



Universidad de Buenos Aires

**SINTESIS DE AMINOACIDOS Y ALDONO-1,6-LACTONAS
DERIVADOS DE GALACTOSA: PRECURSORES
MONOMERICOS DE POLIMEROS ESTEREOIRREGULARES**

Carmen Lorena Romero Zaliz

Director de Tesis: Dr. Oscar Varela

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA**

**Tesis presentada para optar al título de
DOCTOR DE LA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES
ÁREA CIENCIAS QUÍMICAS**

Noviembre de 2005

Quiero dedicar esta Tesis a mi familia que siempre estuvo conmigo y sé que siempre va a estar.
A mi mamá y a mi papá por creer en mí.
A mi hermana Jimena que es una segunda madre.
A mi hermana Rocío con quien comparto tan buenos momentos.

Al Dr. Oscar Varela quien me recibió en su laboratorio sin casi conocerme y me entregó toda su experiencia y buenos consejos, convirtiéndose en más que un director de Tesis.

Quiero agradecer a las Instituciones y personas que hicieron posible la realización de este trabajo.

A FOMECE y a la ANPCyT por las becas que me otorgaron.

Al Departamento de Química Orgánica de la FCEyN por la posibilidad de realizar esta Tesis.

A mis compañeritas de laboratorio, Romina por las horas compartidas, el apoyo en momentos de crisis y las galletas riquísimas, a Verónica y Evangelina por la buena onda de todos los días.

A María Laura y Adriana por los buenos consejos y el apoyo brindado.

A todos los que comparten o compartieron el laboratorio conmigo.

A mi amiga Olga, a Gaby, Flo y Dani por los ratos de charlas, chusmerío y risas.

A Fernando, Pablo, Carla, Isabel, Diego, Sergio B. y todos aquellos que generaron un muy buen clima de trabajo fuera del laboratorio.

A Norma D'Accorso, con quien compartí muchas horas de trabajo siempre con una sonrisa.

A Miriam y Mirta por disfrutar Polímeros juntas.

A los Docentes y Profesores con quienes compartí los turnos de TP y con quienes realicé los cursos de Doctorado.

Al plantel no docente del Departamento, en especial a María del Carmen, Olga, Segio, Rosa y Nilda.

A Marta Marcote y Mary Rivero por los micranálisis realizados.

A José y Gernot del LANAIS 500 por los espectros de RMN 500 MHz.

A Rosa Erra-Balsells, Hiroshi Nonami y Yasuto Sato por realizar los espectros de masa MALDI-TOF.

Al Dr. Fabio Cukiernik por facilitarme el equipamiento para el análisis térmico de las poliamidas.

A la Dra. Elsa Sileo por los difractogramas de rayos X de la poliamida.

A mis amigos fuera del Departamento.

A mi familia.

SINTESIS DE AMINACIDOS Y ALDONO-1,6-LACTONAS DERIVADOS DE GALACTOSA: PRECURSORES MONOMERICOS DE POLIMEROS ESTEREOREGULARES

En los últimos años la síntesis de polímeros de condensación más hidrofílicos y degradables que los industriales ha atraído considerable atención. Los polímeros biodegradables son en general benignos para el medio ambiente y encuentran aplicación como biomateriales. Para la preparación de estos polímeros se suelen utilizar recursos naturales renovables, como por ejemplo hidratos de carbono. En este contexto, el objetivo principal del presente trabajo es la síntesis de aminoácidos e hidroxiácidos derivados de un azúcar común (galactosa). El estudio de la policondensación de estos monómeros quirales para dar polímeros estereorregulares era el siguiente objetivo.

En primer lugar se describe la síntesis del ácido 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico a partir de galactosa. Se condujeron diversas estrategias via derivados de 6-azido-6-desoxi-D-galactósido. La hidrólisis del glicósido seguida de oxidación dio azidolactonas como precursores avanzados de la síntesis.

Buscando una ruta más directa para la síntesis del aminoácido mencionado se utilizaron como compuestos de partida las D- y L-galactono-1,4-lactonas. Se desarrolló un procedimiento para la metilación directa de las aldonolactonas que evita reacciones secundarias comunes (isomerizaciones y eliminaciones). Se prepararon monómeros diméricos para desfavorecer oligomerizaciones y ciclaciones en las policondensaciones. La polimerización de dichos monómeros por el método del éster activo condujo a poliamidas estereorregulares con configuración D- o L-*galacto*. Los polímeros se caracterizaron por RMN, calorimetría (DSC y TG) y cromatografía de permeación por geles (GPC).

Por otro lado, se sintetizaron el ácido 6-amino-6-desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-galactónico y su dímero como precursores de una poliamida estereorregular con grupos protectores lábiles al medio ácido. El análisis por EM-MALDI-TOF de los productos de condensación reveló que durante la condensación del monómero se formaba un trímero cíclico junto con oligómeros, mientras que al policondensar al dímero se obtenía una poliamida.

Finalmente, se describe la síntesis de hidroxiácidos derivados de galactosa como precursores de ϵ -lactonas. El 2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén derivado del ácido galactónico dio lugar a dos macrociclos de 14 y 21 miembros, estructuras semejantes a las de las ciclodextrinas, mientras que el análogo tetra-*O*-metilado dio la ϵ -lactona que se copolimerizó con ϵ -caprolactona para dar un copoliéster.

Palabras clave: aminoácidos de azúcares, hidroxiácidos de azúcares, aldono-1,6-lactonas, poliamidas, poliésteres

SYNTHESIS OF AMINO ACIDS AND ALDONO-1,6-LACTONES FROM GALACTOSE AS MONOMERIC PRECURSORS OF STEREOREGULAR POLYMERS

In recent years, the synthesis of condensation polymers more hydrophilic and degradable than the industrial ones has attracted considerable attention. Biodegradable polymers are in general environmentally friendly and have found biomedical applications. For the preparation of these promising materials, renewable natural resources, such as carbohydrates are being employed. Therefore, the main objective of this work is the synthesis of amino acids and hydroxy acids derived from a common sugar (galactose). The study of polycondensations of such chiral monomers to afford stereoregular polymers was the following goal.

In first instance, the synthesis of 6-amino-6-deoxy-2,3,4,5-tetra-*O*-methyl-D-galactonic acid from D-galactose was conducted. Approaches via 6-azido-6-deoxy-D-galactosides are described. Hydrolysis of the anomeric carbon followed by oxidation gave azido lactones as advanced precursors of the target amino acid.

Searching for a more direct route to synthesize such an amino acid, D- and L-galactono-1,4-lactones were used as starting materials. A procedure for the direct methylation of aldonolactones that prevents side reactions (isomerizations and eliminations) was developed. Dimeric monomers of the amino acids were prepared to avoid oligomerizations and cyclizations in the polycondensation reactions. Polymerization of these monomers by the active ester method gave stereoregular polyamides having D- or L-*galacto* configuration. The polymers were characterized by NMR, calorimetry (DSC and TG) and gel permeation chromatography (GPC).

On the other hand, 6-amino-6-deoxy-2,3,4,5-di-*O*-isopropylidene-D-galactonic acid and its dimer were prepared as precursors of a stereoregular polyamide having protecting groups labile to acid conditions. MALDI-TOF-MS analysis of the polycondensation products revealed that a cyclic trimer and oligomers were formed during the polycondensation of the monomeric species, in contrast to a linear polyamide obtained by polycondensation of the dimer.

Finally, we describe the synthesis of hydroxy acids derived from galactose as precursors of ϵ -lactones. A 2,3,4,5-di-*O*-isopropylidene derivative of galactonic acid gave two macrocycles of 14 and 21 members, structures that resemble that of cyclodextrins; whereas the tetra-*O*-methylated analog gave an ϵ -lactone that was copolymerized with ϵ -caprolactone to give a copolyester.

Keywords: sugar amino acid, sugar hydroxy acid, aldono-1,6-lactone, polyamide, polyester

INTRODUCCIÓN

CAPITULO 1

Polímeros biodegradables provenientes de hidratos de carbono

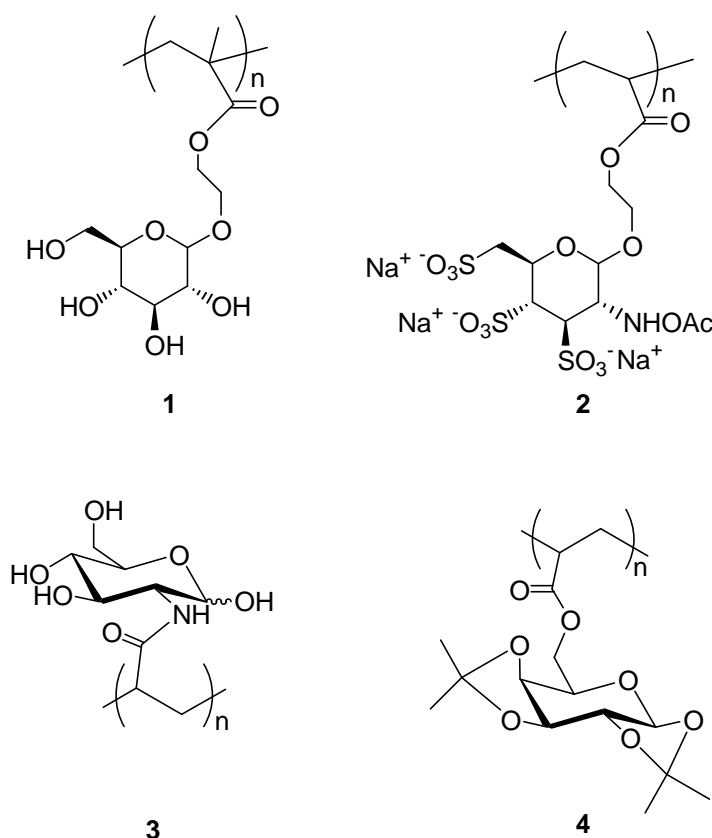
1. Polímeros biodegradables provenientes de hidratos de carbono

Los polímeros son productos muy importantes en la industria química por su versatilidad y su gran variedad de aplicaciones. Debido a que cada vez están más extendidos en el uso cotidiano su producción aumentó considerablemente en las últimas décadas y se espera que siga en alza. Como la mayor parte de los polímeros se producen a partir de derivados del petróleo, se prevé un creciente aumento en el consumo de éste como material de partida de estos materiales y también como combustible. Tarde o temprano este recurso no renovable comenzará a hacerse escaso y por lo tanto se hará más costoso, con el consiguiente aumento en el precio de sus subproductos. De esta forma surge la necesidad de conseguir nuevos materiales capaces de reemplazar a los ya existentes, pero que puedan ser obtenidos a partir de recursos renovables abundantes y económicos.¹

Por otra parte, la mayoría de los plásticos obtenidos a partir del petróleo no son fácilmente degradados por agentes naturales. Si bien puede reciclárselos, siempre queda una parte sin recuperar que finalmente termina quemándose o enterrándose, con los consabidos efectos sobre el medio ambiente.² Es necesario, entonces, obtener materiales que además de provenir de recursos renovables sean biodegradables, y que a la vez mantengan o mejoren las propiedades de los ya existentes.

Los hidratos de carbono son los compuestos naturales más importantes en cuanto a volumen de producción, ya que representan cerca del 75% de la biomasa anual renovable. Pueden obtenerse como polisacáridos, usados en la industria textil, papelera y de recubrimientos, y a partir de éstos se pueden obtener los monosacáridos que son útiles como material de partida en la industria química.³ Los monosacáridos de 4, 5 y 6 átomos de carbono, con gran variedad configuracional, son precursores de compuestos con distintas propiedades y comportamientos. Los hidratos de carbono forman fácilmente enlaces de tipo hidrógeno y son altamente solubles en agua. A su vez, funcionalizados con grupos protectores adecuados es posible disminuir la hidrofiliidad y hacerlos solubles en solventes orgánicos. Como consecuencia de su hidrofiliidad y su origen vegetal los hidratos de carbono son una buena opción como compuestos de partida de nuevos materiales biodegradables.

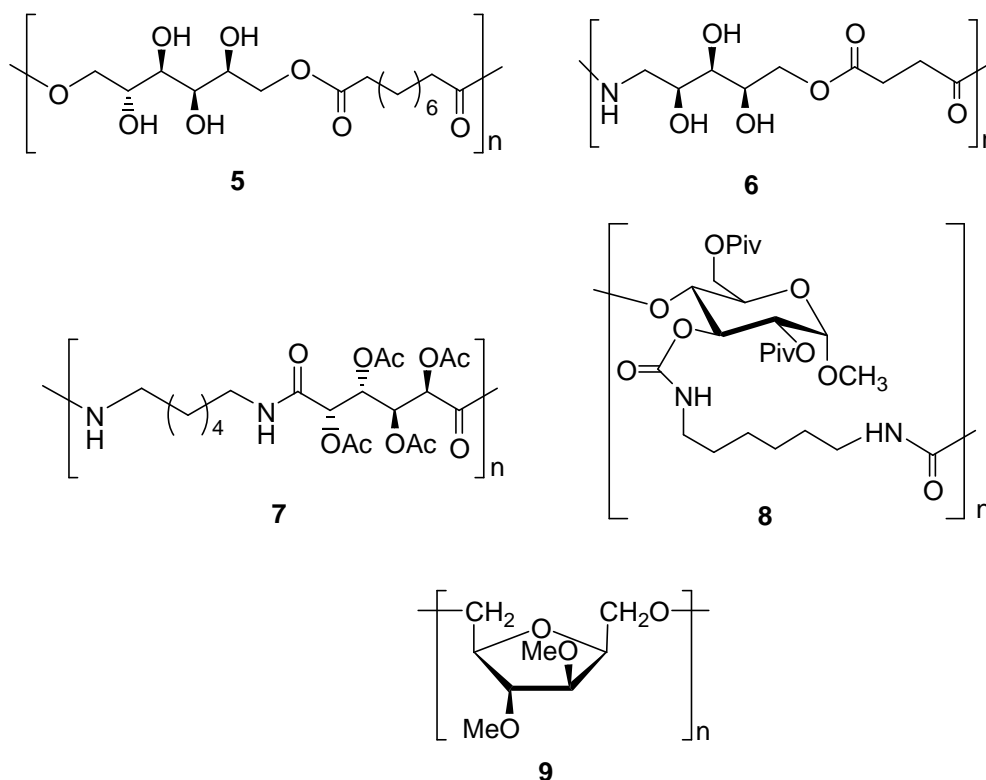
En los últimos años se sintetizaron un buen número de polímeros derivados de hidratos de carbono con el objeto de aumentar su biodegradabilidad. Estos polímeros pueden clasificarse en dos grandes clases, aquellos polímeros cuya cadena está integrada por hidratos de carbono y aquellos en los cuales azúcares quedan pendientes de la cadena principal. Estos últimos generalmente provienen de monómeros que contienen sustituyentes vinílicos unidos a monosacáridos (Esquema I). Estos materiales además de ser potencialmente biodegradables, pueden actuar como biomiméticos.^{4,5,6} La gran diversidad en cuanto al azúcar precursor, la posibilidad de obtener copolímeros fácilmente con otros monómeros vinílicos, así como la rapidez de la polimerización y los altos pesos moleculares resultantes han incentivado los estudios sobre esta estrategia.^{4,7-9}



Esquema I

Los polímeros cuya cadena está formada por hidratos de carbono (Esquema II) son fundamentalmente polímeros de condensación, entre los más importantes se encuentran los poliésteres (5), poliésteramidas² (6), poliamidas¹⁰ (7), poliuretanos¹¹ (8) y

poliésteres (9).¹² Dependiendo del tipo de polímero, del tipo de azúcar involucrado y de los sustituyentes de dicho azúcar, es factible obtener materiales con diferentes propiedades en cuanto a hidrofiliicidad, biodegradabilidad, solubilidad, etc. Se ha intensificado el estudio de estos polímeros por su potencial en el área de la medicina, principalmente como agentes de liberación controlada de drogas.



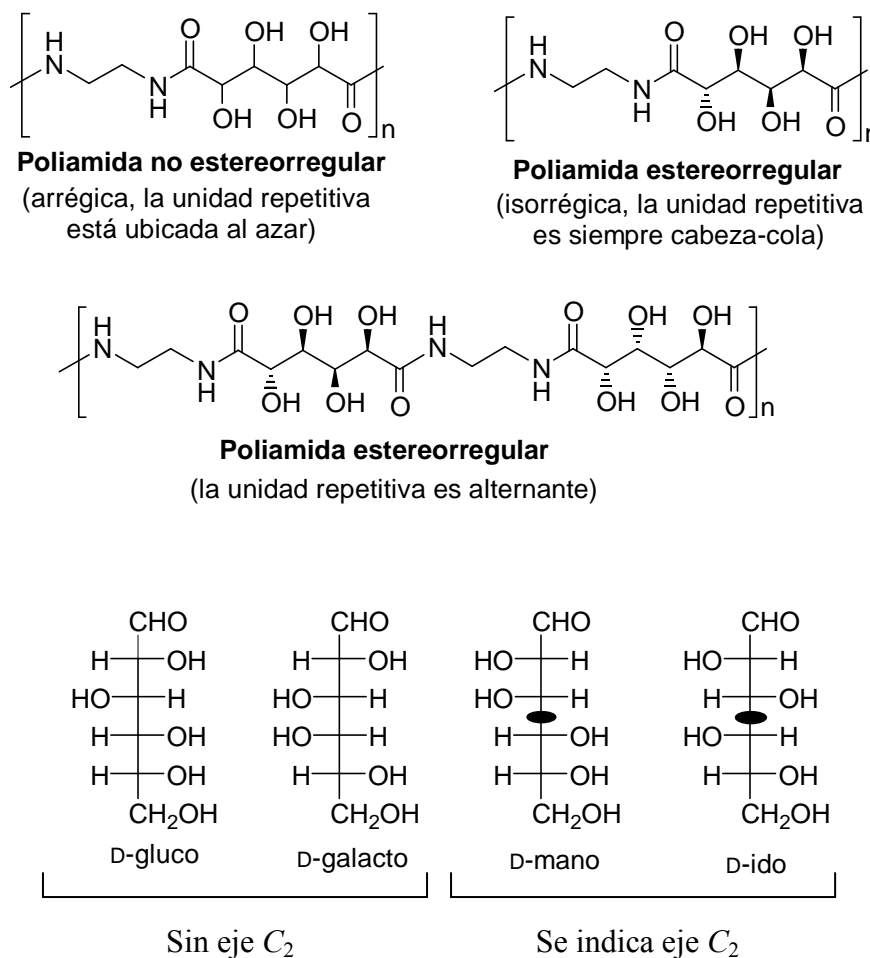
Esquema II

Dado que se publicó recientemente un trabajo de revisión¹⁰ sobre poliamidas derivadas de azúcares, se mostrarán en este capítulo los avances realizados en los años posteriores a dicha publicación (1999), en el tema de poliamidas y poliésteres, más relacionados con este trabajo de Tesis.

1.1. Poliamidas basadas en hidratos de carbono

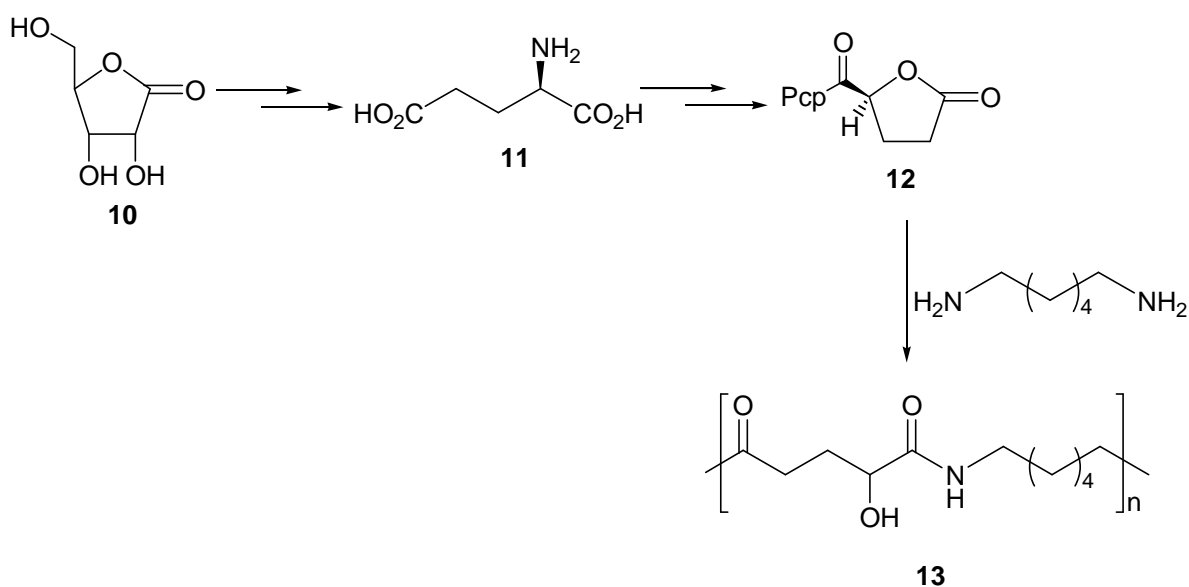
Las poliamidas que se obtienen a partir de monómeros aminoácidos se denominan poliamidas AB, mientras que las que se preparan a partir de una diamina y

un diácido se llaman poliamidas AABB. Cuando se intenta preparar una poliamida del tipo AABB a partir de hidratos de carbono, es fundamental la elección del azúcar de partida, ya que tanto la diamina como el diácido pueden reaccionar a través de cualquiera de los dos grupos idénticos de la molécula. Dependiendo de la configuración de sus carbonos quirales se obtendrá un polímero estereorregular o uno arrégico (Esquema III). Si bien pueden sintetizarse monómeros especialmente diseñados para obtener polímeros isorrégicos o alternantes (ver más adelante), la multifuncionalidad de los azúcares hacen que ésta sea una estrategia muy trabajosa. Sin embargo, en monómeros derivados de azúcares que presentan un eje de simetría C_2 (Esquema III) los grupos funcionales terminales (diamina o diácido) que reaccionan son idénticos, por lo cual el polímero será siempre estereorregular.



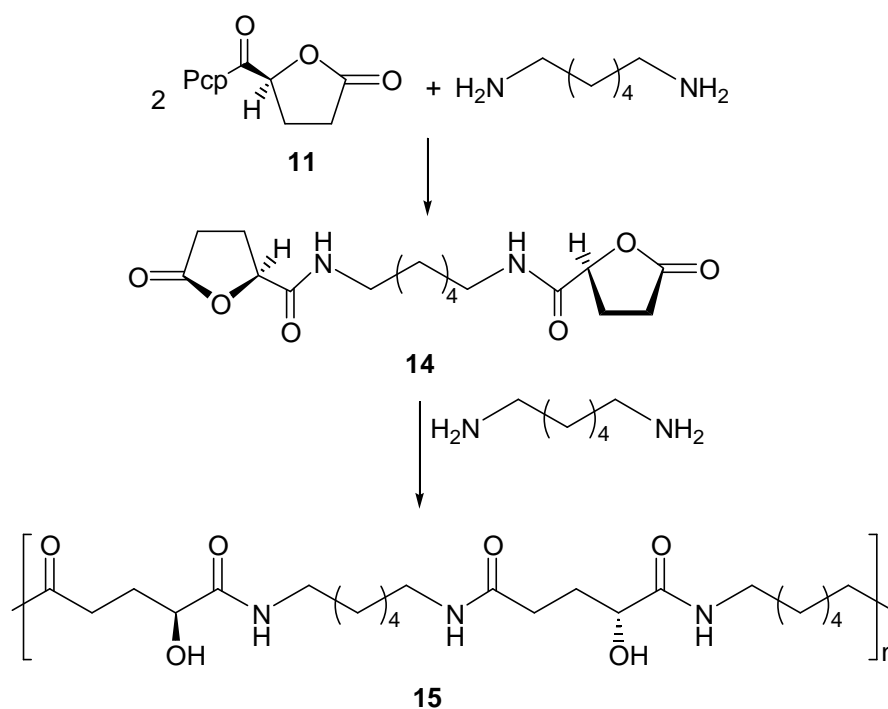
Esquema III

En nuestro laboratorio se prepararon poliamidas isorrégicas y alternantes (Esquemas IV-VI) a partir de un diácido carboxílico que se sintetizó a partir de la D-ribono-1,4-lactona (**10**).¹³ En primer lugar se preparó el polímero arrégico (Esquema IV), para ello el diácido **11** se activó por lactonización y por formación del éster de pentaclorofenilo (Pcp) en el carboxilato restante para dar **12**. Por reacción del comonomero **12** con hexametiléndiamina se obtuvo el polímero arrégico **13**, ya que tanto la lactona como el éster de pentaclorofenilo eran capaces de reaccionar rápidamente con la diamina.



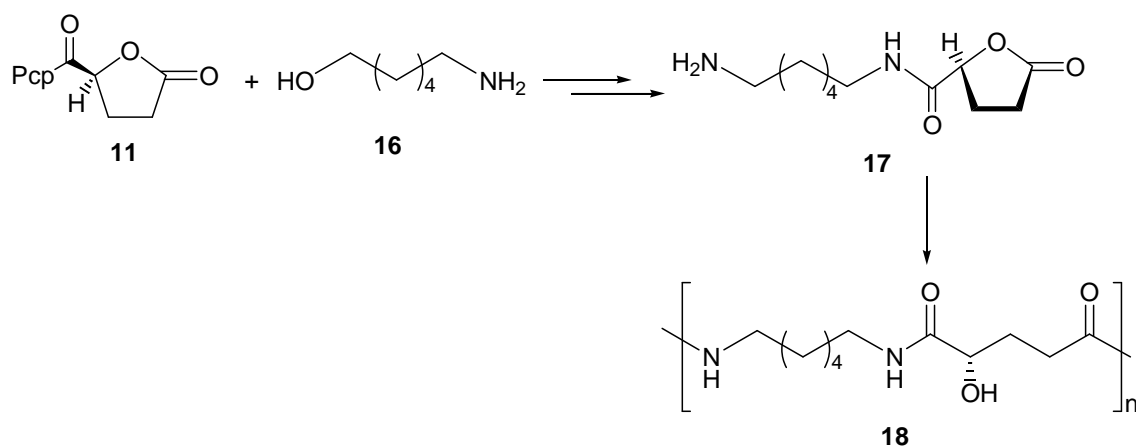
Esquema IV

A efectos de controlar la estereoquímica en el monómero de partida se condensaron dos equivalentes de **12** (Esquema V) con un equivalente de hexametiléndiamina, para dar la dilactona (**14**). Por policondensación de **14** (que contiene un eje de simetría C_2) con hexametiléndiamina se obtuvo la poliamida sindiorrégica (**15**).



Esquema V

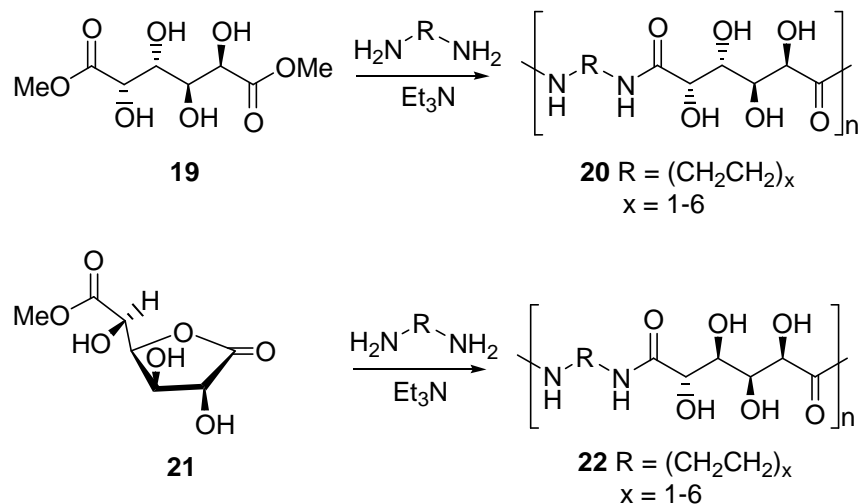
Para obtener la poliamida isorrégica (Esquema VI) se preparó un monómero con el grupo ácido y amino en la misma molécula, de modo de dirigir el ataque. Para ello se condensó el 6-aminohexanol (**16**) con el compuesto **11**. El grupo hidroxilo se transformó en pocos pasos en amino y el monómero resultante (**17**) se policondensó para obtener la poliamida isorrégica **18**.



Esquema VI

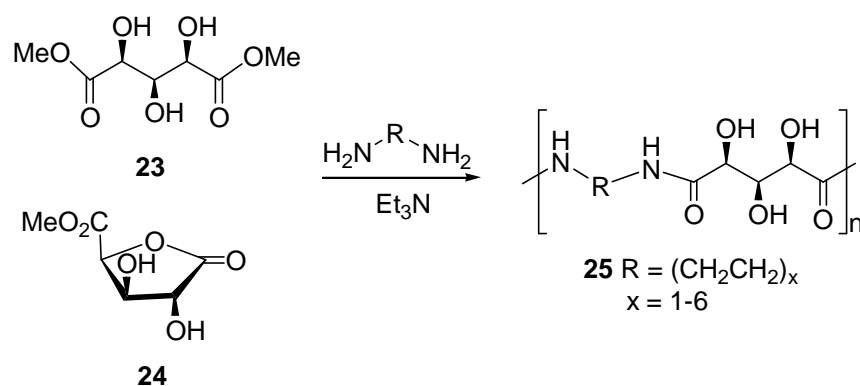
1.1.1. Poliamidas provenientes de ácidos aldáricos y diaminoazúcares

Entre las poliamidas AABB más comunes en la industria se encuentran los nylons formados por una diamina y un diácido, de variado número de átomos de carbono, siendo el más común el nylon 6,6. Con el objeto de obtener análogos provenientes de azúcares, en los últimos años se sintetizaron polialdaramidas polihidroxiladas por reacción de ácidos aldáricos con alquiléndiaminas. Existen en la literatura numerosos antecedentes de la síntesis de polialdaramidas polihidroxiladas no-estereorregulares. Así, por policondensación de los ésteres metílicos de los ácidos galactárico (Esquema VII), glucárico (Esquema VII, IX), xilárico (Esquema VIII) y manárico (Esquema X)^{14,15} con alquiléndiaminas de distinta longitud de cadena, se obtuvieron poliamidas no-estereorregulares de bajo peso molecular. Se estudió la influencia de la configuración y la cantidad de carbonos del ácido aldárico y de las diaminas en las propiedades finales del polímero. Se observó que, entre las poligalactaramidas (**20**), solamente la correspondiente a la diamina de 2 carbonos (etiléndiamina) era soluble en agua, mientras que las poliglucaramidas (**22**) con diaminas de 2 y 4 carbonos eran completamente solubles en este solvente. Este comportamiento se atribuyó a la conformación de las cadenas resultante de la distinta configuración de los carbonos en el azúcar. En el caso de las galactaramidas, la porción hidroxilada adoptaría preferentemente la conformación zigzag planar debido a la ausencia de interacciones 1,3-diparalelas entre los grupos hidroxilos. Esto favorecería la ubicación de las cadenas polihidroxiladas en forma paralela por formación de enlaces puente hidrógeno intermoleculares; las cadenas de la diamina también quedarían planas para producir una mayor cantidad de interacciones de tipo Van der Waals. En cambio, en las glucaramidas, no es favorable la ubicación de las unidades hidroxiladas en forma paralela porque las interacciones de tipo 1,3 *O,O*-diparalelas hacen que el ácido glucárico tienda a plegarse.



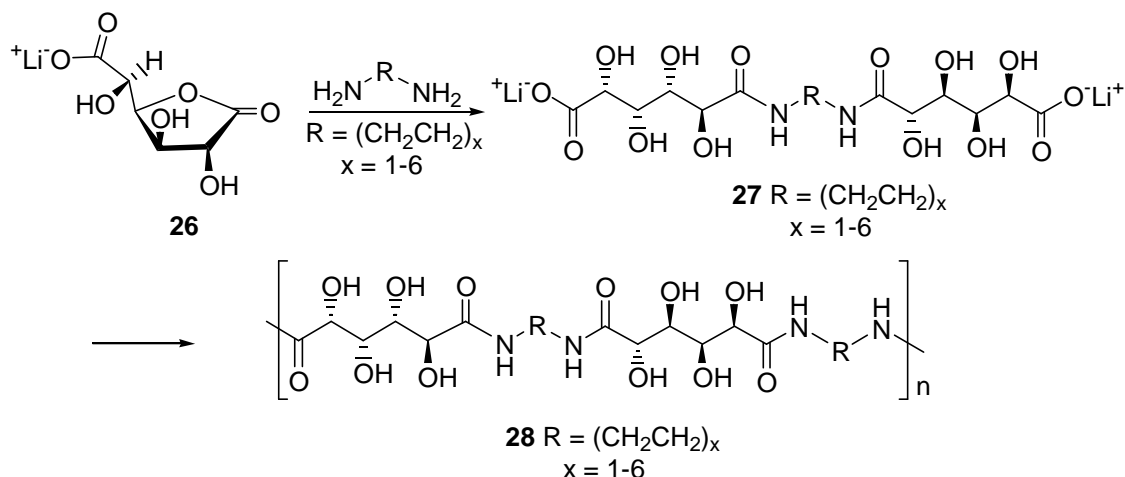
Esquema VII

Para comparar el efecto de un átomo de carbono menos en el azúcar en el comportamiento de las polialdaramidas, se prepararon polixilaramidas (**25**). El éster metílico del ácido xilárico (**23**, Esquema VIII), que se encuentra parcialmente lactonizado (**24**) se condensó con diaminas de 2 a 12 carbonos para dar poliamidas no-estereorregulares (**25**) de bajo peso molecular. Su comportamiento respecto al agua era similar al encontrado para las poliglucaramidas, y sus puntos de fusión eran menores. Estas propiedades se atribuyeron nuevamente a efectos conformacionales resultados de interacciones 1,3-diparalelas, y al hecho de que por poseer un hidroxilo menos, la formación de enlaces hidrógeno intermoleculares es menor.



