



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS DE GLICÓSIDOS DE AZA-HETEROCICLOS FERROCÉNICOS CON
POSIBLE ACTIVIDAD BIOLÓGICA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ALEJANDRO CASTILLO BALTAZAR

DR. JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ CORTÉS
INSTITUTO DE QUÍMICA

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO DE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

SÍNTESIS DE GLICÓSIDOS DE AZA-HETEROCICLOS FERROCÉNICOS CON
POSIBLE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. ALEJANDRO CASTILLO BALTAZAR

DR. JOSÉ GUADALUPE LÓPEZ CORTÉS
INSTITUTO DE QUÍMICA



Ciudad de México, enero de 2022

PARTE DE LOS RESULTADOS DE ESTE TRABAJO FUERON PRESENTADOS EN EL SIMPOSIO INTERNO DEL INSTITUTO DE QUÍMICA DE LA UNAM EN EL MES DE DICIEMBRE DE 2021 EN LA MODALIDAD DE CARTEL.



Agradecimientos y Dedicatorias

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por haberme dado todo.

Al CONACYT, por la beca otorgada para realizar mis estudios de maestría (No. de CVU 1027259)

Al H. Jurado, por las observaciones y sugerencias realizadas para mejorar este trabajo.

Al Dr. José Guadalupe López Cortés, por sus consejos, su paciencia y su confianza durante todos estos años.

A los técnicos de los laboratorios de Espectrometría de Masas (María del Carmen García), Resonancia Magnética (Elizabeth Huerta, Héctor Ríos), Cromatografía (Lucero Ríos), por su ayuda en la obtención de los resultados presentados en este trabajo.

A mi madre, Lourdes, y mis hermanos Daniel y Valeria, mi mayor soporte y motivación.

A Ulises Mendoza, Román Rojas, Víctor Navarro, Eduardo Rodríguez, Yara Quinto, Karen Medina, por permitirme contar con su amistad todos estos años.

A mis compañeros del Laboratorio de Química Inorgánica 4, del Instituto de Química y de Ciencias Nucleares, a mis amigos David Gallardo, Perla García, Enrique Ordaz, Emmanuel García, Karla Almaraz, Omar Ruiz.

A todos los que de alguna manera hicieron posible llegar a este punto del camino.

Contenido

Introducción.....	1
Objetivos	8
Resultados y Análisis	9
Conclusiones y Perspectivas.....	22

Introducción

Los C-glicósidos son compuestos que consisten en un carbohidrato unido a una aglicona o a otro carbohidrato, mediante un enlace C-C, en lugar del usual enlace glicosídico de tipo C-O. A diferencia de los O-glicósidos, los C-glicósidos son más estables en medios biológicos, pues son inertes a la actividad hidrolítica enzimática.¹

Estos C-glicósidos se encuentran en una amplia variedad de productos naturales, así como de fármacos disponibles en el mercado (**Figura 1**) para tratar distintas enfermedades, tales como antidiabéticos, antibióticos o antivirales², de ahí el interés por la preparación de glicósidos novedosos que puedan ser probados como moléculas bioactivas.

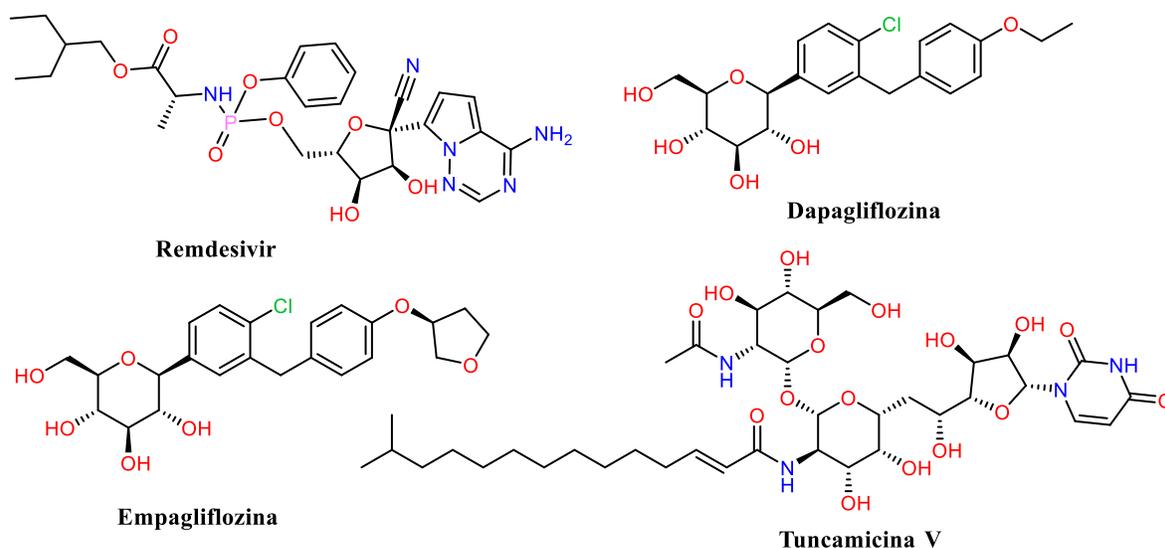


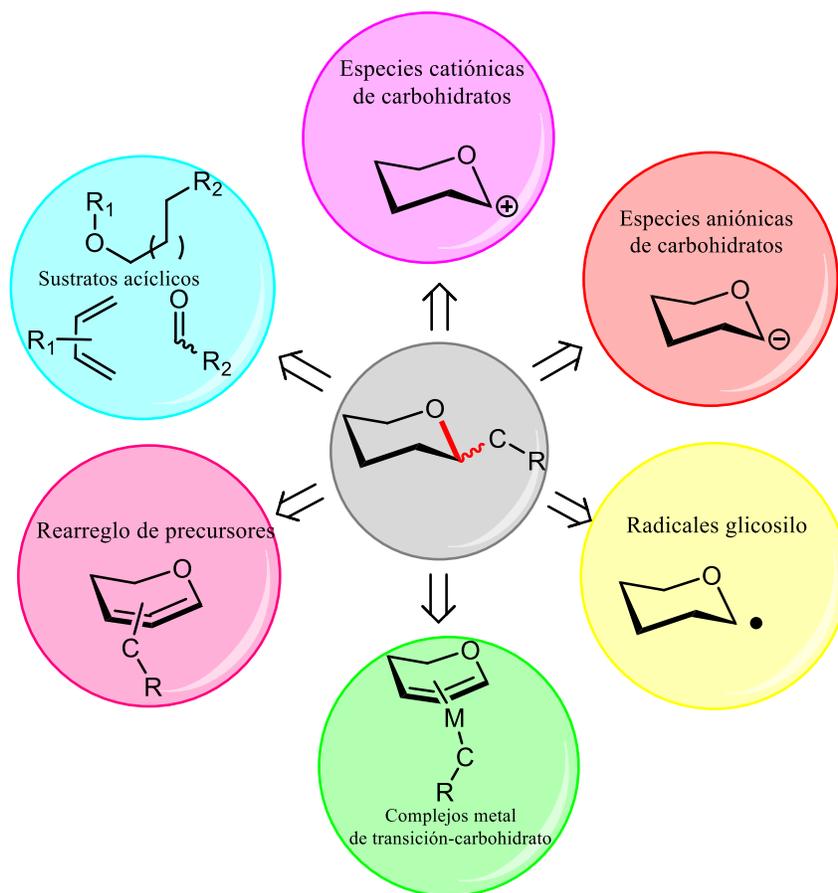
Figura 1. Algunos C-glicósidos en productos naturales y fármacos

En cuanto a la obtención de C-glicósidos, hay distintos enfoques que se han desarrollado junto con la química orgánica sintética, los cuales se resumen en el

¹ Yang, Y.; Yu, B. Recent Advances in the Chemical Synthesis of C-Glycosides. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (19), 12281–12356.

² Xu, L. Y.; Fan, N. L.; Hu, X. G. Recent Development in the Synthesis of: C -Glycosides Involving Glycosyl Radicals. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18* (27), 5095–5109.

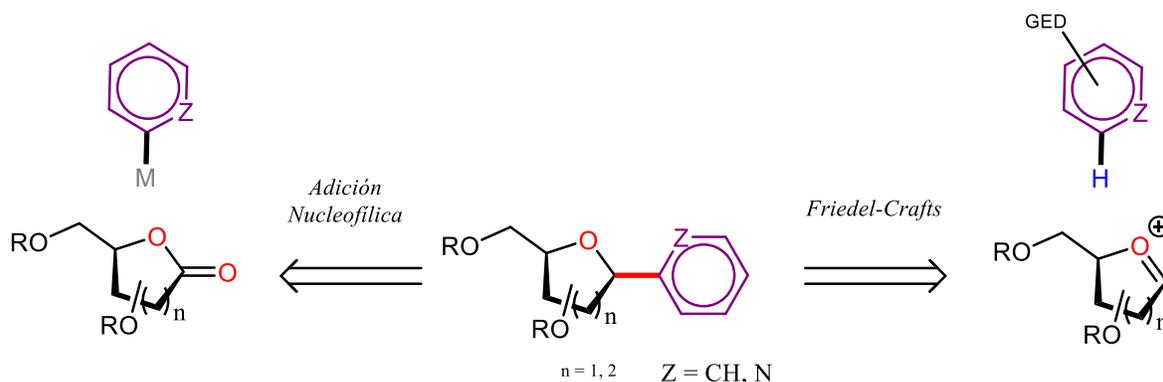
Esquema 1. La formación del enlace C-C puede emplear distintos precursores, ya sea que el carbohidrato corresponda con un sintón catiónico o aniónico, radicales glicosilo, o que el carbohidrato se forme como tal mediante el rearreglo de un precursor o mediante cicloadiciones de materias primas simples.



