



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

**COMBINACIÓN DE LAS REACCIONES DE UGI Y SUZUKI EN LA SÍNTESIS
DE MACROCICLOS QUE CONTIENEN UNIÓN BIS-ARILICA**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO

PRESENTA

Marco Antonio Cruz Mendoza



MÉXICO, D.F.

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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesora: Consuelo García Manrique

VOCAL: Profesora: Ana Adela Sánchez Mendoza

SECRETARIO: Profesor: Luis Demetrio Miranda Gutiérrez

1er. SUPLENTE: Profesor: José Guadalupe López Cortés

2° SUPLENTE: Profesor: Cristina del Carmen Jiménez Curiel

ESTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO 1-2 DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

ASESOR DEL TEMA:

DR. LUIS DEMETRIO MIRANDA GUTIÉRREZ

SUSTENTANTE (S):

MARCO ANTONIO CRUZ MENDOZA

Resumen

Los macrociclos que contienen un enlace *endo* arilo-arilo, forman parte de una familia de moléculas con alta importancia dentro de la medicina. De entre estos se destaca la vancomicina, un producto natural que funcionan como antibiótico contra bacterias Gram-positivas y en algunos casos es la última alternativa para tratar infecciones de *Staphylococcus aureus*. También existen análogos como la bifenomina y la arilomicina que tienen una estructura más simple, pero también cuentan con actividad biológica. Otros compuestos como el TMC-95 también contienen un enlace *endo* arilo-arilo, y se utilizan para el tratamiento del estrés. En este trabajo se desarrolló una metodología práctica, para la obtención de macrociclos con un enlace arilo-arilo *endo*, partiendo de compuestos comercialmente accesibles. El protocolo consiste en el empleo de dos reacciones multicomponente consecutivas que introducen los grupos funcionales útiles para una reacción de acoplamiento de Suzuki Miyaura que introduce el enlace bifenilo y cierra el macrociclo. El uso de las reacciones multicomponente permitieron la síntesis de macrociclos que en su estructura contienen diferentes grupos funcionales. El tamaño del anillo se varió utilizando 1,2 diaminoetano y 1,4-diaminobutano. De igual manera la sustitución en el enlace arilo-arilo se varió utilizando ácido 3-iodobenzoico y ácido 2-(2-iodofenil) acético. Para la diversidad de elementos externos se usaron diferentes isonitrilos entre los que se cuentan; el *t*-butil isonitrilo, el *n*-docecilisonitrilo y el bencil isonitrilo. Finalmente, para llevar a cabo la reacción de Suzuki se utilizó el ácido benzoico 3-MIDA boronato. La secuencia sintética es (1) una reacción de cuatro componentes de Ugi (U-4CR) utilizando ácido 3-iodobenzoico o ácido 2-(2-iodofenil) acético y una diamina monoprottegida, (2) desprotección de la amina protegida (3) una segunda Ugi-4CR utilizando ácido benzoico 3-MIDA y (4) una macrociclación de Suzuki-Miyaura. El alcance de esta metodología se exploró, mediante la síntesis de una pequeña colección de 5 macrociclos.

Abreviaturas y acrónimos

Ba(OH) ₂	Hidróxido de bario
Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonilo
Boc ₂ O	Di- <i>t</i> -butil dicarbonato
dba	Dibencilidenacetona
dppe	1,2-Bis(difenilfosfino)etano
dppb	1,4-Bis(difenilfosfino)butano
dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
CDCl ₃	Clorofomo deuterado
CHCl ₃	Cloroformo
Cy ₃ P	Triciclohexilfosfina
DavePhos	2-Diciclohexilfosfino-2'-(<i>N,N</i> -dimetilamino)bifenilo
DCM	Diclorometano
DME	Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfoxido
EtOAc	Acetato de etilo
Et ₂ O	Éter etílico
HMPA	Hexametilfosforamida
IR	Espectroscopía Infrarroja
JhonPhos	(2-Bifenil)di- <i>t</i> -butilfosfina
K ₂ CO ₃	Carbonato de potasio
K ₃ PO ₄	Fosfato de potasio
KBr	Bromuro de potasio
M	Concentración molar
MeOH	Metanol
MeCN	Acetonitrilo
MIDA	Ácido <i>N</i> -metiliminodiacético
mL	Mililitros
MW	Radiación de microondas

NaOH	Hidróxido de Sodio
Na ₂ CO ₃	Carbonato de sodio
NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
NMP	<i>N</i> -Metil-2-pirrolidona
NMR	Resonancia magnética nuclear
(<i>o</i> -Tolyl) ₃ P	Tri(<i>o</i> -tolil)fosfina
RMCI	Reacciones multicomponente basadas en isonitrilo
RMCs	Reacciones multicomponente
RuPhos	2-Diclohexilfosfino-2'-6'-disiopropoxibifenilo
SPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenilo
P(<i>t</i> -Bu) ₃	Tri- <i>t</i> -butilfosfina
P(<i>t</i> -Bu ₂ Me)	Di- <i>t</i> -butil-metil fosfina
TFA	Ácido trifluoroacético
TFE	Trifluoro etanol
THF	Tetrahidrofurano
TIOH	Hidróxido de talio (I)
Tl ₂ CO ₃	Carbonato de Talio
TLC	Cromatografía en capa fina
Ugi-4C	Ugi 4 Componentes
XPhos	2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenilo

COMBINACIÓN DE LAS REACCIONES DE UGI Y SUZUKI EN LA SÍNTESIS DE MACROCICLOS QUE CONTIENEN UNIÓN BIS-ARILICA

Índice

Introducción	1
1. Antecedentes	2
1.1. Antibióticos glucopeptídicos.....	2
1.2. Análogos de antibióticos glucopeptídicos.	3
1.3 Síntesis de macrociclos con enlace biarilo.	6
1.4 Reacción de Ugi	10
1.4.1 Reacciones multicomponente basadas en isonitrilos	10
1.4.2 Reacción de Ugi–cuatro componentes.....	11
1.5 Reacción de Suzuki-Miyaura	13
1.5.1 Mecanismo de reacción	13
1.5.2 Catalizadores de paladio.....	15
1.5.3 Ligantes y disolventes	16
1.5.4 Bases empleadas.....	18
1.5.5 Reactivos de boro	18
1.5.5.1 Ácidos borónicos.....	19
1.5.5.1.1 Reacciones secundarias de los ácidos borónicos	19
1.5.5.2 Trifluoroboratos	21
1.5.5.2.1 Propiedades de los trifluoroboratos	21
1.5.5.3 Boronatos MIDA.....	23
1.5.5.3.1 Propiedades de los boronatos MIDA	23
1.5.5.3.3 Aplicaciones de los boronatos MIDA en reacciones de Suzuki...	25

2. Planteamiento del proyecto.....	28
3. Resultados y Discusión	31
4. Conclusiones.....	39
5. Parte Experimental.....	40
5.1. Métodos generales	40
5.2. Síntesis de diaminas mono-Boc protegidas.....	40
5.3. Procedimiento general para la síntesis de 4 pasos de macrociclos con enlace biarilo.....	41
Anexos	48

Introducción

Los macrociclos son productos naturales ó sintéticos que, de manera general, exhiben una alta actividad biológica¹. Estos compuestos han sido encontrados en la naturaleza como mecanismos de defensa que emplean las plantas para la inhibición de plagas bacterianas o fúngicas². La vancomicina **1** (**Figura 1**) es un compuesto que se obtiene de manera natural de cultivos de *Nocardia orientalis* y pertenece a una familia creciente de antibióticos glucopeptídicos. Estos compuestos son de gran importancia, ya que ayudan al tratamiento de infecciones que no son tratables mediante el empleo de los antibióticos tradicionales como la penicilina³. Desafortunadamente, la continua evolución de las bacterias e infecciones, también ha provocado la aparición de resistencia a este tipo de antibióticos⁴. Con base en ésto resulta importante desarrollar métodos que permitan modificar la estructura original de estas moléculas para que, además de ser eficaces contra las infecciones, no permitan la aparición de resistencia. Sin embargo, la complejidad estructural de estos compuestos, hace complicada esta labor. Además es importante pensar en desarrollar metodologías prácticas basadas en pocos pasos y a partir de materiales accesibles. En este contexto, una de las herramientas más poderosas son las reacciones multicomponente (MCR), ya que éstas permiten obtener moléculas complejas en un solo paso. Adicionalmente, mediante una adecuada planeación en las materias primas de una MCR, se pueden introducir elementos necesarios para que se puedan combinar con otro tipo de reacciones (post-condensaciones).

¹ John N. Lambert; Jeffrey P. Mitchell; Kade D. Roberts, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **2001**, 471–484.

² Y Z Shu, *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 1053–1071.

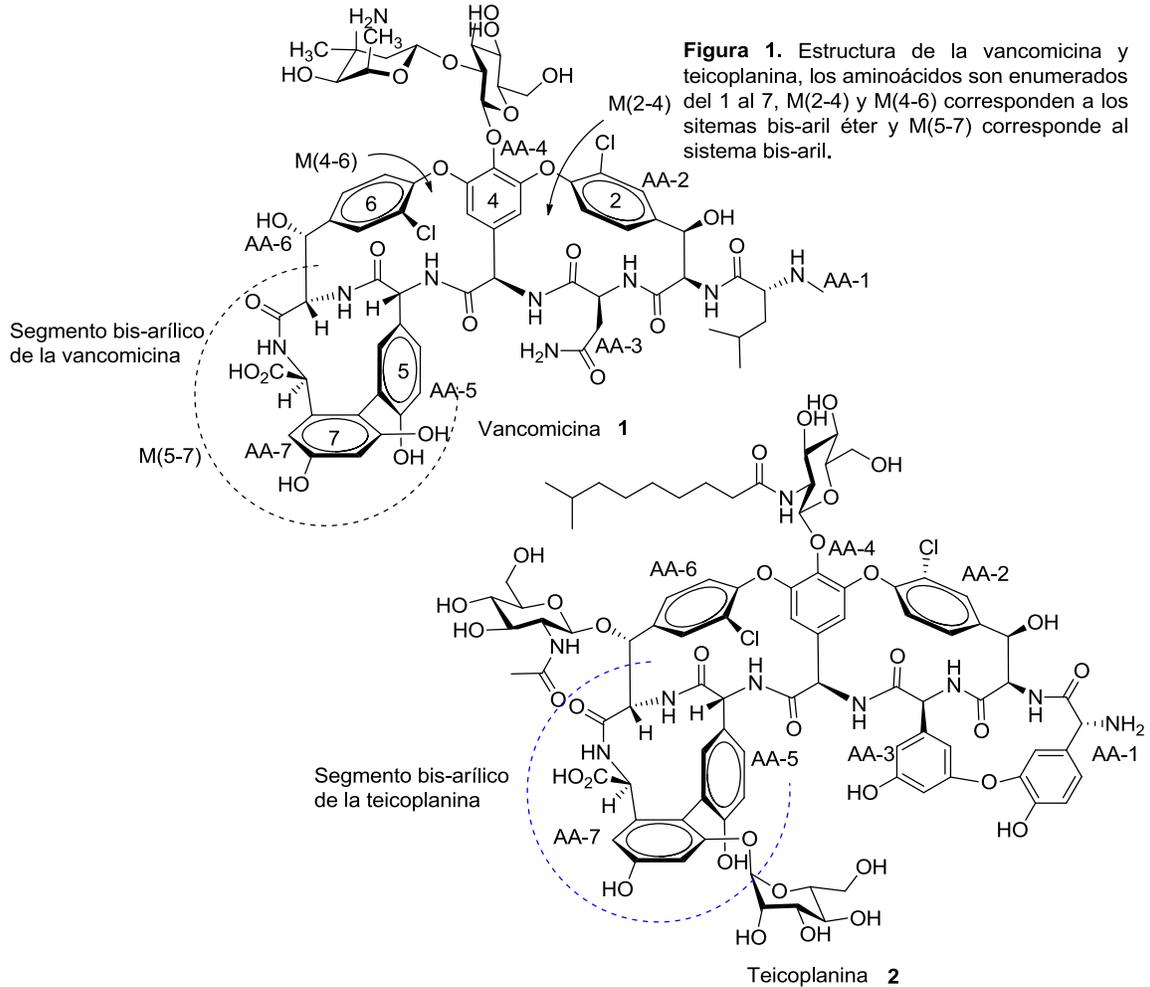
³ Brian K. Hubbard; Christopher T. Walsh, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 730–765.

⁴ Richard Bax; David Griffin, *Chem. Rev.*, **2012**, 105, 391–393.

Antecedentes

1.1 Antibióticos glucopeptídicos.

La vancomicina **1** y la teicoplanina **2** (**Figura 1**) son representativos de los antibióticos glucopeptídicos.



Estos compuestos, actualmente son utilizados como antibióticos para combatir infecciones Gram-positivas, y actúan a través de la inhibición de la transpeptidasa responsable de la formación del polisacárido que conforma la pared celular⁵. Adicionalmente son también un importante apoyo para el tratamiento de infecciones

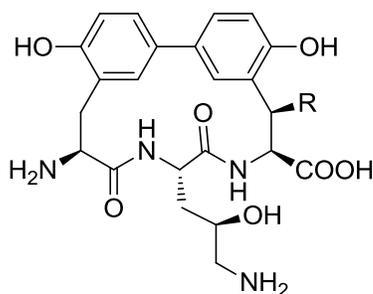
⁵ DI Boger, *Medicinal Research Reviews*, **2001**, 21, 356–81.

resistentes a medicamentos β -lactámicos⁶. Su mayor importancia radica en que son la última alternativa para combatir infecciones causadas por *Staphylococcus aureus*.

La estructura de estos compuestos comprende un núcleo heptapeptídico que conforma dos sistemas éter biarilo y un sistema bifenilo (**Figura 1**). En diversos estudios se ha demostrado que los sistemas éter biarilo son los que aportan la actividad de la vancomicina⁷. Es interesante notar que aunque no se ha demostrado lo mismo para el sistema bifenilo, existen compuestos que contienen esta subestructura y poseen actividad farmacológica similar.

1.2 Análogos de antibióticos glucopeptídicos.

Los análogos de los antibióticos glucopeptídicos como las bifenomicinas A y B (**3 y 4**), el TMC-95 **5**, el RP-69453 **6** y las arilomicinas A₂ y B₂ (**7 y 8**), son compuestos que tienen una estructura menos compleja, pero que también cuentan con un enlace *endo* arilo-arilo y además tienen una importante actividad biológica (**Figuras 2-5**).



3 Bifenomicina A, R = OH

4 Bifenomicina B, R = H

Figura 2: Estructura de la Bifenomicina A y B

La bifenomicina A es un compuesto aislado de *Streptomyces griseorubiginosus*⁸ cuya estructura comprende un núcleo tetra-peptido que conforma un macrociclo de 15 miembros y un sistema biarilo (**Figura 2**)⁹. Este curioso compuesto es usado para combatir infecciones causadas por bacterias Gram-positivas como el *Streptococcus aureus* y la *Enterococcus faecalis*¹⁰.

⁶ Jed F. Fisher; Samy O. Meroueh; Shahriar Mobashery, *Chem Rev*, **2005**, 105, 395–424.

⁷ R. Nagarajan, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **1991**, 35, 605–609.

⁸ Hatsuo Aoki; Hiroshi Imanaka Masami Ezaki; Morita Iwami; Michio Yamashita; Sew Hashimoto; Tadaaki Komori, Kazuyoshi Umehara; Yasuhiro Mine; Masanobu Kohsaka, *J. Antibiot.*, **1985**, 38, 1453-1461.

⁹ M. Hashimoto Uchida; I. Shigematsu; N. Ezaki; I. M. Hatsuo; A. Hiroshi, *J. Antibiot.*, **1985**, 38, 1462–68.

¹⁰ Raymond T. Testa; Donald B. Borders* Conway C. Chang; George O. Morton; John C. James; Marshall M. Siegel; Nydia A. Kuck, *J. Antibiot.*, **1991**, 44, 674–677.

El TMC-95 (**Figura 3**) es un péptido cíclico, que está formado por unidades de L-asparagina, ácido 3-metil-2-oxopentanoico, (Z)-1-propilamina y la unión bis-arilo del L-triptófano con la L-tirosina¹¹. El TMC -95 se aisló de *Apoispora montagnei* SACC¹², y mostró ser un inhibidor de la proteasoma ubiquitina¹³, enzima encargada de impedir inmunorespuestas biológicas importantes, como la que se encarga de combatir el estrés¹⁴.

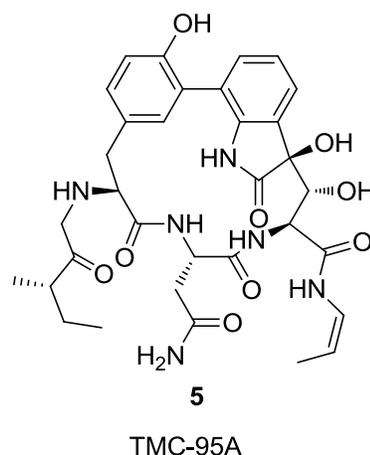


Figura 3. Estructura TMC-95

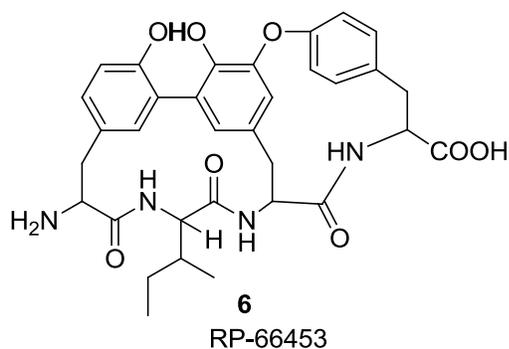


Figura 4. Estructura de RP-66543

El RP-69453 (**Figura 4**) es un compuesto cuya estructura cuenta con un anillo de 15 miembros que se caracteriza por un enlace biarilo y otro de 14 miembros con un enlace éter biarilo. Aislado de *Actinomycetes*¹⁵, éste compuesto promete ser un fármaco para el tratamiento de Alzheimer. Esto se debe a que actúa selectivamente en el receptor de la neurotensina¹⁶.

¹¹ Masayuki Inoue, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 2654–2657.

¹² Tetsuo Ohnuki*; Saburo Komatsubara. Yutaka Koguchi; Jun Kohno; Maki Nishio; Kohei Takahashi; Toru Okuda, *J. Antibiot.*, **2000**, 53, 105–109.

¹³ un Kohno;* Yutaka Koguchi; Maki Nishio; Kazuya Nakao; Masataka Kuroda; Ryo Shimizu; Tetsuo Ohnuki, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 990–995.

¹⁴ Matthias Bochtler; Lars Ditzel; Robert Huber Groll; Claudia Hartmann, *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.*, **1999**, 28, 295–317.

¹⁵ Gerard Helynck; Catherine Dubertret, *J. Antibiot.*, **1998**, 51, 512–514.

¹⁶ Clerc, F. F.; Dubroeuq, M. C.; Helynck, G.; Le Boul, J.; Martin, J. P. FR 2720066 (WO 9532218) novembre 24, 1995. *Chem. Abstr.* **1996**, 124: 233154x and 124:233155y.

Las arilomicinas (**Figura 5**) fueron aisladas de *Streptomyces*, y demostraron ser eficientes contra infecciones Gram-positivas¹⁷. Estas moléculas inhiben la peptidasa I (SPase I)¹⁸, enzima importante para la proliferación bacteriana, por lo que la convierte en un fuerte candidato como antibiótico. Su estructura comprende un macrociclo de 14 miembros con unión *endo* arilo-arilo, una cadena lipopeptídica que es formada por las unidades de glicina, D-alanina, D-metil serina, y una amina terminal acilada con un ácido graso saturado que puede llegar a contener desde 11 hasta 15 átomos de carbono con isómeros *n* e *iso*¹⁹. Estructuralmente, están clasificadas como glucopéptidos y lipopéptidos.

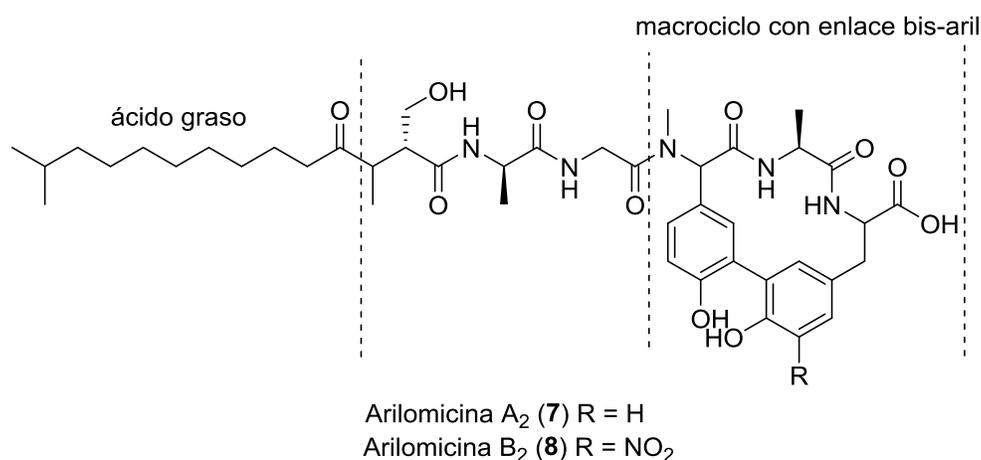


Figura 5. Estructura de la Arilomicina

Con el paso de los años la presencia de los lipopéptidos ha ido en aumento en el campo de la síntesis orgánica, éstos cuentan con propiedades antimicrobiales, citotóxicas y surfactantes, lo que ha permitido que sean empleados en la industria farmacéutica, cosmética y alimenticia²⁰. Su importancia como antibióticos radica en la acción sobre bacterias que han mostrado resistencia a ciertos fármacos. Por ejemplo, la daptomicina actúa sobre infecciones Gram-positivas como; *Staphylococcus aureus*,

¹⁷ Schimana et al, *J. Antibiot.*, **2002**, 55, 565–570.

¹⁸ Mark Paetzel; Andrew Karla; Natalie C. J. Strynadka, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 4549–4579.

¹⁹ Hans-Peter Fiedler; Gunther Junga;* Alexandra Holtzela; Dietmar G. Schmida; Graeme J. Nicholsona; Stefan Stevanovich; Judith Schimanac; Klaus Gebhardt., *J. Antibiot.*, **2002**, 55, 571–577.

²⁰ Octavio Luiz Franco, *FEBS Lett.*, **2011**, 585, 995–1000.

