



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

**SÍNTESIS DE CICLODEPSIPÉPTIDOS. APLICACIÓN DE LOS ÉSTERES DE  
HIDROXIBENZOTRIAZOL EN SÍNTESIS ORGÁNICA**

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTOR EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. RICARDO JORGE CÁRDENAS PÉREZ

TUTOR  
DR. GUSTAVO ALBERTO GARCÍA DE LA MORA  
FACULTAD DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO, MAYO DE 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado

Presidente	Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas
Vocal	Dr. Eusebio Juaristi Cosío
Vocal	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo
Vocal	Dr. René Miranda Ruvalcaba
Secretario	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

El presente trabajo se inició bajo la asesoría de la Dra. Lydia Rodríguez Hahn en el laboratorio 2-8 del Instituto de Química y se continuó en el Laboratorio 206 del edificio de posgrado de la Facultad de Química de la UNAM, bajo la asesoría del Dr. Gustavo Alberto García de la Mora.

Productos del trabajo doctoral.

Using benzotriazole esters as a strategy in the esterification of tertiary alcohols.

José Antonio Morales-Serna, Aline Vera, Ehecatl Paleo, Eréndira García-Ríos, Rubén Gaviño, Gustavo García de la Mora, Jorge Cárdenas.

*Synthesis*, **24**, 4261-4267, **2010**.

Efficient activity of magnesium–aluminium hydrotalcite in the synthesis of amides.

José Antonio Morales-Serna, Miguel Ángel Jaime-Vasconcelos, Eréndira García-Ríos, Alejandro Cruz, Deyanira Angeles-Beltrán, Leticia Lomas-Romero, Guillermo Enrique Negrón-Silva and Jorge Cárdenas.

*RSC Advances*, **3**, 23046-23050, **2013**.

Facile and Efficient Addition of Terminal Alkynes to Benzotriazole Esters: Synthesis of D-erythro-Sphingosine Using Ynones as the Key Intermediate.

José Antonio Morales-Serna, Alejandro Sauza, Gabriela Padrón de Jesús, Rubén Gaviño, Gustavo García de la Mora, Jorge Cárdenas.

*Tetrahedron Letters*, **54**, 7111-7114, **2013**.

The Synthesis of D-erythro-Sphingosine Using the Alkylation of Benzotriazole Esters to Obtain an Ynone as the Key Step.

Jorge Cárdenas, José Antonio Morales-Serna, Alejandro Sauza and Manuel Salmón.

*13<sup>th</sup> Tetrahedron Symposium 2012*.

M. en C. Ricardo Jorge Cárdenas Pérez  
Sustentante

Dr. Gustavo Alberto García de la Mora  
Tutor

## RESUMEN

Los ésteres de hidroxibenzotriazol se utilizaron como intermediarios reactivos en la formación del enlace peptídico, esterificación de alcoholes terciarios, formación de amidas utilizando hidrotalcitas Mg/Al como sustitutos de las bases clásicas y en la síntesis de inonas. Estas metodologías fueron aplicadas a la síntesis de sansalvamida A y *D-eritro*-esfingosina, moléculas complejas y biológicamente relevantes.

Se desarrolló la síntesis de un depsipéptido cíclico no natural constituido por un poliéter del ácido 3,6,9-trioxanonanoico y tres residuos de aminoácido. El ácido 9-bencil-3,6,9-trioxanonanoico se obtuvo por reacciones en ausencia de disolvente. Los fragmentos de monómero y dipéptido fueron preparados utilizando reacciones químicas convencionales. Se evaluó el carácter de ionóforo del ciclodepsipéptido.

Los ésteres de hidroxibenzotriazol formados *in situ* resultaron ser intermediarios eficientes para la esterificación de alcoholes terciarios utilizando dimetilaminopiridina como base. Estas condiciones de reacción no severas y básicas permitieron la conversión de diferentes sustratos a ésteres con buen rendimiento.

La síntesis de amidas por el acoplamiento de los ésteres de hidroxibenzotriazol con aminas se pudo llevar a cabo convenientemente con rendimientos de moderados a excelentes (50-95%) usando hidrotalcita Mg/Al comercial, sintetizada, calcinada y reconstruida, en lugar de las bases clásicas (aminas terciarias). El resultado de los experimentos demostraron que la hidrotalcita comercial y sintetizada pueden ser cuantitativamente recuperadas de la reacción por filtración y reutilizada por un número de ciclos y que la hidrotalcita reconstruida es más activa en la formación del enlace amida. Finalmente, para probar el alcance del protocolo en la síntesis de moléculas biológicamente relevantes, se llevó a cabo la síntesis total de sansalvamida A.

Las inonas son compuestos de considerable interés sintético debido a su presencia en una amplia variedad de moléculas con actividad biológica como intermediarios sintéticos claves. En este contexto, una síntesis fácil y eficiente de inonas se desarrolló basada en la alta reactividad de los ésteres de hidroxibenzotriazol, los cuales son formados *in situ*. Los acetiluros de litio permitieron la alquilación de los ésteres de hidroxibenzotriazol de una variedad de ácidos carboxílicos en un intervalo de 40 a 92%. Para determinar si la metodología es útil para la síntesis de moléculas complejas y biológicamente relevantes, se sintetizó la *D-eritro*-esfingosina en cuatro pasos y con un rendimiento total de 40% a partir de L-serina.

## ABSTRACT

Hydroxybenzotriazole esters were used as reactive intermediates in peptide bond formation, esterification of tertiary alcohols, amide bond formation using Mg/Al hydrotalcite instead of classic bases and the synthesis of ynones. These methodologies were applied to the synthesis of sansalvamide A and *D-erythro*-sphingosine, complex and biologically relevant molecules.

The synthesis of an unnatural cyclic depsipeptide constituted by a polyether of the 3,6,9-trioxanonanoic acid with three amino acid residues was developed. 9-benzyl-3,6,9-trioxanonanoic acid was obtained by reactions in the absence of solvent. The monomer and dipeptide fragments were prepared using conventional chemistry. The ionophore character of the cyclodepsipeptide was evaluated.

hydroxyBenzotriazole esters formed *in situ* were found to be efficient intermediates for the esterification of tertiary alcohols using dimethylaminopyridine (DMAP) as the base. These mild and basic reaction conditions allow the conversion of different substrates into esters with good yield.

The synthesis of amides from coupling hydroxybenzotriazol esters with amines can be conveniently achieved in moderate to excellent yields (50-95%) using a commercial, synthesized, calcined and reconstructed Mg/Al hydrotalcite instead of classic bases (tertiary amines). The experimental results demonstrated that commercial and synthesized hydrotalcite can be quantitatively recovered from the reaction by simple filtration and reused for a number of cycles and that reconstructed hydrotalcite is most active in amide bond formation. Finally, to test the scope of the protocol in the synthesis of biologically relevant molecules, the total synthesis of sansalvamide A was carried out.

Ynones are compounds of considerable synthetic interest because of their occurrence in a wide variety of biologically active molecules and as key synthetic intermediates. In this context, a facile and highly efficient synthesis of ynones was developed based on the high reactivity of hydroxibenzotriazole esters, which are formed *in situ*. Lithium acetylides allow the alkylation of a variety of carboxylic acids in yields ranging from 40 to 92%. To determine whether our methodology is useful for the synthesis of complex and biologically relevant molecules, we synthesized *D-erythro*-sphingosine in four steps and 40% overall yield from L-serine.

## ÍNDICE

Resumen	
Acrónimos	
Capítulo I	
Introducción	1
Antecedentes	2
Objetivos	5
Síntesis de ciclodepsipéptidos	6
Parte experimental	21
Referencias	27
Capítulo II	
Uso de ésteres de hidroxibenzotriazol como una estrategia en la esterificación de alcoholes terciarios	28
Parte experimental	37
Referencias	41
Capítulo III	
Actividad Eficiente de Hidrotalcita Magnesio/Aluminio en la Síntesis de Amidas	
Antecedentes	44
Resultados y discusión	46
Parte experimental	58
Referencias	66
Capítulo IV	
Adición fácil y eficiente de alquinos terminales a ésteres de hidroxibenzotriazol: Síntesis de <i>D-eritro</i> -esfingosina usando inonas como intermediario clave	
Antecedentes	70
Resultados y discusión	72
Parte experimental	79
Referencias	84
Publicaciones	89

## Acrónimos

$^{13}\text{C}$ RMN	resonancia magnética nuclear de carbono-13
$^1\text{H}$ RMN	resonancia magnética nuclear de protón
AcOEt	acetato de etilo
Boc	<i>ter</i> -butoxicarbonilo
BOP	hexafluorofosfato de benzotriazo-1-ililoxi-tris( <i>N,N</i> -dimetilamino)fosfonio
Ccf	cromatografía en capa fina
$\text{CDCl}_3$	deutero cloroformo
COSY	espectroscopia de correlación de $^1\text{H}$
d	señal doble
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
dd	señal doble de doble
DEPT	engrandecimiento por transferencia de polarización de menor distorsión
DIPEA	diisopropiletilamina
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
dt	señal doble de triple
EDC	clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HT	hidrotalcita
Hz	Hertz (ciclos por segundo)
IR	espectroscopia de infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
Leu	leucina
MeOH	metanol
NEM	<i>N</i> -etilmorfolina
Phe	fenilalanina
ppm	partes por millón
s	señal simple
sa	señal simple ancha
t	señal triple
ta	temperatura ambiente
THF	tetrahidrofurano
Val	valina
$\delta$	desplazamiento químico



## **CAPÍTULO I**

### **SÍNTESIS DE DEPSIPÉPTIDOS CÍCLICOS NO NATURALES CONSTITUIDOS POR UN POLIÉTER DEL ÁCIDO 3,6,9- TRIOXANONANOICO Y TRES RESIDUOS DE AMINOÁCIDO**

## Introducción

El estudio de los productos naturales, principalmente los de origen terrestre y posteriormente los de origen marino, ha sido motivo de inspiración para los químicos hacia el desarrollo de las metodologías necesarias para realizar la síntesis de estos compuestos. Los productos naturales, que son sintetizados por el ser vivo, llamados metabolitos secundarios, no tienen una relación importante en el desarrollo y reproducción del organismo. Las funciones de los metabolitos secundarios, aun no son plenamente conocidas, pero seguramente cumplen funciones de defensa y adaptación a su hábitat.

Una gran cantidad de metabolitos secundarios ha sido sintetizada debido a las propiedades biológicas que presentan, ya sean como insecticidas, antibióticos y en la búsqueda de nuevos fármacos.

El gran repertorio de metodologías de síntesis que se han desarrollado a lo largo de los años, permite realizar la síntesis de casi cualquier compuesto. El reto de una síntesis es realizarla con el menor número de pasos sintéticos, mayores rendimientos o generar moléculas nuevas que contengan algún residuo de interés específico que haya mostrado cierta actividad biológica importante.

La aportación de nuevas metodologías en química orgánica, que puedan tener aplicaciones en síntesis, es materia de investigación exhaustiva, así como la investigación en intermediarios reactivos versátiles, que sean el punto de inicio en la formación de diversos grupos funcionales durante el desarrollo de una síntesis.

El presente trabajo describe el uso de los ésteres de hidroxibenzotriazol como intermediarios reactivos, que semejan a los cloruros de ácido, para la formación de ésteres impedidos, iononas y amidas. El uso de estos intermediarios han sido probados como el paso clave para la síntesis de productos naturales.

## ANTECEDENTES

Las estructuras novedosas e interesantes desde el punto de vista químico, así como la actividad biológica que presentan algunas de ellas, han dado lugar al estudio de los productos naturales.

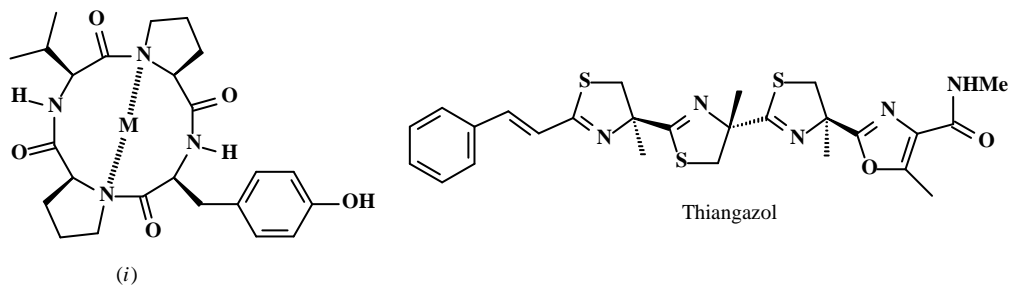
Las sustancias aisladas de especies marinas y microorganismos, agrupadas por su origen biogénico en: péptidos, policétidos, alcaloides y terpenoides, han despertado el interés de los químicos, principalmente debido a que muchos de ellos han demostrado actividad biológica.

Diversos productos naturales marinos de origen peptídico han sido aislados de microorganismos, fitoplancton, esponjas, moluscos y tunicados. De estas fuentes se han aislado péptidos constituidos por aminoácidos naturales tanto de la serie *L* como de la serie *D* y aminoácidos no proteinogénicos, de cadena abierta o como ciclopéptidos o ciclodepsipéptidos, con una gran variedad de grupos funcionales. También se han descrito productos con macrólidas, heterociclos de oxazoles o tiazoles, etc.<sup>1</sup>

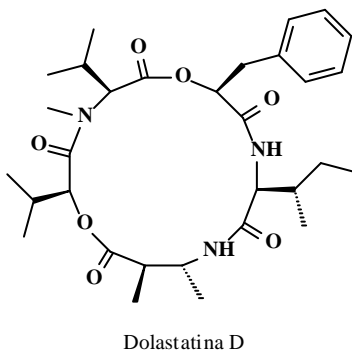
Los ciclopéptidos y ciclodepsipéptidos han revelado un amplio espectro de actividades biológicas, incluyendo actividad inmunosupresora, antibacteriana, antiviral, insecticida, citotoxicidad y efecto inotrópico positivo en el músculo cardíaco, entre otros.<sup>2</sup> La variada actividad de los productos naturales de origen marino, se debe a las propiedades fisicoquímicas que presentan, debido a su lipofilicidad, como especies anfifílicas, ionóforos o sideróforos.

*Lactobacillus helveticus* produce ciclotetrapéptidos con características de ionóforo que pueden incorporar cationes del grupo II, así como Zn, Cu, Mn y Fe. Uno de estos tetrapéptidos (*i*) fue patentado por sus propiedades específicas para la inhibición de melanina.<sup>3</sup>

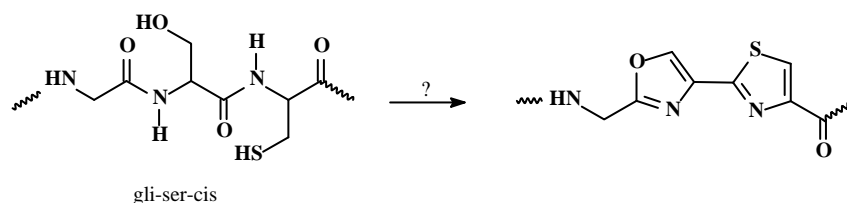
Los alcaloides citotóxicos thiangazol, los tantazoles y mirabazoles tienen estructuras relacionadas entre sí, ya que poseen cuatro o cinco anillos sucesivos de tiazol-oxazol 2,4 disustituidos. El thiangazol, aislado de la bacteria *Polyangium sp.*, mostró una alta efectividad contra infecciones de VIH-1 y no presenta toxicidad hacia la célula; el compuesto también es altamente selectivo para VIH-1 al compararse con VIH-2.<sup>4</sup>



Se han aislado y caracterizado de la liebre de mar *Dolabella auricularia* un gran número de alcaloides a los que se les han nombrado dolastatinas. Estos productos han mostrado una potente actividad antineoplásica y citotóxica, por lo que la dolastatina D ha sido sintetizada y estudiada su actividad biológica. La dolastatina D es un ciclodepsipéptido de 16 miembros que contiene tres enlaces peptídicos y dos grupos éster. La estereoquímica absoluta fue elucidada por métodos espectroscópicos, degradación química y confirmada por síntesis.<sup>5</sup> El término depsipéptido ha sido empleado para designar el enlace de un grupo éster cuando se tienen presentes grupos amida, debido a que el grupo éster es más débil a las condiciones de hidrólisis que el de las amidas.



Por estudios *in vitro*, se ha encontrado que los residuos de proteínas que contienen los aminoácidos glicina-serina y glicina-cisteína son convertidos a los heterociclos oxazol y tiazol, respectivamente.



Estos productos tienen actividad antibiótica. El antibiótico peptídico microcina B17 de *E. coli*, representa una clase de inhibidor de la girasa del ADN. Este péptido contiene ocho



## OBJETIVO I

Síntesis de depsipéptidos cíclicos no naturales constituidos por un poliéter del ácido 3,6,9-trioxanonanoico y tres residuos de aminoácido.

Evaluación del carácter de ionóforo del ciclodepsipéptido de interés ante los cationes de los grupos I y II

## OBJETIVO II

Aplicación de los ésteres de hidroxibenzotriazol en síntesis orgánica:

- Esterificación de alcoholes terciarios.
- Síntesis de amidas.
- Adición de alquinos terminales en la formación de inonas.

## Síntesis de depsipéptidos cíclicos no naturales constituidos por un poliéter del ácido 3,6,9-trioxanonanoico y tres residuos de aminoácido

El objetivo principal del presente proyecto es la síntesis de ciclodepsipéptidos no naturales, constituidos por un poliéter del ácido 3,6,9-trioxanonanoico y tres residuos de aminoácido.

La ruta sintética propuesta es una síntesis convergente, en la que a partir de un dipéptido y un aminoácido *N*-acilado se obtiene la macrólida I, de acuerdo al análisis retrosintético que se muestra a continuación (Figura 1).

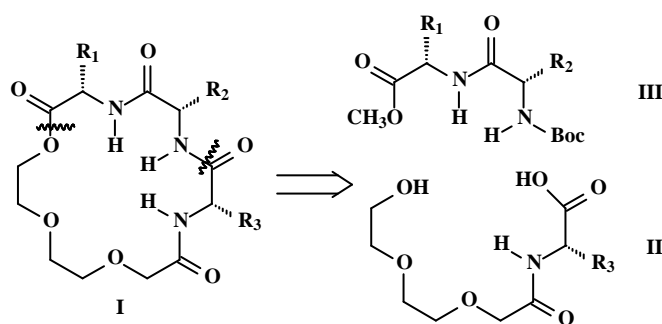


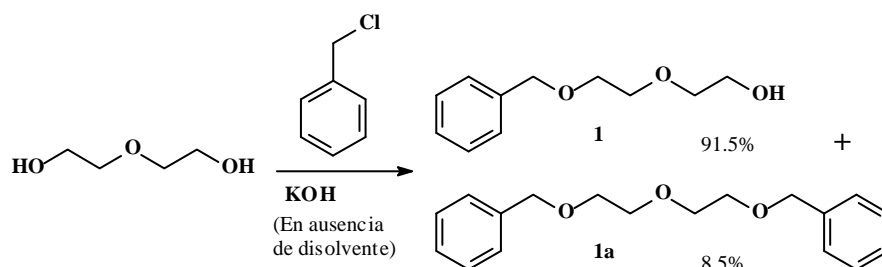
Figura 1.

La síntesis del *N*-acil aminoácido (II) se inició con la formación del ácido 3,6,9-trioxanonanoico, protegido el oxhidrilo como éter bencílico para la posterior liberación en condiciones suaves por medio de una hidrogenólisis. Este ácido se utilizó para la acilación del éster metílico de un aminoácido, para la obtención de uno de los sintones mencionados. El dipéptido requerido para la síntesis del ciclodepsipéptido se obtuvo con los grupos protectores Boc en la amina y como éster metílico en el carboxilo (III). El uso de un dipéptido protegido en ambos grupos reactivos, permite realizar la síntesis del ciclodepsipéptido por dos rutas posibles:

- Conectar los dos fragmentos por la formación de una carboxamida y posterior macrolactonización.
- Formación del enlace depsídico y posterior macrolactamización.

La síntesis del monobencil éter de dietilenglicol **1** se obtuvo por una reacción de Williamson. La formación del alcoholato del dietilenglicol, necesario para la formación de

un éter, se puede obtener con sodio metálico<sup>8</sup> o con hidruro de sodio, para formar el éter bencílico con un halogenuro de bencilo. Esta metodología requiere el uso de disolventes y condiciones anhidras, la cual no es conveniente para una síntesis en escala de multigramos. Para evitar el uso de disolventes y condiciones anhidras, se probó generar el alcoholato del dietilenglicol con NaOH y con KOH, sin disolvente a temperatura ambiente. Se obtienen mejores resultados al utilizar como base KOH en la reacción, debido a la mayor solubilidad de éste en dietilenglicol (Esquema 1).



Esquema 1. Bencilación de dietilenglicol

A una mezcla de 5 equivalentes de dietilenglicol con KOH, bajo agitación y atmósfera de argón, se le adicionó 1 equivalente de cloruro de bencilo con una bomba de infusión a una velocidad de 0.166 mL/min. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación hasta que se consumió el cloruro de bencilo (ccf). El trabajo de la reacción proporcionó un líquido claro. La separación cromatográfica en columna al vacío de una muestra representativa proporciona dos compuestos que se caracterizaron por sus propiedades espectroscópicas: el producto menos polar corresponde al dibencil éter de dietilenglicol y el más polar al monobencil éter de dietilenglicol. El análisis por cromatografía de gases del producto de la reacción mostró una relación 92.6:7.4 de monobencil éter de dietilenglicol **1** (42.24 g, 0.214 mol, 91.5%) y dibencil éter de dietilenglicol **1a** (8.5%), respectivamente.

En el espectro de <sup>1</sup>H RMN del producto menos polar (**1a**) se observa una señal múltiple en 7.4-7.25 que integra para 10 hidrógenos y corresponde a los protones de los grupos fenilo monosustituidos unidos a carbono con hibridación *sp*<sup>3</sup>, un singulete en 4.6 ppm que se asigna a metileno bencílico unido a función oxigenada y en 3.65-3.74 ppm un sistema AA'BB' que integra para 8 hidrógenos. En el espectro de <sup>13</sup>C RMN se observan las cuatro señales para los dos fenilos monosustituidos y tres señales para los seis metilenos unidos a oxígeno en 73.1, 70.6 y 69.4 ppm. La señal de campo más bajo corresponde a los dos



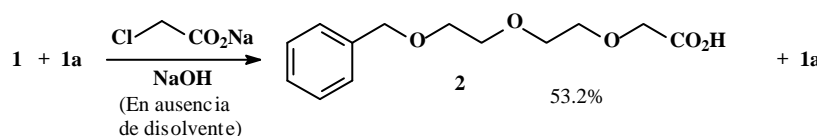
metilenos bencílico, y la de campo más alto a los dos metilenos unidos a oxígeno donde se llevó a cabo la bencilación. En el análisis por espectrometría de masas se observa el ion  $M^+$  a  $m/z$  276, correspondiente al peso molecular del dibencil éter de dietilenglicol **1a**.

El espectro de  $^1H$  RMN del producto más polar (**1**) es semejante en apariencia al del producto **1a**, excepto por la integral para 5 hidrógenos de las señales del grupo bencilo, lo que es consistente con la monobencilación del dietilenglicol, además de que se observa la señal del protón de un oxhidrilo en 2.95 ppm. En el espectro  $^{13}C$  RMN se observan las cuatro señales para un fenilo monosustituido y a campo más alto se encuentran 5 señales para metilenos unidos a función oxigenada. Las señales de los carbonos en 73.1, 72.4, 70.6 y 69.3 ppm corresponden a funciones oxigenadas de éteres, mientras que la señal de campo más alto que se localiza en 61.4 ppm se asigna al metileno unido al oxhidrilo. En el análisis por espectrometría de masas se observa el ion  $M^+$  a  $m/z$  186, correspondiente al peso molecular del monobencil éter de dietilenglicol **1**.

El análisis por cromatografía de gases de la mezcla constituida por los productos **1** y **1a**, permitió calcular la estequiometría requerida para la obtención del ácido 9-bencil-3,6,9-trioxanonanoico **2** a través de otra reacción de Williamson, ahora con cloroacetato de sodio. Debido a que el producto **1a** es inerte bajo las condiciones de la reacción de Williamson, **1a** puede ser fácilmente separado en el procedimiento de trabajo de la reacción, por lo que no requiere ser separado de la mezcla de éteres sustrato.

La mezcla conteniendo a los éteres bencílicos **1** y **1a**, sin purificar, se mezcló con NaOH y se agitó mecánicamente a 60 °C. Se agregó la cantidad requerida de la sal de sodio del ácido cloroacético en porciones durante una hora, se mantuvo la agitación y el calentamiento durante 72 h en atmósfera de argón. Las condiciones de la reacción en atmósfera inerte, son necesarias para evitar la oxidación del éter bencílico al correspondiente benzoato y que el dióxido de carbono atmosférico neutralice la sosa al formar carbonato de sodio. La adición de agua a la mezcla de reacción y la extracción con AcOEt, permitió separar la mezcla de éteres **1** y **1a** que no reaccionaron. El tratamiento de la fase acuosa con ácido clorhídrico generó el ácido 9-bencil-3,6,9-trioxanonanoico **2**, con un rendimiento de 53.2% (Esquema 2). La caracterización del compuesto **2** se realizó por métodos espectroscópicos. En el espectro de  $^1H$  RMN se observan las señales para los

cinco protones aromáticos en 7.28 ppm, una señal ancha en 7.17 ppm se asigna al protón del ácido carboxílico. Dos señales simples en 4.51 y 4.10 ppm se asignan a los metilenos unidos a función oxigenada: uno bencílico y otro unido a carbonilo, respectivamente. Otra señal múltiple ancha en 3.7-3.5 ppm que integra para 8 hidrógenos se asigna a los metilenos del residuo de dietilenglicol. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observa la señal del carbonilo de ácido carboxílico en 172.8 ppm y las señales de los carbonos aromáticos de un sistema monosustituido. Las 6 señales en 73.3, 71.2, 70.6, 70.2, 69.2, 68.6 ppm, se asignan a metilenos unidos a oxígeno de éter.



Esquema 2. Formación del ácido 9-bencil-3,6,9-trioxanonanoico

El siguiente paso de síntesis fue la formación de la carboxamida del producto **2**, con el éster metílico de un aminoácido, procedimiento que se puede llevar a cabo de varias maneras. La activación del grupo carboxilo se puede realizar por medio de carbodiimidas o por la formación del cloruro de ácido. Se sabe que en la formación de las carboxamidas con el uso de carbodiimidas, el rendimiento de la reacción es entre 70 y 80%. Por otro lado, cuando se utiliza el cloruro de ácido en la reacción de formación de amidas, el rendimiento de la reacción es mayor al 95%.

En este caso, como el compuesto **2** no presenta grupos lábiles al cloruro de tionilo o al HCl que se genera en la reacción, esta parece ser la mejor opción para formar la carboxamida. Cabe mencionar en este punto, que la activación del ácido carboxílico en la formación de amidas a partir de un aminoácido *N*-protegido o de un oligopéptido, no se realiza por la formación del cloruro de ácido, ya que el carbonilo sobre el nitrógeno de la posición  $\alpha$  al carboxilo donde se formará el cloruro de ácido, puede reaccionar para formar una oxazolona como subproducto de la reacción y que ésta puede epimerizar el centro asimétrico y perder la integridad estereoquímica del aminoácido.<sup>9</sup> Es por esta razón que la formación del enlace peptídico en la síntesis de oligopéptidos, se realiza por la activación del ácido carboxílico con carbodiimidas o algún otro agente acoplante. Los agentes acoplantes actúan como agentes autónomos para generar compuestos tales como cloruros de ácido, anhídridos mixtos, anhídridos carbónicos o ésteres activados.

El 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) se ha utilizado como un aditivo en la síntesis del enlace peptídico. Se ha demostrado que el uso del HOBt combinado con una carbodiimida, reduce la formación de *N*-acilureas y disminuye la epimerización de los aminoácidos.<sup>10</sup> En la deshidratación de un ácido carboxílico por medio de una carbodiimida, se utiliza el HOBt para formar *in situ* los *O*-acil (IV) y *N*-acil (V) derivados del HOBt (Figura 2), intermediarios altamente reactivos que reaccionan con el grupo amino de un aminoácido para realizar la elongación de un péptido. Los acil derivados de HOBt son intermediarios reactivos que pueden ser usados como equivalentes sintéticos a los cloruros de ácido.

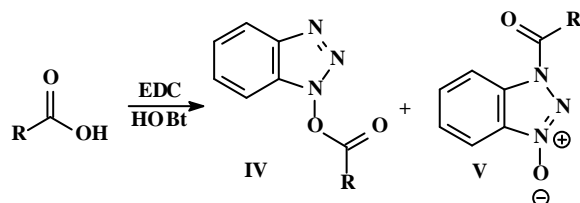
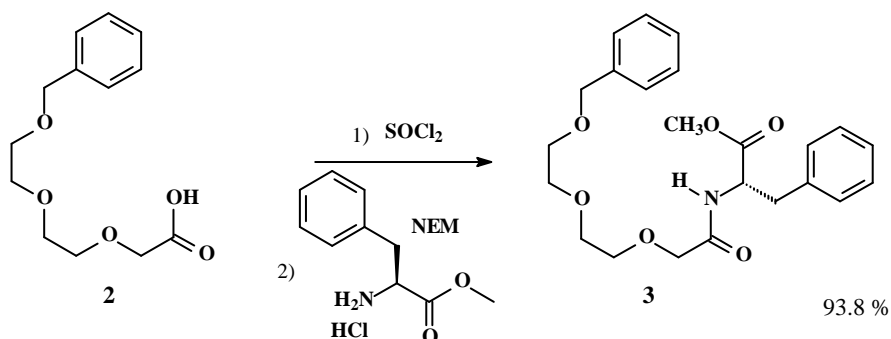


Figura 2

En los capítulos posteriores se abarcará más ampliamente la aplicación de los ésteres de hidroxibenzotriazol en síntesis orgánica.

La formación del compuesto **3** se obtuvo por la adición del cloruro de ácido de **2** a una solución del clorhidrato del éster metílico de L-fenilalanina y *N*-etil morfolina en DCM. Se obtuvo **3** como una goma de color café en 93.8% de rendimiento y se caracterizó por métodos espectroscópicos (Esquema 3). En el espectro de IR se observan dos bandas intensas en 1745 y 1679  $\text{cm}^{-1}$  que corresponden a los carbonilos de éster y amida, respectivamente. En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observa una señal múltiple en 7.1-7.4 ppm que integra para 11 protones, los que corresponden a dos fenilos monosustituídos y 1 protón de amida, así como las señales del residuo de la fenilalanina: la señal simple en 3.68 ppm se asigna al  $\text{OCH}_3$  del éster metílico y la parte AB de un sistema ABX en 3.15 (dd,  $J = 14.1, 6.0$  Hz) y 3.06 ppm (dd,  $J = 14.1, 7.6$  Hz), que se asignan a los protones diastereotópicos del metileno bencílico de la fenilalanina y en 4.87 (td,  $J = 8.1, 6.6$  Hz) la señal atribuida al protón del metino. La parte del residuo del *N*-acil 9-bencil-3,6,9-trioxanonanoico es parecida al espectro de  $^1\text{H}$  RMN del producto **2**, excepto por la señal singulete en 4.10 ppm, asignada a los protones enantiotópicos del metileno  $\alpha$  al carboxilo, que ahora se observan como protones diastereotópicos en un sistema AB en 4.00 y 3.94

ppm ( $J = 15.9$  Hz). En el análisis por espectrometría de masas de **3** se observa el ion a  $m/z$  415, que corresponde con la fórmula esperada  $C_{23}H_{29}NO_6$ .



Esquema 3. Formación del éster metílico *N*-9-bencil-3,6,9-trioxanonanoil fenilalanina

El producto **3**, que presenta los grupos protectores en el oxhidrilo y en el ácido carboxílico es equivalente sintético de **II**, que se hará reaccionar con el dipéptido **5** que es el equivalente sintético de **III** (Figura 1). Se tiene la posibilidad de continuar la síntesis por dos rutas diferentes: a) hidrolizar selectivamente el éster metílico de **3** y formar el enlace peptídico con el dipéptido correspondiente; b) la desprotección del éter bencilo por hidrogenólisis de **3** y formar el enlace depsídico con el dipéptido **5** (Figura 3)

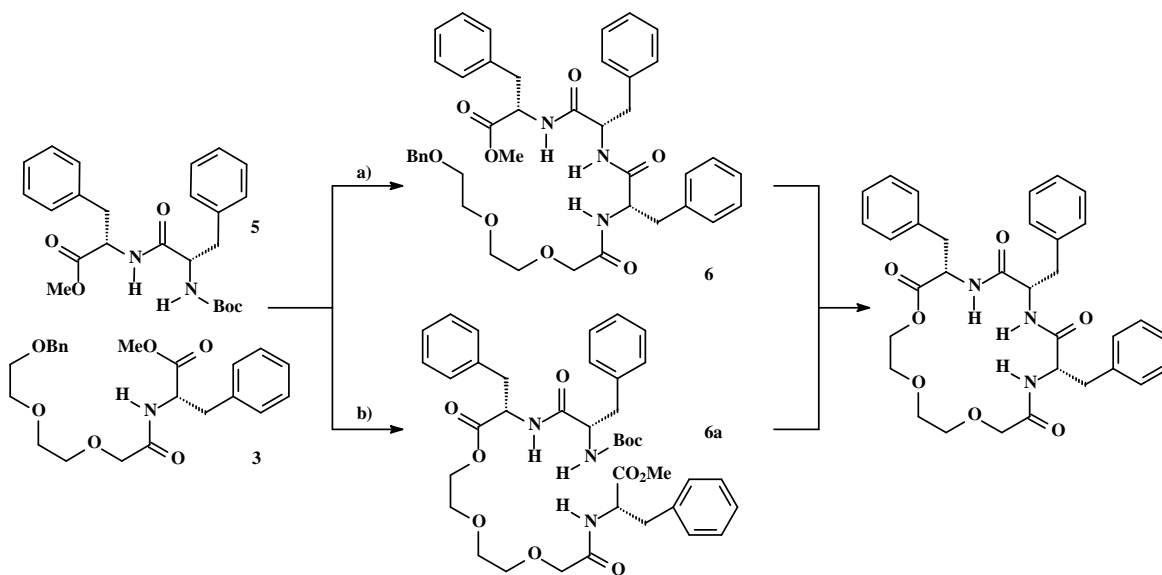


Figura 3

Se eligió continuar la elongación del péptido mediante la formación del enlace peptídico y, en el último paso de la síntesis, realizar la macrolactonización para la formación del ciclodepsipéptido. Se consideró en este punto de la síntesis que si se realizaba la elongación del péptido por la formación del enlace depsídico, éste es más lábil que el enlace peptídico y requiere mayor cuidado en las condiciones de las reacciones subsecuentes, si bien es más fácil la formación del ciclodepsipéptido por macrolactamización, debido a la mayor nucleofilicidad de la amina.

La hidrólisis selectiva del éster metílico de *N*-acil fenilalanina **3**, se realizó con una solución acuosa 2.5 N de LiOH en THF y posterior tratamiento con ácido clorhídrico.<sup>11</sup> Se obtuvo el correspondiente ácido carboxílico **3a** con un rendimiento de 92.7%. Las condiciones en que se realizó la hidrólisis del éster metílico tienen la ventaja de que la reacción se desarrolla en dos fases. En la fase orgánica se mantienen tanto el éster metílico como la sal de litio del carboxilato. La solubilidad de ambos productos en la fase orgánica, evita que el péptido se mantenga en contacto con una solución fuertemente básica que pudiera epimerizar los aminoácidos. Cuando la reacción se realiza en el orden de multigramos, la fase orgánica puede ser separada de la fase acuosa. Por otro lado, si el volumen de THF es reducido, la mezcla de reacción puede tratarse con hielo seco para neutralizar el LiOH, antes de realizar el trabajo de extracción del producto. Los espectros de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C RMN de **3a** son similares a los de **3**, solo se observa la pérdida de la señal asignada al OCH<sub>3</sub> en ambos espectros y el desplazamiento a campo bajo (de 171.7 a 173.8 ppm) del ácido carboxílico en el espectro de <sup>13</sup>C RMN.

Para sintetizar un dipéptido por los métodos convencionales (activación-acoplamiento), se requiere generalmente que uno de los aminoácidos esté protegido en el grupo amino y el otro aminoácido protegido el ácido carboxílico. Estos grupos protectores deben ser fácilmente removidos sin que se afecte el péptido formado.

La función principal de un grupo protector en el grupo amino es suprimir su reactividad nucleofílica. Los grupos amino se pueden convertir fácilmente en carbamatos. Los grupos protectores más comunes utilizados para el grupo aminos son: benciloxicarbonil (*Z*), *ter*-butoxicarbonil (Boc), 9-fluorenilcarbonil (Fmoc), 2-(4-bifenilil)-isopropoxicarbonil (Bpoc)

y 2,2,2-tricloroetoxicarbonil(Troc). Estos grupos funcionales pueden ser removidos de manera selectiva y fácil en condiciones suaves, ya sean ácidas, básicas o reductivas.

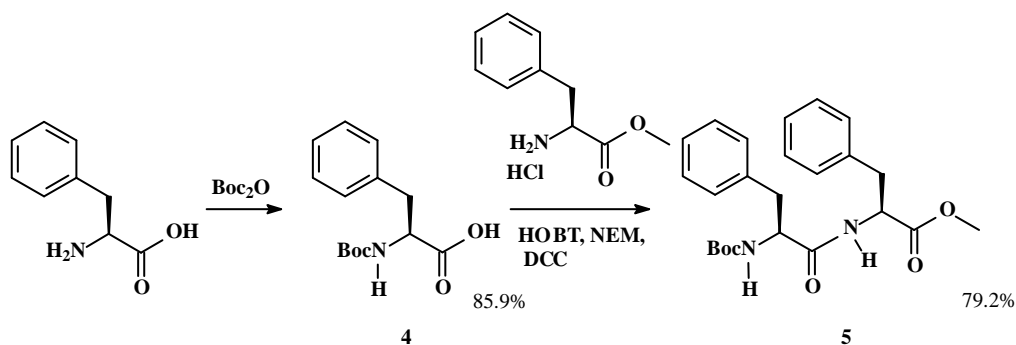
La reactividad del grupo funcional carboxilo de un aminoácido, se suprime mediante la formación de un éster. Los ésteres más comunes y fáciles de formar son los de metilo (Me) y etilo (Et), *ter*-butilo (*t*-Bu), bencilo (Bn), fenilo (Ar), alilo y 2-trimetilsililetil (Tmse), entre otros. Los diferentes ésteres pueden ser removidos de manera selectiva por saponificación, tratamientos ácidos, básicos o reductivos.

El equivalente sintético del dipéptido **III** (Figura 1), se puede preparar a partir de *N*-Boc-fenilalanina y el clorhidrato del éster metílico de fenilalanina. La formación del dipéptido **5** se obtuvo por el acoplamiento de estos aminoácidos por los métodos descritos.

El producto *N-ter*-butoxicarbonil-L-fenilalanina **4** (Boc-PheOH) se obtuvo de la reacción de L-fenilalanina con pirocarbonato de di-*ter*butilo en solución acuosa de NaOH en dioxano, con 85.9% de rendimiento.<sup>9b</sup>

El tratamiento de L-fenilalanina en metanol seco con HCl produjo el clorhidrato del éster metílico de L-fenilalanina.<sup>12</sup>

El dipéptido Boc-PhePheOMe **5** se obtuvo de la reacción de Boc-PheOH (**4**) con el clorhidrato del éster metílico de L-fenilalanina, hidrato del 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), *N*-etilmorfolina, en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco y diciclohexilcarbodiimida (DCC) con 79.2% de rendimiento (Esquema 4).

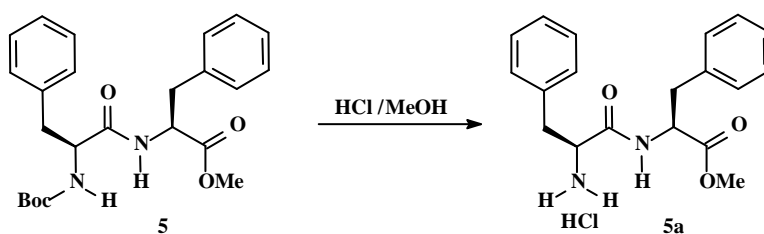


Esquema 4. Formación del dipéptido Boc-PhePhe-OMe

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observan dos multipletes en la zona de protones aromáticos en 7.1-7.3 ppm y 6.99 ppm, que integran para 10 protones y se asignan a los grupos fenilo de las dos fenilalaninas. La señal en 6.25 ppm (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H) se asigna al protón sobre el nitrógeno del enlace peptídico formado, así como la señal en 4.77 (dt,  $J = 7.2, 6.3$  Hz) al metino y el singulete en 3.65 ppm al grupo  $\text{OCH}_3$ , de una de las fenilalaninas. Por otro lado, para las señales del residuo de la fenilalanina que tiene el grupo protector Boc en el nitrógeno, se asignan las siguientes señales: en 4.90 ppm (sa, 1H) se observa la señal del protón del nitrógeno del carbamato, el metino en 4.31 ppm (dt,  $J = 7.2, 6.6$ , Hz) y el singulete en 1.39 ppm correspondiente a los metilos del *ter*-butilo del grupo Boc. De 3.1-2.9 ppm, se observan señales sobrepuestas que integran para 4 protones, éstas se asignan a los protones diastereotópicos de los metilenos bencílicos de los dos residuos de fenilalaninas. En el análisis por espectrometría de masas de **5** se observa el ion a  $m/z$  426, que corresponde con la fórmula esperada  $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ .

El acoplamiento de los equivalentes sintéticos **II** y **III** (Figura 1) para la formación del tripéptido *N*-acilado, se llevó a cabo con **3a** que presenta la funcionalidad de ácido carboxílico y el clorhidrato del éster metílico del dipéptido ( $\text{HCl}\cdot\text{H-PhePhe-OMe}$ ) **5a**.

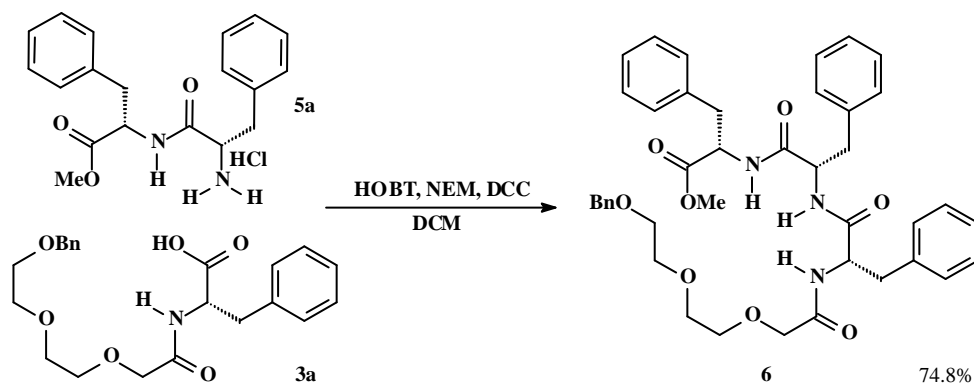
La remoción del grupo *ter*-butoxicarbonil del nitrógeno del dipéptido Boc-PhePhe-OMe (**5**), se obtuvo por el tratamiento de éste con una solución de HCl en metanol a temperatura ambiente. El curso de la reacción se monitoreó por ccf hasta desaparición de la materia prima. Se evaporó el disolvente de la mezcla de reacción hasta sequedad y se mantuvo al alto vacío para asegurar la eliminación del MeOH. De esta manera se obtuvo el clorhidrato correspondiente ( $\text{HCl}\cdot\text{H-PhePhe-OMe}$ ) **5a**, el cual fue usado sin mayor tratamiento inmediatamente después de su formación (Esquema 5).



Esquema 5. Desprotección del dipéptido Boc-PhePhe-OMe

El acoplamiento del clorhidrato del éster metílico del dipéptido (HCl•H-PhePhe-OMe) **5a** con el aminoácido *N*-acilado **3a**, se realizó en las condiciones antes mencionadas: activación del ácido carboxílico de **3a** mediante la formación del correspondiente éster de hidroxibenzotriazol (HOBT, DCC) y la liberación *in situ* del grupo amino de **5a** con NEM para la formación del enlace peptídico en DCM. Se obtuvo el tripéptido *N*-acilado **6** con un rendimiento de 74.8% (Esquema 6).

En el análisis de **6** por espectrometría de masas se observa un ion molecular de 709 uma, que en el análisis por alta resolución corresponde para una fórmula condensada  $C_{41}H_{47}N_3O_8$ . En el espectro de  $^1H$  RMN se observa una señal múltiple en  $\delta$  7.4-6.9 que integra para 21 Hidrógenos, veinte de ellos corresponden a los hidrógenos de cuatro fenilos monosustituídos, más un protón de N-H de amida, el cual se comprueba en el espectro COSY que correlaciona con la señal de un metino en 4.58 ppm. Los otros dos protones de las amidas se observan como dobletes en 6.63 y 6.34 ppm con constante de acoplamiento de 7.8 Hz, que correlacionan con las señales de metinos en 4.55 y 4.72 ppm, respectivamente. El metileno del éter bencílico se observa como un singulete en 4.54 ppm y los protones diastereotópicos del metileno  $\alpha$  al carbonilo del residuo del 9-bencil-3,6,9-trioxanonanoilo, como un sistema AB en 3.86 y 3.79 ( $J = 15.9$  Hz), así como la señal múltiple en 3.66-3.45 ppm que integra para 8 protones de los cuatro metilenos del residuo de dietilenglicol. La señal del  $CH_3O$  de éster metílico se observa en 3.68 ppm. Los protones de los metilenos de las tres fenilalaninas se asignan a las señales sobrepuestas en 3.15-2.9 ppm.



Esquema 6. Formación del tripéptido *N*-acilado **6**

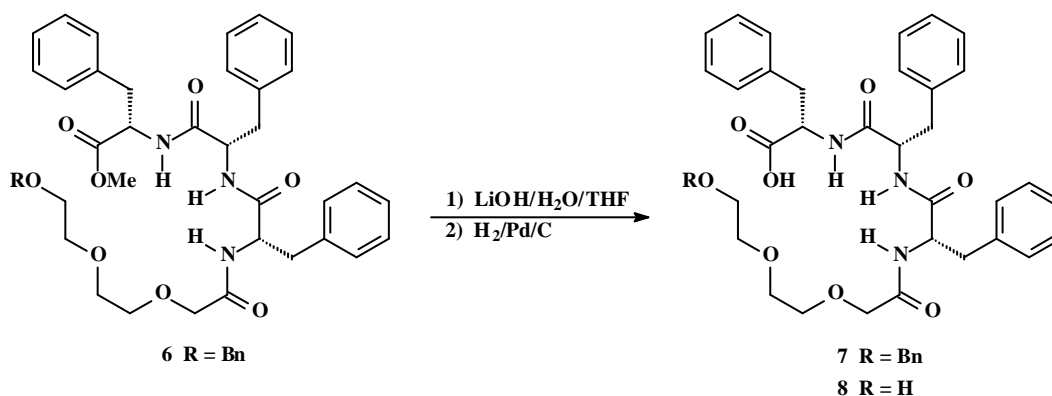


En el tripéptido *N*-acilado **6** se tienen protegidos los grupos del ácido carboxílico como éster de metilo y el alcohol como éter bencílico. La desprotección de ambos grupos genera un  $\omega$ -hidroxiácido, el cual puede ser sometido a condiciones de macrolactonización para formar el ciclodepsipéptido I.

La remoción de los grupos protectores de **6** generará un producto de mayor polaridad. Por esta razón se consideró: regenerar primeramente el ácido carboxílico (**7**), debido a que el trabajo de la reacción de hidrólisis del éster metílico requiere extracciones de la fase acuosa, para posteriormente llevar a cabo la hidrogenólisis del éter bencílico para obtener el  $\omega$ -hidroxiácido (**8**). Como en esta reacción el producto se encuentra en solución, solo se requiere en el trabajo de la reacción la separación del catalizador por filtración y evaporación del disolvente.

La remoción del grupo metoxilo para regenerar el ácido carboxílico del tripéptido *N*-acilado **6**, se realizó bajo las condiciones de hidrólisis antes mencionadas (LiOH/H<sub>2</sub>O/THF). El curso de la reacción se siguió por ccf hasta la desaparición de la materia prima. El trabajo de la reacción permitió aislar **7** como un producto amorfo, con un rendimiento de 97.7%. En el espectro de <sup>1</sup>H RMN se observa una señal compleja en  $\delta$  7.4-6.9 que integra para 23 protones; veinte de ellos corresponden a los cuatro anillos de fenilo monosustituido, uno al protón del ácido carboxílico y dos más a los protones sobre nitrógeno de amidas. El otro protón de amida se observa en 6.63 ppm como doblete ( $J = 7.8$  Hz). En 4.68 ppm se encuentra un multiplete de señales sobrepuestas que integra para tres protones, que se asignan a los protones de los metinos unidos a los nitrógenos de los aminoácidos. Las señales singulete en 4.54 y 3.82 ppm se asignan a los metilenos de éter bencílico y  $\alpha$  a carbonilo, respectivamente. La señal múltiple en 3.7-3.4 ppm se asigna al residuo de dietilenglicol del 9-bencil-3,6,9-trioxanonanoilo. Los protones de los tres metilenos de fenilalanina se encuentran en una señal sobrepuesta en 3.3-2.8 ppm. El espectro de <sup>13</sup>C RMN es consistente con la estructura; el carbonilo del ácido carboxílico se observa en 173.1 ppm. En el experimento DEPT se observan seis señales que corresponden a metilenos unidos a función oxigenada: 73.2, 70.9, 70.6, 70.2, 70.0, 69.3 ppm, otras dos señales que por intensidad corresponden a los metilenos bencílicos de las fenilalaninas: 37.9, 37.3 (2CH<sub>2</sub>) ppm y los metinos en 54.4, 53.9, 53.7 ppm.

La hidrogenólisis del éter bencílico de **7** para obtener el  $\omega$ -hidroxiácido propuesto, se realizó mediante el tratamiento de éste en MeOH/Pd/C bajo atmósfera de hidrógeno, a temperatura ambiente y presión atmosférica (Esquema 7). Se obtuvo el  $\omega$ -hidroxiácido **8** como una goma con un rendimiento de 96.7%. En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN se observan los siguientes cambios, referente al producto **7**: La señal múltiple en 7.4-6.9 que integra para 17 hidrógenos, en la que se encuentran los hidrógenos de tres grupos fenilo y dos protones de amida, es indicativa de la pérdida de un grupo fenilo, así como la pérdida de la señal simple del metileno bencílico unido a función oxigenada que se encontraba en 4.54 ppm. El tercer protón *N*-H de amida se observa en 7.64 ppm (d,  $J = 8.7$  Hz). La señal ancha que integra para dos hidrógenos en 6.1 ppm, se atribuye al equilibrio de los protones del ácido carboxílico y el hidroxilo. Nuevamente se observa un sistema AB en 3.92 y 3.80 ppm ( $J = 15.9$  Hz) que se asigna a los protones diastereotópicos del metileno  $\alpha$  al carbonilo que forma la amida con el tripéptido. En el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN se observan cuatro señales de carbonilos, el de campo más bajo (173.8 ppm) se asigna al ácido carboxílico y los otros tres a los carbonilos de amidas. Se observan cinco señales de metilenos unidos a función oxigenada, de éstas, la que aparece a campo más alto en 61.3 ppm ( $\Delta\delta = -8$  ppm) corresponde al  $-\text{CH}_2\text{OH}$ , y la desaparición de la señal en 73.2 ppm que correspondía al metileno del éter bencílico. Estos cambios en el espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN confirman la hidrogenólisis del grupo bencilo y la formación del  $\omega$ -hidroxiácido **8**.



Esquema 7. Remoción de grupos protectores

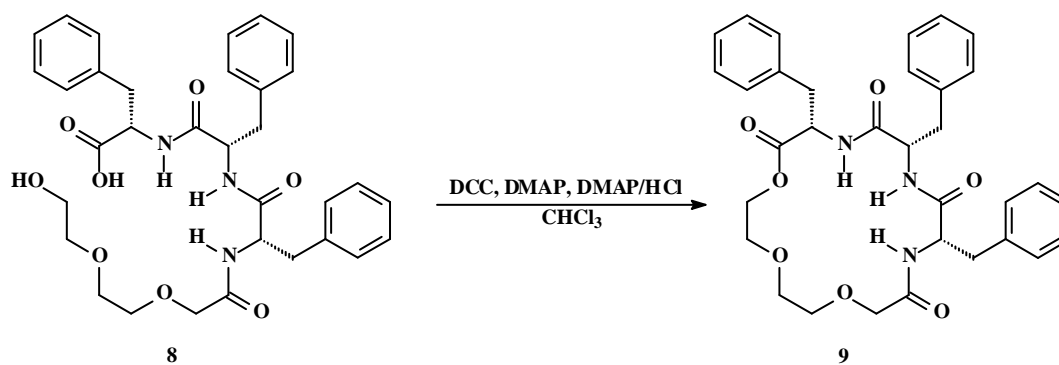
El siguiente paso de la síntesis consistió en la lactonización del  $\omega$ -hidroxiácido **8** para obtener el ciclodepsipéptido **9**. Existen diversas metodologías descritas para la formación

de macrolactonas,<sup>13</sup> ya sea por la activación del alcohol o mediante la activación del ácido carboxílico. La mayoría de las metodologías descritas requieren condiciones de alta dilución ( $c = 1 \times 10^{-3} \text{M}$ ), para evitar la reacción intermolecular y la obtención de diólidas. Una forma de mantener condiciones de alta dilución, consiste en la adición lenta del hidroxilácido por medio de una bomba de infusión al seno de la reacción que contenga los reactivos para la activación del ácido carboxílico, con lo que se favorece la reacción intramolecular.

La macrolactonización del  $\omega$ -hidroxilácido **8** se realizó por la metodología descrita por Boden y Keck.<sup>14</sup> Esta metodología utiliza una carbodiimida para activar el ácido carboxílico en presencia del clorhidrato de dimetilaminopiridina (DMAP•HCl), cuya función es evitar la formación de *N*-acilureas y favorecer la formación de la *N*-acil DMAP, que es la especie activa que será atacada por el  $\omega$ -alcoholato de manera intramolecular.

La macrolactonización del  $\omega$ -hidroxilácido **8** (Esquema 8), se llevó a cabo por la adición lenta, con una bomba de infusión, de una solución del hidroxilácido en  $\text{CHCl}_3$  a una velocidad de  $1.03 \times 10^{-3} \text{ mol/h}$  durante 16 h, a una solución de DCC/DMAP/DMAP•HCl (2:3:2) en  $\text{CHCl}_3$  que se mantuvo a reflujo durante la adición. Al término de la reacción, el exceso de DCC que se encuentra en el seno de la reacción, puede destruirse por la adición de ácido acético y metanol. Sin embargo, esto dificulta la purificación del producto de reacción al generar una mayor cantidad de dicitclohexilurea. Después del tiempo de reacción, se destiló parte del disolvente para eliminar el exceso de la DCC por co-distilación. El crudo de reacción se disolvió en acetato de etilo, se lavó con solución de HCl (10%), con solución de  $\text{NaHCO}_3$  y salmuera hasta pH neutro. La macrolactona se purificó por cromatografía en columna. Se obtuvo **9** (68 mg, 70% de rendimiento) como un sólido blanco amorfo.

El análisis de **9** por espectrometría de masas de alta resolución tiene el  $[\text{M}+\text{H}]$  a  $m/z$  588.2733, que corresponde a una fórmula  $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_7$  calculado 588.2710. El análisis de la fórmula molecular de **9** corresponde a la pérdida de 18 uma del hidroxilácido **8**.



Esquema 8. Formación del ciclodepsipéptido **9**

En el espectro de  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) se observa una señal múltiple en 7.4-6.9 ppm que integra para 16H, quince de ellos corresponden a los protones de los tres grupos fenilo de las tres fenilalaninas y uno de los protones unido a nitrógeno de amida en 7.20 ppm. Los otros dos protones de las amidas se observan en  $\delta$  7.48 (d,  $J = 8.7$  Hz) y 6.35 (d,  $J = 6.6$  Hz). El espectro de correlación homonuclear de hidrógeno permite asignar los residuos de los tres aminoácidos de fenilalanina: la señal del *N*-H en 7.48 ppm correlaciona con la señal de un metino en 4.54 (dt,  $J = 8.7, 7.5$  Hz) y éste con la señal del metileno centrada en 3.02 ppm; la señal del *N*-H en 7.20 ppm correlaciona con la señal del C-H en 4.78 (ddd,  $J = 7.2, 6.6, 5.7$  Hz) y éste con los protones de un metileno bencílico en 3.18 (dd,  $J = 13.8, 5.7$  Hz) y 3.11 ppm (dd,  $J = 13.8, 7.2$  Hz). La otra señal del protón de amida en 6.35 ppm correlaciona con el metino cuya señal aparece a 4.21 ppm (c,  $J = 6.9$  Hz) y que correlaciona con el metileno que se registra centrado en 3.06 ppm.

En la zona del espectro que corresponde a hidrógenos sobre carbono unido a función oxigenada, se observa: la señal múltiple entre 3.3-2.9 ppm que integra para seis protones, corresponde a los hidrógenos de tres metilenos unidos a función oxigenada de éter del residuo de dietilenglicol; la señal en 3.91 ppm que ahora se observa como un singulete, corresponde a los protones diastereotópicos del metileno  $\alpha$  a carbonilo, debido a que son isócronos. Las señales en 4.32 (ddd,  $J = 12.3, 6.3, 2.4$  Hz) y 4.17 (ddd,  $J = 12.3, 6.0, 2.4$  Hz) ppm corresponden a los hidrógenos de metileno unido a función oxigenada de éster. Estas señales constituyen la parte AB de un sistema ABCD. El desplazamiento químico a campo bajo de estas señales de metileno, es indicativo de la formación del éster de la lactona.

El espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN es congruente con la estructura del ciclodepsipéptido **9** cuando se compara con el hidroxiaácido **8**: se observan las señales de cuatro carbonilos; la de 171.3 ppm se asigna a la del carbonilo de éster, debido a su desplazamiento a campo alto ( $\Delta\delta = -2.5$  ppm). El análisis de la zona de metilenos unidos a función oxigenada, permite asignar la señal en 63.4 ppm al metileno donde se formó el éster, por su desplazamiento a campo bajo por efecto  $\beta$  de sustituyente ( $\Delta\delta = 2.1$  ppm). Así mismo, se asigna la señal en 70.1 ppm para el metileno contiguo al antes mencionado, por el corrimiento a campo alto por el efecto  $\gamma$  causado por el carbonilo al sustituir al hidrógeno del oxhidrilo ( $\Delta\delta = -2.7$  ppm).

Para conocer si el ciclodepsipéptido **9** presenta propiedades quelantes, se analizó por medio de  $^1\text{H}$  RMN de **9** en solución de  $\text{CDCl}_3$  en presencia de soluciones de  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$  y  $\text{CaCl}_2$  en  $\text{D}_2\text{O}$ . Los espectros así adquiridos, no mostraron cambio en los desplazamientos químicos de las señales, que estarían relacionados al cambio de conformación de **9**, por lo que se puede concluir que no se forman quelatos entre el ciclodepsipéptido **9** y los cationes: sodio, potasio y calcio. Esto puede ser debido a que tanto los nitrógenos como los carbonilos de los grupos amida no se coordinan a los metales, como se esperaría en un anillo de 18 miembros, como es el caso de los éteres corona.

## **Conclusiones.**

Se desarrolló la síntesis del ácido 3,6,9-trioxanonanoico en escala multigramos en ausencia de disolvente, como intermediario para la síntesis de un ciclodepsipéptido no natural constituidos por un poliéter y tres residuos de aminoácido. El ciclodepsipéptido sintetizado no mostró tener características de ionóforo frente a los iones: sodio, potasio y calcio.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Monobencil éter de dietilenglicol **1**.

A una mezcla de KOH (15.9 g, 0.286 mol) y dietilenglicol (125.74 g, 1.186 mol) bajo agitación y atmósfera de argón a temperatura ambiente, se le adicionó cloruro de bencilo recién destilado (27.2 mL, 0.237 mol), a través de una bomba de infusión durante 2.7 h. Después de completada la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. A la mezcla de reacción se adicionó agua (100 mL), se neutralizó con HCl (10%) y se extrajo con AcOEt (3x50 mL). Se reunieron los extractos orgánicos y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 45.92 g de un líquido claro. El análisis por cromatografía de gases de una muestra tiene una relación 92.6:7.4 de monobencil éter de dietilenglicol (42.24 g, 0.214 mol, 91.5%) y dibencil éter de dietilenglicol (8.5%), respectivamente. La separación cromatográfica en columna al vacío de una muestra eluida con hexano:AcOEt, 6:4 proporciona dos compuestos. El producto menos polar es el dibencil éter de dietilenglicol **1a** que muestra las siguientes características espectroscópicas.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.25-7.4 (m, 10H), 4.6 (s, 4H), 3.65-3.74 (AA'BB', 8H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138.2, 128.2, 127.6, 127.4, 73.1, 70.6, 69.4; EM (m/z): 276 ( $\text{M}^+$ ), 195 (55%), 107 (17%), 91 (100%), 89 (18%), 65 (5%). El producto más polar es el monobencil éter de dietilenglicol **1** que tiene las siguientes características espectroscópicas.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 3.5-3.61 (m, 8H), 2.95 (s, 1H, OH);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  137.8, 128.2, 127.6, 127.5, 73.1, 72.4, 70.6, 69.3, 61.4; EM (m/z): 186 ( $\text{M}^+$ ), 134 (9%), 107 (27%), 92 (70%), 91 (100%), 90 (10%), 65 (10%).

### Ácido 9-bencil-3,6,9-trioxanonanoico **2**.

La mezcla obtenida de los éteres monobencílico y dibencílico del dietilenglicol (45.92 g, contiene 0.214 mol del monoéter), se mezclaron con NaOH (14.05 g, 0.351 mol) y se agitó mecánicamente a 60 °C. Se adicionó cloroacetato de sodio (27.24 g, 0.233 mol) en porciones durante 1 h y se continuó la agitación durante 72 h. Se adicionó agua (100 mL) y la mezcla se extrajo con AcOEt (2x50 mL). La fase acuosa se aciduló con HCl 1N hasta pH 2 y se extrajo con AcOEt (3x50 mL), los extractos se reunieron y se lavaron con salmuera,

se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener 29.15 g (53.26%) del ácido 9-bencil-3,6,9-trioxanonanoico **2** como un líquido.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28 (m, 5H), 7.17 (s, 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ); 4.51 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.7-3.5 (m, 8H),  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.8, 137.9, 128.4, 127.8, 127.7, 73.3, 71.2, 70.6, 70.2, 69.2, 68.6.

### **Éster metílico *N*-9-bencil-3,6,9-trioxanonanoil fenilalanina **3**.**

A una solución de **2** (3.352 g, 13.19 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) a 0 °C se agregó  $\text{SOCl}_2$  (1.45 mL, 19.87 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 4 h a temperatura ambiente y después se evaporó al vacío el exceso de  $\text{SOCl}_2$ . El residuo se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) y se transfirió a través de una cánula a un matraz que contenía clorhidrato del éster metílico de L-fenilalanina (2.843 g, 13.18 mmol) y *N*-etilmorfolina (NEM) (3.35 mL, 26.7 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL), bajo atmósfera de argón en un baño de hielo. Después de completada la adición, la solución se agitó a temperatura ambiente por 18 h, se agregó hielo y la mezcla de reacción se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Los extractos orgánicos se reunieron y se lavaron con HCl 1N,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (10%) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anh., se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo **3** como una goma café (5.131 g, 93.8%). IR ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\text{cm}^{-1}$  3407, 1745, 1679, 1532, 1113.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.1-7.4 (m, 11H), 4.87 (td,  $J = 8.1$ , 6.6 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.00 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 3.94 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66-3.55 (m, 8H), 3.15 (dd,  $J = 14.1$ , 6.0 Hz, 1H), 3.06 (dd,  $J = 14.1$ , 7.6 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.7, 169.7, 138.1, 136.0, 129.2, 128.5, 128.3, 127.7, 127.6, 127.0, 73.2, 71.0, 70.6, 70.3 (2 $\text{CH}_2$ ), 69.4, 52.6, 52.2, 37.9; EM ( $m/z$ ): 415 ( $\text{M}^+$ ), 356 (10%), 324 (15%), 309 (27%), 253 (30%), 162 (80%) 91 (100%).  $[\alpha]_{\text{D}} +11.7$  (EtOH, 2.74 mg/mL)

### **Ácido *N*-9-bencil-3,6,9-trioxanonanoil fenilalanina **3a**.**

A una solución de **3** (4.7 g, 11.32 mmol) en THF (85 mL) se adicionó una solución 2.5 N de LiOH (81.5 mL, 203.7 mmol) y se agitó a temperatura ambiente por 4 h. La solución de THF se separó y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en agua (50 mL), se agregó AcOEt (50 mL) y la mezcla de reacción se aciduló a pH 3 con una solución de HCl 1N y se extrajo con AcOEt (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anh., se filtró y se evaporó a sequedad para obtener **3a** como una goma (4.21 g, 92.7%). IR ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\text{cm}^{-1}$  3398, 2916, 1741, 1643, 1537, 1113.

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.1-7.4 (m, 12H), 4.84 (td,  $J = 7.6, 5.7$  Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.99 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 3.93 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 3.45-3.7 (m, 8H), 3.21 (dd,  $J = 14, 5.7$  Hz, 1H), 3.07 (dd,  $J = 14, 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.8, 170.7, 137.9, 136.0, 129.3, 128.5, 128.4, 127.7, 127.6, 127.0, 73.2, 70.9, 70.6, 70.2, 70.1, 69.3, 52.8, 37.3.

#### **Boc-Phe-OH 4**

Una solución de 25 mL de agua y 15 mL de NaOH 2 N, se agregó a una suspensión de L-fenilalanina (5g, 30.03 mmol) en dioxano (40 mL) en baño de hielo. Se agregaron 7.2 g de pirocarbonato de diterbutilo (33 mmol), se retiró el baño y se mantuvo en agitación. Después de 2 horas se evaporó la mezcla de reacción al vacío hasta el 50% del volumen. El residuo se llevó a pH 3 con ácido cítrico y se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). Se reunieron las fases orgánicas y se lavaron con salmuera hasta pH 6, se secó sobre sulfato de sodio anh., se filtró y se evaporó el disolvente a sequedad. Se obtuvieron 6.9 g (85.9%) de Boc-fenilalanina **4** como un aceite.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.61 (s a., 1H,  $\text{CO}_2\text{H}$ ), 7.15 (s, 5H), 6.21 y 5.40 (s a., 1H, 1:3), 4.38 (s a., 1H), 3.16 (d a.,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 2.89 (s a., 1H), 1.29 (s, 9H).

#### **Clorhidrato del éster metílico de fenilalanina ( $\text{HCl}\cdot\text{Phe-OMe}$ ).**

Una suspensión de 5 g de L-fenilalanina en 50 mL de MeOH seco, se saturó con  $\text{HCl}_{(\text{g})}$ . La solución saturada se mantuvo en agitación por una hora y los vapores de HCl se atraparon en una solución saturada de NaOH y una trampa de NaOH. Se destiló el MeOH hasta sequedad. El residuo se redisolvió en MeOH seco y la solución se saturó nuevamente con HCl. Se destiló el MeOH, se secó al vacío y se obtuvo un sólido de p.f. 158-161 °C (descrito 156-160 °C). El clorhidrato del éster metílico de fenilalanina se usó sin mayor purificación.

#### **Boc-PhePhe-OMe 5.**

El clorhidrato del éster metílico de L-fenilalanina (2.75 g, 12.75 mmol), el hidrato del 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (2.2 g, 14.38 mmol), *N-ter*-butoxicarbonil-L-fenilalanina (3.38 g, 12.75 mmol) y *N*-etilmorfolina (1.8 mL, 14.16 mmol), se disolvieron en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  seco (50 mL), la solución se agitó en baño de hielo. Una solución de dicitohexilcabodiimida (2.63



g, 12.76 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (10 mL) se agregó vía cánula. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 20 h, se filtró y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo fue disuelto en AcOEt, lavado con una solución de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL), solución al 10 % de ácido cítrico (2 x 20 mL), solución al 10% de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 mL) y salmuera hasta pH 7, se secó sobre sulfato de sodio anh., se filtró y se concentró. La recristalización del residuo de AcOEt/hexano, proporciona **5** (4.3 g, 79.2%) como un sólido blanco con pf 122-124 °C. IR (CHCl<sub>3</sub>), cm<sup>-1</sup> 3432, 1745, 1708, 1679, 1512, 1496. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.1-7.3 (m, 8H), 6.99 (m, 2H), 6.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.90 (sa, 1H), 4.77 (dt, *J* = 7.2, 6.3 Hz, 1H), 4.31 (dt, *J* = 7.2, 6.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.1-2.9 (m, 4H), 1.39 (s, 9H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 171.3, 170.7, 155.3, 136.5, 135.6, 129.3, 129.2, 128.6, 128.5, 127.1, 127.0, 80.3, 55.8, 53.3, 52.2, 38.3, 38.0, 28.2. EM (m/z): 426 (M<sup>+</sup>), 370 (6%) 309 (6%), 235 (7%), 164 (18%), 146 (13%), 120 (71%) 91 (65%), 57 (100%).

#### ***N*-9-Bencil-3,6,9-trioxanonanoil-PhePhePhe-OMe **6****

Se preparó una suspensión de Boc-PhePhe-OMe **5** (2.66 g, 6.24 mmol) en 5 mL de una solución de HCl/MeOH (40%), que se mantuvo en agitación durante 1 h a ta. Se evaporó el disolvente a presión reducida. Al producto obtenido (HCl•H-PhePhe-OMe **5a**) se agregó consecutivamente: HOBT (1.43g, 9.66 mmol), **3a** (2.5g, 6.23 mmol), la mezcla se suspendió en DCM seco (40 mL) y NEM (0.8 mL, 6.29 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en baño de hielo. Una solución de DCC (1.28g, 6.23 mmol) en DCM seco (6 mL) se transfirió vía cánula a la mezcla de reacción. Después de 20 min. se retiró el baño de hielo y se mantuvo en agitación a ta por 17 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celita, se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt, se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 15 mL), con solución de ácido cítrico 10% (2 x 20 mL), con solución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 x 15 mL) y salmuera hasta pH 7. La solución se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anh., se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo **6** como un sólido amorfo (3.31 g, 74.8%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.4-6.9 (m, 21H), 6.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.72 (dt, *J* = 7.2, 6.3 Hz, 1H), 4.58 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.86 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66-3.45 (m, 8H), 3.15-2.9 (m, 6H); EM IE (m/z): 709 (M<sup>+</sup>), 532 (10%), 384 (45%), 356 (40), 250 (12%), 193 (13%), 131 (25%), 91 (100%). EMAR FAB<sup>+</sup> (M+H) 710.3448, calculado para C<sub>41</sub>H<sub>48</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> 710.3441.

### ***N*-9-Bencil,3,6,9 trioxanonanoil PhePhePhe-OH 7.**

A una solución de **6** (3.07 g, 4.33 mmol) en THF (33 mL) se adicionó una solución 2.5 N de LiOH (24 mL, 60 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La solución de THF se separó y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en agua (50 mL), se agregó AcOEt (50 mL) y la mezcla se aciduló a pH 3 con una solución de HCl 1N, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo nuevamente con AcOEt (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (2 x 40 mL), se secó sobre sulfato de sodio anh., se filtró y se evaporó a sequedad para obtener **7** como una goma. (2.94 g, 97.7%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.4-6.9 (m, 23H), 6.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.68 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.7-3.4 (m, 8H), 3.3-2.8 (m, 6H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 173.1, 170.7, 170.6, 136.3, 136.2, 136.1, 129.3, 129.2, 128.5, 128.4, 128.3, 127.7, 127.6, 127.0, 126.9, 126.8, 73.2, 70.9, 70.6, 70.2, 70.0, 69.3, 54.4, 53.9, 53.7, 37.9, 37.3

### **3,6,9 Trioxanonanoil-PhePhePhe-OH 8.**

A una solución de **7** (1.805 g, 2.6 mmol) en metanol (25 mL), se le adicionó paladio soportado en carbón (200 mg, 10%). La mezcla se mantuvo en agitación bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente a presión atmosférica durante 72 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita y la evaporación del disolvente al vacío dio **8** como una goma (1.52 g, 96.7%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.64 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.4-6.9 (m, 17H), 6.1 (s ancho, 2H), 4.9-4.6 (m, 3H), 3.92 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.7-3.3 (m, 8H), 3.2-2.7 (m, 6H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 173.8, 170.8, 170.5, 170.2, 136.3, 136.2 (2C), 129.4, 129.3, 129.2, 128.4, 128.3, 128.2, 126.8, 126.7, 72.8, 70.9, 69.9, 69.8, 61.3, 54.2, 53.8 (2CH), 38.5, 38.4, 37.9; [α]<sub>D</sub> -7.7 (MeOH, 1.3 mg/mL).

### **Ciclodepsipéptido 9.**

En un matraz seco de 50 mL de fondo redondo se mezclaron 60 mg (0.49 mmol) de DMAP, 53 mg (0.33 mmol) de clorhidrato de *N,N*-dimetilaminopiridina y 69 mg (0.33 mmol) de DCC en 25 mL de cloroformo libre de etanol y seco. La mezcla se llevó a reflujo en atmósfera de argón y se inyectó con una bomba de infusión una solución de 100 mg (0.16 mmol) del hidroxiaácido **8** en 10 mL de CHCl<sub>3</sub>, en un periodo de 16 h. Después de completada la adición, se lavó la jeringa con 1 mL de CHCl<sub>3</sub> que se adicionó a la mezcla de

reacción y se mantuvo el reflujo por 1 h. Enseguida se destiló el disolvente para eliminar la DCC por co-distilación hasta un volumen aproximado de 5 mL y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y se filtró sobre celita. El filtrado se lavó con solución de ácido cítrico 10% (2 x 10 mL), con solución de  $K_2CO_3$  (2 x 10 mL) y salmuera hasta pH 7. La solución se secó sobre  $Na_2SO_4$  anh., se filtró y se concentró al vacío. En el análisis por ccf se observan tres productos, el más abundante es el menos polar. El residuo se purificó por cromatografía en columna con mezclas de hexano/AcOEt de polaridad creciente. Se obtuvo **9** (68 mg 70%) como un sólido blanco amorfo.  $^1H$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  7.48 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.4-6.9 (m, 16H), 6.35 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 4.78 (ddd,  $J = 7.2, 6.6, 5.7$  Hz, 1H), 4.54 (dt,  $J = 8.7, 7.5$  Hz, 1H), 4.32 (ddd,  $J = 12.3, 6.3, 2.4$  Hz, 1H), 4.21 (c,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 4.17 (ddd,  $J = 12.3, 6.0, 2.4$  Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.7-3.4 (m, 6H), 3.18 (dd,  $J = 13.8, 5.7$  Hz), 3.11 ppm (dd,  $J = 13.8, 7.2$  Hz), 3.1-2.9 (m, 4H);  $^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ ):  $\delta$  171.3, 171.0, 170.5, 170.4, 136.8, 136.7, 136.4, 129.5, 129.2, 129.1, 128.9, 128.8, 128.5, 127.2, 127.1, 127.0, 70.8, 70.1, 69.8, 69.2, 63.4, 57.7, 54.5, 54.2, 38.0, 37.0, 36.2; EM FAB $^+$ : 588 [M+1] $^+$  (75), 560 (12), 441 (16), 413 (17), 294 (16), 266 (18), 120 (100), 91 (35). EMAR FAB $^+$  [M+H] 588.2733, calculado para  $C_{33}H_{38}N_3O_7$  588.2710.

## REFERENCIAS

1. a) Lewis, J. R. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, *13*, 435; b) Blunt, J. W., Copp, B. R., Munro, M. H. G., Northcote, P. T., Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 1; c) Blunt, J. W., Copp, B. R., Munro, M. H. G., Northcote, P. T., Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, *28*, 196.
2. Tsunoo, A., Kamijo, M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1999**, *290*, 1006.
3. Kawagishi, H., Somoto, A., Kuranari, J., Kimura, A., Chiba, S. *Tetrahedron. Lett.* **1993**, *34*, 3439.
4. Boyce, R. J., Mulqueen, G. C. y Pattenden, G. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7321.
5. Sone, H., Nemoto, T., Ishiwata, H., Ojika, M., Yamada, K. *Tetrahedron. Lett.* **1993**, *34*, 8489.
6. a) Li, Y.-M., Milne, J. C., Madison, L. L., Kolter, R., Walsh, C. T. *Science* **1996**, *274*, 1188; b) Heddle, J. G., Blance, S. J., Zamble, D. B., Hollfelder, F., Miller, D. A., Wentzell, L. M., Walsh, C. T., Anthony Maxwell, A. *J. Mol. Biol.* **2001**, *307*, 1223.
7. Atherton, E., Sheppard, R. C. *Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*. Oxford University Press, England, **1989**.
8. Kobuke, Y., Ueda, K., M. Sokabe, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7618.
9. a) Jones, J. *The Chemical Synthesis of Peptides*. 1<sup>a</sup> Ed. Oxford University Press. N.Y. USA, **1994**; b) Bodanszky, M., Bodanszky, A. *The Practice of Peptide Synthesis Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry*. Vol. XXI. Springer-Verlag **1984**; c) Bodanszky, M., *Peptide Chemistry*, Springer-Verlag, **1993**; d) Gross, E., Meienhofer, J., *The Peptides*, Academic Press, 1983.
10. König, W., Geiger, R. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788.
11. Esquerra, J., Pedregal, C., Yruretagoyena, B., Rubio, A., Carreño, M. C., Escribano, A., García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2925.
12. Greenstein, J. P., Winitz, M. *Chemistry of the Amino Acids*. Vol. 11, 924, Wiley N. Y., **1961**.
13. Parenty, A., Moreau, X., Niel, G., Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, PR1-PR40
14. Boden, E. P., Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394.

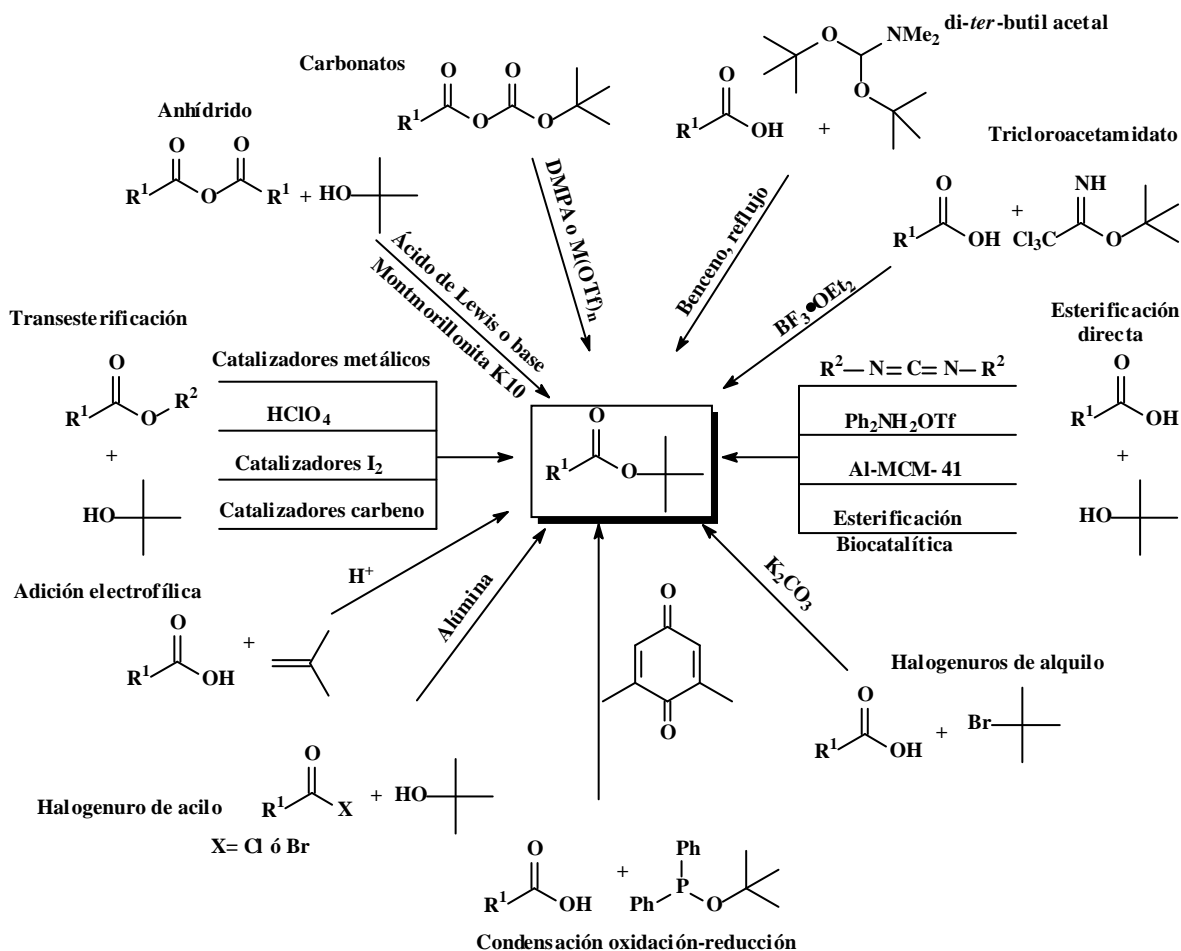
## **CAPÍTULO II**

# **USO DE ÉSTERES DE HIDROXIBENZOTRIAZOL COMO UNA ESTRATEGIA EN LA ESTERIFICACIÓN DE ALCOHOLES TERCIARIOS**

## ANTECEDENTES.

La esterificación de ácidos orgánicos con alcoholes terciarios es un problema persistente en la síntesis orgánica y por lo tanto ha sido objeto de interés en los últimos años. Se sabe que el grupo *ter*-butilo es utilizado ampliamente para la protección de ácidos carboxílicos, debido a su relativa resistencia al ataque nucleofílico y su fácil eliminación en condiciones ácidas suaves<sup>1</sup>. La reacción de un ácido carboxílico e isobutileno en presencia de un catalizador ácido, es la forma más sencilla de obtener ésteres de *ter*-butilo.<sup>2</sup>

Por otro lado, diversos procedimientos han sido introducidos para la síntesis no solo de ésteres de *ter*-butanol, sino también otros alcoholes impedidos estéricamente. Estos protocolos incluyen; la transesterificación con alcóxidos de litio<sup>3</sup> y potasio<sup>4</sup>, transesterificación en presencia de HClO<sub>4</sub>,<sup>5</sup> transesterificación mediada por metales,<sup>6</sup> carbenos *N*-heterocíclicos<sup>7</sup> y catalizadores de iodo,<sup>8</sup> transesterificación utilizando el ácido de Meldrum,<sup>9</sup> deshidratación por medio de carbodiimidas,<sup>10</sup> esterificación directa de ácidos carboxílicos utilizando triflato de difenilamonio en medios fluorados,<sup>11</sup> utilizando Al-MCM-41,<sup>12</sup> cloruro de sílice<sup>13</sup> o Keggin, heteropoliácidos de Dawson y Preyssler para catalizar la esterificación directa de ácidos carboxílicos,<sup>14</sup> esterificación en medios enzimáticos,<sup>15</sup> esterificación con anhídridos en la presencia de ácidos de Lewis,<sup>16</sup> mont-K10 y mont-KSF,<sup>17</sup> Si-MCM-41,<sup>18</sup> alúmina,<sup>19</sup> MgBr<sub>2</sub>,<sup>20</sup> líquidos iónicos neutros [BMIm]BF<sub>4</sub>,<sup>21</sup> pentaalquilguanidinas<sup>22</sup> y ciclocopolímeros que contengan pirrolidinopiridina,<sup>23</sup> esterificación de anhídridos en ausencia de disolvente y catalizador,<sup>24</sup> obtención de un éster a partir de un carbonato,<sup>25</sup> activación del alcohol empleando di-*ter*-butilacetal de la *N,N*-dimetilformamida<sup>26</sup> o *ter*-butil tricloroacetimidato,<sup>27</sup> usando bromuro de *tert*-butilo en una reacción de sustitución nucleofílica,<sup>28</sup> esterificación mediante un proceso de oxidación-reducción en presencia de alcoxidifenilfosfina<sup>29</sup> y finalmente utilizando cloruro o bromuro de acilo<sup>30</sup> sobre alúmina para obtener el éster de *ter*-butilo (Esquema 1).