Esquema 1. Estrategias sintéticas para la obtención de C-glicósidos.

El uso de especies catiónicas de carbohidratos se encuentra ampliamente difundido, dada la facilidad para obtener distintos precursores que generen una deficiencia electrónica en el carbono C-1, tales como halo-azúcares, peracetatos de monosacáridos, fosfatos, imidatos, tioglicósidos o lactonas.¹ El **Esquema 2** describe, en particular, la preparación de aril C-glicósidos (y aril C-nucleósidos) mediante la adición nucleofílica de aniones organometálicos a lactonas, así como de reacciones tipo Friedel-Crafts, donde compuestos aromáticos con alta densidad electrónica son capaces de llevar a cabo la sustitución electrofílica aromática

promovida por ácidos de Lewis. El ion oxocarbenio es la especie catiónica reactiva, estabilizada por los grupos protectores y promovida por el grupo saliente en el carbono C-1³.



Esquema 2. Estrategias sintéticas clásicas para la obtención de aril C-glicósidos.

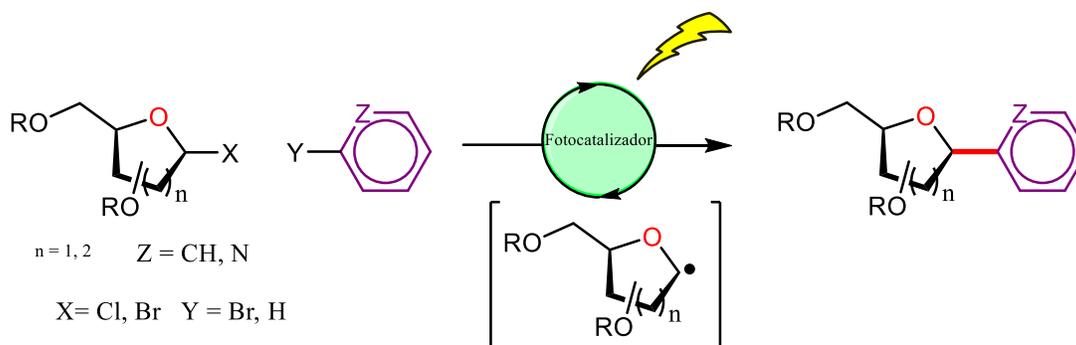
El empleo de cada una de estas estrategias ya bien establecidas dependerá de la naturaleza de la aglicona, pues las ventajas y limitaciones están en la facilidad con que se pueden formar aniones organometálicos,⁴ o si contienen grupos electrodonadores.

El interés por la obtención de aril C-glicósidos ha permitido el aprovechamiento de la fotocatalisis para producir radicales glicosilo.⁵

³ Xia, L.; Fan, W.; Yuan, X. A.; Yu, S. Photoredox-Catalyzed Stereoselective Synthesis of C-Nucleoside Analogues from Glycosyl Bromides and Heteroarenes. *ACS Catal.* **2021**, *11* (15), 9397–9406.

⁴ Nicolas, L.; Angibaud, P.; Stansfield, I.; Bonnet, P.; Meerpoel, L.; Reymond, S.; Cossy, J. Diastereoselective Metal-Catalyzed Synthesis of C -Aryl and C -Vinyl Glycosides. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2012**, *51*, 11101–11104.

⁵ Mou, Z. D.; Wang, J. X.; Zhang, X.; Niu, D. Stereoselective Preparation of C-Aryl Glycosides via Visible-Light-Induced Nickel-Catalyzed Reductive Cross-Coupling of Glycosyl Chlorides and Aryl Bromides. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363* (12), 3025–3029.



Esquema 3. Enfoques actuales empleando química foto-redox para reacciones de C-glicosilación

Así mismo, se han preparado C-glicósidos a partir de heterociclos nitrogenados, como glucósidos y manósidos de pirroles, imidazoles, pirazoles, tiazoles⁶, benzoisotiazoles e indoles⁷, así como de aza-indolizinas,⁸ tales como ribosil-imidazo[1,2-*a*]piridinas,^{9,10} ribosil-imidazo[1,5-*a*]piridinas y ribosil-triazolo[4,3-*a*]piridinas¹¹ (**Figura 2**). La relevancia de estos compuestos con átomos de nitrógeno cabeza de puente es que son análogos de nucleósidos usualmente probados como antivirales. Además, los glucósidos de benzoisotiazoles han demostrado tener una actividad antidiabética⁷.

⁶ Kantsadi, A. L.; Bokor, É.; Kun, S.; Stravodimos, G. A.; Chatzileontiadou, D. S. M.; Leonidas, D. D.; Juhász-Tóth, É.; Szakács, A.; Batta, G.; Docsa, T.; Gergely, P.; Somsák, L. Synthetic, Enzyme Kinetic, and Protein Crystallographic Studies of C-β-D-Glucopyranosyl Pyrroles and Imidazoles Reveal and Explain Low Nanomolar Inhibition of Human Liver Glycogen Phosphorylase. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 737–745.

⁷ Zhou, H.; Danger, D. P.; Dock, S. T.; Hawley, L.; Roller, S. G.; Smith, C. D.; Handlon, A. L. Synthesis and SAR of Benzoisothiazole- and Indolizine-β-D- Glucopyranoside Inhibitors of SGLT2. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1* (1), 19–23.

⁸ Dawood, K. M.; Abbas, A. A. Inhibitory Activities of Indolizine Derivatives: A Patent Review. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2020**, *30* (9), 695–714.

⁹ Gudmundsson, K. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. Synthesis of the First C3 Ribosylated Imidazo[1,2-*a*]Pyridine C-Nucleoside by Enantioselective Construction of the Ribose Moiety. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (4), 984–989.

¹⁰ Gudmundsson, K. S.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. Synthesis of Imidazo[1,2-*a*]Pyridine C-Nucleosides with an Unexpected Site of Ribosylation. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (11), 3453–3459.

¹¹ El Khadem, H. S.; Kawai, J.; Swartz, D. L. Synthesis of Nitrogen-Bridged Purine-like C-Nucleosides from Ethyl 2,5-Anhydro-6-O-Benzoyl-d-Allonodithioate. *Carbohydr. Res.* **1989**, *189* (C), 149–160.

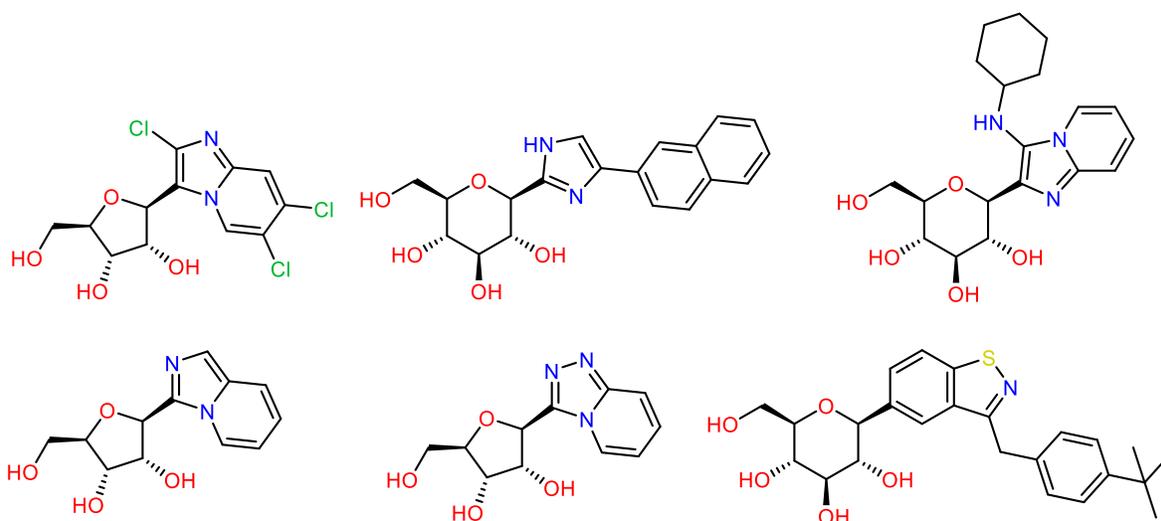


Figura 2. Algunos C-glicósidos de aza-heterociclos.

Por otra parte, el ferroceno y sus derivados han fomentado el establecimiento de la química bioorganometálica como un área de estudio bien definida, donde la incorporación de un fragmento organometálico a una estructura puramente orgánica puede ayudar a mejorar su actividad biológica.¹² El ferroceno sigue siendo un sustituyente para moléculas bioactivas muy atractivo, dadas sus propiedades estéricas, redox y lipofílicas.¹³ Aparte de los ejemplos ya clásicos de los ferrocifenos y la ferroquina, en la química bioorganometálica del ferroceno también se destacan los conjugados con carbohidratos, los cuales pueden tener un balance entre hidrosolubilidad y lipofilia, dando un efecto sinérgico entre la bioactividad del ferroceno y los azúcares.¹⁴

¹² Sharma, B.; Kumar, V. Has Ferrocene Really Delivered Its Role in Accentuating the Bioactivity of Organic Scaffolds? *J. Med. Chem.* **2021**.

