



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE FENILPIRIDONAS COMO
ORGANOCATALIZADORES BASADOS EN INTERACCIONES DÉBILES CH/ π

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. FABIÁN CUÉTARA GUADARRAMA

TUTOR: DR. GABRIEL EDUARDO CUEVAS GONZÁLEZ-BRAVO
INSTITUTO DE QUÍMICA (UNAM)

COMITÉ TUTOR:
DR. JOSÉ GUSTAVO ÁVILA ZÁRRAGA (FACULTAD DE QUÍMICA, UNAM)
DR. LUIS GERARDO ZEPEDA VALLEJO (ESCUELA NACIONAL DE CIENCIAS
BIOLÓGICAS, IPN)

CIUDAD DE MÉXICO, MAYO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE FENILPIRIDONAS COMO
ORGANOCATALIZADORES BASADOS EN INTERACCIONES
DÉBILES CH/ π**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. FABIÁN CUÉTARA GUADARRAMA

TUTOR: Dr. GABRIEL EDUARDO CUEVAS GONZÁLEZ-BRAVO
INSTITUTO DE QUÍMICA



Ciudad de México,

2017

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib

VOCAL: Dra. Silvia del Socorro Pérez Casas

VOCAL: Dr. José Gustavo Ávila Zárraga

VOCAL: Dra. Nuria Esturau Escofet

SECRETARIO: Dr. Fernando Cortés Guzmán

LUGAR DONDE SE DESARROLLÓ ESTE TRABAJO:

Laboratorio 1-1 del Instituto de Química, Ciudad Universitaria,
UNAM

ASESOR:

Dr. Gabriel Eduardo Cuevas González-Bravo

SUSTENTANTE:

M. en C. Fabián Cuétara Guadarrama

Agradecimientos

Este trabajo fue desarrollado en el **laboratorio 1–1 del Instituto de Química de la UNAM** y contó con la asesoría del **Dr. Gabriel E. Cuevas González-Bravo**, **agradeciendo al CONACyT** por la beca otorgada con la cual pudo realizarse esta investigación, número de becario **CONACyT 256121**. Así mismo este trabajo fue realizado con el apoyo **PAPIIT** (Dirección General de Asuntos del Personal Académico) **IN-209416** y con los recursos emanados de los proyectos **165614** y **284923** del Fondo de Ciencia Básica del **CONACyT**. Los recursos computacionales tienen su origen en el apoyo de la Dirección General de Cómputo y de Tecnologías de Información y Comunicación (**DGTIC**) **SC-16-I-IR-105**. Agradezco al **Posgrado en Ciencias Químicas** de la **UNAM**, en especial a la **Dra. Adela Rodríguez Romero** y a la **Q.F.B. Josefina Tenopala García** por el apoyo brindado durante mis estudios de doctorado.

Agradezco a mi asesor **Dr. Gabriel Cuevas** por permitirme trabajar en su grupo de investigación, por su asesoría y por sus enseñanzas. Agradezco también a los miembros de mi **Comité de Doctorado**: **Dr. José Gustavo Ávila Zárraga** (FQ-UNAM) y **Dr. Luis Gerardo Zepeda Vallejo** (ENCB-IPN); agradezco también a los miembros del **Comité Tutelar Ampliado**: **Dr. Fernando Cortés Guzmán** (IQ-UNAM) y **Dra. Nuria Esturau Escofet** (IQ-UNAM). Agradezco al presidente de mi jurado de examen de grado **Dr. Raúl Guillermo Enríquez Habib** (IQ-UNAM) y a la **Dra. Silvia del Socorro Pérez Casas** (FQ-UNAM). A todos ellos muchas gracias por sus valiosísimos comentarios y por las todas las observaciones que enriquecieron este trabajo.

El contenido experimental de esta tesis fue posible gracias a la brillante colaboración de los técnicos del Instituto de Química. Agradezco a la **QFB. Rocío Patiño Maya** por su apoyo incondicional y permitirme el uso del polarímetro. A la **Q. María de los Ángeles Peña González** y a la **M. en C. Elizabeth Huerta Salazar** por capacitarme y apoyarme en el uso de los equipos de RMN de 300 MHz. De igual manera agradezco la realización de experimentos de RMN en 500 y

400 MHz a la **Dra. Beatriz Quiroz García**, la **Dra. Isabel Chávez Uribe** y al **M. en C. Héctor Ríos Olivares**. También agradezco a los servicios analíticos de espectrometría de masas, al **Ing. Q. Luis Velasco Ibarra**, al **Dr. Francisco Javier Pérez Flores** y a la **Dra. María del Carmen García González**. Agradezco al **M. en C. Simón Hernández Ortega** y al **Dr. Rubén A. Toscano** por realizar la difracción de rayos X y el refinamiento de las estructuras cristalinas presentadas en esta tesis.

Agradezco en especial a la **Dra. Karla E. Ramírez Gualito** por todo su apoyo para el desarrollo de los experimentos de afinidad en RMN de 750 MHz con sonda criogénica, en el **Centro de Nanociencias y Micro y Nanotecnologías del Instituto Politécnico Nacional (CNMN-IPN)**. Por apoyarme hasta en fines de semana para hacer los experimentos. Asimismo agradezco a mi colega **M. en C. Eduardo Hernández Huerta** por su colaboración en la elaboración de los cálculos de energías de activación de la reacción de aminólisis que se presentan en el capítulo 8. Agradezco a mi colega **M. en C. Gabriel Hernández Fernández** por su apoyo en la síntesis de carbohidratos y en la obtención de sus respectivos espectros de RMN. Agradezco a mi colega **M. en C. Wilmer Esteban Vallejo Narváez** por su apoyo incondicional para la elaboración de las curvas de dimerización. Agradezco el apoyo que recibí de mis compañeros actuales y de los que han trabajado en el laboratorio 1-1 del Instituto de Química.

Finalmente agradezco infinitamente a la máxima casa de estudios la UNAM por darme prácticamente todo para realizar mis estudios de doctorado.

“Por mi raza hablará el espíritu”

A mi familia

Simposios y Conferencias

Presentación de poster en la Conferencia Internacional en Polímeros y Materiales Avanzados, "POLYMAT" en Huatulco, México los días 13 al 17 de octubre de 2013. Título del poster "Design, Synthesis and Evaluation of Phenylpyridones as Organocatalysts Based on CH/ π Weak Interactions".

Presentación de poster en La 22^o Conferencia Internacional en Físicoquímica Orgánica de la IUPAC (ICPOC22), en Ottawa, Canadá los días 10 al 15 de Agosto de 2014. Título del poster "Design, Synthesis and Evaluation of Pyridones as Catalysts in The Aminolysis Reaction of 2-Acetyl-D-Monosaccharides. Implication of CH/ π Interactions".

Presentación de Poster en el Simposio QUIMIUNAM 2013, en Ciudad Universitaria, CDMX, México los días 13 al 15 de Noviembre de 2013. Título del poster "Design, Synthesis and Evaluation of Phenylpyridones as Organocatalysts Based on CH/ π Weak Interactions".

Presentación oral en el Seminario de Investigación en Zaragoza 2014 (SlenZar)–Investigación en Química Farmacéutica, en Ciudad de México, México el día 26 de Noviembre de 2014. Título de la plática "Interacción CH/ π ".

Presentación de poster en el 15^o Simposio Europeo en Reactividad Orgánica (ESOR2015), en Kiel, Alemania del 30 de agosto al 4 de septiembre de 2015. Título del poster "Theoretical and Experimental Study of CH/ π Interactions in Phenyl-2(1*H*)-Pyridone-Galactoside Supramolecular Complexes".

Presentación de poster en el Simposio Conmemorativo por los 50 Años del Departamento de Química del CINVESTAV, en Ciudad de México, México los días 28 al 30 de Septiembre del 2015. Título del poster "Estudio Teórico y Experimental de las interacciones CH/ π en los Complejos Supramoleculares Fenil-2(1*H*)-Piridona-Galactopiranosido".

Presentación de poster en los Simposios Internos del Instituto de Química los años 2012 al 2016.

Una parte importante de esta tesis fue aceptada para la publicación en la revista *Journal of the Mexican Chemical Society*; Cuetara-Guadarrama, Fabian; Ramírez-Gualito, Karla and Cuevas, Gabriel *J. Mex. Chem. Soc.* **2017** accepted manuscript.

Contenido

Lista de Figuras	IX
Lista de Tablas	XII
Lista de Esquemas	XIII
Lista de Estructuras	XIV
Resumen	XVI
Abstract	XVIII
1 Objetivos	1
1.1 Objetivos Generales.....	1
1.2 Objetivos Específicos.....	1
2 Generalidades	2
2.1 Química Supramolecular y Reconocimiento Molecular.....	2
2.2 Catálisis Supramolecular	3
2.3 Importancia del Reconocimiento de Carbohidratos	7
2.4 Lectinas.....	8
2.5 Interacciones CH/ π Carbohidrato–Aromático en Proteínas.....	9
2.6 Lectinas Artificiales	12
2.7 Catálisis Polifuncional y su Relación con la Catálisis Enzimática.....	13
2.8 Catálisis Tautomérica.....	13
2.8.1 Catalizador Tautomérico: 2(1 <i>H</i>)-Piridona	14
2.8.2 Aminólisis Catalizada por 2(1 <i>H</i>)-Piridonas	15
2.9 Estudios de Afinidad Molecular por ¹ H–RMN	18
2.9.1 Sistema 1:1.....	19
2.9.2 Análisis Global de Datos.....	21
2.9.3 Evaluación de la Calidad del Ajuste.....	22
2.10 Estudio de las Interacciones CH/ π con Modelado Molecular.....	23
2.10.1 Corrección del Error por Superposición de Bases (BSSE).....	24
2.10.2 Caso de Estudio Complejo Binario Benceno–Acetileno	24
3 Estudios Computacionales	25
3.1 Diseño de los Complejos Binarios Supramoleculares Acetil Galactopiranosido– 2(1 <i>H</i>)-Piridona.....	25
3.2 Receptores con Grupo Metileno como Espaciador.....	29
3.3 Receptores con Grupos Etilo y Propilo como Espaciadores.....	39
3.4 Receptor con Grupo Propileno como Espaciador.....	42
3.5 Receptores con Grupos Propinilo y Butinilo como Espaciadores	43

3.5.1	Receptores 5-Sustituídos.....	43
3.5.2	Receptores 6-Sustituídos.....	51
3.6	Análisis Topológico de la Densidad Electrónica. Estudio en el Marco de la Teoría de Átomos en Moléculas (AIM).....	58
4	Síntesis.....	62
4.1	Síntesis de Carbohidratos.....	62
4.2	Síntesis de Receptores 2(1 <i>H</i>)-Piridonas.....	64
4.2.1	Síntesis de 2(1 <i>H</i>)-Piridonas 5-Sustituídas con Grupo -CH ₂ - como Espaciador.....	64
4.2.2	Síntesis de 2(1 <i>H</i>)-Piridonas 5-Sustituídas con Grupos Propinilo y Butinilo.....	66
4.2.3	Síntesis de 2(1 <i>H</i>)-Piridonas 6-Sustituídas con Grupos Propinilo y Butinilo.....	69
4.2.4	Yodación del Acetileno en la Reacción de Desmetilación para la Formación de 2(1 <i>H</i>)-Piridonas.....	71
5	Estructuras Cristalinas – Difracción de Rayos X.....	74
5.1	Estructura en Estado Sólido del Receptor 6-(3-Fenil-Propin-1- <i>l</i>)-2(1 <i>H</i>)-Piridona (33).	74
5.2	Estructura en Estado Sólido de la 6-(3-Ciclohexil-Propin-1- <i>il</i>)-2(1 <i>H</i>)-Piridona (34). 75	75
5.3	Estructura en Estado Sólido de la 6-(4-Fenilbutin-1- <i>il</i>)-2(1 <i>H</i>)-Piridona (35).	76
6	Estudio de Interacciones CH/π por ¹H-RMN.....	78
6.1	Cambio del Desplazamiento Químico de las Señales de ¹ H-RMN del Carbohidrato en el Sustrato 39b.	78
6.2	Determinación de las Constantes de Afinidad K_a	82
6.3	Determinación de las Constantes de Dimerización de las 2(1 <i>H</i>)-Piridonas 6-Sustituídas	91
7	Estudios de Aminólisis.....	93
7.1	Estudio de Aminólisis por Polarimetría	93
7.2	Estudio de Aminólisis en ¹ H-RMN.....	98
7.3	Reacción Subsecuente de la Reacción de Aminólisis	100
8	Cálculos Computacionales del Estado de Transición.....	104
8.1	Metodología	104
8.2	Energías Calculadas.....	105
8.3	Cálculo de Constantes de Rapidez.....	108
8.4	Análisis del Gradiente Reducido de la Densidad Electrónica	110
9	Conclusiones.....	112

10	Sección Experimental	115
10.1	Materiales y Métodos Generales	115
10.2	Procedimiento para Experimentos de Cinética	116
10.3	Procedimiento para la Determinación de Constantes de Afinidad (K_a) por ^1H -RMN	117
10.4	Procedimientos Generales para la Síntesis de los Precursores 2-Metoxipiridinas 5- y 6-Sustituídas	117
10.4.1	Procedimiento General A. ^[116]	117
10.4.2	Acoplamiento Sonogashira. Procedimiento General B.	118
10.5	Procedimientos Generales para la Síntesis de 2(1 <i>H</i>)-Piridonas 5- y 6-Sustituídas	118
10.5.1	Desmetilación de 2-Metoxipiridina y Deshidroxilación. Procedimiento General C. ^[116]	118
10.5.2	Desmetilación de 2-Metoxipiridina. Procedimiento General D.	119
10.6	Datos Analíticos	120
10.6.1	Precursores 2-Metoxipiridinas 5-Sustituídas	120
10.6.2	Precursores 2-Metoxipiridinas 6-Sustituídas	136
10.6.3	2(1 <i>H</i>)-Piridonas 5-Sustituídas.....	140
10.6.4	2(1 <i>H</i>)-Piridonas 6-sustituídas	146
10.6.5	Carbohidratos	149
10.6.6	Subproductos halogenados	159
11	Apéndice	160
12	Referencias	165
13	Artículo Publicado	171

Lista de Figuras

Figura 2.1. Ciclo catalítico para la oxidación del naftaleno-2-carboxaldehído (3) a metil naftaleno-2-carboxilato (6) catalizado por el catalizador flavo-tiazolo-ciclofano (1).....	5
Figura 2.2. Reacción de transferencia de grupo acilo entre 4-metilhidroxipiridina (8) y acetilimidazol (9) mediada por el trímero cíclico de metaloporfirina 10	7
Figura 2.3. Arreglo geométrico del enlace C–H y el orbital <i>2p</i>	10
Figura 3.1. Diversos receptores 2(1 <i>H</i>)-piridonas 5- y 6-sustituidos optimizados en el complejo binario supramolecular receptor–acetil galactopiranosido (13).....	27
Figura 3.2. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular 13*14	30
Figura 3.3. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular 13*15	31
Figura 3.4. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular 13*16	32
Figura 3.5. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular 13*17	33
Figura 3.6. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular 13*18	34
Figura 3.7. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular 13*19	35
Figura 3.8. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular 13*20	37
Figura 3.9. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular 13*21	38
Figura 3.10. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular 13*22	39
Figura 3.11. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular 13*23	40
Figura 3.12. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular 13*24	41
Figura 3.13. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular 13*25	42
Figura 3.14. Geometría molecular del complejo binario supramolecular 13*26	44
Figura 3.15. Geometría molecular del complejo binario supramolecular 13*27	46
Figura 3.16. Geometría molecular del complejo binario supramolecular 13*28	47
Figura 3.17. Geometría molecular del complejo binario supramolecular 13*29	48
Figura 3.18. Geometría molecular del complejo binario supramolecular 13*30	49
Figura 3.19. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular 13*31	50
Figura 3.20. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular 13*32	51
Figura 3.21. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular 13*33	52
Figura 3.22. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular 13*34	53
Figura 3.23. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular 13*35	54
Figura 3.24. Gráfica molecular para el complejo supramolecular 13*33 en el nivel M06-2X/6-31+G(d,p).....	58
Figura 3.25. Gráfica molecular para el complejo supramolecular 13*35 en el nivel M06-2X/6-31+G(d,p).....	60

Figura 4.1. Experimento nOe de ^1H -RMN de 750 MHz del subproducto iodado 83 . Disolvente DMSO- d_6 .	72
Figura 4.2. Espectro de masas DART de la mezcla de reacción para la formación del receptor 33 y su respectivo subproducto iodado 83 .	73
Figura 5.1. Empaquetamiento cristalino del receptor 33 .	75
Figura 5.2. Empaquetamiento cristalino del receptor 34 .	76
Figura 5.3. Empaquetamiento cristalino del receptor 35 .	77
Figura 6.1. A) Espectro de ^1H -RMN 750 MHz de acetil galactopiranosido 39b 0.01 M en CDCl_3 (0.5 mL) a 298 K; B) después de adicionar 32 equivalentes de 0.32 M del receptor 79 .	79
Figura 6.2. A) Espectro de ^1H -RMN 750 MHz de acetil galactopiranosido 39b 0.01 M en CDCl_3 (0.5 mL) a 298 K; B) después de adicionar 32 equivalentes de 0.32 M del receptor 80 .	80
Figura 6.3. A) Espectro de ^1H -RMN 750 MHz de acetil galactopiranosido 39b 0.01 M en CDCl_3 (0.5 mL) a 298 K; B) después de adicionar 32 equivalentes de 0.32 M del receptor 81 .	81
Figura 6.4. Espectros apilados del galactopiranosido 39b durante la titulación con el receptor 79 .	83
Figura 6.5. Espectros apilados del galactopiranosido 39b durante la titulación con el receptor 80 .	84
Figura 6.6. Espectros apilados del galactopiranosido 39b durante la titulación con el receptor 81 .	85
Figura 6.7. Gráfica del cambio en el desplazamiento $\Delta\delta$ (en Hz) de las señales de los protones H1–H6 del galactopiranosido 39b contra la adición del receptor 79 .	86
Figura 6.8. Gráfica del cambio en el desplazamiento $\Delta\delta$ (en Hz) de las señales de los protones H1–H6 del galactopiranosido 39b contra la adición del receptor 80 .	86
Figura 6.9. Gráfica del cambio en el desplazamiento $\Delta\delta$ (en Hz) de las señales de los protones H1–H6 del galactopiranosido 39b contra la adición del receptor 81 .	87
Figura 6.10. Gráfica del cambio en el desplazamiento $\Delta\delta$ (en Hz) de las señales de los protones del receptor 33 contra la adición del galactopiranosido 39b .	89
Figura 6.11. Gráfica del cambio en el desplazamiento $\Delta\delta$ (en Hz) de las señales de los protones del receptor 34 contra la adición del galactopiranosido 39b .	89
Figura 6.12. Gráfica del cambio en el desplazamiento $\Delta\delta$ (en Hz) de las señales de los protones del receptor 35 contra la adición del galactopiranosido 39b .	90
Figura 6.13. Gráfica del cambio de la señal NH en ^1H -RMN con respecto a la concentración de piridona. Disolvente CDCl_3 , temperatura 21.0 °C.	91
Figura 7.1. Gráfica de $\ln(\alpha-\alpha_\infty)/(\alpha_0-\alpha_\infty)$ vs. tiempo para la reacción de aminólisis de 39b catalizada por 2(1H)-piridonas 12 , 33 , 34 y 35 . Disolvente acetonitrilo , temperatura 25 °C.	95
Figura 7.2. Gráfica de $\ln(\alpha-\alpha_\infty)/(\alpha_0-\alpha_\infty)$ vs. tiempo para la reacción de aminólisis de 39b catalizada por 2(1H)-piridonas 12 , 33 , 34 y 35 . Disolvente cloroforno , temperatura 25 °C.	97

Figura 7.3. Estudio cinético en ^1H -RMN de 300 MHz de la reacción de aminólisis del galactopiranosido 39b (0.10 M), con 2(1 <i>H</i>)-piridona (12) (0.008 M) y <i>n</i> -BuNH ₂ (0.52 M) en CD ₃ CN a temperatura de 20 °C.	99
Figura 7.4. Región del espectro de ^1H -RMN 300 MHz donde aparecen los protones de los grupos MeO– de los productos y del reactivo galactopiranosido 39b en la reacción de aminólisis con <i>n</i> -BuNH ₂ catalizada con 2(1 <i>H</i>)-piridona (12).	100
Figura 7.5. Espectros de ^1H -RMN apilados de la reacción de aminólisis del galactopiranosido 39b (0.10 mM) catalizada con el receptor 21 (0.014 mM) y <i>n</i> -butilamina (0.52 mM). Temperatura 20 °C, disolvente CD ₃ CN.	101
Figura 7.6. Espectro de masas DART del crudo de productos transcurridas 72 horas de reacción de aminólisis del galactopiranosido 39b catalizada con el receptor 34	102
Figura 7.7. Mecanismo propuesto para la formación de <i>N</i> -butil-2,3,4,6-tetra- <i>O</i> -metil-D-galactopiranosido (83).	103
Figura 8.1. Geometrías optimizadas de los estados de transición calculadas al nivel de teoría M06-2X + Grimme y el conjunto base 6-311++G(d,p).	106
Figura 8.2. Diagrama de energías relativas	108
Figura 8.3. Análisis NCI de las geometrías correspondientes a los estados de transición para un valor de $s(r) = 0.35$ u.a. con una escala de color $-1.50 < \rho < 1.50$ usando los orbitales <i>KH</i>	111

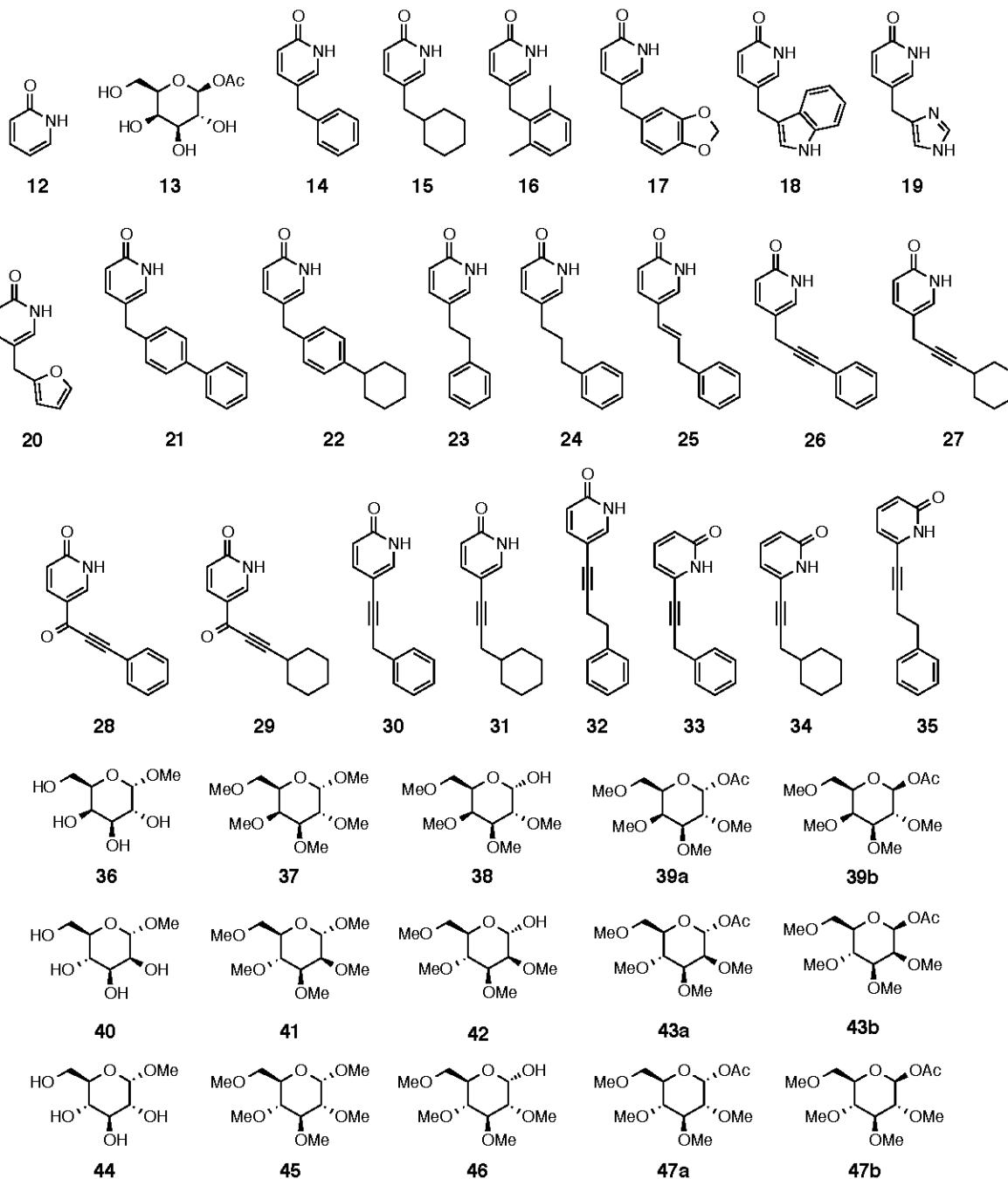
Lista de Tablas

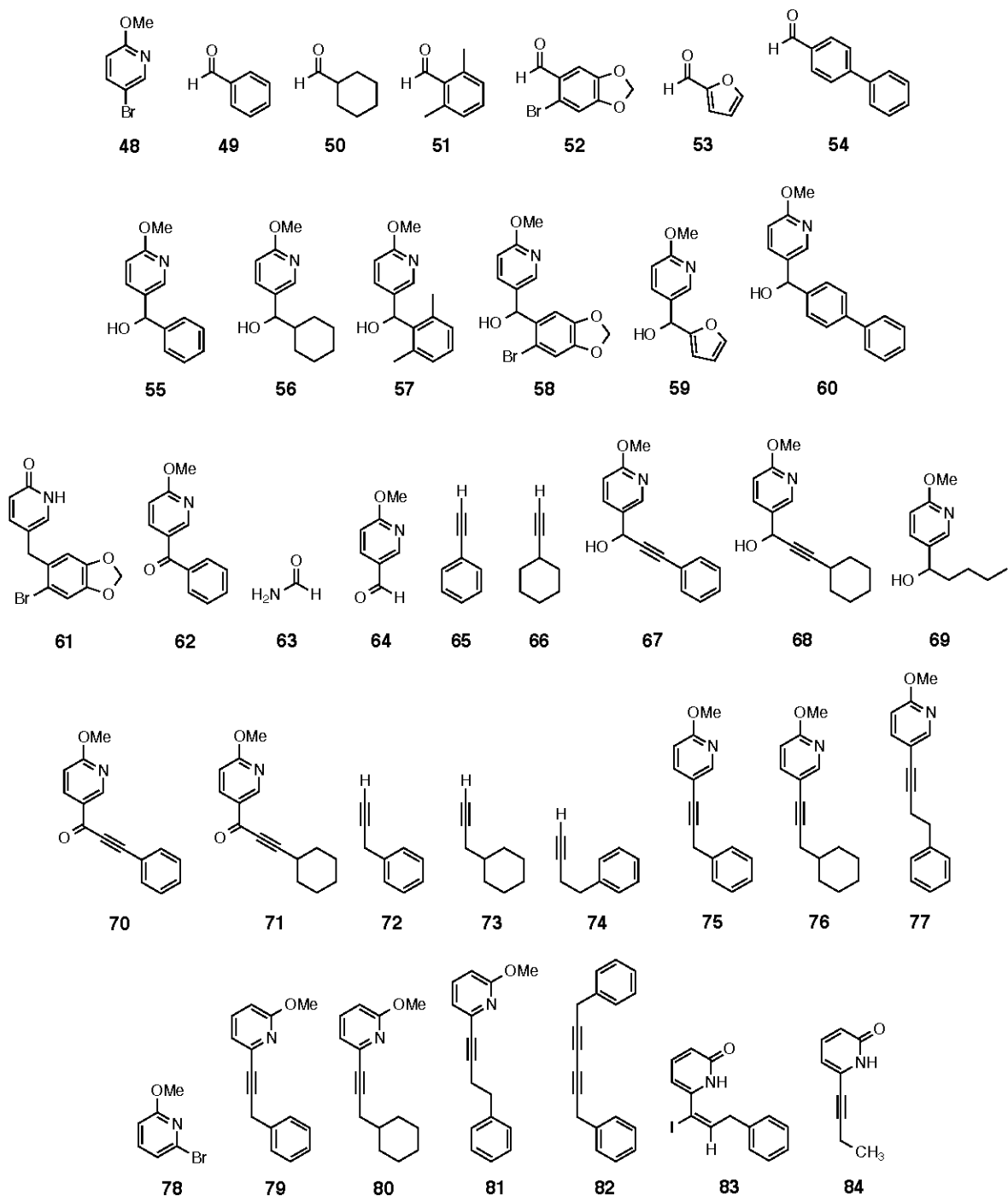
Tabla 3.1. Energías de interacción calculadas para los complejos binarios supramoleculares 1- <i>O</i> -acetil- β -D-galactopiranosido-2(1 <i>H</i>)-piridona (13*12–13*35) al nivel M06-2X/6-31+G(d,p).	28
Tabla 3.2. Distancias y ángulos correspondientes a las interacciones puente de hidrógeno entre el grupo piridona y el grupo acetilo de los complejos binarios 1- <i>O</i> -acetil- β -D-galactopiranosido-2(1 <i>H</i>)-piridona (13*12–13*35) calculados al nivel M06-2X/6-31+G(d,p).	56
Tabla 3.3. Distancias y ángulos correspondientes a las interacciones CH/ π entre el enlace C–H del 1- <i>O</i> -acetil- β -D-galactopiranosido (13) y el anillo de fenilo y triple enlace del receptor 2(1 <i>H</i>)-piridona; complejos binarios supramoleculares (13*12–13*35) calculados al nivel M06-2X/6-31+G(d,p).	57
Tabla 3.4. Análisis de los PCE de las interacciones débiles CH/ π y puente de hidrógeno del complejo supramolecular 13*33	59
Tabla 3.5. Análisis de los PCE de las interacciones débiles CH/ π y puente de hidrógeno del complejo supramolecular 13*35	61
Tabla 6.1. Variación en el desplazamiento químico de ¹ H-RMN de las señales de protón del galactopiranosido 39b , con la adición de los receptores 79 , 80 y 81 en CDCl ₃	82
Tabla 8.1. Parámetros geométricos de los enlaces implicados en el mecanismo de reacción.	106
Tabla 8.2. Energías de las geometrías optimizadas al nivel de teoría M06-2X/6-311++G(d,p), en unidades atómicas.	107
Tabla 8.3. Energías relativas en kcal mol ⁻¹	107
Tabla 8.4. Constantes de rapidez de reacción.	109
Tabla 11.1. Valores de rotación óptica relativa (ROR) α , obtenidos de la reacción de aminólisis en acetonitrilo determinadas por polarimetría.	160
Tabla 11.2. Valores α_0 y α_∞ derivados del ajuste no lineal de cada curva obtenida de la reacción de aminólisis en acetonitrilo.	160
Tabla 11.3. Valores de rotación óptica relativa (ROR) α , obtenidos de la reacción de aminólisis en acetonitrilo determinadas por polarimetría.	161
Tabla 11.4. Valores α_0 y α_∞ derivados del ajuste no lineal de cada curva obtenida de la reacción de aminólisis en acetonitrilo.	161
Tabla 11.5. Datos cristalinos y refinamiento estructural para catalizador 33	162
Tabla 11.6. Datos cristalinos y refinamiento estructural para catalizador 34	163
Tabla 11.7. Datos cristalinos y refinamiento estructural para catalizador 35	164

Lista de Esquemas

Esquema 2.1. Reacción de transferencia de acilo catalizado por aciltransferasas.	4
Esquema 2.2. Representación gráfica de un catalizador polifuncional.	13
Esquema 2.3. Ejemplos de algunos catalizadores tautoméricos.	14
Esquema 2.4. Equilibrio tautomérico de 2(1 <i>H</i>)-piridona.	14
Esquema 2.5. Mutarrotación de 2,3,4,6-tetrametil-D-glucosa (11) catalizada por 2-hidroxipiridina (12).	15
Esquema 2.6. Mecanismo para la aminólisis de ésteres aromáticos catalizada por 2(1 <i>H</i>)-piridona (12).	16
Esquema 2.7. Mecanismo de reacción de aminólisis catalizada por 2(1 <i>H</i>)-piridona (12) propuesto por Wang y Zipse.	18
Esquema 3.1. Modo de interacción propuesto para el reconocimiento entre el 1- <i>O</i> -acetil- β -D-galactopiranosido (13) y los diferentes receptores 2(1 <i>H</i>)-piridona.	26
Esquema 4.1. Síntesis de la mezcla de los epímeros α y β del acetil D-galactopiranosido 39a	62
Esquema 4.2. Síntesis de acetil D-manopiranosido 43a y 43b	63
Esquema 4.3. Síntesis de acetil D-glucopiranosido 47a y 47b	64
Esquema 4.4. Síntesis de los receptores 5-sustituídos 2(1 <i>H</i>)-piridona 14 , 15 , 16 , 61 , 20 y 21	65
Esquema 4.5. Formación de la cetona 62	66
Esquema 4.6. Síntesis de los alcoholes propargílicos 67 y 68	66
Esquema 4.7. Subproducto obtenido 69 por la adición de <i>n</i> -BuLi al carbaldehído 64 para la síntesis de los alcoholes propargílicos 67 y 68	67
Esquema 4.8. Síntesis de las cetonas propargílicas 70 y 71	68
Esquema 4.9. Síntesis de las 2(1 <i>H</i>)-piridonas 5-sustituídas con los grupos propinilo y butinilo como espaciadores 30 y 31	69
Esquema 4.10. Síntesis de las 2(1 <i>H</i>)-piridonas 6-sustituídas con los grupos propinilo 33 , 34 y butinilo 35	70
Esquema 4.11. Reacción de formación de subproducto de homoacoplamiento 82	70
Esquema 4.12. Reacción para la preparación del compuesto 33	71
Esquema 7.1. Reacción de aminólisis de 39b con <i>n</i> -BuNH ₂ catalizada por 2(1 <i>H</i>)-piridonas 33 , 34 y 35	93
Esquema 8.1. Estado de transición concertado de aminólisis propuesto para el estudio computacional.	104

Lista de Estructuras



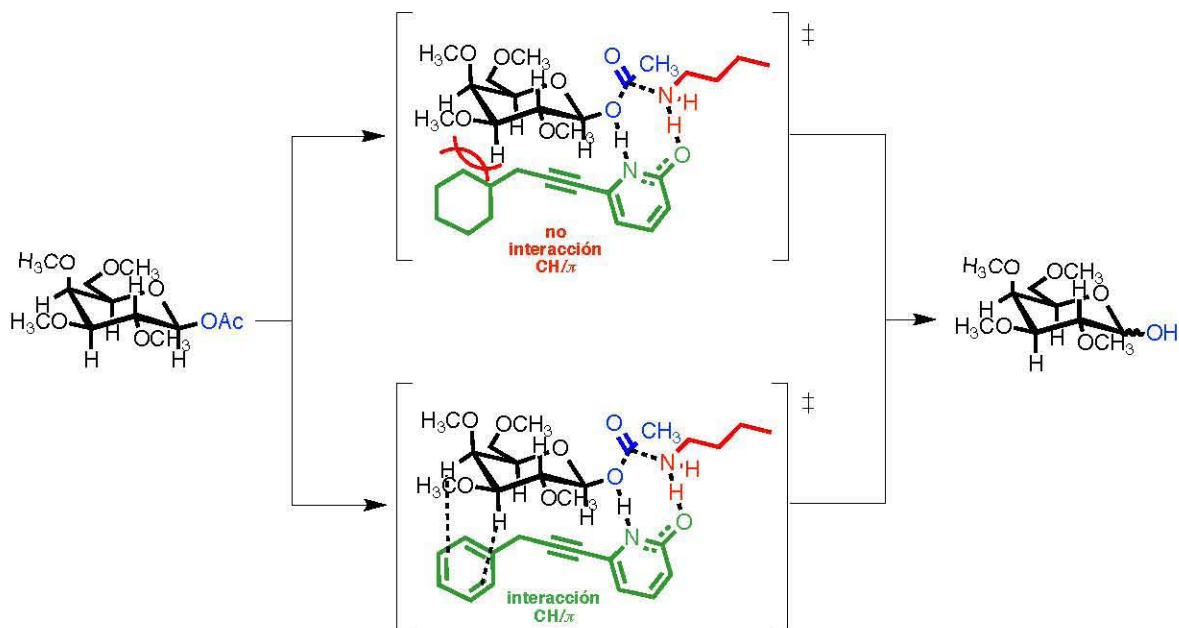


Resumen

El presente trabajo trata sobre el estudio de la participación de las interacciones CH/π en sistemas catalíticos simples como una contribución al campo del desarrollo de enzimas artificiales. Se estudia el papel de las interacciones CH/π en el reconocimiento del acetil-2,3,4,6-tetra-*O*-metil- β -D-galactopiranosido con diferentes 2(1*H*)-piridonas sustituidas y su repercusión en un modelo de aminólisis con *n*-butilamina.

Aún cuando se conocen una gran cantidad de receptores de moléculas en general, este es el primer trabajo, hasta donde nos es posible saber, en el que se concibió tener a un receptor que además de poder reconocer a un carbohidrato, incluya una región en su estructura molecular en la que suceda una transformación química. El trabajo se divide en cinco partes principales. La primera parte consiste en el diseño computacional de diferentes complejos supramoleculares formados entre 2(1*H*)-piridonas sustituidas y 1-*O*-acetil- β -D-galactopiranosido. En la segunda parte se describe la síntesis del galactopiranosido y las 2(1*H*)-piridonas. La tercera parte contiene los datos analíticos de ^1H -RMN para la asociación de los complejos supramoleculares. La cuarta parte trata sobre la determinación de las constantes de rapidez de la reacción de aminólisis, relacionada con algunas de las 2(1*H*)-piridonas sintetizadas. La quinta parte aborda el estudio computacional de la reacción de aminólisis.

La hipótesis del presente trabajo se explica de la siguiente manera: La combinación del reconocimiento molecular mediado por interacción CH/π y las propiedades catalíticas de la 2(1*H*)-piridona en las reacciones de aminólisis, pueden combinarse para generar un sistema catalítico que actúe en la aminólisis del 1-*O*-acetil galactopiranosido, ver **Esquema 1**.



Esquema 1. Modelo de estudio propuesto en este trabajo.

Se realizó la optimización de la geometría molecular de diversos complejos de 1-*O*-acetil- β -D-galactopiranosido con distintas 2(1*H*)-piridonas sustituidas a nivel M06-2X/6-31+G(d,p). Las piridonas con las cuales se obtuvieron algunos de los complejos más estables, fueron aquellas donde el grupo de reconocimiento se encuentra separado por los espaciadores 1-propilo y 1-butilo. Estas piridonas fueron sintetizadas y evaluadas como catalizadores en la reacción de aminólisis del acetil-2,3,4,6-tetra-*O*-metil- β -D-galactopiranosido con *n*-butilamina.

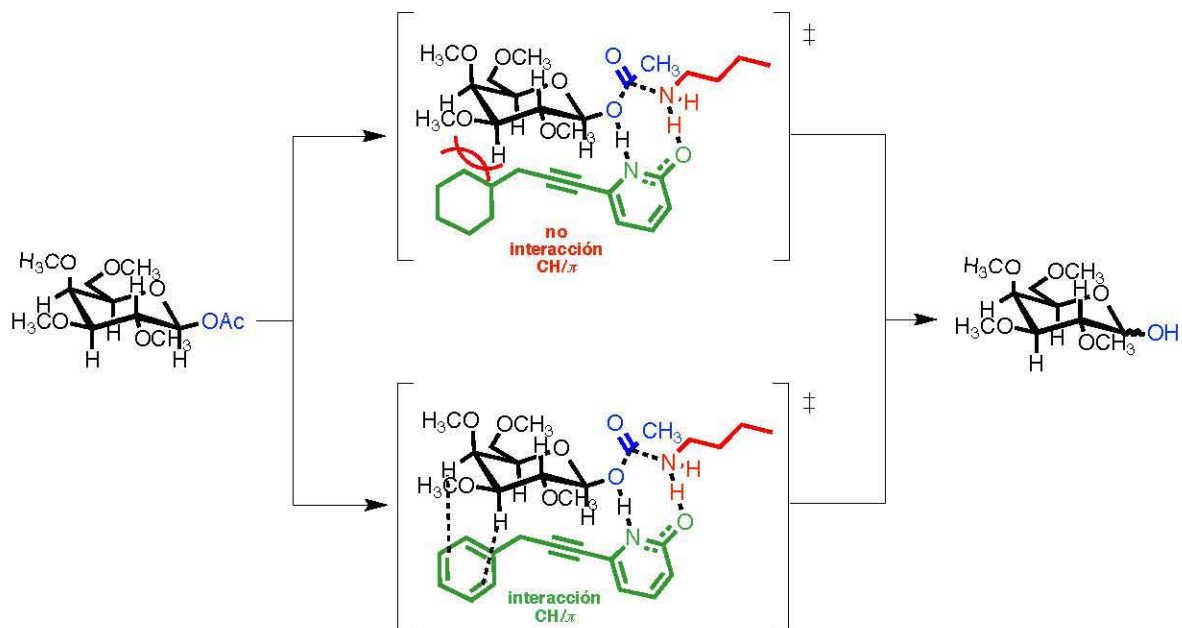
En este trabajo se abordó el estudio de interacciones débiles CH/ π que se sabe, tienen una fuerza de *ca.* 1.0 kcal mol⁻¹ por cada grupo C–H que participa. Estas interacciones fueron identificadas computacional y experimentalmente. Como se esperaba, dada la baja energía de estabilidad que produce la interacción CH/ π , el efecto catalítico resultó pequeño, pero a pesar del reto que implica medir procesos químicos de baja energía, esto fue posible, como se demuestra en este trabajo.

Abstract

In this work we studied the participation of weak CH/ π interactions in simple catalytic systems, as a contribution in the field of the development of artificial enzymes. The role of CH/ π interactions was studied in the molecular recognition of acetyl-2,3,4,6-tetra-*O*-metil- β -D-galactopyranoside by different substituted 2(1*H*)-pyridones, and the effect in an aminolysis study model with *n*-butylamine.

Even though different molecular receptors have been developed, as far as we know, this is the first report where a receptor group and a catalytic group were put together in the same molecular structure. The work is divided in five main parts. The first part consists in the computational design of different supramolecular complexes formed between substituted 2(1*H*)-pyridones and 1-*O*-acetyl- β -D-galactopyranoside as substrate. In the second part the synthesis of the galactopyranoside and the 2(1*H*)-pyridones is shown. The third part contains the ¹H-NMR analytical data of the molecular association for the supramolecular binary complexes. In the fourth part the rate constant of aminolysis reaction for some of the synthesized 2(1*H*)-pyridones is shown. In the fifth part the calculation of the activation energy for the aminolysis is shown.

The hypothesis of the present work can be explained as follows: the combination of molecular recognition mediated by CH/ π interactions with the catalytic properties of 2(1*H*)-pyridone in aminolysis reaction result in a catalytic system for the aminolysis of 1-*O*-acetyl galactopyranoside, see **Scheme 1**.



Scheme 1. Proposed model of study in this work.

The optimization of the geometry for different binary complexes formed with 1-*O*-acetyl- β -D-galactopyranoside and different substituted 2(1*H*)-pyridones at the M06-2X/6-31+G(d,p). The most stable binary complexes were formed with the 2(1*H*)-pyridones where the recognition group is separated with 1-propyl and 1-butyl spacers. These 2(1*H*)-pyridones were synthesized and evaluated as catalysts in the aminolysis reaction of the acetyl-2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- β -D-galactopyranoside with *n*-butylamine.

In this work, the study of CH/ π interactions was done, these interactions have an estimated energy of *ca.* 1.0 kcal mol⁻¹ for each C–H group. These interactions were identified computationally and experimentally. As it was expected, due to the low stabilization energy of the CH/ π interaction, the catalytic effect resulted small; nevertheless it was possible to study chemical processes of low energy.

1 Objetivos

1.1 Objetivos Generales

- Evaluar el papel que juegan las interacciones CH/π en el reconocimiento molecular carbohidrato–aromático en un modelo de aminólisis entre el acetil 2,3,4,6-tetra-*O*-metil- β -D-galactopiranosido y diferentes 2(1*H*)-piridonas sintetizadas.
- Determinar si en el sistema de aminólisis propuesto existe correlación entre la magnitud del valor de constante de afinidad (K_a) y la constante de rapidez (k_{obs}).

1.2 Objetivos Específicos

- Diseñar computacionalmente y seleccionar los mejores receptores unidos a 2(1*H*)-piridonas con base en las energías de formación calculadas para los complejos binarios supramoleculares 2(1*H*)-piridona–acetil galactopiranosido.
- Generar esquemas de síntesis y ejecutarlos para acceder tanto a los receptores 2(1*H*)-piridona y como al sustrato acetil 2,3,4,6-tetra-*O*-metil- β -D-galactopiranosido.
- Generar metodologías que permitan determinar las constantes de afinidad (K_a) entre el acetil galactopiranosido y los receptores 2(1*H*)-piridona.
- Determinar los valores de la rapidez relativa de reacción (k_{obs}) de la reacción de aminólisis empleando polarimetría.

2 Generalidades

2.1 Química Supramolecular y Reconocimiento Molecular.

La química supramolecular se refiere al estudio de estructuras organizadas que poseen una alta complejidad y que resultan de la asociación de dos o más especies químicas unidas por fuerzas intermoleculares no covalentes (electrostáticas, puentes de hidrógeno, apilamiento π - π , CH/ π , van der Waals y efectos hidrofóbicos) y otras interacciones reversibles como las interacciones metal-ligante. Estas estructuras supramoleculares son referidas como *supermoléculas*, las cuales poseen características bien definidas.^[1]

Una entidad supramolecular se compone de un receptor molecular y un sustrato, nomenclatura que se le da en analogía con aquella utilizada para los receptores biológicos. Las interacciones moleculares forman el núcleo de los procesos biológicos en los que un sustrato se une a una proteína receptor, como por ejemplo en las reacciones enzimáticas, el ensamblado proteína-proteína, la asociación antígeno-anticuerpo, la transducción de señales por neurotransmisores, etc. El reconocimiento molecular se define como un proceso que involucra la *unión* y *selección* del sustrato por un receptor para efectuar una *función* específica. El simple proceso de unión no se considera reconocimiento molecular; deberá existir un patrón bien definido de interacciones intermoleculares y que estén favorablemente dispuestas con un propósito específico.

Una porción importante de la química supramolecular está inspirada en los procesos de reconocimiento biológicos; los sitios de unión en los receptores biológicos, son complementarios en forma y tamaño a la estructura molecular del sustrato sin embargo no son completamente rígidos. Entonces para diseñar moléculas receptoras artificiales con alta capacidad de reconocimiento, es de suma importancia que exista un fino balance entre rigidez y flexibilidad del sitio de unión, además de que las cavidades sean complementarias en forma y tamaño respecto a la estructura molecular del sustrato. Gracias a la flexibilidad del sitio de

unión, los receptores pueden adaptar y regular sus procesos, lo que resulta en alostería, cooperatividad, intercambio y regulación.

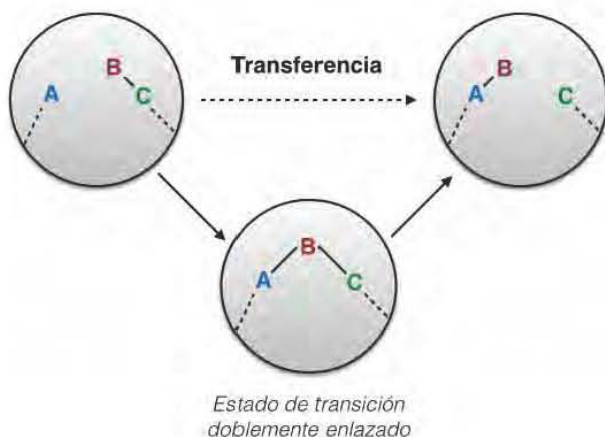
2.2 Catálisis Supramolecular

El reconocimiento molecular, la reactividad y la catálisis son las funciones más importantes que tienen los sistemas supramoleculares. Los catalizadores supramoleculares mantienen en sus sitios de unión al sustrato, por medio de grupos funcionales de reconocimiento; un segundo conjunto de grupos funcionales se encargan de realizar la transformación química. Estas entidades supramoleculares son receptores moleculares que pueden reconocer a un sustrato (con una estabilidad, selectividad y cinética dada), interactuar (reaccionar) con él (con una rapidez dada, selectividad y número de recambio) y liberar los productos formados, de tal forma que el receptor se regenera para entrar en un nuevo ciclo reactivo.^[2] La catálisis supramolecular implica entonces dos pasos: la *unión* al sustrato, seguida de la *transformación* en productos en el seno de la supramolécula. A diferencia de la catálisis molecular, la catálisis supramolecular requiere de un paso de unión, el cual selecciona al sustrato y antecede a la reacción.

Las enzimas representan la más alta expresión de la catálisis química, y por lo tanto son una fuente de inspiración clave para la catálisis supramolecular. Las enzimas logran asombrosas eficiencias catalíticas mediante el despliegue de fuerzas intermoleculares, para guiar a los sustratos de forma precisa a lo largo de la trayectoria de reacción pasando a través de estados de transición. Se puede pensar que la estructura de las enzimas es complementaria respecto a la estructura del estado de transición de la reacción que catalizan. La estabilización del estado de transición se logra con las interacciones no covalentes adicionales. Esta propiedad de unión, acoplada con las funciones catalíticas estratégicamente colocadas en el sitio activo de la enzima, hacen que las enzimas disminuyan la barrera de energía de activación de una reacción.

El reto actual en el diseño de catalizadores supramoleculares, es el poder ajustar perfectamente el sitio de unión del receptor a la forma del estado de transición de la reacción. Por ejemplo, en el caso de una reacción de transferencia de un grupo funcional de un reactivo a otro, el estado de transición debe estabilizar a los reactivos y mantenerlos en la orientación adecuada para que reaccionen.

Otro ejemplo se encuentra en las reacciones de transferencia de grupo acilo catalizadas por la enzima aciltransferasa. En este caso el estado de transición se compone de un complejo doblemente unido al receptor como se muestra en el **Esquema 2.1**.



Esquema 2.1. Reacción de transferencia de acilo catalizado por aciltransferasas. El grupo acilo B se transfiere de la molécula C a la molécula A mediante un estado de transición doblemente enlazado y estabilizado por interacciones intermoleculares dentro del catalizador.

En 1997 se reportó el primer sistema biomimético de la piruvato oxidasa en metanol ideado por François Diederich y colaboradores.^[3] Este sistema catalítico se basa en una estructura cíclica ciclofano (**1**), el cual tiene un sitio de unión bien definido con los grupos flavina y tiazol prostético (ver **Figura 2.1**).

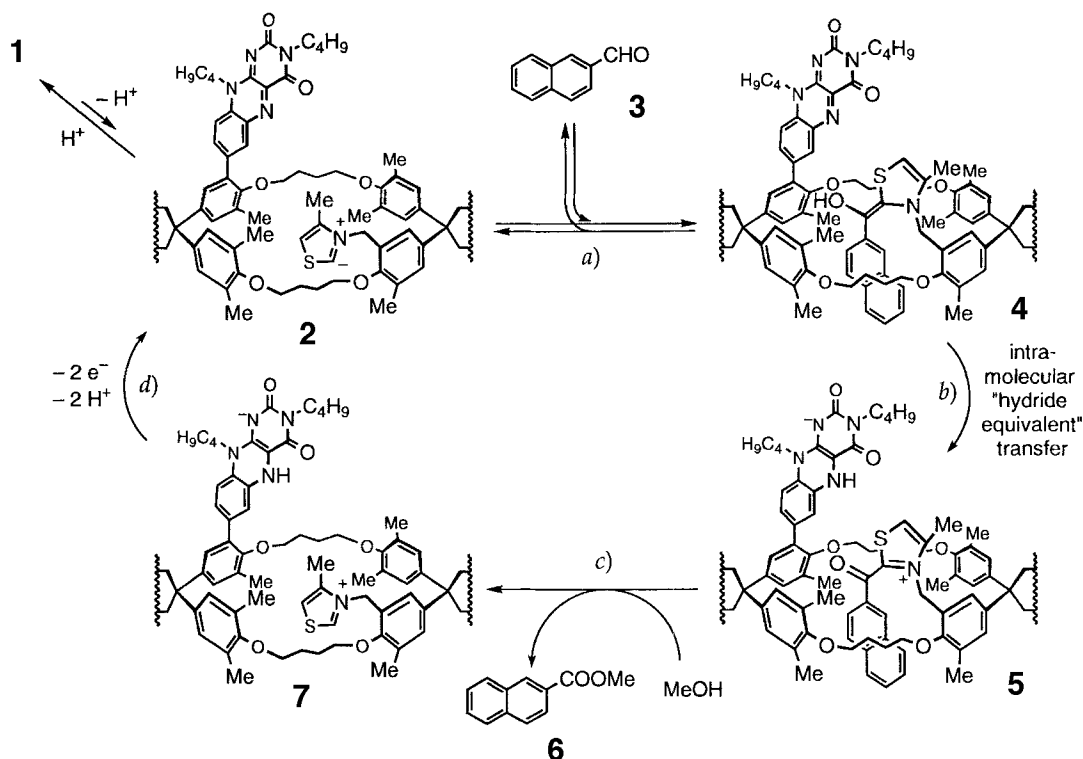


Figura 2.1. Ciclo catalítico para la oxidación del naftaleno-2-carboxaldehído (**3**) a metil naftaleno-2-carboxilato (**6**) catalizado por el catalizador flavo-tiazolo-ciclofano (**1**). Tomado de referencia [3].

En el paso de reconocimiento el catalizador flavo-tiazolo-ciclofano (**1**) por desprotonación con Et_3N puede unir covalentemente en su cavidad al naftaleno-2-carboxaldehído (**3**) con el grupo tiazolio; y así formar el enol intermediario activo (**4**). Posteriormente la transferencia intramolecular de un de hidruro del aldehído activo al grupo flavina origina el intermediario aciltiazolio (**5**). Este intermediario reacciona con el disolvente (MeOH) para expulsar el producto metil naftaleno-2-carboxilato (**6**) y liberar el ciclofano con el grupo flavina reducido (**7**). La oxidación del grupo flavina y la desprotonación del ion tiazolio regeneran el catalizador en su forma reactiva iluro (**2**). El número de recambio se calculó de 0.22 s^{-1} , que fue en ese momento el valor mas alto reportado para una enzima artificial.

Si bien es cierto la entropía juega un papel preponderante en la estabilización del estado de transición, es necesario entonces maximizar el beneficio entálpico por medio de interacciones no covalentes eficientes. Sin

embargo existen varios problemas en el diseño de catalizadores supramoleculares. Uno de ellos ha sido el poder crear estructuras rígidas, de un tamaño adecuado para contener al sustrato, y al mismo tiempo lo suficientemente flexibles para propiciar las interacciones no covalentes con el sustrato. Por consiguiente estas estructuras adquieren un alto grado de complejidad molecular que hacen que su síntesis sea muy complicada.^[2]

Sanders menciona que hay dos lecciones que se pueden aprender de las enzimas reales. Primero, se puede lograr preorganización con el uso de un gran número de pequeños bloques flexibles que tengan la capacidad de formar interacciones no covalentes; segundo, dicha estructura deberá ser flexible y para así poder responder a las demandas geométricas tanto de los sustratos como de los estados de transición sin elevar el costo entrópico.

El principio de Pauling se sigue para la construcción de numerosos ejemplos de catalizadores receptor–sustrato,^[4] el cual propone que la eficiencia enzimática está relacionada con la habilidad para estabilizar por interacciones no covalentes el estado de transición de una reacción dada.^[5] Sanders y colaboradores estudiaron una serie de oligómeros de metaloporfirinas cíclicas que funcionan como receptores para reacciones de transferencia de grupo acilo.^[6] En esta reacción se evaluó la transferencia de grupo acilo entre los sustratos hidroxipiridina (**8**) y acetil imidazol (**9**) catalizada por el trímero de porfirina (**10**) (ver **Figura 2.2**); se observó un incrementó de 16 veces de la rapidez de reacción comparada con la reacción sin catalizador. Los sustratos se unen al centro metálico de zinc del trímero de porfirina, y adoptan una orientación que se parece a aquella del estado de transición de la reacción. Interesantemente los productos no efectuaron inhibición de la reacción.

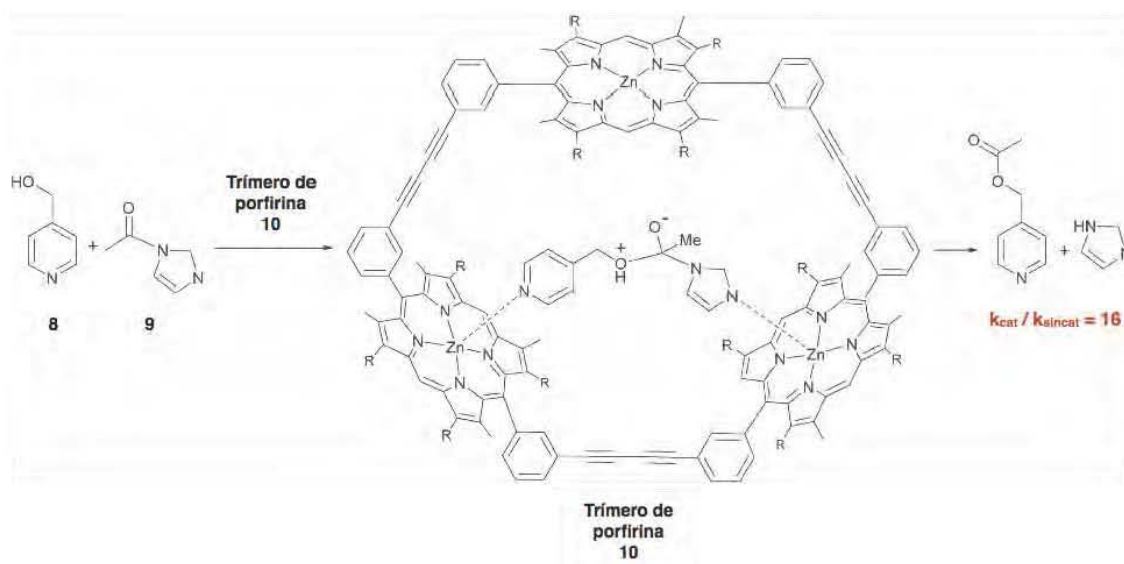


Figura 2.2. Reacción de transferencia de grupo acilo entre 4-metilhidroxipiridina (8) y acetil imidazol (9) mediada por el trímero cíclico de metaloporfirina 10. Tomado de referencia [5].

2.3 Importancia del Reconocimiento de Carbohidratos

La Glicociencia es una rama de la ciencia que estudia las diversas funciones que tienen los carbohidratos en los seres vivos.^[7] Algunas de las funciones son por ejemplo: la señalización celular, la comunicación célula-célula, el reconocimiento molecular, la respuesta inmunitaria, la inflamación y el metabolismo (obtención y almacenamiento de energía).^[8]

El reconocimiento de carbohidratos por parte de las enzimas es fundamental en los procesos metabólicos de los azúcares (glicólisis, glicogenólisis, gluconeogénesis y ruta pentosa fosfato).^[9] Las funciones vitales para las células, como la obtención eficiente e inmediata de ATP por medio de la glicólisis, no serían posibles si las enzimas responsables no tuvieran la capacidad de reconocer, con alta afinidad y selectividad a sus sustratos.^[10,11] La Glicociencia abre las puertas a un nuevo campo de estudio cuya repercusión se verá reflejada en el entendimiento y diagnóstico oportuno de patologías tan importantes como el cáncer.^[12]

2.4 Lectinas

Las lectinas son proteínas que reconocen específicamente a carbohidratos con alta selectividad y además carecen de alguna actividad enzimática.^[13] Gracias a la capacidad de selectividad en las lectinas, éstas pueden diferenciar un epímero α de un epímero β de un residuo de oligosacárido.^[14,15]

Estas proteínas han ganado mucho interés debido a que se han podido obtener estructuras cristalinas con su ligante incluido; lo que es de gran importancia para la elucidación del modo en el que se acopla el ligante en los sitios de reconocimiento.^[16] Además empleando diversas técnicas de resonancia magnética nuclear (RMN), ha sido posible establecer la conformación tridimensional en solución del azúcar (ligante) dentro del sitio de reconocimiento de la lectina receptora.^[17]

Para que la asociación carbohidrato–lectina sea termodinámicamente favorable, es necesaria la "desolvatación" de las moléculas de agua que se encuentran en contacto directo con el azúcar en solución y de las moléculas de agua que inundan el sitio de reconocimiento.^[18] La asociación molecular carbohidrato–lectina disminuye la entropía del sistema, pero el balance final a través del término entálpico de la energía libre provoca una disminución del ΔG y trae como consecuencia una unión estable.^[19]

Adicionalmente en el sitio de unión existen zonas hidrofóbicas, residuos de histidina, tirosina, fenilalanina y principalmente triptófano donde las fuerzas atractivas no covalentes débiles o de van der Waals también actúan. Éstas serían las que dependen del componente de dispersión, fuerzas de London.^[20,21] Dentro de ellas están las interacciones CH/ π que se encuentran ampliamente distribuidas en los seres vivos.^[22,23]

2.5 Interacciones CH/ π Carbohidrato–Aromático en Proteínas

Las interacciones CH/ π son referidas como las interacciones no covalentes mas débiles, las cuales tienen un componente de dispersión importante. Se clasifica como la interacción entre un ácido débil C–H y una base débil π .^[24] Se ha demostrado que ocurren de igual manera con el enlace C–D, sin observarse un efecto isotópico.^[25] Estas interacciones son ubicuas en moléculas orgánicas^[26] y biomoléculas (carbohidratos, proteínas, ácidos nucleicos, lípidos).^[27]

La energía reportada para ésta interacción es del orden de *ca.* 1.0 kcal mol⁻¹.^[28-30] Las interacciones CH/ π pueden ocurrir en disolventes polares, como en agua y también en disolventes no polares.^[31,32] En biomoléculas en solución acuosa, la energía de interacción CH/ π se ha estimado de *ca.* -0.8 kcal mol⁻¹.^[29] En sistemas acuosos la asociación carbohidrato–proteína está compuesta por interacciones CH/ π , con un componente de dispersión mayoritario, y por interacciones hidrofóbicas.^[33] Las fuerzas de dispersión se refieren a las interacciones entre dipolos y multipolos formados instantáneamente que surgen de la polarización complementaria de la distribución de la carga electrónica de las especies interactuantes. La transferencia de carga es un elemento también importante en la interacción CH/ π .^[20,21,34]

Las energías de las interacciones no covalentes disminuyen de acuerdo al siguiente orden:

1. Puente de hidrógeno
2. X–H/ π \approx C–H/ n (X = O ó N, n = par de electrones no compartido)
3. CH/ π

Ha sido calculada la geometría mas adecuada para la interacción CH/ π como la geometría en disposición de “T”; es decir el enlace C–H se coloca perpendicularmente por encima de la nube π , como se muestra en la **Figura 2.3**. Dicho arreglo favorece el traslape entre el orbital LUMO C–H σ^* de anti-enlace y el orbital HOMO del sistema π del anillo aromático. Se puede considerar también

como producto de la transferencia de carga parcial del donador π al aceptor C-H.^[24]

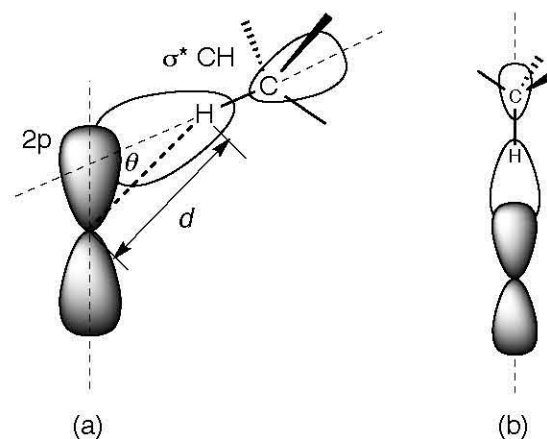


Figura 2.3. Arreglo geométrico del enlace C-H y el orbital $2p$. A) Aproximación no-coaxial general y B) aproximación coaxial (los lóbulos negros y blancos representan orbitales ocupados y no ocupados, respectivamente). Tomado de la referencia [24].

Se ha establecido que la fuerza de las interacciones CH/ π puede ser modulada por la acidez del enlace C-H.^[35] Cuando el enlace C-H es poco ácido (como en cadenas alifáticas), entonces es necesaria la contribución de más de un enlace C-H.^[36] En carbohidratos las interacciones CH/ π se vuelven cooperativas, se requieren que al menos 3 enlaces C-H se encuentren orientados hacia la región aromática.^[37,38]

La prueba experimental que se ha utilizado para demostrar la presencia de interacciones CH/ π incluye diversas metodologías como la resonancia magnética nuclear (RMN),^{[39],[40]} análisis por rayos X,^{[41],[42]} infrarrojo,^[43] calorimetría,^[28] fluorescencia^[44] y modelado molecular.^[45-49]

La RMN es sin duda una de las herramientas analíticas con mayor potencial para el estudio de interacciones CH/ π .^[50,51] El ambiente electrónico de los anillos aromáticos induce cambios en el desplazamiento químico de los protones C-H; los desplazamientos a campos altos revelan la interacción con un orbital π cercano.^[52] Dicho fenómeno se atribuye a los efectos de anisotropía diamagnética de los electrones π .^[45]

La medición del efecto nOe es una técnica de RMN que se ha utilizado para revelar la participación de las interacciones CH/ π .^[53,54] El aumento del efecto nOe está relacionado con la relajación dipolo-dipolo, la cual tiende a disminuir en función de r^{-6} (dónde r es la distancia internuclear).^[55] La magnitud del efecto nOe dependerá de la distancia entre dos núcleos.^[56] Particularmente el efecto nOe y su versión 2D, NOESY y ROESY son técnicas utilizadas para el estudio de interacciones disolvente-soluto,^[57-59] plegamiento de proteínas^[60] y para el estudio de interacciones carbohidrato-ADN y carbohidrato-lectina.^[61-63]

Otra técnica muy utilizada es la cristalografía de rayos X. El uso de la base de datos estructurales de Cambridge (CSD) y la base de datos de proteínas (PDB) permitió a Nishio et al. desarrollar un software para definir interacciones CH/ π en estructuras cristalinas.^[64] Si la distancia medida es menor que la suma de los radios de van der Waals de los átomos de carbono y de hidrógeno, se puede considerar que los núcleos están interactuando.^[65-67] La distancia calculada para H/C_{sp2} oscila entre 2.9 Å y 3.1 Å (1.2–1.4 Å para H y 1.7 Å para C_{sp2}).^[27] De particular interés es el estudio de interacciones CH/ π en los complejos lectina-carbohidrato, pues han sido posible co-cristalizar varios de estos complejos y estudiar la conformación que adopta el carbohidrato cuando se encuentra dentro de la cavidad de unión.^[68]

Siendo la interacción CH/ π la más débil de las interacciones débiles, la dificultad para su estudio es enorme y representa un reto relevante. En nuestro grupo de investigación se demostró que la interacción D-galactosa-sistema aromático requiere de la participación de al menos tres enlaces C-H y se determinó que la contribución entálpica era de 1.0 kcal mol⁻¹ por cada enlace C-H.^[28] En un subsecuente trabajo, con el uso de experimentos de efecto nuclear Overhauser (nOe) se demostró que la interacción CH/ π se presentaba preferentemente en los protones H3, H4 y H5 del anillo de galactopiranosas.^[38,69]

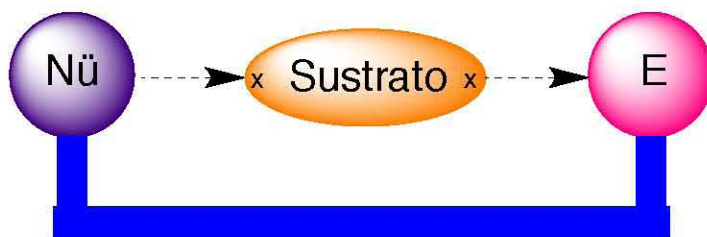
2.6 Lectinas Artificiales

Gracias al entendimiento de los procesos de reconocimiento lectina–carbohidrato, el diseño de receptores artificiales de carbohidratos cada vez cobra mas importancia en el campo de la Glicociencia.^[70] A estas receptores se les ha denominado lectinas artificiales. Uno de los mayores retos en el diseño de la lectinas artificiales es poder igualar la selectividad y la efectividad con que las lectinas son capaces de reconocer carbohidratos. Las lectinas artificiales pueden derivar de la síntesis orgánica y de biomoléculas como aptámeros (p. ej. oligonucleótidos de ARN o ADN) o lectinas modificadas genéticamente (p. ej. neolectina, lisozima mutada).^[71]

Se han desarrollado lectinas artificiales que tienen grupos $-NH_2$ ó $-OH$ que les da la posibilidad de unirse a través de puentes de hidrógeno o bien covalentemente con entre grupos $-B(OH)_2$ y los grupos hidroxilo libres de los carbohidratos.^[72,73] Un ejemplo relevante son las lectinas artificiales desarrolladas por el grupo de Davis, cuyas estructuras moleculares asemejan a una cavidad denominada “templo”.^[74] Estos receptores están diseñados para operar, por una parte, mediante interacciones CH/π y por la otra mediante puentes de hidrógeno.^[75] Así ha sido posible determinar constantes de asociación K_a en D_2O de hasta $155 M^{-1}$ para β -D-glucopiranosido. Es digno de resaltar que la efectividad que mostraron fue en medio acuoso; lo que es muy importante para aplicaciones terapéuticas. De igual forma el grupo de la Dra. Mazik ha desarrollado lectinas artificiales con estructuras moleculares similares a las reportadas por el grupo del Dr. Davis y del Dr. Roelens.^[76,77] En un estudio reciente, el grupo de la Dra. Mazik reportó un valor de asociación $K_a = 125800 M^{-1}$ para β -D-glucopiranosido en $CDCl_3$.^[44]

2.7 Catálisis Polifuncional y su Relación con la Catálisis Enzimática

Para explicar la acción catalítica de una enzima, el término catálisis polifuncional fue introducido en 1952 por Swain y Brown.^[78] Un catalizador polifuncional es el que tendrá tanto las funcionalidades de nucleófilo como de electrófilo en la misma estructura y será útil para reacciones de desplazamiento polar, ver **Esquema 2.2**.