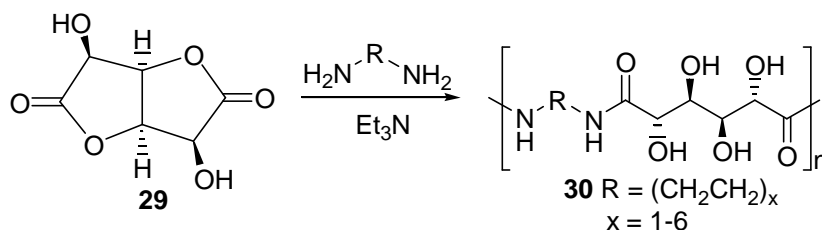
Esquema VIII

Se sintetizaron también polialdaramidas con control estereoquímico, para obtenerlas de manera estereorregular. Por ejemplo, se preparó la poliamida **28** en forma alternante (Esquema IX) por policondensación del monómero **27**, obtenido a partir de la sal de litio de la 6,3-glucarolactona **26**. Se estudió la conformación de este polímero por RMN- ^1H y por modelado molecular



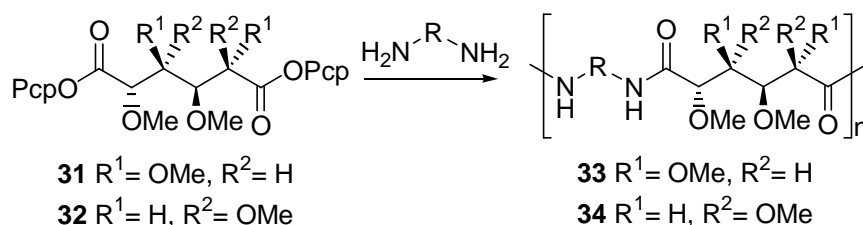
Esquema IX

En nuestro laboratorio se sintetizaron (Esquema X) polialdaramidas estereorregulares derivadas del ácido manárico (activado como la dilactona **29**), el cual presenta un eje de simetría C_2 . La reacción de **29** con diaminas de 2 a 6 átomos de carbono condujo a polímeros (**30**) con solubilidad y puntos de fusión semejantes a las galactaramidas, debido al efecto de la configuración de los hidroxilos sobre la conformación. Estos polímeros se obtuvieron como sólidos blancos cuando se partía de la dilactona **29** con alto grado de pureza.¹⁶



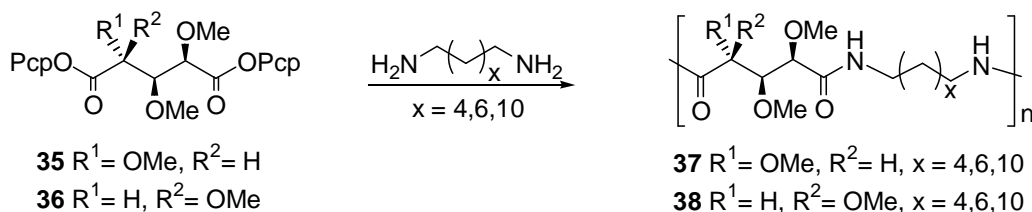
Esquema X

Se sintetizaron también polialdaramidas poli-*O*-sustituidas (en general por grupos *O*-metilo), tanto arrégicas como estereorregulares. Por ejemplo, Galbis y colaboradores¹⁷ sintetizaron (Esquema XI) las polialdaramidas provenientes de los ácidos manárico (**31**) y galactárico (**32**) permetilados con distintas alquiléndiaminas. Las polimerizaciones se condujeron en solución de cloroformo o *N*-metilpirrolidona. La polimanaramida **33** (estereorregular) y la poligalactaramida **34** (no-estereorregular) eran solubles en los solventes orgánicos usuales, incluyendo cloroformo. Eran productos cristalinos y sus pesos moleculares fueron mayores cuanto más larga era la cadena de la diamina.



Esquema XI

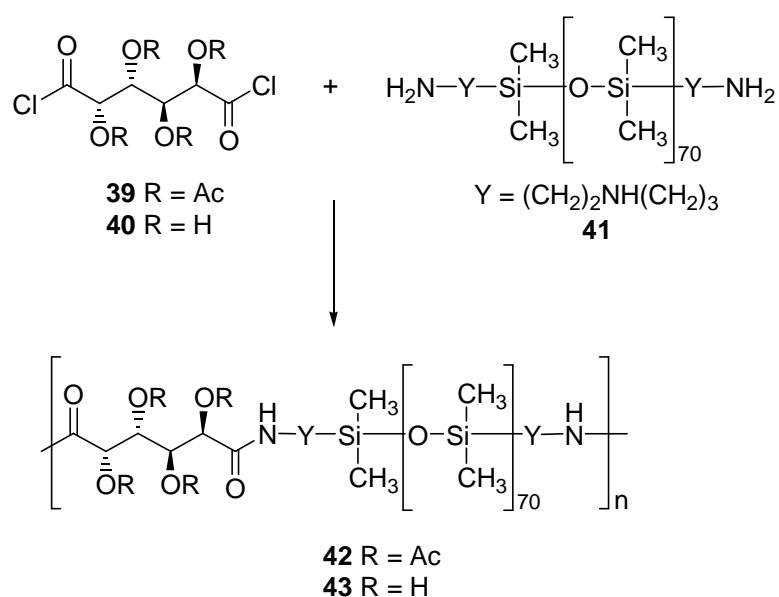
De la misma forma se sintetizaron (Esquema XII) polialdaramidas poli-*O*-sustituidas por policondensación de los derivados per-*O*-metilados de los ácidos arabinárico **35** y xilárico **36** con polimetiléndiaminas de distintas longitudes de cadena.¹⁸ Estas poliamidas resultaron cristalinas, insolubles en agua y con pesos moleculares entre medios y altos (llegando a 96800 para la polixilaramida con la diamina de 12 carbonos).



Esquema XII

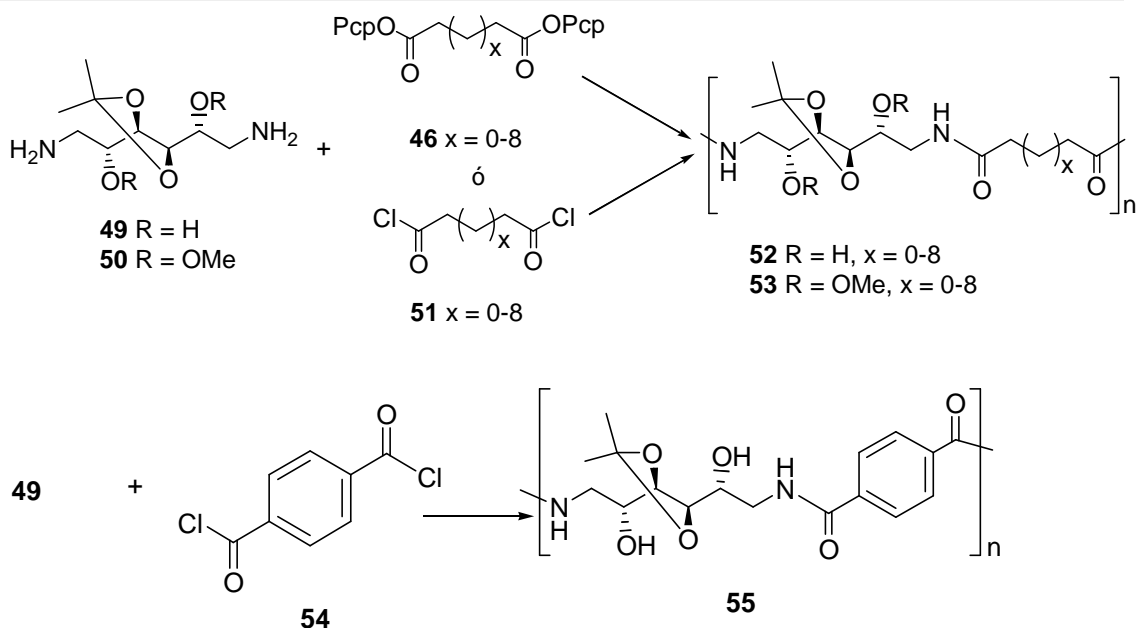
Con el objeto de obtener análogos de siliconas con mayor biodegradabilidad, se utilizaron polidimetilsiloxanos como monómeros bifuncionalizados con grupos amina en sus extremos y se los hizo reaccionar con ácidos aldáricos (Esquema XIII).¹⁹ Se

activaron los derivados de los ácidos galactárico (**39**, **40**) y glucárico en forma de cloruro y se polimerizaron con PDMS (α,ω -diaminoalquilpolidimetilsiloxano, **41**) de distintas longitudes usando cloroformo como solvente y en presencia de trietilamina. Los polímeros (**42**, **43**) tenían alto peso molecular cuando los azúcares estaban protegidos y mucho más bajo con los azúcares libres debido a la baja solubilidad del polímero en el solvente de polimerización. Se observó mayor interacción intermolecular entre las cadenas del polímero en el caso del derivado de galactosa, lo cual se reflejó en una mayor temperatura de transición vítrea. Se sintetizaron polímeros conteniendo ambos azúcares, con distintas proporciones de los ácidos galactárico y glucárico con el siloxano **41** y se obtuvieron polímeros con propiedades intermedias. Ensayos preliminares de biodegradabilidad indicaron que esta clase de materiales puede ser, por lo menos en parte, degradado por enzimas, siendo el enlace amida el punto inicial de ruptura.



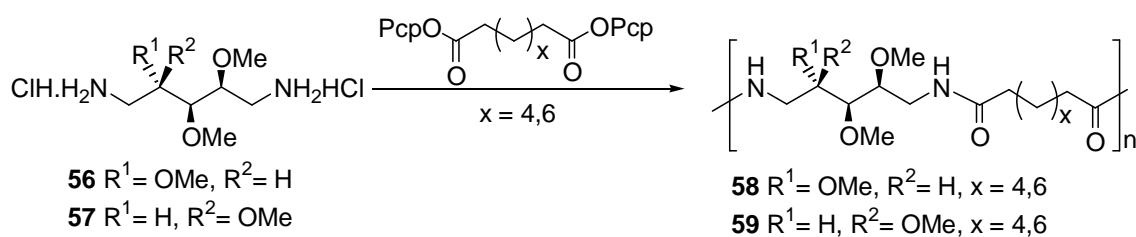
Esquema XIII

Por otra parte, se sintetizaron poliamidas derivadas de hidratos de carbono donde la diamina provenía de un azúcar y se policondensaba con diácidos alifáticos de distinta longitud de cadena. Se estudiaron en particular las poliamidas provenientes de manitol e iditol (Esquema XIV) ya que, al tener un eje de simetría C_2 , dan lugar a la formación de polímeros estereorregulares. Las diaminas permetiladas derivadas de manitol (**44**) e iditol²⁰ (**45**) se hicieron reaccionar con diácidos alifáticos entre 4 y 12 carbonos (**46**),



Esquema XV

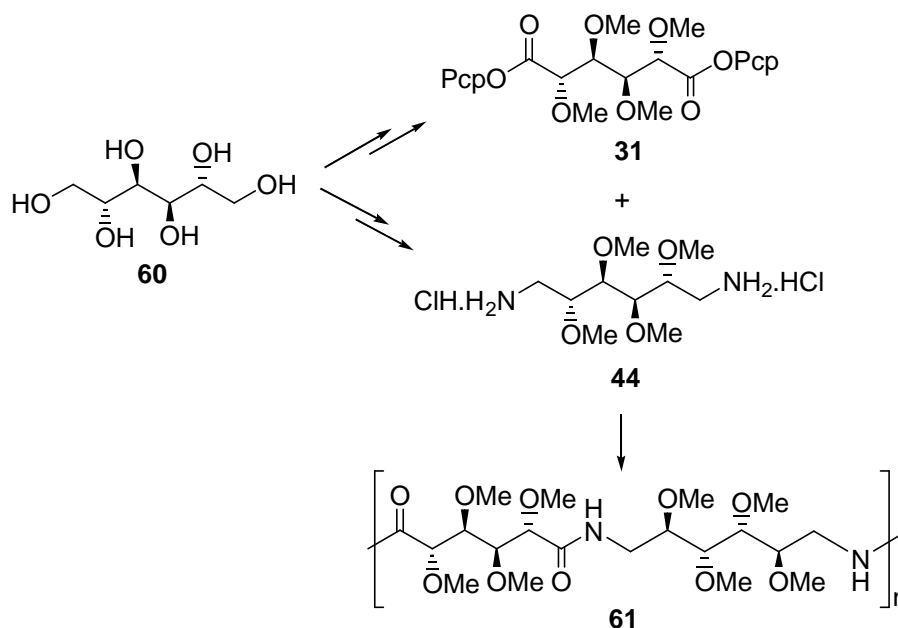
Asimismo se prepararon las poliamidas permetiladas provenientes de las diaminas de cinco átomos de carbono de configuración *arabino* (**56**) y *xilo* (**57**) con diácidos comunes convenientemente activados (Esquema XVI).¹⁸ Los polímeros resultantes tuvieron pesos moleculares entre 8400 y 18900, con rendimientos de alrededor del 50%.



Esquema XVI

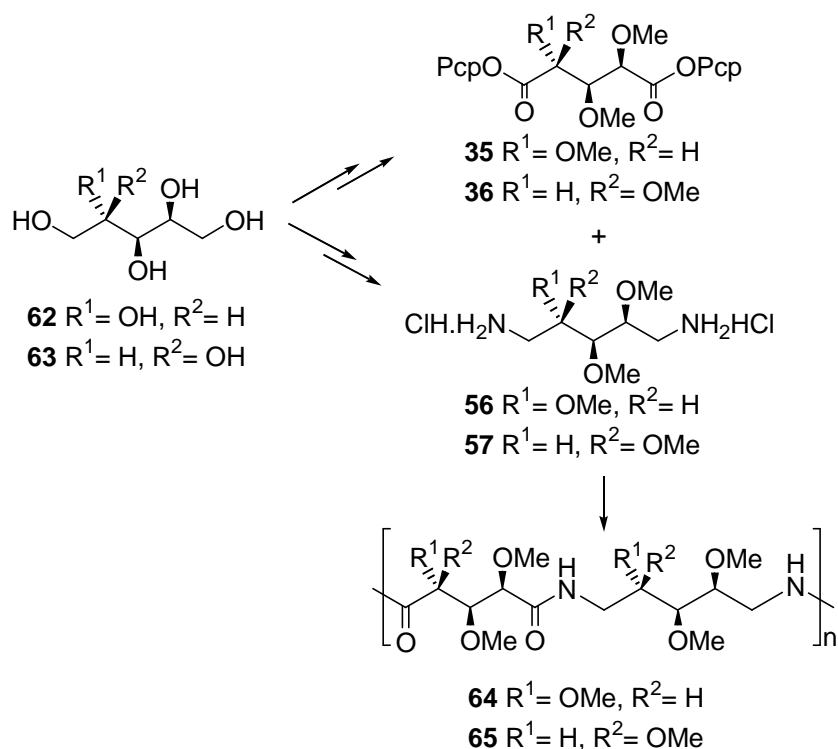
Aprovechando la facilidad de obtención de los monómeros, tanto diácidos como diaminas, derivadas de hidratos de carbono, se sintetizaron polialdaramidas donde ambos comonómeros provenían de azúcares. Se sintetizó (Esquema XVII) la polialdaramida **61**, en la cual ambos comonómeros provenían del manitol (**60**).²² Se escogió esta configuración por su simetría, con el fin de obtener una poliamida

estereorregular. El ácido manárico se permetiló y se activó como éster de pentaclorofenilo (**31**) y se hizo reaccionar con la diamina permetilada **44**. La poliamida **61** resultó ser altamente higroscópica, soluble en solventes orgánicos y de alto peso molecular ($M_w \cong 30000$). Si bien en el mismo trabajo se describe la síntesis de los monómeros precursores de la poliamida basada en el ácido galactárico, no se describe su polimerización.



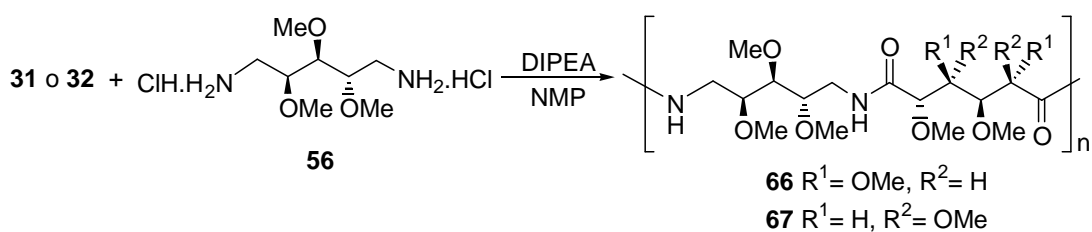
Esquema XVII

De la misma forma se sintetizó (Esquema XVIII) la poliamida proveniente en forma exclusiva del arabinitol (**62**)²³ y del xilitol (**63**)¹⁸ por policondensación de los diácidos activados permetilados (**35**, **36**) con las diaminas permetiladas (**56**, **57**) correspondientes. Los polímeros resultantes (**64**, **65**) eran no estereorregulares, y su carácter amorfo se estableció por difracción de rayos X y por DSC. Los M_w obtenidos (en un rango entre 1200 y 33000) dependían del solvente de polimerización y según el monómero utilizado se encontrara como amina libre o como clorhidrato.

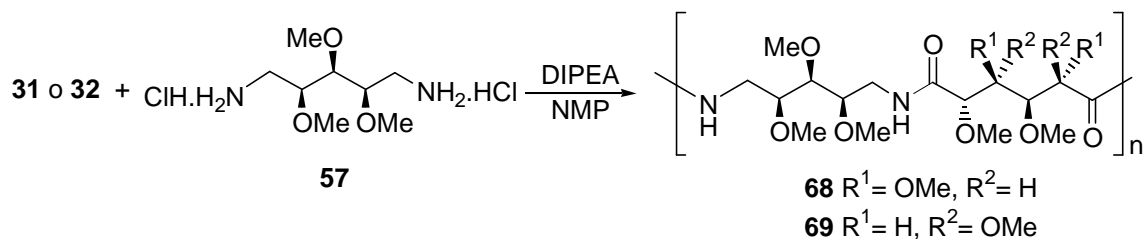


Esquema XVIII

También se sintetizaron¹⁷ poliamidas donde los dos comonómeros provenían de distintos azúcares, los ácidos manárico (**31**) y galactárico (**32**) permetilados, activados como ésteres de pentaclorofenilo (Esquema XI), se policondensaron con las diaminas provenientes de arabinitol (**56**, Esquema XIX.a) y xilitol (**57**, Esquema XIX.b) para dar las correspondientes poliamidas arrégicas (**66**, **67** y **68**, **69**) como productos no cristalinos. Debido a la elevada proporción de grupos metoxilo estos polímeros resultaron muy higroscópicos y sus pesos moleculares variaban entre 24000 y 31000.



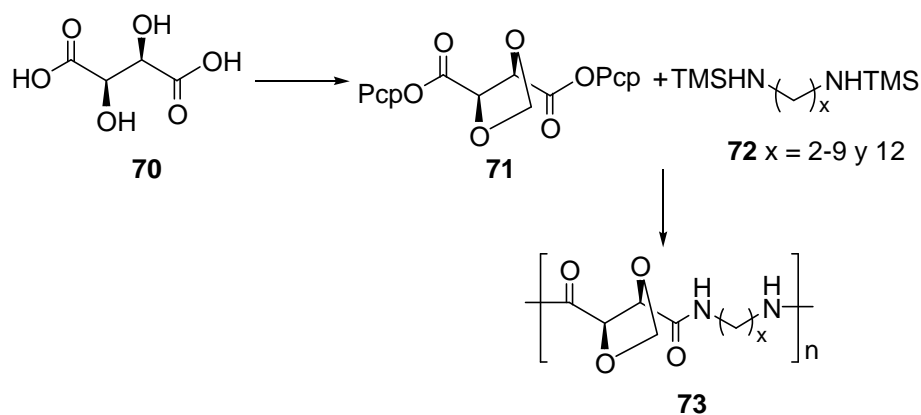
Esquema XIX.a



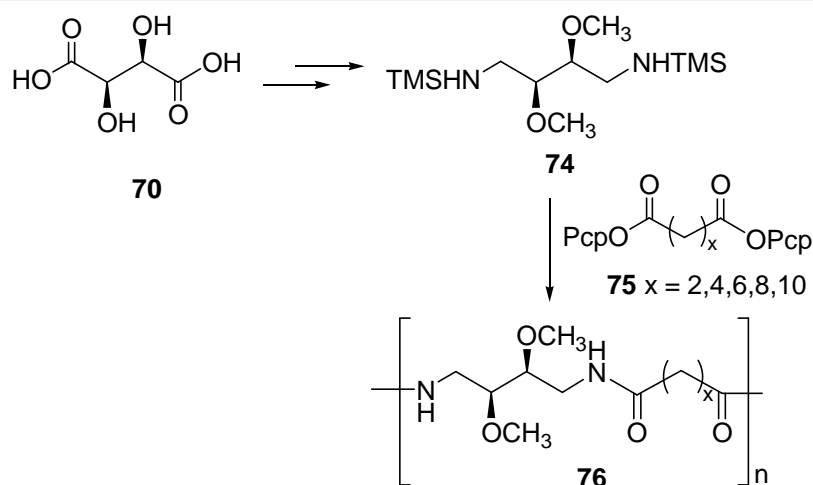
Esquema XIX.b

1.1.2. Poliamidas basadas en ácido tartárico

Si bien se puede considerar al ácido tartárico como el ácido aldárico de una tetrosa, se describen sus derivados en un ítem aparte por la gran cantidad de trabajos publicados sobre politartaramidas. Desde hace varios años el grupo de Muñoz Guerra viene sintetizando de manera sistemática (Esquema XX.a y XX.b) poliamidas (**73**, **76**) del tipo AABB derivadas del ácido tartárico (**70**), con sus hidroxilos protegidos como acetales²⁴ (**71**) o éteres metílicos,²⁵ y con distintas alquiléndiaminas (**72**). Asimismo, se sintetizaron diaminas derivadas del ácido L-tartárico (**74**) que se policondensaron con diácidos de distintas longitudes (**75**).²⁶ Por tener el ácido tartárico un eje de simetría C_2 , los polímeros obtenidos son todos estereorregulares. Se estudian actualmente las características conformacionales, la formación de estructuras secundarias en solución y la cristalinidad de estos materiales.²⁷

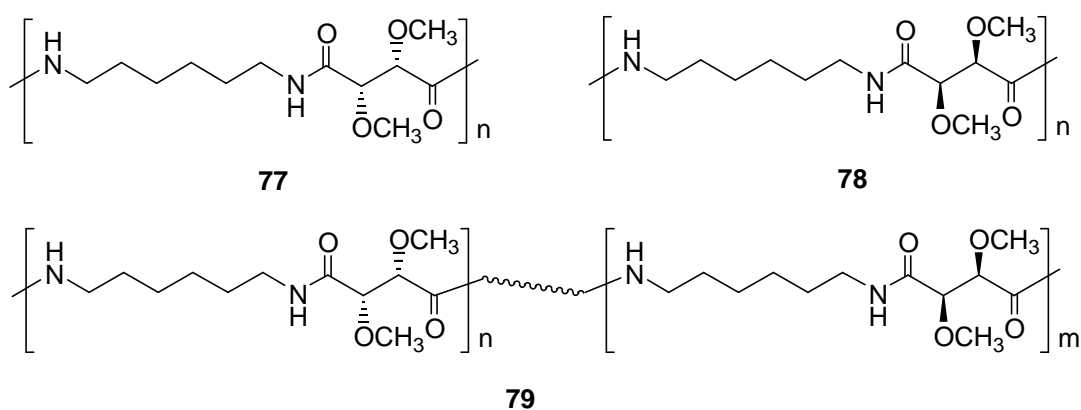


Esquema XX.a



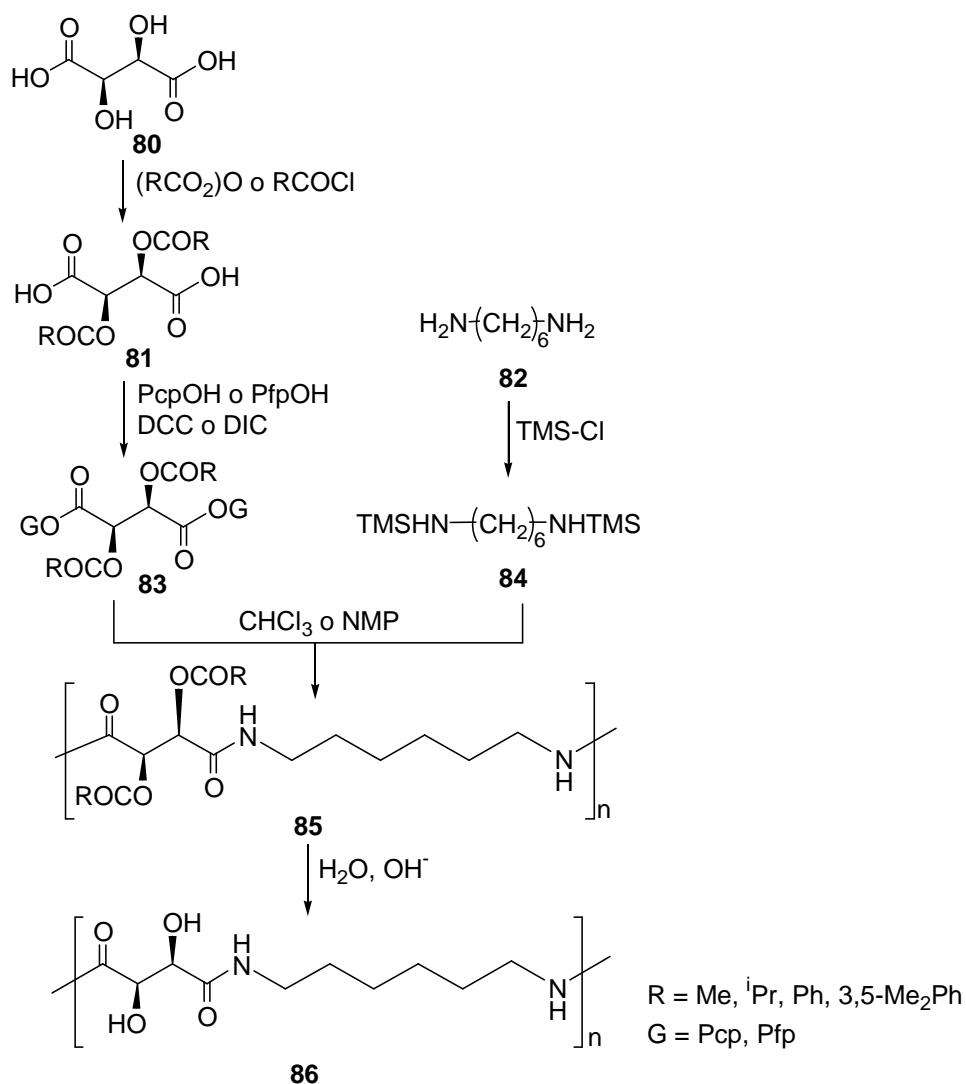
Esquema XX.b

Entre las nuevas politartamidas descriptas, la más estudiada es la del ácido tartárico metilado **78** con hexametiléndiamina (Esquema XXI), ya que, como análogo del nylon 6,4 tiene propiedades parecidas a las de éste.²⁸ Gracias a que los isómeros D- y L- del diácido son comerciales, se sintetizaron recientemente²⁹ los polímeros con ambas configuraciones, como así también poliamidas con distintas proporciones de los monómeros enantioméricos (Esquema XXI). Se observó un aumento en la higroscopicidad de los polímeros DL (**79**) respecto a los puros (**77** y **78**). Asimismo, se produjo un aumento en la velocidad de degradación en agua en condiciones fisiológicas y en la degradación por microorganismos. Estos resultados indicaron que el factor determinante en la biodegradabilidad de estas politartamidas es la afinidad por el agua, factor que prevalece respecto a la configuración absoluta.



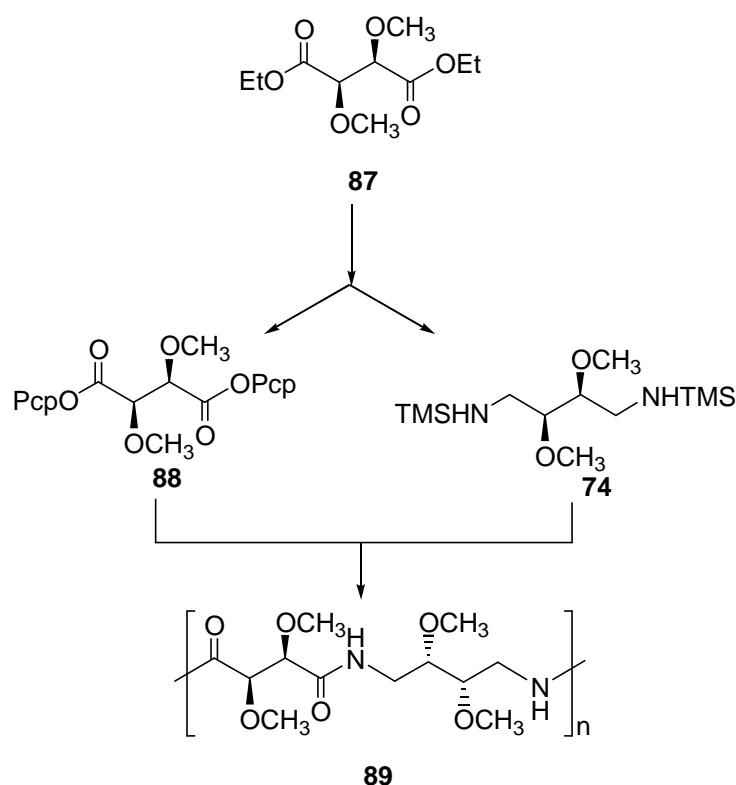
Esquema XXI

Más recientemente se sintetizaron análogos de **78** con los hidroxilos esterificados con distintos ácidos (Esquema XXII).³⁰ Se activó este diácido (**81**) como éster de pentaclorofenilo o de pentafluorofenilo (**83**) en presencia de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) o diisopropilcarbodiimida (DIC) como agente de condensación. Por policondensación de **83** con el TMS derivado de la diamina se obtuvieron poliamidas (**85**) semicristalinas, insolubles en agua y de pesos moleculares entre 5000 y 20000. Las propiedades físicas de estos polímeros no difirieron mucho de las de **78**. La hidrólisis controlada de las funciones éster de **85** condujo a nylons polihidroxilados de alto peso molecular. Durante la desprotección no se observó racemización ni ruptura apreciable de los enlaces amida.



Esquema XXII

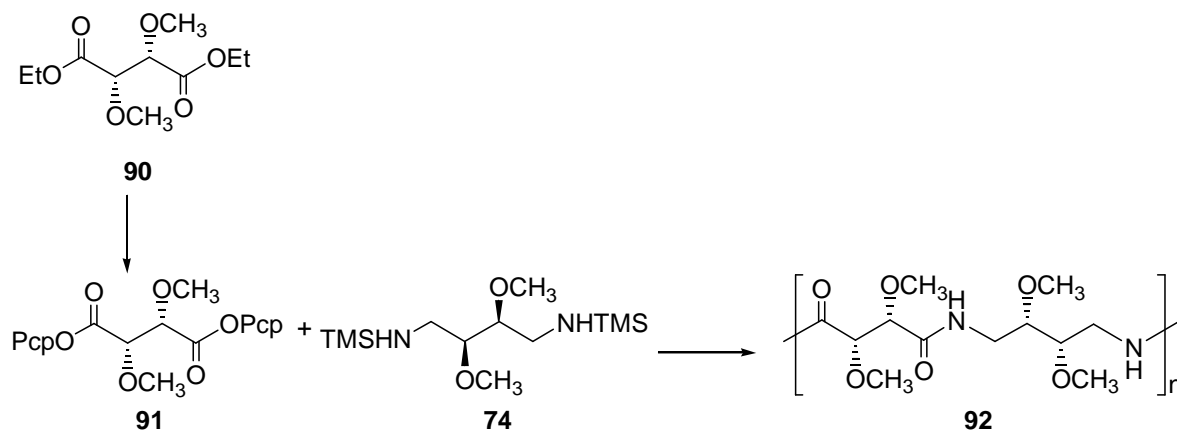
De la misma forma se sintetizó la poliamida **89** (Esquema XXIII) en la cual ambos monómeros provenían del ácido L-tartárico,³¹ con la expectativa de incrementar la biodegradabilidad. El diéster de pentaclorofenilo del ácido L-tartárico metilado (**88**, Esquema XXIII) y su enantiómero (D-tartárico, **91**, Esquema XXIV) se policondensaron con la diamina activada correspondiente (**74**). La polimerización se realizó en solución de cloroformo a temperatura ambiente y se obtuvieron dos poliamidas estereorregulares diastereoisoméricas (**89** y **92**), que presentaron pesos moleculares de alrededor de 30000.



Esquema XXIII

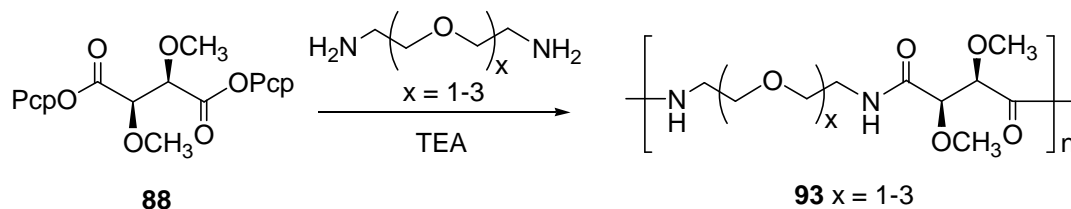
En comparación con las poliamidas donde solo uno de los comonómeros (la diamina o el diácido) provenían del ácido tartárico, la solubilidad de **89** y **92** en agua se vio incrementada y se observó una alta actividad óptica. Mediciones de dicroísmo circular (DC) y RMN-¹H sugirieron la formación de estructuras secundarias en solución de cloroformo. Se estudiaron por difracción de rayos X muestras sólidas de **89** y **92** que cristalizaron luego de un tratamiento térmico. En ambos casos la cadena polimérica

parecía encontrarse en una conformación plegada más contraída que en los nylons convencionales.



Esquema XXIV

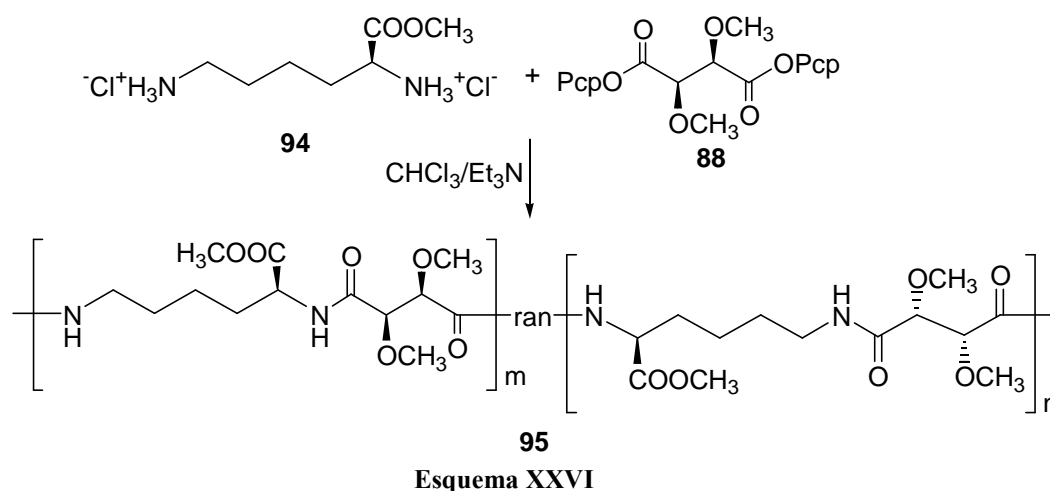
La condensación de los derivados metilados y activados de los ácidos D- y L-tartárico (**88** y **91**) con α,ω -diaminoéteres, con distinto número de unidades de oxietileno,³² condujo a una nueva serie de polímeros (Esquema XXV). La policondensación se realizó en solución de cloroformo, dimetilsulfóxido o *N*-metilpirrolidona a temperatura ambiente. Se obtuvieron materiales semicristalinos del tipo de **93**, muy higroscópicos y solubles en agua, con temperaturas de fusión desde 50 a 190°C. En los polímeros que contenían igual proporción del ácido de la serie D- y L- se observó la existencia de una estructura cristalina diferente a la de los polímeros ópticamente puros.