¹³ Filho, E. V.; Pina, J. W. S.; Antoniazzi, M. K.; Loureiro, L. B.; Ribeiro, M. A.; Pinheiro, C. B.; Guimarães, C. J.; de Oliveira, F. C. E.; Pessoa, C.; Taranto, A. G.; Greco, S. J. Synthesis, Docking, Machine Learning and Antiproliferative Activity of the 6-Ferrocene/Heterocycle-2-Aminopyrimidine and 5-Ferrocene-1H-Pyrazole Derivatives Obtained by Microwave-Assisted Atwal Reaction as Potential Anticancer Agents. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2021**, 48

¹⁴ Casas-Solvas, J. M.; Vargas-Berenguel, A.; Capitán-Vallvey, L. F.; Santoyo-González, F. Convenient Methods for the Synthesis of Ferrocene-Carbohydrate Conjugates. *Org. Lett.* **2004**, 6 (21), 3687–3690.

De este modo se han preparado algunos glico-conjugados de triazoles ferrocénicos y amidas ferrocénicas, con la finalidad de usarlos como sondas redox en sistemas biológicos,¹⁵ como agentes antimicrobianos¹⁶ o antineoplásicos.¹⁷

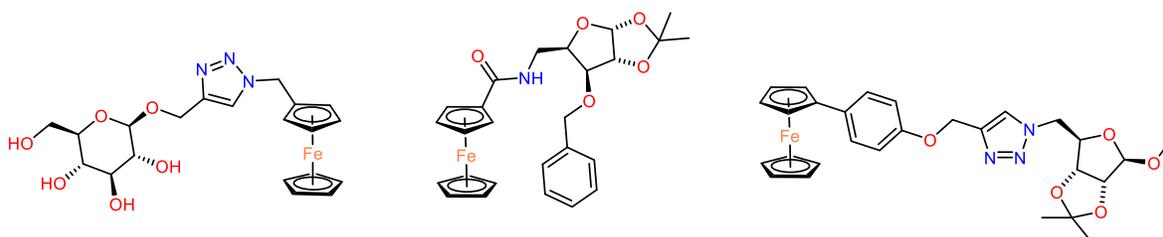
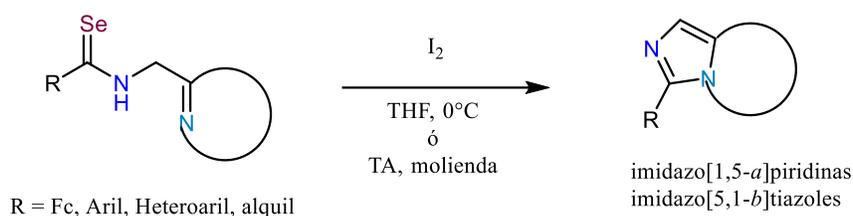


Figura 3. Glico-conjugados ferrocénicos con actividad redox, citotóxica y antimicrobiana.

En este contexto, nuestro grupo de investigación ha desarrollado una metodología para preparar aril-imidazo-heterociclos, incluyendo al ferroceno, como imidazo[1,5-*a*]piridinas o imidazo[5,1-*b*]tiazoles, y que podría ser extensible a otros heterociclos, mediante la anillación intramolecular de selenoamidas.¹⁸



Esquema 4. Síntesis de heterociclos imidazo-fusionados mediante anillación intramolecular de selenoamidas.

¹⁵ Casas-Solvas, J. M.; Ortiz-Salmerón, E.; Giménez-Martínez, J. J.; García-Fuentes, L.; Capitán-Vallvey, L. F.; Santoyo-González, F.; Vargas-Berenguel, A. Ferrocene-Carbohydrate Conjugates as Electrochemical Probes for Molecular Recognition Studies. *Chem. - A Eur. J.* **2009**, *15* (3), 710–725.

¹⁶ Trivedi, R.; Deepthi, S. B.; Giribabu, L.; Sridhar, B.; Sujitha, P.; Ganesh Kumar, C.; Ramakrishna, K. V. S. Synthesis, Crystal Structure, Electronic Spectroscopy, Electrochemistry and Biological Studies of Carbohydrate Containing Ferrocene Amides. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26* (7), 369–376.

¹⁷ Deepthi, S. B.; Trivedi, R.; Giribabu, L.; Sujitha, P.; Ganesh Kumar, C.; Sridhar, B. (4-Ferrocenylphenyl)Propargyl Ether Derived Carbohydrate Triazoles: Influence of a Hydrophobic Linker on the Electrochemical and Cytotoxic Properties. *New J. Chem.* **2014**, *38* (1), 227–236.

¹⁸ Ramírez-Gómez, A.; Gutiérrez-Hernández, A. I.; Alvarado-Castillo, M. A.; Toscano, R. A.; Ortega-Alfaro, M. C.; López-Cortés, J. G. Selenoamides as Powerful Scaffold to Build Imidazo[1,5-*a*]Pyridines Using a Grinding Protocol. *J. Organomet. Chem.* **2020**, *919*, 121315.

Estos compuestos imidazo-fusionados, que incluyen un nitrógeno cabeza de puente, son considerados estructuras privilegiadas, ya que tienen una amplia variedad de aplicaciones dentro de la química farmacéutica, además de sus propiedades ópticas.¹⁹

Dado que los aza-heterociclos ferrocénicos presentan una interesante actividad biológica y los ejemplos descritos en la literatura son escasos, podemos considerar que la preparación de nuevos derivados de estos compuestos es de relevancia, en el sentido de modular sus propiedades farmacocinéticas mediante una estrategia de glicosilación favoreciendo su distribución y selectividad.²⁰

Por lo tanto, se propone la síntesis de C-glicósidos de la ferrocenilimidazopiridina, esperando reunir las propiedades que se describen en la **Figura 4**, sobre todo una solubilidad óptima para las pruebas biológicas.

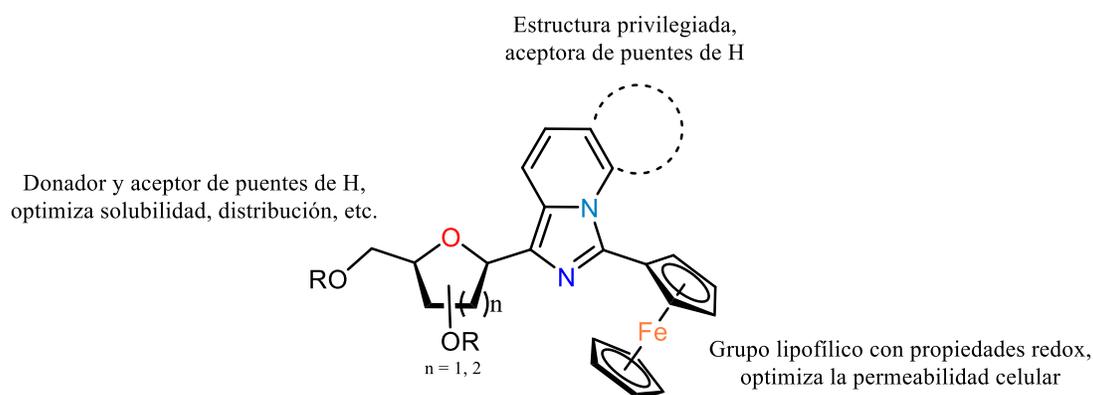


Figura 4. Glicósidos de heterociclos imidazo-fusionados ferrocénicos propuestos en este proyecto.

¹⁹ Volpi, G.; Rabezzana, R. Imidazo[1,5-a]Pyridine Derivatives: Useful, Luminescent and Versatile Scaffolds for Different Applications. *New J. Chem.* **2021**, *45* (13), 5737–5743.

²⁰ Chen, F.; Huang, G. Application of Glycosylation in Targeted Drug Delivery. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *182*, 111612.

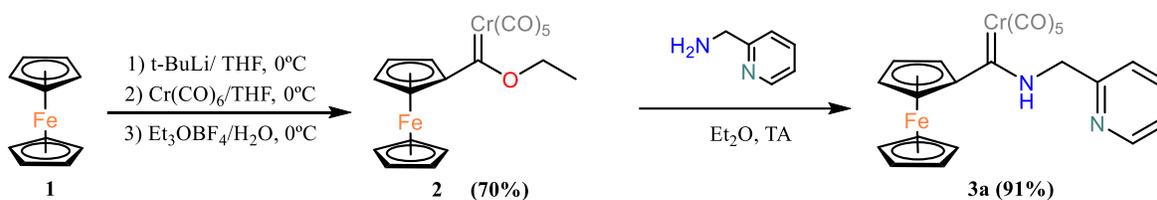
Objetivos

- Llevar a cabo la preparación de la 3-ferrocenilimidazo[1,5-a]piridina mediante la anillación intramolecular de la respectiva selenoamida.
- Realizar la síntesis de la 1-ferrocenilimidazo[1,5-a]quinolina, con la metodología ya establecida, previa síntesis de la selenoamida correspondiente de quinolina.
- Realizar la glicosilación de los heterociclos preparados en las etapas anteriores, mediante una reacción de tipo Friedel-Crafts, empleando los respectivos precursores de carbohidratos y ácidos de Lewis.
- Enviar a evaluación biológica preliminar los glicósidos preparados, para determinar su actividad frente a distintas líneas celulares de cáncer humano.

Resultados y Análisis

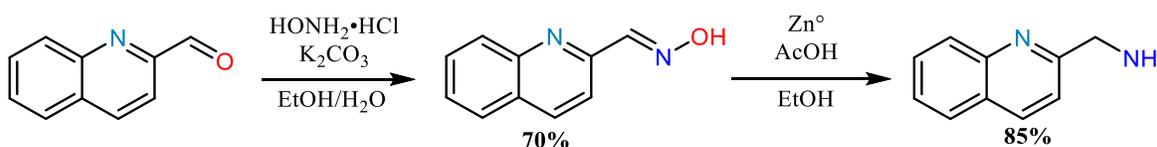
Para la construcción de los heterociclos imidazo-fusionados, se siguió una variación de la metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación,¹⁸ mediante la preparación de la respectiva aril selenoamida y su posterior anillación intramolecular promovida por yodo.