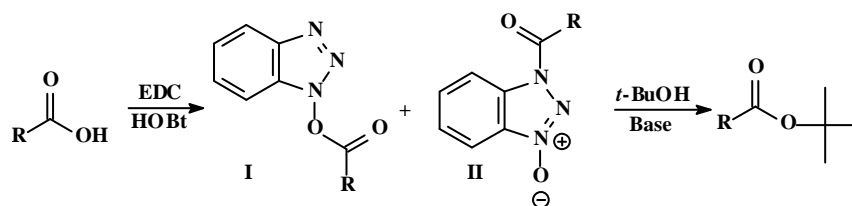


Esquema 1. Estrategias usadas en la reacción de esterificación.

En este contexto se consideró la posibilidad de desarrollar un nuevo protocolo para la esterificación de alcoholes estéricamente impedidos, utilizando los ésteres de hidroxibenzotriazol como una estrategia. Se sabe que las carbodiimidas e hidroxibenzotriazol (HOBt) pueden ser usados en la formación de enlaces peptídicos.<sup>31</sup> El fácil acceso a ese enlace ha sido atribuido a la alta reactividad de los ésteres de hidroxibenzotriazol **I** y **II**, los cuales son formados por la deshidratación del ácido carboxílico por medio de una carbodiimida. En una publicación reciente Chan describió la influencia de HOBt en la formación del enlace amida<sup>32</sup> y demostró mediante un procedimiento calorimétrico, que la velocidad de reacción es independiente de la concentración de HOBt. Sin embargo, el HOBt es necesario para obtener rendimientos altos. En un intento de sintetizar una amida activa de Weinreb de *N*-tritolfenilalanina

protegida utilizando (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetil-amino)-fósforo hexafluorofosfato (BOP), Liskamp y colaboradores<sup>33</sup> aislaron los intermediarios **I** y **II**. Este último intermediario reacciona con *ter*-butóxido de potasio para obtener el *ter*-butil éster de *N*-tritolilfenilalanina. Finalmente, describimos recientemente que el uso de los intermediarios **I** y **II** en la síntesis de macrolactonas, ofrece excelentes rendimientos en la ciclación de  $\omega$ -hidroxiácidos.<sup>34</sup> Con estos interesantes antecedentes, se plantea la interrogante de si este enfoque podría ser también utilizado en la reacción de esterificación de otros alcoholes terciarios. Completamente concientes de los beneficios y dificultades de esta reacción, se decidió obtener una respuesta.

Lo siguiente es una descripción del eficiente proceso de esterificación de alcoholes terciarios mediante el uso de EDC y HOBT para lograr la formación de los intermediarios **I** y **II**. Un ejemplo representativo del proceso original se representa en el Esquema 2.



Esquema 2. Planteamiento general de esterificación.

Inicialmente se investigó la reacción intermolecular de *ter*-butanol y ácido fenilacético **1** en presencia de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP). Tomando en cuenta que los intermediarios **I** y **II** son los precursores del producto final, fue necesario identificar el mejor disolvente para su formación, comparándose tres diferentes disolventes: THF, CHCl<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. En general, estos disolventes pueden ser utilizados como medios para la formación del éster de HOBT; sin embargo, únicamente CHCl<sub>3</sub> produce los intermediarios **I** y **II** en un 98% de rendimiento. Esto se confirmó mediante el uso de RMN, al determinar el espectro de la mezcla de reacción de Boc-Ala-OH, DCC y 7-Cl-HOBT, se observó el desplazamiento a campo bajo del metino de Boc-Ala-OH (4.31 y 4.13 ppm) a 4.6 ppm. Una vez identificado el mejor disolvente para la formación de los ésteres de hidroxibenzotriazol, se estudió la reacción de estos intermediarios con *ter*-butanol, la cual involucra agitar por treinta minutos



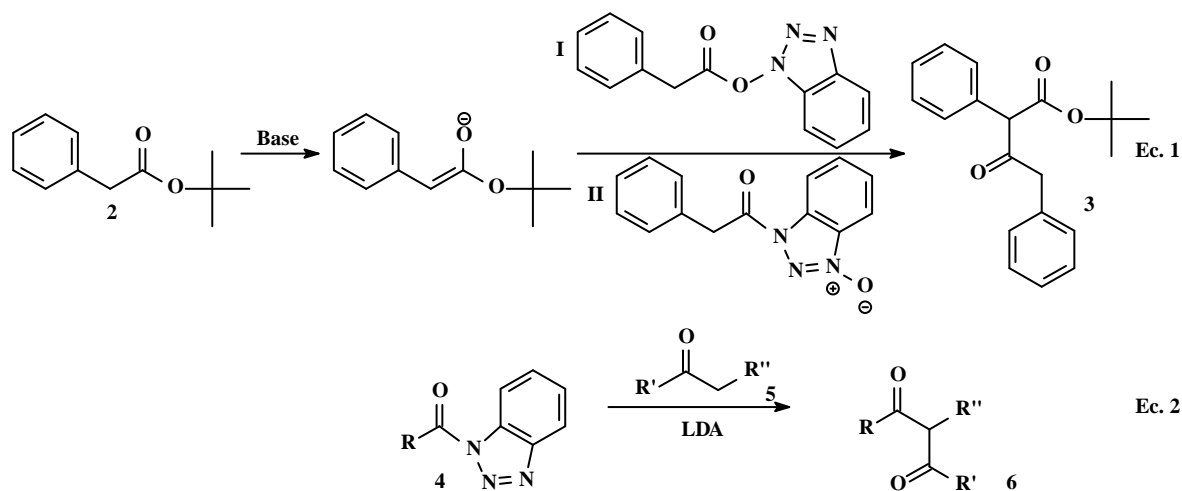
a temperatura ambiente un equivalente de ácido carboxílico, un equivalente de EDC y un equivalente de HOBt en CHCl<sub>3</sub>. Posteriormente, se añadieron *ter*-butanol y DMAP y la mezcla resultante se agitó durante 18 h. Se encontró que la temperatura influye en el desarrollo de la reacción, que las variaciones en la concentración de *ter*-butanol y DMAP tienen un efecto en el rendimiento de la reacción y que el uso de cuatro y ocho equivalentes de *ter*-butanol y DMAP ofrecen el mejor rendimiento. En la Tabla 1 se enlistan las condiciones y rendimientos para la obtención del éster **2**. Las mejores condiciones de reacción son cuando se utilizan 1 equivalente del ácido fenilacético, 4 equivalentes de DMAP y 4 equivalentes de *ter*-butanol, a reflujo durante 18 h, para obtener **2** en 89% de rendimiento. Estos resultados contrastan con lo obtenido en la esterificación del mismo ácido carboxílico con *ter*-butanol en presencia de EDC y en ausencia de HOBt, donde la formación del producto **2** no se observa.

Tabla 1. Esterificación del ácido fenilacético con *ter*-butanol en presencia de DMAP.<sup>a</sup>

Equiv.					
Entrada	DMAP	<i>t</i> -BuOH	Temp.	Tiempo	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1	1	2	ta	48	15
2	1	2	Reflujo	18	50
3	2	2.5	ta	48	21
4	2	2.5	Reflujo	18	51
5	2	4	Reflujo	18	61
6	3	6	Reflujo	18	65
<b>7</b>	<b>4</b>	<b>4</b>	<b>Reflujo</b>	<b>18</b>	<b>89</b>
8	8	8	Reflujo	18	84

<sup>a</sup>Reactivos y condiciones para la esterificación: ácido fenilacético (1 mmol), EDC (1 mmol), HOBt (1 mmol), ta, 30 min, y después *t*-butanol y DMAP. <sup>b</sup>Rendimientos de producto aislado después de la purificación cromatográfica. Tiempo de reacción h.

Es importante notar que cuando la reacción se lleva a cabo con tres, cuatro y ocho equivalentes de DMAP, se observa la formación del producto secundario **3** como consecuencia de la acilación del enolato de **2** con los intermediarios **I** y **II** (Esquema 3, Ec. 1). Un comportamiento similar ha sido observado con 1-acilbenzotriazoles tal como el compuesto **4**,<sup>35</sup> el cual es un reactivo eficiente para la C-acilación en la conversión regioselectiva de cetonas (**5**) en β-dicetonas (**6**) usando diisopropilamiduuro de litio (LDA) como base (Esquema 3, Ec. 2). Con esta observación, se vislumbró la posibilidad de obtener β-cetoésteres a partir de ácidos carboxílicos en presencia de HOBt.



Esquema 3. Producto secundario en la reacción de esterificación.

En este punto se consideró la posibilidad de utilizar otras bases para la reacción de esterificación, enfocándose en el reemplazo de DMAP con TEA y DIPEA. Así, cuando el ácido fenilacético **1** reacciona con *ter*-butanol a temperatura ambiente en presencia de EDC, HOBt y TEA como base, el éster **2** se obtiene en un 48% de rendimiento después de 18 horas. El rendimiento aumenta a 82% cuando la reacción se calienta a reflujo. (Tabla 2).

Se obtienen resultados similares cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de DIPEA, que cuando se utiliza hidrotalcita calcinada  $Mg^{2+}/Al^{3+}$  proporción  $x = 0.33$  como la base en lugar de DMAP. Las hidrotalcitas (HT) son materiales que tienen propiedades básicas y pueden ser utilizadas en lugar de las bases clásicas.<sup>36</sup> Las hidrotalcitas tienen las siguientes ventajas: se separan fácilmente de los productos, reducción de residuos, posible

regeneración del catalizador y bajo costo. La hidrotalcita ya mencionada fue utilizada, tomando en consideración que la basicidad del producto calcinado puede ser modificada cambiando la proporción de Al-Mg.<sup>37</sup> Como se muestra en la Tabla 2, la reacción realizada con la hidrotalcita calcinada genera el éster **2** en un 80% de rendimiento. Sin embargo, el uso de la hidrotalcita comercial produce el éster correspondiente en un rendimiento pobre de 20%. Este resultado incrementa las posibilidades para el uso de catalizadores sólidos en la esterificación de alcoholes terciarios, en específico *ter*-butanol.

Tabla 2. Esterificación del ácido fenilacético **1** con *t*-butanol en presencia de diferentes bases o hidrotalcitas<sup>a</sup>.

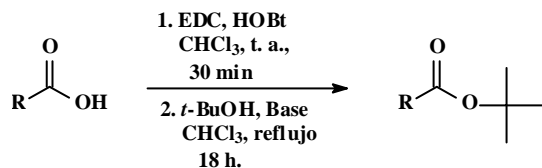
Entrada	Base	Equivalentes	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1	TEA	1	48
2	TEA	4	82
3	DIPEA	1	43
4	DIPEA	4	79
5	Hidrotalcita $x = 0.33$	200 mg/mmol	80
6	Hidrotalcita Aldrich	200 mg/mmol	20

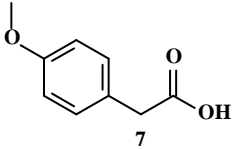
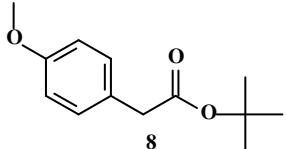
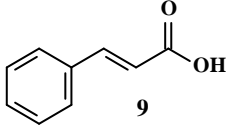
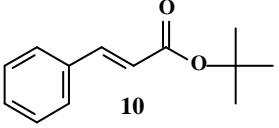
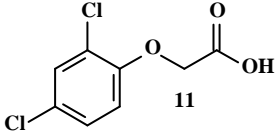
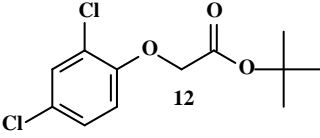
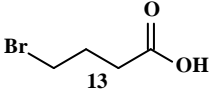
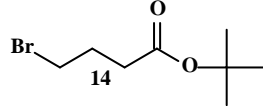
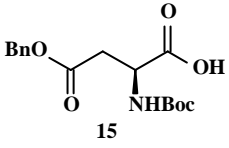
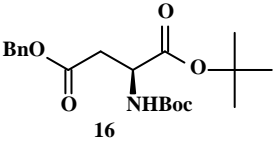
<sup>a</sup>Reactivos y condiciones para la esterificación: ácido fenilacético (1 mmol), EDC (1 mmol), HOBt (1 mmol), *ta*, 30 min, y después *t*-butanol (4 mmol) y base, CHCl<sub>3</sub>, reflujo, 18 h. <sup>b</sup>Rendimientos de producto aislado después de la purificación cromatográfica.

Siguiendo el descubrimiento de estos resultados, se extendió la metodología a otros ácidos carboxílicos (Tabla 3). El ácido 4-metoxifenilacético **7** también puede ser esterificado con *ter*-butanol en presencia de DMAP o hidrotalcita calcinada bajo las mismas condiciones utilizadas para el ácido fenilacético **2**, formando el éster **8** en un 45% de rendimiento con la DMAP y un 40% de rendimiento con la hidrotalcita calcinada (Tabla 3). Cuando la reacción fue realizada con ácido cinámico **9**, los rendimientos obtenidos fueron 60% con la DMAP y 55% con la hidrotalcita calcinada. Los ésteres se obtienen en un rendimiento bajo cuando el ácido 2,4-diclorofenoxiacético **11** y el ácido 4-bromobutanoico **13** son utilizados como sustratos, y la DMAP o la hidrotalcita calcinada como bases. La reacción de esterificación del ácido aspártico **15** también se probó bajo condiciones estándar en presencia de las bases DMAP, DIPEA e hidrotalcita calcinada, obteniendo el éster de *ter*-

butilo **16** en 95%, 90% y 80%, respectivamente. En este caso, se observó la completa racemización del éster **16** cuando se utiliza como base DMAP. El uso de DIPEA permite obtener **16** con un exceso enantiomérico del 70% ( $[\alpha]_D^{25} +1.63$ ). Sin embargo, cuando la reacción es llevada a cabo en presencia de hidrotalcita calcinada, se obtiene como único enantiómero el éster **16**.

Tabla 3. Esterificación de diferentes ácidos carboxílicos con *t*-butanol en presencia de DMAP o una hidrotalcita calcinada<sup>a</sup>.



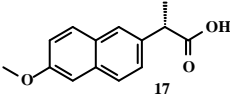

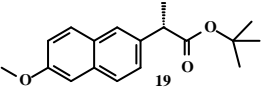
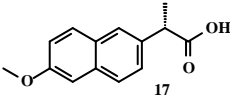

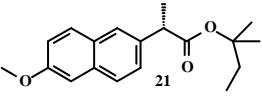

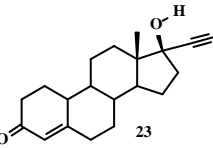
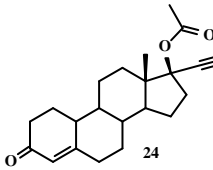

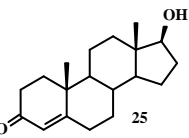
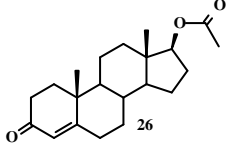
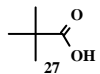
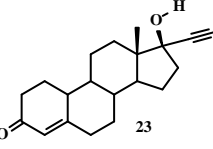
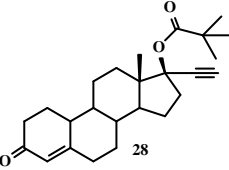
Entrada	Ácido	Producto	Base	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1			DMAP	45
			Hidrotalcita	40
2			DMAP	60
			Hidrotalcita	55
3			DMAP	25
			Hidrotalcita	25
4			DMAP	20
			Hidrotalcita	18
5			DMAP	95
			DIPEA	90
			Hidrotalcita	80

<sup>a</sup>Reactivos y condiciones para la esterificación: ácido carboxílico (1 mmol), EDC (1 mmol), HOBT (1 mmol), ta 30 min, y después *t*-butanol (4 mmol), DMAP (4 mmol) o hidrotalcita (200 mg), CHCl<sub>3</sub>, reflujo, 18 h. <sup>b</sup>Rendimientos de producto aislado después de la purificación cromatográfica.

Para evaluar el alcance de este protocolo en moléculas biológicamente importantes, la esterificación de naproxeno (*S*) **17** se probó bajo condiciones estándar. Así, el éster (*S*) **19**

fue obtenido en un 95% de rendimiento cuando se utiliza DMAP como base y un 79% de rendimiento cuando se utiliza hidrotalcita calcinada como la base (Tabla 4).

Tabla 4. Esterificación de alcoholes impedidos estéricamente usando ésteres de hidroxibenzotriazol<sup>a</sup>.

Entrada	Ácido	Alcohol	Éster	Base	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1				DMAP	95
				HT	79
2				DMAP	75
				HT	58
3				DMAP	93
				HT	90
4				DMAP	95
				HT	90
5				DMAP	-
				HT	-

<sup>a</sup>Reactivos y condiciones para la esterificación: ácido carboxílico (1 mmol), EDC (1 mmol), HOBt (1 mmol), ta 30 min, y después alcohol (1 mmol), DMAP (4 mmol) o hidrotalcita (200 mg), CHCl<sub>3</sub>, reflujo, 18 h. <sup>b</sup>Rendimientos de producto aislado después de la purificación cromatográfica.

Por otro lado, se demuestra que la reacción de esterificación procede satisfactoriamente en un buen rendimiento utilizando otros alcoholes terciarios. Así, el naproxeno (*S*) **17** fue tratado con 2-metilbutan-2-ol **20** en presencia de DMAP o hidrotalcita calcinada para obtener el éster (*S*) **21** con 75% y 58% de rendimiento, respectivamente. En el mismo contexto, la reacción fue realizada utilizando otro alcohol impedido estéricamente, noretisterona **23**, para obtener el acetato de noretisterona **24**. La noretisterona pertenece a la primera generación de progestinas sintéticas y es ampliamente empleado como un

agente contragestacional, así como en terapia de reemplazo hormonal.<sup>38</sup> Adicionalmente, se ha demostrado que la noretisterona induce la transactivación *in vitro* de un estrógeno receptor con el estrógeno receptor  $\alpha$  o el estrógeno receptor  $\beta$ , en células de riñón de mono verde africano CV-1.<sup>39</sup>

El acetato de noretisterona **24** se obtuvo con un rendimiento de 93% cuando se utilizó DMAP como base y 90% cuando se utilizó como base hidrotalcita calcinada. No se observó la formación del éster **28**, ya que tanto el ácido como el alcohol están estéricamente impedidos. Finalmente, la reacción se llevó a cabo con testosterona **25** en presencia de un equivalente de ácido acético, lo que resultó en el producto **26** con un 95% de rendimiento con DMAP como base y un 90% de rendimiento con hidrotalcita calcinada como base (Tabla 4).

## **Conclusiones.**

En resumen, se ha descrito la esterificación eficiente de alcoholes terciarios empleando los ésteres de hidroxibenzotriazol como intermediarios reactivos. Las condiciones de reacción fueron optimizadas, dando como resultado un procedimiento de gran utilidad. La reacción tiene un valor práctico, ya que utiliza reactivos disponibles comercialmente. Adicionalmente, una hidrotalcita calcinada fue utilizada como base que no induce la racemización, reemplazando DMAP con excelentes resultados en la formación de ésteres. Para demostrar aun más su valor sintético, se muestra que el método puede ser utilizado en la esterificación de moléculas biológicamente importantes.

## PARTE EXPERIMENTAL

Todas las reacciones fueron realizadas bajo un flujo de argón seco. Todos los reactivos fueron comprados de Aldrich Chemical Co y utilizados sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Los rendimientos hacen referencia a materiales cromatográficamente y espectroscópicamente ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN) homogéneos, a menos que se indique lo contrario. Toda la cristalería utilizada fue secada a la flama antes de ser utilizado. Las reacciones fueron monitoreadas por ccf llevada a cabo sobre placas de 0.25 mm sílica gel E. Merck, el revelado de las placas de sílice fue realizado bajo una lámpara de UV de onda corta y mediante el calentamiento de las placas previamente sumergidas en  $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ . La purificación de los productos por columna cromatográfica flash,<sup>40</sup> fue realizada utilizando sílica gel (230-400) y se empleó un disolvente de polaridad relacionada con la movilidad en la cromatografía de capa fina. Las rotaciones ópticas fueron medidas a 598 nm en un polarímetro Jasco DIP-370 digital usando una celda de 100 mm. Los experimentos de RMN fueron realizados en equipos Varian o Bruker que operan a 300 MHz para la observación del protón, utilizando  $\text{CDCl}_3$  (99.9% D) como disolvente, los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) están referidos al estándar interno  $\text{CDCl}_3$  (residual 7.26 ppm  $^1\text{H}$ , 77.00 ppm  $^{13}\text{C}$ ) o  $\text{Me}_4\text{Si}$  como referencia interna (0.00 ppm). Los desplazamientos químicos son en relación al pico del disolvente y están en partes por millón (ppm). Los espectros de masas fueron corridos en un espectrómetro de masas Jeol JS102 de alta resolución.

La hidrotalcita fue caracterizada por difracción de rayos X en polvo con radiación  $\text{CuK}\alpha$ , utilizando un difractómetro Siemens en un intervalo de 4 a  $70^\circ$  (2 Theta). Los espectros de infrarrojo fueron determinados en un espectrofotómetro Nicolet Magna 750, la recopilación de datos se llevó a cabo utilizando DRIFT y KBr con la técnica de discos. Los análisis de DTA y TGA fueron realizados en una termobalanza Dupont utilizando un flujo de He a una velocidad de calentamiento de  $10^\circ\text{C}/\text{min}$ . Las áreas de superficie específica fueron calculados por adsorción de  $\text{N}_2$  a 75.25 K (método BET) utilizando un instrumento Micromeritics ASAP 2000, las muestras fueron previamente desgasificadas a 523 K. La hidrotalcita Mg-Al con la relación  $x = \text{Mg}/\text{Al}$  0.33, fue preparada por co-precipitación siguiendo el procedimiento descrito por Reichle.<sup>41</sup>  $\text{Mg}_{10}\text{Al}_2(\text{OH})_{24}\text{CO}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ :

$\text{Al}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  (0.01 mol) y  $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0.05 mol) se disolvieron en  $\text{H}_2\text{O}$  desionizada (70 mL). Se preparó una segunda solución en  $\text{H}_2\text{O}$  desionizada (100 mL) de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0.1 mol) y  $\text{NaOH}$  (0.35 mol). La primera solución se agregó lentamente a la segunda solución. La mezcla resultante se calentó a 338 K con agitación vigorosa por 18h. Después del periodo de calentamiento el material pastoso se enfrió a temperatura ambiente, lavado con  $\text{H}_2\text{O}$  desionizada hasta pH 9 y secado a 383 K por 18 h. Las hidrotalcitas fueron activadas por calcinación a una velocidad de 2 °C/min hasta 773 K y mantenida la temperatura por 2 h bajo un flujo de aire. Las muestras se enfriaron bajo nitrógeno seco y se guardaron.

### **Procedimiento general para la reacción de esterificación**

En un matraz de fondo redondo, se colocó un equivalente de ácido carboxílico seguido de 1.1 equivalentes de HOBt y EDC en  $\text{CHCl}_3$  seco (30 mL), atmósfera de argón y a reflujo durante una hora. Después, la DMAP fue añadida y el alcohol terciario inyectado utilizando una jeringa. La mezcla de reacción permaneció a reflujo durante 18 horas. Al final del tiempo de reacción, el disolvente fue evaporado y la mezcla fue disuelta en éter etílico para lavarla con soluciones de  $\text{NaHCO}_3$  al 10%, ácido cítrico al 10%,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 10% y salmuera, para finalmente secarlo sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, filtrarlo y el disolvente evaporado a presión reducida. El residuo fue purificado por cromatografía relámpago en sílica gel, proporcionando ésteres puros.

**2-fenilacetato de *ter*-butilo (2).**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.33-7.24 (m, 5H), 3.52 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.9, 134.7, 129.2, 128.4, 126.8, 80.7, 42.6, 28.

**3-oxo-2,4-difenilbutanoato de *ter*-butilo (3).**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.05 (m, 10H), 4.72 (s, 1H), 3.78 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 3.71 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  206.1, 170.0, 139.5, 134.1, 129.8, 129.2, 128.9, 127.6, 127.2, 82.1, 60.4, 48.7, 28.8.



**2-(4-metoxifenil)acetato de *ter*-butilo (8).**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.18 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 1.43 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.2, 158.46, 130.13, 126.78, 113.83, 80.61, 55.2, 41.71, 28.0.

**(*E*)-cinamato de *ter*-butilo (10).**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.69 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 7.37 (m, 5H), 6.44 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 6.37 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 1.54 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.3, 143.5, 134.6, 129.9, 128.8, 127.9, 118.3, 80.4, 28.2.

**2-(2,4-diclorofenoxi)acetato de *ter*-butilo (12).**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.39 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 7.15 (dd,  $J = 9, 2.6$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 1.47 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.1, 152.5, 130.2, 127.4, 126.7, 124.1, 114.4, 82.8, 66.7, 28.0.

**4-bromobutanoato de *ter*-butilo (14).**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.45 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2 H), 2.40 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 2.13 (quint,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.45 (s, 9 H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.4, 85.2, 59.3, 34.5, 33.1, 27.5

**(*S*)-2-(*ter*-Butoxicarbonilamino)succinato de 4-bencilo 1- *ter*-butilo (16).**  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +2.34$  (c 1.95, AcOEt) {Lit.<sup>42</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +2.35$  (c 1.95, AcOEt) }.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35 (m, 5H), 5.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.15 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 5.1 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H), 4.45 (dt,  $J = 8.4, 4.8$  Hz, 1H), 3.0 (dd,  $J = 16.8, 4.2$  Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J = 16.8, 4.8$  Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.41 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.8, 169.9, 155.4, 135.5, 128.5, 128.31, 128.26, 82.3, 79.8, 66.6, 50.5, 37.1, 28.3, 27.8.

**(*S*)-2-(2-Metoxinaftalen-6-il)propanoato de *ter*-butilo (19).**  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +26.8$  (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) {Lit.<sup>43</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +26.9$  (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )}.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.66 (m, 3H), 7.4 (dd,  $J = 8.6, 1.8$  Hz, 1H), 7.11 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.73 (c,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 1.51 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.38 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.9, 157.5, 136.3, 133.5, 129.2, 128.9, 126.9, 126.3, 125.7, 118.7, 105.6, 80.4, 55.3, 46.4, 27.945, 18.5.

**(*S*)-2-(2-Metoxinaftalen-6-il)propanoato de *ter*-pentilo (21).**  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.66 (m, 3H), 7.40 (dd,  $J = 8.4, 1.8$  Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 3.9 (s, 3H), 3.75 (c,  $J = 7$  Hz, 1H), 1.71 (c,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.55 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.34, (s, 3H),

0.75 (t,  $J = 7$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.8, 157.5, 136.3, 133.5, 129.2, 126.7, 126.4, 125.8, 118.7, 105.6, 82.9, 55.3, 46.5, 33.5, 25.5, 25.3, 18.4, 8.0

**Acetato de 17 $\alpha$ -etinil-19-nortestosterona (24).**  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -33.1$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) {Lit.<sup>44</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -33.0$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ )}.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.83 (s, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.04 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 1.28 (m, 1H), 1.12 (m, 1H), 0.935 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  198.9, 168.7, 166.3, 124, 83.4, 82.1, 70.5, 49.5, 46.9, 47.4, 43.3, 39.3, 36.6, 35, 33.8, 33, 31.3, 29.4, 26.6, 23.3, 20.4, 13.2.

**Acetato de 3-oxo-4-Androsten-17 $\beta$ -il (26).**  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +82.3$  (c 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) {Lit.<sup>45</sup>  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} +82.2$  (c 1.0,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )}.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.72 (s, 1H), 4.60 (dd,  $J = 9.2, 7.9$  Hz, 1H), 2.40 (ddd,  $J = 16.8, 16.7, 5.2$  Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.35 (ddd,  $J = 16.8, 5.1, 3.3$  Hz, 1H), 2.28 (ddd,  $J = 14.6, 4.3, 2.3$  Hz, 1H), 2.18 (dddd,  $J = 13.8, 9.5, 9.2, 6$  Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.04 (ddd,  $J = 13.4, 5.2, 3.3$  Hz, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.79 (dt,  $J = 12.8, 6.8$  Hz, 1H), 1.70 (ddd,  $J = 16.8, 13.4, 5.1$  Hz, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.55 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (m, 1H), 1.07 (m, 1H), 1.04 (m, 1H), 0.953 (m, 1H), 0.841 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  199.2, 171, 170.7, 124, 82.4, 53.8, 50.3, 42.5, 38.6, 36.7, 35.8, 35.5, 33.9, 32.7, 31.5, 27.5, 23.5, 21.1, 20.6, 17.4, 12.0.

## REFERENCIAS

1. a) Wuts, P. G. M., Green, T. W. *Green's Protective Groups in Organic Synthesis*. 4<sup>th</sup> Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: New Jersey, USA, **2007**; b) Kocienski, P.J. *Protecting Groups*. 3<sup>rd</sup> Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, Germany, **2005**.
2. a) McCloskey, A. L., Fonken, G. S., Kluiber, R. W., Jonson, W. S. *Org. Synth.* **1963**, *4*, 261; b) Wright, S. W., Hageman, D. L., Wright, A. S., McClure, L. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7345; c) Krasnov, V. P., Levit, G. L., Bukrina, I. M., Demin, A. M., Chupakhin, O. N., Yoo, J. U. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, *13*, 1911; d) Taber, D. F., Gerstenhaber, D. A., Zhao, X. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3065.
3. a) Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 695; b) Bhawal, B. M., Khanapure, S. P., Biehl, E. R. *Synthesis*, **1991**, 112.
4. Vasin, V. A., Razinb V. V. *Synlett*, **2001**, 658.
5. Bavetsias, V., Bisset, G. M. F., Jarman, M. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 947.
6. Grasa, G. A., Singh, R., Nolan, S. P. *Synthesis*, **2004**, 971.
7. Singh, R., Kissling, R. M., Letellier, M.-A., Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 209.
8. Ramalinga, K., Vijayalakshmi, P., Kaimal, T. N. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 879.
9. Tararov, V. I., Korostylev, A., König, G., Börner, A. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 187.
10. a) Wiener, H., Gilon, C. *J. Mol. Cat.* **1986**, *37*, 45; b) Barker, D., McLeod, M. D., Brimble, M. A., Savage, G. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1785; c) Nahmany, M., Melman, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3733; d) Shimizu, T., Hiramoto, K., Nakata, T. *Synthesis*. **2001**, *7*, 1027; e) Streinz, L., Koutek, B., Šaman, D. *Synlett*, **2001**, 809; f) Falck, J. R., Sangrasa, B., Capdevila, J. H. *Bioor. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1062.
11. Gacem, B., Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1391.
12. Jermy, B. R., Pandurangan A. *Appl. Catal. A: Gen.* **2005**, *288*, 25.
13. Srinivas, K. V. N. S., Mahender, I., Das B. *Synthesis*, **2003**, 2479.
14. Alizadeh, M. H., Kermani, T., Tayebee, R. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 165.
15. a) Hills, M. J., Kiewitt, I., Mukherjee, K. D. *Biochim. Biophys. Acta*, **1990**, *1042*, 237; b) Gulati, R., Arya, P., Malhotra B., Prasad A. K., Saxena, R. K., Kumar, J., Watterson, A. C., Parmar, V. S. *ARKIVOC*, **2003**, (iii), 159.
16. a) Moghadam, M., Tangestaninejad, S., Mirkhani, V., Mohammadpour-Baltork, I., Shaibani, R. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2004**, *219*, 73; b) Dumeunier, R., Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 825; c) Karimi, B., Maleki, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4951.
17. Choudhary, V. R., Mantri, K., Jana, S. K. *Catal. Commun.* **2001**, *2*, 57.
18. Choudhary, V. R., Mantri, K., Jana, S. K. *Microporous Mesoporous Mater.* **2001**, *47*, 179.

19. Salavati-Niasari, M., Khosousi, T., Hydarzadeh, S. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2005**, *235*, 150.
20. Vedejs, E., Daugulis, O. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5702.
21. Duan, Z., Gu, Y., Deng, Y. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *246*, 70.
22. Barcelo, G., Grenouillat, D., Senet J.-P., Sennyey, G. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 1839.
23. Liang, C. O., Helms, B., Hawker, C. J., Fréchet, J. M. J. *Chem. Commun.* **2003**, 2524.
24. Kammoun, N., Bigot, Y. L., Delmas, M., Boutevin, B. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2777.
25. a) Pozdnev, V. F. *Khimii*, **1988**, *58*, 670; b) Jouin, P., Castro, B., Zeggaf, C., Pantaloni, A., Senet, J.-P., Lecolier, S., Sennyey, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1661; c) Loffet, A., Galeotti, N., Jouin, P., Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6859; d) Ravi, D., Rao, N. R., Reddy, G. S. R., Sucheta, K., Rao V. J. *Synlett*, **1994**, 856; e) Gooßen, L., Döring, A. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 943.
26. a) Widmer, U. *Synthesis*, **1983**, 135; b) Ludwig, J., Lehr, M. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3691.
27. a) Armstrong, A., Brackenridge, I., Jackson, R. F. W., Kirk, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2483; b) Fritsche, A., Deguara, H., Lehr, M. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3117.
28. Chevallet, P., Garrouste, P., Malawska, B., Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7409.
29. Mukaiyama, T., Shintou, T., Fukumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10538.
30. a) Nagasawa, K., Yoshitake, S., Amiya, T., Ito, K. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2033; b) Nagasawa, K., Ohhashi, K., Yamashita, A., Ito, K. *Chem. Lett.* **1994**, 209.
31. Han, S.-Y., Kim Y.-A. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2447.
32. Chan, L. C., Cox, B. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8863.
33. Sliedregt, K. M., Arie, S., Kroon, J., Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4237.
34. a) Cárdenas, J., Morales-Serna, J. A., Sánchez, E., Lomas, L., Guerra, N., Negrón, G. *ARKIVOC*, **2005**, (vi), 428; b) Morales-Serna, J. A., Sánchez, E., Velázquez, R., Bernal, J., García-Ríos, E., Gaviño, R., Negrón-Silva, G., Cárdenas, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4940.
35. Katritzky, A. R., Pastor, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3679.
36. a) Corma, A., Iborra, S. *Adv. Catal.* **2006**, *49*, 239; b) Debecker, D. P., Gaigneaux, E. M., Busca, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3920.
37. a) Di Cosimo, J. I., Díez, V. K., Xu, M., Iglesia, E., Apesteguía, C. R. *J. Catal.* **1998**, *178*, 499; b) Corma, A., Hamid, S. B. A., Iborra, S., Velty, A. *J. Catal.* **2005**, *234*, 340.
38. a) Wan, A. S. C., Ngiam, T. L., Leung, S. L., Go, M. L., Heng, P. W. S., Natarajan, P. N., Shafiee, A., Vossoghi, M., Savabi, F., Francisco, C. G., Freire, R., Hernández, R.,

- Salazar, J. A., Suarez, E., García de la Mora, G. A., Grillasca, R. Y., Jimeno O. *Steroids*, **1983**, *41*, 309; b) Francisco, C. G., Freire, R., Hernández, R., Salazar, J. A., Suárez, E., García de la Mora, G. A., Noguez A, J. A., Acosta H, A., Jimeno, O. *Steroids*, **1983**, *41*, 267.
39. Pasapera, A. M., Gutiérrez-Sagal, R., Herrera, J., Galicia-Canales, N., García de la Mora, G., Ulloa-Aguirre, A. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *452*, 347.
  40. Still, W. C., Kahn, M., Mitra, A. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2923.
  41. Reichle, W. T. *J. Catal.* **1985**, *94*, 547.
  42. Li, X., Atkinson, R. N., King, S. B. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6557.
  43. Nagasawa, K., Yoshitake, S., Amiya, T., Ito, K. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2033.
  44. Iriarte, J., Djerassi, C., Ringold, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 436.
  45. Iwasaki, T., Maegawa, Y., Hayashi, Y., Ohshima, T., Mashima, K. *Synlett* **2009**, 1659.

## **CAPÍTULO III**

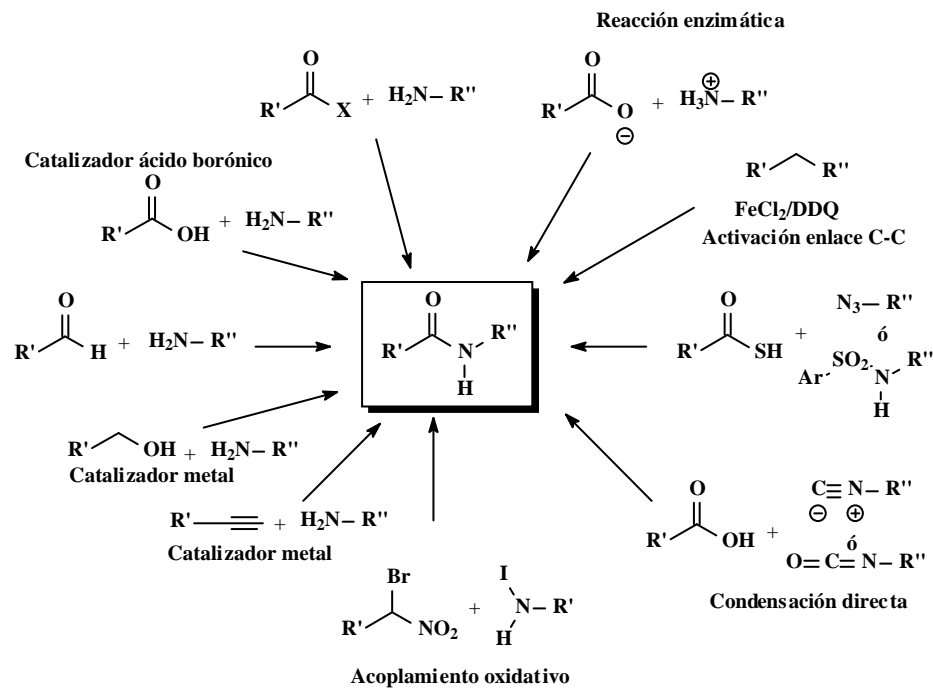
### **ACTIVIDAD EFICIENTE DE HIDROTALECITA MAGNESIO/ALUMINIO EN LA SÍNTESIS DE AMIDAS**

## ANTECEDENTES.

Las amidas de ácidos carboxílicos o carboxamidas,<sup>1</sup> son una clase de compuestos orgánicos relevantes de importancia biológica, farmacéutica e industrial. Mas del 25 % de los fármacos conocidos contienen en su estructura un grupo amida,<sup>2</sup> la cual juega un papel importante en el proceso biológico. Como consecuencia de esta importancia biológica, las reacciones de acilación de aminas con ácidos carboxílicos para formar amidas, representan una de las transformaciones más importantes empleadas en la síntesis orgánica.<sup>3</sup> Los procesos de reacciones de acilación a gran escala son utilizados en la síntesis de productos terminales, incluyendo productos químicos de alto valor, tales como péptidos, polímeros, plastificantes, feromonas, fragancias y organocatalizadores, los cuales requieren protocolos estrictos y condiciones más suaves en su fabricación.<sup>4</sup>

Se pueden obtener algunas amidas por la transposición de Beckmann, pero en general, los métodos de síntesis para la formación del enlace amida<sup>5</sup> utilizan la acilación de aminas con ácidos carboxílicos activados o reacciones enzimáticas.<sup>1</sup> Sin embargo, han surgido nuevos métodos creativos de conceptos catalíticos, que abren la posibilidad de desarrollar procesos eficientes con alta quimio y estereoselectividad (Esquema 1). Estos métodos incluyen:

- Condensación catalítica directa de ácidos carboxílicos y aminas en presencia de catalizadores de ácidos borónicos.<sup>6</sup>
- Reacciones de reducción-oxidación organocatalítica y estrategias de amidación oxidativa de reacciones de aminas con aldehídos.<sup>7</sup>
- Formación directa metal-catalizada de amidas a partir de aminas y aldehídos.<sup>8</sup>
- Acoplamiento directo metal-catalizado de un alcohol con una amina.<sup>9</sup>
- Reacción de amidación manganeso-porfirina-catalizada entre alquinos y aminas.<sup>10</sup>
- Acoplamiento oxidativo de  $\alpha$ -bromonitro compuestos con *N*-iodoaminas para la formación del enlace peptídico.<sup>11</sup>
- Condensación directa de ácidos carboxílicos con isonitrilos<sup>12</sup> e isocianatos.<sup>13</sup>
- Transformación fierro-catalizada de bencilhidrocarburos en las amidas correspondientes.<sup>14</sup>
- Reacción de tioácidos con varios precursores amina.<sup>15</sup>



Esquema 1 Métodos para síntesis de amidas.

