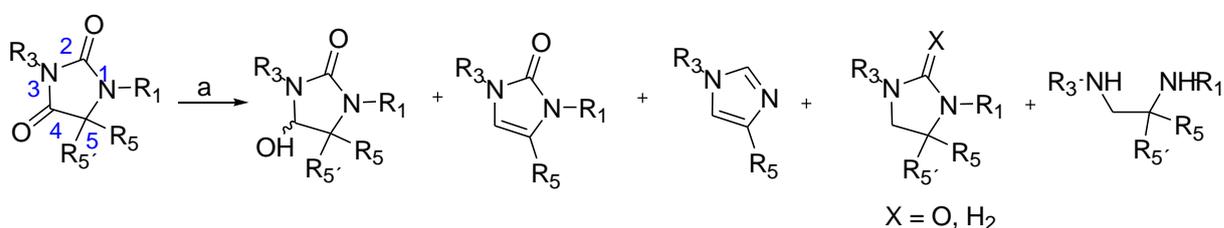
Posición	δ $^1\text{H}^a$ experimental	δ $^1\text{H}^b$ calculado	δ $^1\text{H}^b$ calculado
5'	2.27 (m, 1H) ^a	2.1796	2.1107
	2.34 (ddd, $J=7.7, 7.8, 8.2$ Hz, 1H) ^a	2.2894	2.4721
7'	3.67 (s, 3H)	3.7057	3.6193
1'	2.27 (m, 1H) ^a	1.8916	2.3006
3'	2.32 (m, 1H) ^a	2.2478	2.1284
4'	1.63 (dd, $J=10.8, 10.9$ Hz, 1H)	2.1308	1.218
	1.92 (m, 1H)	2.289	2.3172
8'	1.22 (s, 3H)	1.1550	1.1977
9'	1.08 (s, 3H)	0.9390	0.8985
6	1.44 (s, 3H)	1.2456	1.1162

^a producto mayoritario. ^b calculados por B3LYP/6-31+g(d,p) (Gaussian)

Si bien el objetivo planteado en cuanto a la obtención de ACBN hidantoínicos se cumplió al obtener los derivados **117a** y **117b**, esto implicó el empleo de reacciones adicionales de protección y desprotección de grupos funcionales que alargaron la secuencia sintética. Por ello resultó interesante ensayar la reducción de la agrupación metoxycarbonil sobre los derivados **142** y **143**, con el objeto de conseguir la obtención de ACBNs en un menor número de pasos. Teniendo en cuenta la presencia de grupos funcionales que podrían ser sensibles al empleo de agentes reductores, se revisó la bibliografía para conocer la reactividad del anillo hidantoínico frente a los agentes reductores habitualmente empleados para la reducción del grupo éster, tales como LiAlH_4 , LiBH_4 y B_2H_6 (sección 2.5.2).

En esta búsqueda se encontró que las hidantoínas, según el agente reductor empleado, pueden producir una variedad de productos, dependiendo de los sustituyentes ubicados sobre C5, N1 y N3, el solvente, la temperatura y el tiempo de reacción empleado.^{97,98,99,100}

Kohn y col.⁹⁷ analizaron los diferentes productos de reacción con LiAlH_4 y afirmaron que los productos de estas reducciones dependen de las restricciones estéricas impuestas tanto por el agente reductor como por los sustituyentes en el átomo de carbono 5 del anillo hidantoínico. La diversidad de estos resultados se resume en el **Esquema 3.33**.



Esquema 3.33.- Posibles productos de reducción de hidantoínas. Reactivos y condiciones: a) LiAlH_4 , temperaturas: desde t. a. hasta c. r., a tiempos variables.

Dada la sensibilidad de las hidantoínas a este agente reductor, se decidió utilizar LiBH_4 2M en THF, condiciones ya empleadas para la reducción del compuesto **146** a **147**, aún cuando no se encontraron referencias bibliográficas de la reducción del núcleo hidantoínico utilizando este reactivo.¹⁰¹ En primer lugar, se intentó la reducción de la mezcla de hidantoínas **142**, dado que el producto de esta reacción debería coincidir con la mezcla de hidantoínas **117**, cuya asignación estructural ya se había realizado previamente.

La mezcla de reacción aislada mostró una gran variedad de productos. Si bien el grupo éster no había sido reducido en su totalidad, la comparación de los espectros de ^1H -RMN de



esta mezcla de reacción, con la de los alcoholes **117** no mostraban coincidencias entre ambos productos de reacción. Se concluyó entonces que el agente reductor también afectaba al anillo heterocíclico y llevaba a una mezcla de productos con distintos grados de reducción del mismo. En vista de estos resultados se concluyó que este camino sintético, si bien reducía el número de pasos de reacción, no era adecuado para la obtención de los ACBN **117**.

Se procedió entonces a ensayar la reducción del grupo éster del compuesto **143** empleando LiBH_4 en iguales condiciones de reacción que las aplicadas a la mezcla de hidantoínas **142** y en este caso la mezcla de reacción, daba cuenta de la desaparición total del grupo éster, concomitantemente con la aparición de numerosos productos de reducción del anillo hidantoínico, lo cual se dedujo a partir de los numerosos grupos metilos que podían observarse entre δ 0.90 y 1.50 ppm en el espectro de ^1H -RMN. Se decidió entonces que la reducción de la agrupación éster al final de la secuencia no constituye una buena opción y, aunque la obtención del grupo hidroximetil previa a la reacción de heterociclación, conlleve un mayor número de pasos parece ser la única alternativa para la obtención de estos ACBN, tal como se describió para la obtención de **117**, dado que el alcohol primario resulta inerte en las condiciones de BB.

3.4. Introducción al estudio de la actividad quimioterápica de ACBN

Teniendo en cuenta la estructura de ACBN hidantoínico del compuesto **117** y habida cuenta de que no fue posible la separación de los isómeros obtenidos, se decidió iniciar los estudios de actividad biológica de los mismos como una mezcla. Dado que en la literatura, como ya se comentó, no se encuentra una tendencia en el perfil de actividad de los análogos de nucleósidos hidantoínicos, los cuales muestran desde actividad hipoglucemiante hasta antibiótica, el estudio inicial fue dirigido a evaluar la actividad antiproliferativa de los mismos para orientar estudios posteriores a sus potenciales efectos como agentes anticancerígenos y/o antivirales. Por ello, la actividad antiproliferativa de la mezcla fue ensayada en la línea celular de leucemia promonocítica humana U937, la cual fue establecida en 1976 a partir de líquido de derrame pleural de un paciente con linfoma histiocítico. De acuerdo con su morfología, propiedades bioquímicas y de tinción, la línea celular U937 se ubica dentro del proceso de diferenciación del linaje monocitario en un estadio intermedio entre monoblasto y monocito maduro.^{102,103} Ha sido utilizada en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de las leucemias en varios sentidos. En primer lugar, a pesar de que la línea U937 puede clasificarse



según el sistema franco-estadounidense-británico de clasificación de leucemias agudas como una leucemia monocítica, estas células pueden diferenciarse *in vitro* utilizando los mismos agentes empleados en el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda.¹⁰⁴ Por ello, esta línea celular ha sido utilizada en estudios *in vitro* para el desarrollo del ácido *trans*-retinoico (ATRA) en el tratamiento de esta última.^{102,105}

La evaluación de la actividad inhibitoria de la proliferación y viabilidad celular de la mezcla de ACBN **117** sobre la línea celular U937, se realizó mediante el ensayo de reducción de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS). Luego de 48 h de incubación de las células con la mezcla de compuestos **117**, en un rango de concentraciones de 4.40 a 100 μ M, no se observaron diferencias significativas entre las células tratadas y el grupo control, lo que indica que dicho compuesto no posee actividad antiproliferativa sobre la línea celular U937 en las condiciones ensayadas. En un futuro, estos compuestos serán evaluados sobre otras líneas celulares, con el objeto de definir no sólo su potencial como agentes antitumorales, sino también poder definir su posible acción como potenciales agentes antivirales.



Conclusiones

Este capítulo incluye el trabajo experimental realizado para dar cumplimiento a cuatro de los objetivos planteados para la presente Tesis Doctoral. En primer lugar, es posible concluir que el empleo de diferentes agentes oxidantes durante el proceso de oxidación de ciclobutanolos permite dirigir el curso de estas reacciones hacia la obtención de las correspondientes ciclobutanonas y/o γ -butirolactonas. En este último caso, el regioisómero derivado de la expansión de anillo corresponde a un proceso de tipo BV.

Las ciclobutanonas homoquirales **115a** y **115b** fueron obtenidas en 5 pasos de reacción a partir de (-)-(1*S*)-verbenona y (-)-(1*S*)- α -pineno, respectivamente. El rendimiento global en ambos casos fue aproximadamente del 32%. Por su parte, las γ -butirolactonas homoquirales **116a** y **116b** fueron obtenidas en 5 pasos de reacción a partir de los mismos precursores terpénicos que las anteriores. El rendimiento global en ambos casos fue aproximadamente del 25%. Ambos derivados, ciclobutanonas y γ -butirolactonas, son intermediarios importantes en la síntesis de ACBN. En tal sentido, en este trabajo se estudió la reactividad de metilciclobutilcetonas y ciclobutanonas en la reacción de Bucherer-Bergs (BB), con el fin de obtener ACBN hidantoínicos, derivados poco estudiados dentro de la familia de análogos de nucleósidos conteniendo bases modificadas. Para ambos grupos de compuestos cetónicos ensayados, se obtuvieron complejas mezclas de productos de reacción. Esto da cuenta de la elevada sensibilidad de estos sustratos a las condiciones de reacción utilizadas.

Un exhaustivo análisis estructural de los compuestos obtenidos fue realizado a través del empleo de diversas técnicas mono- y dimensionales de espectroscopía de RMN. Estos permitieron concluir acerca de la preferencia regioquímica en las reacciones de BV y de la conservación de la estereoquímica presente en los sustratos durante el transcurso de la reacción de BB.

Los intentos de reducción del grupo metoxicarbonil sobre los derivados hidantoínicos obtenidos, en un intento de completar la síntesis de ACBN, permiten concluir que la agrupación éster debe ser convertida en el resto hidroximetil previo a la formación del análogo de base.

La actividad quimioterápica de la mezcla de ACBN **117a** y **117b** fue evaluada en un primer screening sobre células U937. Si bien frente a dicho sistema biológico no mostraron actividad, más estudios serán necesarios para evaluar el potencial terapéutico de este tipo de ACBN poco conocidos y referenciados en la literatura.



Se han sintetizado trece compuestos ciclobutánicos, a partir de las metilciclobutilcetonas **1** y de los ciclobutanoles **3**, ambos descritos en el Capítulo 2. De estos compuestos, ocho se han descrito por primera vez en el marco de este trabajo de investigación.



Sección experimental

Los solventes y reactivos comerciales han sido utilizados en la mayoría de los casos sin purificación adicional o bien, cuando ha resultado necesario, se han purificado por metodologías estándares.^{106,107} Los reactivos, (-)-(1S)- α -pineno (98 %) y (-)-(1S)-verbenona (94 %), fueron adquiridos en Acros Organics y utilizados sin purificación. Las balanzas empleadas fueron: balanza de precisión (hasta diez milésimas de gramo) Mettler Toledo AB204 y balanza granataria (hasta la centésima de gramo) Mettler P1200N. Las destilaciones a presión reducida se han realizado en un evaporador rotatorio Büchi R110. Todas las reacciones fueron realizadas en balones secados en una estufa CHR/I Dalvo instrumentos. Las reacciones promovidas por microondas se han realizaron en un equipo Anton-Paar Monwave 300 con sensor de temperatura por IR.

Las CCD se han realizado sobre cromatofolios de aluminio cubiertos por silica gel 60 F₂₅₄ Merck de 0.25 mm de grosor. Los reveladores utilizados han sido:

- ☞ irradiación con lámparas de UV con longitudes de onda de 254 nm y 366 nm.
- ☞ pulverizando el cromatofolio con una solución acuosa de KMnO₄ o etanólica de *p*-anisaldehído en etanol (2.2 % v/v).
- ☞ cámara con iodo.

Las cromatografías en columna se han realizado utilizando sílica Kieselgel 60 de 240-400 mesh como fase estacionaria, utilizando vacío y con el solvente o mezcla de solventes indicados para cada caso.

Los puntos de fusión fueron determinados en un equipo Thomas-Hoover. Las rotaciones ópticas específicas $[\alpha]_D$ se han determinado en un polarímetro Perkin-Elmer 343, utilizándose una cubeta de 10 cm de longitud para realizar las medidas y los valores de $[\alpha]_D$ son informadas en $10^{-1} \text{ }^\circ \text{ cm}^2 \text{ g}^{-1}$. Las concentraciones (*c*) se expresan en g/100 mL.

Los espectros de ¹H y ¹³C-RMN fueron realizados en CDCl₃, DMSO-d₆ o D₂O según se indica en cada caso en los siguientes equipos:

- Equipo Bruker-Oxford BZH 300/89 de 7.049 tesla, para los espectros de ¹H a 300 MHz y de ¹³C a 75 MHz. Probe de 5 mm multinuclear Z3150/0006. Sistema de control y



adquisición de datos Bruker Avance III. Software de administración y procesado Bruker Topspin 3.2.

- Equipo Bruker UltraShield de 11.747 tesla, con sistema de shim BOSS II, para los espectros de ^1H a 500 MHz y de ^{13}C a 125 MHz. Probe multinuclear Bruker SmartProbe BBFO (5 mm) con gradiente Z. Sistema de adquisición de datos y control Bruker Avance II.
- Equipo Bruker UltraShield 14.095 tesla con sistema de shim BOSS II, para los espectros de ^1H a 600 MHz y de ^{13}C a 150 MHz. Probe multinuclear Bruker SmartProbe BBFO (5 mm) con gradiente Z. Sistema de adquisición de datos y control Bruker Avance III.

Si no se indica lo contrario, los espectros fueron realizados a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos (δ) se informan en ppm, utilizando el propio solvente deuterado como referencia interna:

CDCl_3 : δ 7.24 y 77.0 ppm para ^1H y ^{13}C , respectivamente.

D_2O : δ 4.80 ppm para ^1H .

$\text{DMSO}-d_6$: δ 2.49 y 39.7 ppm para ^1H y ^{13}C , respectivamente.

Las constantes de acoplamiento (J) en todos los espectros de ^1H -RMN están informadas en Hz. Las abreviaturas utilizadas para designar la multiplicidad de las señales han sido: s (singlete), sa (singlete ancho), d (doblete), dd (doble doblete), t (triplete), m (multiplete) ac (absorción compleja).