Esquema 2.2. Representación gráfica de un catalizador polifuncional. Tomado de la referencia [78].

Los catalizadores polifuncionales presentan las siguientes similitudes con las enzimas: **1)** tienen grupos nucleofílicos y electrofílicos próximos; **2)** funcionan en soluciones neutras, a temperatura ambiente y en alta dilución; **3)** muestran alta especificidad sustrato–catalizador; **4)** presentan actividad polar mas que reactividad de radical y **5)** forman complejos catalizador–sustrato antes de reaccionar.^[78]

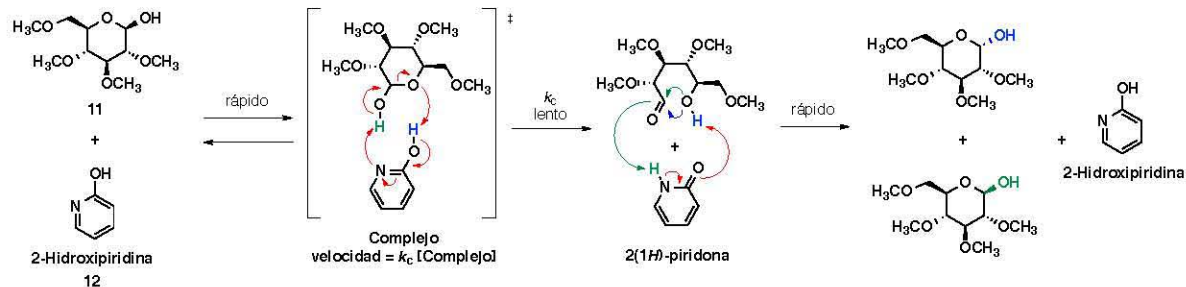
Para una enzima, el adoptar un esquema de funcionamiento de catálisis polifuncional representa eficiencia en catálisis. Algunas enzimas requieren de la participación de al menos dos grupos catalíticos, por ejemplo Ser195 e His57 en proteasas; serina, Asp52 y Glu35 en lisozima; Cys25 e His159 en papaína; His12 e His119 en ribonucleasa, etc.^[10]

2.8 Catálisis Tautomérica

Dentro de la catálisis polifuncional se encuentran los catalizadores tautoméricos; que son aquellos que contienen grupos funcionales que en el estado de transición

benceno.^[78] Una solución 0.05 M de 2-hidroxipiridina (**12**) produce mutarrotación 50 veces más rápida que una mezcla 0.05 M de piridina y 0.05 M de fenol. En su estructura molecular, la 2-hidroxipiridina (**12**) tiene el grupo funcional –OH del fenol y el nitrógeno de la piridina.^[79]

El modelo cinético de mutarrotación mostró que la mayor parte del catalizador se compleja primero con la tetrametilglucosa y es en este complejo el paso determinante de la reacción (**Esquema 2.5**). Si se utilizarían disolventes polares próticos, se podría disminuir la rapidez de reacción porque habría una interacción competitiva más fuerte entre el catalizador y el disolvente.^[79]



Esquema 2.5. Mutarrotación de 2,3,4,6-tetrametil-D-glucosa (**11**) catalizada por 2-hidroxipiridina (**12**).

2.8.2 Aminólisis Catalizada por 2(1H)-Piridonas

Otra reacción catalizada por 2(1H)-piridonas es la reacción de aminólisis del acetato de *p*-nitrofenilo con *n*-butilamina.^[80,83,84] La reacción de aminólisis de ésteres ha sido ampliamente estudiada para la síntesis de amidas y péptidos en disolventes no polares.^[85-87]

La reacción mostró una cinética de *pseudo* primer orden cuando la butilamina se administró en exceso (**Ecuación 2.1**).^[85] La reacción se representa por la expresión de rapidez, mostrada en la **Ecuación 2.2**, la cual incluye el término para la reacción de fondo auto-catalizada (k_A) y el término catalítico con la constante de rapidez k_{cat} que depende linealmente de la concentración de la amina y del catalizador.^[80]

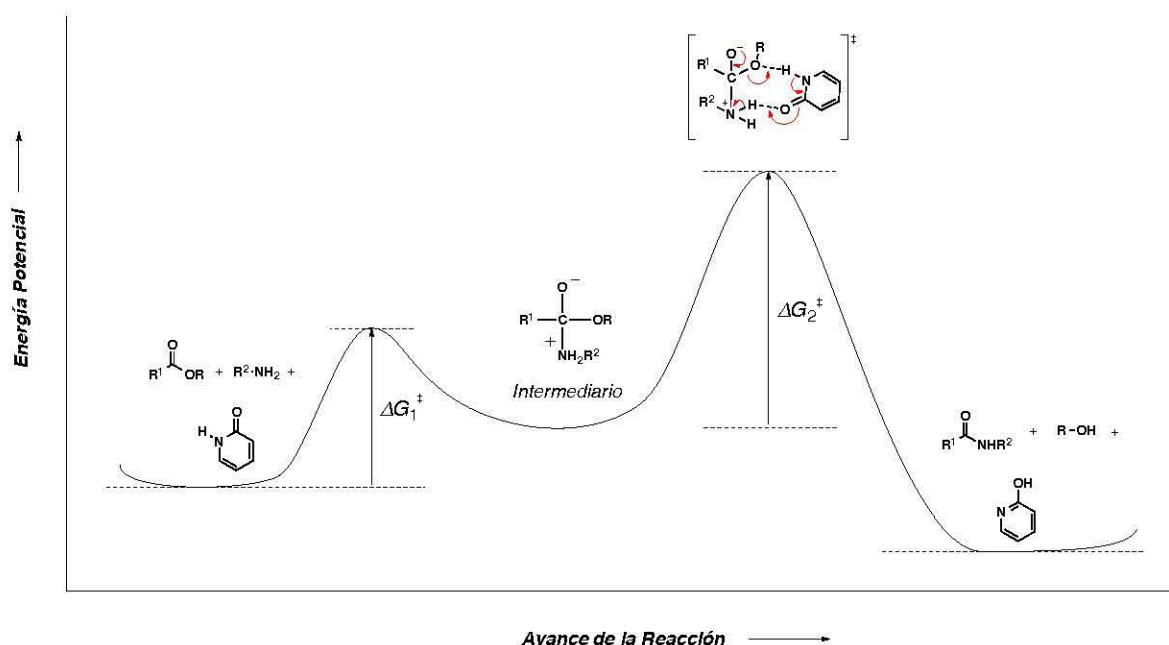
$$[\text{éster}] = [\text{éster}]_0 e^{(-k_{obs}t)}$$

Ecuación 2.1

$$k_{obs} = k_A[\text{amina}]^2 + k_{cat}[\text{amina}][\text{catalizador}]$$

Ecuación 2.2

Existen pruebas experimentales y teóricas que indican que el mecanismo de aminólisis comienza por la adición de la butilamina al carbono del carbonilo, de tal forma que se genera un intermediario estable (**Esquema 2.6**).



Esquema 2.6. Mecanismo para la aminólisis de ésteres aromáticos catalizada por 2(1H)-piridona (12).

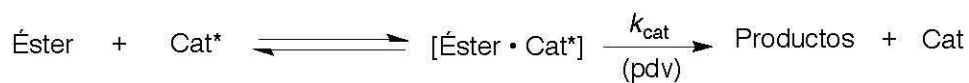
Este intermediario está en equilibrio pues puede regresar a los reactivos de partida. Después en el intermediario se requiere expulsar el grupo -OR para llegar a los productos; este paso representa el paso determinante de la rapidez de reacción, pues el valor de la energía ΔG_2^\ddagger es mayor que el ΔG_1^\ddagger (regresar a los reactivos). El catalizador 2(1H)-piridona cataliza la expulsión del grupo -OR del intermediario como alcohol HO-R , como se muestra en el **Esquema 2.6**. Si la reacción sucede sin catalizador, entonces una segunda molécula de butilamina acepta el protón del nitrógeno del intermediario (I) y el grupo -OR tiene que salir en estado no-protonado, es decir como alcóxido (RO^-), lo cual eleva el valor de

ΔG_2^\ddagger . El valor de pK_a del grupo RO^- es mucho mas alto que el del ROH, por lo tanto el grupo ROH es mejor grupo saliente, como es de esperarse^[87]

Watson y colaboradores^[88,89] afirman que el mecanismo corresponde a una catálisis básica general.^[80,85,90] Dos observaciones sustentan el mecanismo concertado: **1)** las aminas terciarias son menos eficientes que las aminas primarias, **2)** el factor estérico, pues cuando se emplean aminas que están mas impedidas, la catálisis es menos eficiente.^[90] Así la catálisis depende de la naturaleza y estructura de la base empleada; a diferencia de la catálisis específica en donde la estructura y capacidad básica de la amina es irrelevante. La alta eficiencia de la 2(1*H*)-piridona (**12**) comparada con aminas que presentan valores de pK_a elevados, se debe a su capacidad de formar puentes de hidrógeno con el sustrato.^[89,91]

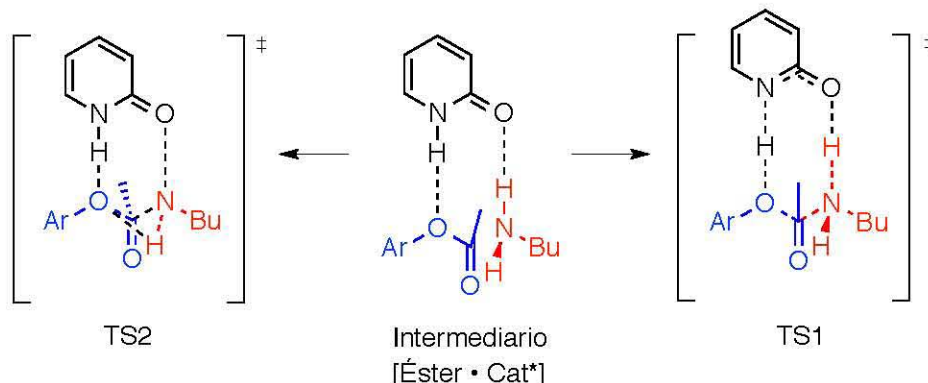
Los autores L. Wang y H. Zipse^[80] encontraron que la 3-ciano-6-metil-2(1*H*)-piridona era tres veces mas eficiente que la 2(1*H*)-piridona (**12**) en la aminólisis de butilamina con acetato de 4-nitrofenilo en clorobenceno. Atribuyeron que la sustitución en posición 3 de la 2(1*H*)-piridona con un sustituyente electro-atractor potencia la acidez del tautómero lactama, a pesar del impedimento estérico que generaría el grupo metilo en posición 6. Las desventajas de estos catalizadores es su tendencia a formar dímeros y su muy baja solubilidad.

Sin embargo en un estudio mas reciente, Zipse *et al.*^[84] propusieron que la modificación estructural de 2(1*H*)-piridona no afectó de manera significativa el rendimiento catalítico. Los autores proponen que en el mecanismo de aminólisis primero se formase un complejo ternario 2(1*H*)-piridona-éster-butilamina y que la formación del enlace C–N fuese el paso determinante de la rapidez, ver **Esquema 2.7**.



Cat* = Complejo catalizador–amina

(pdv) = paso determinante de la velocidad



Esquema 2.7. Mecanismo de reacción de aminólisis catalizada por 2(1*H*)-piridona (**12**) propuesto por Wang y Zipse.^[84] Formación de un intermediario ternario de preequilibrio piridona–éster–butilamina. Se muestran la estructura de este intermediario así como los dos posibles estados de transición (TS1 y TS2) que llevarán a los productos.

Mas bien el catalizador 2(1*H*)-piridona provee un ambiente de enlaces de puentes de hidrógeno particularmente favorable para que se forme un intermediario ternario de pre-equilibrio piridona–éster–butilamina. Con los resultados de cinética, los autores no pudieron descartar que estado de transición de aminólisis (ya sea TS1 o TS2 del **Esquema 2.7**), precedía al intermediario mencionado, pero afirmaron que es muy probable que este intermediario ternario se forme en solución, pues la 2(1*H*)-piridona (**12**) no forma agregados (dímeros) en presencia de *n*-BuNH₂.

2.9 Estudios de Afinidad Molecular por ¹H–RMN

En química supramolecular es de gran importancia conocer la asociación entre un ligante (*G*) y su receptor (*H*). La titulación supramolecular es un método para determinar la constante de afinidad (*K_a*) y consiste en adicionar alícuotas de concentración conocida del ligante (*G*) a una solución del receptor (*H*).^[92] La elección del receptor es arbitraria pero esta sustentada en los criterios de

solubilidad, costo, disponibilidad (cuando su síntesis es compleja), etc., ya que la concentración del receptor (H) permanecerá constante durante la titulación. Se formará entonces el complejo (H_mG_n), con estequiometría $m : n$ ($1 : 1$, $1 : 2$, $2 : 1$, etc.).

Las titulaciones supramoleculares se pueden hacer por diferentes metodologías experimentales. Las más usadas son la RMN y la espectroscopía UV-Vis, sin embargo también existen otras como la fluorescencia y la calorimetría. La elección dependerá de diferentes factores como el valor de la K_a ; para $K_a < 10^5 \text{ M}^{-1}$ se utiliza RMN, para valores mayores a estos se usa la UV-Vis (p. ej. hasta 10^9 M^{-1} para sistemas $1 : 1$). Si se busca la aparición o extinción de la fluorescencia como consecuencia de unión molecular, la fluorescencia es la técnica usada. Por último la calorimetría es una técnica muy poderosa pero costosa, y permite obtener información sobre la entalpía (ΔH) de unión.

2.9.1 Sistema 1:1

El sistema con estequiometría 1:1 puede ser representado por la ecuación:



de la cual se deriva la expresión para K_a

$$K_a = \frac{[HG]}{[H][G]} \quad \text{Ecuación 2.4}$$

Es necesario conocer el valor de $[HG]$ para calcular K_a . En experimentos de titulación se construye una gráfica hipérbola, llamada **isoterma de unión** (en inglés *binding isotherm*), que resulta de graficar el cambio de una respuesta de una medición experimental (ΔY) contra los equivalentes adicionados de ligante (G). La **isoterma de unión** resultante se ajusta entonces a un modelo matemático no lineal de acuerdo al sistema de estequiometría que se asuma en un principio (ya sea $1 : 1$, $1 : 2$, $2 : 1$, etc.), y el ajuste arrojará el valor aproximado de K_a . El

cambio físico (Y) puede considerarse como el conjunto de los componentes individuales de acuerdo a la ecuación:

$$Y = Y_H f_H + Y_G f_G + Y_{HG} f_{HG} \quad \text{Ecuación 2.5}$$

donde $f_X = \frac{[X]}{[X]_0}$ es la fracción molar de X . Esta ecuación proviene de la definición de $[H]_0$ y $[G]_0$ en las siguientes ecuaciones:

$$[H]_0 = [H] + [HG] \quad \text{Ecuación 2.6}$$

$$[G]_0 = [G] + [HG] \quad \text{Ecuación 2.7}$$

Desafortunadamente $[G]$ no puede ser medida directamente, por lo que se usan la ecuación cuadrática (**Ecuación 2.8**) y su solución (**Ecuación 2.9**),

$$[HG]^2 - [HG] \left([G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} \right) - [H]_0 [G]_0 = 0 \quad \text{Ecuación 2.8}$$

$$[HG] = \frac{1}{2} \left([G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\left([G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} \right)^2 + 4[H]_0 [G]_0} \quad \text{Ecuación 2.9}$$

Para utilizar la **Ecuación 2.9** se necesitan conocer las concentraciones iniciales $[H]_0$ y $[G]_0$. Entonces de la **Ecuación 2.9** se pueden generar soluciones a la **Ecuación 2.5**. Los cambios de la señal medida en $^1\text{H-RMN}$ se relacionan con la relación $\frac{[HG]}{[H]_0}$ mediante la **Ecuación 2.10**:

$$\Delta\delta = \delta_{\Delta HG} \left(\frac{[HG]}{[H]_0} \right) \quad \text{Ecuación 2.10}$$

Entonces el valor $[HG]$ obtenido de la **Ecuación 2.9** se puede sustituir en la **Ecuación 2.10**. En la práctica, el software necesita los valores iniciales K_a y $\delta_{\Delta HG}$ como valores de referencia inicial para así calcular $\Delta\delta$ y compararlo con el valor de $\Delta\delta$ experimental. Este proceso se realiza de forma iterativa hasta encontrar un buen ajuste entre la **Ecuación 2.10** y los datos experimentales.

En la revisión de Thordarson^[92] se menciona que la disponibilidad de software y los recursos computacionales actuales son suficientes para hacer ajustes de regresión no lineal y que el uso de transformaciones lineales ya no es aceptable. Estos ajustes lineales son muy conocidos como por ejemplo el ajuste

Bensi-Hildebrand mejor conocido como ajuste Lineweaver–Burke, el ajuste Scott o transformación Hanse-Woolf y el ajuste Scatchard. El hacer ajustes lineales conllevaría a tener errores que distorsionarían los valores experimentales, pues se hacen ciertas suposiciones como decir que $[G] \approx [G]_0$ (cuando el ligante está en exceso) o que $Y_{HG} = Y$ al final de la titulación.

En esa misma revisión se recomienda no usar el método “*Job plot*” para cuando se quiere determinar la estequiometría. El método “*Job plot*” solamente es útil cuando la estequiometría es 1 : 1, para los casos 1 : 2, 2 : 1 ya no es un método confiable. Esto se debe a que por ejemplo en la situación $\frac{m}{n} = \frac{1}{2}$ por ejemplo, los agregados (HG) y (HG_2) tienen diferentes propiedades físicas y ya no hay dependencia lineal con δ_{obs} . En este apartado conviene mencionar la cooperación del ligante hacia con el receptor (del inglés *cooperativity*), cuando en la asociación supramolecular el valor de K_2 de la **Ecuación 2.11**



resulta ser mayor que el valor de K_1 de la **Ecuación 2.12**



Se puede pensar que la cooperación aparece cuando hay interacciones electrostáticas entre los ligantes (G) cuando se encuentran unidos al receptor (H). Contrariamente existe la anti-cooperación cuando el valor de K_2 de unión es menor que el de K_1 , debido por ejemplo a la repulsión entre los ligantes (G) cuando están unidos al receptor (H).

2.9.2 Análisis Global de Datos

El análisis global disminuye el error comparado con el ajuste local de datos . Es muy útil en situaciones complejas como en sistemas 1 : 2 de tipo cooperativo. Entonces cuando existen diferentes valores para una misma titulación, es posible ajustar estos datos de manera simultánea o global. Al final este ajuste global

mejora considerablemente el valor final de K_a . Por ejemplo en $^1\text{H-RMN}$ si existe más de una señal relacionada a la asociación molecular, entonces el ajuste se hará con los valores de $\Delta\delta$ de cada señal. Es así que el ajustar estos datos de manera simultánea “global” mejora considerablemente el valor final de K_a . La ecuación para el ajuste global es

$$\sum_{j=1}^n \Delta\delta_i = \sum_{j=1}^n \delta_{\Delta HG_i} \left(\frac{[HG]}{[H]_0} \right) \quad \text{Ecuación 2.13}$$

2.9.3 Evaluación de la Calidad del Ajuste

Cuando se tienen los datos ajustados a un modelo de estequiometría, es necesario evaluar si los datos se ajustan o no al modelo. Para tal efecto existe el gráfico de residuales. Este gráfico muestra la variación del ajuste (y_{ajuste}) de cada punto, es decir la diferencia entre el y_{datos} y el y_{calc} en función del ligante adicionado ($[G]_0$). Idealmente, el gráfico de residuales debe estar distribuido aleatoriamente por encima y por debajo de la línea de cero. Una tendencia sistemática indica un ajuste pobre.

El otro análisis es la incertidumbre de los resultados. El error estándar o el también llamado error asintótico estándar, que se usa para calcular los intervalos con 95 % de confianza (aproximadamente dos veces el error estándar). Ambos análisis tendrán repercusiones en la decisión de continuar con el modelo propuesto o de cambiar el modelo y hacer un nuevo análisis. Es importante además, tomar en cuenta que las titulaciones deben hacerse por triplicado con temperatura constante (la misma para cada titulación), se deben probar diferentes concentraciones y tener en cuenta la pureza de los disolventes, del ligante y del receptor.

2.10 Estudio de las Interacciones CH/ π con Modelado Molecular

El modelado molecular es un campo que ha adquirido la madurez necesaria para poder estudiar sistemas de alta complejidad y flexibilidad como lo son los carbohidratos (monosacáridos, oligosacáridos, glicoproteínas, glicolípidos, etc.).^[93]

La teoría de los funcionales de la densidad (DFT, por sus siglas en inglés) ha sido utilizada para el estudio de interacciones débiles no covalentes: puente de hidrógeno, transferencia de carga, dipolo-dipolo, van der Waals (π - π y CH/ π , principalmente).^[94,95] Por ejemplo se ha usado para el estudio de interacciones CH/ π en sistemas metano/benceno, acetileno/benceno y amoníaco/benceno con valores de energía cercanos a los determinados experimentalmente.^[96,97]

Para el estudio adecuado de las interacciones CH/ π resulta necesario utilizar funcionales de la densidad que incluyen circunstancialmente, términos de dispersión.^[98] Los funcionales desarrollados por Truhlar M05, M05-2X,^[99] M06, M06-2X,^[98] MPWB1K y MPW1B95,^[94] los desarrollados por Grimme B2PLYP, B2PLYPD y B97D y los desarrollados por Goddard X3LYP son los más utilizados para el estudio de interacciones débiles no covalentes.^[100,101] Para el cálculo de energías de reacción y de activación con la teoría DFT, ha resultado más efectiva la inclusión de funciones difusas a los conjuntos de bases de doble ζ que incrementar el conjunto de base a triple ζ .^[102]

Es importante establecer que dado el fracaso absoluto de los funcionales *ab initio*, ha sido necesario realizar ajustes con valores experimentales confiables, de modo que, al día de hoy no se conocen las razones físicas por lo que los funcionales híbridos son capaces de describir correctamente interacciones a larga distancia.

2.10.1 Corrección del Error por Superposición de Bases (BSSE)

Es importante introducir una operación para corregir el error por superposición de bases (BSSE, por sus siglas en inglés). Este error hace que se sobrestime la energía de formación del complejo y además provoca que los componentes de los complejos se encuentren mas cercanos.^[96,99,100] Dicho error es muy común y afecta al cálculo de interacciones no covalentes en complejos supramoleculares.^[97] La corrección *counterpoise* propuesta por Boys y Bernardi se ha popularizado y está incluida en el paquete Gaussian09.^[103] Existen nuevas aproximaciones para corregir el BSSE, por ejemplo la corrección geométrica, que utiliza menos recursos y está pensada para sistemas grandes como complejos ligante-proteína.^[104,105]

2.10.2 Caso de Estudio Complejo Binario Benceno–Acetileno

El caso del complejo binario benceno–acetileno es un ejemplo adecuado para mostrar la efectividad de los cálculos DFT en predecir resultados de interacciones CH/ π que se acercan a los valores experimentales. Los cálculos para el dímero benceno–acetileno con el funcional M06-2X/6-311++G(d,p), arrojaron los valores de distancia H $\cdots\pi$ de 2.393 Å y de la energía de interacción de 2.91 kcal mol⁻¹.^[97]

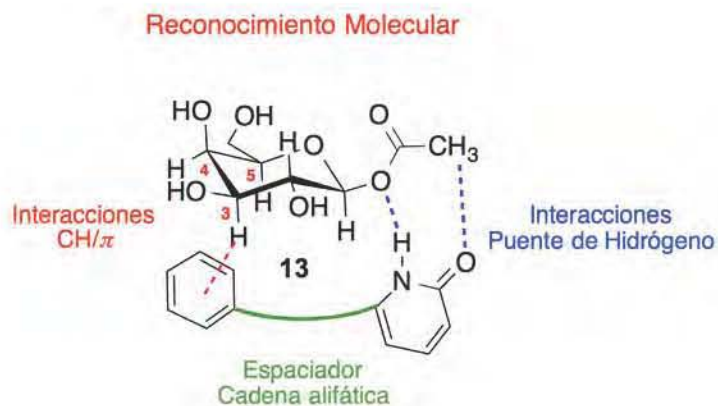
El valor de la distancia H $\cdots\pi$ calculado se aproximó al reportado para el cocrystal benceno-acetonitrilo^[106] (distancia HCC–H $\cdots\pi$ de 2.447 Å y 2.462 Å, a 201 K y 123 K, respectivamente) y el dímero benceno-acetonitrilo en fase gaseosa (HCC–H $\cdots\pi$ de 2.4921 Å y la energía de interacción de 1.69 kcal mol⁻¹).^[107] El valor de energía calculado se aproxima mas a aquel reportado por Shibasaki y colaboradores^[108] de 2.7 ± 0.2 kcal mol⁻¹ obtenido por espectroscopía de ionización de multifotón de dos colores.

3 Estudios Computacionales

3.1 Diseño de los Complejos Binarios Supramoleculares Acetil Galactopiranosido–2(1*H*)-Piridona

Para todos los sistemas estudiados se hicieron cálculos de optimización completa de la geometría con corrección del error por superposición de bases (BSSE, por sus siglas en inglés). Los complejos binarios supramoleculares, formados con 1-*O*-acetil- β -D-galactopiranosido (**13**) y diferentes receptores 2(1*H*)-piridonas sustituidas, fueron optimizados usando el nivel de teoría M06-2X/6-31+G(d,p) implementado en Gaussian09.^[109] Es importante señalar que las geometrías de partida fueron construidas ex profeso para que el carbohidrato pudiera generar interacciones CH/ π con el receptor. De esta manera el mínimo energético optimizado tendría la geometría mas próxima a la de partida (así se reduce el espacio de exploración de la superficie de energía potencial, con lo cual se reduce el costo computacional). El sustrato **13** se evaluó con los grupos hidroxilo libres; de esa manera se formarían puentes de hidrógeno intramoleculares que disminuyen las conformaciones adicionales si tuviera los grupos –OCH₃. Sin embargo, como se verá en la sección de síntesis, en los experimentos se usó el derivado permetilado para evitar el puente de hidrógeno que es dominante en el reconocimiento molecular y que impediría apreciar la interacción CH/ π .

El mejor receptor mantendría en su estructura molecular, la distancia óptima entre el grupo funcional 2(1*H*)-piridona (sitio de catálisis) y el sitio de reconocimiento (grupo sustituyente aromático). El sitio de reconocimiento sería el lugar en donde se llevarían a cabo las interacciones CH/ π entre los enlaces C–H del carbohidrato y el anillo aromático del receptor, como se muestra en el **Esquema 3.1**.



Esquema 3.1. Modo de interacción propuesto para el reconocimiento entre el 1-*O*-acetil- β -D-galactopiranosido (**13**) y los diferentes receptores 2(*1H*)-piridona.

El diseño estructural consistió en encontrar al grupo espaciador que mantenga la distancia adecuada para que el receptor pueda reconocer el sustrato. El grupo espaciador es la sección estructural en el receptor que funciona de unión entre el sitio de reconocimiento a través de interacciones CH/ π y el sitio de reacción. Además del anillo de fenilo se evaluaron otros grupos aromáticos que pueden servir como sitios de reconocimiento (p. ej. furano, indol, 1,4-bifenilo, 1,3-benzodioxol). Los receptores se evaluaron manteniendo el grupo espaciador en las posiciones 5 ó 6 del anillo de piridona.

En la **Figura 3.1** se muestran todos los receptores que fueron evaluados computacionalmente en el complejo binario receptor-galactopiranosido. La 2(*1H*)-piridona (**12**), fue utilizada para formar el complejo binario de referencia (el receptor **12** no presenta ninguna sustitución). El grupo metileno $-\text{CH}_2-$ fue el grupo espaciador mas corto utilizado, y correspondió a las 2(*1H*)-piridonas **14** a **22**. Con la finalidad de evaluar la estabilidad de formación complejo cuando las interacciones CH/ π no se forman, en los receptores **15**, **22**, **27**, **29**, **31** y **34** se substituyó el anillo aromático de 6 átomos de carbono por otro no aromático (ciclohexilo).

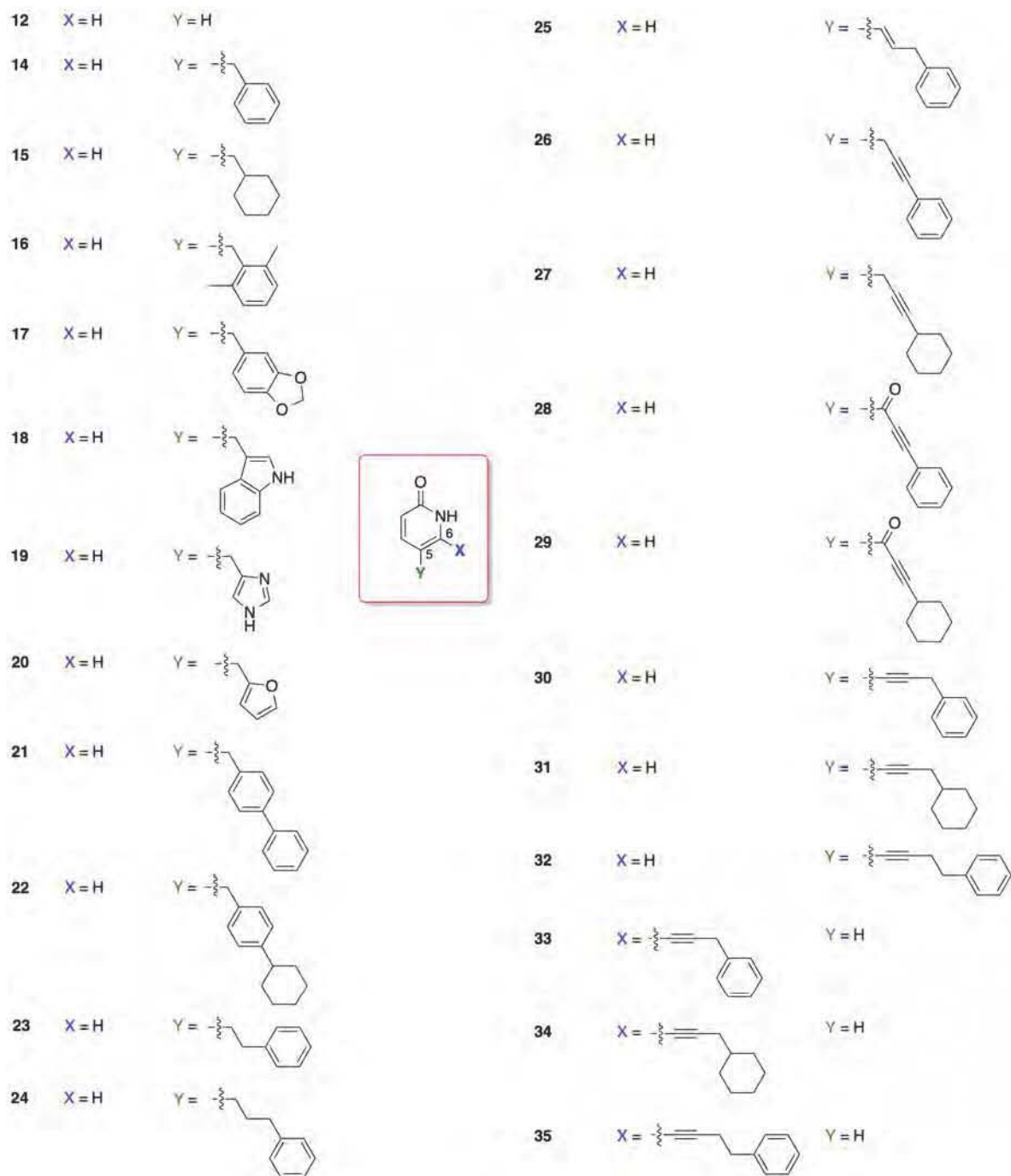


Figura 3.1. Diversos receptores 2(1*H*)-piridonas 5- y 6-sustituidos optimizados en el complejo binario supramolecular receptor–acetil galactopiranosido (13).

Los espaciadores con fragmentos de etilo, propilo y vinilo fueron evaluados en los receptores **23**, **24** y **25**, respectivamente. Para los demás receptores (**26–35**) se utilizó el grupo 1-propinilo como espaciador, excepto en los receptores **32** y

35 dónde se evaluó al grupo 1-butinilo. Para los receptores **28** y **29** fue evaluado el grupo espaciador propargilcetona.

Tabla 3.1. Energías de interacción calculadas para los complejos binarios supramoleculares 1-*O*-acetil- β -D-galactopiranosido-2(1*H*)-piridona (**13*12–13*35**) al nivel M06-2X/6-31+G(d,p).^{a,b,c,d}

Complejo	ΔE_{Total}	Complejo	ΔE_{Total}	Complejo	ΔE_{Total}
13*12	-9.5 (-11.0)	13*21	-12.9	13*29	-11.1
13*14	-12.4 (-11.8)	13*22	+5.6	13*30	-12.7
13*15	-10.5 (-10.7)	13*23	+4.5	13*31	-11.4
13*16	-10.7 (-9.5)	13*24	+4.1	13*32	-11.4
13*17	-15.0	13*25	-11.9	13*33	-15.2 (-14.1)
13*18	-12.8	13*26	-13.4	13*34	-13.4 (-11.6)
13*19	-13.9	13*27	-11.7	13*35	-13.8 (-14.3)
13*20	-11.7	13*28	-12.5		

^a Energías de formación del complejo ΔE calculadas de acuerdo a la ecuación $\Delta E_{\text{Total}} = E_{\text{complejo}} - \sum E_{\text{reactivos}}$. ^b Entre paréntesis energías calculadas con corrección del BSSE, comando *counterpoise* (ΔE_{CP}). ^c Modelo sin disolvente, temperatura 0 K. ^d Todas las energías carecen de frecuencias negativas y están dadas en kcal mol⁻¹.

En la **Tabla 3.1** se concentran los valores de energía asociados a los complejos binarios supramoleculares **13*12** a **13*35**. La energía de formación corregida del error por superposición de bases (ΔE_c) para el complejo binario supramolecular **13*12**, complejo formado con el receptor 2(1*H*)-piridona (**12**) (en el cual solo interactúa el grupo piridona con el sustrato), fue tomada como energía de referencia, la cual resultó de -11.0 kcal mol⁻¹. Para este complejo solamente se observaron las interacciones tipo puente de hidrógeno entre el enlace N–H de la 2(1*H*)-piridona con el oxígeno éster del grupo acetilo del carbohidrato **13**, N–H---OAc y entre el grupo carbonilo de la piridona con el enlace C–H del grupo acetilo (C=O---H–C) del galactopiranosido **13**.

En las siguientes secciones se describirán los complejos binarios supramoleculares formados por los diferentes receptores 2(1*H*)-piridonas. Cada sección se discute de acuerdo a la estructura molecular del receptor, es decir por sus variantes estructurales en el grupo espaciador y en el grupo de reconocimiento.

3.2 Receptores con Grupo Metileno como Espaciador

Como se mencionó antes, el grupo espaciador fue fundamental para el diseño de los receptores. Se evaluó al grupo metileno $-\text{CH}_2-$ como el grupo espaciador mas corto. El complejo binario **13*14** tuvo como receptor a la 5-bencil-2(1*H*)-piridona (**14**), cuya distancia de separación entre el átomo de nitrógeno de piridona y el carbono 4 del anillo aromático fue de 6.08 Å. Esta distancia permitió al receptor interactuar con el carbohidrato en su cara alfa, ver **Figura 3.2**.

La distancia calculada entre el carbono del grupo carbonilo del grupo acetilo y el hidrógeno H4 del galactopiranosido **13** fue de 5.78 Å. Se aprecia que el enlace C–H de la posición 5 del galactopiranosido **13** está apuntando directamente hacia el centro del anillo aromático del receptor y está orientado casi perpendicular con el plano del anillo aromático (ángulo 162.2° y 2.50 Å de separación entre el centro del anillo y el enlace C–H). Esta observación indicó que se formó una interacción CH/ π . La energía del complejo $-11.8 \text{ kcal mol}^{-1}$, resultó ser $0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ mas estable que aquella para el complejo **13*12**. Éste resultado mostró que la interacción CH/ π podría conferirle $0.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ de estabilidad al complejo.

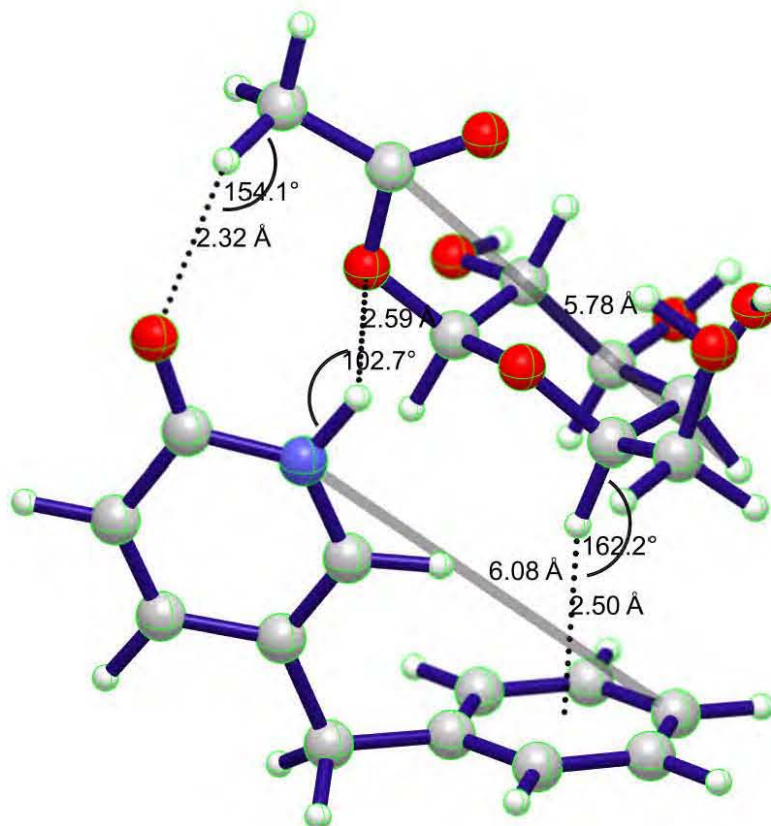


Figura 3.2. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular **13*14**. En línea punteada se muestran las interacciones débiles (puente de hidrógeno y CH/π). Las líneas continuas anchas de color gris muestran la distancia interatómica. Corresponde a la geometría calculada con corrección del BSSE.

El efecto que tienen las interacciones CH/π en la estabilidad y en la geometría del complejo **13*14**, se observó al comparar la estabilidad con el complejo binario **13*15**. En este complejo el anillo fenilo del receptor **13*14** se sustituyó por el anillo de ciclohexilo. En la **Figura 3.3** se muestra el gráfica molecular para el complejo binario **13*15**.

A este complejo binario entonces se le eliminaría la posibilidad de formar interacciones adicionales CH/π además de que se le conferiría cierto impedimento estérico por parte del grupo ciclohexilo. El complejo binario **13*15** resultó *ca.* $1.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ menos estable que el complejo binario **13*14**. Al igual que en el complejo binario **13*12**, esta diferencia en energía podría atribuirse a la ausencia

de formación de interacciones CH/π . El grupo ciclohexilo quedó situado en el lado opuesto al carbohidrato; de esta manera se maximizaría las interacciones puente de hidrógeno entre el grupo OAc del carbohidrato **13** y el enlace N–H de la piridona (distancia 2.56 Å) y la interacción entre el grupo $-\text{CH}_3$ y el átomo de oxígeno O=C de la piridona (distancia 2.18 Å).

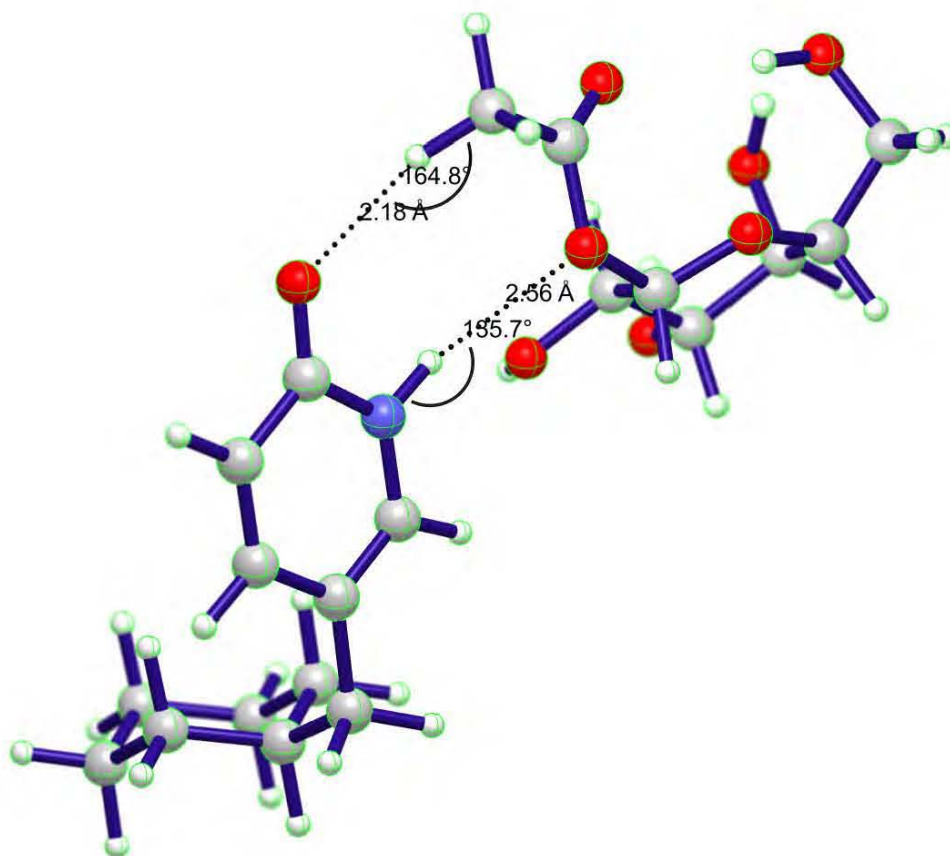


Figura 3.3. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular **13*15**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno. Corresponde a la geometría calculada con corrección del BSSE.

En el complejo binario **13*16** se estudió a la 2,6-dimetilbencil-2(1*H*)-piridona (**16**) con el objeto de evaluar la fuerza de la interacción CH/π cuando el anillo aromático se encontrara estéricamente impedido por grupos metilo. La energía se calculó de $-9.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ ($1.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ menos estable que el complejo binario de referencia, complejo **13*12**). En la **Figura 3.4** se muestra la geometría molecular para el complejo binario **13*16**. Un grupo metilo del anillo aromático se dispone por

debajo del anillo de carbohidrato **13**. El grupo $-\text{CH}_3$ del grupo acetilo interaccionaba con el oxígeno $\text{O}=\text{C}$ de la piridona a 2.36 Å de distancia. La inestabilidad en este complejo se pudiera deber al impedimento estérico que generaría el grupo metilo que se encuentra por debajo del carbohidrato. En este complejo posiblemente las interacciones CH/π no se favorecen.

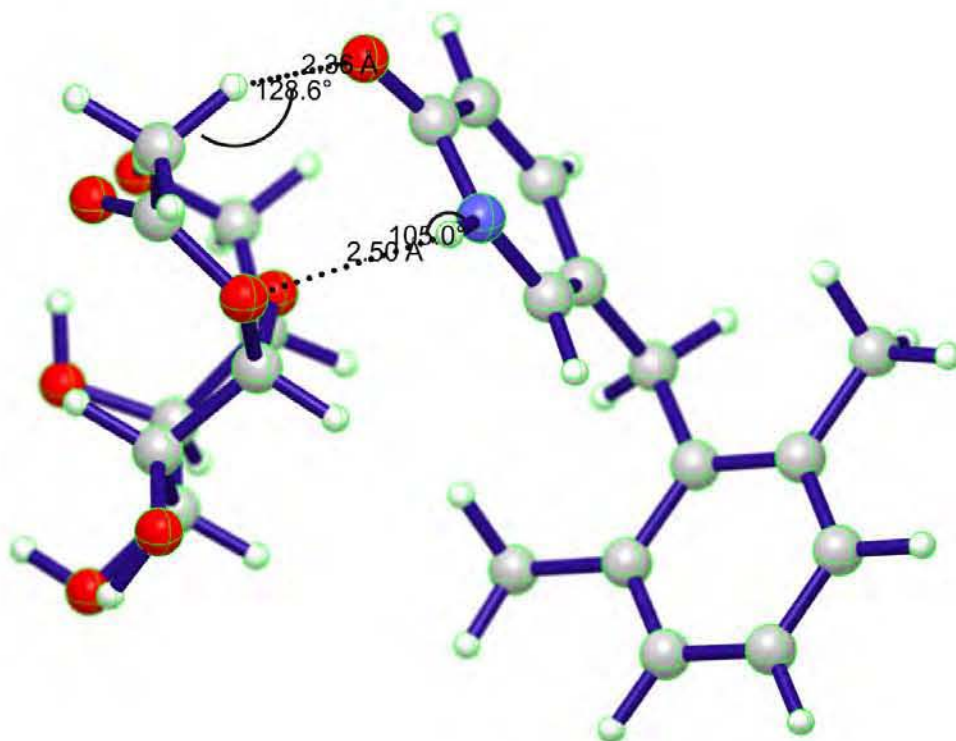


Figura 3.4. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular **13*16**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno. Corresponde a la geometría calculada con corrección del BSSE.

En los complejos binarios **13*17** a **13*22** se exploró la estabilidad del complejo utilizando diferentes grupos aromáticos como receptores y manteniendo al mismo espaciador metileno ($-\text{CH}_2-$) en todos los complejos. Estos complejos binarios fueron calculados sin la corrección del BSSE pero se incluyeron en esta tesis como información comparativa e ilustrativa.

En el complejo binario **13*17** se evaluó la 5-(1,3-benzodioxol-5-il-metil)-2(1*H*)-piridona (**17**), la cual se propuso como un anillo que tendría más densidad

electrónica por tener al grupo metilendioxi como grupo electrodonador, ver **Figura 3.5**. Se observa que el receptor tomó la forma de una cavidad de manera similar que en el complejo binario **13*14**. La energía calculada fue de $-15.0 \text{ kcal mol}^{-1}$, es decir resultó $5.5 \text{ kcal mol}^{-1}$ mas estable que el complejo **13*12** (esta comparación se hizo con el valor sin corrección del BSSE del complejo **13*12**, $-9.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, ver **Tabla 3.1**, pagina 28). Esta alta estabilidad se reflejaría posiblemente en la capacidad del anillo de 1,3-benzodioxol de formar interacciones CH/π mas estabilizantes.

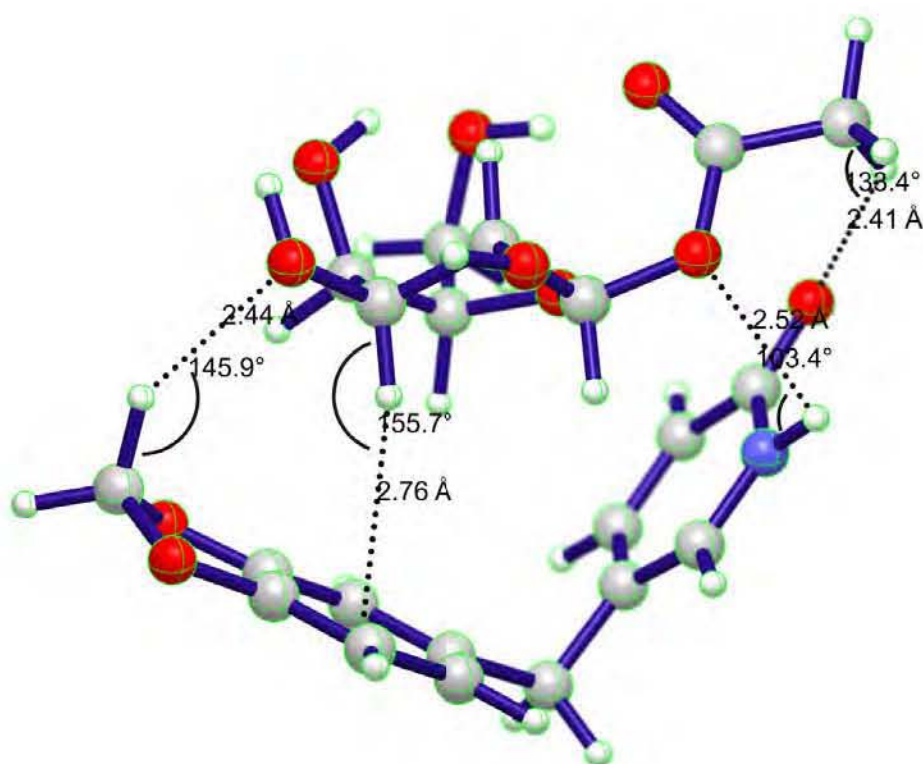


Figura 3.5. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular **13*17**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/π .

El protón de la posición 3 del anillo del galactopiranosido **13** apunta directamente al centro del anillo aromático con una distancia de 2.76 \AA , con un ángulo $\text{CH}---(\text{Ar})$ de 155.7° . Esta interacción CH/π fue muy parecida a aquella en el complejo binario **13*14**. Se observó una interacción adicional entre un átomo de hidrógeno del grupo metileno $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ y el átomo de oxígeno del grupo

hidroxilo de la posición 3 del anillo del galactopiranosido. La distancia O---HC fue de 2.44 Å y el ángulo de 145.9°. Esta interacción C—H---O contribuiría también a la estabilidad del complejo binario **13*17**.

En el complejo binario **13*18** se evaluó al anillo 3-indolilo. El indol tiene una gran importancia en el reconocimiento molecular de carbohidratos, pues el aminoácido que lo contiene (triptófano), se encuentra repetidamente en las cavidades de proteínas que reconocen carbohidratos (*p. ej.* lectinas).^[15] La energía del complejo binario **13*18** resultó muy similar a aquella del complejo binario **13*14** (sin corrección del BSSE), -12.8 y -12.4 kcal mol⁻¹, respectivamente. En la **Figura 3.6** se muestra la gráfica molecular para el complejo **13*18**.

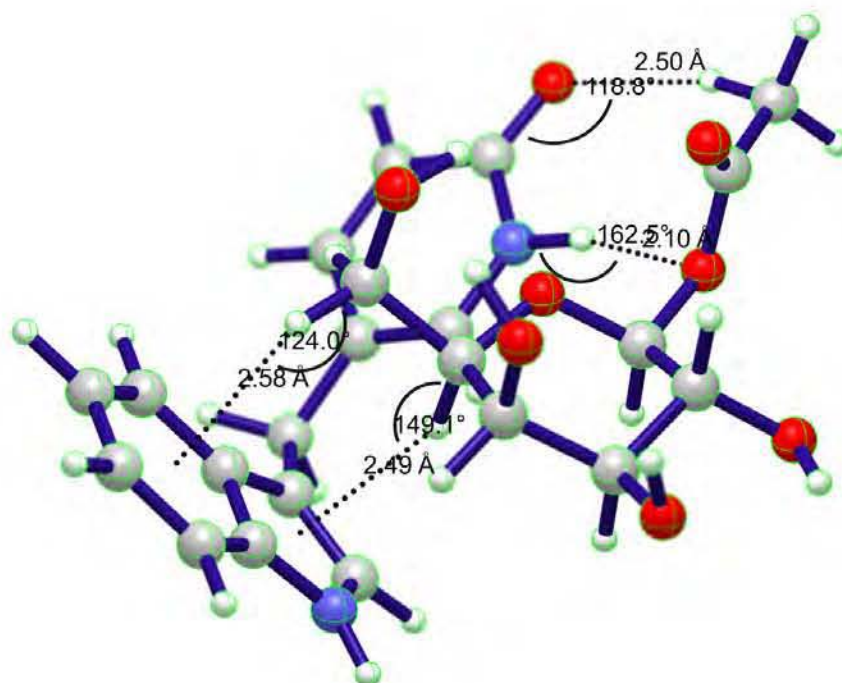


Figura 3.6. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular **13*18**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/π.

De igual forma el receptor formó una cavidad donde el carbohidrato podría disponerse. En este caso el anillo del galactopiranosido **13** se ladeó presentando el grupo $-\text{CH}_2\text{OH}$ hacia la parte fenilo del grupo indol, y el protón de la posición 5 se acercó hacia el anillo pirrol del grupo indol. Parecería que este protón por tener

menos densidad electrónica (pues se encuentra vecino al heteroátomo de oxígeno del anillo del galactopiranosido), pudiera favorecer una interacción CH/ π más estabilizante. El protón estaba situado a 2.49 Å del centro del anillo de pirrol con un ángulo 149.1°. Una segunda interacción CH/ π pudiera darse entre el grupo –CH₂OH del galactopiranosido y el anillo de fenilo del grupo indol; un protón de la posición 6 se encuentra a 2.58 Å de distancia y un ángulo de 124.0°. Posiblemente esta interacción adicional le otorgaría 0.4 kcal mol⁻¹ de estabilidad frente al receptor **13*14**, que tenía solamente una interacción CH/ π .

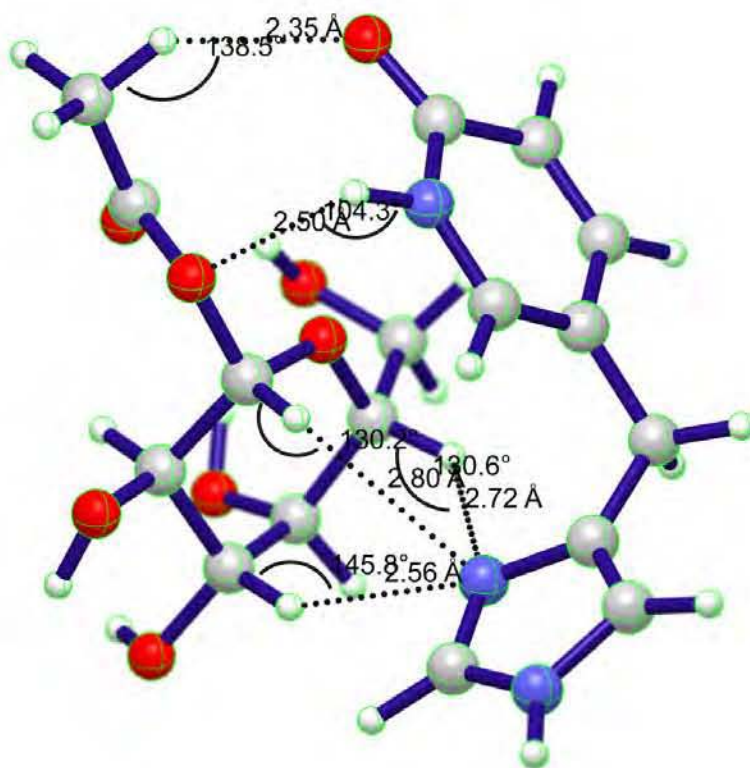


Figura 3.7. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular **13*19**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/ π .

En el complejo binario **13*19** se evaluó la cadena espaciadora –CH₂– con el grupo imidazol 4-sustituído. El anillo imidazol se encuentra también implicado en el reconocimiento molecular de carbohidratos, pues se encuentra en los residuos de histidina que están presentes en los sitios de unión a carbohidratos de lectinas, aunque la interacción dominante es el puente de hidrógeno.^[15] La energía del

complejo resultó de $-13.9 \text{ kcal mol}^{-1}$. En la **Figura 3.7** se muestra la gráfica molecular del complejo binario **13*19**. Al observar su arreglo espacial, el anillo del galactopiranosido **13** se localizaba en posición vertical perpendicular al anillo de imidazol. La cara alfa con los protones C–H de las posiciones 1, 3 y 5 de **13** se encontraban apuntando hacia uno de los heteroátomos de nitrógeno del anillo imidazol con una distancia promedio de 2.69 \AA .

De esta manera se formaron tres interacciones C–H---n. Del extremo de piridona las interacciones C=O---H–CH₂ y N–H---OAc se conservaron como en los complejos anteriores, con distancias de 2.35 y 2.50 \AA , respectivamente. En este complejo binario **13*19** las interacciones C–H---N fueron las que predominaron y otorgaron una mayor estabilidad.

El complejo binario **13*20** incluye al heterociclo de furano. Al igual que el anillo de imidazol, el furano es un anillo de 5 miembros pero con solamente un heteroátomo (oxígeno). La energía del complejo calculada fue de $-11.7 \text{ kcal mol}^{-1}$, lo que representó una disminución de ca. $2.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ respecto al complejo binario que contenía al anillo de imidazol (**13*19**). La gráfica molecular para el complejo binario **13*20** se muestra en la **Figura 3.8**.

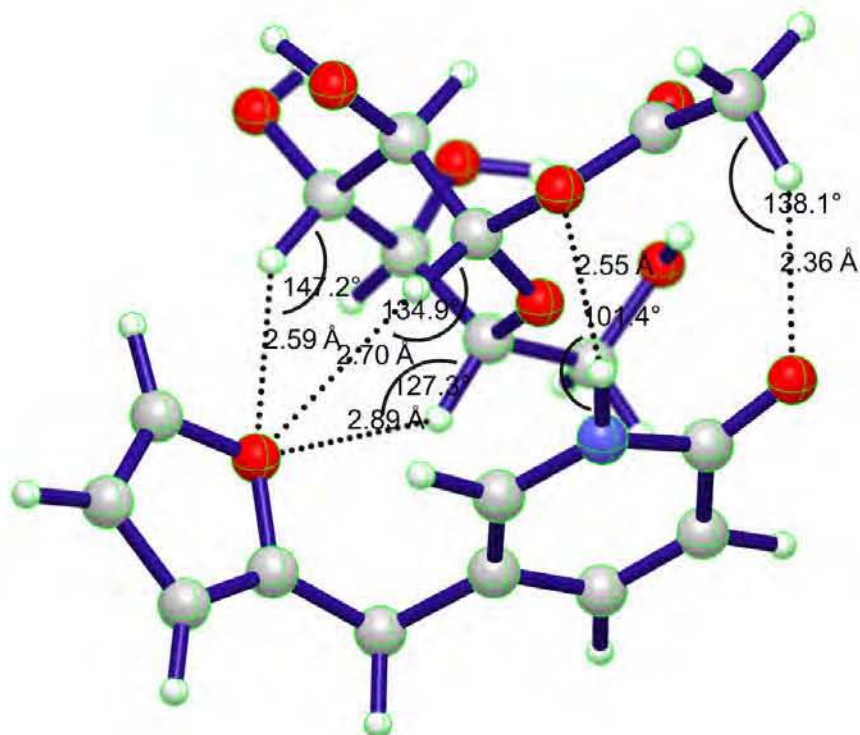


Figura 3.8. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular **13*20**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/π .

El arreglo espacial del anillo del galactopiranosido en el complejo binario **13*20** fue muy similar a aquel en el complejo binario **13*19**; el anillo de galactopiranosido se encontraba perpendicular al anillo de furano, presentado su cara alfa al átomo de oxígeno. Del extremo de piridona las interacciones $C=O\cdots H-CH_2-$ y $N-H\cdots OAc$ se conservaron como en los complejos anteriores, con distancias de 2.36 y 2.58 Å, respectivamente. La distancia promedio $C-H\cdots O$ de las posiciones 1, 3 y 5 fue de 2.72 Å. Al igual que en el complejo binario **13*19** las interacciones $C-H\cdots O$ predominaron y le otorgaron estabilidad.

El grupo bifenilo es un sistema de anillos aromáticos conectados que se ha utilizado como superficie hidrofóbica en el desarrollo de receptores artificiales de carbohidratos.^[110] El complejo binario **13*21**, con un anillo bifenilo con el grupo espaciador metileno tuvo una energía de $-12.9 \text{ kcal mol}^{-1}$. El valor de energía fue prácticamente igual al del complejo binario **13*18**, que contenía un indol. En la **Figura 3.9** se muestra el complejo binario **13*21**.

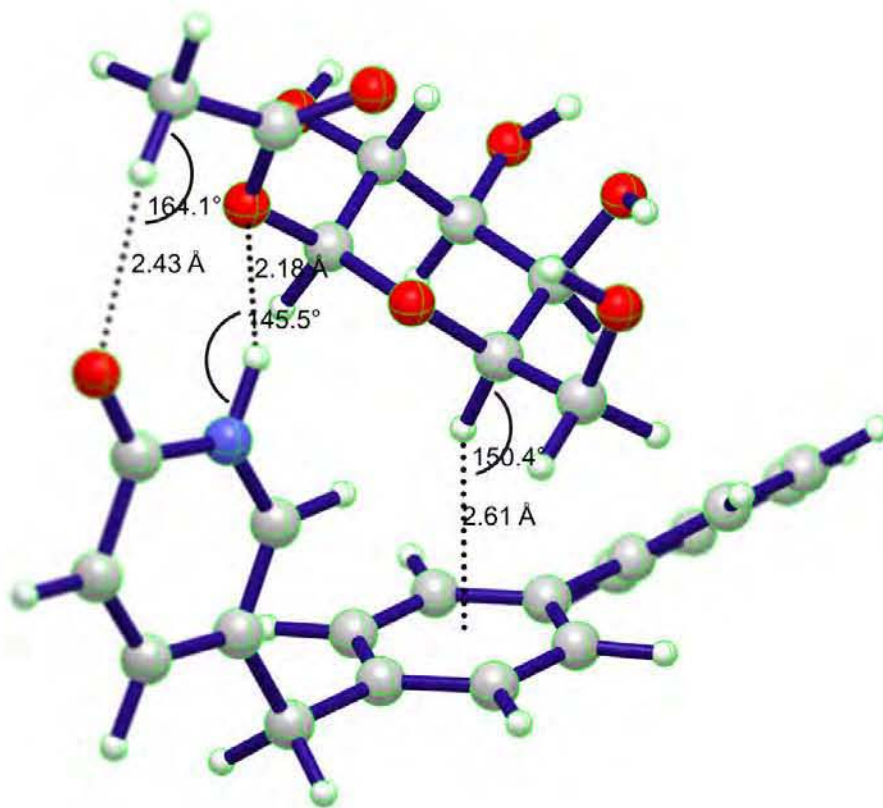


Figura 3.9. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular **13*21**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/π .

El carbohidrato **13** se presenta con la cara alfa por encima del anillo de fenilo próximo al grupo $-\text{CH}_2-$. El enlace C-H de la posición 5 del galactopiranosido **13** se encontraba apuntando hacia el anillo de fenilo con distancia al centro de 2.61 Å y con ángulo de 150.4°. Las distancias para las interacciones $\text{C}=\text{O}\cdots\text{H}-\text{CH}_2-$ y $\text{N}-\text{H}\cdots\text{OAc}$ fueron 2.43 y 2.18 Å, respectivamente. El grupo bifenilo hizo 0.5 kcal mol⁻¹ más estable al complejo binario **13*21** en comparación con el complejo binario **13*14** (un sólo anillo fenilo en el receptor).

Se pensó que si al grupo bifenilo se sustituyera uno de sus anillos aromáticos por uno de ciclohexilo, la fuerza de interacción disminuiría. Para comprobar esta hipótesis, se modeló el complejo binario **13*22** el cual contenía al grupo *p*-ciclohexil-bencilo en la estructura del receptor, ver **Figura 3.10**.

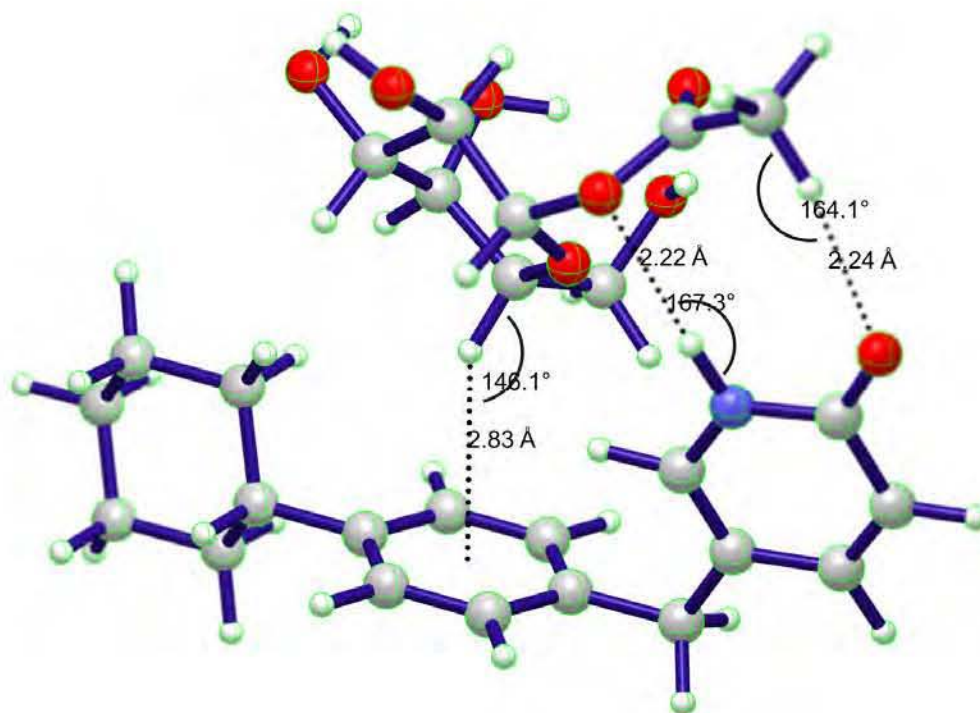


Figura 3.10. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular **13*22**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/π .

Lo primero que saltó a la vista fue su valor positivo de energía, $5.6 \text{ kcal mol}^{-1}$, que reflejaba inestabilidad del complejo binario. El arreglo geométrico del carbohidrato en el complejo fue muy parecido a aquel para el complejo binario **13*21**; el carbohidrato **13** estaba colocado por encima del anillo aromático con la distancias C-H de la posición 5 con el anillo aromático de 2.83 \AA y el ángulo de 146.1° . Es necesario hacer notar la cercanía en que se encuentra el anillo de ciclohexilo con el anillo del galactopiranosido. El átomo de hidrógeno del enlace C-H de la posición 4 de **13** se encontraba a 2.85 \AA de separación del átomo de carbono 2 del anillo de ciclohexilo. En este complejo binario el carbohidrato se encuentra impedido estéricamente por el anillo de ciclohexilo.

3.3 Receptores con Grupos Etilo y Propilo como Espaciadores

La siguiente etapa en el diseño de los receptores de carbohidratos fue evaluar una cadena espaciadora mas larga; fue de suma importancia encontrar la distancia

adecuada entre el extremo aromático y el extremo 2(1*H*)-piridona en el receptor para que el carbohidrato pudiera entrar en la cavidad que formaría el receptor. Los complejos binarios supramoleculares **13*23** a **13*32** fueron evaluados sin corrección del BSSE, pero se discutieron para hacer mas amplia e ilustrativa la búsqueda del mejor receptor.

Para los complejos binarios supramoleculares **13*23** y **13*24** se evaluaron las cadenas espaciadoras etilo $-(CH_2)_2-$ y propilo $-(CH_2)_3-$, respectivamente. Ambos complejos tenían en su extremo un anillo de fenilo. Las energías de los complejos binarios supramoleculares **13*23** y **13*24** fueron 4.5 y 4.1 kcal mol⁻¹, respectivamente.

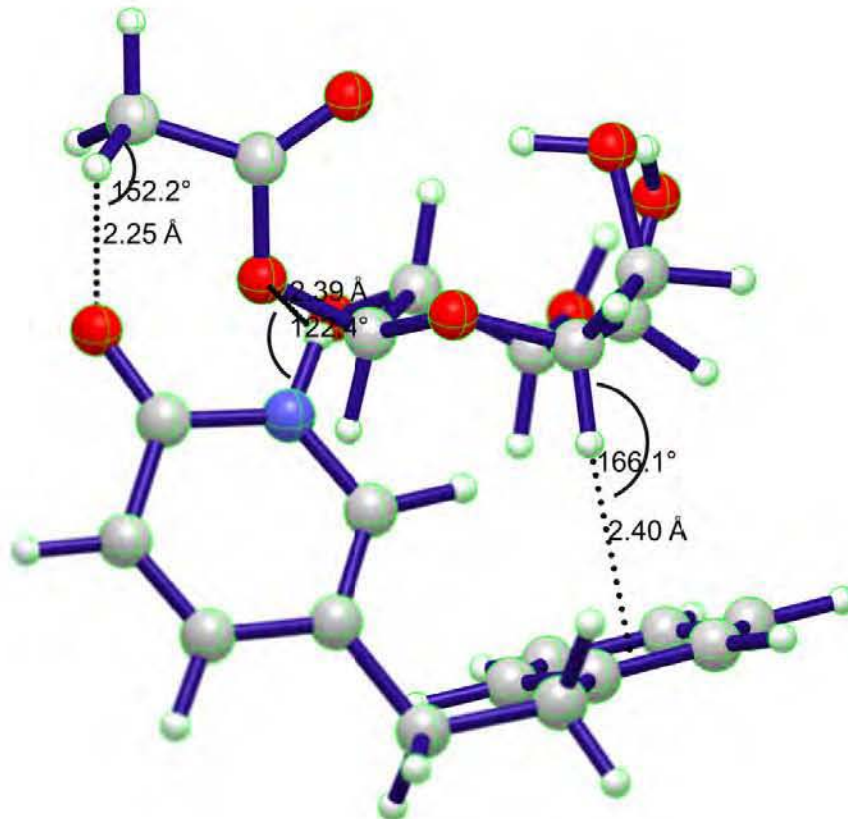


Figura 3.11. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular **13*23**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/π.

Se obtuvieron energías positivas, indicativo de inestabilidad en los complejos binarios. Si se observan los arreglos geométricos para ambos

complejos (ver **Figura 3.11** y **Figura 3.12**), se verá que el receptor forma una cavidad, en la cual el carbohidrato **13** podría colocarse anteponiendo su cara alfa por encima del anillo de fenilo. De esta manera quedarían expuestos los enlaces CH del galactopiranosido **13** apuntando hacia el anillo de fenilo; siendo el enlace CH posición 5 en ambos complejos binarios el que apunte hacia el centro del anillo.