Algunos de estos protocolos usan cantidades estequiométricas de bases, principalmente aminas terciarias, las cuales están asociadas a la generación de grandes cantidades de desperdicios, baja economía atómica y el alto costo de productos terminados.<sup>16a,b</sup> El interés por desarrollar metodologías sustentables para la formación de amidas, ha llevado a realizar la síntesis de amidas y el acoplamiento peptídico en ausencia de disolvente.<sup>16c</sup> En este contexto, el desarrollo de catalizadores heterogéneos amigables con el ambiente, que puedan ser utilizados en lugar de las bases clásicas, se ha convertido recientemente en un área de mayor investigación. Las hidrotalcitas (HTs) son uno de esos materiales que han sido utilizados para reemplazar las bases clásicas<sup>17</sup> en la síntesis de químicos finos y pueden ser fáciles de preparar, manipular y reciclar.

Las hidrotalcitas  $[M^{2+}_{1-x}M^{3+}_x(OH)_2]^{x+}[A^{n-}_{x/n} \cdot mH_2O]^{x-}$  son hidróxidos de aluminio-magnesio hidratados de estructura laminar, en los cuales el exceso de carga positiva originada por la sustitución de  $Mg^{2+}$  por  $Al^{3+}$  es compensado por aniones carbonato en el espacio interlaminar.<sup>18</sup> En estos compuestos, también conocidos como arcillas aniónicas, las



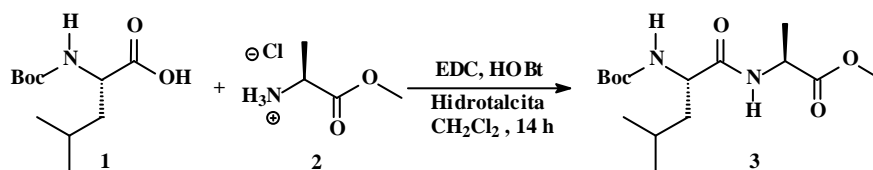
laminas son construidas por condensación de  $MO_6$  ( $M = Mg^{2+}$  o  $Al^{3+}$ ) octaédrico, como en la brucita  $[Mg(OH)_2]$ . Por lo tanto, la hidrotalcita tiene grupos OH que son compartidos por tres cationes octaédricos y apuntan al espacio interlaminar.

Por nuestra parte se ha descrito el uso de hidrotalcita en reacciones de macrolactonización.<sup>19</sup> Ahora, se desea ampliar el alcance a la síntesis de amidas de ácidos carboxílicos a partir de ácidos carboxílicos y aminas en presencias de agentes acoplantes, reemplazando la bases clásicas, aminas terciarias por hidrotalcitas, debido a las siguientes ventajas: fácil separación de los productos, reducción del flujo de residuos, posible regeneración del catalizador y el bajo costo. Así, se describe un protocolo altamente eficiente para la síntesis de amidas utilizando ésteres de hidroxibenzotriazol<sup>20</sup> como ácidos carboxílicos activados<sup>21</sup> en presencia de hidrotalcita, demostrando la eficiencia de estos materiales en el rendimiento de la reacción. Es notable que recientemente la hidrotalcita soportada con nano-oro ha sido descrita como un sistema heterogéneo eficiente para la síntesis deshidrogenativa de amidas a partir de alcoholes y aminas.<sup>22</sup> Sin embargo, ese proceso es una amidación oxidativa catalítica en presencia de un metal, mientras que esta propuesta es una condensación de una amina con un ácido carboxílico *vía* un éster activado. Finalmente, se utilizó el protocolo para la síntesis total de sansalvamida A para demostrar su valor sintético. Trabajos previos han demostrado la eficiencia de arcillas<sup>23</sup> y alúmina<sup>24</sup> para la elongación de cadenas oligopeptídicas en ausencia de agentes acoplantes. Sin embargo, se presenta por primera vez la elongación de cadenas de péptidos en presencia de hidrotalcita y agentes acoplantes.

## Resultados y discusión

Inicialmente, se optimizaron los parámetros típicos de reacción incluyendo varias relaciones en peso de hidrotalcita comercial (HTs Aldrich<sup>®</sup>,  $Mg_6Al_2(CO_3)(OH)_{16} \cdot 4H_2O$ ), temperatura y disolventes utilizando; *N*-Boc-leucina (1 mmol), clorhidrato del éster metílico de L-alanina (1 mmol), EDC (1.1 mmol) y HOBt (1.1 mmol) como los sustratos modelo (Tabla 1). Se llevaron a cabo reacciones preliminares para identificar la mejor concentración de hidrotalcita con  $CH_2Cl_2$  como disolvente a temperatura ambiente.

Tabla 1 Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis del dipéptido **3**<sup>a</sup>



Entrada	HTs mg	Equiv. de 2	Temp.	Disolvente	Rendimiento % <sup>b</sup>
1	50	1	ta	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	18
2	100	1	ta	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	30
3	125	1	ta	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	38
4	150	1	ta	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	65
5	200	1	ta	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	80
6	250	1	ta	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	95
7	300	1	ta	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	85
8	250	1	ta	CHCl <sub>3</sub>	92
9	250	1	ta	THF	90
10	250	1	ta	DMF	88
11	150	1.5	ta	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	65
12	150	2.0	ta	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	70
13	150	3.0	ta	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	58
14	100	1	Reflujo	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	26
15	150	1	Reflujo	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	55

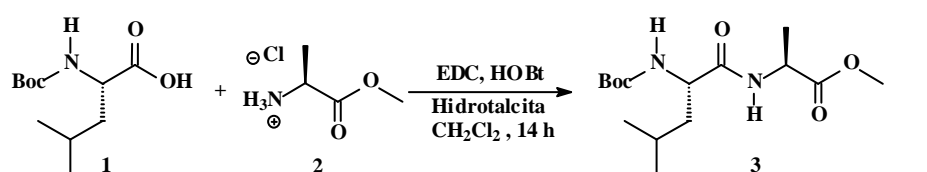
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: *N*-Boc-leucina **1** (1 mmol), clorhidrato del éster metílico de L-alanina **2** (1 mmol), EDC (1.1 mmol), HOBt (1 mmol) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml), t. a., 14 h. <sup>b</sup> Rendimiento del producto aislado después de purificar en cromatografía en columna

Entre los sistemas de varias relaciones en peso de hidrotalcita que se revisaron, la concentración de hidrotalcita más efectiva fue 250 mg por 1 mmol de *N*-Boc-leucina y 1 mmol de clorhidrato del éster metílico de L-alanina (Tabla 1, entrada 6). Después de haber seleccionado la concentración más eficiente de hidrotalcita, se llevó a cabo la reacción usando CHCl<sub>3</sub>, THF y DMF como disolventes. Con el cambio de disolvente no se obtiene un mayor rendimiento de la reacción. Finalmente, el incremento en la relación molar del clorhidrato del éster metílico de L-alanina y temperatura no mejoraron el rendimiento.

Es digno de notar que no se observaron productos de epimerización en los espectros de  $^1\text{H}$  RMN de las mezclas de crudos de reacción. Adicionalmente, se ha observado que la hidrotalcita puede ser recuperada fácilmente y reutilizada por lo menos tres ciclos sin algún decremento significativo en el rendimiento (1<sup>er</sup> ciclo 95%, 2<sup>do</sup> ciclo 80% y 3<sup>er</sup> ciclo 75%). Después de la tercera reacción el rendimiento disminuye notablemente a 20 %.

En este punto se consideró la posibilidad de usar una hidrotalcita sintetizada por nuestro grupo de trabajo. La idea principal fue estudiar el comportamiento de la hidrotalcita sintetizada, calcinada y reconstruida en la formación del enlace peptídico del dipéptido **3** y después comparar estos resultados con aquellos obtenidos con la hidrotalcita comercial, como se muestra en la Tabla 2 (Entradas 4, 7 y 10).

Tabla 2 Revisión de catalizadores para la síntesis del péptido **3**<sup>a</sup>.



Entrada	Hidrotalcita	mg	Rendimiento % <sup>b</sup>
1	Comercial o Sintetizada	125	45
2	Comercial o Sintetizada	150	75
3	Comercial o Sintetizada	200	80
4	Comercial o Sintetizada	250	95
5	Calcinada	125	70
6	Calcinada	150	85
7	Calcinada	200	90
8	Calcinada	250	90
9	Reconstruida	125	70
10	Reconstruida	150	95
11	Reconstruida	200	95
12	Reconstruida	250	95

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: N-Boc-leucina **1** (1 mmol), clorhidrato del éster metílico de L-alanina **2** (1 mmol), EDC (1.1 mmol), HOBT (1.1 mmol)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml), t.a., 14 h. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado posterior a la purificación cromatográfica.

Mediante calentamiento a una temperatura de 500 °C, una hidrotalcita se transforma en un óxido mixto homogéneo AlMgO con cristales de tamaño muy pequeño, de alta estabilidad térmica y un área de superficie grande. Las propiedades básicas de un óxido mixto son aniones de oxígeno y dependen de la relación Mg-Al<sup>25</sup> en la hidrotalcita precursora y en el método de preparación.<sup>26</sup> Se han estudiado previamente ambos tipos de sólidos básicos por espectroscopia infrarroja y demostrado que hay una variación en la distribución de especies carbonato en muestras sintetizadas y calcinadas; la hidrotalcita sintetizada tiene 37% de carbonatos monodentados y 63% de especies bidentadas. La hidrotalcita calcinada mostró 26% de carbonatos monodentados y 74% bidentados.<sup>27</sup> La reconstrucción de hidrotalcita laminar, también llamado efecto memoria,<sup>28</sup> a partir de una muestra calcinada mediante rehidratación en líquido o fase gaseosa genera sitios bases de Brønsted entre las nuevas capas, donde los aniones carbonato son sustituidos por aniones hidroxilo. Estos materiales laminares reconstruidos exhiben diferentes propiedades y morfologías,<sup>29</sup> comparados con sus parientes hidróxidos de doble capa y, a menudo demuestran actividad catalítica más alta que los óxidos mixtos Mg-Al, en una variedad de reacciones tales como condensaciones aldólicas,<sup>30</sup> condensaciones de Knoevenagel y Claisen-Schmidt,<sup>31</sup> adiciones de Michael<sup>32</sup> y la transesterificación de tributirina con metanol.<sup>33</sup>

Las hidrotalcitas investigadas en el presente estudio (Mg<sup>2+</sup>/Al<sup>3+</sup> en una relación de  $x = 0.33$ ), fueron caracterizadas por difracción de rayos X (XRD), espectroscopia de Infrarrojo (FTIR) y método BET. Los patrones de XRD obtenidos se muestran en la Figura 1. La muestra de hidrotalcita sintetizada exhibió reflexiones asociadas con la estructura cristalina de los hidróxidos de doble capa. La máxima corresponde a típicas difracciones por láminas (0 0 3) y (0 0 6), respectivamente (Figura 1, línea azul, trazo inferior). La calcinación de hidrotalcita proporciona un óxido mixto MgAlO con una estructura tipo periclusa con únicamente dos planos de reflexión (4 0 0) y (4 4 0) (Figura 1, línea roja, trazo intermedio). La rehidratación de hidrotalcita en fase líquida regenera la estructura laminar, como consecuencia del efecto memoria (Figura 1, línea verde, trazo superior), sin embargo, es menos cristalina que la hidrotalcita sintetizada, como se puede observar por comparación de la intensidad de las reflexiones (Figura 1).

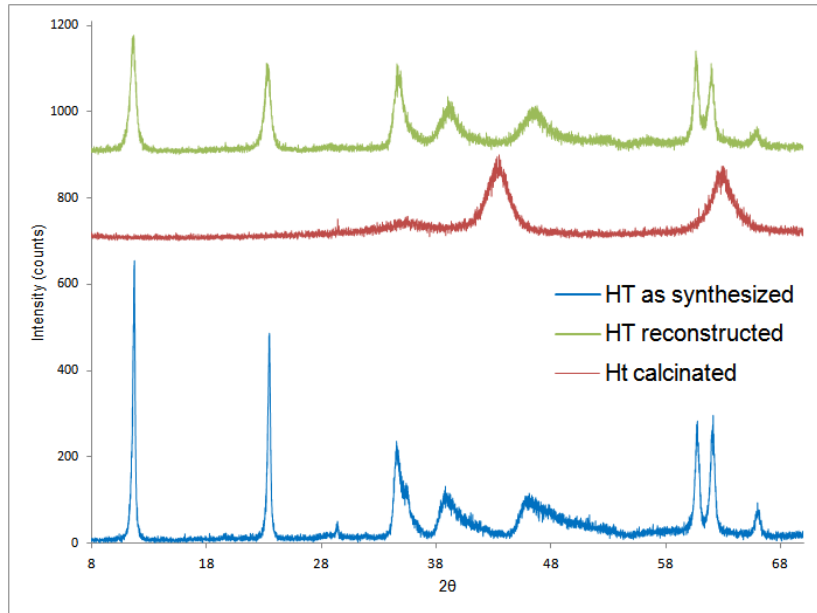


Figura 1. Patrones de difracción de rayos X en polvo de hidrotalcitas

La adsorción de N<sub>2</sub> (método BET) fue utilizado para cuantificar el área de superficie y tamaño de poro, los resultados son resumidos en la Tabla 3. Como se muestra en la Figura 2, la isoterma de cada material se asemeja a una isoterma tipo II; el consumo de nitrógeno incrementa monótonamente con valores de p/po debidos a la sorción en los mesoporos de HT y las curvas de histéresis pertenecen al tipo H III, los cuales son debidos a un comportamiento diferente en adsorción y desorción, que son usualmente encontrados en sólidos que consisten de agregados o aglomerados de partículas formando hendiduras.<sup>34</sup> La muestra de hidrotalcita sintetizada reveló baja porosidad, volumen de poro y baja superficie de área (Tabla 3, entrada 1). El área de la hidrotalcita calcinada es mayor de lo normal y en un material reconstruido obtenido a partir de hidrotalcita calcinada, se observa un nuevo decremento de superficie, pero se forman cavidades más grandes después de la reconstrucción estructural.

Tabla 3. Análisis de adsorción-desorción de nitrógeno.

Entrada	Hidrotalcita	S <sub>BET</sub> (m <sup>2</sup> ·g <sup>-1</sup> )	Volumen Poro (cm <sup>3</sup> ·g <sup>-1</sup> )	Tamaño Poro (Å)	d <sub>003</sub> (Å)
1	Sintetizada	44	0.36	165	7.58
2	Calcinada	176	0.73	85	-
3	Reconstruida	95	0.53	175	7.64

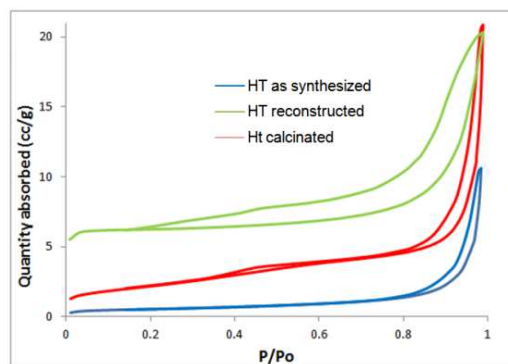


Figura 2. Isothermas de adsorción-desorción de nitrógeno de hidrotalcitas.

Con la intención de comparar la eficiencia de las hidrotalcitas en la formación del enlace amida, se realizó un análisis de la actividad catalítica utilizando diferentes concentraciones de hidrotalcita: sintetizada, calcinada y reconstruida, como se muestra en la Tabla 4. El análisis de los resultados permite concluir que la hidrotalcita calcinada es menos activa que la hidrotalcita reconstruida. Sin embargo, estas hidrotalcitas son más activas que la hidrotalcita sintetizada y la hidrotalcita comercial (HTs Aldrich®). Las hidrotalcitas sintetizada y comercial exhiben comportamientos similares (Tabla 4). Estos resultados confirman las observaciones previas descritas en la literatura sobre la alta actividad catalítica de la hidrotalcita reconstruida en reacciones orgánicas.<sup>28,33</sup> La hidrotalcita sintetizada fue recuperada y reutilizada por al menos 3 ciclos, notando un cierto decremento en el rendimiento de la reacción (1° 80%; 2° 75% y 3° 60%). Desafortunadamente, los intentos de reutilizar la hidrotalcita reconstruida no han sido exitosos.

Con las condiciones de la reacción optimizada para la formación de amidas, se realizaron los estudios entre una variedad de ácidos carboxílicos y aminas. Los resultados están compendiados en la Tabla 4. Todas las reacciones progresaron suavemente y los rendimientos de los productos aislados de las correspondientes amidas fueron 50-95%. Se obtuvieron excelentes rendimientos cuando las reacciones se llevaron a cabo con aminas primarias en presencia de hidrotalcita reconstruida (Tabla 4). El rendimiento es significativamente menor cuando las reacciones para la formación de las amidas, fueron realizadas con aminas impedidas estéricamente o cuando se utiliza ácido benzoico. Sin embargo, en todos los casos la hidrotalcita reconstruida fue más activa que las otras hidrotalcitas, ya que una menor cantidad de catalizador fue necesaria para completar el proceso.

Tabla 4 Síntesis de amidas en presencia de hidrotalcitas<sup>a</sup>.

Entrada	Ácido carboxílico	Amina	Amida	Hidrotalcita	Rendimiento % <sup>b</sup>
1				Comercial 250	90
				Sintetizada 250	90
				Calcinada 200	90
				Reconstruida 150	90
2				Comercial 250	85
				Sintetizada 250	85
				Calcinada 200	87
				Reconstruida 150	90
3				Comercial 250	75
				Sintetizada 250	74
				Calcinada 200	76
				Reconstruida 150	80
4				Comercial 250	60
				Sintetizada 250	60
				Calcinada 200	63
				Reconstruida 150	65
5				Comercial 250	90
				Sintetizada 250	90
				Calcinada 200	90
				Reconstruida 150	95
6				Comercial 250	86
				Sintetizada 250	85
				Calcinada 200	88
				Reconstruida 150	90
7				Comercial 250	72
				Sintetizada 250	70
				Calcinada 200	75
				Reconstruida 150	75
8				Comercial 250	60
				Sintetizada 250	60
				Calcinada 200	64
				Reconstruida 150	70
9				Comercial 250	50
				Sintetizada 250	55
				Calcinada 200	60
				Reconstruida 150	65
10				Comercial 250	55
				Sintetizada 250	55
				Calcinada 200	60
				Reconstruida 150	65
11				Comercial 250	50
				Sintetizada 250	52
				Calcinada 200	60
				Reconstruida 150	60
12				Comercial 250	52
				Sintetizada 250	50
				Calcinada 200	55
				Reconstruida 150	55

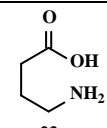
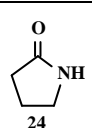
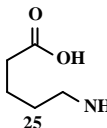
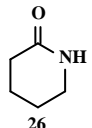
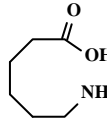
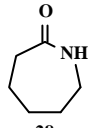
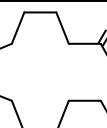
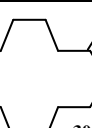
<sup>a</sup> Condiciones de reacción: Ácido carboxílico (1 mmol), amina (1 mmol), EDC (1.1 mmol), HOBT (1.1 mmol), HT (mg), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml), ta, 14 h. <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado posterior a la purificación cromatográfica.

Varios de los macrociclos de origen natural se encuentran frecuentemente como lactamas,<sup>35</sup> por lo que existen muchos ejemplos descritos de la aplicación de lactamización en métodos de cerrado de anillos. En este trabajo, se extiende el estudio a la síntesis de las lactamas **24** y **26** a partir de los aminoácidos **23** y **25** (Tabla 5), utilizando las condiciones ya descritas. En este proceso intramolecular, el comportamiento de las hidrotalcitas es similar al de una reacción intermolecular, se obtuvieron excelentes rendimientos con el material reconstruido.

Usualmente la formación intramolecular de amidas a partir de  $\omega$ -aminoácidos se lleva a cabo utilizando agentes acoplantes y estrategias de macrolactonización.<sup>36</sup> Sin embargo, en la gran mayoría de esos casos la reacción de lactamización debe ser realizada en condiciones de alta dilución y en presencia de un exceso de base para liberar al grupo amino, para dar lugar a la formación de la macrolactama. Por lo tanto, en este trabajo se considera la posibilidad de utilizar una hidrotalcita para liberar al grupo amino a partir de su ion zwitter, permitiendo condiciones suaves de macrolactamización. Así, cuando los  $\omega$ -aminoácidos **27** y **29** se sometieron a condiciones de alta dilución en presencia de EDC, HOBT e hidrotalcitas a temperatura ambiente, las macrolactamas y dímeros fueron obtenidos con excelentes rendimientos. La macrolactama **30** con 13 átomos se obtiene con rendimiento alto (Tabla 5). Mientras que, cuando el  $\omega$ -aminoácido **27** es utilizado para obtener la lactama **28** se obtiene el dímero correspondiente entre 35 y 42%, dependiendo de la hidrotalcita utilizada, pero el monómero es aun el producto mayoritario.



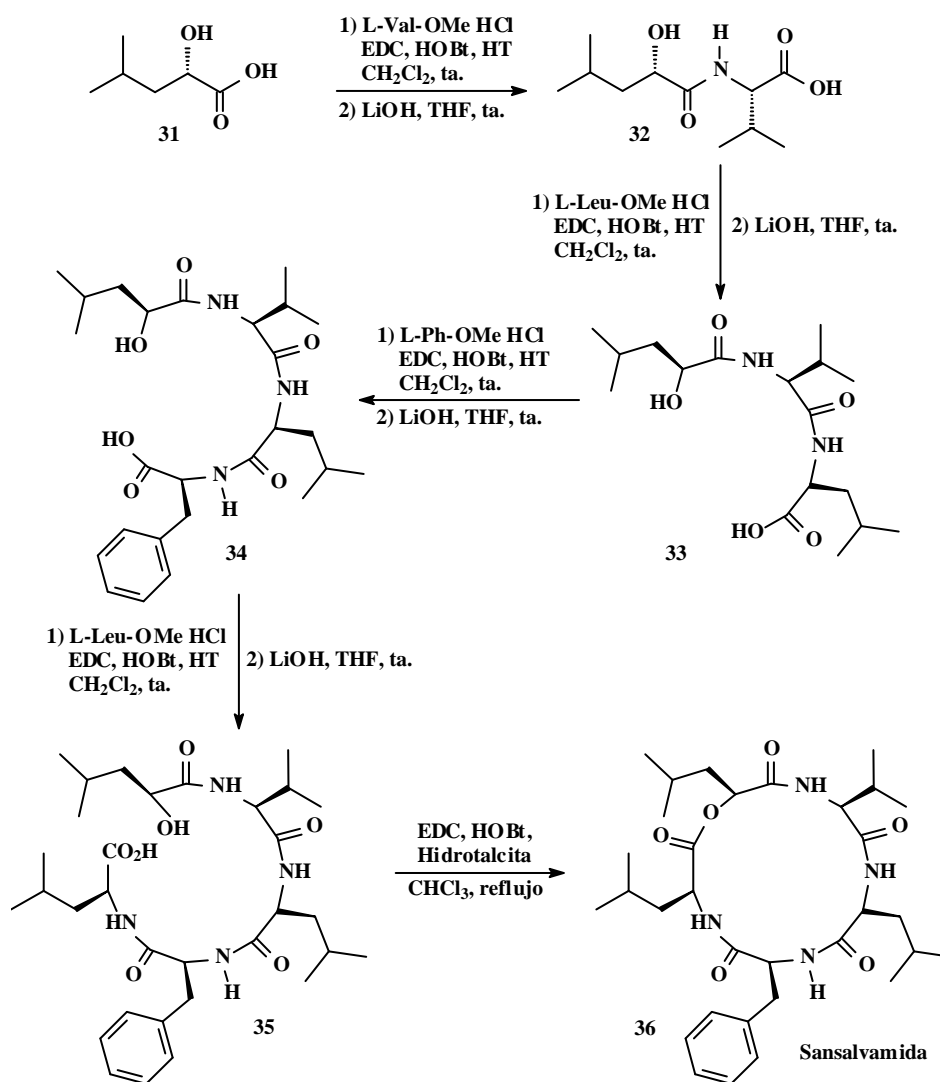
Tabla 5 Síntesis de lactamas en presencia de hidrotalcitas<sup>a,b</sup>

Entrada	Aminoácido	Lactama	Hidrotalcita mg	Rendimiento monómero % <sup>c</sup>	Rendimiento dímero % <sup>c</sup>
1	 23	 24	Comercial 250	95	-
			Sintetizada 250	95	-
			Calcinada 200	95	-
			Reconstruida 150	95	-
2	 25	 26	Comercial 250	95	-
			Sintetizada 250	95	-
			Calcinada 200	95	-
			Reconstruida 150	95	-
3	 27	 28	Comercial 250	60	40
			Sintetizada 250	65	35
			Calcinada 200	58	42
			Reconstruida 150	65	35
4	 29	 30	Comercial 250	90	2
			Sintetizada 250	90	2
			Calcinada 200	90	2
			Reconstruida 150	90	4

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones para la reacción de macrolactamización: aminoácido (1 mmol), EDC (1.1 mmol), HOBt (1.1 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), t.a., 18 h. <sup>b</sup> El aminoácido fue disuelto en THF (10 mL) y lentamente añadido usando un inyector en el curso de 18 h. <sup>c</sup> Rendimiento de producto aislado posterior a la purificación cromatográfica.

Para determinar si la presente metodología es útil para la síntesis de moléculas complejas, se sintetizó la sansalvamida A (**36**) (Esquema 2), la cual es un pentadepsipéptido cíclico aislado de la micela de un hongo de un género *Fusarium*, que es recolectado de la superficie de la alga marina *Halodule wrightii*, que se encuentra en la isla de San Salvador en las Bahamas. Este ciclodepsipéptido tiene un valor IC<sub>50</sub> de 27.4 mg/mL probado en la línea celular 60 del panel del Instituto Nacional del Cáncer de Norte América y un valor IC<sub>50</sub> *in vitro* de 9.8 mg/mL hacia células de carcinoma de colon HCT-116.<sup>37</sup> Además, es un inhibidor del virus codificado tipo 1 topoisomerasa, el cual es probablemente necesario para la replicación del virus *molluscum contagiosum* (MCV).<sup>38</sup> Con este estimulante antecedente biológico y la complicada disponibilidad de sansalvamida A de fuentes naturales, los grupos de Silverman<sup>39</sup> y McAlpine<sup>40</sup> se han enfocado en sintetizar análogos de sansalvamida y evaluar su actividad antitumoral. En el mismo contexto, Jiang<sup>41</sup> ha desarrollado la síntesis total del péptido análogo soportado en un líquido iónico.

En este trabajo, la síntesis total de este ciclopentadepsipéptido **36** se realizó en solución. El alargamiento de la cadena a partir del ácido (*S*)-2-hidroxi-4-metilpentanoico **31**,<sup>42</sup> se llevó a cabo por medio del uso del clorhidrato del éster metílico del aminoácido correspondiente, EDC, HOBT e hidrotalcita comercial, sintética, calcinada o reconstruida como base. Así se logró la incorporación de los residuos de Val, Leu, Phe y Leu para la obtención del  $\omega$ -hidroxiácido **35** (Tabla 6).



Esquema 2 Síntesis de sansalvamida A

Tabla 6 Síntesis de sansalvamida A

Entrada	Producto	Hidrotalcita mg	Rendimiento % <sup>a</sup>
1	Dipéptido <b>32</b>	Comercial 250	90
		Sintetizada 250	90
		Calcinada 200	92
		Reconstruida 150	95
2	Tripéptido <b>33</b>	Comercial 250	91
		Sintetizada 250	92
		Calcinada 200	95
		Reconstruida 150	95
3	Tetrapéptido <b>34</b>	Comercial 250	88
		Sintetizada 250	86
		Calcinada 200	90
		Reconstruida 150	90
4	Pentapéptido <b>35</b>	Comercial 250	90
		Sintetizada 250	90
		Calcinada 200	92
		Reconstruida 150	95
5	Macrolactona <sup>b,c</sup> <b>36</b>	Comercial 250	65
		Sintetizada 250	60
		Calcinada 200	65
		Reconstruida 150	65

<sup>a</sup> Rendimiento de producto aislado después de las reacciones en dos pasos. <sup>b</sup> Reactivos y condiciones para la reacción de macrolactonización:  $\omega$ -hidroxiácido **35** (1 mmol), EDC (1.1 mmol), HOBt (1.1 mmol), CHCl<sub>3</sub> (50 mL), reflujo, 18 h. <sup>c</sup> El  $\omega$ -hidroxiácido fue disuelto en THF (10 mL) y lentamente añadido usando un inyector en el curso de 18 h.

Finalmente, la macrolactonización de  $\omega$ -hidroxiácido **35** se llevó a cabo bajo las condiciones previamente descritas.<sup>19</sup> En las cuatro reacciones de acoplamiento (Tabla 6, entradas 1-4) y la reacción de macrolactonización (Tabla 6, entrada 5) para obtener sansalvamida A, el comportamiento de las hidrotalcitas fue similar al descrito anteriormente. Nuevamente la hidrotalcita reconstruida fue más activa que las otras hidrotalcitas. A partir de estos resultados, es posible considerar que las hidrotalcitas pueden ser muy útiles para la elongación de cadenas peptídicas.

## Conclusiones

El presente estudio demuestra la capacidad de la hidrotalcita para reemplazar bases típicas, como son las aminas terciarias en la síntesis de amidas. En comparación con el protocolo tradicional utilizando agentes acoplantes, este método posee al menos cuatro ventajas:

- La hidrotalcita puede ser fácilmente removida de la mezcla de reacción.
- Reducción de residuos.
- Posible reutilización del catalizador.
- Bajo costo.

Además, este estudio demuestra que la hidrotalcita reconstruida, debido al efecto memoria es más activa en la formación del enlace amida. Finalmente, debido a la importancia biológica de los péptidos, el uso de hidrotalcitas en la elongación de cadenas de oligopéptidos presenta una alternativa atractiva en la síntesis de estas moléculas.

## PARTE EXPERIMENTAL

### *Preparación de hidrotalcita Al/Mg*

Una solución de NaOH (14 g) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.54 g) en 70 mL de agua desionizada se agregó a una solución de Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>•6H<sub>2</sub>O (25.64 g) y Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>•9H<sub>2</sub>O (18.75 g) en 45 mL de agua desionizada. La adición se realizó por goteo en un periodo de 4 h, formando un gel que fue agitado y calentado a 60 °C por 18 h. El gel resultante se enfrió y se lavó con agua desionizada hasta pH 9. El compuesto se secó a 110 °C por 18 h, obteniendo así la hidrotalcita sintetizada.

### *Preparación de hidrotalcita calcinada*

La hidrotalcita calcinada se obtuvo por calentamiento de la hidrotalcita sintetizada a 500 °C en un horno tubular bajo flujo de aire por 8 h.

### *Preparación de hidrotalcita rehidratada*

La hidrotalcita reconstruida se obtuvo por rehidratación de la hidrotalcita calcinada, ésta se suspendió en solución de metanol/agua (v/v, 1/1) a 60 °C con agitación mecánica. El sólido se filtró y secó a 110 °C por una hora.

### **Procedimiento general para la síntesis de amidas**

A Una solución del ácido carboxílico (1 mmol), EDC (1.1 mmol), HOBt (1.1 mmol) e hidrotalcita en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (45 mL), que se mantuvo en agitación, en baño de hielo y bajo atmósfera de argón, se le agregó una solución de la amina (1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (5 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre celita y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (30 mL) y lavado sucesivamente con soluciones de: ácido cítrico al 10% (2 x 25 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 7% (2 x 25 mL) y salmuera (2 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante fue purificado por cromatografía en columna sobre sílica gel.

### *N-Boc-LeuAl-OMe 3*

Siguiendo el procedimiento general, la reacción se realizó con N-Boc-L-leucina **1** (200 mg, 0.865 mmol), clorhidrato del éster metílico de L-alanina **2** (120 mg, 1.470 mmol), HOBt (145 mg, 0.951 mmol), EDC (181 mg, 0.951 mmol) con hidrotalcita comercial (250 mg),

en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (45 mL), para obtener 259 mg de **3** como un sólido blanco (95%, pf 113-114 °C); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> -49.2 (c 0.0116 in MeOH); <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.60 (s a., 1H), 4.90 (s a., 1H), 4.57 (quint,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.11 (s a., 1H), 3.74 (s, 3H), 1.80-1.57 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.40 (d,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.95 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.0$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  173.1, 172.1, 155.6, 80.1, 53.0, 52.4, 48.0, 41.3, 28.3, 24.7, 22.9, 22.0, 18.3.

*N*-(4-*ter*-Butil-fenil)-2-fenilacetamida **6**. Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con ácido fenilacético **4** (200 mg, 1.470 mmol), 4-*ter*-butilanilina **5** (219 mg, 1.470 mmol), HOBt (247 mg, 1.617 mmol), EDC (309 mg, 1.617 mmol) con hidrotalcita comercial (250 mg), para obtener 353 mg de un sólido blanco (90%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.48 (s, 1H), 7.39-7.25 (m, 9H), 3.69 (s, 2H), 1.28 (s, 9H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169.1, 147.3, 135, 134.6, 129.3, 129, 127.4, 125.6, 119.7, 44.6, 34.3, 31.3.

*N*-Bencil-2-fenilacetamida **8**. Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con ácido fenilacético **4** (200 mg, 1.470 mmol), bencilamina **7** (157 mg, 1.470 mmol), HOBt (247 mg, 1.617 mmol), EDC (309 mg, 1.617 mmol) con hidrotalcita comercial (250 mg), para obtener 281 mg de un sólido blanco (85%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.29-7.08 (m, 10H), 5.71 (s a., 1H), 4.32 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 3.53 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171, 138.1, 134.7, 129.4, 129, 128.6, 127.5, 127.4, 127.4, 43.8, 43.6.

4-Fenilacetilmorfolina **10**. Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con ácido fenilacético **4** (200 mg, 1.470 mmol), morfolina **9** (127 mg, 1.470 mmol), HOBt (247 mg, 1.617 mmol), EDC (309 mg, 1.617 mmol) con hidrotalcita comercial (250 mg), para obtener 226 mg de un aceite claro (75%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.35-7.29 (m, 2H), 7.26-7.23 (m, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.63-3.45 (m, 8H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  169.6, 134.8, 128.8, 128.5, 126.9, 66.7, 66.4, 46.5, 42.1, 40.8.

*N*-Ciclohexil-2-fenilacetamida **12**. Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con ácido fenilacético **4** (200 mg, 1.470 mmol), ciclohexilamina **11** (157 mg, 1.470 mmol), HOBt (247 mg, 1.617 mmol), EDC (309 mg, 1.617 mmol) con hidrotalcita comercial (250 mg), para obtener 191 mg de un sólido blanco (60%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.27-7.22 (m, 5H), 5.43 (s a., 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.53 (s, 2H), 1.85-1.81 (m, 2H),

1.63-1.58 (m, 3H), 1.34-1.30 (m, 2H) 1.05-0.98 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170, 135.2, 129.3, 128.9, 127.2, 48.2, 43.9, 32.9, 25.5, 24.7.

*N*-(4-*ter*-Butilfenil)-2-fenoxiacetamida **14**. Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con ácido fenoxilacético **13** (200 mg, 1.315 mmol), 4-*ter*-butilanilina **5** (196 mg, 1.315 mmol), HOBt (221 mg, 1.446 mmol), EDC (276 mg, 1.446 mmol) con hidrotalcita comercial (250 mg), para obtener 335 mg de un sólido blanco (90%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.25 (s a., 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 4H), 7.09-6.99 (m, 3H), 4.61 (s, 2H), 1.33 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.1, 157, 147.8, 134.1, 129.8, 125.8, 122.3, 119.9, 114.8, 67.6, 34.3, 31.3.

*N*-Bencil-2-fenoxiacetamida **15**. Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con ácido fenoxilacético **13** (200 mg, 1.315 mmol), bencilamina **7** (140 mg, 1.315 mmol), HOBt (221 mg, 1.446 mmol), EDC (276 mg, 1.446 mmol) con hidrotalcita comercial (250 mg), para obtener 272 mg de un sólido blanco (86%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36-7.25 (m, 8H), 7.04 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 4.54 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 4.46 (s, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  169, 160.7, 141.7, 129.8, 128.6, 127, 126.8, 121.1, 114.3, 67.1, 44.1.

4-Fenoxiacetilmorfolina **16**. Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con ácido fenoxilacético **13** (200 mg, 1.315 mmol), morfolina **9** (114 mg, 1.315 mmol), HOBt (221 mg, 1.446 mmol), EDC (276 mg, 1.446 mmol) con hidrotalcita comercial (250 mg), para obtener 177 mg de un sólido blanco (72%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32-7.27 (m, 2H), 7.02-6.93 (m, 3H), 4.69 (s, 2H), 3.64 (m, 8H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  166.6, 160.7, 129.8, 121.1, 114.3, 66.3, 64.9, 45.6.

*N*-Ciclohexil-2-fenoxiacetamida **17**. Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con ácido fenoxilacético **13** (200 mg, 1.315 mmol), ciclohexylamine **11** (130 mg, 1.315 mmol), HOBt (221 mg, 1.446 mmol), EDC (276 mg, 1.446 mmol) con hidrotalcita comercial (250 mg), para obtener 184 mg de un sólido blanco (60%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.34-7.29 (m, 2H), 7.02 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.45 (1H, br s), 4.46 (s, 2H), 3.92-3.82 (m, 1H), 1.95-1.10 (m, 10H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  167.1, 157.2, 129.7, 122, 114.7, 67.4, 47.8, 32.9, 25.4, 24.7.

*N*-(4-*ter*-Butilfenil)-benzamida **19**. Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con ácido benzoico **18** (200 mg, 1.639 mmol), 4-*ter*-butilanilina **5** (244 mg, 1.639 mmol), HOBt (275 mg, 1.802 mmol), EDC (344 mg, 1.802 mmol) con hidrotalcita comercial (250 mg), para obtener 207 mg de un sólido blanco (50%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.97 (1H, br s), 7.85 (2H, dt, *J* = 6.9, 1.5 Hz), 7.57 (2H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.53-7.50 (1H, m), 7.46 (2H, d, *J* = 7.5 Hz), 7.38 (2H, dt, *J* = 8.7, 2.1 Hz) 1.33 (9H, s). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 165.9, 147.7, 135.4, 135.2, 131.9, 128.9, 127.1, 126.0, 120.2, 34.5, 31.5.

*N*-Bencilbenzamida **20**. Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con ácido benzoico **18** (200 mg, 1.639 mmol), bencilamina **7** (175 mg, 1.639 mmol), HOBt (275 mg, 1.802 mmol), EDC (344 mg, 1.802 mmol) con hidrotalcita comercial (250 mg), para obtener 190 mg de un sólido blanco (55%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.78 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.6, 7.3 Hz, 2H), 7.37-7.28 (m, 5H), 6.61 (s a., 1H), 4.61 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 167.4, 138.2, 134.4, 131.5, 128.8, 128.6, 128, 127.6, 127, 44.

4-Benzoilmorfolina **21**. Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con ácido benzoico **18** (200 mg, 1.639 mmol), morfolina **9** (142 mg, 1.639 mmol), HOBt (275 mg, 1.802 mmol), EDC (344 mg, 1.802 mmol) con hidrotalcita comercial (250 mg), para obtener 156 mg de un sólido blanco (50%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ g), 7.42-7.37 (m, 5H), 3.85-3.44 (m, 8H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 170.3, 135.3, 129.7, 128.4, 127, 66.8, 46.4.

*N*-Ciclohexilbenzamida **22**. Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con ácido benzoico **18** (200 mg, 1.639 mmol), ciclohexilamina **11** (162 mg, 1.639 mmol), HOBt (275 mg, 1.802 mmol), EDC (344 mg, 1.802 mmol) con hidrotalcita comercial (250 mg), para obtener 173 mg de un sólido blanco (52%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.28 (s a., 1H), 3.92-3.88 (m, 1H), 2.02-1.88 (m, 2H), 1.66-1.63 (m, 2H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.37-1.30 (m, 2H), 1.24-1.17 (m, 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 166.6, 134.9, 131, 128.3, 126.8, 48.6, 33.0, 25.4, 24.8.

Pirrolidin-2-ona **24**. Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con ácido 4-aminobutanoico **23** (200 mg, 1.941 mmol), HOBt (326 mg, 2.135 mmol), EDC (408 mg, 2.135 mmol) con hidrotalcita comercial (250 mg), para obtener 156 mg de un



aceite (95%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.50 (s a., 1H), 3.39 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.35-2.25 (m, 2H), 2.20-2.05 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.3, 42.4, 30.1, 20.9.

*Piperidin-2-ona* **26**. Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con ácido 5-aminopentanoico **25** (200 mg, 1.709 mmol), HOBt (287 mg, 1.879 mmol), EDC (259 mg, 1.879 mmol) con hidrotalcita comercial (250 mg), para obtener 160 mg de un aceite (95%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51 (1H, br s), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.21 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 1.72-1.60 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  172.9, 42, 31.4, 22.1, 20.8.

*Azegan-2-ona* **28**. Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con ácido 6-aminohexanoico **27** (200 mg, 1.526 mmol), HOBt (255 mg, 1.679 mmol), EDC (321 mg, 1.679 mmol) con hidrotalcita comercial (250 mg), para obtener 69 mg de un sólido blanco (40%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.21 (s a., 1H), 3.21 (c,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.45 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 1.80-1.51 (m, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.4, 42.5, 36.5, 30.4, 29.6, 23.1.