Los espectros de infrarrojo (IR) han sido realizados en film con un espectrofotómetro IR Nicolet 380 Thermo con transformada de Fourier y portamuestra de ATR. Los espectros de masa (HRMS) han sido registrados en la Unidad de Microanálisis y Métodos Físicos Aplicados a Química Orgánica (UMYMFOR-CONICET) de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires, con un espectrómetro Bruker micrOTOF-Q IITM.

Protocolo de oxidación de ciclobutanoles utilizando RuO_4 .

Se preparó una solución de RuO_4 en CCl_4 mezclando una solución de RuCl_3 hidrato (contenido de Ru 45%, 178 mg, 0,86 mmol) en CCl_4 (100 mL) con una solución de NaIO_4 (900 mg, 4,2 mmol) en agua destilada (100 mL). El sistema bifásico se agitó a temperatura ambiente por 12 hs. Luego se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con CCl_4 (2x30 mL). Los extractos orgánicos combinados se utilizaron en la oxidación subsiguiente.



Se adicionaron gota a gota 5,2 mL de solución de RuO₄ (5,38 μmol/mL, 4 mol %) a una solución del ciclobutanol (1 equiv) en CHCl₃ (20 mL). Luego se adicionó una solución de NaIO₄ (5 equiv) en agua destilada (20 mL). El sistema bifásico se agitó a temperatura ambiente por 24 hs. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3x30 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl (ss) y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró al vacío para obtener una mezcla de productos de acuerdo a lo descrito en la **Tabla 3.1**.

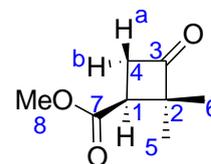
Protocolo de oxidación de ciclobutanoles utilizando Dicromato de Piridinio (PDC).

Se adicionaron 5 g de PDC (12,9 mmol, 1,1 equiv) a una solución del ciclobutanol (1 equiv) en CH₂Cl₂ (81 mL). Esta solución fue burbujeada con N₂ y agitada a temperatura ambiente por 4 hs. Se adicionaron 3 g de Celite® y la agitación fue continuada por 5 min. Se filtró al vacío sobre Celite® y se lavó sucesivamente con NaCl (ss), H₂O y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró al vacío para obtener una mezcla de productos de acuerdo a lo descrito en la **Tabla 3.1**.

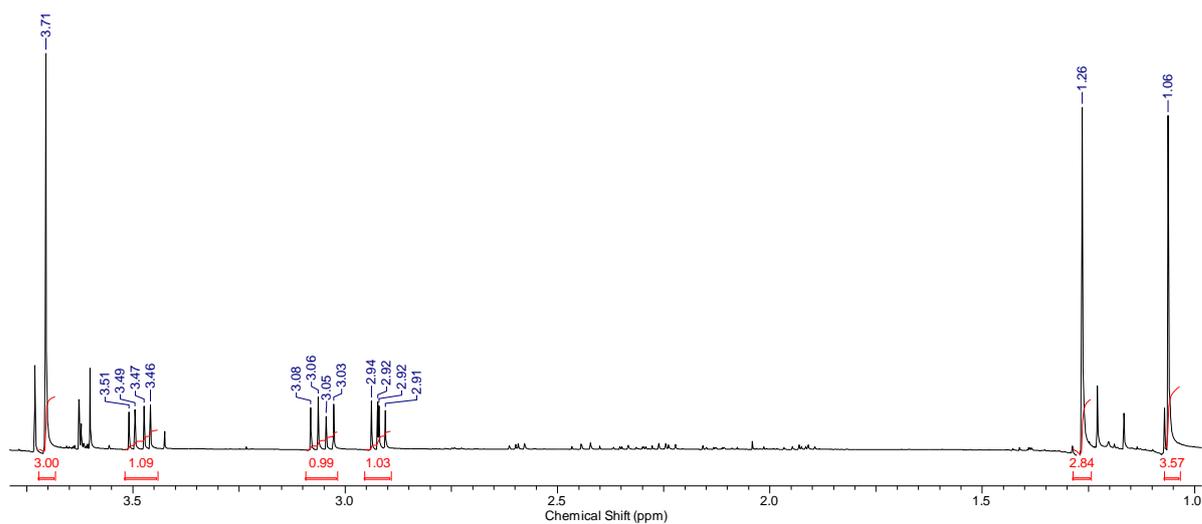
Oxidación de ciclobutanoles utilizando DMP

(1S)-3-oxo-2,2-dimetilciclobutancarboxilato de metilo (**115a**)¹⁰⁸

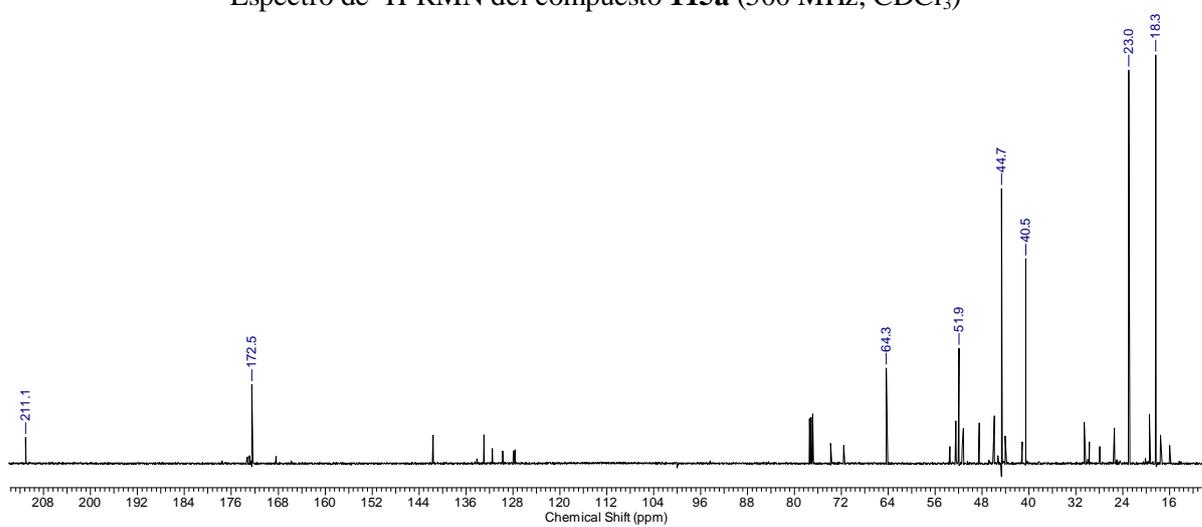
Se adicionaron 1.38g de DMP (3,25 mmol, 1,3 equiv) a una solución de **3a** (410 mg, 2,6 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C por 1 h. El precipitado formado se filtró y descartó, se agregó una solución acuosa de Na₂S₂O₃ (10 % p/v, 6 mL) y la agitación fue continuada por 15 min. Se separó la fase orgánica, se lavó con NaHCO₃ (ss, 2x7 mL), luego se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró al vacío para obtener **115a** como un líquido pardo (380 mg, 94 %). [α]_D + 17,7 (c 1.19, CHCl₃); ¹H- y ¹³C-RMN (500 MHz y 125 MHz respectivamente, CDCl₃): los valores están asignados en la **Tabla 3.2**; IR: 2956, 2929, 1784, 1728, 1437, 1354, 1178, 1065 cm⁻¹. HRMS calc. para C₈H₁₃O₃ [M+H]⁺ m/z 157.0859, encontrado m/z 157.0859.



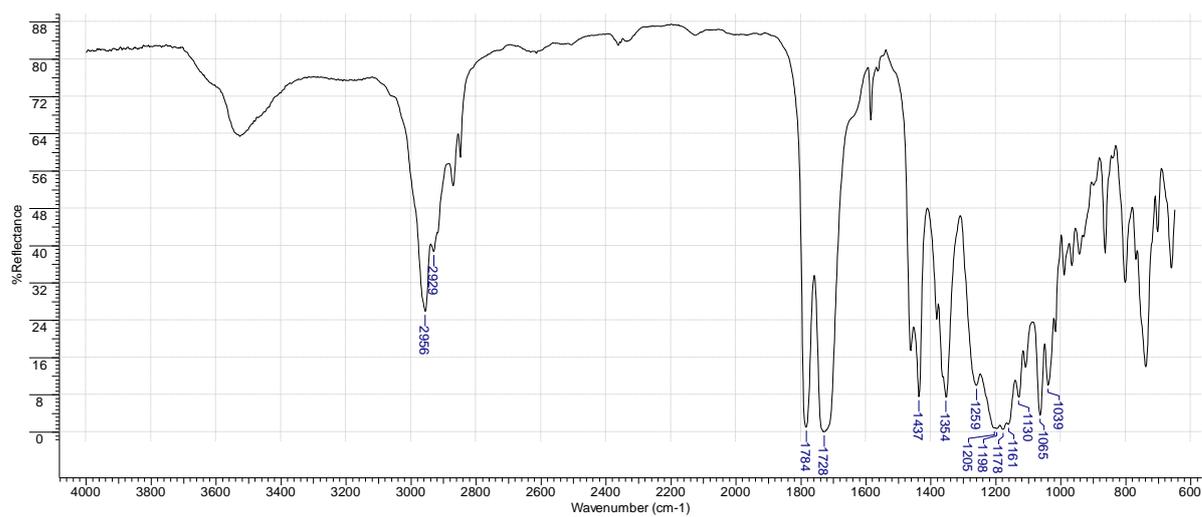
Capítulo 3



Espectro de ^1H -RMN del compuesto **115a** (500 MHz, CDCl_3)



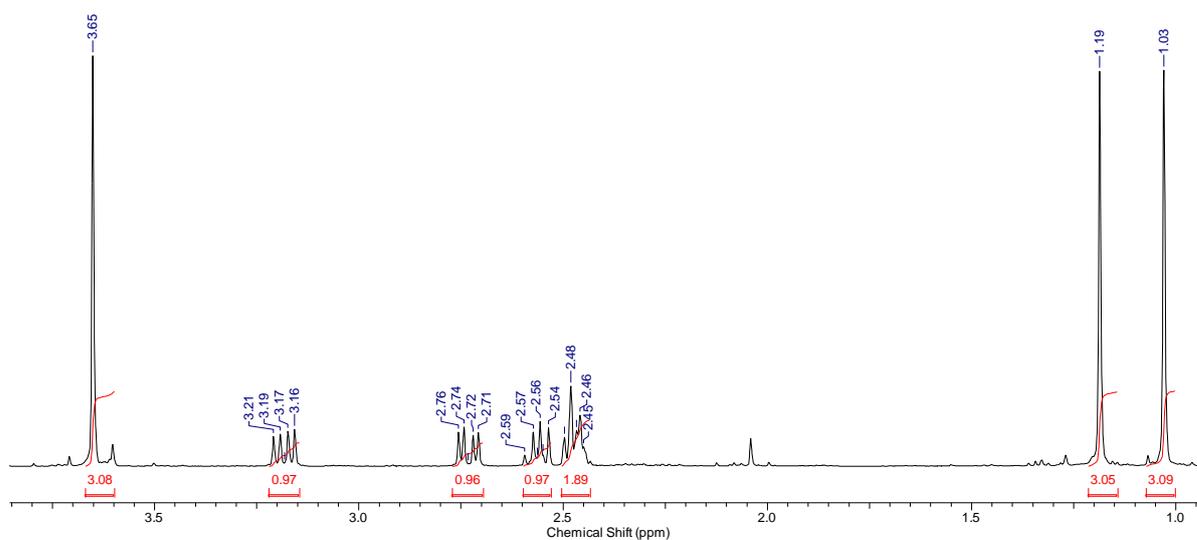
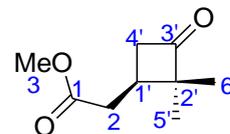
Espectro de ^{13}C -RMN del compuesto **115a** (125 MHz, CDCl_3)



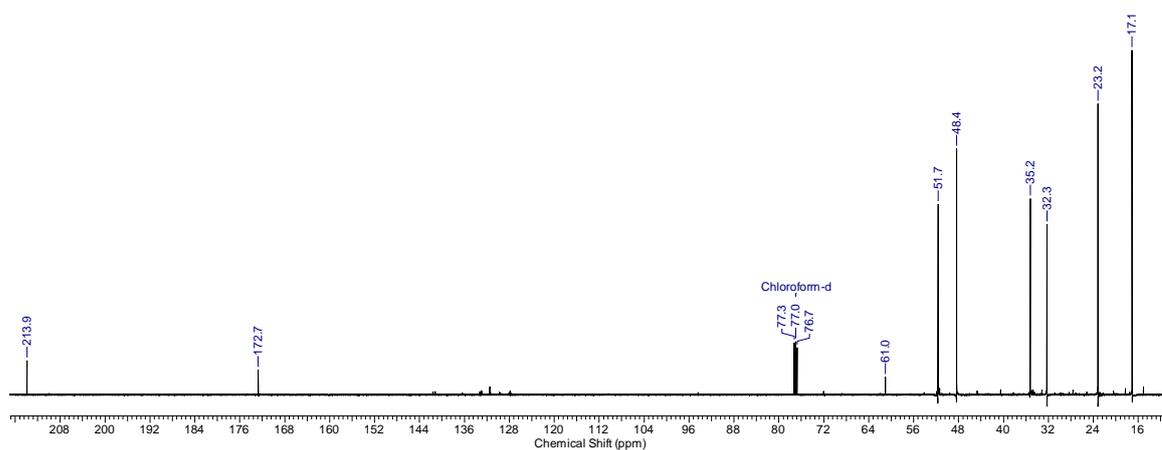
Espectro de IR del compuesto **115a**

2-((1R)-3-oxo-2,2-dimetilciclobutil)acetato de metilo (115b)¹⁰⁹

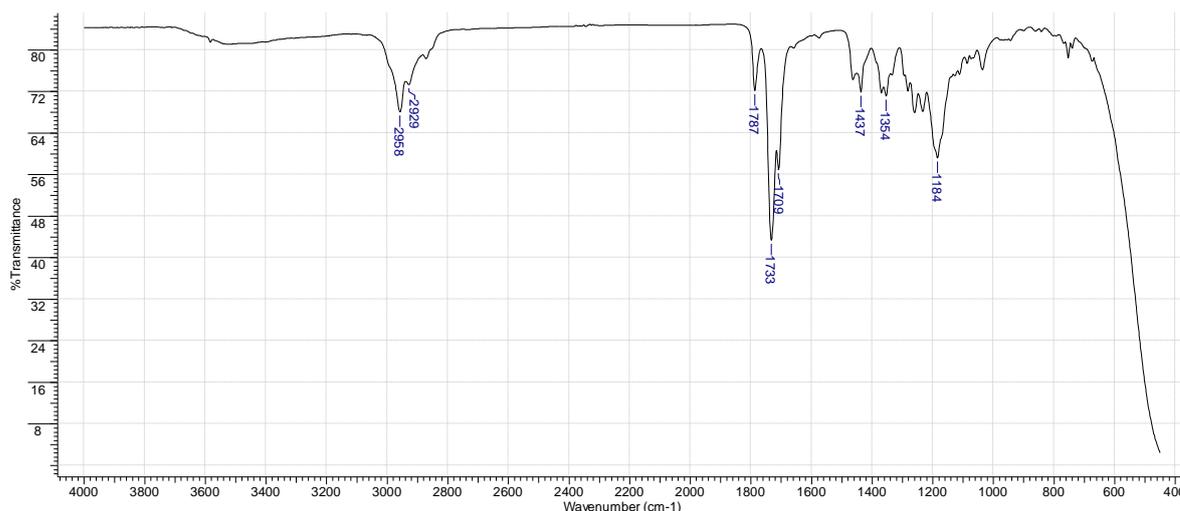
El compuesto **3b** (605 mg; 3,05 mmol) fue convertido en **115b** de acuerdo al procedimiento descrito para **115a**, obteniéndose **115b** como un líquido pardo (210 mg, 79%). $[\alpha]_D = -1,4$ (*c* 0.65, MeOH); ¹H- y ¹³C-RMN (500 MHz y 125 MHz respectivamente, CDCl₃): los valores están asignados en la **Tabla 3.3**; IR: 2956, 2924, 2852, 1778, 1736, 1464, 1186 cm⁻¹.