La primera etapa corresponde a la síntesis del etoxicarbeno de Fischer, a partir de ferroceno, según el **Esquema 5**. La adición de la 2-picolilamina al etoxicarbeno produce el aminocarbeno correspondiente en buen rendimiento.



Esquema 5. Síntesis del compuesto 3a.

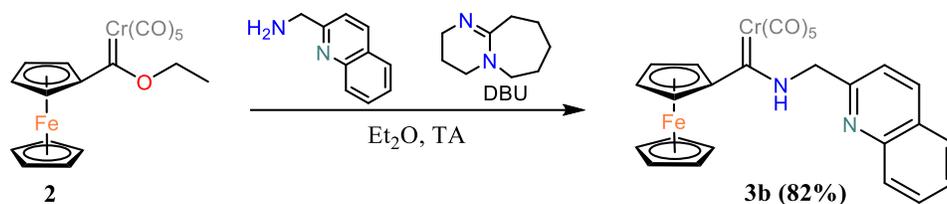
Para el caso del aminocarbeno **3b**, fue necesario preparar la aminometilquinolina (**Esquema 6**) a partir del 2-quinolincarbaldéido comercialmente disponible. Su tratamiento con el clorhidrato de la hidroxilamina y la posterior reducción de la oxima formada conduce al producto deseado.²¹



Esquema 6. Síntesis de la 2-aminometilquinolina.

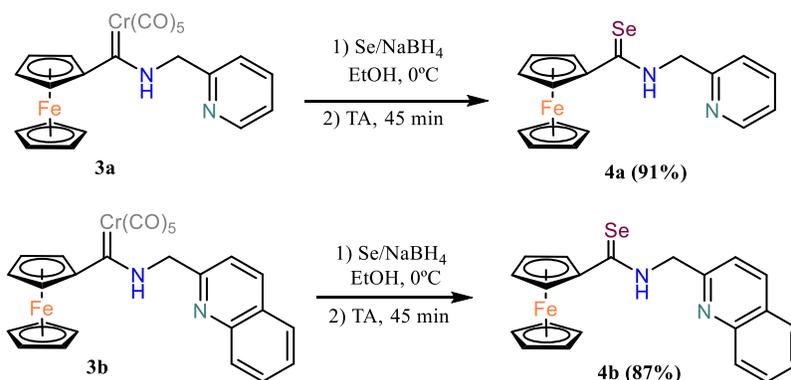
Para la formación del aminocarbeno **3b** (**Esquema 7**) fue necesario adicionar una base fuerte no nucleofílica, DBU, para favorecer la adición del fragmento de la quinolina al carbeno.

²¹ Sahu, R.; Padhi, S. K.; Jena, H. S.; Manivannan, V. Conversion of 2-(Aminomethyl) Substituted Pyridine and Quinoline to Their Dicarboxyldiimides Using Copper(II) Acetate. *Inorganica Chim. Acta* **2010**, 363 (7), 1448–1454.



Esquema 7. Síntesis del compuesto 3b.

En la siguiente etapa, los aminocarbenos de piridina y quinolina se trataron con una mezcla de selenio/borohidruro de sodio, para llevar a cabo la desmetalación seleniurativa. El **Esquema 8** muestra la síntesis de las selenoamidas según la metodología desarrollada y optimizada por nuestro grupo de investigación¹⁸. La espectroscopía de **4a** corresponde con la reportada en dicho trabajo¹⁸. 18



Esquema 8. Síntesis de los compuestos 4a y 4b.

Los rendimientos para los compuestos **4a** y **4b** (**Esquema 8**) fueron excelentes, obteniéndose como sólidos cristalinos anaranjados.

Además, este es el primer informe de la síntesis de la selenoamida **4b**, cuyo espectro de RMN de ^1H se muestra en la **Figura 5**. A pesar de la baja solubilidad del compuesto **4b** en CDCl_3 , se observan las señales en 4.37 - 4.65 ppm correspondientes al ferroceno, la señal simple en 5.47 ppm del metileno del fragmento de picolilamina, las señales del sistema heterocíclico en 7.50 - 8.30 ppm y la señal simple de la amida en 11.23 ppm.

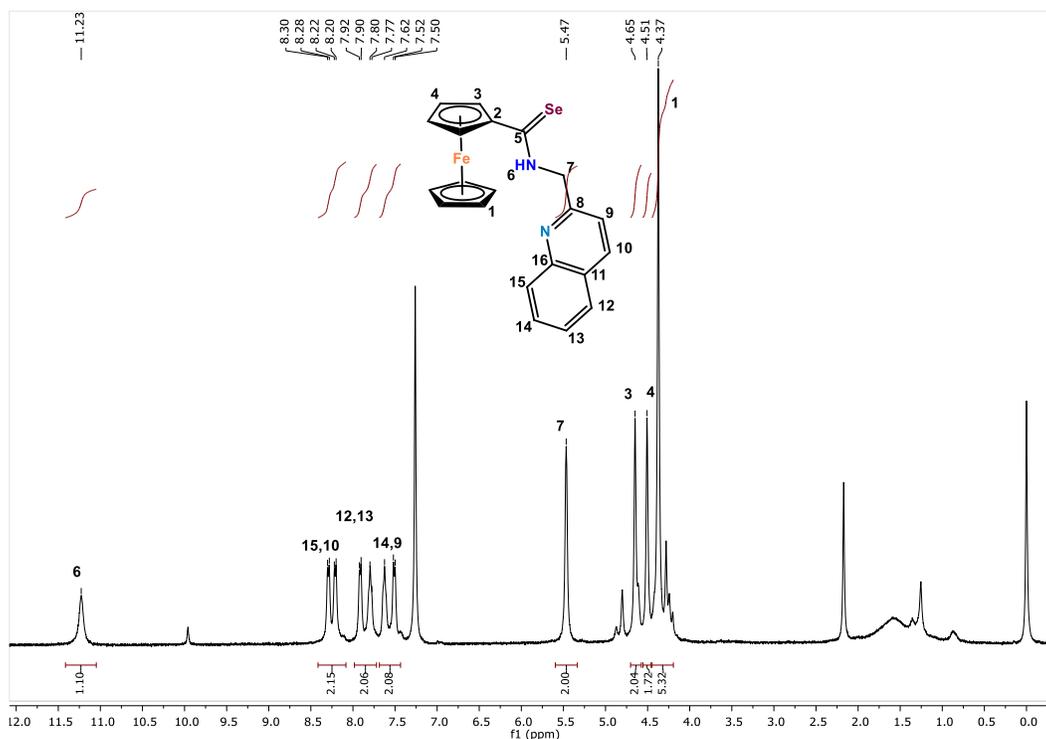
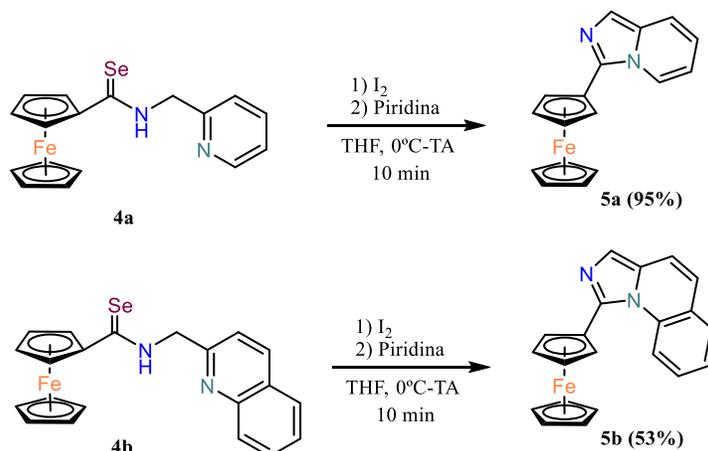


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto **4b**.

Con los compuestos **4a** y **4b** en mano, se llevó a cabo la anillación intramolecular de ambas selenoamidas promovida por yodo (**Esquema 9**). Dicha reacción difirió en rendimiento, siendo la anillación del compuesto **4b** una reacción menos limpia que la de su análogo **4a**. Para esta reacción es posible que un promotor distinto al yodo molecular tenga más selectividad por el selenio, como una fuente de cobre (II) o de plata (I). La espectroscopía del compuesto **5a** corresponde con la reportada en la literatura.¹⁸



Esquema 9. Síntesis de los compuestos **5a** y **5b**.

La **Figura 6** muestra el espectro de RMN de ^1H del compuesto **5b**, el cual es nuevo, cuya asignación se realizó con ayuda de experimentos de RMN 2D.