Enterococci, *Staphylococci* y *Streptococcus pneumoniae*²¹. Otros lipopéptidos han llegado a presentar actividad antifúngica, inhibiendo la proliferación de hongos que atacan la pared celular responsable de su estructura²². El estudio de estructura-actividad de estos compuestos es muy riguroso. Existen pruebas en las que se demuestra que la composición de los péptidos y el tamaño de la cadena afectan la conformación de la molécula y por tanto su modo de acción sobre las bacterias²³.

Como se mencionó con antelación, los lipopéptidos no sólo tienen presencia como antibióticos, también en la industria alimenticia han ido ganando terreno, ya que brindan grandes beneficios en los alimentos. Sirven como aditivos que aportan volumen, estabilidad y además como conservadores, puesto que eliminan la proliferación de bacterias y hongos²⁴. Otro campo en los que tienen presencia estas moléculas es en la industria cosmética. Una de las ventajas que presentan es su efectividad en el tratamiento contra arrugas. Compuestos como la surfactina, muestra propiedades antibióticas permitiendo que sea empleada en dermatología tópica^{25,26}. Adicionalmente, sus propiedades como surfactantes los han colocado en el ramo de la biotecnología. Entre las ventajas que proporcionan, es su característica de ser biodegradables, su baja toxicidad y su acción microbiana^{27,28}.

1.3 Síntesis de macrociclos con enlace bis-arilo.

La síntesis de macrociclos con enlace biarilo se lleva a cabo de manera iterativa, preformando los bloques necesarios que conforman cada una de las moléculas.

²¹ Francis P Tally; Michael Zeckel; MargaretMWasilewski; Claudio Carini; Cindy L Berman; George L Drusano; Frederick B Oleson, *Expert Opin Investig Drugs*, **1999**, 8, 1223–1238.

²² Tanja Schneider; Hans-Georg Sahl, *Int. Med Microbiol*, **2010**, 300, 161–169.

²³ Joshua N. Horn; Jesse D. Sengillo; Dejun Lin; Tod D. Romo, *Biochim Biophys Acta*, **2012**, 1818, 212–218.

²⁴ Torsten Stein, *Mol Microbiol*, **2005**, 56, 845–857.

²⁵ M. Kanlayavattanakul; N. Lourith, *Int J Cosmet Sci*, **2010**, 32, 1–8.

²⁶ Lijun Sun; Zhaoxin Lu; Xiaomei Bie; Fengxia Lu, *World J Microbiol Biotechnol*, **2006**, 22, 1259–1266.

²⁷ Catherine N. Mulligan, *Environ Pollut*, **2005**, 133, 183–198.

²⁸ Koglin A; Doetsch V; Bernhard F, *Adv Exp Med Biol*, **2010**, 672, 158–169

Generalmente, los pasos clave son: a) la síntesis de los aminoácidos que conforman estos macrociclos, b) reacciones de acoplamiento y c) una macrolactamización.

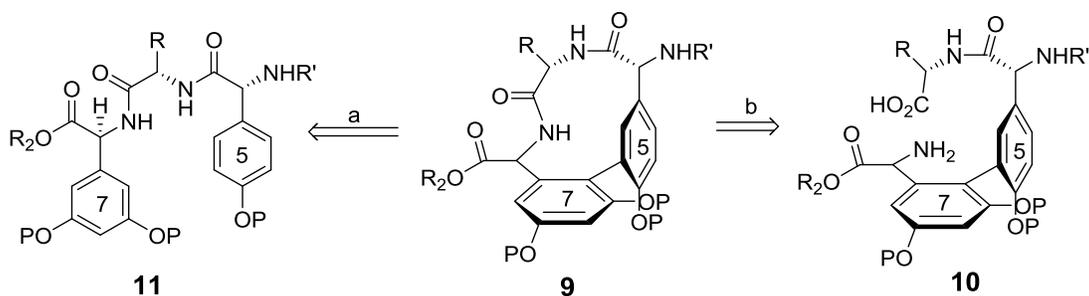


Figura 6. Síntesis propuestas para el ciclo bis-aril de 12 miembros de la vancomicina

Tomando ésto en cuenta y mediante un análisis retro sintético, se pueden proponer dos opciones posibles para la elaboración de estos macrociclos. Por ejemplo, para la preparación del biarilo **9** de la vancomicina (**Figura 6**), se propuso sintetizar un tripéptido **11** que posteriormente fuera sometido a una reacción de acoplamiento aril-aril. La otra opción viable era la elaboración de un biarilo **10**, el cual podría experimentar una macrolactamización, mediante la formación de un enlace peptídico. En este caso, se prefirió la primera opción debido a que el proceso es enantioselectivo en cada uno de los aminoácidos que conforman el biarilo.²⁹

²⁹ A. V. Rama Rao,* Mukund K. Gurjar; K. Laxma Reddy, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2135–2167

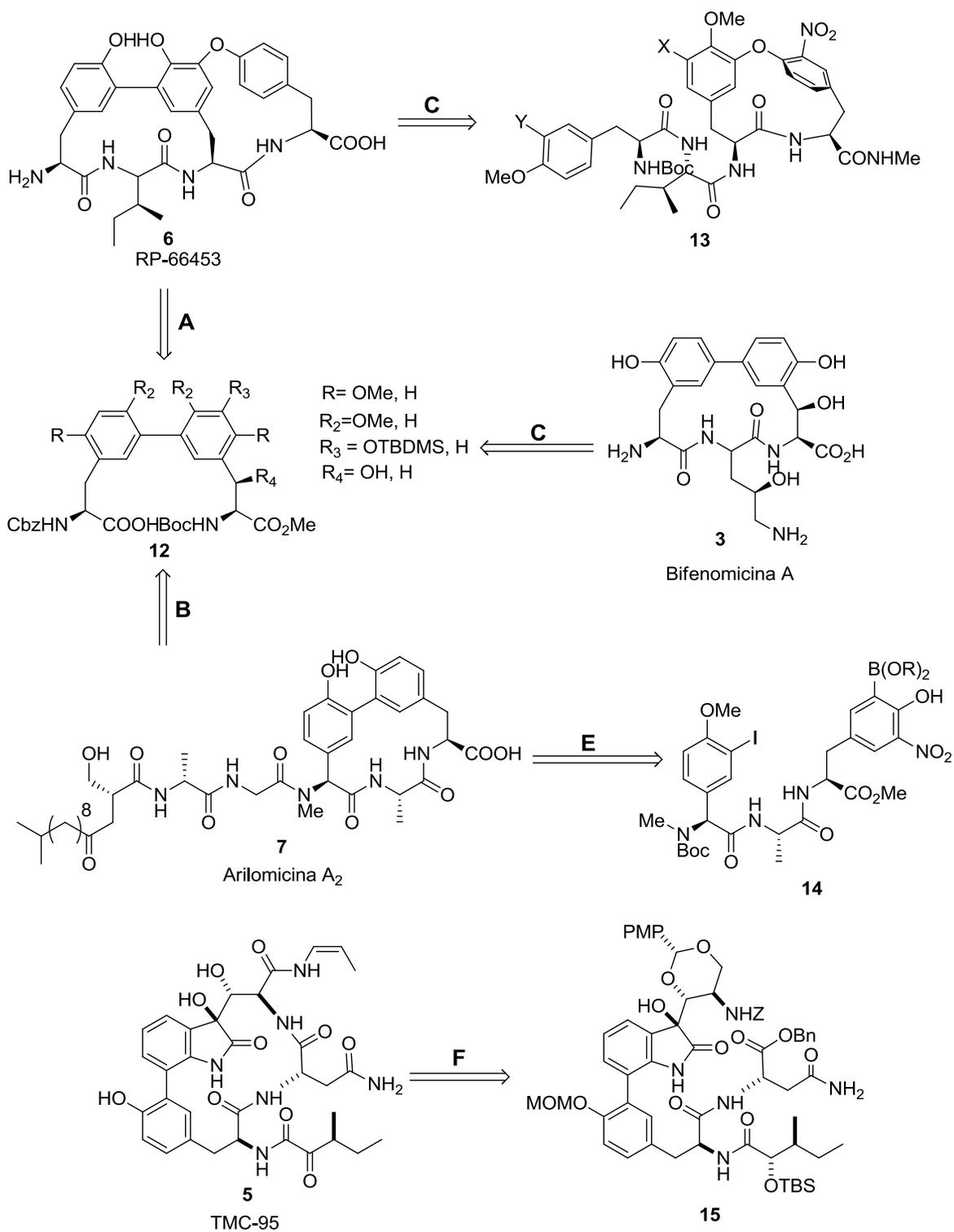


Figura 7. Retrosíntesis de macrociclos con enlace biarilo

En el caso de los análogos de la vancomicina como; el RP-66453 **6**, la arilomicina A₂ **7** y la bifenomicina A **3** comparten un sistema *endo* arilo-arilo similar, por lo que usualmente se preparan a partir de un mismo precursor **12**, mediante una serie de modificaciones estructurales (**Figura 7 A-C**)^{30,31}. El RP-66453 **6** y la arilomicina A₂ **7** también se pueden preparar a través de tripeptidos lineales **13** y **14**, respectivamente (**Figura 7 D y E**)^{32,33}. En el caso del TMC-95 **5**, se preparó a través de la creación del enlace biarílico de un compuesto que ya contenía el oxo-indol necesario **15**, seguido de una macrolactamización. Este método permitió obtener el compuesto con buenos rendimientos y alto estereocontrol (**Figura 7 F**). Estas estrategias han demostrado ser eficientes para la elaboración de estos macrociclos; sin embargo, la construcción del tripéptido y del biarilo implican siempre varias etapas de reacción, que incluyen la preparación de cada uno de los aminoácidos, seguida de los acoplamiento de cada uno de estos aminoácidos y la formación del sistema biarílico. En todo este proceso se hace uso de varios protocolos de protección y desprotección de grupos funcionales, lo que redundando en bajos rendimientos globales. Es por esto que la búsqueda de estrategias más eficientes que reduzcan el número de pasos para la construcción de este tipo de macrociclos, continúa siendo una tarea importante. Un ejemplo, es la estrategia utilizada por Zhu y Carbonnelle quienes prepararon un péptido lineal con arilos sustituidos con halógenos, que posteriormente y mediante una reacción dominó de borilación-acoplamiento Suzuki-Miyaura, generaron una serie de macrociclos peptídicos³⁴.

³⁰ Herbert Waldmann;* Yu-Peng He; Hao Tan, *Chem. Commun.*, **2008**, 12, 5562–5564.

³¹ Paul J Krenitsky; Dale L Boger, *Tetrahedron Letters*, **2003**, 44, 4019–4022.

³² Jeremy Dufour; Luc Neuville; Jieping Zhu, *Chem. Eur. J.*, **2010**, 16, 10523–10534.

³³ Michle Bois-Choussy; Pierre Cristau; Jieping Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 4238–4241.

³⁴ Anny-Claude Carbonnelle; Jieping Zhu, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3477–3480

1.4 Reacción de Ugi

1.4.1 Reacciones multicomponente basadas en isonitrilos

Las reacciones multicomponentes (RMCs) son procesos químicos en los cuales tres o más sustancias reaccionan para formar un solo producto^{35,36}. Generalmente, en una RMC se construyen varios enlaces con una elevada eficiencia química, lo que permite la generación de altos niveles de diversidad y complejidad estructural.

Las reacciones multicomponentes basadas en isonitrilos (RMCI) constituyen una clase especial de RMCs, en las cuales una cascada de pasos reversibles termina con la oxidación exotérmica del C^{II} del isonitrilo a C^{IV}³⁷. La inusual valencia y reactividad de los isonitrilos fueron discutidas desde 1859, y constituyen un tipo de sustancias orgánicas estables en las que el carbono es divalente (**Figura 8**)³⁸. Prueba de su estabilidad, es la presencia de este grupo funcional en ciertos productos naturales, aislados de especies marinas.³⁹ La propiedad química más importante de este grupo funcional, desde el punto de vista sintético, es que puede reaccionar tanto con un electrófilo como con un nucleófilo, en el átomo de carbono del grupo isonitrilo (**Figura 8**)⁴⁰. Esto se debe al carácter dual (electrofílico y nucleofílico) de su carbono divalente (**16 y 17**). A excepción de los carbenos, ningún otro grupo funcional presenta carácter nucleofílico y electrofílico en el mismo centro.

³⁵ A Dömling; I Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3168–3210.

³⁶ I. Ugi; B. Werner and A. Dömling, *Molecules*, **2003**, 8, 53–66.

³⁷ Dömling, A, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 17–89.

³⁸ Ugi, I, *Academic Press*, New York; **1971**.

³⁹ R. B. Herbert M. S. Edenborough, *Nat. Prod. Rep.*, **1988** 5, 229–45.

⁴⁰ J. Campo; M. García-Valverde;* S. Marcaccini, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 757–765.

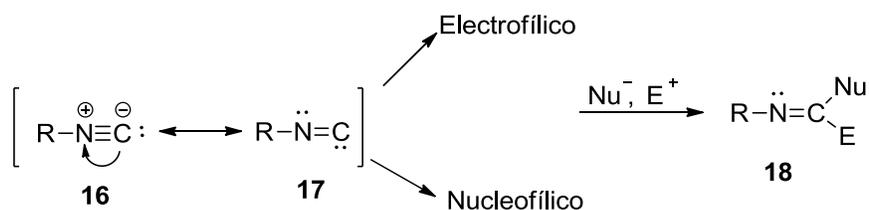


Figura 8. Los isocianuros pueden reaccionar tanto como nucleófilos como con electrófilos en el mismo centro.

1.4.2 Reacción de Ugi de cuatro componentes

La reacción de Ugi de cuatro componentes (Ugi-4C) es considerada como una de las más versátiles e importantes de todas las RMCs^{41,42}. En su versión más simple, un aldehído o cetona (**19**), una amina primaria (**20**), un ácido carboxílico (**21**) y un isonitrilo (**22**) se combinan dando lugar a un dipéptido *N*-sustituido **23** (**Figura 9**).

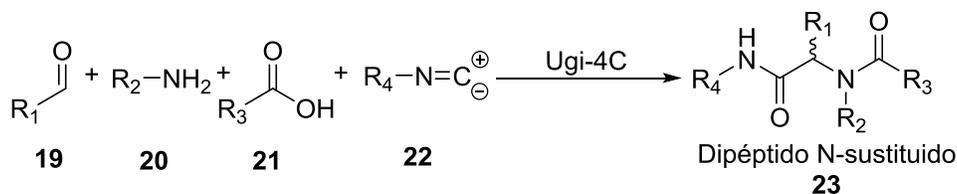


Figura 9. Representación general de la reacción de Ugi-4C

El mecanismo propuesto para la reacción de Ugi-4C comprende una secuencia de pasos elementales (**Figura 10**), que se inicia con la formación de la correspondiente imina **24**, seguida de su activación vía protonación por el ácido carboxílico **25**. La subsiguiente adición de los iones iminio **25** y carboxilato **26** al isonitrilo **22** da lugar a un aducto α . Se conoce que la protonación de la imina favorece la adición del isonitrilo debido al aumento de la electrofilicidad del enlace C=N. El paso final es el reordenamiento de Mumm que se puede considerar como una acilación intramolecular del nitrógeno de la amina, seguido de una conversión tautomérica a la amida. Todos los pasos elementales son reversibles hasta formación del aducto α , que sufre inmediatamente un reordenamiento de Mumm, el cual desplaza el equilibrio hacia el producto de la reacción **23**.

⁴¹ I. Ugi, *Pure Appl. Chem.*, **2001**, 73, 187–191.

⁴² Alexander Dömling, *Curr. Op. Chem. Biol.*, **2000**, 4, 318–323.

Esta reacción procede mejor en disolventes polares próticos como el metanol. Los mejores rendimientos se obtienen cuando inicialmente se agita la amina y el aldehído en MeOH durante 2 h, con la finalidad de preformar la imina correspondiente⁴³.

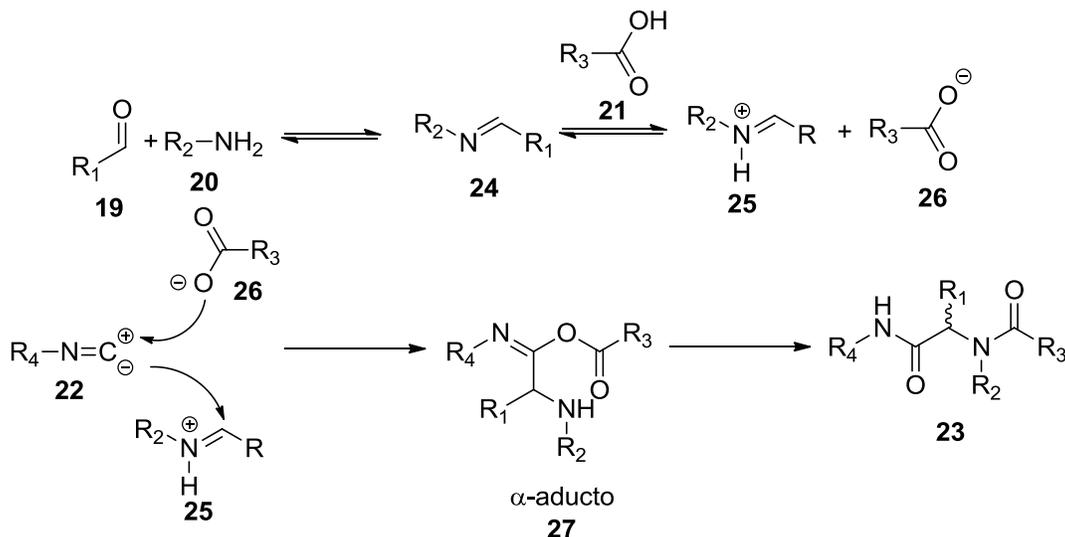


Figura 10. Mecanismo propuesto para la reacción de Ugi-4C.

Cuando se emplea un compuesto carbonílico proquiral, aparece un centro estereogénico en el producto, de tal suerte que da lugar a la mezcla de estereoisómeros debido a que el proceso no es estereoselectivo. La búsqueda de una solución a este inconveniente ha despertado gran interés; sin embargo, no se han obtenido resultados satisfactorios.⁴⁴ Para evitar la obtención de mezclas de estereoisómeros resulta muy común el uso de paraformaldehído o acetona como compuestos carbonílicos.^{45,46,47}

⁴³ Rivera, D. G. Tesis Doctoral: "Synthesis of peptoid-containing macrocycles and podands by multiple Ugi reactions", Universidad Martin-Luther, Halle, Alemania, **2007**.

⁴⁴ Ramón; Miguel Yus J. Diego, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 1602–1634.

⁴⁵ Daniel G. Rivera; Orlando Pando; Francisco Coll, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 8327–8334.

⁴⁶ Ludger a. Wessjohann; Daniel G. Rivera; Francisco Coll, *J. Org. Chem*, **2006**, 71, 7521–7526.

⁴⁷ Daniel G. Rivera; Ludger a. Wessjohann, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 7122–7123.

1.5 Reacción de Suzuki-Miyaura

Las reacciones de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura se llevan a cabo entre un halogenuro (**28-30**) y un compuesto de organoboro (**31**), en presencia de una base y un catalizador metálico, preferentemente Pd para la formación de un nuevo enlace C-C (**32**) (**Figura 11**).

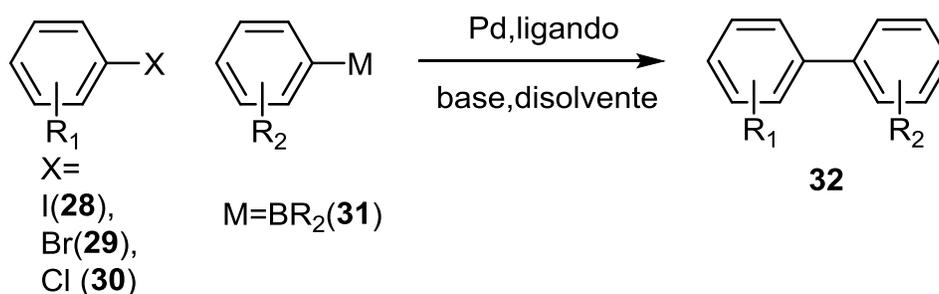


Figura 11. Reacción de Suzuki Miyaura

Regularmente, la reacción de Suzuki se emplea para elaborar compuestos biarílicos. El empleo de compuestos de boro permite que las condiciones de reacción sean suaves, selectivas y además los subproductos resultantes no suelen ser tóxicos⁴⁸.

1.5.1 Mecanismo de Reacción

El mecanismo de la reacción de Suzuki-Miyaura se propone a través de un ciclo catalítico descrito por 3 pasos, 1) adición oxidativa, 2) transmetalación y 3) eliminación reductiva (**Figura 12**).

⁴⁸ Carin C. C. Johansson Seechurn; Matthew O. Kitching; Thomas J. Colacot, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 5062–5085.

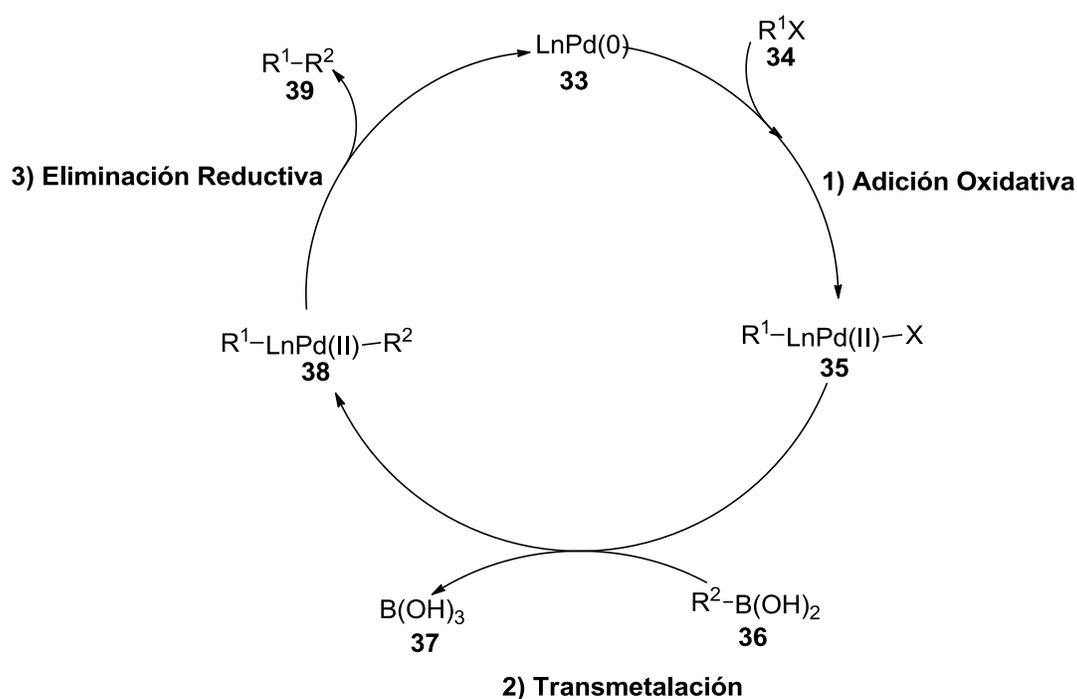


Figura 12, Mecanismo catalítico de la reacción de Suzuki Miyaura

- Adición oxidativa

La adición oxidativa es el primer paso del ciclo catalítico. En esta etapa se da el acoplamiento entre el haluro orgánico **34** y el catalizador de paladio **33** para formar el complejo $\text{R}^1\text{L}_n\text{Pd(II)X}$ **35** (donde R^1 = alquilo, alquenilo o arilo y $\text{X} = \text{I}, \text{Br}$ y Cl). El paladio sufre un aumento en su número de coordinación y oxidación durante este proceso. En este caso el paladio debe actuar como un nucleófilo o como agente reductor; para ésto se necesitan elegir adecuadamente los ligantes, aunque también el tipo de haluro que se utiliza influye en la velocidad de reacción^{49,50}

⁴⁹ Norio Miyaura; Akira Suzuki, *Chem Rev*, **1995**, 95, 2457–2483.