Espectro de ¹H-RMN del compuesto **115b** (500 MHz, CDCl₃)



Espectro de ¹³C-RMN del compuesto **115b** (125 MHz, CDCl₃)

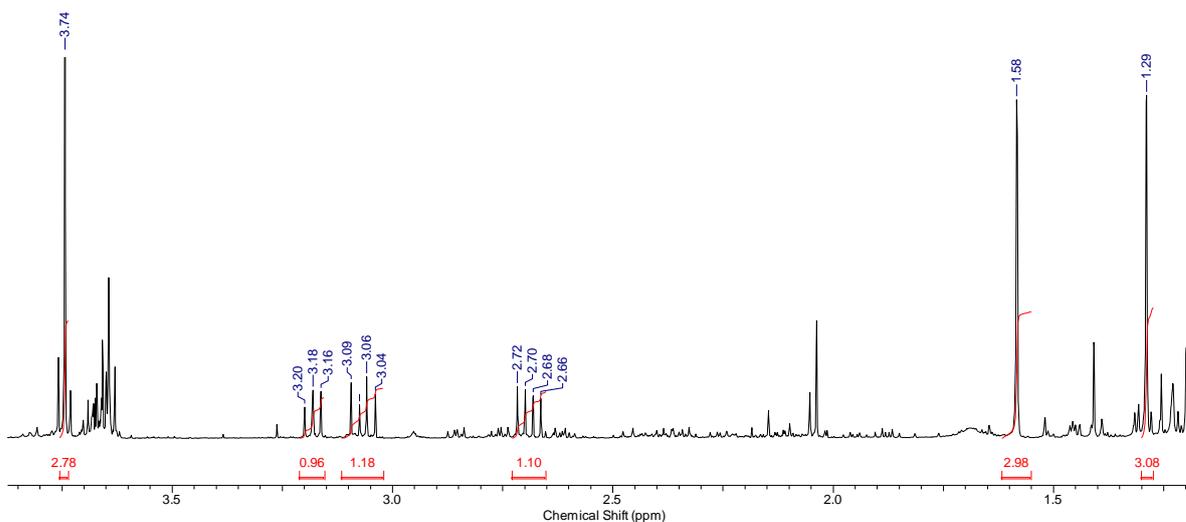
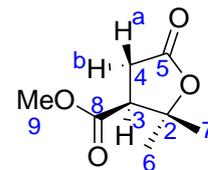


Espectro de IR del compuesto **115b**

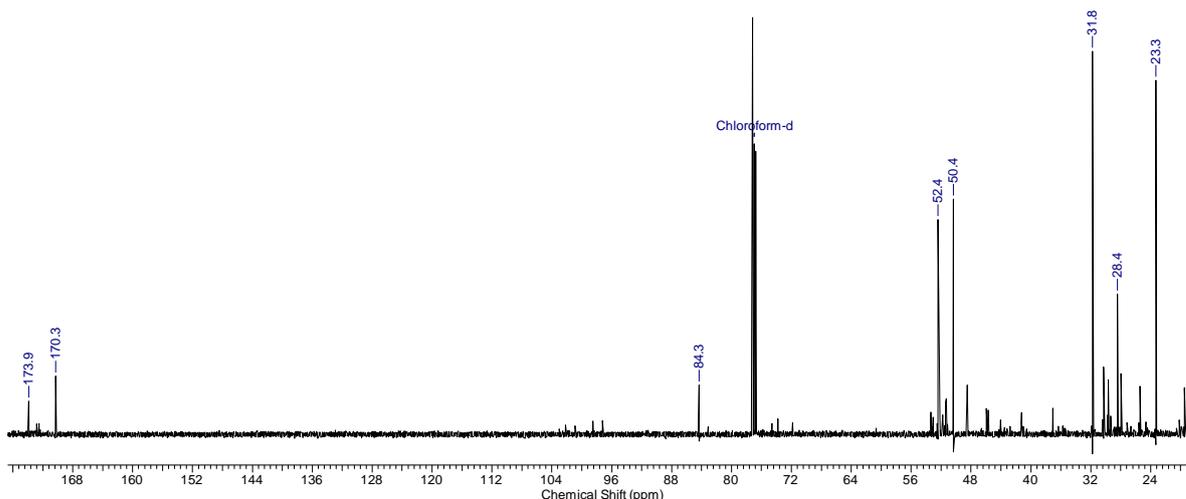
Oxidación de ciclobutanoles empleando NaOCl

(3S)-tetrahidro-2,2-dimetil-5-oxo-3-furancarboxilato de metilo (**116a**)¹¹⁰

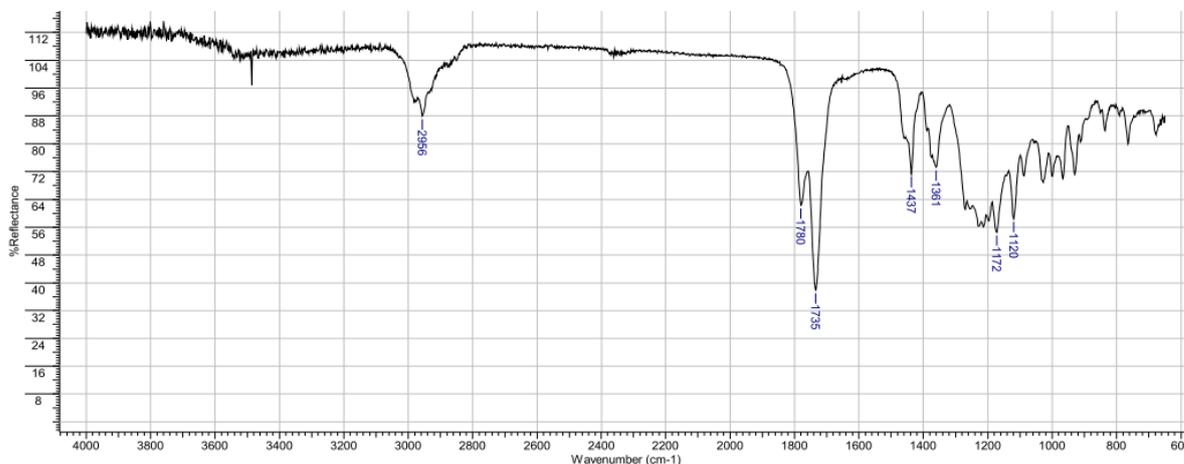
Se adicionaron gota a gota 12 mL de una solución acuosa de NaOCl (17% p/v, 27 mmol, 14 equiv) a una solución de **3a** (320 mg, 2,02 mmol) en HAc glacial (6 mL) a 0 °C. La solución resultante se agitó a 0 °C por 2 hs. y luego, se extrajo con CH₂Cl₂ (3x15 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ss, 2x30 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró al vacío para obtener **116a** como un aceite amarillo (242 mg, 70%). [α]_D = +4.0 (c 0.46, CHCl₃); ¹H- y ¹³C-RMN (500 MHz y 125 MHz respectivamente, CDCl₃): los valores están asignados en la **Tabla 3.4**; IR: 2956, 1780, 1735, 1437, 1361, 1172, 1120 cm⁻¹.



Espectro de ¹H-RMN de **116a** (500 MHz, CDCl₃)



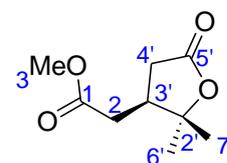
Espectro de ^{13}C -RMN de **116a** (125 MHz, CDCl_3)



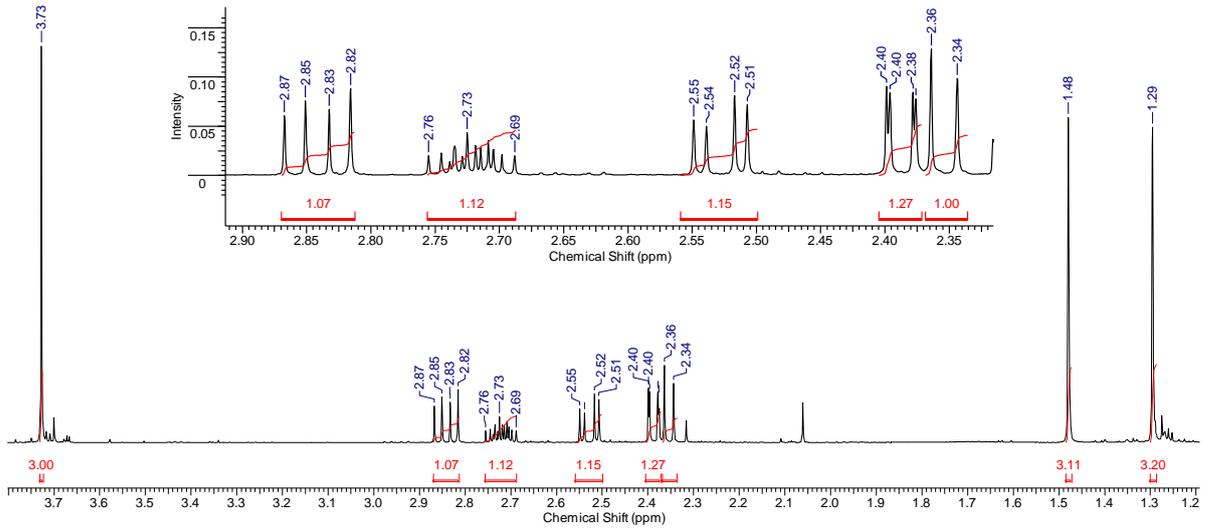
Espectro de IR de **116a**

(3*S*)-Tetrahidro-2,2-dimetil-5-oxofuranacetato de metilo (**116b**)

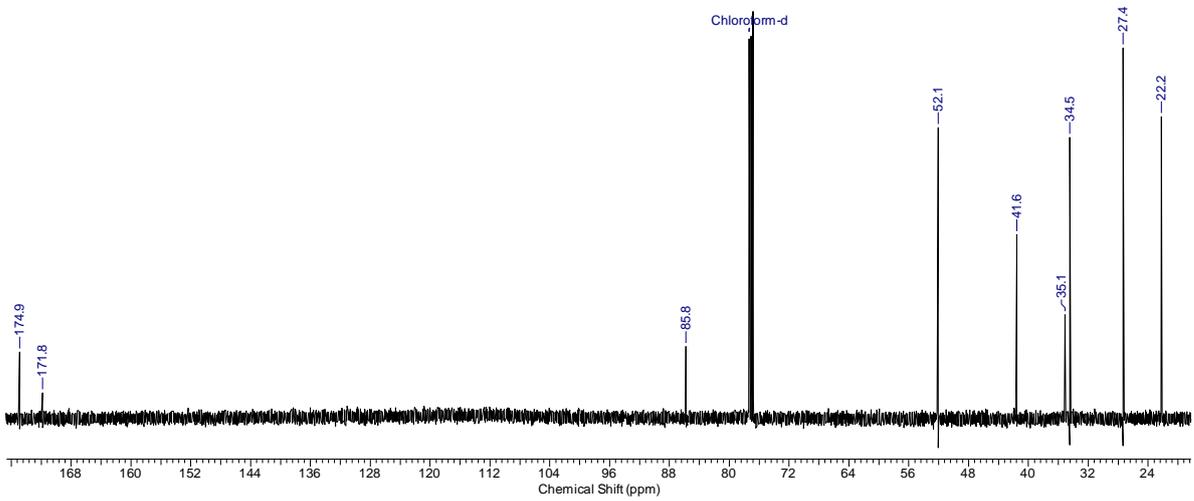
El compuesto **3b** (100 mg, 0,58 mmol) fue convertido en **116b** de acuerdo al procedimiento descrito para **116a**, obteniéndose **116b** como un líquido pardo (90 mg, 83 %) como un aceite amarillo. $[\alpha]_{\text{D}} - 22,3$ (c 0.13, CHCl_3); ^1H - y ^{13}C -RMN (500 MHz y 125 MHz respectivamente, CDCl_3): los valores están asignados en la **Tabla 3.5**; IR: 2976, 1774, 1736, 1438, 1377, 1313, 1267, 1171 cm^{-1} . HRMS calc. para $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 209.0790, encontrado m/z 209.0784.