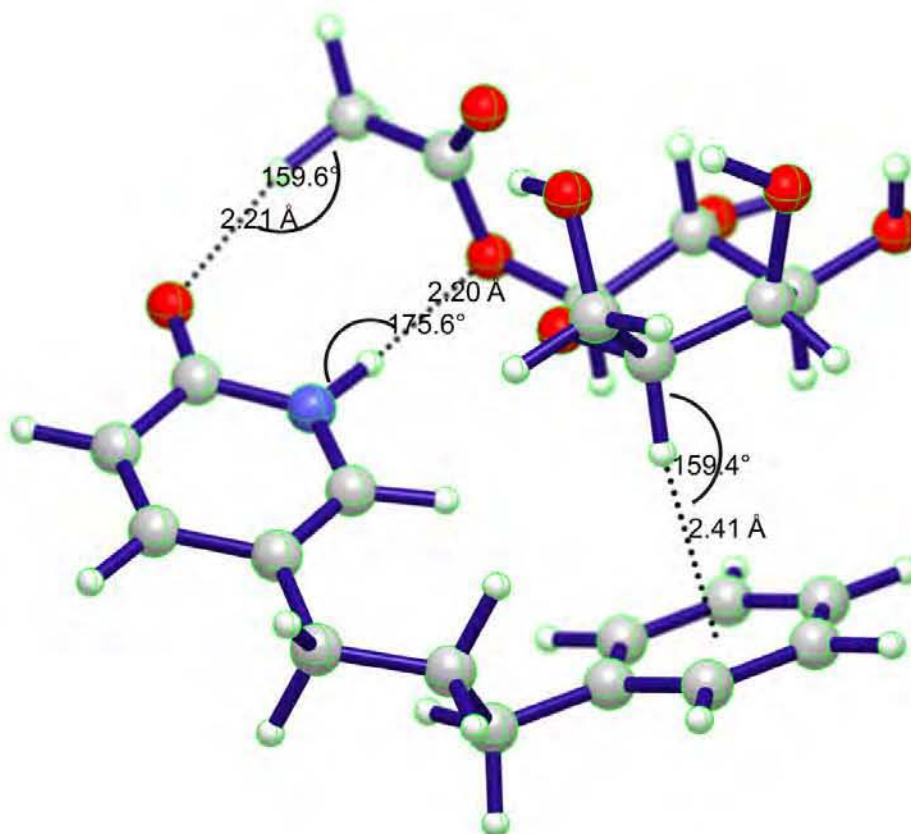


Figura 3.12. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular **13*24**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/π.

La distancia C–H---Ar para los complejos binarios **13*23** y **13*24** fue de 2.40 y 2.41 Å con ángulos de 166.1° y 159.4°, respectivamente. En el complejo **13*24**, (**Figura 3.12**) el grupo 2(1*H*)-piridona se torció un poco para formar enlaces de hidrógeno C=O---H–CH₂– y N–H---OAc con distancias de 2.21 y 2.20 Å y con ángulos de 159.6° y 175.6°, respectivamente (para comparación con el complejo

binario **13*23**, los valores para estos mismos enlaces fueron 2.25 y 2.39 Å, con ángulos de 152.2° y 122.4°).

3.4 Receptor con Grupo Propileno como Espaciador

Los cálculos mostraron que las cadenas espaciadoras de etilo y propilo podrían ofrecer poca rigidez para poder formar una especie de cavidad. Sin embargo se observó que cuando el grupo espaciador es un propileno se tiene la distancia adecuada para que el receptor reconociera al carbohidrato de manera más eficiente.

La insaturación en la cadena de propileno podría ofrecer cierta rigidez al receptor. En el complejo binario **13*25** se modeló un receptor con una cadena de propeno. La energía de estabilización del complejo binario fue $-11.9 \text{ kcal mol}^{-1}$. En la **Figura 3.13** se muestra la gráfica molecular para el complejo **13*25**.

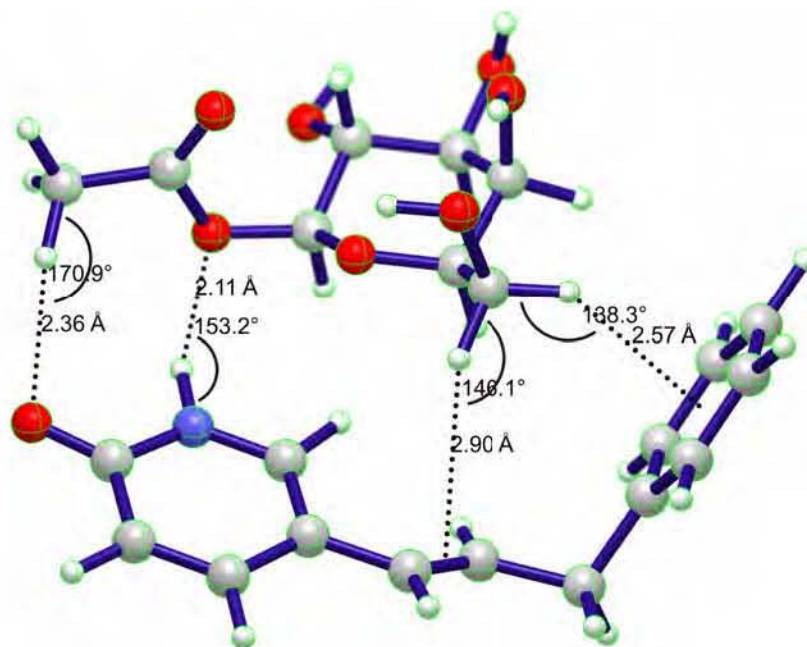


Figura 3.13. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular **13*25**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/π.

Un enlace C–H del grupo $-\text{CH}_2-$ del galactopiranosido **13** se encontraba apuntando hacia el centro del anillo aromático (distancia 2.57 Å y ángulo de

138.3°) y el otro enlace apuntando hacia el doble enlace de la cadena espaciadora (distancia 2.90 Å y ángulo de 146.1°). Esto ocasionó que el carbohidrato **13** se posicionara de forma casi lateral con respecto al plano del anillo aromático. De esta manera se podrían llevar a cabo dos interacciones CH/ π . Las interacciones puente de hidrógeno de la piridona con el grupo acetilo se conservaron con distancias C=O---H-CH₂- y N-H---OAc de 2.36 y 2.11 Å y con ángulos de 170.9° y 153.2°, respectivamente.

3.5 Receptores con Grupos Propinilo y Butinilo como Espaciadores

3.5.1 Receptores 5-Sustituídos

La rigidez del receptor se pudiera lograr cuando la cadena espaciadora se encontrara insaturada. Es por eso que los siguientes receptores propuestos contenían en su estructura al grupo alquino. Para el receptor **13*26** se utilizó la cadena espaciadora propino con el grupo fenilo enlazado al grupo alquino. En la **Figura 3.14** se muestra la gráfica molecular para el complejo binario **13*26**.

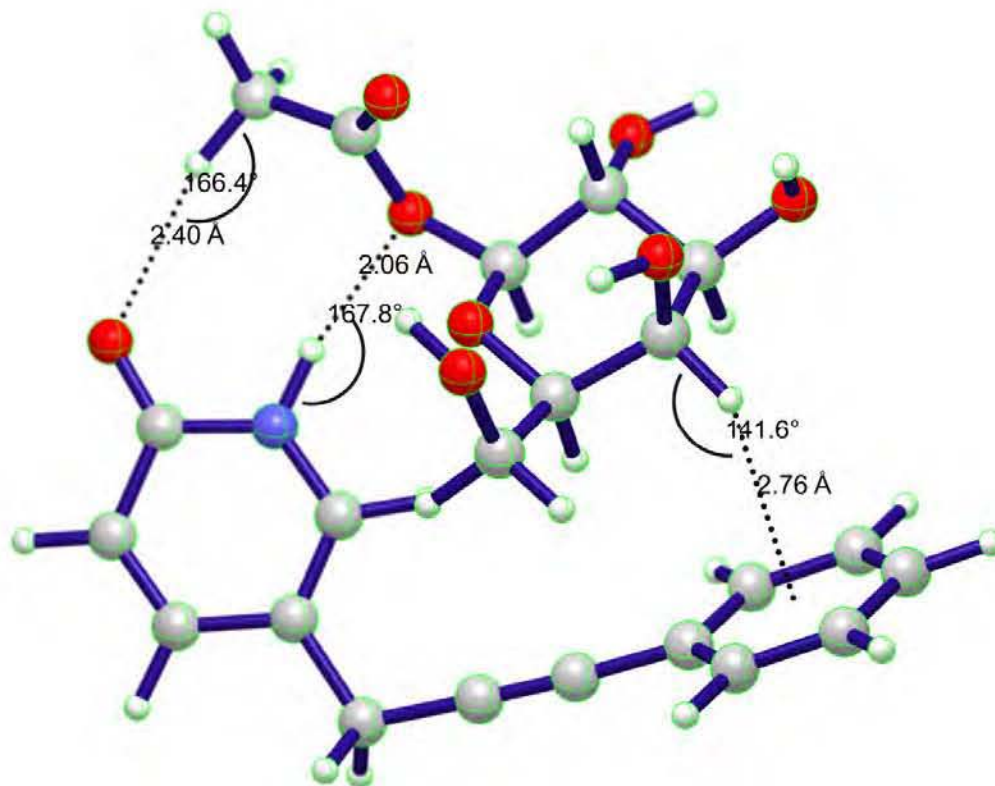


Figura 3.14. Geometría molecular del complejo binario supramolecular **13*26**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/ π .

La energía del complejo fue de $-13.4 \text{ kcal mol}^{-1}$, valor que reflejaría la estabilidad otorgada por la rigidez del receptor, pero más importante por la distancia de separación entre el grupo 2(1*H*)-piridona y el anillo fenilo. El grupo propino tendría entonces la distancia adecuada para que por el extremo aromático se llevara a cabo la interacción CH/ π . El galactopiranosido **13** se encontraba por encima del anillo aromático con los enlaces C–H de las posiciones 4 y 5 apuntando hacia el anillo y hacia la triple ligadura del espaciador, respectivamente.

Esta observación fue interesante debido a que no solamente el anillo aromático generaría interacción CH/ π sino también la triple ligadura participa estabilizando la supramolécula. Se sabe que los enlaces $\text{--C}\equiv\text{C--}$ participan en la formación de interacciones CH/ π , por ejemplo en la preferencia de la conformación *gauche* del 1-pentino.^[111] Las distancias para el complejo binario **13*26** CH---Ph y

CH---(C≡C) fueron 2.76 y 2.82 Å, respectivamente con ángulos de 141.6° y 135.1°, respectivamente. Las interacciones entre el grupo piridona y el grupo AcO⁻ se vieron también beneficiadas. La interacción C=O---H-CH₂- fue de 2.40 Å con ángulo de 166.4° y la interacción NH---OAc fue de 2.06 Å con ángulo de 167.8°. El criterio de evaluación de la fuerza de un enlace de hidrógeno es su cercanía al valor de 180° para su ángulo. Las dos interacciones tenían ángulos >160°.

Se decidió también evaluar el receptor con anillo de ciclohexilo pero con el mismo grupo espaciador, grupo propinilo. El complejo binario **13*27** tuvo una energía de -11.7 kcal mol⁻¹, lo cual representó una disminución en la energía del complejo de *ca.* 2.0 kcal mol⁻¹, en comparación con el complejo binario **13*26** (grupo fenilo). La primera observación que se pudo hacer fue que la disminución en la energía de complejo se debería a que no habría interacción CH/π con el anillo de ciclohexilo. Sin embargo se puede apreciar en la **Figura 3.15** que la interacción con el grupo alquino se conservó con una distancia de 2.77 Å y un ángulo de 135.3° con el enlace C-H de la posición 5 del galactopiranosido **13**. De esta manera el galactopiranosido se posicionaría sobre el anillo de ciclohexilo sin perder la interacción entre la 2(1*H*)-piridona y el grupo acetilo del galactopiranosido.

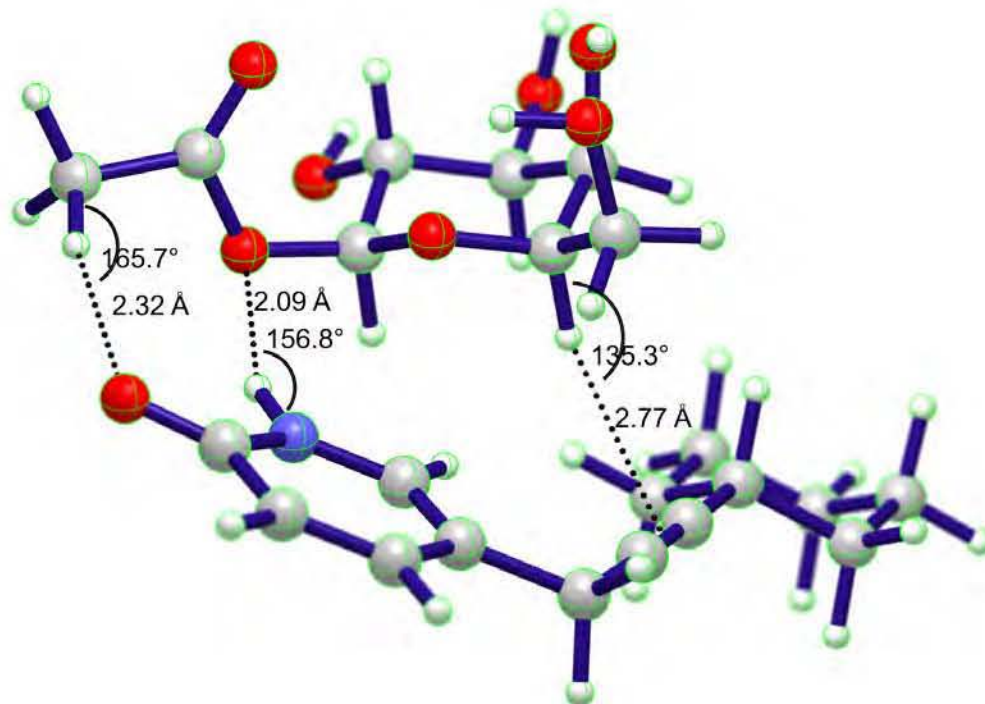


Figura 3.15. Geometría molecular del complejo binario supramolecular **13*27**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/ π .

Es pertinente discutir a los receptores **13*28** y **13*29** cuyo grupo espaciador fue propargil cetona. La energía para el complejo binario **13*28** fue de $-12.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, aproximadamente $1.0 \text{ kcal mol}^{-1}$ menos estable que su homólogo, complejo binario **13*26**. Cuando se observa en la **Figura 3.16** la orientación y la manera en que se colocó el carbohidrato **13** sobre el receptor se podrá notar la gran similitud que presentaron con el complejo binario **13*26**.

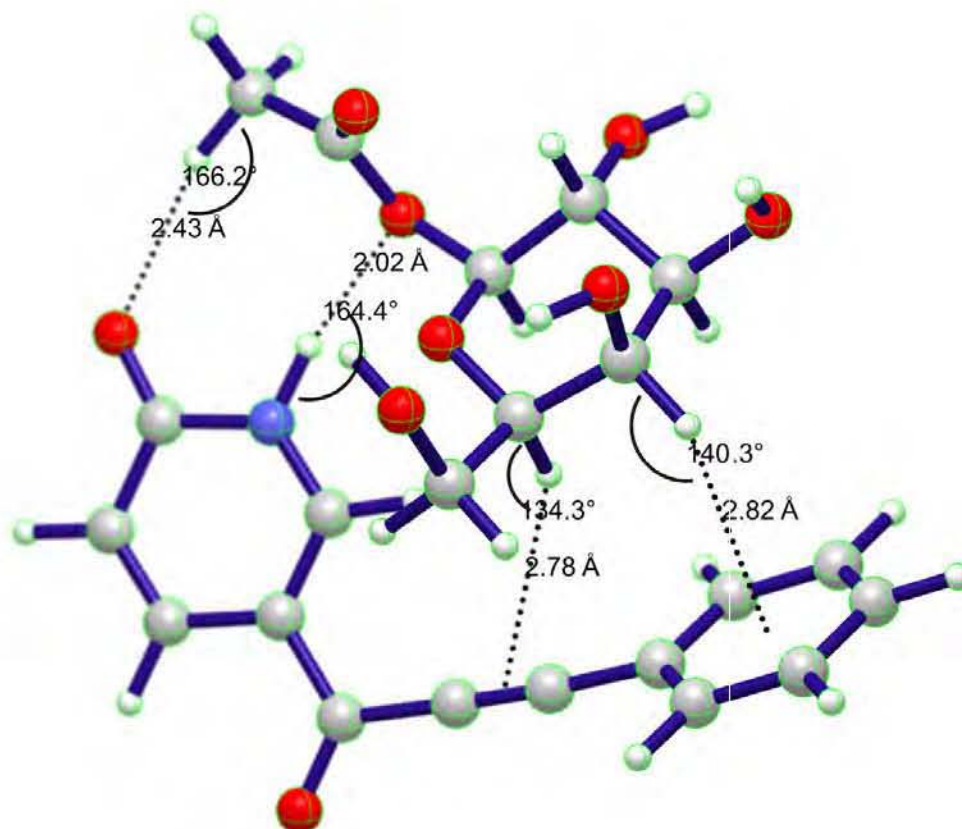


Figura 3.16. Geometría molecular del complejo binario supramolecular **13*28**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/ π .

Lo mismo se apreció con los valores en las distancias CH/ π , distancias CH---Ph 2.82 Å (ángulo 140.3°) y CH---(alquino) 2.78 Å (ángulo 134.3°). Las interacciones enlace de hidrógeno entre el grupo piridona y el grupo AcO también fueron similares a las del complejo binario **13*26**. La distancia de la interacción C=O---H-CH₂ fue de 2.43 Å con ángulo de 166.2° y la distancia de la interacción NH---OAc fue de 2.02 Å con ángulo de 164.4°.

Para el complejo binario **13*29** se pudo observar que los parámetros energéticos y geométricos fueron muy parecidos a los del complejo binario **13*27** (ver **Figura 3.17**). La energía de interacción fue de $-11.1 \text{ kcal mol}^{-1}$, lo que representaba inestabilidad de $0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ en comparación con su complejo homólogo, complejo binario **13*27**.

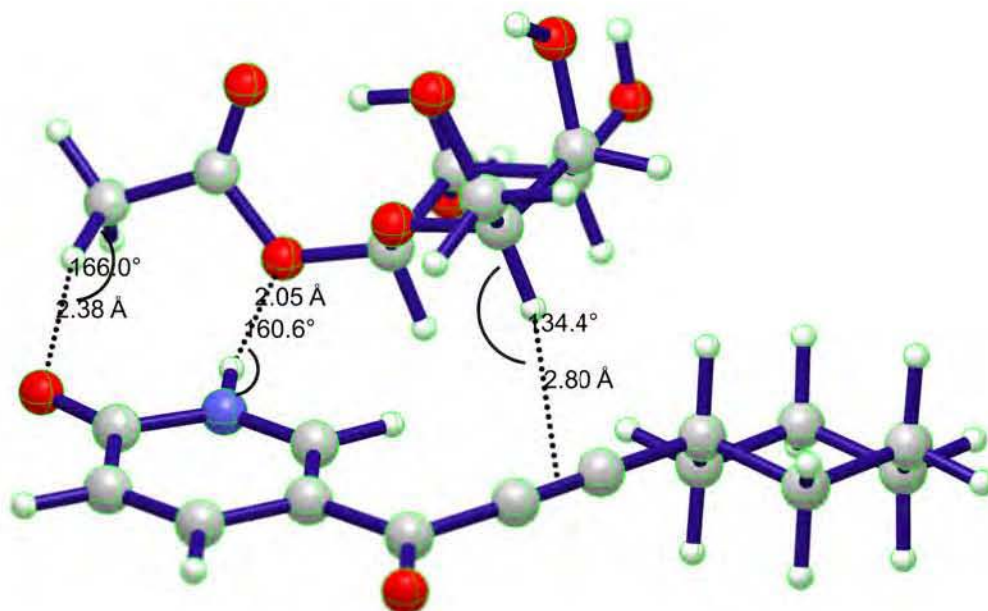


Figura 3.17. Geometría molecular del complejo binario supramolecular **13*29**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/ π .

Se consideró que los complejos **13*29** y **13*27** se comportaron de manera similar. De acuerdo al análisis computacional se pudo hacer la afirmación de que los receptores con los grupos espaciadores propinilo y propargil cetona podrían formar complejos supramoleculares muy similares.

Se evaluó también el isómero de los receptores, aquel cuando el grupo acetileno se encontraba directamente enlazado al anillo de 2(1*H*)-piridona. El primer receptor evaluado fue el que tenía en su extremo al anillo aromático de fenilo, complejo binario **13*30**. La energía de formación para este complejo fue de $-12.4 \text{ kcal mol}^{-1}$. En comparación con el complejo binario **13*26**, el complejo binario **13*30** resultó ser $0.7 \text{ kcal mol}^{-1}$ menos estable. En la **Figura 3.18** se muestra la gráfica molecular del complejo binario **13*30**.

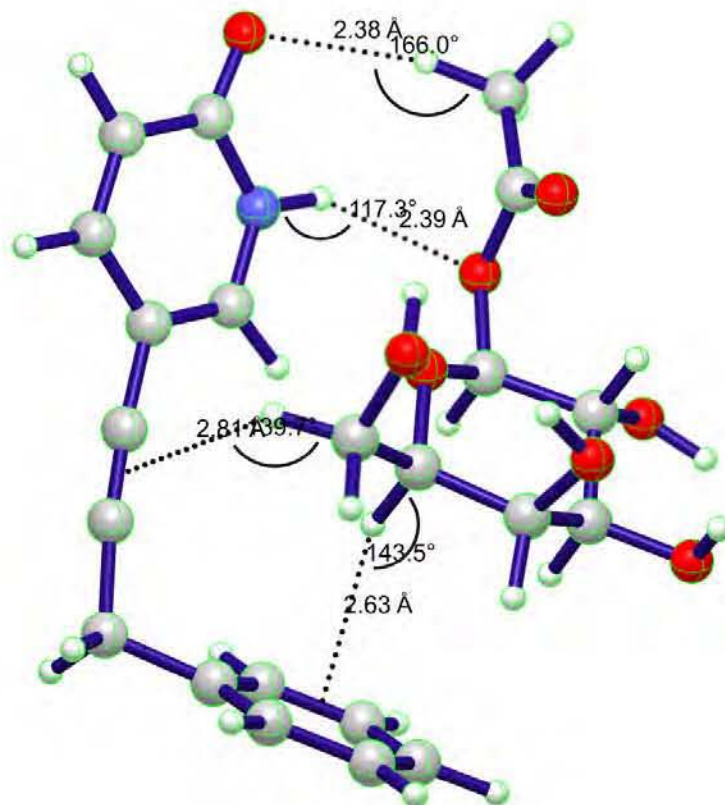


Figura 3.18. Geometría molecular del complejo binario supramolecular **13*30**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/ π .

La distancia correspondiente a la interacción CH/ π entre el enlace C–H y el anillo de fenilo fue de 2.63 Å y con un ángulo de 143.5°. También podría existir una segunda interacción CH/ π entre un enlace C–H de la posición 6 del galactopiranosido **13** y el triple enlace del grupo alquino, con distancia de 2.81 Å y un ángulo de 138.7°. Fue posible ver que se formaba también una cavidad que pudiera alojar al carbohidrato.

En este complejo binario **13*31** se reemplazó al grupo fenilo por el grupo ciclohexilo en el receptor. Al no tener un anillo con orbitales π el carbohidrato **13** se acomodó de manera diferente. En la **Figura 3.19** se muestra la geometría molecular para el complejo binario **13*31**.

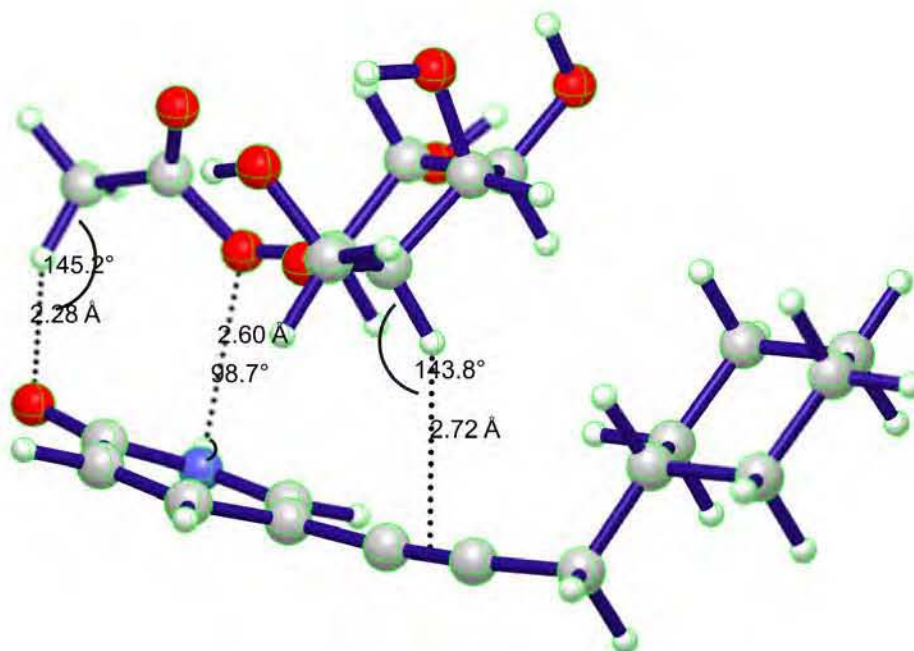


Figura 3.19. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular **13*31**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/π .

La interacción CH/π entre el triple enlace y el enlace $\text{C}-\text{H}$ de la posición 5 se conservaba. La interacción $\text{N}-\text{H}\cdots\text{OAc}$ presentó un cambio en el valor de su ángulo de 98.7° . De esta manera dicha interacción perdería fuerza. El valor de la energía de formación del complejo **13*31** fue de $-11.4 \text{ kcal mol}^{-1}$, resultando ser menos estable que el complejo **13*30** por $1.3 \text{ kcal mol}^{-1}$.

Se observó que con el espaciador propinilo se pudieron formar complejos binarios en donde el galactopiranosido pudo estabilizarse por interacciones CH/π . Se evaluó el espaciador butinilo, el cual tendría un grupo $-\text{CH}_2-$ adicional con respecto al grupo propinilo. El complejo binario **13*32** se muestra en la **Figura 3.20**. Se observó que el grupo $-\text{CH}_2-$ de la posición 6 del galactopiranosido **13** estaría formando dos interacciones CH/π . Una interacción con el anillo de fenilo y la otra con el triple enlace, con distancias de 2.78 y 2.79 \AA , respectivamente. El complejo binario **13*32** resultó menos estable que el complejo **13*30** por $1.3 \text{ kcal mol}^{-1}$.

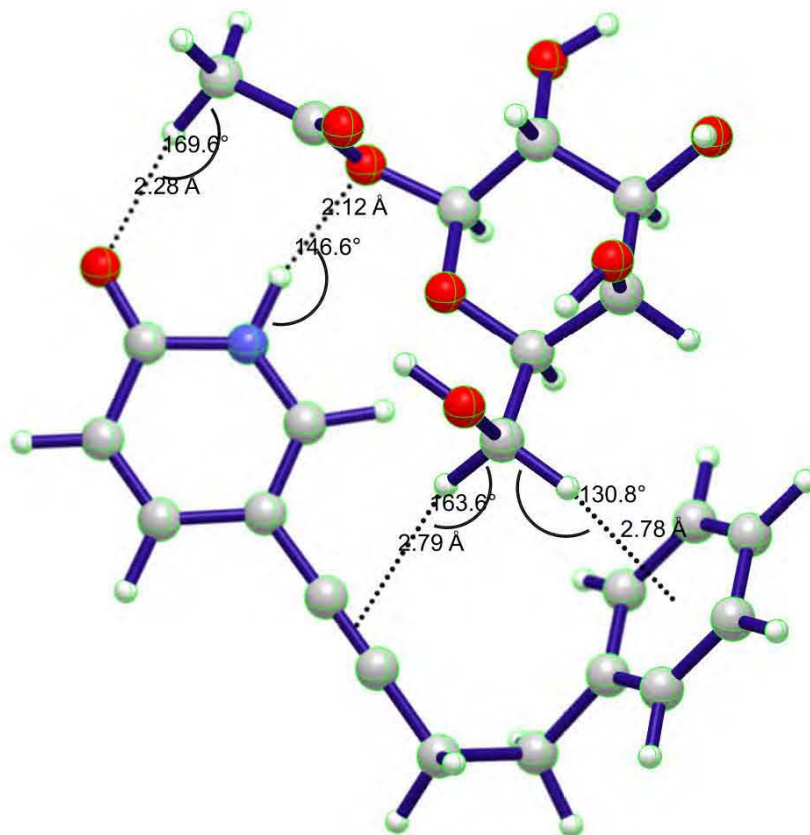


Figura 3.20. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular **13*32**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/ π .

3.5.2 Receptores 6-Sustituídos

Los siguientes receptores evaluados fueron los isómeros sustituidos en la posición 6 del grupo 2(1*H*)-piridona con las cadenas espaciadoras 1-propinilo y 1-butinilo. Para estos complejos se hicieron los cálculos con corrección del BSSE.

El primer receptor de esta serie que se evaluó fue el que formó al complejo binario **13*33**, como se muestra en la **Figura 3.21**. El receptor tiene al espaciador 1-propinilo con el grupo fenilo en un extremo. La energía del complejo binario fue de $-14.1 \text{ kcal mol}^{-1}$. La distancia correspondiente a la interacción CH/ π entre el anillo de fenilo y el enlace C–H de la posición 3 del galactopiranosido **13** fue de 2.38 \AA con un ángulo de 163.6° . La segunda posible interacción CH/ π fue aquella entre el enlace C–H de la posición 2 del galactopiranosido **13** y el triple enlace del

espaciador, con una distancia de 2.77 Å y un ángulo de 131.7°. Las interacciones N–H---OAc y C–H---O=C aparecieron con distancias de 2.24 y de 2.33 Å, respectivamente. En comparación con los complejos binarios anteriores, el complejo binario **13*33** resultó el más estable (comparación con la energía sin corrección del BSSE, $-15.2 \text{ kcal mol}^{-1}$, ver **Tabla 3.1**). Comparado con su isómero 5-sustituído, el complejo binario **13*33**, resultó ser $1.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ menos estable que el complejo **13*30**.

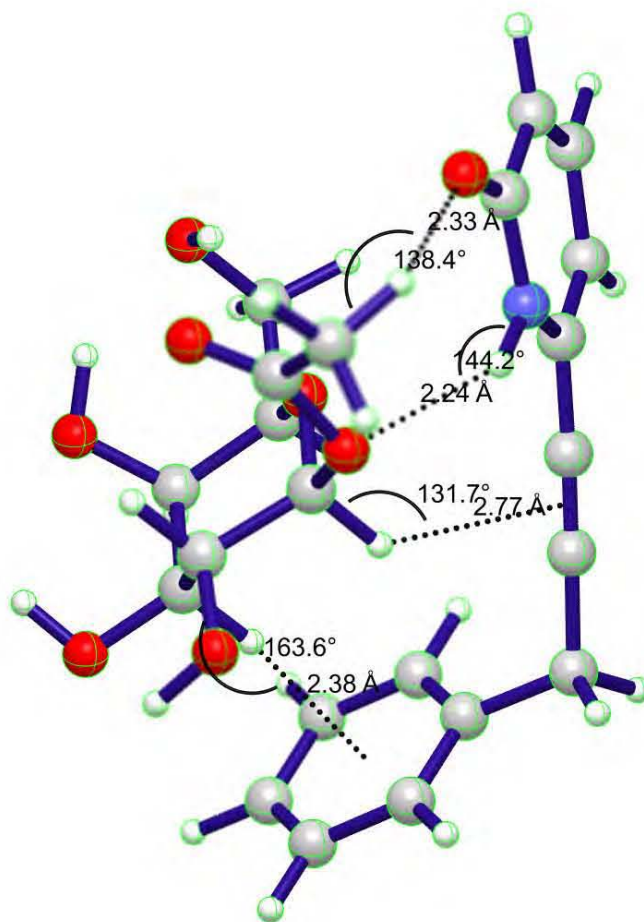


Figura 3.21. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular **13*33**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/ π . Corresponde a la geometría calculada con corrección del BSSE.

En el complejo binario **13*34** el sustituyente ciclohexilo disminuyó la energía de formación de complejo por $2.5 \text{ kcal mol}^{-1}$, comparada con la energía del

complejo binario **13*33**. La diferencia en la energía de formación sin corrección de BSSE entre los complejos binarios **13*33** y **13*34** fue de $1.8 \text{ kcal mol}^{-1}$ y esta diferencia en energía fue mayor que entre los complejos binarios **13*30** y **13*31** de $1.3 \text{ kcal mol}^{-1}$. En la **Figura 3.22** se muestra la geometría molecular calculada para el complejo binario **13*34**.

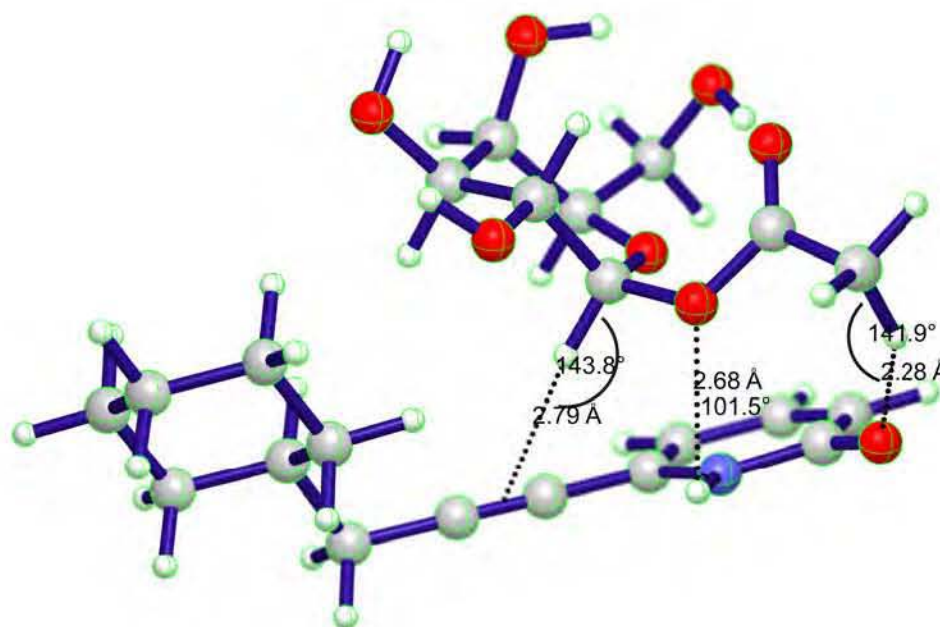


Figura 3.22. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular **13*34**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/π . Corresponde a la geometría calculada con corrección del BSSE.

Se observa una interacción CH/π entre el triple enlace del espaciador y el C-H de la posición 2 del galactopiránosido, distancia de 2.79 \AA y ángulo de 143.8° . La interacción puente de hidrógeno $\text{N-H}\cdots\text{OAc}$ tuvo una distancia de 2.68 \AA y un ángulo de 101.5° . Parecería que dicha interacción perdería fuerza, por el valor del ángulo que está más alejado del valor 180° .

El complejo binario supramolecular **13*35**, fue aquel que tenía al espaciador 1-butinilo. La energía de formación del complejo con corrección del BSSE fue de $-14.3 \text{ kcal mol}^{-1}$ y sin corrección de $-13.8 \text{ kcal mol}^{-1}$. Al compararse con la energía BSSE del complejo binario **13*33**, se observó que el complejo **13*35** fue

mas estable por solamente $0.3 \text{ kcal mol}^{-1}$. En la **Figura 3.23** se muestra la geometría molecular para el complejo binario **13*35**.

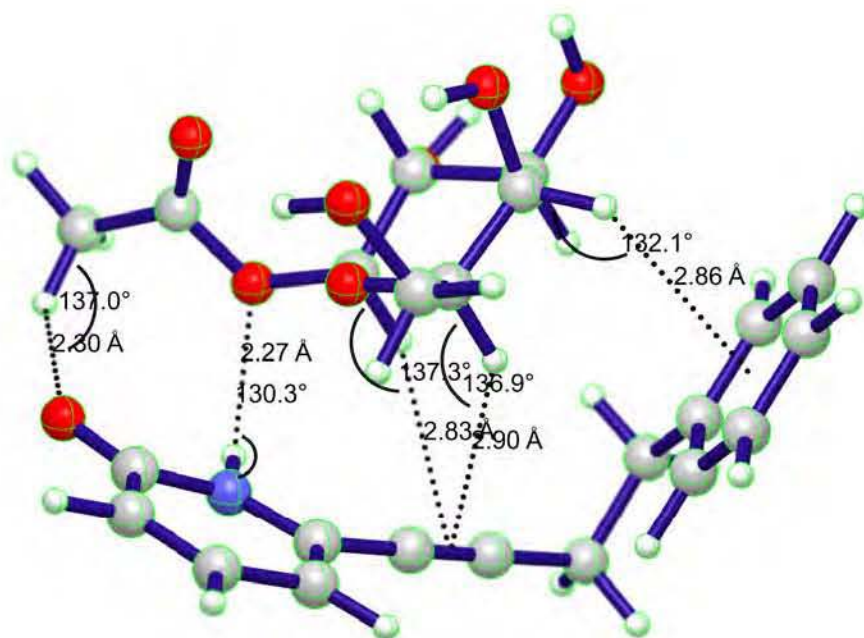


Figura 3.23. Geometría molecular calculada para el complejo binario supramolecular **13*35**. En líneas punteadas se muestran las interacciones débiles puente de hidrógeno y CH/π . Corresponde a la geometría calculada con corrección del BSSE.

Se observó que dos posibles interacciones CH/π podrían ocurrir. La primera entre el enlace C-H de la posición 4 del galactopiranosido **13** con el anillo de fenilo, a una distancia de 2.86 \AA y un ángulo de 132.1° . La segunda interacción entre alguno de los enlaces C-H del galactopiranosido **13** posiciones 1 ó 5 y el triple enlace del espaciador. La distancia fue de 2.83 \AA y un ángulo de 137.3° para la interacción con el C-H de la posición 1. Además este complejo resultó ser $2.4 \text{ kcal mol}^{-1}$ mas estable que su isómero 5-sustituído (**13*32**) (comparación de las energías sin corrección del BSSE).

Los isómeros 6-sustituídos de los receptores generaron complejos binarios mas estables que aquellos generados por los isómeros 5-sustituídos. Estos resultados influyeron significativamente en la elección de los receptores que se

estudiaron experimentalmente. Sin embargo los isómeros 5-sustituídos también se consideraron y también se realizó su síntesis.

En la **Tabla 3.2** se muestran las distancias correspondientes a la interacción puente de hidrógeno y en la **Tabla 3.3** las distancias y ángulos correspondientes a las interacciones CH/ π de todos los complejos binarios supramoleculares (**13*12–13*35**). De los complejos binarios supramoleculares que tuvieron las energías de formación mas estabilizantes, se trabajó experimentalmente con la serie de complejos que tenían a los receptores 6-sustituídos (**33**, **34** y **35**). Los grupos espaciadores 1-propino y 1-butinilo otorgan la distancia de separación adecuada entre el grupo 2(1*H*)-piridona y el grupo de reconocimiento CH/ π (grupo aromático). A continuación se presentará el análisis topológico de la densidad electrónica para los complejos binarios **13*33** y **13*34**. Esto es con el fin de sustentar la discusión de la aparición de las interacciones CH/ π y su efecto en la estabilidad de los complejos.

Tabla 3.2. Distancias y ángulos correspondientes a las interacciones puente de hidrógeno entre el grupo piridona y el grupo acetilo de los complejos binarios 1-*O*-acetil- β -D-galactopiranosido-2(1*H*)-piridona (**13*12–13*35**) calculados al nivel M06-2X/6-31+G(d,p).^a

Complejo	Puente de Hidrógeno							
	Distancia (Å)				Ángulo (°)		Ángulo Diedro (°)	
	N-H piridona	C-H (Ac)	NH...OAc	C=O...HC	NH...OAc ^b	CO...HC ^c	NH...OAc ^d	C=O...HC ^e
13*12 [‡]	1.02	1.09	2.58 2.06 [§]	2.20	+119.3 +139.8 [§]	+157.8	-122.6 -120.8 [§]	-22.0
13*14 [‡]	1.01	1.10	2.59 2.44 [*]	2.32	+102.7 +115.6 [*]	+154.1	-152.1 +62.6 [*]	+1.8
13*15 [‡]	1.02	1.10	2.56 2.10 [†]	2.18	+135.7 +136.7 [†]	+164.8	-114.2 -150.3 [†]	-20.9
13*16 [‡]	1.01	1.09	2.50	2.36	+105.0	+128.6	-92.0	-61.3
13*17	1.01	1.10	2.52	2.41	+103.4	+133.4	-98.6	-50.3
13*18	1.02	1.10	2.10	2.50	+162.5	+118.8	-131.2	3.8
13*19	1.01	1.10	2.50	2.35	+104.3	+138.5	-90.6	-40.0
13*20	1.01	1.10	2.55	2.36	+101.4	+138.1	-93.4	-41.5
13*21	1.01	1.10	2.18	2.43	+145.5	+164.1	154.7	9.4
13*22	1.02	1.10	2.22	2.24	+167.3	+164.1	-62.0	-13.2
13*23	1.01	1.09	2.39	2.25	+122.4	+162.2	+145.7	+7.2
13*24	1.02	1.10	2.20	2.21	+175.6	+159.6	-9.9	-17.8
13*25	1.02	1.10	2.11	2.36	+153.2	+170.9	-80.5	+37.2
13*26	1.02	1.10	2.06	2.40	+167.8	+166.4	-113.0	+12.3
13*27	1.02	1.10	2.09	2.32	+156.8	+165.7	-79.4	-0.5
13*28	1.02	1.10	2.02	2.43	+164.4	+166.2	-100.1	+18.9
13*29	1.02	1.10	2.05	2.38	+160.6	+166.0	-92.1	+5.2
13*30	1.01	1.10	2.39	2.38	+117.3	+166.0	-91.3	+45.1
13*31	1.01	1.09	2.60	2.28	+98.7	+145.2	-81.4	-23.0
13*32	1.02	1.10	2.12	2.28	+146.6	+169.6	-64.3	+13.8
13*33 [‡]	1.02	1.09	2.240	2.33	+144.2	+138.4	-63.2	-66.2
13*34 [‡]	1.01	1.09	2.68	2.28	+101.5	+141.9	-59.3	+3.7
13*35 [‡]	1.02	1.09	2.27	2.30	+130.3	+137.0	-63.3	-54.5

^a Geometrías calculadas sin corrección del BSSE. ^b Ángulo formado entre el enlace N-H de la piridona y el átomo de oxígeno del grupo OAc del carbohidrato; ^c Ángulo formado entre el átomo de oxígeno C=O de piridona y el enlace C-H del grupo CH₃ de OAc del carbohidrato; ^d Ángulo diedro formado entre el enlace N-H de la piridona y el enlace O-C(O) éster del grupo OAc del carbohidrato; ^e Ángulo diedro formado entre el enlace C-H del grupo CH₃ de OAc del carbohidrato y el enlace O=C del grupo carbonilo de la piridona; [§] NH...OHC4, distancia y ángulo formado entre NH y OH del carbono C4; ^{*} Interacción NH...O oxígeno del heterociclo del carbohidrato y el ángulo diedro correspondió a NH...OC1; [†] NH...OHC2. [‡]

Geometrías calculadas con corrección del BSSE, comando "counterpoise".

Tabla 3.3. Distancias y ángulos correspondientes a las interacciones CH/ π entre el enlace C–H del 1-*O*-acetil- β -D-galactopiranosido (**13**) y el anillo de fenilo y triple enlace del receptor 2(*1H*)-piridona; complejos binarios supramoleculares (**13*12–13*35**) calculados al nivel M06-2X/6-31+G(d,p).^a

Complejo	Interacción CH/ π			
	Distancia (Å) ^b		Angulo (°) ^c	
	C–H...Ph	C–H...C \equiv C	C–H...Ph	C–H...C \equiv C
13*12 [†]	–	–	–	–
13*14 [†]	2.50	–	+162.2	–
13*15 [†]	–	–	–	–
13*16 [†]	–	–	–	–
13*17	2.76	–	+155.7	–
13*18	2.49*	–	+149.1*	–
	2.58	–	+124.0	–
13*19	–	–	–	–
13*20	–	–	–	–
13*21	2.61	–	+150.4	–
13*22	2.83	–	+146.1	–
13*23	2.40	–	+166.1	–
13*24	2.41	–	+159.1	–
13*25	2.57	2.90*	+138.3	+146.1*
13*26	2.76	2.82	+141.6	+135.1
13*27	–	2.77	–	+135.3
13*28	2.82	2.78	+140.3	+134.3
13*29	–	2.80	+134.4	–
13*30	2.63	2.81	+143.5	+138.7
13*31	–	2.72	–	+143.8
13*32	2.78	2.79	+130.8	+163.6
13*33 [†]	2.38	2.77	+163.6	+131.7
13*34 [†]	–	2.79	–	+143.8
13*35 [†]	2.86	2.83	+132.1	+137.3

^a Geometrías calculadas sin corrección del BSSE.; ^b Las distancias mostradas correspondieron al enlace C–H mas cercano al centro del anillo de fenilo o al centro del enlace –C \equiv C–; ^c Ángulo formado entre el C–H del galactopiranosido y el centro del anillo de fenilo o del enlace –C \equiv C–; * Distancia entre el enlace C–H y el centro del anillo de pirrol; † Distancia entre el enlace C–H y el centro del enlace –C=C–; † Geometrías calculadas con corrección del BSSE, comando “counterpoise”.

3.6 Análisis Topológico de la Densidad Electrónica. Estudio en el Marco de la Teoría de Átomos en Moléculas (AIM)

El estudio de la densidad electrónica con la teoría de átomos en moléculas (AIM)^[112] permitió detectar la aparición de interacciones intermoleculares en los complejos bimoleculares calculados. Los cálculos se efectuaron con el software AIMExt versión 16.01.09 profesional.^[113] En esta sección tomamos a los complejos binarios **13*33** y **13*35**. El criterio para que exista una interacción intermolecular es encontrar acumulación de densidad electrónica entre dos núcleos; esta condición es suficiente para que aparezcan puntos críticos de enlace (PCE).^[114]

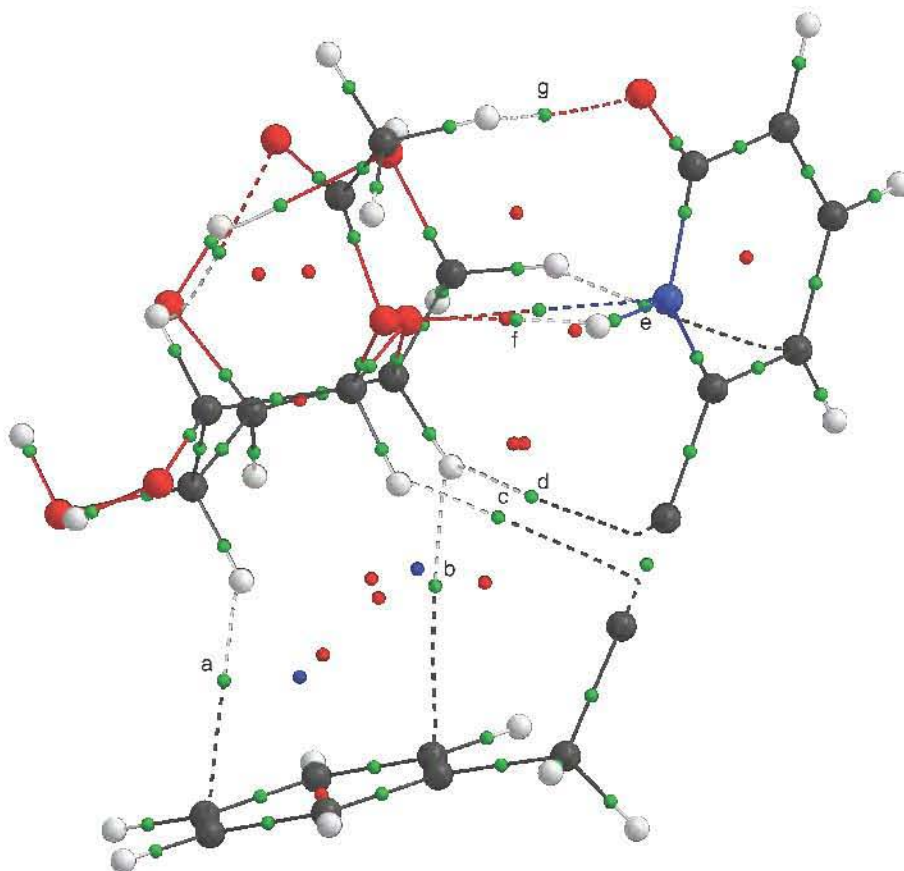


Figura 3.24. Gráfica molecular para el complejo supramolecular **13*33** en el nivel M06-2X/6-31+G(d,p). Los puntos críticos de enlace correspondientes a los puentes de hidrógeno y a las interacciones CH/π están identificados con letras minúsculas.

En la **Figura 3.24** se muestra la gráfica molecular del complejo supramolecular **13*33**. En donde se puede apreciar la aparición de dos PCE que corresponden a las interacciones CH/ π con el anillo aromático (a y b), además de otros dos PCE que también corresponden a interacciones CH/ π (c y d). Estos PCE c y d corresponden a las interacciones entre el anillo piranósido y el enlace C=C del receptor. Los PCE f y g corresponden a las interacciones puente de hidrógeno entre el anillo de piridona y el grupo acetato del sustrato.

Cada punto crítico está identificado con su densidad electrónica, Laplaciano de la densidad electrónica ($\nabla^2\rho$) y su elipticidad. En la **Tabla 3.4** se muestran estos parámetros para cada punto crítico del complejo supramolecular **13*33**. Como guía general se dice que una interacción será mas estabilizante cuando el valor de la densidad electrónica ρ incrementa. El valor del Laplaciano de la densidad electrónica ($\nabla^2\rho$) es positivo, este valor determina la concentración de la carga electrónica. En las interacciones débiles el $\nabla^2\rho > 0$, la carga se encuentra deslocalizada y pertenece a una interacción de capa cerrada. Por último el valor de la elipticidad (ε) es un indicativo de la asimetría de la distribución de carga en el PCE.

Tabla 3.4. Análisis de los PCE de las interacciones débiles CH/ π y puente de hidrógeno del complejo supramolecular **13*33**.

PCE	$\rho / \times 10^{-3}$	$\nabla^2\rho / \times 10^{-2}$	ε	Interacción
a	9.32	3.14	5.6893	CH/ π
b	4.69	1.32	0.1092	CH/ π
c	7.35	2.16	0.4088	CH/ π
d	6.10	1.83	0.3239	CH/ π
e	5.57	1.57	0.6364	CH/ π
f	14.19	4.49	0.1050	NH---OAc
g	12.58	4.25	0.0815	C=O---H ₃ C

La gráfica molecular del complejo binario **13*35** se muestra en la **Figura 3.25**. En este complejo aparecen los PCE de las interacciones CH/ π entre el anillo de piranosa y el grupo fenilo (puntos a, b y c). También aparecen dos PCE correspondientes a la interacción CH/ π entre los hidrógenos de piranosa y el triple enlace C \equiv C (puntos f y d). Los PCE correspondientes a los puentes de hidrógeno aparecen entre los grupos acetilo y piridona (puntos g y h).

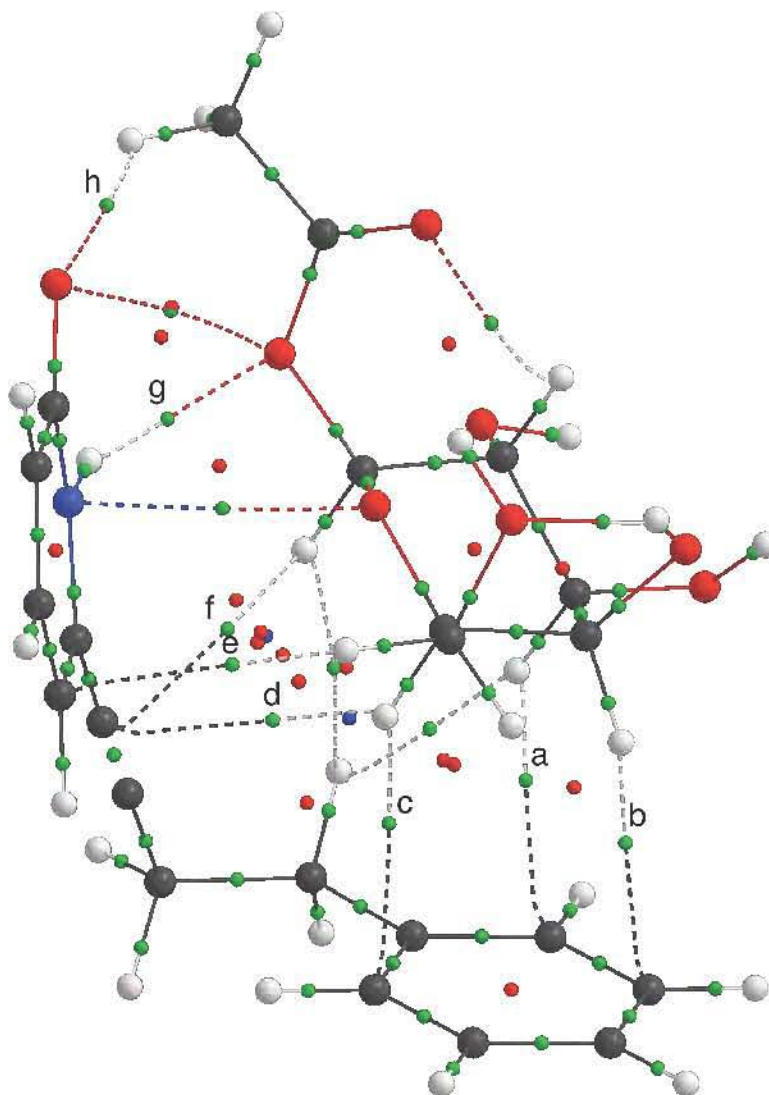


Figura 3.25. Gráfica molecular para el complejo supramolecular **13*35** en el nivel M06-2X/6-31+G(d,p). Los puntos críticos de enlace correspondientes a los puentes de hidrógeno y a las interacciones CH/ π están identificados con letras minúsculas.

Las características de los PCE están reportadas en la **Tabla 3.5**. Las características asociadas a los PCE corresponden a interacciones débiles; tienen densidades electrónicas bajas y valores del Laplaciano positivos. También aparece un PCE (punto e) correspondiente a una interacción del tipo CH/ π entre un protón $-\text{CH}_2-$ del sustrato el anillo de piridona.

El análisis por AIM permitió determinar la aparición de interacciones CH/ π relevantes en nuestro estudio. Además se encontraron interacciones débiles CH/ π con el triple enlace $\text{C}\equiv\text{C}$, las cuales podrían estar ayudando al reconocimiento molecular.

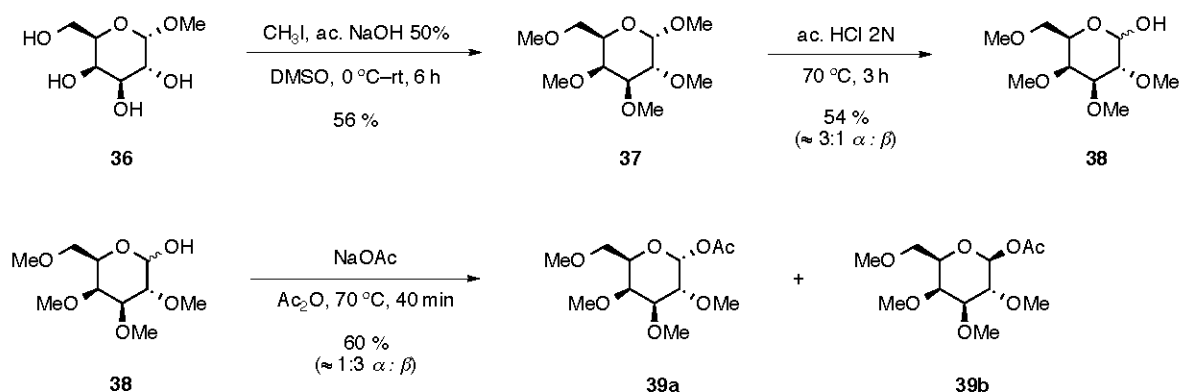
Tabla 3.5. Análisis de los PCE de las interacciones débiles CH/ π y puente de hidrógeno del complejo supramolecular **13*35**.

PCE	$\rho / \times 10^{-3}$	$\nabla^2\rho / \times 10^{-2}$	ε	Interacción
a	8.87	2.83	0.4281	CH/ π
b	6.54	1.83	1.1740	CH/ π
c	6.41	2.16	0.4378	CH/ π
d	6.21	1.86	0.3305	CH/ π
e	5.83	1.66	0.3711	CH/ π
f	6.82	1.96	0.2878	CH/ π
g	13.87	4.76	0.1965	NH---OAc
h	13.10	4.51	0.0730	C=O---H ₃ C

4 Síntesis

4.1 Síntesis de Carbohidratos

En este trabajo el carbohidrato utilizado como sustrato fue el acetil 2,3,4,6-tetra-*O*-metil- β -D-galactopiranosido (**39b**) y su síntesis se muestra en el **Esquema 4.1**. Trabajar con el carbohidrato permetilado evitó la posible formación de interacciones puente de hidrógeno no deseadas.

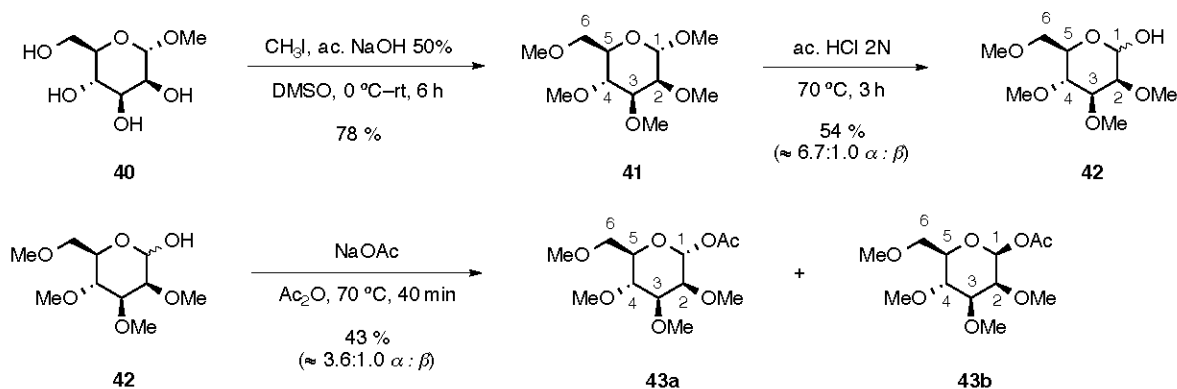


Esquema 4.1. Síntesis de la mezcla de los epímeros α y β del acetil D-galactopiranosido **39a** y **39b**, respectivamente.

La permetilación de metil α -D-galactopiranosido (**36**) se llevó a cabo usando una solución acuosa 50% (w/w) NaOH e yodometano en DMSO. El producto permetilado **37** se obtuvo en 56% rendimiento y se hidrolizó subsecuentemente con una solución acuosa 2.0 N HCl. Se obtuvo una mezcla de epímeros α y β , **38a** y **38b**, respectivamente en una proporción diastereomérica de 3 : 1 (α : β) con rendimiento del 54 %. El último paso fue la acetilación de la mezcla de epímeros hidrolizados **38** calentando a $70\text{ }^\circ\text{C}$ una solución de acetato de sodio con anhídrido acético. Se obtuvo la mezcla de los epímeros α y β acetilados del compuesto **39** en 60% de rendimiento con una relación diastereomérica de 1 : 3 (α : β). Los respectivos epímeros fueron separados mediante cromatografía en columna con gel de sílice. Es interesante la relación α : β obtenida para la acetilación; el epímero β acetilado se formó con mayor abundancia que el epímero α .

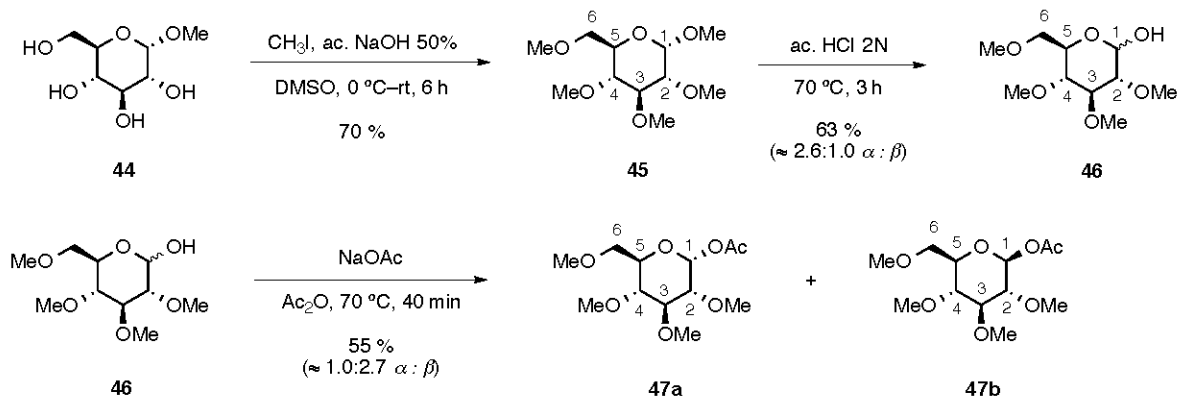
Posiblemente por que la acetilación ecuatorial presente menos impedimento estérico, sobrepasando la supuesta estabilización otorgada por el efecto anomérico si se formara el epímero α .^[115]

En este trabajo se sintetizaron derivados de glucosa y manosa, de la misma manera que se sintetizaron los derivados de galactosa arriba descritos. La síntesis de los epímeros α y β del acetil 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-manopiranosido **43a** y **43b** se muestra en el **Esquema 4.2**. El predominio del epímero α en la selectividad diastereomérica de las reacciones de hidrólisis y de acetilación, sería una consecuencia lógica del efecto anomérico pero también del impedimento estérico que efectuaría el sustituyente –OMe en orientación axial del C2. Es decir, el epímero α fue aquel que se obtuvo en mayor proporción y es en éste en donde la relación configuracional de los sustituyentes en C1 y C2 es *anti*.



Esquema 4.2. Síntesis de acetil D-manopiranosido **43a** y **43b**.

La síntesis de los epímeros α y β del acetil 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-glucopiranosido **47a** y **47b**, respectivamente se muestra en el **Esquema 4.3**.



Esquema 4.3. Síntesis de acetil D-glucopiranosido **47a** y **47b**.

Si se analiza la relación $\alpha : \beta$ en el glucopiranosido hidrolizado (**46**) se observa la preferencia por el epímero α (de igual manera que en manosa y galactosa). Cuando se realizó la acetilación de la glucosa, cambió la relación α y β en el producto acetilado (**47**). El epímero β (**47b**) se obtuvo en mayor proporción que el epímero α (**47a**). En el epímero β los sustituyentes de las posiciones C1 y C2 están alternados en orientación *anti*, ambos en posición ecuatorial. Parecería que el efecto anomérico tendría menor influencia que el efecto estérico en la diastereoselectividad de la reacción.

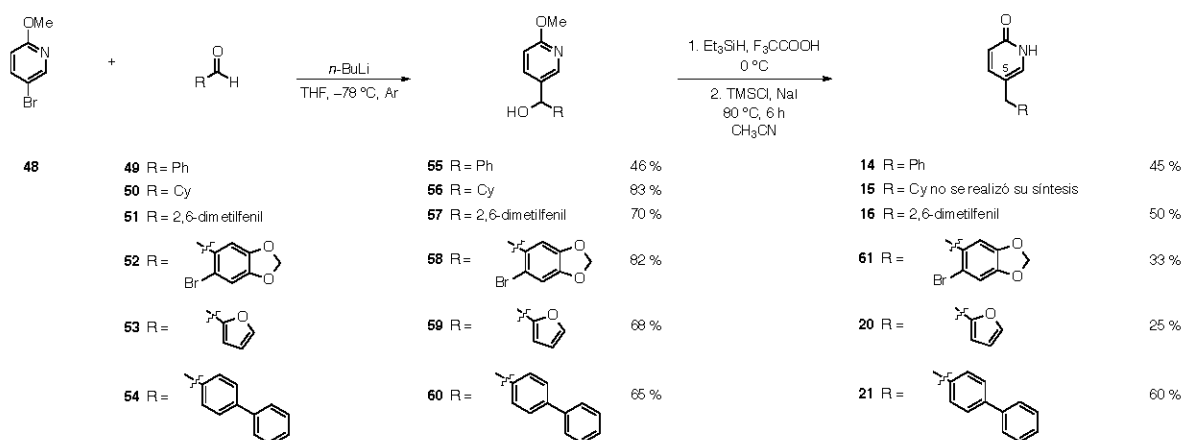
4.2 Síntesis de Receptores 2(1*H*)-Piridonas

4.2.1 Síntesis de 2(1*H*)-Piridonas 5-Sustituídas con Grupo $-\text{CH}_2-$ como Espaciador

Los receptores que se sintetizaron primero fueron aquellos que tenían un grupo $-\text{CH}_2-$ como espaciador en la posición 5 del grupo 2(1*H*)-piridona. Éste diseño ofreció dos ventajas: 1) fue el espaciador mas corto que se podía utilizar y 2) el método de síntesis resultó ser robusto para obtener varios derivados.

El esquema general de síntesis para estos receptores se presenta en el **Esquema 4.4**. Para sintetizar esta serie de receptores fueron necesarios dos

pasos de síntesis.^[116] El primero consistió en la adición del carbanión de la 2-metoxipiridina (formado a partir de la adición *n*-BuLi) al aldehído correspondiente bajo atmósfera de argón y THF anhidro. El segundo paso consistió en una reacción en un solo matraz (“*one-pot*”, en inglés), es decir en un paso de reacción se efectuaron al mismo tiempo la adición de hidruro para la deshidroxilación del alcohol secundario recién formado y la desmetilación de la piridina.

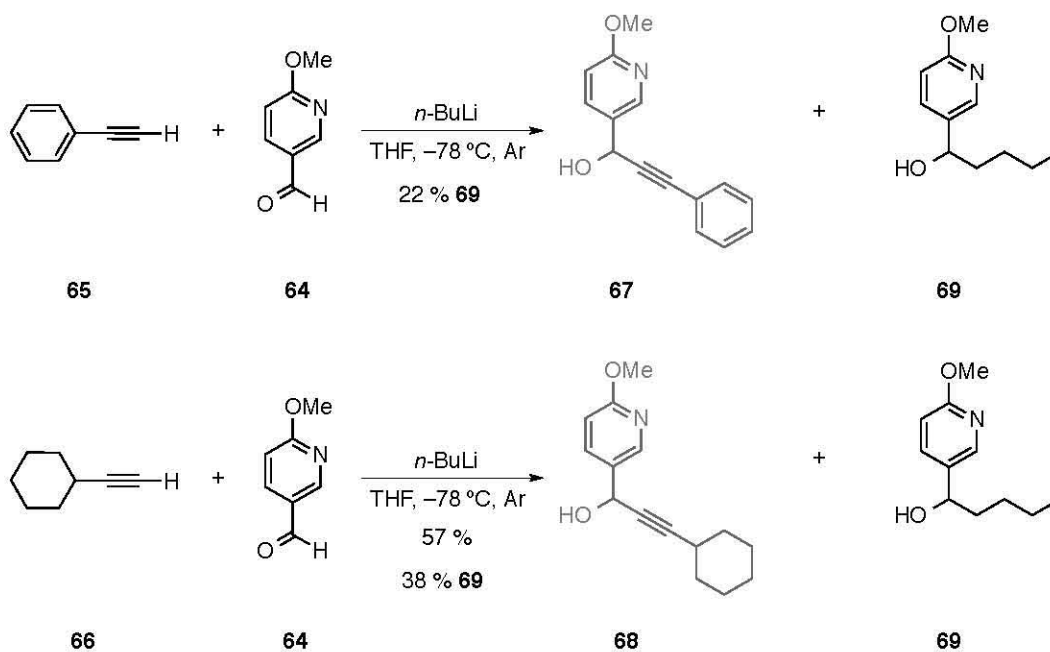


Esquema 4.4. Síntesis de los receptores 5-sustituídos 2(1*H*)-piridona **14**, **15**, **16**, **61**, **20** y **21**.

Los alcoholes secundarios obtenidos fueron estables en condiciones ambientales. Sin embargo se observó que el alcohol **55** al dejarlo en condiciones ambientales normales (aire y humedad) se observó la formación del producto oxidado fenil-(2-metoxipiridin-5-il)-metanona (**62**), como se muestra en el **Esquema 4.5**.

64 al alquiluro de litio, formado con *n*-BuLi y el alquino terminal correspondiente, fenilacetileno (**65**) y ciclohexilacetileno (**66**). De esta manera se obtuvieron los alcoholes propargílicos correspondientes **67** y **68**.

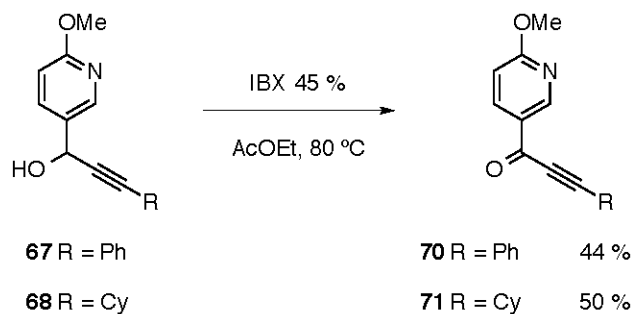
Desafortunadamente para el siguiente paso, con las condiciones utilizadas para la deshidroxilación del alcohol propargílico y la desmetilación de la piridina, no fue posible obtener los productos finales deseados, las 2(1*H*)-piridonas **26** y **27**. Las condiciones de reacción posiblemente eran muy fuertes y se obtuvo descomposición de los alcoholes propargílicos. Para la formación de los alcoholes **67** y **68** se observó la aparición del subproducto 1-(2-metoxipiridin-5-il)-pentan-1-ol (**69**), producto de la adición directa de *n*-BuLi al carbaldehído (**64**), como se muestra en el **Esquema 4.7**. Este subproducto indicó que la formación de los alquiluros de litio no fue completa y como consecuencia se observó la adición de *n*-BuLi al aldehído **64**.



Esquema 4.7. Subproducto obtenido **69** por la adición de *n*-BuLi al carbaldehído **64** para la síntesis de los alcoholes propargílicos **67** y **68**.