⁵⁰ Fabiola Barrios-Landeros; John F. Hartwig; *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 6944–6945.

- Transmetalación

La transmetalación es el paso intermedio del ciclo catalítico en el que se forma un complejo $R^1L_nPd(II)R^2$ **38**. Se trata de una transición del grupo orgánico del compuesto de boro **36** hacia el complejo $R^1LPd(II)X$ **35**. Se tienen estimadas dos vías que permiten obtener este intermediario (**Figura 13**): una procede mediante la preformación de un borato que interactúa como nucleófilo, (**40**) hacia la especie $R^1L_nPd(II)X$ **35**; en la segunda vía, y más viable de acuerdo a los estudios que se han realizado⁵¹, se propone que la especie $R^1L_nPd(II)X$ **35** reacciona con la base para formar un nuevo complejo $R^1LPd(II)OH$ **42**; que a su vez reacciona como nucleófilo sobre el ácido borónico **36**⁵².

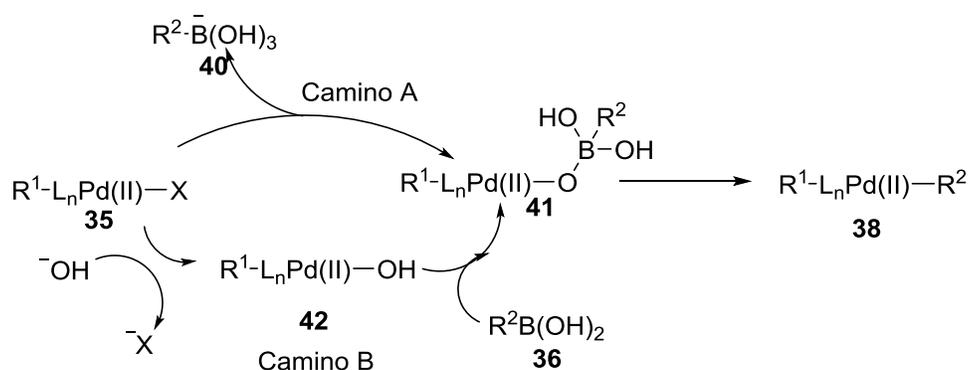


Figura 13. Mecanismo de transmetalación.

- Eliminación reductiva

Tercer y el último paso del ciclo catalítico, es una eliminación reductiva, en el cual se obtiene el producto de acoplamiento **39** y el paladio reduce su número de oxidación y de coordinación regenerando la especie Pd (0).

1.5.2 Catalizadores de Paladio

El paladio, como catalizador en las reacciones de acoplamiento, suele ser el más empleado. Su tamaño le proporciona una mejora considerable respecto a catalizadores

⁵¹ Vladimir V. Grushin; Howard Alper, *Organometallics*, **1996**, 15, 5242–5245.

⁵² Norio Miyaura, *J. Organom. Chem.*, **2002**, 653, 54–57.

de Pt y Ni, en propiedades como la selectividad, la prevención de reacciones secundarias, la reactividad controlada, la quimio y la estereoselectividad.⁵³

Habitualmente la especie activa es la de Pd(0). Aunque los complejos de Pd(II) también suelen ser utilizados y se dice que son pre-catalizadores, ya que generan Pd(0) en el medio de reacción. Por ejemplo compuestos como PdCl₂, Pd(AcO)₂, son comercialmente disponibles y se utilizan para generar Pd(0) *in situ*, dando buenos resultados en las reacciones. Los complejos como PdCl₂(PPh₃)₂, Pd(PPh₃)₄, Pd₂(dba)₃-CH₃ y (η³-alil-PdCl)₂ son compuestos de fácil acceso y también se utilizan como pre-catalizadores ya que también generan Pd(0) *in situ*, aunque las especies generadas no siempre son eficientes. Las especies de Pd(0) se utilizan en forma de complejos de coordinación. El Pd₂(dba)₃ es un complejo de Pd (0) disponible comercialmente que ha mostrado tener mejor eficiencia que aquellos que contienen ligantes fosfina. El Pd soportado en carbón es otra opción que ha presentado mejor actividad química sin la necesidad de ligantes. Las desventajas que presentan estas sustancias son los largos tiempos de reacción y altas temperaturas, pero ventajas como la facilidad que se tiene para separarlos de los productos y su fácil recuperación, han hecho que se utilicen más en la industria⁵⁴.

1.5.3 Ligantes y Disolventes

Existe una gran variedad de ligantes, no obstante se prefieren los derivados de fosfina, debido a que son comercialmente accesibles. Para elegir adecuadamente un ligante, se deben tomar en cuenta sus propiedades electrónicas y estéricas. Se busca que formen enlaces σ donadores para facilitar la adición oxidativa, pero también se busca que sean voluminosos para favorecer la eliminación reductiva (**Figura 14**)⁵⁵.

⁵³ *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, **2002**.

⁵⁴ Hans-Ulrich Blaser*; Adriano Indolese; Anita Schnyder; Heinz Steiner, *J. Mol. Catal. A: Chem*, **2001**, 173, 3–18.

⁵⁵ Masahiro Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 2201–2203.

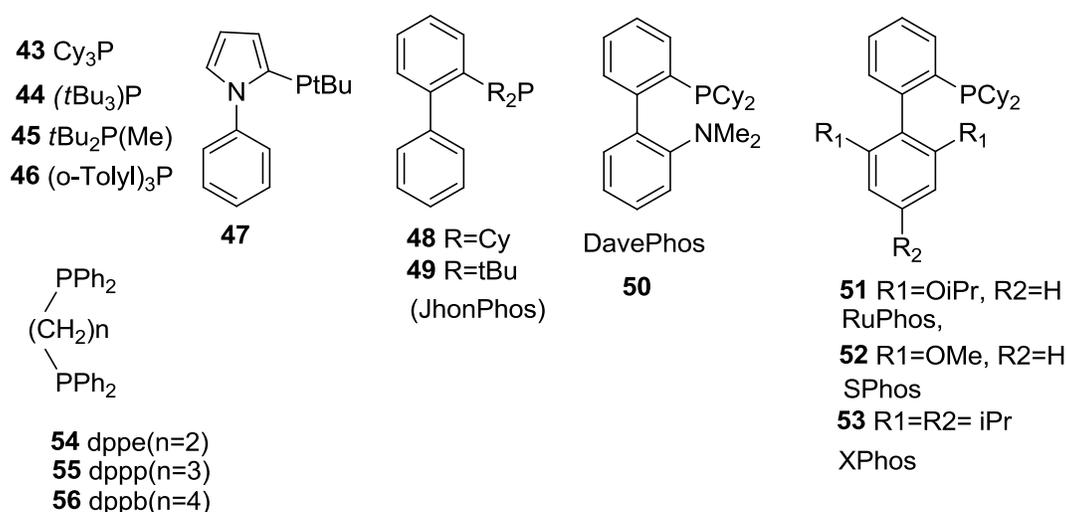


Figura 14 . Ligantes fosfina más utilizados en reacciones de Suzuki Miyaura

La PPh₃ es el ligante más empleado, pero en algunos casos no suele ser la mejor opción. Algunos ligantes como la tri-*t*-butilfosfina **44**, la triciclohexilfosfina **43** y las arilfosfinas, como tri(2,4,6-trimetoxifenil)fosfina (TTMPP) y tri(2,6-dimetoxifenil)fosfina (TDMPP), son ligantes electrodonadores y voluminosos que favorecen la adición oxidativa y la eliminación reductiva⁵⁶. Además de éstas, también existen las fosfinas bidentadas como el 1,2-bis(difenilfosfino)etano (DPPE) **54**, el 1,3-Bis(difenilfosfino)propano (DPPP) **55** y el 1,4-bis(difenilfosfino)butano (DPPB) **56**, las cuales muestran una mejor eficiencia en algunas reacciones en comparación a los reactivos monodentados⁵⁷.

Otro ejemplo de ligantes que tienen mejor actividad catalítica, son aquellos que contienen biarilos en su estructura. La ventaja que tienen estos ligantes es que pueden ser modificados electrónicamente y estéricamente añadiendo grupos sustituyentes a los anillos aromáticos, algunos ejemplos de estos ligandos son el 2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxibifenil (SPhos) **52**, la (2-bifenil)di-*t*-butilfosfina (John Phos) **49**, el 2-

⁵⁶ Donald H. Valentine Jr.; John H. Hillhouse, *Synthesis*, **2003**, 16, 2437–2460.

⁵⁷ Mandy-Nicole Birkholz; Zoraida Freixa; Piet W N M van Leeuwen, *Chem Soc Rev*, **2009**, 38, 1099–1118.

diclohexilfosfino-2'-6'-disiopropoxibifenil (RuPhos) **51** y el 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisiopropilbifenil (XPhos) **53**⁵⁸.

El grupo de disolventes que se pueden utilizar en las reacciones de acoplamiento, es amplio, pero está limitado, dependiendo de los ligandos y bases empleadas. Entre los más usuales se encuentran; benceno, tolueno, THF, dioxano y DME, MeCN, acetona DMF, DMSO, HMPA, NMP alcoholes y agua.⁵⁴

1.5.4 Bases empleadas

Las reacciones de acoplamiento requieren una base que intervenga en el paso de la transmetalación, ya que permite que se forme un complejo alcoxi-Pd que reacciona con el organoborano⁵⁹. Usualmente, se utiliza Na₂CO₃ con la que se obtienen buenos resultados, pero en experimentos con organoboranos voluminosos se encontró que otras opciones son mejores y se llegó a establecer una tendencia: TIOH > Ti₂CO₃ ~ Ba(OH)₂ > NaOH > K₃PO₄ > NaHCO₃.⁶⁰

1.5.5 Reactivos de Boro

Desde el descubrimiento de la reacción de Suzuki-Miyaura, se han ido concibiendo mejoras para incrementar el alcance de esta reacción. Algunas de ellas son las modificaciones de los catalizadores y ligandos que permitieran el uso de cloruros como halocompuestos, que inicialmente no funcionaban. Por el lado de los ácidos bórico no se habían hecho modificaciones. Este grupo funcional es esencial y se debe añadir ya sea directamente o mediante un precursor que lo libere en el medio de reacción.

⁵⁸ a)Ruben Martin; Stephen L Buchwald, *Acc Chem Res*, **2008**, 41, 1461–1473.b)David S. Surry; Stephen L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 47, 6338–6361.

⁵⁹ Karl Matos; John a. Soderquist, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 461–470.

⁶⁰ Suzuki A; Watanabe T; Miyaura N, *Synlett*, **2014**, 207–210.

1.5.5.1 Ácidos Borónicos

Los ácidos borónicos son compuestos que cuentan con una estructura trigonal, entre un enlace B-C y dos enlaces B-OH. Debido a que cuentan con seis electrones en su capa de valencia, presentan acidez de Lewis atribuida al orbital p vacío (**Figura 15a**). En medio acuoso, su estructura es tetracoordinada (con una molécula de agua) por lo que son estables y no actúa como un ácido⁶¹. Los ácidos borónicos son generalmente sólidos blancos comercialmente asequibles. Usualmente, suelen encontrarse como ciclos de seis miembros llamados boroxinas (**Figura 15b**), no son tóxicos y son ligeramente estables en condiciones normales. No obstante, para evitar la autooxidación de éstos compuestos se deben almacenar con un bajo porcentaje de agua.⁶²

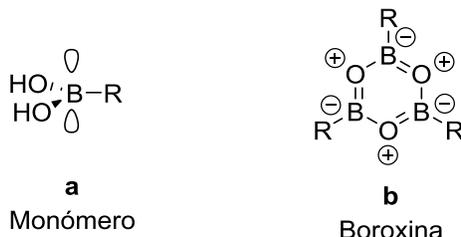


Figura 15. Estructura general de los ácido borónicos

1.5.5.1.1 Reacciones secundarias de los ácidos borónicos

Pese a obtener excelentes resultados, los ácidos borónicos cuentan con la desventaja de ser reactivos bajo ciertas condiciones. Además sufren reacciones de oxidación, entre las cuales se destacan; la formación de peróxidos **61**⁶³, la protodeboración **62**⁶⁴, y el homoacoplamiento **60**⁶⁵. Debido a esto, en un proceso de acoplamiento usualmente se debe utilizar un exceso de este reactivo. Con base en estos antecedentes, en algunos casos se prefieren utilizar precursores más estables que generen al ácido borónico *in*

⁶¹ Dennis G Hall, *Boronic Acids: Preparation and Applications in Organic Synthesis, Medicine and Materials (Volume 1 and 2)*, Second Edition, ed. by Dennis G. Hall, 2nd edn (Wiley-VCH, 2011).

⁶² M. Benderdour; T. Bui-Van*, *J. Trace. Elements. Med. Bio.*, **1998** 12, 2–7.

⁶³ Henry G. Kuivila; Albert G. Armour, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 5659–5662.

⁶⁴ H G Kuivila, J F Reuwer; J A Mangravite, *J. Am Chem. Soc.*, **1964**, 86, 2666–2670.

⁶⁵ Carlo Adamo; Christian Amatore*; Ilaria Ciofini; Anny Jutand*, *J. Am Chem. Soc.*, **2006**, 128, 6829–6836.

situ. Estos precursores son derivados que presentan una estructura tetraédrica menos reactiva en lugar de una estructura trigonal. Entre los derivados de boro más usados, se encuentran los trifluoroboratos **57** y los protegidos con ácido metiliminodiacético, boronatos MIDA **58**, como se muestra en la (Figura 16)⁶⁶.

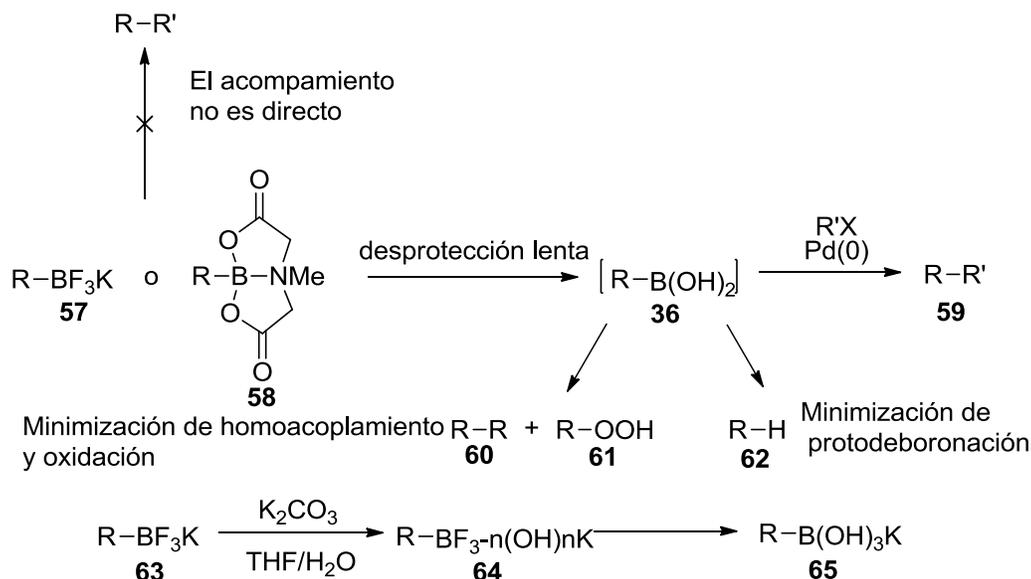


Figura 16. Uso de grupos protectores para evitar reacciones secundarias

*57=63

1.5.5.2 Trifluoroboratos

1.5.5.2.1 Propiedades de los trifluoroboratos

Estos compuestos fueron desarrollados como alternativa para optimizar el uso de los ácidos borónicos en las reacciones de acoplamiento. Por su naturaleza tetracoordinada y sus fuertes enlaces B-F (Figura 17)⁶⁷ estos derivados muestran una mayor estabilidad al aire y al agua, son reactivos ante medios ácidos así como a la sílica gel, pero no son propensos a bases de Lewis y de Brønsted. Son solubles en disolventes polares como metanol, acetonitrilo acetona, DMF, DMSO y THF. Su estabilidad permite

⁶⁶ A. J J Lennox; Guy C. Lloyd-Jones, *Isr. J. Chem.*, **2010**, 50, 664–674.

⁶⁷ H. Bürgler; G. Pawelke D.J. Brauer, *J. Organomet. Chem.*, **1982**, 238, 267–279.

que se utilicen en proceso iterativos, siendo de gran importancia en la síntesis orgánica.⁶⁸

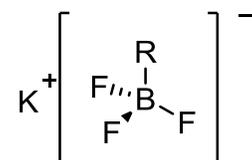


Figura 17. Estructura general de trifluoroboratos

Existen diversos métodos para la preparación de los trifluoroboratos; sin embargo, uno de los más útiles es el desarrollado en 1995 por Vedjes, que genera las sales de trifluoroboratos en excelentes rendimientos a partir de los correspondientes ácidos borónicos **66-69** y en el cual se emplea KHF_2 **70** como fuente de fluoruro (**Figura 18**)⁶⁹. Actualmente, es el método más utilizado ya que permite utilizar la amplia gama de ácidos borónicos comercialmente existentes.

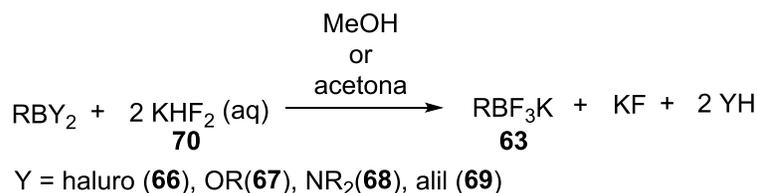


Figura 18. Preparación de las sales de trifluoroboratos

Un ejemplo relevante dentro de la síntesis de biarilos, es la síntesis de la tritirosina **72**. Este compuesto se intentó obtener utilizando ácidos borónicos directamente, pero el rendimiento que se obtuvo fue bajo. Se intentaron también utilizar ésteres borónicos como precursores; sin embargo, los trifluoroboratos mostraron mejor reactividad y mayor selectividad (**Figura 19**)⁷⁰.

⁶⁸ Sylvain Darses; Jean Pierre Genet, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 288–325.

⁶⁹ E. Vedejs; R. W. Chapman; S. C. Fields; S. Lin, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 3020–3027.

⁷⁰ Ojia Skaff; Katrina A. Jolliffe; Craig A. Hutton, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 7353–7363.

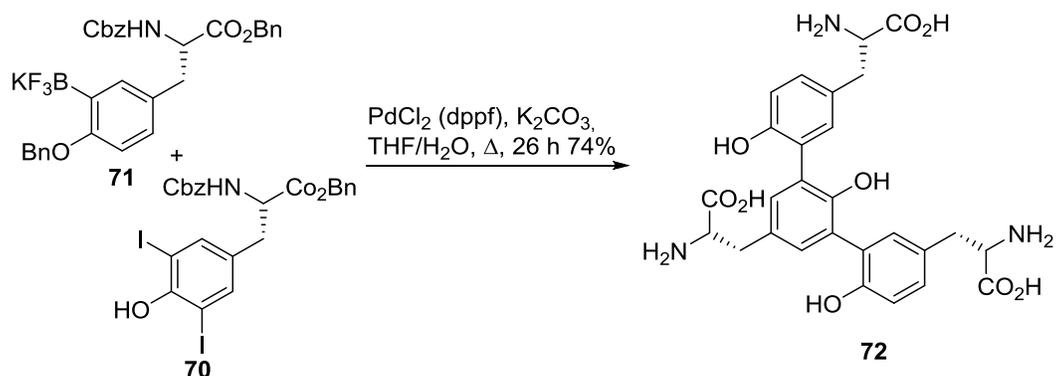


Figura 19. Síntesis de Tryptosina mediante acoplamiento de Suzuki Miyaura empleando trifluoroboratos.

Los trifluoroboratos cuentan con una gran estabilidad bajo ciertas condiciones de reacción, además de ser tolerantes a diversos grupos funcionales. Esto permitió que fuera el punto clave para la síntesis de productos naturales como la oximidina II **75** (Figura 20)⁷¹.