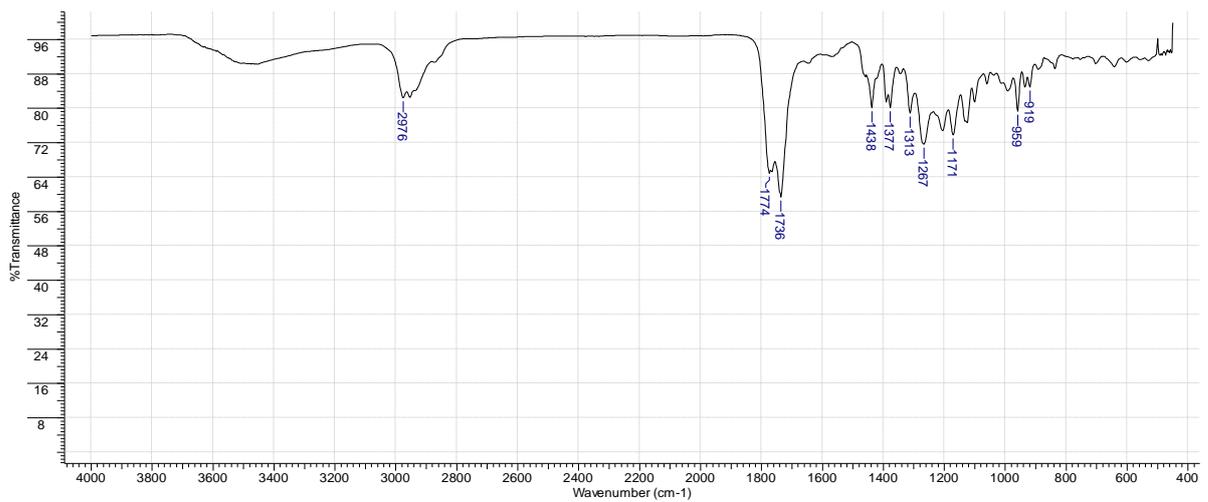
Capítulo 3



Espectro de ^1H -RMN de **116b** (500 MHz, CDCl_3)



Espectro de ^{13}C -RMN de **116b** (125 MHz, CDCl_3)



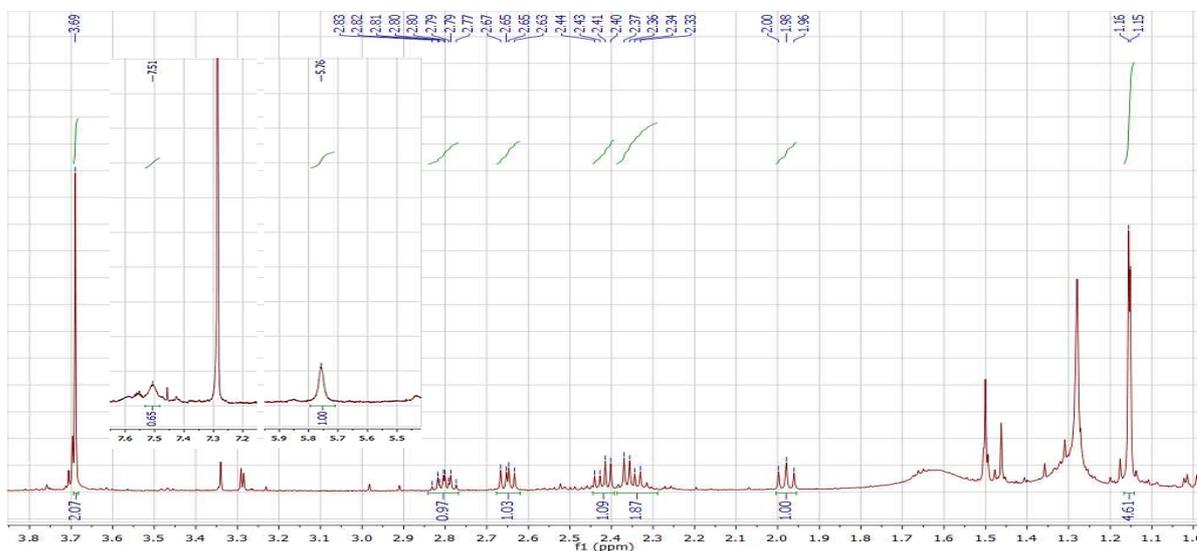
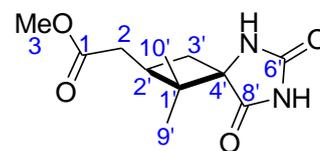
Espectro IR de **116b**

Protocolo de obtención de hidantoínas por BB

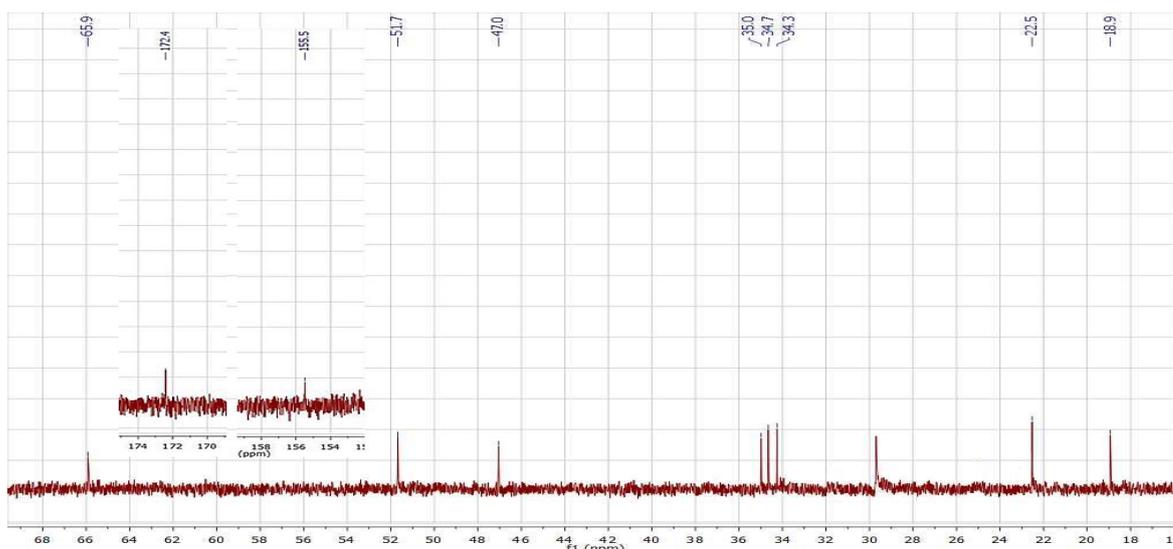
Se adicionaron 560 mg de KCN (8,63 mmol, 4 equiv) a una solución de la cetona (1 equiv), $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ (1,83 g, 22,07 mmol, 10 equiv) y NH_4Cl (410 mg, 7,67 mmol, 3,6 equiv) en una mezcla de etanol 96 % y H_2O miliQ (26 mL). Se agregó un refrigerante y la solución resultante se agitó a 60 °C por 72 hs, reponiendo el solvente cada 12 hs. Se concentró al vacío y filtró el precipitado formado, lavándolo con agua fría. Se purificó por CCD (eluyentes: $\text{PhCH}_3/\text{EtOH}$ 6:1, Hexano/ EtOAc/MeOH 7:2:1)

(2'R,4'R)-(1',1'-dimetil-6',8'-dioxo-5',7'-diazaspiro[3.4]oct-2'-il)-acetato de metilo (145)

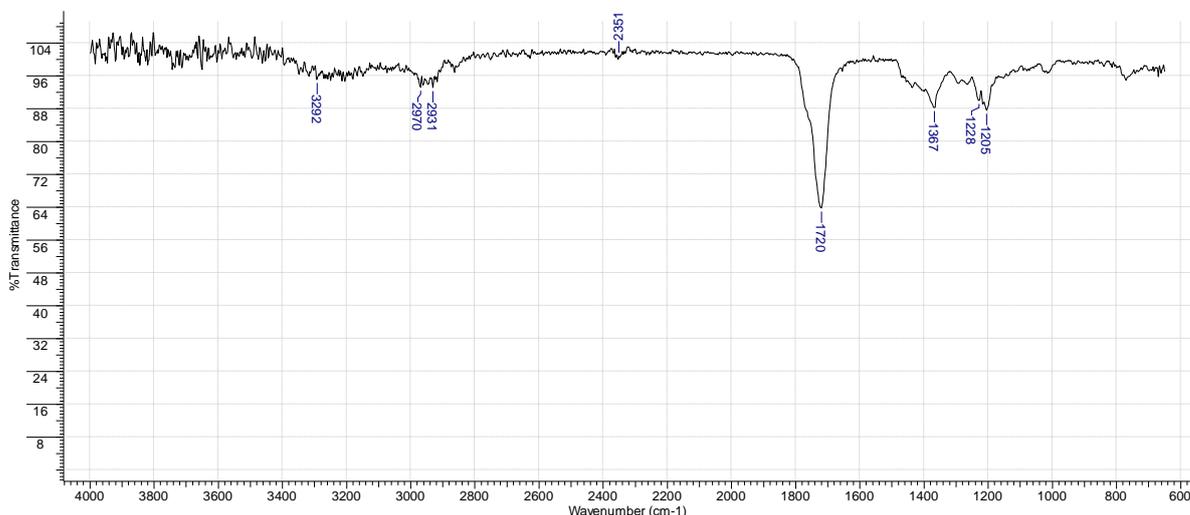
El compuesto **115b** (360 mg, 2,12 mmol) fue convertido en **145** de acuerdo al protocolo de obtención de hidantoínas por BB (*vide supra*), obteniéndose **145** como un sólido blanco (101 mg, 20%), luego de una extracción con acetato de etilo (2x30 mL) y purificación por CCD (eluyente: $\text{PhCH}_3/\text{EtOH}$ 6:1) Rf: 0,31. Pf.: 88-99 °C (con descomposición); ^1H - y ^{13}C -RMN (600 y 150 MHz respectivamente, CDCl_3): los valores están asignados en la **Tabla 3.6**; IR: 3292, 2970, 2931, 1720, 1367, 1205 cm^{-1} ; HRMS calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 263.10078, encontrado m/z 263.10152.



Espectro de ^1H -RMN de **145** (600 MHz, CDCl_3)



Espectro de ^{13}C -RMN de **145** (150 MHz, CDCl_3)



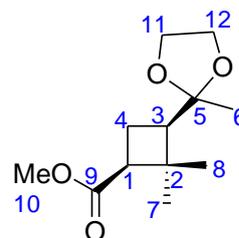
Espectro de IR de **145**

Obtención del ciclobutanol **148**

(1*S*,3*R*)-2,2-dimetil-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)-ciclobutancarboxilato de metilo (**146**)³⁰

Se colocaron 976 mg de **1a** (5,30 mmol, 1 equiv), etilenglicol (2 mL, 37,6 mmol, 7 equiv) y PPTS¹ (209 mg, 0,8 mmol, 15 mol%) en benceno anhidro (170 mL). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 48 h, retirando periódicamente el agua mediante una trampa de Dean Stark.

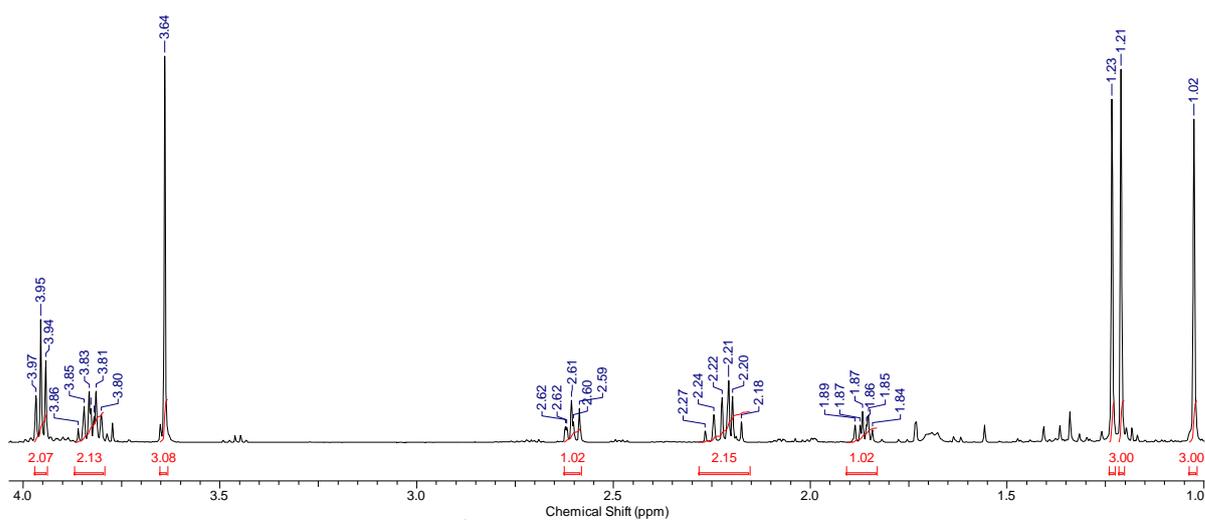
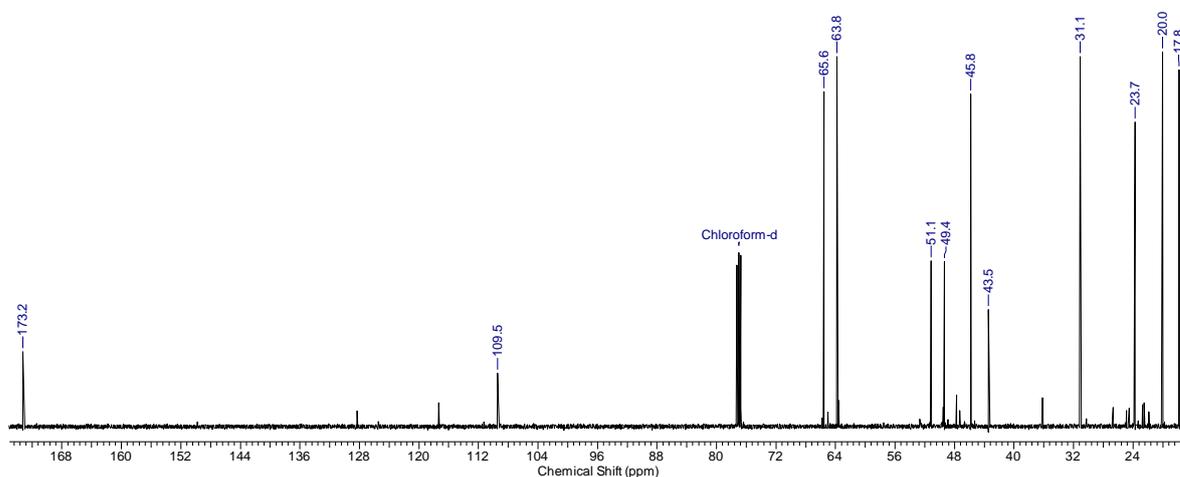
Luego se agregó Et_2O (240 mL), se lavó la fase orgánica con NaHCO_3 (ss, 2x60 mL), y luego



¹ Preparación: Se mezclaron 7 g de *p*-TsOH con 15 mL de py anhidra, se agitó por 10 min y se concentró al vacío.

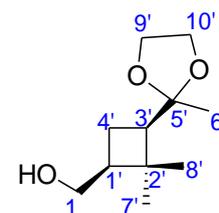


con NaCl (ss), luego se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para obtener **146** como un líquido pardo (912 mg, 83%) con una pureza suficiente para ser totalmente caracterizado. $[\alpha]_D^{+10,4}$ (*c* 0.96, MeOH); ¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (s, 3H, 8-H₃), 1.21 (s, 3H, 6-H₃ o 7-H₃), 1.23 (s, 3H, 6-H₃ o 7-H₃), 1.86 (m, 1H, 4-H_{a/b}), 2.21 (m, 2H, 3-H, 4-H_{a/b}), 2.61 (m, 1H, 1-H), 3.64 (s, 3H, 10-H₃), 3.80 (ac, 2H, 11-H₂ o 12-H₂), 3.95 (ac, 2H, 11-H₂ o 12-H₂); ¹³C-RMN (125 MHz, CDCl₃): δ 17.8 (C8), 20.0 (C4), 23.7 (C7), 31.1 (C6), 43.5 (C2), 45.8 (C1), 49.4 (C3), 51.1 (C10), 63.8 (C11 o C12), 65.6 (C11 o C12), 109.5 (C5), 109.5 (C5), 173.2 (C9); IR: 2985, 2955, 1739, 1195, 1179, 1159, 1078, 1049 cm⁻¹.