*1-Azaciclotridecan-2-ona* **30**. Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con ácido 12-aminododecanoico **29** (200 mg, 0.930 mmol), HOBt (156 mg, 1.023 mmol), EDC (195 mg, 1.023 mmol) con hidrotalcita comercial (250 mg), para obtener 164 mg de un sólido blanco (90%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.23 (s, 1H), 3.21-3.12 (m, 2H), 2.14-2.09 (m, 2H), 1.64-1.19 (m, 18H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  173.5, 38.9, 36.7, 28.1, 26.6, 26.2, 26.1, 25.6, 25.1, 24.8, 24.5, 23.8.

## Síntesis de sansalvamida A

### Ácido (*S*)-2-hidroxi-4-metilpentanoico **31**

A una solución de L-leucina (1g, 7.62 mmol) en 0.5 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (30 mL) en agitación y baño de hielo, se agregó por goteo una solución de  $\text{NaNO}_2$  (3 g, 43.5 mmol) en agua (10 mL) en un periodo de 3 h. Terminada la adición se dejó en agitación a temperatura ambiente por 24 h. La solución se extrajo con éter etílico (2 x 50 mL). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (2 x 50 mL), secadas sobre sulfato de sodio anhidro, filtradas y concentradas al vacío. El producto se recrystalizó de AcOEt-Hexano para obtener 754 mg de **31** como un sólido blanco p.f. 78-80 °C (75%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.6 (s a., 2H), 4.23 (dd,  $J = 7.8, 5.4$  Hz, 1H), 1.89 (non,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 1.62 (ddd  $J = 13.8, 6.6, 5.4$

Hz, 1H), 1.57 (ddd,  $J = 13.8, 7.8, 6.6$  Hz, 1H), 0.95 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.5, 68.7, 43, 24.3, 23, 21.3.

### *O-LeuValOH 32.*

A una solución del clorhidrato del éster metílico de L-valina (1.04 g, 6.24 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (40 mL) se agregó hidrotalcita comercial (850 mg) y se agitó a 0 °C bajo atmósfera de argón, se agregó una solución del hidroxiaácido **31** (680 mg, 5.2 mmol), HOBt (0.79 g, 5.2 mmol) y EDC (1.07 g, 5.2 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 18 h a temperatura ambiente, se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente al vacío. El residuo se disolvió en AcOEt (50 mL), éste se lavó sucesivamente con soluciones de: ácido cítrico al 10% (2 x 25 mL), 7% de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2 x 25 mL) y salmuera (2 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Se obtuvo el hidroxiaácido que se utilizó en la siguiente reacción sin mayor purificación. Al producto crudo en THF (25 mL) se agregó una solución de LiOH (21.6 mL, 54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 4 h. Se separó la fase orgánica y se agregó hielo seco y se evaporó el THF al vacío. La fase acuosa se aciduló con solución de ácido cítrico y se extrajo con AcOEt (2 x 30 mL). Las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener 1.081 g de **32** como un sólido blanco (90 %).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 4.46 (dd,  $J = 9, 4.8$  Hz, 1H), 4.22 (dd  $J = 9.3, 3.9$  Hz, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.59 (ddd  $J = 13.8, 9.3, 6.6$  Hz, 1H), 1.54 (ddd  $J = 13.8, 6.6, 3.9$  Hz, 1H), 0.98 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H) y 0.95 (d,  $J = 6.9$  Hz, 6H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.4, 174.7, 71, 56.8, 43.6, 30.5, 24.6, 23.4, 21.4, 19, 17.5.

### *O-LeuValLeuOH 33.*

Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con el clorhidrato del éster metílico de L-leucina (654 mg, 3.6 mmol), el hidroxiaácido **32** (708 mg, 3 mmol), HOBt (459 mg, 3 mmol), EDC (465 mg, 3 mmol) e hidrotalcita comercial (885 mg). Se obtuvo **33** como un sólido blanco (939 mg, 91%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.38 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.47 (ddd,  $J = 9.3, 7.8, 5.1$  Hz, 1H), 4.34 (dd,  $J = 9, 6$  Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J = 9.9, 3.3$  Hz, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.73-1.42 (m, 5H), 0.95 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.94 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 0.93 (d,  $J = 6.6$

Hz, 3H), 0.9 (d,  $J = 6.9$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.9, 173.9, 170.7, 71.1, 56.9, 50.3, 43.4, 40.5, 30.6, 24.4, 24.0, 23.2, 22.6, 21.3, 21.2, 19.0, 17.5.

*O-LeuValLeuPheOH 34.*

Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con el clorhidrato del éster metílico de L-fenilalanina (719 mg, 3.33 mmol), el hidroxiaácido **33** (957 mg, 2.78 mmol), HOBt (425 mg, 2.78 mmol), EDC (430 mg, 2.78 mmol) e hidrotalcita comercial (885 mg). Se obtuvo **34** como un sólido blanco (1.197 mg, 86%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.42 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.31 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 7.29-7.16 (m, 5H), 7.02 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 5.67 (s a, 2H), 4.71 (ddd,  $J = 7.5, 6.6, 5.4$  Hz, 1H), 4.41 (td,  $J = 8.4, 5.4$  Hz, 1H), 4.32 (dd,  $J = 9.3, 6$  Hz, 1H), 4.09 (dd,  $J = 9.6, 3.3$  Hz, 1H), 3.19 (dd,  $J = 14.1, 5.7$  Hz, 1H), 3.0 (dd,  $J = 14.1, 6.6$  Hz, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.6-1.5 (m, 5H), 1.8 (m, 1H), 0.92 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.91 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 0.9 (d,  $J = 6.3$  Hz, 6H), 0.86 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.2, 172.6, 171.4, 171.1, 136.3, 129.1, 128, 126.4, 70.4, 57.3, 53, 51.6, 43.3, 40.2, 37.1, 30.3, 24.3, 24.2, 23.2, 22.6, 21.4, 21.1, 19, 17.2.

*O-LeuValLeuPheLeuOH 35.*

Siguiendo el procedimiento general, la reacción se llevó a cabo con el clorhidrato del éster metílico de L-leucina (521 mg, 2.39 mmol), el hidroxiaácido **34** (1.17 g, 2.39 mmol), HOBt (365 mg, 2.39 mmol), EDC (370 mg, 2.39 mmol) e hidrotalcita comercial (885 mg). Se obtuvo **35** como un sólido blanco (1.312 g 90%).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.00 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.9 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.5 (d,  $J = 9$  Hz, 1H), 7.23-7.14 (m, 5H), 4.54 (td,  $J = 8.4, 4.8$  Hz, 1H), 4.26 (ddd,  $J = 7.8, 6.9, 6.6$  Hz, 1H), 4.26 (ddd,  $J = 7.8, 6.9, 6.6$  Hz, 1H), 4.17 (dd,  $J = 9, 2.7$  Hz, 1H), 3.85 (td,  $J = 9, 4.2$  Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J = 14.1, 4.8$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 14.1, 8.7$  Hz, 1H), 1.89 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.59 (m, 3H), 1.52-1.32 (m, 5H), 0.84 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 0.83 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 0.82 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.78 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.75 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H), 0.70 (d,  $J = 6.6$  Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  174.4, 174.2, 171.5, 170.5, 137.6, 129.2, 128, 126.2, 69.7, 56.4, 53.2, 51.15, 50.7, 43.7, 40.9, 40.6, 37.2, 31.3, 24.2, 24.1, 24, 23.4, 22.9, 21.7, 21.5, 19.2, 17.7. EMAR ( $\text{FAB}^+$ , M+H) calculado para  $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{O}_7\text{N}_4$  605.3914, encontrado 605.3906.

*Macrolactonización del hidroxiaácido 35. Sansalvamida A 36.*

Una mezcla de HOBt (29 mg, 0.19 mmol), EDC (39 mg, 0.19 mmol) con hidrotalcita comercial (125 mg) en cloroformo libre de etanol (50 mL), se llevó a reflujo. A esta mezcla, se inyectó con una bomba de infusión en un periodo de 18 h una solución del hidroxiaácido **35** (100 mg, 0.16 mmol) en 10 mL de THF. La mezcla de reacción se filtró sobre celita y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en AcOEt (50 mL), se lavó con soluciones de: ácido cítrico al 10% (2 x 30 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 7% (2 x 30 mL) y salmuera (2 x 30 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto se purificó por cromatografía relámpago en columna sobre sílica gel (25 x 2.5 cm). Se eluyó con mezclas de hexano-AcOEt de polaridad creciente. En la fracción eluida con 70% de AcOEt en hexano se obtuvo el ciclodepsipéptido **36** sansalvamida A como un sólido blanco (60 mg, 65 %, Pf. 143-145 °C). <sup>1</sup>H RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 7.28-7.23 (m, 5H), 5.6 (dd, *J* = 9, 4.8 Hz, 1H), 4.71 (dd, *J* = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 4.55 (dd, *J* = 10.8, 4.8 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 9, 5.1 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 3.08 (dd, *J* = 13.8, 10.8 Hz, 1H), 2.07 (oct, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.86-1.64 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.612 (m, 1H), 1.41 (m, 1H), 1.38 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); <sup>13</sup>C RMN (CD<sub>3</sub>OD): δ 174.09, 174.01, 173.6, 172.8, 171.4, 138.7, 130.2, 129.7, 128, 76.3, 60.6, 58.1, 56.4, 52.5, 41.7, 41.3, 39.6, 38, 32.1, 26.2, 26.1, 25.9, 23.5, 23.3, 23.1, 22.4, 22.1, 19.9, 18.7; EM ESI (M+H) 587.4; EMAR (FAB<sup>+</sup>, M+H) calculado para C<sub>32</sub>H<sub>51</sub>O<sub>6</sub>N<sub>4</sub> 587.3809, encontrado 587.3812.

## REFERENCIAS

1. Pattabiraman, V. R., Bode, J. W. *Nature*, **2011**, *480*, 471.
2. a) Ananthanarayanan, V. S., Tetreault, S. Saint-Jean, A., *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 1324; b) Patchett, A. A. *J. Med. Chem.*, **1993**, *36*, 2051; c) de Gasparo, M., Whitebread, S. *Regul. Pept.*, **1995**, *59*, 303; d) Graul, A., Castaner, J. *Drugs Future*, **1997**, *22*, 956; e) Ghose, A. K., Viswanadhan, V. N., Wendoloski, J. J. *J. Comb. Chem.*, **1999**, *1*, 55.
3. a) Carey, J. S., Laffan, D., Thomson, C., Williams, M. T. *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 2337; b) Roughley, S. D., Jordan, A. M. *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 3451.
4. Greenberg, A., Breneman, C. M., Liebman, J. F. *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
5. a) Montalbetti, C. A. G. N., Falque, V. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10827; b) Lippert III, J. W., *ARKIVOC*, **2005**, *xiv*, 87; c) Crespo, L., Sanclimens, Pons, G., M., Giralt, E., Royo, M., Albericio, F. *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 1663; d) Allen, C. L., Williams, J. M. *J. Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 3405; e) El-Faham, A., Albericio, F. *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 6557.
6. a) Ishihara, K., Ohara, S., Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196; b) Al-Zoubi, R. M., Marion, O., Hall, D. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2876; c) Charville, H., Jackson, D., Hodgesc, G., Whiting, A., *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 1813.
7. a) Zhang, B., Feng, P., Cuia, Y., Jiao, N. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7280; b) Bode, J. W., Sohn, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13798; c) Chiang, P-C., Kim, Y., Bode, J. W., *Chem. Commun.*, **2009**, 4566; d) Vora, H. U., Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13796; e) De Sarkar, S., Studer, A. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1992.
8. a) Ekoue-Kovi; K, Wolf, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6302; b) Woo-Jin Yoo and Chao-Jun Li *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13064
9. a) Nordstrøm, L. U., Vogt, H., Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17672; b) Watson, A. J. A.; Maxwell, A. C.; Williams, J. M. *J. Org. Lett.* **2009**, *11*, 2667; c) Muthaiah, S., Ghosh, S. C.; Jee, J.-E.; Chen, C. Zhang, J.; Hong, S. H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3002; d) Chen, C., Zhang, Y., Hong, S. H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 10005; e) Zweifel, T., Naubron, J.-V., Grützmacher, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 559; f) Wang, Y., Zhu, D., Tang, L., Wang, S., Wang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8917.
10. Chan, W.-K., Ho, C.-M., Wong, M.-K, Che, C.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14796.
11. Shen, B., Makley, D. M., Johnston, J. N. *Nature* **2010**, *465*, 1027.
12. a) Li, X., Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5446; b) Wu, X., Stockdill, J. L., Wang, P., Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4098.
13. Sasaki, K., Crich, D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2256.
14. Qin, C., Zhou, W., Chen, F., Ou, Y., Jiao, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12595.

15. a) Ingenito, R., Wenschuh, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4587; b) Kawakami, T., Akaji, K., Aimoto, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1403; c) Rosen, T., Lico, I. M., Chu, D. T. W. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1580; d) Shangguan, N., Katukojvala, S.; Greenberg, R., Williams, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7754; e) Rao, Y., Li, X., Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12924.
16. a) Constable, D. J. C., Dunn, P. J., Hayler, J. D., Humphrey, Leazer, G. R., J. L., Linderman, R. J., Lorenz, K., Manley, J., Pearlman, B. A., Wells, A., Zaks, A., Zhang, T. Y. *Green Chem.*, **2007**, *9*, 411; b) Valeur, E., Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 606; c) Hernández, J. G., Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7107.
17. a) Sels, B. F., De Vos, D. E., Jacobs, P. A. *Catal. Rev. Sci. Eng.*, **2001**, *43*, 443; b) Figueras, F., *Top. Catal.*, **2004**, *29*, 189; Corma, A., Iborra, S. *Adv. Catal.*, **2006**, *49*, 239; c) Debecker, D. P., Gaigneaux, E. M., Busca, G. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 3920.
18. a) Cavani, F., Trifiro, F., Vaccari, A. *Catal. Today*, **1991**, *11*, 173; b) Tichit, D., Coq, B. *CATTECH*, **2003**, *7*, 206; c) Debecker, D. P., Gaigneaux, E. M., Busca, G. *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 3920; d) Palmer, S. J., Frost, R. L., Nguyen, T. *Coord. Chem. Rev.*, **2009**, *253*, 250; e) Vora, H. U., Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 13796; f) Bode, J. W., Sohn, S. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 13798; f) De Sarkar, S., Studer, A. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1992; g) Chiang, P.-C., Kim, Y., Bode, J. W. *Chem. Commun.*, **2009**, 4566; h) Yao, H., Yamamoto, K. *Chem. Asian J.*, **2012**, *7*, 1542; i) Zhang, B., Feng, P., Cui, Y., Jiao, N. *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 7280.
19. a) Cárdenas, J., Morales-Serna, J. A., Sánchez, E., Gaviño, R., Lomas, L., Guerra, N., Negrón, G. *ARKIVOC*, **2005**, *vi*, 428; b) Morales-Serna, J. A., Sánchez, E., Velázquez, R., Bernal, J., García-Ríos, E., Gaviño, R., Negrón-Silva, G., Cárdenas, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 4940.
20. a) Li, P., Xu, J. C. *J. Pept. Res.*, **2000**, *55*, 110; b) Scicinski, J. J., Congreve, M. S., Jamieson, C., Ley, S. V., Newman, E. S., Vinader, V. M., Carr, R. A. E. *J. Comb. Chem.*, **2001**, *3*, 387; c) Carpino, L. A., Imazumi, H., El-Faham, A., Ferrer, F. J., Zhang, C., Lee, Y., Foxman, B. M., Henklein, P., Hanay, C., Muge, C., Wenschuh, H., Klose, J., Beyermann, M., Bienert, M. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 441; d) Katritzky, A. R., Suzuki, K., Singh, S. K. *ARKIVOC*, **2004**, *(i)*, 12.
21. a) König, W., Geiger, R. *Chem. Ber.*, **1970**, *103*, 788; b) McCarthy, D. G., Hegarty, A. F., Hathaway, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 224; c) Barlos, K., Papaioannou, D., Voliotis, S., Prewo, R., Bieri, J. H. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 696; d) Katrinzky, A. R., Malhotra, N., Fan, W. Q., Anders, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 1545; e) Anders, E., Katritzky, A. R., Malhotra, N. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 3698; f) Li, P., Xu, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, *113*; g) Carpino, L. A., Ferrer, F. J. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2793; h) Mahmoud, K. A., Long, Y. T., Schatte, G., Kraatz, H. B. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, *173*; i) Morales-Serna, J. A., Vera, A., Paleo, E., García-Ríos, E., Gaviño, R., García de la Mora, G., Cárdenas, J. *Synthesis*, **2010**, 4261; j) Morales-Serna, J. A., García-Ríos, E., Bernal, J., Paleo, E., Gaviño, R., Cárdenas, J. *Synthesis*, **2011**, 1375.
22. Zhu, J., Zhang, Y., Shi, F., Deng, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 3178.

23. a) Bujdak, J., Faybikova, K., Eder, A., Yongyai, Y., Rode, B. M. *Origins Life Evol. Biosphere*, **1995**, 25, 431; b) Bujdák, J., Rode, B. M. *J. Pept. Sci.*, **2004**, 10, 731.
24. a) Todorova, S., Kadinov, G., Tenchev, K., Caballero, A., Holgado, J. P., Pereñíguez, R. *Catal. Lett.*, **2003**, 91, 149; b) Rimola, A., Sodupe, M., Ugliengo, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 8333.
25. a) Di Cosimo, J. I., Díez, V. K., Xu, M., Iglesia, E., Apesteguía, C. R. *J. Catal.*, **1998**, 178, 499; b) Carja, G., Nakamura, R., Aida, T., Niiyama, H. *Microporous Mesoporous Mater.*, **2001**, 47, 275; c) Schulze, K., Makowski, W., Chyzy, R., Dziembaj, R., Geismar, G. *Appl. Clay Sci.*, **2001**, 18, 59; d) Morato, A., Alonso, C., Coq, B., Medina, F., Cesteros, Y., Sueiras, J. E., Salagre, P., Tichit, D. *Appl. Catal., B*, **2001**, 32, 167; e) Corma, A., Hamid, S. B. A., Iborra, S., Velty, A. *J. Catal.*, **2005**, 234, 340.
26. a) Shen, J., Kobe, J. M., Chen, Y., Dumesic, J. A. *Langmuir*, **1994**, 10, 3902; b) Tichit, D., Lhouty, M. H., Guida, A., Chiche, B. H., Figueras, F., Auroux, A., Bartalini, D., Garrone, E. *J. Catal.*, **1995**, 151, 50; c) Kannan, S. *Catal. Surv. Asia*, **2006**, 10, 117.
27. Guerra-Navarro, N. A., Palacios-Grijalva, L. N., Ángeles-Beltrán, D., Negrón-Silva, G. E., Lomas-Romero, L., González-Zamora, E., Gaviño-Ramírez, R., Navarrete-Bolaños, J. *Molecules*, **2011**, 16, 6561.
28. a) Abelló, S., Medina, F., Tichit, D., Pérez-Ramírez, J., Groen, J. C., Sueiras, J. E., Salagre, P., Cesteros, Y. *Chem.–Eur. J.*, **2005**, 11, 728; b) Xi, Y., Davis, R. J. *J. Catal.*, **2008**, 254, 190; c) Abelló, S., Vijaya-Shankar, D., Pérez-Ramírez, J. *Appl. Catal., A*, **2008**, 342, 119; d) Pfeiffer, H., Lima, E., Lara, V., Valente, J. S. *Langmuir*, **2010**, 26, 4074; e) Xu, C., Gao, Y., Liu, X., Xin, R., Wang, Z. *RSC Adv.*, **2013**, 3, 793.
29. a) Abelló, S., Medina, F., Tichit, D., Pérez-Ramírez, J., Cesteros, Y., Salagre, P., Sueiras, J. E. *Chem. Commun.*, **2005**, 1453; b) Ionescu, R., Pavel, O. D., Bîrjega, R., Zăvoianu, R., Angelescu, E. *Catal. Lett.*, **2010**, 134, 309; c) Pavel, O. D., Zăvoianu, R., Bîrjega, R., Angelescu, E. *Catal. Commun.*, **2011**, 12, 845.
30. a) Rao, K. K., Gravelle, M., Sánchez-Valente, J., Figueras, F. *J. Catal.*, **1998**, 173, 115; b) Roelofs, J. C. A. A., Lensveld, D. J., van Dillen, A. J., de Jong, K. P. *J. Catal.*, **2001**, 203, 184; c) Tichit, D., Lutic, D., Coq, B., Durand, R., Teissier, R. *J. Catal.*, **2003**, 219, 167; d) Ebitani, K., Motokura, K., Mori, K., Mizugaki, T., Kaneda, K. *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 5440; e) Sharma, S. K., Parikh, P. A., Jasra, R. V. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2008**, 286, 55; f) Sharma, S. K., Parikh, P. A., Jasra, R. V. *Appl. Catal., A*, **2010**, 386, 34.
31. a) Climent, M. J., Corma, A., Iborra, S., Primo, J. *J. Catal.*, **1995**, 151, 60; b) Guida, A., Lhouty, M. H., Tichit, D., Figueras, F., Geneste, P. *Appl. Catal., A*, 1997, **164**, 251; c) Kantam, M. L., Choudary, B. M., Reddy, C. V., Rao, K. K., Figueras, F. *Chem. Commun.*, **1998**, 1033.
32. Choudary, B. M., Kantam, M. L., Reddy, C. R. V., Rao, K. K., Figueras, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1999**, 146, 279.
33. Xi, Y., Davis, R. J. *J. Catal.*, **2009**, 268, 307.
34. Angelescu, E., Pavel, O. D., Bîrjega, R., Florea, M., Zăvoianu, R. *Appl. Catal., A*, **2008**, 341, 50.

35. a) Albrecht, A., Albrecht, L., Janecki, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2747; b) Hassan, H. M. A. *Chem. Commun.*, **2010**, 46, 9100.
36. Parenty, A., Moreau, X., Niel, G., Campagne, J.-M. *Chem. Rev.* **2013**, 113, PR1-PR40
37. Belofsky, N. G., Jensen, R. P., Fenical, W. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2913.
38. Hwang, Y., Rowley, D., Rhodes, D., Gertsch, J., Fenical, W., Bushman, F. *Mol. Pharmacol.*, **1999**, 55, 1049.
39. a) Lee, Y., Silverman, R. B. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3743; b) Silverman, R. B., Gu, W., Liu, S. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 4171; c) Liu, S., Gu, W., Lo, D., Ding, X.-Z., Ujiki, M., Adrian, T. E., Soff, G. A., Silverman, R. B. *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 3630; d) Ujiki, M. B., Milam, B., Ding, X.-Z., Roginsky, A. B., Salabat, M. R., Talamonti, M. S., Bell, R. H., Gu, W., Silverman, R. B., Adrian, T. E. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2006**, 340, 1224.
40. a) Carroll, C. L., Johnston, J. V. C., Kecec, A., Brown, J. D., Parry, E., Cajica, J., Medina, I., Cook, K. M., Corral, R., Pan, P. S., McAlpine, S. R. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 3481; b) Pan, P. S., Curtis, F. A., Carroll, C. L., Medina, I., Liotta, L. A., Sharples, G., McAlpine, S. R. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 4731; c) Styers, T. J., Kecec, A., Rodriguez, R., Brown, J. D., Cajica, J., Pan, P. S., Parry, E., Carroll, C. L., Medina, I., Corral, R., Lopera, S., Otrubova, K., Pan, C. M., McGuireb, K. L., McAlpine, S. R. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 5625; d) Otrubova, K., Styers, T. J., Pan, P. S., Rodriguez, R., McGuire, K. L., McAlpine, S. R. *Chem. Commun.*, **2006**, 1033.
41. Chen, L., Zheng, M., Zhou, Y., Liu, H., Jiang, H. *Synth. Commun.*, **2008**, 38, 239.
42. Degerbeck, F., Fransson, B., Grehn, L., Ragnarsson, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 11, 23050.



## **CAPÍTULO IV**

### **ADICIÓN FÁCIL Y EFICIENTE DE ALQUINOS TERMINALES A ÉSTERES DE HIDROXIBENZOTRIAZOL: SÍNTESIS DE D- *ERITRO*-ESFINGOSINA USANDO INONAS COMO INTERMEDIARIO CLAVE**

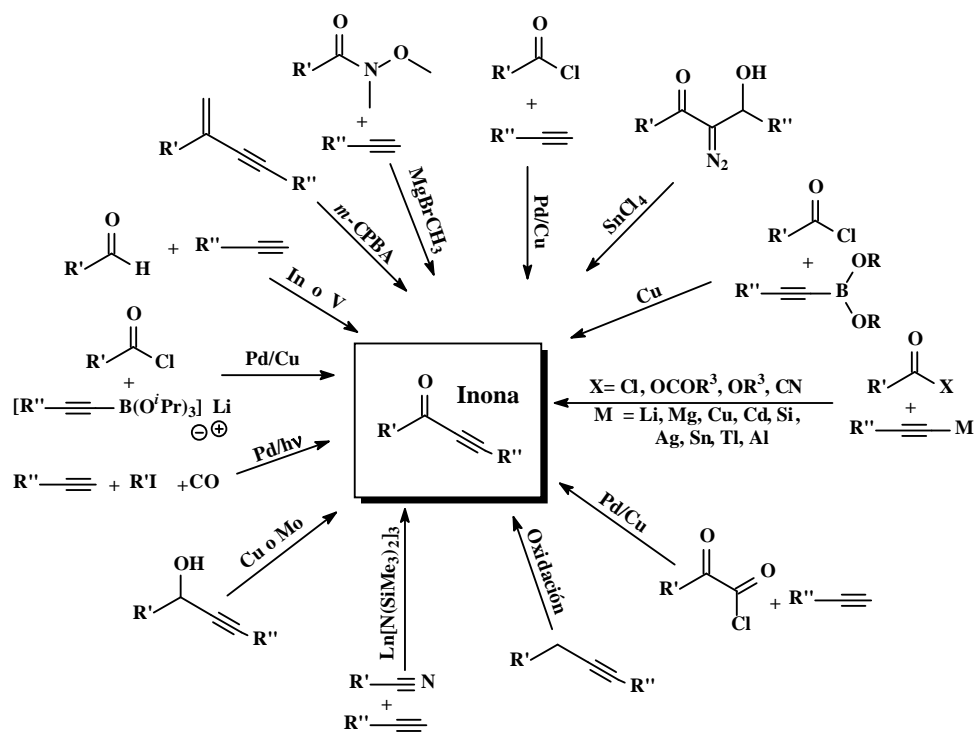
## ANTECEDENTES.

La síntesis de compuestos carbonil  $\alpha,\beta$ -acetilénicos o inonas, ha atraído considerable interés porque se han probado como intermediarios clave en la síntesis de productos naturales,<sup>1</sup> plataformas acetilénicas,<sup>2</sup> alquinonas ferrocenil conjugadas,<sup>3</sup> enonas  $\alpha$ -bromo- $\beta$ -cianotrasustituidas,<sup>4</sup>  $\beta$ -enaminonas,<sup>5</sup> alcoholes propargílicos quirales,<sup>6</sup>  $\beta$ -hidroxiinonas,<sup>7</sup> azulenos,<sup>8</sup> compuestos bicíclicos [3.3.1],<sup>9</sup> ciclobutendionas,<sup>10</sup> paraciclofanos<sup>11</sup> y una amplia variedad de sistemas heterocíclicos tales como: 4,4-difluorofuran-3-onas,<sup>12</sup> 2,5-dihidropirroles,<sup>13</sup> 2,3-dihidropirranonas,<sup>14</sup> 1,4-oxazepinas y 1,3-oxazinas,<sup>15</sup> pirrolin-4-ona,<sup>16</sup> quinolinas,<sup>17</sup> isoxazolino[4,5-*c*]quinolinas<sup>18</sup> y triazoles.<sup>19</sup> Además, en una forma elegante, los compuestos carbonil  $\alpha,\beta$ -acetilénicos forman parte de procesos multipasos en un solo recipiente para la síntesis de pirazoles,<sup>20</sup> 3-carbonilquinolina,<sup>21</sup> benzodiazepinas 2,4-disustituidas,<sup>22</sup> triazoles,<sup>23</sup> 4-iodopirroles<sup>24</sup> y dihidropirranonas sustituidas enantioméricamente enriquecidas.<sup>25</sup>

A partir de la notable utilidad de las inonas, muchos químicos orgánicos se han enfocado en el desarrollo de métodos para sintetizarlas, con la meta de explorar nuevas estrategias de síntesis, las cuales incluyen (Esquema 1):

- La reacción de acoplamiento de cloruros de acilo con alquinos terminales catalizada por paladio.<sup>26</sup>
- La acilación de agentes alquilorganometálicos basada en plata,<sup>27</sup> cobre,<sup>28</sup> talio,<sup>29</sup> antimonio,<sup>30</sup> litio,<sup>31</sup> zinc,<sup>32</sup> indio<sup>33</sup> silicio,<sup>34</sup> aluminio<sup>35</sup> y estaño.<sup>36</sup>
- Las reacciones de acoplamiento cruzado de alquilboronatos con cloruros de ácido mediados por CuCl.<sup>37</sup>
- La reacción de cloruros de ácido con alquiltriisopropoxiboratos de litio catalizada por paladio.<sup>38</sup>
- La adición del agente alquil litio a amidas de morfina<sup>39</sup> y amidas Weinreb.<sup>40</sup>
- La adición de alquinos terminales a nitrilos catalizada por paladio y metales lantánidos.<sup>41</sup>
- La carbonilación catalizada por paladio de alquinos terminales.<sup>42</sup>
- La oxidación de alcoholes propargílicos.<sup>43</sup>

- La oxidación de alquinos usando cantidades estequiométricas<sup>44</sup> y catalíticas<sup>45</sup> de complejos de cromo (VI), hidroperóxido de *ter*-butilo/dióxido de selenio,<sup>46</sup> CuCl<sub>2</sub>/hidroperóxido de *ter*-butilo<sup>47</sup> o *N*-hidroperoxiftalamida<sup>48</sup> en presencia de metales de transición [Cr(VI), Cu(II), Fe(II) y Fe(IV)] y caprolactamida dirodio(II) en agua.<sup>49</sup>
- La adición nucleofílica oxidativa de un aldehído a un acetiluro de vanadio<sup>50</sup> o acetiluro de indio.<sup>51</sup>
- La fragmentación del anillo de ciclodiazocarbonilos.<sup>52</sup>
- El rompimiento oxidativo de 1,3-eninos usando *m*-CPBA.<sup>53</sup>



Esquema 1. Síntesis de inonas

A pesar de haberse logrado avances considerables, la síntesis de inonas en altos rendimientos con grupos funcionales tolerantes es aun un desafío importante. Una propuesta alternativa es la transformación de ácidos carboxílicos a un intermediario estable y altamente reactivo que pueda ser formado bajo condiciones suaves. En este contexto, se consideró la posibilidad de usar 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida (EDC) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt), un sistema acoplante clásico en la

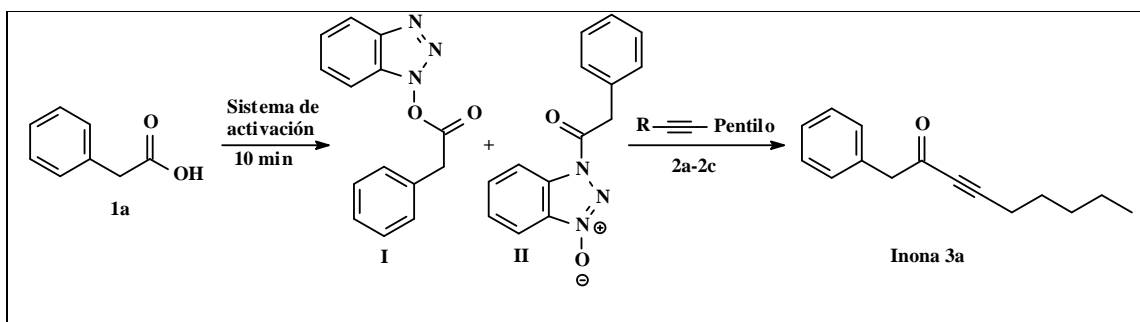
química de péptidos,<sup>54</sup> para proveer los ésteres de hidroxibenzotriazol **I** y **II** (Esquema 2), que pueden ser una alternativa atractiva para reemplazar a los cloruros de ácido en la síntesis de inonas. Se sabe que las carbodiimidias deshidratan al ácido carboxílico promoviendo la adición nucleofílica de un grupo alcoxi, el cual resulta en el éster<sup>55</sup> o lactona<sup>56</sup> correspondiente. Mientras que el HOBt ha venido a solucionar los problemas de reacciones laterales en la formación de enlaces peptídicos, tales como la formación de la *N*-acilurea y la racemización. Numerosos derivados de HOBt han sido sintetizados para ser usados también en reacciones en solución o en fase sólida.<sup>57</sup> Sin embargo, en todos los casos, las especies **I** y **II** fueron propuestas como intermediarios de reacción (Esquema 2).<sup>58</sup> En estudios previos, los ésteres de hidroxibenzotriazol **I** y **II** han sido intermediarios importantes en la síntesis de macrolactonas,<sup>59</sup> *ter*-butilésteres<sup>60</sup> y alcoholes a partir de ácidos carboxílicos.<sup>61</sup> Así, en este estudio se describe una fácil y eficiente síntesis de inonas basada en la alta reactividad de los ésteres de hidroxibenzotriazol **I** y **II**, los cuales son formados *in situ* a temperatura ambiente. Los acetiluros de litio permiten la alquilación de una variedad de ácidos carboxílicos en rendimientos que van del 40 a 92%. Finalmente, se utilizó la reacción como paso clave en la síntesis total de *D-eritro*-esfingosina.

## Resultados y discusión

La formación de los ésteres de hidroxibenzotriazol **I** y **II** es un proceso rápido, que puede ser desarrollado a temperatura ambiente en diferentes disolventes, tales como: CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o THF, sin la necesidad de usar condiciones anhidras. Así, inicialmente el estudio comenzó con la formación de los ésteres de hidroxibenzotriazol del ácido fenilacético **1a** a partir de un sistema EDC/HOBt en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Una vez que los ésteres de hidroxibenzotriazol se han formado, lo cual puede ser observado en ccf por la desaparición del ácido fenilacético, el disolvente es eliminado y si se desea eliminar los residuos de agua, los intermediarios pueden ser co-distilados con tolueno o secados al vacío. La mezcla de reacción que contiene los ésteres de hidroxibenzotriazol **I** y **II**, se disuelve en THF anhidro y se adiciona el pentilacetiluro de litio **2a** en THF, proporcionando la inona esperada **3a** en 92 % (Tabla 1). Se obtienen resultados similares cuando la formación de los ésteres de hidroxibenzotriazol se lleva a cabo con otro sistema importante en la química de péptidos para la activación de ácidos carboxílicos: hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)fosfonio (BOP) y trietilamina (TEA), el cual evita el uso de carbodiimidias y como consecuencia

la formación de ureas (Tabla 2). Desafortunadamente, los intentos para generar acetiluros usando otras bases como hidrotalcita o fosfaceno (EtP2), no dieron lugar a la formación del producto deseado **3a** (Tabla 1). De la misma forma, cuando la reacción se llevó a cabo bajo las condiciones de Sonogashira ( $\text{Pd}^0/\text{Cu}^I$ ), no se formó la inona **3a** aún después de un tiempo de reacción largo. En este caso se obtuvo una mezcla de reacción compleja. (Tabla 1).

Tabla 1. Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis de la inona **3a**



Entrada	R	Sistema de activación	Condiciones de reacción	Rendimiento (%) <sup>d</sup>
1	2a Li <sup>a</sup>	EDC/HOBt <sup>b</sup>	THF, -70°C, 15 min. y después t.a. 15 min.	92
2	2c H	EDC/HOBt <sup>b</sup>	P <sub>2</sub> -Et, THF, -70°C 15 min. y después t.a. 15 min.	-
3	2c H	EDC/HOBt <sup>b</sup>	P <sub>2</sub> -Et, THF, t.a. 18h.	-
4	2c H	EDC/HOBt <sup>b</sup>	Hidrotalcita, THF, reflujo, 18 h.	-
5	2a Li <sup>a</sup>	TEA/BOP <sup>c</sup>	THF, -70°C 15 min. Y después t.a. 15 min.	92
6	2c H	EDC/HOBt <sup>b</sup>	[PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , CuI, TEA, THF o 1,4-dioxano, t.a. a reflujo, 1 h a 18 h.	-
7	2c H	TEA/BOP <sup>c</sup>	[PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , CuI, TEA, THF o 1,4-dioxano, t.a. a reflujo, 1 h a 18 h.	-

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones para preparar los acetiluros de litio: Alquino (1 mmol), *n*-BuLi (1.5 mmol), THF, -70 °C, 15 min.

<sup>b</sup> Reactivos y condiciones: Ácido carboxílico (1 mmol), EDC (1.1 mmol), HOBt (1.1 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 10 min. La fase orgánica fue concentrada al vacío y después co-distilada con tolueno seco (3 x 5 mL).

<sup>c</sup> Reactivos y condiciones: Ácido carboxílico (1 mmol), BOP (1.1 mmol), TEA (1.1 mmol), THF, t.a., 20 min. La fase orgánica fue concentrada al vacío y después co-distilada con tolueno seco (3 x 5 mL).

<sup>d</sup> Rendimiento de producto aislado después de purificación cromatográfica

Con las condiciones ya optimizadas, se investigó el alcance de las reacciones con diferentes ácidos carboxílicos. Ácidos carboxílicos aromáticos y alifáticos fueron suavemente sometidos a la transformación generando los productos deseados **3b-3k**,

con rendimientos que van de moderados a excelentes (40-92%, Tabla 2). Por otra parte, las reacciones con los ácidos carboxílicos aromáticos **1b-1d** procedieron bien para dar las inonas **3b-3d** y **3g-3i** (Tabla 2). Los ácidos carboxílicos alifáticos **1e** y **1f** condujeron a rendimientos moderados.

Tabla 2. El alcance de la reacción para la síntesis de inonas a partir de ésteres de hidroxibenzotriazol y acetiluros de litio.

Entrada	Ácido carboxílico	Alquino terminal <sup>a</sup>	Producto	Sistema de activación	Rendimiento % <sup>c</sup>
1		Li-C≡C-Pent		EDC/HOBt <sup>b</sup>	75
2		Li-C≡C-Pent		EDC/HOBt <sup>b</sup>	60
3		Li-C≡C-Pent		EDC/HOBt <sup>b</sup>	70
4		Li-C≡C-Pent		EDC/HOBt <sup>b</sup>	60
5		Li-C≡C-Pent		EDC/HOBt <sup>b</sup>	65
6		Li-C≡C-Ph		EDC/HOBt <sup>b</sup>	78
7		Li-C≡C-Ph		EDC/HOBt <sup>b</sup>	75
8		Li-C≡C-Ph		EDC/HOBt <sup>b</sup>	77
9		Li-C≡C-Ph		EDC/HOBt <sup>b</sup>	65
10		Li-C≡C-Ph		EDC/HOBt <sup>b</sup>	68

<sup>a</sup> Reactivos y condiciones para preparar los acetiluros de litio: Alquino (1 mmol), *n*-BuLi (1.5 mmol), THF, -70 °C, 15 min.

<sup>b</sup> Reactivos y condiciones: Ácido carboxílico (1 mmol), EDC (1.1 mmol), HOBt (1.1 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t.a., 10 min. La fase orgánica fue concentrada al vacío y después co-distilada con tolueno seco (3 x 5 mL).

<sup>c</sup> Rendimiento de producto aislado después de purificación cromatográfica

El alcance de esta reacción con diferentes sistemas de activación fue investigado usando TEA/BOP, obteniendo resultados similares a los conseguidos con EDC/HOBt. Es meritorio de notar que en ambos sistemas, el tiempo de activación varía de ácidos carboxílicos aromáticos a ácidos carboxílicos alifáticos. Para los alifáticos son suficientes tiempos cortos (10 a 30 min); mientras que los aromáticos necesitan una hora o más. Sin embargo, la reacción de activación es fácil de monitorear por ccf, lo que permite determinar cuando la activación se ha completado.

Finalmente, para determinar si la metodología es útil para la síntesis de moléculas complejas y biológicamente relevantes, se examinó la aplicabilidad de la reacción a la síntesis de *D-eritro*-esfingosina **9** a partir del derivado del ácido L-serina **5** (Esquema 2).