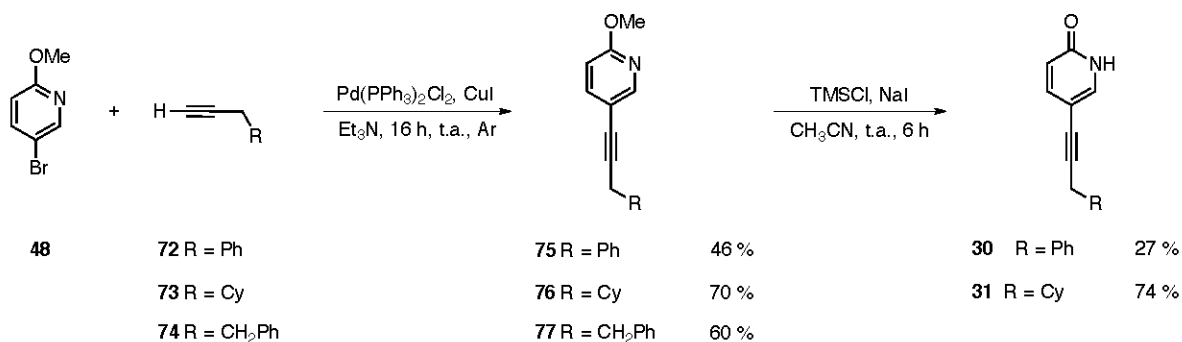
Los alcoholes propargílicos obtenidos **67** y **68** son inestables en condiciones ambientales, pues se obtenían las cetonas propargílicas **70** y **71**

después de un tiempo de almacenamiento, las cuales son mas estables. Las cetonas propargílicas **70** y **71** se obtuvieron también por oxidación con IBX al 45 % como se muestra en el **Esquema 4.8**. Estos compuestos no fueron utilizados para los experimentos subsecuentes.



Esquema 4.8. Síntesis de las cetonas propargílicas **70** y **71**.

Se procedió entonces a sintetizar a los isómeros que tenían ahora al grupo acetileno unido directamente a la 2(1*H*)-piridona en la posición 5. Para este fin se hicieron los acoplamientos de Sonogashira^[117] con el catalizador de paladio Pd(PPh₃)₂Cl₂ y el cocatalizador CuI, entre los alquinos correspondiente (3-fenil-1-propino (**72**), 3-ciclohexil-1-propino (**73**) y 4-fenil-1-butino (**74**) y la 5-bromo-2-metoxipiridina (**48**). Así se obtuvieron así los productos 2-metoxipiridinas-5-sustituidas **75**, **76** y **77**. El siguiente paso en la síntesis fue la desmetilación de la 2-metoxipiridina con las condiciones utilizadas anteriormente. En el **Esquema 4.9** se muestra la síntesis de las 2(1*H*)-piridonas **30** y **31**.

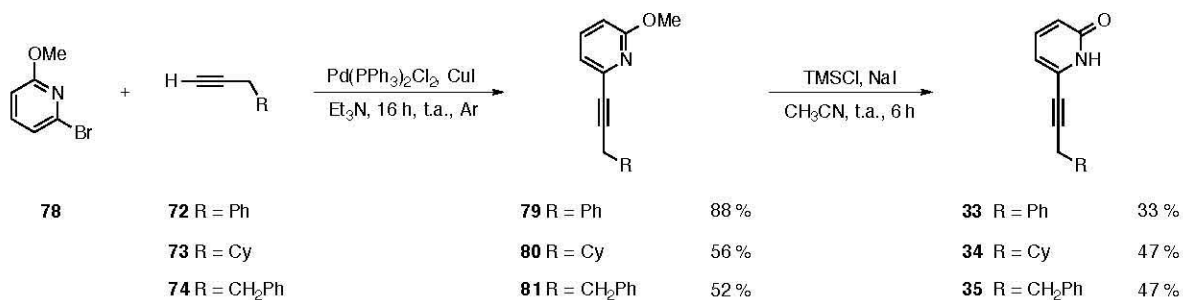


Esquema 4.9. Síntesis de las 2(1*H*)-piridonas 5-sustituidas con los grupos propinilo y butinilo como espaciadores **30** y **31**.

El compuesto **30** se obtuvo en bajos rendimientos y no fue posible purificarlo por su alta inestabilidad. Esta situación representó un impedimento considerable para hacer los experimentos de cinética y de ¹H-NMR. Se sintetizó el compuesto **31**, el cual se obtuvo en rendimiento aceptable (74 %) y resultó estable en condiciones ambientales. Sin el compuesto **30** disponible, no podríamos evaluar la serie de los receptores 5-sustituidos **30**, **31** y **32**. Entonces pensamos como alternativa, en sintetizar la serie de los isómeros 6-sustituidos que se muestra a continuación.

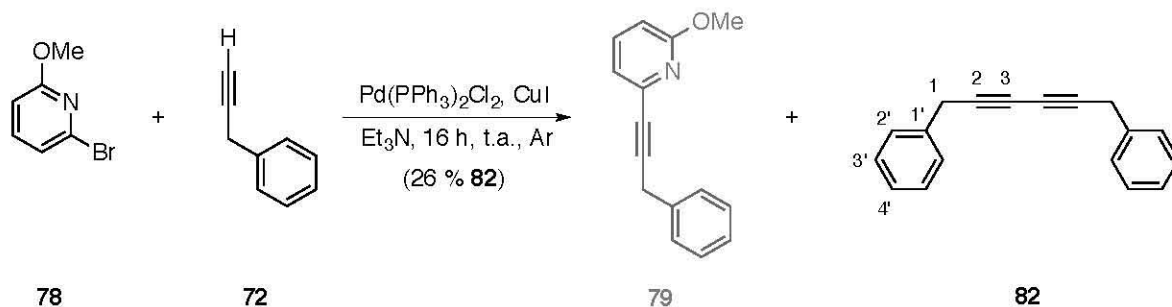
4.2.3 Síntesis de 2(1*H*)-Piridonas 6-Sustituidas con Grupos Propinilo y Butinilo

La estrategia de síntesis para la preparación de estos compuestos fue la misma que la que se siguió para los isómeros 5-sustituidos. En el **Esquema 4.10** se muestra la síntesis de las 2(1*H*)-piridonas **33**, **34** y **35**. El acoplamiento de Sonogashira se efectuó entre la 2-bromo-6-metoxipiridina (**78**) y los alquinos **72**, **73** y **74**. Los productos acoplados fueron posteriormente desmetilados usando NaI y TMSCl a temperatura ambiente. Con la presencia de un poco de humedad que tenía el NaI, se observó la formación como subproducto el alqueno iodado. En la sección 4.2.4 se explicará con más detalle.



Esquema 4.10. Síntesis de las 2(1*H*)-piridonas 6-sustituidas con los grupos propinilo **33**, **34** y butinilo **35**.

También se logró detectar el subproducto de homoacoplamiento de dos mol de alquino **72**; en el **Esquema 4.11** se muestra la obtención del subproducto 1,6-difenilhexa-2,4-diino (**82**) en 26 % de rendimiento. Cuando el co-catalizador CuI se expone al aire, el acetiluro de cobre lleva a cabo homo-acoplamiento consigo mismo en lugar de llevar el acoplamiento-cruzado deseado con el haluro de vinilo o arilo.^[118]

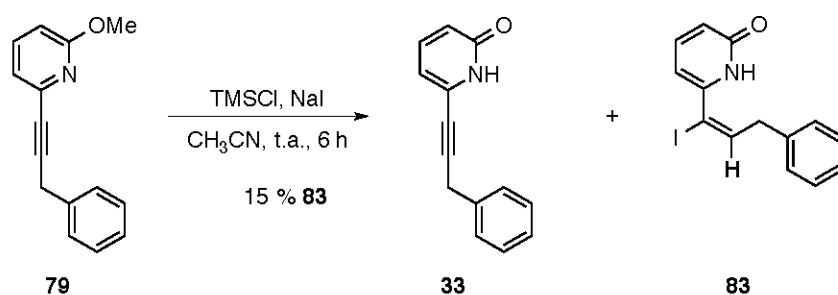


Esquema 4.11. Reacción de formación de subproducto de homoacoplamiento **82**.

Los productos 2-metoxipiridinas **79**, **80** y **81**, resultaron ser estables. Esto representó una ventaja pues se podría trabajar con ellos. Los productos finales se obtuvieron como sólidos cristalinos estables (**33–35**), pero resultaron ser poco solubles en los disolventes comúnmente utilizados.

4.2.4 Yodación del Acetileno en la Reacción de Desmetilación para la Formación de 2(1*H*)-Piridonas.

Como se mencionó anteriormente, la reacción de desmetilación con NaI y TMSCl en CH₃CN del compuesto **79** generó el producto **33** junto con el subproducto iodoalqueno (**83**); producto de la adición de HI formado *in situ* al triple enlace, ver **Esquema 4.12**. Esto se pudo deber por la humedad que tenía el NaI que se usó, de tal manera que así se formaría yoduro de hidrógeno *in situ*, el cual se adicionaría al triple enlace.^[119]



Esquema 4.12. Reacción para la preparación del compuesto **33**. El subproducto iodado (*E*)-6-(2-yodo-3-fenilprop-1-en-1-il)-2(1*H*)-piridona (**83**), fue un sólido cristalino color amarillo oscuro de punto de fusión de 100-106 °C y rendimiento de 33 %.

La proporción de la 2(1*H*)-piridona iodada (**83**) con respecto al producto principal fue variable y es posible que ésta dependiera de la cantidad de agua presente en la reacción. Para determinar cual isómero se obtuvo, es decir en que carbono se encontraba el átomo de yodo y si se trataba del isómero *Z* o *E*, se hizo un experimento nOe de una dimensión en DMSO-d₆, ver **Figura 4.1**.

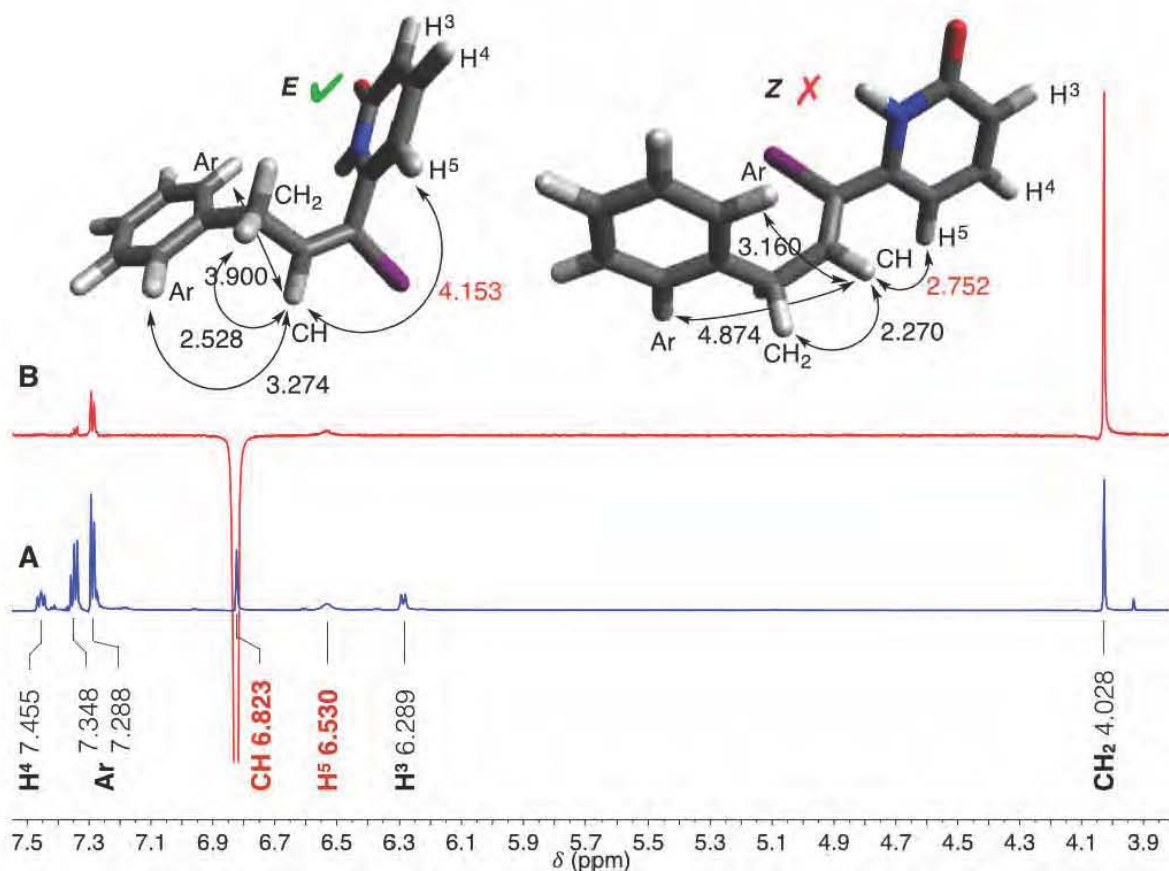


Figura 4.1. Experimento nOe de ^1H -RMN de 750 MHz del subproducto iodado **83**. Disolvente DMSO- d_6 . **A** Espectro normal de ^1H -RMN. **B** Se irradió la señal 6.823 ppm, correspondiente al CH del alqueno. Distancias en Å. Modelos moleculares obtenidos con el nivel de teoría MMFF94.

La señal irradiada fue la del protón del alqueno en 6.823 ppm. Se observó intensa la señal del grupo $-\text{CH}_2-$, indicativo que el protón irradiado se localiza cerca en el espacio a este grupo; y por consiguiente se trata del isómero con el átomo de yodo en el carbono enlazado al anillo de piridona. Con un cálculo sencillo de optimización de geometría (MMFF94), se observó que en el isómero *E* la distancia entre los protones CH alqueno y H5 es de 4.153 Å y la misma distancia para el isómero *Z* se calculó de 2.752 Å, por lo que el isómero *E* está más acorde al espectro nOe obtenido.

Si se tratará del isómero *Z*, entonces la señal H5 del anillo de piridona debería ser mucho mas intensa. De igual manera en la **Figura 4.1**, se puede apreciar claramente el crecimiento de la señales del anillo aromático (7.288 ppm) y

del grupo $-\text{CH}_2-$ (4.028 ppm). Esto fue una clara indicación de que el regioisómero obtenido fue aquel que tenía al protón vecino al grupo $-\text{CH}_2\text{Ph}$ (grupo bencilo). La adición de HI formado *in situ* fue *cis* al grupo alquino, para generar el isómero *E*.

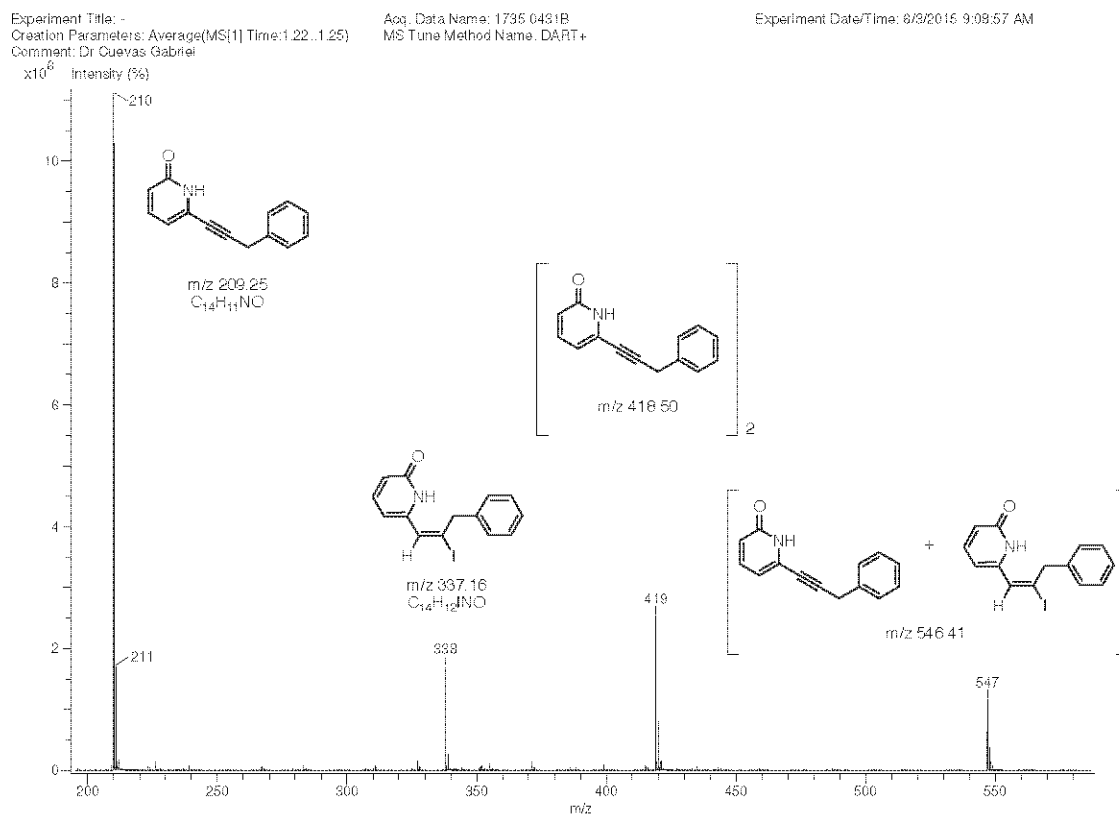


Figura 4.2. Espectro de masas DART de la mezcla de reacción para la formación del receptor **33** y su respectivo subproducto iodado **83**.

En el espectro de DART de la mezcla del crudo de reacción (ver la **Figura 4.2**) se observó el pico molecular correspondiente al subproducto iodado **83** con un valor m/z 337 que correspondería a la fórmula molecular $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{INO}$.

5 Estructuras Cristalinas – Difracción de Rayos X

5.1 Estructura en Estado Sólido del Receptor 6-(3-Fenil-Propin-1-yl)-2(1H)-Piridona (33).

El receptor **33** presentó una geometría prácticamente plana en el estado sólido. El ángulo diedro $C2'_{Ar}-C1'_{Ar}-CH_2-C\equiv$ tuvo un valor de -11.1° . Se observó un arreglo geométrico que producía una interacción complementaria entre los grupos de piridona, como se muestra en la **Figura 5.1**. En esta disposición geométrica producirían dos interacciones de hidrógeno estabilizantes $NH\cdots O=C$ de 1.891 \AA . Así mismo el empaquetamiento molecular trajo una interacción CH/π entre el enlace $C3-H$ del grupo piridona y el carbono $C6'$ del anillo aromático con una distancia de 2.890 \AA . El otro tipo de interacción puente de hidrógeno fue entre el enlace $C2'-H$ y el átomo de oxígeno del carbonilo del grupo piridona de otra molécula del receptor con una distancia de 2.577 \AA .

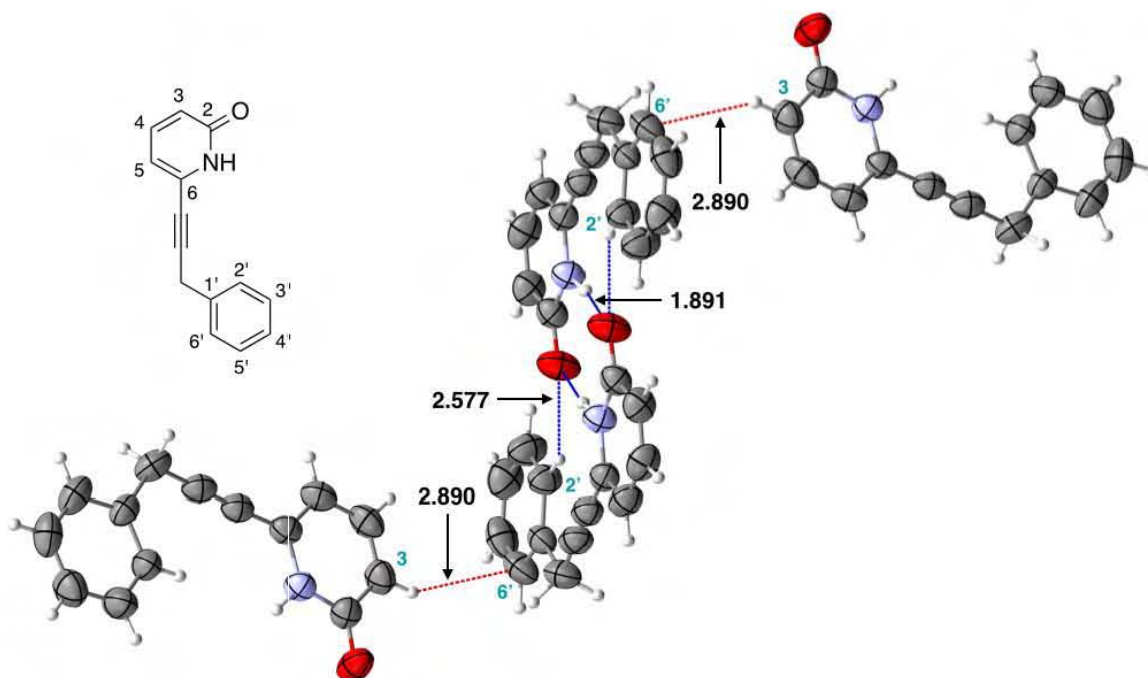


Figura 5.1. Empaquetamiento cristalino del receptor **33**. Las líneas punteadas azules representan las interacciones tipo puente de hidrógeno. Las líneas punteadas rojas representan las interacciones CH/ π . Las distancias están dadas en Å. ORTEP 40 % nivel de probabilidad.

5.2 Estructura en Estado Sólido de la 6-(3-Ciclohexil-Propin-1-il)-2(1*H*)-Piridona (**34**).

El receptor (**34**) formó cristales en forma de agujas de color ámbar. La gráfica molecular del empaquetamiento cristalino se muestra en la **Figura 5.2**. Se pudieron apreciar las interacciones complementarias de los grupos piridona de las dos moléculas, muy similar como para el receptor **33**. Lo cual produjo una interacción puente de hidrógeno NH \cdots O=C con una distancia de 1.834 Å y otra interacción entre el enlace C2'-H del anillo de ciclohexilo y el átomo de oxígeno del grupo piridona, con una distancia de 2.690 Å. No se observaron posibles interacciones CH/ π en el empaquetamiento cristalino.

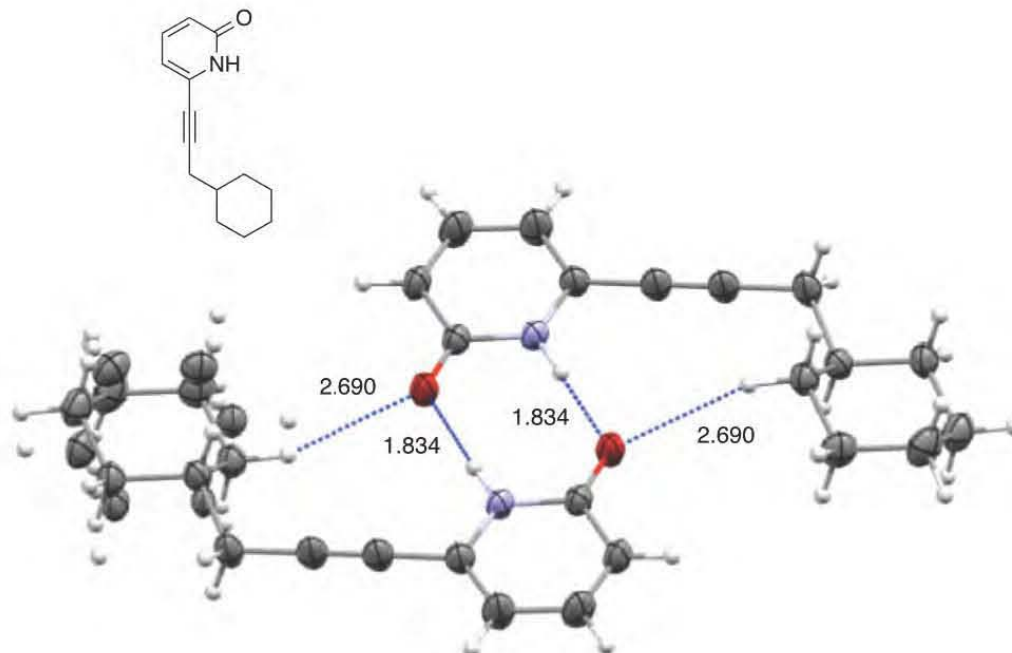


Figura 5.2. Empaquetamiento cristalino del receptor **34**. Las líneas punteadas azules representan interacciones tipo puente de hidrógeno. El anillo de ciclohexilo presentó desorden. Las distancias están dadas en Å. ORTEP 40 % nivel de probabilidad.

5.3 Estructura en Estado Sólido de la 6-(4-Fenilbutin-1-il)-2(1*H*)-Piridona (**35**).

El receptor **35** cristalizó como cristales blancos en agujas finas. En la **Figura 5.3** se muestra su empaquetamiento cristalino. Se empacó con una disposición que le permite tener interacciones CH/ π entre el enlace C5–H del grupo piridona y el anillo aromático, con una distancia promedio de 2.935 Å. El espaciador 1-butino en orientación *anti* permitió que ocurriera la interacción CH/ π en ambos extremos de la molécula (el ángulo diedro C1'–C1''–C2''–C3'' es de 180°). Lo anterior se traduciría en un empaquetamiento mas favorable.

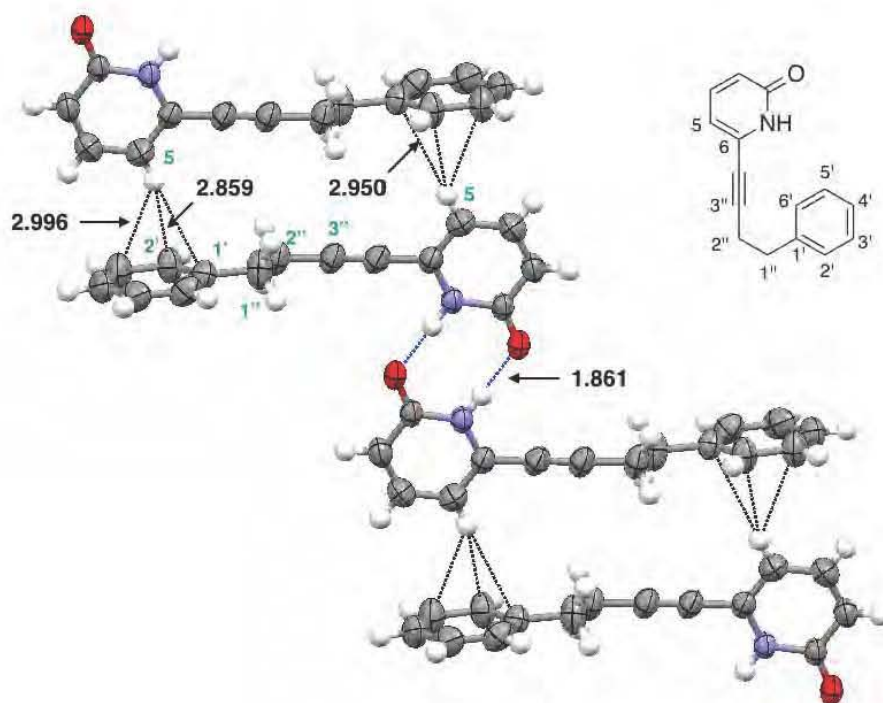


Figura 5.3. Empaquetamiento cristalino del receptor **35**. Las líneas punteadas rojas representan las interacciones CH/ π . Las distancias están dadas en Å. ORTEP 50 % nivel de probabilidad.

De estos resultados fue posible entender la naturaleza molecular de los receptores 2(1*H*)-piridona. En estado sólido fue preferida la interacción complementaria piridona–piridona con el enlace puente de hidrógeno NH---O=C. Posiblemente este tipo de interacción traería como resultado la alta facilidad para cristalizar de estos compuestos. En disolución podrían existir complejos de dímeros en disoluciones no diluidas.

6 Estudio de Interacciones CH/ π por ^1H -RMN

6.1 Cambio del Desplazamiento Químico de las Señales de ^1H -RMN del Carbohidrato en el Sustrato **39b**.

De trabajos anteriores se demostró que al adicionar un compuesto aromático como benceno, tolueno o fenol a una solución acuosa de metil α -D-galactopiranosido, las señales de los protones H1, H3, H4 y H5 del anillo se desplazaban hacia campos altos en el espectro de ^1H -NMR. Esta observación ha sido una prueba experimental útil para demostrar la presencia de interacciones CH/ π en el reconocimiento de carbohidratos.^[38,52] De lo anterior se afirmó que en la cara alfa de galactosa existe una zona hidrofóbica, conformada principalmente por los protones H3, H4 y H5. Es ahí donde es posible que la densidad electrónica de los orbitales π del anillo aromático pueda interactuar a través de interacciones CH/ π .

Se evaluó el efecto de la adición de 32 equivalentes de los receptores 2-metoxipiridina **79**, **80** y **81** en las señales de los protones H1–H6 del acetyl galactopiranosido (**39b**), en cloroformo deuterado. Con el uso de los precursores se eliminó la posibilidad de formar puentes de hidrógeno, como lo haría el grupo 2(1*H*)-piridona. En la **Figura 6.1** se muestra el espectro de 0.01 *M* de **39b** antes y después de la adición del receptor **79**. Se indica el desplazamiento a campos altos con flechas de línea continua y en la estructura molecular el valor del cambio en el desplazamiento ($\Delta\delta$) correspondiente a cada protón.

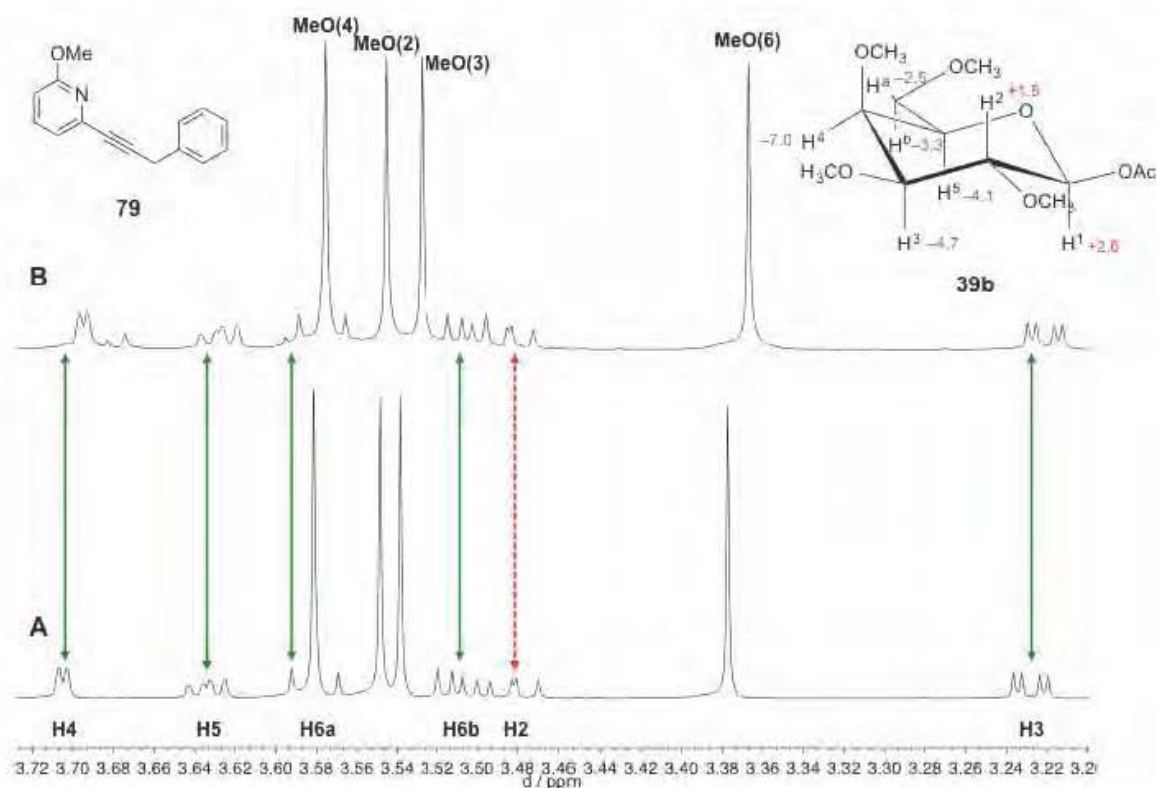


Figura 6.1. A) Espectro de ^1H -RMN 750 MHz de acetil galactopiranosido **39b** 0.01 M en CDCl_3 (0.5 mL) a 298 K; B) después de adicionar 32 equivalentes de 0.32 M del receptor **79**. El cambio en el desplazamiento químico ($\Delta\delta$) para los protones del galactopiranosido está indicado en la imagen de su estructura molecular. Un signo negativo indicó el desplazamiento a campos altos. Los valores del cambio en el desplazamiento químico están dados en Hz. Se usó TMS (0 ppm) como estándar interno.

Las señales para los protones H3, H4, H5 y H6 se desplazaron a campos altos. Esta observación concordó con lo reportado anteriormente, lo que permitió establecer que el receptor estuviera interactuando con el galactopiranosido sustrato **39b** mediante interacciones CH/ π . Resultó interesante que el protón H2 no sufriera desplazamiento a campos altos, sino al contrario se desplazó a campos bajos. Lo anterior indicaría que el anillo aromático del receptor **79** estaría localizado preferentemente en la cara alfa del carbohidrato, orientado hacia los protones H3, H4 y H5.

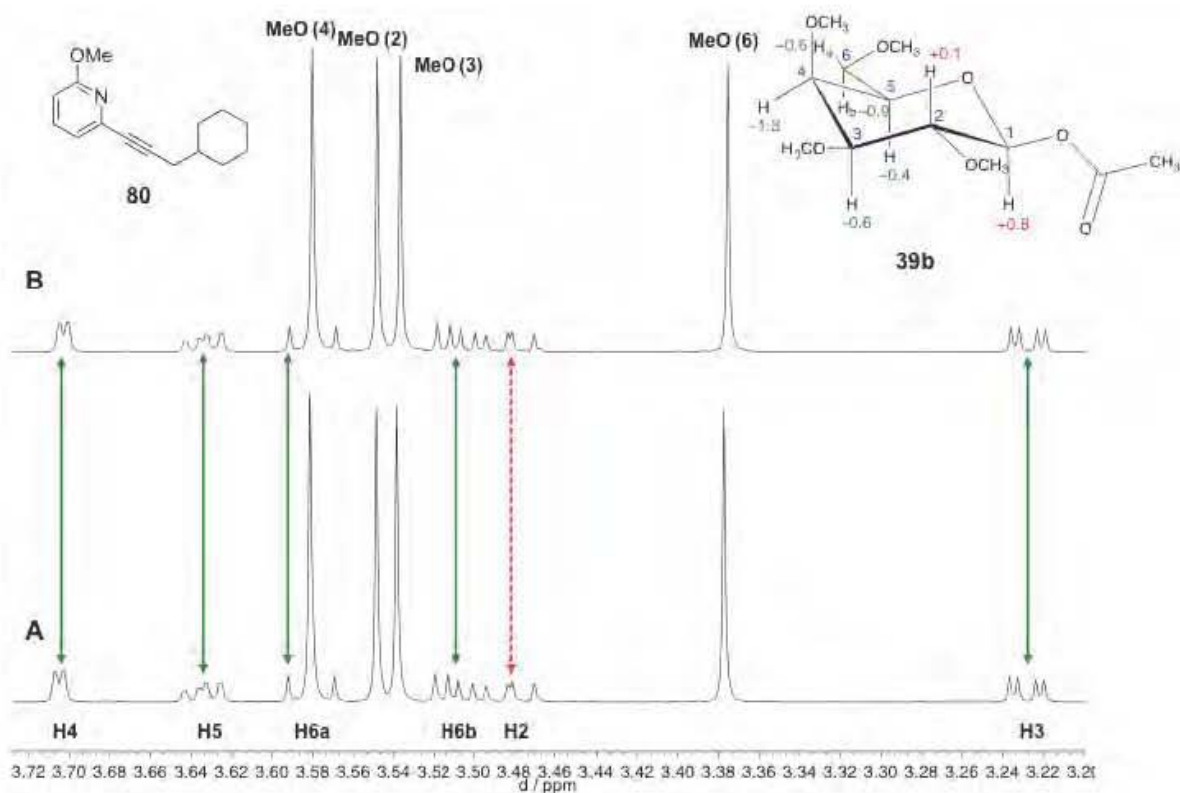


Figura 6.2. A) Espectro de ^1H -RMN 750 MHz de acetil galactopiranosido **39b** 0.01 M en CDCl_3 (0.5 mL) a 298 K; B) después de adicionar 32 equivalentes de 0.32 M del receptor **80**. Las condiciones del experimento son las mismas que en la **Figura 6.1**.

En la **Figura 6.2** se muestra el espectro de 0.01 M de **39b** antes y después de la adición del receptor **80**. El receptor **80** contenía un grupo ciclohexilo como sustituyente, el cual funcionaría como un grupo que no generaría interacciones CH/ π pero que pudiera preservar el mismo ambiente estérico que el grupo fenilo. En la **Figura 6.2** se observó que los protones H3, H4, H5 y H6 fueron de igual manera desplazados a campos altos (signos negativos) pero en mucho menor magnitud que para el receptor **79**. Este resultado indica que efectivamente, el receptor **80** no tiene la capacidad de reconocer al carbohidrato a través de interacciones CH/ π .

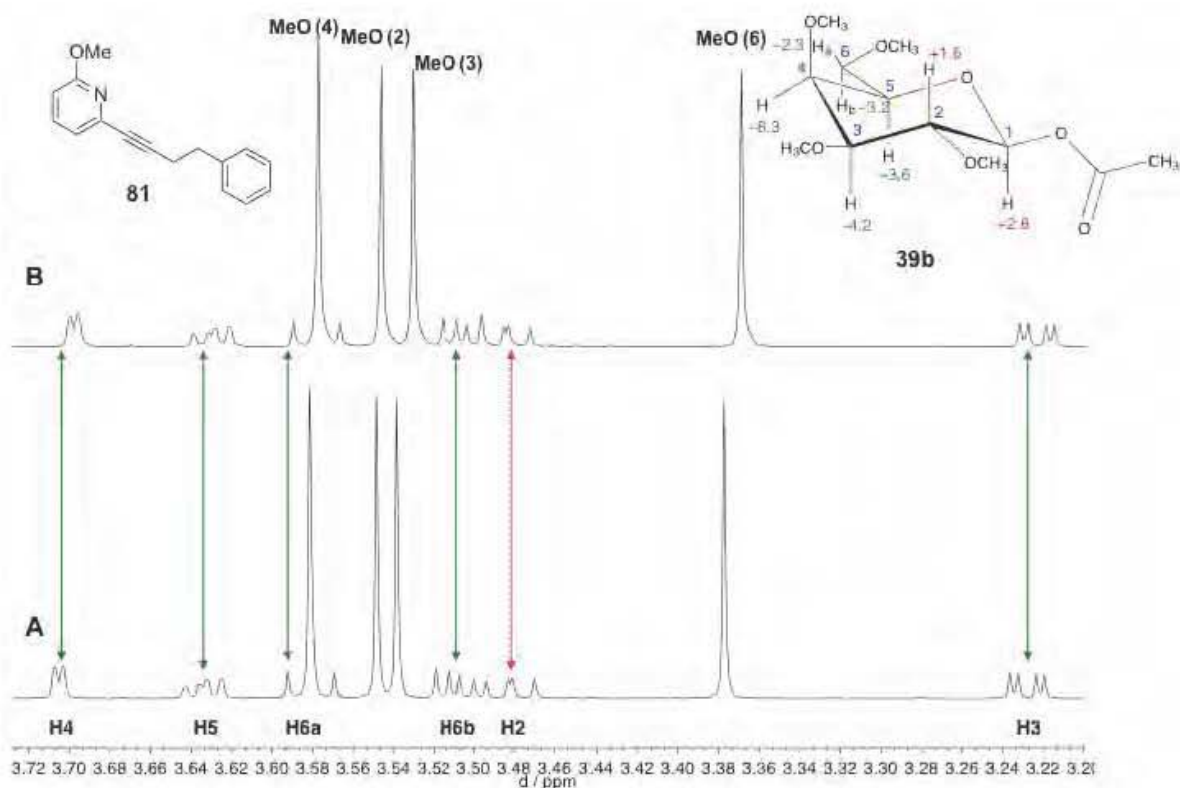


Figura 6.3. A) Espectro de ^1H -RMN 750 MHz de acetil galactopiranosido **39b** 0.01 M en CDCl_3 (0.5 mL) a 298 K; B) después de adicionar 32 equivalentes de 0.32 M del receptor **81**. Las condiciones del experimento son las mismas que en la **Figura 6.1**

En la **Figura 6.3** se muestra que la adición del receptor **81** sobre el sustrato galactopiranosido **39b** tuvo un desplazamiento químico similar de los protones H2, H3, H4, H5 y H6. Siendo el desplazamiento a campos altos para los protones H3, H4, H5 y H6 con valores muy cercanos a los observados para el caso de la adición del receptor **79**. Fue posible afirmar entonces que los receptores **79** y **81** interactuaban con el sustrato por medio de interacciones débiles CH/π .

A manera de resumen, en la **Tabla 6.1** se concentran los valores de desplazamientos químicos para los protones H1, H2, H3, H4, H5, H6a y H6b del sustrato **39b**.

Tabla 6.1. Variación en el desplazamiento químico de ^1H -RMN de las señales de protón del galactopiranosido **39b**, con la adición de los receptores **79**, **80** y **81** en CDCl_3 .^{a,b,c}

$\Delta\delta$	H1	H2	H3	H4	H5	H6a	H6b
79	+2.63 \pm 0.52	+1.76 \pm 0.04	-4.74 \pm 1.08	-7.01 \pm 1.06	-4.14 \pm 0.80	-2.53 \pm 0.49	-3.30 \pm 0.67
80	+0.82 \pm 0.05	+0.13 \pm 0.07	-0.57 \pm 0.03	-1.85 \pm 0.17	-0.44 \pm 0.03	-0.61 \pm 0.05	-0.91 \pm 0.06
81	+2.81 \pm 0.38	+1.65 \pm 0.04	-4.24 \pm 0.63	-6.31 \pm 0.88	-3.59 \pm 0.63	-2.31 \pm 0.16	-3.19 \pm 0.52

^aEl valor del desplazamiento está dado en Hz. Valores negativos indican desplazamiento a campos altos. Cada valor fue el promedio de tres determinaciones independientes. ^b Adición de 32 equivalentes del receptor, 750 MHz y 298 K. ^c Se usó TMS como estándar interno.

6.2 Determinación de las Constantes de Afinidad K_a

A partir de los datos de las titulaciones de ^1H -RMN en cloroformo deuterado, se determinaron los valores de las constantes de afinidad K_a . Con estos valores se pudo estimar la fuerza de la interacción entre el receptor y el carbohidrato. El cambio del desplazamiento químico de ^1H -RMN ($\Delta\delta$) fue registrado para los protones H3–H6 de una solución 0.01 M de galactopiranosido **39b**. Los receptores evaluados primeramente fueron aquellos derivados 2-metoxipiridina **79**, **80** y **81**. La adición máxima de receptor fue de 32 equivalentes. En las **Figura 6.4**, **Figura 6.5** y **Figura 6.6** se muestran los espectros apilados para la titulación con los receptores **79**, **80** y **81**, respectivamente.

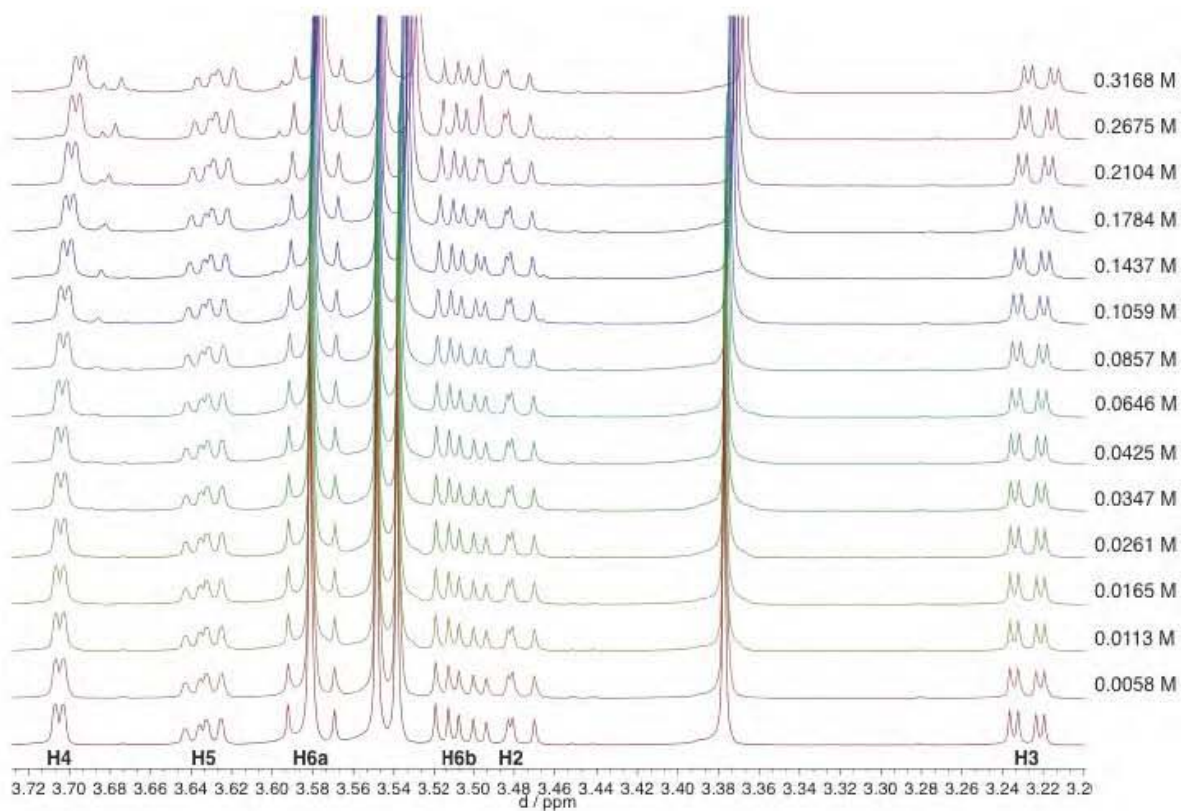


Figura 6.4. Espectros apilados del galactopiranosido **39b** durante la titulación con el receptor **79**. El espectro está ampliado en la zona donde aparecen las señales de los protones de interés. Los espectros fueron adquiridos en 750 MHz en CDCl_3 con TMS como referencia interna.

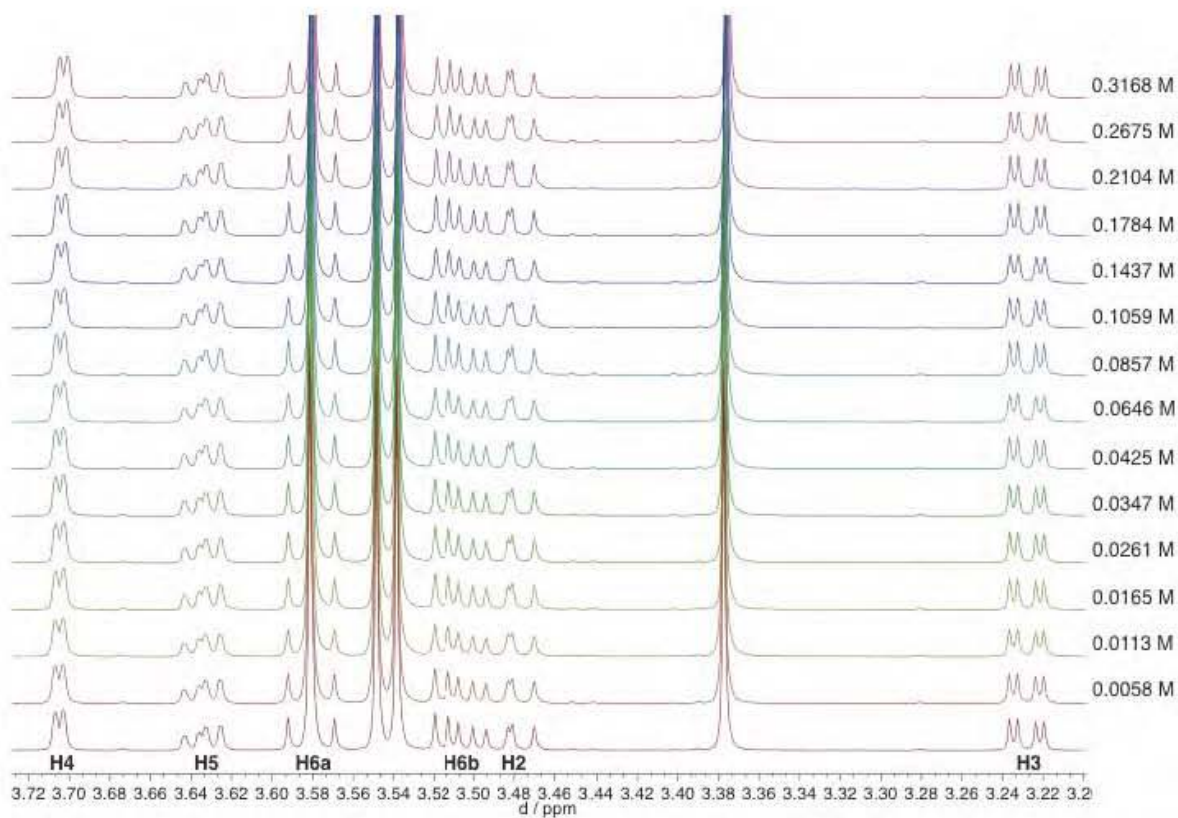


Figura 6.5. Espectros apilados del galactopiranosido **39b** durante la titulación con el receptor **80**.

Los espectros fueron adquiridos en 750 MHz en CDCl_3 con TMS como referencia interna.

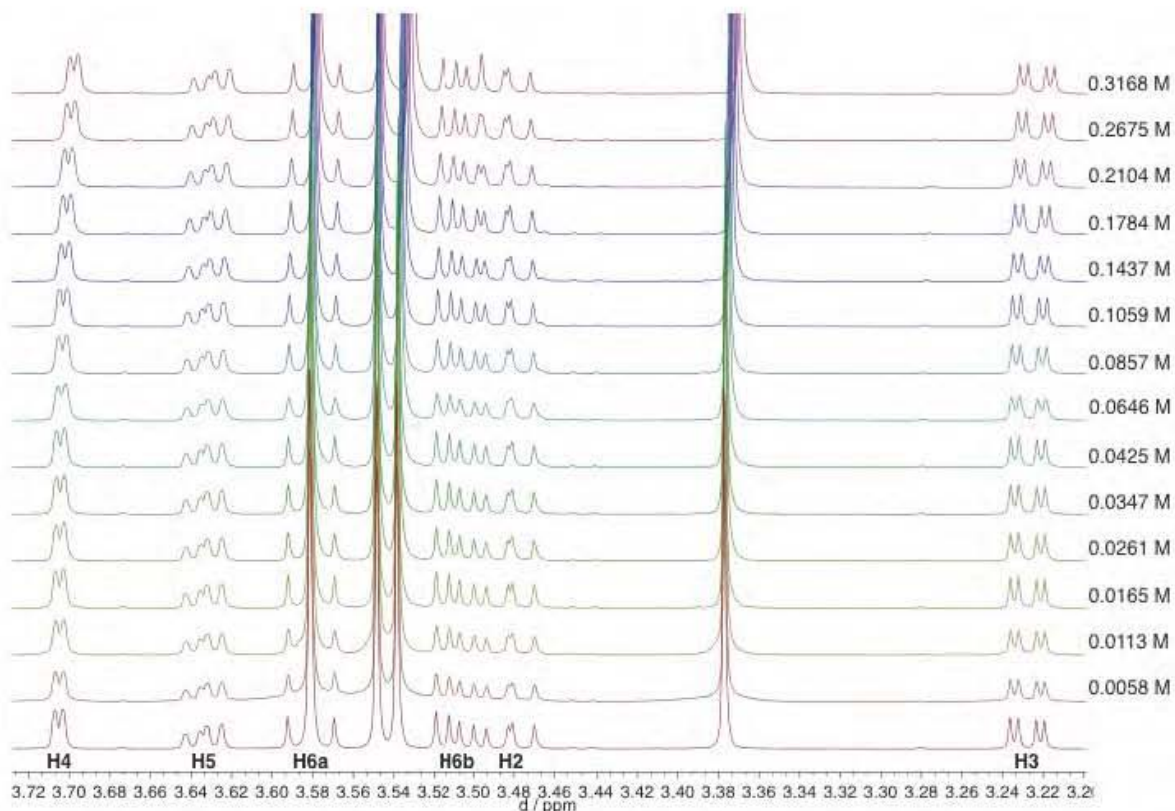


Figura 6.6. Espectros apilados del galactopiranosido **39b** durante la titulación con el receptor **81**. Los espectros fueron adquiridos en 750 MHz en CDCl_3 con TMS como referencia interna.

Los datos de $\Delta\delta$ obtenidos para los protones H3–H6 del sustrato **39b** frente a la adición de los receptores **79**, **80** y **81** fueron ajustados a un modelo lineal con el software GraphPad Prism 6,^[120] y las gráficas obtenidas se muestran en las **Figura 6.7**, **Figura 6.8** y **Figura 6.9**, respectivamente.

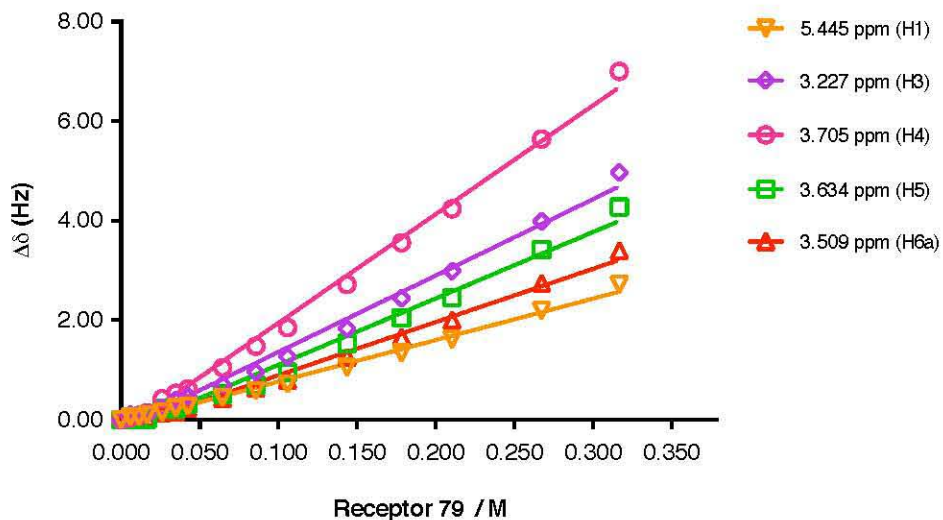


Figura 6.7. Gráfica del cambio en el desplazamiento $\Delta\delta$ (en Hz) de las señales de los protones H1–H6 del galactopiranosido **39b** contra la adición del receptor **79**. Concentración 0.01 M de **39b**. Se muestra la línea obtenida del ajuste lineal.

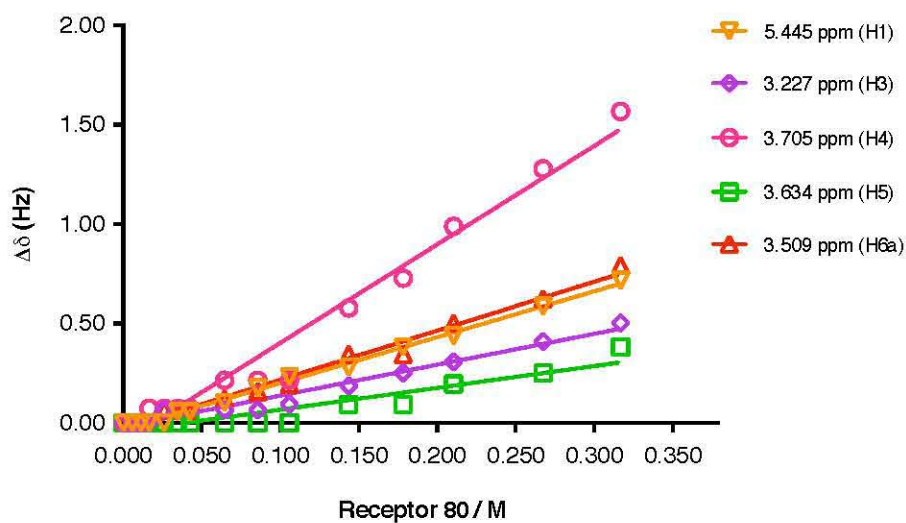


Figura 6.8. Gráfica del cambio en el desplazamiento $\Delta\delta$ (en Hz) de las señales de los protones H1–H6 del galactopiranosido **39b** contra la adición del receptor **80**. Concentración 0.01 M de **39b**. Se muestra la línea obtenida del ajuste lineal.

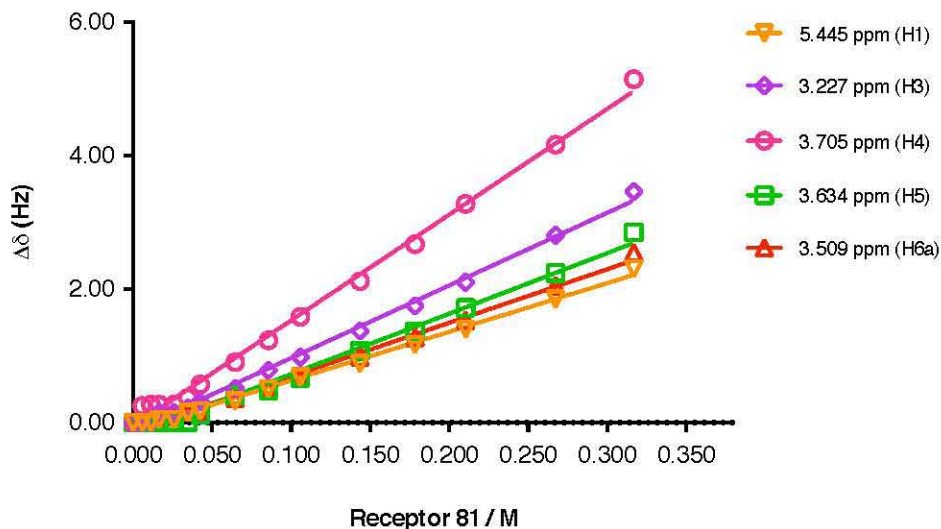


Figura 6.9. Gráfica del cambio en el desplazamiento $\Delta\delta$ (en Hz) de las señales de los protones H1–H6 del galactopiranosido **39b** contra la adición del receptor **81**. Concentración 0.01 M de **39b**. Se muestra la línea obtenida del ajuste lineal.

Las valores K_a obtenidos para los derivados 2-metoxipiridina en cloroformo deuterado fueron los siguientes: para el receptor **79** $1.79 \pm 0.72 M^{-1}$, receptor **80** $0.38 \pm 0.22 M^{-1}$ y receptor **81** $1.65 \pm 0.55 M^{-1}$. Estos valores representan el promedio de tres determinaciones independientes y se evaluaron los desplazamientos de los protones H1, H3, H4, H5, y H6a, como parte de un ajuste global de los datos. Debido a la limitada precisión de los valores obtenidos de K_a fueron utilizados aquí como indicadores cualitativos. Es importante recalcar que estos valores reflejan la baja energía asociada a la interacción CH/ π entre los derivados 2-metoxipiridina y el sustrato carbohidrato **38b**.

Para los receptores 2(1H)-piridona sustituidos en la posición 6 (**33**, **34** y **35**) también fueron determinados los valores de afinidad K_a . Pero lo que resultó más importante es que estos valores sirven para ser comparados con los obtenidos en los experimentos de catálisis en aminólisis. Que aún cuando es un proceso independiente al del reconocimiento molecular, debería manifestarse modificando positivamente la eficiencia del catalizador.

Para estos experimentos el galactopiranosido **39b** se adicionó a una solución 0.01 M del receptor 2(1*H*)-piridona. El mantener fija la concentración de las 2(1*H*)-piridonas contribuyó a disminuir la formación de dímeros de estos receptores en solución.^[82,84] Para estos experimentos el disolvente utilizado fue CD_3CN para propiciar la formación de interacciones tipo puente de hidrógeno.

Los datos $\Delta\delta$ obtenidos para los protones de los receptores **33**, **34** y **35** frente a la adición del galactopiranosido **39b** fueron ajustados a un modelo no lineal (en el programa se escogió la opción “*one site – specific binding*”) con un análisis global de datos en GraphPad Prism 6.^[120] Las gráficas obtenidas se muestran en las **Figura 6.10**, **Figura 6.11** y **Figura 6.12** para los receptores **33**, **34** y **35**, respectivamente. Las señales de los protones H3, H4 y H5 del galactopiranosido **39b** se desplazaron a campos altos cuando se adicionó a los receptores **33** y **35**. Como sucedió en el caso de los receptores 2-metoxipiridina **80** y **81**.

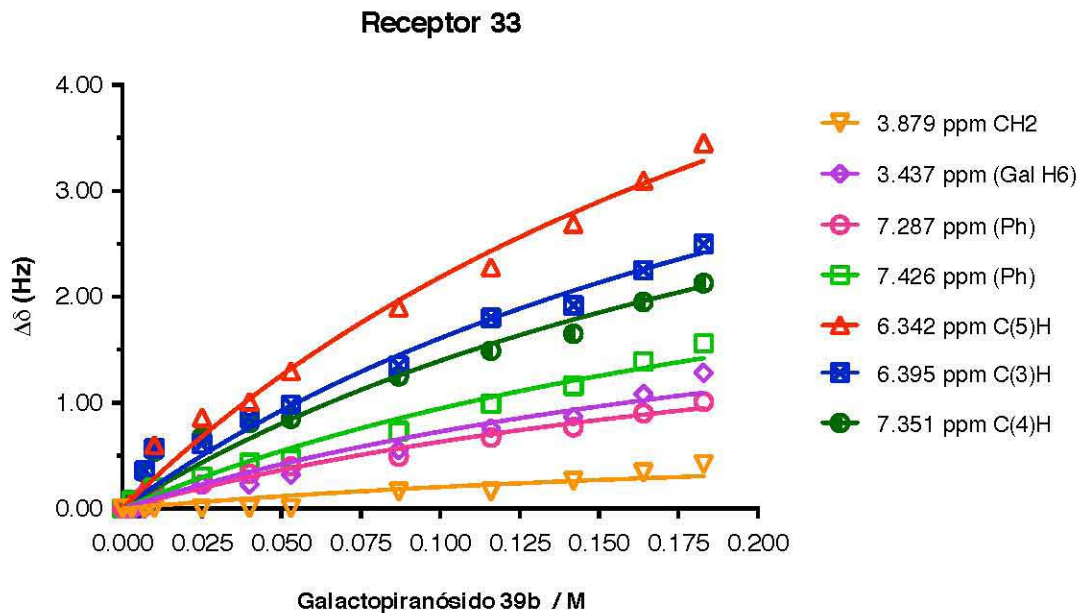


Figura 6.10. Gráfica del cambio en el desplazamiento $\Delta\delta$ (en Hz) de las señales de los protones del receptor **33** contra la adición del galactopiranosido **39b**. Concentración 0.01 M de **33**. Se muestra la línea obtenida del ajuste no lineal.

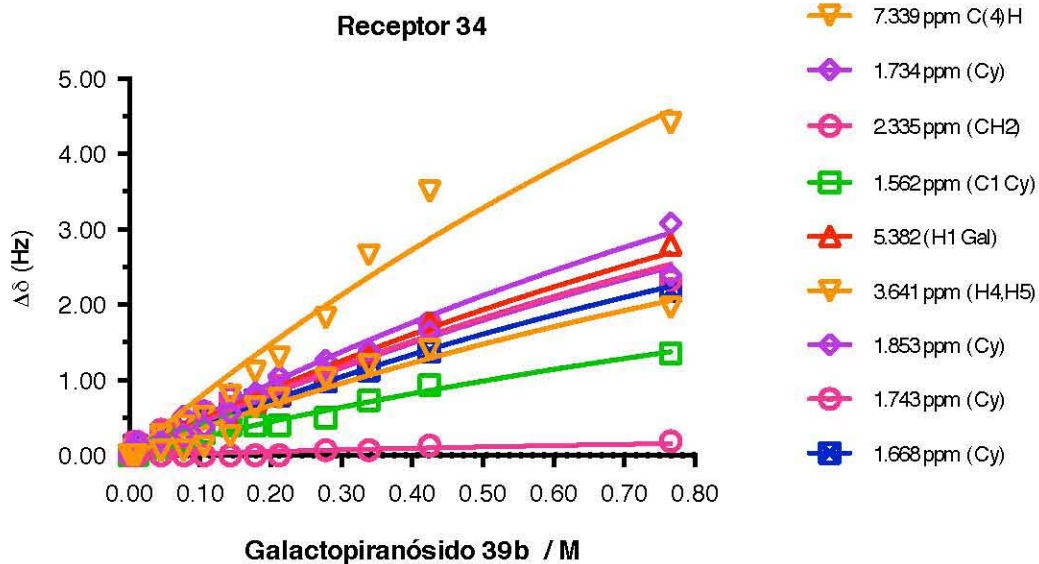


Figura 6.11. Gráfica del cambio en el desplazamiento $\Delta\delta$ (en Hz) de las señales de los protones del receptor **34** contra la adición del galactopiranosido **39b**. Concentración 0.01 M de **34**. Se muestra la línea obtenida del ajuste no lineal.

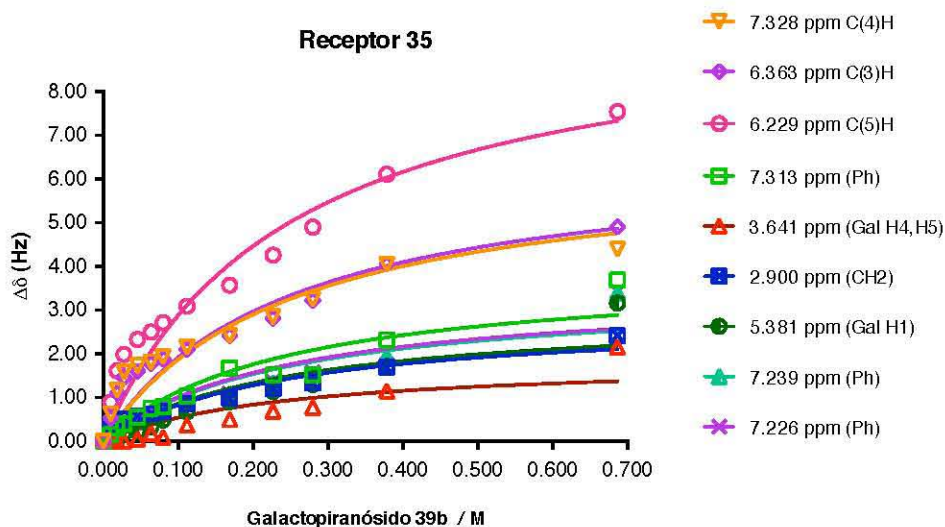


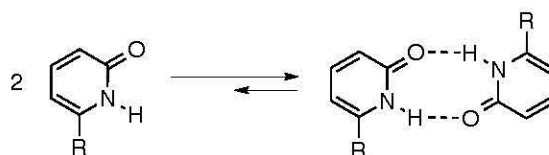
Figura 6.12. Gráfica del cambio en el desplazamiento $\Delta\delta$ (en Hz) de las señales de los protones del receptor **35** contra la adición del galactopiranosido **39b**. Concentración 0.01 M de **35**. Se muestra la línea obtenida del ajuste no lineal.

Los valores de afinidad K_a obtenidos con el procedimiento descrito fueron $3.5 \pm 0.7 M^{-1}$, $0.5 \pm 0.1 M^{-1}$, $7.1 \pm 0.6 M^{-1}$, para los compuestos **33**, **34** y **35**, respectivamente. Los compuestos **33** y **35**, que tienen un grupo fenilo como sustituyente tuvieron afinidades similares. El compuesto **34** con un grupo ciclohexilo como sustituyente tuvo la afinidad mas baja. Posiblemente por la interacción CH/ π restante del grupo acetileno del compuesto **34** y el carbohidrato **39b**.

Los resultados de las titulaciones en ^1H -RMN así como los valores de afinidad K_a determinados, mostraron que los compuestos que contenían un grupo fenilo como sustituyente **79**, **81**, **33** y **35** tuvieron mayor afinidad que los compuestos que contenían un grupo ciclohexilo **80** y **34**. Estos resultados parecen demostrar que las interacciones CH/ π pudieran estar implicados en el reconocimiento del galactopiranosido **39b**.

6.3 Determinación de las Constantes de Dimerización de las 2(1H)-Piridonas 6-Sustituidas

Las 2(1H)-piridonas, como se había mencionado antes, tienden a formar dímeros de acuerdo al siguiente equilibrio



Se determinaron las constantes de dimerización (K_D), mediante la RMN- ^1H en cloroformo deuterado como disolvente. En la **Figura 6.13** se pueden apreciar la gráfica que muestra el desplazamiento de los protones NH en el curso de la titulación y los valores de K_D determinados para las piridonas estudiadas.

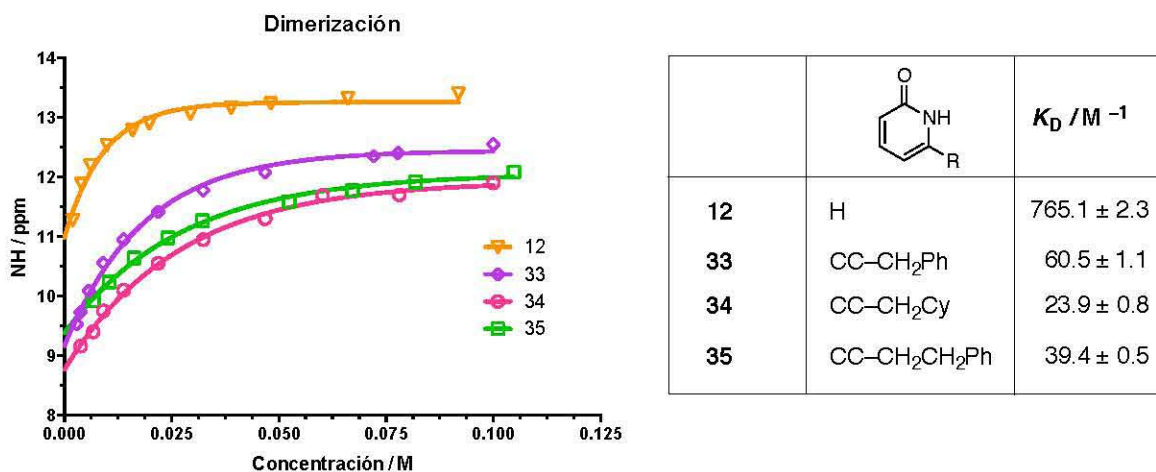


Figura 6.13. Gráfica del cambio de la señal NH en ^1H -RMN con respecto a la concentración de piridona. Disolvente CDCl_3 , temperatura $21.0\text{ }^\circ\text{C}$. En la tabla insertada se muestran los valores de K_D calculados. El ajuste matemático se hizo mediante la aplicación en línea BINDFIT en

<http://www.supramolecular.org>.