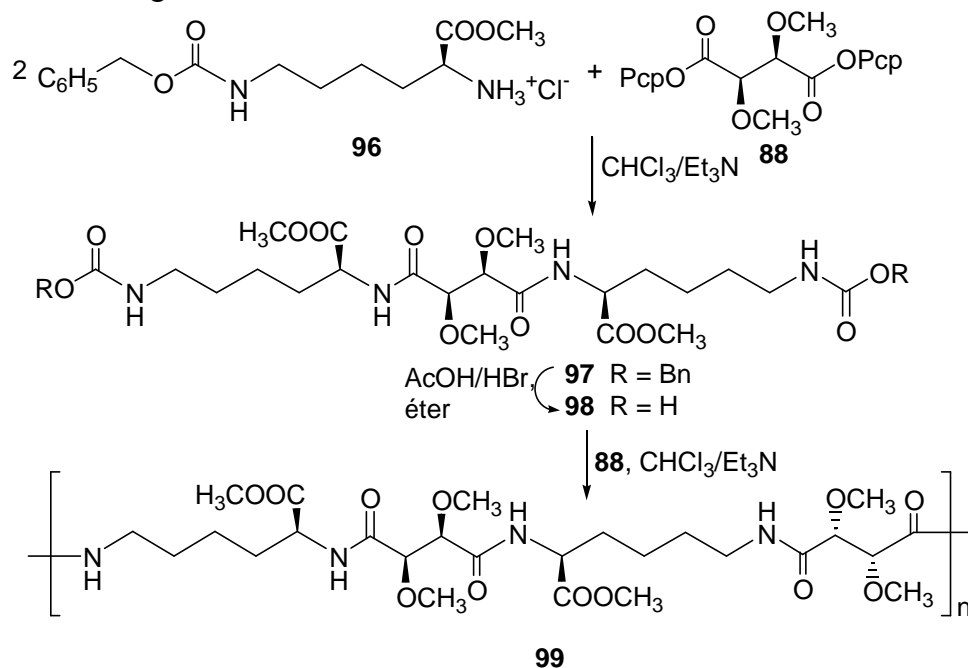
Esquema XXV

Con el objeto de obtener poliamidas provenientes completamente de recursos naturales renovables, se sintetizó la politartaramida **95** (Esquema XXVI) en la cual la lisina actuó como comonómero diamina.³³ El grupo ácido en la lisina (**94**) se esterificó con metanol, y por polimerización con el derivado del ácido tartárico **88** se obtuvo la

poliamida arrégica **95**. Se sintetizó este polímero a partir de los ácidos enantioméricos D- y L-tartárico. Por estudios de RMN-¹H se observó que este polímero era predominantemente sindiorrégico, debido a la diferente reactividad de ambos grupos amina de la lisina.

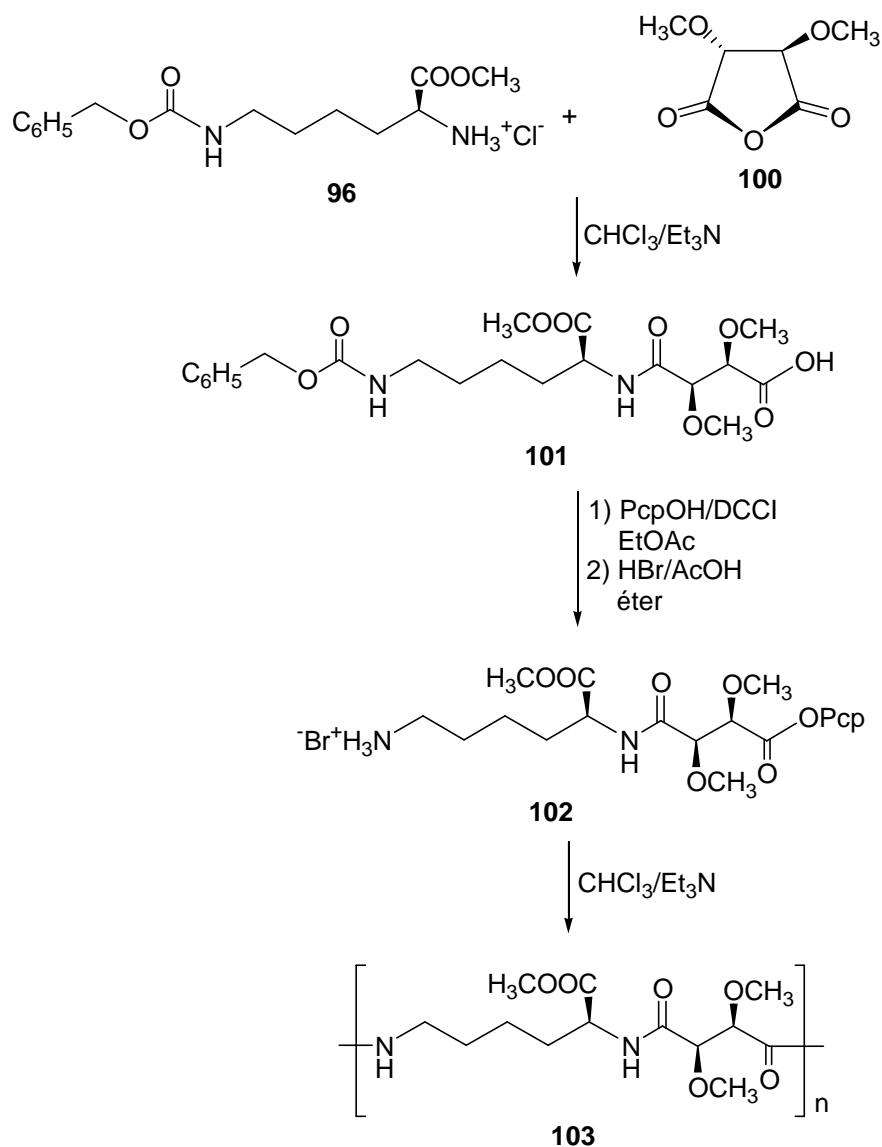


Para obtener la poliamida sindiorrégica **99** pura (Esquema XXVII), se sintetizó un monómero especialmente diseñado (**98**) en el cual se fijó la regioisomería de la lisina. Por polimerización de **98** con el ácido L-tartárico metilado y activado (**88**) se obtuvo la poliamida sindiorrégica **99**.⁹



Esquema XXVII

También se sintetizó la poliamida isorrégica pura **103** (Esquema XXVIII), para lo cual se preparó el aminoácido activado **102**. Este monómero de tipo AB se autocondensó para dar **103**.



Esquema XXVIII

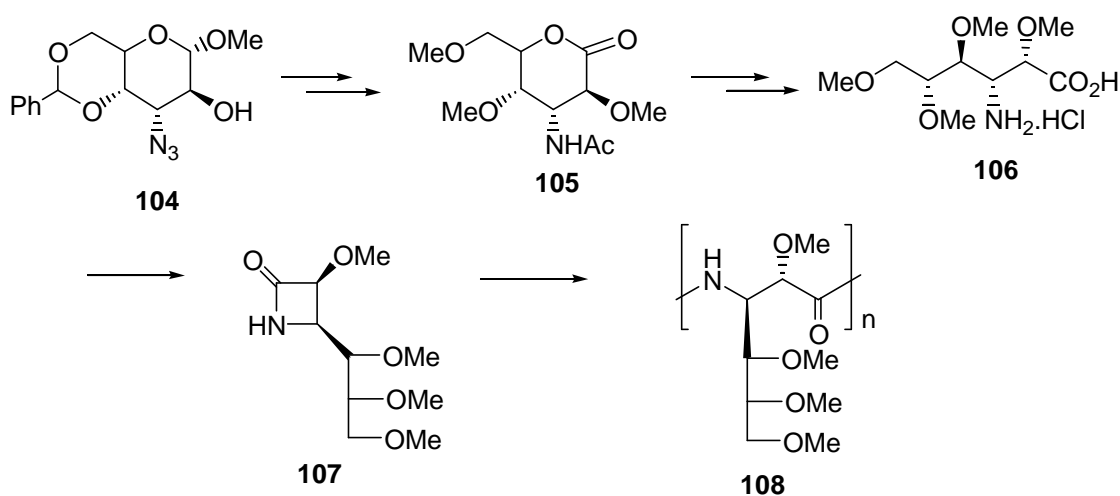
Contrariamente a lo que se esperaba, las poliamidas **95**, **99** y **103** no mostraron grandes diferencias en cuanto a solubilidad, propiedades térmicas y cristalinidad, lo cual sugeriría que la microestructura de las cadenas no es un parámetro relevante en la cristalinidad de estas politartaramidas.

1.1.3. Poliamidas basadas en aminoácidos derivados de azúcares

Las poliamidas de tipo AB, que provienen de monómeros que contienen el grupo ácido y el grupo amino en la misma molécula son siempre regiorregulares, ya que la formación del enlace amida dirige la esteoquímica. Además, si los monómeros son quirales, estas poliamidas serán estereorregulares sea cual fuere la configuración de sus carbonos. Esta es una ventaja frente a las poliamidas del tipo AABB antes mencionadas.

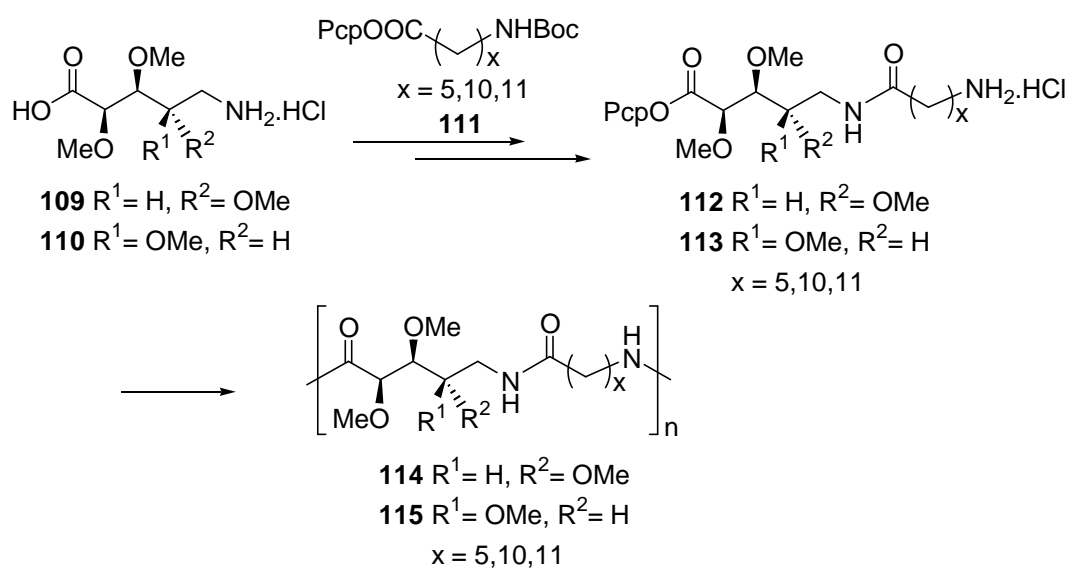
Si bien durante los años 90's se sintetizaron diversos análogos de los nylon 2, 5 y 6 a partir de monómeros derivados de azúcares o de aminoácidos naturales,¹⁰ en los últimos años los trabajos sobre esta temática son más escasos y predominan aquellos relacionados a poliamidas obtenidas por condensación de diaminas con diácidos.

A principios de la presente década se sintetizó una poliamida análoga al nylon 3 (**108**)³⁴ proveniente del altropiranosido sustituido **104** (Esquema XXIX), vía la altronolactona permetilada **105**. A partir de **105** se preparó el precursor aminoácido **106**, el cual se activó para la polimerización por formación de la lactama de cuatro miembros **107**. Se polimerizó **107** en diclorometano, con 4-metil-4-fenil-1-*tert*-butoxicarbonilazetidina-2-ona como iniciador y *tert*-butóxido de potasio como catalizador de la apertura del anillo. Se obtuvo la poliamida **108** como un sólido amorfo de peso molecular 10500, que resultó soluble en solventes orgánicos, incluyendo cloroformo.



Esquema XXIX

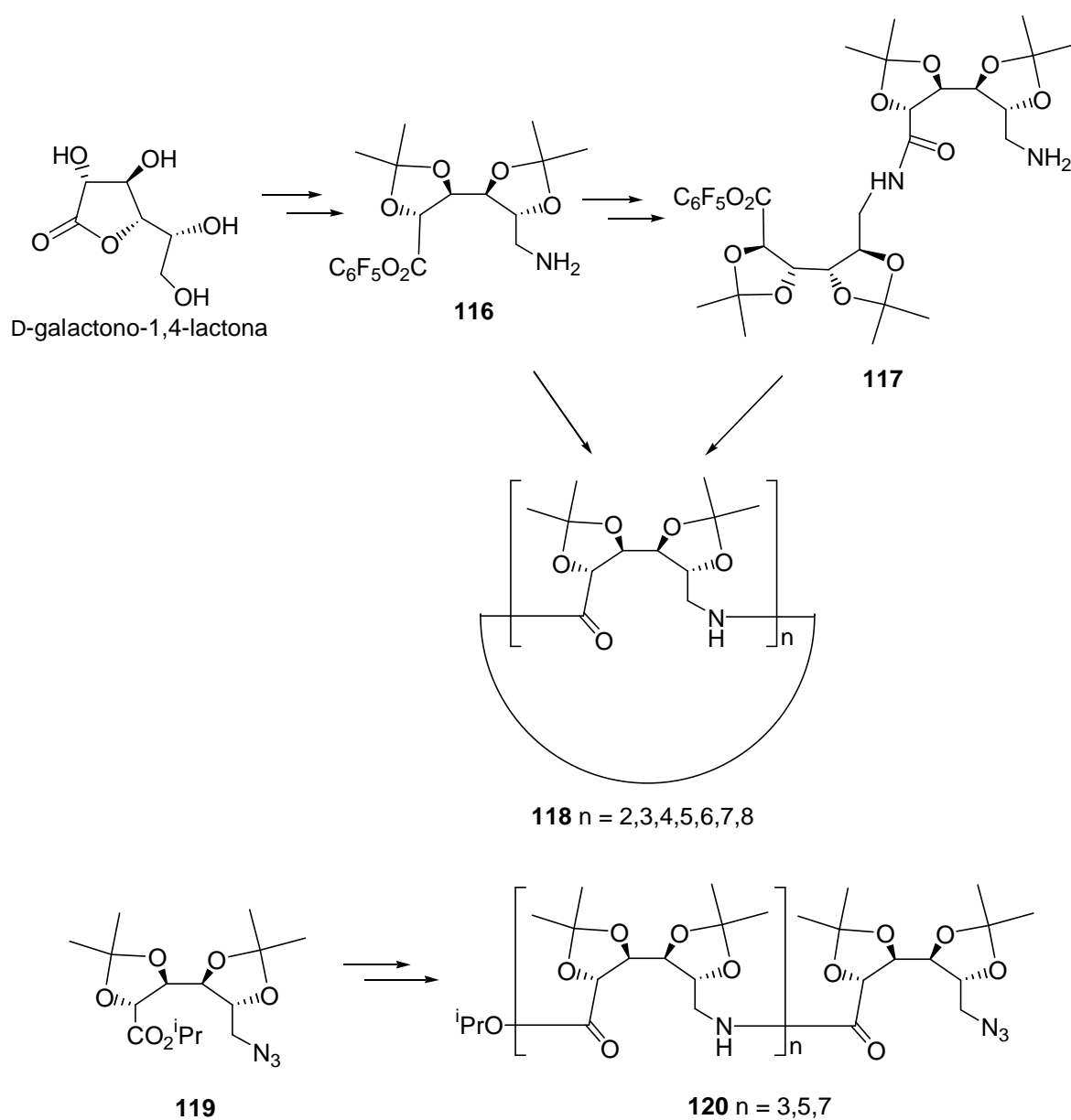
Se sintetizaron poliamidas (Esquema XXX) basadas en ácidos δ -aminopentanoicos provenientes de azúcares de configuración *D-xilo* (**109**) y *L-arabino* (**110**) y ω -aminoácidos alifáticos (**111**).³⁵ La policondensación se realizó por el método del éster activo con *N*-metil-2-pirrolidinona (NMP) y hexametilfosforamida (HMPA) como solventes, obteniéndose las poliamidas **114** y **115** con pesos moleculares aceptables. Debido a la longitud de los monómeros **112** y **113** no se observó la formación de compuestos cíclicos. Los polímeros **114** y **115** presentaban un grupo hidrofílico alternado con otro hidrofóbico, por lo tanto resultaron considerablemente más higroscópicos que los nylons comunes, aunque eran insolubles en agua, a diferencia de las poliamidas poli-*O*-sustituidas derivadas de hidratos de carbono. Estos materiales fundían entre 150 y 190°C sin descomposición, por lo cual sería factible procesarlos por técnicas convencionales.



Esquema XXX

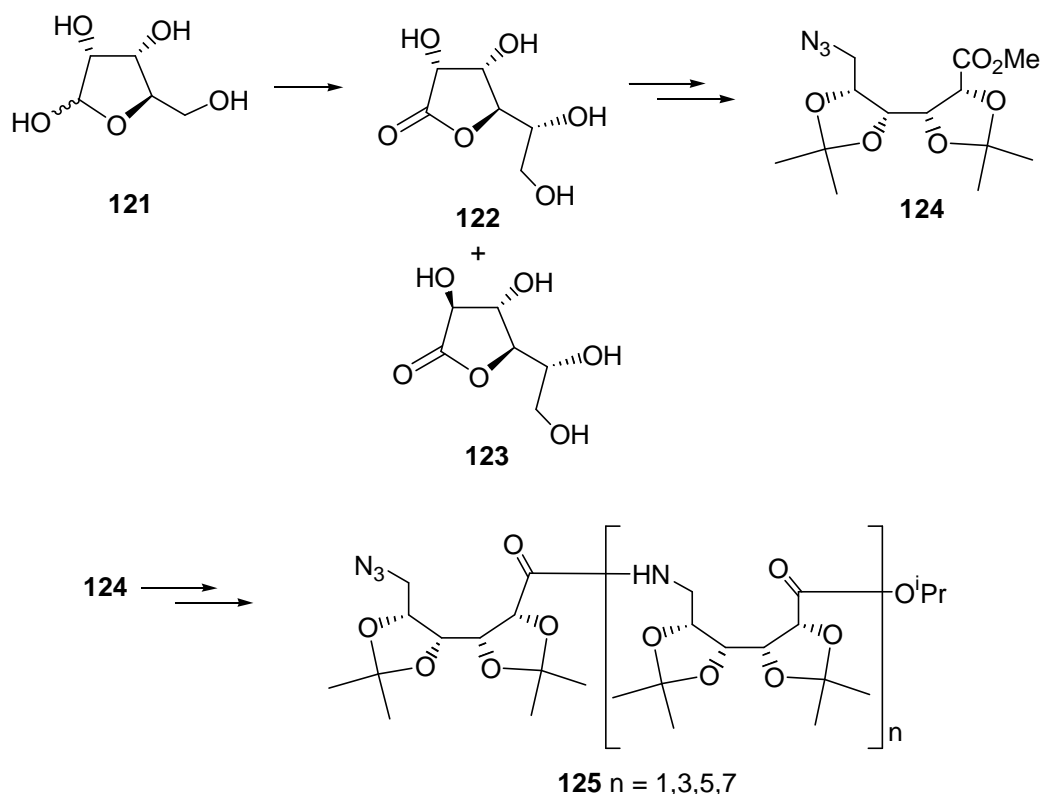
Fleet y col.³⁶ intentaron obtener un análogo polihidroxiado del nylon 6 (Esquema XXXI), a partir de la *D*-galactonolactona comercial. Esta aldonolactona se convirtió en el isopropilidén derivado **116** mediante una secuencia de acetona, formación de azida y reducción. El grupo ácido se activó mediante la formación in situ de un éster de pentafluorofenol. Esta forma de activación conducía a altos rendimientos en la preparación de péptidos cíclicos. Se obtuvieron especies cíclicas de tres a siete

miembros (**118**) en proporción 12:6:5:3:2, respectivamente, que no pudieron ser aisladas. Similarmente, el dímero **117** condujo, en las mismas condiciones de reacción, a productos cíclicos del tipo de **118** ($n = 2, 4, 6$ y 8), siendo el tetrámero el más abundante. El tetrámero cíclico protegido (**118**, $n = 4$) se sintetizó por una secuencia selectiva y se hidrolizaron los acetónidos para dar el correspondiente ciclo polihidroxilado. Se sintetizaron también algunos oligómeros lineales (**120**), los cuales presentaban en solución estructuras secundarias en forma de láminas β .



Esquema XXXI

A partir de D-ribose (**121**), Fleet y col.³⁷ sintetizaron (Esquema XXXII) un precursor avanzado del aminoallonato protegido con grupos isopropilidén (**124**), como precursor de un nylon 6 polihidroxiado. A partir de **124** se sintetizaron oligómeros protegidos de (**125**, $n = 1, 3, 5, 7$). En este caso no se encontró evidencia de formación de estructuras secundarias.



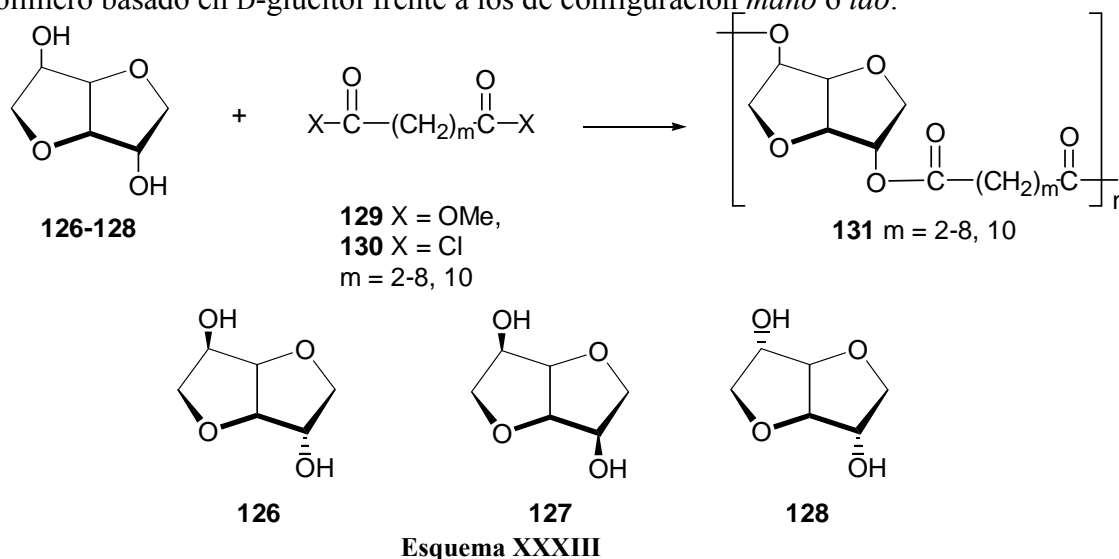
Esquema XXXII

Si bien la síntesis de análogos polihidroxiados del nylon 6 por las metodologías descritas resultó infructuosa, se aprovechó la facilidad de formación de macrociclos polihidroxiados para sintetizar oligómeros cíclicos. Estos oligómeros dieron lugar a la obtención de una nueva generación de ciclodextrinas derivadas de galactosa^{38,39} o bien provenientes de una combinación de galactosa y manosa con ácido 6-aminohexanoico.⁴⁰

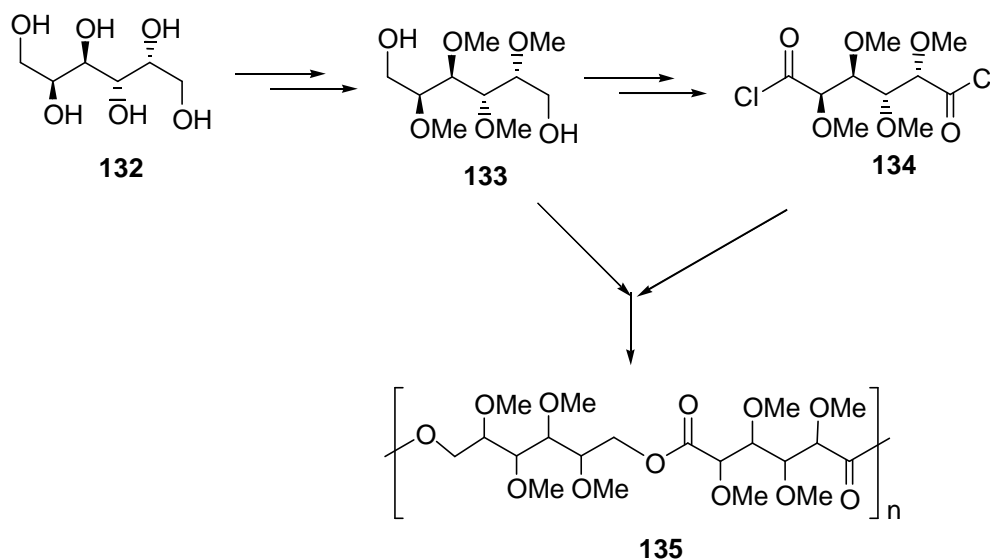
1.2. Poliésteres basados en hidratos de carbono

Los poliésteres se sintetizan generalmente por policondensación de un diol y un diácido, o bien por autocondensación de un hidroxiaácido. Estas reacciones normalmente son lentas y necesitan altas temperaturas para llegar a pesos moleculares altos. Otra forma de obtener poliésteres es por apertura de anillo de lactonas o lactidas. Si bien hay un límite para los monómeros que se pueden utilizar, estas reacciones son más suaves y más rápidas, y conducen a pesos moleculares mayores. Por último, pueden sintetizarse algunos poliésteres, como el polihidroxitbutirato (PHB) por policondensación catalizada por enzimas.

Por medio de alguno de estos diferentes tipos de polimerización se sintetizaron poliésteres derivados de azúcares. El grupo de Okada^{41,42} obtuvo una serie de polímeros basados en 1,4:3,6-dianhidrohexitoles (**126-128**), aprovechando que algunos de ellos son comerciales (Esquema XXXIII). Los hexitoles **130-132** se policondensaron con derivados de diácidos alifáticos (**129-130**) de distintas longitudes y se obtuvieron poliésteres del tipo de **131**, con pesos moleculares cercanos a 20000, baja polidispersión y una temperatura de transición vítrea (T_g) que decrece al aumentar el largo de la cadena del diácido. Se estudió la degradación enzimática de estos materiales⁴³ y se observó la dependencia de la velocidad de degradación con la longitud del diácido, que le confiere mayor o menor hidrofiliidad y cristalinidad. En general se observó mayor degradación del polímero basado en D-glucitol frente a los de configuración *mano* o *ido*.

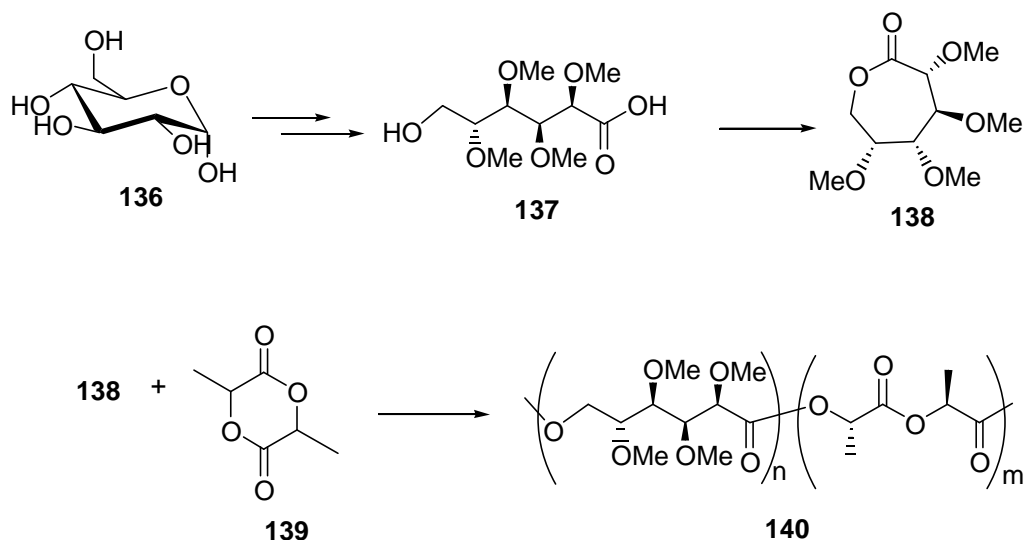


Con la idea de preparar un polímero biodegradable con propiedades semejantes al polietilenglicol, se sintetizó el poliéster **135** (Esquema XXXIV), proveniente del galactitol (**132**),⁴⁴ con sus hidroxilos secundarios permetilados. En este caso las funciones éter en lugar de estar en la cadena principal, como en el polietilenglicol, se encuentran como cadenas laterales. Se protegieron selectivamente los hidroxilos primarios de **132** y se metilaron los demás para dar **133**. Este compuesto se policondensó con el derivado diácido **134** generado por oxidación de los hidroxilos primarios de **133**. El diácido se activó como el cloruro **134** para favorecer la reacción, la cual se realizó en solución de diclorometano y en presencia de trietilamina. Se obtuvo el poliéster arrégico **137** de peso molecular 44000 (GPC).



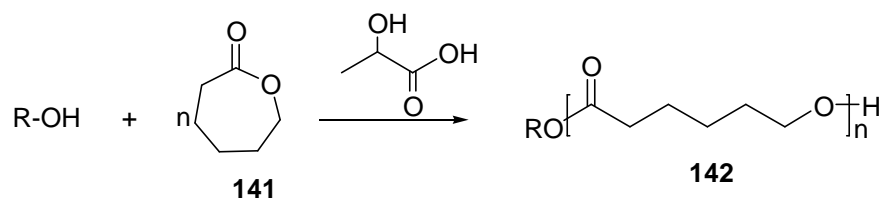
Esquema XXXIV

Si bien es conocida la polimerización por apertura del anillo de ϵ -caprolactona (**143**) y algunos de sus derivados funcionalizados,⁴⁵⁻⁴⁷ a medida que aumenta la sustitución, la polimerización se hace más difícil. En un intento de obtener un poliéster derivado de hidratos de carbono, se sintetizó la lactona **138** de 7 miembros (Esquema XXXV), proveniente de glucosa (**136**), con sus hidroxilos permetilados.⁴⁸ La homopolimerización de **138** en presencia de 2-etilhexanoato de estaño (SnOct_2) como catalizador no dio buenos resultados. Sin embargo, la copolimerización de **140** con lactida (**139**) condujo a **140**, aunque la incorporación de **138** en el polímero final era baja.

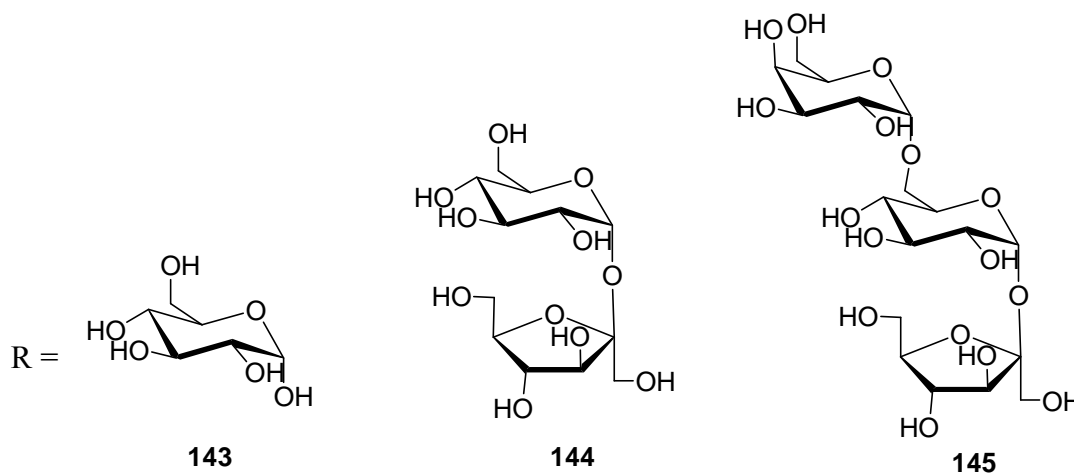


Esquema XXXV

Existen numerosos catalizadores con en distintos metales para la apertura del anillo de ϵ -caprolactona (**141**),⁴⁹⁻⁵¹ pero la mayoría dejan trazas de metal en el polímero final, por lo cual éstos no son aptos para su uso en medicina. Este hecho potenció la búsqueda de nuevos iniciadores y catalizadores biocompatibles. Así, se estudió la polimerización de ϵ -caprolactona (**141**) en presencia de mono-, di- y tri-sacáridos (**143-145**) usando un ácido orgánico como catalizador (Esquema XXXVI.a y b).⁵² Entre los ácidos, se encontró que el ácido láctico daba los mejores resultados, debido probablemente a su mayor acidez respecto a los demás ácidos ensayados. De esta forma se obtuvieron policaprolactonas funcionalizadas con azúcares como grupos terminales.

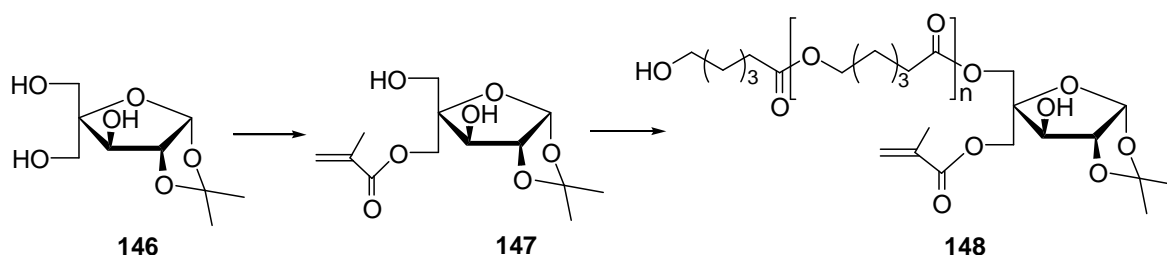


Esquema XXXVI.a



Esquema XXXVI.b

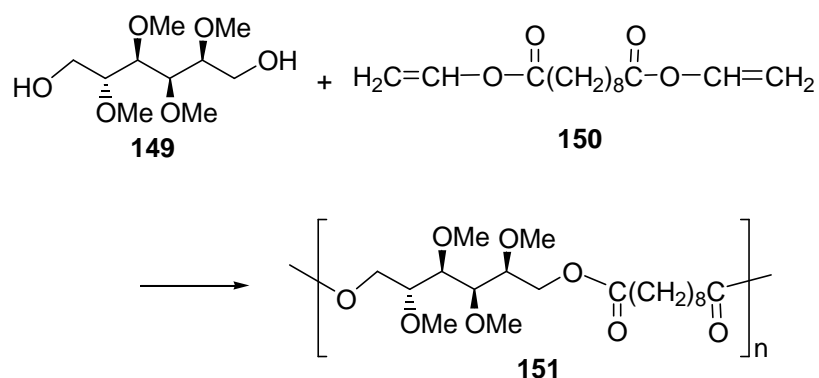
Alternativamente, se logró polimerizar a la ϵ -caprolactona con enzimas adecuadas. Este método es suave y se observaron resultados particularmente buenos cuando se trabajó con la lipasa B de *Candida Antártica* (Novozyme-435)^{53,54} y con tolueno como solvente. Se sintetizaron así poliésteres del tipo de **148** (Esquema XXXVII), los cuales contienen un núcleo glicosídico.⁵⁵ De esta forma, por protección y desprotección de los distintos hidroxilos de la hexosa central (**146**), se crearon polímeros con múltiples brazos y características muy diferentes a las de los polímeros lineales. Por formación de un éster insaturado en otro de los hidroxilos del azúcar de **148** es posible realizar una polimerización vinílica. Estos materiales son diseñados para cumplir con una función específica, como por ejemplo la liberación controlada de drogas.