Los esfingolípidos, nombrados así por Johann Ludwig Wilhelm Thudichum<sup>62</sup> en 1884, debido a lo enigmático de su función biológica en la química cerebral, “enigmática como la esfinge griega”, han sido identificadas en las últimas décadas como una familia de moléculas de señalización, siendo representativa la esfingosina **9**.<sup>63</sup> Los esfingolípidos junto con glicerofosfolípidos y el colesterol, son bloques de construcción que juegan papeles esenciales como componentes estructurales de células membranales, y participan en procesos fisiológicos de alto nivel incluyendo la inflamación y la vasculogénesis.<sup>64</sup> Estudios recientes demuestran la participación de esfingolípidos en muchas de las enfermedades humanas más comunes, incluyendo infecciones por microorganismos, diabetes, una serie de cánceres, Alzheimer y muchas otras.<sup>65</sup>

La estructura básica de un esfingolípido consiste de esfingosina ligada a un ácido graso vía un enlace amida, entre el grupo 2-amino y un grupo de cabeza polar en la posición C-1 vía un enlace éster. Existen cuatro estereoisómeros de la esfingosina con un amplio intervalo de actividades biológicas. El isómero *D-eritro* es el metabolito más común y ha sido meticulosamente estudiado. Ya que la esfingosina y sus derivados están disponibles en cantidad limitada de fuentes naturales, existe un continuo interés en el desarrollo de métodos eficientes para su síntesis. Hay muchos métodos descritos en la literatura<sup>66</sup> para sintetizar esfingosina y pueden ser clasificados en cuatro categorías:

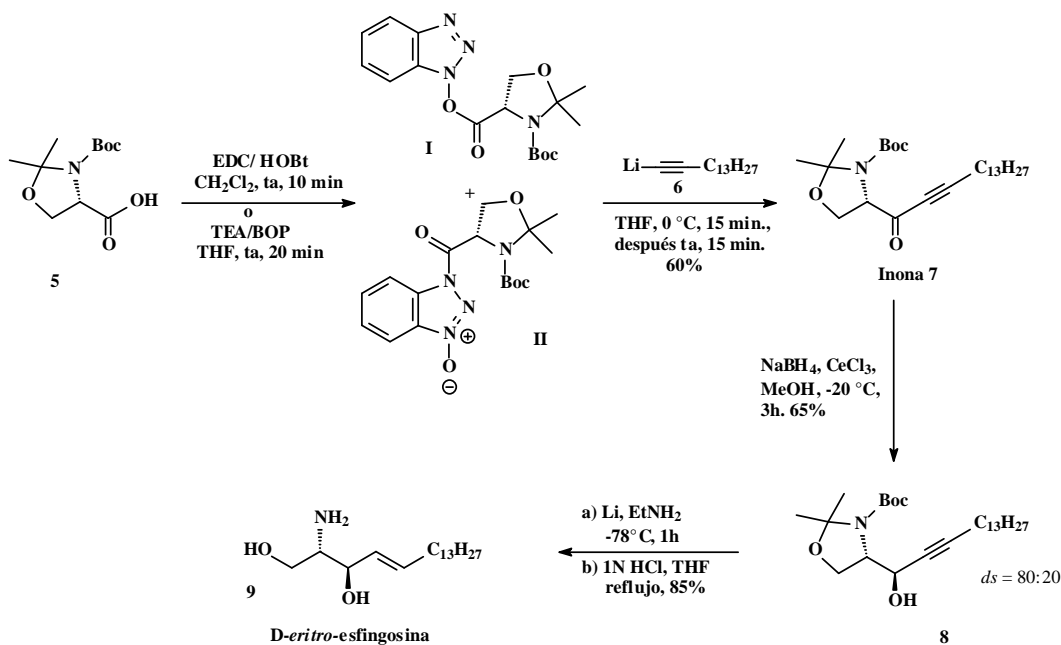
- En la primera, los carbohidratos son usados como la fuente de quiralidad.
- La epoxidación asimétrica para generar selectivamente los centros asimétricos de interés.



- La tercera depende de una reacción aldólica con un auxiliar quiral.
- El uso del aminoácido serina como fuente de quiralidad.

Sin embargo, la mayoría de los métodos requiere reacciones de múltiples pasos que resultan en rendimientos totales bajos. En este caso, nuestra opción de material inicial fue establecida por el tipo de reacción que estaba planeada usarse para desarrollar una síntesis eficiente y rentable. Así, la síntesis comenzó con la adición del acetiluro de litio **6** a los ésteres de hidroxibenzotriazol **I** y **II** para obtener la inona **7** en buenos rendimientos (60%).

La reducción de la inona **7** con  $\text{NaBH}_4$  en presencia de  $\text{CeCl}_3$ , generó dos diastereoisómeros con una relación de diastereoselectividad 80:20. El diastereoisómero (4*S*,1*R*) deseado fue obtenido como el isómero mayoritario **8** (65% rendimiento). La reducción del alquino bajo condiciones de reducción de Benkeser y la eliminación de los grupos protectores (85% rendimiento) permitieron obtener *D-eritro*-esfingosina **9** (Esquema 2). La síntesis fue llevada a cabo con un rendimiento global de 33 %.



Esquema 2. Síntesis de *D-eritro*-esfingosina

La síntesis total a partir del ácido derivado de la L-serina **5** fue realizada en solo cuatro pasos:

1. Preparación de la inona.

2. Reducción diastereoselectiva del compuesto carbonílico.
3. Reducción del alquino.
4. Eliminación del grupo protector.

La *D-eritro*-esfingosina **9** se obtuvo con las siguientes propiedades físicas: pf 72–74 °C (lit<sup>66b</sup> pf 72–75 °C),  $[\alpha]_D - 1.6$  (*c* 0.9 en CHCl<sub>3</sub>) (lit<sup>66b</sup>  $[\alpha]_D - 1.6$ ) (*c* 1 en CHCl<sub>3</sub>). Los datos espectroscópicos de los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C fueron consistentes con los datos descritos para el producto sintético.<sup>66d</sup>

## Conclusiones.

Se ha desarrollado un nuevo protocolo para la síntesis de inonas en rendimientos que van de 40 a 92% a partir de ésteres de hidroxibenzotriazol y acetiluros de litio. Esta propuesta permite la síntesis eficiente de *D-eritro*-esfingosina en cuatro pasos a partir del derivado de L-serina con rendimiento global de 33%. Se considera que el protocolo da a conocer un uso atractivo de los ésteres de hidroxibenzotriazol como precursor de sintones de acilo, que van más allá de su simple uso como intermediarios de acoplamiento peptídicos.

## PARTE EXPERIMENTAL

### Procedimiento general para la preparación de ésteres de hidroxibenzotriazol:

Una solución del ácido carboxílico (1 mmol), EDC (1.1 mmol) y HOBt (1.1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) se agitó a temperatura ambiente hasta desaparición de la materia prima. El curso de la reacción se siguió por ccf, el disolvente fue eliminado a presión reducida y el residuo fue co-destilado tres veces con tolueno anhidro para obtener los ésteres de hidroxibenzotriazol **I** y **II**. Estos compuestos fueron disueltos en THF anhidro (5 mL) y se mantuvieron bajo atmósfera de argón antes de ser usados en la siguiente reacción.

### Procedimiento general para la síntesis de inonas:

En un matraz de fondo redondo de 50 mL y seco, equipado con una barra de agitación, se agregó una solución del acetileno (3 mmol) en THF anhidro (10 mL) en atmósfera de argón. La solución se enfrió a -78 °C antes de agregar, vía jeringa a través de un septum *n*-BuLi (3.1 mmol, 1.6 M en hexanos). La reacción se mantuvo en agitación por 15 min a -78 °C. La solución de los ésteres de hidroxibenzotriazol en THF anhidro se agregó lentamente a través del septum usando una jeringa. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min a -78 °C. Se retiró el baño de enfriamiento y se permitió que la solución alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se extinguió adicionando una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La mezcla de reacción se extrajo con AcOEt (3x 15 mL). Las fases orgánicas reunidas se lavaron sucesivamente con soluciones de: ácido cítrico al 10% (2 x 20 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 10% (2 x 20 mL) y salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, filtraron y concentraron a presión reducida. El material resultante fue purificado por cromatografía relámpago en sílica gel, usando mezclas de hexano-AcOEt de polaridad creciente.

Siguiendo los procedimientos generales descritos para la obtención de los ésteres de hidroxibenzotriazol e inonas, a continuación se presentan los rendimientos de la reacción y caracterización de los productos.

#### 1-Fenilnon-3-in-2-ona (**3a**)

La reacción se realizó con ácido fenilacético **1a** y heptin-Li **2a**. Se obtuvo **3a** como un sólido blanco (196 mg, 92%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.25-7.36 (m, 5H), 3.82 (s, 2H), 2.31 (t *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H);

$^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  185.5, 133.4, 129.9, 128.7, 127.4, 96.7, 80.8, 52.3, 31, 27.4, 22.2, 19.1, 14.

### **1-Feniloct-2-in-1-ona (3b)**

La reacción se realizó con ácido benzoico **1b** y heptin-Li **2a**. Se obtuvo **3b** como un aceite (150 mg, 75%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.13 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 2.49 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.34-1.48 (m, 4H), 0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  178.2, 136.9, 133.8, 129.5, 128.4, 96.8, 79.6, 31, 27.4, 22, 19.1, 13.8.

### **1-(4-Clorofenil)oct-2-in-1-ona (3c)**

La reacción se realizó con ácido 4-clorobenzoico **1c** y heptin-Li **2a**. Se obtuvo **3c** como un aceite (140 mg, 60%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 y 7.45 (AA'BB', 4H), 2.50 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.34-1.47 (m, 4H), 0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177, 140.5, 135.5, 131.0, 128.9, 97.6, 79.5, 31.2, 27.6, 22.2, 19.3, 14.

### **1-(4-Metoxifenil)oct-2-in-1-ona (3d)**

La reacción se realizó con ácido 4-metoxibenzoico **1d** y heptin-Li **2a**. Se obtuvo **3d** como un aceite (161 mg, 70%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.10 y 6.94 (AA'BB', 4H), 3.88 (s, 3H), 2.48 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.34-1.47 (m, 4H), 0.93 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  177, 164.4, 132, 130.4, 113.8, 95.1, 79.7, 55.6, 31.2, 27.6, 22.2, 19.2, 14.

### **Undec-5-in-4-ona (3e)**

La reacción se realizó con ácido butírico **1e** y heptin-Li **2a**. Se obtuvo **3e** como un aceite (99 mg, 60%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.49 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.31-1.41 (m, 4H), 0.93 (m, 6H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  188.5, 94.3, 81.0, 47.5, 31.1, 27.5, 22.2, 19.0, 17.7, 13.9, 13.6.

### **2-Metilundec-5-in-4-ona (3f)**

La reacción se realizó con ácido 3-metilbutanoico **1f** y heptin-Li **2a**. Se obtuvo **3f** como un aceite (117 mg, 65%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.40 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 2.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.29-1.41 (m, 4H), 0.95 (d,  $J = 6.6$  Hz, 6H), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  188.4, 94.3, 81.2, 54.6, 31.1, 27.5, 25.3, 22.5, 22.2, 19.0, 14.

### **1,3-Difenilprop-2-in-1-ona (3g)**

La reacción se realizó con ácido benzoico **1b** y feniletinil-Li **4a**. Se obtuvo **3g** como un aceite (160 mg, 78%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.19 (dd, *J* = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 5H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 178.2, 137, 134.4, 133.3, 131.1, 129.8, 129, 128.9, 120.2, 93.4, 87.2.

### **1-(4-Clorofenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona (3h)**

La reacción se realizó con ácido 4-clorobenzoico **1c** y feniletinil-Li **4a**. Se obtuvo **3h** como un aceite (180 mg, 75%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.16 y 7.70 (AA'BB', 4H), 7.51-7.40 (m, 5H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.4, 140.6, 135.3, 132.9, 130.8, 130.7, 128.8, 128.6, 119.8, 93.5, 86.5.

### **1-(4-Metoxifenil)-3-fenilprop-2-in-1-ona (3i)**

La reacción se realizó con ácido 4-metoxibenzoico **1d** y feniletinil **4a**. Se obtuvo **3i** como un aceite (182 mg, 77%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.09 y 6.87 (AA'BB', 4H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.32-7.28 (m, 3H), 3.76 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.6, 164.5, 132.9, 131.9, 130.6, 130.2, 128.6, 120.2, 113.8, 92.3, 86.9, 55.5.

### **1-Fenilhex-1-in-3-ona (3j)**

La reacción se realizó con ácido butírico **1e** y feniletinil-Li **4a**. Se obtuvo **3j** como un aceite (112 mg, 65%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.57 (m, 2H), 7.47-7.37 (m, 3H), 2.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.79 (sext, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 188.1, 133, 130.6, 128.6, 120.1, 90.5, 87.8, 47.4, 17.7, 13.6.

### **5-Metil-1-fenilhex-1-in-3-ona (3k)**

La reacción se realizó con ácido 3-metilbutanoico **1f** y feniletinil-Li **4a**. Se obtuvo **3k** como un aceite (126 mg, 68%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.57 (m 2H), 7.36-7.44 (m, 3H), 2.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.33 (m, 1H), 1.02 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 188, 133.1, 130.8, 128.7, 120.1, 90.5, 88.2, 54.6, 25.4, 22.6.

## **Síntesis de D-eritro-esfingosina**

### **Inona 7**

Siguiendo los procedimientos generales para la formación de inonas, la reacción se llevó a cabo iniciando con el ácido carboxílico **5** (735 mg, 3 mmol), EDC (630 mg, 3.1 mmol), HOBt (504 mg, 1.1 mmol), 1-pentadecino (1.872 g, 9 mmol) y *n*-butil-litio (576

mg, 9 mmol), para obtener 783 mg de la inona **7** como un aceite (rendimiento 60%). Ccf (Hexano-AcOEt 85:15)  $R_F$  0.50.  $[\alpha]_D -51.9$  ( $c$  2.0 en  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.34 (dd,  $J = 7.4, 3.8$  Hz, 1H) 4.14 (dd,  $J = 9.4, 7.4$  Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J = 9.4, 3.8$  Hz, 1H), 2.37 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.49 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.24 (m, 18H), 0.87 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  186.2, 153.8, 127.9, 98.1, 95.3, 80.6, 66.5, 65.7, 65.3, 51.6, 31.8, 29.5, 29.4, 29.3, 28.9, 28.8, 28.3, 28.1, 27.5, 26.1, 25.1, 25, 24.2, 22.6, 19, 14. Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{NO}_4$ : C, 71.68; H, 10.41; N, 3.22. Encontrado: C, 71.66; H, 10.40; N, 3.21.

### Alcohol **8**

La inona **7** (750 mg, 1.724 mmol) se disolvió en 30 mL de metanol y se enfrió a  $-20$  °C. A esta solución se agregaron:  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  (213 mg, 0.574 mmol), seguido de  $\text{NaBH}_4$  (65 mg, 1.724 mmol). El avance de la reacción fue monitoreada por ccf. Después de 3 h a  $-20$  °C, la reacción fue extinguida con  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL), extraída con AcOEt (3 x 20 mL), lavada con salmuera (3 x 20 mL), secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida para obtener el alcohol **8** (490 mg, 65% rendimiento) como un aceite amarillo, el cual es una mezcla de dos diastereoisómeros (relación: *ca* 80:20). El residuo se purificó por cromatografía relámpago en gel de sílice usando hexano-AcOEt (90:10) como eluyente. El diastereoisómero (4*S*,1*R*) deseado fue obtenido como el isómero mayoritario. Ccf (hexano-AcOEt 80:20)  $R_F$  0.45.  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.7 (s, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.12-4.01 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 2.18 (td,  $J = 7.2, 1.7$  Hz, 2H), 1.64-1.42 (m, 15H), 1.33 (m, 2H), 1.24 (m, 20H) 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  153.8, 94.8, 86.9, 81.0, 77.6, 65.0, 63.9, 62.7, 31.8, 29.72, 29.69, 29.68, 29.67, 29.4, 29.3, 29.0, 28.8, 28.4, 28.3, 25.7, 25.3, 22.6, 18.7, 14. calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{47}\text{NO}_4$ : C, 71.35; H, 10.82; N, 3.20. encontrado: C, 71.34; H, 10.81; N, 3.21.

### D-eritro-Esfingosina **9**

El alcohol **8** (437 mg, 1 mmol) se disolvió en THF seco (5 mL) y se agregó lentamente vía cánula a una mezcla de etilamina (15 mL) y litio metálico (35 mg, 5 mmol) a  $-78$  °C. La solución azul resultante se agitó durante 18 h a  $-78$  °C y después de este tiempo se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. Entonces se agregó cloruro de amonio sólido (700 mg) y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo

sólido resultante se suspendió con una mezcla de THF-H<sub>2</sub>O (1:1, 30 mL) y se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica fue lavada con salmuera (3 x 20 mL), secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en THF (15 mL) y solución de HCl 1N (15 mL). La solución resultante se calentó a 70 °C por 18 hr, se dejó llegar a temperatura ambiente y se agregó solución de NaOH 1N hasta pH 10. La mezcla se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), las fases orgánicas se reunieron y se lavaron con salmuera (3 x 20 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía relámpago en gel de sílice usando hexano-AcOEt (85:15) como eluyente para obtener **9** como un sólido blanco con pf 72-74 °C (254 mg, 85% rendimiento, dos pasos). Ccf (hexano-AcOEt-MeOH 60:30:10) *R<sub>F</sub>* 0.70; m.p. 104-106 °C. <sup>1</sup>H RMN (300, MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.76 (dt, *J* = 15.4, 6.7 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 15.4, 7 Hz, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.70 (dd, *J* = 11, 3 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 11, 5.8 Hz, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.05 (td, *J* = 7.3, 6.7 Hz, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.20-1.40 (m, 20H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 134.7, 128.8, 74.7, 63.3, 56.3, 32.5, 31.9, 29.7-29.2, 22.7, 14.1. Anal. calculado para C<sub>18</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>2</sub>: C, 72.19; H, 12.45; N, 4.68; O 10.68. Encontrado: C, 72.21; H, 12.41; N, 4.70.

## REFERENCIAS

1. a) Marco-Contelles, J., de Opazo, E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3705; b) Quesnelle, C. A., Gill, P., Dodier, M., St. Laurent, D., Serrano-Wu, M., Marinier, A., Martel, A., Mazzucco, C. E., Stickle, T. M., Barrett, J. F., Vyas, D. M., Balasubramanian, B. N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 519; c) Kirkham, J. E. D., Courtney, T. D. L., Lee, V., Baldwin, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5645; d) Vong, B. G., Kim, S. H., Abraham, S., Theodorakis, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3947; e) Trost, B. M.; Ball, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13942; f) Karpov, A. S., Merkul, E., Rominger, F., Müller, T. J. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6951; g) Forsyth, C. J.; Xu, J., Nguyen, S. T., Samdai, I. A., Briggs, L. R., Rundberget, T., Sandvik, M., Miles, C. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15114; h) Tietze, L. F., Singidi, R. R., Gericke, K. M., Böckemeier, H., Laatsch, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5875.
2. Livingstone, R., Cox, L. R., Odermatt, S., Diederich, F. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 3052.
3. a) Plažuk, D., Zakrzewski, J. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 1802; b) Tiwari, K. N., Monserrat, J.-P., de Montigny, F., Jaouen, G., Rager, M.-N., Hillard, E. *Organometallics* **2011**, *30*, 5424; c) Plažuk, D., Zakrzewski, J., Nakatani, K., Makal, A., Woźniak, K., Domagała, S. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 3512.
4. Arai, T., Suemitsu, Y., Ikematsu, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 333.
5. Palimkar, S. S., More, V. S., Srinivasan, K. V. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1456.
6. a) Friel, D. K., Snapper, M. L., Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9942; b) Uraguchi, D., Ito, T., Nakamura, S., Ooi, T. *Chem. Sci.*, **2010**, *1*, 488; c) Eagon, S. DeLieto, C., McDonald, W. J., Haddenham, D., Saavedra, J., Kim, J., Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7717; d) Druais, V., Meyer, C., Cossy, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 516.
7. a) Trost, B. M., Fettes, A., Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2660; b) Kang, G., Jiang, J., Liu, H., Wu, H. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2012**, *23*, 5.
8. Gers, C. F., Rosellen, J., Merkul, E., Müller, T. J. J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1173.
9. Mendoza, A., Pardo, P., Rodríguez, F., Fañanás, F. J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9758.
10. Iwata, S., Hamuraz, T., Suzuki, K. *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 5316.
11. Kumar, N., Kiuchi, M., Tallarico, J. A., Schreiber, S. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2535.
12. Schuler, M., Monney, A., Gouverneur, V. *Synlett.* **2009**, 1733.
13. a) Shi, F., Tao, Z.-L., Yu, J., Tu, S.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 2056; b) Shi, F., Luo, S.-W., Tao, Z.-L., He, L., Yu, J., Tu, S.-J., Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4680.
14. a) Fuwa, H., Matsukida, S., Sasaki, M. *Synlett.* **2010**, 1239; b) Yoshida, M., Fujino, Y., Saito, K., Doi, T. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9993.
15. François-Endelmond, C., Carlin, T., Thuery, P., Loreau, O., Taran, F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 40.
16. Gouault, N., Le Roch, M., Cornée, C., David, M., Uriac, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5614.



17. a) Arcadi, A., Aschi, M., Marinelli, F., Verdecchia, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5354; b) Ward, T. R., Turunen, B. J., Haack, T., Neuenswander, B., Shadrack, W., Georg, G. I. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6494.
18. a) Abbiati, G., Arcadi, A., Marinelli, F., Rossi, E., Verdecchia, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1027; b) Arcadi, A., Chiarini, M., Marinelli, F., Picchini, S. *Synthesis* **2011**, 4084.
19. a) Li, J., Zhang, Y., Wang, D., Wang, W., Gao, T., Wang, L., Li, J., Huang, G., Chen, B. *Synlett* **2010**, 1617; b) Mesenzani, O., Massarotti, A., Giustiniano, M., Pirali, T., Bevilacqua, V., Caldarelli, A., Canonico, P., Sorba, G., Novellino, E., Genazzani, A. A., Tron, G. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 764.
20. Liu, H.-L., Jiang, H.-F., Zhang, M., Yao, W.-J., Zhu, Q.-H., Tang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3805.
21. Li, H., Xu, X., Yang, J., Xie, X., Huang, H., Li, Y. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 530.
22. Palimkar, S. S., Lahoti, R. J., Srinivasan, K. V. *Green Chem.*, **2007**, *9*, 146.
23. Hwang, S., Bae, H., Kim, S., Kim, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1460.
24. Merkul, E., Boersch, C., Frank, W., Müller, T. J. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2269.
25. Shi, S.-L., Kanai, M., Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3932.
26. a) Karpov, A. S., Müller T. J. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3451; b) Chen, L., Li, C.-J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3151; c) Chen, L., Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2771; d) Alonso, D. A., Nájera, C., Pacheco, M. C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1615; e) Cox, R. J., Ritson, D. J., Dane, T. A., Berge, J., Charmant, J. P. H., Kantacha, A. *Chem. Commun.*, **2005**, 1037; f) Palimkar, S. S., Kumar, P. H., Jogdand, N. R., Daniel, T., Lahoti, R. J., Srinivasan, K. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5527; g) Likhar, P. R., Subhas, M. S., Roy, M., Roy, S., Kantam, M. L. *Helv. Chim. Acta*, **2008**, *91*, 259; h) Chen, J.-Y., Lin, T.-C., Chen, S.-C., Chen, A.-J., Mou, C.-Y., Tsai, F.-Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 10134; i) Merkul, E., Oeser, T., Müller, T. J. J. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5006; j) Bakherad, M., Keivanloo, A., Bahramian, B., Rajaie, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 33; k) Bakherad, M., Keivanloo, A., Bahramian, B., Jajarmi, S. *Synlett* **2011**, 311; l) Boersch, C., Merkul, E., Müller, T. J. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10448.
27. Davis, R. B., Scheiber, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 1675; Naka, T., Koide, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 443.
28. a) Logue, M. W., Moore, G. L. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 131; b) Chowdhury, C., Kundu, N. G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7323; c) Chowdhury, C., Kundu, N. G. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 7011; d) Wang, J.-X., Wei, B., Hu, Y., Liu, Z., Fu, Y. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3527.
29. Markó, I. E., Southern, J. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3368.
30. Kakusawa, N., Yamaguchi, K., Kurita, J., Tsuchiya, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4143.
31. Verkruijsse, H. D., Heus-Kloos, Y. A., Brandsma, L. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *338*, 289.
32. a) Lee, K. Y., Lee, M. J., Kim, J. N. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8705; b) Keivanloo, A., Bakherad, M., Bahramian, B., Baratnia, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1498.

33. Pérez, I., Sestelo, J. P., Sarandeses, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155.
34. a) Walton, D. R. M., Waugh, F. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *37*, 45; b) Utimoto, K., Tanaka, M., Kitai, M., Nosaki, H. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2301.
35. a) Wang, B., Bonin, M., Micouin, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6126; b) Wakamatsu, T., Okuda, Y., Oshima, K., Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, *58*, 2425.
36. Logue, M. W., Teng, K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2549.
37. Nishihara, Y., Saito, D., Inoue, E., Okada, Y., Miyazaki, M., Inoue, Y., Takagi, K. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 306.
38. Oh, C. H., Reddy, V. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8545.
39. Jackson, M. M., Leverett, C., Toczko, J. F., Roberts, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5032.
40. a) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815; b) Trost, B. M., Schmidt, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 2301; c) Niphakis, M. J., Turunen, Brandon J., Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6793.
41. Shen, Q., Huang, W., Wang, J., Zhou, X. *Organometallics* **2008**, *27*, 301.
42. a) Crisp, G. T., Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7500; b) Mohamed Ahmed, M. S., Mori, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3057; c) Liang B., Huang M., You, Z., Xiong, Z., Lu, K., Fathi, R., Chen, J., Yang Z. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6097; d) Fusano A., Fukuyama T., Nishitani S., Inouye T., Ryu I. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2410.
43. a) Campestrini, S., Di Furia F., Modena G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3658; b) Maeda, Y. Kakiuchi, N. Matsumura, S. Nishimura, T. Uemura, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8877. c) Maeda, Y., Kakiuchi, N., Matsumura, S., Nishimura, T., Kawamura, T., Uemura, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6718; d) Schmieder-Van De Vondervoort, L.; Bouttemy, S., Padron, J. M., Le Bras, J., Muzart, J., Alsters, P. L. *Synlett.* **2002**, 243; e) Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Seghrouchni, L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 819; f) Ferguson G., Ajjou A. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9139; g) Shen, Y.-L.; Wu, W.-T.; Liu, Q.; Wu, G.-L.; Wu, L.-M. *J. Chem. Res.* **2006**, *8*, 545; h) Blay, G., Cardona, L., Fernández, I., Pedro, J. R. *Synthesis* **2007**, 3329; i) Novokshonova, I. A., Novokshonova, V. V., Medvedeva, A. S. *Synthesis* **2008**, 3797; j) Han, C., Yu, M., Sun, W., Yao, X. *Synlett* **2011**, 2363.
44. a) Shaw, J. E.; Sherry, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4379; b) Sheats, W. B., Olli, L. K., Stout, R., Lundeen, J. T., Justus, R., Nigh, W. G. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4075.
45. a) Muzart, J., Piva O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2321; b) Muzart, J. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 2061; c) Umbreit, M. A., Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5526.
46. Chabaud, B., Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4202.
47. a) Li P., Fong W. M., Chao L. C. F., Fung S. H. C., Williams I. D., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4087; b) Ajjou A. N., Ferguson G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3719.
48. Sakaguchi, S., Takase, T., Iwahama, T., Ishii, Y. *Chem. Commun.* **1998**, 2037.
49. McLaughlin, E. C., Doyle, M. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4317.
50. Hirao, T., Misu, D., Agawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 933.

51. Augé, J., Lubin-Germain, N., Seghrouchni, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5255.
52. Bayir, A., Draghici, C., Brewer, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 296.
53. Singh, F. V., Milagre, H. M. S., Eberlin, M. N., Stefani, H. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2312.
54. a) E. Gross and J. Meienhofer, in *The Peptides*, Academic Press, New York, 1979; b) M. Goodman, A. Felix, L. Moroder, C. Toniolo, in *Synthesis of Peptides and Peptidomimetics*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2002; c) Chan, L. C., Cox, B. G. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 8863.
55. Neises and W. Steglich, *Org Synth.*, 1985, **63**, 183–187; Balcom, B. J., Patersen N. O. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1922.
56. a) Boden, E. P., Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394; b) Kageyama, M., Tamura, T., Nantz, M. H., Roberts, J. C., Somfai, P., Whritenour, D. C., Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7407; c) Andrus, M. B., Argade, A. B. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5049; d) Keck, G. E., Sanchez, C., Wager, C. A., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 8673.
57. a) Li, P., Xu, J. C. *J. Pept. Res.*, **2000**, *55*, 110; b) Carpino, L. A., Imazumi, H., El-Faham, A., Ferrer, F. J., Zhang, C., Lee, Y., Foxman, B. M., Henklein, P., Hanay, C., Mügge, C., Wenschuh, H., Klose, J., Beyermann, M., Bienert, M., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 441; c) Scicinski, J. J., Congreve, M. S., Jamieson, C., Ley, S. V., Newman, E. S. Vinader, V. M., Carr, R. A. E. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 387; d) Katritzky, A. R., Suzuki, K., Singh, S. K. *ARKIVOC*, **2004**, (i), 12.
58. a) König, W., Geiger, R. *Chem. Ber.*, **1970**, *103*, 788; b) McCarthy, D. G. Hegarty, A. F., Hathaway, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 224; c) Barlos, K., Papaioannou, D., Voliotis, S., Prewo, R., Bieri, J. H. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 696; d) Katritzky, A. R., Malhotra, N., Fan, W.-Q., Anders, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 1545; e) Anders, E., Katritzky, A. R., Malhotra, N., Stevens, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3698; f) Li, P., Xu, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2001**, 113; g) Carpino, L. A., Ferrer, F. J. *Org Lett.*, **2001**, *3*, 2793; h) Mahmoud, K. A., Long, Y.-T., Schatte, G., Kraatz, H.-B. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, 173.
59. a) Cárdenas, J., Morales-Serna, J. A., Sánchez, E., Lomas, L., Guerra, N., Negrón, G. *ARKIVOC* **2005**, (vi), 428; b) Morales-Serna, J. A., Sánchez, E., Velázquez, R., Bernal, J., García-Ríos, E., Gaviño, R., Negrón-Silva, G., Cárdenas, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4940.
60. Morales-Serna, J. A., Vera, A., Paleo, E., García-Ríos, E., Gaviño, R., García de la Mora, G., Cárdenas, J. *Synthesis* **2010**, 4261.
61. Morales-Serna, J. A., García-Ríos, E., Bernal, J., Paleo, E., Gaviño, R., Cárdenas, J. *Synthesis* **2011**, 1375.
62. Thudichum, J. L. W. *A Treatise on the Chemical Constitution of the Brain*, **1884**, Bailliere, Tindall and Cox, London.
63. a) Tani, M., Ito, M., Igarashi, Y. *Cell. Signal.* **2007**, *19*, 229; b) Merrill, A. H., Jr. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6387.
64. a) Argraves, K. M., Wilkerson, B. A., Argraves, W. S., Fleming, P. A., Obeid, L. M., Drake, C. J. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 50580; b) Kraut, R. J. *Neurochem.* **2011**, *116*, 764; c) Hirabayashi, Y. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2012**, *88*, 129.

65. a) Kolter, T., Sandhoff, K. *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, 1758, 2057; b) Kolter, T. *Chem. Phys. Lipids* **2011**, 164, 590.
66. a) Koskinen, P. M., Koskinen, A. M. P. *Synthesis* **1998**, 1075; b) Torsell, S., Somfai, P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1643; c) Liao, J., Tao, J., Lin, G., Liu, D. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4715; d) Morales-Serna, J. A., Llaveria, J., Matheu, M. I., Díaz, Y., Castellón, S. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 2483.

## **PUBLICACIONES**

## Using Benzotriazole Esters as a Strategy in the Esterification of Tertiary Alcohols

José Antonio Morales-Serna,<sup>a</sup> Aline Vera,<sup>a</sup> Ehecatl Paleo,<sup>a</sup> Eréndira García-Ríos,<sup>a</sup> Rubén Gaviño,<sup>a</sup> Gustavo García de la Mora,<sup>b</sup> Jorge Cárdenas<sup>\*a</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, D. F. México City, México  
Fax +52(55)56162217; E-mail: rjcp@unam.mx

<sup>b</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Interior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, D. F. México City, México

Received 13 August 2010; revised 24 September 2010

**Abstract:** Benzotriazole esters formed in situ were found to be efficient intermediates in the esterification of tertiary alcohols using 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP) as the base. These mild and basic reaction conditions allow the conversion of various substrates into esters in good yield.

**Key words:** esterification, hindered alcohols, 1-hydroxybenzotriazole, carbodiimides, hydrotalcites

The esterification of organic acids with tertiary alcohols is a persistent problem in organic synthesis and has therefore been the object of interest over the past year. It is well known that the *tert*-butyl group has been extensively used for carboxylic acid protection due to its relative resistance to nucleophilic attack and its ready removal under mild acidic conditions.<sup>1</sup> The simple reaction of a carboxylic acid and isobutylene in the presence of an acid catalyst is the most straightforward way to obtain these esters.<sup>2</sup>

Alternatively, a series of procedures has been introduced to synthesize not only solely esters of *tert*-butyl alcohol, but other sterically hindered alcohols as well. These protocols include transesterification with lithium<sup>3</sup> and potassium alkoxides;<sup>4</sup> transesterification in the presence of perchloric acid;<sup>5</sup> transesterification mediated by metal,<sup>6</sup> *N*-heterocyclic carbene<sup>7</sup> and iodine catalysts;<sup>8</sup> transesterification using Meldrum's acid;<sup>9</sup> dehydration by means of carbodiimides;<sup>10</sup> direct esterification of carboxylic acids using diphenylammonium triflate in fluoros media;<sup>11</sup> the use of Al-MCM-41,<sup>12</sup> silica chloride<sup>13</sup> or Keggin, Dawson and Preyssler heteropolyacids<sup>14</sup> to catalyze the direct esterification of carboxylic acids; esterification in enzymatic mediums;<sup>15</sup> esterification with anhydrides in the presence of Lewis acids,<sup>16</sup> montmorillonite K10 and KSF,<sup>17</sup> Si-MCM-41,<sup>18</sup> alumina,<sup>19</sup> magnesium bromide,<sup>20</sup> neutral ionic liquid [BMIm]BF<sub>4</sub>,<sup>21</sup> pentaalkylguanidines<sup>22</sup> and cyclocopolymer containing pyrrolidinopyridine;<sup>23</sup> esterification of anhydrides in the absence of solvent and catalyst;<sup>24</sup> obtaining esters from carbonates;<sup>25</sup> activating alcohols by employing *N,N*-dimethylformamide di-*tert*-butyl acetal<sup>26</sup> or *tert*-butyl trichloroacetimidate;<sup>27</sup> using

*tert*-butyl bromide in a nucleophilic substitution reaction;<sup>28</sup> esterification by an oxidation–reduction process in the presence of an alkoxydiphenylphosphine;<sup>29</sup> and, finally, using an acyl chloride or bromide<sup>30</sup> over alumina to obtain the ester (Scheme 1).

In this context, we considered the possibility of developing a new protocol for the esterification of sterically hindered alcohols using benzotriazole esters as a strategy. It is well known that carbodiimides and 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) can be used in the formation of the peptide bond.<sup>31</sup> The easy access to that bond has been attributed to the high reactivity of benzotriazole esters **I** and **II** (Scheme 2), which are formed from the dehydration of carboxylic acid by means of a carbodiimide. In a recent publication, Chan and Cox described the influence of HOBt in the formation of the amide bond.<sup>32</sup> They demonstrated, by calorimetric procedure, that the reaction rate is independent of the HOBt concentration; however, HOBt is necessary to obtain high yields. In an attempt to synthesize a Weinreb active amide of *N*-trityl-protected phenylalanine using benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate (BOP), Liskamp and co-workers<sup>33</sup> isolated the corresponding intermediates **I** and **II**. The latter intermediate reacted with potassium *tert*-butoxide to provide the *tert*-butyl ester of *N*-tritylphenylalanine. Finally, we recently reported that the use of benzotriazole esters **I** and **II** in the synthesis of macrolactones afforded excellent yields in the cyclization of  $\omega$ -hydroxy acids.<sup>34</sup> With this interesting background, we wondered whether this approach could also be used in the esterification reactions of other tertiary alcohols. Fully aware of the benefits and difficulties of this reaction, we decided to pursue an answer. The following is a description of the efficient esterification process of tertiary alcohols by the use of 1-ethyl-3-(3-dimethylamino-propyl)carbodiimide (EDC) and HOBt to achieve the formation of intermediates **I** and **II**. A representative example of the original process is depicted in Scheme 2.

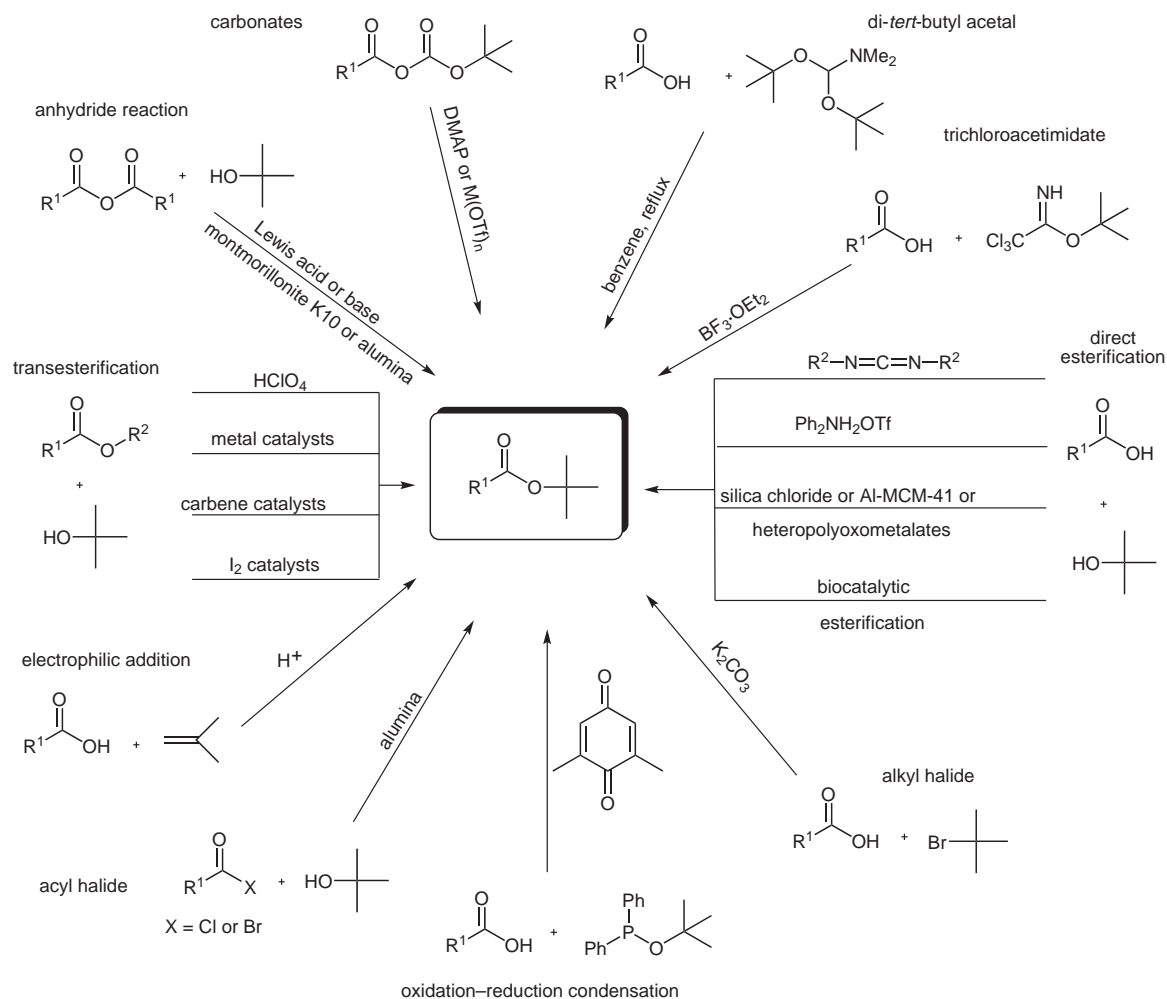
We initially investigated the intermolecular reaction of *tert*-butyl alcohol and phenylacetic acid (**1**) in the presence of EDC, HOBt and 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP). Taking into consideration that the intermediates **I** and **II** are the precursors of the final product, it was necessary to identify the best solvent for their formation. In

SYNTHESIS 2010, No. 24, pp 4261–4267

Advanced online publication: 12.11.2010

DOI: 10.1055/s-0030-1258970; Art ID: M05410SS

© Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York

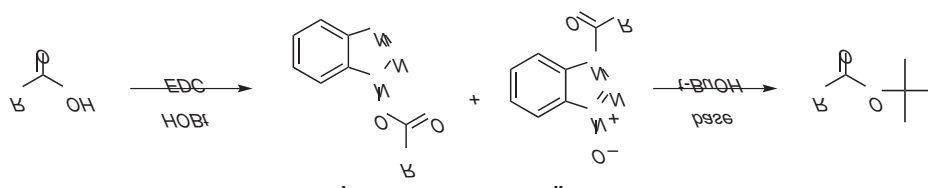


**Scheme 1** Esterification strategies

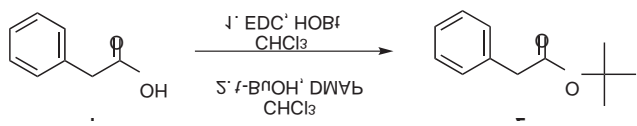
order to do this, we compared three different solvents: tetrahydrofuran, chloroform and dichloromethane. In general, each of these solvents can be used as a medium for ester formation with HOBt; however, only chloroform gave a 98% yield of intermediates **I** and **II**. These results were confirmed by the use of NMR spectroscopy, in which the raw material from the ester formation was analyzed. Once we identified the best solvent for the formation of the benzotriazole esters, we studied the reaction of these intermediates with *tert*-butyl alcohol, which involved stirring the following for 30 minutes at room temperature: one equivalent of carboxylic acid, one equivalent of EDC and one equivalent of HOBt in chloroform. Subsequently, *tert*-butyl alcohol and DMAP were added and the reaction mixture was stirred for 18 hours.

Our initial survey revealed that temperature has an influence on the development of the reaction (Table 1, entries 1 and 3), that variations in the concentration of *tert*-butyl alcohol and DMAP have an effect on the reaction yield (Table 1, entries 2, 4–6) and that the use of four or eight equivalents of *tert*-butyl alcohol and DMAP gives the best results (Table 1, entries 7 and 8). These results contrast with that obtained in the esterification of the same carboxylic acid with *tert*-butyl alcohol in the absence of HOBt, where the formation of product **2** was not observed.