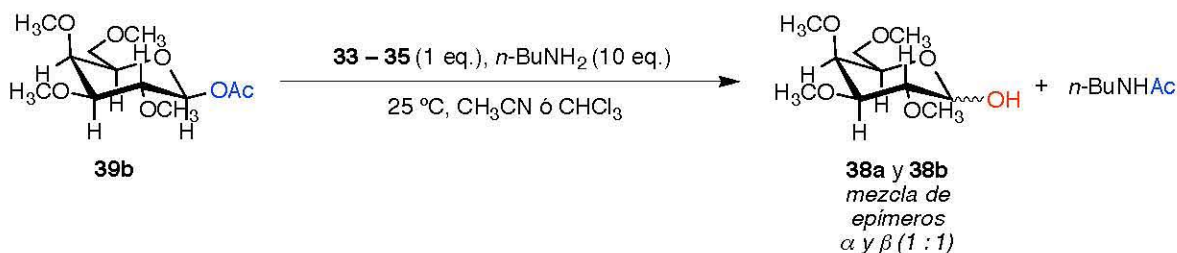
Se observó un valor de K_D para la 2(1H)-piridona (**12**) de un orden de magnitud mayor que los otros catalizadores. Las piridonas **33**, **34** y **35** tienen valores similares, donde el catalizador **33** fue el que más dimerizaba, después de la 2(1H)-piridona (**12**). Interesantemente, el catalizador **34** fue el que tuvo el valor

mas bajo de K_D , lo anterior podría ser producto de que el catalizador **34** no puede formar interacciones CH/ π .

7 Estudios de Aminólisis

7.1 Estudio de Aminólisis por Polarimetría

Para evaluar la implicación de las interacciones CH/ π que ocurren en el reconocimiento molecular del galactopiranosido **39b**, las 2(1*H*)-piridonas **33**, **34** y **35** fueron evaluadas como catalizadores en un modelo de aminólisis, ver **Esquema 7.1**. Un catalizador se define como una entidad molecular que provee estabilidad al estado de transición. El catalizador disminuye la energía necesaria para llegar al producto; es decir la reacción sucede por una trayectoria de enlace de reacción diferente a aquella de la reacción sin catalizar.^[121] Se ha estudiado ampliamente la reacción de aminólisis catalizada por 2(1*H*)-piridonas. Esta reacción es importante por que tiene aplicaciones en la síntesis de amidas, péptidos y es posible obtener enantioselectividad con el uso de enzimas.



Esquema 7.1. Reacción de aminólisis de **39b** con *n*-BuNH₂ catalizada por 2(1*H*)-piridonas **33**, **34** y **35**.

La reacción de aminólisis se llevó a cabo en condiciones de *pseudo*-primer orden, se adicionó *n*-BuNH₂ en exceso (0.310 *M*). Se mantuvo una relación equimolar entre el reactivo **39b** y el catalizador 2(1*H*)-piridona (0.031 *M*). La temperatura se mantuvo constante a 25 ± 0.1 °C, y se hizo en acetonitrilo y en cloroformo. En estas condiciones la rapidez de cambio de la concentración del galactopiranosido **39b** expresada como [Gal], puede expresarse como un proceso de primer orden, el cual sigue la ley de rapidez simple,

$$[\text{Gal}] = [\text{Gal}]_0 e^{(-k_{\text{obs}}t)}$$

Ecuación 7.1

El término $[G\alpha]$ se midió como el valor del ángulo de rotación α así que la **Ecuación 7.1** se transforma en

$$\ln \frac{(\alpha - \alpha_{\infty})}{(\alpha_0 - \alpha_{\infty})} = -k_{obs}t \quad \text{Ecuación 7.2}$$

dónde α , α_0 y α_{∞} son los ángulos de rotación óptica medido, inicial y final, respectivamente.

Las gráficas de rapidez de reacción de aminólisis determinadas en acetonitrilo con la **Ecuación 7.2**, se muestran en la **Figura 7.1**. En la misma **Figura 7.1** se muestra una tabla inserto con los valores de constantes de rapidez de primer orden k_{obs} , determinadas con un ajuste lineal. En el apéndice se encuentran las tablas con los valores α , α_0 y α_{∞} .

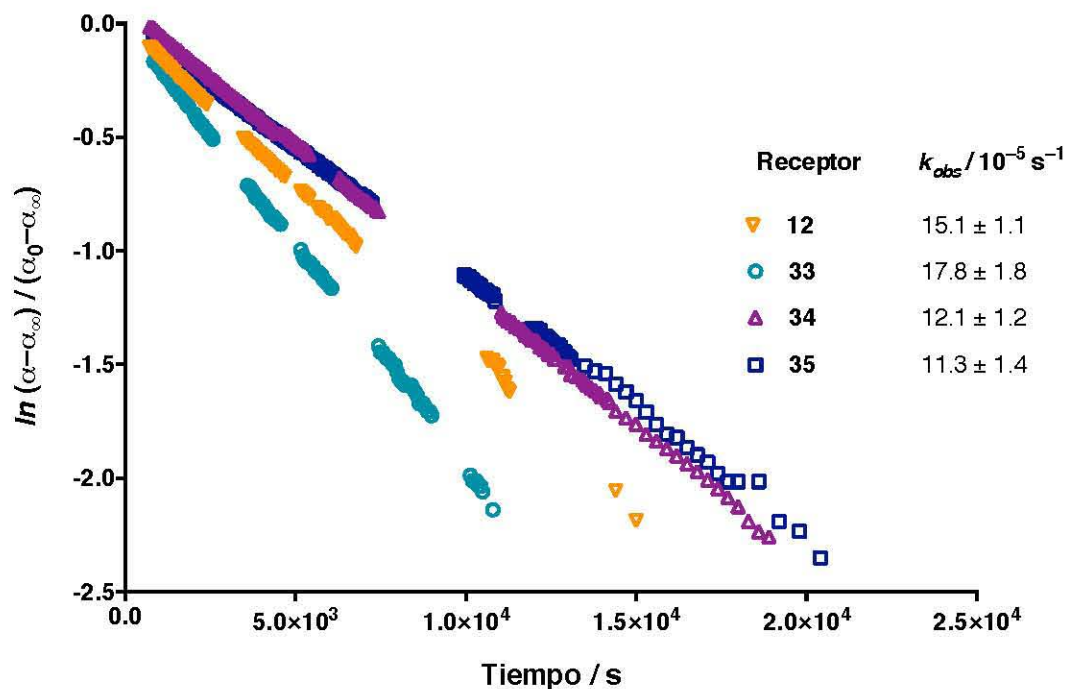


Figura 7.1. Gráfica de $\ln(\alpha - \alpha_{\infty}) / (\alpha_0 - \alpha_{\infty})$ vs. tiempo para la reacción de aminólisis de **39b** catalizada por 2(1*H*)-piridonas **12**, **33**, **34** y **35**. Disolvente **acetonitrilo**, temperatura 25 °C. Se muestran los valores de la rapidez inicial observada. Cada valor representa el promedio de tres experimentos.

El valor de k_{obs} con el compuesto **33** resultó ser el mas alto de la serie con $17.8 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$. Los compuestos **34** y **35** tuvieron valores de k_{obs} de $12.1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ y $11.3 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$, respectivamente. El compuesto **33** fue un 23 % mas efectivo que la 2(1*H*)-piridona (**12**). Éste pequeño aumento en desempeño (cuando se piensa en el desarrollo de catalizadores eficientes, el cual no es el objetivo del presente trabajo), es un incremento que reflejó el efecto que tuvieron las interacciones CH/ π en el reconocimiento del acetil galactopiranosido **39b**.

¿Sería posible atribuir la mejor efectividad catalítica del compuesto **33** a su mejor capacidad para formar interacciones CH/ π con el sustrato? La diferencia en los valores de k_{obs} entre los compuestos **33** y **34** (ciclohexilo), se puede atribuir a la habilidad del compuesto **33** para reconocer al sustrato **39b** a través de interacciones CH/ π . Sin embargo el valor de k_{obs} para el compuesto **35** resultó inclusive mas bajo que aquel para el compuesto **34** (ciclohexilo); a pesar de que

35 tuvo el valor mas alto de afinidad K_a . Es importante resaltar que los compuestos 2(1*H*)-piridona en presencia de *n*-BuNH₂ se impide la formación de agregados de dímeros en solución.^[84]

Este fue un resultado interesante, pues indicó que en este sistema de estudio, la mejor afinidad del compuesto **35** hacia el sustrato **39b** no es necesariamente el único factor que afecta la rapidez de la reacción de aminólisis. Es muy probable que la geometría en el estado de transición sea el proceso que determine la rapidez de reacción. Entonces la energía de activación dependerá de la estabilidad del estado de transición que se genere. Mas adelante en el capítulo 8 se discutirá con mas detalle la energía de activación por cálculos computacionales.

En este trabajo, correlacionar constantes de afinidad con la capacidad catalítica no fue posible, pues se observó que son procesos independientes. Es necesario considerar efectos como desolvatación, complementariedad y entropía (flexibilidad del receptor). Es posible que en acetonitrilo gobiernen otros factores para determinar la rapidez de reacción. Estos factores no están relacionados con la capacidad de reconocer al sustrato, quizás el mecanismo de reacción se vuelve solamente polar por su capacidad de donar y aceptor H⁺. Como se verá a continuación, al cambiar a CHCl₃ como disolvente, el orden de las k_{obs} cambia y en este caso los valores de rapidez concordaron con los valores de afinidad.

El cambio de disolvente brinda un panorama mas claro sobre el tipo de reacción que es la aminólisis del *O*-acetil galactósido catalizada por 2(1*H*)-piridonas. Se utilizó cloroformo ($\epsilon = 4.81$) porque es mucho menos polar que acetonitrilo ($\epsilon = 36.64$), y además las interacciones CH/ π se manifiestan mejor en dicho disolvente que en acetonitrilo.^[52] Existe también la posibilidad de que el disolvente CHCl₃ compite con la formación de interacciones CH/ π .

En la **Figura 7.2** se muestra la gráfica de la cinética y los valores de la velocidad inicial para las 2(1*H*)-piridonas evaluadas en cloroformo de la reacción

de aminólisis, con la técnica de polarimetría. En el apéndice se encuentran las tablas con los valores α , α_0 y α_∞ para construir la gráfica de la **Figura 7.2**.

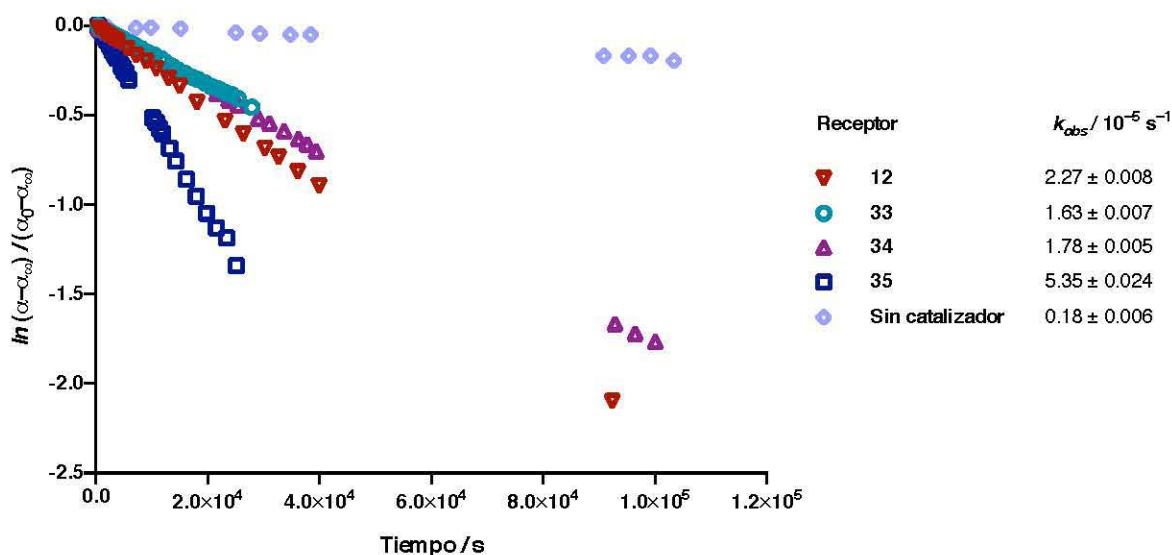


Figura 7.2. Gráfica de $\ln(\alpha - \alpha_\infty)/(\alpha_0 - \alpha_\infty)$ vs. tiempo para la reacción de aminólisis de **39b** catalizada por 2(1*H*)-piridonas **12**, **33**, **34** y **35**. Disolvente **cloroformo**, temperatura 25 °C. Se muestran los valores de la rapidez inicial observada.

Se observó que la 2(1*H*)-piridona **35** tuvo la mayor rapidez de reacción ($5.35 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$), mientras que la **33** tuvo la menor rapidez de reacción ($1.63 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$). Para efectos ilustrativos se muestra a la reacción efectuada sin la presencia de catalizador (únicamente sustrato y *n*-BuNH₂), y como se esperaba esta reacción fue mucho mas lenta ($0.18 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$) que aquellas efectuadas con 2(1*H*)-piridonas.

Salta a la vista la inversión en el orden de eficiencia catalítica entre las 2(1*H*)-piridonas **35** y **33** por efecto del cambio de disolvente. En acetonitrilo se observó a la **33** como el mejor catalizador, mientras que en cloroformo fue la **35** la que se desempeñó mejor. En cuanto a la 2(1*H*)-piridona **25** su lugar en el orden de eficiencia catalítica se quedó igual como en acetonitrilo.

Es importante mencionar que los valores de catálisis para todos los catalizadores fueron mas bajos en cloroformo que en acetonitrilo. El mecanismo

de reacción entonces implicaría un intermediario iónico (polar) que es mejor estabilizado por un disolvente polar aprótico (acetonitrilo). La reacción implica la formación de un intermediario “trimolecular”, en el cual las interacciones puente de hidrógeno son clave en la catálisis. Por lo tanto, en acetonitrilo se favorecerían las interacciones puente de hidrógeno y así es como se incrementaría la rapidez de reacción.

En el capítulo 8 se discute la determinaron por cálculos computacionales de las barreras de las energías libres de activación (ΔG_2^\ddagger , ver **Esquema 2.6**, pagina 16), para la reacción catalizada por las tres 2(1*H*)-piridonas **33**, **34** y **35**. Con los cálculos se predice que el valor de ΔG_2^\ddagger para el **35** sería el mas bajo, dando así la rapidez de reacción mas alta. Los datos experimentales de cinética en cloroformo fueron bien reproducidos por los cálculos computacionales.

7.2 Estudio de Aminólisis en ^1H -RMN

La reacción de aminólisis del galactopiranosido **39b** se estudió por ^1H -RMN de 300 MHz. El receptor 2(1*H*)-piridona (**12**) se usó como catalizador de referencia. Los espectros obtenidos se muestran en la **Figura 7.3**.

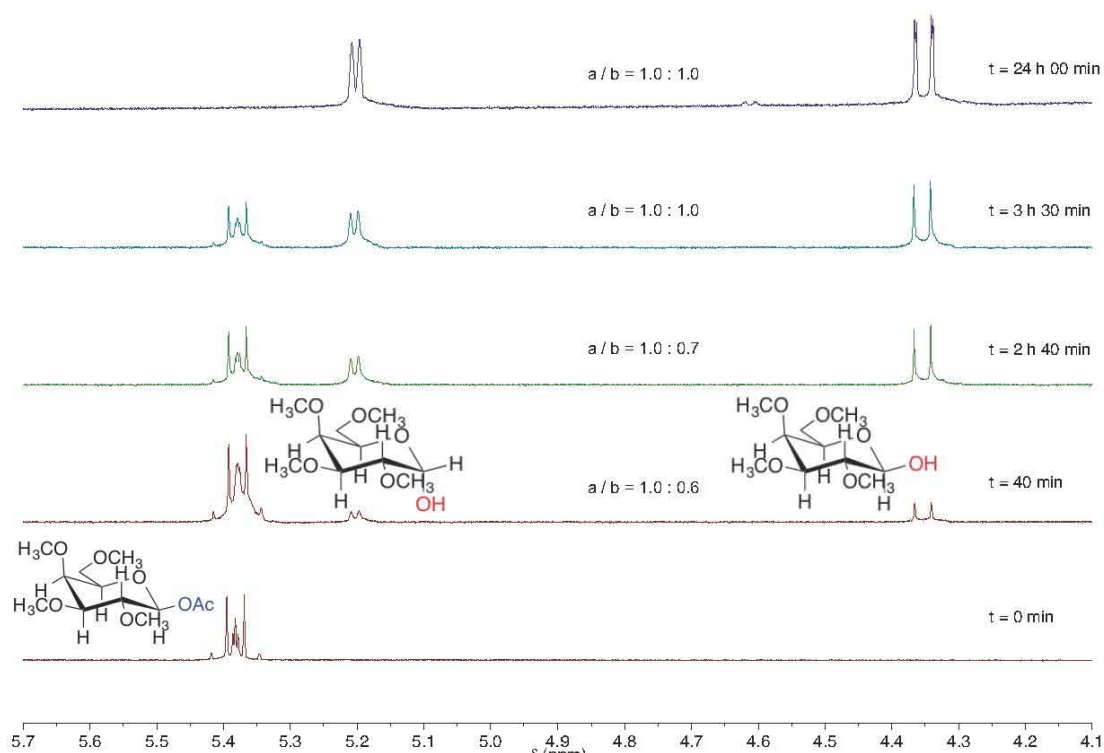


Figura 7.3. Estudio cinético en ^1H -RMN de 300 MHz de la reacción de aminólisis del galactopiranosido **39b** (0.10 M), con 2(1H)-piridona (**12**) (0.008 M) y $n\text{-BuNH}_2$ (0.52 M) en CD_3CN a temperatura de 20 °C.

Se observó el crecimiento de las señales de los protones anoméricos de los productos hidrolizados **38a** y **38b**, 5.20 ppm (protón ecuatorial, epímero α) y 4.35 ppm (protón axial, epímero β), en proporción $\alpha / \beta = 1.0 : 0.6$ al principio para equilibrarse a la proporción $\alpha / \beta = 1.0 : 1.0$. A las 24 horas ya se había consumido por completo el sustrato. Las señales de los grupos metoxilo correspondientes al sustrato fueron 3.467 ppm C(4)OMe, 3.456 ppm C(2)OMe, 3.445 ppm C(3)OMe y 3.297 ppm C(6)OMe. Las nuevas señales de los protones para los grupos metoxilo de los productos hidrolizados **38a** y **38b** fueron ocho señales: 3.48, 3.45, 3.44, 3.42, 3.41, 3.38, 3.31 y 3.30 ppm (se muestran en la **Figura 7.4**).

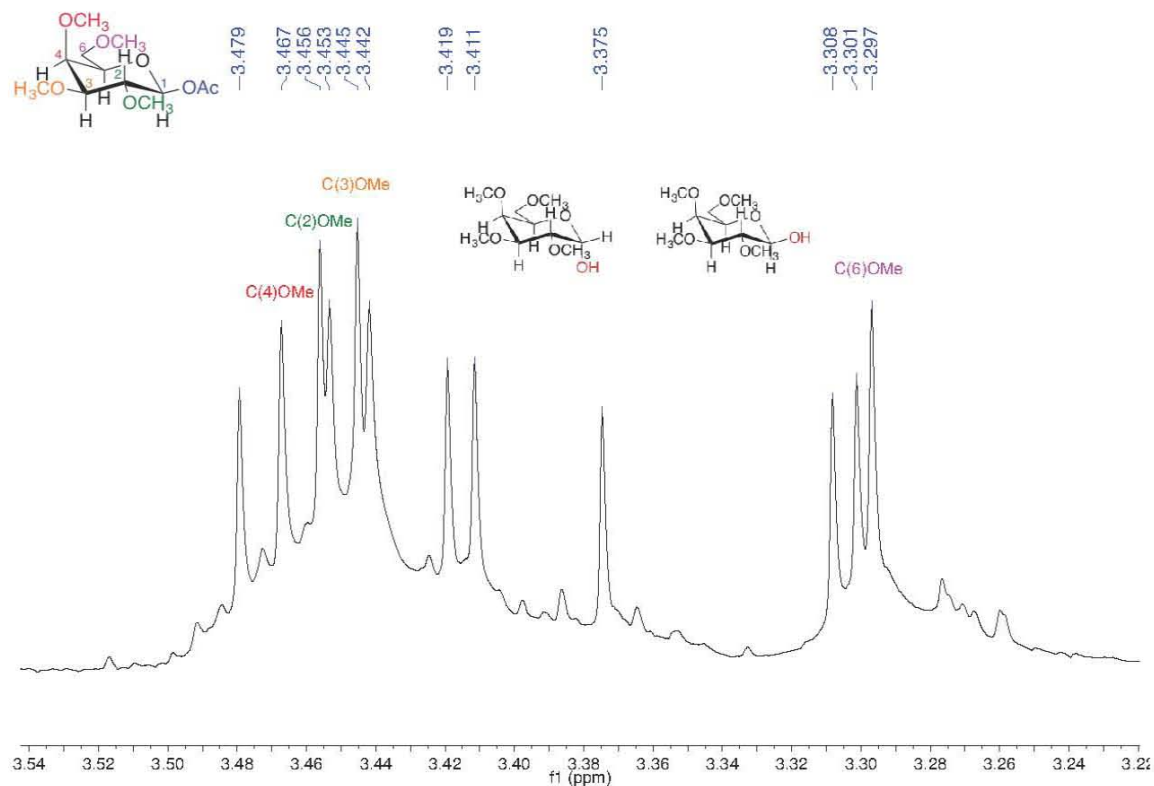


Figura 7.4. Región del espectro de ^1H -RMN 300 MHz donde aparecen los protones de los grupos MeO– de los productos y del reactivo galactopiranosido **39b** en la reacción de aminólisis con *n*-BuNH₂ catalizada con 2(1*H*)-piridona (**12**). Se muestran las señales correspondientes a los grupos metoxilo del galactopiranosido **39b**.

7.3 Reacción Subsecuente de la Reacción de Aminólisis

A las 72 horas de reacción aparecieron de dos nuevas señales de protones anoméricos en ^1H -RMN; señales dobletes en 4.61 ppm y 3.73 ppm (en CD₃CN), como se muestra en la **Figura 7.5** (aminólisis catalizada por el receptor **21**).

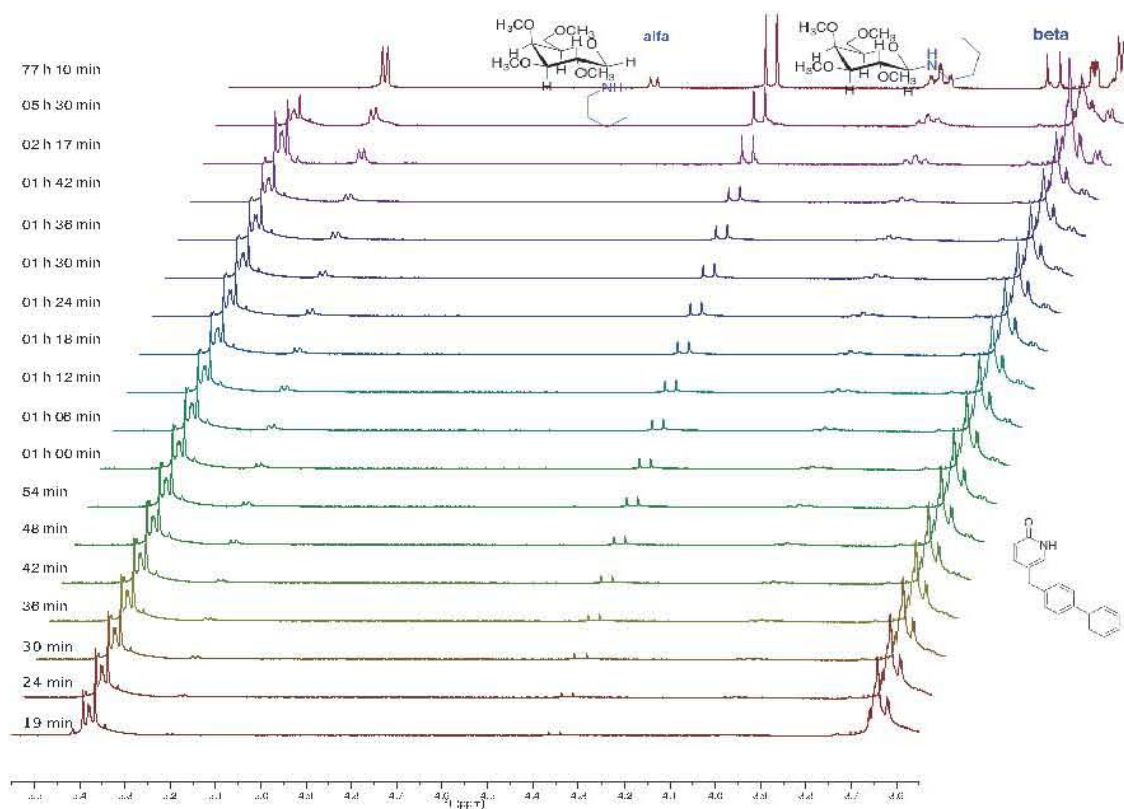


Figura 7.5. Espectros de ^1H -RMN apilados de la reacción de aminólisis del galactopiranosido **39b** (0.10 mM) catalizada con el receptor **21** (0.014 mM) y *n*-butilamina (0.52 mM). Temperatura 20 °C, disolvente CD_3CN . Las estructuras insertadas representan los epímeros α y β del 1-*N*-butil-D-galactopiranosido **83a** y **83b**, respectivamente en relación 1 : 1.5.

Cuando la reacción de aminólisis finalizó, la *n*-butilamina que se encontraba en exceso reaccionó con el producto galactopiranosido hidrolizado (**38**). El nuevo producto observado fue la mezcla de epímeros α y β del *N*-butil-2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-galactopiranosido **83a** y **83b**, respectivamente.

En la **Figura 7.6** se muestra el espectro de masas DART obtenido de la aminólisis con el receptor de **34**. Se pudo corroborar que el nuevo producto observado fue la *N*-butil-2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-galactopiranosido **83** (m/z 291). Así mismo se observó que habían desaparecido las señales de los epímeros hidrolizados, 2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-galactosa **38** (m/z 236).

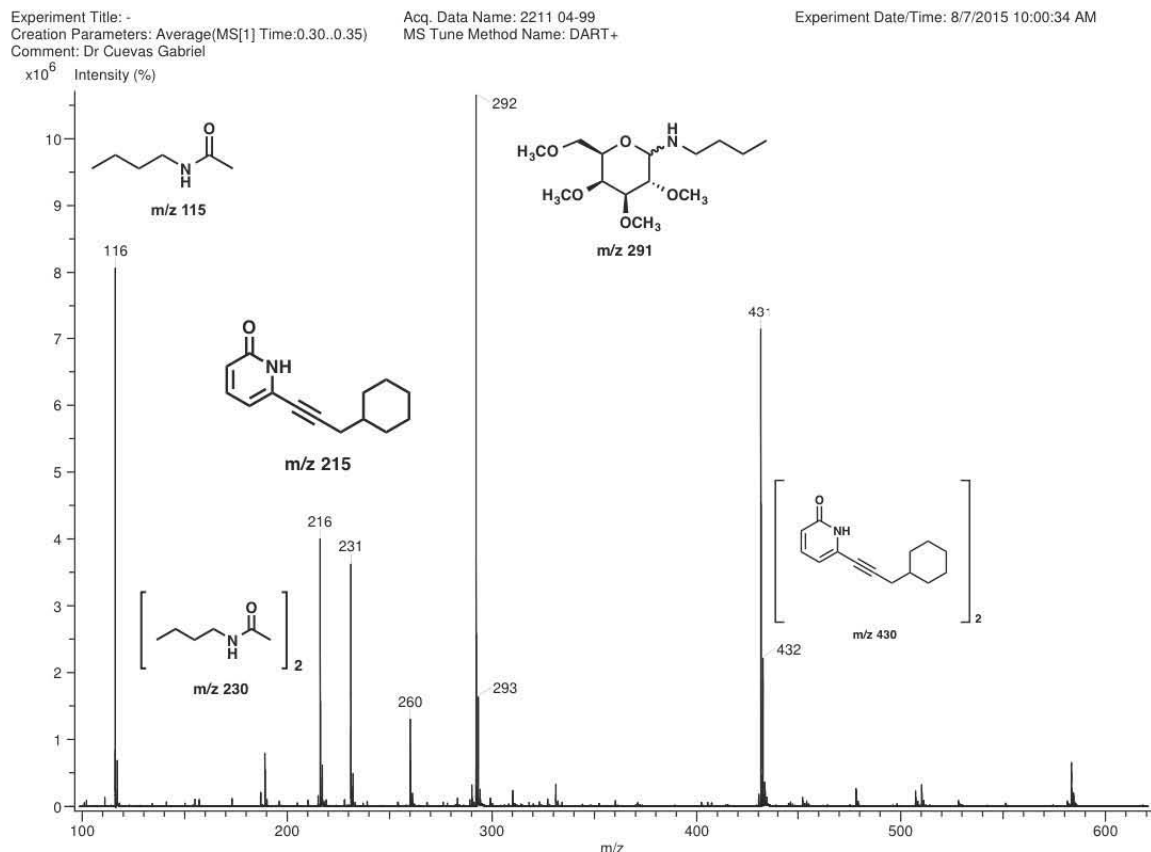


Figura 7.6. Espectro de masas DART del crudo de productos transcurridas 72 horas de reacción de aminólisis del galactopiranosido **39b** catalizada con el receptor **34**.

Con estas pruebas experimentales fue posible detectar la existencia de una reacción subsecuente de la reacción de aminólisis, y cuyos productos fueron los derivados de la adición de *N*-butilamina a la galactosa **38**. El mecanismo de esta reacción podría plantearse con la formación del intermediario **I**, el cual se formaría por la salida del grupo $-\text{OH}_2^+$ promovido por el catalizador 2(1*H*)-piridona. Posteriormente la *n*-BuNH₂ se puede adicionar al intermediario (**I**), y de esta adición se formaría el enlace C–N en conformaciones α y β (la adición no es diastereoselectiva). Por último la regeneración del tautómero 2(1*H*)-piridona liberaría el producto hemiaminal **83**. El mecanismo está ilustrado en la **Figura 7.7**.

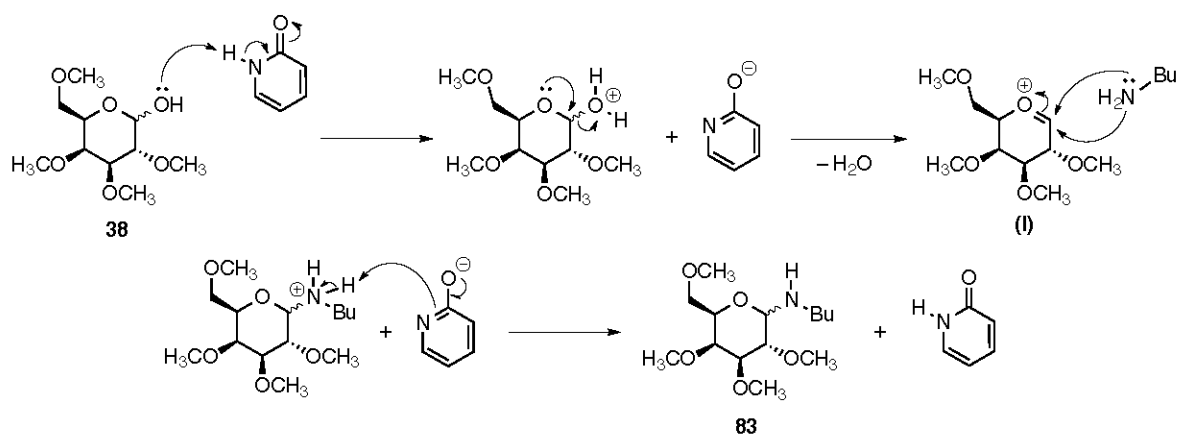
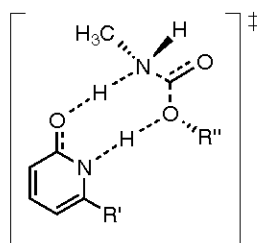


Figura 7.7. Mecanismo propuesto para la formación de *N*-butil-2,3,4,6-tetra-*O*-metil-D-galactopiranosido (**83**).

8 Cálculos Computacionales del Estado de Transición

El estudio de aminólisis se completó con los cálculos computacionales del estado de transición del complejo ternario metilamina-*O*-acetil- β -D-galactosa-2(1*H*)-piridona. El estado de transición se tomó como el propuesto por Zipse y Wang,^[84] el cual corresponde a un mecanismo concertado, como se muestra en el **Esquema 8.1**.



Esquema 8.1. Estado de transición concertado de aminólisis propuesto para el estudio computacional.

8.1 Metodología

Las geometrías de los puntos estacionarios incluyendo reactivos, productos y estados de transición han sido optimizadas con la base polarizada de valencia dividida 6-311++G(d,p). Como primer paso se realizó la búsqueda de los estados estacionarios en la superficie de energía potencial (PES), empleando como marco la Teoría del Funcional de la Densidad con el funcional M06-2X, además de incluir el factor de corrección a la dispersión de Grimme (DFT-D3: $E_{\text{DFT-D3}} = E_{\text{KS-DFT}} - E_{\text{disp}}$).^[122,123] Los puntos estacionarios fueron caracterizados con el cálculo de modos normales de vibración empleando el mismo método. Los estados con frecuencias de vibración positivas (número de frecuencias imaginarias; NIMAG=0) fueron identificados como mínimos, mientras que aquellos con NIMAG=1 se asignaron a puntos de silla (lo que en química se asocia como estados de transición). Los cálculos de la coordenada intrínseca de reacción (IRC) fueron efectuados para validar la conexión entre los estados de transición y los estados correspondientes a reactivos y productos. Para lograr energías relativas confiables

de los estados estacionarios a lo largo de la PES, se empleó el funcional LC- ω PBE y la base 6-311++G(d,p) para calcular energías de punto único con las geometrías optimizadas al nivel M06-2X/6-311++G(d,p). Todos los cálculos fueron realizados en el programa GAUSSIAN 09.^[109] Para disminuir notablemente el número de cálculos a realizar, se mantuvieron los hidroxilos libres con una disposición aditiva del puente de hidrógeno.

8.2 Energías Calculadas

Las geometrías localizadas como estructuras de transición en el proceso de aminólisis, catalizado por la serie de 2(1*H*)-piridonas 6-sustituidas se representan en la **Figura 8.1**.

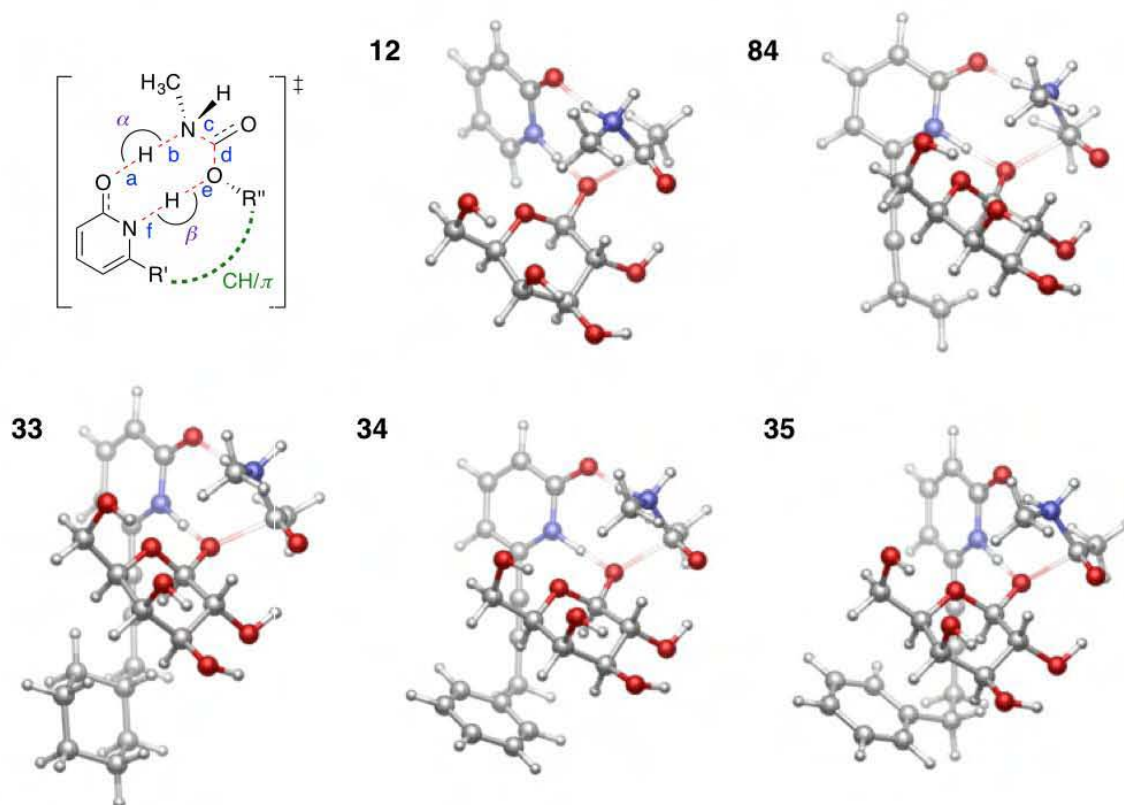


Figura 8.1. Geometrías optimizadas de los estados de transición calculadas al nivel de teoría M06-2X + Grimme y el conjunto base 6-311++G(d,p). **12** R = H; **84** R = C≡C-CH₂CH₃; **33** R = C≡C-CH₂Cy; **34** R = C≡C-CH₂Ph y **35** R = C≡C-CH₂CH₂Ph.

Tabla 8.1. Parámetros geométricos de los enlaces implicados en el mecanismo de reacción.^a

Complejo	Distancia de Enlace (Å)						Áng. de Enl. (°)	
	a	b	c	d	e	f	α	β
12	1.4896	1.0956	1.5144	2.0860	1.3899	1.1346	167.928	177.051
84	1.4455	1.1087	1.5093	2.1134	1.3845	1.1494	169.571	176.241
33	1.4854	1.0975	1.5161	2.0491	1.3449	1.1594	168.696	175.529
34	1.4524	1.1035	1.5128	2.0765	1.3774	1.1551	170.137	176.679
35	1.4819	1.0966	1.5168	2.0295	1.3337	1.1697	169.053	176.109

^a La asignación de las letras a los parámetros geométricos se esquematiza en la **Figura 8.1**.

Es importante notar la imposición geométrica que implica este mecanismo concertado, puesto que en todos los estados de transición los parámetros

geométricos referentes a los enlaces que se forman y rompen se mantienen asociados (ver **Tabla 8.1**). Los valores de energía derivados de los cálculos de optimización se muestran en la **Tabla 8.2**.

Tabla 8.2. Energías de las geometrías optimizadas al nivel de teoría M06-2X/6-311++G(d,p), en unidades atómicas.

	Reactivos (R)			Estado de Transición (TS)			Producto (P)		
	M062X	ZPE	LC- ω PBE	M062X	ZPE	LC- ω PBE	M062X	ZPE	LC- ω PBE
12	-1259.1334	0.4047	-1258.8894	-1259.1207	0.3989	-1258.8773	-1259.1711	0.4024	-1258.9221
84	-1413.8941	0.4716	-1413.6069	-1413.8802	0.4653	-1413.5917	-1413.9289	0.4692	-1413.6351
33	-1609.2270	0.5954	-1608.9216	-1609.2131	0.5886	-1608.9066	-1609.2652		
34	-1605.6085	0.5250	-1605.2458	-1605.5956	0.5194	-1605.2313	-1605.6373	0.5229	-1605.2689
35	-1644.9149	0.5544	-1644.5497	-1644.9021	0.5480	-1644.5361	-1644.9458		

Con los valores de energía derivados de los cálculos al nivel LC- ω PBE/6-311++G(d,p) //M06-2X/6-311++G(d,p) es posible calcular los términos de energía de activación ΔE^\ddagger y la energía de reacción $\Delta_{rx}E$ como se muestra en la **Tabla 8.3**.

Tabla 8.3. Energías relativas en kcal mol⁻¹.^{a,b,c}

Catalizador	ΔE^\ddagger	$\Delta_{rx}E$	ΔZPE	$\Delta E^\ddagger + \Delta_{rx}E$
12	7.59	-20.52	-3.62	3.97
84	9.58	-17.67	-3.97	5.61
33	9.38		-4.27	5.11
34	9.09	-14.49	-3.52	5.57
35	8.55		-3.99	4.56

^a La energía de activación se calcula con la fórmula $\Delta E^\ddagger = E_{TS} - E_R$

^b La energía de reacción se calcula con la fórmula $\Delta_{rx}E = E_P - E_R$

^c La energía de punto cero (ZPE, por sus siglas en inglés) se calcula con la fórmula $\Delta ZPE = ZPE_{TS} - ZPE_R$.

8.3 Cálculo de Constantes de Rapidez

Con los valores obtenidos de la **Tabla 8.3** se puede entonces generar el diagrama de energías relativas, el cual se muestra en la **Figura 8.2**.

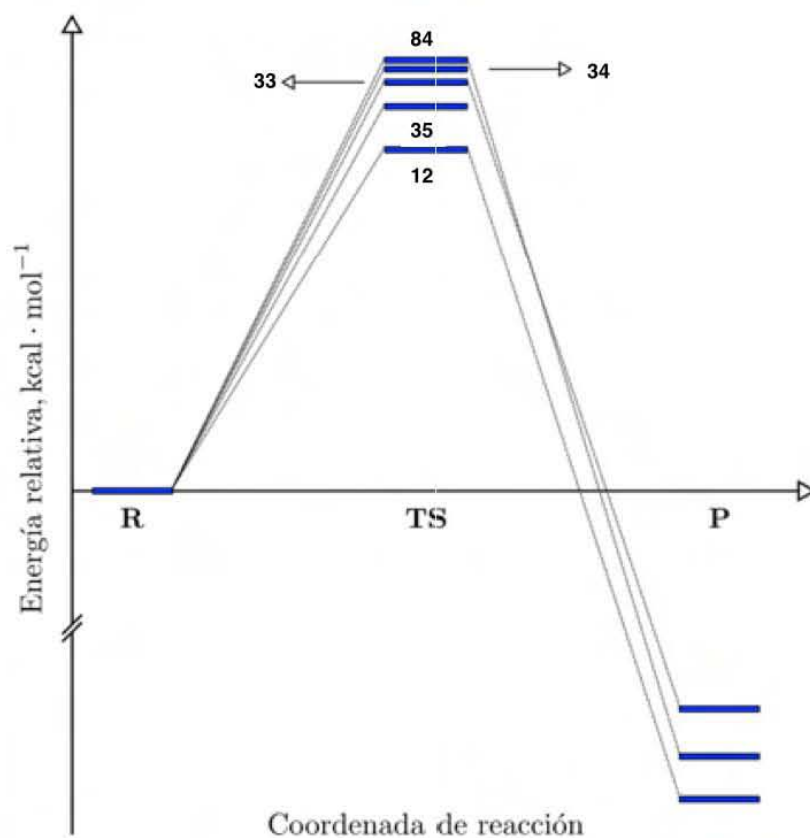


Figura 8.2. Diagrama de energías relativas

Por el orden de los valores de las energías ΔE^\ddagger se concluye que existe un efecto de las interacciones inter-moleculares del tipo $\text{CH}\cdots\pi$ en la magnitud de la barrera de activación de la reacción. La tendencia de los valores de energías calculados ayudaron a explicar cual fue el efecto que opera en el desempeño catalítico experimental de las 2(1*H*)-piridonas: la capacidad de formar interacciones $\text{CH}\cdots\pi$ con el sustrato carbohidrato. No obstante, en términos energéticos el estado de transición de menor energía corresponde al proceso

catalizado con la 2(1*H*)-piridona (**12**), haciendo a este como el catalizador mas eficiente, el cual experimentalmente no fue así.

Las constantes de rapidez pueden ser calculadas utilizando la formulación termodinámica de la Teoría del Estado de Transición (TST, por sus siglas en inglés) representada en la siguiente ecuación:

$$k = \sigma \kappa \frac{k_B T}{h} \exp\left(\frac{-\Delta E^\ddagger}{RT}\right)$$

donde κ es la corrección de tunelaje; σ es la trayectoria de reacción degenerada; ΔE^\ddagger es la energía potencial de activación a la temperatura T ; R es la constante de los gases ideales (1.987×10^{-3} kcal mol⁻¹); k_B (1.3806×10^{-23} J K⁻¹) y h (6.6261×10^{-34} J s) son las constantes de Boltzmann y Planck respectivamente. Para el mecanismo en estudio $\kappa = \sigma = 1$. Los resultados se muestran en la **Tabla 8.4**.

Tabla 8.4. Constantes de rapidez de reacción.

Catalizador	$k \times 10^{-5}, \text{s}^{-1}$
12	169.45
84	5.86
33	8.26
34	13.45
35	33.53

Como fue posible observar con los resultados de las constantes de rapidez (**Tabla 8.4**), modificar el catalizador **12** no conduce a un incremento en la rapidez de reacción. No obstante entre los sistemas **84**, **33**, **34** y **35** se hace patente el efecto que tienen las interacciones débiles sobre la barrera de energía de transición y por consiguiente la rapidez de reacción. Es interesante el caso del catalizador **12**, porque se determinó ser el mas eficiente, pues su valor de rapidez de reacción ($k = 169.45 \text{ s}^{-1}$). El catalizador **12** en los resultados experimentales no

resultó ser el mas eficiente, en este caso se denota el efecto que tiene la solvatación en la reacción.

8.4 Análisis del Gradiente Reducido de la Densidad Electrónica

En análisis de gradiente reducido de la densidad electrónica $s(\mathbf{r})$, revela la presencia de interacciones O–H---O, C–H---O y C–H---C para todos los sistemas (ver **Figura 8.3**). Además, como era de esperarse por la diferencia en la magnitud de las barreras energéticas (ver **Tabla 8.3**), la presencia de interacciones del tipo CH/ π provoca una mayor estabilidad de las estructuras de transición en **34** y **35**, puesto que para **84** y **33** no existen y por consiguiente mostraron tener una barrera de energía mayor que las primeras, pero de baja intensidad.

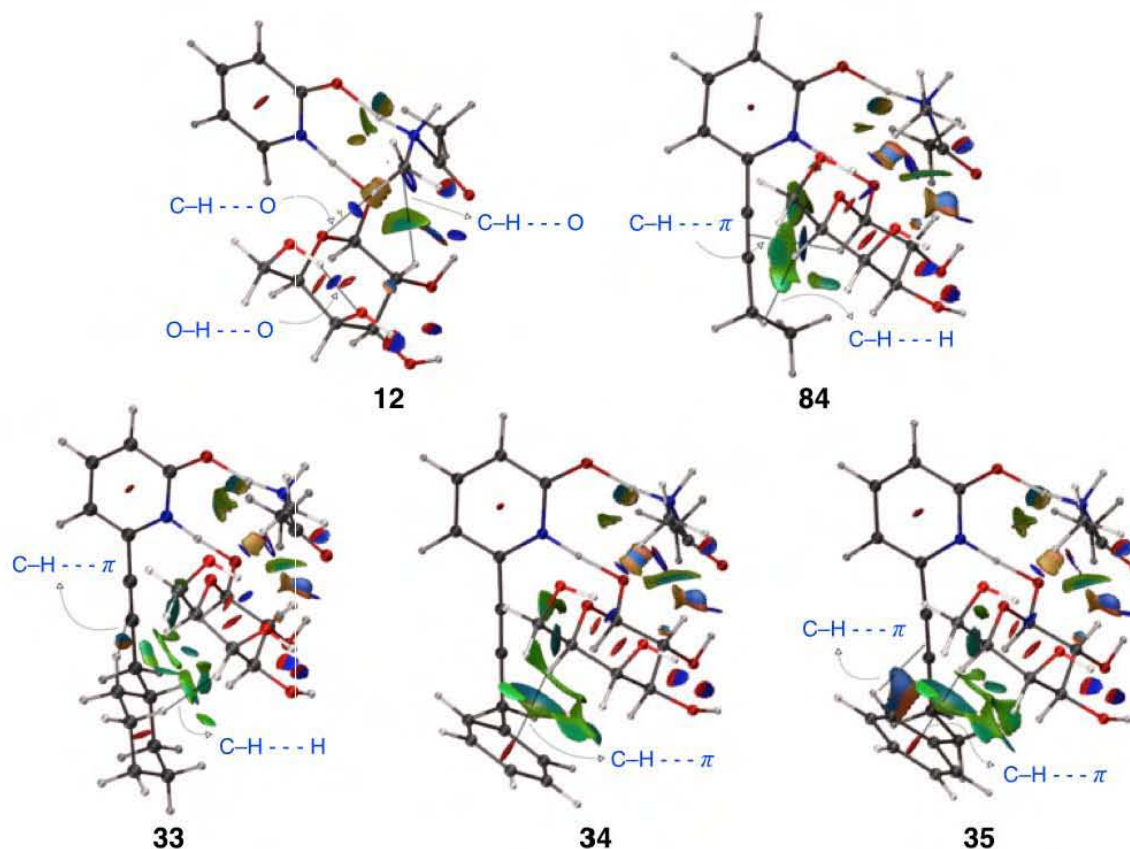


Figura 8.3. Análisis NCI de las geometrías correspondientes a los estados de transición para un valor de $s(\mathbf{r}) = 0.35$ u.a. con una escala de color $-1.50 < \rho(\mathbf{r}) < 1.50$ usando los orbitales *KH*.

Finalmente, como se aprecia en la **Figura 8.3** para el sistema **35**, la diferencia con relación a los otros sistemas, además de la interacción $\text{C-H}_{\text{ax}}\cdots\pi$, existe una interacción CH/π con la nube electrónica π de la triple ligadura. La geometría del complejo en el estado de transición es el proceso de reconocimiento molecular que influye en la eficiencia catalítica, y por tanto en la rapidez de reacción. A pesar de que los catalizadores **33** y **35** tienen una afinidad al sustrato muy parecida, y que estructuralmente son muy similares, la geometría en el estado de transición de **35** fue determinante en la rapidez de reacción. El catalizador **35** por tener un grupo $-\text{CH}_2-$, éste le imparte flexibilidad para reconocer al carbohidrato por interacciones CH/π , y permite un mejor ajuste entre el sitio de reconocimiento y el de transformación química, además de la interacción CH/π con el grupo acetileno.

9 Conclusiones

Se ha estudiado la participación de las interacciones CH/ π carbohidrato–aromático en el reconocimiento molecular del acetil 2,3,4,6-tetra-*O*- β -D-galactopiranosido (**39b**). Se sintetizaron el sustrato acetil galactopiranosido **39b** y diferentes receptores 2(1*H*)-piridona, de los cuales a los receptores **79**, **80**, **81**, **33**, **34** y **35**, se les evaluó su capacidad de reconocer al sustrato **39b** por ^1H -RMN. Se evaluó la efectividad catalítica de los receptores **33**, **34**, y **35** por polarimetría en la reacción de aminólisis del galactopiranosido **39b**.

Se determinaron los valores de constantes de afinidad K_a mediante experimentos titulación en ^1H -NMR, para medir la asociación entre el sustrato galactopiranosido **39b** y las 2(1*H*)-piridonas. Cuando fueron adicionados los receptores con sustituyente fenilo **79**, **81**, **33** y **35** al sustrato **39b**, se observaron corrimientos a campos altos en el desplazamiento químico de las señales H3, H4 y H5 de **39b**. Dichos receptores por poseer un grupo fenilo como sustituyente y tener la distancia adecuada del grupo espaciador, fueron adecuados para formar interacciones CH/ π con el sustrato. Este mismo efecto fue de menor magnitud cuando se estudiaron los receptores con sustituyente ciclohexilo, **80** y **34**. A partir de estos experimentos fue posible demostrar que los receptores que presentaron interacciones CH/ π con el sustrato tuvieron valores de afinidad mas altos. A pesar de que los valores tuvieron que ser tomados como cualitativos (debido al pequeño $\Delta\delta$ que efectuaron las señales de los protones de interés), éstos fueron de gran utilidad en el presente trabajo.

Los cálculos computaciones reafirmaron la observación experimental, la cual indicó que los receptores **33** y **35** tenían la estructura molecular adecuada para formar complejos binarios supramoleculares estabilizados por interacciones CH/ π (complejos binarios **13*33** y **13*35**). Es importante resaltar que los cálculos realizados simularon la fase gaseosa y que las optimizaciones geométricas calculadas representan aquellos arreglos espaciales que son estables en fase

gaseosa. A pesar de no incluir el efecto del disolvente, los cálculos pudieron dar soporte a los resultados experimentales de afinidad.

La evaluación de las 2(1*H*)-piridonas **33–35** como catalizadores en la reacción de aminólisis del galactopiranosido **39b** mostró un comportamiento diferente en acetonitrilo y en cloroformo. En cloroformo el catalizador **35** tuvo el mejor desempeño catalítico y el catalizador **33** tuvo un desempeño menor, similar a aquel del catalizador **34**. Esta observación experimental se comprobó con el cálculo de la barrera energética para la reacción de aminólisis; el catalizador **35** tuvo la menor barrera de activación de la serie y además tuvo el mejor desempeño catalítico experimental de la serie. Entonces, en cloroformo el catalizador **35** reconoce al sustrato mediante interacciones CH/ π , como se pudo corroborar con los valores experimentales de K_a y con la energía calculada para el complejo binario **13*35**. El catalizador **35** se puede acomodar de forma más adecuada para formar interacciones CH/ π con el sustrato en el estado de transición.

En la reacción de aminólisis en acetonitrilo, el catalizador **33** tuvo la mejor capacidad catalítica y el catalizador **35** tuvo la más baja de la serie. Es posible que esta diferencia fuera consecuencia del arreglo geométrico del catalizador **33** en el estado de transición, donde estaría más confinada hacia el carbohidrato. Otra posibilidad para explicar esta observación, sería que el disolvente estabilizaría de mejor manera el estado de transición por ser polar.

De esta observación se concluyó que el proceso de afinidad molecular es independiente del reconocimiento molecular al momento de efectuar la reacción de aminólisis. Correlacionar constantes de afinidad con la capacidad catalítica no fue posible, pues se observó que son procesos independientes. Durante la reactividad están involucrados otros factores como la geometría de asociación en el estado de transición, el p*K*_a, desolvatación, complementareidad y la flexibilidad del receptor en el estado de transición (preorganización). Finalmente los cálculos computacionales tuvieron una mejor congruencia con los datos experimentales obtenidos en CHCl₃.

Con este trabajo se resalta la complejidad del estudio de interacciones CH/π , que por su carácter débil (del orden de $1.0 \text{ kcal mol}^{-1}$) representan un gran reto. Presentamos que la sola influencia de las interacciones CH/π fue suficiente para ejercer un efecto pequeño pero medible en la constante de rapidez del modelo de aminólisis estudiado.

Como perspectiva de este trabajo surge la idea de diseñar nuevos receptores que puedan interactuar con el sustrato a través de interacciones CH/π y puentes de hidrógeno. De esta manera se favorecería el reconocimiento molecular y la efectividad catalítica.

10 Sección Experimental

10.1 Materiales y Métodos Generales

Los reactivos 5-bromo-2-metoxipiridina (**48**), 6-bromo-2-metoxipiridina (**77**), 3-fenil-1-propino (**72**), 3-ciclohexil-1-propino (**73**) y 4-fenil-1-butino (**74**) fueron destilados antes de usarse. El material de vidrio utilizado se lavó con solución 1.0 *N* de HNO₃ previo uso. Se adquirieron disolventes grado reactivo y destilaron y secaron de acuerdo a procedimientos estándares. El THF se secó previamente con hidruro de sodio y posteriormente se destiló usando sodio metálico y benzofenona como indicador. Se usaron disolventes grado HPLC para los experimentos de cinética y fueron destilados con hidruro de sodio antes de usarse. La cromatografía en columna se realizó usando gel de sílice (tamaño de partícula 0.040–0.063 mm) empacado en columnas de vidrio; el disolvente de elución se determinó por cromatografía de capa fina (TLC, por sus siglas en inglés). Las placas para TLC utilizadas fueron Macherey-Nagel ALUGRAM Xtra SIL G/uv254. Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión de la marca Fisher Scientific y no están corregidos. Los espectros de RMN se obtuvieron con los siguientes instrumentos: Jeol Eclipse 300 MHz, Bruker Fourier 300 MHz, Bruker Avance III 400 MHz, Varian Unity Inova 500 MHz y Bruker Avance III 750 MHz (éste último en el Centro de Nanociencias y Micro y Nanotecnologías del IPN). Los desplazamientos químicos ¹H-RMN están reportados en partes por millón (ppm) relativo a la señal del TMS (0.0 ppm). Las multiplicidades están dadas como sigue: s (singulete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), dd (doble de dobletes), ddd (doble de doble de dobletes), dt (doble de tripletes), qd (cuarteto de dobletes), qt (cuarteto de tripletes), dddt (doble de doble de doble de tripletes), dddq (doble de doble de doble de cuartetos), m (multiplete), y las constantes de acoplamiento *J*, están dadas en Hz. Los desplazamientos químicos ¹³C-RMN están reportados en ppm relativos al pico residual del disolvente (CDCl₃, 77.16 ppm). Las frecuencias de IR están dadas en cm⁻¹; los espectros se obtuvieron con un espectrómetro

Bruker Tensor 27. Las abreviaciones usadas en IR son: as (asimétrica), δ (vibración de deformación), γ (vibración esqueleto), ip (vibración en el plano), oop (vibración fuera del plano), st (vibración de estiramiento), sy (simétrica); vbr (muy amplia), br (amplia), w (débil), m (medio), s (fuerte) y vs (muy fuerte). Los valores de rotación óptica $[\alpha]_D$ están expresados en 10^{-1} deg cm² g⁻¹ y fueron determinados con un polarímetro marca Perkin Elmer modelo 341. Los datos de espectrometría de masas fueron adquiridos con un espectrómetro de masas Jeol AccuTOF JMS T100LC adaptado con una fuente de iones DART[®]. Los análisis de masas con una fuente de ionización FAB+ fueron adquiridos con el espectrómetro Jeol MStation JMS-700 y ESI+ con instrumento Jeol SX 102 A. Los datos de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS) se adquirieron con un espectrómetro Jeol AccuTOF JMS-T100LC adaptado con una fuente iónica ESI+. Los análisis de rayos X se adquirieron con un aparato de difracción de rayos X de mono-cristal Bruker modelo Smart Apex equipado con radiación de Mo ($\lambda = 0.71073$ Å). Los análisis elementales se realizaron con un analizador marca varioMICRO V2.0.11 (CHNSO).

10.2 Procedimiento para Experimentos de Cinética

Se adaptó un recirculador marca Krüss modelo Peltier PT31 a un polarímetro marca Perkin Elmer modelo 341. Se usó una lámpara de sodio a 589 nm. La temperatura se mantuvo constante a 25.0 ± 0.1 °C en la celda. Se usó una celda de cuarzo de 1.0 dm de largo. Para la preparación de la muestra, se mezclaron 0.4 mL de una solución 0.1260 M del galactósido acetilado con 1.2 mL de una solución 0.0420 M de piridona y 0.050 mL de de *n*-butilamina. La mezcla se agitó rápidamente antes de comenzar las mediciones. La lámpara de sodio del polarímetro se mantuvo encendida durante todo el tiempo que duró el experimento.

10.3 Procedimiento para la Determinación de Constantes de Afinidad (K_a) por ^1H -RMN

Se preparó una solución madre 0.01 M del ligante (compuesto cuya concentración permaneció constante durante el experimento) en el disolvente deuterado (CD_3CN ó CDCl_3). Se prepararon soluciones del receptor (compuesto que se adicionó al ligante) con diferentes concentraciones (0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0 y 5.0 M). Es importante mencionar que todas las soluciones del receptor se prepararon con la solución 0.01 M del ligante. Lo anterior con la finalidad de mantener siempre la misma concentración del ligante (0.01 M) en cada adición. Se adicionaron diferentes alícuotas de las soluciones del receptor a un volumen de 500 μL de una solución 0.01 M del ligante contenida en un tubo de RMN. La mezcla del tubo se agitó cuidadosamente después de cada adición y se adquirió el espectro de ^1H -RMN. Se utilizó TMS como referencia interna. La temperatura de la sonda se ajustó a 298 K. Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

Los cambios del desplazamiento químico de la señal de ^1H -RMN ($\Delta\delta$) se graficaron contra la concentración de receptor adicionada. Las gráficas obtenidas fueron ajustadas, según fue el caso, a un modelo lineal o a un modelo no lineal de estequiometría 1:1 para unión específica implementado en el software Prism 6. De los ajustes se pudieron estimar los valores de las constantes de afinidad K_a y evaluar la calidad del ajuste con las gráficas de los residuos.

10.4 Procedimientos Generales para la Síntesis de los Precursores 2-Metoxipiridinas 5- y 6-Sustituídas

10.4.1 Procedimiento General A.^[116]

En un matraz de dos bocas se disolvió 5-bromo-2-metoxipiridona (**48**) en THF anhidro recién destilado. La solución se enfrió a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño hielo seco-acetona y se agregó n-BuLi 1.6 M (1.1 eq.) con jeringa de vidrio gota a gota. Después de 40 min de agitación a esa temperatura, se agregó mediante cánula la

solución del aldehído correspondiente (1.0 eq.) en THF anhidro recién destilado (solución enfriada previamente a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$). La reacción se dejó en agitación durante 1 h a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Posteriormente se quitó el baño de hielo seco-acetona y se dejó que alcanzara la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 2 h. La reacción se terminó adicionando solución acuosa saturada de NH_4Cl . Se extrajo la fase acuosa con AcOEt tres veces. Los extractos orgánicos se colectaron y se lavaron con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro para posteriormente filtrarse y concentrarse en roto-evaporador.

10.4.2 Acoplamiento Sonogashira. Procedimiento General B.

En un matraz de tres bocas se mezcló 5-bromo-2-metoxipiridina (**48**) ó 6-bromo-2-metoxipiridina (**77**) con Et_3N anhidra recién destilada. La solución se desoxigenó burbujeando N_2 anhidro por 40 min. Posteriormente se adicionaron los catalizadores $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.03 eq.) y CuI (0.03 eq.). Después de 30 min, se agregó lentamente por medio de cánula una solución del alquino correspondiente mezclado Et_3N anhidra (esta solución se burbujeó previamente con N_2 por 40 min). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 16 h. Se terminó la mezcla de reacción con una solución saturada acuosa de NH_4Cl . La extracción y los subsecuentes pasos se hicieron como en el procedimiento general A. Al final para evaporar la Et_3N , el crudo de reacción se destiló en un aparato de destilación a presión reducida.

10.5 Procedimientos Generales para la Síntesis de 2(1H)-Piridonas 5- y 6-Sustituídas

10.5.1 Desmetilación de 2-Metoxipiridina y Deshidroxilación. Procedimiento General C.^[116]

En un matraz de dos bocas se disolvieron bajo atmósfera de argón, NaI (5.0 eq.) y el alcohol correspondiente obtenido del procedimiento general A (1.0 eq.) en CH_3CN anhidro recién destilado. La mezcla de reacción se enfrió en baño de hielo

a 0 °C y se adicionó Et₃SiH (3.0 eq.) gota a gota. Después de 20 min, se adicionó CF₃COOH (3.0 eq.) gota a gota y la reacción se mantuvo en agitación durante 40 min a 0 °C. Posteriormente se adicionó lentamente TMSCl (3.0 eq.), se quitó el baño de hielo y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. La reacción se puso a reflujo por 6 h a temperatura de 80 °C. Posteriormente la reacción se dejó enfriar y se dejó en agitación toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se terminó con una solución acuosa 2.5% w/w de Na₂S₂O₃ hasta que el color desapareciera. La extracción y los subsecuentes pasos se hicieron como en el procedimiento general A.

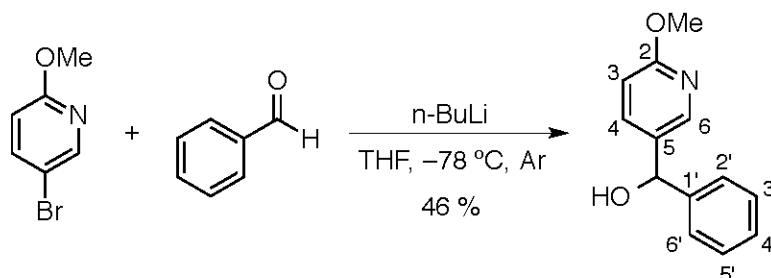
10.5.2 Desmetilación de 2-Metoxipiridina. Procedimiento General D.

En un matraz de dos bocas se mezcló en CH₃CN anhidro recién destilado, el producto obtenido del procedimiento general B (1.0 eq.). La mezcla se desoxigenó burbujeando N₂ anhidro por 40 min. Posteriormente se adicionaron gota a gota NaI (3.0 eq.) y TMSCl (3.0 eq.), con una jeringa de vidrio. La reacción se dejó en agitación por 3 días a temperatura ambiente. La mezcla se terminó adicionando una solución acuosa 1.0 M de Na₂S₂O₃ hasta que el color amarillo desapareciera. La extracción y los subsecuentes pasos se hicieron como en el procedimiento general A.

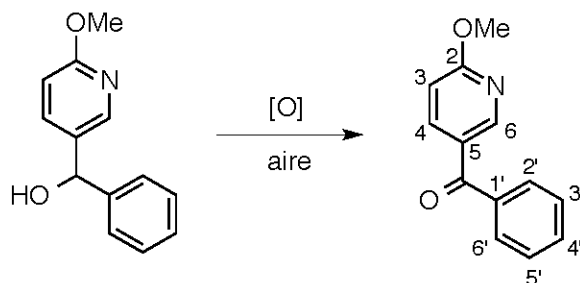
10.6 Datos Analíticos

10.6.1 Precusores 2-Metoxipiridinas 5-Sustituídas

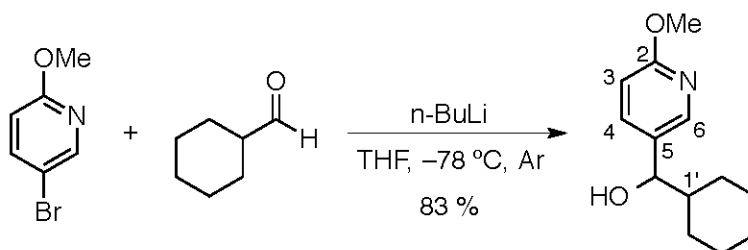
10.6.1.1 Fenil-(2-metoxipiridin-5-il)-metanol (**55**)



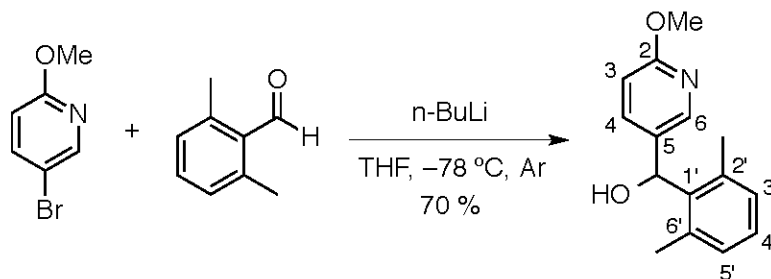
Se preparó de acuerdo al procedimiento general A. 5-Bromo-2-metoxipiridina (**48**) (1.128 g, 6.0 mmol, 1.0 eq.) disueltos en THF anhidro (30 mL). $n\text{-BuLi}$ 1.6 M (4.1 mL, 6.6 mmol, 1.1 eq.). Se adicionó una solución de benzaldehído (**49**) (0.638 g, 6.0 mmol, 1.0 eq.) disuelto en THF anhidro recién destilado (15 mL). La reacción se terminó adicionando solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 mL). Extracción con AcOEt tres veces (25 mL cada una). El crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 85:15). Se obtuvo un aceite incoloro **55** (0.592 g, 2.8 mmol), en 46% de rendimiento. $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (película) 3295b (O–H st), 2944br (C–H st), 1490s (esqueleto anillo piridina γ), 1020s (C–O st). δ ^1H (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 8.13 (1 H, d, $^4J_{6,4} = 2.4$ Hz, C(6)H), 7.54 (1 H, dd, $^3J_{4,3} = 8.6$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.5$ Hz, C(4)H), 7.38–7.32 (4 H, m, Ph), 7.29–7.26 (1 H, m, C(4')H), 6.70 (1 H, d, $^3J_{3,4} = 8.6$ Hz, C(3)H), 5.80 (1 H, s, $\text{C}\underline{\text{H}}\text{OH}$), 3.91 (3 H, s, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$). δ ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 163.8 (C2), 145.2 (C6), 143.4 (C1'), 137.7 (C4), 132.4 (C5), 128.8 (C2', C6'), 127.9 (C4'), 126.4 (C3', C5'), 111.1 (C3), 73.9 ($\text{C}\underline{\text{H}}\text{OH}$), 53.7 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$). DART-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 216 (m/z). HRMS-ESI: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 216.1024, encontrado 216.1021. R_f (hexano/AcOEt 80:20): 0.14.