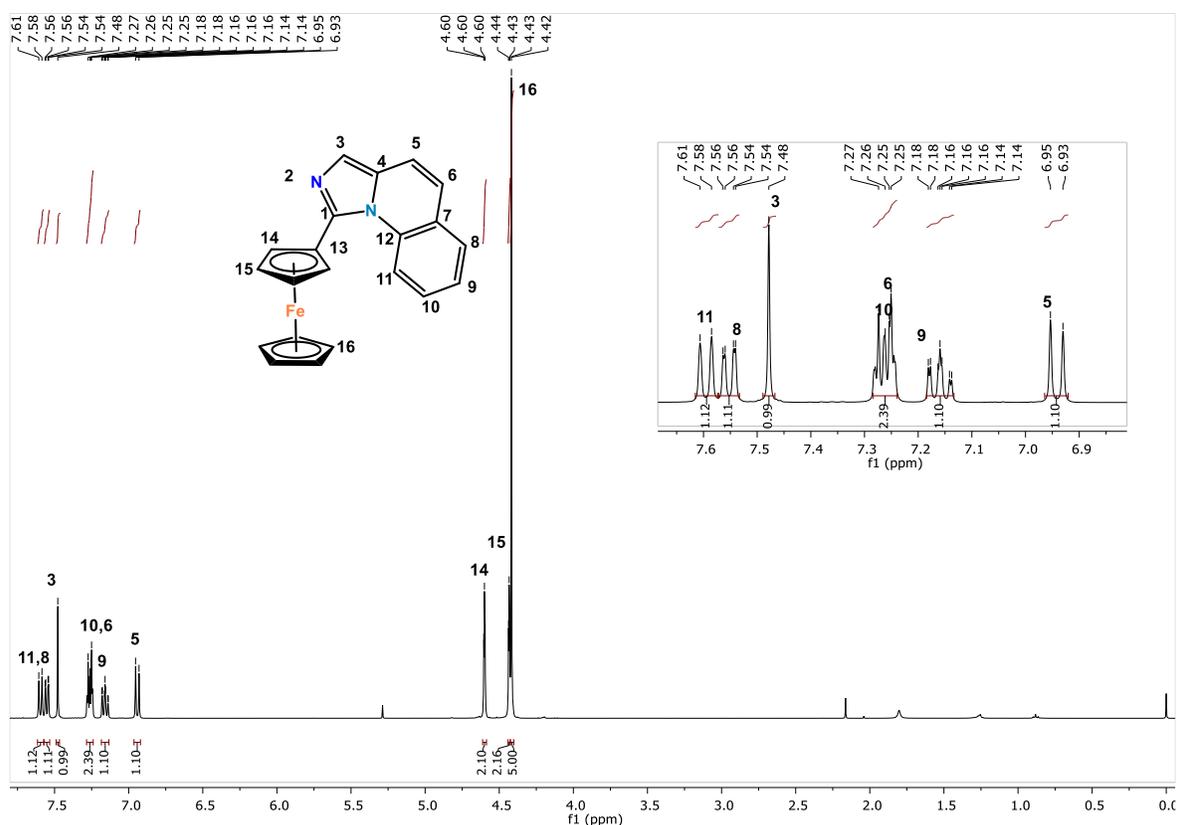


Figura 6. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 400 MHz del compuesto **5b.**

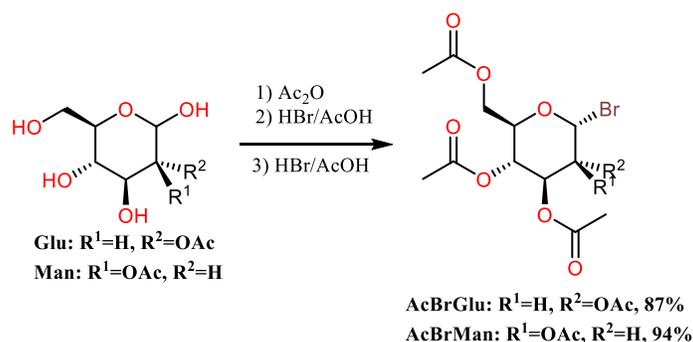
El espectro muestra el patrón de señales característico de ferroceno monosustituido 4.42 ppm a 4.60 ppm, así como el grupo de señales del sistema heterocíclico en la región de aromáticos, destacándose además la señal simple de 7.48 ppm correspondiente al H-3. Cabe mencionar que esta señal puede ser útil para identificar una posible sustitución en C-3, ya que su desaparición daría evidencia de la SEA prevista.

Una vez obtenido los compuestos **5a** y **5b**, se procedió a realizar la reacción glicosilación.

Dado que la estrategia de glicosilación elegida implica el uso de halo-azúcares, se prepararon los derivados acetilados y bromados en la posición 1 tanto de la glucosa como de la manosa, mediante una metodología clásica²², que permitió obtener la

²² Kartha, K. P. R.; Jennings, H. J. A Simplified, One-Pot Preparation of Acetobromosugars from Reducing Sugars. *J. Carbohydr. Chem.* **1990**, 9 (5), 777–781.

acetobromoglucosa (**AcBrGlu**) y la acetobromomanosa (**AcBrMan**) en buenos rendimientos. Sin embargo la **AcBrGlu** requirió un mayor tiempo de reacción (toda la noche) y la adición de 1 equivalente de agua en la etapa inicial de per-acetilación con el anhídrido acético y la primera alícuota de HBr/AcOH, mientras que la preparación del derivado **AcBrMan** sólo requirió 2 h de reacción (**Esquema 10**). En el caso de **AcBrMan** no se requirió adicionar agua, ya que el per-acetato se disolvió 5 minutos después de adicionar la primer alícuota de HBr/AcOH.



Esquema 10. Síntesis de los precursores de glucosa y manosa.

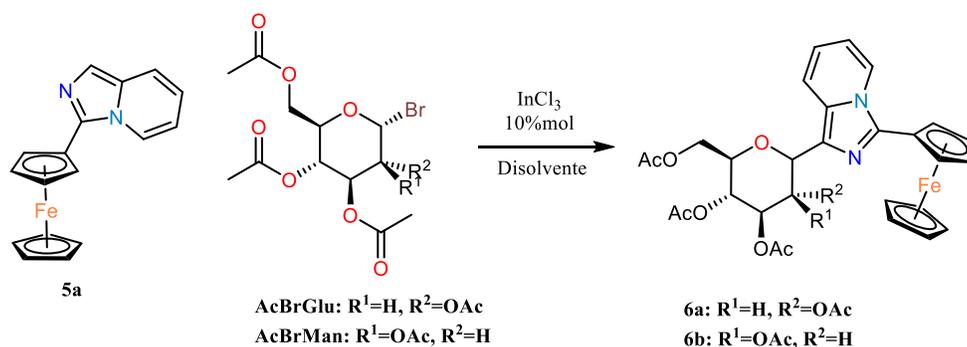
Los espectros de RMN de ¹H de los productos corresponde con los reportados en la literatura²³, y ambos compuestos se utilizaron sin tratamiento adicional o purificación mediante técnicas cromatográficas. El compuesto **AcBrMan** es una resina color ámbar, mientras que **AcBrGlu** es un sólido amorfo blanco. Ambos compuestos se almacenan bajo atmósfera inerte y refrigeración, y después de un tiempo se degradan tornándose más oscuras y expidiendo HBr.

Para la reacción de glicosilación promovida por InCl₃²⁴ se probaron las condiciones mostradas en la **Tabla 1**.

²³ Nkosana, N. K.; Czyzyk, D. J.; Siegel, Z. S.; Cote, J. M.; Taylor, E. A. Synthesis, Kinetics, and Inhibition of Escherichia Coli Heptosyltransferase I by Monosaccharide Analogues of Lipid A. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2018**, 28 (4), 594–600.

²⁴ Mukherjee, D.; Sarkar, S. K.; Chowdhury, U. S.; Taneja, S. C. A Rapid Stereoselective C-Glycosidation of Indoles and Pyrrole via Indium Trichloride Promoted Reactions of Glycosyl Halides. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48 (4), 663–667.

Tabla 1. Condiciones de reacción probadas para la glicosilación de 5a.

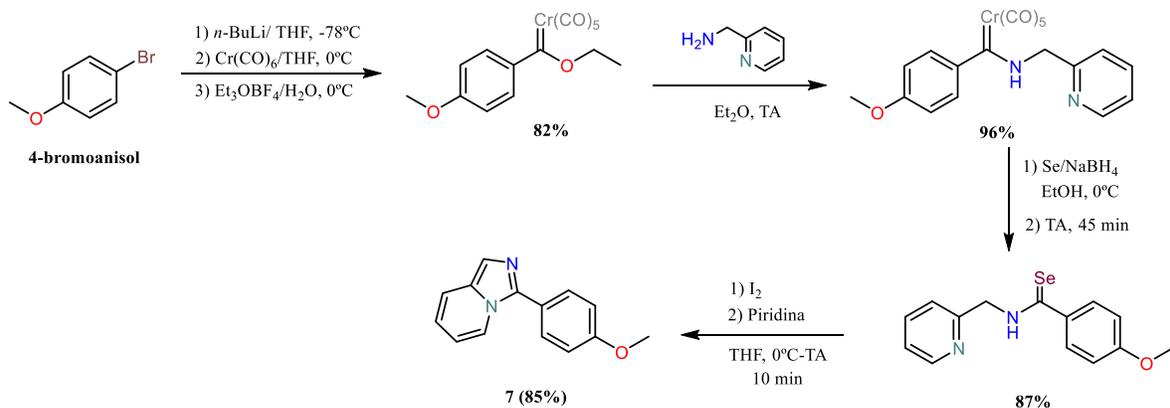


Disolvente	AcBrGl	AcBrMan	Temp.	Tiempo	InCl ₃ (%mol)	Zn°	% 6a	%6b
MeCN	3 eq	3 eq	0°C – T.A.	2 d	10%	-	-	-
MeCN	2 eq	2 eq	0°C – T.A.	2 d	5%	-	-	-
MeCN	3 eq	3 eq	0°C – T.A.	2 d	10%	2 eq	-	-
DMF	-	1.5 eq	0°C – T.A.	2 d	10%	2 eq	-	-

Los resultados muestran que no se encontraron las condiciones favorables para la glicosilación promovida por el InCl₃. Una de las principales dificultades es la inestabilidad tanto del precursor del carbohidrato como del heterociclo ferrocénico sin condiciones reductoras y la insolubilidad de la materia prima **5a** en presencia de Zn.

Debido a que los compuestos derivados de la ribosa también son de interés para este proyecto, se optó por emplear un precursor comercial de ribofuranosa, la acetiltribenzoil-ribofuranosa, **ATB-Rf**, que tiene la ventaja de ser más estable que los haloazúcares, es comercial y no genera grupos salientes que puedan afectar al ferroceno.