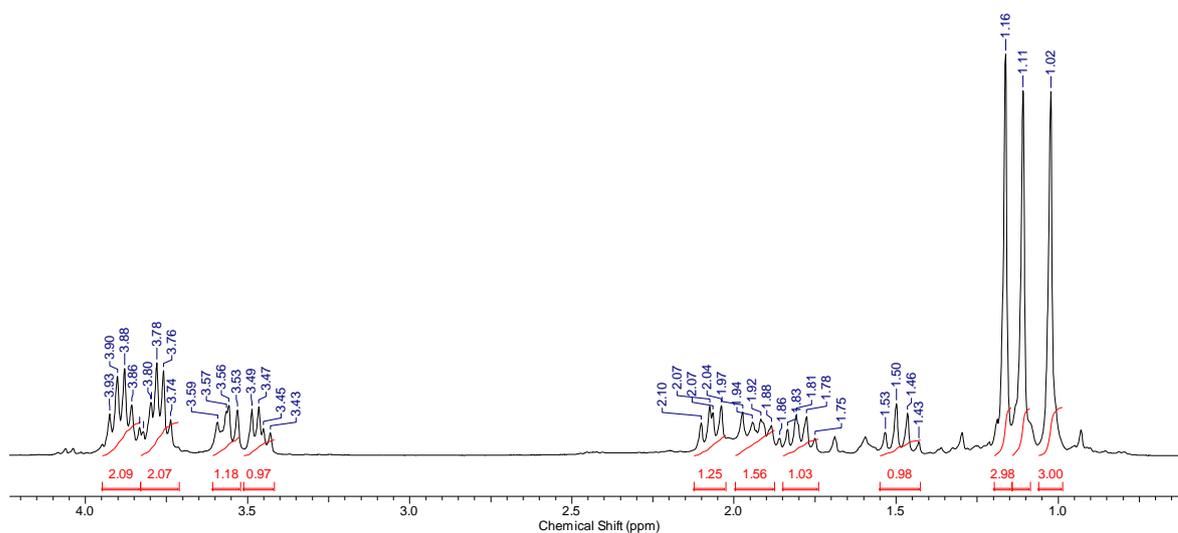
Espectro de ¹H-RMN de **146** (500 MHz, CDCl₃)Espectro de ¹³C-RMN de **146** (125 MHz, CDCl₃)

(1'S,3'R)-3-(2'-metil-1',3'-dioxolan-2'-il)-2',2'-dimetilciclobutilmetanol (147)³⁰

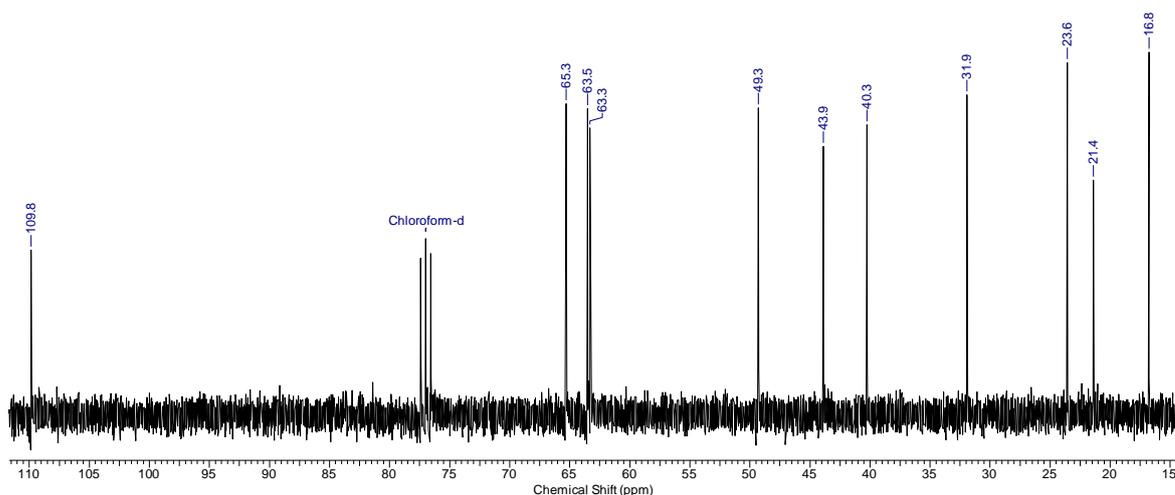
El compuesto **146** (660 mg, 2,82 mmol) fue convertido en **147** de acuerdo al protocolo de reducción con LiBH₄ (*vide infra*), obteniéndose **147** como un líquido pardo (435 mg, 77 %) con una pureza suficiente para ser totalmente caracterizado. [α]_D -10,9 (c 1.84, MeOH); ¹H-RMN



(300 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (s, 3H, 8'-H₃), 1.11 (s, 3H, 6'-H₃ o 7'-H₃), 1.16 (s, 3H, 6'-H₃ o 7'-H₃), 1.48 (dd, *J*= 10.1, 10.3 Hz, 1H, 4'-H_{a/b}), 1.79 (m, 1H, 4'-H_{a/b}), 1.86-2.10 (m, 2H, 1'-H y 3'-H), 2.00 (sa, 1H, OH), 3.46 (dd, *J*= 6.4, 10.8 Hz, 2H, 1-H_{a/b}), 3.56 (dd, *J*= 8.2, 10.2 Hz, 1H, 1-H_{a/b}), 3.78 (ac, 2H, 9'-H₂ o 10'-H₂), 3.88 (ac, 2H, 9'-H₂ o 10'-H₂); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃): δ 16.8 (C8'), 21.4 (C4'), 23.6 (C7'), 31.9 (C6'), 40.3 (C2'), 43.9 (C1'), 49.3 (C3'), 63.3 (C9' o C10'), 63.5 (C9' o C10'), 65.3 (C1), 109.8 (C5'); IR: 3436, 2952, 2880, 1462, 1369, 1219, 1107, 1072 cm⁻¹.

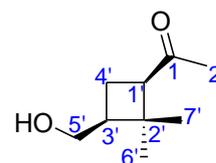


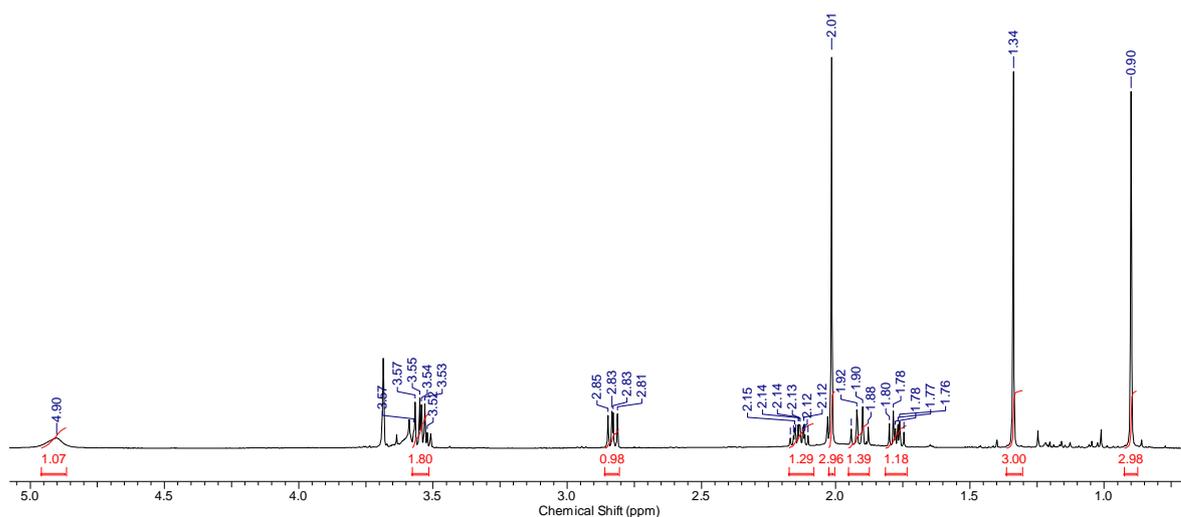
Espectro de ¹H-RMN de **147** (300 MHz, CDCl₃)


 Espectro de ^{13}C -RMN de **147** (75 MHz, CDCl_3)

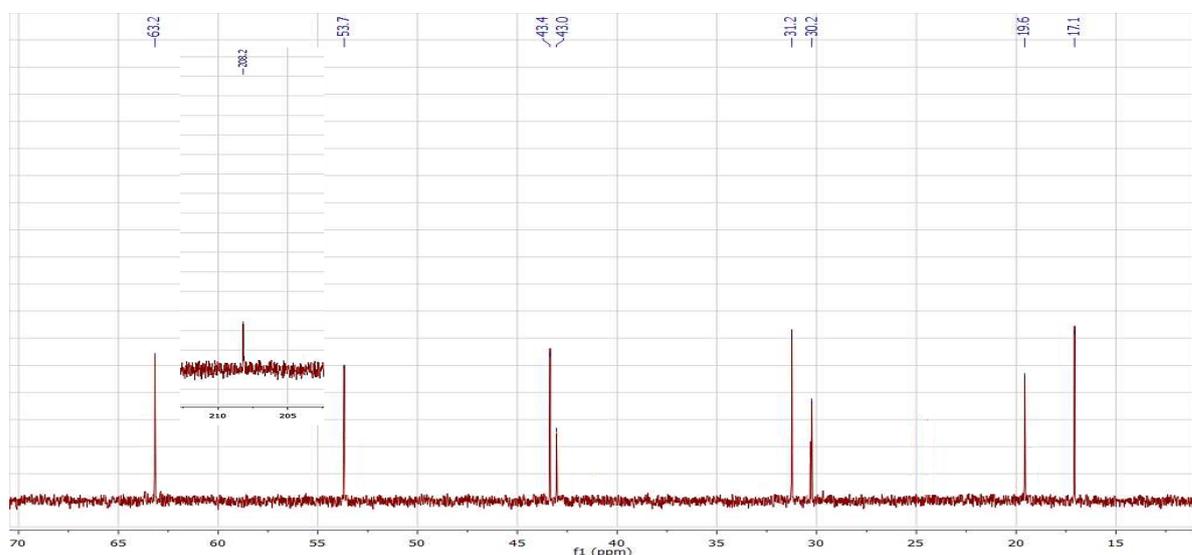
(1R,3S)-3-hidroximetil-2,2-dimetilciclobutilmetilcetona (148**)³⁰**

Se agregaron 260 mg de PPTS (0,95 mmol, 0,32 equiv) a una solución de **147** (1,38 g, 2,97 mmol, 1 equiv), en $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ húmeda (40 mL). La solución resultante se agitó a 56 °C por 5 h. Se evaporó el solvente a presión reducida y se disolvió la mezcla en Et_2O (36 mL). La fase orgánica se lavó con NaHCO_3 (ss) y se secó sobre Na_2SO_4 . Se concentró al vacío para obtener **148** como un líquido pardo (339 mg, 73%), luego de una purificación por columna de sílica gel (eluyente: EtOAc). $[\alpha]_{\text{D}} -41,9$ (*c* 1.33, MeOH); ^1H -RMN (600 MHz, CDCl_3): δ 0.90 (s, 3H, 7'- H_3), 1.34 (s, 3H, 6'- H_3), 1.77 (dt, $J = 8.0, 11.4$ Hz, 1H, 4'- $\text{H}_{\text{a/b}}$), 1.91 (dd, $J = 10.4, 10.8$ Hz, 1H, 4'- $\text{H}_{\text{a/b}}$), 2.01 (s, 3H, 2- H_3), 2.14 (m, 1H, 3'-H), 2.83 (dd, $J = 7.6, 9.9$ Hz, 1H, 1-H), 3.55 (m, 2H, 5'- H_2), 4.90 (sa, 1H, OH); ^{13}C -RMN (150 MHz, CDCl_3): δ 17.1 (C7'), 19.6 (C4'), 30.2 (C6' o C2), 31.2 (C6' o C2), 43.0 (C2'), 43.4 (C3'), 53.7 (C1'), 63.2 (C5'), 208.2 (C1); IR: 3382, 2954, 2924, 2871, 1703, 1462, 1424, 1365, 1184, 1159, 1031, 1010 cm^{-1} .