Esquema XXXVII

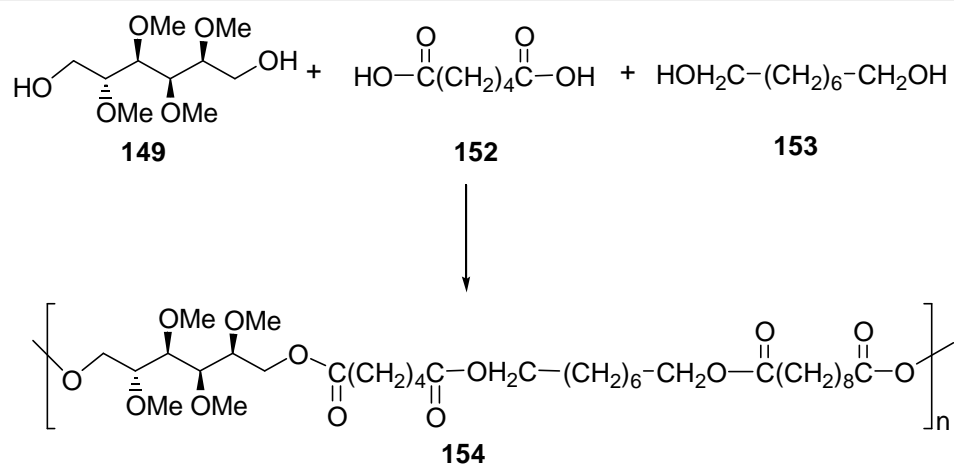
Si bien los poliésteres como el ácido poliláctico y la policaprolactona son biodegradables y biocompatibles y son útiles para la regeneración de tejidos, estos materiales no se integran con el tejido ni presentan una bioactividad específica. Por estas

razones se encuentran en investigación nuevos materiales funcionalizados capaces de incorporar moléculas bioactivas. Mediante el uso de lipasas se sintetizaron poliésteres con hidratos de carbono en la cadena principal (Esquema XXXVIII).⁵⁶ El tetra-*O*-metilsorbitol (**149**) se policondensó con el diéster vinílico del ácido sebácico (**150**) en presencia de la lipasa de *Candida Antártica* para dar un poliéster (**151**) con peso molecular cercano a 10000.



Esquema XXXVIII

También, se copolimerizó **149** con ácido adípico (**152**) y octanodiol (**153**),⁵⁷ en una reacción catalizada por la enzima Novozyme-435 (Esquema XXXIX). Se variaron las proporciones de los tres comonómeros iniciales y se observó que estas proporciones se mantenían casi exactamente en el polímero final (**154**). Sin embargo, al incrementar el contenido de sorbitol de 20 a 30%, las propiedades de este polímero se modificaron considerablemente, probablemente por el incremento en ramificaciones debidas a reacciones secundarias y el peso molecular obtenido fue llamativamente alto (117000). Para proporciones entre 1-20% de **149** se obtuvieron pesos moleculares entre 40000 y 60000. La biocompatibilidad de **154** era similar a la de la policaprolactona.



Esquema XXXIX

CAPITULO 2

Acetonación de aldonolactonas

2. Acetonación de aldonolactonas

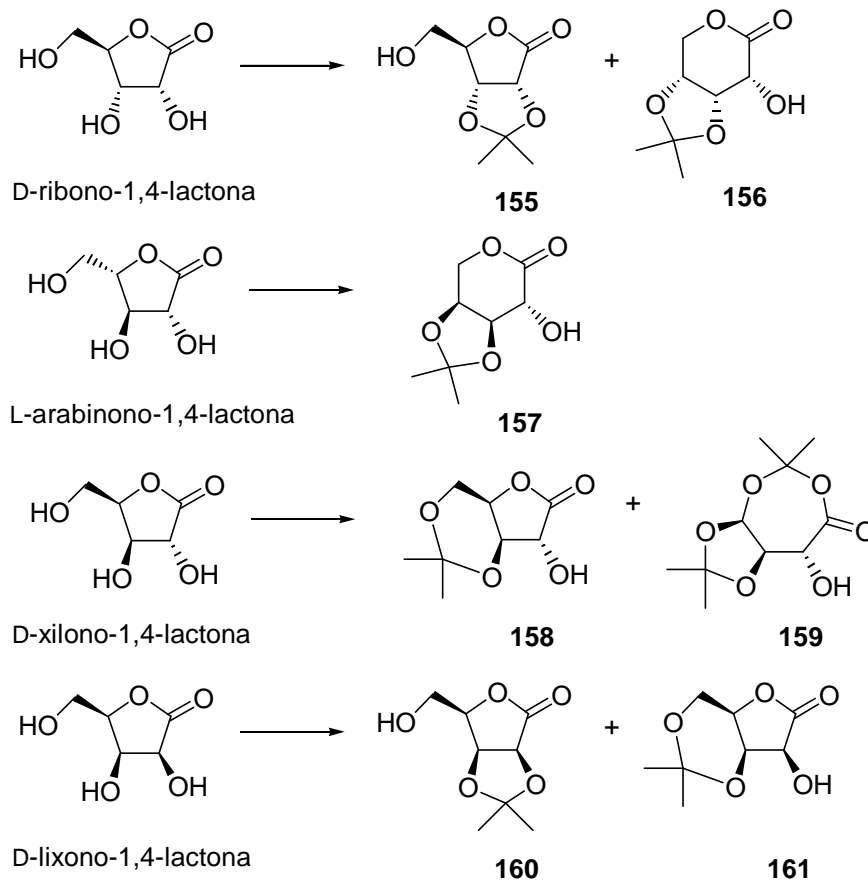
Las lactonas derivadas de hidratos de carbono (aldonolactonas) son compuestos accesibles comercialmente o bien son fáciles de sintetizar a partir de los monosacáridos correspondientes. Las más comunes son las lactonas de 5 y 6 miembros derivadas de pentosas y hexosas, si bien también se conocen las lactonas provenientes de heptosas y hasta octosas. Las aldonolactonas se han utilizado como precursoras de productos naturales o sintéticos altamente funcionalizados. Una ventaja del uso de lactonas frente a los correspondientes monosacáridos es que se evita, en etapas avanzadas de la síntesis, los pasos de desprotección y oxidación del C-1 para generar el grupo ácido carboxílico, que suelen conducir a bajos rendimientos.

Desde hace ya varios años se vienen estudiando las reacciones de las lactonas derivadas de azúcares con diversos grupos protectores con el objeto de distinguir entre los hidroxilos presentes y modificar químicamente los grupos funcionales no sustituidos. En particular la reacción de acetonación tiene la ventaja de proteger dos hidroxilos a la vez, y el acetal es estable frente a una diversidad de medios de reacción y a su vez es lábil en medio ácido, permitiendo una desprotección fácil y eficiente. Para la síntesis de estos derivados se han usado mayoritariamente tres condiciones generales: la reacción con acetona en medio ácido, provisto por diversos catalizadores⁵⁸ (ácido sulfúrico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido camforsulfónico, ácidos de Lewis) con el agregado, en algunos casos, de CuSO₄ como agente deshidratante. También se utilizan como agentes de acetonación el 2,2-dimetoxipropano como único reactivo, o combinado con acetona, en medio ácido, o bien el 2-metoxipropano en DMF.

Si bien este tipo de protección se estudió durante años, todavía es difícil predecir la estructura del derivado que se obtendrá, debido a los equilibrios presentes en las distintas condiciones de reacción que favorecen el control termodinámico o cinético. Además, no sólo puede variar la regioselectividad, sino que también puede haber interconversión entre las lactonas de cinco y seis miembros, y formación de dioxolanos y dioxanos, es decir cetales cíclicos de cinco o seis miembros respectivamente.

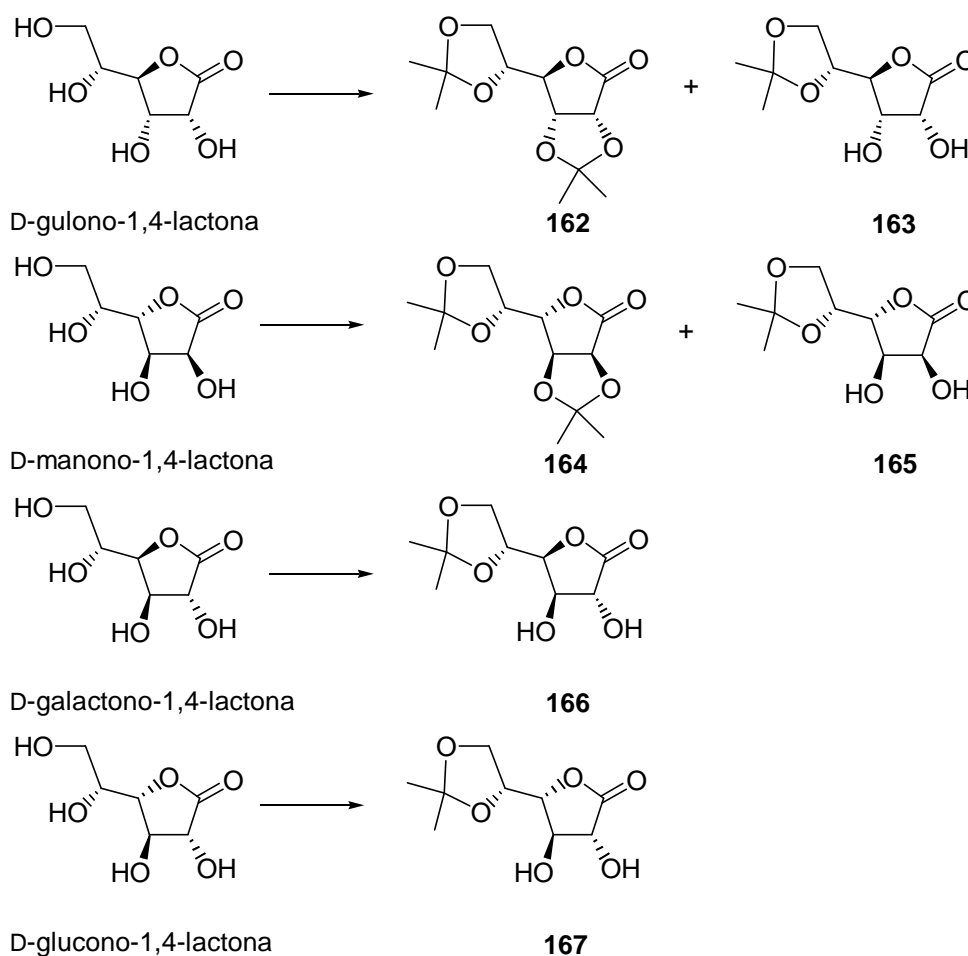
Así, por acetonación de las aldopentonolactonas (Esquema XL) se obtuvieron distintos productos de acuerdo a la configuración de los hidroxilos en la lactona y a las

condiciones de reacción.⁵⁹ Al tratar las aldopentonolactonas con acetona y HCl (c) como catalizador a temperatura ambiente durante 20 h se obtuvieron los siguientes resultados, la D-ribono-1,4-lactona dio la 2,3-*O*-isopropilidén-D-ribono-1,4-lactona (**155**) como producto mayoritario (46%) y el producto de expansión del anillo, la 3,4-*O*-isopropilidén-D-ribono-1,5-lactona (**156**) en menor proporción (26%).⁵⁹ Sin embargo, al tratar la L-arabinono-1,4-lactona en las mismas condiciones se obtuvo solamente el derivado 1,5-lactona **157** con 16% de rendimiento. La D-xilono-1,4-lactona dio mayoritariamente el producto protegido en C-3 y C-5 (**158**) aunque con bajo rendimiento y se describe un nuevo producto cíclico de 7 miembros (**159**). Al cambiar el ácido clorhídrico por *p*-toluensulfónico se obtuvo exclusivamente el producto **158**. Al proteger la D-lixono-1,4-lactona con acetona y HCl como catalizador se obtuvo 28% del producto **160** junto con el compuesto **161** en menor proporción. En todos los casos se obtuvo la lactona protegida y quedó un solo hidroxilo libre en C-2 o en C-6.



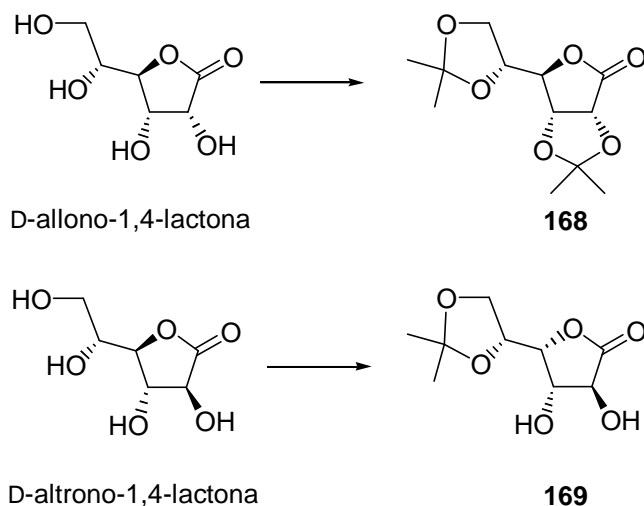
Esquema XL

En cambio, en los derivados correspondientes a hexonolactonas se pueden proteger todos sus hidroxilos al formarse el derivado diisopropilidén o dejar dos hidroxilos libres al formarse el derivado monoisopropilidén (Esquema XLI), dependiendo de los reactivos y las condiciones de reacción empleadas. Es posible en muchos casos desproteger selectivamente uno de los grupos isopropilidén para obtener dos hidroxilos libres, en general uno es más reactivo que el otro por ser primario o por encontrarse en el carbono vecino al carbonilo de la lactona, permitiendo su distinción para las reacciones subsiguientes. En el caso de las gulono⁶⁰⁻⁶² y manonolactonas⁶³ este tipo de reacciones se describen desde los años sesenta y, según las condiciones de reacción, es posible obtener uno u otro derivado (**162** y **163**, **164** y **165**). Sin embargo, al tratar la galactono-1,4-lactona⁶² o la glucono-1,4-lactona⁶⁴ se obtuvo exclusivamente el derivado monoisopropilidén (**166**, **167**), debido a la configuración de los hidroxilos en C-2 y C-3 que se encuentran en posición trans.



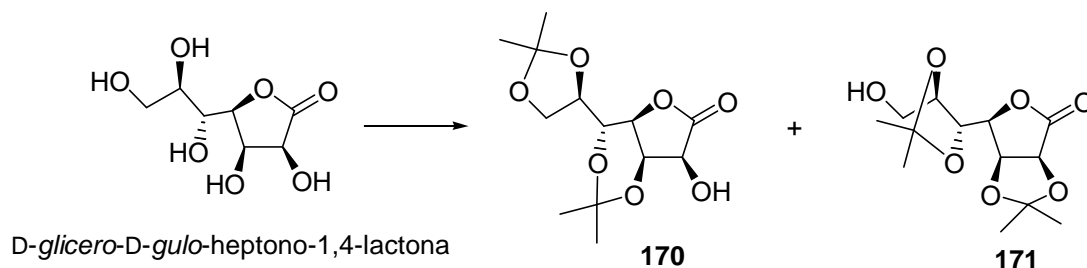
Esquema XLI

La acetona de las hexonolactonas sigue siendo objeto de estudio y recientemente se informó (Esquema XLII) la síntesis de los diisopropilidén derivados de allono (**168**) y altronolactonas (**169**).³⁷



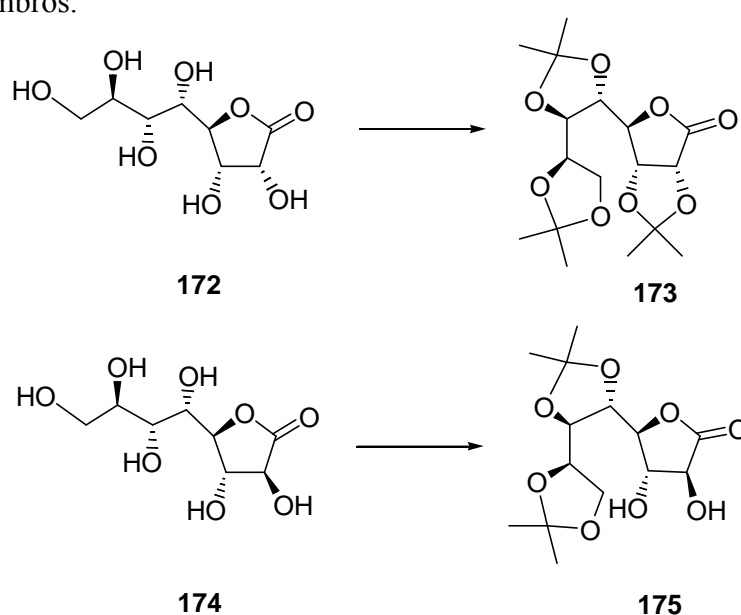
Esquema XLII

También en los últimos años se describió la reacción de acetona de aldonolactonas de mayor número de átomos de carbono como heptono y octonolactonas (Esquema LXIII). Así, por acetona de la *D*-glicero-*D*-gulo-heptono-1,4-lactona con acetona-ácido sulfúrico se obtuvo mayoritariamente el derivado 3,5:6,7-diisopropilidén (**170**) y una pequeña proporción del derivado 2,3:5,6-diisopropilidén (**171**);⁶⁵ nótese la formación de un ciclo de seis miembros en el compuesto mayoritario. El compuesto minoritario **171** pudo sintetizarse en forma exclusiva previa protección regioselectiva del hidroxilo primario.⁶⁶



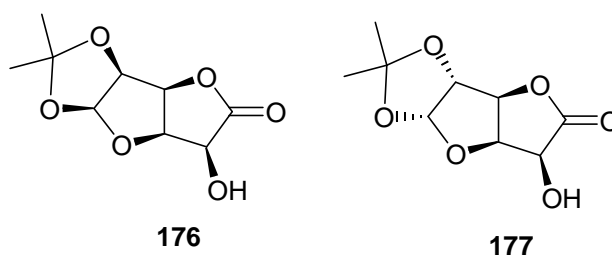
Esquema LXIII

En el caso de las octonolactonas es posible obtener el derivado completamente protegido (Esquema XLIV). Así la *D-eritro-L-talo*-octono-1,4-lactona (**172**) condujo a **173** (con tres grupos isopropilidén). Es factible desproteger selectivamente al derivado **173** para obtener los derivados di- y monoisopropilidén. Nuevamente se observó la ausencia del acetónido en C-2 y C-3 cuando los hidroxilos de estas posiciones se encuentran en posición *trans*, como en la *D-eritro-L-galacto*-octono-1,4-lactona (**174**), cuya acetonacon condujo a **175**. En todos los casos se observó la formación de ciclos de cinco miembros.⁶⁷



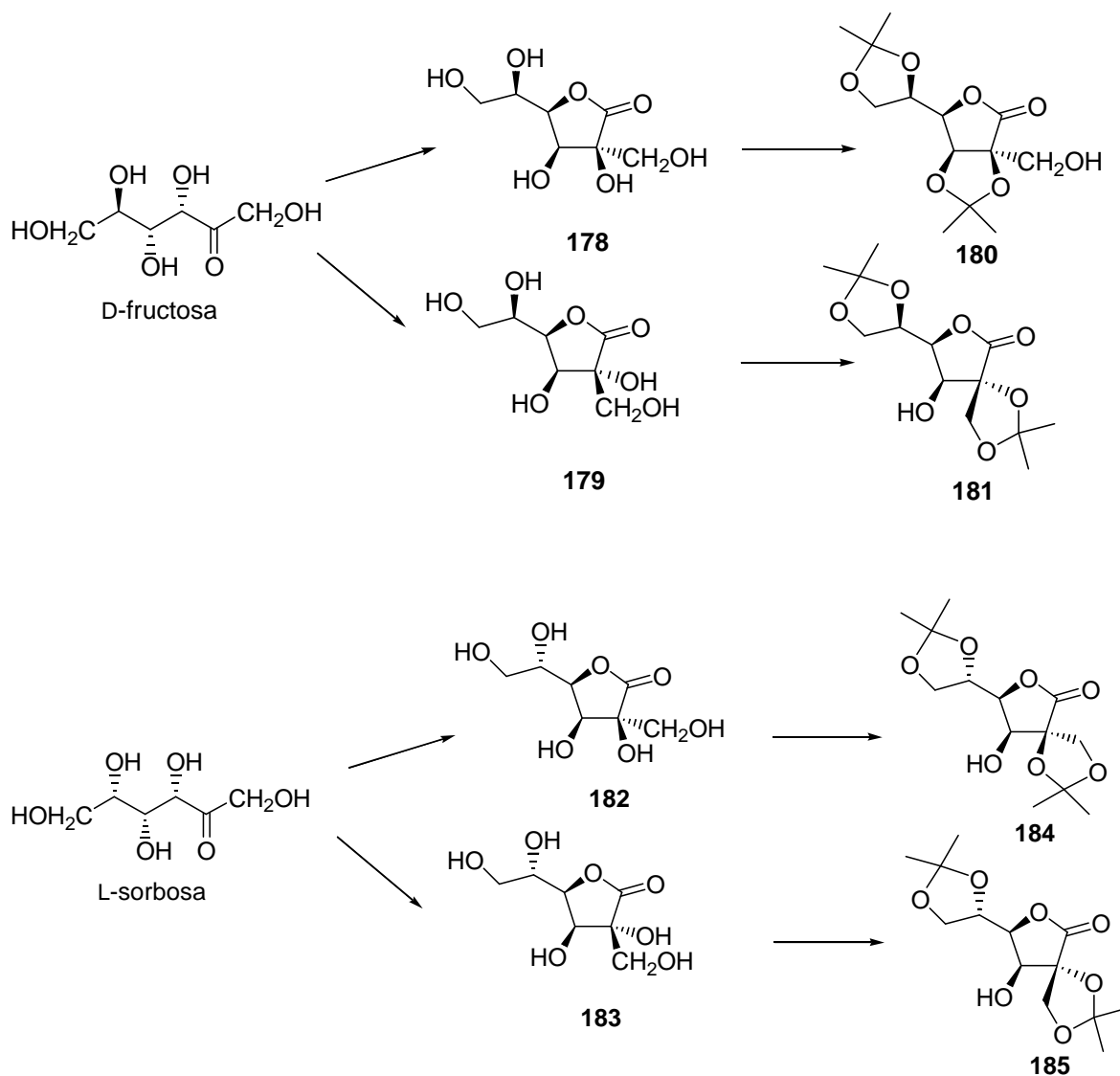
Esquema XLIV

Se describió también la protección por acetonacon de otra clase de lactonas provenientes de azúcares, las alduronolactonas (Esquema XLV). Así, por acetonacon de manuronolactona⁶⁸ y glucuronolactona⁶⁹ se obtuvieron respectivamente los derivados tricíclicos **176** y **177**.

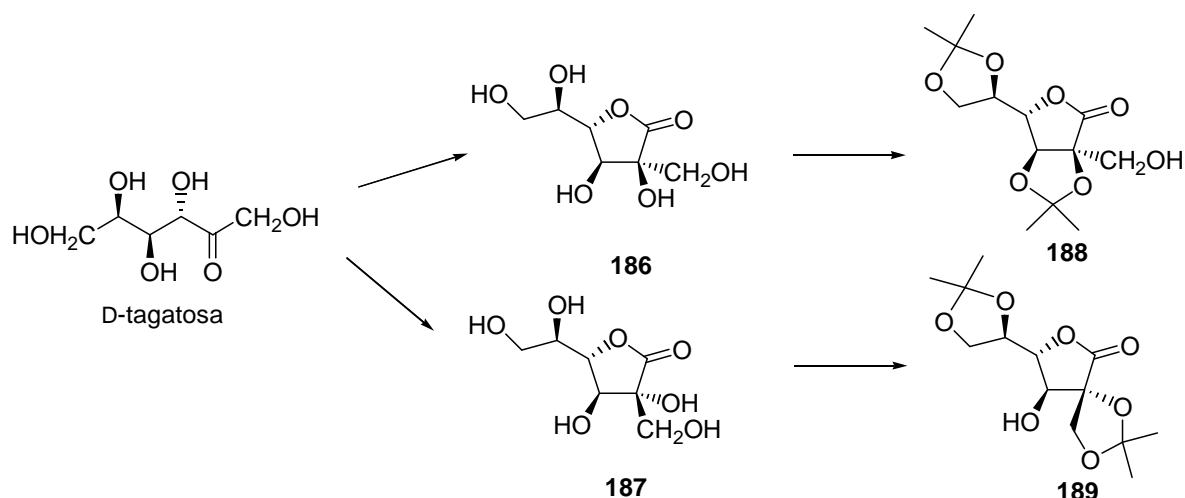


Esquema XLV

Recientemente, para la síntesis de azúcares ramificados como nuevos intermediarios sintéticos de fácil acceso, se prepararon lactonas a partir de cetosas. Por reacción de Kiliani, la D-fructosa dio los epímeros **178** y **179**, mientras que la D-sorbosa condujo a **182** y **183**.⁷⁰ Estos compuestos epiméricos se trataron con acetona en medio ácido para dar los derivados protegidos **180**, **181** y **184**, **185** los cuales se separaron por cromatografía en columna. Por otra parte, debido a los avances en biotecnología, es posible acceder a cetosas menos comunes, como por ejemplo la tagatosa (Esquema XLVI.a y b), de la cual se sintetizaron los acetónidos correspondientes (**188**, **189**).⁷¹

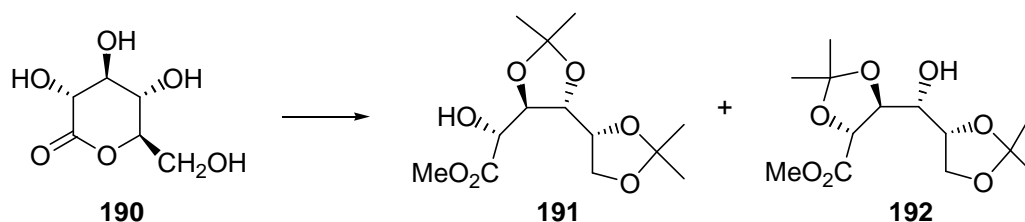


Esquema XLVI.a



Esquema XLVI.b

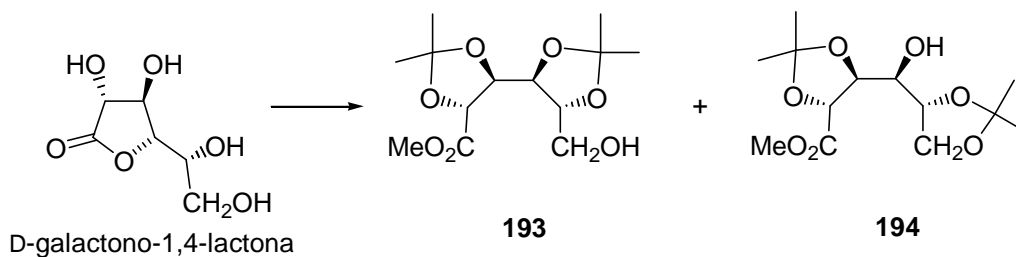
Una nueva estrategia para la protección de algunas aldohexonolactonas se basa en la reacción con acetona y dimetoxipropano en medio ácido para dar derivados de cadena abierta. El carboxilato de la lactona se convierte en éster metílico debido al ataque de metanol, que se libera del dimetoxipropano o que se agrega especialmente. De esta forma se obtiene uno o varios compuestos con dos grupos isopropilidén y un solo hidroxilo libre. Asimismo, estos derivados son poco polares y pueden separarse fácilmente por cromatografía en columna. Chittenden⁷² en 1987 fue el precursor de esta estrategia al hacer reaccionar la D-glucono-1,5-lactona (**190**) con dimetoxipropano-acetona (Esquema XLVII), para dar dos isómeros con los hidroxilos libres en C-2 (**191**) y C-4 (**192**).



Esquema XLVII

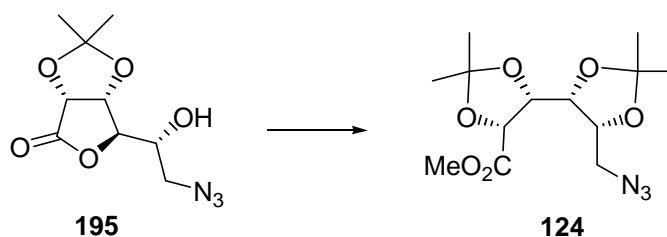
En 1999, Fleet⁷³ aplicó esta reacción a la D-galactono-1,4-lactona y nuevamente obtuvo dos productos (Esquema XLVIII), pero en este caso los hidroxilos libres correspondían a C-6 (**193**, mayoritario) y C-4 (**194**). Si bien el derivado **194**, con el

hidroxilo libre en C-4, es minoritario, resulta de utilidad sintética, pues permite acceder al HO-4 libre en la galactosa, que de otra manera es bastante trabajosa. Nótese que en la reacción con galactonolactona no hubo formación del derivado desprotegido en C-2, como se observó en el caso de la gluconolactona.



Esquema XLVIII

Es difícil predecir el resultado de la diacetona de las hexonolactonas, ya que tanto con la allonolactona como con la altronolactona no se pudieron obtener los ésteres metílicos derivatizados con grupos isopropilidén. Sin embargo, al tratar el derivado azidolactona de configuración *allo* (**195**), con dimetoxipropano en acetona en presencia de ácido camforsulfónico (Esquema XLIX), se obtuvo el correspondiente derivado de cadena abierta (**124**).³⁷



Esquema XLIX

RESULTADOS Y DISCUSION

Objetivos de la Tesis

Desde mediados del siglo pasado los avances en la ciencia de polímeros trajeron aparejado un gran número de mejoras en la vida cotidiana. En la actualidad es difícil observar nuestro entorno sin detectar la presencia de un material polimérico. Sin embargo, los polímeros más utilizados presentan la desventaja de su baja biodegradabilidad, con el consiguiente impacto negativo para el medio ambiente que ocasiona su acumulación, y el hecho de ser derivados del petróleo, un recurso no renovable que será cada vez más escaso y por lo tanto más costoso. Estas razones han incentivado la búsqueda de nuevos materiales con mayor biodegradabilidad y que provengan de productos naturales abundantes, recursos renovables prácticamente inagotables. Los hidratos de carbono constituyen una opción interesante por su variedad configuracional y su elevada producción a escala mundial, la cual podría incrementarse de acuerdo a los requerimientos de los tiempos. Los polímeros sintetizados a partir de azúcares son potencialmente biodegradables, y podrían llegar a competir con las propiedades físicas y mecánicas de los polímeros industriales, además de encontrar interesantes aplicaciones como biomateriales. Entre los hidratos de carbono más comunes y económicos se encuentra la galactosa. Esta hexosa tiene como particularidad que, por la configuración de sus centros quirales, presenta en solución una conformación extendida zigzag planar de su cadena. Dicha conformación favorecería la policondensación y, de mantenerse en la cadena de un polímero, se prevé que induciría propiedades convenientes al material resultante.

Por los motivos señalados precedentemente, y más explicitados en el Capítulo 1, se planteó como objetivo general de este trabajo de Tesis la síntesis de monómeros para la preparación de ω -aminoácidos y ω -hidroxiácidos derivados de galactosa como monómeros precursores de poliamidas y poliésteres polihidroxilados estereorregulares. Se propuso también como objetivo general estudiar la polimerización de estos monómeros bifuncionales para generar polímeros de condensación tipo AB, cuya cadena principal contiene una secuencia de centros quirales de configuración *galacto*.

Se mencionan a continuación los **objetivos específicos** perseguidos:

- Síntesis de un monómero ω -aminoácido permetilado derivado de galactosa. Se utilizarán como precursores sintéticos D-galactosa ó D- y L-galactono-1,4-lactonas.
- Estudio de la reacción de polimerización de dicho monómero ω -aminoácido a efectos de obtener una poliamida polihidroxilada permetilada análoga del nylon 6. La misma será portadora de una secuencia ininterrumpida de estereocentros de configuración D- o L-*galacto*. Se caracterizarán las poliamidas obtenidas.
- Síntesis de un monómero aminoácido derivado de galactosa con los hidroxilos protegidos con grupos isopropilidén, susceptible de hidrólisis ácida suave. Estudio de la polimerización del mismo.
- Síntesis de aldono-1,6-lactonas derivadas de galactosa con sus hidroxilos protegidos con grupos isopropilidén o metilados. Las 1,6-lactonas se emplearán como monómeros en la síntesis de poliésteres o copoliésteres polihidroxilados.

CAPITULO 3

**Síntesis del ácido 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-
O-metil-D-galactónico a partir de D-galactosa**

3. Síntesis del ácido 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico a partir de D-galactosa.

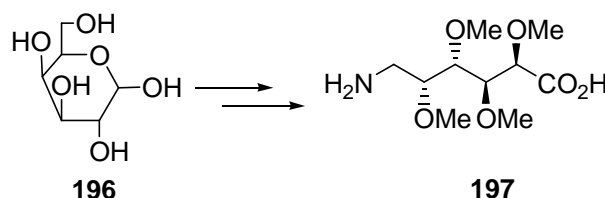
Con el fin de sintetizar y estudiar las propiedades de las poliamidas polifuncionalizadas, se prepararon anteriormente en nuestro laboratorio análogos del nylon 5 a partir del ácido glutámico.⁷⁴ Estos productos contenían un único centro asimétrico localizado en uno de los carbonos de la cadena alquílica, por lo cual representaban los análogos quirales más simples del nylon 5. La polimerización del ácido (*S*)-5-amino-4-metoxipentanoico, derivado del ácido glutámico, realizada mediante la técnica del éster activo dio lugar a una poliamida de peso molecular relativamente alto (7800-9700). Esta poliamida se comparó con análogos del nylon 5⁷⁵ que presentaban tres centros quirales en la cadena principal, ya que provenían de 5-amino-5-desoxiácidos preparados a partir de las pentosas D-arabinosa y D-xilosa per-*O*-metiladas. Estas poliamidas resultaban muy solubles tanto en solventes polares apróticos (DMF, DMSO) como en cloroformo, característica que se había observado para poliamidas estereorregulares con varios estereocentros.^{74,76} En cambio, la poliamida que tenía solamente un centro quiral en su unidad repetitiva resultaba insoluble en este solvente al igual que los nylons convencionales. Las tres poliamidas resultaban altamente higroscópicas, si bien no eran solubles en agua. Al analizarlas por difracción de rayos X de polvo, se determinó que la poliamida con menor número de centros quirales era más cristalina que aquellas derivadas de pentosas.