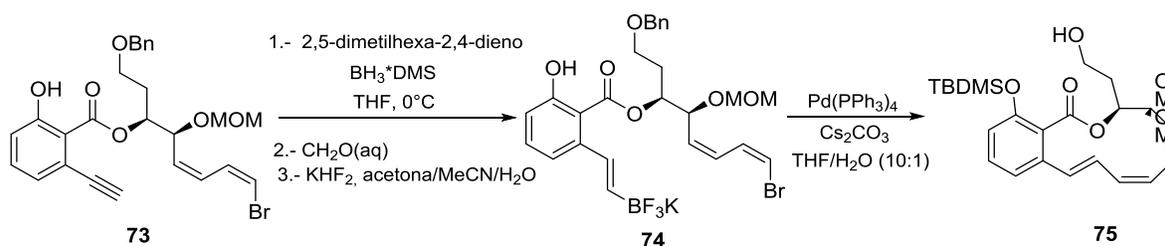


Figura 20. Síntesis de Oxidimina II mediante el empleo de Organotrifluoroboratos

1.5.5.3 Boronatos MIDA

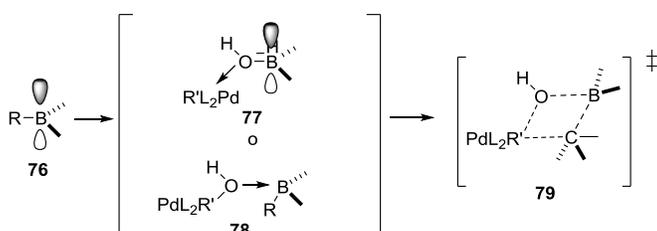
1.5.5.3.1 Propiedades de los Boronatos MIDA

Los boronatos MIDA fueron desarrollados para inhibir la reactividad de los ácidos borónicos trivalentes, ésto con el fin de crear moléculas bifuncionales para emplearlos en procesos iterativos selectivos. Este compuesto modifica la estructura trigonal del ácido borónico para que no pueda interactuar en la transmetalación del ciclo catalítico,

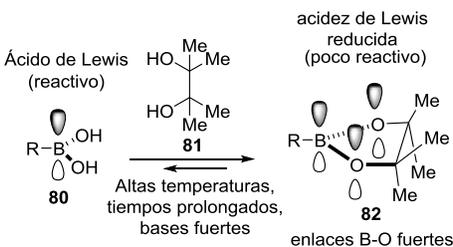
⁷¹ Gary A. Molander; Florian Dehmel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 10313–10318.

con la ventaja sobre los ésteres borónicos que puede volver a su estructura trigonal mediante la adición de bases (**Figura 21**)⁷².

Son estables al aire y agua, solubles en diversos disolventes orgánicos como THF, dioxano, diclorometano, tolueno, DMF, DMSO, acetonitrilo, acetona o 1,2-dicloroetano. En disolventes acuosos o alcohólicos suelen mostrar hidrólisis, aunque se han utilizado exitosamente en estos medios. A diferencia de los trifluoroboratos, éstos pueden ser purificados en cromatografía, utilizando mezclas de hexano-acetato de etilo, por lo que son más atractivos, y además son estables en condiciones ácidas.⁷³



Atenuación de la reactividad de ácidos borónicos



Atenuación reversible de la reactividad de ácidos borónicos

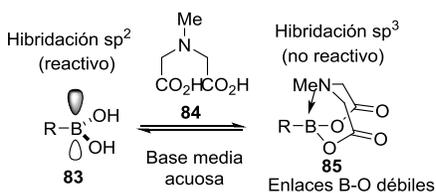


Figura 21. Condiciones de reacción del acoplamiento de Suzuki Miyaura

Su estabilidad se debe a la rigidez marco del boro biciclo [*N*-metiliminodiacetato-*O*,*N*,] **86** en comparación con sus contrapartes *N*-metildietanolaminas **88** (**Figura 22**).⁷⁴

⁷² Eric P. Gillis; Martin D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 6716–6717.

⁷³ Eric P. Gillis; Martin D. Burke, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 14084–14085.

⁷⁴ Rosalinda Contreras I; Cirilo García; Teresa Mancilla, *J. Organomet. Chem.*, **1983**, 246, 213–217.

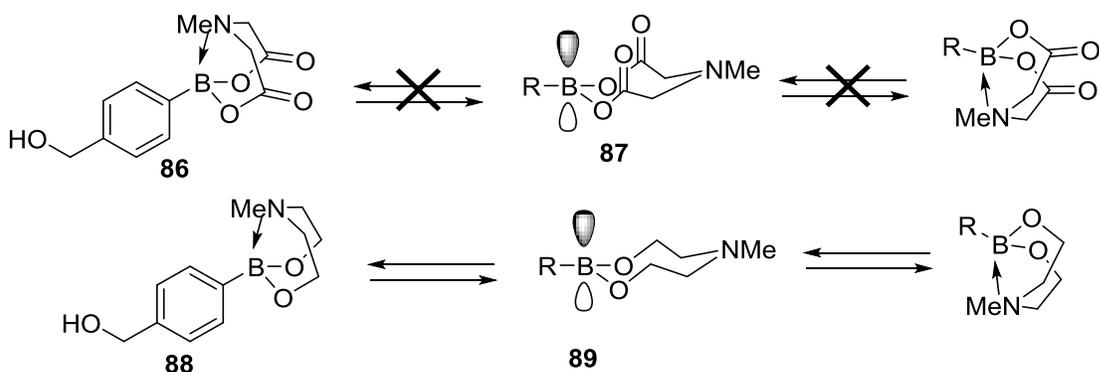


Figura 22. Comparación de la rigidez de MIDA con aductos *N*-Metildietanolamina

Existen diversos métodos de síntesis para los boronatos MIDA y cada uno se puede adecuar a la estructura del producto que se desee obtener y a la disponibilidad de los reactivos. El método más sencillo es mediante la condensación de un ácido borónico y dos equivalentes del ácido *N*-metiliminodiacético [MeN(CH₂CO₂H)₂] **84** (**Figura 23**)⁷⁵. Este compuesto es comercialmente accesible, biodegradable y no es tóxico.

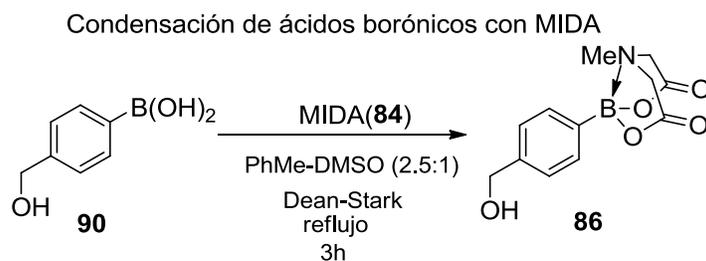


Figura 23. Síntesis de Boronatos MIDA

1.5.5.3 Aplicaciones de los Boronatos MIDA en reacciones de Suzuki

Gracias a varios factores como la tolerancia hacia muchos grupos funcionales, a la compatibilidad con la cromatografía y a la estabilidad para procesos selectivos, los boronatos MIDA han sido muy usados, exitosamente en las reacciones de Suzuki-Miyaura, en el contexto de la construcción de una gran variedad de moléculas relativamente complejas. Un ejemplo se muestra en la **Figura 24** donde se compara la reactividad entre un boronato MIDA y un ácido borónico, en donde se observó una

⁷⁵ Teresa Mancilla;* Luis S. Zamudio-Rivera; Hiram, I. Beltrán; Rosa Santillan; Norberto Farfán, *Arkivoc*, **2005**, 366–376.

relación 24:1 de los productos **93** y **94** respectivamente. En este caso el boronato MIDA **92** con hibridación sp^3 no puede experimentar acoplamiento, permitiendo que el ácido **91** con hibridación sp^2 si lo lleve a cabo selectivamente. (**Figura 24**)⁷³.

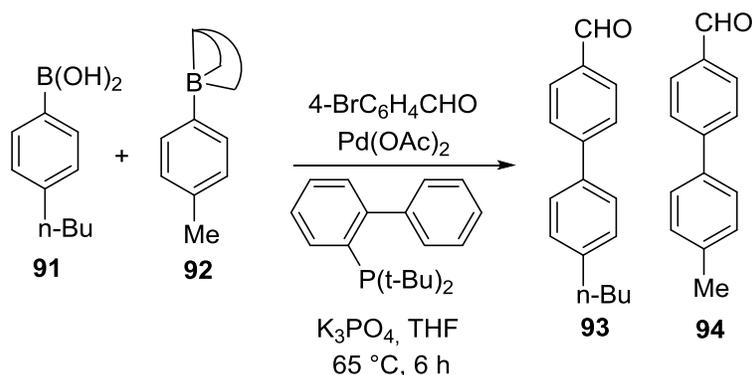
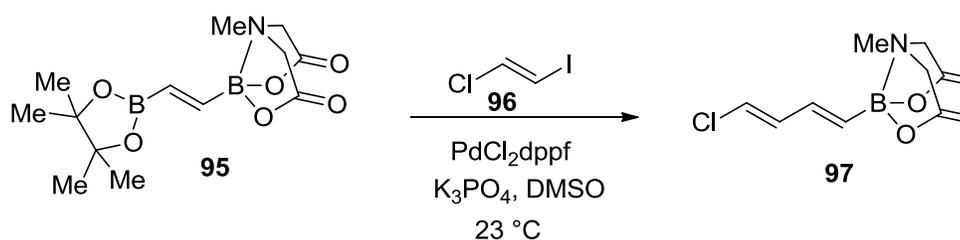


Figura 24. Comparación de la reactividad entre un boronato MIDA y un ácido borónico, en la reacción se tuvo una relación 24:1 de los productos **93** y **94** respectivamente.

Debido a esta selectividad, los boronatos MIDA se emplean para la síntesis de polienos. Un ejemplo, es el caso de la síntesis del clorodienil boronato MIDA **97** que se logró por medio del acoplamiento selectivo del éster de pinacol de **95** con el *trans*-1-cloro-2-yodoetano **96** (**Figura 25**)⁷⁶.



La síntesis de productos naturales es un campo en el cual también se han empleado las halo-MIDAS boronatos. Un ejemplo, es la síntesis total de la Ratanina, la cual se construyó mediante la creación de bloques bifuncionales que reaccionan de manera selectiva. Primero se hizo reaccionar el ácido bórico **98** y el boronato MIDA **99** obteniendo el compuesto **100** de manera selectiva. Los siguientes acoplamientos

⁷⁶ Suk Joong Lee; Kaitlyn C. Gray; James S. Paek, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 466–468.

siguen la misma secuencia. Las halo-MIDAS boronato **101** y **103** se acoplaron a los productos **100** y **102**, respectivamente. Los cambios en las condiciones de reacción sólo se observaron en el aumento de tiempo y temperatura, pero generalmente el proceso fue el mismo (**Figura 26**)⁷³.

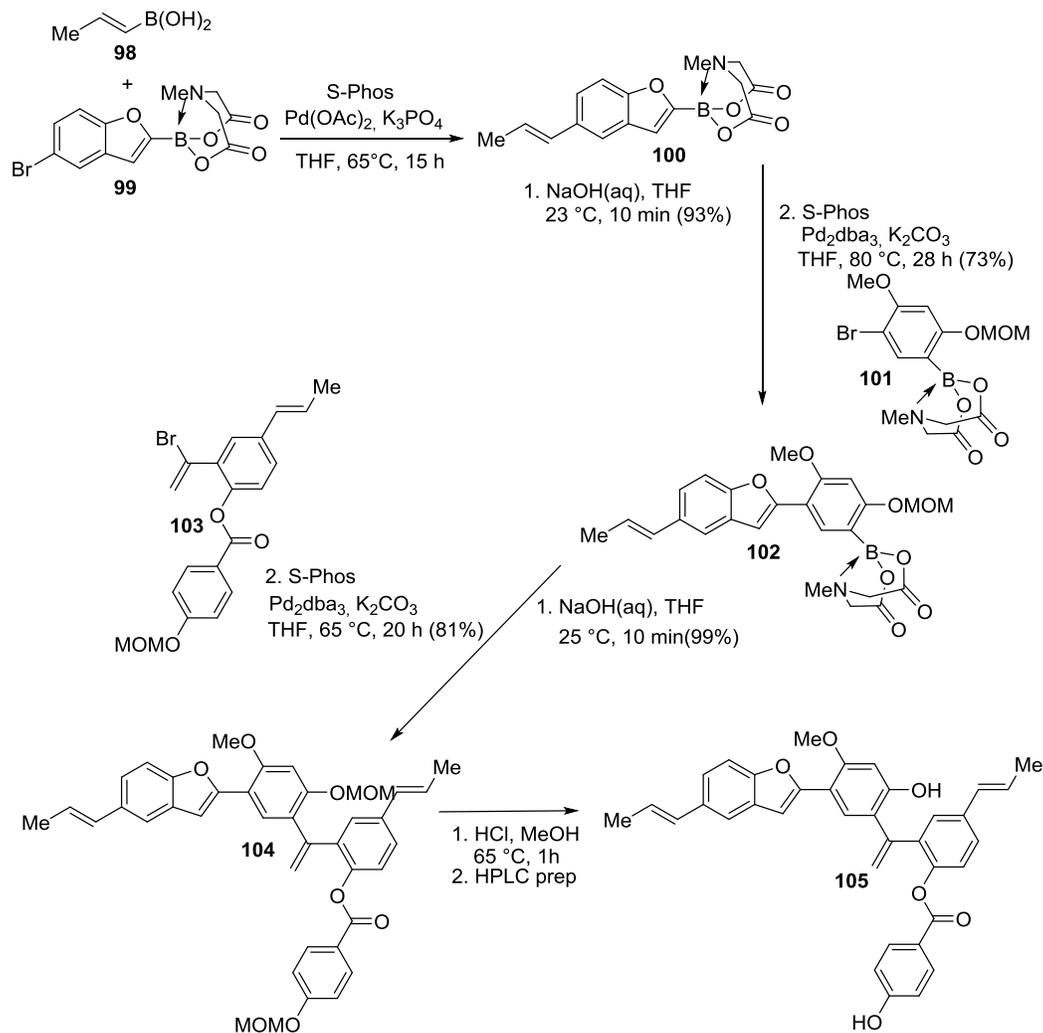


Figura 26. Aplicación de Boronatos MIDA en la síntesis total de Ratanina

2. Planteamiento del Proyecto

La naturaleza multicomponente de la reacción de Ugi permite obtener una diversidad de esqueletos multifuncionales para su uso en moléculas de mayor complejidad. Con base en ésto y a la importancia farmacológica que revisten los macrociclos con enlace *endo* arilo-arilo. En este trabajo se planteó desarrollar una metodología práctica para la construcción de una pequeña colección de este tipo de moléculas. El protocolo se basa en el uso de diaminas como plataforma para la combinación de dos reacciones de Ugi-4C y una macrociclación utilizando una reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura. Le secuencia sintética que se planteó consta de solo cuatro pasos y se muestra en la **Figura 27 A**:

- i) Una primera reacción de Ugi-4C en la que se incluyen los dos bloques de construcción bifuncionales; una diamina mono protegida (**106** o **107**) y el ácido carboxílico (**109** o **110**) que cuenta con un átomo de yodo. Con el uso adicional de formaldehído (**108**) y un isonitrilo (**111-113**). La amina abre camino para realizar la segunda reacción de Ugi-4C después de la desprotección y **109** o **110** permiten la introducción del halogenuro que se requiere para una reacción de Suzuki-Miyaura.
- ii) Una reacción de desprotección del Boc que proporciona la amina primaria (**115**) para realizar la segunda reacción de Ugi-4C.
- iii) Una segunda reacción de Ugi-4C en la que se utiliza un ácido carboxílico (**117**) que contiene un sustituyente de boro como boronato MIDA, que complementa la reacción de acoplamiento final. En este proceso se utilizará también formaldehído (**108**) y un isonitrilo (**111-113**) para generar el aducto **118**.
- iv) La macrociclación mediante un acoplamiento de Suzuki-Miyaura generaría el macrociclo biarílico **119**.

Se planteó que el tamaño del ciclo se module mediante el cambio del tamaño de la cadena de la diamina monoprottegida y el uso de ácidos carboxílicos que contienen yoduro en diferentes posiciones. También el uso de diferentes isonitrilos en principio,

generaría variedad estructural e incrementaría la diversidad de los productos, como se muestra en la **Figura 27 B**.

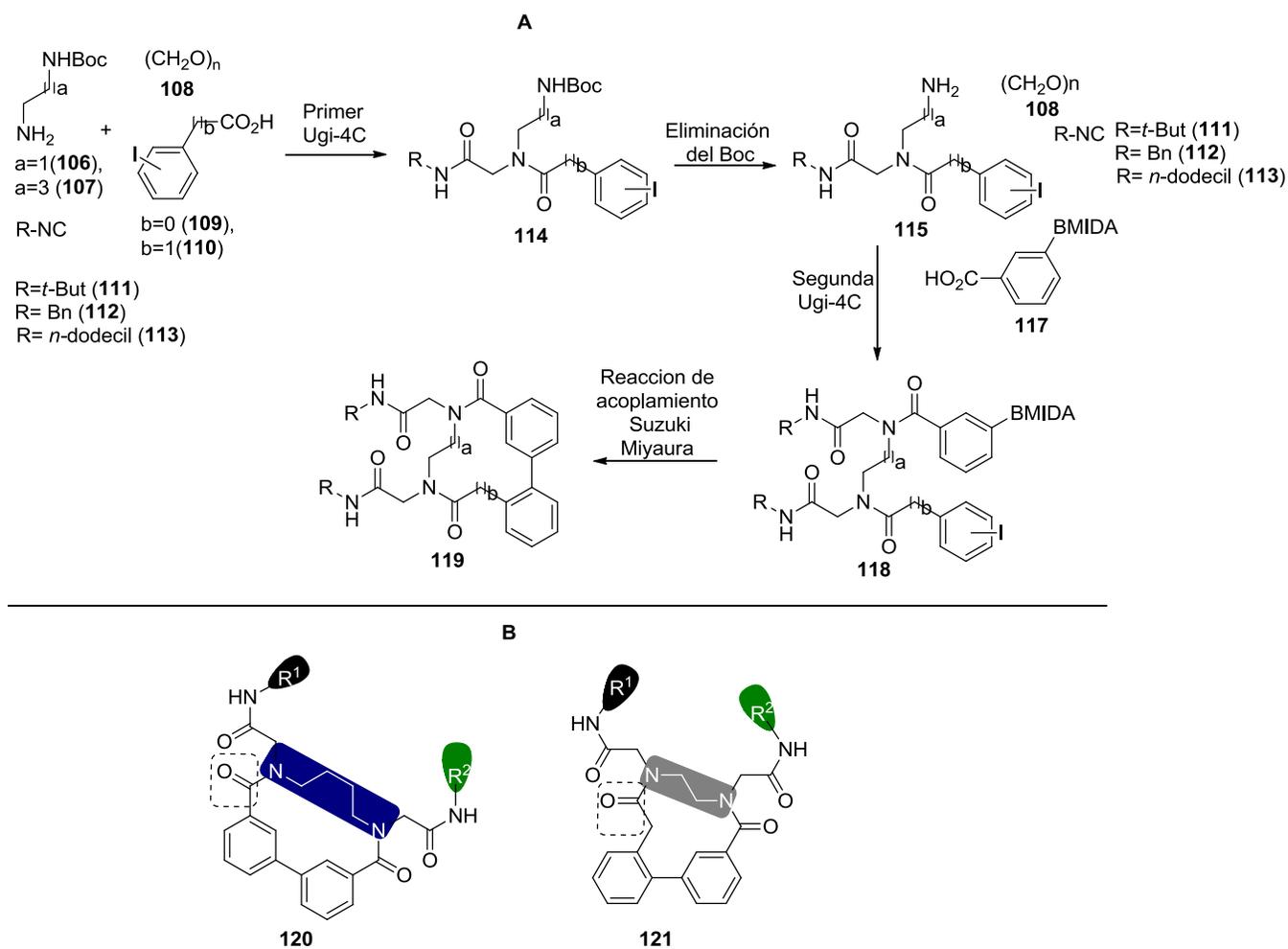


Figura 27. A) Diseño de la estrategia sintética para la obtención de macrociclos con enlace bis-arilo **119**. B) Estructuras generales que se esperan obtener **120** y **121**.

Objetivo

Desarrollar un protocolo sintético para la obtención de macrociclos, mediante el empleo de dos reacciones de Ugi 4-C y un acoplamiento C-C de Suzuki-Miyaura para el cierre del anillo.

Objetivos Particulares

- Encontrar las condiciones adecuadas para la elaboración de aductos de Ugi que contengan los grupos funcionales necesarios para realizar una macrociclación vía una reacción de Suzuki-Miyaura.
- Encontrar las condiciones adecuadas para realizar la reacción de Suzuki Miyaura con los aductos de Ugi obtenidos.
- Sintetizar una pequeña serie de macrociclos.
- Sintetizar macrociclos con enlace biarilo que presenten cadenas lipídicas.
- Evaluar la actividad citotóxica de los macrociclos.

3. Resultados y Discusión

La secuencia sintética se inició con la preparación de las dos diaminas mono protegidas. Estos bloques son la base de la estrategia sintética; ya que sobre ellas se realizarán dos reacciones de Ugi-4C. En la **Figura 28**, se muestran las condiciones bajo las cuales el 1,2-diaminoetano **122** y el 1,4-diaminobutano **123** se sometieron a una mono protección, usando cantidades equimolares de TFA y Boc₂O, empleando yodo como catalizador. Una vez realizado el trabajo necesario y después de la purificación, las aminas mono protegidas **106** y **107**, se obtuvieron con un rendimiento de 78 y 72%, respectivamente.

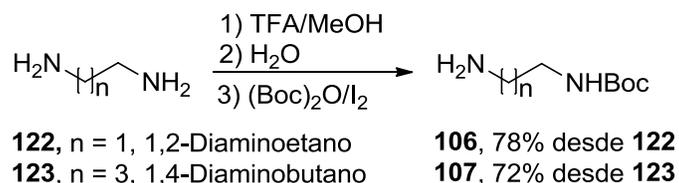


Figura 28. Síntesis de diaminas protegidas mono-Boc.

El *N*-Boc-1,2-diaminoetano **106** fue elegido para examinar la viabilidad de la estrategia (**Figura 29**). Para la primera reacción de Ugi-4C, se utilizó ácido 3-yodobenzoico **109** para introducir el arilo con yodo, uno de los elementos requeridos para la reacción de Suzuki-Miyaura. Como aldehído se utilizó formaldehído, y *t*-butilisonitrilo. La reacción se realizó bajo irradiación de microondas a 80 °C/30 W durante 2 h, en MeOH como disolvente, obteniendo el aducto **124** con un rendimiento del 84%. La desprotección del Boc se llevó a cabo con una solución de TFA 20% en DCM; y al producto obtenido se le realizó un tratamiento con una solución acuosa de NaOH 1M, que proporcionó la amina primaria **125** requerida para la segunda reacción de Ugi-4C.