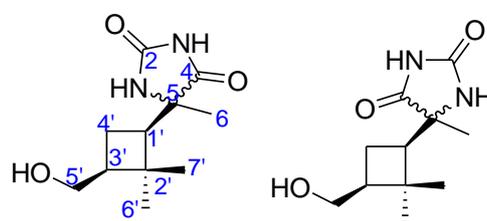
Espectro de ^1H -RMN de **148** (600 MHz, CDCl_3)



Espectro de ^{13}C -RMN de **148** (150 MHz, CDCl_3)

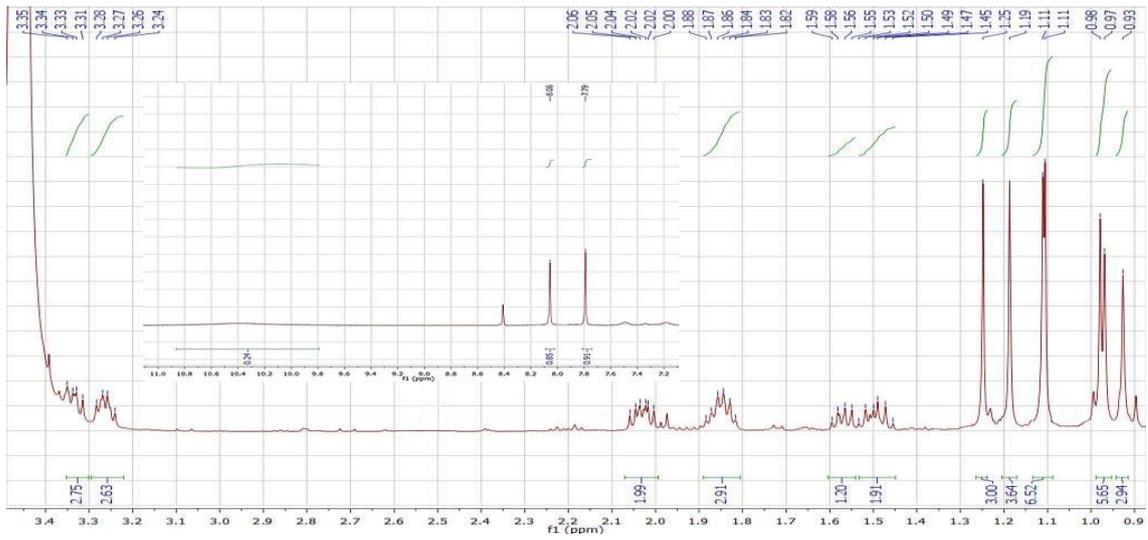
(5*RS*)-(1'*R*,3'*S*)-5-(3'-hidroximetil-2',2'-dimetil-ciclobutil)-5-metil-imidazolidin-2,4-diona (117)

El compuesto **148** (205 mg; 1,31 mmol) fue convertido en **117** de acuerdo al protocolo de obtención de hidantoínas por BB (*vide supra*), obteniéndose de **117** como un sólido blanco (133 mg, 45%) cristalizado del solvente de reacción consistente

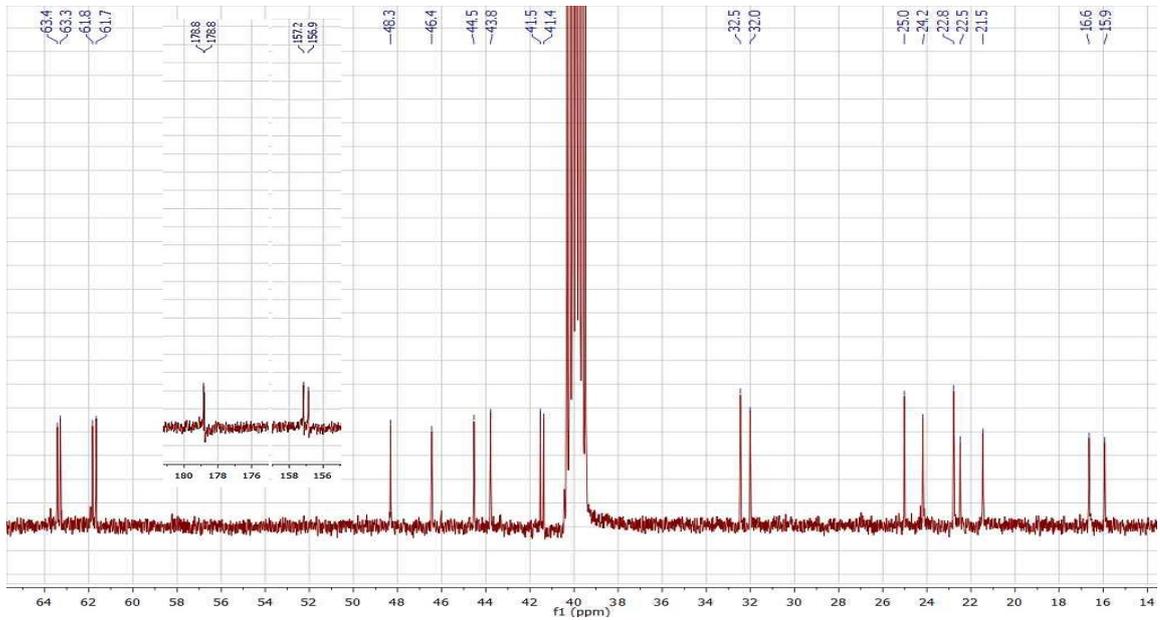


en una mezcla 1:1 de diastereoisómeros que no pudieron ser separados por CCD (eluyente: Hexano/EtOAc/MeOH 7:2:1). ^1H y ^{13}C -RMN (600 y 150 MHz respectivamente, D_2O): los valores están asignados en la **Tabla 3.9**; IR: 3294, 2954, 2929, 2877, 2748, 1759, 1410, 1367 cm^{-1} . HRMS calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ m/z 225.12392, encontrado m/z 225.12444.

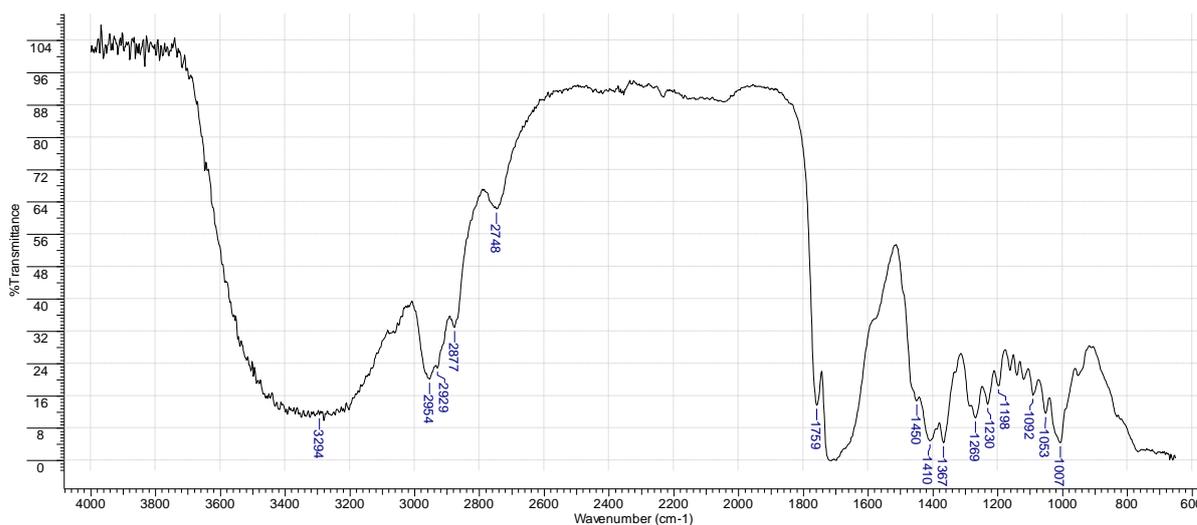
Capítulo 3



Espectro de ^1H -RMN de **117** (600 MHz, D_2O)



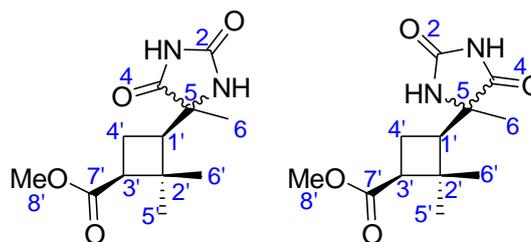
Espectro de ^{13}C -RMN de **117** (150 MHz, D_2O)



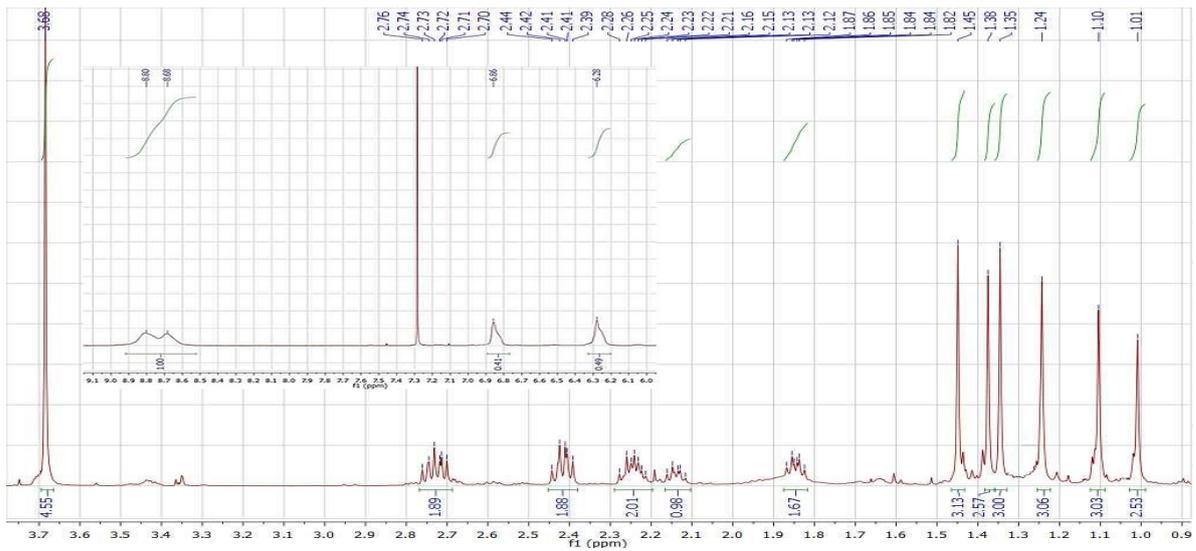
Espectro de IR de **117**

(5*RS*)-(3*S*,3'*R*)-5-(3'-metoxicarbonil-2',2'-dimetilciclobutil)-5-metilimidazolidin-2,4-diona (142**)**

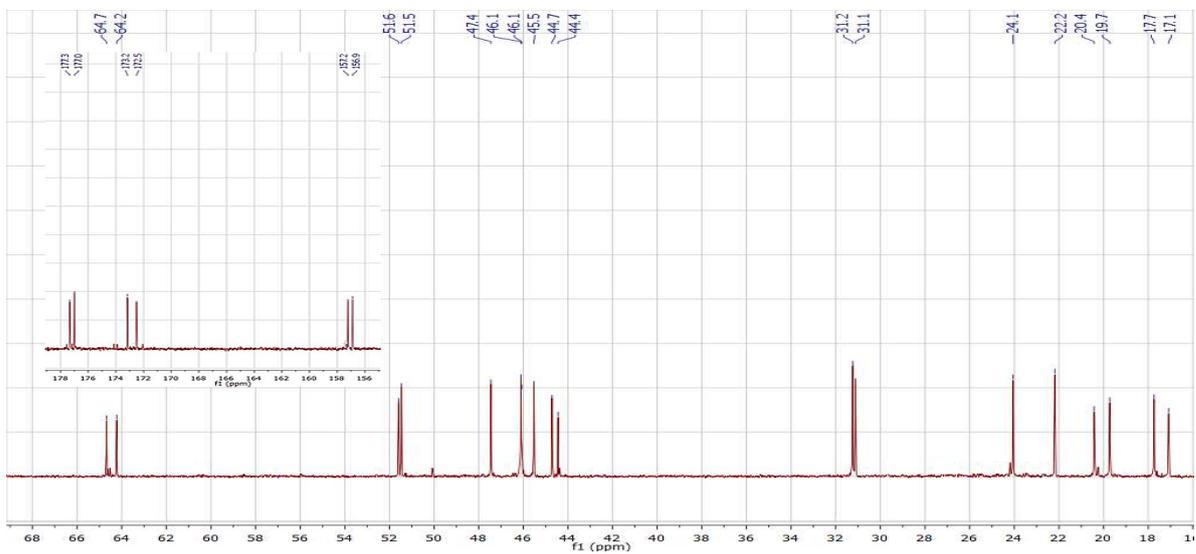
El compuesto **1a** (521 mg, 2,83 mmol) fue convertido en **142** de acuerdo al protocolo de obtención de hidantoínas por BB (*vide supra*), obteniéndose **142** como un sólido blanco (229 mg, 44%) cristalizado del solvente de reacción



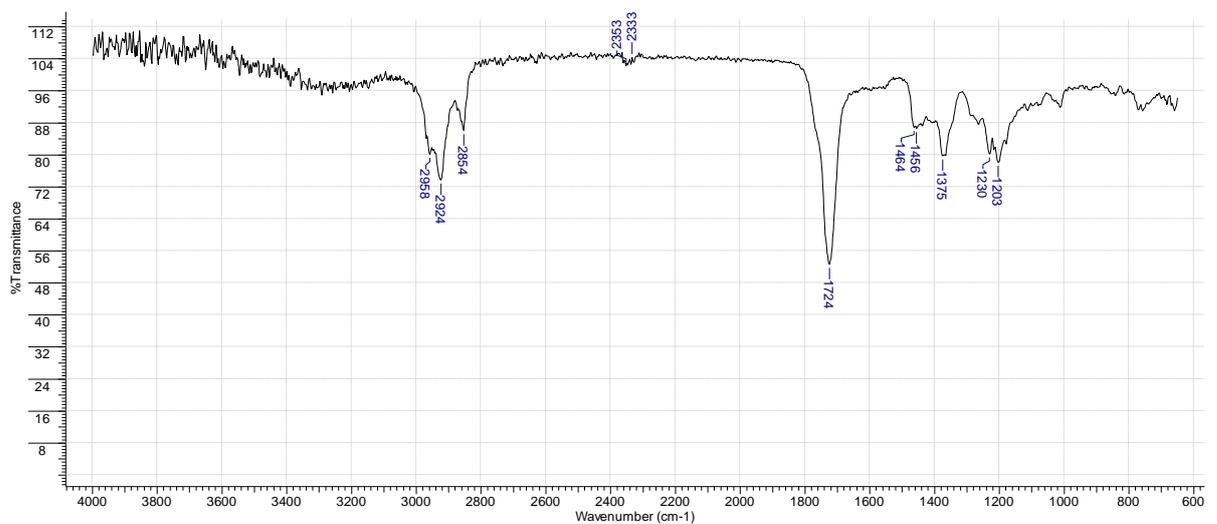
consistente en una mezcla 1:1 de diastereoisómeros que no pudieron ser separados por CCD (eluyente: Hexano/EtOAc/MeOH 7:2:1). ^1H y ^{13}C -RMN (600 y 150 MHz respectivamente, CDCl_3): los valores están asignados en la **Tabla 3.10**. IR (mezcla diastereoisomérica): 2958, 2924, 1724, 1464, 1456, 1375, 1230, 1203 cm^{-1} . HRMS calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 277.1164, encontrado m/z 277.1164.