10.6.1.2 **Fenil-(2-metoxipiridin-5-il)-metanona (62)**

Sólido cristalino blanco **62** $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (película) 2922w, 2852w (C–H st), 1656m (C=O st), 1597s (ar C–C), 1492m, 1448w (esqueleto anillo piridina γ), 1281vs (C–O–C st as), 1019m (C–O st), 921w, 708m (ar C–H δ oop). δ ^1H (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 8.62 (1 H, dd, $^4J_{6,4} = 2.4$ Hz, $^5J_{6,3} = 0.7$ Hz, C(6)H), 8.11 (1 H, dd, $^3J_{4,3} = 8.7$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.4$ Hz, C(4)H), 7.82–7.75 (2 H, m, C(2')H, C(6')H), 7.65–7.56 (1 H, m, C(4')H), 7.55–7.45 (2 H, m, C(3')H, C(5')H), 6.85 (1 H, d, $^3J_{3,4} = 8.8$ Hz, C(3)H), 4.03 (3 H, s, OCH_3). δ ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 194.3 ($\text{C}=\text{O}$), 166.6 (C2), 150.9 (C6), 140.2 (C4), 137.7 (C1'), 132.6 (C4'), 129.9 (C2', C6'), 128.6 (C3', C5'), 127.1 (C5), 111.2 (C3), 54.3 (OCH_3). DART-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 214 (m/z). R_f (hexano/AcOEt 90:10): 0.30.

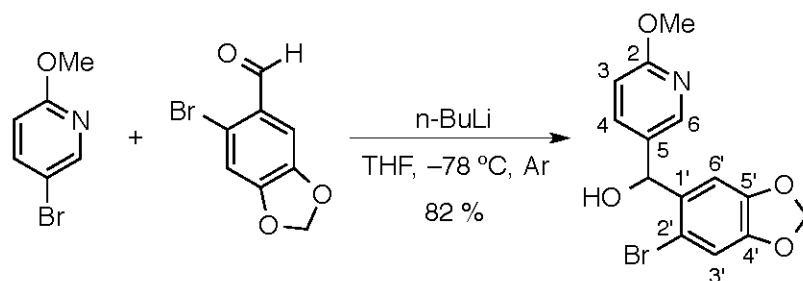
10.6.1.3 **Ciclohexil-(2-metoxipiridin-5-il)-metanol (56)**

Se preparó de acuerdo al procedimiento general A. 5-bromo-2-metoxipiridina (**48**) (1.255 g, 6.7 mmol, 1.0 eq.) en THF anhidro recién destilado (25 mL). n-BuLi 1.6 M (8.0 mL, 12.8 mmol, 1.9 eq.). Adición de solución de ciclohexil carbaldehído **50** (0.823 g, 7.3 mmol, 1.1 eq.) en THF anhidro recién destilado (20 mL). La reacción se terminó agregando solución saturada acuosa de NH₄Cl (50 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt tres veces (50 mL cada una). El crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 80:20). Se obtuvo un líquido amarillo **56** (1.224 g, 5.5 mmol), en 83% de rendimiento. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (película) 3378vb (O–H st), 2923s (piridina C–H st), 2850m (ciclohexano C–H y CH₃–O st), 1607m, 1573w, 1491s (esqueleto anillo piridina γ), 1448w (CH₂ δ), 1282s (C–O–C st as), 1023s (CH–OH st), 832m (C=N, C=C δ). δ ¹H (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 7.97 (1 H, d, ⁴J_{6,4} = 2.4 Hz, C(6)H), 7.55 (1 H, dd, ³J_{4,3} = 8.5 Hz, ⁴J_{4,6} = 2.4 Hz, C(4)H), 6.72 (1 H, d, ³J_{3,4} = 8.5 Hz, C(3)H), 4.30 (1 H, d, ³J_{CHOH,1'} = 7.5 Hz, C_HOH), 3.91 (3 H, s, OCH₃), 2.39 (1 H, s, OH), 2.03–1.96 (1 H, m, Cy), 1.80–1.74 (1 H, m, Cy), 1.69–1.62 (2 H, m, Cy), 1.61–1.53 (1 H, m, Cy), 1.39–1.32 (1 H, m, Cy), 1.06–1.28 (3 H, m, Cy), 1.05–0.95 (1 H, m, Cy), 0.92–0.82 (1 H, m, Cy). δ ¹³C (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 163.8 (C2), 145.3 (C6), 137.3 (C4), 131.7 (C5), 110.8 (C3), 76.8 (C_H–OH), 53.5 (OCH₃), 44.9 (C1'), 29.17 (Cy), 29.11 (Cy), 26.5 (Cy), 26.1 (Cy), 26.0 (Cy). DART-MS: [M+H]⁺: 222 (*m/z*). *R_f*(hexano/AcOEt 70:30): 0.4.

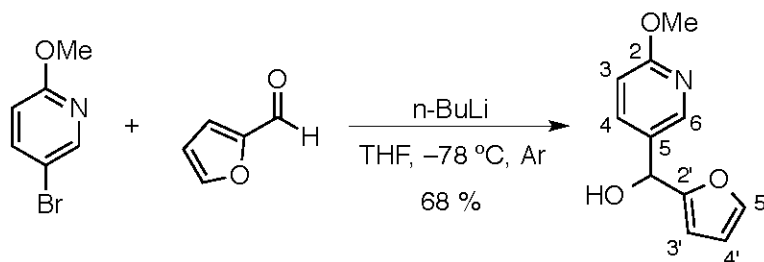
10.6.1.4 **2,6-Dimetilfenil-(2-metoxipiridin-5-il)-metanol (57)**

Se preparó de acuerdo al procedimiento general A, 5-bromo-2-metoxipiridina (**48**) (1.880 g, 10.0 mmol, 1.0 eq.) en THF anhidro recién destilado (40 mL). *n*-BuLi 1.6 M (7.5 mL, 12.0 mmol, 1.2 eq.). Adición de solución de 2,6-dimetilbenzaldehído (**51**) (1.470 g, 11.0 mmol, 1.1 eq.) en THF anhidro recién destilado (30 mL). La reacción se terminó agregando solución saturada acuosa de NH₄Cl (50 mL). La fase acuosa se extrajo con AcOEt tres veces (50 mL cada una). El crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 80:20). Se obtuvo un líquido amarillo **57** (1.703 g, 7.0 mmol), en 70% de rendimiento. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (disolución CHCl₃) 3609w (O–H st), 3404br, 2984w (C–H st), 1608s, 1573m, 1493s (esqueleto anillo piridina γ), 1468w (CH₃ δ as), 1382m (CH₃ δ sy), 1288s (C–O–C st as), 1027s (CH–OH st). δ ¹H (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 7.99 (1 H, dt, ⁴*J*_{6,4} = 2.45 Hz, ⁵*J*_{6,3} = 0.9 Hz, *J* = 0.9 Hz, C(6)H), 7.49 (1 H, ddd, ³*J*_{4,3} = 8.6 Hz, ⁴*J*_{4,6} = 2.5 Hz, *J* = 0.9 Hz, C(4)H), 7.12 (1 H, dd, ³*J*_{4,5'} = 8.1 Hz, ³*J*_{4',3'} = 6.9 Hz, C(4')H), 7.02 (2 H, d, ³*J*_{5',4'} = 7.45 Hz, C(3')H, C(5')H), 6.68 (1 H, dd, ³*J*_{3,4} = 8.6 Hz, ⁵*J*_{3,6} = 0.7 Hz, C(3)H), 6.30 (1 H, s, CHOH), 3.90 (3 H, s, OCH₃), 2.27 (6 H, s, CH₃Ph). δ ¹³C (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 163.3 (C2), 144.5 (C6), 138.6 (C1'), 137.0 (C2', C6'), 136.9 (C4), 131.0 (C5), 129.6 (C3', C5'), 128.1 (C4'), 110.4 (C3), 69.6 (CHOH), 53.5 (OCH₃), 20.8 (CH₃–Ph). DART-MS: [M+H]⁺: 244 (*m/z*). HRMS-ESI: Calculado para C₁₅H₁₈NO₂ [M+H]⁺: 244.1337, encontrado 244.1336. *R_f*(hexano/AcOEt 85:15): 0.3.

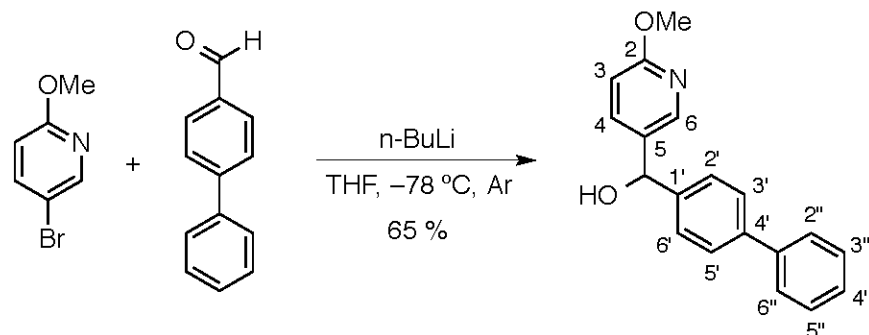
10.6.1.5 (6-Bromo-1,3-benzodioxol-5-yl)-(2-metoxipiridin-5-yl)-metanol (58)



Se preparó de acuerdo al procedimiento general A. 5-Bromo-2-metoxipiridina (**48**) (1.97 g, 1.4 mL, 10.5 mmol, 1.0 eq.) disueltos en THF anhidro (30 mL). n-BuLi 1.6 M (7.9 mL, 12.6 mmol, 1.2 eq.) se adicionó a 0 °C. Adición de solución de 6-bromo-1,3-benzodioxol-5-carboxaldehído (**52**) (2.66 g, 11.6 mmol, 1.1 eq.) disuelto en THF anhidro recién destilado (20 mL). La reacción se terminó adicionando solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 mL). Extracción con AcOEt tres veces (60 mL cada una). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 80:20). Se obtuvo un aceite de color amarillo **58** (2.9 g, 8.6 mmol), en 82% de rendimiento. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (disolución CHCl₃) 3382br (O–H st), 3018m (C–H st, piridina), 2987w (C–H st), 1609s, 1574w, 1494vs, 1476vs, 1392m (esqueleto anillo piridina γ), 1126w, 1106m (C–O st, CH–OH), 1040s (C–Br st) (C–O–C st sy, acetal), 935m (C–O–C st as, acetal), 846m (CH δ oop, ar C–C γ). δ ¹H (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 8.17 (1 H, dt, ⁴J_{6,4} = 2.5 Hz, ⁵J_{6,3} = 0.6 Hz, C(6)H), 7.56 (1 H, ddd, ³J_{4,3} = 8.6 Hz, ⁴J_{4,6} = 2.5 Hz, J = 0.5 Hz, C(4)H), 7.10 (1 H, s, C(3')H), 6.97 (1 H, s, C(6')H), 6.69 (1 H, d, ³J_{3,4} = 8.6 Hz, C(3)H), 6.07 (1 H, bs, CHOH), 5.986, 5.959 (2 H, ABq, J_{AB} = 1.5 Hz, OCH₂O), 3.91 (3 H, s, OCH₃). δ ¹³C (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 163.8 (C2), 148.0 (C2'), 145.7 (C6), 137.6 (C4), 135.7 (C4'), 130.8 (C5), 112.9 (C5'), 112.8 (C3'), 110.9 (C3), 108.0 (C6'), 102.0 (O–CH₂–O), 72.4 (CH₂OH), 53.7 (OCH₃). ESI-MS: [M+H]⁺: 338, 340 (m/z). HRMS-ESI: Calculado para C₁₄H₁₃BrNO₄ [M+H]⁺: 338.0028 encontrado 338.0032. R_f (hexano/AcOEt 80:20): 0.2.

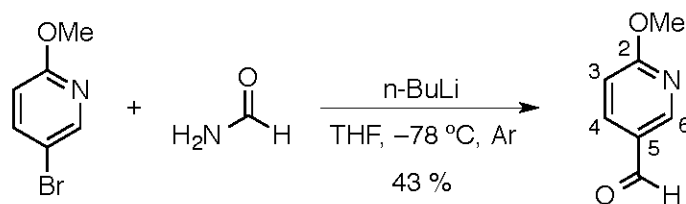
10.6.1.6 (Furan-2-yl)-(2-metoxipiridin-5-yl)-metanol (**59**)

Se preparó de acuerdo al procedimiento general A. 5-Bromo-2-metoxipiridina (**48**) (1.32 g, 7.0 mmol, 1.0 eq.) disueltos en THF anhidro (30 mL). n-BuLi 1.6 M (6.0 mL, 9.6 mmol, 1.4 eq.). Adición de solución de 2-furaldehído (**53**) (0.73 g, 7.6 mmol, 1.6 eq.) disuelto en THF anhidro recién destilado (15 mL). La reacción se terminó adicionando solución acuosa saturada de NH_4Cl (50 mL). Extracción con AcOEt tres veces (25 mL cada una). El crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 80:20) para obtener un aceite amarillo **59** (0.98 g, 4.8 mmol), en 68% de rendimiento. $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (disolución CHCl_3) 3381br (O–H st), 2987m (C–H st, piridina), 1610vs, 1574m (CH st, furano), 1496vs (esqueleto anillo piridina γ), 1386s (CH_3 δ sy), 1289vs (C–O–C st as), 1026vs (CH–OH st), 837 (C–H δ furano). δ ^1H (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 8.16 (1 H, dt, $^4J_{6,4} = 2.5$ Hz, $^5J_{6,3} = 0.7$ Hz, C(6)H), 7.67 (1 H, ddd, $^3J_{4,3} = 8.6$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.5$ Hz, $J = 0.5$ Hz, C(4)H), 7.39 (1 H, dd, $^3J_{3',4'} = 1.8$ Hz, $^4J_{3',5'} = 0.9$ Hz, C(3')H), 6.75 (1 H, ddd, $^3J_{3,4} = 8.6$ Hz, $^5J_{3,6} = 0.7$ Hz, $J = 0.3$ Hz, C(3)H), 6.32 (1 H, ddd, $^3J_{4',5'} = 3.3$ Hz, $^3J_{4',3'} = 1.8$ Hz, $J = 0.3$ Hz, C(4')H), 6.14 (1 H, dt, $^3J_{5',4'} = 3.3$ Hz, $^4J_{5',3'} = 0.9$ Hz, C(5')H), 5.78 (1 H, s, CHOH), 3.93 (3 H, s, OCH_3). δ ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 164.0 (C2), 155.4 (C2'), 145.2 (C6), 142.6 (C5'), 137.5 (C4), 129.3 (C5), 110.8 (C3), 110.3 (C3'), 107.4 (C4'), 67.8 (CH_2OH), 53.5 (OCH_3). DART-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 206 (m/z). HRMS-ESI: Calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 206.0817, encontrado 206.0825. R_f (hexano/AcOEt 80:20): 0.2.

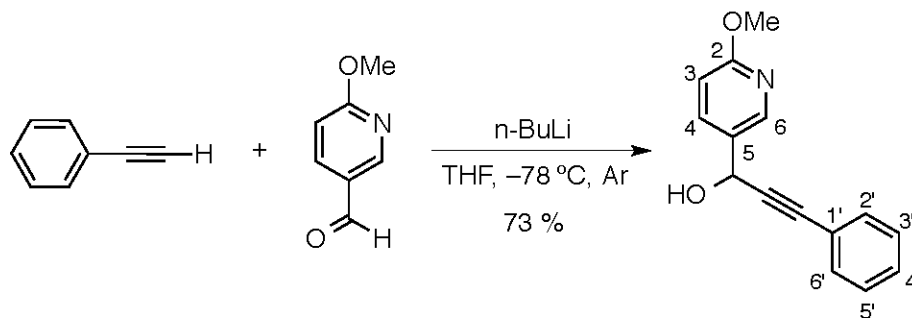
10.6.1.7 **Bifenil-(2-metoxipiridin-5-yl)-metanol (60)**

Se preparó de acuerdo al procedimiento general A. 5-Bromo-2-metoxipiridina (**48**) (1.452 g, 7.7 mmol, 1.0 eq.) disueltos en THF anhidro (50 mL). n-BuLi 1.6 M (8.0 mL, 12.8 mmol, 1.7 eq.). Adición de solución de 4-bifenilcarbaldehído (**54**) (1.3 g, 7.3 mmol, 0.95 eq.) disuelto en THF anhidro recién destilado (15 mL). La reacción se terminó adicionando solución acuosa saturada de NH_4Cl (70 mL). Extracción con AcOEt tres veces (40 mL cada una). El crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 70:30). Se obtuvo un sólido cristalino blanco **60** (1.38 g, 5.0 mmol), en 65% de rendimiento, pf 105 °C. $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (pastilla KBr) 3393vb (O–H st), 2923w (C–H st), 1605m, 1572w, 1488s (esqueleto anillo piridina γ), 1395s (CH_3 δ sy), 1299m (C–O–C st as), 1029vs (CH–OH st), 827s (C=N, C=C δ), 751s (arC–H δ oop). $\delta^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 8.15 (1 H, dt, $^4J_{6,4} = 2.5$ Hz, $^5J_{6,3} = 0.7$ Hz, C(6)H), 7.57 (1H, ddd, $^3J_{4,3} = 8.6$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.5$ Hz, $J = 0.5$ Hz, C(4)H), 7.57–7.53 (4 H, m, C(2')H, C(3')H, C(5')H, C(6')H), 7.46–7.38 (4 H, m, C(2'')H, C(3'')H, C(5'')H, C(6'')H), 7.36–7.30 (1 H, m, C(4'')H), 6.70 (1 H, d, $^3J_{3,4} = 8.6$ Hz, C(3)H), 5.83 (1 H, s, C–OH), 3.91 (3 H, s, OCH₃) 2.68 (1 H, s, CHOH). $\delta^{13}\text{C}$ (75 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 163.9 (C2), 145.3 (C6), 142.4 (C1'), 140.8 (C1''), 137.6 (C4), 132.6 (C4'), 132.3 (C5), 128.9 (C2'', C6''), 127.5 (C3'', C5'', C4''), 127.2 (C2', C6'), 126.9 (C3', C5'), 111.1 (C3), 73.7 (CH₂OH), 53.7 (OCH₃). EI-MS: M^+ : 291 (m/z). HRMS-ESI: Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ [$M+H$] $^+$: 292.1337, encontrado 292.1333. R_f (hexano/AcOEt 85:15): 0.3.

10.6.1.8 6-Metoxi-3-piridincarboxaldehído (**64**)^[124,125]

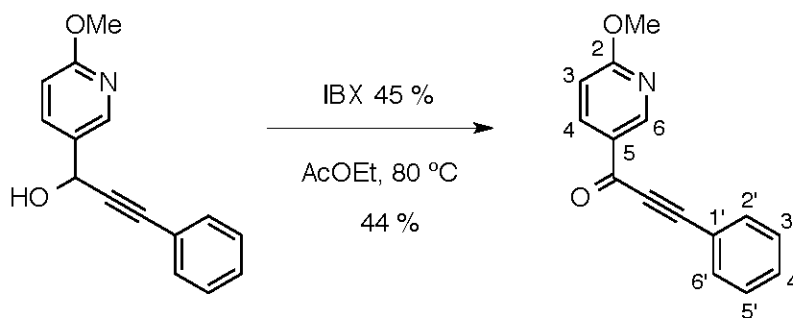


Se preparó de acuerdo al procedimiento general A. 5-Bromo-2-metoxipiridina (**48**) (4.0 g, 21.3 mmol, 1.0 eq.) disueltos en THF anhidro (50 mL). n-BuLi 1.6 M (13.5 mL, 21.5 mmol, 1.0 eq.). Adición de solución de DMF (**63**) (1.6 mL, 21.3 mmol, 1.0 eq.) disuelto en THF anhidro recién destilado (15 mL). La reacción se terminó adicionando solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 mL). Extracción con AcOEt tres veces (50 mL cada una). El crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 90:10 v/v). Se obtuvo un polvo blanco **64** (1.255 g, 9.2 mmol), en 43% de rendimiento. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (pastilla KBr) 2953, 2851, 1681s (C=O st), 1598s, 1562s, 1492s (anillo piridina γ), 1360s (CH₃ δ sy), 1289m (C–O–C st as), 840vs (C=N, C=C δ). δ ¹H (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 9.96 (1 H, dd, ⁴J_{HC=O,3} = 0.7 Hz, ⁴J_{HC=O,6} = 0.7 Hz, HC=O), 8.64 (1 H, dd, ⁴J_{6,4} = 2.4 Hz, ⁵J_{6,3} = 0.7 Hz, C(6)H), 8.07 (1 H, dd, ³J_{4,3} = 8.7 Hz, ⁴J_{4,6} = 2.4 Hz, C(4)H), 6.85 (1 H, dt, ³J_{3,4} = 8.7 Hz, ⁵J_{3,HC=O} = 0.7 Hz, ⁵J_{3,6} = 0.7 Hz, C(3)H), 4.04 (3 H, s, OCH₃). δ C (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 189.6 (HC=O), 167.8 (C2), 153.0 (C6), 137.5 (C4), 126.8 (C5), 112.2 (C3), 54.4 (OCH₃). EI-MS: [M+H]⁺: 138 (*m/z*). *R_f*(hexano/AcOEt 90:10): 0.3.

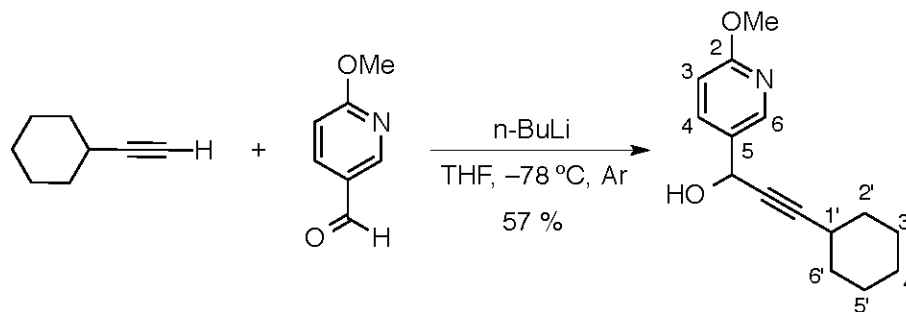
10.6.1.9 1-(2-metoxipiridin-5-il)-3-fenilprop-2-in-1-ol (**67**)

Se sintetizó de acuerdo al procedimiento general A. El alquino (**65**) (1.625 g, 15.9 mmol, 1.0 eq.), se disolvió en THF (50 mL), y se agregó n-BuLi 1.6 M (20.0 mL, 32.0 mmol, 2.0 eq.). Adición de 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído (**64**) (2.35 g, 17.0 mmol, 1.1 eq.) disuelto en THF destilado (30 mL). La reacción se terminó adicionando 50 mL de solución acuosa saturada de NH₄Cl. Extracción 3 veces con AcOEt (50 mL cada una). El crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 80:20). Se obtuvo un líquido amarillo viscoso **67** (2.777 g, 11.6 mmol), en 73 % de rendimiento. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (película) 3314br (O–H st), 2946br (C–H st), 2198w (C=C st), 1605m, 1573w, 1490s (anillo piridina γ), 1382w (CH₃ δ sy) 1285s (C–O–C st as), 1021s (CH–OH st), 755s (ar C–H δ oop). δ ¹H (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 8.37 (1 H, dt, ⁴J_{6,4} = 2.5 Hz, ⁵J_{6,3} = 0.7 Hz, C(6)H), 7.84 (1 H, ddd, ³J_{4,3} = 8.6 Hz, ⁴J_{4,6} = 2.5 Hz, *J* = 0.5 Hz, C(4)H), 7.43–7.48 (2 H, m, Ph), 7.36–7.27 (3 H, m, Ph), 6.77 (1 H, dd, ³J_{3,4} = 8.6 Hz, ⁵J_{3,6} = 0.7 Hz, C(3)H), 5.65 (1 H, s, CHOH), 3.95 (3 H, s, OCH₃). δ ¹³C (75 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 164.4 (C2), 145.6 (C6), 137.8 (C4), 131.9 (C2', C6'), 129.4 (C1'), 128.9 (C4'), 128.5 (C3', C5'), 122.3 (C5), 111.2 (C3), 88.15 (HOC–C≡C–), 87.1 (–C≡C–Ph), 62.8 (–COH), 53.8 (OCH₃). DART-MS: [M+H]⁺: 240 (*m/z*). *R_f*(hexano/AcOEt 80:20): 0.2.

10.6.1.10 **1-(2-Metoxipiridin-5-il)-3-fenilprop-2-in-1-ona (70)** ^[126]

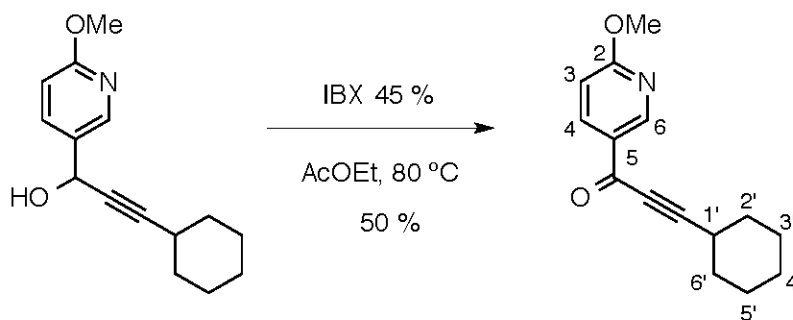


En un matraz de una boca se disolvió el alcohol propargílico (**67**) (0.650 g, 2.716 mmol, 1.0 eq.) en 20 mL de AcOEt recién destilado de CaCl₂. Se puso en calentamiento y cuando empezó a reflujo se agregó ácido iodoxibenzoico (IBX al 45 %) (5.071 g, 8.150 mmol, 3.0 eq.). Se dejó en reflujo por 4 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con solución de NH₄Cl y después con salmuera. Se secó con Na₂SO₄ anhidro y se evaporó en rotoevaporador. El crudo se purificó por recristalización de acetona–agua. Se obtuvo un sólido cristalino color blanco **70** (0.257 g, 1.086 mmol), en 44 % de rendimiento, *mp* 86 °C. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (pastilla KBr) 2955w (C–H st), 2192w (C≡C st), 1630s (C=O st), 1596s, 1557m, 1490s (anillo piridina γ), 1373s (CH₃ δ sy), 1280s (C–O–C st as), 1028s (CH–OH st), 749s (ar C–H δ oop). δ ¹H (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 9.10 (1 H, dd, ⁴J_{6,4} = 2.4 Hz, ⁵J_{6,3} = 0.7 Hz, C(6)H), 8.30 (1 H, dd, ³J_{4,3} = 8.7 Hz, ⁴J_{4,6} = 2.4 Hz, C(4)H), 7.72–7.62 (2 H, m, Ph), 7.55–7.39 (3 H, m, Ph), 6.84 (1 H, dd, ³J_{3,4} = 8.7 Hz, ⁵J_{3,6} = 0.7 Hz, C(3)H), 4.05 (3 H, s, OCH₃). δ ¹³C (75 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 175.6 (C=O), 167.5 (C2), 151.8 (C6), 138.6 (C4), 133.3 (C2', C6'), 131.1 (C4'), 128.9 (C3', C5'), 127.3 (C1'), 120.0 (C5), 111.5 (C3), 93.4 (O=C–C≡C–), 61.2 (–C≡C–Ph), 54.5 (OCH₃). DART-MS: [M+H]⁺: 238 (*m/z*). *R_f*(hexano/AcOEt 95:05): 0.25.

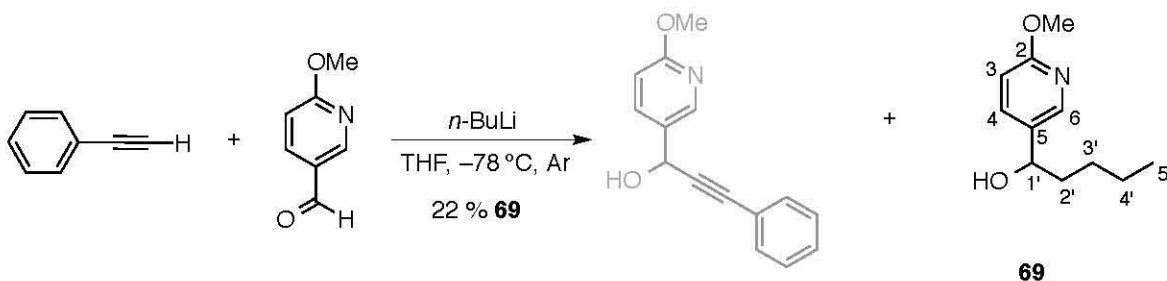
10.6.1.11 1-(2-metoxipiridin-5-il)-3-ciclohexilprop-2-in-1-ol (**68**)

El alquino (**66**) (1.538 g, 14.2 mmol, 1.0 eq.) fue disuelto THF (50 mL) con n-BuLi 1.6 M (20.0 mL, 32.0 mmol, 2.2 eq.). Adición de 6-metoxi-3-piridincarboxaldehído (**64**) (2.14 g, 15.6 mmol, 1.1 eq.) disuelto en THF destilado (50 mL). La reacción se terminó adicionando 50 mL de solución acuosa saturada de NH_4Cl . Extracción 3 veces con AcOEt (50 mL cada una). El crudo se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt 70:30). Se obtuvo un líquido amarillo claro viscoso **68** (1.985 g, 8.1 mmol), en 57 % de rendimiento. $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (película) 3384br (O–H st), 2956s (C–H st), 2932s, 2860m (C–H st, Cy), 2361s (C≡C st), 1609vs, 1574m, 1494vs (anillo piridina δ), 1396m (CH_3 δ sy) 1287s (C–O–C st as), 1029s (CH–OH st). δ ^1H (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 8.29 (1 H, d, $^4J_{6,4} = 2.4$ Hz, C(6)H), 7.77 (1 H, dd, $^3J_{4,3} = 8.6$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.4$ Hz, C(4)H), 6.74 (1 H, d, $^3J_{3,4} = 8.6$ Hz, C(3)H), 5.43 (1 H, d, $^5J_{\text{CHOH},1'} = 1.6$ Hz, CHOH), 3.94 (3 H, s, OCH_3), 2.63 (1 H, s, OH), 2.50–2.39 (1 H, m, C(1')H), 1.89–1.76 (2 H, m, Cy), 1.78–1.62 (2 H, m, Cy), 1.55–1.39 (2 H, m, Cy), 1.38–1.24 (4 H, m, Cy). δ ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 164.2 (C2), 145.5 (C6), 137.8 (C4), 130.0 (C5), 110.9 (C3), 92.2 (HOC–C≡C), 79.3 (C≡C–Cy), 62.4 (CHOH), 53.7 (OCH_3), 32.6 (C2', C6'), 29.2 (C1'), 25.9 (C3', C5'), 25.0 (C4'). DART-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 246 (m/z). R_f (hexano/AcOEt 70:30): 0.6.

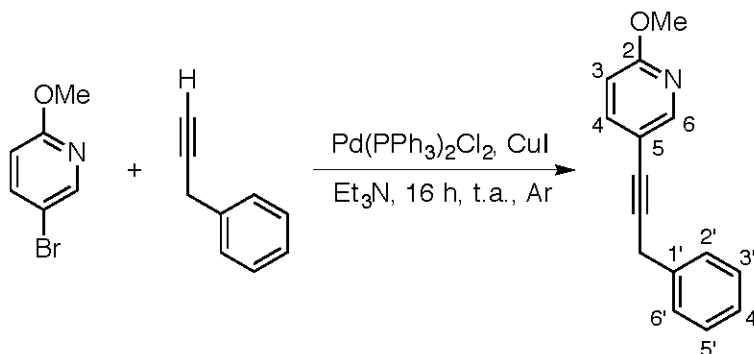
10.6.1.12 1-(2-Metoxipiridini-5-il)-3-ciclohexilprop-2-in-1-ona (71)



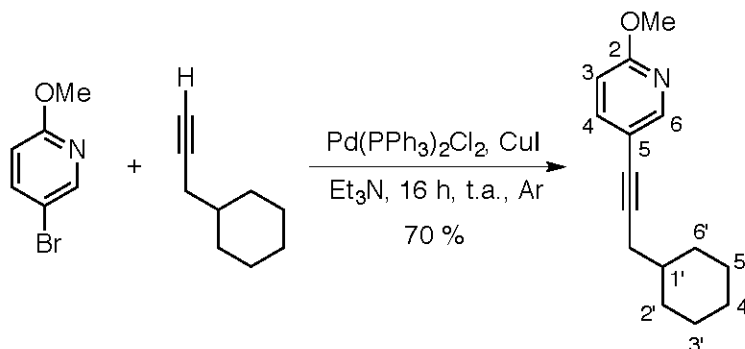
Se usó el mismo procedimiento para obtener la cetona propargílica (**70**). Se disolvió el alcohol propargílico (**68**) (0.200 g, 0.815 mmol, 1.0 eq.) en 7.0 mL de AcOEt recién destilado. Se adicionó ácido iodobenzoico (IBX al 45 %, 0.570 g, 0.913 mmol, 1.1 eq.) y se puso en calentamiento a reflujo durante 5 horas. El crudo se filtró, se lavó con solución de NH_4Cl y después con salmuera. Se secó con Na_2SO_4 anhidro y se evaporó en rotoevaporador. El crudo se purificó por columna cromatográfica (Hex/AcOEt 98:02). Se obtuvo un sólido cristalino color blanco **71** (0.099 g, 0.407 mmol), en 50 % de rendimiento, pf 215–220 °C. $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (pastilla KBr) 2815br (C–H st), 1677vs (conjugada C=O st), 1606s, 1578m (anillo piridina γ), 1413s (CH_3 δ sy) 1262s (C–O–C st as), 1159m (C–O st), 670s ($\equiv\text{C–H}$ δ). δ ^1H (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 8.98 (1 H, dd, $^4J_{6,4} = 2.4$ Hz, $^5J_{6,3} = 0.7$ Hz, C(6)H), 8.23 (1 H, dd, $^3J_{4,3} = 8.7$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.4$ Hz, C(4)H), 6.79 (1 H, dd, $^3J_{3,4} = 8.7$ Hz, $^5J_{3,6} = 0.7$ Hz, C(3)H), 4.03 (3 H, s, OCH_3), 2.68 (1 H, m, C(1')H), 1.98–1.88 (2 H, m, Cy), 1.84–1.69 (2 H, m, Cy), 1.67–1.53 (2 H, m, Cy), 1.49–1.32 (4 H, m, Cy). δ ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 151.8 (C6), 138.5 (C4), 111.2 (C3), 100.0 ($\text{O=C–C}\equiv\text{C–}$), 83.3 ($-\text{C}\equiv\text{C–Cy}$), 54.3 (OCH_3), 31.8 (C2', C6'), 29.5 (C1'), 25.7 (C3', C5'), 24.8 (C4'). DART-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 244 (m/z). R_f (hexano/AcOEt 90:10): 0.5.

10.6.1.13 1-(2-Metoxipiridin-5-yl)-pentan-1-ol (**69**)

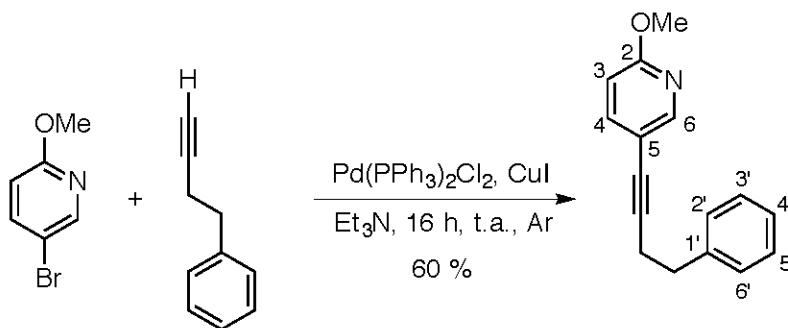
Líquido color amarillo **69**. δ ^1H (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 8.06 (1 H, dd, $^4J_{6,4} = 2.4$ Hz, $^5J_{6,3} = 0.5$ Hz, C(6)H), 7.60 (1 H, dd, $^3J_{4,3} = 8.5$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.4$ Hz, C(4)H), 6.74 (1 H, d, $^3J_{3,4} = 8.6$ Hz, C(3)H), 4.63 (1 H, t, $^3J_{1',2'} = 6.8$ Hz, C(1')H), 3.92 (3 H, s, OCH_3), 2.11br (1 H, s, OH), 1.92–1.57 (2 H, m, C(2')H), 1.45–1.14 (4 H, m, C(3')H, C(4')H), 0.88 (3 H, t, $^3J_{5',4'} = 7.1$ Hz, C(5')H). δ ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 144.8 (C6), 136.8 (C4), 132.9 (C2), 111.0 (C3), 100.0 (C5), 72.2 (OCH_3), 53.6 (CHOH), 38.6 (C2'), 28.0 (C3'), 22.6 (C4'), 14.1 (C5'). Rf (hexano/AcOEt 70:30): 0.49.

10.6.1.14 **2-Metoxi-5-(3-fenilprop-1-yn-1-yl)piridina (75)**

Sintetizado de acuerdo al procedimiento general B. 3-Fenil-1-propino (**72**) (0.406 g, 3.5 mmol, 1.0 eq.); $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.122 g, 0.175 mmol, 0.05 eq.) y CuI (0.055 g, 0.175 mmol, 0.05 eq.) se disolvieron en Et_3N (30 mL) anhidra destilada, y se desoxigenó por 40 min. En otro matraz 5-bromo-2-metoxipiridina (**48**) (0.692 g, 3.5 mmol, 1.0 eq.) se mezclaron en Et_3N (10 mL) y la disolución se desoxigenó de igual manera. El crudo se purificó en columna empacada con sílica gel (hexano/ AcOEt 99:01), para obtener el compuesto **75** (no se pudo determinar su rendimiento por su fácil descomposición), como un aceite de color amarillo. δ ^1H (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 8.27 (1 H, dd, $^4J_{6,4} = 2.3$ Hz, $^5J_{6,3} = 0.7$ Hz, C(6)H), 7.60 (1 H, dd, $^3J_{4,3} = 8.6$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.3$ Hz, C(4)H), 7.47–7.18 (5 H, m, Ph), 6.68 (1 H, dd, $^3J_{4,3} = 8.6$ Hz, $^5J_{3,6} = 0.7$ Hz, C(3)H), 3.93 (3 H, s, OCH_3), 3.83 (2 H, s, $\equiv\text{C}-\text{CH}_2$). R_f (hexano/ AcOEt 90:10): 0.4.

10.6.1.15 **2-Metoxi-5-(3-ciclohexilprop-1-*in-1-ii*)piridina (76)**

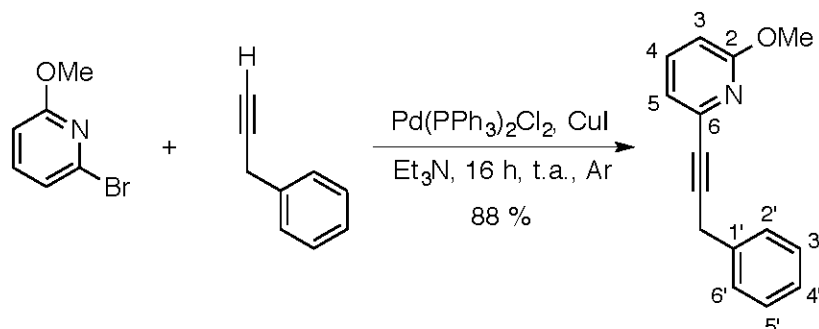
Se sintetizó de acuerdo al procedimiento general B. 3-Ciclohexil-1-propino (**73**) (0.561 g, 5.0 mmol, 1.0 eq.); Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.175 g, 0.250 mmol, 0.05 eq.) y CuI (0.048 g, 0.250 mmol, 0.05 eq.) se disolvieron en Et₃N (30 mL) anhidra destilada, y se desoxigenó por 40 min. En otro matraz 5-bromo-2-metoxipiridina (**48**) (0.940 g, 5.0 mmol, 1.0 eq.) se mezclaron en Et₃N (10 mL) y la solución se desoxigenó de igual manera. El crudo se purificó en columna (hexano/AcOEt 98:02) para obtener el compuesto **76** (0.802 g, 3.5 mmol), en 70 % de rendimiento como un aceite de color amarillo. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (película) 2921s y 2848s (Ciclohexilo C–H st), 1599s, 1556w, 1487vs (esqueleto de anillo de piridina γ), 1280vs, 1023s (C–O–C st), 828s (CH δ oop). δ ¹H (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 8.21 (1 H, dd, ⁴J_{6,4} = 2.3 Hz, ⁵J_{6,3} = 0.9 Hz, C(6)H), 7.56 (1 H, dd, ³J_{4,3} = 8.6 Hz, ⁴J_{4,6} = 2.3 Hz, C(4)H), 6.66 (1 H, dd, ³J_{3,4} = 8.6 Hz, ⁵J_{3,6} = 0.8 Hz, C(3)H), 3.93 (3 H, s, OCH₃), 2.29 (2 H, d, ³J_{CH2,1'} = 6.7 Hz, –CH₂–Cy), 1.90–1.81 (2 H, m, C(2')H, C(6')H), 1.74 (2 H, dq, J = 12.9 Hz, J = 3.3 Hz, C(3')H, C(5')H), 1.67 (1 H, dddq, J = 11.8 Hz, J = 5.2 Hz, J = 3.5 Hz, J = 1.8 Hz, C(4')H), 1.55 (1 H, tdp, J = 13.7 Hz, J = 6.8 Hz, J = 3.5 Hz, C(1')H), 1.27 (2 H, qt, J = 12.7 Hz, J = 3.3 Hz, C(3')H, C(5')H), 1.16 (1 H, qt, J = 12.7 Hz, J = 3.3 Hz, C(4')H), 1.05 (2 H, qd, J = 12.4 Hz, J = 3.3 Hz, C(2')H, C(6')H). δ ¹³C (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 163.0 (C2), 149.9 (C6), 141.4 (C4), 114.1 (C5), 110.5 (C3), 90.7 (–C≡C–CH₂), 78.2 (–C≡C–CH₂), 53.7 (–OCH₃), 37.6 (C1'), 32.9 (C2', C6'), 27.4 (–CH₂–Cy), 26.4 (C4'), 26.3 (C3', C5'). DART-MS: [M+H]⁺: 230 (*m/z*). HRMS-ESI⁺: Calc. para C₁₅H₂₀NO [M+H]⁺: 230.1545, encontrado 230.1542. *R*_f(hexano/AcOEt 95:05): 0.3.

10.6.1.16 **5-(4-Fenilbutin-1-il)-2-metoxipiridina (77)**

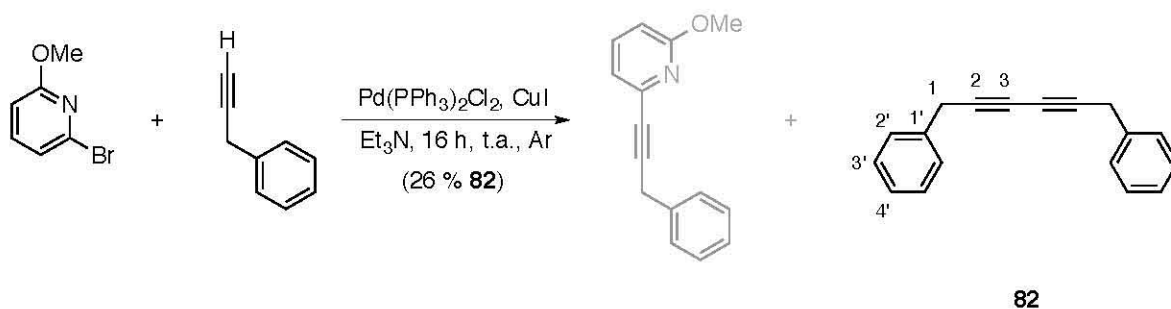
Se sintetizó de acuerdo al procedimiento general B. 4-Fenil-1-butino (**74**) (0.520 g, 4.0 mmol, 1.0 eq.); Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.140 g, 0.200 mmol, 0.05 eq.) y CuI (0.038 g, 0.200 mmol, 0.05 eq.) se disolvieron en Et₃N (30 mL) anhidra destilada, y se desoxigenó por 40 min. En otro matraz 5-bromo-2-metoxipiridina (**48**) (0.752 g, 4.0 mmol, 1.0 eq.) se mezclaron en Et₃N (10 mL) y la solución se desoxigenó de igual manera. El crudo se purificó en columna empacada con sílica gel (hexano/AcOEt 90:10) para obtener el compuesto **77** (0.569 g, 2.4 mmol), en 60 % de rendimiento como un aceite de color amarillo. δ ¹H (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 8.19 (1 H, dd, ⁴J_{6,4} = 2.3 Hz, ⁵J_{6,3} = 0.8 Hz, C(6)H), 7.52 (1 H, dd, ³J_{4,3} = 8.6 Hz, ⁴J_{4,6} = 2.3 Hz, C(4)H), 7.39–7.26 (5 H, m, Ph), 6.66 (1 H, dd, ³J_{3,4} = 8.6 Hz, ⁵J_{3,6} = 0.8 Hz, C(3)H), 3.93 (3 H, s, OCH₃), 2.92 (2 H, ³J_{CH₂,CH₂} = 7.5 Hz, –CH₂–Ph), 2.69 (2 H, t, ³J_{CH₂,CH₂} = 7.5 Hz, ≡C–CH₂–). R_f(hexano/AcOEt, 90:10): 0.2.

10.6.2 Precusores 2-Metoxipiridinas 6-Sustituídas

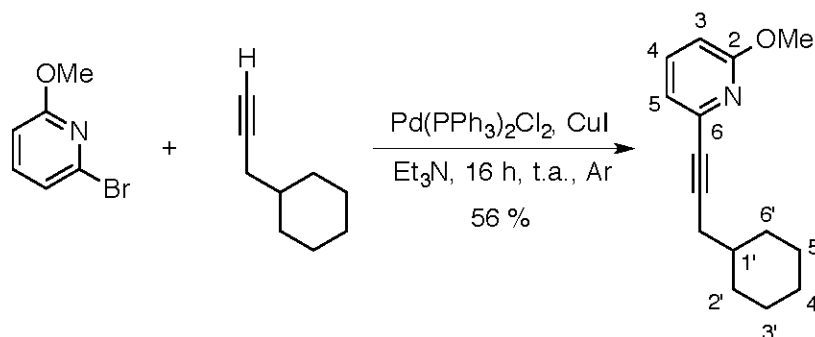
10.6.2.1 6-(3-Fenilpropin-1-il)-2-metoxipiridina (79)



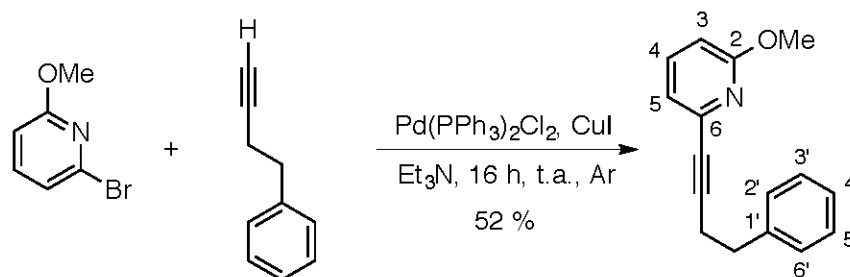
Sintetizado de acuerdo al procedimiento general B. 3-Fenil-1-propino (**72**) (0.996 g, 6.0 mmol, 1.0 eq.); Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.225 g, 0.3 mmol, 0.05 eq.) y Cul (0.075 g, 0.367 mmol, 0.06 eq.) se disolvieron en Et₃N (30 mL) anhidra destilada, y se desoxigenó por 40 min. Se mezcló en otro matraz 6-bromo-2-metoxipiridina (**78**) (1.162 g, 6.0 mmol, 1.0 eq.) en Et₃N (10 mL) y se desoxigenó de igual manera. El crudo se purificó en columna empacada con sílica gel (hexano/AcOEt 98/02) para obtener el compuesto **79** (1.179 g, 5.28 mmol), en 88 % de rendimiento como un aceite de color amarillo. $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (película) 2947br (C–H st), 2228w (C≡C st), 1568vs, 1458vs (esqueleto del anillo de piridina γ), 1238vs, 1049w (C–O–C st), 799vs, 729vs (CH δ oop). $\delta^1\text{H}$ (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 7.48 (1 H, dd, $^3J_{4,5} = 8.3$ Hz, $^3J_{4,3} = 7.3$ Hz, C(4)H), 7.44–7.39 (2 H, m, C(2')H, C(6')H), 7.36–7.31 (2 H, m, C(3')H, C(5')H), 7.29–7.21 (1 H, m, C(4')H), 7.03 (1 H, d, $^3J_{3,4} = 7.3$ Hz, C(3)H), 6.67 (1 H, d, $^3J_{5,4} = 8.3$ Hz, C(5)H), 3.95 (3 H, s, OCH₃), 3.86 (2 H, s, CH₂). $\delta^{13}\text{C}$ (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 163.9 (C2), 140.6 (C6), 138.5 (C4), 136.2 (C1'), 128.7 (C2', C6'), 128.2 (C3', C5'), 126.9 (C4'), 120.6 (C3), 110.9 (C5), 87.6 (C≡C–CH₂), 82.5 (Pyr–C≡C), 53.7 (OCH₃), 25.9 (CH₂). DART-MS: [M+H]⁺: 224 (*m/z*). HRMS-ESI⁺: Calc. para C₁₅H₁₄NO [M+H]⁺: 224.1075, encontrado 224.1072. *R_f* (hexano/AcOEt 95:05): 0.28.

10.6.2.2 **1,6-Difenilhexa-2,4-dieno (82)**

Sólido cristalino color magenta **82**. $\delta^1\text{H}$ (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 7.34–7.22 (10 H, m, Ph), 3.70 (4 H, s, CH_2). δ^{C} (75 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 135.7 ($\text{C}1'$) 128.8 ($\text{C}2'$), 128.1 ($\text{C}3'$), 127.0 ($\text{C}4'$), 75.7 ($\text{C}3$), 67.4 ($\text{C}2$), 25.8 ($\text{C}1$).

10.6.2.3 **6-(3-Ciclohexilpropin-1-il)-2-metoxipiridina (80)**

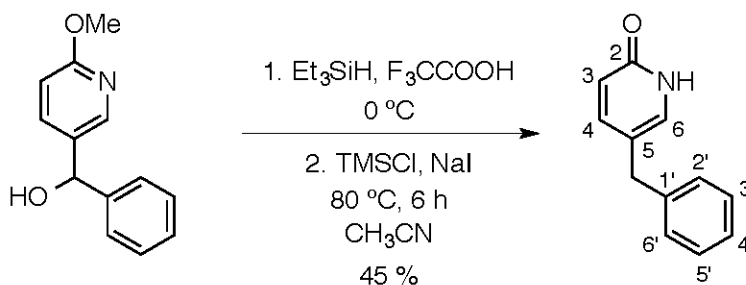
Sintetizado de acuerdo al procedimiento general B. 3-Ciclohexil-1-propino (**73**) (0.8 mL, 6.0 mmol, 1.0 eq.); Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.225 g, 0.3 mmol, 0.05 eq.) y CuI (0.111 g, 0.6 mmol, 0.1 eq.) se disolvieron en Et₃N (30 mL) anhidra destilada, y se desoxigenó por 40 min. Se mezcló en otro matraz 6-bromo-2-metoxipiridina (**78**) (1.162 g, 6.0 mmol, 1.0 eq.) en Et₃N (10 mL) y se desoxigenó de igual manera. El crudo se purificó en columna empacada con sílica gel (hexano/AcOEt 97/03) para obtener el compuesto **80** (0.770 g, 3.36 mmol), en 56 % de rendimiento como un aceite color amarillo. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (película) 2921vs, 2848vs (ciclohexilo C–H st), 2226w (C≡C st), 1568vs, 1459vs (esqueleto de anillo de piridina γ), 1238vs, 1048w (C–O–C st), 799vs, 729w (CH δ oop). $\delta^1\text{H}$ (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 7.47 (1 H, dd, $^3J_{4,5} = 8.3$ Hz, $^3J_{4,3} = 7.3$ Hz, C(4)H), 6.99 (1 H, dd, $^3J_{3,4} = 7.3$ Hz, $^3J_{3,5} = 0.7$ Hz, C(3)H), 6.65 (1 H, dd, $^3J_{5,4} = 8.3$ Hz, $^3J_{5,3} = 0.7$ Hz, C(5)H), 3.94 (3 H, s, OCH₃), 2.33 (2 H, d, $^3J_{\text{CH}_2,1'} = 6.8$ Hz, CH₂), 1.98–1.82 (2 H, m, C(2')H, C(6')H), 1.74 (2 H, dt, $J = 12.8$ Hz, $J = 3.3$ Hz, C(3')H, C(5')H), 1.67 (1 H, dddt, $J = 12.8$ Hz, $J = 5.2$ Hz, $J = 3.3$ Hz, $J = 1.7$ Hz, C(4')H), 1.60 (1 H, dddq, $J = 13.9$ Hz, $J = 10.3$ Hz, $J = 6.8$ Hz, $J = 3.3$ Hz, C(1')H), 1.27 (2 H, qt, $J = 12.8$ Hz, $J = 3.3$ Hz, C(3')H, C(5')H), 1.16 (1 H, qt, $J = 12.7$ Hz, $J = 3.3$ Hz, C(4')H), 1.06 (2 H, qd, $J = 12.8$ Hz, $J = 3.3$ Hz, C(2')H, C(6')H). $\delta^{13}\text{C}$ (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 163.9 (C2), 141.1 (C6), 138.5 (C4), 120.5 (C3), 110.5 (C5), 89.7 (Pyr–C≡C–), 81.5 (–C≡C–CH₂), 53.6 (–OCH₃), 37.5 (C1'), 33.0 (C2', C6'), 27.4 (–CH₂–Cy), 26.4 (C4'), 26.3 (C3', C5'). DART-MS: [M+H]⁺: 230 (m/z). HRMS-ESI⁺: Calc. para C₁₅H₂₀NO [M+H]⁺: 230.1545, encontrado 230.1545. R_f (hexano/AcOEt 95:05): 0.4.

10.6.2.4 **6-(4-Fenilbutin-1-il)-2-metoxipiridina. (81)**

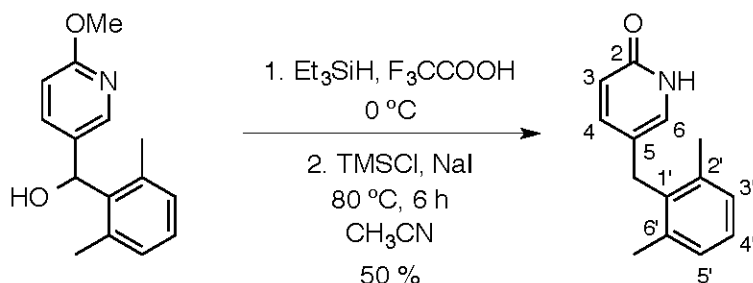
Sintetizado de acuerdo al procedimiento general B. 4-Fenil-1-butino (**74**) (1.82 g, 7.0 mmol, 1 eq.); Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.640 g, 0.7 mmol, 0.1 eq.) and CuI (0.152 g, 0.8 mmol, 0.1 eq.) se disolvieron en Et₃N (40 mL) anhidra destilada, y se desoxigenó por 40 min. Se mezcló en otro matraz 6-bromo-2-metoxipiridina (**78**) (1.357 g, 7.0 mmol, 1.0 eq.) en Et₃N (10 mL) y se desoxigenó de igual manera. El crudo se purificó en columna empacada con sílica gel (hexano/AcOEt 99/01) para obtener el compuesto **81** (0.864 g, 3.64 mmol), en 52 % de rendimiento como un líquido de color amarillo. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (película) 2946br (C–H st), 2228w (C≡C st), 1569vs, 1459vs, 1427vs, 1404m (esqueleto del anillo de piridina γ), 1240vs, 1052w C–O–C st), 800vs, 731s (CH δ oop). δ ¹H (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 7.47 (1 H, dd, ³J_{4,5} = 8.4 Hz, ³J_{4,3} = 7.3 Hz, C(4)H), 7.33–7.20 (5 H, m, Ph), 6.95 (1 H, dd, ³J_{3,4} = 7.3 Hz, ³J_{3,5} = 0.7 Hz, C(3)H), 6.66 (1 H, dd, ³J_{5,4} = 8.4 Hz, ³J_{5,3} = 0.7 Hz, C(5)H), 3.94 (3 H, s, OCH₃), 2.95 (2 H, t, ³J_{CH₂,CH₂} = 7.7 Hz, –CH₂–Ph), 2.72 (2 H, t, ³J_{CH₂,CH₂} = 7.7 Hz, ≡C–CH₂). δ ¹³C (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 163.9 (C2), 140.8 (C6), 140.6 (C1'), 138.5 (C4), 128.63 (C2', C6'), 128.56 (C3', C5'), 126.5 (C4'), 120.4 (C3), 110.7 (C5), 89.6 (C≡C–CH₂), 81.2 (Pyr–C≡C), 53.6 (OCH₃), 35.0 (CH₂–Ph), 21.9 (≡C–CH₂). DART-MS: [M+H]⁺: 238 (*m/z*). HRMS-ESI+: Calc. para C₁₆H₁₆NO [M+H]⁺: 238.1232, encontrado 238.1230. *R_f* (hexano/AcOEt 99:01): 0.33.

10.6.3 2(1H)-Piridonas 5-Sustituídas

10.6.3.1 5-Bencil-2(1H)-piridona (14)

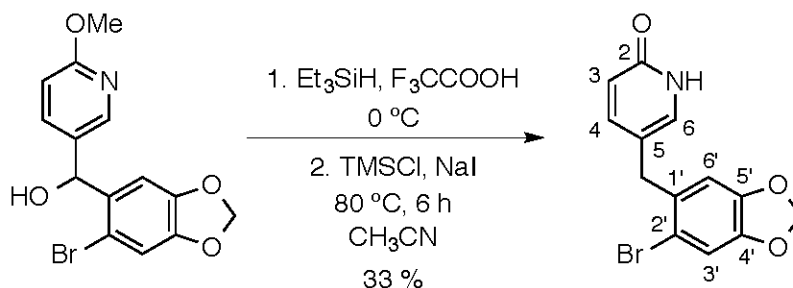


Se preparó de acuerdo al procedimiento general C. NaI (0.452 g, 3.0 mmol, 5.0 eq.) y alcohol **55** (0.130 g, 0.6 mmol, 1.0 eq.) en CH₃CN anhidro recién destilado (10 mL). Et₃SiH (0.3 mL, 1.878 mmol, 3.1 eq.) se adicionó gota a gota. CF₃COOH (0.14 mL, 1.8 mmol, 3.0 eq.) se adicionó de la misma manera. Se adicionó lentamente TMSCl (0.5 mL, 4.0 mmol, 6.6 eq.). Se extrajo 3 veces con AcOEt (10 mL). El crudo se purificó por cromatografía en columna (AcOEt). Se obtuvo un sólido cristalino blanco **14** (0.5 g, 0.27 mmol), en 45% de rendimiento, pf 148–149 °C. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (pastilla KBr) 2771br (C–H st), 1653vs (C=O st), 1611s (ar C–C), 1544s (esqueleto de anillo de piridona γ), 1465m (CH₂ δ), 1232w (C–N st), 798s (ar C–H δ oop), 696s (ar C–C γ). δ ¹H (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 7.32 (1 H, dd, ⁴J_{4,3} = 9.4 Hz, ⁴J_{4,6} = 2.5 Hz, C(4)H), 7.32–7.28 (2 H, m, C(3')H, C(5')H), 7.24–7.21 (1 H, m, C(4')H), 7.16–7.14 (2 H, m, C(2')H, C(6')H), 7.12 (1 H, d, ⁴J_{6,4} = 2.5 Hz, C(6)H), 6.52 (1 H, d, ³J_{3,4} = 9.4 Hz, C(3)H), 3.73br (2 H, s, –CH₂–Ar). δ ¹³C (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 164.8 (C2), 143.6 (C4), 139.4 (C1'), 132.8 (C6), 128.90 (C2', C6'), 128.88 (C3', C5'), 126.8 (C4'), 120.3 (C3), 120.0 (C5), 37.7 (–CH₂–Ar). DART-MS: M+H⁺: 186 (*m/z*). HRMS-ESI: Calculado para C₁₂H₁₂NO [M+H]⁺: 186.0919 encontrado 186.0916. *R_f*(AcOEt): 0.1.

10.6.3.2 **5-(2,6-Dimetilbencil)-2(1H)-piridona (16)**

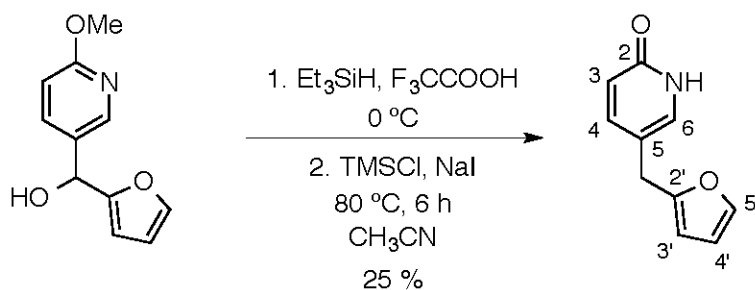
Se preparó de acuerdo al procedimiento general C. NaI (2.4 g, 16.0 mmol, 3.3 eq.) y alcohol **57** (1.192 g, 4.9 mmol, 1.0 eq.) en CH_3CN anhidro recién destilado (40 mL). Et_3SiH (2.5 mL, 15.7 mmol, 3.3 eq.) se adicionó gota a gota. CF_3COOH (1.15 mL, 15.0 mmol, 3.1 eq.) se adicionó de la misma manera. Se adicionó lentamente TMSCl (2.0 mL, 15.8 mmol, 3.2 eq.). Se extrajo 3 veces con AcOEt (40 mL). El sólido cristalino resultante se purificó por recristalización con acetona. Se obtuvieron cristales blancos **16** (0.524 g, 2.4 mmol), en 50% de rendimiento, mp 210 °C. $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (pastilla KBr) 2737br (C–H st), 1666s (C=O st), 1623m, 1598m (ar C–C), 1539m (esqueleto de anillo de piridona γ), 1468s (CH_2 δ), 1422m (CH_3 γ as), 1229m (C–N st), 797m (ar C–H γ oop), 516s (ar C–C γ). δ ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, Me_4Si): 11.30br (1 H, s, NH), 7.19 (1 H, dd, $^3J_{4,3} = 9.4$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.7$ Hz, C(4)H), 7.09–7.00 (3 H, m, Ph), 6.66 (d, $^4J_{6,4} = 2.6$ Hz, C(6)H), 6.28 (1 H, d, $^3J_{3,4} = 9.4$ Hz, C(3)H), 3.71 (2 H, s, $-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 2.20 (6 H, s, CH_3-Ph). δ ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, Me_4Si): 161.6 (C2), 141.9 (C4), 136.4 (C2', C6'), 135.7 (C1'), 131.8 (C6), 128.1 (C3', C5'), 126.3 (C4'), 119.9 (C3), 115.7 (C5), 30.0 ($-\text{CH}_2-\text{Ar}$), 19.6 (CH_3-Ph). DART-MS: $\text{M}+\text{H}^+$: 214 (m/z). HRMS-ESI: Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 214.1232, encontrado 214.1224. $R_f(\text{AcOEt})$: 0.1.

10.6.3.3 5-(6-Bromo-3,4-(metilenedioxi)-bencil)-2(1H)-piridona (61)

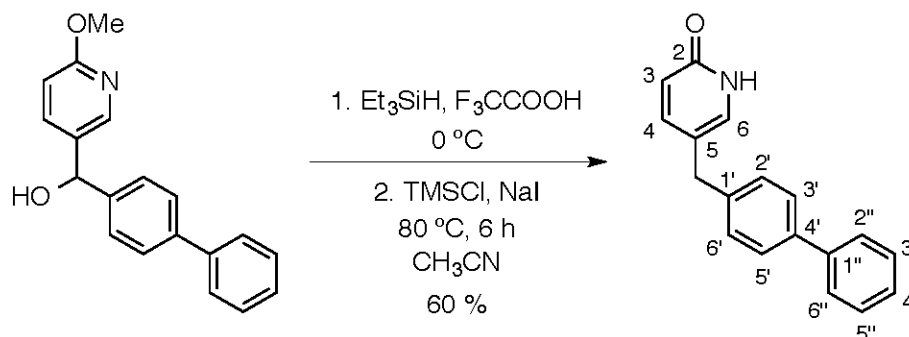


Se preparó de acuerdo al procedimiento general C. NaI (2.1 g, 14.0 mmol, 5.0 eq.) y alcohol **58** (0.94 g, 2.8 mmol, 1.0 eq.) en CH_3CN anhidro recién destilado (20 mL). Et_3SiH (0.97 g, 1.3 mL, 8.4 mmol, 3.0 eq.) se adicionó gota a gota. CF_3COOH (0.96 g, 0.6 mL, 8.4 mmol, 3.0 eq.) se adicionó de la misma manera. Se adicionó lentamente TMSCl (1.8 g, 2.1 mL, 16.8 mmol, 6.0 eq.). Se extrajo 3 veces con AcOEt (40 mL). El crudo se purificó por columna (Hex/AcOEt 20:80). Se obtuvieron cristales blancos **61** (0.30 g, 0.98 mmol), en 33% de rendimiento, mp 206 °C. $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (pastilla KBr) 2793br (C–H st), 1658vs (C=O st), 1627vs (ar C–C), 1543m, 1474vs, 1418m (esqueleto de anillo de piridona γ), 1225m (C–N st), 1110m (C–O st), 1036m (C–Br st) (C–O–C st sy, acetal), 916m (C–O–C st as, acetal), 874s (CH δ oop), 487vs (ar C–C γ). δ ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, Me_4Si): 11.42br (1 H, s, NH), 7.29 (1 H, dd, $^3J_{4,3} = 9.4$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.7$ Hz, C(4)H), 7.18 (1 H, s, C(3')H), 7.14-7.09 (1 H, m, C(6)H), 6.96 (1 H, s, C(6')H), 6.28 (1 H, dd, $^3J_{3,4} = 9.4$ Hz, $^5J_{3,6} = 0.6$ Hz, C(3)H), 6.04 (2 H, s, O– CH_2 –O), 3.67 (2 H, s, – CH_2 –Ar). δ ^{13}C (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, Me_4Si): 161.6 (C2), 147.3 (C4'), 146.9 (C5'), 142.1 (C4), 133.3 (C6), 132.4 (C1'), 119.9 (C3), 116.0 (C5), 113.7 (C2'), 112.3 (C3'), 110.5 (C6'), 101.9 (O– CH_2 –O), 36.2 (– CH_2 –Ar). ESI-MS: $\text{M}+\text{H}^+$: 308, 310 (m/z). HRMS-ESI: Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrNO}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 307.9922, encontrado 307.9926. R_f ($\text{hexano}/\text{AcOEt}$ 30:70): 0.1.

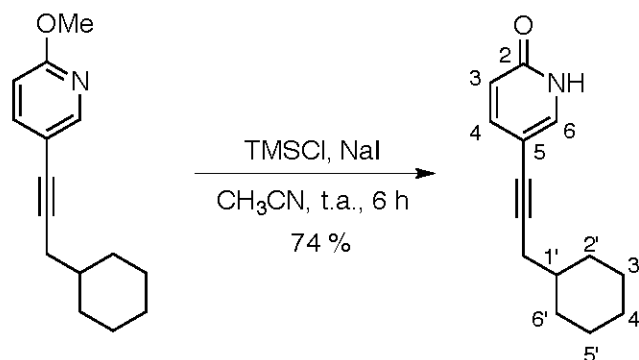
10.6.3.4 5-(Furan-2-yl)-2(1H)-piridona (20)



Se preparó de acuerdo al procedimiento general C. NaI (2.25 g, 15.0 mmol, 3.0 eq.) y alcohol **59** (1.02 g, 5.0 mmol, 1.0 eq.) en CH_3CN anhidro recién destilado (80 mL). Et_3SiH (2.4 mL, 12.4 mmol, 3.0 eq.) se adicionó gota a gota. CF_3COOH (1.1 mL, 15.0 mmol, 3.0 eq.) se adicionó de la misma manera. Se adicionó lentamente TMSCl (1.9 mL, 15.0 mmol, 3.0 eq.). Se extrajo 3 veces con AcOEt (50 mL). El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (AcOEt 100 %). Se obtuvo un sólido cristalino color café-ámbar **20** (0.218 g, 1.25 mmol), en 25% de rendimiento. δ ^1H (400 MHz, DMSO-d_6 , Me_4Si): 7.53 (1 H, dd, $^3J_{3',4'} = 1.9$ Hz, $^4J_{3',5'} = 0.9$ Hz, C(3')H), 7.30 (1 H, dd, $^3J_{4,3} = 9.4$ Hz, $^4J_{4,6} = 2.7$ Hz, C(4)H), 7.23-7.20 (1 H, m, C(6)H), 6.35 (1 H, dd, $^3J_{4',5'} = 3.2$ Hz, $^3J_{4',3'} = 1.9$ Hz, C(4')H), 6.29 (1 H, dd, $^3J_{3,4} = 9.4$ Hz, $^5J_{3,6} = 0.7$ Hz, C(3)H), 6.10-6.08 (1 H, m, C(5')H), 3.70 (2 H, s, $-\text{CH}_2-\text{Ar}$). δ ^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6 , Me_4Si): 161.7 (C5), 153.8 (C2'), 142.3 (C4), 141.9 (C3'), 133.4 (C6), 119.8 (C3), 114.7 (C2), 110.4 (C4'), 106.1 (C5'), 29.1 ($-\text{CH}_2-\text{Ar}$).