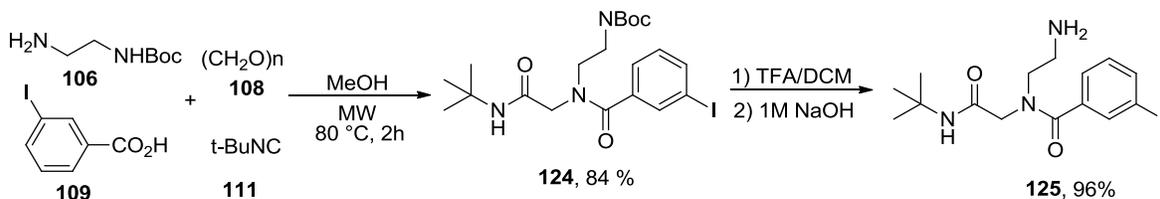


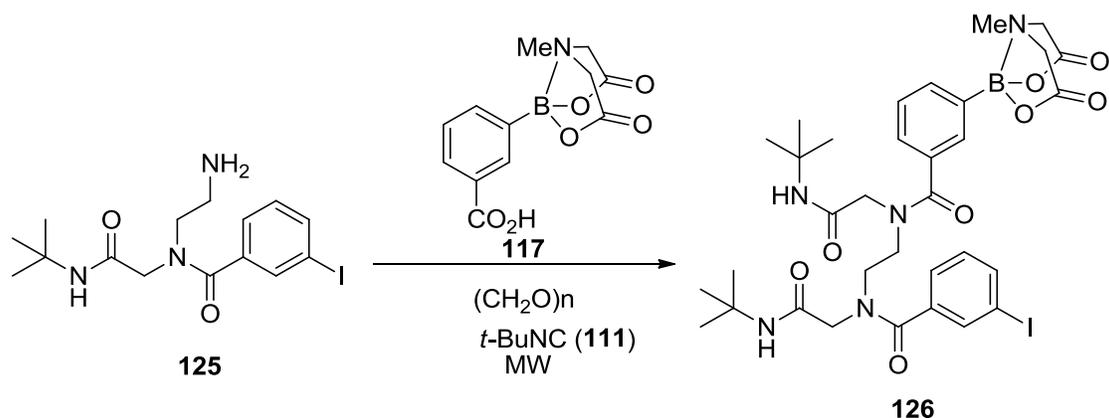
Figura 29. Primera reacción de Ugi-4C y desprotección de la amina

El éster de ácido 3-MIDA carboxifenilborónico **117** se introdujo en la segunda reacción de Ugi-4C, siendo éste el componente de boro que se requiere para la reacción de Suzuki Miyaura.

Cuando se intentó realizar la segunda reacción de Ugi utilizando MeOH como disolvente (experimento 1), ésta no fue satisfactoria y no se llevó a cabo. Por lo tanto se cambió de disolvente a 2,2,2-trifluoroetanol (TFE, experimento 2). Se eligió TFE para esta reacción ya que, aunque está documentado que los boronatos MIDA son estables en varios disolventes, sufren hidrólisis en disolventes acuosos o en alcoholes⁷⁴. Esto significa que si se utilizan boronatos MIDA como componentes en las reacciones de Ugi-4C, el MeOH no es el disolvente indicado para realizar esta reacción. Empleando el TFE como un disolvente menos nucleofílico, se obtuvo el compuesto deseado en un rendimiento moderado (37%, experimento 2).

Se realizaron otros experimentos, en los que se cambiaron los tiempos de reacción, se encontró que si se emplea un tiempo de reacción menor (90 min) con una concentración 1M se obtiene un mayor rendimiento del producto (45%, experimento 3), aunque, también, una mayor disminución de tiempo (60 min, experimento 4) con la misma concentración mostró que la reacción no se termina. Finalmente, se modificó la concentración a un sistema más diluido (0.06M) y se mantuvo un tiempo de reacción de 60 min. Y se encontró que estas son las mejores condiciones (experimento 6).

Tabla 1. Estudios de optimización de la segunda reacción de Ugi-4C.

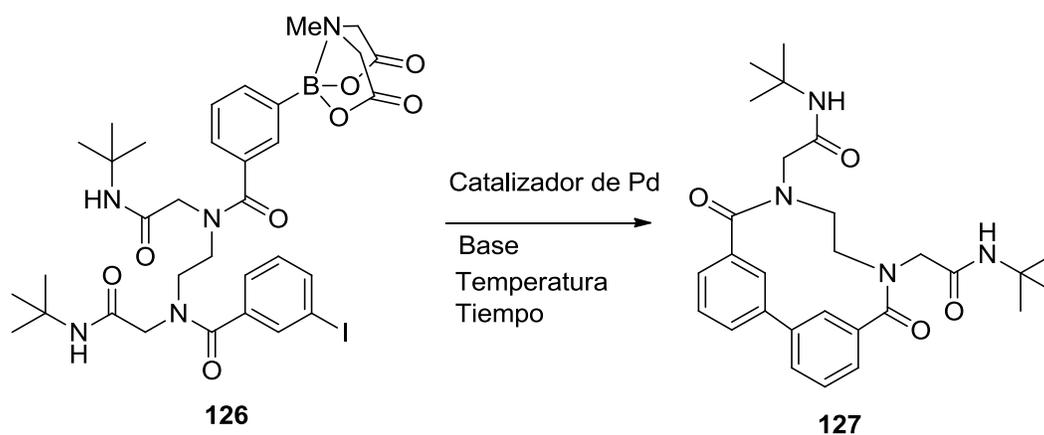


Entrada	Disolvente	Temp, °C	Tiempo, min	Conc. M	#, %
1	MeOH	50	120	0.1	0
2	TFE	50	120	0.1	37
3	TFE	50	90	0.1	45
4	TFE	50	60	0.1	28
5	TFE	60	60	0.1	53
6	TFE	60	60	0.06	62

Una vez obtenido el compuesto **126**, fue posible realizar el proceso de macrociclación empleando la reacción de Suzuki-Miyaura, ya que cada uno de los arilos contiene los elementos necesarios para este fin. En la Tabla 2 se muestran las condiciones que se ensayaron: se evaluaron catalizadores, bases, tiempos de reacción y temperaturas para encontrar las condiciones óptimas. Todas las reacciones se llevaron a cabo en una solución diluida de MeCN:THF/1:1 (5 μ M). Se observaron bajos rendimientos para el macrociclo **127** cuando se empleó Pd(Ph₃)₄ como catalizador (26 y 36 %, experimentos 1 y 2 respectivamente). Sin embargo, se obtuvieron mejores resultados cuando se utilizó Pd₂(dba)₃/Sphos, eligiendo esta opción como el sistema catalítico. Para la elección de la base se encontró que K₃PO₄ es más eficiente que Na₂CO₃ (experimento 1-4). el uso de irradiación de microondas (30 W) disminuye significativamente el tiempo de reacción (desde 16 a 5 h), además mejoró el rendimiento del producto (de 52 a 65 %, experimento 4 y 7). Por último, los experimentos 5 y 7 mostraron que las temperaturas por debajo de 40 °C no mejoraban el rendimiento del producto. En

resumen, las mejores condiciones para la reacción de Suzuki-Miyaura, son las empleadas en el experimento 6, lo que significa el uso de Pd₂(dba)₃/Sphos como sistema catalítico, K₃PO₄ como base, e irradiación por microondas a 70 °C/30 W por 1.5 h

Tabla 2. Estudios de optimización para la reacción de Suzuki-Miyaura



Entrada	Catálisis	Base	Tiempo, h	Temp, °C	#, %
1	Pd(Ph ₃) ₄	Na ₂ CO ₃	16	70	26
2	Pd(Ph ₃) ₄	K ₃ PO ₄	16	70	36
3	Pd ₂ (dba) ₃ /SPhos	Na ₂ CO ₃	16	70	41
4	Pd ₂ (dba) ₃ /SPhos	K ₃ PO ₄	16	70	52
5	Pd ₂ (dba) ₃ /SPhos	K ₃ PO ₄	16	40	21
6 ^a	Pd ₂ (dba) ₃ /SPhos	K ₃ PO ₄	1.5	70	65
7 ^a	Pd ₂ (dba) ₃ /SPhos	K ₃ PO ₄	1.5	40	39

^a Reacciones tratadas por radiación de microondas

Un objetivo deseable en cualquier metodología es contar con el menor número de purificaciones por cromatografía en procesos simples. En la obtención del macrociclo **127**, con excepción del paso de la desprotección de la amina, se realizó una sola purificación por cromatografía en columna después de cada reacción, obteniendo un rendimiento global del 32 %. Con base en esto se planteó usar el crudo obtenido en la primera reacción de Ugi **124**, y en la desprotección (**125**) y una percolación al producto de la segunda reacción de Ugi **126** y por último una purificación por cromatografía flash

del producto de la reacción de Suzuki **127**. Esto se realizó para averiguar si el proceso podía ser más simple y si tenía un efecto en el rendimiento. Bajo estas condiciones, se obtiene un rendimiento global del 56 % demostrando que hay un efecto positivo al disminuir el número de purificaciones.

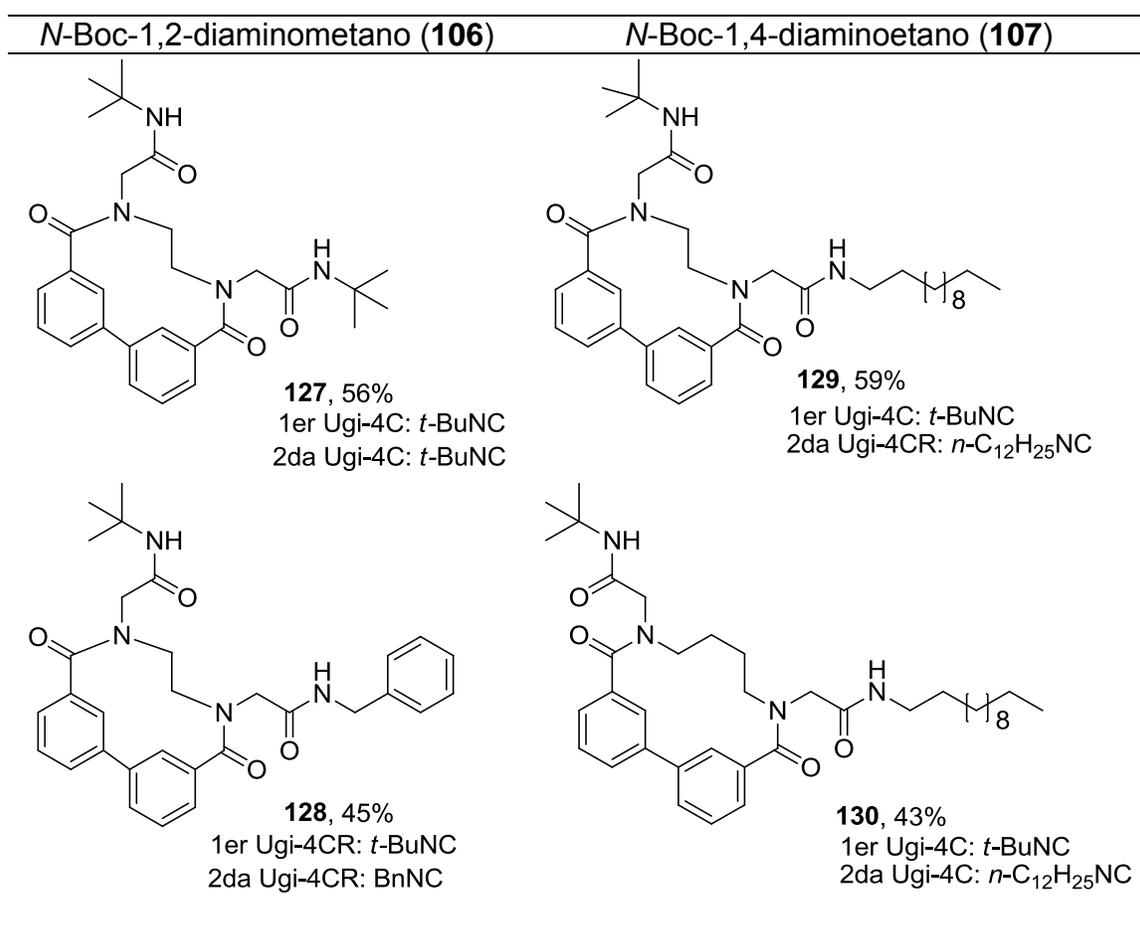
Una vez obtenida la optimización de la síntesis y el protocolo de purificación, se decidió explorar el alcance de esta reacción, creando una serie de 6 macrociclos. Con el fin de evitar diastereoisómeros, se utilizó formaldehído **108** como oxo-compuesto en ambas reacciones de Ugi-4C. Así los elementos que se variaron en la primer reacción de Ugi-4C fueron las aminas mono protegidas **106** y **107**, los ácidos carboxílicos que contienen yodo **109** y **110** y los isonitrilos **111**, **112** y **113** (**Figura 27**). En la segunda reacción de Ugi, el éster MIDA ácido 3-carboxifenilborónico **115** es la fuente de boro que se requiere para la reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura, así que se mantuvo como ácido carboxílico, por lo que el isonitrilo es el único elemento variable en esta reacción.

En la tabla 3, se presentan los resultados de los cuatro primeros experimentos de este proceso. El ácido 3-yodobenzoico **109** se empleó en todos los casos. Para variar el tamaño de los macrociclos, en la primera reacción de Ugi-4C se emplearon las dos aminas mono protegidas, por lo que, para obtener un macrociclo más grande **132**, se empleó *N*-Boc-1,4-diaminobutano (**107**) en sustitución de *N*-Boc-1,2-diaminoetano (**106**) como amina. Para introducir otra variedad estructural, se utilizaron diferentes isonitrilos en ambas reacciones multicomponente. Gracias a su disponibilidad comercial, se eligieron *t*-butil-isonitrilo **111** y bencil-isonitrilo **112** como sustratos para la primera reacción de Ugi. Un aspecto por considerar son las cadenas lipídicas, características biológicas importantes en moléculas como Arilomicina A2 y B2 (compuestos **7** y **8**, respectivamente **Figura 5**), por lo que para cumplir el objetivo propuesto de incorporarlos a los macrociclos, se sintetizó el *n*-dodecil isonitrilo **113** a través de un procedimiento descrito⁷⁷ y se utilizó como sustrato en la segunda reacción de Ugi-4C en

⁷⁷ Pérez-Labrada, K.; Brouard, I.; Méndez, I.; Rivera, D. G., *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4660-4670.

2 ejemplos. Finalmente se obtuvieron los macrociclos **127-130** en rendimientos globales entre 43-59%.

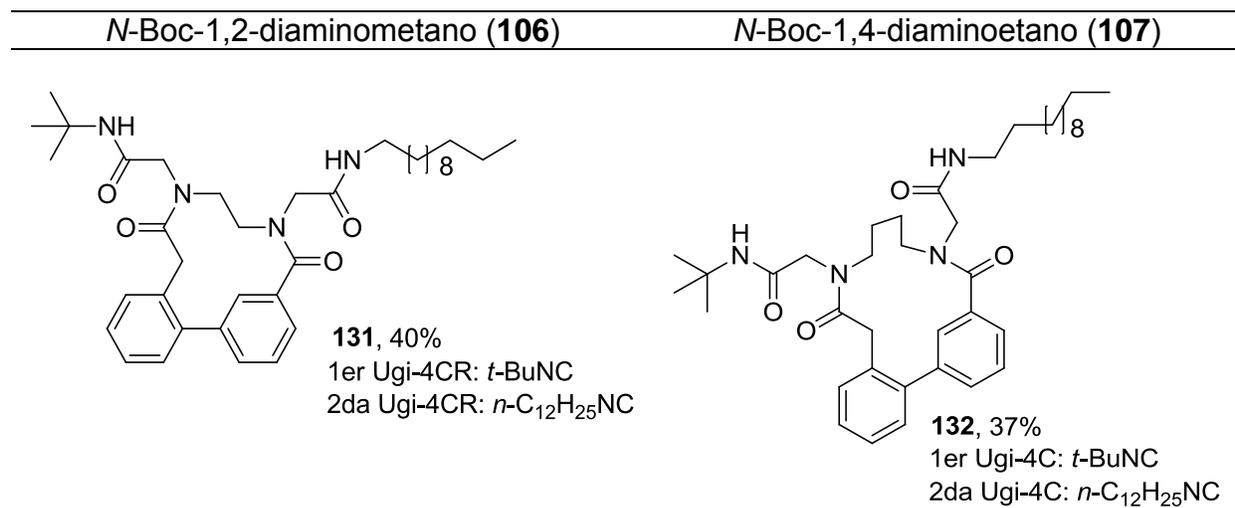
Tabla 3. Síntesis de macrociclos con enlace bis-aril, donde en la primera reacción de Ugi-4C se emplearon ácido 3-yodobenzoico y, *N*-Boc-1,2-diaminoetano (**106**) o *N*-Boc-1,4-diaminobutano (**107**). Los isonitrilos que se utilizaron se indican de forma independiente en cada macrociclo.



En la Tabla 4, se ilustran 2 ejemplos en los que se empleó ácido 2-(2-yodofenil) acético **110** como fuente de yodo en la primera reacción de Ugi-4CR. Esto con el fin de incrementar el tamaño de los macrociclos mediante la incorporación de un átomo de carbono más. Como en los ejemplos anteriores, en la primer reacción de Ugi se emplearon las dos aminas mono protegidas, *t*-butilisonitrilo y en la segunda Ugi, *n*-

dodecil-isonitrilo. Los macrociclos se obtuvieron en rendimientos similares a los anteriores, lo que demostró que la metodología funciona utilizando ácidos carboxílicos aromáticos y alifáticos.

Tabla 4. Síntesis de macrociclos con enlace bis-arilo donde en la primer reacción de Ugi-4CR se uso ácido 2-(2-yodofenil) acético y *N*-Boc-1,2-diaminoetano (**106**) o *N*-Boc-1,4-diaminobutano (**107**). Los isonitrilos que se utilizaron se indican de forma independiente en cada macrociclo.



Actividad Citotóxica.

En la Tabla 5 se muestra la actividad citotóxica de los macrociclos que fue evaluada contra ocho líneas de células cancerígenas. Adicionalmente, si el compuesto sintético era también citotóxico contra células sanas; se analizó su citotoxicidad contra células sanas de sangre periperál polimorfonuclear de rata Wistar (PBPC).

Tabla 5. Porcentaje de inhibición del crecimiento celular en ocho líneas celulares cancerígenas así como en células de sangre periperál polimorfonuclear de rata Wistar (PBPC).

Comp.	Líneas celulares cancerígenas/ Porcentaje de inhibición del crecimiento celular								
	U251	PC-3	K562	HCT-15	MCF7	SKLU-1	MDA-MB231	786-O	PBPC
127	6.05	10.4	40.9	32.2	13.7	75.7	NC	0.7	7.6
128	8.85	8.3	55.1	38.4	1.89	63.7	NC	6.1	19
129	16.9	33.9	NC	12.4	11.4	47.4	NC	23.2	NC
130	100	100	46.4	81.8	100	100	100	100	44.6
131	90.3	100	77.5	94.5	100	93.0	100	100	43.8
132	100	100	3.2	97.2	100	100	100	100	44.8

Líneas de cáncer celular humano: **U251** = glía de sistema nervioso central, **PC-3** = próstata, **K562** = leucemia, **HCT-15** = colon, **MCF7**=mama, **SKLU-1**=pulmón, **MDA-MB231**= mama hormo-independiente, **786-O**=Renal, **PBPC**= células de sangre periperál polimorfonuclear de rata Wistar. NC = No mostró actividad citotóxica.

Los macrociclos **130**, **131** y **132** fueron los compuestos más activos contra los cultivos cancerígenos (**Tabla 5**). Interesantemente éstos muestran una relativa baja citotoxicidad frente a células sanas. Su porcentaje de inhibición fue cerca del 100 % en casi todas las líneas celulares en las que se realizaron los ensayos. El efecto de la citotoxicidad de los otros macrociclos es baja en la mayoría de las células cancerígenas, aunque éstos también son los menos activos frente a células sanas.

Para tener una visión más general de los factores que influyen en la actividad que presentan cada uno de los macrociclos se hizo un análisis en el que se observó que éstos cuentan con una cadena lipídica exocíclica, característica estructural en la forma natural de arilomicina A2 y B2 (**7** y **8**, véase la figura **5**). Particularmente, el compuesto **129** también contiene una cadena lipídica de 12 carbonos; sin embargo, no presentó actividad significativa como lo hicieron los macrociclos **130**, **131** y **132**. Así, continuando

con el análisis en la estructura de los macrociclos, se identificaron otras características que podrían estar involucradas en las diferentes actividades biológicas.

La molécula **129** contiene un ciclo de 12 miembros, mientras que los macrociclos **130** y **132** contienen 14 miembros. Por otro lado aunque el macrociclo **131** también tiene 12 miembros, la flexibilidad estructural debe ser superior a la del compuesto **129**, esto debido a que el compuesto **131** no tiene 2 grupos carbonilos conjugados con los anillos aromáticos como en el macrociclo **129**.

Con el propósito de profundizar en el análisis de la relación estructura-actividad, se tendrían que sintetizar más compuestos. De acuerdo a los resultados biológicos preliminares, se sugiere que la presencia de una cadena lipídica exocíclica, el tamaño del anillo, y la flexibilidad con la que cuenten los macrociclos, son características por tomar en cuenta para la presencia de actividad biológica.

Los valores de IC_{50} para los macrociclos más activos, utilizando el fármaco citotóxico anticancerígeno etopósido como el compuesto de referencia, se presentan en la Tabla 6. Sin duda, estos macrociclos son excelentes candidatos para una posterior optimización estructural debido a que sus valores de IC_{50} están en el rango micromolar presentados. Se demostró que el compuesto **130** es el más prometedor, con un IC_{50} de menos de 10 μM contra las líneas celulares de U251 (glía de sistema nervioso central), K562 (Leucemia) y SKLU-1 (pulmón). Esto comparado con el fármaco de referencia etopósido que tiene un IC_{50} de 11.3.

Tabla 6. Citotoxicidad de los macrociclos más activos frente a tres líneas celulares de cáncer.

Compuesto	IC_{50} (μM)		
	U251	K562	SKLU-1
130	5.9±0.3	4.0±0.9	7.6±0.7
131	13.6±1.8	22.5±2.2	17.1±1.0
132	28.2±0.1	9.6±0.9	26.7±2.7
Etopósido*	2.0±0.2	11.3±2.5	4.1±0.4

*Fármaco anticancerígeno de referencia citotóxica

Conclusiones

Se desarrolló una metodología de cuatro pasos para la síntesis de macrociclos con enlace *endo* arilo-arilo, mediante la combinación de dos reacciones de Ugi-4CR en las que se puede integrar elementos bifuncionales que permitan introducir los grupos funcionales necesarios para efectuar una macrociclación, mediante una reacción de acoplamiento cruzado

La primera reacción de Ugi se realiza bajo irradiación de microondas a una temperatura de 80°C/ 30 W por un tiempo de 2 h. utilizando MeOH como disolvente. Para la segunda reacción de Ugi las condiciones encontradas es irradiación de microondas a una temperatura de 60°C/ 30W por 60 min. en una concentración de 0.06M utilizando TFE como disolvente.