En cuanto a los análogos polifuncionalizados del nylon 6, el grupo de Galbis⁷⁶ sintetizó una poligluconamida permetilada de alto peso molecular mediante una policondensación usando el método del éster activo. Este polímero resultó soluble en cloroformo y por cristalografía de rayos X se obtenían difractogramas compatibles con una conformación de α -hélice.

Debido a que el nylon 6 es el más común resultaba de interés la síntesis de diferentes análogos del mismo a partir de hidratos de carbono. Para que el azúcar aportara seis carbonos, el monómero de partida debía ser un aminoácido proveniente de una hexosa. Se eligió a la D-galactosa como monosacárido precursor ya que este azúcar presenta una distribución regular de sus estereocentros (*R, S, S, R*) en la cadena y que sus

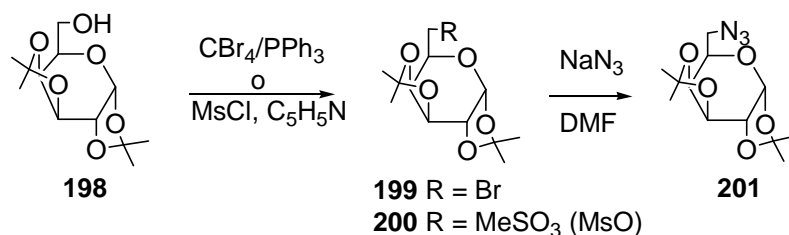
derivados de cadena abierta suelen adoptar en solución una conformación zigzag planar,¹⁴ la cual facilitaría la reacción de policondensación. Además estudios de difracción de rayos X sobre cristales de poligalactaramidas indicaban que esta conformación se mantenía en las cadenas poliméricas, lo que generaba un sistema enlazado por uniones hidrógeno.¹⁴ Esta característica estructural incidía en las propiedades físicas y, por ejemplo, la temperatura de fusión era mayor que la de otras polialdaramidas con una configuración distinta en sus estereocentros.

En base a las consideraciones anteriores se decidió en primera instancia sintetizar (Esquema L) el ácido 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico (**197**) a partir de la D-galactosa comercial (**196**).



Esquema L

Para introducir el grupo amino en el C-6 de la galactosa se partió del derivado 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén **198** (Esquema LI), el cual se obtenía con muy buenos rendimientos y en escala multigramo.⁷⁷ El hidroxilo libre en C-6 de **198** se substituyó con bromo por reacción con tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina.⁷⁸ El espectro de RMN-¹H del derivado bromado **199** (Fig. 1) mostraba una distorsión de la conformación normal del anillo piranósico debido a los dos anillos dioxolano fusionados de los grupos isopropilidén. Se observó una constante de acoplamiento $J_{2,3} = 2,5$ Hz más pequeña de lo esperado para los protones en posición *trans*, mientras que $J_{3,4} = 8,0$ Hz era más grande de lo esperado para los protones en posición *cis*. Estudios conformacionales⁷⁹ de diisopropilidén derivados piranósicos de galactosa y xilosa (ambos con idéntica configuración de sus estereocentros en C-2,3 y 4) indicaban que estos compuestos adoptaban una conformación silla distorsionada para disminuir la tensión del sistema de tres anillos, de esta manera los H-2,3 se encontrarían en una posición sesgada y los H-3,4 estarían en posición paralela (Fig. 2). Esta conformación explicaba las constantes de acoplamiento de esta familia de derivados.



Esquema LI

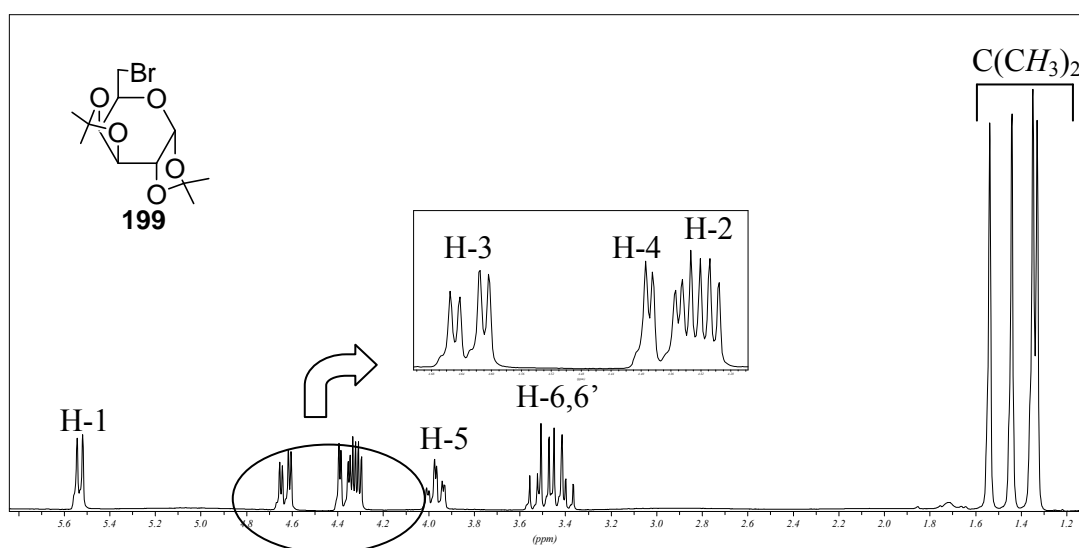
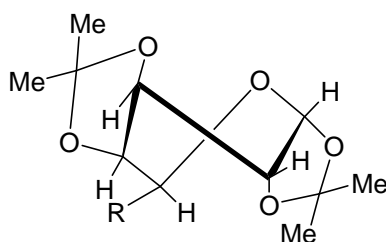
Fig. 1. Espectro de RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) de **199**.

Fig. 2. Conformación de los diisopropilidén derivados de galactosa y xilosa.

El compuesto **199** se obtuvo con rendimientos moderados (65%) debido principalmente a dificultades para aislarlo de la mezcla de reacción, ya que por cromatografía en capa delgada (CCD) no se observó la formación de subproductos. Para mejorar el rendimiento global de la síntesis se procedió a sulfonilar el hidroxilo de C-6 con cloruro de metansulfonilo, en condiciones estándar. El derivado mesilado **200** se obtuvo como un producto cristalino con 89% de rendimiento. En el espectro de RMN-¹H

de **200** (Fig. 3) el reemplazo de bromo por mesilato producía, como era de esperar, desplazamiento de H-6,6' a campos más bajos ($\sim 0,9$ ppm).

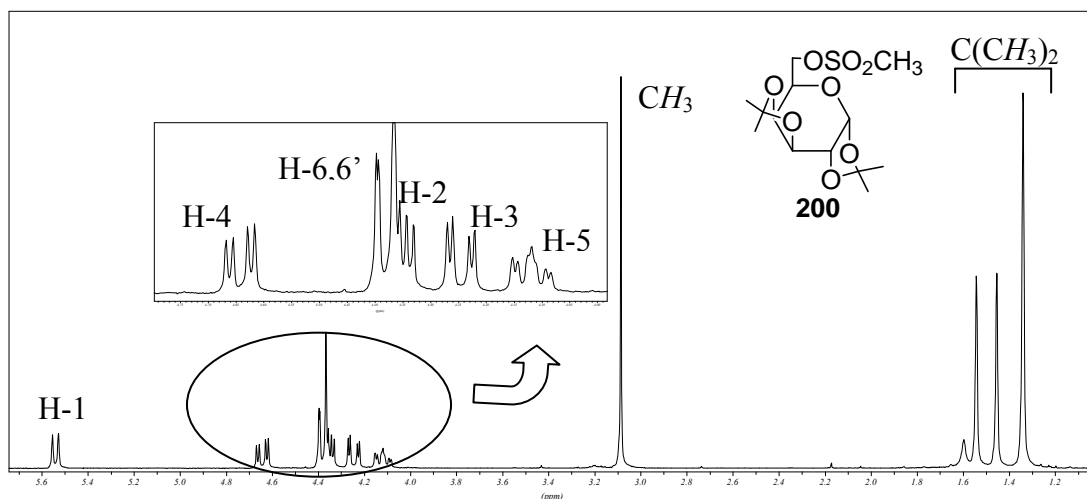
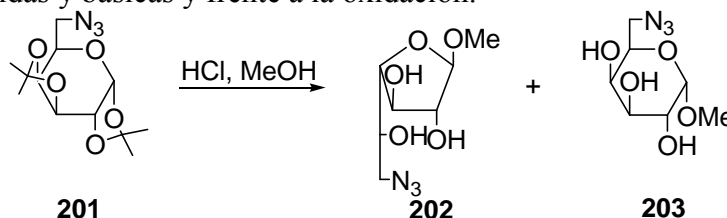


Fig. 3. Espectro de RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) de **200**.

Por sustitución nucleofílica por azida del bromo en **199**, se obtuvo el derivado **201** con 72% de rendimiento. Sin embargo, al aplicar la misma reacción sobre el mesilato **200** se necesitaron condiciones más vigorosas (mayor temperatura y mayor tiempo de reacción) y el rendimiento de **201** fue menor (55%). Por lo tanto, el rendimiento global de **201** vía **199** (47%) fue similar al obtenido vía **200** (49%). El bromuro **199** y la azida **201** se habían preparado previamente por sustitución del derivado de 6-clorosulfato de **198**, con rendimientos de 30% y 26% respectivamente,⁸⁰ por lo tanto, por cualquiera de las dos rutas (vía **199** o **200**) se mejoró considerablemente el rendimiento obtenido para la azida **201**. Se mantuvo la función azida hasta el último paso de síntesis por la mayor estabilidad de la función azida respecto de la amina frente a condiciones ácidas y básicas y frente a la oxidación.⁸¹



Esquema LII

A efectos de hidrolizar los grupos isopropilidén, se trató **201** (Esquema LII) con una solución de HCl (c) en metanol a reflujo, reacción que condujo a la formación de

dos metil glicósidos, los cuales se separaron por cromatografía en columna. El producto menos polar se identificó por RMN como el furanósido **202**; el espectro de RMN-¹³C (Fig. 4a) era similar al descrito para otros β-D-galactofuranósidos,^{83,84} con resonancias características a campos bajos para los carbonos C-1 (108,9 ppm), C-2 y C-4 (85,2 y 79,9 ppm). En el espectro de RMN-¹H de **202** el valor pequeño de la constante de acoplamiento entre H-1 y H-2 ($J_{1,2} < 1$ Hz) indicaba una relación *trans* y por lo tanto una configuración β del glicósido.⁸² En coincidencia con los β-D-galactofuranósidos de metilo⁸³ y de *p*-nitrofenilo,⁸⁴ el compuesto **202** mostró un valor grande y negativo de rotación óptica ($[\alpha]_D -112^\circ$), confirmando la configuración anomérica.

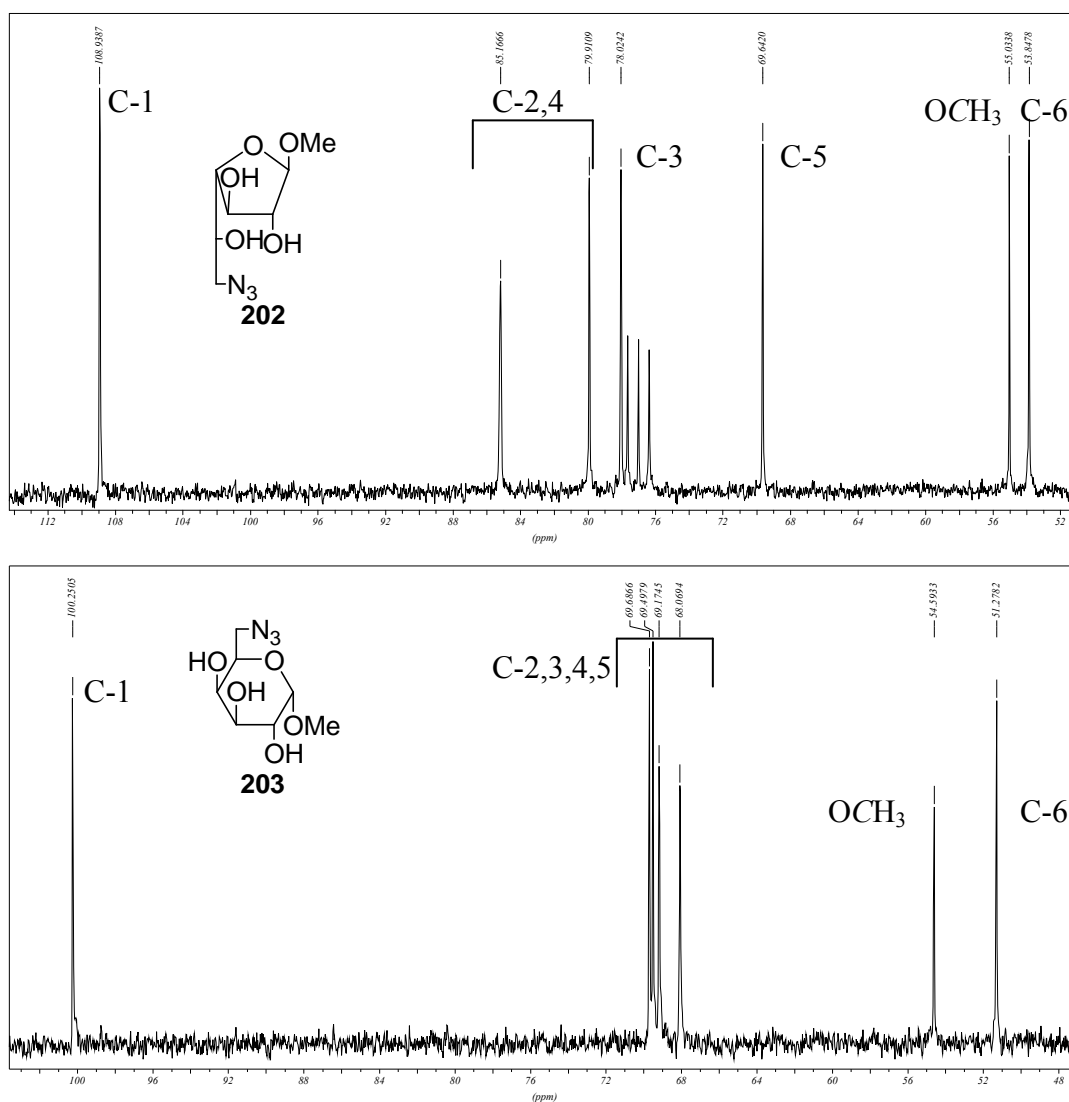
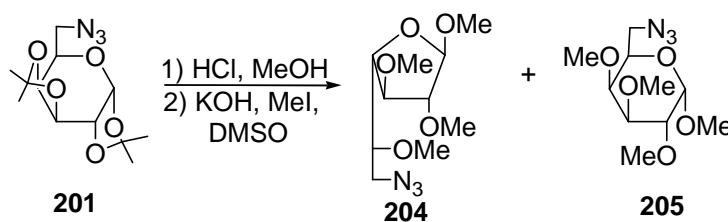


Fig. 4. a) Espectro de RMN-¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) de **202**. b) Espectro de RMN-¹³C (50,3 MHz, DMSO-*d*₆) de **203**.

El otro compuesto obtenido de la mezcla de reacción era el metil 6-azido-6-desoxi- β -D-galactopiranosido (**203**), que presentó un punto de fusión idéntico al descrito en literatura⁸⁰ y los datos espectroscópicos estaban de acuerdo con una estructura β -piranósica. El espectro de RMN-¹³C de **203** (Fig. 4b) mostraba el C-anomérico a 100,3 ppm, característico de hexósidos α ,⁸² y las señales de C-2,3 y C-4 a campos más altos que las respectivas señales de **202**.

Cuando la metanólisis de **201** se siguió por cromatografía en capa delgada (CCD) se observó, como era de esperar,⁸⁵ que el producto furanósico, cinéticamente favorable, se formaba primero. A mayores tiempos de reacción, la concentración de este producto disminuía y el producto **203**, termodinámicamente favorecido, pasaba a ser el producto mayoritario.

La metilación de la mezcla de reacción de la metanólisis de **201** (Esquema LIII), con yoduro de metilo-hidróxido de potasio en dimetilsulfóxido (DMSO) generó una mezcla, de la cual se separaron por cromatografía en columna de sílica gel, los 6-azido-6-desoxi derivados del per-*O*-metilfuranósido **204** y del per-*O*-metilpiranosido **205**. Los datos espectroscópicos de estos derivados permetilados confirmaban la configuración anomérica asignada para sus precursores. Así, en el espectro de RMN-¹H de **204** se observaba la $J_{1,2} < 1$ Hz característica de la configuración β ⁸² y las señales de RMN-¹³C (Fig. 5.a) de los C-1,2 y C-4 (106,4, 89,1 y 85,0 ppm, respectivamente) a campos más bajos respecto a las mismas resonancias en **205** (Fig. 5.b). Además, la señal de C-1 de **205** (97,9 ppm) era característica de los hexósidos α .⁸² Como se discute más adelante (Esquema LVI), la hidrólisis del metoxilo anomérico de ambos productos (**204** y **205**) llevaría finalmente al derivado tetra-*O*-metilado del ácido 6-azido-6-desoxi-D-glucónico (**212**), precursor directo del aminoácido **197**, en las siguientes preparaciones se utilizó la mezcla de glicósidos para evitar el paso de separación y purificación, con la consiguiente merma en el rendimiento.



Esquema LIII

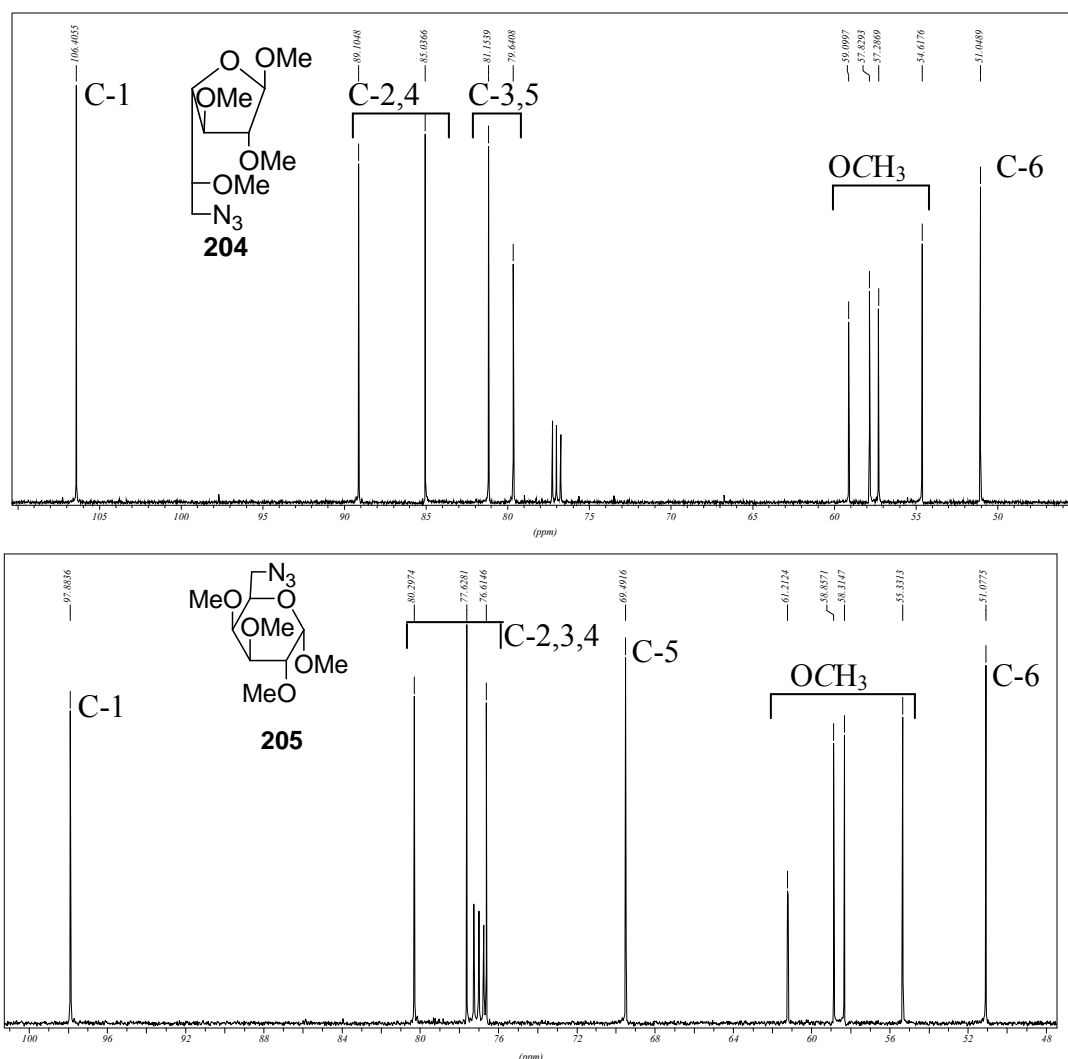
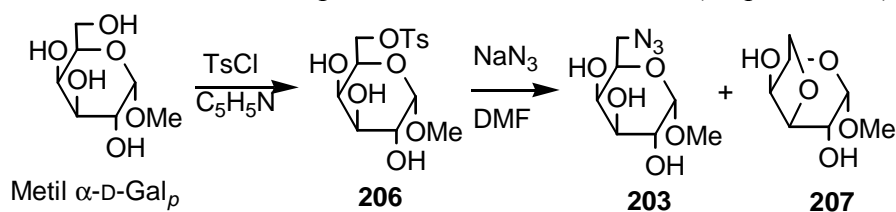


Fig. 5. a) Espectro de RMN-¹H (50,3 MHz, CDCl₃) de **204**. b) Espectro de RMN-¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) de **205**.

Debido a la presencia de la mezcla de los productos furanósicos y piranósicos a lo largo de la síntesis de **212** a partir de **201**, se diseñó una nueva estrategia para obtener **212** que involucrara intermediarios con una única configuración en el anillo, de modo de facilitar el análisis por RMN. Se partió del metil α -D-galactopiranosido, cuyo hidroxilo primario se tosiló selectivamente⁸⁶ para dar el monosilato **206** (Esquema LIV).



Esquema LIV

El intento de sustitución del tosilato de **206** con azida de sodio en DMF dio dos productos mayoritarios, que se separaron por cromatografía en columna. El compuesto de mayor movilidad cromatográfica se identificó como el metil 3,6-anhidro- α -D-galactopiranosido (**207**) en base a sus datos espectroscópicos. En el espectro de RMN- ^1H de **207** (Fig. 6.a) se observaba la desaparición de las señales aromáticas del grupo tosilato y corrimientos característicos a campos bajos de las señales de H-3,4 y 5, respecto a **203**; mientras que en el espectro de RMN- ^{13}C de **207** (Fig. 6.b) se observaban todos los carbonos unidos a oxígeno (ninguno al nitrógeno de la azida) y dos señales aparecían corridas a campos bajos, correspondientes a C-3 y C-5, características de 3,6-anhidroazúcares.⁸⁷ Se determinó adicionalmente que **207** era el producto mayoritario obtenido por tratamiento de **206** con hidróxido de sodio.⁸⁶ Finalmente se estableció que **207** presentaba las mismas características físicas (poder rotatorio, punto de fusión) que las descritas en bibliografía para el metil 3,6-anhidro- α -D-galactopiranosido.⁸⁶ La formación de **207** como subproducto indicaba que **206** experimentaba un ataque intramolecular del HO-3 al C-6 con desplazamiento nucleofílico del tosilato y la formación de un enlace éter cíclico.

El otro componente de la mezcla, aislado con un rendimiento del 48%, era el glicósido esperado **203**. Rendimientos similares a este (45%), en condiciones semejantes a las utilizadas en este trabajo, fueron descritos por Hanessian sin indicar posibles causas del bajo rendimiento.⁸⁸

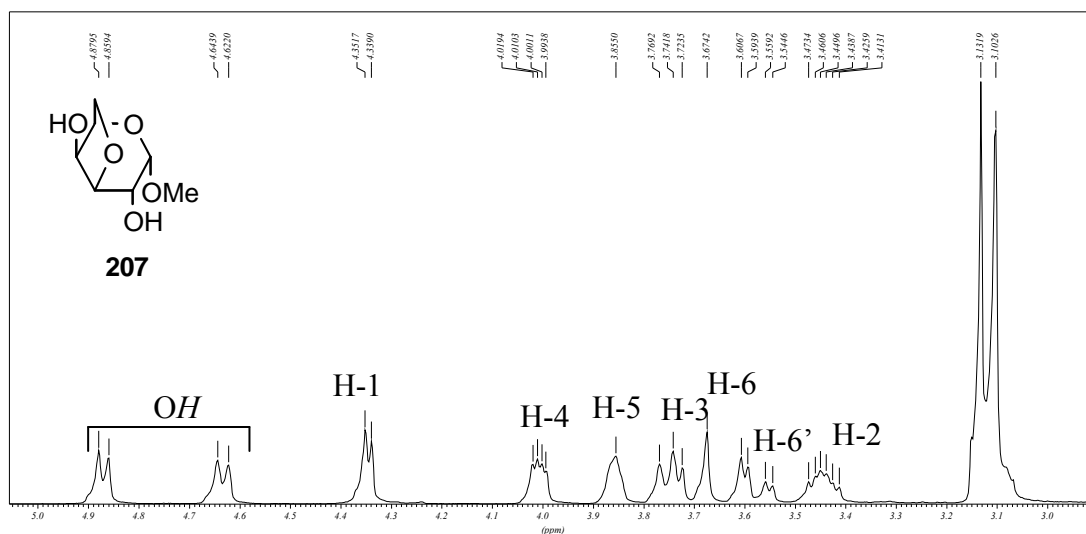


Fig. 6 a) Espectro de RMN- ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) de **207**.

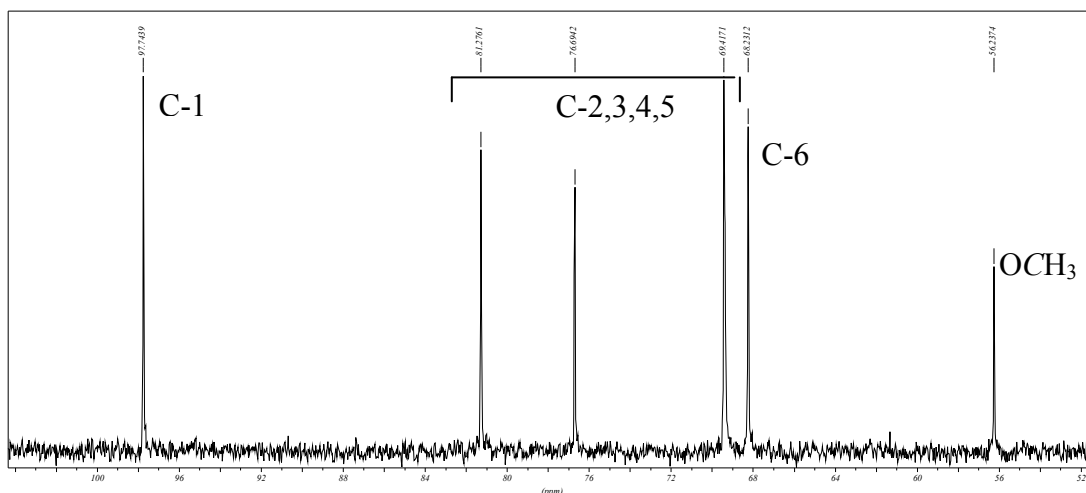


Fig. 6. b) Espectro de RMN- ^{13}C (50,3 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) de **207**.

Para evitar la formación del anhidroazúcar **207**, se acetilaron los hidroxilos libres de **206** en las condiciones usuales, para dar el derivado 2,3,4-tri-*O*-acetilado **208** (Esquema LV) con rendimiento casi cuantitativo. El tratamiento de **208** con azida de sodio en DMF a 80-110 °C dio **209**, el cual se aisló con 79% de rendimiento (a partir de **206**). Los respectivos espectros de RMN- ^1H y ^{13}C de **209** se muestran en la figura 7. El compuesto **209** se convirtió directamente en el derivado per-*O*-metilado **205** (con 81% de rendimiento) por reacción con MeI-KOH en DMSO. En esta reacción los acetilos se hidrolizaron por efecto del medio básico, para luego metilarse con ioduro de metilo.

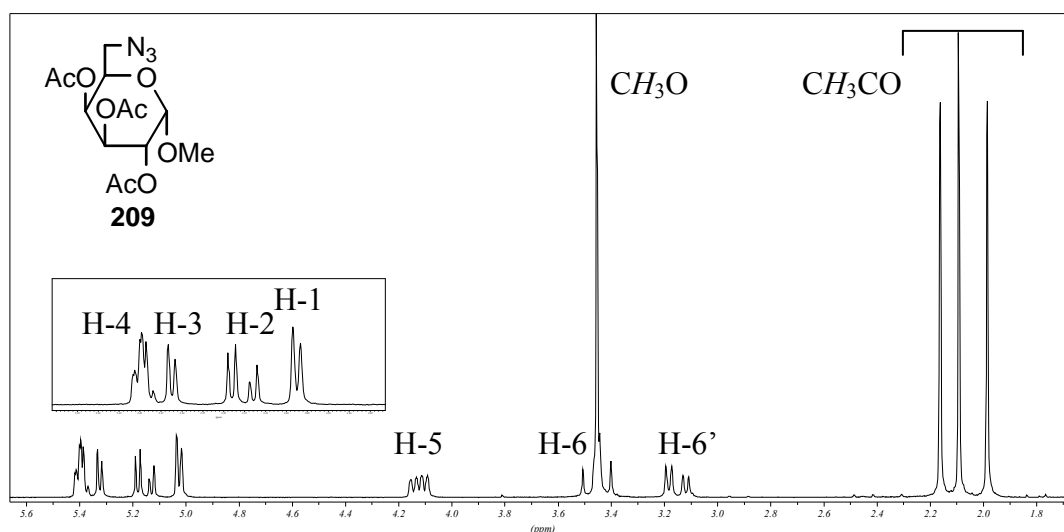


Fig. 7. a) Espectro de RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **209**.

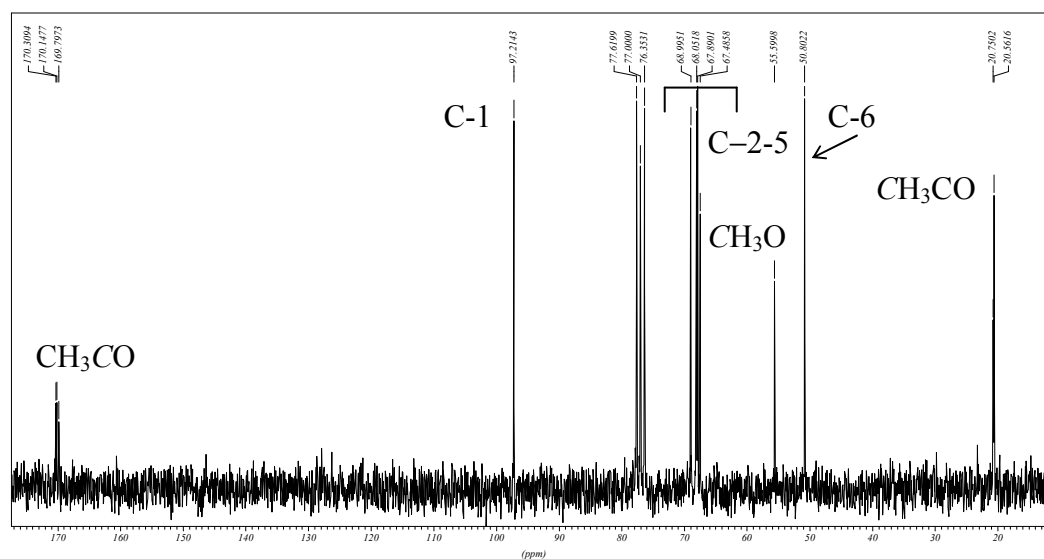
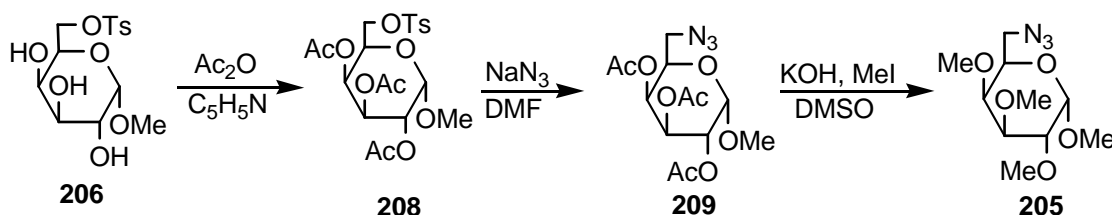


Fig. 7 b) Espectro de RMN- ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) de **209**.