10.6.3.5 **5-(4-Fenilbencil)-2(1H)-piridona (21)**

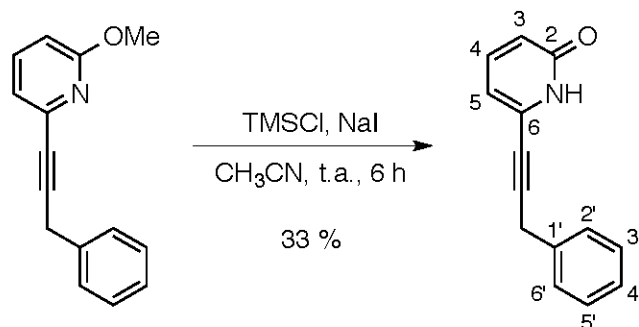
Se preparó de acuerdo al procedimiento general C. NaI (3.1 g, 20.7 mmol, 5.0 eq.) y alcohol **60** (1.14 g, 4.1 mmol, 1.0 eq.) en CH₃CN anhidro recién destilado (50 mL). Et₃SiH (2.0 mL, 12.4 mmol, 3.0 eq.) se adicionó gota a gota. CF₃COOH (1.0 mL, 12.4 mmol, 3.0 eq.) se adicionó de la misma manera. Se adicionó lentamente TMSCl (3.7 mL, 25.0 mmol, 6.0 eq.). Se extrajo 3 veces con AcOEt (10 mL). La fase orgánica se filtró inmediatamente debido a la aparición de cristales del producto. No fue necesario realizar purificación. Se obtuvo un sólido cristalino blanco **21** (0.64 g, 2.5 mmol), en 60% de rendimiento, *mp* 222 °C. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (pastilla KBr) 2803br (C–H st), 1656s (C=O st), 1620s (ar C–C), 1544m, 1482m, 1422w (esqueleto de anillo de piridona γ), 1227w (C–N st), 1126m (C–O st), 827m (CH δ oop), 749s (ar C–H δ oop), 496s (ar C–C γ). δ ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆, Me₄Si): 11.39br (1 H, s, NH), 7.58–7.55 (2 H, m, C(3')H, C(5')H), 7.54–7.51 (2 H, m, C(2')H, C(6')H), 7.40–7.37 (2 H, m, C(3'')H, C(5'')H), 7.30–7.27 (1 H, m, C(4'')H), 7.26 (1 H, dd, ³*J*_{4,3} = 9.4 Hz, ⁴*J*_{4,6} = 2.6 Hz, C(4)H), 7.25 (2 H, m, C(2'')H, C(6'')H), 7.21 (1 H, d, ⁴*J*_{6,4} = 2.6 Hz, C(6)H), 6.23 (1 H, d, ³*J*_{3,4} = 9.4 Hz, C(3)H), 3.65 (2 H, s, –CH₂–Ar). δ ¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆, Me₄Si): 161.8 (C2), 142.6 (C4), 140.02 (C1'), 139.96 (C1''), 138.1 (C4'), 133.1 (C6), 129.1 (C2'', C6''), 128.9 (C3'', C5''), 127.3 (C4''), 126.8 (C2', C6'), 126.5 (C3', C5'), 120.0 (C3), 117.6 (C5), 36.0 (–CH₂–Ar). EI-MS: M⁺: 261 (*m/z*). HRMS-ESI: Calculado para C₁₈H₁₆NO [M+H]⁺: 262.1232, encontrado 262.1223. *R*_f(AcOEt/MeOH 90:10): 0.2.

10.6.3.6 **5-(3-Ciclohexil-propin-1-il)-2(1H)-piridona (31)**

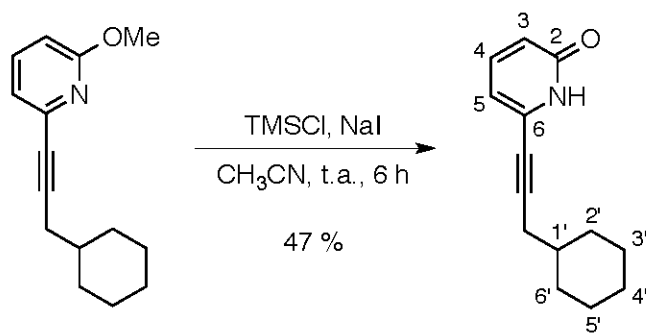
Se sintetizó siguiendo el procedimiento general D. Compuesto **76** (0.459 g, 2.0 mmol, 1.0 eq.) disuelto en acetonitrilo recién destilado anhidro (20 mL); NaI (0.900 g, 6.0 mmol, 3.0 eq.); TMSCl (0.667 g, 6.0 mmol, 3.0 eq.). El crudo se purificó por cromatografía en columna (Hex/AcOEt 95:05 → 50:50). Se obtuvo un sólido cristalino blanco **31** (0.319 g, 1.482 mmol), en 74 % de rendimiento, pf 136–137 °C. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (pastilla KBr) 2919vs y 2847vs (ciclohexilo C–H st), 2678br (C–H st), 1652m (C=O st), 1605m , 1540w (N–C=O st), 1478w, 1449w (esqueleto de anillo de piridina γ), 1420w (CH₂ δ), 1255w, 1221w (C–N st), 894m, 832m (CH δ oop). δ ¹H (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 7.49–7.47 (2 H, m, C(4)H, C(6)H), 6.55 (1 H, d, ³J_{3,4} = 10.2 Hz, C(3)H), 2.25 (2 H, d, ³J_{CH₂,1'} = 6.6 Hz, ≡C–CH₂), 1.87–1.63 (5 H, m, Cy), 1.57–1.47 (1 H, m, C(1')H), 1.32–0.96 (5 H, m, Cy). δ ¹³C (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 163.5 (C2), 145.0 (C4), 137.4 (C6), 119.9 (C5), 105.5 (C3), 90.6 (≡C–CH₂), 76.4 (Pyr–C≡), 37.5 (Cy), 32.9 (Cy), 27.3 (Cy), 26.4 (Cy), 26.3 (≡C–CH₂). EI-MS: M+H⁺: 216 (*m/z*). HRMS-ESI: Calculado para C₁₄H₁₈NO [M+H]⁺: 216.1388, encontrado 216.1387. *R_f*(Hex/AcOEt 50:50): 0.25.

10.6.4 2(1H)-Piridonas 6-sustituídas

10.6.4.1 6-(3-Fenil-propin-1-il)-2(1H)-piridona (33)

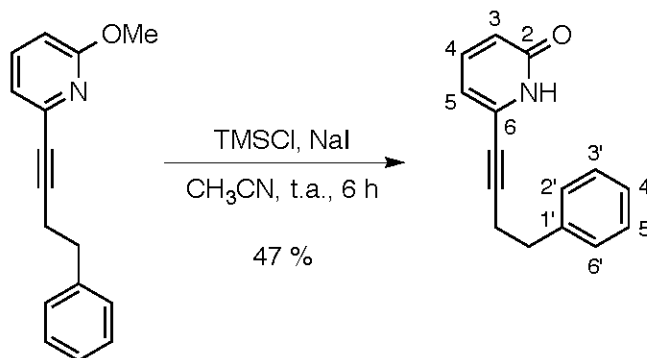


Preparado de acuerdo al procedimiento general D. Compuesto **79** (0.227 g, 1.0 mmol, 1.0 eq.) disuelto en acetonitrilo recién destilado (10 mL); NaI (0.450 g, 3.0 mmol, 3.0 eq.); TMSCl (0.326 g, 3.0 mmol, 3.0 eq.). El crudo se purificó por recristalización por par de disolventes (CH₂Cl₂/Hexano). Se obtuvieron cristales de color café **33** (0.069 g, 0.33 mmol), en 33 % de rendimiento, pf 85–88 °C. $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (pastilla KBr) 2784br (C–H st), 2236w (C≡C st), 1642vs (C=O st), 1544s (N–C=O, st), 1447 (NH δ ip), 795vs, 732vs (NH δ oop). δ ¹H (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 7.43–7.40 (2 H, m, C(2')H, C(6')H), 7.36–7.32 (2 H, m, C(3')H, C(5')H), 7.353 (1 H, dd, ³J_{4,3} = 9.2 Hz, ³J_{4,5} = 6.9 Hz, C(4)H) 7.28–7.24 (1 H, m, C(4')H), 6.58 (1 H, dd, ³J_{3,4} = 9.2 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.0 Hz, C(3)H), 6.38 (1 H, dd, ³J_{5,4} = 6.9 Hz, ⁴J_{5,3} = 1.0 Hz, C(5)H), 3.86 (2 H, s, ≡C–CH₂). δ ¹³C (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 164.8 (C2), 140.9 (C4), 135.3 (C1'), 129.8 (C6), 128.8 (C2', C6'), 128.2 (C3', C5'), 127.1 (C4'), 120.8 (C3), 111.3 (C5), 93.9 (≡C–CH₂), 76.0 (Pyr–C≡), 25.9 (≡C–CH₂). DART-MS: [M+H]⁺: 210 (*m/z*). HRMS-ESI: Calc. para C₁₄H₁₂NO [M+H]⁺: 210.0919, encontrado 210.0917. *R*_f (hexano/AcOEt 30:70): 0.21.

10.6.4.2 **6-(3-Ciclohexil-propin-1-il)-2(1H)-piridona (34)**

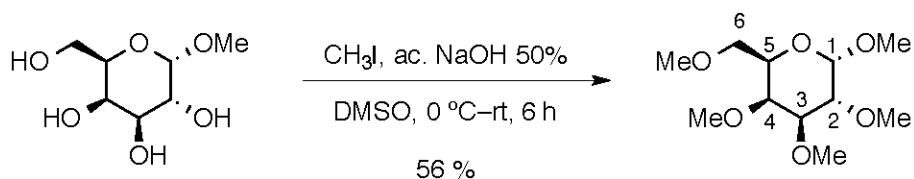
Preparado de acuerdo al procedimiento general D. Compuesto **80** (0.459 g, 2.0 mmol, 1.0 eq.) disuelto en acetonitrilo recién destilado (10 mL); NaI (0.900 g, 6.0 mmol, 3.0 eq.); TMSCl (0.652 g, 6.0 mmol, 3.0 eq.). El crudo se purificó por columna (hexano/AcOEt 60:40). Se obtuvo el compuesto **34** como un sólido cristalino color amarillo (0.202 g, 0.94 mmol), en 47 % de rendimiento, *mp* 110 °C. Encontrado: C, 77.9; H, 7.5; N, 6.5. Calc. para C₁₄H₁₇NO: C, 78.1; H, 8.0; N, 6.5%. $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (pastilla KBr) 3291br (N–H st), 2920s, 2850s (ciclohexilo C–H st), 2227w (C≡C st), 1765w, 1647vs (C=O st), 1544s (N–C=O st), 1447 (NH δ ip) 794vs, 721vs (NH δ oop). $\delta^1\text{H}$ (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 7.33 (1 H, dd, $^3J_{4,3} = 9.2$ Hz, $^3J_{4,5} = 6.9$ Hz, C(4)H), 6.53 (1 H, dd, $^3J_{3,4} = 9.2$ Hz, $^4J_{3,5} = 1.0$ Hz, C(3)H), 6.32 (1 H, dd, $^3J_{5,4} = 6.9$ Hz, $^4J_{5,3} = 1.0$ Hz, C(5)H), 2.32 (2 H, d, $^3J_{\text{CH}_2,1'} = 6.7$ Hz, ≡C–CH₂), 1.91–1.81 (2 H, m, Cy), 1.74 (2 H, m, Cy), 1.67 (1 H, m, Cy), 1.59 (1 H, m, Cy), 1.27 (2 H, m, Cy), 1.17 (1 H, m, Cy), 1.06 (2 H, m, Cy). $\delta^{13}\text{C}$ (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 164.6 (C=O), 140.9 (C4), 130.2 (C6), 120.4 (C3), 110.9 (C5), 95.9 (≡C–CH₂), 75.1 (Pyr–C≡), 37.2 (Cy), 32.8 (Cy), 27.3 (Cy), 26.3 (Cy), 26.2 (Cy). DART-MS: [M+H]⁺: 216 (*m/z*). HRMS-ESI: Calc. para C₁₄H₁₈NO [M+H]⁺: 216.1388, encontrado 216.1388. *R_f* (hexano/AcOEt 60:40): 0.4.

10.6.4.3 6-(4-Fenilbutin-1-il)-2(1H)-piridona (35)

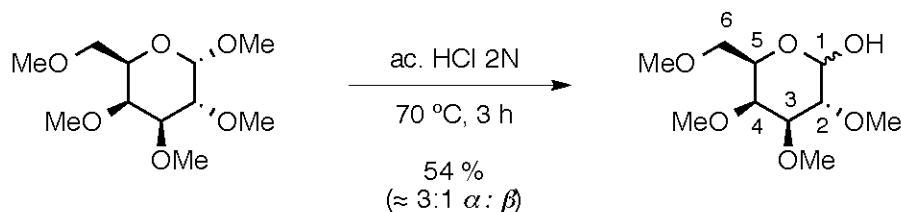


Preparado de acuerdo al procedimiento general D. Compuesto **81** (0.830 g, 3.5 mmol, 1.0 eq.) disuelto en acetonitrilo recién destilado (20 mL); NaI (1.573 g, 10.5 mmol, 3.0 eq.); TMSCl (1.140 g, 10.5 mmol, 3.0 eq.). El crudo se purificó por columna (hexano/AcOEt 50:50). Se obtuvo el compuesto **35** como un producto cristalino incoloro (0.367 g, 1.64 mmol), con 47 % de rendimiento, *mp* 139 °C. Encontrado: C, 79.9; H, 5.8; N, 6.2. Calc. para C₁₅H₁₃NO: C, 80.7; H, 5.9; N, 6.3%. $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (pastilla KBr) 2780br (C–H st), 2227w (C=C st), 1633vs (C=O st), 1543s (N–C=O st), 1452 (NH δ ip), 796vs, 718vs (NH δ oop). δ ¹H (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 7.32 (1 H, dd, ³J_{4,3} = 9.2 Hz, ³J_{4,5} = 6.9 Hz, C(4)H), 7.32–7.29 (2 H, m, C(2')H, C(6')H), 7.27–7.25 (2 H, m, C(3')H, C(5')H), 7.24–7.21 (1 H, m, C(4')H), 6.56 (1 H, dd, ³J_{3,4} = 9.2 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.0 Hz, C(3)H), 6.29 (1 H, dd, ³J_{5,4} = 6.9 Hz, ⁴J_{5,3} = 1.0 Hz, C(5)H), 2.93 (2 H, t, ³J_{CH₂,CH₂} = 7.5 Hz, –CH₂Ph), 2.72 (2 H, t, ³J_{CH₂,CH₂} = 7.5 Hz, ≡C–CH₂–). δ ¹³C (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 164.7 (C2), 140.9 (C4), 140.2 (C2', C6'), 129.9 (C6), 128.6 (C3', C5'), 126.6 (C4'), 120.7 (C3), 111.1 (C5), 95.8 (≡C–CH₂), 74.9 (Pyr–C=), 34.5 (–CH₂Ph), 21.8 (≡C–CH₂). DART-MS: [M+H]⁺: 224 (*m/z*). HRMS-ESI⁺: Calc. para C₁₅H₁₄NO [M+H]⁺: 224.1075, encontrado 224.1075. EI-MS: M⁺: 223 (*m/z*). *R_f* (hexano/AcOEt 30:70): 0.19.

10.6.5 Carbohidratos

10.6.5.1 Metil 2,3,4,6-tetra-O-metil- α -D-galactopiranosido (37)

En un matraz bola se disolvió metil α -D-galactopiranosido (**36**) (3.0 g, 15.5 mmol, 1.0 eq.) en DMSO (20 mL). La mezcla se enfrió en un baño de hielo a 0 °C y se agregó lentamente una solución acuosa 50% w/w NaOH (10 mL, 250 mmol, 16.0 eq.). Después de que se formara una suspensión gelatinosa, se adicionó gota a gota CH_3I (27.36 g, 193.0 mmol, 12.5 eq.) y se dejó en agitación por 6 h a 0 °C. La reacción se terminó con agua (50 mL), y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (3 \times 30 mL). Las fases orgánicas se secaron con Na_2SO_4 y se evaporaron. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 90:10 \rightarrow 70:30). Se obtuvo el producto permetilado **37** (2.172 g, 8.7 mmol), en 56 % de rendimiento como un aceite amarillo. Los datos obtenidos fueron consistentes con los datos anteriormente reportados.^[38,127,128] Encontrado: C, 52.35; H, 8.8. Calc. para $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_6$: C, 52.8; H, 8.9%. $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ (película) 2910br (C–H st, OCH_3), 2829vs (C–H st, acetal), 1450s (CH_3 δ as), 1359s (CH_3 δ sy), 1200vs (C–O st as), 1098vs, 1052vs (CH–O–CH st as), 954s (O–CH–O st sy). δ ^1H (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 4.87 (1 H, d, $^3J_{1,2} = 3.7$ Hz, C(1)H), 3.85 (1 H, ddd, $^3J_{5,6} = 7.0$ Hz, $^3J_{5,6} = 6.6$ Hz, $^3J_{5,4} = 1.0$ Hz, C(5)H), 3.69 (1 H, dd, $^3J_{4,3} = 3.0$ Hz, $^3J_{4,5} = 1.0$ Hz, C(4)H), 3.64 (1 H, dd, $^3J_{2,3} = 10.0$ Hz, $^3J_{2,1} = 3.7$ Hz, C(2)H), 3.57 (3 H, s, C(4) OCH_3), 3.56 (1 H, dd, $^3J_{6,6} = 9.5$ Hz, $^3J_{6,5} = 6.6$ Hz, C(6)H), 3.54 (1 H, dd, $^3J_{3,2} = 10.0$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.0$ Hz, C(3)H), 3.520 (1 H, dd, $^3J_{6,6} = 9.5$ Hz, $^3J_{6,5} = 7.0$ Hz, C(6)H), 3.518 (3 H, s, C(2) OCH_3), 3.516 (3 H, s, C(3) OCH_3), 3.42 (3 H, s, C(1) OCH_3), 3.41 (3 H, s, C(6) OCH_3). δ ^{13}C (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 98.1 (C1), 80.5 (C3), 78.0 (C2), 76.3 (C4), 71.4 (C6), 69.0 (C5), 61.5 (C(4) OCH_3), 59.3 (C(6) OCH_3), 59.1 (C(3) OCH_3), 58.3 (C(2) OCH_3), 55.4 (C(1) OCH_3). FAB $^+$ -MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 251 (m/z). R_f (hexano/AcOEt 70:30): 0.4

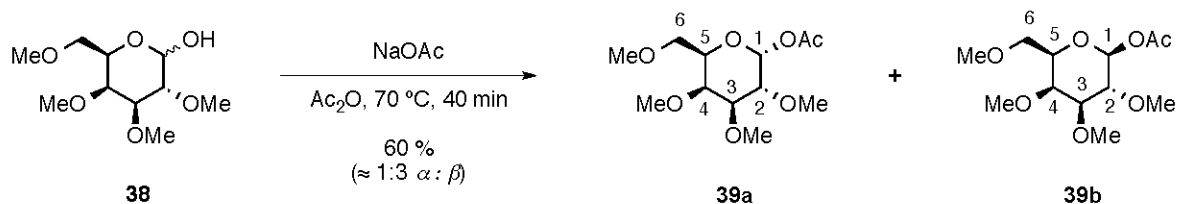
10.6.5.2 **2,3,4,6-Tetra-O-metil- α/β -D-galactosa (38)**

En un matraz bola con una trampa *Dean-Stark* ajustada a éste, se disolvió al carbohidrato permetilado **37** (1.5 g, 6.0 mmol, 1.0 eq.) en una solución acuosa 2 N HCl (30 mL, 60.0 mmol, 10.0 eq.). La mezcla se calentó a 70 °C por 3 h. Posteriormente se neutralizó con NaHCO₃ sólido y se extrajo con CH₂Cl₂ (6 × 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron en Na₂SO₄ y se evaporaron. La mezcla de crudo, la cual contenía los epímeros α y β en una proporción $\alpha : \beta \approx 3:1$, se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/AcOEt 30:70). Se obtuvo el producto hidrolizado **38** (0.767 g, 3.2 mmol), en 54 % de rendimiento como un aceite incoloro. Los datos analíticos obtenidos para esta mezcla fueron consistentes con los reportados anteriormente en la literatura.^[129]

$[\alpha]_D = +65.87$ (c 0.008 en CH₃CN). $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 3399br (O–H st), 2930br (OMe, C–H st), 2833w (C–H st, acetal), 1451 (CH₃ δ as), 1367 (Me δ sy), 1199w (C–O st as), 1064vs (CH–O–CH st as), 982s, 951s (O–CH–O st sy). δ ¹H (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 5.40 (1 H, d, ³J_{1,2} = 3.6 Hz, C(1 α)H), 4.55 (1 H, d, ³J_{1,2} = 7.5 Hz, C(1 β)H), 4.15–4.11 (1 H, m, C(5 α)H), 3.70 (1 H, dd, ³J_{4,3} = 2.8 Hz, ³J_{4,5} = 1.0 Hz, C(4 α)H), 3.64 (1 H, dd, ³J_{2,3} = 7.0 Hz, ³J_{2,1} = 3.6 Hz, C(2 α)H), 3.63 (3 H, s, C(β)OCH₃), 3.61 (d, ³J_{4,5} = 3.6 Hz, C(4 β)H), 3.57–3.51 (6 H, m, C(3 α)H, C(5 β)H, C(6 α)H, C(6 β)H), 3.565 (3 H, s, C(α)OCH₃), 3.56 (3 H, s, C(β)OCH₃), 3.527 (3 H, s, C(α)OCH₃), 3.525 (3 H, s, C(α)OCH₃), 3.52 (3 H, s, C(β)OCH₃), 3.395 (3 H, s, C(α)OCH₃), 3.392 (3 H, s, C(β)OCH₃), 3.29 (1 H, dd, ³J_{2,3} = 9.7 Hz, ³J_{2,1} = 7.5 Hz, C(2 β)H), 3.17 (1 H, dd, ³J_{3,2} = 9.6 Hz, ³J_{3,4} = 3.1 Hz, C(3 β)H). δ ¹³C (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 97.45 (C1 β), 90.9 (C1 α), 83.9 (C3 β), 81.9 (C2 β), 79.9 (C3 α), 78.0 (C2 α), 76.1 (C4 α), 75.0 (C4 β), 73.1 (C5 β), 71.4 (C6 α), 71.0 (C6 β), 69.0 (C5 α), 61.21 (OCH₃- α), 61.16 (OCH₃- β), 60.7 (OCH₃- β), 59.1 (OCH₃- α,β), 58.8 (OCH₃- α),

58.1 (OCH_3 - β), 58.0 (OCH_3 - α). FAB⁺-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 237, 219, 187, 111, 101 (m/z). R_f (hexano/AcOEt 50:50): 0.14.

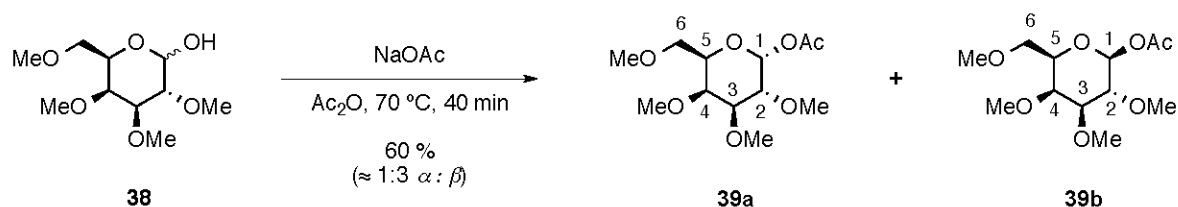
10.6.5.3 Acetil 2,3,4,6-tetra-O-metil- β -D-galactopiranosido (39b)



En un matraz bola se disolvió acetato de sodio (0.25 g, 3.0 mmol, 1.0 eq.) en anhídrido acético (5.5 mL, 19 mmol, 6.3 eq.), y la solución se calentó a 70 °C por 20 min. Posteriormente se adicionó el carbohidrato hidrolizado **38** (0.730 g, 3.1 mmol, 1.1 eq.) y la mezcla de reacción se continuó calentando a la misma temperatura por 20 min adicionales. La mezcla se terminó con 20 mL de solución acuosa 2 N NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron. Se obtuvo el crudo de reacción con la mezcla de epímeros α , β (0.250 g, 0.9 mmol), en rendimiento de 60 %, en una relación $\alpha : \beta = 1 : 3$. La mezcla de reacción se separó por cromatografía en columna de gel de sílice. (hexano/AcOEt 50:50) para obtenerse **39b** como un sólido blanco. $[\alpha]_D = +3.1$ (c 0.008 in CH_3CN). Encontrado: C, 51.8; H, 8.0. Calc. para $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_7$: C, 51.8; H, 8.0%. $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$ 2918w (C–H st, OCH_3), 2823w (C–H st, acetal), 1753s (C=O st), 1225s (C–O st as), 1101s, 1075vs, 1040vs (CH–O–CH st as), 948 (O–CH–O st sy). $\delta^1\text{H}$ (500 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 5.44 (1 H, d, $^3J_{1,2} = 8.0$ Hz, C(1)H), 3.70 (1 H, dd, $^3J_{4,3} = 3.0$ Hz, $^3J_{4,5} = 0.9$ Hz, C(4)H), 3.63 (1 H, ddd, $^3J_{5,6a} = 7.8$ Hz, $^3J_{5,6b} = 5.3$ Hz, $^3J_{5,4} = 0.9$ Hz, C(5)H), 3.58 (1 H, dd, $^2J_{6a,6b} = 9.0$ Hz, $^3J_{6a,5} = 7.8$ Hz, C(6)H_a), 3.58 (3 H, s, C(4) OCH_3), 3.55 (3 H, s, C(2) OCH_3), 3.54 (3 H, s, C(3) OCH_3), 3.51 (1 H, dd, $^2J_{6b,6a} = 9.0$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.3$ Hz, C(6)H_b), 3.48 (1 H, dd, $^3J_{2,3} = 9.7$ Hz, $^3J_{2,1} = 8.0$ Hz, C(2)H), 3.38 (3 H, s, C(6) OCH_3), 3.23 (1 H, dd, $^3J_{3,2} = 9.7$ Hz, $^3J_{3,4} = 3.0$ Hz, C(3)H), 2.12 (3 H, s, C(1) $\text{OC}=\text{OCH}_3$). $\delta^{13}\text{C}$ (125 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 169.5 ($\text{C}=\text{O}$), 94.4 (C1), 84.1

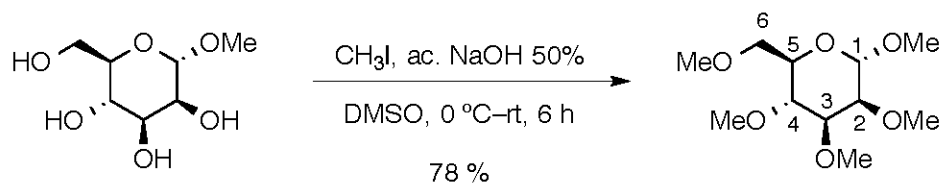
(C3), 79.5 (C2), 74.5 (C4), 73.8 (C5), 70.1 (C6), 61.4 (C(4)OCH₃), 61.0 (C(2)OCH₃), 59.3 (C(6)OCH₃), 58.4 (C(3)OCH₃), 21.2 (C(1)C=OCH₃). FAB⁺-MS: [M-H⁺]: 277, 219, 187, 111, 101 (*m/z*). *R_f* (hexano/AcOEt 70:30): 0.6.

10.6.5.4 Acetil 2,3,4,6-tetra-O-metil- α -D-galactopiranosido (39a)

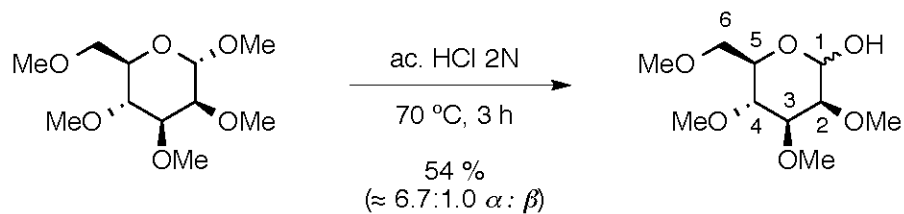


Líquido incoloro **39a**. Encontrado: C, 51.65; H, 8.0. Calc. para C₁₂H₂₂O₇: C, 51.8; H, 8.0%. δ ¹H (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 6.37 (1 H, d, ³J_{1,2} = 3.7 Hz, C(1)H), 3.96 (1 H, ddd, ³J_{5,6a} = 7.5 Hz, ³J_{5,6b} = 5.7 Hz, ³J_{5,4} = 1.0 Hz, C(5)H), 3.77 (1 H, dd, ³J_{4,3} = 2.8 Hz, ³J_{4,5} = 1.0 Hz, C(4)H), 3.73 (1 H, dd, ³J_{2,3} = 10.2 Hz, ³J_{2,1} = 3.7 Hz, C(2)H), 3.58 (3 H, s, C(4)OCH₃), 3.55 (1 H, dd, ²J_{6a,6b} = 9.3 Hz, ³J_{6a,5} = 7.5 Hz, C(6)H_a), 3.54 (3 H, s, C(3)OCH₃), 3.52 (1 H, dd, ³J_{3,2} = 10.2 Hz, ³J_{3,4} = 2.8 Hz, C(3)H), 3.48 (1 H, dd, ²J_{6b,6a} = 9.3 Hz, ³J_{6b,5} = 5.7 Hz, C(6)H_b), 3.47 (3 H, s, C(2)OCH₃), 3.39 (3 H, s, C(6)OCH₃), 2.12 (3 H, s, C(1)C=OCH₃). δ ¹³C (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 169.6 (C=O), 90.1 (C1), 80.0 (C3), 77.0 (C2), 75.4 (C4), 71.6 (C5), 70.7 (C6), 61.5 (C(4)OCH₃), 59.3 (C(6)OCH₃), 59.2 (C(2)OCH₃), 58.2 (C(3)OCH₃), 21.2 (C(1)OCH₃). *R_f* (hexano/AcOEt 50:50): 0.43.

10.6.5.5 Metil 2,3,4,6-tetra-O-metil- α -D-manopiranosido (**41**).^[129]

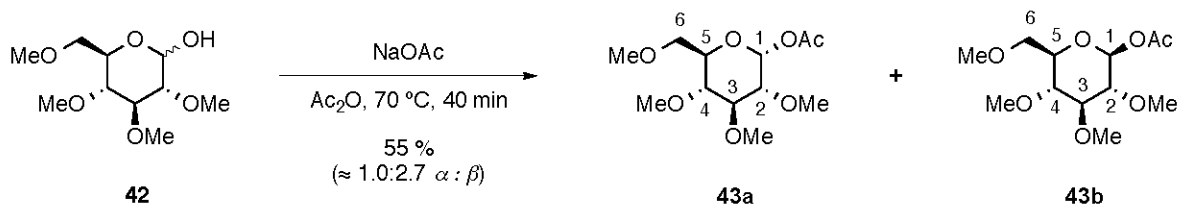


Se siguió el procedimiento usado para la síntesis del galactopiranosido permetilado **37**. Líquido amarillo, rendimiento 78 % de **41**. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (película) 2905br (C–H st, OCH₃), 2827vs (C–H st, acetal), 1449s (CH₃ δ as), 1377s (CH₃ δ sy), 1190m (C–O st as), 1090vs, 1059vs (CH–O–CH st as), 969s (O–CH–O st sy). δ H (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 4.80 (1 H, d, $^3J_{1,2} = 1.8$ Hz, C(1)H), 3.61–3.59 (2 H, m, C(6)H), 3.59–3.56 (1 H, m, C(5)H), 3.56 (1 H, dd, $^3J_{2,3} = 3.3$ Hz, $^3J_{2,1} = 1.8$ Hz, C(2)H), 3.52 (3 H, s, C(4)OCH₃), 3.49 (1 H, dd, $^3J_{3,4} = 9.3$ Hz, $^3J_{3,2} = 3.3$ Hz, C(3)H), 3.49 (3 H, s, C(3)OCH₃), 3.48 (3 H, s, C(2)OCH₃), 3.42 (1 H, dd, $^3J_{4,3} = 9.3$ Hz, $^3J_{4,5} = 9.3$ Hz, C(4)H), 3.41 (3 H, s, C(6)OCH₃), 3.38 (3 H, s, C(1)OCH₃). δ ¹³C (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 98.0 (C1), 83.6, (C3), 81.8 (C2), 79.5 (C4), 71.2 (C6), 70.0 (C5), 61.0 (C(4)OCH₃), 60.6 (C(6)OCH₃), 59.3 (C(2)OCH₃), 59.1 (C(3)OCH₃), 55.2 (C(1)OCH₃). FAB⁺-MS: [M–H⁺]: 251 (*m/z*). *R_f* (hexano/AcOEt 30:70): 0.46

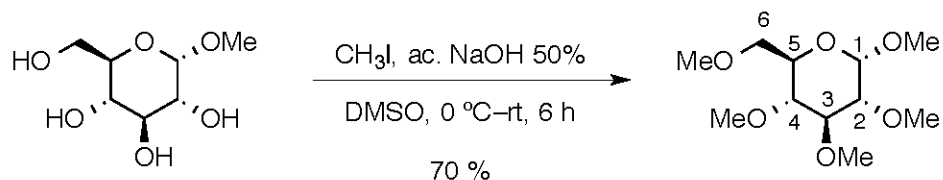
10.6.5.6 **2,3,4,6-Tetra-O-metil- α/β -D-manopiranososa (42).**^[129]

Se siguió el procedimiento usado para la síntesis del galactopiranosido hidrolizado **38**. Líquido incoloro, rendimiento 54 % de **42**. Relación $\alpha : \beta = 6.7 : 1.0$. δ ^1H (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 5.31 (1 H, dd, $^3J_{1,2} = 1.3$ Hz, C(1 α)H), 4.68 (1 H, dd, $^3J_{1,2} = 1.2$ Hz, C(1 β)H), 3.92 (1 H, ddd, $^3J_{5,4} = 9.6$ Hz, $^3J_{5,6b} = 6.9$ Hz, $^3J_{5,6a} = 2.2$ Hz, C(5 α)H), 3.66 (3 H, s, OCH_3 - β), 3.64–3.59 (6 H, m, C(2 α)H, C(3 α)H, C(6 α)H, C(5 β)H, C(2 β)H), 3.57 (1 H, dd, $^2J_{6b,6a} = 10.0$ Hz, $^3J_{6b,5} = 6.9$ Hz, C(6 β)H), 3.54 (3 H, s, OCH_3 - β), 3.53 (3 H, s, OCH_3 - β), 3.52 (3 H, s, OCH_3 - α), 3.51 (3 H, s, OCH_3 - α), 3.49 (3 H, s, OCH_3 - α), 3.44 (1 H, dd, $^3J_{4,5} = 9.5$ Hz, $^3J_{4,3} = 9.4$ Hz, C(4 β)H), 3.39 (3 H, s, OCH_3 - β), 3.38 (3 H, s, OCH_3 - α) 3.36–3.29 (1 H, m, C(4 α)H), 3.28 (1 H, m, C(5 β)H), 3.24 (1 H, dd, $^3J_{3,4} = 9.4$ Hz, $^3J_{3,2} = 2.9$ Hz, C(3 β)H). R_f (hexano/AcOEt 30:70): 0.23.

10.6.5.7 Acetil 2,3,4,6-tetra-O-metil- α -D-manopiranosido (43a)

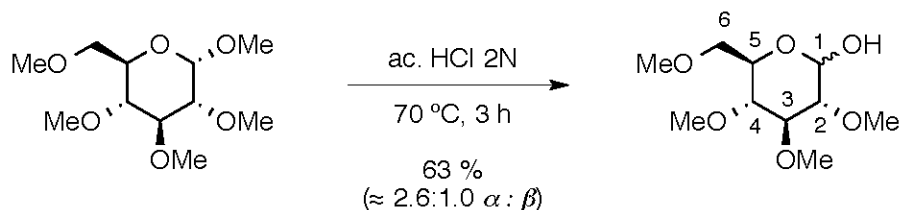


Se siguió el procedimiento usado para la síntesis del galactopiranosido acetilado **39**. Líquido incoloro **43a**, rendimiento 43 % de mezcla relación $\alpha : \beta = 3.6 : 1.0$. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ 2898m (C–H st, OCH₃), 2829m (C–H st, acetal), 1750s (C=O st), 1450w (CH₃ δ as), 1374w (Me δ sy), 1228s (C–O st as), 1110vs, 1089s, (CH–O–CH st as), 944vs (O–CH–O st sy). δ ¹H (400 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 6.22 (1 H, d, ³J_{1,2} = 2.1 Hz, C(1)H), 3.72–3.67 (1 H, m, C(5)H), 3.60–3.59 (2 H, m, C(6)H), 3.57 (1 H, m, C(2)H), 3.55–3.53 (1 H, m, C(4)H), 3.54 (3 H, s, OCH₃), 3.52 (3 H, s, OCH₃), 3.51 (3 H, s, OCH₃), 3.50–3.47 (1 H, m, C(3)H), 3.40 (3 H, s, OCH₃), 2.10 (3 H, s, OCH₃). δ ¹³C (100 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 169.1 (C=O), 91.2 (C1), 80.9 (C3), 76.2 (C2), 76.0 (C4), 74.1 (C5), 71.5 (C6), 60.9 (OCH₃), 59.4 (OCH₃), 59.1 (OCH₃), 58.0 (OCH₃), 21.2 (C=O–CH₃). FAB⁺-MS: M–H⁺: 277, 219, 187, 154, 111, 101 (*m/z*). *R_f* (hexano/AcOEt 50:50): 0.32

10.6.5.8 Metil 2,3,4,6-tetra-O-metil- α -D-glucopiranosido (45).^[129]


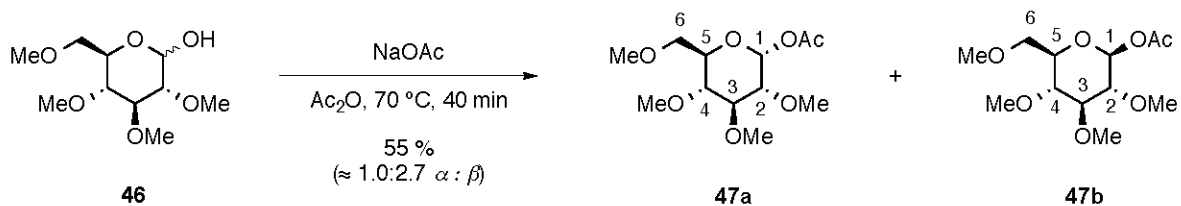
Se siguió el procedimiento usado para la síntesis del galactopiranosido permetilado **37**. Líquido amarillo, rendimiento 70 % de **45**. $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ (película) 2907br (C–H st, OCH₃), 2829vs (C–H st, acetal), 1448s (CH₃ δ as), 1375s (CH₃ δ sy), 1189m (C–O st as), 1096vs, 1043vs (CH–O–CH st as), 969s (O–CH–O st sy). δ ¹H (500 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 4.80 (1 H, d, ³J_{1,2} = 3.6 Hz, C(1)H), 3.62 (3 H, s, OCH₃), 3.60–3.59 (1 H, m, C(5)H), 3.58–3.57 (2 H, m, C(6)H), 3.54 (3 H, s, OCH₃), 3.51 (3 H, s, OCH₃), 3.49 (1 H, dd, ³J_{3,2} = 9.5 Hz, ³J_{3,4} = 9.4 Hz, C(3)H), 3.42 (3 H, s, OCH₃), 3.41 (3 H, s, OCH₃), 3.21 (1 H, dd, ³J_{2,3} = 9.6 Hz, ³J_{2,1} = 3.6 Hz, C(2)H), 3.21–3.16 (1 H, m, C(4)H). δ ¹³C (125 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 97.7 (C1), 81.3, (C3), 77.2 (C2), 76.6 (C4), 71.9 (C6), 71.3 (C5), 70.0 (C(3)OCH₃), 60.6 (C(4)OCH₃) 59.3 (C(6)OCH₃), 59.1 (C(2)OCH₃), 55.0 (C(1)OCH₃). FAB⁺-MS: [M–H⁺]: 251 (*m/z*). *R_f* (hexano/AcOEt 50:50): 0.30

10.6.5.9 **2,3,4,5-Tetra-O-metil- α/β -D-glucopiranososa (46).**^[129,130]



Se siguió el procedimiento usado para la síntesis del galactopiranosido hidrolizado **38**. Sólido cristalino de color amarillo, rendimiento 63 % de **46**. Relación $\alpha : \beta = 2.6 : 1.0$. δ ^1H (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 6.33 (1 H, d, $^3J_{1,2} = 3.6$ Hz, C(1 α)H), 4.58 (1 H, d, $^3J_{1,2} = 7.9$ Hz, C(1 β)H), 3.89 (1 H, dt, $^3J_{5,4} = 10.1$ Hz, $^3J_{5,6} = 3.3$ Hz, C(5 α)H), 3.64 (3 H, s, OCH_3 - α), 3.63 (3 H, s, OCH_3 - β), 3.65 (3 H, s, OCH_3 - β), 3.57 (2 H, d, $^3J_{6,5} = 3.3$ Hz, C(6 α)H), 3.57–3.51 (2 H, dd, $^3J_{6a,5} = 10.1$ Hz, $^3J_{6b,5} = 5.8$ Hz, C(6 β)H) 3.55 (3 H, s, OCH_3 - α), 3.533 (3 H, s, OCH_3 - β), 3.528 (3 H, s, OCH_3 - α), 3.49 (1 H, d, $^3J_{3,2} = 9.4$ Hz, $^3J_{3,4} = 9.4$ Hz, C(3 α)H), 3.408 (3 H, s, OCH_3 - α), 3.404 (3 H, s, OCH_3 - β), 3.36 (1 H, m, C(5 β)H), 3.21 (1 H, dd, $^3J_{2,3} = 9.6$ Hz, $^3J_{2,1} = 3.6$ Hz, C(2 α)H), 3.17 (1 H, dd, $^3J_{4,5} = 10.1$ Hz, $^3J_{4,3} = 9.4$ Hz, C(4 α)H), 3.17 (1 H, dd, $^3J_{4,5} = 9.8$ Hz, $^3J_{4,3} = 9.0$ Hz, C(4 β)H), 3.10 (1 H, dd, $^3J_{3,4} = 9.0$ Hz, $^3J_{3,2} = 9.0$ Hz, C(3 β)H), 2.96 (1 H, dd, $^3J_{2,3} = 9.0$ Hz, $^3J_{2,1} = 7.9$ Hz, C(2 β)H). δ ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 97.2 (C1 β), 90.7 (C1 α), 86.5 (C3 β), 84.8 (C2 β), 83.2 (C3 α), 79.73 (C4 β), 79.68 (C4 α), 74.4 (C5 β), 71.6 (C6 β), 71.4 (C6 α), 69.9 (C5 α), 61.0 (OCH_3 - α), 60.9 (OCH_3 - β), 60.6 (OCH_3 - β), 60.55 (OCH_3 - α), 60.53 (OCH_3 - β), 59.27 (OCH_3 - β), 59.25 (OCH_3 - α), 58.9 (OCH_3 - α). R_f (hexano/AcOEt 50:50): 0.13 (α), 0.22 (β).

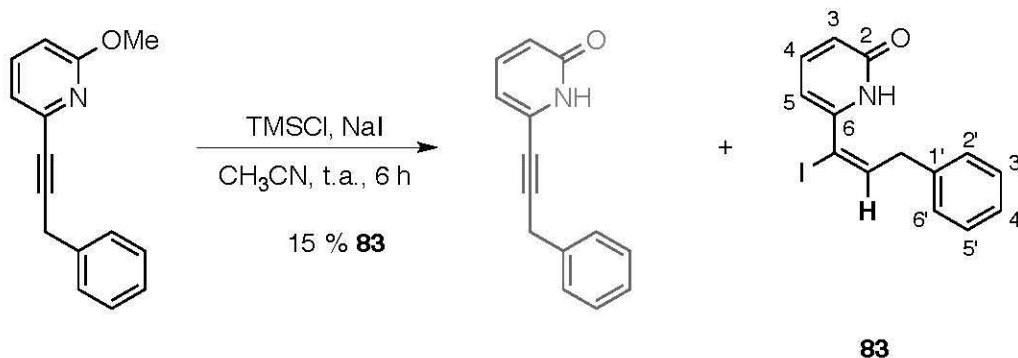
10.6.5.10 Acetil 2,3,4,6-tetra-O-metil- β -D-glucopiranosido (47b)



Se siguió el procedimiento usado para la síntesis del galactopiranosido acetilado **39**. Líquido incoloro, rendimiento 55 % de **47b** relación α : β = 1.0 : 2.7. δ ¹H (300 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 5.43 (1 H, d, ³J_{1,2} = 7.9 Hz, C(1)H), 3.63 (3 H, s, OCH₃), 3.59–3.56 (2 H, m, C(6)H), 3.53 (6 H, s, OCH₃), 3.37 (3 H, s, OCH₃), 3.30–3.10 (4 H, m, C(2)H, C(3)H, C(4)H, C(5)H), 2.12 (3 H, s, C=OCH₃). δ ¹³C (75 MHz, CDCl₃, Me₄Si): 169.5 (C=O), 94.0 (C1), 86.5 (C3), 82.6 (C2), 78.8 (C4), 75.2 (C5), 70.6 (C6), 61.05 (OCH₃), 60.68 (OCH₃), 60.56 (OCH₃), 59.3 (OCH₃), 21.3 (C=O-CH₃).

10.6.6 Subproductos halogenados

10.6.6.1 (E)-6-(2-yodo-3-fenilprop-1-en-1-il)-2(1H)-piridona (83)



Sólido cristalino color amarillo, rendimiento 33 % de **83**, pf. 100-106 °C. δ ^1H (300 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 7.44 (1 H, dd, $^3J_{4,3} = 9.2$ Hz, $^3J_{4,5} = 7.0$ Hz, C(4)H), 7.40–7.24 (5 H, m, Ph), 6.71 (1 H, s, $\text{CH}=\text{C}-\text{I}$), 6.63 (1 H, dd, $^3J_{5,4} = 7.0$ Hz, $^4J_{5,3} = 0.8$ Hz, C(5)H), 6.54 (1 H, dd, $^3J_{3,4} = 9.2$ Hz, $^3J_{3,5} = 1.0$ Hz, C(3)H), 4.08 (2 H, s, CH_2). δ ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 , Me_4Si): 164.5 (C2), 143.3 (C1'), 141.0 (C4), 137.5 (C6), 129.4 (C2', C6'), 128.8 (C3', C5'), 128.2 (C4'), 127.5 (C3), 119.9 (C5), 110.9 ($\text{CH}=\text{C}-\text{I}$), 107.7 ($\text{CH}=\text{C}-\text{I}$), 54.0 (CH_2). DART-MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338 (m/z). R_f (hexano/AcOEt 30:70): 0.16.

11 Apéndice

Tabla 11.1. Valores de rotación óptica relativa (ROR) α , obtenidos de la reacción de aminólisis en acetonitrilo determinadas por polarimetría.

Catalizador 12		Catalizador 33		Catalizador 34		Catalizador 35	
Tiempo (s)	R.O.R. (α)	Tiempo (s)	R.O.R. (α)	Tiempo (s)	R.O.R. (α)	Tiempo (s)	R.O.R. (α)
720	+0.070	840	+0.074	840	+0.046	840	+0.064
1440	+0.111	1260	+0.094	1260	+0.069	1260	+0.086
1860	+0.134	1800	+0.119	1800	+0.092	2100	+0.120
2040	+0.143	2100	+0.133	2100	+0.105	3600	+0.173
2220	+0.152	2520	+0.148	2520	+0.124	3840	+0.180
3660	+0.209	3600	+0.186	3600	+0.162	4140	+0.191
3960	+0.220	3840	+0.194	3840	+0.171	5340	+0.222
4440	+0.238	4140	+0.201	4140	+0.181	6300	+0.247
4680	+0.244	5340	+0.230	5340	+0.210	7260	+0.268
5160	+0.258	5820	+0.238	5400	+0.214	10860	+0.334
5820	+0.276	6000	+0.241	6300	+0.236	11940	+0.348
6000	+0.282	7440	+0.264	7440	+0.264	12300	+0.352
6360	+0.292	7500	+0.266	11040	+0.327	13020	+0.361
6660	+0.301	7800	+0.269	11820	+0.338	14100	+0.368
10620	+0.369	8280	+0.276	12300	+0.344	15300	+0.382
10680	+0.370	8580	+0.279	13020	+0.351	16200	+0.390
11040	+0.377	10140	+0.297	14160	+0.363	17100	+0.397
11220	+0.382	10320	+0.298	15300	+0.374	18600	+0.406
14400	+0.414	10800	+0.303	16200	+0.380	19200	+0.411
15000	+0.421	11700	+0.310	17100	+0.386	20400	+0.418

Tabla 11.2. Valores α_0 y α_∞ derivados del ajuste no lineal de cada curva obtenida de la reacción de aminólisis en acetonitrilo.

Catalizador	α_0	α_∞
12	+0.031	+0.470
33	+0.028	+0.341
34	+0.007	+0.441
35	+0.028	+0.459

Tabla 11.3. Valores de rotación óptica relativa (ROR) α , obtenidos de la reacción de aminólisis en acetonitrilo determinadas por polarimetría.

Catalizador 12		Catalizador 33		Catalizador 34		Catalizador 35		Sin Catalizador	
Tiempo (s)	R.O.R. (α)	Tiempo (s)	R.O.R. (α)	Tiempo (s)	R.O.R. (α)	Tiempo (s)	R.O.R. (α)	Tiempo (s)	R.O.R. (α)
480	+0.013	480	+0.023	480	+0.029	480	+0.025	600	+0.020
1260	+0.022	1260	+0.036	1980	+0.039	1920	+0.073	2160	+0.022
1920	+0.028	1800	+0.039	2700	+0.045	2640	+0.094	7200	+0.023
2580	+0.036	2520	+0.048	3600	+0.053	3600	+0.126	9900	+0.023
3180	+0.041	3000	+0.054	4500	+0.060	4500	+0.151	15180	+0.026
3900	+0.048	3900	+0.062	5400	+0.064	5400	+0.174	25020	+0.036
5520	+0.066	5100	+0.073	7200	+0.078	6000	+0.191	29400	+0.039
7200	+0.082	6900	+0.091	9480	+0.096	9900	+0.276	34800	+0.042
9000	+0.094	9300	+0.115	10620	+0.105	10200	+0.282	38400	+0.042
10800	+0.110	10500	+0.124	14400	+0.130	10800	+0.292	90840	+0.092
13020	+0.130	13500	+0.157	21600	+0.178	11400	+0.305	95340	+0.092
15000	+0.146	14700	+0.169	25500	+0.198	12000	+0.316	99240	+0.092
18120	+0.176	15900	+0.179	29100	+0.221	13200	+0.342	103440	+0.103
23160	+0.208	17100	+0.189	31080	+0.229	14400	+0.365		
26400	+0.227	18300	+0.197	33720	+0.241	16200	+0.394		
30240	+0.248	19500	+0.206	36300	+0.253	18000	+0.419		
32700	+0.260	20700	+0.216	37800	+0.260	19800	+0.441		
36120	+0.278	21900	+0.222	92880	+0.421	21600	+0.459		
39960	+0.294	23100	+0.231	96480	+0.426	23400	+0.470		
92400	+0.433	24300	+0.237	108600	+0.434	25200	+0.498		

Tabla 11.4. Valores α_0 y α_∞ derivados del ajuste no lineal de cada curva obtenida de la reacción de aminólisis en acetonitrilo.

Catalizador	α_0	α_∞
12	+0.008	+0.492
33	+0.021	+0.693
34	+0.022	+0.514
35	+0.008	+0.666
Sin catalizador	—	—

Tabla 11.5. Datos cristalinos y refinamiento estructural para catalizador **33**.

Identification code	584CGG15	
Empirical formula	C ₁₄ H ₁₁ N O	
Formula weight	209.24	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P 2 ₁ /n	
Unit cell dimensions	a = 7.4558(15) Å	α = 90°
	b = 15.782(3) Å	β = 90.975(5)°
	c = 9.351(2) Å	γ = 90°
Volume	1100.2(4) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.263 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.080 mm ⁻¹	
F(000)	440	
Crystal size	0.403 x 0.119 x 0.072 mm ³	
Theta range for data collection	2.532 to 25.381°	
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -19 ≤ k ≤ 18, -11 ≤ l ≤ 11	
Reflections collected	11816	
Independent reflections	2007 [R(int) = 0.0937]	
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.7452 and 0.6062	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2007 / 1 / 149	
Goodness-of-fit on F ²	1.055	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0595, wR2 = 0.1568	
R indices (all data)	R1 = 0.0957, wR2 = 0.1908	
Extinction coefficient	0.024(7)	
Largest diff. peak and hole	0.187 and -0.197 e Å ⁻³	

Tabla 11.6. Datos cristalinos y refinamiento estructural para catalizador **34**.

Identification code	371CGG15	
Empirical formula	$C_{14}H_{17}NO$	
Formula weight	215.28	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 7.7026(5) Å	$\alpha = 72.888(2)^\circ$.
	b = 9.0381(6) Å	$\beta = 88.882(2)^\circ$.
	c = 9.6344(6) Å	$\gamma = 69.7770(10)^\circ$.
Volume	598.98(7) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.194 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.075 mm ⁻¹	
F(000)	232	
Crystal size	0.363 x 0.264 x 0.254 mm ³	
Theta range for data collection	2.221 to 25.324°	
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 8, -10 ≤ k ≤ 10, -11 ≤ l ≤ 11	
Reflections collected	6728	
Independent reflections	2180 [R(int) = 0.0929]	
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %	
Absorption correction	None	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	2180 / 238 / 204	
Goodness-of-fit on F ²	1.013	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0498, wR2 = 0.1141	
R indices (all data)	R1 = 0.0681, wR2 = 0.1284	
Extinction coefficient	0.054(12)	
Largest diff. peak and hole	0.225 and -0.336 e.Å ⁻³	

Tabla 11.7. Datos cristalinos y refinamiento estructural para catalizador **35**.

Identification code	131CGG14 (Solved by: R. A. Toscano)	
Project Title	BUPYFCG	
Empirical formula	$C_{15}H_{13}NO$	
Formula weight	223.26	
Temperature	298(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	$P-1$	
Unit cell dimensions	$a = 8.2060(14)$ Å	$\alpha = 70.983(3)^\circ$
	$b = 8.7431(15)$ Å	$\beta = 75.939(3)^\circ$
	$c = 9.5884(16)$ Å	$\gamma = 72.753(3)^\circ$
Volume	612.93(18) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.210 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.076 mm ⁻¹	
$F(000)$	236	
Crystal size / colour / shape	0.483 x 0.445 x 0.292 mm / colourless / prism	
Theta range for data collection	2.536 to 27.573°	
Index ranges	$-10 \leq h \leq 10$, $-11 \leq k \leq 11$, $-12 \leq l \leq 12$	
Reflections collected	6299	
Independent reflections	2826 [$R(\text{int}) = 0.0248$]	
Completeness to theta = 25.242°	99.7 %	
Measurement device	Bruker Smart Apex CCD diffractometer 01-670-01	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9782 and 0.9643	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2	
Data / restraints / parameters	2826 / 0 / 158	
Goodness-of-fit on F^2	1.036	
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0574$, $wR2 = 0.1523$	
R indices (all data)	$R1 = 0.0746$, $wR2 = 0.1707$	
Extinction coefficient	0.112(18)	
Largest diff. peak and hole	0.226 and -0.226 e.Å ⁻³	

12 Referencias

- [1] J.-M. Lehn, *Nobel lecture* **1987**, 444–491.
- [2] J. K. M. Sanders, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1378–1383.
- [3] P. Mattei, F. Diederich, *Helvetica Chimica Acta* **1997**, *80*, 1555–1588.
- [4] X. Zhang, K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 379–385.
- [5] M. Raynal, P. Ballester, A. Vidal-Ferran, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1734–1787.
- [6] L. G. Mackay, R. S. Wylie, J. K. M. Sanders, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3141–3142.
- [7] D. Solís, N. V. Bovin, A. P. Davis, J. Jiménez-Barbero, A. Romero, R. Roy, K. Smetana, H.-J. Gabius, *Biochemistry* **2015**, *1850*, 186–235.
- [8] Comitee on Assessing the Importance and Impact of Glycomics and Glycosciences, *Transforming Glycoscience: a Roadmap for the Future*, National Academies Press (US), Washington (DC), **2012**.
- [9] D. Voet, J. G. Voet, *Bioquímica*, Ediciones Omega, Barcelona, **1992**.
- [10] J. Yon-Kahn, G. Hervé, *Molecular and Cellular Enzymology*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2010**.
- [11] F. Cuskin, J. E. Flint, T. M. Gloster, C. Morland, A. Baslé, B. Henrissat, P. M. Coutinho, A. Strazzulli, A. S. Solovyova, G. J. Davies, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2012**, *109*, 20889–20894.
- [12] P.-C. Pang, P. C. N. Chiu, C.-L. Lee, L.-Y. Chang, M. Panico, H. R. Morris, S. M. Haslam, K.-H. Khoo, G. F. Clark, W. S. B. Yeung, et al., *Science* **2011**, *333*, 1761–1764.
- [13] Y. C. Lee, R. T. Lee, *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 321–327.
- [14] A. Imberty, R. Mollicone, E. Mikros, P. A. Carrupt, S. Pérez, R. Oriol, *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 1979–1988.
- [15] H. Lis, N. Sharon, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 637–674.
- [16] R. Loris, H. De Greve, M.-H. Dao-Thi, J. Messens, A. Imberty, L. Wyns, *J. Mol. Biol.* **2000**, *301*, 987–1002.
- [17] H.-J. Gabius, S. André, J. Jiménez-Barbero, A. Romero, D. Solís, *Trends Biochem. Sci.* **2011**, *36*, 298–313.
- [18] C. Clarke, R. J. Woods, J. Gluska, A. Cooper, M. A. Nutley, G. J. Boons, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12238–12247.
- [19] R. U. Lemieux, *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 373–380.
- [20] J. P. Wagner, P. R. Schreiner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12274–12296.
- [21] H.-J. Schneider, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1815–1822.
- [22] C. Bissantz, B. Kuhn, M. Stahl, *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 5061–5084.
- [23] V. Mareška, I. Tvaroška, B. Králová, V. Spiwok, *Carbohydr. Res.* **2015**, *408*, 1–7.
- [24] M. Nishio, M. Hirota, Y. Umezawa, *The CH/π Interaction. Evidence, Nature and Consequences*, Wiley-VCH, New York, **1998**.
- [25] C. Zhao, R. M. Parrish, M. D. Smith, P. J. Pellechia, C. D. Sherrill, K. D.

- Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14306–14309.
- [26] M. Nishio, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 13873–13900.
- [27] M. Nishio, Y. Umezawa, J. Fantini, M. S. Weiss, P. Chakrabarti, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 12648–12683.
- [28] L. Bautista-Ibáñez, K. Ramírez-Gualito, B. Quiróz-García, A. Rojas-Aguilar, G. Cuevas, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 849–857.
- [29] Z. R. Laughrey, S. E. Kiehna, A. J. Riemen, M. L. Waters, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14625–14633.
- [30] W. R. Carroll, C. Zhao, M. D. Smith, P. J. Pellechia, K. D. Shimizu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4320–4323.
- [31] E. Jiménez-Moreno, A. M. Gómez, A. Bastida, F. Corzana, G. Jiménez-Oses, J. Jiménez-Barbero, J. L. Asensio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4344–4348.
- [32] E. Jiménez-Moreno, G. Jiménez-Oses, A. M. Gómez, A. G. Santana, F. Corzana, A. Bastida, J. Jiménez-Barbero, J. L. Asensio, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6076–6085.
- [33] W. Chen, S. Enck, J. L. Price, D. L. Powers, E. T. Powers, C.-H. Wong, H. J. Dyson, J. W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9877–9884.
- [34] G. Chalasinski, M. M. Szczesniak, *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1723–1765.
- [35] P. Li, T. M. Parker, J. Hwang, F. Deng, M. D. Smith, P. J. Pellechia, C. D. Sherrill, K. D. Shimizu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5064–5067.
- [36] C. Zhao, P. Li, M. D. Smith, P. J. Pellechia, K. D. Shimizu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3520–3523.
- [37] M. T. Blázquez-Sánchez, F. Marcelo, M. C. Fernández-Alonso, A. Poveda, J. Jiménez-Barbero, C. Vicent, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17640–17652.
- [38] K. Ramírez-Gualito, R. Alonso-Ríos, B. Quiróz-García, A. Rojas-Aguilar, D. Díaz, J. Jiménez-Barbero, G. Cuevas, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18129–18138.
- [39] M. del Carmen Fernández-Alonso, D. Díaz, M. Á. Berbis, F. Marcelo, J. Cañada, J. Jiménez-Barbero, *Curr. Protein Pept. Sci.* **2012**, *13*, 816–830.
- [40] J. Jiménez-Barbero, J. L. Asensio, F. J. Cañada, A. Poveda, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **1999**, *9*, 549–555.
- [41] K. Nishihata, M. Nishio, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *12*, 1041–1044.
- [42] Y. Kodama, K. Nishihata, M. Nishio, Y. Litaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1976**, 1490–1495.
- [43] E. C. Stanca-Kaposta, P. Çarçabal, E. J. Cocinero, P. Hurtado, J. P. Simons, *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 8135–8142.
- [44] J. Lippe, M. Mazik, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 1427–1439.
- [45] M. D. C. Fernández-Alonso, F. J. Cañada, J. Jiménez-Barbero, G. Cuevas, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7379–7386.
- [46] V. Spiwok, P. Lipovová, T. Skálová, E. Buchtelová, J. Hasek, B. Králová, *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 2275–2280.
- [47] A. Gil, V. Branchadell, J. Bertran, A. Oliva, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 9372–9379.

- [48] R. K. Raju, A. Ramraj, M. A. Vincent, I. H. Hillier, N. A. Burton, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6500–6508.
- [49] M. Kumari, R. B. Sunoj, P. V. Balaji, *Carbohydr. Res.* **2012**, *361*, 133–140.
- [50] J. L. Asensio, A. Ardá, F. J. Cañada, J. Jiménez-Barbero, *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 946–954.
- [51] A. G. Santana, E. Jiménez-Moreno, A. M. Gómez, F. Corzana, C. González, G. Jiménez-Oses, J. Jiménez-Barbero, J. L. Asensio, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3347–3350.
- [52] S. Vandebussche, D. Díaz, M. C. Fernández-Alonso, W. Pan, S. P. Vincent, G. Cuevas, F. J. Cañada, J. Jiménez-Barbero, K. Bartik, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7570–7578.
- [53] G. Roura-Pérez, B. Quiróz-García, M. Aguilar-Martínez, C. Frontana, A. Solano, I. González, J. A. Bautista-Martínez, J. Jiménez-Barbero, G. Cuevas, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1883–1894.
- [54] G. Terraneo, D. Potenza, A. Canales, J. Jiménez-Barbero, K. K. Baldrige, A. Bernardi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2890–2900.
- [55] G. R. Smith, B. Ternai, *Aust. J. Chem.* **1983**, *36*, 493–505.
- [56] A. Canales, J. Jiménez-Barbero, M. Martín-Pastor, *Magn. Reson. Chem.* **2012**, *50*, S80–S85.
- [57] J. T. Gerig, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5244–5248.
- [58] A. Guerrero-Martínez, S. Berger, G. Tardajos, *ChemPhysChem* **2006**, *7*, 2074–2076.
- [59] G. González-Gaitano, P. R. Sainz-Rozas, J. R. Isasi, A. Guerrero-Martínez, G. Tardajos, *J. Phys. Chem. B* **2004**, *108*, 14154–14162.
- [60] J. Matsoukas, M. D. Hollenberg, T. Mavromoustakos, D. Panagiotopoulos, K. Alexopoulos, R. Yamdagni, Q. Wu, G. J. Moore, *J. Protein Chem.* **1997**, *16*, 113–131.
- [61] J. W. Kurutz, L. L. Kiessling, *Glycobiology* **1997**, *7*, 337–347.
- [62] J. Jiménez-Barbero, F. J. Cañada, G. Cuevas, J. L. Asensio, N. Aboitiz, A. Canales, M. I. Chávez, M. C. Fernández-Alonso, A. García-Herrero, S. Mari, et al., *ACS Symp. Ser.* **2006**, *930*, 60–80.
- [63] P. Peñalver, F. Marcelo, J. Jiménez-Barbero, C. Vicent, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4561–4570.
- [64] M. Nishio, Y. Umezawa, H. Suezawa, S. Tsuboyama, in *The Importance of π -Interactions in Crystal Engineering: Frontiers in Crystal Engineering* (Eds.: E.R.T. Tiekink, J. Zukerman-Schpector), Wiley Online Library, **2012**, pp. 1–39.
- [65] Y. Umezawa, M. Nishio, *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 2507–2515.
- [66] Y. Umezawa, M. Nishio, *Nucleic Acids Res.* **2002**, *30*, 2183–2192.
- [67] Y. Umezawa, M. Nishio, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2643–2650.
- [68] R. U. Kadam, D. Garg, J. Schwartz, R. Visini, M. Sattler, A. Stocker, T. Darbre, J.-L. Reymond, *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 1925–1930.
- [69] K. L. Hudson, G. J. Bartlett, R. C. Diehl, J. Agirre, T. Gallagher, L. L. Kiessling, D. N. Woolfson, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15152–15160.

- [70] M. Delbianco, P. Bharate, S. Varela-Aramburu, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **2015**, *116*, 1693–1752.
- [71] J. Arnaud, A. Audfray, A. Imberty, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4798–4813.
- [72] M. Mazik, *RSC Advances* **2012**, *2*, 2630–2642.
- [73] S. Jin, Y. Cheng, S. Reid, M. Li, B. Wang, *Med. Res. Rev.* **2010**, *30*, 171–257.
- [74] H. Destecroix, C. M. Renney, T. J. Mooibroek, T. S. Carter, P. F. N. Stewart, M. P. Crump, A. P. Davis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2057–2061.
- [75] C. Ke, H. Destecroix, M. P. Crump, A. P. Davis, *Nature Chem.* **2012**, *4*, 718–723.
- [76] A. Ardá, C. Venturi, C. Nativi, O. Francesconi, F. J. Cañada, J. Jiménez-Barbero, S. Roelens, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2010*, 64–71.
- [77] M. Cacciarini, C. Nativi, M. Norcini, S. Staderini, O. Francesconi, S. Roelens, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1085–1091.
- [78] C. G. Swain, J. F. Brown Jr, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2538–2543.
- [79] P. R. Rony, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 6090–6096.
- [80] L.-H. Wang, H. Zipse, *Liebigs Ann. Chem.* **1996**, 1501–1509.
- [81] P. Beak, *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 186–192.
- [82] A. Loppinet-Serani, F. Charbonnier, C. Rolando, I. Huc, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 937–942.
- [83] X.-Q. Liu, L. Jin, C.-K. Kim, Y. Xue, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, *355*, 102–112.
- [84] C. B. Fischer, H. Steininger, D. S. Stephenson, H. Zipse, *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 901–907.
- [85] N. Nakamizo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 1071–1077.
- [86] H. T. Openshaw, N. Whittaker, *J. Chem. Soc., C* **1969**, 89–91.
- [87] F. M. Menger, J. H. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 3824–3829.
- [88] H. Anderson, C. Su, J. W. Watson, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 482–484.
- [89] C.-W. Su, J. Watson W, *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1854–1857.
- [90] T. C. Bruice, M. F. Mayahi, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3067–3071.
- [91] Y. Ducharme, J. D. Wuest, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5787–5789.
- [92] P. Thordarson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305–1323.
- [93] T. Lütteke, M. Frank, Eds., *Glycoinformatics*, Humana Press Springer, **2015**.
- [94] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **2005**, *1*, 415–432.
- [95] M. D. Wodrich, C. Corminboeuf, P. R. Schreiner, A. A. Fokin, P. V. R. Schleyer, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1851–1854.
- [96] G. Paytakov, T. Dinadayalane, J. Leszczyński, *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 1190–1200.
- [97] T. C. Dinadayalane, G. Paytakov, J. Leszczyński, *J Mol Model* **2012**, *19*, 2855–2864.
- [98] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *120*, 215–241.
- [99] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3*, 289–300.

- [100] J. A. Plumley, J. J. Dannenberg, *J. Comput. Chem.* **2011**, *32*, 1519–1527.
- [101] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167.
- [102] B. J. Lynch, Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 1384–1388.
- [103] S. F. Boys, F. Bernardi, *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553–566.
- [104] T. Yoshida, T. Hayashi, A. Mashima, H. Chuman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 4179–4184.
- [105] H. Kruse, S. Grimme, *J. Chem. Phys.* **2012**, *136*, 154101–154117.
- [106] R. Boese, T. Clark, A. Gavezzotti, *Helvetica Chimica Acta* **2003**, *86*, 1085–1100.
- [107] N. W. Ulrich, N. A. Seifert, R. E. Dorris, R. A. Peebles, B. H. Pate, S. A. Peebles, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 8886–8894.
- [108] K. Shibasaki, A. Fujii, N. Mikami, S. Tsuzuki, *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 753–758.
- [109] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, et al., **2009**.
- [110] N. P. Barwell, A. P. Davis, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6548–6557.
- [111] M. Traetteberg, P. Bakken, H. Hopf, *Journal of Molecular Structure* **1999**, *509*, 213–220.
- [112] R. F. W. Bader, *Atoms in Molecules: a Quantum Theory*, Oxford: University of Oxford, Oxford, **1994**.
- [113] A. Todd, T. K. Keith, **AIMALL**, Version 17.01.25, Gristmill Software, **2017**.
- [114] K. U. P. L. A. Popelier, *J. Phys. Chem.* **1995**, *99*, 9747–9754.
- [115] E. Juaristi, G. Cuevas, *The Anomeric Effect*, Boca Raton: CRC Press, FL, **1995**.
- [116] M. Okello, M. Nishonov, P. Singh, S. Mishra, N. Mangu, B. Seo, M. Gund, V. Nair, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7852–7858.
- [117] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.
- [118] A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1841–1844.
- [119] N. Kamiya, Y. Chikami, Y. Ishii, *Synlett* **1990**, 675–676.
- [120] D. Radushev, **GraphPad Prism 6**, Version 6.0f, GraphPad Software, **2014**.
- [121] J. R. Ouellette, D. J. Rawn, *Organic Chemistry. Structure, Mechanism, and Synthesis*, Elsevier, New York, **2014**.
- [122] H. Kruse, L. Goerigk, S. Grimme, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 10824–10834.
- [123] L. Goerigk, *J. Chem. Theory Comput.* **2014**, *10*, 968–980.
- [124] Ł. Struk, J. Sośnicki, *Synthesis* **2012**, *44*, 735–746.
- [125] M. Kunishima, J. E. Friedman, S. E. Rokita, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4722–4723.
- [126] C. Boersch, E. Merkul, T. J. J. Müller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10448–10452.
- [127] D. D. Asres, H. Perreault, *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 319–325.
- [128] M. Matwiejuk, J. Thiem, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8379–8381.
- [129] M. Matwiejuk, J. Thiem, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 5860–5878.

- [130] D. P. Hultman, L. R. Schroeder, F. C. Haigh, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1972**, 1525–1531.

13 Artículo Publicado

Study of CH/ π Interactions in the Molecular Recognition between Acetyl Galactopyranoside and 6-substituted 2-Methoxypyridines and 2(1*H*)-Pyridones

Fabian Cuétara-Guadarrama,^{1*} Karla Ramírez-Gualito² and Gabriel Cuevas^{1*}

¹ Departamento de Físicoquímica, Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, C.P. 04510, Circuito Exterior S/N, Ciudad Universitaria, Coyoacán, Mexico City, Mexico.

² Centro de Nanociencias y Micro y Nanotecnologías, Instituto Politécnico Nacional, C.P. 07738, Av. Luis Enrique Erro S/N, Unidad Profesional Adolfo López Mateos, Zacatenco, Mexico City, Mexico.