Se logró optimizar la reacción de Suzuki para obtener un macrociclo con enlace *endo* arilo-arilo, encontrado que las condiciones adecuadas de reacción son; irradiación de microondas a una temperatura de 40 °C/ 30 W por 1.5 h, usando Pd₂(dba)₃/Sphos como sistema catalítico y K₃PO₄ como base.

Se sintetizaron 6 macrociclos con enlace *endo* arilo-arilo, las reacciones multicomponente permitieron introducir diversidad estructural. Estos incluyen anillos de 12 y 14 miembros así como sustituyentes exocíclicos, resultado del empleo de los diferentes isonitrilos que se incorporaron.

De los 6 macrociclos, 4 contiene una cadena lipídica, esto mediante la inclusión del *n*-dodecil isonitrilo en la segunda reacción de Ugi-4C.

La evaluación de la actividad citotóxica de los macrociclos frente a ocho líneas celulares cancerígenas, demostró que los compuestos más activos son aquellos que poseen en su estructura una cadena lipídica. Los resultados que se obtuvieron proponen que

factores como el tamaño del macrociclo y su flexibilidad son importantes características estructurales que pueden influir en los efectos citotóxicos de las moléculas.

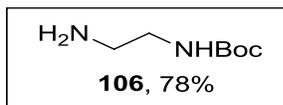
La metodología desarrollada representa una buena alternativa para la síntesis de macrociclos con enlace *endo* arilo-arilo en comparación con las síntesis en las que se ensamblan los aminoácidos de forma iterativa, debido a que se evitan protocolos de protección y desprotección.

5. Parte Experimental

5.1 Métodos generales

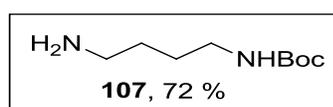
Los puntos de fusión no fueron corregidos. Los espectros de ^1H NMR y ^{13}C NMR se obtuvieron a 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C , respectivamente. Los desplazamientos químicos (δ) son reportados en partes por millón tomando como referencia interna al TMS. Las constantes de acoplamiento (J) son reportadas en Hertz. Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un espectrómetro de resonancia de Ion Ciclotrón a Transformada de Fourier (FT-ICR) utilizando la técnica de ionización por electrospray (ESI). Las reacciones bajo irradiación de microondas se realizaron en un equipo Biotage® Initiator. La cromatografía en columna flash fue realizada usando sílice 60 (malla 230-400) y la cromatografía en capa fina (TLC) se realizó utilizando láminas de aluminio cubiertas con gel de sílice con revelador. . Todos los reactivos comerciales se usaron sin previa purificación.

5.2 Síntesis de diaminas mono protegidas



5.2.1 N-Boc-1,2-diaminoetano (106). A una solución de ácido trifluoroacético (3.9 mL, 50 mmol) en MeOH (250 mL) se añadió gota a gota una solución agitada de 1,2-diaminoetano (3g, 50 mmol) en MeOH (100mL) a una temperatura de 0-5 °C. La mezcla se agitó por 15 min y más adelante se agregó H₂O (100mL); después la agitación continuó por 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente una solución de Boc₂O (10.9 g, 50 mmol) y I₂ (1.3 g, 5 mmol) en MeOH (250 mL) fue añadida gota a gota durante 10 minutos, y el progreso de la reacción se monitoreo por TLC (CHCl₃/MeOH). Después de 3 h y finalizada la reacción, los residuos volátiles se removieron a presión reducida y se añadió Na₂S₂O₃ (100 mL) acuoso al residuo. Se continuó con extracción con Et₂O (2x100 mL). Inmediatamente se añadió NaOH al 20 % a la fase acuosa hasta que se ajustó a un pH de 10 -12 y la fase orgánica se extrajo con cloroformo (3x100 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión

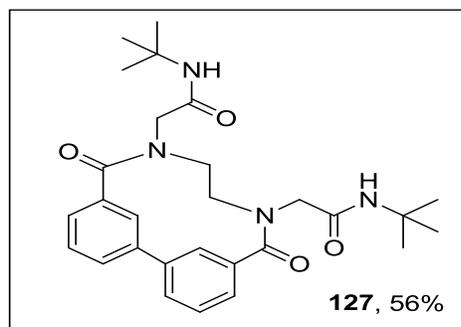
reducida para obtener el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna flash (CHCl₃/MeOH 6:1) para obtener el diamino compuesto mono protegido **106** (6.2 g, 78 %) como un aceite incoloro. $R_f = 0.29$ (CHCl₃/MeOH 6:1). IR (KBr, cm⁻¹): 3348, 3304, 2975, 2932, 2872, 1685, 1518, 1274, 1249, 1199; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.22$ (s, 9H, C(CH₃)₃); 1.31 (s, 2H, NH₂); 2.56 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H); 2.93 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H); 5.50 (s, 1H, NHCO); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 28.13$ (CH₃); 41.56, 43.13 (CH₂); 78.57 (C); 156.13 (C=O). HRMS m/z [M+H]⁺ calculado para C₇H₁₇N₂O₂ 161.1290, obtenido en 161.1291.



5.2.2 N-Boc-1,4-diaminobutano (107). Una solución de 1,4-diaminobutano en MeOH (65 mL) se trató con ácido trifluoroacético (2.6 mL, 34 mmol), Boc₂O (9.6 g 44.2 mmol) y

I₂ (863 mg, 3.4 mmol) de acuerdo al procedimiento de protección descrito para la síntesis de N-Boc-1,2-diaminoetano **106**. El producto se purificó por cromatografía en columna flash (CHCl₃/MeOH 8:1) y se obtuvo el diamino compuesto mono protegido **107** (4.6 g, 72 %) como un aceite pálido. $R_f = 0.26$ (CHCl₃/MeOH 8:1). IR (KBr, cm⁻¹): 3354, 2976, 2933, 2866, 1694, 1528, 1276, 1251, 1174; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1.44$ -1.53 (m, 15H); 2.71 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H); 3.11 (m, 2H); 4.94 (s, 1H, NHCO); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta = 27.46$ (CH₂); 28.42 (CH₃); 30.75, 40.39, 41.74 (CH₂); 78.95 (C); 156.09 (C=O). HRMS m/z [M+H]⁺ calculado para C₉H₂₁N₂O₂ 189.1603, obtenido en 189.1598.

5.3 Procedimiento general para la síntesis de 4 pasos de macrociclos con enlace bis-aril.

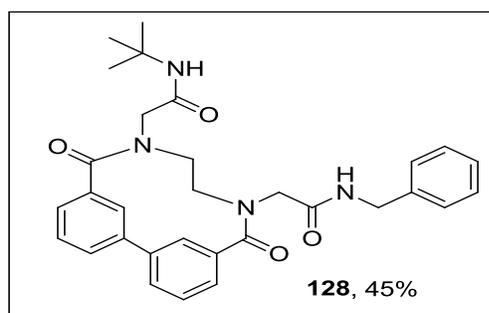


5.3.1 Macrociclo que contiene enlace bis-aril (127) Primer paso: Ugi-4CR. Una mezcla de N-Boc-1,2-diaminoetano (16 mg, 0.1 mmol) y paraformaldehído (3 mg, 0.1 mmol) en MeOH (1.5 mL) se agitó en un vial para síntesis en microondas de 2 mL por 30 min. a temperatura ambiente. Después, se añadió ácido 3-iodobenzoico (25 mg,

0.1 mmol), *t*-butil-isonitrilo (11 μ L, 0.1 mmol) y el vial fue sellado. La mezcla de reacción

se a 80 °C/ 30W durante 2 h agitó bajo radiación de microondas y una vez finalizada el disolvente fue removido a presión reducida hasta sequedad. **Segundo paso: Desprotección (eliminación del Boc).** El crudo se disolvió en DCM (2mL) y se enfrió a 0°C, posteriormente, se añadió TFA (0.5 mL) gota a gota. Después la reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. Una vez concluida, los residuos volátiles se removieron a presión reducida hasta sequedad, y el jarabe resultante se co-evaporó con tolueno (3x2 mL). Posteriormente, el crudo se disolvió en DCM (5 mL) y se lavó con una solución acuosa de NaOH 1 M (2x2 mL) y H₂O (2x2 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida hasta sequedad. **Tercer paso: Ugi-4CR.** En un vial para microondas de 2 mL., se añadió la amina primaria obtenida y paraformaldehído (3 mg, 0.1 mmol) utilizando TFE (1.5 mL) como disolvente. La mezcla de reacción, se agitó por 30 min., y más tarde se agregó éster de ácido 3-MIDA carboxifenilborónico (28 mg, 0.1 mmol) y *t*-butil-isonitrilo (11 µL, 0.1 mmol). El vial se selló y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C/ 30 W por una hora bajo radiación de microondas. Después de terminada, el disolvente se removió a presión reducida hasta sequedad y el aducto de Ugi se sometió a una percolación por columna flash (*n*-hexano/EtOAc/MeOH 1:5:0.5) para eliminar la impureza del Boronato MIDA que contiene el compuesto. **Cuarto paso: Reacción de acoplamiento cruzado tipo Suzuki.** El crudo se transfirió a un tubo para microondas de 20 mL utilizando una mezcla de MeCN/THF (1:1, 20 mL), y después se selló con un septum. La solución se desgasificó mediante burbujeo de argón por 30 minutos y se añadieron Pd₂(dba)₃, (9.2 mg, 0.01 mmol), y SPhos (8.2 mg, 0.02 mmol) sucesivamente. La mezcla de reacción se agitó por 15 min. e inmediatamente se añadió, bajo atmosfera de argón, una solución de K₃PO₄ (159 mg, 0.75 mmol) en H₂O (1.6 mL). El septum se removió y el vial se selló con el respectivo tapón para ser introducido en el equipo Biotage® Initiator. La mezcla de reacción se agitó a 70 °C / 30W por 90 min. Posteriormente, los disolventes se removieron a presión reducida hasta sequedad, el residuo se disolvió en DCM (5mL), y se lavó con H₂O (2x2 mL). Después, la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida hasta sequedad. Finalmente el producto resultante se purificó por cromatografía flash (EtOAc/*n*-hexano/MeOH 2:1:0.1) para la

obtención del macrociclo **127** (27 mg, 56 %) como un sólido amorfo de color amarillo con $R_f = 0.28$ (EtOAc/*n*-hexano/MeOH 2:1:0.1) IR (KBr, cm^{-1}) 3311, 3069, 2967, 2929, 1628, 1599, 1546, 1454, 1391, 1364, 1218, 730; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.31, 1.33$ (2×s, 2×9H, 2×C(CH₃)₃); 3.62-3.73, 3.86-4.01 (2×m, 8H, 4×CH₂); 6.15 (s, 2H, 2×NH); 7.04 (m, 2H, 2×CHPh); 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 2×CHPh); 7.60-7.64 (m, 2H, 2×CHPh); 7.70-7.73 (m, 2H, 2×CHPh); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.81$ (CH₃); 50.77 (CH₂); 51.54 (C); 52.60 (CH₂); 126.33, 127.25, 128.86 (CH); 131.32 (C); 137.82 (CH); 142.58 (C); 168.03, 173.15 (C=O). HRMS m/z [M+H]⁺ calc para C₂₈H₃₇N₄O₄ 493.2815, obtenido 493.2816.

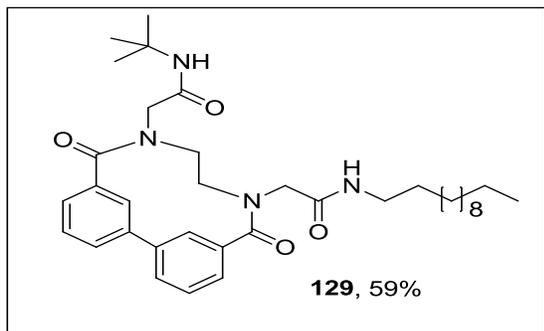


5.3.2 Macrociclo que contiene enlace bis-aril

(128). El *N*-Boc-1,2-diaminoetano (16 mg, 0.1 mmol), el paraformaldehído (3 mg, 0.1 mmol), el ácido 3-iodobenzoico (25 mg, 0.1 mmol) y el *t*-butil-isonitrilo (11 μL , 0.1 mmol) reaccionaron en MeOH (1.5 mL) de acuerdo al primer paso para el

procedimiento general descrito en la sección 5.3.1. Después de realizar el paso 2 del procedimiento general, se puso a reaccionar la amina primaria obtenida, el paraformaldehído (3 mg, 0.1 mmol), el éster de ácido 3-MIDA carboxifenilborónico (28 mg, 0.1 mmol) y el bencil-isonitrilo (12 μL , 0.1 mmol) en TFE (1.5 mL) de acuerdo al paso 3 del procedimiento general descrito en la sección 5.3.1. Después de realizar el cuarto paso correspondiente al procedimiento general, el crudo se purificó por cromatografía flash (*n*-hexano/EtOAc/MeOH 1:2:0.1) para obtener el macrociclo **128** (24 mg, 45%) como un sólido amorfo de color blanco: $R_f = 0.26$ (*n*-hexano/EtOAc/MeOH 1:2:0.1). IR (KBr, cm^{-1}): 3308, 3063, 2967, 2926, 1628, 1599, 1542, 1454, 1392, 1365, 1218, 744, 699; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (s, 9H, C(CH₃)₃); 3.64-4.14 (m, 8H, 4×CH₂); 4.35-4.47 (m, 2H, CH₂); 6.20 (s, 1H, NH); 6.88 (m, 1H, NH); 7.00 (m, 2H, 2×CHPh); 7.22-7.30 (m, 5H, 5×CHPh); 7.49 (td, $J = 2.5/7.6$ Hz, 2H, 2×CHPh); 7.61 (m, 2H, 2×CHPh); 7.73 (m, 2H, 2×CHPh). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 28.83$ (CH₃); 43.66, 50.63, 50.77, 51.61 (CH₂); 51.66 (C); 52.49 (CH₂); 126.37, 127.27, 127.36,

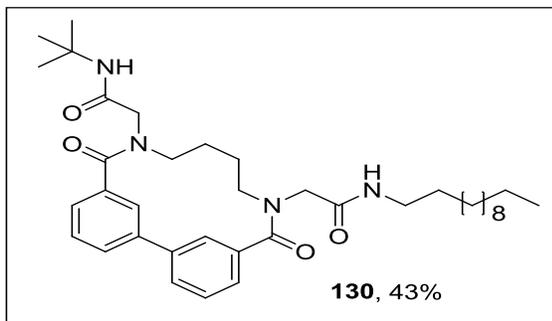
127.60, 127.71, 128.82, 128.94 (CH); 131.10, 131.29 (C); 137.82 (CH); 138.03, 142.60 (C); 168.11, 168.89, 173.21, 173.46 (C=O). HRMS m/z $[M+H]^+$ calcd para $C_{31}H_{35}N_4O_4$ 527.2658, obtenido 527.2644.



5.3.3 Macrociclo que contiene enlace bis-

aril (129). El *N*-Boc-1,2-diaminobutano (16 mg, 0.1 mmol) el paraformaldehído (3 mg, 0.1 mmol), el ácido 3-iodobenzoico (25 mg, 0.1 mmol) y el *t*-butil-isonitrilo (11 μ L, 0.1 mmol) reaccionaron en MeOH (1.5 mL) de acuerdo al primer paso del procedimiento general descrito

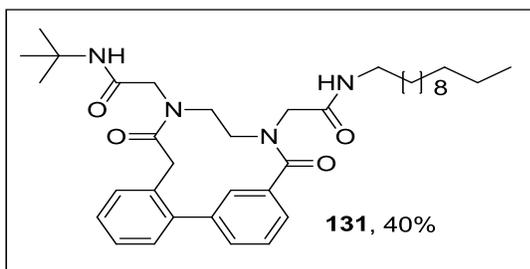
en la sección 5.3.1. Después de realizar el paso 2 del procedimiento general, se puso a reaccionar la amina primaria obtenida, el paraformaldehído (3 mg, 0.1 mmol), el éster de ácido 3-MIDA carboxifenilborónico (28 mg, 0.1 mmol) y el *n*-dodecil-isonitrilo (20 mg, 0.1 mmol) en TFE (1.5 mL) de acuerdo al paso 3 del procedimiento general descrito en la sección 5.3.1. Después de realizar el cuarto paso correspondiente del procedimiento general, el crudo se purificó por cromatografía flash (*n*-hexano/EtOAc/MeOH 1:3:0.2) para la obtención del macrociclo **129** (36 mg, 59 %) como un sólido amorfo de color blanco: R_f = 0.30 (*n*-hexano/EtOAc/MeOH 1:3:0.2). IR (KBr, cm^{-1}): 3316, 3071, 2923, 2852, 1657, 1631, 1551, 1460, 1368, 1250, 1220, 1157, 1110, 755, 733; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 0.87 (m, 3H, CH_3); 1.23 (br.s, 18H, $9 \times CH_2$); 1.31 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); 1.47 (m, 2H, CH_2); 3.20 (m, 2H, CH_2); 3.65-3.76 (m, 2H, CH_2); 3.90-4.10 (m, 6H, $3 \times CH_2$); 6.12 (s, 1H, NH); 6.47 (t, J = 5.7 Hz, 1H, NH); 7.03-7.05 (m, 2H, $2 \times CHPh$); 7.49 (td, J = 1.1/7.6 Hz, 2H, $2 \times CHPh$); 7.60-7.64 (m, 2H, $2 \times CHPh$); 7.70-7.74 (m, 2H, $2 \times CHPh$). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ = 14.24 (CH_3); 22.80, 27.01 (CH_2); 28.83 (CH_3); 29.37, 29.47, 29.55, 29.66, 29.70, 29.75, 32.03, 39.75, 50.72, 50.75 (CH_2); 51.59 (C); 51.81, 52.49 (CH_2); 126.34, 126.39, 127.21, 127.35, 128.89 (CH); 131.15, 131.37 (C); 137.83 (CH); 142.56, 142.62 (C); 168.00, 168.76, 173.12, 173.41 (C=O). HRMS m/z $[M+H]^+$ calcd para $C_{36}H_{53}N_4O_4$ 605.4067, obtenido 605.4063.



5.3.4 Macrociclo que contiene enlace bis-

aril (130). El *N*-Boc-1,4-diaminobutano (19 mg, 0.1 mmol), el paraformaldehído 3 mg, 0.1 mmol), el ácido 3-idobenzoico (25 mg, 0.1 mmol) y el *t*-butil-isonitrilo (11 μ L, 0.1 mmol) reaccionaron en MeOH (1.5 mL) de acuerdo al primer paso del procedimiento general

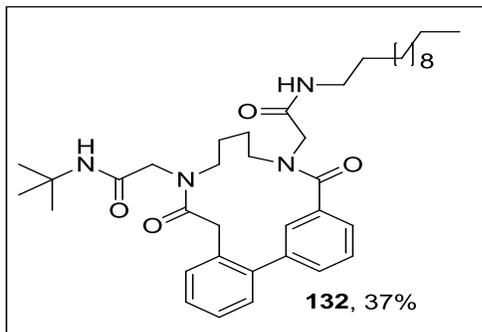
descrito en la sección 5.3.1. Después de realizar el paso 2 del procedimiento general, se puso a reaccionar la amina primaria obtenida, el paraformaldehído (3 mg, 0.1 mmol), el éster de ácido 3-MIDA carboxifenilborónico (28 mg, 0.1 mmol) y el *n*-dodecil-isonitrilo (20 mg, 0.1 mmol) en TFE (1.5 mL) de acuerdo al paso 3 del procedimiento general descrito en la sección 5.3.1. Después de realizar el cuarto paso correspondiente del procedimiento general, el crudo se purificó por cromatografía flash (*n*-hexano/EtOAc/MeOH 1:2:0.2) para la obtención del macrociclo **130** (27 mg, 43 %) como un sólido amorfo de color blanco: $R_f = 0.28$ (*n*-hexano/EtOAc/MeOH 1:2:0.2) IR (KBr, cm^{-1}): 3300, 3062, 2927, 2856, 1626, 1540, 1446, 1368, 1259, 1212, 737, 693; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.86$ (m, 3H, CH_3); 1.23 (br.s, 18H, $9 \times \text{CH}_2$); 1.33 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.47 (m, 2H, CH_2); 2.01 (br.s, 2H, CH_2); 3.21 (m, 2H, CH_2); 3.72 (br.s, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); 3.98, 4.06 ($2 \times$ s, 4H, $2 \times \text{CH}_2$); 6.38 (s, 1H, NH); 6.68 (m, 1H, NH); 7.54-7.60 (m, 4H, $4 \times \text{CHPh}$); 7.65-7.69 (m, 2H, $2 \times \text{CHPh}$); 7.79-7.83 (m, 2H, $2 \times \text{CHPh}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.23$ (CH_3); 22.79, 27.00, 27.17 (CH_2); 28.82 (CH_3); 29.38, 29.45, 29.57, 29.67, 29.74, 32.02, 39.64, 51.35 (CH_2); 51.64 (C); 52.52, 53.03 (CH_2); 128.70, 128.74, 129.06, 129.16, 129.36, 129.93 (CH); 133.72, 133.89, 140.52, 140.58 (C); 168.29, 169.00, 170.67, 170.86 (C=O). HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{38}\text{H}_{57}\text{N}_4\text{O}_4$ 633.4380, obtenido 633.4377.



5.3.5 Macrociclo que contiene enlace bis-aril

(131). El *N*-Boc-1,2-diaminobutano (16 mg, 1mmol), el paraformaldehído (3 mg, 1 mmol), el ácido 2-(2-iodofenil) acético (26 mg, 1 mmol) y el *t*-butil-isonitrilo (11 μ L, 0.1 mmol) reaccionaron en MeOH (1.5 mL) de acuerdo al primer paso

del procedimiento general descrito en la sección 5.3.1. Después de realizar el paso 2 del procedimiento general, se puso a reaccionar la amina primaria obtenida, el paraformaldehído (3mg, 0.1 mmol), el éster de ácido 3-MIDA carboxifenilborónico (28 mg, 0.1 mmol) y el *n*-dodecil-isonitrilo (20 mg, 1mmol) de acuerdo al paso 3 del procedimiento general descrito en la sección 5.3.1. Después de realizar el cuarto paso correspondiente al procedimiento general el crudo se purificó por cromatografía flash (*n*-hexano/EtOAc/MeOH 1:2:0.1) para obtener el macrociclo **131** (25 mg, 40 %) como un sólido amorfo de color blanco: $R_f = 0.29$ (*n*-hexano/EtOAc/MeOH 1:2:0.1). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (m, 3H, CH_3); 1.21-1.36 (m, 27H, $9 \times \text{CH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 1.50 (m, 2H, CH_2); 3.22-4.58 (m, 12H, $6 \times \text{CH}_2$); 6.33 (s, 1H, NH); 6.62 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H, NH); 7.22-7.56 (m, 8H, $8 \times \text{CHPh}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.21$ (CH_3); 22.77, 27.01 (CH_2); 28.78 (CH_3); 29.38, 29.44, 29.58, 29.67, 29.73, 32.00, 38.99, 39.72, 46.20, 48.62, 48.95 (CH_2); 51.44 (C); 55.27 (CH_2); 126.39, 127.87, 128.00, 128.22, 129.26, 130.18, 131.17 (CH); 132.90, 133.82 (C); 134.09 (CH); 139.08, 139.62 (C), 168.09, 168.18, 173.72, 174.05 (C=O). HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{O}_4$ 619.4223, obtenido 619.4226.