Esquema LV

La hidrólisis del metil glicósido **205** con ácido trifluoroacético (TFA)-agua a 90 °C dio la 6-azido-6-desoxi-2,3,4-tri-*O*-metil-D-galactopiranososa (**210**, Esquema LVI) como una mezcla de anómeros α/β en relación 2,3:1. Por oxidación de Pfitzner-Moffat⁸⁹ (DMSO-anhídrido acético) del hidroxilo anomérico se obtuvo un único producto de $R_f = 0,60$ (hexano-EtOAc 1:1), el cual se aisló por cromatografía flash y se identificó como la lactona **211**. Se verificó que este compuesto era inestable en condiciones hidrolíticas, ya que siempre aparecía acompañado por el correspondiente 5-hidroxiácido, generado por la hidrólisis del anillo de la lactona. Así, la proporción de este hidroxiácido aumentaba gradualmente cuando **211** se disolvía en cloroformo saturado con agua. Las estructuras de las dos especies involucradas en este equilibrio se asignaron de acuerdo a datos espectroscópicos (Fig. 8). En el espectro de RMN- ^1H de la mezcla de equilibrio la señal del H-5 del ácido se desplazaba hacia campos altos respecto a la misma señal en la lactona, debido al efecto de la apertura del anillo. La señal de H-2 que en la lactona

estaba en una estructura rígida en posición axial respecto de H-3 presentaba una constante de acoplamiento más alta ($J_{2,3} = 9,5$ Hz); en cambio en el ácido de cadena abierta, esta constante de acoplamiento era menor (2,2 Hz), lo cual reflejaba una conformación preferencial zigzag planar, acorde con lo observado para derivados de galactosa.⁹⁰ Además, los singuletes de los metilos aparecían a campos más altos en el ácido. El espectro de RMN-¹³C de **211** mostró la señal del carbonilo de la lactona a campos más altos que el del ácido, lo que estaba de acuerdo con datos de C-1 de otros ácidos aldónicos y sus lactonas.⁸⁷

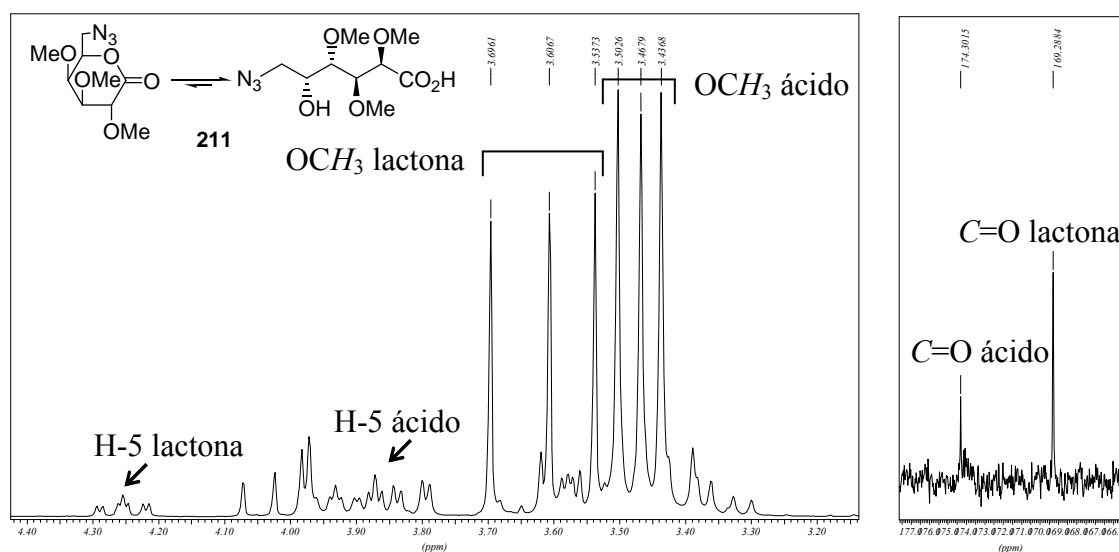
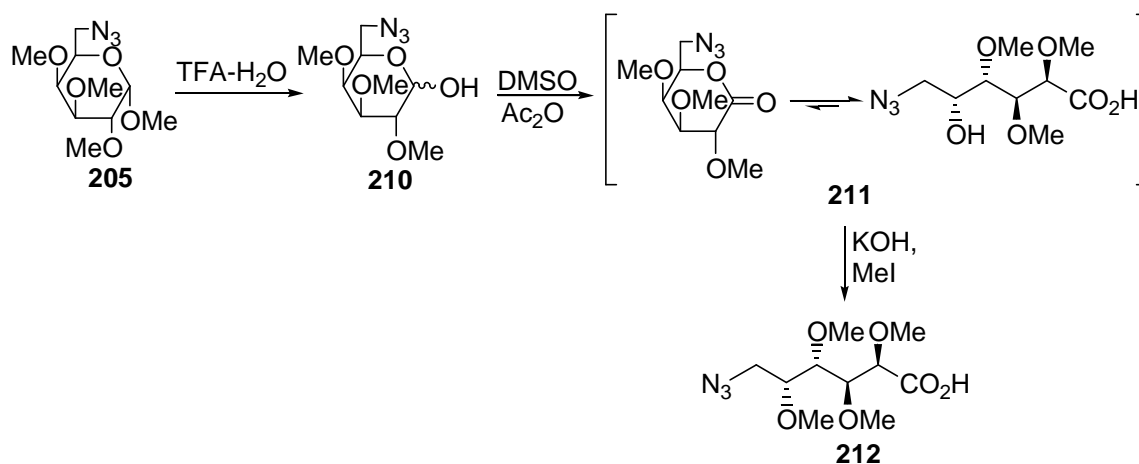


Fig. 8. Amplificaciones de zonas características de los espectros de RMN-¹H y ¹³C de **211**.

La metilación del HO-5 de **211** se llevó a cabo con MeI-KOH en tetrahidrofurano (THF). Como en estas condiciones es posible una esterificación parcial de la función carboxilo, se agregó agua a la mezcla de reacción para hidrolizar el éster que podría haberse formado. De esta forma se obtuvo **212** (con 79% de rendimiento a partir de **211**), un precursor directo del ácido 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico. El espectro de **212** se muestra en la figura 9. Allí se ve el mismo patrón de particiones que para **211** en su forma abierta, es decir, un valor de $J_{2,3}$ pequeño (2,1 Hz) y $J_{3,4}$ mayor (9,1 Hz) que indicaban que se mantenía la conformación zigzag planar.⁹⁰

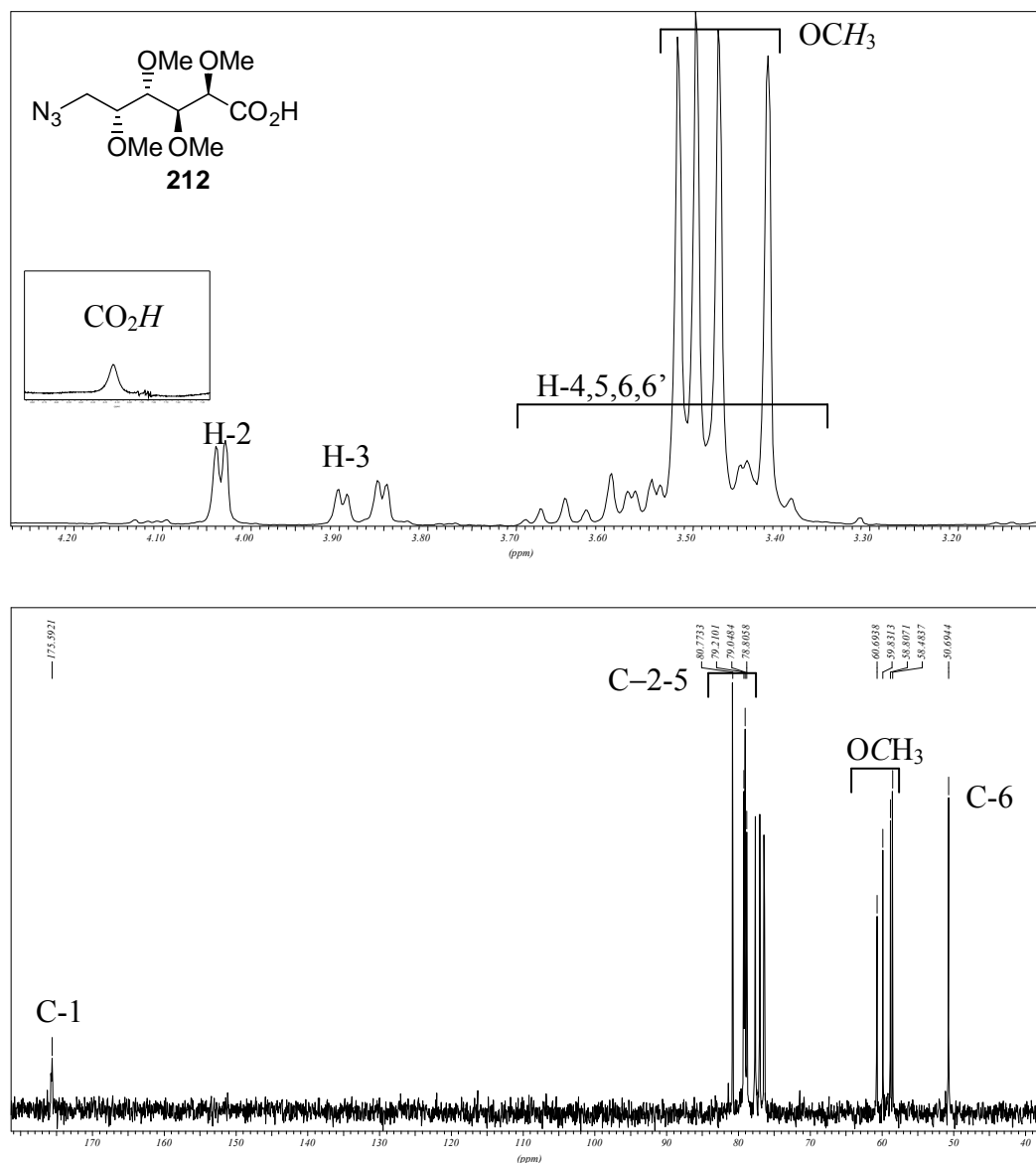
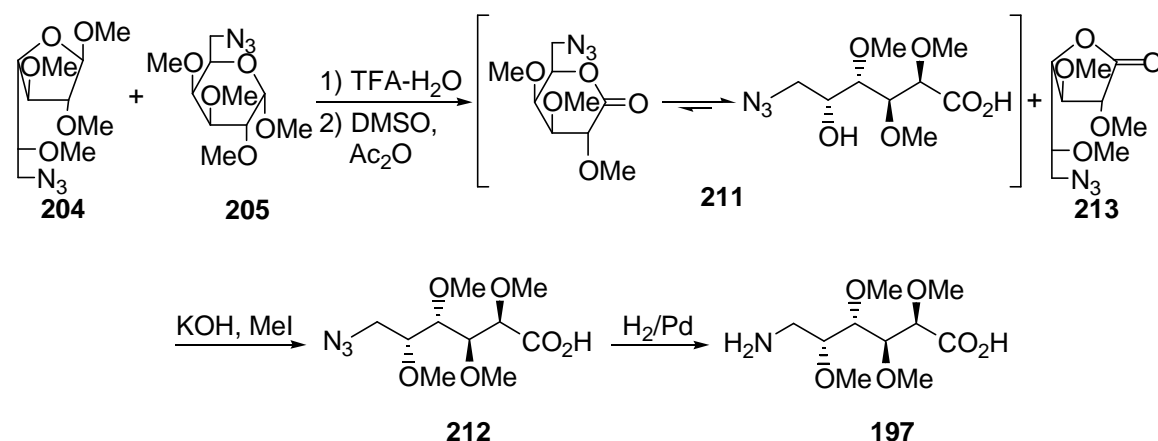


Fig. 9 a) Espectro de RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **212**. b) Espectro de RMN- ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) de **212**.

Alternativamente, el compuesto **212** se preparó a partir de **201**; el cual se sometió a metanólisis de los grupos isopropilidén, para dar la mezcla de glicósidos **202** y **203** en proporción 3:1. La mezcla de reacción se metiló con MeI/NaOH en DMSO para dar los derivados permetilados **204** y **205** (Esquema LIII). A esta mezcla se aplicó la secuencia descrita para **205** puro, la cual consistió en hidrólisis de los metil glicósidos y oxidación del C anomérico a las correspondientes lactonas **211** y **213** (Esquema LVII). En todos los pasos se utilizó la mezcla ya que tanto **211** como **213** conducían finalmente a **212**. La mezcla se metiló en las condiciones descritas para la metilación de **211** puro. Sin embargo, el rendimiento de **212** por esta secuencia era bastante bajo (16%) y la ruta sintética anterior, a partir de **206** era más conveniente (40% de rendimiento). Como ventaja adicional, al evitarse la formación de más de un producto en cada reacción, era más fácil seguir su avance por cromatografía y los productos obtenidos en cada paso eran más fáciles de manipular.



El producto final **197** se obtuvo por hidrogenólisis de la azida **212** en presencia de Pd-C. Si bien Hanessian⁸⁸ y Fleet⁷³ habían descrito la formación de la lactama de siete miembros con buen rendimiento al hidrogenar la 6-azido-6-desoxi-1,5- y 1,4-galactonolactonas, respectivamente, al aplicar esta metodología al per-*O*-metil derivado del azidoácido **212**, el producto obtenido fue el aminoácido de cadena abierta **197** (Fig. 10). La identificación de este compuesto se realizó en base a su movilidad cromatográfica (R_f 0,21, MeCN-MeOH-H₂O-AcOH 13:4:2:1), que indicaba la presencia

de un compuesto muy polar, y a sus datos espectroscópicos. Así, el espectro de RMN- ^{13}C de **197** presentaba la señal de C-6 a 41,3 ppm que indicaba la presencia del grupo amino en esa posición y la señal de C-1 aparecía a 179,0 ppm, lo cual indicaría la presencia de un ácido carboxílico, ya que lactamas de ácidos similares⁷⁶ presentaban la señal de C-1 a campos más altos.

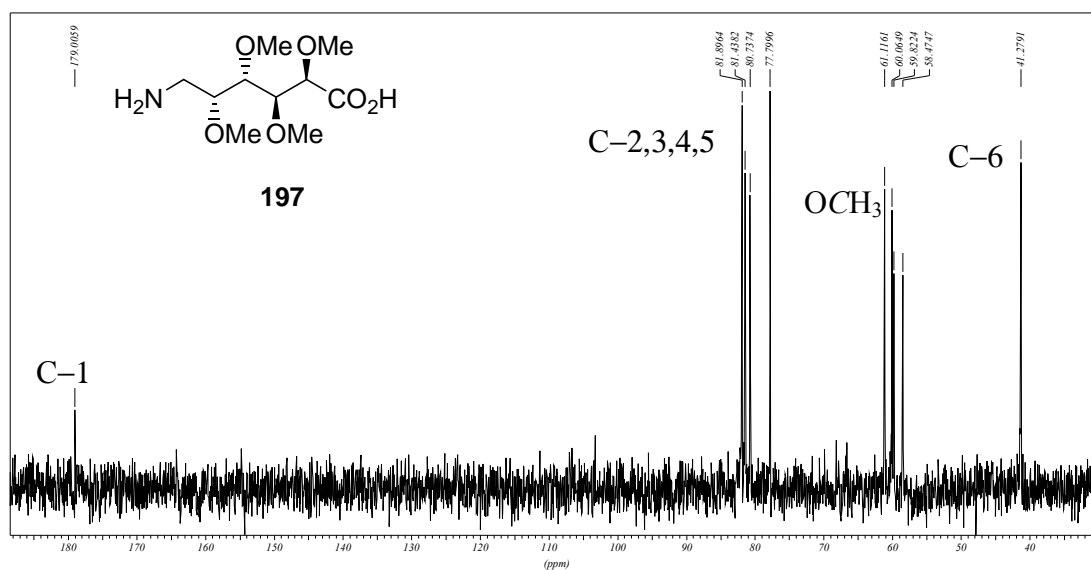


Fig. 10. Espectro de RMN- ^{13}C (50,3 MHz, D_2O) de **197**.

CAPITULO 4

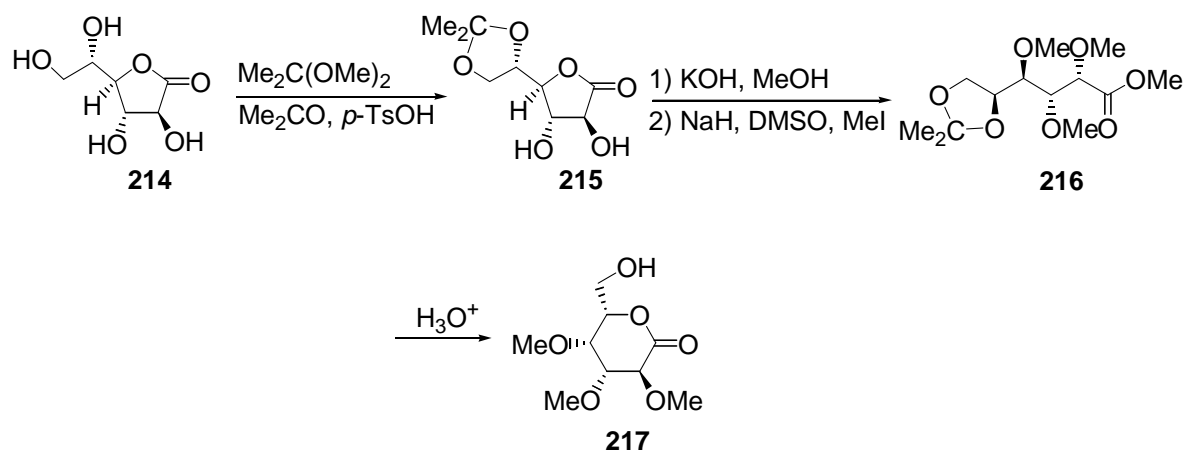
Síntesis de derivados monoméricos de ω -aminoácidos y ω -hidroxiácidos a partir de D- y L-galactono-1,4-lactonas

4. Síntesis de derivados monoméricos de ω -aminoácidos y ω -hidroxiácidos a partir de D- y L-galactono-1,4-lactonas.

La síntesis descrita en el capítulo anterior del ácido 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico constaba de 7 pasos con un rendimiento global del 30%. El intermediario clave en esta línea sintética era el metil 6-azido-6-desoxi-2,3,4-tri-*O*-metil- α -D-galactopiranosido (**205**) que por hidrólisis y posterior oxidación del carbono anomérico mediante el reactivo de Pfitzner-Moffat se convertía en la lactona (**211**). Con el objeto de desarrollar una síntesis más directa del aminoácido **197** se investigaron distintas estrategias utilizando la galactono-1,4-lactona como compuesto de partida. De esta forma se evitarían los pasos de hidrólisis y oxidación, reacciones que demandaban bastante tiempo y cuyos rendimientos eran variables. Partir de la aldonolactona presentaba la ventaja adicional de que tanto la galactonolactona de la serie D- como de la serie L- eran comerciales, lo cual permitiría acceder a ω -aminoácidos de configuración enantiomérica para los estereocentros de la cadena polihidroxilada.

Dado que **205** era un precursor conveniente del aminoácido **197**, en primer lugar se condujo la síntesis de la lactona permetilada análoga de la serie L-. Para ello se preparó el 5,6-*O*-isopropilidén derivado de la L-galactono-1,4-lactona (**214**) por acetona de la misma (Esquema LVIII), de acuerdo al procedimiento descrito para la acetona de la D-galactono-1,4-lactona.⁹¹ Por tratamiento de **214** con una mezcla de acetona-2,2-dimetoxipropano (9:1 v/v) acidificada con ácido p-toluensulfónico (pH 3) se obtuvo selectivamente el derivado monoacetónido en la posición 5,6 ya que la formación del segundo anillo dioxolano involucraría los hidroxilos HO-2 y HO-3 del azúcar que, en la configuración *galacto* se encuentran en posición trans, lo cual generaría un anillo muy tensionado.

El paso siguiente en la secuencia sintética implicaba la apertura del anillo lactónico de **215** y la metilación de las funciones hidroxilo que quedaban libres. La reacción de alquilación de las aldonolactonas y ácidos aldónicos en presencia de bases fuertes generalmente no da buenos resultados, porque se producen isomerizaciones y eliminaciones que bajan el rendimiento.^{58,92}



Esquema LVIII

Para evitar las reacciones laterales, las aldonolactonas per-*O*-alquiladas se preparan generalmente por una secuencia que consiste, como se describió en el capítulo anterior, en la hidrólisis de los glicósidos per-*O*-alquilados, seguido de la oxidación del carbono anomérico.^{93,94} Sin embargo, este procedimiento no siempre produce buenos rendimientos y, dependiendo del agente de oxidación, puede producirse isomerización del C-2.⁹⁴ Se intentó el uso de reactivos específicos,⁹⁵ pero éstos tampoco resultan de aplicación general.

Con el objeto de metilar la lactona **215** desarrollamos una nueva estrategia que consistía en abrir el anillo de la lactona previamente al agregado del reactivo de metilación, que en este caso era yoduro de metilo. Para ello, se trató la lactona **215** con una solución metanólica de KOH, para dar la sal de potasio del ácido aldónico. A medida que se producía la apertura de la lactona se observaba la aparición de un sólido blanco. La finalización de esta reacción podía estimarse por simple medición del pH de la mezcla, ya que al ir agregando el hidróxido lentamente el pH se volvía neutro en pocos minutos, y cuando el pH se mantenía ligeramente básico, se detenía el agregado, y se consideraba que la reacción se había completado. La reacción podía también seguirse por cromatografía en capa delgada, y una vez finalizada se evaporaba el solvente y se secaba el residuo en desecador para eliminar los restos de metanol. El sólido blanco obtenido se disolvía en DMSO y se metilaba con yoduro de metilo en presencia de hidruro de sodio para obtener el derivado permetilado **216**, como éster metílico del ácido

aldónico. El espectro de RMN-¹H de **216** (Fig. 11a) mostraba las señales a 3,48, 3,47 y 3,33 ppm que indicaban la presencia de tres grupos metoxilo, y la señal a 3,80 ppm indicaba la formación del éster metílico. En el espectro de RMN-¹³C (Fig. 11b) también se observan las señales de los tres grupos metoxilo (60,7, 60,2 y 58,6 ppm) así como la señal correspondiente al metilo del éster (51,8 ppm). Esta reacción resultó ser bastante general ya que, al aplicarla a otros derivados de aldonolactonas (que se discutirán luego) se obtuvieron, en todos los casos, rendimientos aceptables de los productos metilados.

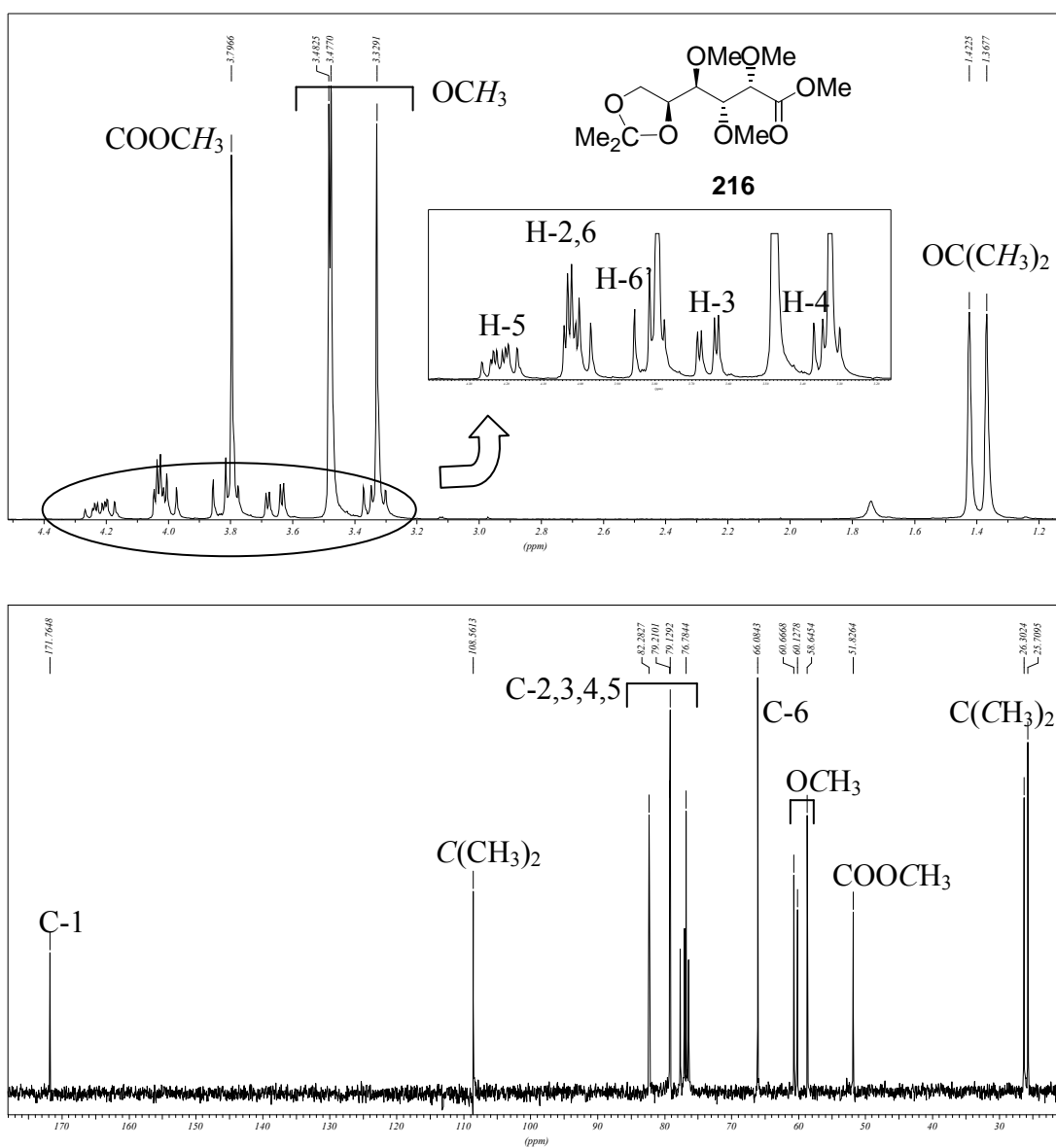


Fig. 11. a) Espectro de RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) de **216**. b) Espectro de RMN-¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) de **216**.

El compuesto **216** se trató en medio ácido (HCl 5%) con el objeto de hidrolizar el grupo isopropilidén y promover la formación de una 1,5-lactona por reacción del hidroxilo del C-5 con el éster metílico. De esta forma quedaba solamente un hidroxilo libre en el C-6, en el cual se esperaba introducir el grupo azida. Sin embargo, la cromatografía en capa delgada de la mezcla de reacción mostraba una lactonización parcial aún después de secado por largo tiempo. Aunque el espectro de RMN-¹³C del producto seco mostraba que la lactona era el producto mayoritario, la purificación por cromatografía en columna daba bajos rendimientos de **217** (45%), debido a que la apertura del anillo dentro de la columna generaba un hidroxiaácido muy polar que quedaba muy retenido en la sílica gel. La estructura de **217** se confirmó mediante su espectro de RMN-¹³C (Fig. 12), el cual presentaba la señal de C-1 a campos más altos (169,8 ppm) que los derivados de cadena abierta. Para evitar la pérdida de rendimiento en la purificación de **217**, la mezcla de reacción sin purificar se tosilo con la intención de obtener un buen grupo saliente en la posición 6 y así, por medio de una reacción de sustitución nucleofílica obtener la azida **219** (Esquema LIX). La tosilación de **217** dio muy bajos rendimientos, ya que el tosilato **218** también revertía al 5-hidroxiaácido durante la purificación por columna cromatográfica.

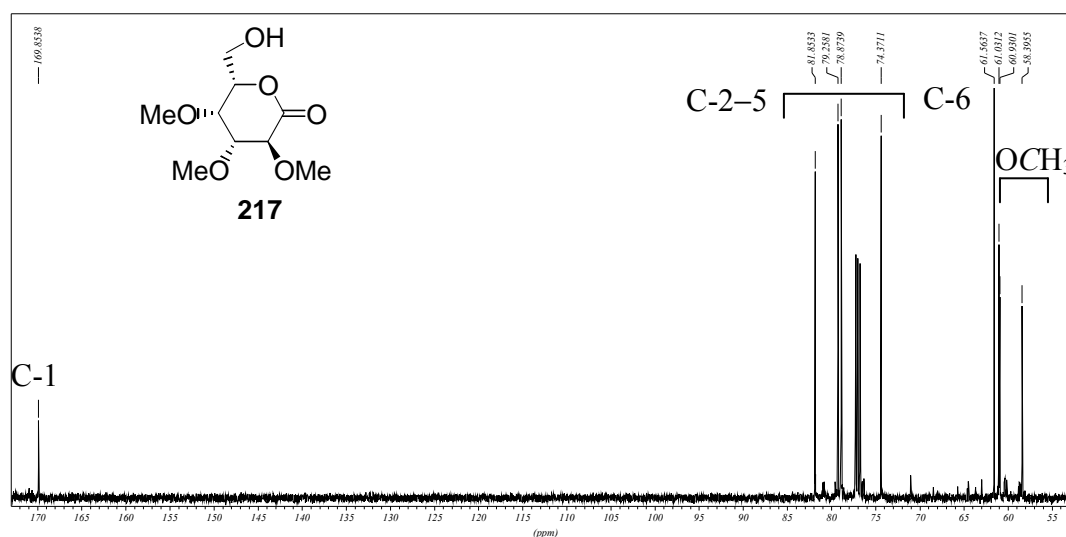
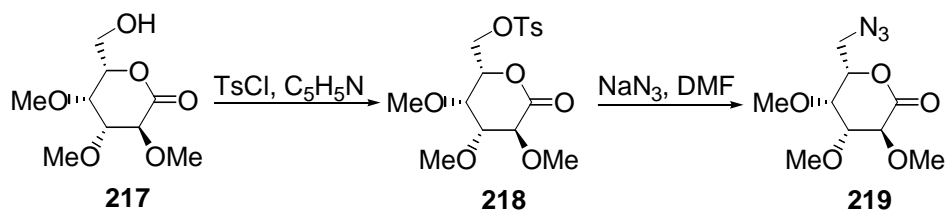
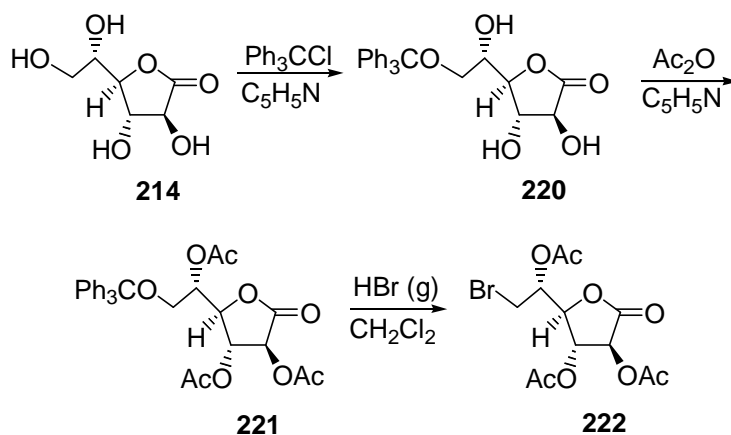


Fig. 12. Espectro de RMN-¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) de **217**.



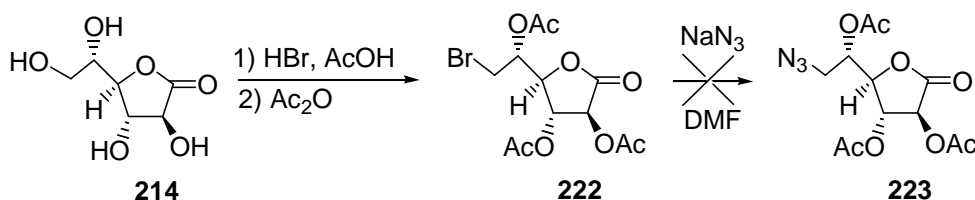
Esquema LIX

Debido a las dificultades que se presentaron en la preparación de **217** y **218**, se diseñó una nueva estrategia de síntesis para activar el HO-6 de la galactonolactona (Esquema LX). En este caso, se intentaría introducir un buen grupo saliente en las primeras etapas de la secuencia sintética para obtener el derivado con el grupo azida previamente a la metilación. Para ello, se preparó el derivado bromado en C-6 de la L-galactono-1,4-lactona (**214**) por dos rutas distintas. En primera instancia se introdujo selectivamente en el C-6 un grupo tritilo en las condiciones estándar, reacción que condujo a **220** como un producto cristalino con 93% de rendimiento (Esquema LX). La 6-O-tritil-L-galactono-1,4-lactona (**220**) se acetiló cuantitativamente para dar **221**. Este producto se preparó también con 85% de rendimiento mediante una tritilación y acetilación en un solo paso a partir de **214**.⁹⁶ El tratamiento de **221** con bromuro de hidrógeno en cloruro de metileno produjo **222**, por desplazamiento del tritilo y sustitución por bromo. El compuesto **222** presentó propiedades físicas y espectroscópicas coincidentes con las de su enantiómero.⁹⁷



Esquema LX

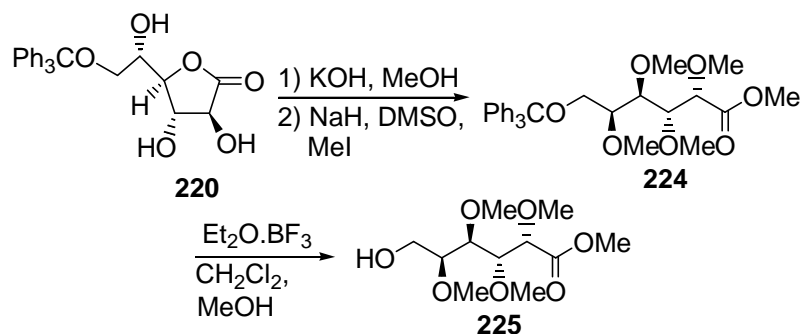
Alternativamente, se obtuvo el derivado bromado **222** por reacción de **214** con HBr-ácido acético (32%) según el procedimiento de Pedersen *et al.*⁹⁷ (Esquema LXI) para la bromación selectiva de C-6. La posterior acetilación de la mezcla de reacción dio **222** con un rendimiento de 62% a partir de **214**. Desafortunadamente, la sustitución del bromuro de **222** por azida no fue exitosa, ya que, aunque se probaron distintas temperaturas y tiempos de reacción, en todos los casos se produjo descomposición del compuesto de partida. Se intentó usar el trifluorometansulfonato (triflato) en lugar de bromo, por ser un mejor grupo saliente. Para ello se hidrolizó el grupo tritilo de **221** y el producto se trató con anhídrido triflico, seguido de azida de sodio en DMF, pero se obtenían mezclas de reacción muy complejas.



Esquema LXI

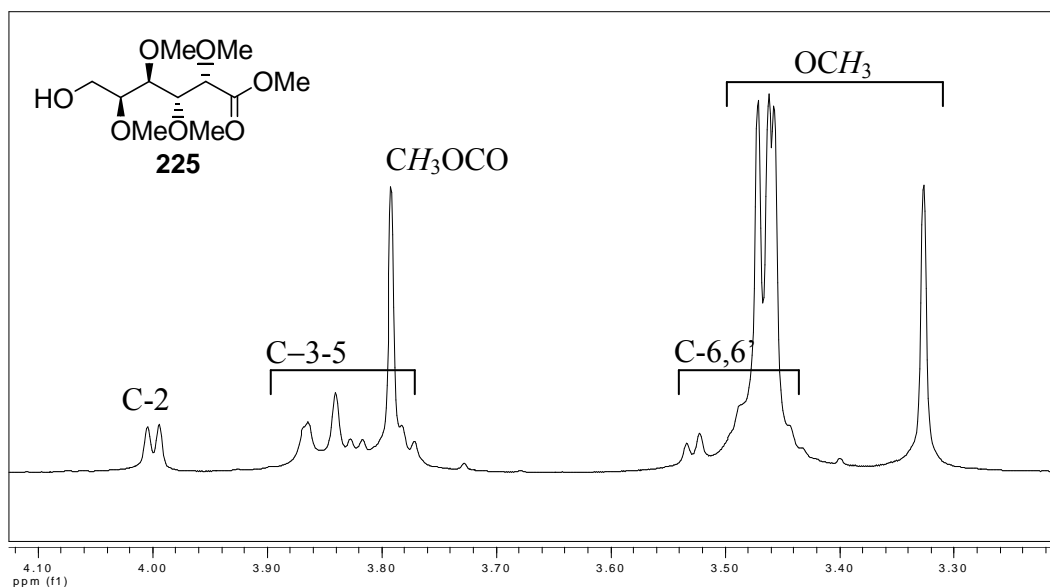
Debido a los inconvenientes encontrados al trabajar tanto con las 1,4-lactonas en las cuales la sustitución en el C-6 daba bajos rendimientos, como con las 1,5-lactonas, que producían mezclas con los compuestos de cadena abierta, se modificó la estrategia sintética original, empleándose ahora intermediarios de reacción en los cuales la cadena polihidroxilada se encontraba en la forma abierta. Como el derivado 6-*O*-tritolado **220** se podía obtener con buenos rendimientos a partir de **214**, se eligió **220** como compuesto de partida para la síntesis de **225**, un precursor directo del aminoácido buscado (Esquema LXII).