Para evitar cualquier inconveniente de reacciones redox parasitas con el derivado ferrocénico, se decidió emplear el análogo de la imidazopiridina de anisol, para poder comprobar la incorporación de la ribosa mediante sustitución electrofílica aromática promovida por un ácido de Lewis. El compuesto **7** se sintetizó con el mismo procedimiento que el **5a**¹⁸, partiendo de 4-bromoanisol como materia prima (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis del compuesto 7.

El compuesto **7** se obtuvo como un sólido cristalino de color amarillo pálido, y en la **Figura 7** se muestra su espectro de RMN de ¹H. Se observa la señal simple del grupo -CH₃ en 3.88 ppm, y se destaca también la señal simple del H-3 en 7.52 ppm que puede ayudar a identificar una posible sustitución en la posición 3, como en el caso de los compuestos anteriores.

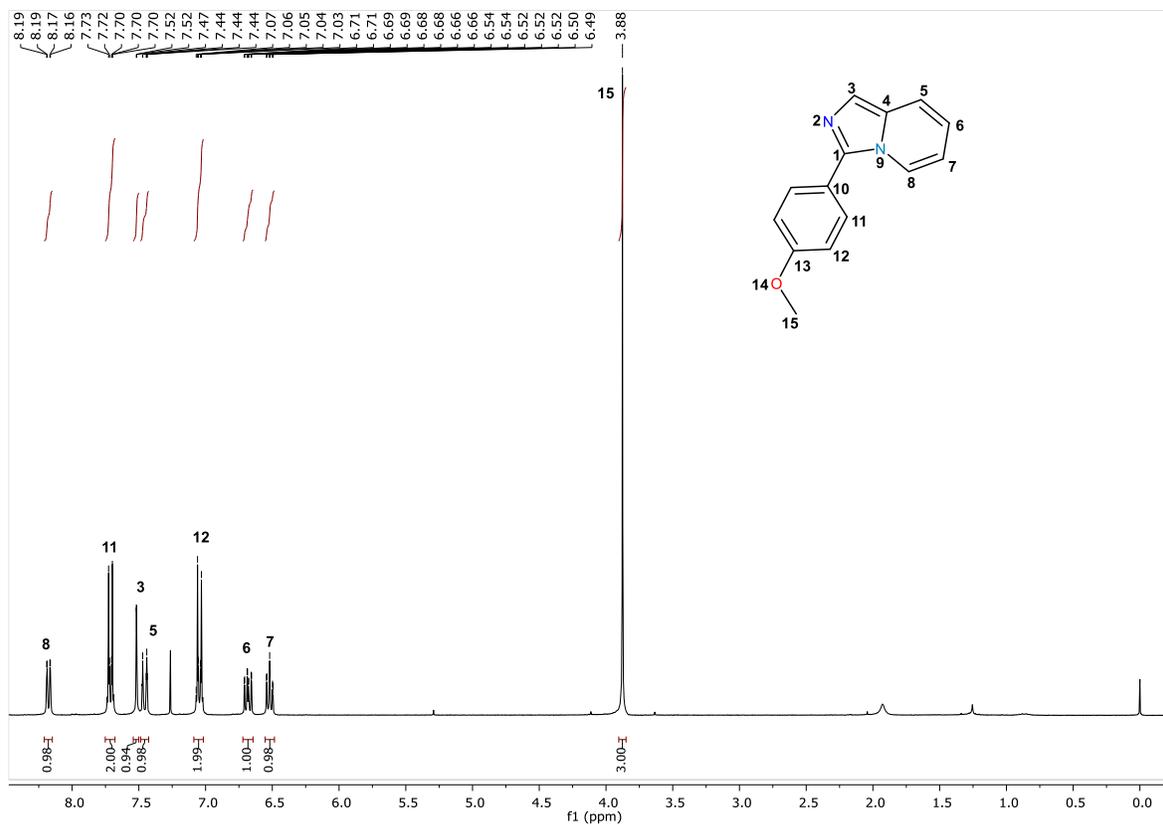
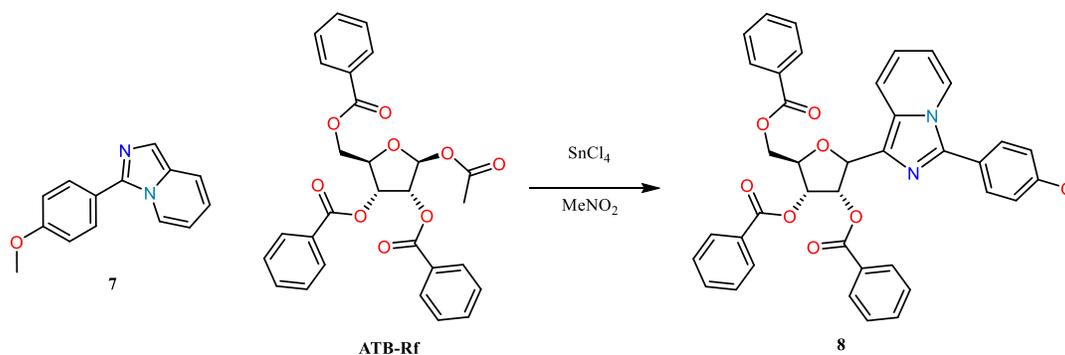


Figura 7. Espectro de RMN de ¹H en CDCl₃ a 300 MHz del compuesto 7.

Con el compuesto **7** en mano, se decidió usar una variación de una metodología (**Esquema 12**) para la síntesis de C-nucleósidos donde el promotor de la S_EA es el SnCl₄²⁵.



Esquema 12. Glicosilación de 7 usando SnCl₄.

Después la adición del SnCl₄ ya no se observaba materia prima (**7**) mediante CCF. Sin embargo, se dejó reaccionar por una hora adicional, sin un cambio significativo. La reacción se trabajó y purificó mediante cromatografía en columna, se obtuvo el compuesto **8** como una resina en un rendimiento de 42%. La espectroscopía de RMN de ¹H y de ¹³C (**Figuras 8 y 9**), así como la espectrometría de masas (**Figura 10**), confirmaron la incorporación de la ribosa a la imidazopiridina, y, por lo tanto, la síntesis del compuesto **8**.

Del espectro de RMN de ¹H (**Figura 8**) se destaca la ausencia de la señal simple de 7.52 ppm correspondiente al H-3 del compuesto **7**, lo cual indica una sustitución en esa posición. Las señales de los hidrógenos **H-15** a **H-19** que se encuentran entre 4.81 y 6.63 ppm corresponden a los hidrógenos de la ribosa, y las señales de 5.4 y 0.75-2.5 ppm, sugieren que se debe optimizar la purificación. Aunque las asignaciones se hicieron con ayuda de RMN de 2D (HMBC, COSY y NOESY) para asignar los protones **H-11**, **H-12**, **H-25**, **H-26**, **H-29**, **H-30** y **H-34** hace falta una mayor resolución, con un equipo de 500 o 700 MHz.

²⁵ Liu, M.-C.; Luo, M.-Z.; Mozdziesz, D. E.; Sartorelli, A. C. Synthesis and Biological Evaluation of 2- and 7-Substituted 9-Deazaadenosine Analogues. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2005**, *24* (1), 45–62.

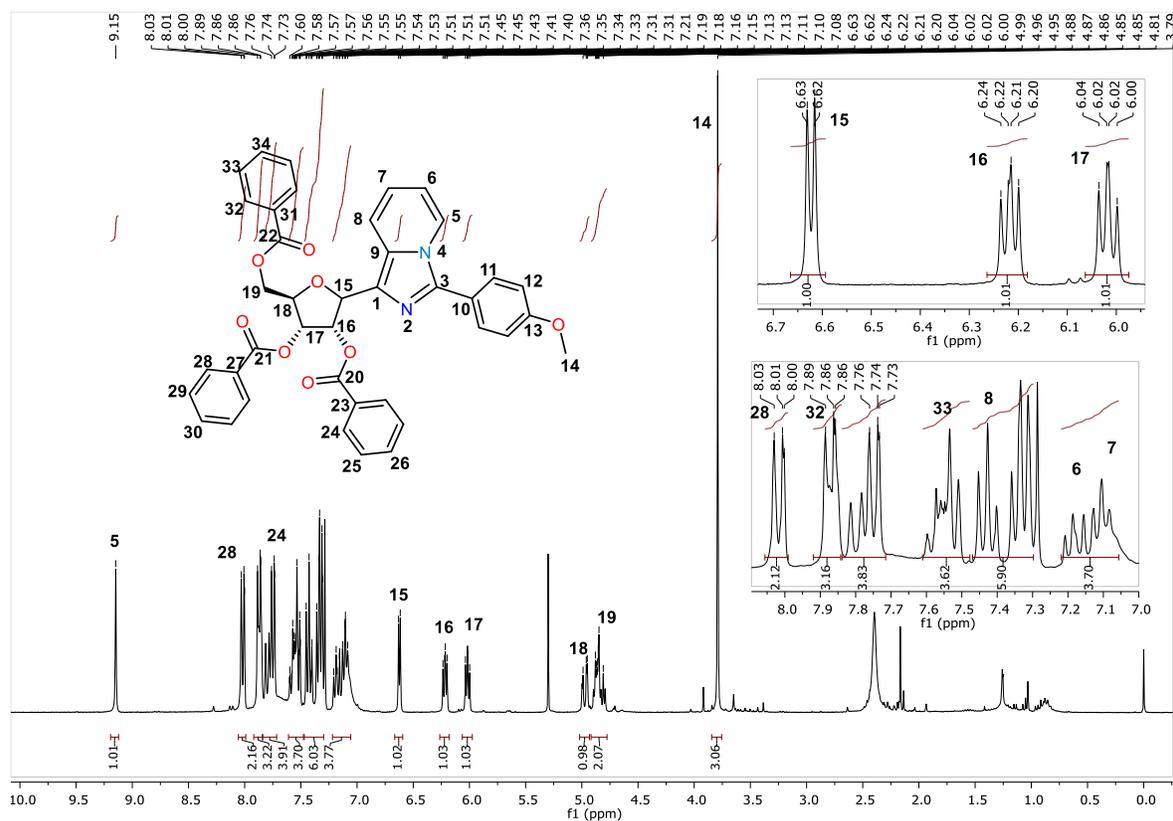


Figura 8. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 300 MHz del compuesto 8.