* Corresponding author: Tel.: +52 55 5622 4770/46608. Fax: +52 55 5616 2217. E-mail: gecgb@unam.mx (Gabriel Cuevas)

Abstract. A series of 6-substituted 2-methoxypyridine and 2(*1H*)-pyridones was designed and synthesized for its evaluation in the molecular recognition of acetyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- β -D-galactopyranoside substrate. ^1H -NMR titration (affinity constant K_a determination) and chemical shift perturbation experiments were performed to evaluate the capacity of these receptors to form CH/ π interactions with the substrate. The addition of 2-methoxypyridines to the substrate effected up-field shift for the H^3 , H^4 and H^5 proton signals and down-field shift for the H^2 proton signal of galactopyranoside substrate. The determined affinity constant K_a values for the association between 2(*1H*)-pyridones and galactopyranoside showed that molecular recognition was weak. These results have demonstrated the existence of weak CH/ π interactions and have reflected their weak intermolecular nature. Finally DFT calculations were performed to illustrate the geometry of the molecular recognition between 2(*1H*)-pyridones and galactopyranoside.

Key words: CH/ π interactions; supramolecular chemistry; glycosides; non-covalent interactions; molecular recognition.

Resumen. Se diseñó y sintetizó una serie de receptores 2(*1H*)-piridonas 6-sustituídos así como sus derivados 2-metoxipiridinas para su evaluación en el reconocimiento molecular del sustrato acetil 2,3,4,6-tetra-*O*-metil- β -D-galactopiranosido. Se realizaron experimentos en ^1H -RMN de titulación (determinación de la constante de afinidad K_a) y de perturbación del desplazamiento químico con el fin de evaluar la capacidad que tienen estos receptores para formar interacciones CH/ π con el sustrato. La adición de 2-metoxipiridinas al sustrato provocó el desplazamiento a campos altos de las señales de los protones H^3 , H^4 y H^5 y el desplazamiento a campos bajos de la señal del protón H^2 del sustrato. Los valores de afinidad K_a determinados para la asociación entre las 2(*1H*)-piridonas y el galactopiranosido mostraron que el reconocimiento molecular resultó muy débil, como es de esperarse. Estos resultados demostraron la existencia de las interacciones CH/ π y reflejaron su naturaleza de fuerzas intermoleculares débiles. Finalmente se hicieron cálculos DFT para demostrar la geometría del reconocimiento molecular entre las 2(*1H*)-piridonas y el galactopiranosido.

Palabras clave: interacciones CH/ π ; química supramolecular; glicósidos; interacciones no-covalentes; reconocimiento molecular.

Introduction

Molecular recognition processes are fundamental for living organisms, for example carbohydrates interact with nucleic acids and proteins, involving a wide range of biological processes [1-5]. Intermolecular CH/ π weak interactions commonly participate in the binding between carbohydrates and lectins (proteins that specifically recognize carbohydrates) [6-9]. Crystallographic data have showed that inside carbohydrate recognition domains (CRDs) of lectins, aromatic residues of Trp, Tyr, His and Phe are mediating the recognition of carbohydrates through CH/ π interactions [8,10-14].

CH/ π interactions have a large contribution of London dispersion forces, which have an impact on the enthalpic term of the free energy [15,16]. Cooperativity of CH/ π interactions is a property that becomes relevant when for example in D-galactose the C–H bonds in positions 3, 4 and 5 interact with the aromatic side chains of proteins [17-20]. The experimentally estimated energy for CH/ π interaction for the carbohydrate–aromatic stacking in water is approximately 1.5 kcal mol⁻¹ [21,22].

Previous studies of the CH/ π interactions have been based on the use of diverse analytical, biochemical and biophysical techniques [23-27]. An understanding of all the factors that control this interaction is relevant for the design of improved artificial carbohydrate receptors [28]. CH/ π interactions together with hydrogen bond capabilities would result in new highly selective artificial receptors, with potential applications in medicine and materials science [29-36].

In a previous work, we showed that methyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- α -D-galactopyranoside (aMeGal) was able to recognize benzene more efficiently than methyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- α -D-mannopyranoside (aMeMan) [20]. It was found that the value of enthalpy of solvation in benzene for aMeGal was 2.5 kcal mol⁻¹ lower than the enthalpy of solvation of aMeMan. Characterization of the molecular region where the interaction takes place was done by nOe ¹H-NMR spectroscopy and it was found that C–H protons H³, H⁴ and H⁵ of galactopyranoside were in close contact with aromatic benzene ring. Indicating that benzene was forming an ordered solvation sphere around the carbohydrate.

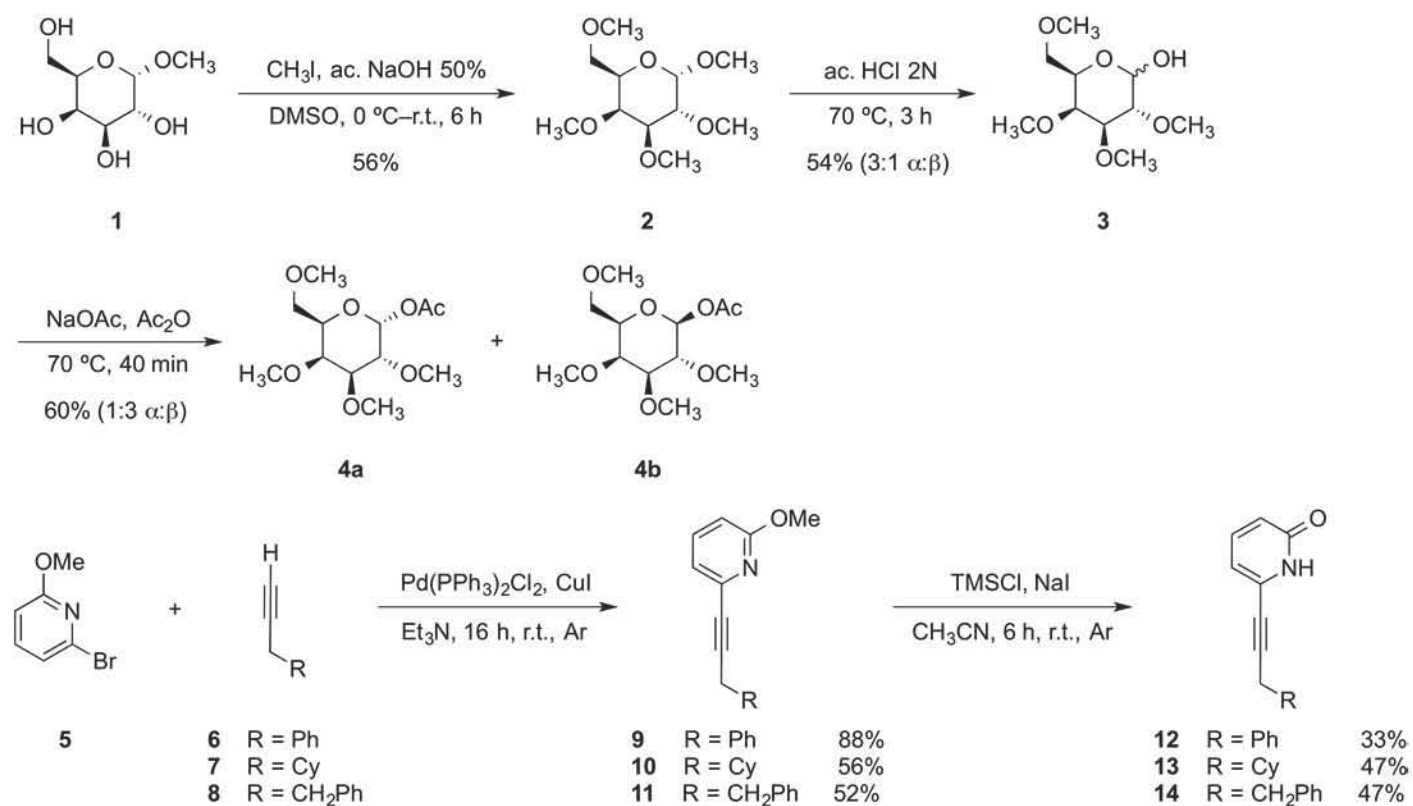
In this work, we have evaluated the role of CH/ π interactions in the molecular recognition of acetyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- β -D-galactopyranoside with 6-substituted 2-methoxypyridine and 2(1*H*)-pyridones. ¹H-NMR titrations and chemical shift perturbation experiments were performed to demonstrate the presence of CH/ π interactions. Additionally, DFT calculations were performed to support the presence of CH/ π interactions and to visualize the possible geometrical arrangement of the formed supramolecular complexes.

Results and Discussion

Synthesis

The acetyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- β -D-galactopyranoside **4b** was synthesized by permethylation of methyl α -D-galactopyranoside **1** using 50 % (w/w) sodium hydroxide solution and iodomethane in DMSO. Permethylation was done to avoid undesirable dominant hydrogen bond formation during titration experiments and to make the acetyl monosaccharide **4b** less hydrophilic. The permethylated product **2** was obtained in 56 % yield and subsequently hydrolyzed using an aq 2.0 N HCl solution to produce a mixture of α and β epimers of monosaccharide **3**, in a 3:1 ratio. The last step was the acetylation of **3** in acetic anhydride with sodium acetate at 70 °C. A mixture of the α and β epimers of acetyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl-D-galactopyranoside **4a** and **4b**, respectively was obtained in 60 % yield, in a 1:3 diastereomeric ratio (Scheme 1). The epimers were separated using silica gel flash chromatography. Carbohydrates products were characterized through 1D and 2D NMR experiments. Full assignment of all proton signals was achieved.

The 6-substituted 2(1*H*)-pyridones were synthesized starting with a Sonogashira coupling [37] between 6-bromo-2-methoxypyridine **5** and the corresponding terminal alkyne (**6–8**), obtaining 2-methoxypyridines (**9–11**) in good yields. The 6-substituted 2(1*H*)-pyridone receptors (**12–14**) were obtained in modest yields by adding TMSCl and dry NaI at room temperature in dry acetonitrile (Scheme 1) [38,39].



Scheme 1. Synthesis of acetyl galactopyranoside **4b**, 2-methoxypyridines **9–11** and 2(1*H*)-pyridones **12–14**.

Crystal structures of 2(1*H*)-pyridones (**12–14**).

The crystal structures of 2(1*H*)-pyridones (**12–14**) were obtained to confirm their molecular structure (Figure 1).

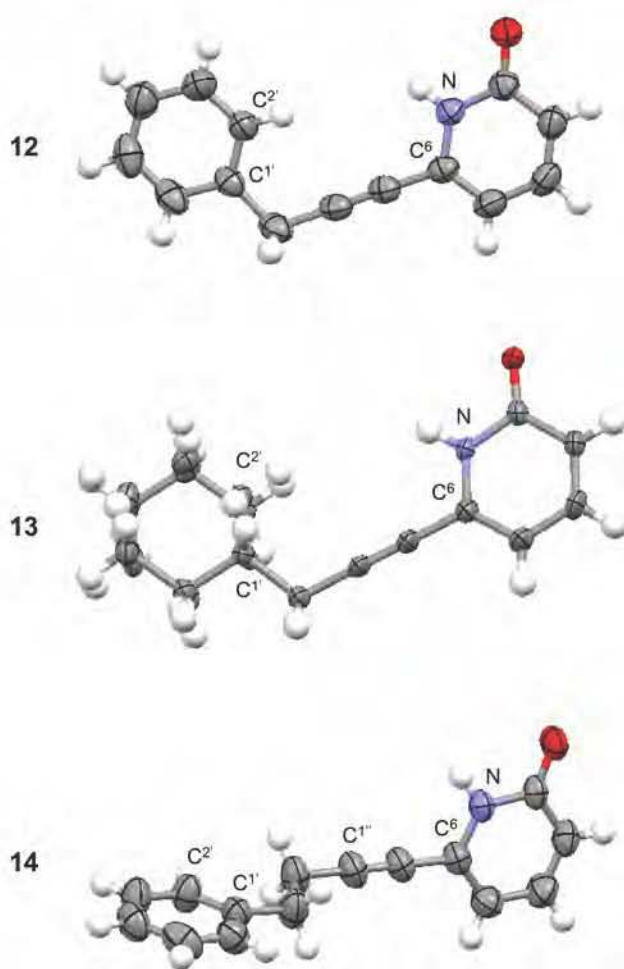


Figure 1. X-ray diffraction structures of 2(1*H*)-pyridone receptors **12–14**.

Receptor **12** had a planar structure (dihedral angle N–C6–CH₂–C1' $\theta = 2.4^\circ$); phenyl and 2(1*H*)-pyridone groups were practically coplanar (dihedral angle N–C6–C1'–C2' $\theta = -5.9^\circ$). Phenyl group was eclipsed with N–C6 bond. Receptor **13** had very similar conformation than receptor **12**. Cyclohexyl and 2(1*H*)-pyridone groups were coplanar (dihedral angle N–C6–C1'–C2' $\theta = -17.0^\circ$) with cyclohexyl group in eclipsed conformation with N–C6 bond. In receptor **14**, the phenyl group was oriented perpendicular with respect to the 2(1*H*)-pyridone group (dihedral angle N–C6–C1'–C2' $\theta = -90.5^\circ$). Additionally the conformation of substituents along –CH₂–CH₂– segment was *anti* (dihedral angle C1'–CH₂–CH₂–C1'' $\theta = 174.7^\circ$). The conformation of the receptor will be important for the carbohydrate recognition.

¹H-NMR Chemical Shift Perturbation Data Analysis

The ¹H-NMR upfield shift of specific ring protons in monosaccharides upon addition of an aromatic compound, such as benzene or toluene, has served as a direct evidence for the presence of CH/ π interactions in molecular recognition [20,40,41]. In galactose exists a hydrophobic patch on the alpha face, where it is possible for the electronic density of *p* orbitals of the aromatic ring to interact through CH/ π interactions [21]. The 2-methoxypyridine receptors **9–11**, were used to demonstrate the existence of CH/ π interactions in the molecular recognition of sugar **4b**. The effect of the addition of 32 equivalents of 2-methoxypyridine receptors on the ¹H-NMR chemical shift variation for the ring protons of acetyl galactopyranoside **4b** is shown in Table 1.

Table 1. Shielding (Hz) measured for the resonance signals of the ring protons of acetyl galactopyranoside **4b** upon addition of 32-fold excess of 2-methoxypyridine receptors (**9–11**).^{[a],[b],[c],[d],[e]}

$\Delta\delta_{\text{gal}}$	H ¹	H ²	H ³	H ⁴	H ⁵	H ^{6a}	H ^{6b}
9	+2.6 ± 0.5	+1.8 ± 0.0	-4.7 ± 1.1	-7.0 ± 1.1	-4.1 ± 0.8	-2.5 ± 0.5	-3.3 ± 0.7
10	+0.8 ± 0.0	0.0	-0.6 ± 0.0	-1.8 ± 0.2	-0.4 ± 0.0	-0.6 ± 0.0	-0.9 ± 0.1
11	+2.8 ± 0.4	+1.6 ± 0.0	-4.2 ± 0.6	-6.3 ± 0.9	-3.6 ± 0.6	-2.3 ± 0.2	-3.2 ± 0.1

[a] Shielding determined at 750 MHz and 298 K in CDCl₃. [b] TMS signal was used as internal standard. [c] The concentration of galactopyranoside **4b** was 0.01 M. [d] Shielding was calculated with formula $\Delta\delta_{\text{gal}} = \delta - \delta_{\text{initial}}$. [e] Each value is the average of three different determinations. A minus sign indicates up-field shift; a plus sign indicates down-field shift.

The anisotropy of benzene ring would lead to up-field shift of proton signals of the galactopyranoside **4b** [40]. The extent of such up-field shift would be correlated to the closeness of the π electrons with the protons of **4b**. The ring proton signals H³, H⁴ and H⁵ of substrate **4b** were up-field shifted upon addition of receptors **9** and **11**. For both receptors proton signal H⁴ resulted the most up-field shifted, with values of -7.0 and -6.3 Hz for receptors **9** and **11**, respectively. These values were close to those reported by Fernández-Alonso *et al.* [41], where they reported an up-field chemical shift for signal H⁴ of methyl β -D-galactopyranoside of -6.3 Hz when adding a 0.2 M phenol solution to a 0.01 M solution of the sugar in D₂O. It is important to mention that this effect would not be a result of the inherent perturbations of the change in concentration of the solution since proton signal H² was down-field shifted; thus implicating the existence of specificity in the solvation process.

The molecular recognition of **4b** was orchestrated by CH/ π interactions taking place at the hydrophobic patch of the alpha face, with protons H³, H⁴ and H⁵ and the phenyl group of receptors **9** and **11**. When receptor **10** was added to substrate **4b**, the up-field shift values for protons H³, H⁴ and H⁵ were diminished, since the replacement of phenyl group with cyclohexyl group (in the molecular structure of receptor **10**) would eliminate CH/ π interactions. The solvation effect of these receptors towards galactopyranoside **4b** would most likely take place in an ordered fashion. The ¹H-NMR spectra of **4b** before and after the addition of receptor **9** are depicted in Figure 2 (for the addition of receptors **10** and **11** see Figures S1 and S2, respectively in supporting information).

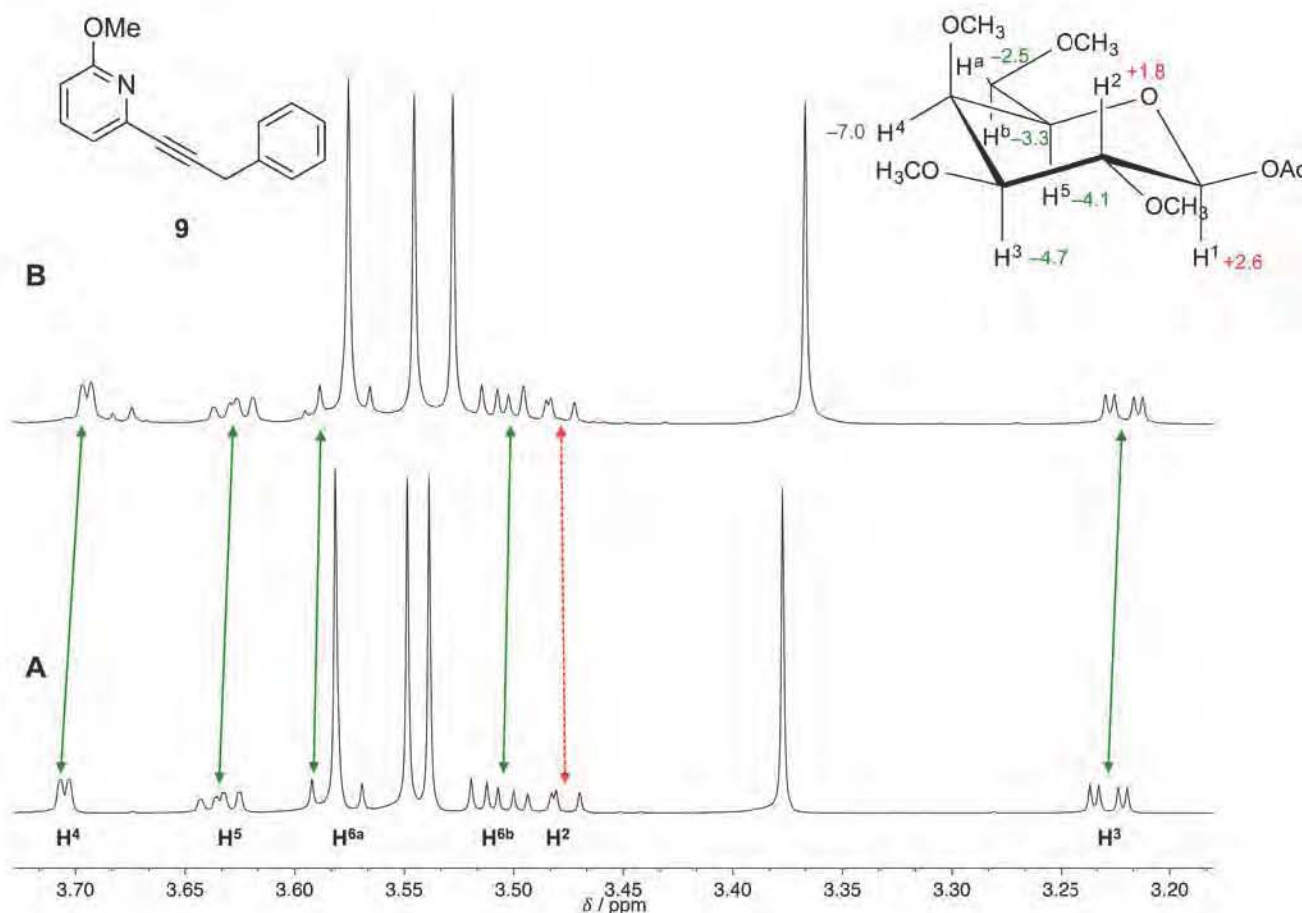


Figure 2. A) 750 MHz $^1\text{H-NMR}$ spectrum of galactopyranoside **4b** 0.01 M in CDCl_3 (volume 0.5 mL) at 298 K, and B) upon addition of 32-fold excess of receptor **9**. The value of the change in chemical shift (in Hz) for the protons of substrate **4b** is indicated in the inset. A minus sign indicates up-field shift (indicated by continuous arrows) and a plus sign indicates down-field shift (indicated by dashed arrow). TMS (0.0 ppm) was used as internal standard.

Affinity Constants Determination

The $^1\text{H-NMR}$ titration curves for 2-methoxypyridine receptors **9–11** and substrate **4b** for the determination of affinity constants resulted in straight lines, meaning that association was very poor. Therefore with $^1\text{H-NMR}$ it was not possible to determine the K_a values for those receptors. For the association between substrate **4b** and 2(1*H*)-pyridone receptors, $^1\text{H-NMR}$ titrations were performed in order to assess the strength of the molecular association mediated by weak CH/π interactions. The galactopyranoside **4b** was used as the titrant, while the concentration of 2(1*H*)-pyridone was kept constant during all the titration. 2(1*H*)-pyridones were not added to **4b** because it is known that 2(1*H*)-pyridones have the ability to form supramolecular aggregates (such as dimers, trimers, etc.) in solid state and in solution [42–47]. It was necessary for the titrations to add a large amount of equivalents of galactopyranoside (up to 70-fold excess) in order to obtain a curve that could be properly adjusted (and to reach a plateau in the curve). This methodology was followed as the one reported by Anthony Davis *et al.* where initial receptor concentration was set to 0.25 M and added 1066-fold excess equivalents for sensing D-galactose [48]. The obtained curves ($\Delta\delta$ vs [**4b**]) were adjusted to non-linear fitting for 1:1 stoichiometry complex formation with global analysis. The curve obtained for receptor **12** is shown in Figure 3, the signals shown are the ones used for the global analysis [49]. The good adjustment of the curves showed that there was no other association processes than the 1:1. The obtained K_a values are presented in Table 2.

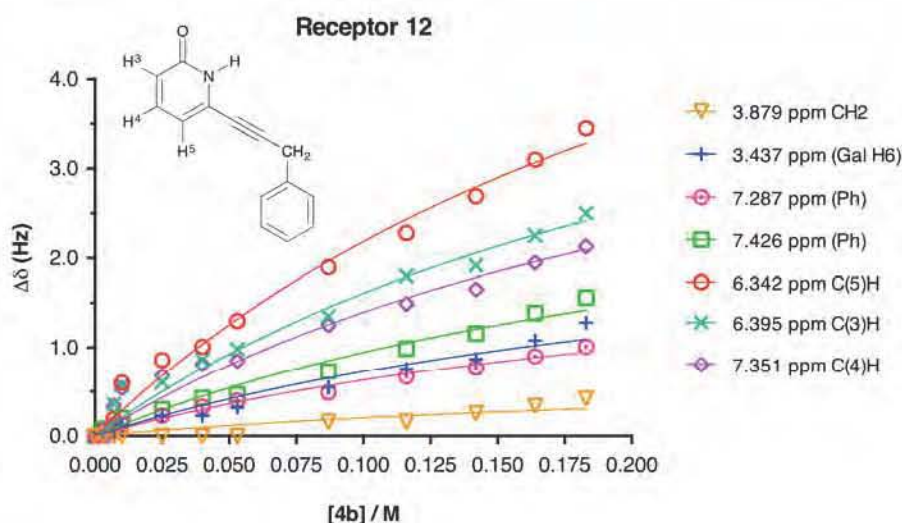


Figure 3. Experimental values for the NMR binding study of receptor **12** + galactopyranoside **4b** in CD_3CN . $[\mathbf{12}]_{\text{initial}} = 10 \text{ mM}$, $[\mathbf{4b}]_{\text{titrant}} = 183 \text{ mM}$. The non-linear adjustment is shown.

Table 2. Affinity constant values K_a determined for the formation of galactopyranoside-2(1*H*)-pyridone supramolecular complexes.^{[a],[b],[c]}

Supramolecular Complex	K_a / M^{-1}
12-4b	4 ± 1
13-4b	≈ 1
14-4b	7 ± 1

[a] Data were obtained from $^1\text{H-NMR}$ 750 MHz at 298 K in CD_3CN . [b] TMS signal was used as internal standard. [c] Galactopyranoside **4b** aliquots were added to a 0.01 M 2(1*H*)-pyridone solution. The concentration of galactopyranoside **4b** was 0.01 M. Proton signals of 2(1*H*)-pyridone were evaluated in global analysis adjustment.

Although the K_a values resulted low, it was possible to observe the effect of the CH/π interactions in the association. Receptors that had a phenyl group (receptors **12** and **14**) had higher K_a values than receptor that contained cyclohexyl group (receptor **13**). This difference in K_a shows the ability of receptors **12** and **14** to form CH/π interactions with the galactopyranoside substrate **4b**. In a very important contribution, Jiménez-Barbero et al. have reported low affinity values K_a for aromatic-carbohydrate CH/π interactions and has mentioned that weak affinity values that should be used as qualitative [40].

Computational Studies

We performed theoretical calculations to confirm the recognition process [27]. Calculations were done using Gaussian 09 software [50]. The acetyl $\beta\text{-D}$ -galactopyranoside-2(1*H*)-pyridone supramolecular complexes were optimized at the M06-2X/6-31+G(d,p) level, since this electron density functional includes terms that properly describe intermolecular non-covalent interactions [51-54]. Galactopyranoside was studied without permethylation of hydroxyl groups to diminish computational cost. The 6-31+G(d,p) basis set was used because addition of diffuse functions to double split valence basis has shown to be more important than increasing to a triplet split valence basis when calculating reaction energies and activation energies with DFT [55]. In order to eliminate the BSSE (basis set superposition error) during the optimization the counterpoise command was used [56]. These calculations were performed on a solvent free model.

The molecular graphic of **12-4b** supramolecular complex is shown in Figure 4. On one side of the complex, it was observed that 2(1*H*)-pyridone and the acetyl groups were in close proximity. In such manner, hydrogen bond interactions such as $\text{C}=\text{O}\cdots\text{HC}$ (2.35 Å) and $\text{NH}\cdots\text{OC}$ (2.24 Å) could be formed. On the other side of the complex the closest distance between $\text{C}^3\text{-H}$ bond of **4b** and the phenyl group was 2.38 Å with a $\text{C}^3\text{H}\cdots\text{Ph}$ angle of 163.6°, representing the possible CH/π interaction.

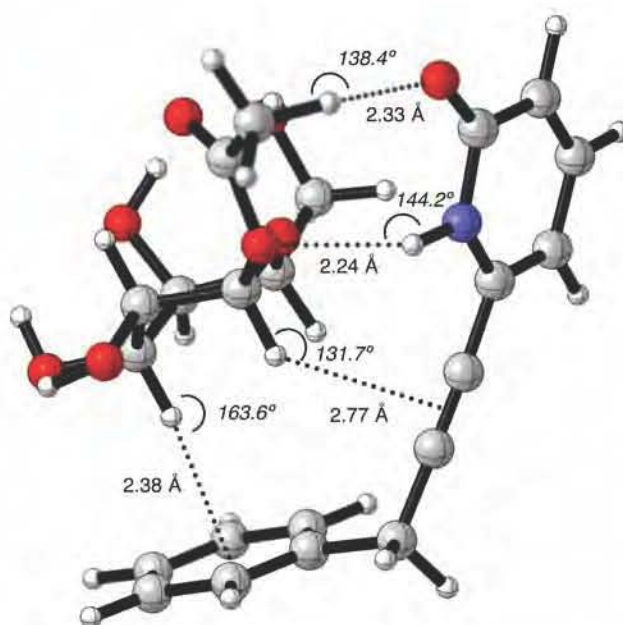


Figure 4. Counterpoise corrected geometry optimization for the supramolecular complex **12-4b**. Key intermolecular distances are given in Å and angles are given in °.

Another possible CH/ π interaction could be formed between C¹-H bond and -C=C- group, with a distance of 2.77 Å and an angle of 131.7°. The dihedral angle N-C⁶-CH₂-C^{1'} was $\theta = 87.3^\circ$, the receptor **12** formed a cavity where the carbohydrate **4b** could place the alpha face C-H bonds pointing towards the aromatic moieties.

The molecular graphic for complex **13-4b** is shown in Figure 5. The cyclohexyl group has no possibility to form CH/ π interactions. Interestingly the only possible CH/ π interaction that could be observed was between the C¹-H and the -C=C- spacer group, with a distance of 2.79 Å with an angle of 143.8°.

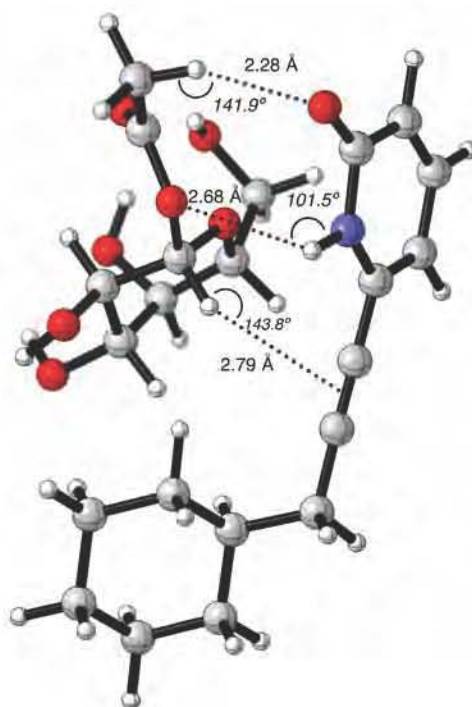


Figure 5. Counterpoise corrected geometry optimization for the supramolecular complex **13-4b**. Key intermolecular distances are given in Å and angles are given in °.

In the molecular graphic of **14-4b** supramolecular complex, the carbohydrate's alpha face was pointing towards the phenyl ring (Figure 6). The C^{1'}-CH₂-CH₂-C^{1''} segment had an angle of $\theta = 66.8^\circ$ in *gauche* conformation. With this angle, it was possible to form a CH/ π interaction between the phenyl group and the galactopyranoside C⁴-H bond, with a distance of 2.86 Å and C⁴H---Ph angle of 132.1°. The CH/ π distance resulted alike to those identified for the fucose-benzene interaction calculated with the MP2 method [41]. The C¹-H and C⁶-H bonds are in close proximity with the -C≡C- group of the pyridone receptor, with distances of 2.83 Å and 2.90 Å, respectively. It would be possible to have more than one type of CH/ π interactions in this supramolecular complex [57].

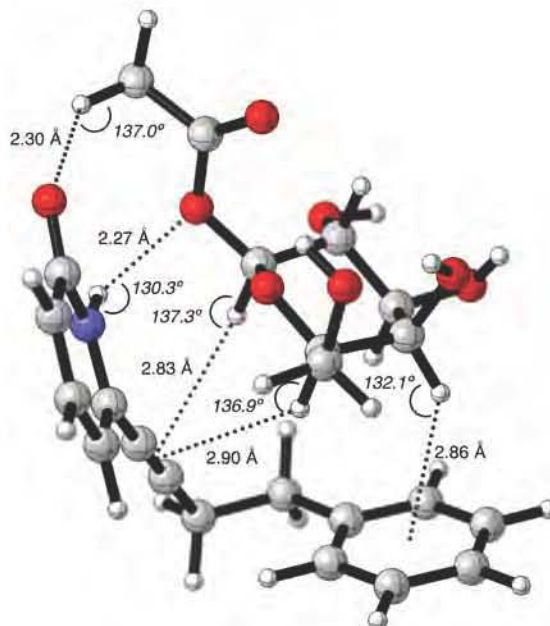


Figure 6. Counterpoise corrected geometry optimization for the supramolecular complex **14-4b**. Key intermolecular distances are given in Å and angles are given in °.

The calculated interaction energies ΔE of the supramolecular complexes are shown in Table 3. The energy for the supramolecular complex **2(1H)-pyridone-4b** is included as reference value. Such energy value accounts for the contribution of the hydrogen bond interactions without any CH/ π interaction. Supramolecular complexes **12-4b** and **14-4b** were very similar in energy; they were $-3.2 \text{ kcal mol}^{-1}$ more stable than the reference complex **2(1H)-pyridone-4b**. This value was in good agreement with the experimentally determined CH/ π energy for galactose-benzene interaction [26]. Whereas **13-4b** complex resulted only $0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ more stable than reference complex. Computational optimizations supported the experimental results obtained by ¹H-NMR titrations; CH/ π weak interactions take place in the molecular recognition of acetyl galactopyranoside **4b**.

Table 3. Calculated formation energies for the supramolecular complexes galactopyranoside-2(1H)-pyridone at M06-2X/6-31+G(d,p).^[a]

Supramolecular Complex	$\Delta E / \text{kcal mol}^{-1}$
12-4b	-14.1
13-4b	-11.6
14-4b	-14.3
2(1H)-pyridone-4b	-11.0

[a] Energies calculated with the BSSE correction. No imaginary frequencies were found

Conclusions

We have studied the participation of weak CH/ π carbohydrate–aromatic interactions in the molecular recognition of acetyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- β -D-galactopyranoside **4b** by 6-substituted 2(1*H*)-pyridone receptors. CH/ π interactions were demonstrated through ¹H-NMR titrations. Key upfield shifts of ring protons H³, H⁴ and H⁵ signals in the alpha face of galactopyranoside were observed due to the proximity with 2-methoxypyridine **9** and **11** receptors. No affinity constant values (K_a) could be determined for 2-methoxypyridine receptors. In the case of 2(1*H*)-pyridone receptors a plateau value was reached during the ¹H-NMR titration and K_a values were determined. However, since the association was weak, as expected, these values had to be taken as qualitative. Receptors **12** and **14** showed better affinity to galactopyranoside than receptor **13**, since a phenyl ring is present in their molecular structure, enabling CH/ π interactions. X-ray diffraction data demonstrated that the conformation of 2(1*H*)-pyridones in solid state was planar. DFT computational studies were important to understand the association process of the receptors with the galactopyranoside **4b** substrate. Conformational changes were necessary in order to form a cavity, where carbohydrate substrate could be recognized. The calculated energy difference that accounted for the CH/ π stabilization energy was -3.2 kcal mol⁻¹. This value was in accordance with the one reported for aromatic–galactose interaction. We could demonstrate the importance of CH/ π interactions in the molecular recognition of acetyl galactopyranoside **4b**. This work has represented a contribution in the field of the development of new receptors for monosaccharides.

Experimental Section

Materials and methods

All reagents were used without further purification. Starting materials 6-bromo-2-methoxypyridine **5**, 3-phenyl-1-propyne **6**, 3-cyclohexyl-1-propyne **7** and 4-phenyl-1-butyne **8** were distilled before use. All solvents used were reagent grade and were dried and distilled following standard procedures. Flash chromatographic purification was performed using silica gel (particle size 0.040–0.063 mm) packed in glass columns; the eluting solvent was determined by thin-layer chromatography (TLC). Melting points were determined on a melting point apparatus. NMR spectra were recorded with 400, 500 and 750 MHz instruments. ¹H-NMR chemical shifts are reported in parts per million (ppm) relative to TMS signal (0.0 ppm). Multiplicities are given as: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), dd (doublet of doublets), ddd (doublet of doublet of doublets), dt (doublet of triplets), qd (quartet of doublets), qt (quartet of triplets), tdp (triplet of double of pentuplets), dddt (doublet of doublet of doublet of triplets), dddq (doublet of doublet of doublet of quartets), m (multiplet), and the coupling constants, J , are given in Hz. ¹³C-NMR chemical shifts are reported relative to the solvent residual peak (CDCl₃, 77.16 ppm). IR frequencies are given in cm⁻¹. Optical rotation [α]_D values are given in 10⁻¹ deg cm² g⁻¹. Mass Spectrometry data were acquired on mass spectrometer adapted with a DART, electronic impact and FAB ion sources. HRMS was performed using an ESI+ ion source. X-ray diffraction studies were realized on a Bruker AXS diffractometer with an area detector, Mo K α radiation, $\lambda = 0.71078$ Å. CCDC-1510326 (receptor **12**), CCDC-1510325 (receptor **13**) and CCDC-1510331 (receptor **14**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif. Figures 4, 5 and 7 were made using CYLview visualization software [58].

¹H-NMR chemical shift perturbation experiments

A galactopyranoside **4b** stock solution (0.01 *M*) was prepared in CDCl₃. A 2-methoxypyridine receptor solution (1.0 *M*) was prepared using the galactopyranoside **4b** stock solution. A volume of the solution of 2-methoxypyridine (32 equivalents) was added to the galactopyranoside **4b** stock solution (0.5 mL) contained in a NMR tube. The mixture was well shaken after the addition, and the ¹H-NMR spectrum was recorded. Probe temperature was adjusted to 298 *K*.

General procedure for affinity constants determination

A 2(1*H*)-pyridine receptor stock solution (0.01 *M*) was prepared in CD₃CN. Solutions (0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0 and 5.0 *M*) of the galactopyranoside **4b** were prepared using the 2(1*H*)-pyridone receptor stock solution. Aliquots of the galactopyranoside solutions were added to the 2(1*H*)-pyridone stock solution (0.5 mL) contained in an NMR tube. The mixture inside the tube was well shaken after each addition, and the ¹H-NMR spectrum was recorded. Probe temperature was adjusted to 298 *K*. Plots of $\Delta\delta_{\text{receptor}}$ vs. [**4b**] were obtained. In all cases a 1:1 stoichiometry was obtained for the non-linear data fitting. Each experiment was done in triplicate.

Synthesis of carbohydrates 2–4

Methyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- α -D-galactopyranoside (**2**). In a round bottom flask methyl α -D-galactopyranoside **1** (3.0 g, 15.5 mmol) was dissolved in DMSO (20 mL). The mixture was cooled to 0 °C in ice bath and a 50% w/w NaOH aq solution (10 mL, 250 mmol) was added slowly. After a gel suspension was formed, CH₃I (27.36 g, 193.0 mmol) was added dropwise and left

stirring for 6 h. The reaction was quenched with water (50 mL), and the aq phase was extracted with CH_2Cl_2 (3×30 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 90/10 \rightarrow 70/30) to obtain permethylated sugar **2** as yellow oil (2.172 g, 8.7 mmol, 56%). $R_f = 0.4$ (hexane/AcOEt 70/30 v/v). The obtained data were consistent with those previously reported [20, 59–61]. IR (film) ν_{max} 2910, 2829, 1450, 1359, 1200, 1098, 1052, 954 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 4.87 (1H, d, $^3J_{1,2} = 3.7$ Hz, H-1), 3.85 (1H, ddd, $J_{5,6} = 7.0$, $J_{5,6} = 6.6$, $^3J_{5,4} = 1.0$ Hz, H-5), 3.69 (1H, dd, $J_{4,3} = 3.0$, $J_{4,5} = 1.0$ Hz, H-4), 3.64 (1H, dd, $J_{2,3} = 10.0$, $J_{2,1} = 3.7$ Hz, H-2), 3.57 (3H, s, OMe-4), 3.56 (1H, dd, $J_{6,6} = 9.5$, $J_{6,5} = 6.6$ Hz, H-6), 3.54 (1H, dd, $J_{3,2} = 10.0$, $J_{3,4} = 3.0$ Hz, H-3), 3.520 (1H, dd, $J_{6,6} = 9.5$, $J_{6,5} = 7.0$ Hz, H-6), 3.518 (3H, s, OMe-2), 3.516 (3H, s, OMe-3), 3.42 (3H, s, OMe-1), 3.41 (3H, s, OMe-6). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 98.1 (C1), 80.5 (C3), 78.0 (C2), 76.3 (C4), 71.4 (C6), 69.0 (C5), 61.5 (OMe-4), 59.3 (OMe-6), 59.1 (OMe-3), 58.3 (OMe-2), 55.4 (OMe-1). FAB⁺-MS m/z (rel. int.): 251 [M+H]⁺ (24), 219 (56), 187 (100), 154 (35), 145 (23). Anal. C 52.35, H 8.8, calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_6$, C 52.8, H 8.9.

2,3,4,6-Tetra-*O*-methyl- α,β -D-galactose (**3**). In a round bottom flask with a Dean-Stark trap, compound **2** (1.5 g, 6.0 mmol) was dissolved in aq 2 N HCl (30 mL, 60.0 mmol). The mixture was heated to 70 °C for 3 h. The reaction mixture was neutralized with solid NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 (6×30 mL). The combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 and evaporated. The crude mixture of α and β epimers was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 30/70 v/v) to yield hydrolyzed product **3** as colourless oil in $\alpha:\beta \approx 3:1$ ratio (0.767 g, 3.2 mmol, 54%). $R_f = 0.1$ (hexane/AcOEt 30/70 v/v). $[\alpha]_D = +65.87$ (c 0.008, CH_3CN). The obtained data were consistent with those previously reported [60]. IR (film) ν_{max} 3399, 2930, 2833, 1451, 1367, 1199, 1064, 982, 951 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 5.40 (1H, d, $J_{1,2} = 3.6$ Hz, H-1 α), 4.55 (1H, d, $J_{1,2} = 7.5$ Hz, H-1 β), 4.15–4.11 (1H, m, H-5 α), 3.70 (1H, dd, $J_{4,3} = 2.8$, $J_{4,5} = 1.0$ Hz, H-4 α), 3.64 (1H, dd, $J_{2,3} = 7.0$, $J_{2,1} = 3.6$ Hz, H-2 α), 3.63 (3H, s, OMe- β), 3.61 (1H, d, $J_{4,5} = 3.6$ Hz, H-4 β), 3.57–3.51 (6H, m, H-3 α , H-5 β , H-6 α , H-6 β), 3.565 (3H, s, OMe- α), 3.56 (3H, s, OMe- β) 3.527 (3H, s, OMe- α), 3.525 (3H, s, OMe- α), 3.52 (3H, s, OMe- β), 3.395 (3H, s, OMe- α), 3.392 (3H, s, OMe- β), 3.29 (1H, dd, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{2,1} = 7.5$ Hz, H-2 β), 3.17 (dd, $J_{3,2} = 9.6$, $J_{3,4} = 3.1$ Hz, H-3 β). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 97.45 (C1- β), 90.9 (C1- α), 83.9 (C3- β), 81.9 (C2- β) 79.9 (C3- α), 78.0 (C2- α), 76.1 (C4- α), 75.0 (C4- β), 73.1 (C5- β), 71.4 (C6- α), 71.0 (C6- β), 69.0 (C5- α), 61.21 (OMe- α), 61.16 (OMe- β), 60.7 (OMe- β), 59.1 (OMe- α,β), 58.8 (OMe- α), 58.1 (OMe- β), 58.0 (OMe- α). FAB⁺-MS m/z (rel. int.): 237 [M+H]⁺ (10), 219 (68), 187 (100), 154 (22), 111 (39), 101 (88).

Acetyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- β -D-galactopyranoside (4b**)**. In a round bottom flask sodium acetate (0.25 g, 3.0 mmol) was dissolved in acetic anhydride (5.5 mL, 19 mmol) and heated to 70 °C for 20 min. Compound **3** (0.730 g, 3.1 mmol) was added and the reaction mixture was heated to the same temperature for additional 20 min. The mixture was quenched with 20 mL aq soln 2 N NaHCO_3 and extracted with CH_2Cl_2 (3×30 mL). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered and evaporated. The crude mixture of α and β epimers was obtained (0.250 g, 0.9 mmol, 60%), $\alpha:\beta = 1:3$ ratio. The mixture was separated by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 50/50 v/v) to yield **4b** as a white solid and **4a** as a transparent liquid. **4b** $R_f = 0.6$ (hexane/AcOEt 30/70 v/v). $[\alpha]_D = +3.1$ (c 0.008, CH_3CN). IR (KBr) ν_{max} 2918, 2823, 1753, 1225, 1101, 1075, 1040, 948 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 5.44 (1H, d, $J_{1,2} = 8.0$ Hz, H-1), 3.70 (1H, dd, $J_{4,3} = 3.0$, $J_{4,5} = 0.9$ Hz, H-4), 3.63 (1H, ddd, $J_{5,6a} = 7.8$, $J_{5,6b} = 5.3$, $J_{5,4} = 0.9$ Hz, H-5), 3.58 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 9.0$, $J_{6a,5} = 7.8$ Hz, H-6 $_a$), 3.58 (3H, s, OMe-4), 3.55 (3H, s, OMe-2), 3.54 (3H, s, OMe-3), 3.51 (1H, dd, $J_{6b,6a} = 9.0$, $J_{6b,5} = 5.3$ Hz, H-6 $_b$), 3.48 (1H, dd, $J_{2,3} = 9.7$, $J_{2,1} = 8.0$ Hz, H-2), 3.38 (3H, s, OMe-6), 3.23 (1H, dd, $J_{3,2} = 9.7$, $J_{3,4} = 3.0$ Hz, H-3), 2.12 (3H, s, OAc-1). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 169.5 (C=O), 94.4 (C1), 84.1 (C3), 79.5 (C2), 74.5 (C4), 73.8 (C5), 70.1 (C6), 61.4 (OMe-4), 61.0 (OMe-2), 59.3 (OMe-6), 58.4 (OMe-3), 21.2 (COMe-1). FAB⁺-MS m/z (rel. int.): 277 [M-H]⁺ (5), 219 (52), 187 (100), 154 (23), 137 (24), 111 (59), 101 (98). Anal. C 51.8, H 8.0, calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_7$, C 51.8, H 8.0.

Acetyl 2,3,4,6-tetra-*O*-methyl- α -D-galactopyranoside (4a**)** Transparent liquid. $R_f = 0.5$ (hexane/AcOEt 50/50 v/v) ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6.37 (1H, d, $J_{1,2} = 3.7$ Hz, H-1), 3.96 (1H, ddd, $J_{5,6a} = 7.5$, $J_{5,6b} = 5.7$, $J_{5,4} = 0.7$ Hz, H-5), 3.77 (1H, dd, $J_{4,3} = 2.8$, $J_{4,5} = 1.0$ Hz, H-4), 3.73 (1H, dd, $J_{2,3} = 10.2$, $J_{2,1} = 3.7$ Hz, H-2), 3.58 (3H, s, OMe-4), 3.55 (1H, dd, $J_{6a,6b} = 9.3$, $J_{6a,5} = 7.5$ Hz, H-6 $_a$), 3.54 (3H, s, OMe-3), 3.52 (1H, dd, $J_{3,2} = 10.2$, $J_{3,4} = 2.8$ Hz, H-3), 3.48 (1H, dd, $J_{6b,6a} = 9.3$, $J_{6b,5} = 5.7$ Hz, H-6 $_b$), 3.47 (3H, s, OMe-2), 3.39 (3H, s, OMe-6), 2.12 (3H, s, OMe-1). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 169.6 (C=O), 90.1 (C1), 80.0 (C3), 77.0 (C2), 75.4 (C4), 71.6 (C5), 70.7 (C6), 61.5 (OMe-4), 59.3 (OMe-6), 59.2 (OMe-2), 58.2 (OMe-3), 21.2 (COMe-1). Anal. C 51.65, H 8.0, calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_7$, C 51.8, H 8.0.

Synthesis of 2-methoxypyridine receptors 9–11

General Procedure A. In a three neck round-bottom flask 6-bromo-2-methoxypyridine **5** was dissolved in freshly distilled dry Et_3N . The mixture was degassed bubbling N_2 for 40 min. Then $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ catalyst and CuI were added. After 30 min, a solution of the corresponding alkyne in freshly distilled dry Et_3N was added through cannula. The reaction mixture was left stirring at rt for 16 h. The reaction mixture was quenched with a saturated NH_4Cl aqueous solution. The aqueous phase was extracted 3 times with AcOEt, washed with water and brine. The organic extracts were dried over Na_2SO_4 and evaporated.

6-(3-Phenylpropyn-1-yl)-2-methoxypyridine (9). Prepared according to general procedure A, 3-phenyl-1-propyne **6** (0.996 g, 6.0 mmol); Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.225 g, 0.3 mmol, 0.05 eq.) and CuI (0.075 g, 0.367 mmol, 0.06 eq.) were dissolved in freshly distilled dry Et₃N (30 mL). Starting material 6-bromo-2-methoxypyridine **5** (1.162 g, 6.0 mmol) was dissolved in degassed Et₃N (10 mL). The crude was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 98/02 v/v) to yield receptor **9** as yellow oil (1.179 g, 5.28 mmol, 88%). *R*_f = 0.28 (hexane/AcOEt 95/05 v/v). IR (film) ν_{\max} 2947, 2228, 1568, 1458, 1238, 1049, 799, 729 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.48 (1H, dd, *J*_{4,5} = 8.3, *J*_{4,3} = 7.3 Hz, H-4), 7.44–7.39 (2H, m, Ar-H_{ortho}), 7.36–7.31 (2H, m, Ar-H_{meta}), 7.29–7.21 (2H, m, Ar-H_{para}), 7.03 (1H, d, *J*_{3,4} = 7.3 Hz, H-3), 6.67 (1H, d, *J*_{5,4} = 8.3 Hz, H-5), 3.95 (3H, s, OMe-2), 3.86 (2H, s, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 163.9 (C2), 140.6 (C6), 138.5 (C4), 136.2 (C_{ipso}), 128.7 (C_{ortho}), 128.2 (C_{meta}), 126.9 (C_{para}), 120.6 (C3), 110.9 (C5), 87.6 (C≡CCH₂), 82.5 (Pyr-C≡C), 53.7 (OCH₃), 25.9 (CH₂). DART-MS *m/z* 225, 224 [M+H]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* 224.1072 (calcd for C₁₅H₁₄NO [M+H]⁺: 224.1075).

6-(3-Cyclohexyl-propyn-1-yl)-2-methoxypyridine (10). Prepared according to general procedure A, 3-cyclohexyl-1-propyne **7** (0.8 mL, 6.0 mmol); Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.225 g, 0.3 mmol, 0.05 eq.) and CuI (0.111 g, 0.6 mmol, 0.1 eq.) were dissolved in freshly distilled dry Et₃N (30 mL). Starting material 6-bromo-2-methoxypyridine **5** (1.162 g, 6.0 mmol) was dissolved in degassed Et₃N (10 mL). The crude was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 97/03 v/v) to yield receptor **10** as yellow oil (0.770 g, 3.36 mmol, 56%). *R*_f = 0.4 (hexane/AcOEt 95/05 v/v). IR (film) ν_{\max} 2921, 2848, 2226, 1568, 1459, 1238, 1048, 799, 729 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.47 (1H, dd, *J*_{4,5} = 8.3, *J*_{4,3} = 7.3 Hz, H-4), 6.99 (1H, dd, *J*_{3,4} = 7.3, *J*_{3,5} = 0.7 Hz, H-3), 6.65 (1H, dd, *J*_{5,4} = 8.3, *J*_{5,3} = 0.7 Hz, H-5), 3.94 (3H, s, OMe-2), 2.33 (2H, d, *J*_{CH₂,Cyc(1)H} = 6.8 Hz, CH₂), 1.98–1.82 (2H, m), 1.74 (2H, dt, *J* = 12.8, 3.3 Hz, Cy), 1.67 (1H, dddt, *J* = 12.8, 5.2, 3.3, 1.7 Hz, H-1'), 1.60 (1H, dddq, *J* = 13.9, 10.3, 6.8, 3.3 Hz, Cy), 1.27 (2H, qt, *J* = 12.8, 3.3 Hz, Cy), 1.16 (1H, qt, *J* = 12.7, 3.3 Hz, Cy), 1.06 (2H, qd, *J* = 12.8, 3.3 Hz, Cy). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 163.9 (C2), 141.1 (C6), 138.5 (C4), 120.5 (C3), 110.5 (C5), 89.7 (C≡CCH₂), 81.5 (Pyr-C≡C), 53.6 (OCH₃), 37.5 (Cy), 33.0 (Cy), 27.4 (Cy), 26.4 (Cy), 26.3 (Cy). DART-MS *m/z* 231, 230 [M+H]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* 230.1545 (calcd for C₁₅H₁₄NO [M+H]⁺: 224.1545).

6-(4-Phenylbutyn-1-yl)-2-methoxypyridine (11). Prepared according to general procedure A, 4-phenyl-1-butyne **8** (1.82 g, 7.0 mmol); Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.640 g, 0.7 mmol, 0.1 eq.) and CuI (0.152 g, 0.8 mmol, 0.11 eq.) were dissolved in freshly distilled dry Et₃N (40 mL). Starting material 6-bromo-2-methoxypyridine **5** (1.357 g, 7.0 mmol) was dissolved in degassed Et₃N (10 mL). The crude was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 99/01 v/v) to yield receptor **11** as a yellow oil (0.864 g, 3.64 mmol, 52%). *R*_f = 0.33 (hexane/AcOEt 99/01 v/v). IR (film) ν_{\max} 2946, 2228, 1569, 1459, 1240, 1052, 800, 731 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): 7.47 (1H, dd, *J*_{4,5} = 8.4, *J*_{4,3} = 7.3 Hz, H-4), 7.33–7.20 (5H, m, Ar), 6.95 (1H, dd, *J*_{3,4} = 7.3, *J*_{3,5} = 0.7 Hz, H-3), 6.66 (1H, dd, *J*_{5,4} = 8.4, *J*_{5,3} = 0.7 Hz, H-5), 3.94 (3H, s, OMe-2), 2.95 (2H, t, *J*_{CH₂,CH₂} = 7.7 Hz, -CH₂Ph), 2.72 (2H, t, *J*_{CH₂,CH₂} = 7.7 Hz, ≡CCH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 163.9 (C2), 140.8 (C_{ipso}), 140.6 (C6), 138.5 (C4), 128.63 (C_{meta}), 128.56 (C_{ortho}), 126.5 (C_{para}), 120.4 (C3), 110.7 (C5), 89.6 (C≡CCH₂), 81.2 (Pyr-C≡C), 53.6 (OCH₃), 35.0 (CH₂), 21.9 (CH₂). DART-MS *m/z* 239, 238 [M+H]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* 238.1230 (calcd for C₁₆H₁₆NO [M+H]⁺: 238.1232).

Synthesis of 2(1H)-pyridone receptors 12–14

General Procedure B. In a two neck round bottom flask the obtained product in general procedure A (1.0 eq.) was dissolved in freshly distilled dry acetonitrile. The reaction mixture was degassed bubbling N₂ for 40 minutes, then NaI (1.0 eq.) was added and TMSCl (1.0 eq.) was added dropwise with a glass syringe. The reaction was left stirring for 3 days at rt. The mixture was quenched adding Na₂S₂O₃ aqueous solution (1.0 M). The aqueous phase was extracted three times with AcOEt, washed with water and brine. The organic extracts were dried over Na₂SO₄ and evaporated.

6-(3-Phenyl-propyn-1-yl)-2(1H)-pyridone (12). Prepared according to general procedure B, compound **9** (0.893 g, 4.0 mmol) was dissolved in freshly distilled dry acetonitrile (10 mL); NaI (0.435 g, 4.0 mmol); TMSCl (0.5 mL, 4.0 mmol). The crude was purified by solvent pair recrystallization to yield yellow crystals of target product **12** (0.276 g, 1.32 mmol, 33%). mp 85–88 °C (CH₂Cl₂/hexane). *R*_f = 0.2 (hexane/AcOEt 50/50 v/v). IR (KBr) ν_{\max} 2784, 2236, 1642, 1544, 1447, 795, 732 cm⁻¹. ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz) δ 7.43–7.40 (2H, m, Ar), 7.36–7.32 (1H, m, Ar), 7.353 (1H, dd, *J*_{4,5} = 9.2, *J*_{4,3} = 6.9 Hz, H-4) 7.28–7.24 (1H, m, Ar), 6.58 (1H, dd, *J*_{3,4} = 9.2, *J*_{3,5} = 1.0 Hz, H-3), 6.38 (1H, dd, *J*_{5,4} = 6.9, *J*_{5,3} = 1.0 Hz, H-5), 3.86 (2H, s, CH₂). ¹³C NMR (CDCl₃, 125 MHz) δ 164.8 (C=O), 140.9 (C4), 135.3 (C_{ipso}), 129.8 (C6), 128.8 (Ar), 128.2 (Ar), 127.1 (Ar), 120.8 (C3), 111.3 (C5), 93.9 (≡C-CH₂), 76.0 (Pyr-C≡C), 25.9 (CH₂). DART-MS *m/z* 210 [M+H]⁺. HRMS (ESI+) *m/z* 210.0917 (calcd for C₁₄H₁₂NO [M+H]⁺: 210.0919).

6-(3-Cyclohexyl-propyn-1-yl)-2(1H)-pyridone (13). Prepared according to general procedure B, compound **10** (0.459 g, 2.0 mmol) was dissolved in freshly distilled dry acetonitrile (10 mL); NaI (0.218 g, 2.0 mmol); TMSCl (0.250 mL, 2.0 mmol). The crude was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 60/40 v/v) to yield compound **13** as yellow crystalline solid (0.202 g, 0.94 mmol, 47%). mp 110 °C. *R*_f = 0.4 (hexane/AcOEt 60/40 v/v). IR (KBr) ν_{\max} 3291, 2920, 2850,

2227, 1765, 1647, 1544, 1447, 794, 721 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.33 (1H, dd, $J_{4,3} = 9.2$, $J_{4,5} = 6.9$ Hz, H-4), 6.53 (1H, dd, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{3,5} = 1.0$ Hz, H-3), 6.32 (1H, dd, $J_{5,4} = 6.9$, $J_{5,3} = 1.0$ Hz, H-5), 2.32 (2H, d, $J_{\text{CH}_2, \text{Cyc(1)H}} = 6.7$ Hz, CH_2), 1.91–1.81 (2H, m, Cy), 1.74 (2H, dt, $J = 12.7$, 3.3 Hz, Cy), 1.67 (1H, dddq, $J = 11.8$, 5.2, 3.6, 1.7 Hz, H-1'), 1.59 (1H, tdp, $J = 13.7$, 6.7, 3.6 Hz, Cy), 1.27 (2H, qt, $J = 12.7$, 3.3 Hz, Cy), 1.17 (1H, qt, $J = 12.7$, 3.3 Hz, Cy), 1.06 (2H, qd, $J = 12.7$, 3.3 Hz, Cy). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 164.6 (C=O), 140.9 (C4), 130.2 (C6), 120.4 (C3), 110.9 (C5), 95.9 ($=\text{C}-\text{CH}_2$), 75.1 (Pyr-C=), 37.2 (Cy), 32.8 (Cy), 27.3 (Cy), 26.3 (Cy), 26.2 (Cy). DART-MS m/z 216 $[\text{M}+\text{H}]^+$. HRMS (ESI+) m/z 216.1388 (calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 216.1388). *Anal.* C 77.9, H 7.5, N 6.5, calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$, C 78.1, H 8.0, N 6.5.

6-(4-Phenylbutyn-1-yl)-2(1H)-pyridone (14). Prepared according to general procedure B, compound **11** (0.830 g, 3.5 mmol) was dissolved in freshly distilled dry acetonitrile (20 mL); NaI (0.525 g, 3.5 mmol); TMSCl (0.444 mL, 10.5 mmol). The crude was purified by silica gel column chromatography (hexane/AcOEt 50/50 v/v) to yield compound **14** as colorless crystals (0.367 g, 1.64 mmol, 47%). mp 139 °C. $R_f = 0.16$ (hexane/AcOEt 30/70 v/v). IR (KBr) ν_{max} 2780, 2227, 1633, 1543, 1452, 796, 718 cm^{-1} . ^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz) δ 7.32 (1H, dd, $J_{4,3} = 9.2$, $J_{4,5} = 6.9$ Hz, H-4), 7.32–7.29 (2H, m, H_{ortho}), 7.27–7.25 (2H, m, H_{meta}), 7.24–7.21 (1H, m, H_{para}), 6.56 (1H, dd, $J_{3,4} = 9.2$, $J_{3,5} = 1.0$ Hz, H-3), 6.29 (1H, dd, $J_{5,4} = 6.9$, $J_{5,3} = 1.0$ Hz, H-5), 2.93 (2H, t, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 7.5$ Hz, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.72 (2H, t, $J_{\text{CH}_2, \text{CH}_2} = 7.5$ Hz, $\equiv\text{CCH}_2-$). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 164.7 (C=O), 140.9 (C4), 140.2 (C_{ipso}), 129.9 (C6), 128.6 (C_{ortho} , C_{meta}), 126.6 (C_{para}), 120.7 (C3), 111.1 (C5), 95.8 ($=\text{C}-\text{CH}_2$), 74.9 (Pyr-C=), 34.5 ($-\text{CH}_2\text{Ph}$), 21.8 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2$). EI-MS m/z (rel. int.): 224 (14), 223 $[\text{M}]^+$ (67), 222 (36), 91 (100). HRMS (ESI+) m/z 224.1075 (calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 224.1075). *Anal.* C 79.9, H 5.8, N 6.2, calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}$, C 80.7, H 5.9, N 6.3.

Supporting Information

^1H , ^{13}C , 2D NMR and IR spectra of compounds. ^1H -NMR titration curves and calculated distances and angles. The Authors declare no competing financial interest.

Acknowledgements

This work was supported by CONACyT grant 165614, DGTIC of National Autonomous University of Mexico, grant SC14-1-I-70. We are grateful to DGAPA via grant IN-209416. F C-G is grateful to CONACyT for the scholarship granted 256121. We are grateful to Simón Hernández-Ortega and Rubén A. Toscano for X-ray solution and refinement; Beatriz Quiroz-García, Luis Velasco Ibarra, Francisco J. Pérez Flores, Nuria Esturau Escofet, Rocío Patiño Maya, María de los Ángeles Peña and Elizabeth Huerta for their assistance in the characterization of all the compounds; Karina Martínez-Mayorga for valuable comments. Eduardo Hernández-Huerta for rendering X-ray images.

References

- Loris, R.; De Greve, H.; Dao-Thi, M.-H.; Messens, J.; Imbert, A.; Wyns, L. *J. Mol. Biol.* **2000**, *301*, 987–1002.
- Gabius, H.-J.; André, S.; Jiménez-Barbero, J.; Romero, A.; Solis, D. *Trends Biochem. Sci.* **2011**, *36*, 298–313.
- Ghazarian, H.; Idoni, B.; Oppenheimer, S. B. *Acta Histochem.* **2011**, *113*, 236–247.
- Gil, A.; Branchadell, V.; Bertran, J.; Oliva, A. *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 9372–9379.
- DeMarco, M. L.; Woods, R. J. *Glycobiology* **2008**, *18*, 426–440.
- Lis, H.; Sharon, N. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 637–674.
- Mareška, V.; Tvaroška, I.; Králová, B.; Spiwok, V. *Carbohydr. Res.* **2015**, *408*, 1–7.
- Nishio, M.; Umezawa, Y.; Fantini, J.; Weiss, M. S.; Chakrabarti, P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 12648–12683.
- Takahashi, O.; Kohno, Y.; Nishio, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6049–6076.
- Spiwok, V.; Lipovová, P.; Skálová, T.; Buchtelová, E.; Hasek, J.; Králová, B. *Carbohydr. Res.* **2004**, *339*, 2275–2280.
- Umezawa, Y.; Nishio, M. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 2507–2515.
- Umezawa, Y.; Nishio, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 2643–2650.
- Kadam, R. U.; Garg, D.; Schwartz, J.; Visini, R.; Sattler, M.; Stocker, A.; Darbre, T.; Reymond, J.-L. *ACS Chem. Biol.* **2013**, *8*, 1925–1930.
- Zondlo, N. J. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 1039–1049.
- Wagner, J. P.; Schreiner, P. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12274–12296.
- Schneider, H.-J. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1815–1822.
- Zhao, C.; Li, P.; Smith, M. D.; Pellechia, P. J.; Shimizu, K. D. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3520–3523.
- Kumari, M.; Sunoj, R. B.; Balaji, P. V. *Carbohydr. Res.* **2012**, *361*, 133–140.
- Kumari, M.; Balaji, P. V.; Sunoj, R. B. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 6517–6530.
- Ramírez-Gualito, K.; Alonso-Ríos, R.; Quiróz-García, B.; Rojas-Aguilar, A.; Díaz, D.; Jiménez-Barbero, J.; Cuevas, G. *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18129–18138.
21. Asensio, J. L.; Ardá, A.; Cañada, F. J.; Jiménez-Barbero, J. *Acc. Chem. Res.* **2013**, *46*, 946–954.
22. Laughrey, Z. R.; Kiehna, S. E.; Riemen, A. J.; Waters, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14625–14633.
23. Terraneo, G.; Potenza, D.; Canales, A.; Jiménez-Barbero, J.; Baldrige, K. K.; Bernardi, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 2890–2900.
24. Carroll, W. R.; Zhao, C.; Smith, M. D.; Pellechia, P. J.; Shimizu, K. D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4320–4323.
25. Stanca-Kaposta, E. C.; Çarçabal, P.; Cocinero, E. J.; Hurtado, P.; Simons, J. P. *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117*, 8135–8142.
26. Bautista-Ibáñez, L.; Ramírez-Gualito, K.; Quiróz-García, B.; Rojas-Aguilar, A.; Cuevas, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 849–857.
27. Raju, R. K.; Ramraj, A.; Vincent, M. A.; Hillier, I. H.; Burton, N. A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10*, 6500–6508.
28. Hudson, K. L.; Bartlett, G. J.; Diehl, R. C.; Agirre, J.; Gallagher, T.; Kiessling, L. L.; Woolfson, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15152–15160.
29. Bernardi, A.; Jiménez-Barbero, J.; Casnati, A.; De Castro, C.; Darbre, T.; Fieschi, F.; Finne, J.; Funken, H.; Jaeger, K.-E.; Lahmann, M.; Lindhorst, T. K.; Marradi, M.; Messner, P.; Molinaro, A.; Murphy, P. V.; Nativi, C.; Oscarson, S.; Penadés, S.; Peri, F.; Pieters, R. J.; Renaudet, O.; Reymond, J.-L.; Richichi, B.; Rojo, J.; Sansone, F.; Schäffer, C.; Turnbull, W. B.; Velasco-Torrijos, T.; Vidal, S.; Vincent, S.; Wennekes, T.; Zuilhof, H.; Imberty, A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4709–4727.
30. Arnaud, J.; Audfray, A.; Imberty, A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 4798–4813.
31. Rieth, S.; Miner, M. R.; Chang, C. M.; Hurlocker, B.; Braunschweig, A. B. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 357–367.
32. Birchall, L. S.; Roy, S.; Jayawarna, V.; Hughes, M.; Irvine, E.; Okorogheye, G. T.; Saudi, N.; De Santis, E.; Tuttle, T.; Edwards, A. A.; Ulijn, R. V. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1349–1355.
33. Destecroix, H.; Renney, C. M.; Mooibroek, T. J.; Carter, T. S.; Stewart, P. F. N.; Crump, M. P.; Davis, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2057–2061.
34. Ke, C.; Destecroix, H.; Crump, M. P.; Davis, A. P. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 718–723.
35. Mazik, M. *RSC Advances* **2012**, *2*, 2630–2642.
36. Cacciarini, M.; Nativi, C.; Norcini, M.; Staderini, S.; Francesconi, O.; Roelens, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1085–1091.
37. Chinchilla, R.; Nájera, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 874–922.
38. Boros, E. E.; Burova, S. A.; Erickson, G. A.; Johns, B. A.; Koble, C. S.; Kurose, N.; Sharp, M. J.; Tabet, E. A.; Thompson, J. B.; Toczko, M. A. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 899–902.
39. McBriar, M. D.; Guzik, H.; Shapiro, S.; Xu, R.; Paruchova, J.; Clader, J. W.; O'Neill, K.; Hawes, B.; Sorota, S.; Margulis, M.; Tucker, K.; Weston, D. J.; Cox, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 4262–4265.
40. Vandebussche, S.; Díaz, D.; Fernández-Alonso, M. C.; Pan, W.; Vincent, S. P.; Cuevas, G.; Cañada, F. J.; Jiménez-Barbero, J.; Bartik, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7570–7578.
41. Fernández-Alonso, M. D. C.; Cañada, F. J.; Jiménez-Barbero, J.; Cuevas, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7379–7386.
42. Beak, P.; Covington, J. B.; Smith, S. G.; White, M. J.; Zeigler, J. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1354–1362.
43. Loppinet-Serani, A.; Charbonnier, F.; Rolando, C.; Huc, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, *4*, 937–942.
44. Les, A.; Adamowicz, L.; Nowak, M. J.; Lapinski, L. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **1992**, *277*, 313–327.
45. Ducharme, Y.; Wuest, J. D. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5787–5789.
46. Gallant, M.; viet, M. T. P.; Wuest, J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2284–2286.
47. Fischer, C. B.; Steininger, H.; Stephenson, D. S.; Zipse, H. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 901–907.
48. Ferrand, Y.; Crump, M. P.; Davis, A. P. *Science* **2007**, *318*, 619–621.
49. (a) Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1305–1323. (b) GraphPad Prism software was used for the mathematical adjustment of the curves.
50. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J. **2009**.
51. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Chem. Theory Comput.* **2007**, *3*, 289–300.

52. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167.
53. Paytakov, G.; Dinadayalane, T.; Leszczyński, J. *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 1190–1200.
54. Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2007**, *120*, 215–241.
55. Lynch, B. J.; Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2003**, *107*, 1384–1388.
56. Boys, S. F.; Bernardi, F. *Mol. Phys.* **1970**, *19*, 553–566.
57. Ulrich, N. W.; Seifert, N. A.; Dorris, R. E.; Peebles, R. A.; Pate, B. H.; Peebles, S. A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 8886–8894.
58. CYLview, 1.0b; Legault, C. Y., Université de Sherbrooke, 2009 (<http://www.cylview.org>)
59. Matwiejuk, M.; Thiem, J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8379–8381.
60. Matwiejuk, M.; Thiem, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 5860–5878.
61. Asres, D. D.; Perreault, H. *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 319–325.