Para convertir **220** en un compuesto de cadena abierta se procedió a metilarlo en las condiciones descriptas para **215**, es decir, mediante la apertura del anillo de la lactona por formación de la sal de potasio del ácido carboxílico, previo al agregado del agente de metilación.



Esquema LXII

La metilación de esta sal por activación con NaH, DMSO y MeI condujo al éster per-*O*-metilado **224** con 80% de rendimiento. La hidrólisis del grupo tritilo de **224** con trifluoruro de boro eterato dio lugar a **225**. Los espectros de RMN-¹H y ¹³C del intermediario **225** se muestran en la figura 13. Este intermediario resultaba especialmente interesante porque, además de ser clave para la síntesis del ω-aminoácido, era también precursor del hidroxiácido correspondiente que podía dar lugar a la síntesis de un poliéster funcionalizado (ver Capítulo 7).

Fig. 13. a) Espectro de RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) de **225**.

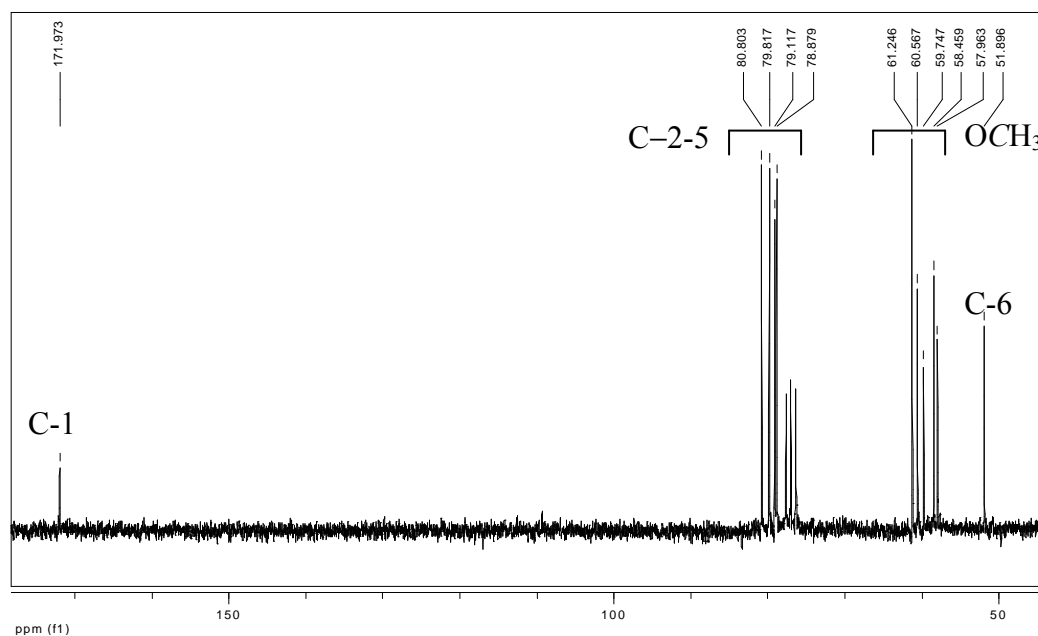
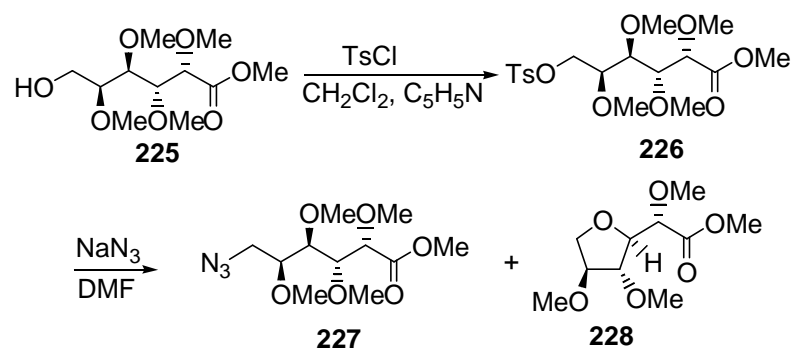


Fig. 13. b) Espectro de RMN-¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) de **225**

Para sustituir el hidroxilo libre de **225** por un grupo azida se hizo reaccionar el hidroxiéster con cloruro de *p*-toluénsulfonilo (TsCl) en condiciones estándar para obtener el derivado **226** con un grupo nucleóforo en C-6 (Esquema LXIII). El espectro de RMN-¹H de **226** (Fig. 14) mostraba las señales de H-6 y H-6' a campos bajos (4,26 y 4,18 ppm, respectivamente) debido al efecto de desprotección del tosilato. El valor grande para $J_{3,4}$ (9,3 Hz) y los valores más pequeños para $J_{2,3}$ y $J_{4,5}$ (2,1 y 2,0 Hz, respectivamente) indicaban, como se esperaba para la configuración *galacto*,⁹⁰ una conformación planar zigzag en la cadena principal de **226**, ya que este conformero se encuentra libre de interacciones 1,3-diparalelas entre los metoxilos.



Esquema LXIII

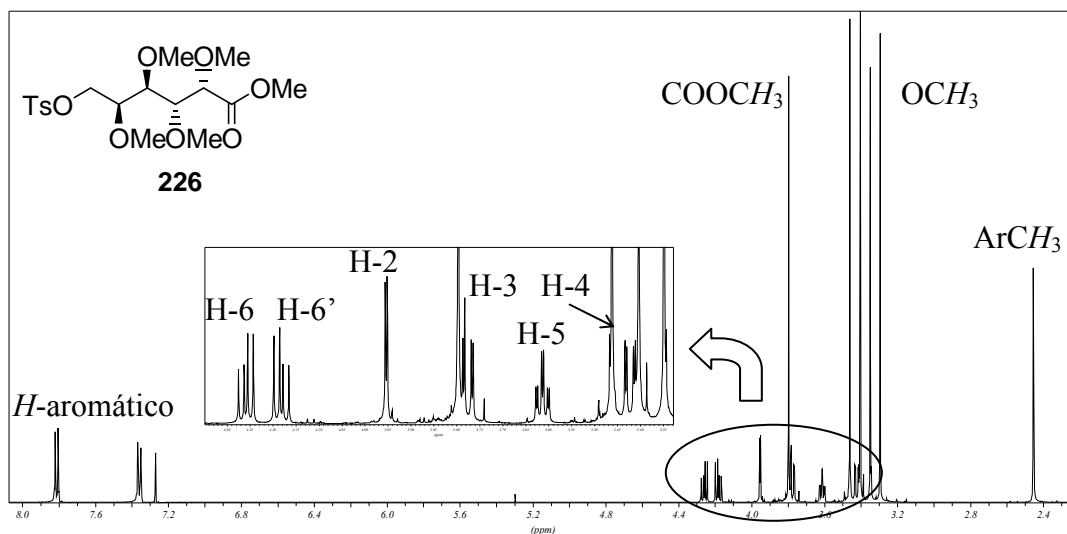


Fig. 14. Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) de **226**.

La sustitución nucleofílica del grupo tosilato de **226** por azida de sodio, dio rendimientos moderados (aprox. 50%) de la azida esperada **227** en diferentes condiciones de reacción. Los espectros de RMN-¹H y ¹³C de **226** se muestran en la figura 15 a) y b). En el primero se observa que se repite el patrón de constantes de acoplamiento encontrado para el precursor **226**, es decir $J_{3,4}$ presentaba un valor grande (9,3 Hz) y $J_{2,3}$ y $J_{4,5}$ presentaban valores chicos (2,0 y 2,2 Hz, respectivamente), consistente con la conformación planar zigzag para **227**.

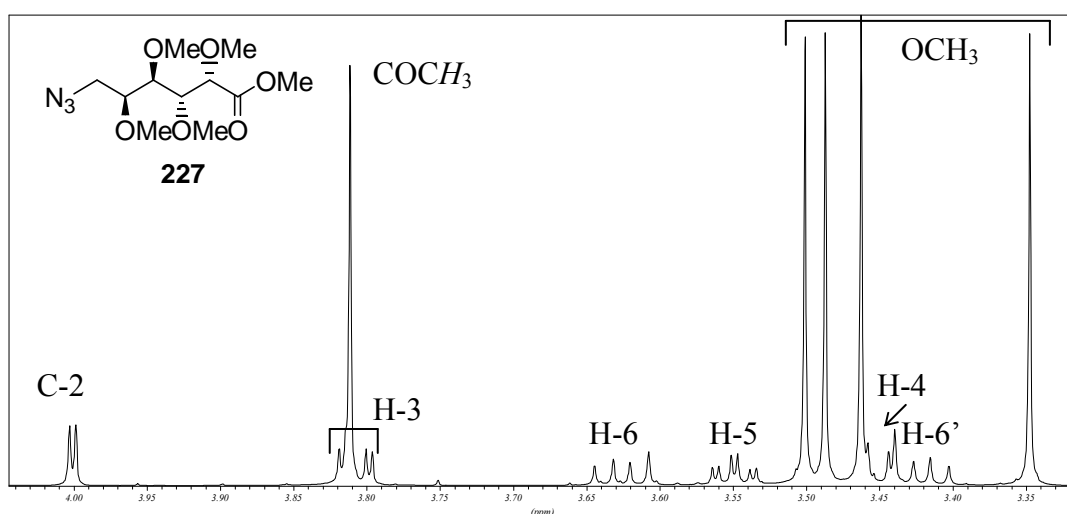


Fig. 15. a) Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) de **227**.

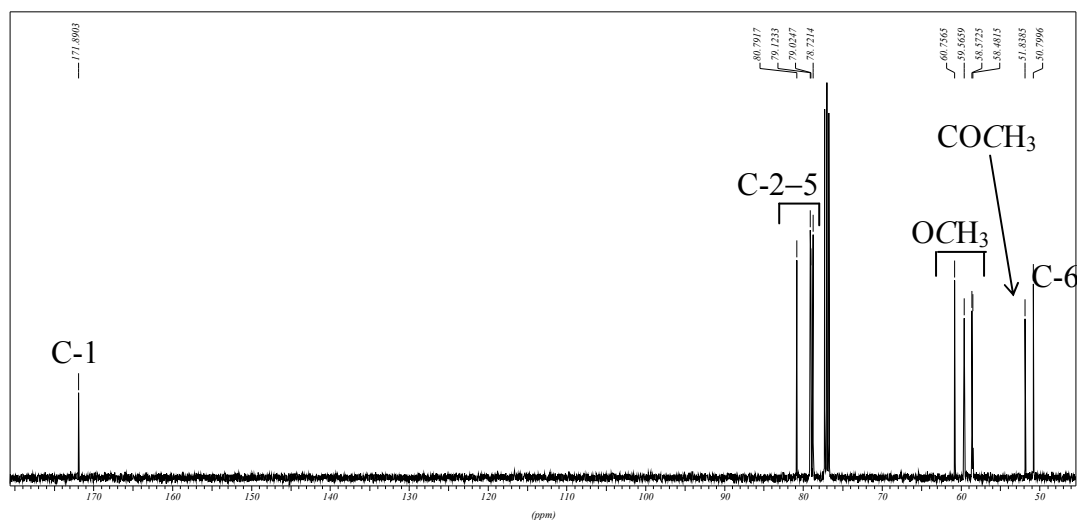


Fig. 15. b) Espectro de RMN- ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3) de **227**

En todos los casos, en la mencionada reacción de **226** con azida de sodio se formaba conjuntamente con **227** un subproducto cuya proporción aumentaba cuando la reacción se realizaba a mayor temperatura y por tiempos más largos. Este subproducto se aisló por cromatografía en columna de sílica gel y se estableció su estructura mediante sus espectros de RMN (Fig. 16). El espectro de RMN- ^1H mostraba solamente cuatro grupos metilo, en lugar de los cinco esperados; uno de ellos se asignó al éster metílico por su corrimiento químico característico (δ 3,67 en CDCl_3) y los otros correspondían a los metil éteres. Los corrimientos de las señales de H-3-5 hacia campos bajos (entre 3,68 y 3,83 ppm) respecto de las señales de **226**, sugerían la formación de un ciclo,⁸⁷ probablemente un puente 3,6-anhidro. En concordancia con la estructura propuesta para **228**, el espectro de RMN- ^{13}C del producto (Fig. 16.b) mostraba la resonancia de C-6 a campos bajos (70,8 ppm) como se observaba para el 1,4-anhidrogalactitol⁸⁷ que, al igual que **228**, posee un anillo 3,6-anhidro azúcar de cinco miembros. Además, ambos compuestos mostraban las resonancias de los carbonos C-2 a C-5 a campos bajos (84,9, 84,0, 83,2, 80,3 ppm). En base a las propiedades espectroscópicas se asignó a **228** la estructura 3,6-anhidro-2,4,5-tri-*O*-metil-L-galactonato de metilo.

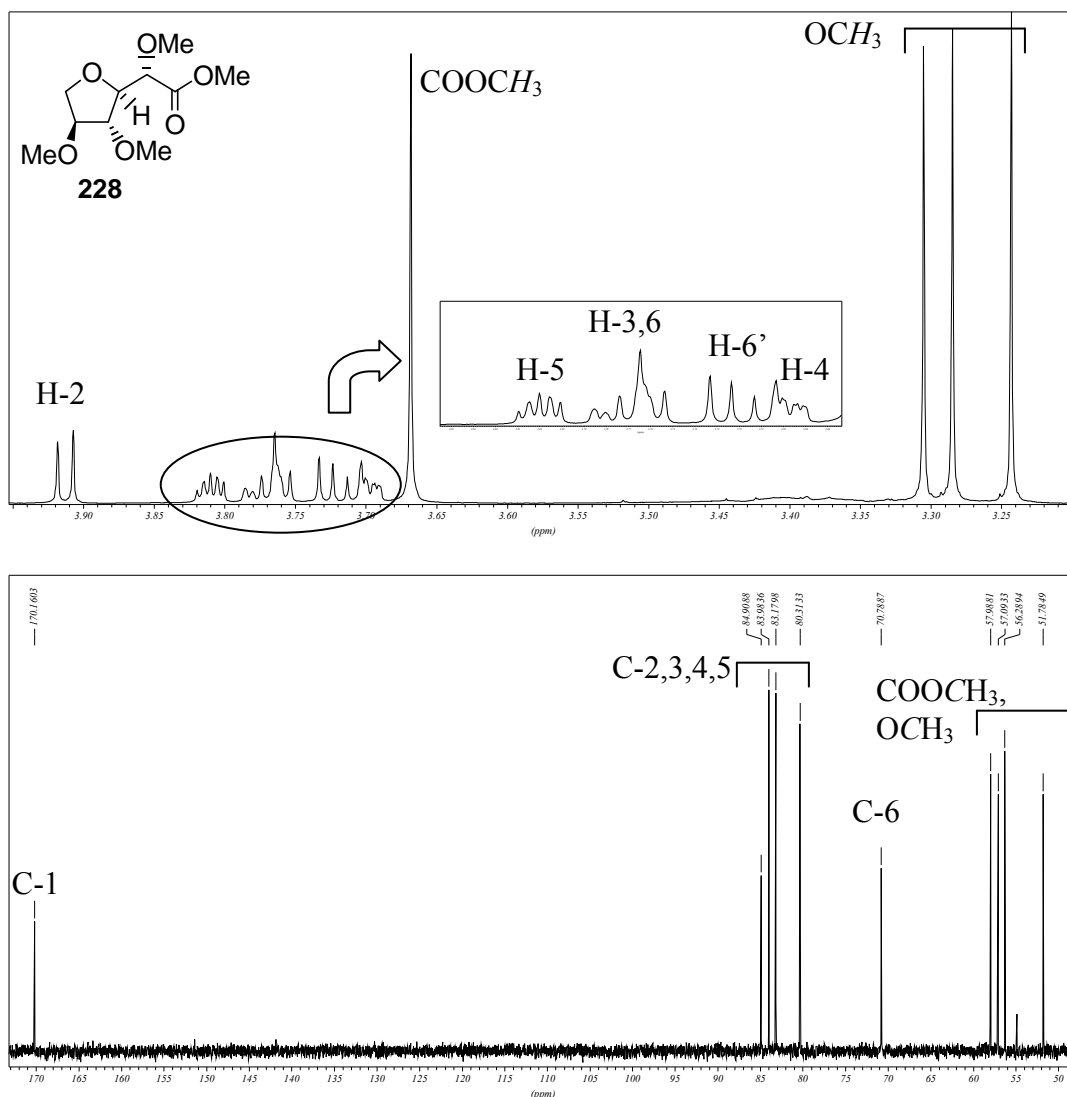


Fig. 16. Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **228**. b) Espectro de RMN- ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3) de **228**.

Para confirmar la estructura propuesta para **228** se realizó un espectro de masa (impacto electrónico), para así analizar las rupturas generadas y compararlas con las de otros anhidrozúcares (Fig. 17). De manera similar al 3,6-anhidro-D-galactitol per-*O*-metilado,⁹⁸ el espectro de masa de **228** mostraba una señal diagnóstica a m/z 131 (63%), característica de los anillos 3,6-anhidro. Además, se detectaban las señales que provendrían de la pérdida de una molécula de MeOH (m/z 99, 58%) o una de formaldehído (m/z 101, 45%) a partir del fragmento de m/z 131. También se observaba el fragmento proveniente de la cadena lateral (m/z 103, 6%), al igual que sus productos

de fragmentación, por pérdida de MeOH (m/z 71, 57%) y por pérdida de formaldehído (m/z 73, 44%). Otras señales diagnósticas en el espectro eran las correspondientes a la fragmentación entre C-1 y C-2 del azúcar con picos a m/z 59 (20%) y m/z 175 (6%), este último fragmento perdía sucesivamente una o dos moléculas de MeOH para dar señales a m/z 143 (5%) y m/z 99 (58%).

La formación de este anhidro azúcar se confirmó químicamente por calentamiento del tosilato **226** en una solución de tolueno y en ausencia de azida, reacción que produjo **228** con 92% de rendimiento. Esta ciclación inusual de **226** sugería el ataque del grupo metoxilo del C-3 al C-6 con el desplazamiento nucleofílico del tosilato, seguido de *O*-desmetilación.

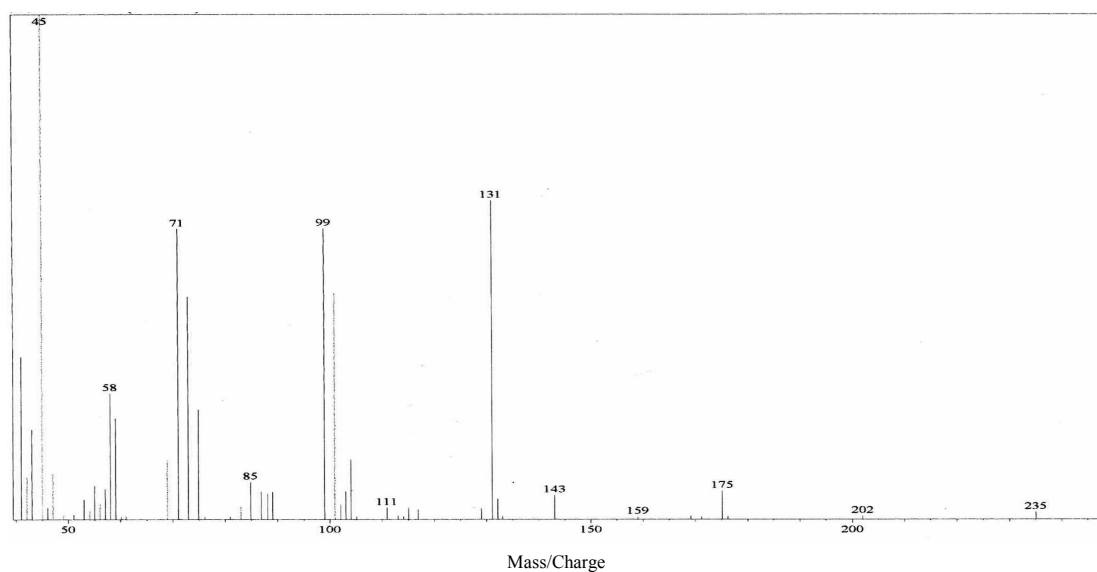
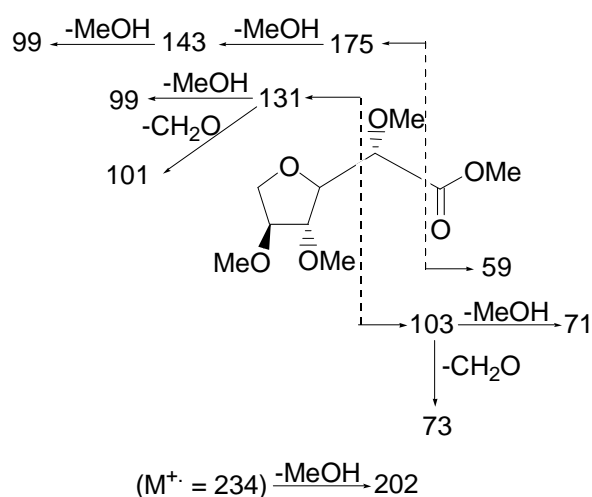


Fig. 17. a) Esquema de fragmentación (EM-IE) de **228**. b) Espectro de masa (EM-IE) de **228**.

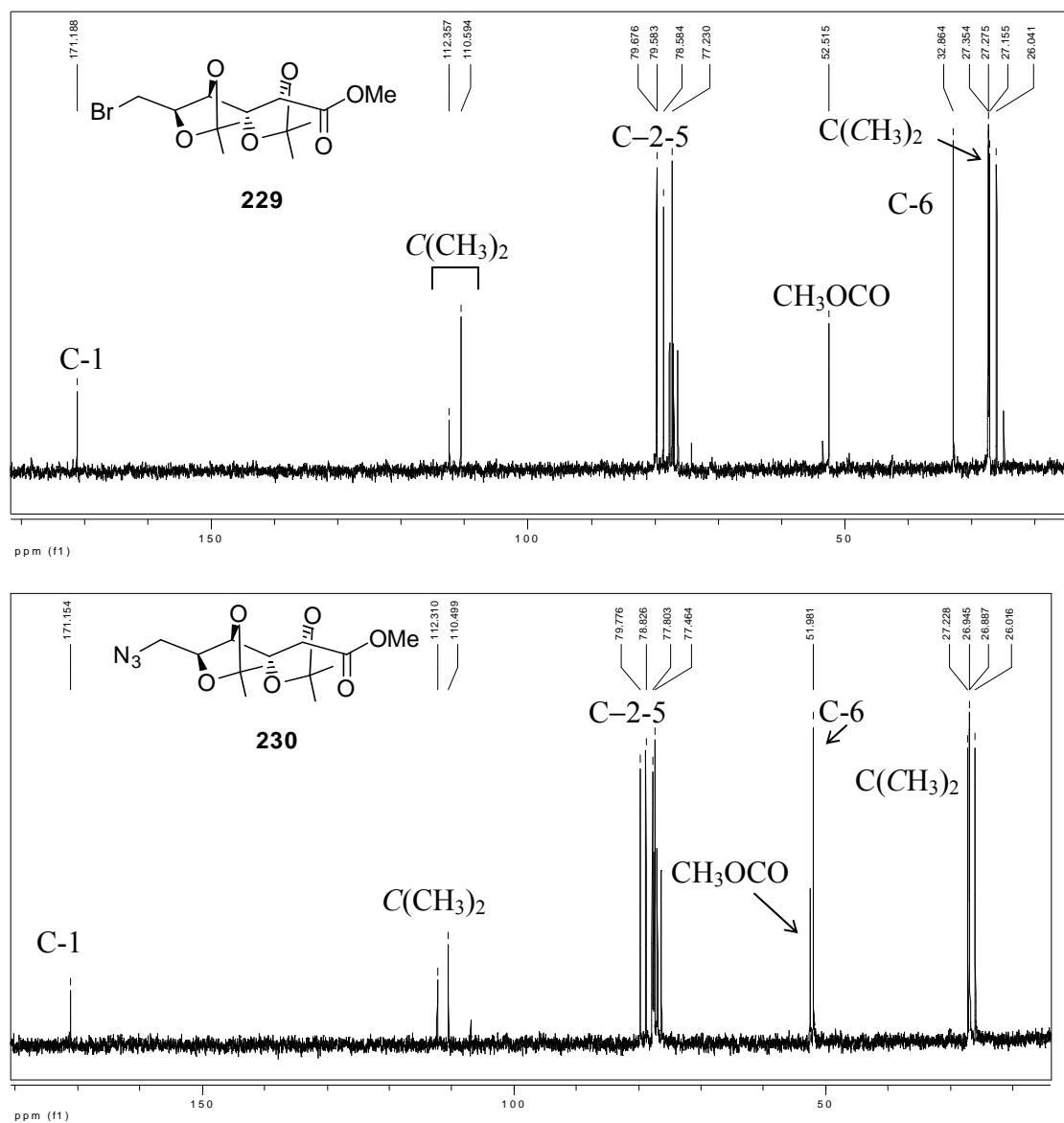
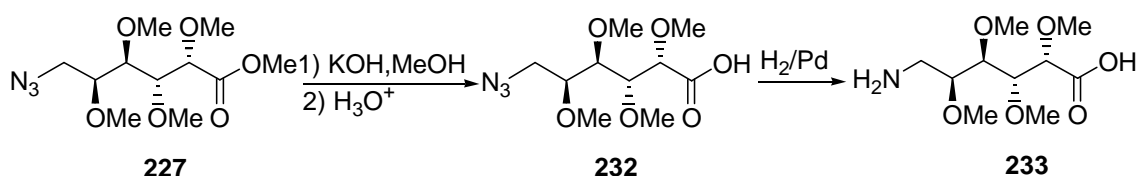


Fig. 18. a) Espectro de RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **229**. b) RMN- ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) de **230**.

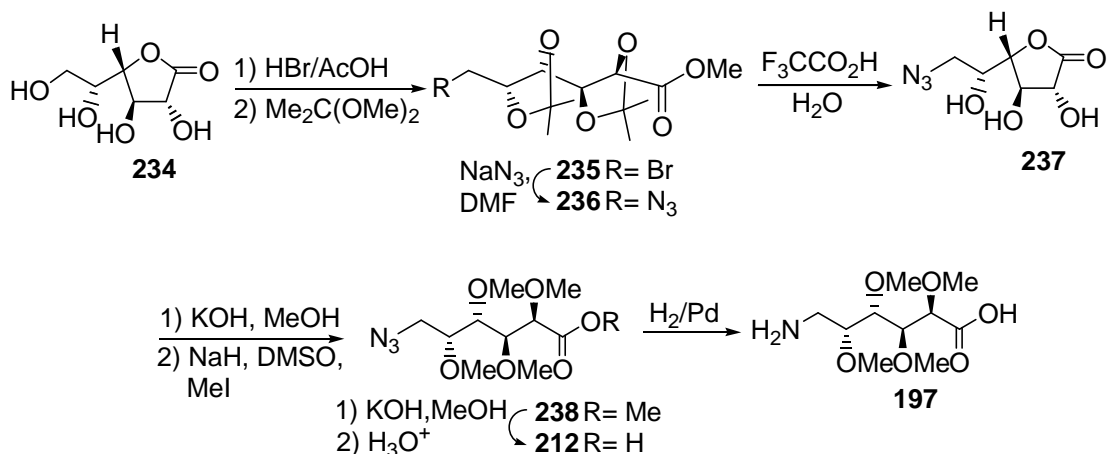
Por hidrólisis en medio ácido de los grupos acetónidos de **230** se obtuvo la 6-azido-6-desoxi-L-galactono-1,4-lactona (**231**) con 93% de rendimiento. La per-*O*-metilación de **231**, mediante el procedimiento descrito anteriormente para derivados de aldonolactonas similares, es decir, por apertura del anillo de la lactona y posterior metilación con yoduro de metilo, condujo a **227** con 77% de rendimiento. De esta manera se obtuvo el intermediario **227** con buen rendimiento, al evitarse la formación de anhidroazúcares como productos secundarios.

Para obtener el aminoácido permetilado derivado de la L-galactonolactona se procedió a hidrolizar la función éster de **227** en condiciones alcalinas, para dar el derivado del ácido carboxílico **232** (Esquema LXV), enantiómero de **212**. El último paso de la secuencia, la hidrogenación de **232**, dio lugar al “target” **233**, en forma cristalina. Este compuesto presentaba los mismos datos físicos y espectroscópicos que el enantiómero **197** sintetizado por la ruta anterior, excepto por el poder rotatorio que, como era de esperar, difería en el signo.



Esquema LXV

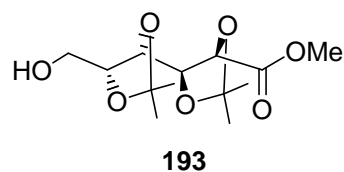
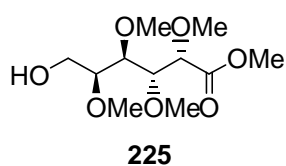
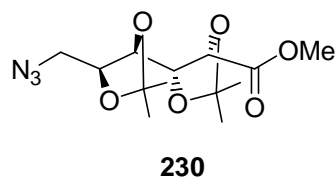
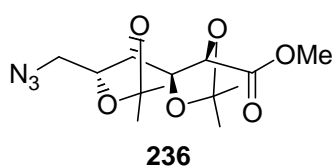
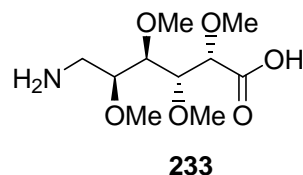
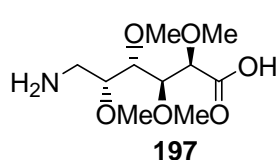
Con el objeto de obtener polímeros estereorregulares enantioméricos, se preparó **197**, el análogo de **233** con la configuración D-. Para ello se partió de la D-galactono-1,4-lactona (**234**), y mediante la ruta sintética anterior se sintetizó **197** (Esquema LXVI). Como era de esperar los rendimientos eran semejantes a los obtenidos para el enantiómero.



Esquema LXVI

En conclusión, en este capítulo se describieron distintos procedimientos para la síntesis de derivados del ácido L-galactónico. Se desarrolló una ruta directa para la preparación, a partir de L- y D-galactonolactonas **214** y **234**, de los correspondientes ω-

aminoácidos **233** y **197** (Esquemas LXV-LXVI). Estos productos se obtuvieron con rendimientos globales de 52 y 47%, respectivamente, los cuales superaban ampliamente los obtenidos por otras rutas descritas en el presente trabajo. El paso clave de la síntesis era la metilación directa de las aldonolactonas para dar los correspondientes ésteres de los ácidos per-*O*-metilaldónicos. Estos compuestos bifuncionales constituyen monómeros útiles para la construcción de poliamidas estereorregulares de tipo AB, ópticamente activas. Las policondensaciones de **197** y **233** para producir las correspondientes poligalactonamidas, se describen en el capítulo 6. Análogamente, el azidoéster **230** (o su enantiómero **236**), por hidrogenación y saponificación, daría un precursor de una poliamida con grupos protectores lábiles en medio ácido. Los estudios de polimerización del di-*O*-isopropilidén derivado del aminoácido **236**, obtenido a partir de **234**, se detallan en el capítulo 5. Finalmente, los ω -hidroxiésteres **225** y un análogo con grupos isopropilidén (**193**) constituyen precursores de los correspondientes hidroxiácidos, monómeros convenientes para la síntesis de poliésteres o co-poliésteres. Las aproximaciones a la síntesis de poliésteres y co-poliésteres a partir de derivados de hidroxiaminoácidos, via las correspondientes ϵ -lactonas, se describen en el capítulo 7.



CAPITULO 5

Síntesis y polimerización de derivados del ácido 6-amino-6-desoxi-D-galactónico sustituidos con grupos isopropilidén

5. Síntesis y polimerización de derivados del ácido 6-amino-6-desoxi-D-galactónico sustituidos con grupos isopropilidén.

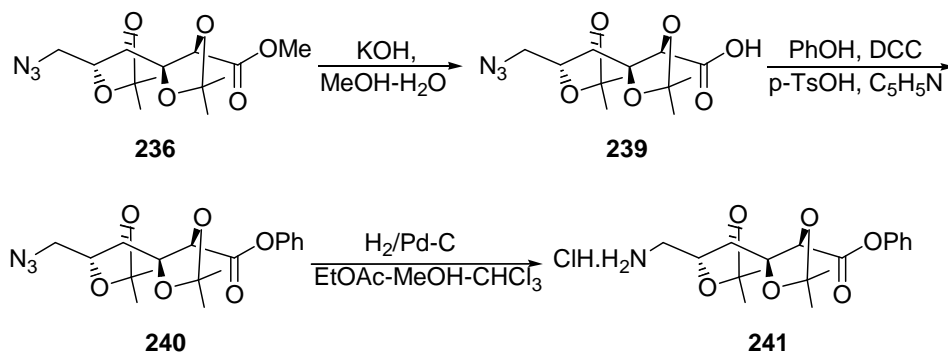
Si bien se encuentran en la bibliografía muchos trabajos que describen la síntesis de poliamidas AABB a partir de diácidos y/o diaminas derivadas de monosacáridos de cinco y seis átomos de carbono,¹⁴⁻²³ poco se había descrito hasta el momento de esta Tesis acerca de análogos polihidroxilados del nylon 6. Simultáneamente con nuestro trabajo, Fleet y col. describieron la síntesis de monómeros ϵ -aminoácidos polihidroxilados con configuración *allo*³⁷ y *galacto*,³⁶ en los cuales los hidroxilos se encontraban protegidos con grupos isopropilidén. A partir de estos monómeros se sintetizaron oligómeros lineales y cíclicos de dos hasta ocho unidades repetitivas mediante la condensación controlada de monómeros o dímeros activados.³⁹ Sin embargo, al policondensar el monómero o el dímero activados se obtuvo en ambos casos una mezcla de compuestos cíclicos en lugar de un polímero lineal.³⁶

Con el objetivo de preparar una poliamida estereorregular derivada de galactosa con sus grupos hidroxilo protegidos con grupos lábiles a medio ácido suave, se sintetizó un derivado activado del ácido 6-amino-6-desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-galactónico (**243**). Se aprovechó el hecho de que el 6-azido-6-desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-galactonato de metilo (**236**), había sido obtenido como intermediario en la síntesis del monómero **197** (ver Capítulo 4).

Se partió pues de **236**, el cual se preparaba fácilmente a partir de D-galactono-1,4-lactona (**234**). Se hidrolizó el grupo éster de **236** con KOH en MeOH-agua para dar **239** en forma cristalina (Esquema LXVII). El ácido carboxílico de **239** se reesterificó con fenol en presencia de DCC y ácido *p*-toluensulfónico.⁹⁹ El uso de un catalizador ácido evita la formación de la acilurea como subproducto en esta reacción, incrementando el rendimiento de la misma.