En cuanto a la RMN de ^{13}C (**Figura 9**) se destacan las señales que se encuentran entre 163 y 166 ppm, correspondientes a los carbonilos de los grupos benzoilo y el C-3, la señal en 91 ppm correspondiente al C-15 donde se da el enlace C-glicosídico, así como el resto de los carbonos alifáticos correspondientes a la ribosa y el grupo metoxi del anisol. Para la asignación del resto de carbonos aromáticos hace falta una mayor resolución en los experimentos de HMBC y COSY.

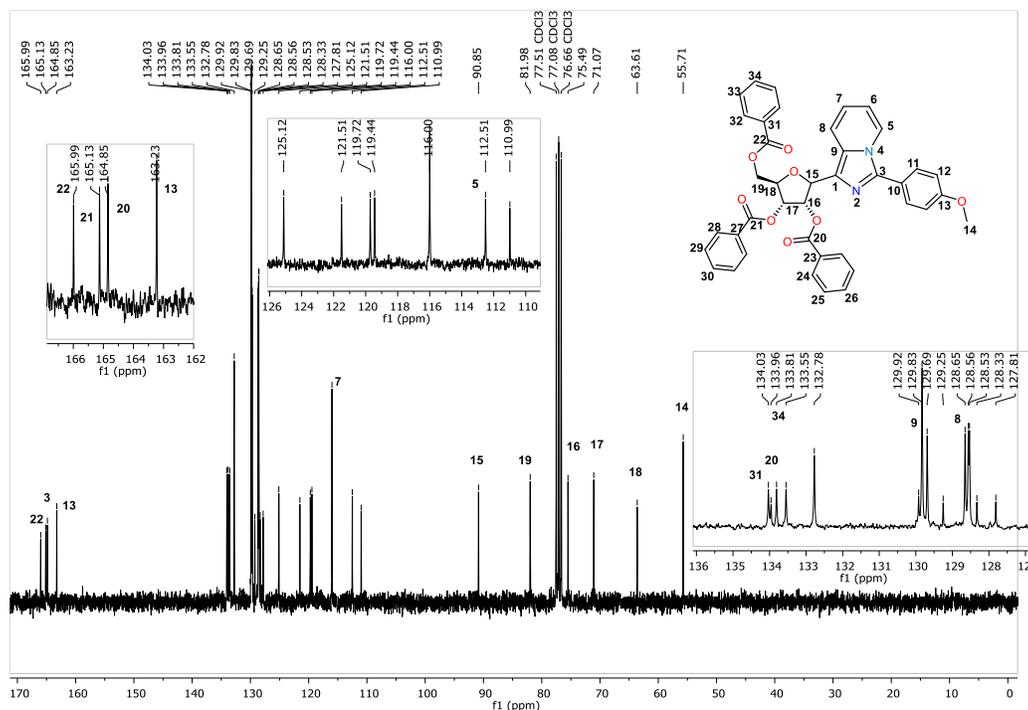


Figura 9. Espectro de RMN de ^{13}C en CDCl_3 a 75 MHz del compuesto **8**.

Del compuesto **8** fue posible obtener la espectrometría de masas exactas por ESI+ (Figura 10), y se puede observar que la masa obtenida es una unidad mayor a la esperada dada la carga positiva que tiene el ion molecular.

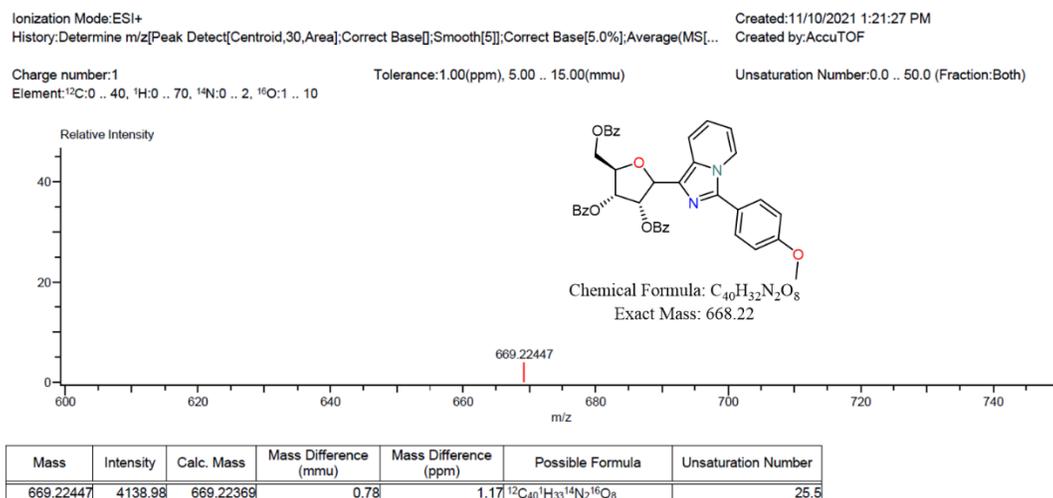
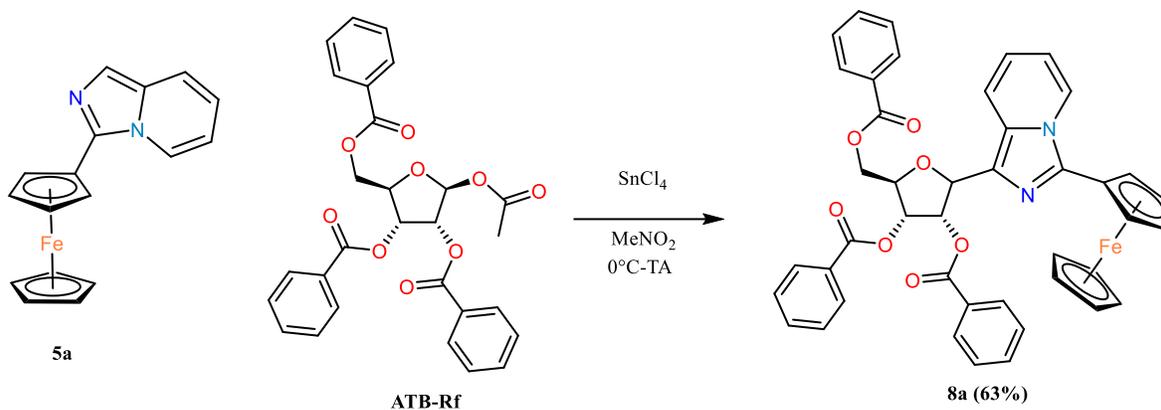


Figura 10. Espectro de masas ESI+ del compuesto **8**.

Una vez confirmada la identidad del compuesto **8**, se aplicó la misma metodología para la preparación del glicósido ferrocénico **8a** (Esquema 13):



Esquema 13. Glicosilación de 5a usando SnCl_4

Sin embargo, el compuesto **8a** parece ser sensible al aire y la luz, ya que después de su purificación con columna cromatográfica el compuesto anaranjado obtenido se tornó de color café. La **Figura 11** muestra el espectro de RMN de ^1H del glicósido, y la **Figura 12** el espectro de masas ESI+.

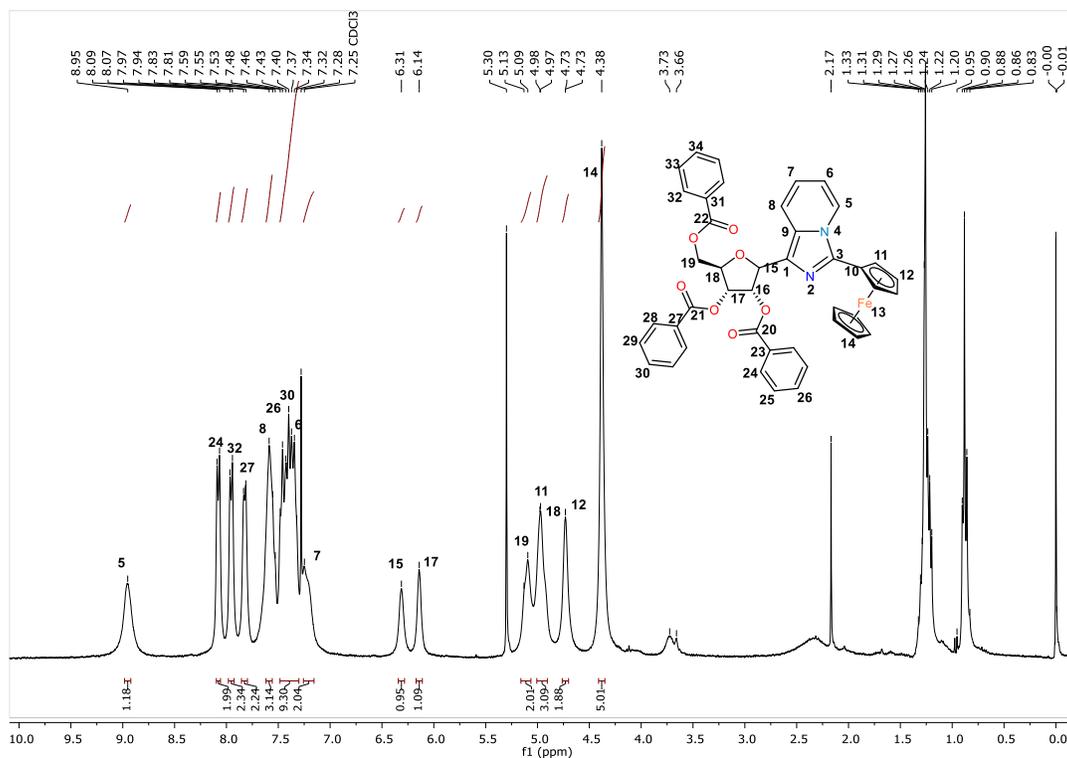


Figura 11. Espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 a 300 MHz del compuesto 8a.