Espectro de ^1H -RMN de **142** (600 MHz, CDCl_3)



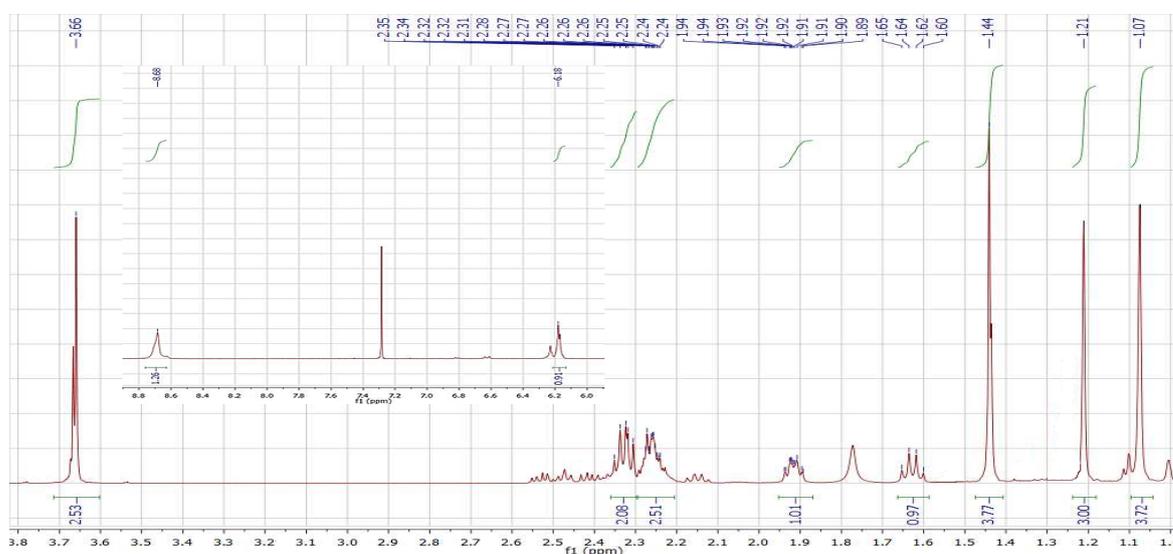
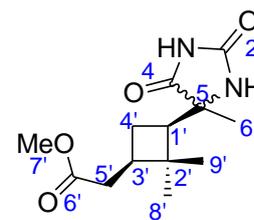
Espectro de ^{13}C -RMN de **142** (125 MHz, CDCl_3)



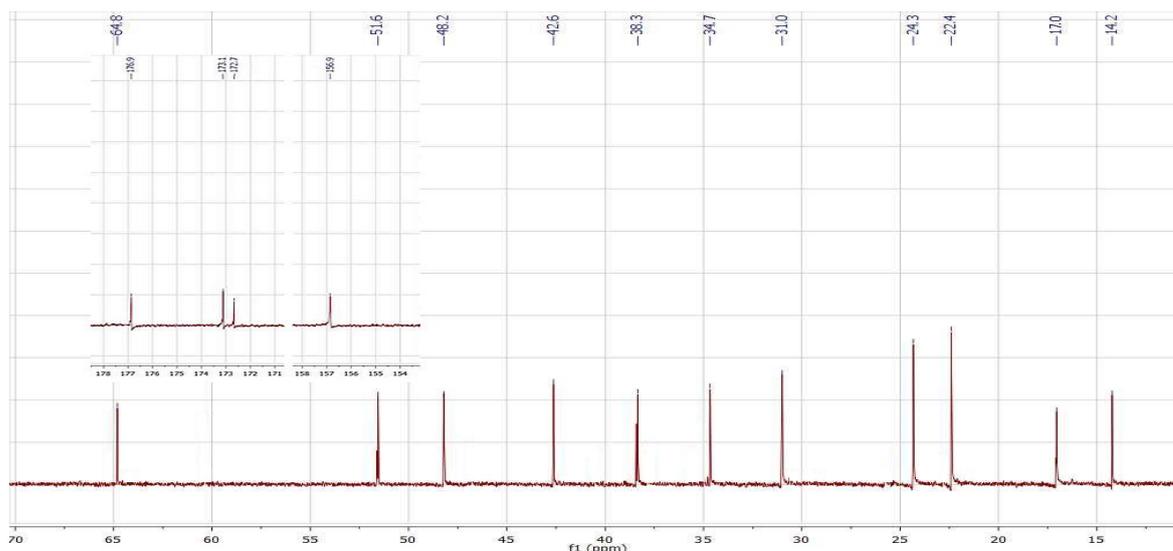
Espectro de IR de **142** mezcla

(5RS)-(1'R,3'R)-5-(3'-metilacetato-2',2'-dimetilciclobutil)-imidazolidin-2,4-diona (143)

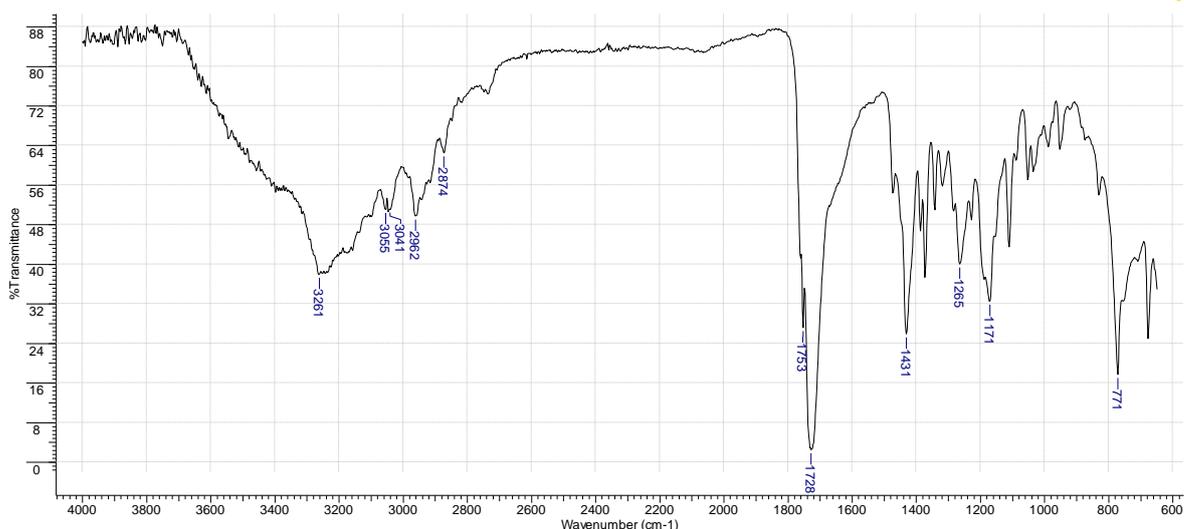
El compuesto **1b** (605 mg; 3,05 mmol) fue convertido en **143** de acuerdo al protocolo de obtención de hidantoínas por BB (*vide supra*), obteniéndose **143** como un sólido blanco (425 mg, 52%) cristalizado del solvente de reacción consistente en una mezcla 4:1 de diastereoisómeros que no pudieron ser separados por CCD (eluyente: Hexano/EtOAc/MeOH 7:2:1). Pf.: 219-220 °C (sin recrystalizar) ^1H y ^{13}C -RMN (600 y 150 MHz respectivamente, CDCl_3): los valores estan asignados en la **Tabla 3.12**; IR: 3261, 3055, 3041, 2962, 2873, 1753, 1727, 1431, 1265, 1171, 771 cm^{-1} . HRMS calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ m/z 277.1164, encontrado m/z 277.1164.



Espectro de ^1H -RMN de **143** (600 MHz, CDCl_3)



Espectro de ^{13}C -RMN de **143** (150 MHz, CDCl_3)

Espectro de IR de **143**

Protocolo de reducción empleando LiBH_4

Se adicionaron gota a gota 4,8 mL de una solución 2M de LiBH_4 en THF (9,60 mmol, 3,4 equiv) a una solución del compuesto hidantoínico (1 equiv) en THF seco (9,6 mL) y se burbujeó N_2 . La solución resultante se agitó a reflujo durante 24 hs. Luego se agregaron gota a gota 3 mL de MeOH y 1 mL de H_2O . Se agitó la solución resultante por 30 min y se evaporó el MeOH remanente a presión reducida. La solución resultante se extrajo con EtOAc (4x30 mL). La fase orgánica se lavó con NaCl (ss) y se secó sobre Na_2SO_4 . Se concentró al vacío y la mezcla resultante se analizó por espectroscopía de RMN según se indicó en la sección 3.3.



Métodos computacionales

Todos los cálculos de mecánica cuántica fueron realizados empleando el programa Gaussian 03.⁹⁵ En el caso de compuestos conformacionalmente flexibles, las búsquedas conformacionales fueron realizadas en el vacío utilizando el campo de fuerza MM+ (implementado en el programa Hyperchem),⁹² con las iteraciones lo suficientemente largas como para encontrar todos los conformeros de baja energía al menos 10 veces. Todos los conformeros dentro de 5 kcal/mol del de menor energía fueron sujetos a reoptimización empleando el funcional B3LYP combinado con la base 6-31+g(d,p). Todos los conformeros dentro de 2 kcal/mol del mínimo global calculados con B3LYP/6-31+g(d,p) fueron sujetos a cálculo de RMN. Las constantes de apantallamiento magnético (σ) fueron computadas por un cálculo de “single point” aplicando el método “gauge including atomic orbitals” (GIAO) empleando el funcional mPW1PW91 combinado con la base 6-31+g(d,p), ya que es uno de los funcionales más confiables para cálculos de RMN.^{111,112} Los valores de σ fueron procesados mediante la utilización del script **procGIAO.php**, realizado *in home*, y fueron sujetos a ponderación por distribución de Boltzman sobre todos los conformeros seleccionados según la ecuación (1).

$$(1) \quad \sigma^x = \frac{\sum_i \sigma_i^x \exp(-E_i/RT)}{\sum_i \exp(-E_i/RT)}$$

donde σ^x es la constante de apantallamiento promediada por Boltzman para el átomo x, σ_i^x es la constante de apantallamiento para el átomo x en el conformero i, R es la constante de los gases (8.3145 J K⁻¹ mol⁻¹), T es la temperatura (298 K), y E la energía del conformero i (relativa al conformero de menor energía) obtenidos de los cálculos de RMN con el nivel de teoría mPW1PW91/6-31+g(d,p) en el vacío. Los corrimientos químicos fueron calculados de acuerdo a la ecuación (2):

$$(2) \quad \delta_{calc}^x = \sigma_{ref} - \sigma^x + \delta_{ref}$$

donde σ_{ref} es el valor de la constante de apantallamiento para el compuesto de referencia y δ_{ref} es el corrimiento químico experimental del compuesto de referencia en CDCl₃. En este estudio se utilizó tetrametil silano (TMS) para calcular todos los corrimientos químicos como estándar de referencia ($\delta_{ref} = 0.00$ ppm).



La red neuronal artificial empleada en este estudio (ANN-TMS_{voc}) fue entrenada por Sarotti y col.⁹¹ utilizando el paquete de redes neuronales implantado en MATLAB 7.0.22¹¹³ e incorporada a una hoja de cálculo de Excel[®], donde se introdujeron los valores de desplazamiento químico experimentales y calculados. Para el ingreso de los valores al cuadro de diálogo de la red neuronal se respetó la conectividad molecular, colocando los valores correspondientes a cada átomo de hidrógeno en la celda contigua a la del valor del carbono al que está unido, en el caso de los grupos metilos se promediaron los valores de σ correspondientes a los tres átomos de hidrógeno, simulando la degeneración observada experimentalmente. Es de destacar que cada grupo C-H_n no deben colocarse en el orden de la asignación tentativa, ni alinearse con los valores experimentales por similitud, ya que la red neuronal es capaz de identificar errores estructurales tan sutiles como la inversión de un estereocentro.

Ensayo de proliferación celular

Los ensayos de actividad antiproliferativa fueron realizados en la línea celular de leucemia promonocítica humana U937 (American Type Culture Collection, Rockville, MD, USA), la cual fue cultivada en suspensión a 37 °C en estufa en atmósfera humidificada con 5% de CO₂ y en medio RPMI 1640 (adquirido en Sigma-Aldrich) suplementado con 10% de suero fetal bovino y gentamicina 50 µg/ml. Las células fueron mantenidas a una densidad de 2.10⁵ – 1.10⁶ células/ml. Cuando las células U937 llegaron a fase exponencial de crecimiento (2.10⁶ células/ml) fueron sembradas en placas de 96 pocillos e incubadas a 37° C en atmósfera humidificada con 5% de CO₂, seguidamente fueron tratadas con los compuestos **117** en un rango de concentraciones de 100 a 3.25 µM, con DMSO 0,05 %v/v para el grupo control de vehículo o db-AMPC 400 µM para el control positivo de inhibición del crecimiento durante 48 h. Al finalizado este tiempo se determinó la proliferación celular utilizando el kit comercial *CellTiter 96® Aqueous Non-Radioactive Cell Proliferation Assay (MTS)* (adquirido en Promega Corporation). Los resultados se expresaron como el porcentaje de proliferación con respecto al grupo control y se presentan en la **Tabla 3.14**. Los ensayos fueron llevados a cabo por triplicado en al menos tres experimentos independientes. Esta técnica fue validada por comparación con los resultados obtenidos por conteo celular.



Tabla 3.14.- Valores de absorbancia^a obtenidos utilizando el kit comercial CellTiter 96[®]

Control	117a y 117b (100 μ M)
0.3974	0.3952
0.3927	0.3811
0.3631	0.3649
0.3593	0.3511
0.3796	0.3855
0.3551	0.3945

^a determinados a 490 nm



Referencias bibliográficas

1. Fleck, M.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6189–6191.
2. Wessjohann, L. A.; Ruijter, E. *Top. Curr. Chem.* **2005**, *137*, 137–184.
3. Secci, F.; Frongia, A.; Piras, P. P. *Molecules* **2013**, *18*, 15541–15572.
4. Aguilera, J.; Gutiérrez-Abad, R.; Mor, A.; Moglioni, A. G.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2864–2869.
5. Matyugina, E. S.; Khandazhinskaya, A. L.; Kochetkov, S. N. *Russ. Chem. Rev.* **2012**, *81*, 729–746.
6. Li, Y.; Mao, S.; Hager, M. W.; Becnel, K. D.; Schinazi, R. F.; Liotta, D. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3398–3401.
7. Slusarchyk, W. A.; Young, M. G.; Bisacchi, G. S.; Hockstein, D. R.; Zahler, R. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6453–6456.
8. Hsiao, C.-N.; Hannick, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6609–6612.
9. Qiu, X.-L.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 789–843.
10. Lee-Ruff, E.; Mladenova, G. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1449–1483.
11. Prevet, H.; Flipo, M.; Roussel, P.; Deprez, B.; Willand, N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2888–2894.
12. Belluš, D.; Ernst, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 797–827.
13. Toti, K.; Renders, M.; Groaz, E.; Herdewijn, P.; Van Calenbergh, S. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 13484–13525.
14. Tojo, G.; Fernández, M. *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*; Springer: Berlin, **2006**.
15. Luzzio, F. A. *Org. React.* **1998**, *53*, 1–221.
16. Corey, E. J. S. G. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 399–402.
17. Xing, X.; Fichera, A.; Kumar, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1285–1286.
18. Mitra, R. B.; Khanra, A. S. *Synthetic Commun.* **1977**, *7*, 245–250.
19. Griffith, W. P. *Chem. Soc. Rev.* **1992**, *21*, 179–185.
20. Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3936–3938.
21. Lee, D. G.; Spitzer, U. A.; Cleland, J.; Olson, M. E. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 2124–2126.
22. Allan, R. D.; Hanrahan, J. R.; Hambley, T. W.; Johnston, G. A. R.; Mewett, K. N.; Mitrovic, A. D. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2905–2915.
23. Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
24. Niizuma, S.; Shuto, S.; Matsuda, A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13621–13632.
25. Paquette, L. A.; Kim, I. H.; Cunière, N. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 221–223.
26. Stevens, R. V.; Chapman, K. T.; Weller, H. N. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2030–2032.
27. Wolfe, S.; Hasan, S. K.; Campbell, J. R. *J. Chem. Soc. D* **1970**, 1420–1421.
28. Regen, S. L. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 875–879.
29. Knops, H.-J.; Gallenkamp, B.; Mulder, L.; Antons, S. *US 6,476,274 B1*, **2002**, PCT/EP00/01707.
30. Aguado Carrera, G. P. Síntesis e hidrogenación estereoselectiva de [α,β]-deshidro-[α]-aminoácidos y [α,β]-deshidro-[α]-péptidos ciclobutílicos aplicaciones sintéticas, **2003**.
31. Takano, E. *Curr. Opin. Microbiol.* **2006**, *9*.
32. Comini, A.; Forzato, C.; Nitti, P.; Pitacco, G.; Valentin, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 617–625.
33. Schenck, G. O.; Steinmetz, R. *Tetrahedron Lett.* **1960**, *21*, 1–8.
34. Simonsen, J. L. *J. Chem. Soc., Trans.* **1907**, *91*, 184–190.
35. Claeys, M.; Inuma, Y.; Szmigielski, R.; Surratt, J. D.; Blockhuys, F.; Van Alsenoy, C.; Böge, O.; Sierau, B.; Gómez-González, Y.; Vermeylen, R.; Van der Veken, P.; Shahgholi, M.; Chan, A. W. H.; Herrmann, H.; Seinfeld, J. H.; Maenhaut, W. *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43*, 6976–6982.