It is important to note that, when the reaction was carried out with 3, 4 or 8 equivalents of DMAP, the formation of side product **3** was observed, as a consequence of the enolate acylation of ester **2** with intermediates **I** and **II** (Scheme 3, eq 1). A similar behavior has been observed



**Scheme 2** General transesterification process

**Table 1** Esterification of Phenylacetic Acid (**1**) with *tert*-Butyl Alcohol in the Presence of DMAP<sup>a</sup>


Entry	DMAP (equiv)	<i>t</i> -BuOH (equiv)	Temp	Time (h)	Yield <sup>b</sup> (%)
1	1	2	r.t.	48	15
2	1	2	reflux	18	50
3	2	2.5	r.t.	48	21
4	2	2.5	reflux	18	51
5	2	4	reflux	18	61
6	3	6	reflux	18	65
7	4	4	reflux	18	89
8	8	8	reflux	18	84

<sup>a</sup> Reaction conditions: phenylacetic acid (1 mmol), EDC (1 mmol), HOBt (1 mmol), CHCl<sub>3</sub>, r.t., 30 min, and then *t*-BuOH, DMAP.

<sup>b</sup> Yield of isolated product after chromatographic purification.

with 1-acylbenzotriazoles, such as compound **4**,<sup>35</sup> which are efficient C-acylation reagents for the regioselective conversion of ketones **5** into  $\beta$ -diketones **6** when lithium diisopropylamide is used as a base (Scheme 3, eq 2). With this observation, our group glimpsed the possibility of obtaining  $\beta$ -oxo esters from carboxylic acids in the presence of HOBt.

At this point in our research, we considered the possibility of using other bases. Therefore, a screen of alternative bases for the esterification reaction was conducted, focusing on the replacement of DMAP with triethylamine or *N,N*-diisopropylethylamine (DIPEA). Thus, when phenyl-

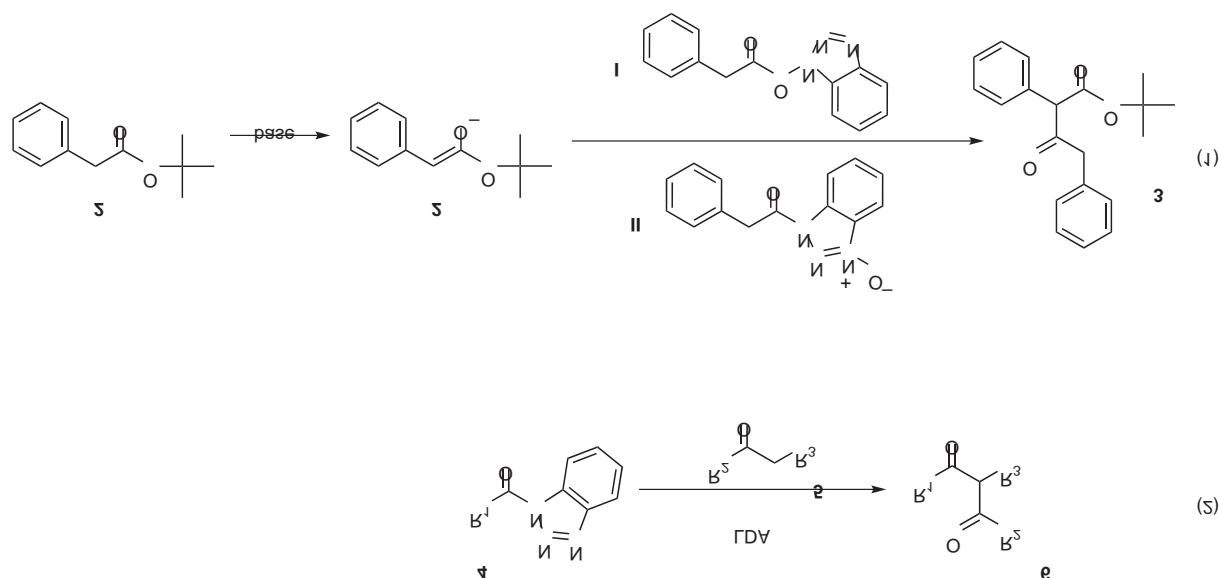
**Table 2** Esterification of Phenylacetic Acid (**1**) with *tert*-Butyl Alcohol in the Presence of Other Bases or Hydrotalcites<sup>a</sup>

Entry	Base	Equivalents	Yield <sup>b</sup> (%) of <b>2</b>
1	Et <sub>3</sub> N	1	48
2	Et <sub>3</sub> N	4	82
3	DIPEA	1	43
4	DIPEA	4	79
5	hydrotalcite, $x = 0.33$	200 mg/mmol	80
6	hydrotalcite (Aldrich)	200 mg/mmol	20

<sup>a</sup> Reaction conditions: phenylacetic acid (1 mmol), EDC (1 mmol), HOBt (1 mmol), CHCl<sub>3</sub>, r.t., 30 min, and then *t*-BuOH (4 mmol), base or hydrotalcite, reflux, 18 h.

<sup>b</sup> Yield of isolated product after chromatographic purification.

acetic acid (**1**) was reacted with *tert*-butyl alcohol under reflux in the presence of EDC and HOBt, ester **2** was obtained in 48% yield after 18 hours (Table 2, entry 1). The yield increased to 82% when four equivalents of triethylamine were used (Table 2, entry 2). Similar results were obtained when the reaction was carried out in the presence of DIPEA (Table 2, entries 3 and 4). Additionally, we used a calcined hydrotalcite Mg<sup>2+</sup>/Al<sup>3+</sup> ratio  $x = 0.33$  as the base instead of DMAP (Table 2, entries 5 and 6). Hydrotalcites are materials that have basic properties and can be used instead of classic bases, which are needed for the reaction to take place.<sup>36</sup> Hydrotalcites have the following advantages: ease of separation of the products, reduction of waste streams, possible regeneration of the catalyst and low cost. The aforementioned hydrotalcite was used, taking into consideration that the basicity of the calcined product can be modified by changing the Al/Mg ratio.<sup>37</sup> As shown in Table 2 (entry 5), the reaction performed with the calcined hydrotalcite afforded the corresponding ester in 80% yield; however, the use of commercial hydro-

**Scheme 3** Side product in the esterification reaction



calcite resulted in ester **2** in poor yield (20%, entry 6). This result, obtained with calcined hydrotalcite, increases the already diverse range of possibilities for the use of solid catalysts in the esterification of tertiary alcohols, specifically *tert*-butyl alcohol.

Following the discovery of these results, we tried to extend the methodology to other carboxylic acids (Table 3). (4-Methoxyphenyl)acetic acid (**7**) can also be esterified with *tert*-butyl alcohol in the presence of DMAP or calcined hydrotalcite, under the same reaction conditions used for phenylacetic acid (**1**), giving the ester **8** in 45% yield with DMAP and 40% yield with calcined hydrotalcite (Table 3, entry 1). When the reaction was carried out with cinnamic acid (**9**), the yields were 60% and 55%, respectively (Table 3, entry 2). The *tert*-butyl esters can be generated in a low yield when (2,4-dichlorophenoxy)acetic acid (**11**) and 4-bromobutanoic acid (**13**) are used as starting materials (Table 3, entries 3 and 4), with DMAP or calcined hydrotalcite as the base. The reaction of the glutamic acid derivative **15** was also probed under the standard conditions in the presence of the following three bases: DMAP, DIPEA and calcined hydrotalcite. Ester **16** was obtained in 95%, 90% and 80% yield, respectively (Table 3, entry 5). In this case, there was complete racemization of ester **16** when DMAP was used as the base. The use of DIPEA allowed us to obtain the ester in an enantiomeric excess of 70%; however, when the reaction was

carried out in the presence of calcined hydrotalcite, ester **16** was obtained as a single enantiomer.

To test the scope of this protocol in biologically relevant molecules, the esterification of Naproxen (**17**) was tested under the standard conditions. To our delight, ester **19** was obtained in 95% yield when DMAP was used as the base and 79% yield with calcined hydrotalcite as the base (Table 4, entry 1). We also demonstrated that the esterification reaction could be successfully achieved in a good yield with other tertiary alcohols. Thus, Naproxen (**17**) was treated with 2-methylbutan-2-ol (**20**) in the presence of DMAP or calcined hydrotalcite to provide ester **21** in 75% and 58% yield, respectively (Table 4, entry 2). In the same context, the reaction was performed using another sterically hindered alcohol, norethisterone (17 $\alpha$ -ethynyl-19-nortestosterone, **23**) (Table 4, entry 3). Norethisterone (**23**) belongs to the first generation of synthetic progestins; this compound is still widely employed as a contragestational agent as well as in hormone replacement therapy.<sup>38</sup> Additionally, it has been demonstrated that norethisterone induces in vitro transactivation of an estrogen-regulated reporter vector transiently cotransfected with the estrogen receptor  $\alpha$  or estrogen receptor  $\beta$  in African green monkey kidney CV-1 cells.<sup>39</sup> In the case of the reaction of alcohol **23** with acetic acid (**22**), the yield of ester **24** was 93% when DMAP was used as the base and 90% with calcined hydrotalcite as the base (Table 4, entry 3). Ester formation

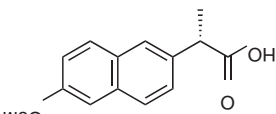

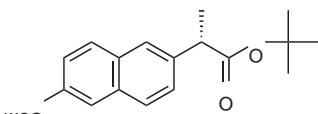
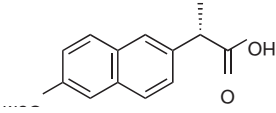

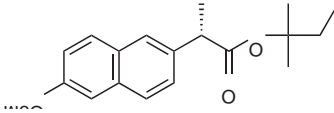

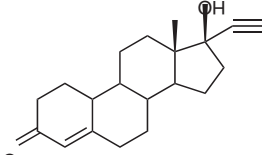
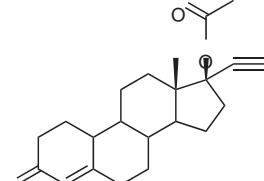

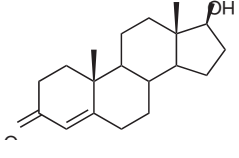
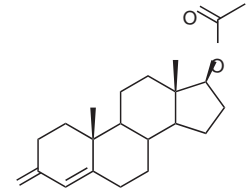
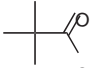
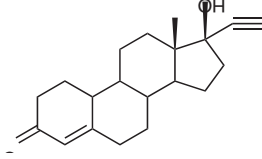
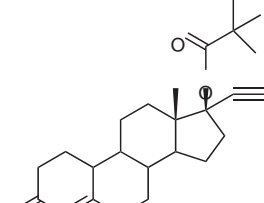
**Table 3** Esterification of Various Carboxylic Acids with *tert*-Butyl Alcohol in the Presence of DMAP or Calcined Hydrotalcite<sup>a</sup>

Entry	Acid	Ester product	Base	Yield <sup>b</sup> (%)
1	<b>7</b> 	<b>8</b> 	DMAP hydrotalcite	45 40
2	<b>9</b> 	<b>10</b> 	DMAP hydrotalcite	60 55
3	<b>11</b> 	<b>12</b> 	DMAP hydrotalcite	25 25
4	<b>13</b> 	<b>14</b> 	DMAP hydrotalcite	20 18
5	<b>15</b> 	<b>16</b> 	DMAP DIPEA hydrotalcite	95 90 80

<sup>a</sup> Reaction conditions: carboxylic acid (1 mmol), EDC (1 mmol), HOBT (1 mmol), CHCl<sub>3</sub>, r.t., 30 min, and then *t*-BuOH (4 mmol), DMAP (4 mmol) or hydrotalcite (200 mg), reflux, 18 h.

<sup>b</sup> Yield of isolated product after chromatographic purification.

**Table 4** Esterification of Sterically Hindered Alcohols Using Benzotriazole Esters<sup>a</sup>

Entry	Acid	Alcohol	Ester product	Base	Yield <sup>b</sup> (%)
1	<b>17</b> 	<b>18</b> 	<b>19</b> 	DMAP hydrotalcite	95 79
2	<b>17</b> 	<b>20</b> 	<b>21</b> 	DMAP hydrotalcite	75 58
3	<b>22</b> 	<b>23</b> 	<b>24</b> 	DMAP hydrotalcite	93 90
4	<b>22</b> 	<b>25</b> 	<b>26</b> 	DMAP hydrotalcite	95 90
5	<b>27</b> 	<b>23</b> 	<b>28</b> 	DMAP hydrotalcite	– –

<sup>a</sup> Reaction conditions: carboxylic acid (1 mmol), EDC (1 mmol), HOBT (1 mmol), CHCl<sub>3</sub>, r.t., 30 min, and then alcohol (1 mmol), DMAP (4 mmol) or hydrotalcite (200 mg), reflux, 18 h.

<sup>b</sup> Yield of isolated product after chromatographic purification.

was not observed when both the acid and the alcohol are sterically hindered (Table 4, entry 5). Finally, the reaction was carried out with testosterone (**25**) in the presence of 1 equivalent of acetic acid (**22**), which resulted in the ester product **26** in 95% yield with DMAP as the base and 90% yield with calcined hydrotalcite as the base (Table 4, entry 4).

In summary, a method for the esterification of tertiary alcohols has been described. The reaction conditions have been optimized, leading to an efficient procedure. The reaction is broad in scope and uses commercially available reagents. Additionally, a calcined hydrotalcite was used as the base, replacing DMAP, with excellent results for the formation of such esters. To further demonstrate the synthetic value, we have shown that the method can be used in the esterification of biologically relevant molecules.

All reactions were conducted under a dried argon stream. All chemicals were purchased from Aldrich Chemical Co. and used without further purification, unless stated otherwise. Yields refer to the

chromatographically and spectroscopically (<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR) homogeneous materials, unless otherwise stated. All glassware utilized was flame-dried before use. Reactions were monitored by TLC carried out on 0.25-mm E. Merck silica gel plates. Developed TLC plates were visualized under a shortwave UV lamp and by heating plates that were dipped in Ce<sub>2</sub>(SO<sub>4</sub>)<sub>3</sub> solution. Flash column chromatography was performed using silica gel (230–400) and employed a solvent with polarity correlated with TLC mobility. Optical rotations were measured at 589 nm on a Jasco DIP-370 digital polarimeter using a 100-mm cell. NMR experiments were conducted on a Varian 300-MHz instrument using CDCl<sub>3</sub> (99.9% D) as the solvent, with chemical shifts (δ) referenced to internal standards CDCl<sub>3</sub> (7.26 ppm, <sup>1</sup>H; 77.00 ppm, <sup>13</sup>C) or TMS as internal reference (0.00 ppm). Chemical shifts are relative to the solvent peak and are in parts per million (ppm). Mass spectra were recorded on a Jeol JS102 high-resolution mass spectrometer.

#### Esterification Reaction; General Procedure

In a round-bottom flask, 1 equivalent of the carboxylic acid was added, followed by 1 equivalent of HOBT and EDC in anhyd CHCl<sub>3</sub> (30 mL), under argon atmosphere, and the mixture was stirred for 30 min; then, DMAP (4 equiv) was added and the tertiary alcohol (1 equiv) was injected via syringe. The reaction mixture was refluxed for 18 h. At the end of the reaction time, the solvent was

evaporated and the mixture was dissolved in Et<sub>2</sub>O (30 mL). The organic layer was washed with 10% NaHCO<sub>3</sub> soln (2 × 10 mL), 10% citric acid soln (2 × 10 mL), 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> soln (2 × 10 mL) and brine (2 × 10 mL), then dried (anhyd Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), and the solvent was removed by evaporation. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford the pure ester.

#### **tert-Butyl Phenylacetate (2)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.33–7.24 (m, 5 H), 3.52 (s, 2 H), 1.43 (s, 9 H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.9, 134.7, 129.2, 128.4, 126.8, 80.7, 42.6, 28.0.

HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: 192.1150; found: 192.1152.

#### **tert-Butyl 3-Oxo-2,4-diphenylbutanoate (3)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.36–7.05 (m, 10 H), 4.72 (s, 1 H), 3.78 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 3.71 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 1.44 (s, 9 H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 206.1, 170.0, 139.5, 134.1, 129.8, 129.2, 128.9, 127.6, 127.2, 82.1, 60.4, 48.7, 28.8.

HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>: 310.1569; found: 310.1566.

#### **tert-Butyl (4-Methoxyphenyl)acetate (8)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.18 (m, 2 H), 6.84 (m, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 3.46 (s, 2 H), 1.43 (s, 9 H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.2, 158.5, 130.1, 126.8, 113.8, 80.6, 55.2, 41.7, 28.0.

HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>: 222.1256; found: 222.1250.

#### **tert-Butyl (E)-Cinnamate (10)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.37 (m, 5 H), 6.44 (d, *J* = 15.9 Hz, 1 H), 6.37 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 1.54 (s, 9 H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 166.3, 143.5, 129.9, 128.8, 127.9, 118.3, 80.5, 28.2.

HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>: 204.1150; found: 204.1145.

#### **tert-Butyl (2,4-Dichlorophenoxy)acetate (12)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.39 (d, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 7.15 (dd, *J* = 9, 2.6 Hz, 1 H), 6.75 (d, *J* = 9 Hz, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 1.47 (s, 9 H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 167.1, 152.5, 130.2, 127.4, 126.7, 124.1, 114.4, 82.8, 66.7, 28.0.

HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 276.0320; found: 276.0321.

#### **tert-Butyl 4-Bromobutanoate (14)**

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 3.45 (t, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 2.40 (t, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 2.13 (quint, *J* = 6.8 Hz, 2 H), 1.45 (s, 9 H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 178.4, 85.2, 59.3, 34.5, 33.1, 27.5.

HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>2</sub>: 222.0255; found: 222.0259.

#### **tert-Butyl 2-[(Benzyloxy)carbonyl]-1-(tert-butoxycarbonyl)ethylcarbamate (16)**

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +2.34 (*c* 1.95, EtOAc) {Lit.<sup>40</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +2.34 (*c* 1.95, EtOAc)}.

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.35 (m, 5 H), 5.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 5.15 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 5.1 (d, *J* = 12.2 Hz, 1 H), 4.45 (dt, *J* = 8.4, 4.8 Hz, 1 H), 3.0 (dd, *J* = 16.8, 4.3 Hz, 1 H), 2.82 (dd, *J* = 16.8, 4.8 Hz, 1 H), 1.44 (s, 9 H), 1.41 (s, 9 H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 170.8, 169.9, 155.4, 135.5, 128.5, 128.3, 128.3, 82.3, 79.8, 66.6, 50.5, 37.1, 28.3, 27.8.

HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>: 379.1995; found: 379.1992.

#### **tert-Butyl 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propanoate (19)**

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +26.8 (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) {Lit.<sup>41</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +26.9 (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)}.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.66 (m, 3 H), 7.40 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1 H), 7.11 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.73 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H), 1.38 (s, 9 H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.9, 157.5, 136.3, 133.5, 129.2, 128.9, 126.9, 126.3, 125.7, 118.7, 105.6, 80.4, 55.3, 46.4, 27.9, 18.5.

HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub>: 286.1569; found: 286.1562.

#### **tert-Pentyl 2-(6-Methoxy-2-naphthyl)propanoate (21)**

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.66 (m, 3 H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1 H), 7.10 (m, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.75 (q, *J* = 7 Hz, 1 H), 1.71 (q, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 1.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 1.34 (s, 3 H), 0.75 (t, *J* = 7.2 Hz, 3 H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.8, 157.5, 136.3, 133.5, 129.2, 126.7, 126.4, 125.8, 118.7, 105.6, 82.9, 55.3, 46.5, 33.5, 25.5, 25.3, 18.4, 8.0.

HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>3</sub>: 300.1725; found: 300.1720.

#### **17α-Ethynyl-19-nortestosterone Acetate (24)**

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> –33.1 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) {Lit.<sup>42</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> –33.0 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>)}.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.83 (s, 1 H), 2.75 (m, 1 H), 2.61 (s, 1 H), 2.48 (m, 1 H), 2.41 (m, 1 H), 2.29 (m, 1 H), 2.28 (m, 2 H), 2.11 (m, 1 H), 2.05 (s, 3 H), 2.04 (m, 1 H), 1.93 (m, 1 H), 1.86 (m, 1 H), 1.85 (m, 1 H), 1.77 (m, 2 H), 1.74 (m, 1 H), 1.57 (m, 2 H), 1.37 (m, 2 H), 1.28 (m, 1 H), 1.12 (m, 1 H), 0.935 (s, 3 H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 198.9, 168.7, 166.3, 124.0, 83.4, 82.1, 70.5, 49.5, 47.4, 46.9, 43.3, 39.3, 36.6, 35.0, 33.8, 33.0, 31.3, 29.4, 26.6, 23.3, 20.4, 13.2.

HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>: 340.2038; found: 340.2035.

#### **Testosterone Acetate (3-Oxo-4-androsten-17β-yl Acetate (26)**

[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +82.3 (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>) {Lit.<sup>43</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +82.2 (*c* 1.0, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)}.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 5.72 (s, 1 H), 4.60 (dd, *J* = 9.2, 7.9 Hz, 1 H), 2.40 (ddd, *J* = 16.8, 16.7, 5.2 Hz, 1 H), 2.39 (m, 1 H), 2.35 (ddd, *J* = 16.8, 5.1, 3.3 Hz, 1 H), 2.28 (ddd, *J* = 14.6, 4.3, 2.3 Hz, 1 H), 2.18 (dddd, *J* = 13.8, 9.5, 9.2, 6 Hz, 1 H), 2.04 (s, 3 H), 2.04 (ddd, *J* = 13.4, 5.2, 3.3 Hz, 1 H), 1.83 (m, 1 H), 1.79 (dt, *J* = 12.8, 6.8 Hz, 1 H), 1.70 (ddd, *J* = 16.8, 13.4, 5.1 Hz, 1 H), 1.66 (m, 1 H), 1.55 (m, 2 H), 1.52 (m, 1 H), 1.41 (m, 1 H), 1.36 (m, 1 H), 1.19 (s, 3 H), 1.18 (m, 1 H), 1.07 (m, 1 H), 1.04 (m, 1 H), 0.95 (m, 1 H), 0.84 (s, 3 H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 199.2, 171.0, 170.7, 124.0, 82.4, 53.8, 50.3, 42.5, 38.6, 36.7, 35.8, 35.5, 33.9, 32.7, 31.5, 27.5, 23.5, 21.1, 20.6, 17.4, 12.0.

HRMS (FAB): *m/z* calcd for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>O<sub>3</sub>: 330.2195; found: 330.2193.

#### **Mg–Al Hydrotalcite<sup>34</sup>**

Hydrotalcite was characterized by powder X-ray diffraction with Cu Kα radiation, using a Siemens diffractometer in the range from 4 to 70° (2θ). FT-IR spectra were recorded on a Nicolet Magna 750 spectrometer; data collection was performed using DRIFT and KBr disc techniques. DTA and TGA analyses were carried out on a DuPont thermobalance, using He flow at a heating rate of 10 °C/min. Specific surface areas were calculated by N<sub>2</sub> adsorption at 75.25 K (BET method) using a Micromeritics ASAP 2000 instrument; the samples were first outgassed at 523 K. Mg–Al hydrotalcite with *x* = Mg/Al ratio 0.33 was prepared by coprecipitation following the procedure described by Reichle.<sup>44</sup> Mg<sub>10</sub>Al<sub>2</sub>(OH)<sub>24</sub>CO<sub>3</sub>·6H<sub>2</sub>O: Al(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>·9H<sub>2</sub>O (0.01 mol) and Mg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O (0.05 mol) were dissolved in deionized H<sub>2</sub>O (70 mL). A second deionized H<sub>2</sub>O solution (100 mL) of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.1 mol) and NaOH (0.35 mol) was prepared. The first solution was slowly added to the second solution.

The resulting mixture was heated at 338 K with vigorous stirring for 18 h. After the heating period, the slurry was cooled to r.t., washed with deionized H<sub>2</sub>O until pH 9 and dried at 383 K for 18 h. Hydro-talcites were activated by calcination at a rate of 2 °C/min up to 773 K and maintained for 2 h in a flow of air. Samples were then cooled in dry nitrogen and stored.

## Acknowledgment

Support for this research has been provided by the Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT-UNAM, Project No. IN207602-3). We wish to thank Alejandrina Acosta and Gabriela Salcedo for their technical assistance.

## References

- (1) (a) Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed.; John Wiley & Sons: New Jersey, **2007**. (b) Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, 3rd ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2005**.
- (2) (a) McCloskey, A. L.; Fonken, G. S.; Kluber, R. W.; Johnson, W. S. *Org. Synth., Coll. Vol. IV* **1963**, 261. (b) Wright, S. W.; Hageman, D. L.; Wright, A. S.; McClure, L. D. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7345. (c) Krasnov, V. P.; Levit, G. L.; Bukrina, I. M.; Demin, A. M.; Chupakhin, O. N.; Yoo, J. U. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1911. (d) Taber, D. F.; Gerstenhaber, D. A.; Zhao, X. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3065.
- (3) (a) Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 695. (b) Bhawal, B. M.; Khanapure, S. P.; Biehl, E. R. *Synthesis* **1991**, 112.
- (4) Vasin, V. A.; Razin, V. V. *Synlett* **2001**, 658.
- (5) Bavetsias, V.; Bisset, G. M. F.; Jarman, M. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 947.
- (6) Grasa, G. A.; Singh, R.; Nolan, S. P. *Synthesis* **2004**, 971.
- (7) Singh, R.; Kissling, R. M.; Letellier, M.-A.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 209.
- (8) Ramalinga, K.; Vijayalakshmi, P.; Kaimal, T. N. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 879.
- (9) Tararov, V. I.; Korostylev, A.; König, G.; Börner, A. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 187.
- (10) (a) Wiener, H.; Gilon, C. *J. Mol. Catal.* **1986**, *37*, 45. (b) Barker, D.; McLeod, M. D.; Brimble, M. A.; Savage, G. P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1785. (c) Nahmany, M.; Melman, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3733. (d) Shimizu, T.; Hiramoto, K.; Nakata, T. *Synthesis* **2001**, 1027. (e) Streinz, L.; Koutek, B.; Šaman, D. *Synlett* **2001**, 809. (f) Falck, J. R.; Sangrasa, B.; Capdevila, J. H. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1062.
- (11) Gacem, B.; Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1391.
- (12) Jermy, B. R.; Pandurangan, A. *Appl. Catal., A* **2005**, *288*, 25.
- (13) Srinivas, K. V. N. S.; Mahender, I.; Das, B. *Synthesis* **2003**, 2479.
- (14) Alizadeh, M. H.; Kermani, T.; Tayebbe, R. *Monatsh. Chem.* **2007**, *138*, 165.
- (15) (a) Hills, M. J.; Kiewitt, I.; Mukherjee, K. D. *Biochim. Biophys. Acta* **1990**, *1042*, 237. (b) Gulati, R.; Arya, P.; Malhotra, B.; Prasad, A. K.; Saxena, R. K.; Kumar, J.; Watterson, A. C.; Parmar, V. S. *ARKIVOC* **2003**, (iii), 159.
- (16) (a) Moghadam, M.; Tangestaninejad, S.; Mirkhani, V.; Mohammadpour-Baltork, I.; Shaibani, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *219*, 73. (b) Dumeunier, R.; Markó, I. E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 825. (c) Karimi, B.; Maleki, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4951.
- (17) Choudhary, V. R.; Mantri, K.; Jana, S. K. *Catal. Commun.* **2001**, *2*, 57.
- (18) Choudhary, V. R.; Mantri, K.; Jana, S. K. *Microporous Mesoporous Mater.* **2001**, *47*, 179.
- (19) Salavati-Niasari, M.; Khosousi, T.; Hydarzadeh, S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *235*, 150.
- (20) Vedejs, E.; Daugulis, O. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5702.
- (21) Duan, Z.; Gu, Y.; Deng, Y. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, *246*, 70.
- (22) Barcelo, G.; Grenouillat, D.; Senet, J.-P.; Sennyey, G. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1839.
- (23) Liang, C. O.; Helms, B.; Hawker, C. J.; Fréchet, J. M. J. *Chem. Commun.* **2003**, 2524.
- (24) Kammoun, N.; Bigot, Y. L.; Delmas, M.; Boutevin, B. *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2777.
- (25) (a) Pozdnev, V. F. *Zh. Obshch. Khim.* **1988**, *58*, 670. (b) Jouin, P.; Castro, B.; Zeggaf, C.; Pantaloni, A.; Senet, J.-P.; Lecolier, S.; Sennyey, G. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1661. (c) Loffet, A.; Galeotti, N.; Jouin, P.; Castro, B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6859. (d) Ravi, D.; Rao, N. R.; Reddy, G. S. R.; Sucheta, K.; Rao, V. J. *Synlett* **1994**, 856. (e) Gooßen, L.; Döring, A. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 943.
- (26) (a) Widmer, U. *Synthesis* **1983**, 135. (b) Ludwig, J.; Lehr, M. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3691.
- (27) (a) Armstrong, A.; Brackenridge, I.; Jackson, R. F. W.; Kirk, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2483. (b) Fritsche, A.; Deguara, H.; Lehr, M. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3117.
- (28) Chevallet, P.; Garrouste, P.; Malawska, B.; Martinez, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 7409.
- (29) Mukaiyama, T.; Shintou, T.; Fukumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10538.
- (30) (a) Nagasawa, K.; Yoshitake, S.; Amiya, T.; Ito, K. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2033. (b) Nagasawa, K.; Ohhashi, K.; Yamashita, A.; Ito, K. *Chem. Lett.* **1994**, 209.
- (31) Han, S.-Y.; Kim, Y.-A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447.
- (32) Chan, L. C.; Cox, B. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8863.
- (33) Sliedregt, K. M.; Arie, S.; Kroon, J.; Liskamp, R. M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4237.
- (34) (a) Cárdenas, J.; Morales-Serna, J. A.; Sánchez, E.; Lomas, L.; Guerra, N.; Negrón, G. *ARKIVOC* **2005**, (vi), 428. (b) Morales-Serna, J. A.; Sánchez, E.; Velázquez, R.; Bernal, J.; García-Ríos, E.; Gaviño, R.; Negrón-Silva, G.; Cárdenas, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4940.
- (35) Katritzky, A. R.; Pastor, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3679.
- (36) (a) Corma, A.; Iborra, S. *Adv. Catal.* **2006**, *49*, 239. (b) Debecker, D. P.; Gaigneaux, E. M.; Busca, G. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3920.
- (37) (a) Di Cosimo, J. I.; Díez, V. K.; Xu, M.; Iglesia, E.; Apesteguía, C. R. *J. Catal.* **1998**, *178*, 499. (b) Corma, A.; Hamid, S. B. A.; Iborra, S.; Velty, A. *J. Catal.* **2005**, *234*, 340.
- (38) (a) Wan, A. S. C.; Ngiam, T. L.; Leung, S. L.; Go, M. L.; Heng, P. W. S.; Natarajan, P. N.; Shafiee, A.; Vossoghi, M.; Savabi, F.; Francisco, C. G.; Freire, R.; Hernandez, R.; Salazar, J. A.; Suarez, E.; Garcia de la Mora, G. A.; Grillasca, R. Y.; Jimeno, O. *Steroids* **1983**, *41*, 309. (b) Francisco, C. G.; Freire, R.; Hernandez, R.; Salazar, J. A.; Suarez, E.; Garcia de la Mora, G. A.; Noguez, A. J. A.; Acosta, H. A.; Jimeno, O. *Steroids* **1983**, *41*, 267.
- (39) Pasapera, A. M.; Gutiérrez-Sagal, R.; Herrera, J.; Galicia-Canales, N.; García de la Mora, G.; Ulloa-Aguirre, A. *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *452*, 347.
- (40) Li, X.; Atkinson, R. N.; King, S. B. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6557.
- (41) Nagasawa, K.; Yoshitake, S.; Amiya, T.; Ito, K. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 2033.
- (42) Iriarte, J.; Djerassi, C.; Ringold, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 436.
- (43) Iwasaki, T.; Maegawa, Y.; Hayashi, Y.; Ohshima, T.; Mashima, K. *Synlett* **2009**, 1659.
- (44) Reichle, W. T. *J. Catal.* **1985**, *94*, 547.

## Efficient activity of magnesium–aluminium hydrotalcite in the synthesis of amides†‡

Cite this: *RSC Adv.*, 2013, **3**, 23046

José Antonio Morales-Serna,<sup>a</sup> Miguel Ángel Jaime-Vasconcelos,<sup>a</sup> Eréndira García-Ríos,<sup>a</sup> Alejandro Cruz,<sup>a</sup> Deyanira Angeles-Beltrán,<sup>b</sup> Leticia Lomas-Romero,<sup>c</sup> Guillermo Enrique Negrón-Silva<sup>\*b</sup> and Jorge Cárdenas<sup>\*a</sup>

The synthesis of amides by coupling benzotriazole esters and amines can be achieved conveniently in moderate to excellent yields (50–95%) using a commercial, synthesized, calcined or reconstructed Mg–Al hydrotalcite instead of one of the classic bases (tertiary amines). The experimental results demonstrated that commercial and synthesized hydrotalcite can be quantitatively recovered from the reaction by simple filtration and reused for a number of cycles and that the reconstructed hydrotalcite is the most active form for the amide bond formation. Finally, to test the scope of the protocol for the synthesis of biologically relevant molecules, the total synthesis of Sansalvamide A was carried out.

Received 12th May 2013

Accepted 5th September 2013

DOI: 10.1039/c3ra42335b

[www.rsc.org/advances](http://www.rsc.org/advances)

### Introduction

Carboxylic acid amides<sup>1</sup> are an important class of organic compounds of biological, pharmaceutical and industrial importance. Further, 25% of known pharmaceuticals contain in their structures carboxylic acid amides,<sup>2</sup> which play significant roles in biological processes. As a consequence of their biological importance, acylation reactions of carboxylic acids with amines to form amides represent one of the most important and commonly employed transformations in organic synthesis.<sup>3</sup> Large scale processes involving acylation reactions are used in the synthesis of products including high-value fine chemicals, such as peptides, polymers, plasticizers, pheromones, fragrances and organocatalysts, which require mild and stringent fabrication protocols.<sup>4</sup> In general, synthetic methods for amide bond formation<sup>5</sup> utilize the acylation of amines with activated carboxylic acids or enzymatic reactions.<sup>1</sup>

Some of those protocols use stoichiometric quantities of bases, principally tertiary amines, which are associated with the generation of high quantities of waste products and expensive end-products.<sup>6</sup> In this context, the development of eco-friendly

heterogeneous catalysts that can be used instead of the classic bases<sup>7</sup> has become a major area of research recently. Hydrotalcites (HTs) are one of the materials that have been used to replace the classic bases in the synthesis of fine chemicals and can be easily prepared, handled and recycled. Hydrotalcites  $[M^{2+}_{1-x}M^{3+}_x(OH)_2]^{x+}[A^{n-}_{x/n} \cdot mH_2O]^{x-}$  are hydrated aluminium–magnesium hydroxides with a lamellar structure, in which the excess of positive charge, originating from the  $Mg^{2+}$  to  $Al^{3+}$  substitution, is compensated for by carbonate anions in the interlayer space.<sup>8</sup> In these compounds, also known as anionic clays, the layers are built up by the condensation of octahedral  $MO_6$  units ( $M = Mg^{2+}$  or  $Al^{3+}$ ), as in brucite  $[Mg(OH)_2]$ . Therefore, hydrotalcite has OH groups that are shared by three octahedral cations and point towards the interlayer space.

With these features in mind, and as part of our research program into the use of hydrotalcite in organic reactions<sup>9</sup> we investigated the synthesis of carboxylic acid amides from carboxylic acids and amines in the presence of coupling reagents, replacing the classic tertiary amine bases with hydrotalcites, because of the following advantages: ease of separation of the products, reduction of waste, possible regeneration of the hydrotalcite and low cost. Thus, in the present paper we describe a highly efficient protocol for the synthesis of amides using benzotriazole esters<sup>10</sup> as the activated carboxylic acids<sup>11</sup> in the presence of hydrotalcite, demonstrating the efficiency of these materials by high reaction yields. It is worth noting that recently hydrotalcite supported nano-gold has been reported as an efficient heterogeneous system for the dehydrogenative synthesis of an amide from an alcohol and amine.<sup>12</sup> However, that process involves a catalytic oxidative amidation in the presence of a metal, while this process is a condensation of an amine with a carboxylic acid *via* an active ester. Finally, we used the protocol in the total synthesis of Sansalvamide A to

<sup>a</sup>Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, México D.F. 04510, México. E-mail: [rjcp@unam.mx](mailto:rjcp@unam.mx); Fax: +52 55 5616 2217; Tel: +52 55 5622 4413

<sup>b</sup>Departamento de Ciencias Básicas, Universidad Autónoma Metropolitana, Av. San Pablo No. 180, México D.F., C.P. 02200, México. E-mail: [gns@correo.azc.uam.mx](mailto:gns@correo.azc.uam.mx); Fax: +52 55 5318 9000; Tel: +52 55 5318 9593

<sup>c</sup>Departamento de Química, Universidad Autónoma Metropolitana, Av. San Rafael Atlixco No. 186, México D.F., C.P. 09340, México. E-mail: [llr@xanum.uam.mx](mailto:llr@xanum.uam.mx); Fax: +52 55 5318 9000; Tel: +52 55 5318 9593

† Dedicated to Professor Sergio Castillón on the occasion of his 60<sup>th</sup> birthday.

‡ Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental details and characterization data of all compounds including <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C spectra for compounds 3–9. See DOI: 10.1039/c3ra42335b



demonstrate its synthetic value. Notably, previous works have demonstrated the efficiency of clay<sup>13</sup> and alumina<sup>14</sup> for the elongation of oligopeptide chains in the absence of coupling reagents. However, this report represents the first time that the elongation of a peptide chain has been carried out in the presence of hydrotalcite and coupling reagents.

## Results and discussion

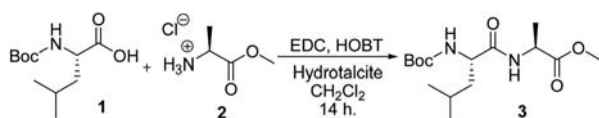
Initially, we optimized typical reaction parameters including the mole ratio of a commercial hydrotalcite (HTs Aldrich®, Mg<sub>6</sub>Al<sub>2</sub>(CO<sub>3</sub>)(OH)<sub>16</sub>·4H<sub>2</sub>O), temperature and solvents, using *N*-Boc-leucine (1 mmol), *L*-alanine methyl ester hydrochloride (1 mmol), *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N*'-ethylcarbodiimide hydrochloride (EDC; 1.1 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (HOBT; 1.1 mmol) as the model substrates (Scheme 1). Preliminary reactions were carried out to identify the best concentration of hydrotalcite, with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> as the solvent at room temperature. Among the various mole ratios of hydrotalcite that we screened, the most effective concentration of hydrotalcite was 250 mg per 1 mmol of *N*-Boc-leucine **1** and 1 mmol of *L*-alanine methyl ester hydrochloride **2** giving peptide **3** in 95% yield at room temperature. Similar results were obtained when we carried out the reaction using CHCl<sub>3</sub>, THF and DMF as solvents. It is worth noting that no epimerization products were observed in the <sup>1</sup>H NMR spectra and HPLC chromatogram of the crude reaction mixtures (see ESI†). Additionally, we observed that hydrotalcite can be easily recovered and reused for at least three cycles with significant decreases in yield (1<sup>st</sup> run 92%; 2<sup>nd</sup> run 80% and 3<sup>rd</sup> run 75%). After the third reaction the yield decreased notably by 20%.

At this point, we considered the possibility of using hydrotalcite synthesized by our research group. The principal idea was to study the behavior of synthesized, calcined, and reconstructed hydrotalcites, in the formation of a peptide bond and then to compare these results with those obtained using the commercial hydrotalcite. By heating at a temperature of 500 °C, the hydrotalcite is converted into a homogeneous mixed oxide of Al and Mg with a very small crystal size, high thermal stability and large surface area. The basic property of the mixed oxide comes from the oxygen anions and depends on the Mg–Al ratio<sup>15</sup> in the hydrotalcite precursor as well as the preparation method.<sup>16</sup> We have previously studied both types of basic solid by infrared spectroscopy and demonstrated that there is a variation in the distribution of the carbonate species between the synthesized and calcined samples; the synthesized hydrotalcite had 37% of monodentate carbonates and 63% of the bidentate species. The calcined one had 26% of monodentate carbonates and 74% of the bidentate species.<sup>17</sup> The reconstruction of the layered hydrotalcite, using the so-called

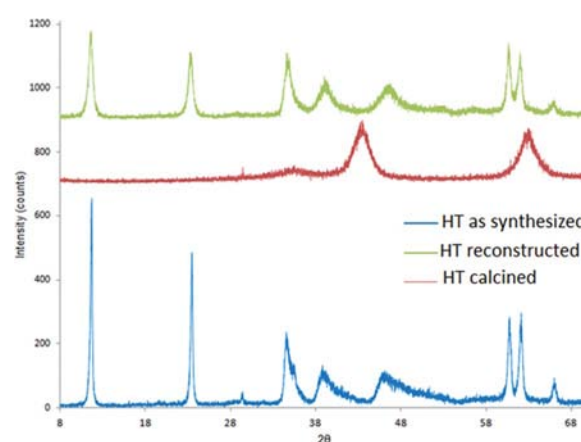
memory effect,<sup>18</sup> from the calcined sample by rehydration in a liquid or gas phase generates Brønsted base sites between the new layers, where carbonate anions are substituted by hydroxyl anions. These reconstructed layered materials exhibit different morphologies and textural properties<sup>19</sup> compared with their parent layered double hydroxide materials and often demonstrate higher catalytic activity than the Mg–Al mixed oxides in a variety of reactions such as aldol condensations,<sup>20</sup> Knoevenagel and Claisen–Schmidt condensations,<sup>21</sup> Michael additions,<sup>22</sup> and the transesterification of tributyrin with methanol.<sup>23</sup>

The hydrotalcites investigated in the present study (Mg<sup>2+</sup>–Al<sup>3+</sup> in a ratio of  $x = 0.33$ ) were characterized by XRD, FTIR and BET methods. The obtained XRD patterns are shown in Fig. 1. The synthesized hydrotalcite sample exhibited Mg–Al hydrotalcite reflections associated with the layered double hydroxide crystal structure. The maxima correspond to typical diffractions by the (0 0 3) and (0 0 6) planes (Fig. 1, blue line). Calcination of hydrotalcite gives a Mg(Al)O mixed oxide with a periclase-like structure with only two reflections corresponding to the (4 0 0) and (4 4 0) planes (Fig. 1, red line). Rehydration of hydrotalcite in the liquid phase regenerates the layered structure as a consequence of the memory effect (Fig. 1, green line), however it is less crystalline than the synthesized hydrotalcite as can be observed by comparing the intensity of the reflections (Fig. 1).