5.3.6 Macrociclo que contiene enlace bis-aril

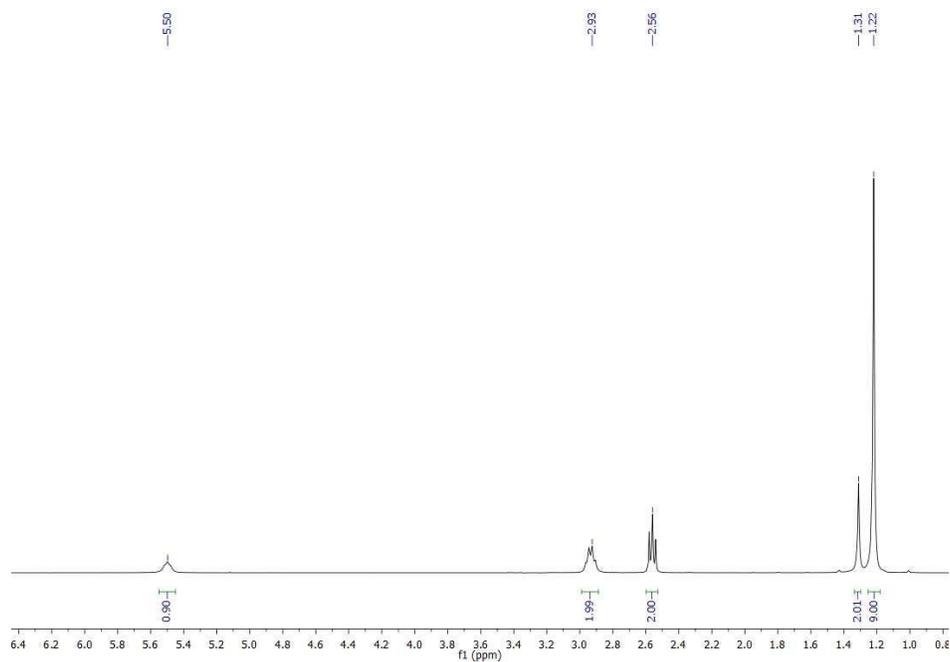
(132). El *N*-Boc-1,4-diaminobutano (19 mg, 1mmol), el paraformaldehído (3 mg, 1 mmol), el ácido 2-(2-iodofenil) acético (26 mg, 0.1 mmol) y *tert*-butil-isonitrilo (11 μ L, 0.1 mmol) reaccionaron en MeOH (1.5 mL) de acuerdo al paso 1 del procedimiento general descrito en la sección 5.3.1.

Después de realizar el paso 2 del procedimiento

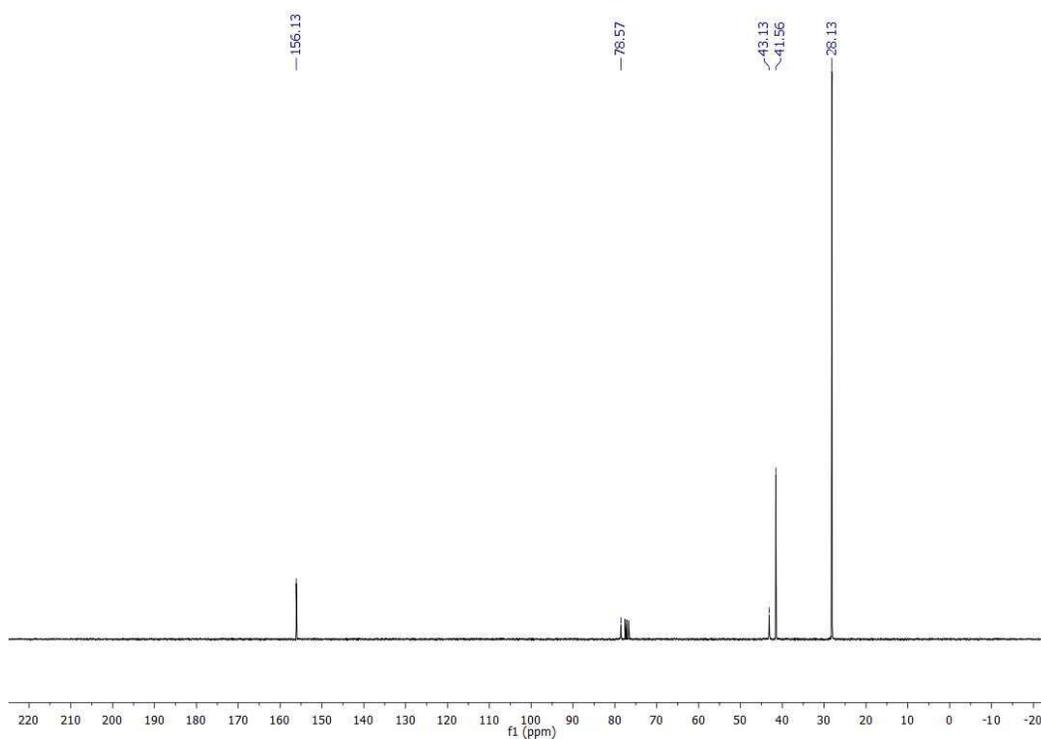
general, se puso a reaccionar la amina primaria obtenida, el paraformaldehído (3mg, 0.1 mmol), el éster de ácido 3-MIDA carboxifenilborónico (28 mg, 0.1 mmol) y el *n*-dodecil-isonitrilo (20 mg, 1mmol) de acuerdo al paso 3 del procedimiento general descrito en la sección 5.3.1. Después de realizar el cuarto paso correspondiente al procedimiento general, el crudo se purificó por cromatografía flash (*n*-hexano/EtOAc/MeOH 1:2:0.1) para obtener el macrociclo **132** (24 mg, 37 %) como un sólido amorfo de color blanco: $R_f = 0.31$ (*n*-hexano/EtOAc/MeOH 1:2:0.1). IR (KBr, cm^{-1}): 3307, 3072, 2925, 2854, 1664, 1629, 1550, 1454, 1437, 1225, 757, 711; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.88$ (m, 3H, CH_3); 1.24-1.55 (m, 31H, $11 \times \text{CH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 3.04-4.07 (m, 12H, $6 \times \text{CH}_2$); 6.16 (s, 1H, NH); 6.57 (m, 1H, NH); 7.17-7.55 (m, 8H, $8 \times \text{CHPh}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 14.24$ (CH_3); 22.80, 23.59, 24.10, 24.46, 25.19, 27.04 (CH_2); 28.78, 28.90 (CH_3); 29.40, 29.46, 29.65, 29.75, 32.03, 38.50, 39.69, 48.13 (CH_2); 50.01 (C); 50.67, 50.79, 50.92, 51.26 (CH_2); 51.50, 52.01 (C); 125.58, 126.01, 126.15, 127.18, 127.46, 128.19, 128.50, 128.70, 129.53, 129.69, 129.82, 131.03, 131.39 (CH); 131.99, 133.11, 135.78, 135.98, 140.80, 141.45, 141.92 (C); 166.59, 168.24, 168.82, 169.32, 171.82, 171.93, 172.36 (C=O). HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd para $\text{C}_{39}\text{H}_{59}\text{N}_4\text{O}_4$ 647.4536, obtenido 647.4542.

Anexos

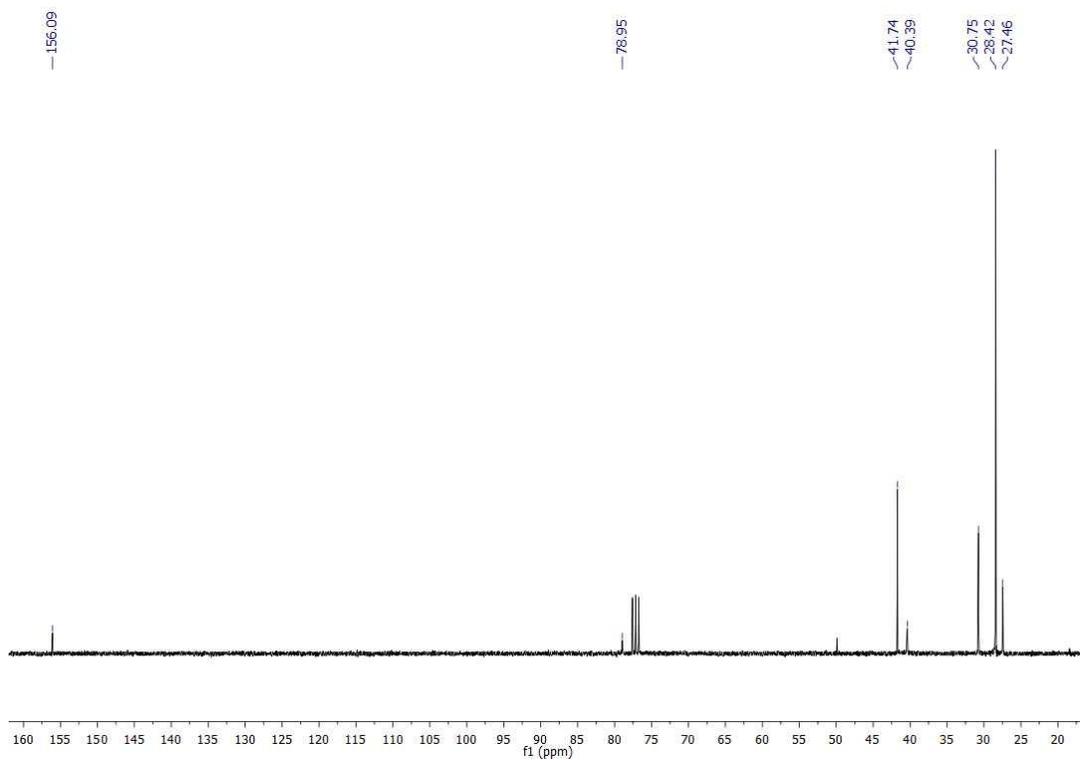
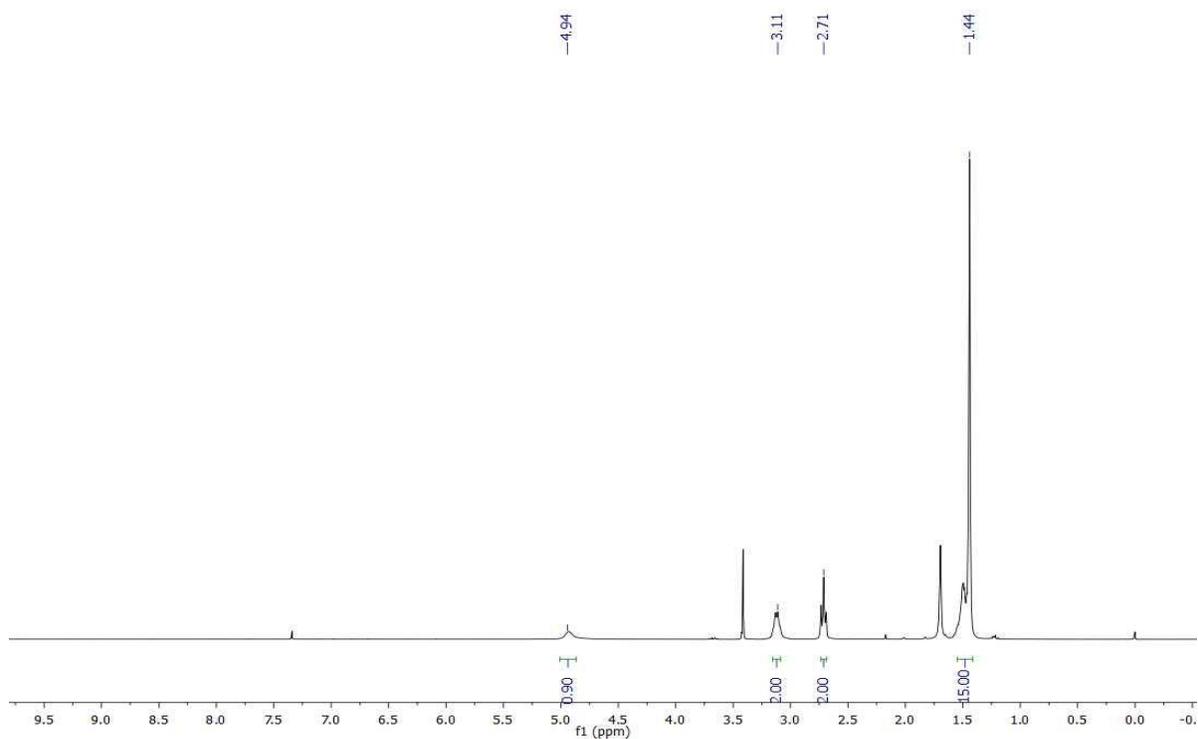
Espectroscopía



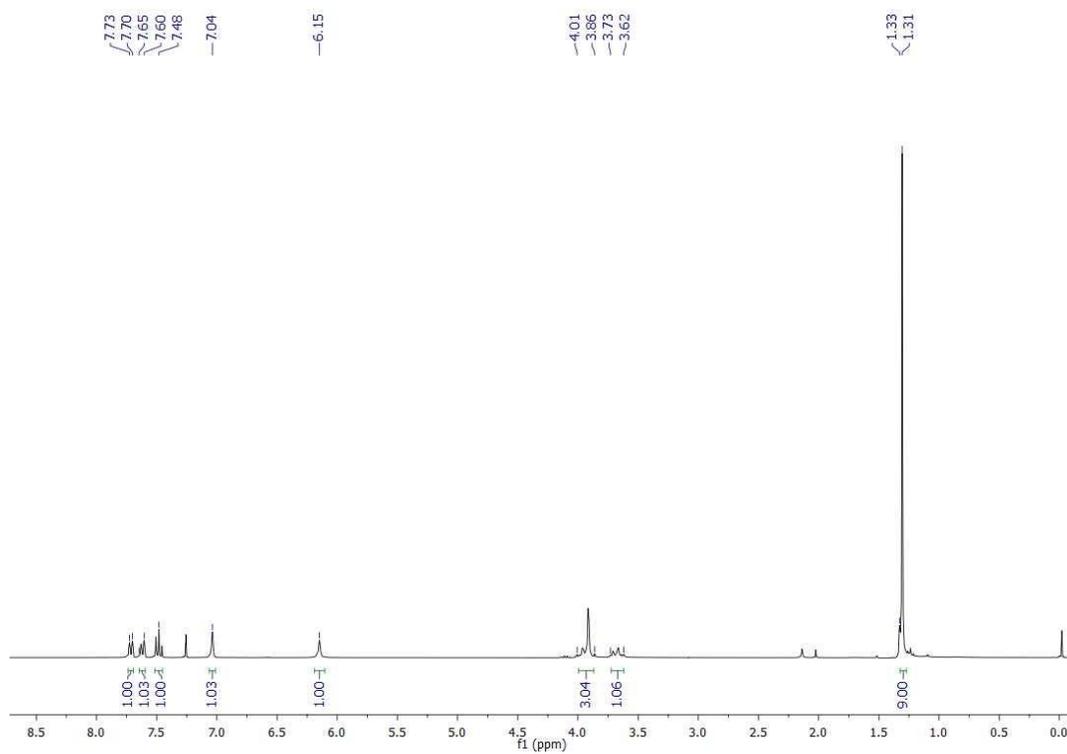
300 MHz ^1H NMR espectro en CDCl_3 del compuesto **106**



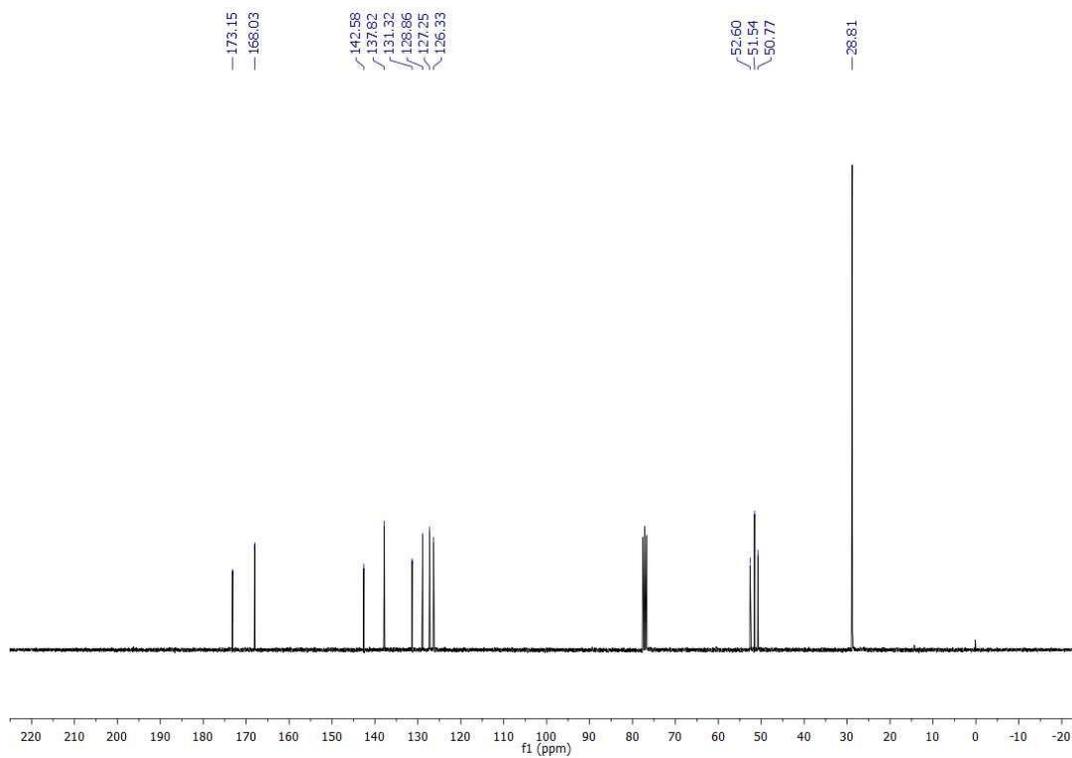
75 MHz ^{13}C NMR espectro en CDCl_3 del compuesto **106**



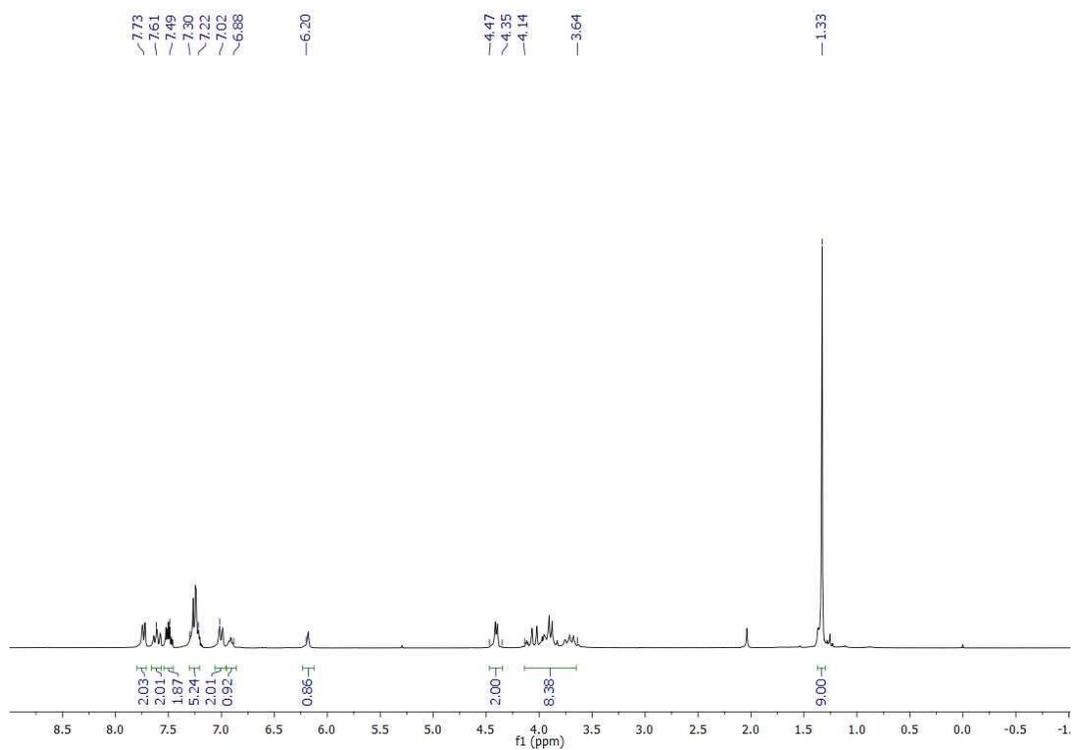
75 MHz ^{13}C NMR spectrum in CDCl_3 of compound **107**