36. Yasmeen, F.; Vermeyleen, R.; Szmigielski, R.; Iinuma, Y.; Böge, O.; Herrmann, H.; Maenhaut, W.; Claeys, M. *Atmos. Chem. Phys.* **2010**, *10*, 9383–9392.
37. Trost, B. M.; Bogdanowicz, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5321–5334.
38. Horton, J. A.; Laura, M. A.; Kalbag, S. M.; Petterson, R. C. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3366–3368.
39. Johnston, B. D.; Slessor, K. N.; Oehlschlager, A. C. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 114–117.
40. Whitney, R. A. *Can. J. Chem.* **1981**, *59*, 2650–2653.
41. Majeti, S. *J. Org. Chem.* **1972**, 2914–2916.
42. Carey, F. A.; Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry*; 1ra ed.; Plenum: US, **1977**; Vol. B, pág. 384.
43. Doering, W. von E.; Dorfman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 5595–5598.
44. Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: New York, **1994**.
45. Nair, V. *Recent Advances in Nucleosides: Chemistry and Chemotherapy*; Elsevier: Amsterdam, **2002**.
46. Baeyer, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1861**, *117*, 178–180.
47. Schulze, E.; Barbieri, J. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 1602–1605.
48. Von Lippman, E. O. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1896**, *29*, 2645–2654.
49. Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1870**, *155*, 177–185.
50. Faris, W. M.; Safi, Z. S. *Orient. J. Chem.* **2014**, *30*, 1045–1054.
51. Bovarnick, M.; Clarke, H. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 2426–2430.
52. Baudisch, O.; Davidson, D. *J. Biol. Chem.* **1927**, *76*, 247–249.
53. Drauz, K.; Grayson, I.; Kleemann, A.; Krimmer, H.-P.; Leuchtenberger, W.; Weckbecker, C. *Amino Acids, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; 6th ed.; John Wiley & Sons: Germany, **2000**; Vol. 3, p. 1-58.
54. Merritt, H.; Putnam, T. J. *J. Amer. Med. Assoc.* **1938**, *111*, 1068–1073.
55. Luer, M. S. *Neurol. Res.* **1998**, *20*, 178–182.
56. Bohl, C. E.; Gao, W.; Miller, D. D.; Bell, C. E.; Dalton, J. T. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 6201–6206.
57. Meusel, M.; Gütschow, M. *Org. Prep. Proced. Int.* **2004**, *36*, 391–443.
58. Moloney, G. P.; Martin, G. R.; Mathews, N.; Milne, A.; Hobbs, H.; Dodsworth, S.; Sang, P. Y.; Knight, C.; Williams, M.; Maxwell, M.; Glen, R. C. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 2504–2526.
59. Jansen, M.; Potschka, H.; Brandt, C.; Löscher, W.; Dannhardt, G. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 64–73.
60. Nakajima, M.; Itoi, K.; Takamatsu, Y.; Okazaki, H.; Kinoshita, T.; Shindou, M.; Kawakubo, K.; Honma, T.; Toujigamori, M.; Haneishi, T. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 293–300.
61. Matsui, M.; Inoue, T.; Shibata, K.; Muramatsu, H. *B. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 296–297.
62. Lamberth, C.; Blarer, S. *Synlett.* **1994**, 489.
63. Ghosh, A.; Miller, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6399–6402.
64. Somsák, L.; Kovács, L.; Tóth, M.; Ósz, E.; Szilágyi, L.; Györgydeák, Z.; Dinya, Z.; Docsa, T.; Tóth, B.; Gergely, P. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2843–2848.
65. Montagne, C.; Shipman, M. *Synlett.* **2006**, 2203–2206.
66. Volonterio, A.; Ramirez de Arellano, C.; Zanda, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2161–2170.
67. Urech, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1873**, *165*, 99–103.
68. Kapadia, S. R.; Spero, D. M.; Eriksson, M. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1903–1905.
69. Alsina, J.; Scott, W. L.; O'Donnell, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3131–3135.
70. Milcent, R.; Akhnazarian, A.; Lensen, N. *J. Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 1829–1833.
71. Bucherer, H. T.; Brandt, W. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 129–150.
72. Bucherer, H. T.; Lieb, V. A. *J. Prakt. Chem.* **1934**, *141*, 5–43.
73. Brauch, S.; van Berkel, S. S.; Westermann, B. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4948–4962.
74. Worman, J. J.; Uhrich, K.; Olson, E.; Diehl, J.; Farnum, S.; Hawthorne, S. In *conference 191*; Am. Chem. Soc.: New York, USA, **1986**; pp. 273–330.
75. Edward, J. T.; Jitrangsri, C. *Can. J. Chem.* **1975**, *53*, 3339–3350.
76. Seeman, J. I. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83–134.
77. Tellier, F.; Acher, F.; Brabet, I.; Pin, J.-P.; Azerad, R. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 195–208.



78. Kabalka, G. W.; Yao, M.-L. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8280–8286.
79. Martarello, L.; McConathy, J.; Camp, V. M.; Malveaux, E. J.; Simpson, N. E.; Simpson, C. P.; Olson, J. J.; Bowers, G. D.; Goodman, M. M. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2250–2259.
80. Fourie, L.; Govender, T.; Hariprakash, H. K.; Kruger, H. G.; Raasch, T. *Magn. Reson. Chem.* **2004**, *42*, 617–623.
81. Pretsch, E.; Bühlmann, P.; Affolter, C.; Herrera, A.; Martínez, R. Springer: Barcelona, **2001**; p. 227.
82. White, K. N.; Amagata, T.; Oliver, A. G.; Tenney, K.; Wenzel, P. J.; Crews, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8719–8722.
83. Braddock, D. C.; Rzepa, H. S. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 728–730.
84. Fattorusso, C.; Stendardo, E.; Appendino, G.; Fattorusso, E.; Luciano, P.; Romano, A.; Tagliatalata-Scafati, O. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2377–2380.
85. Grimblat, N.; Sarotti, A. M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1–17.
86. Smith, S. G.; Goodman, J. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4597–4607.
87. Smith, S. G.; Goodman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12946–12959.
88. Ermanis, K.; Parkes, K. E.; Agback, T.; Goodman, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3943–3949.
89. Sarotti, A. M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4847–4859.
90. Zupan, J.; Gasteiger, J. *Neural Networks in Chemistry and Drug Design: An Introduction*; 2nd Ed.; John Wiley & Sons, **1999**.
91. Zanardi, M. M.; Sarotti, A. M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9371–9389.
92. Hypercube, I. **1115**.
93. Pawar, D. M.; Khalil, A. A.; Hooks, D. R.; Collins, K.; Elliott, T.; Stafford, J.; Smith, L.; Noe, E. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2108–2112.
94. Berg, U. *The Chemistry of Cyclobutanes*; Rappoport, Z.; Liebman, J. F., Ed.; PATAI'S Chemistry of Functional Groups; John Wiley & Sons, **2005**; Vol. 1, Chapter 3, pg 85 .
95. Gaussian, I.
96. Ditchfield, R. *Mol. Phys.* **1974**, *27*, 789–791.
97. Cortes, S.; Kohn, H. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2246–2254.
98. Yamaguchi, J.-I.; Shibuta, E.; Oishi, Y. *Int. J. Org. Chem.* **2014**, *4*, 286–291.
99. Wilk, I. J.; Close, W. J. *J. Org. Chem.* **1950**, *15*, 1020–1022.
100. Marshall, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 3696–3697.
101. Moglioni, A. G.; García-Expósito, E.; Aguado, G. P.; Parella, T.; Branchadell, V.; Moltrasio, G. Y.; Ortuño, R. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3934–3940.
102. Abrink, M.; Gobl, A. E.; Huang, R.; Nilsson, K.; Hellman, L. *Leukemia* **1994**, *8*, 1579–1584.
103. Rigby, W. F.; Shen, L.; Ball, E. D.; Guyre, P. M.; Fanger, M. W. *Blood* **1984**, *64*, 1110–1115.
104. Witcher, M.; Ross, D. T.; Rousseau, C.; Deluca, L.; Miller, W. H. *Blood* **2003**, *102*, 237–245.
105. Drach, J.; McQueen, T.; Engel, H.; Andreeff, M.; Robertson, K. A.; Collins, S. J.; Malavasi, F.; Mehta, K. *Cancer Res.* **1994**, *54*, 1746–1752.
106. Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*; 5th ed.; Longman: England, **1989**; Vol. 1, p. 430.
107. Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification Of Laboratory Chemicals*; 4ta ed.; Butterworth-Heinemann, **1997**.
108. Sarmiento, G. P.; Rouge, P. D.; Fabian, L.; Vega, D.; Ortuño, R. M.; Moltrasio, G. Y.; Moglioni, A. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1924–1929.
109. Pirrung, M. C.; Chang, V. K.; DeAmicis, C. V. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5824–5831.
110. Shono, T.; Hamaguchi, H.; Nishiguchi, I.; Sasaki, M.; Miyamoto, T.; Miyamoto, M.; Fujita, S. *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 1217–1220.
111. Li, Y. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 36858–36864.
112. Mercado-Marin, E. V.; Garcia-Reynaga, P.; Romminger, S.; Pimenta, E. F.; Romney, D. K.; Lodewyk, M. W.; Williams, D. E.; Andersen, R. J.; Miller, S. J.; Tantillo, D. J.; Berlinck, R. G. S.; Sarpong, R. *Nature* **2014**, *509*, 318–324.
113. The MathWorks, I. **1AD**.



Conclusiones Generales y Perspectivas



Teniendo en cuenta los antecedentes respecto de la actividad quimioterápica de ACBN, los objetivos planteados en el Capítulo 1 de este trabajo de Tesis Doctoral, y los resultados obtenidos y mostrados en los Capítulos 2 y 3, se puede arribar a las siguientes conclusiones generales:

- De la evaluación de las distintas metodologías para la obtención de nucleósidos 1,3-*trans* a partir de ciclobutanoles derivados de (-)-(1*S*)- α -pineno y (-)-(1*S*)-verbenona, con el objeto de encontrar una síntesis convergente que permita producir diversos nucleósidos a partir de un intermediario común, surge que los mismos no resultan intermediarios reactivos ni en las sustituciones nucleofílicas bimoleculares convencionales ni en la variante de la misma, descrita por Mitsunobu. Esto puede ser atribuido a las características estéricas del sustrato, el cual porta una agrupación *gem*-dimetilo en el carbono vecino al centro reactivo, sustitución que puede contribuir negativamente al ataque nucleofílico esperado durante el transcurso de ambas reacciones.
- El desarrollo de una secuencia sintética optimizada, en lo referido a disminuir el número de pasos y mejorar el rendimiento en la obtención de aminoalcoholes derivados de (-)-(1*S*)- α -pineno y (-)-(1*S*)-verbenona, proveyó una síntesis formal de ACBN 1,3-*cis* sustituidos cuya actividad antiviral había sido descrita previamente en la literatura.
- El empleo de agentes oxidantes de distinta naturaleza sobre ciclobutanoles permite la obtención selectiva de ciclobutanonas o γ -butirolactonas. Concretamente, el periodinano de Dess-Martin es el agente de elección para la preparación de las ciclobutanonas, mientras que el hipoclorito de sodio lleva a la obtención de las γ -butirolactonas con la regioquímica correspondiente a un proceso tipo Baeyer-Villiger.
- Las ciclobutanonas y γ -butirolactonas obtenidas constituyen intermediarios homoquirales para la obtención de distintas familias de análogos de nucleósidos ciclobutánicos o furanósicos, respectivamente.
- El empleo de metilciclobutilcetonas y ciclobutanonas, como sustratos en la reacción de heterociclación de Bucherer-Bergs, permite la obtención de compuestos hidantoínicos: ACBN o intermediarios para la preparación de los mismos.



- El empleo de la espectroscopía de RMN mono y bidimensional constituye una herramienta óptima para confirmar la configuración relativa *cis* de las posiciones 1,3 de los compuestos ciclobutánicos obtenidos, derivada de los terpenos empleados como material de partida, y conservada al cabo de la reacción de heterociclación de Bucherer-Bergs.
- La reducción del grupo metoxicarbonil empleando hidruros metálicos sobre un intermediario sintético en el que previamente se ha incorporado el anillo de hidantoína si bien es posible, no resulta adecuada para la obtención de ACBN, en virtud de la sensibilidad de dicho heterociclo a los citados agentes reductores.
- La evaluación de la actividad antileucémica sobre una mezcla de ACBN hidantoínicos obtenida demostró que la misma resultaba inactiva sobre el sistema celular ensayado.

La conversión de los intermediarios sintéticos obtenidos en la presente Tesis Doctoral, aminoalcoholes homoquirales y derivados hidantoínicos, en los correspondientes ACBN y la evaluación de estos frente a sistemas biológicos aún no estudiados, permitirá concluir acerca de la utilidad de los mismos como agentes quimioterápicos. Por otra parte, las γ -butirolactonas homoquirales descritas en el presente trabajo de Tesis constituyen interesantes precursores de análogos furanósicos de nucleósidos, mediante el empleo de los lactoles correspondientes como sustratos en una reacción de Vorbrüggen.