The adsorption of N<sub>2</sub> (BET method) was used to quantify the surface area and pore size and the results are summarized in Table 1. As shown in Fig. 2 the isotherms of each material closely resemble a type II isotherm; nitrogen uptake monotonically increases with  $p/p_0$  values due to sorption in the HT mesopores and the hysteresis loops characteristic of type H III, which describes materials with different adsorption and desorption behaviours that are usually solids consisting of aggregates or agglomerates of particles that form slit-like structures.<sup>24</sup> The synthesized hydrotalcite sample had a low porosity, pore volume and surface area (Table 1, entry 1). The surface area of the calcined hydrotalcite is higher as normally occurs and the reconstructed material obtained from the calcined hydrotalcite has a lower surface area than the calcined hydrotalcite but larger cavities are formed after the structural reconstruction.



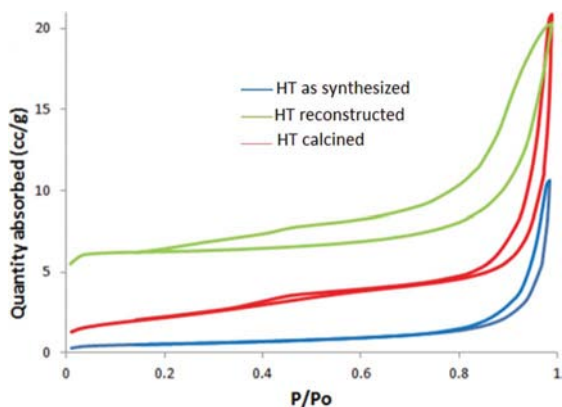
**Scheme 1** Synthesis of an amide in the presence of hydrotalcite.



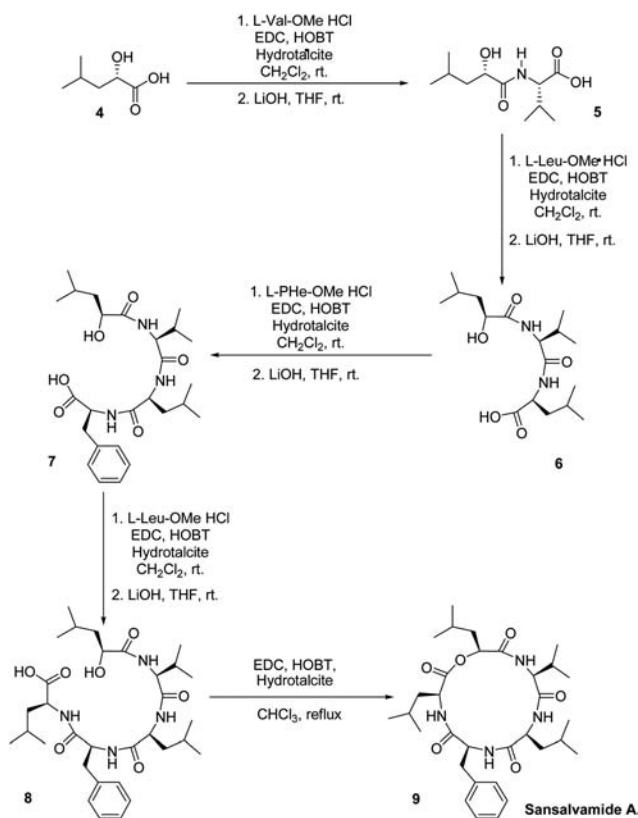
**Fig. 1** Powder X-ray diffraction patterns of the hydrotalcites.

**Table 1** The nitrogen adsorption–desorption analysis parameters of the materials

Entry	Hydrotalcite	$S_{\text{BET}}$ ( $\text{m}^2 \text{g}^{-1}$ )	Pore volume ( $\text{cm}^3 \text{g}^{-1}$ )	Pore size ( $\text{\AA}$ )	$d_{003}$ ( $\text{\AA}$ )
1	Synthesized	44	0.36	165	7.58
2	Calcined	176	0.73	85	—
3	Reconstructed	95	0.53	175	7.64

**Fig. 2** Nitrogen adsorption–desorption isotherms of the hydrotalcites.

In order to compare the efficiency of these hydrotalcites in the amide bond formation, catalyst screening was carried out using different concentrations of the hydrotalcite: synthesized,

**Scheme 2** Synthesis of Sansalvamide A.**Table 2** Synthesis of Sansalvamide A

Entry	Product	Hydrotalcite (mg)	Yield <sup>a</sup> (%)
1	Dipeptide 5	Commercial	90
		Synthesized	90
		Calcined	92
		Reconstructed	95
2	Tripeptide 6	Commercial	91
		Synthesized	92
		Calcined	95
		Reconstructed	95
3	Tetrapeptide 7	Commercial	88
		Synthesized	86
		Calcined	90
		Reconstructed	90
4	Pentapeptide 8	Commercial	90
		Synthesized	90
		Calcined	92
		Reconstructed	95
5	Macrolactone <sup>b</sup> 9	Commercial	65
		Synthesized	60
		Calcined	65
		Reconstructed	65

<sup>a</sup> Yield of isolated product after chromatographic purification. Yield of isolated product after the two reaction steps. <sup>b</sup> Reagents and conditions for the macrolactonization reaction:  $\omega$ -hydroxy acid **8** (1 mmol), EDC (1.1 mmol), HOBT (1.1 mmol),  $\text{CHCl}_3$  (50 mL), reflux, 18 h.

calcined and reconstructed (see ESI†). The synthesized hydrotalcite and commercial hydrotalcite exhibited similar behaviours. The calcined hydrotalcite is less active than the reconstructed hydrotalcite. However, these hydrotalcites are more active than the synthesized hydrotalcite and the commercial hydrotalcite (HTs Aldrich®). These results confirm previous observations reported in the literature about the higher catalytic activity of reconstructed hydrotalcite in organic reactions.<sup>18,23</sup> The synthesized hydrotalcite was recovered and reused in at least three cycles with significant decreases in yield (1<sup>st</sup> run 80%; 2<sup>nd</sup> run 75% and 3<sup>rd</sup> run 60%). Unfortunately, attempts to reuse the reconstructed hydrotalcite have not been successful.

To determine whether our methodology is useful for the synthesis of complex molecules, we synthesized Sansalvamide A (**9**), which is a cyclic pentadepsipeptide isolated from the mycelium of a fungus of the genus *Fusarium*, which is collected from the surface of the seagrass *Halodule wrightii* that is found on San Salvador Island in the Bahamas. This cyclic depsipeptide has an  $\text{IC}_{50}$  value of  $27.4 \text{ mg mL}^{-1}$  against the National Cancer Institute's 60-cell-line panel and an *in vitro*  $\text{IC}_{50}$  value of  $9.8 \text{ mg mL}^{-1}$  toward HCT-116 colon carcinoma cells.<sup>25</sup> Furthermore, it is an inhibitor of virus-encoded type-1 topoisomerase, which is likely to be necessary for the replication of the *Molluscum contagiosum* virus (MCV).<sup>26</sup> With this stimulating biological background and the complications in obtaining Sansalvamide A from natural sources, Silverman's<sup>27</sup> and McAlpine's<sup>28</sup> groups have focused on synthesizing Sansalvamide analogues and evaluating their antitumor activities. In the same context, Jiang<sup>29</sup> has developed a ionic-liquid-supported total synthesis of this peptide analogue. Herein, the total synthesis of this cyclic

pentadepsipeptide is described in solution. The enlargement of the chain from 2-hydroxy-4-methylpentanoic acid **4**,<sup>30</sup> was carried out by using the corresponding amino acid methyl ester hydrochlorides, EDC, HOBT and commercial, synthetic, calcined or reconstructed hydrotalcite as the base. Thus, the residues of Val, Leu, Phe, and Leu were present in the  $\omega$ -hydroxy acid **8** (Scheme 2). Finally, the macrolactonization of the  $\omega$ -hydroxy acid **8** was carried out under conditions previously reported by our group.<sup>9</sup> In the four coupling reactions (Table 2, entries 1–4) and macrolactonization to obtain Sansalvamide A (Table 2, entry 5), the behaviour of the hydrotalcites was similar to that described above. Again, the reconstructed hydrotalcite was more active than the other hydrotalcites. The final product **9** had a mp of 143–145 °C (ref. 25, mp 143–152 °C) and an  $[\alpha]_D$  of –116 (*c* 0.001 in MeOH) (ref. 25,  $[\alpha]_D$  –115 (*c* 0.001 in MeOH)). From these results, we consider that hydrotalcites can be very useful for the elongation of peptide chains.

## Conclusions

In summary, the present study demonstrates the capacity of hydrotalcite to replace typical tertiary amine bases in the synthesis of amides. Compared with the traditional protocol, this method possesses at least four advantages: (i) the hydrotalcite can be easily removed from the reaction mixture, (ii) reduction of waste, (iii) possibility for the reuse of the hydrotalcite and (iv) low cost of the process. In addition, this study demonstrates that hydrotalcite reconstructed using the memory effect is the most active form for this amide bond formation. Finally, considering the biological importance of peptides, the use of hydrotalcites in the elongation of oligopeptide chains introduces an attractive alternative for their synthesis.

## Acknowledgements

LLR, GENS and JC wish to acknowledge SNI-CONACyT for the distinction of their membership and the stipend received. We wish to thank Rubén Gaviño, for the determination of the NMR spectra.

## Notes and references

- V. R. Pattabiraman and J. W. Bode, *Nature*, 2011, **480**, 471.
- V. S. Ananthanarayanan, S. Tetreault and A. Saint-Jean, *J. Med. Chem.*, 1993, **36**, 1324; A. A. Patchett, *J. Med. Chem.*, 1993, **36**, 2051; M. de Gasparo and S. Whitebread, *Regul. Pept.*, 1995, **59**, 303; A. Graul and J. Castaner, *Drugs Future*, 1997, **22**, 956; A. K. Ghose, V. N. Viswanadhan and J. J. Wendoloski, *J. Comb. Chem.*, 1999, **1**, 55.
- J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson and M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem.*, 2006, **4**, 2337; S. D. Roughley and A. M. Jordan, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 3451.
- A. Greenberg, C. M. Breneman and J. F. Liebman, *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*, Wiley-VCH, Weinheim, 2002.
- C. A. G. N. Montalbetti and V. Falque, *Tetrahedron*, 2005, **61**, 10827; J. W. Lippert, III, *ARKIVOC*, 2005, **xiv**, 87; L. Crespo, G. Sanclimens, M. Pons, E. Giralt, M. Royo and F. Albericio, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 1663; C. L. Allen and J. M. J. Williams, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 3405; A. El-Faham and F. Albericio, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 6557.
- D. J. C. Constable, P. J. Dunn, J. D. Hayler, G. R. Humphrey, J. L. Leazer, R. J. Linderman, K. Lorenz, J. Manley, B. A. Pearlman, A. Wells, A. Zaks and T. Y. Zhang, *Green Chem.*, 2007, **9**, 411; E. Valeur and M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.*, 2009, **38**, 606.
- B. F. Sels, D. E. De Vos and P. A. Jacobs, *Catal. Rev. Sci. Eng.*, 2001, **43**, 443; F. Figueras, *Top. Catal.*, 2004, **29**, 189; A. Corma and S. Iborra, *Adv. Catal.*, 2006, **49**, 239; D. P. Debecker, E. M. Gaigneaux and G. Busca, *Chem.–Eur. J.*, 2009, **15**, 3920.
- F. Cavani, F. Trifiro and A. Vaccari, *Catal. Today*, 1991, **11**, 173; D. Tichit and B. Coq, *CATTECH*, 2003, **7**, 206; D. P. Debecker, E. M. Gaigneaux and G. Busca, *Chem. Eur. J.*, 2009, **15**, 3920; S. J. Palmer, R. L. Frost and T. Nguyen, *Coord. Chem. Rev.*, 2009, **253**, 250; H. U. Vora and T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 13796; J. W. Bode and S. S. Sohn, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 13798; S. De Sarkar and A. Studer, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 1992; P.-C. Chiang, Y. Kim and J. W. Bode, *Chem. Commun.*, 2009, 4566; H. Yao and K. Yamamoto, *Chem. Asian J.*, 2012, **7**, 1542; B. Zhang, P. Feng, Y. Cui and N. Jiao, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 7280.
- J. Cárdenas, J. A. Morales-Serna, E. Sánchez, R. Gaviño, L. Lomas, N. Guerra and G. Negrón, *ARKIVOC*, 2005, **vi**, 428; J. A. Morales-Serna, E. Sánchez, R. Velázquez, J. Bernal, E. García-Ríos, R. Gaviño, G. Negrón-Silva and J. Cárdenas, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 4940.
- P. Li and J. C. Xu, *J. Pept. Res.*, 2000, **55**, 110; J. J. Scicinski, M. S. Congreve, C. Jamieson, S. V. Ley, E. S. Newman, V. M. Vinader and R. A. E. Carr, *J. Comb. Chem.*, 2001, **3**, 387; L. A. Carpino, H. Imazumi, A. El-Faham, F. J. Ferrer, C. Zhang, Y. Lee, B. M. Foxman, P. Henklein, C. Hanay, C. Muge, H. Wenschuh, J. Klose, M. Beyermann and M. Bienert, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2002, **41**, 441; A. R. Katritzky, K. Suzuki and S. K. Singh, *ARKIVOC*, 2004, **i**, 12.
- W. König and R. Geiger, *Chem. Ber.*, 1970, **103**, 788; D. G. McCarthy, A. F. Hegarty and B. J. Hathaway, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1977, 224; K. Barlos, D. Papaioannou, S. Voliotis, R. Prewo and J. H. Bieri, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 696; A. R. Katritzky, N. Malhotra, W. Q. Fan and E. Anders, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1991, 1545; E. Anders, A. R. Katritzky and N. Malhotra, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 3698; P. Li and J. C. Xu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2001, 113; L. A. Carpino and F. J. Ferrer, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 2793; K. A. Mahmoud, Y. T. Long, G. Schatte and H. B. Kraatz, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2005, 173; J. A. Morales-Serna, A. Vera, E. Paleo, E. García-Ríos, R. Gaviño, G. García de la Mora and J. Cárdenas, *Synthesis*, 2010, 4261; J. A. Morales-Serna, E. García-Ríos, J. Bernal, E. Paleo, R. Gaviño and J. Cárdenas, *Synthesis*, 2011, 1375.
- J. Zhu, Y. Zhang, F. Shi and Y. Deng, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 3178.



- 13 J. Bujdak, K. Faybikova, A. Eder, Y. Yongyai and B. M. Rode, *Origins Life Evol. Biosphere*, 1995, **25**, 431; J. Bujdák and B. M. Rode, *J. Pept. Sci.*, 2004, **10**, 731.
- 14 S. Todorova, G. Kadinov, K. Tenchev, A. Caballero, J. P. Holgado and R. Pereñíguez, *Catal. Lett.*, 2003, **91**, 149; A. Rimola, M. Sodupe and P. Ugliengo, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 8333.
- 15 J. I. Di Cosimo, V. K. Díez, M. Xu, E. Iglesia and C. R. Apesteguía, *J. Catal.*, 1998, **178**, 499; G. Carja, R. Nakamura, T. Aida and H. Niiyama, *Microporous Mesoporous Mater.*, 2001, **47**, 275–284; K. Schulze, W. Makowski, R. Chyzy, R. Dziembaj and G. Geismar, *Appl. Clay Sci.*, 2001, **18**, 59; A. Morato, C. Alonso, B. Coq, F. Medina, Y. Cesteros, J. E. Sueiras, P. Salagre and D. Tichit, *Appl. Catal., B*, 2001, **32**, 167; A. Corma, S. B. A. Hamid, S. Iborra and A. Velty, *J. Catal.*, 2005, **234**, 340.
- 16 J. Shen, J. M. Kobe, Y. Chen and J. A. Dumesic, *Langmuir*, 1994, **10**, 3902; D. Tichit, M. H. Lhouty, A. Guida, B. H. Chiche, F. Figueras, A. Auroux, D. Bartolini and E. Garrone, *J. Catal.*, 1995, **151**, 50; S. Kannan, *Catal. Surv. Asia*, 2006, **10**, 117.
- 17 N. A. Guerra-Navarro, L. N. Palacios-Grijalva, D. Angeles-Beltrán, G. E. Negrón-Silva, L. Lomas-Romero, E. González-Zamora, R. Gaviño-Ramírez and J. Navarrete-Bolaños, *Molecules*, 2011, **16**, 6561.
- 18 S. Abelló, F. Medina, D. Tichit, J. Pérez-Ramírez, J. C. Groen, J. E. Sueiras, P. Salagre and Y. Cesteros, *Chem.–Eur. J.*, 2005, **11**, 728; Y. Xi and R. J. Davis, *J. Catal.*, 2008, **254**, 190; S. Abelló, D. Vijaya-Shankar and J. Pérez-Ramírez, *Appl. Catal., A*, 2008, **342**, 119; H. Pfeiffer, E. Lima, V. Lara and J. S. Valente, *Langmuir*, 2010, **26**, 4074; C. Xu, Y. Gao, X. Liu, R. Xin and Z. Wang, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 793.
- 19 S. Abelló, F. Medina, D. Tichit, J. Pérez-Ramírez, Y. Cesteros, P. Salagre and J. E. Sueiras, *Chem. Commun.*, 2005, 1453; R. Ionescu, O. D. Pavel, R. Birjega, R. Zăvoianu and E. Angelescu, *Catal. Lett.*, 2010, **134**, 309; O. D. Pavel, R. Zăvoianu, R. Birjega and E. Angelescu, *Catal. Commun.*, 2011, **12**, 845.
- 20 K. K. Rao, M. Gravelle, J. Sánchez-Valente and F. Figueras, *J. Catal.*, 1998, **173**, 115; J. C. A. A. Roelofs, D. J. Lensveld, A. J. van Dillen and K. P. de Jong, *J. Catal.*, 2001, **203**, 184; D. Tichit, D. Lutic, B. Coq, R. Durand and R. Teissier, *J. Catal.*, 2003, **219**, 167; K. Ebitani, K. Motokura, K. Mori, T. Mizugaki and K. Kaneda, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 5440; S. K. Sharma, P. A. Parikh and R. V. Jasra, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2008, **286**, 55; S. K. Sharma, P. A. Parikh and R. V. Jasra, *Appl. Catal., A*, 2010, **386**, 34.
- 21 M. J. Climent, A. Corma, S. Iborra and J. Primo, *J. Catal.*, 1995, **151**, 60; A. Guida, M. H. Lhouty, D. Tichit, F. Figueras and P. Geneste, *Appl. Catal., A*, 1997, **164**, 251; M. L. Kantam, B. M. Choudary, C. V. Reddy, K. K. Rao and F. Figueras, *Chem. Commun.*, 1998, 1033.
- 22 B. M. Choudary, M. L. Kantam, C. R. V. Reddy, K. K. Rao and F. Figueras, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 1999, **146**, 279.
- 23 Y. Xi and R. J. Davis, *J. Catal.*, 2009, **268**, 307.
- 24 E. Angelescu, O. D. Pavel, R. Birjega, M. Florea and R. Zăvoianu, *Appl. Catal., A*, 2008, **341**, 50.
- 25 N. G. Belofsky, R. P. Jensen and W. Fenical, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 2913.
- 26 Y. Hwang, D. Rowley, D. Rhodes, J. Gertsch, W. Fenical and F. Bushman, *Mol. Pharmacol.*, 1999, **55**, 1049.
- 27 Y. Lee and R. B. Silverman, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 3743; R. B. Silverman, W. Gu and S. Liu, *Org. Lett.*, 2002, **4**, 4171; S. Liu, W. Gu, D. Lo, X.-Z. Ding, M. Ujiki, T. E. Adrian, G. A. Soff and R. B. Silverman, *J. Med. Chem.*, 2005, **48**, 3630; M. B. Ujiki, B. Milam, X.-Z. Ding, A. B. Roginsky, M. R. Salabat, M. S. Talamonti, R. H. Bell, W. Gu, R. B. Silverman and T. E. Adrian, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006, **340**, 1224.
- 28 C. L. Carroll, J. V. C. Johnston, A. Kecec, J. D. Brown, E. Parry, J. Cajica, I. Medina, K. M. Cook, R. Corral, P. S. Pan and S. R. McAlpine, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 3481; P. S. Pan, F. A. Curtis, C. L. Carroll, I. Medina, L. A. Liotta, G. Sharples and S. R. McAlpine, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 4731; T. J. Styers, A. Kecec, R. Rodriguez, J. D. Brown, J. Cajica, P. S. Pan, E. Parry, C. L. Carroll, I. Medina, R. Corral, S. Lapera, K. Otrubova, C. M. Pan, K. L. McGuire and S. R. McAlpine, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 5625; K. Otrubova, T. J. Styers, P. S. Pan, R. Rodriguez, K. L. McGuire and S. R. McAlpine, *Chem. Commun.*, 2006, 1033.
- 29 L. Chen, M. Zheng, Y. Zhou, H. Liu and H. Jiang, *Synth. Commun.*, 2008, **38**, 239.
- 30 F. Degerbeck, B. Fransson, L. Grehn and U. Ragnarsson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1993, 11.



Contents lists available at ScienceDirect

Tetrahedron Letters

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/tetlet](http://www.elsevier.com/locate/tetlet)

## Facile and efficient addition of terminal alkynes to benzotriazole esters: synthesis of D-erythro-sphingosine using ynones as the key intermediate



José Antonio Morales-Serna<sup>a</sup>, Alejandro Sauza<sup>a</sup>, Gabriela Padrón de Jesús<sup>a</sup>, Rubén Gaviño<sup>a</sup>, Gustavo García de la Mora<sup>b</sup>, Jorge Cárdenas<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México D.F., Mexico

<sup>b</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Circuito Interior, Ciudad Universitaria, Coyoacán 04510, México D.F., Mexico

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 24 September 2013

Revised 15 October 2013

Accepted 17 October 2013

Available online 30 October 2013

#### Keywords:

Ynones

Benzotriazol esters

Alkynes

Lithium

Sphingosine

### ABSTRACT

From the perspective of synthesis, ynones are compounds of considerable interest because of their occurrence in a wide variety of biologically active molecules and as key synthetic intermediates. In this context, a facile and highly efficient synthesis of ynones was developed based on the high reactivity of benzotriazole esters formed in situ. Lithium acetylides can alkylate various carboxylic acids in yields ranging from 60% to 92%. To determine whether our methodology is useful for synthesising complex and biologically relevant molecules, we synthesise D-erythro-sphingosine in four steps and with 33% overall yield from L-serine.

Crown Copyright © 2013 Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

The synthesis of  $\alpha,\beta$ -acetylenic carbonyl compounds, or ynones, has attracted considerable interest because they appear as key intermediates during the synthesis of natural compounds.<sup>1</sup> The attractive utility of ynones has led many organic chemists to focus on developing methods for their synthesis; the goals of exploring new synthetic strategies include the following: (a) palladium-catalysed coupling reactions between acyl chlorides and terminal alkynes,<sup>2</sup> (b) the acylation of alkynyl organometallic reagents based on silver,<sup>3</sup> copper,<sup>4</sup> zinc,<sup>5</sup> indium,<sup>6</sup> silicon,<sup>7</sup> aluminium<sup>8</sup> and tin<sup>9</sup> using acyl chlorides, (c) the palladium-catalysed reaction between acyl chlorides and lithium alkynyltriisopropoxyborates<sup>10</sup> and (d) the addition of alkynyllithium reagent tomorpholine<sup>11</sup> and Weinreb amides.<sup>12</sup>

Despite having made considerable progress, the synthesis of ynones in high yield with good functional group tolerance remains a notable challenge. An alternative approach involves transforming the carboxylic acid into a stable, yet highly reactive, intermediate that can be formed under mild reaction conditions. Consequently, we thought to use 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide (EDC) and 1-hydroxybenzotriazole (HOBT), which is a classic coupling system in peptide chemistry,<sup>13</sup> to furnish the benzotriazole esters **I** and **II** (Equation in Table 1) as an attractive alternative

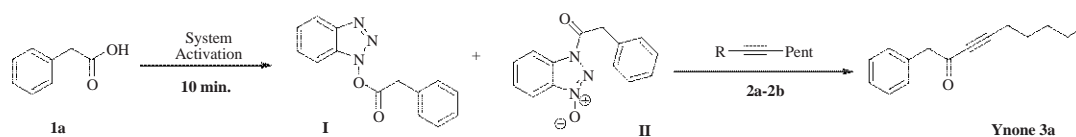
to acyl chlorides during the synthesis of ynones. Carbodiimides dehydrate the carboxylic acid, facilitating the nucleophilic addition of an alkoxy group and generating the corresponding ester<sup>14</sup> or lactone.<sup>15</sup> HOBT circumvents problematic side reactions, such as N-acylurea formation or racemisation, during peptide bond formation. Numerous HOBT derivatives<sup>16</sup> have been synthesised for use in either solution or solid phase. However, in every case, species **I** and **II** were proposed as reaction intermediates (Equation in Table 1).<sup>17</sup> In our hands, benzotriazole esters **I** and **II** have become important intermediates during the synthesis of macrolactones,<sup>18</sup> *ter*-butyl esters<sup>19</sup> and alcohols from carboxylic acids.<sup>20</sup> Therefore, in this study, we report a facile and highly efficient synthesis of ynones based on the highly reactive benzotriazole esters **I** and **II** formed in situ at room temperature. Lithium acetylides can alkylate various carboxylic acids in yields ranging from 40% to 92%. Finally, we used the reaction as a key step during the total synthesis of D-erythro-sphingosine.

The formation of benzotriazol esters **I** and **II** is a rapid process that may occur at room temperature in different solvents, such as CHCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> or THF, without the need for rigorously dry conditions. Therefore, we initially studied the formation of benzotriazole esters of phenyl acetic acid **1a** using an EDC/HOBT system in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Once those benzotriazole esters are formed, as established by thin layer chromatography (TLC), the solvent is eliminated; to remove the residual water, the intermediates can be co-distilled

\* Corresponding author. Tel.: +52 55 5622 4413; fax: +52 55 5616 2217.

E-mail address: [rjcp@unam.mx](mailto:rjcp@unam.mx) (J. Cárdenas).

**Table 1**  
Optimisation of reaction conditions for the synthesis of ynone **3a**



Entry	R	Activation system	Reaction conditions	Yield <sup>c</sup> %
1	<b>2a</b> Li <sup>a</sup>	EDC/HOBT <sup>b</sup>	THF, -70 °C, 15 min. and then rt 15 min.	92
2	<b>2b</b> H	EDC/HOBT <sup>b</sup>	P <sub>2</sub> -Et, THF, -70 °C 15 min. and then rt 15 min.	—
3	<b>2b</b> H	EDC/HOBT <sup>b</sup>	P <sub>2</sub> -Et, THF, rt 18 h.	—
4	<b>2b</b> H	EDC/HOBT <sup>b</sup>	Hydrotalcite, THF, reflux, 18 h.	—
5	<b>2b</b> H	EDC/HOBT <sup>b</sup>	[PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , CuI, TEA, THF or 1,4-dioxane, rt to reflux, 1 h to 18 h.	—

<sup>a</sup> Reagents and conditions to prepare lithium acetylides: alkyne (3 mmol), *n*-BuLi (3.1 mmol), THF, -70 °C, 15 min.

<sup>b</sup> Reagents and conditions: Carboxylic acid (1 mmol), EDC (1.1 mmol), HOBT (1.1 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, rt, 10 min. The organic layer was concentrated in vacuo and subsequently co-distilled with dry toluene.

<sup>c</sup> Yield of isolated product after chromatographic purification.

**Table 2**  
The reaction scope for the synthesis of ynones from benzotriazole esters and lithium acetylides

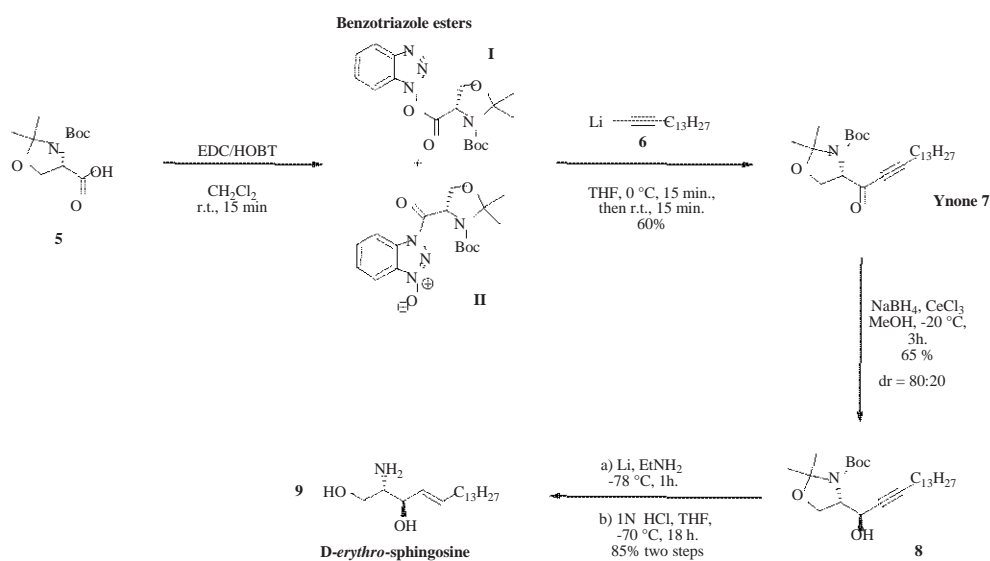
Entry	Carboxylic acids	Terminal Alkynes	Ynone	Yield <sup>a</sup> %
1				75
2				60
3				70
4				60
5				65
6				78
7				75
8				77
9				65
10				68

<sup>a</sup> Yield of isolated product after chromatographic purification.

with toluene or dried under vacuum.<sup>21</sup> Subsequently, lithium pentylacetylide **2a** was added in THF, furnishing the desired ynone **3a** in 92% yield (Table 1, entries 1 and 2).<sup>22</sup> Unfortunately, attempts to generate the acetylide using other bases, such as hydrotalcite or phosphazene bases (EtP<sub>2</sub>), do not generate **3a** (Table 1, entries 2–4). Similarly, when the reaction was carried

out under Sonogashira conditions (Pd<sup>0</sup>/Cu<sup>I</sup>),<sup>2</sup> ynone **3a** was not observed, even after long reaction times; in this case a complex reaction mixture was obtained (Table 1, entry 5).

With the optimised conditions in hand, the scope of these reactions was investigated using different carboxylic acids. Aromatic and aliphatic carboxylic acids smoothly underwent transformation

Scheme 1. Synthesis of *D*-erythro-sphingosine.

to generate the desired products (**3b–3k**), in moderate to excellent yields (60–78%, Table 2). Moreover, the reactions worked well with aromatic carboxylic acids (**1b–1d**) to give ynones **3b–3d** and **3g–3i** (Table 2, entries 1–3 and 6–8). Aliphatic carboxylic acids (**1e** and **1f**) were also compatible, furnishing moderate yields (Table 2, entries 4,5,9,10). Notably, the activation time varied between the aromatic and aliphatic carboxylic acids. The latter required short activation times (10–30 min), while aromatic carboxylic acids needed one hour or more. However, the activation reaction may be easily monitored by TLC to ensure the activation is complete.

Finally, to determine whether our methodology is useful for the synthesis of complex and biologically relevant molecules, we examined its applicability during the synthesis of *D*-erythro-sphingosine **9** from acid *L*-serine derived **5** (Scheme 1).

Sphingolipids were named by Johann Ludwig Wilhelm Thudichum<sup>23</sup> in 1884 after the Greek Sphinx due to their enigmatic function, emerging in recent decades as a family of key signalling molecules, including sphingosine **9**.<sup>24</sup> Sphingolipids, together with glycerophospholipids and cholesterol, are essential building blocks that play essential roles as structural cell membrane components and participate in higher order physiological processes, including inflammation and vasculogenesis.<sup>25</sup> Recent studies implicate sphingolipids in numerous common human diseases, including microbial infections, diabetes, various cancers, Alzheimer's disease, and many others.<sup>26</sup> The basic sphingolipid structure consists of a sphingosine linked to a fatty acid through an amide bond with the 2-amino group and a polar head group at C-1 through an ester bond. There are four sphingosine stereoisomers with a wide range of biological activities.<sup>27</sup> The *D*-erythro isomer is the most common metabolite and has been meticulously studied. Because sphingosine and its derivatives are available in limited amounts from natural sources, there is a continuing interest in developing efficient methods for their synthesis. Numerous methods for synthesising sphingosine are reported in the literature,<sup>27</sup> and they can be classified into four categories: (i) those using carbohydrates as the source of chirality, (ii) those that use the Sharpless asymmetric epoxidation to generate the asymmetric centres, (iii) those using an aldol reaction with a chiral auxiliary, and (iv) those using serine as the source of chirality. However, most methods require multi-step reactions and result in low total yields. Consequently, our choice of starting material was dictated by the type of reaction necessary for developing a cost-effective and efficient synthesis.

Therefore, the synthesis began with the addition of lithium acetylide **6** to benzotriazole esters **I** and **II**, generating ynone **7** in 60% yield. Subsequently, the ketone was reduced with NaBH<sub>4</sub> (65% yield), while Benkeser's reduction conditions were used to reduce the alkyne and eliminate the protective groups (85% yield, two steps) to obtain *D*-erythro-sphingosine **9** (Scheme 1). The total synthesis from acid *L*-serine-derived **5** was performed in only four steps: (i) ynone preparation, (ii) carbonyl reduction, (iii) alkyne reduction and (iv) deprotection. Synthetic *D*-erythro-sphingosine **9** exhibited a 72–74 °C melting point (lit.<sup>28</sup> mp 72–75 °C),  $[\alpha]_D = -1.6$  (*c* 0.9 in CHCl<sub>3</sub>) (lit.<sup>28</sup>  $[\alpha]_D = -1.6$ ) (*c* 1 in CHCl<sub>3</sub>), and the 300 MHz <sup>1</sup>H and 75 MHz <sup>13</sup>C NMR spectroscopic data matched those reported for the synthetic product.<sup>28</sup>

In summary, we developed new protocol to synthesise ynones in yields ranging from 60% to 92% from benzotriazole esters and lithium acetylides. This approach facilitated efficient synthesis of *D*-erythro-sphingosine in four steps from *L*-serine with a 33% overall yield. We believe that our protocol demonstrates an attractive use of benzotriazole esters as acyl synthons, transcending their simple use as peptide-coupling intermediates

#### Acknowledgment

We wish to thank Carmen Márquez and Eréndira García Ríos for their technical assistance.

#### Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.10.082>.

#### References and notes

- Unsworth, W. P.; Cuthbertson, J. D.; Taylor, R. J. K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3306–3309.
- For recent publications see: (a) Chinchilla, R.; Carmen Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922; (b) Bakherad, M. *Appl. Organomet. Chem.* **2013**, *27*, 125–140; (c) Navidi, M.; Movassagh, B. *Monatsh. Chem.* **2013**, *144*, 1363–1367; (d) Yuan, H.; Jin, H.; Li, B.; Shen, Y.; Yue, R.; Shan, L.; Sun, Q.; Zhang, W. *Can. J. Chem.* **2013**, *91*, 333–337; (e) Navidi, M.; Movassagh, B.; Rayati, S. *Appl. Catal. A* **2013**, *452*, 24–28.
- Naka, T.; Koide, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 443–445.
- Sun, W.; Wang, Y.; Wu, X.; Yao, X. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2356–2360.

5. Keivanloo, A.; Bajherad, M.; Bahramian, B.; Baratnia, S. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1498–1502.
6. Pérez, I.; Sestelo, J. P.; Sarandeses, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155–4160.
7. Gallagher, W. P.; Maleczka, R. E., Jr. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6775–6779.
8. Wang, B.; Bonin, M.; Micouin, L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6126–6128.
9. Luu, T.; Morisaki, Y.; Cunningham, N.; Tykwinski, R. R. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9622–9629.
10. Oh, C. H.; Reddy, V. R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8545–8548.
11. Jackson, M. M.; Leverett, C.; Toczko, J. F.; Roberts, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5032–5035.
12. Niphakis, M. J.; Turunen, B. J.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6793–6805.
13. El-Faham, A.; Albericio, F. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6557–6602.
14. Balcom, B. J.; Pattersen, N. O. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1922–1927.
15. Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394–2395.
16. (a) Valeur, E.; Bradley, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 606–631; (b) Joullié, M. M.; Lassen, K. M. *ARKIVOC* **2010**, *viii*, 189–250.
17. (a) König, W.; Geiger, R. *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 788–798; (b) Carpino, L. A.; Ferrer, F. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2793–2795.
18. (a) Cárdenas, J.; Morales-Serna, J. A.; Sánchez, E.; Lomas, L.; Guerra, N.; Negrón, G. *ARKIVOC* **2005**, *vi*, 428–435; (b) Morales-Serna, J. A.; Sánchez, E.; Velázquez, R.; Bernal, J.; García-Ríos, E.; Gaviño, R.; Negrón-Silva, G.; Cárdenas, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4940–4948; (c) Morales-Serna, J. A.; Jaime-Vasconcelos, M. A.; García-Ríos, E.; Cruz, A.; Angeles-Beltrán, D.; Lomas-Romero, L.; Negrón-Silva, G. E. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 23046–23050.
19. Morales-Serna, J. A.; Vera, A.; Paleo, E.; García-Ríos, E.; Gaviño, R.; García de la Mora, G.; Cárdenas, J. *Synthesis* **2010**, 4261–4267.
20. Morales-Serna, J. A.; García-Ríos, E.; Bernal, J.; Paleo, E.; Gaviño, R.; Cárdenas, J. *Synthesis* **2011**, 1375–1382.
21. *General procedure for the preparation of benzotriazole esters*: A solution of carboxylic acid (1 mmol), EDC (1.1 mmol) and HOBt (1.1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) was stirred at room temperature until the starting material disappeared. The reaction was monitored by TLC. The solvent was eliminated under reduced pressure, and the residue was co-distilled three times with dry toluene to obtain benzotriazole esters **I** and **II**. These compounds were dissolved in anhydrous THF (5 mL) and stored under argon before the next reaction. Completely anhydrous conditions were crucial for attaining good yields.
22. *General procedure for the synthesis of ynones*: To a flame-dried, single-necked 50 mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stir bar was added a solution of acetylene (3 mmol) in anhydrous THF (10 mL). The solution was cooled to –78 °C before *n*-BuLi (3.1 mmol) was added via syringe through the septum. The reaction was stirred for 15 min at –78 °C. Subsequently, a solution of the benzotriazole esters (1 mmol) in anhydrous THF was added slowly through the septum using a syringe. The mixture was stirred for 15 min at –78 °C. The cooling bath was removed and the reaction solution was allowed to warm to room temperature before being quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution. The aqueous layer was separated and extracted with ethyl acetate (3 × 15 mL). The combined organic layers were washed successively with 10% citric acid solution (2 × 20 mL), 10% NaHCO<sub>3</sub> solution (2 × 20 mL), 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution (2 × 20 mL) and brine (3 × 20 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography on silica gel using Hexane-EtOAc.
23. Thudichum, J. L. W. *A Treatise on the Chemical Constitution of the Brain*; Bailliere, Tindall and Cox: London, 1884.
24. (a) Tani, M.; Ito, M.; Igarashi, Y. *Cell. Signal.* **2007**, *19*, 229–237; (b) Merrill, A. H., Jr. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6387–6422.
25. (a) Argraves, K. M.; Wilkerson, B. A.; Argraves, W. S.; Fleming, P. A.; Obeid, L. M.; Drake, C. J. *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 50580–50590; (b) Kraut, R. J. *Neurochem.* **2011**, *116*, 764–778; (c) Hirabayashi, Y. *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* **2012**, *88*, 129–143.
26. (a) Kolter, T.; Sandhoff, K. *Biochim. Biophys. Acta* **2006**, *1758*, 2057–2079; (b) Kolter, T. *Chem. Phys. Lipids* **2011**, *164*, 590–606.
27. For reviews, see: (a) Koskinen, P. M.; Koskinen, A. M. P. *Synthesis* **1998**, 1075–1091; (b) Liao, J.; Tao, J.; Lin, G.; Liu, D. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4715–4733; (c) Morales-Serna, J. A.; Llaveria, J.; Matheu, M. I.; Díaz, Y.; Castillón, S. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 2483–2521.
28. (a) Morales-Serna, J. A.; Llaveria, J.; Díaz, Y.; Matheu, M. I.; Castillón, S. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4502–4504; (b) Morales-Serna, J. A.; Díaz, Y.; Matheu, M. I.; Castillón, S. *Synthesis* **2009**, 710–712.