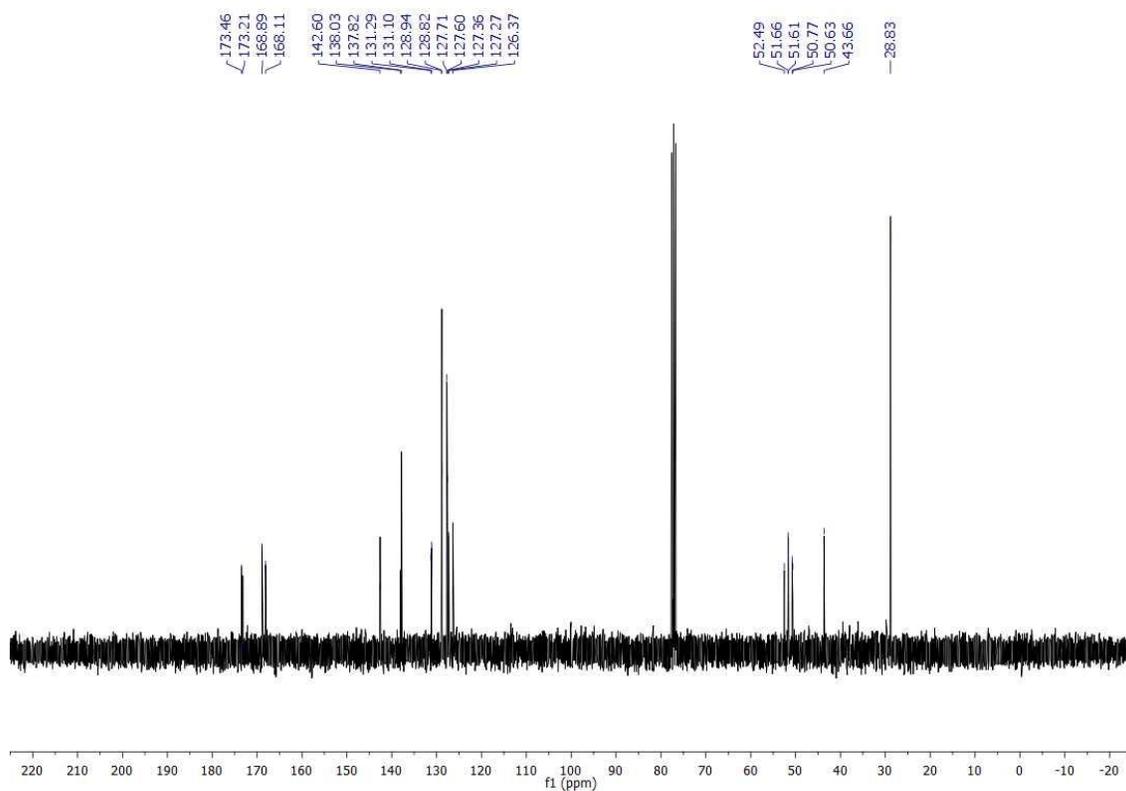
300 MHz ^1H NMR espectro en CDCl_3 del compuesto **127**



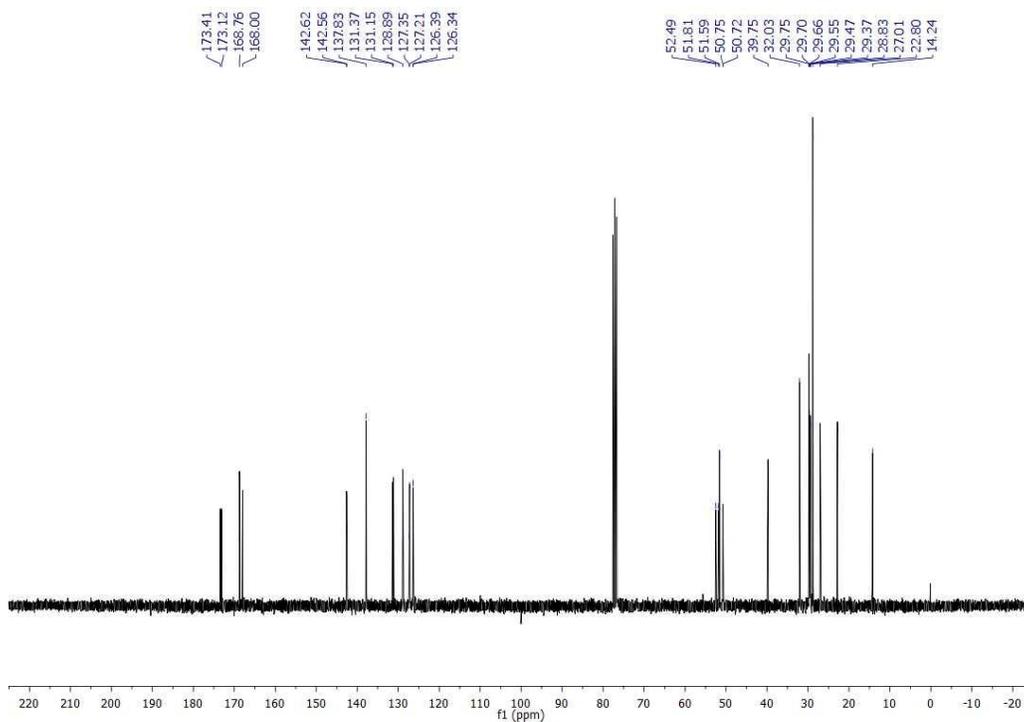
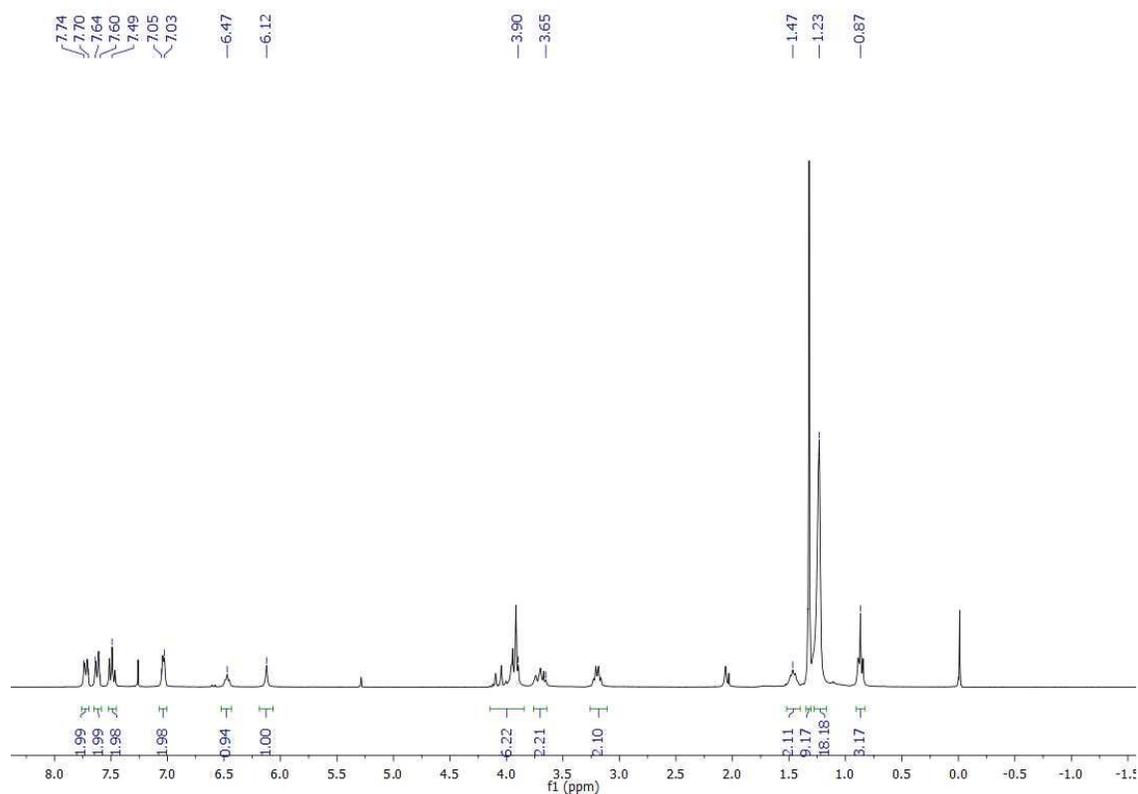
75 MHz ^{13}C NMR espectro en CDCl_3 del compuesto **127**

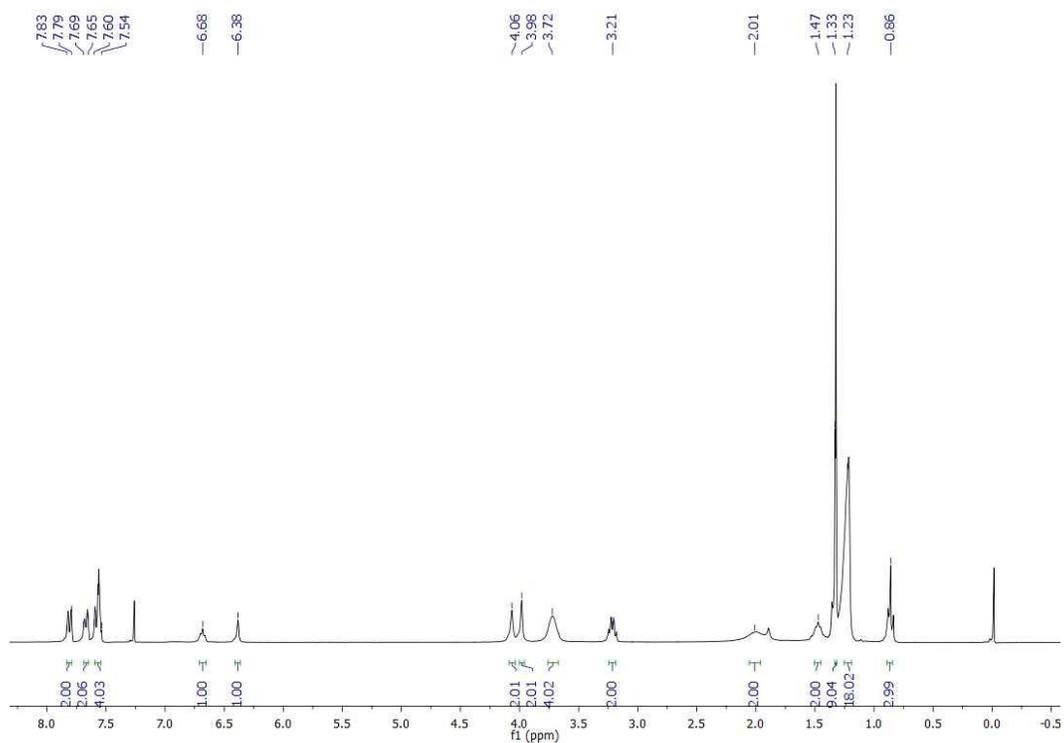


300 MHz ^1H NMR espectro en CDCl_3 del compuesto **128**

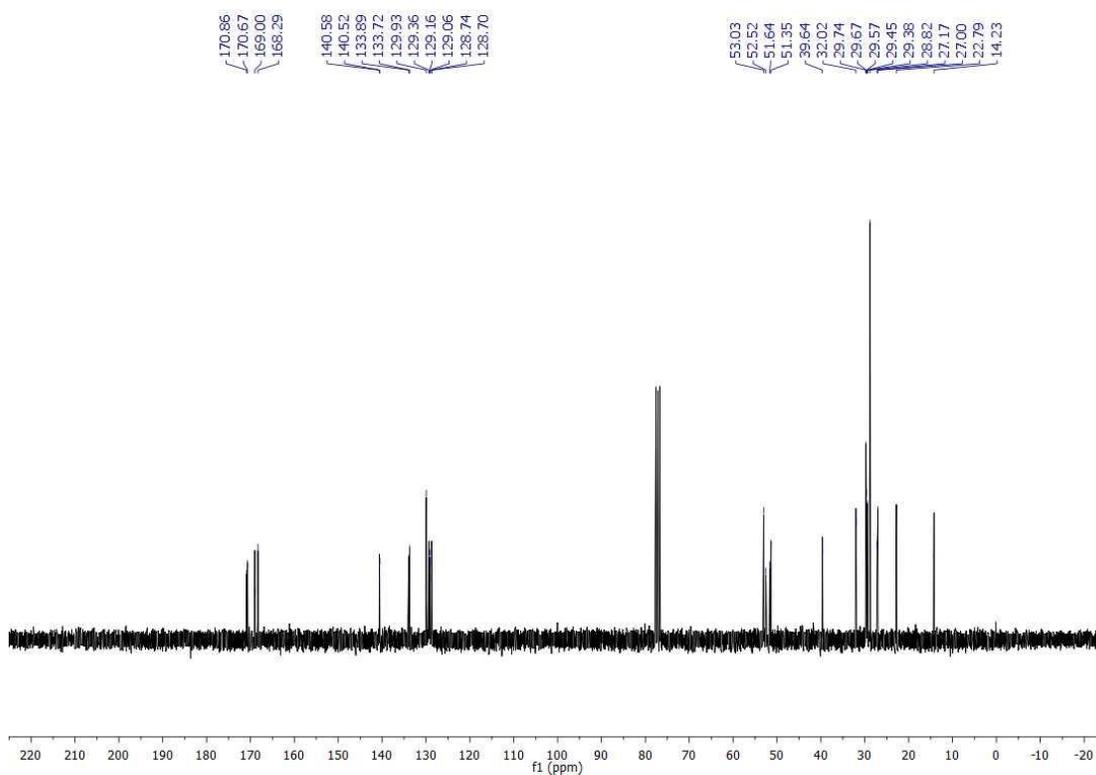


75 MHz ^{13}C NMR espectro en CDCl_3 del compuesto **128**

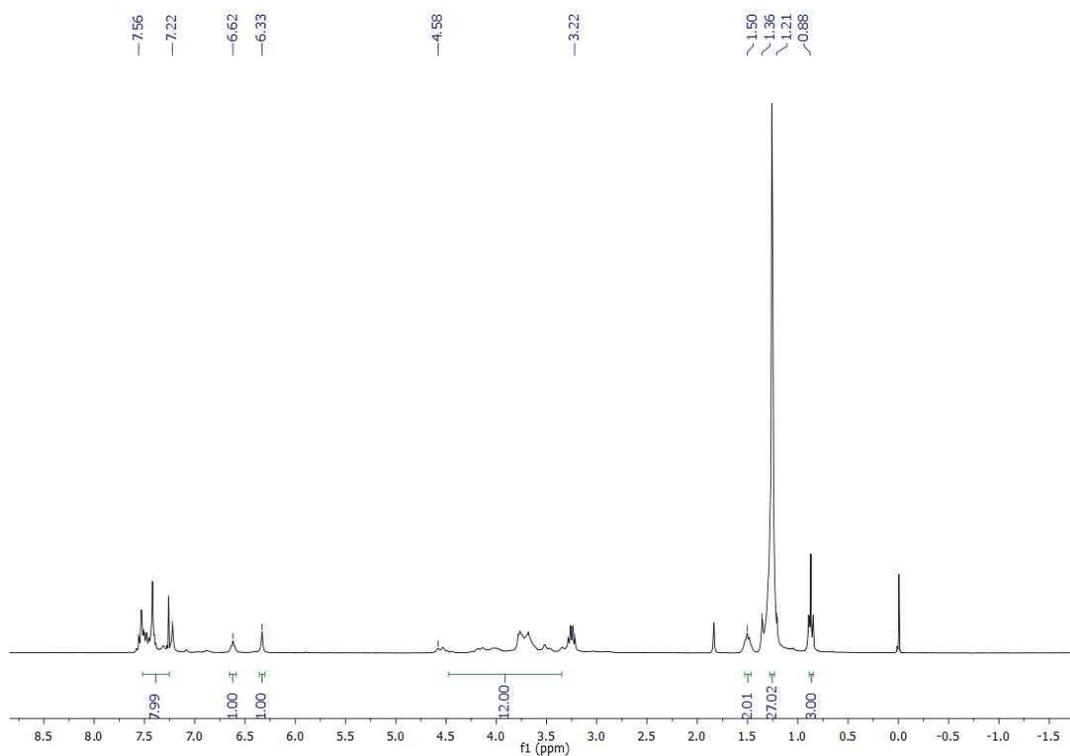




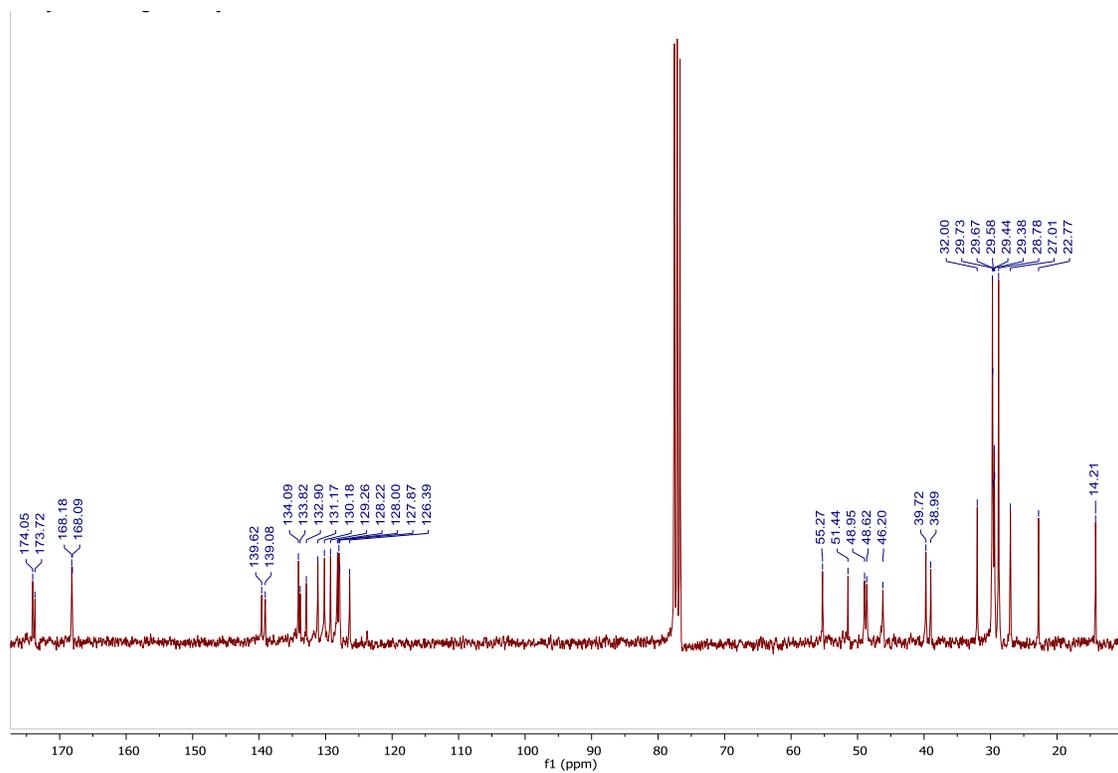
300 MHz ^1H NMR espectro en CDCl_3 del compuesto **130**



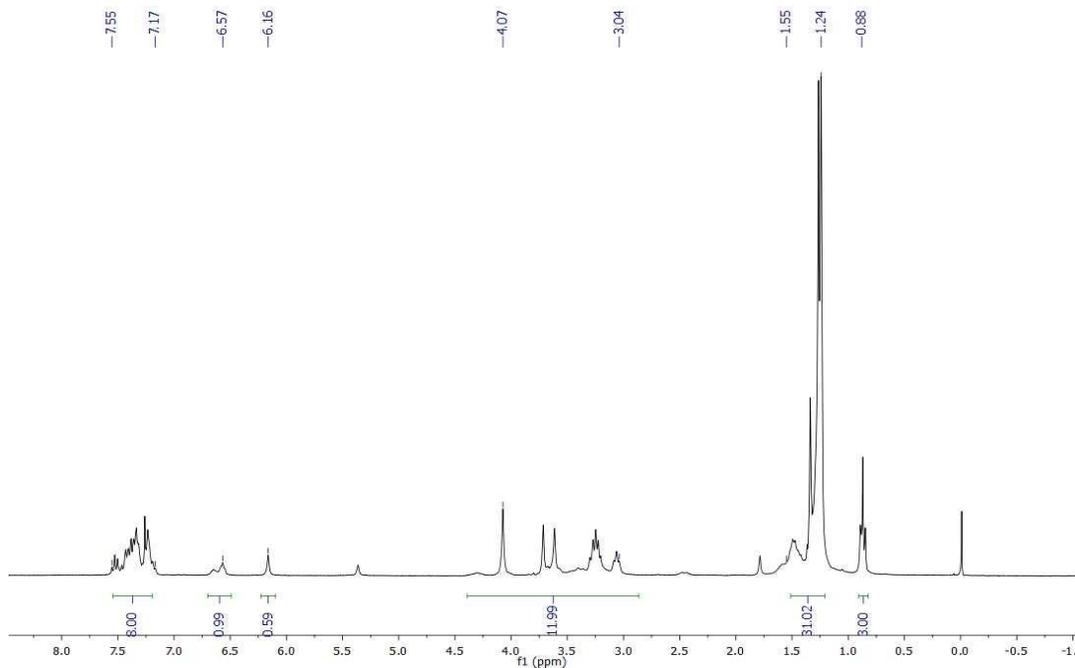
75 MHz ^{13}C NMR espectro en CDCl_3 del compuesto **130**



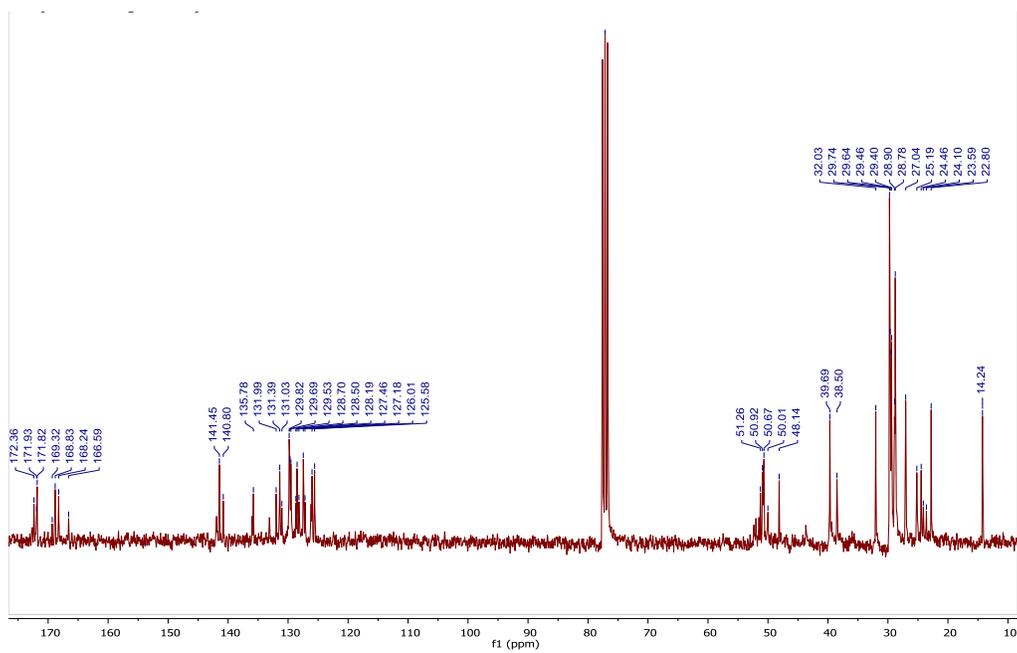
300 MHz ^1H NMR espectro en CDCl_3 del compuesto **131**



75 MHz ^{13}C NMR espectro en CDCl_3 del compuesto **131**



300 MHz ^1H NMR espectro en CDCl_3 del compuesto 132



75 MHz ^{13}C NMR espectro en CDCl_3 del compuesto 132