Se puede observar que, aparte de las impurezas entre 0.75 y 3.5 ppm, las señales se ensanchan debido a que posiblemente hay una especie paramagnética. Aun así, es posible distinguir el patrón de señales del ferroceno monosustituido entre 4.38 y 4.98 ppm, y los protones de correspondientes a la ribosa entre 4.97 y 6.31 ppm. La asignación de los protones aromáticos se propuso con RMN de 2D, pero de igual manera hace falta una mayor resolución.

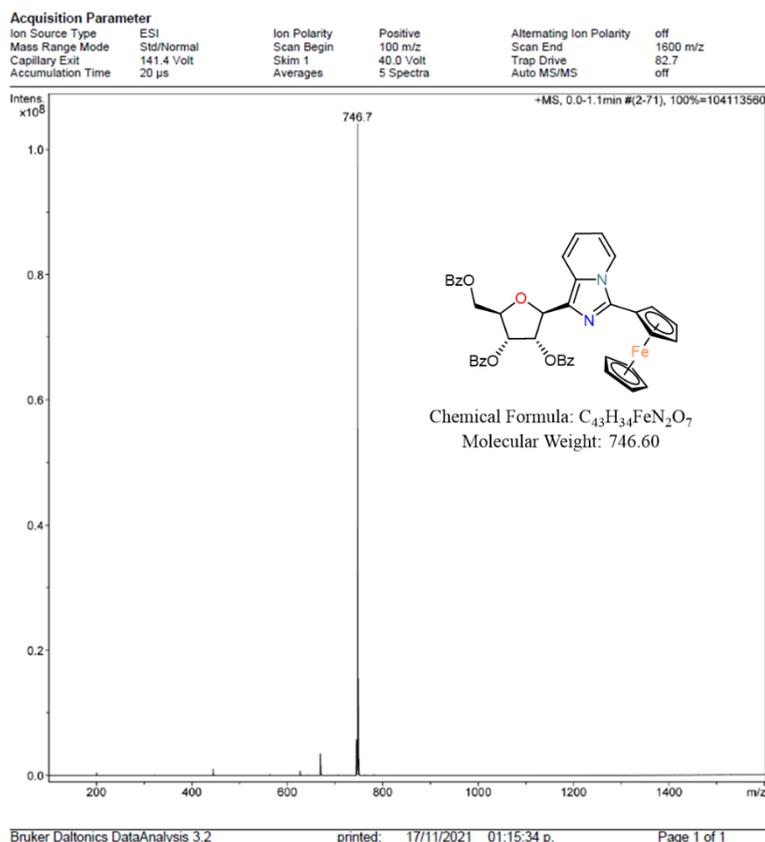
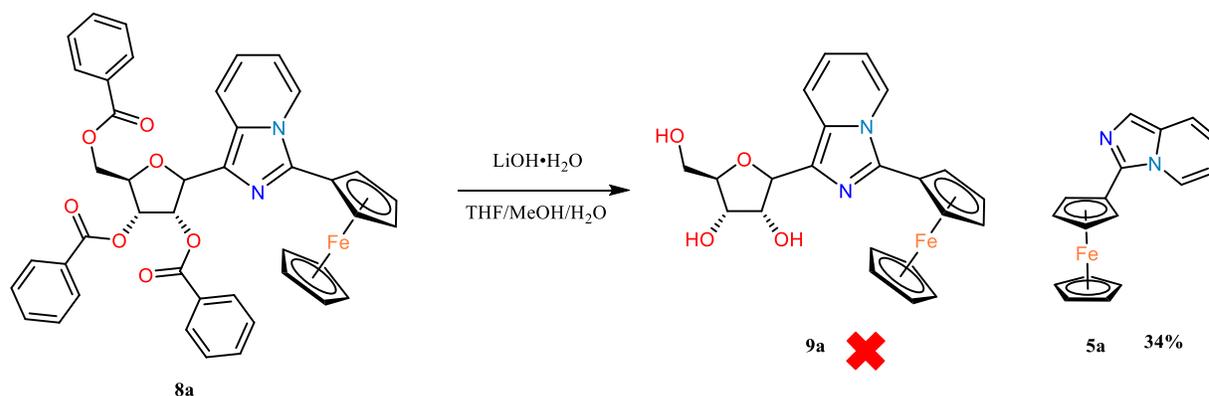


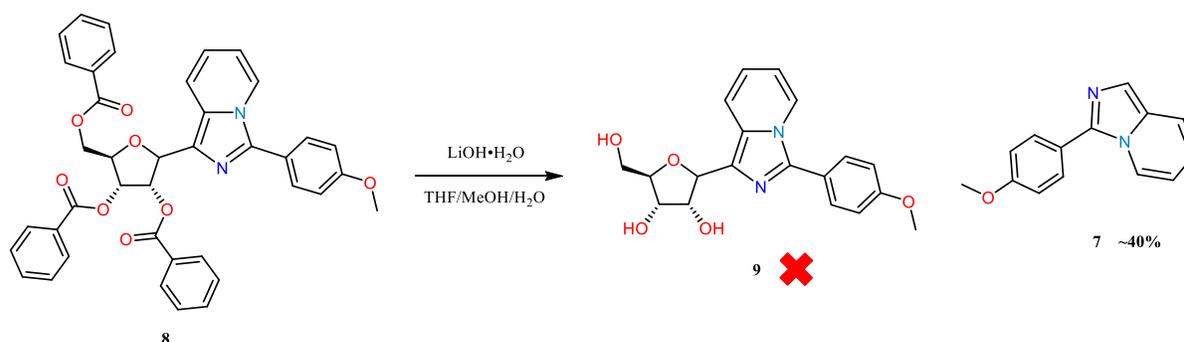
Figura 12. Espectro de masas ESI+ del compuesto 8a.

Cabe destacar que el espectro de RMN de 1H de la **Figura 11** no da certeza sobre la identidad del compuesto **8a**, ya que los experimentos de RMN bidimensional no han sido concluyentes hasta el momento, no obstante, el espectro de masas concuerda con la masa esperada del compuesto **8a**.

Para la etapa final, que corresponde a la desprotección del carbohidrato, se propuso usar una metodología empleando LiOH^{26} para la hidrólisis básica de los grupos benzoilo. Sin embargo, la reacción procedió de manera inesperada, dando como producto el compuesto **5a** en un rendimiento bajo (**Esquema 14**).



Dado que parece ser que el nuevo enlace C-C formado entre la ribosa y el fragmento de imidazopiridina es muy lábil en medio básico, algunas alternativas para llevar a cabo la desprotección son el uso de MeONa^{27} o un medio ligeramente ácido. La inestabilidad del compuesto **8a** parece que no tuvo influencia en la reacción de desprotección ya que el compuesto **8** se comportó de la misma manera frente al LiOH (**Esquema 15**).



²⁶ Washburn, W. N.; Whaley, J. M.; Flint, O. P.; Meng, W.; Ellsworth, B. A. Discovery of Dapgliflozin: A Potent, Selective Renal Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor (HSK0935) for the Treatment of Type 2 Diabetes. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 1145–1149.

²⁷ Liu, M.-C.; Luo, M.-Z.; Mozdziesz, D. E.; Sartorelli, A. C. Synthesis and Biological Evaluation of 2- and 7-Substituted 9-Deazaadenosine Analogues. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2005**, *24* (1), 45–62.

Conclusiones y Perspectivas

En este proyecto se propone una metodología que pudiera ser viable para la obtención de C-ribósidos de aril-imidazo[1,5-*a*]piridinas, mediante una reacción de tipo Friedel-Crafts promovida por SnCl₄. Este hecho da pauta para pensar en la extensión de este método y lograr la síntesis de glucósidos o manósidos empleando los peracetatos de glucosa y manosa como precursores, en lugar de halo-azúcares. La glicosilación propuesta con halo-azúcares promovida por InCl₃ no fue la más adecuada, pues tanto el precursor del carbohidrato como el heterociclo ferrocénico se descomponen y no se lleva a cabo la S_EA.

En cuanto al ribósido de la ferrocenilimidazopiridina, se debe aún estudiar por EPR si es que se genera una especie paramagnética que dificulta caracterizarlo por RMN, y de ser posible confirmar su estructura por difracción de rayos X de monocristal.

La desprotección de los glicósidos queda como un pendiente, empleando otra base que no rompa el enlace C-glicosídico formado, para finalmente poder evaluar la actividad biológica y comprobar si un carbohidrato hace más soluble un compuesto con un fragmento organometálico.

Dado que la imidazo[1,5-*a*]piridina es un compuesto de interés por ser un aza-heterociclo con un nitrógeno como cabeza de puente, y nuestra metodología de anillación de aril selenoamidas para preparar compuestos imidazo-fusionados es extensible a otros heterociclos como la quinolina, puede pensarse en la síntesis de heterociclos ferrocénicos novedosos que tengan alguna actividad biológica interesante.