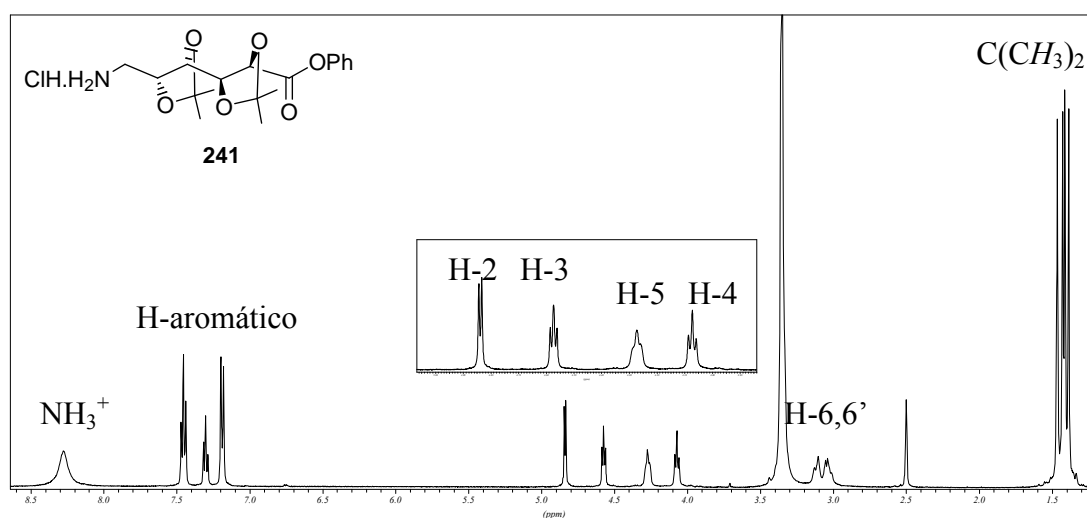
En las policondensaciones por el método del éster activado se usa generalmente el éster de pentaclorofenilo, previa protección de la amina con di-*tert*-butildicarbonato.^{18,20-23} Esta estrategia no era conveniente en este caso ya que verificamos que la hidrólisis ácida, en condiciones anhidras, del grupo carbamato del Boc producía la hidrólisis parcial de los grupos isopropilidén. Para evitar esta reacción

secundaria se intentó hidrogenar la azida a amina en presencia del éster de pentaclorofenilo, pero durante la hidrogenólisis se producía reducción parcial del éster de pentaclorofenilo, con abundante liberación de cloruro de hidrógeno, observándose descomposición del compuesto de partida. Por lo tanto se cambió el éster de pentaclorofenilo por un éster de fenilo.



Esquema LXVII

La hidrogenólisis del grupo azida de **240** se llevó a cabo en una mezcla de acetato de etilo, metanol y cloroformo, para dar el clorhidrato **241**. El cloroformo, en las condiciones de hidrogenación, libera suavemente cloruro de hidrógeno, el cual reacciona con la amina que se va formando protegiéndola como clorhidrato.¹⁰⁰ Debido a la facilidad de hidrólisis de los grupos isopropilidén no podía agregarse en el medio de la reacción un ácido que cumpliera esa función.

Fig. 19. a) Espectro de RMN-¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) de **241**.

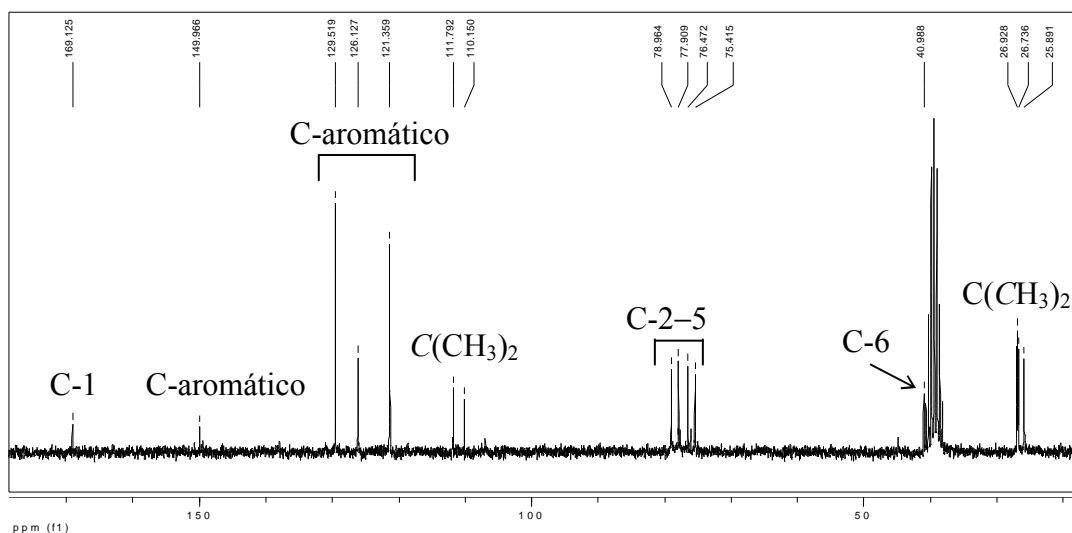


Fig. 19. b) Espectro de RMN- ^{13}C (125,7 MHz, DMSO- d_6) de **241**.

En la Fig. 19 se muestran los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C de **241**, los cuales confirman su estructura. En ellos se observaban las señales correspondientes a los protones aromáticos, así como las señales de los carbonos aromáticos, y señal del C-6 a campos altos por estar unido a nitrógeno.

El compuesto **241** constituía un monómero útil para la síntesis de una poliamida, aunque, se había observado que en la polimerización de ésteres activados de ω -aminoácidos derivados de azúcares la condensación intramolecular con formación de la lactama competía con el crecimiento de las cadenas del polímero lineal.¹⁰¹ Sin embargo, consideramos que los dos anillos dioxolano fusionados al esqueleto de **241**, reducirían la flexibilidad de la misma y dificultarían la ciclación.

Se realizó la polimerización de **241** con DMF como solvente y DIPEA para liberar el grupo amino del clorhidrato (Esquema LXVIII). Una vez finalizada la reacción se diluyó la mezcla con diclorometano y se lavó esta solución con agua, extrayéndose el clorhidrato de la diisopropiltilamina. La fase orgánica se secó (MgSO_4) y concentró y se obtuvo un residuo que solidificó con el tiempo. El producto se analizó por RMN y por espectrometría de masa MALDI-TOF. En el espectro de RMN- ^{13}C se observaba un mayor número de señales a las esperadas, lo cual indicaba la presencia de más de un producto, aunque uno de ellos era claramente mayoritario, como puede observarse en la Fig. 20.

$$M_n = \frac{\sum N_i M_i}{\sum N_i} \qquad M_w = \frac{\sum N_i M_i^2}{\sum N_i M_i}$$

donde N_i es el número de moléculas que posee masa M_i . En base a dichas fórmulas se obtuvieron los valores de $M_w = 2028$, $M_n = 1830$ y la polidispersión $M_w/M_n = 1,11$. Los datos de la distribución de pesos moleculares concordaban con los datos obtenidos por resonancia magnética nuclear, que también habían mostrado que se trataba de una mezcla de productos con uno de ellos mayoritario.

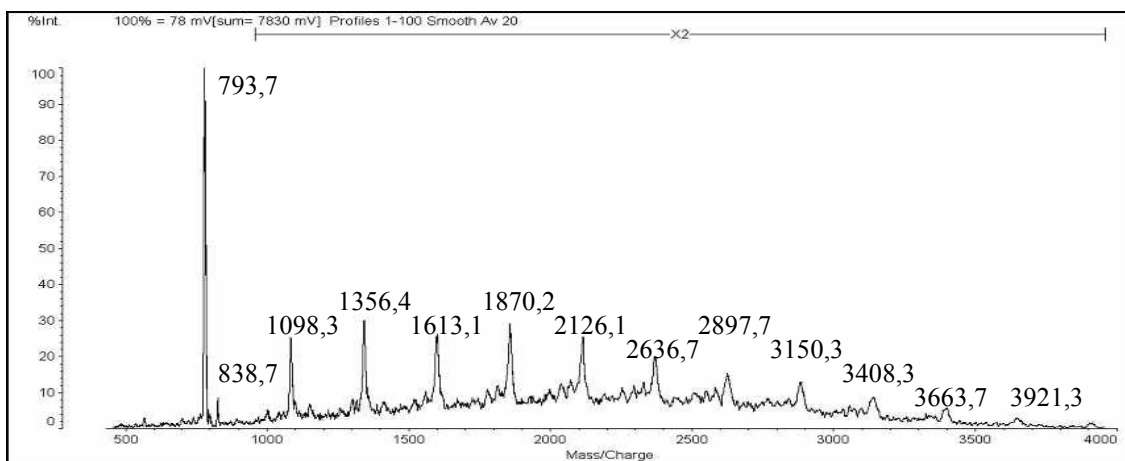


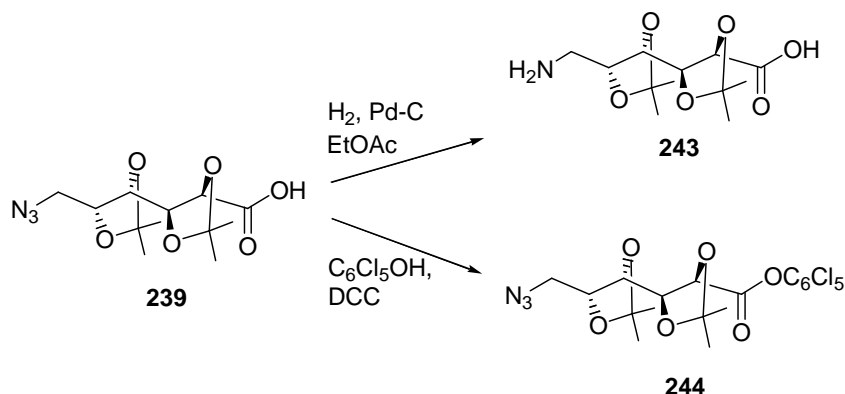
Fig. 21. Espectro de masa MALDI-TOF de **242**.

Para confirmar estos resultados se estudió la distribución de pesos moleculares de **242** por cromatografía de permeación por geles. La mezcla **242** resultó ser soluble en el solvente de corrida de la cromatografía (THF), por lo cual no fue necesaria su derivatización. Se observó, como se esperaba, un pico ancho ($M_w = 2546$) correspondiente a un oligómero, junto con un hombro mucho más angosto a menores pesos moleculares, correspondiente al trímero cíclico.

Estos resultados estaban en concordancia con los obtenidos por Fleet y col.,^{36,39} quienes habían activado el aminoácido **243** con DIPEA y difenilfosfinato de fluorofenilo para generar *in situ* el éster de pentafluorofenilo, el cual se esperaba que policondensara. Sin embargo, esta metodología condujo a la obtención de péptidos cíclicos como

productos principales. En la mezcla se encontró que el trímero cíclico era el compuesto mayoritario (relación 12:6:5:3:2 respecto al tetrámero, pentámero, hexámero y heptámero cíclicos).

En vista de los resultados previos, se consideró que un aminoácido dimérico podría tener mejor oportunidad de formar una poliamida lineal, al encontrarse imposibilitada la formación del trímero cíclico. Por lo tanto se preparó el precursor dimérico **246** a partir de **239**. La hidrogenación de **239** en presencia de cloroformo produjo el clorhidrato de **243** (Esquema LXIX), el cual precipitaba durante la hidrogenación y resultaba muy insoluble en solventes orgánicos, incluyendo metanol, dificultando su separación del catalizador Pd-C (10%). La solubilidad aumentaba considerablemente cuando la función amina se encontraba libre. Por lo tanto se realizó la hidrogenación de **239** en EtOAc para dar el aminoácido **243**.



Esquema LXIX

El espectro de RMN-¹H de **243** (Fig. 22) mostraba constantes de acoplamiento para H-2-4, que indicaban un desplazamiento de la conformación zigzag planar observada para derivados de ácido galactónico. Principalmente, el valor de $J_{3,4}$ resultaba menor que el esperado para hidrógenos anti. Este cambio conformacional podía atribuirse a la presencia de los grupos dioxolano fusionados. El espectro de RMN-¹³C de **243** era concordante con la estructura propuesta para este compuesto.

Por otra parte se activó el grupo ácido de **239** (Esquema LXIX) mediante la formación de un éster de pentaclorofenilo por reacción con pentaclorofenol (Pcp) y *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) como agente de condensación, obteniéndose **244**.

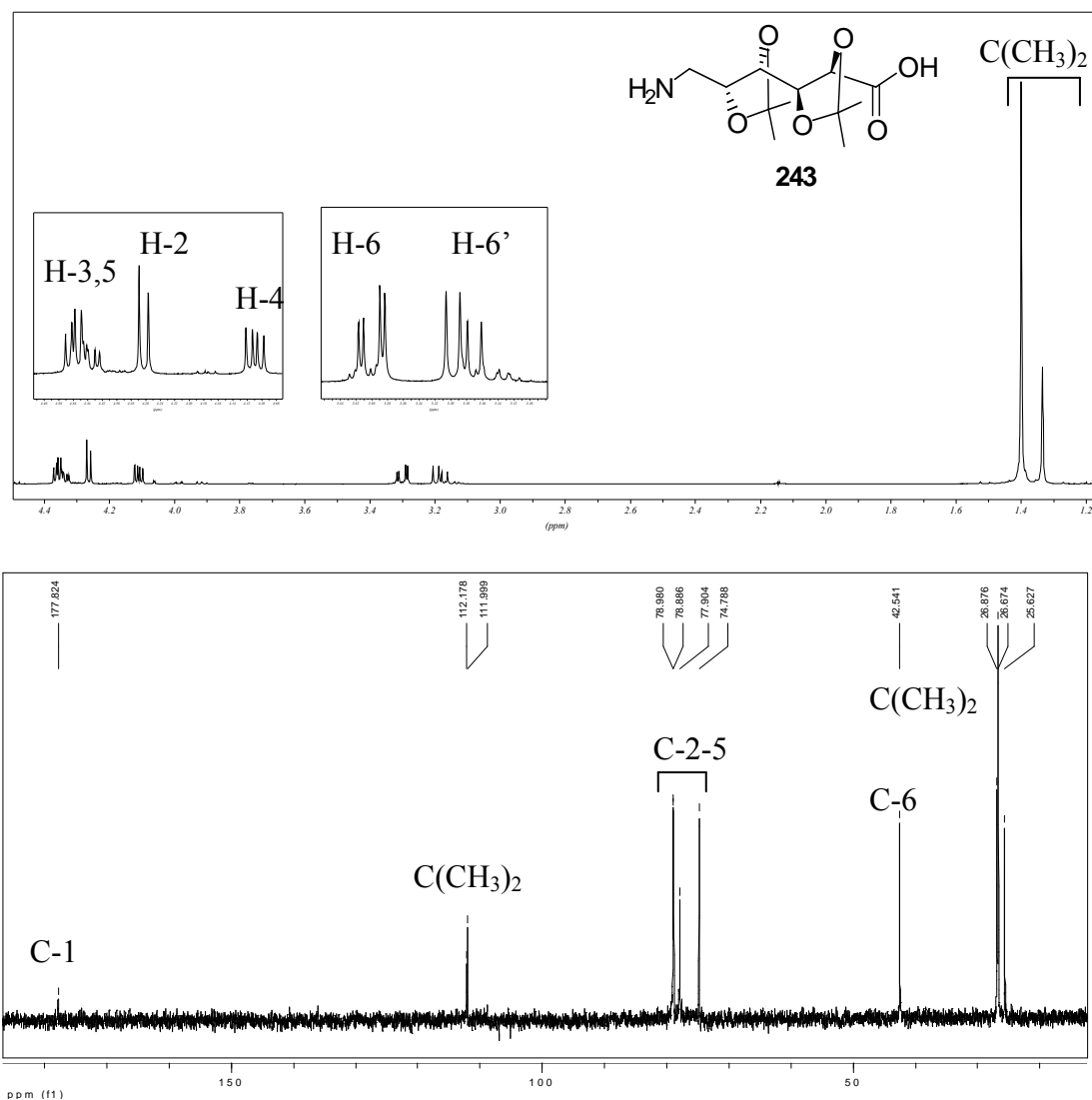
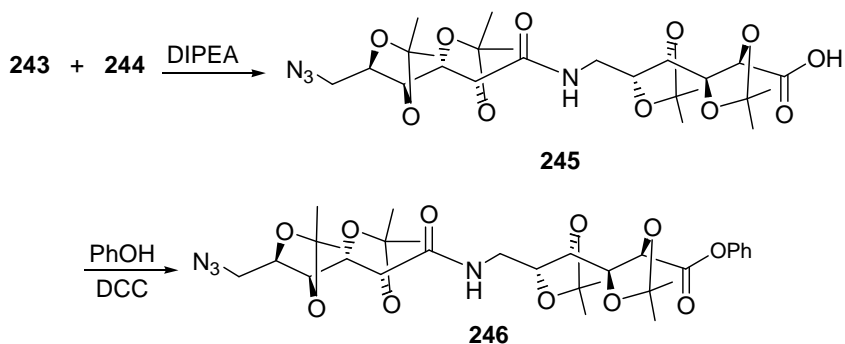


Fig. 22. a) Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, D_2O) de **243**. b) Espectro de RMN- ^{13}C (50,3 MHz, D_2O) de **243**.

La condensación de **243** con **244** dio el dímero **245** (Esquema LXX). Este compuesto era difícil de purificar por cromatografía debido a la polaridad del grupo ácido, de modo que se usó el producto crudo para el siguiente paso de la síntesis. Para activar al dímero **245**, se trató el producto crudo con fenol en presencia de DCC y ácido *p*-toluensulfónico, para dar el éster de fenilo **246** como un compuesto cristalino con 51% de rendimiento a partir de **243** (o **244**). El espectro de RMN- ^1H de **246** (Fig. 23.a) mostraba las señales de ambas unidades repetitivas del dímero, así como las ocho señales correspondientes a los grupos isopropilidén (entre 1,35 y 1,55 ppm). En el

correspondiente espectro de RMN-¹³C (Fig. 23.b) se observaban las señales de los dos carbonos carbonílicos (170,8 y 169,4 ppm), ocho señales de los carbonos unidos a oxígeno (entre 76,9 y 80,0 ppm) y las de los carbonos unidos a nitrógeno: 51,7 ppm (carbono unido al grupo azida) y 40,8 ppm (carbono unido al grupo amida).



Esquema LXX

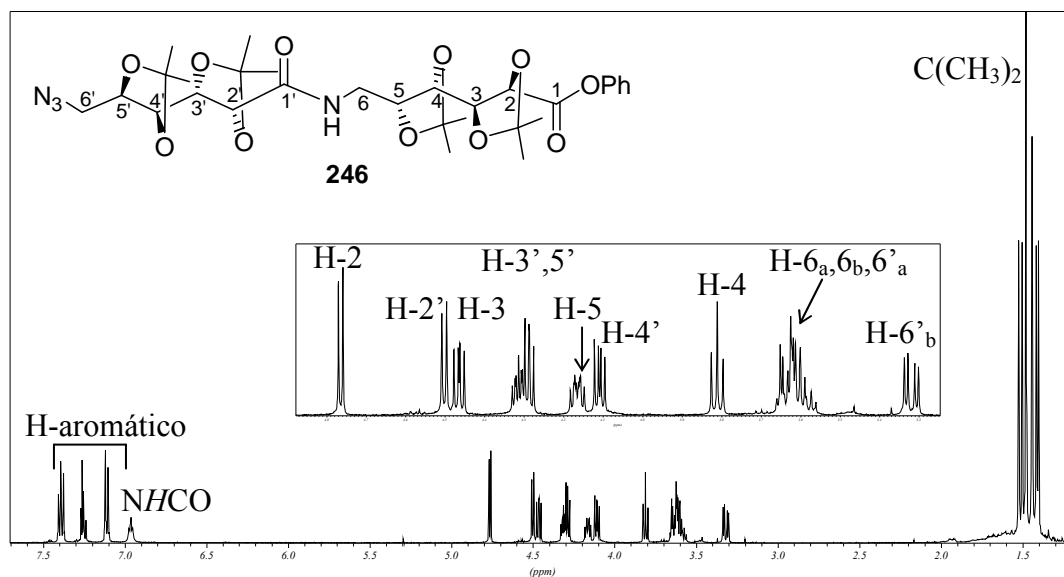


Fig. 23. a) Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) de **246**.

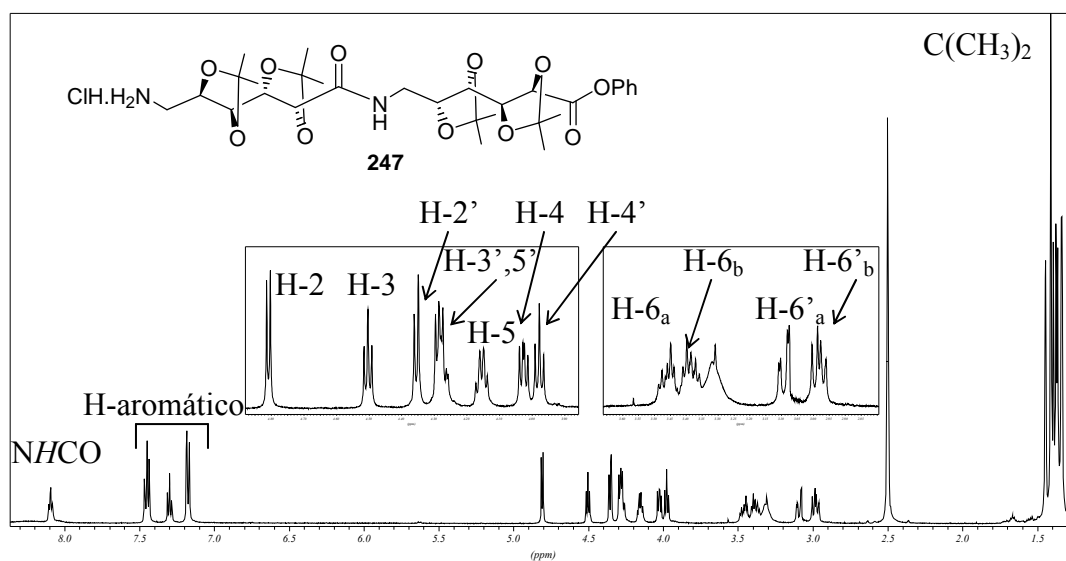


Fig. 24. a) Espectro de RMN-¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) de 247.

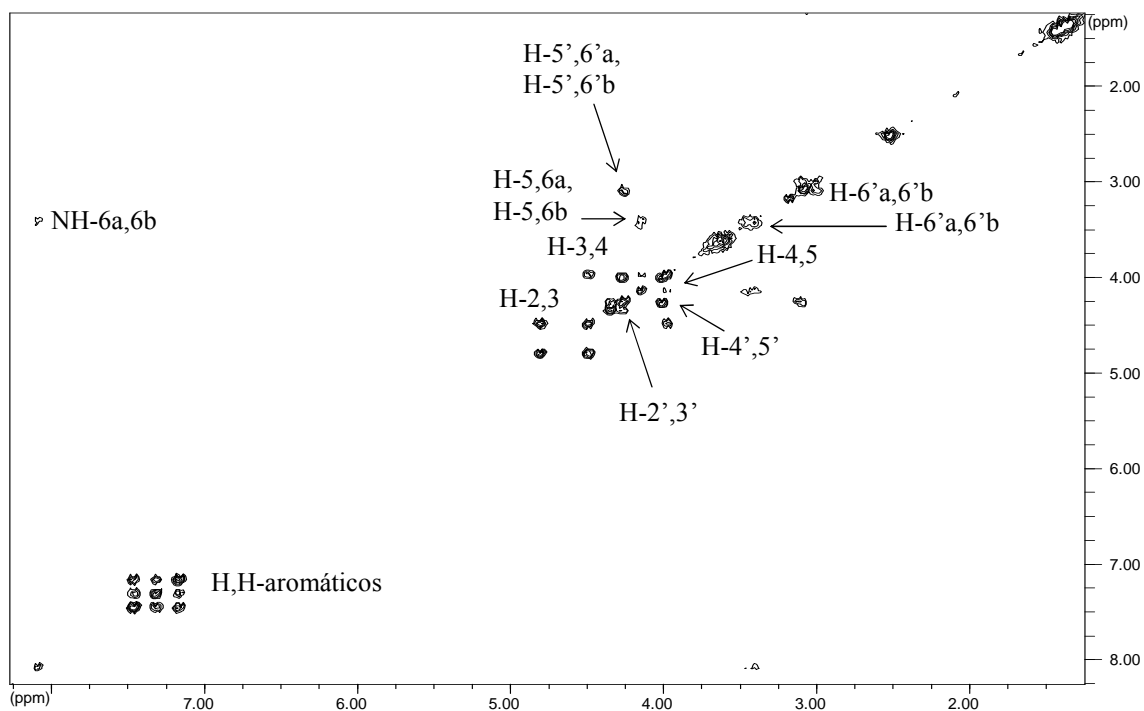


Fig. 24. . b) 2D COSY (500 MHz, DMSO-*d*₆) de 247.

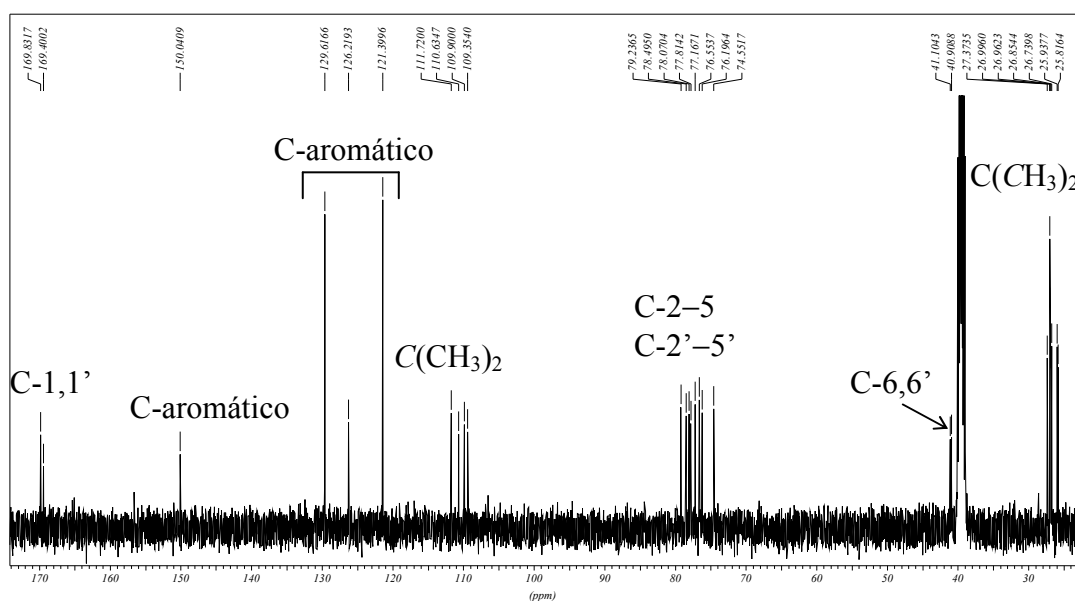


Fig. 24. c) Espectro de RMN- ^{13}C (125,7 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) de **247**.

La reacción de policondensación de **247** se realizó en DMF usando DIPEA para liberar la amina en las mismas condiciones que en la policondensación de **241**. La mezcla de reacción se purificó de la misma manera que **242**, es decir por dilución en diclorometano y sucesivos lavados con agua, para obtener un jarabe que solidificó con el tiempo. El producto resultante (**248**) se analizó por RMN y por espectrometría de masa MALDI-TOF. El espectro de RMN- ^{13}C de **248** (Fig. 25) no difería mucho respecto al de **242**, sin embargo no se observaba ninguna señal a δ menor que 76,3 ppm, lo cual sugería que no se habrían formado especies cíclicas como en el caso de **242**. Los oligómeros cíclicos descritos por Fleet³⁹ presentaban generalmente señales a campos altos (74,1-76,0 Ppm).

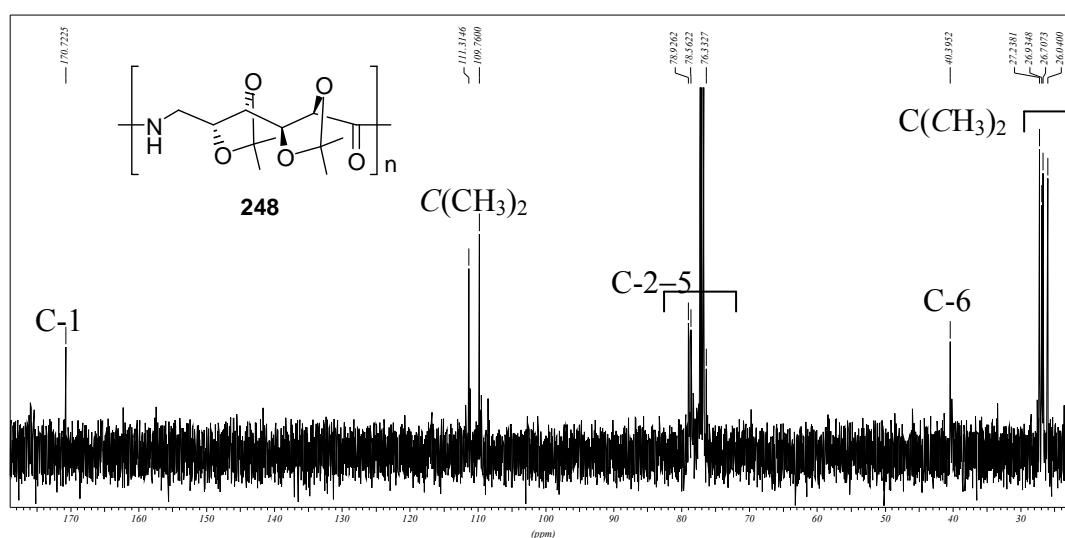


Fig. 25. Espectro de RMN- ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3) de **248**.

En el espectro de masa MALDI-TOF (Fig. 26) se observó una distribución de oligómeros de cadena abierta con pesos moleculares entre 1069 ($M + \text{Na}^+$, tetrámero) y 4153 ($M + \text{Na}^+$, hexadecámero). Como se esperaba, al haberse partido del dímero, la diferencia de m/z entre los picos vecinos era de 514, valor que correspondía a la masa del dímero **247**, una vez incorporado a la cadena del polímero. Teniendo en cuenta los valores de m/z y la intensidad de los picos, se calculó el peso molecular de **248** ($M_w = 2288$, $M_n = 2067$; polidispersión = 1,11).

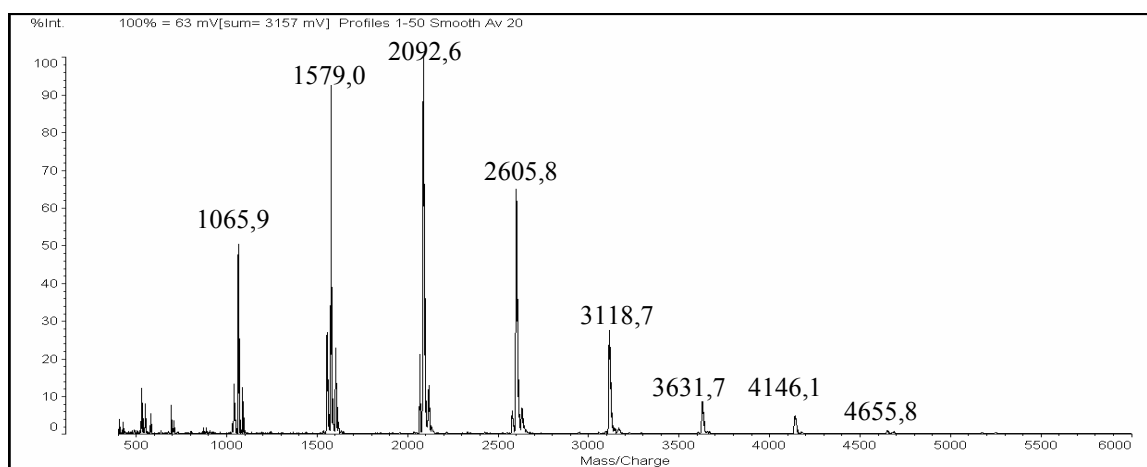


Fig. 26. Espectro de masa MALDI-TOF de **248**.

El peso molecular de este producto se confirmó mediante el estudio de cromatografía de exclusión por geles (GPC). El cromatograma de **248** mostraba un solo pico de $M_w = 2700$. La poliamida **248** era altamente soluble en la mayoría de los solventes orgánicos, incluyendo cloroformo. La solubilidad en este solvente es común para poliamidas estereorregulares con numerosos centros quirales en sus cadenas.^{74,76}

En conclusión, se describió en este capítulo el procedimiento para la obtención de los aminoácidos monomérico (**241**) y dimérico (**247**), precursores de una poliamida derivada de la galactosa. La polimerización de **241** dio mayoritariamente el trímero cíclico y oligómeros lineales, mientras que la polimerización de **247** condujo a una poliamida lineal. En ambos casos los polímeros obtenidos eran de peso molecular relativamente bajo. Las poliamidas del tipo de **248**, que tienen grupos protectores lábiles, son precursores convenientes para análogos del nylon 6 con los hidroxilos libres.

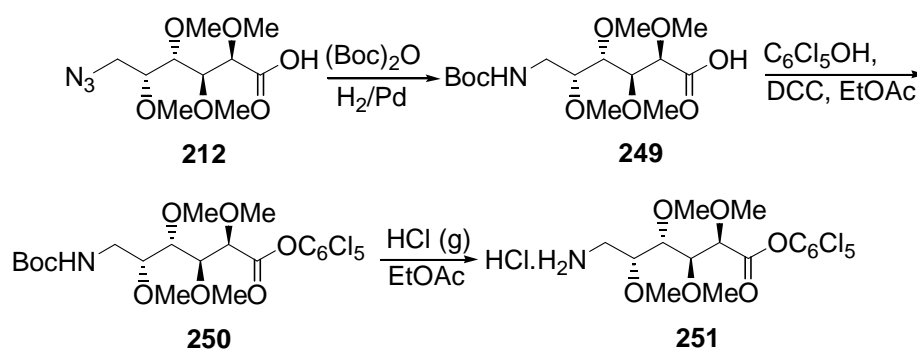
CAPITULO 6

**Síntesis de poli-*O*-metil-D- y L-galactonamidas
como análogos estereorregulares del nylon 6**

6. Síntesis de poli-*O*-metil-D- y L-galactonamidas como análogos estereorregulares del nylon 6.

Los ácidos 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D- y L-galactónicos (**197** y **233**), obtenidos con buenos rendimientos, debían activarse para su polimerización, ya que por policondensación directa se necesitaría elevar la temperatura para acelerar la reacción y evaporar el agua resultante. Se verificó que esta metodología no da buenos resultados con monómeros derivados de hidratos de carbono ya que ocasiona descomposición en lugar de policondensación.

Para activar el aminoácido **197** como éster de pentaclorofenilo era necesario proteger primeramente la amina. Dado que es posible proteger esta funcionalidad con *tert*-butildicarbonato (Boc_2O) simultáneamente con la hidrogenólisis de la azida,¹⁰² estas reacciones se realizaron en un solo paso a partir del ácido 6-azido-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico (**212**). Así, por hidrogenación de **212** en presencia de Boc_2O se obtuvo **249** (Esquema LXXII) como un jarabe que se usó sin purificar para la siguiente reacción. El análisis de **249** crudo por RMN mostró que su pureza era suficiente para usarlo tal cual en el siguiente paso de síntesis y además su purificación no era simple debido a la polaridad de la función ácido carboxílico. Por tratamiento de **249** crudo con pentaclorofenol (Pcp) de la manera descrita para **244**, se obtuvo el éster activo **250**, el cual se purificó por columna de sílica gel sin dificultad.



Esquema LXXII

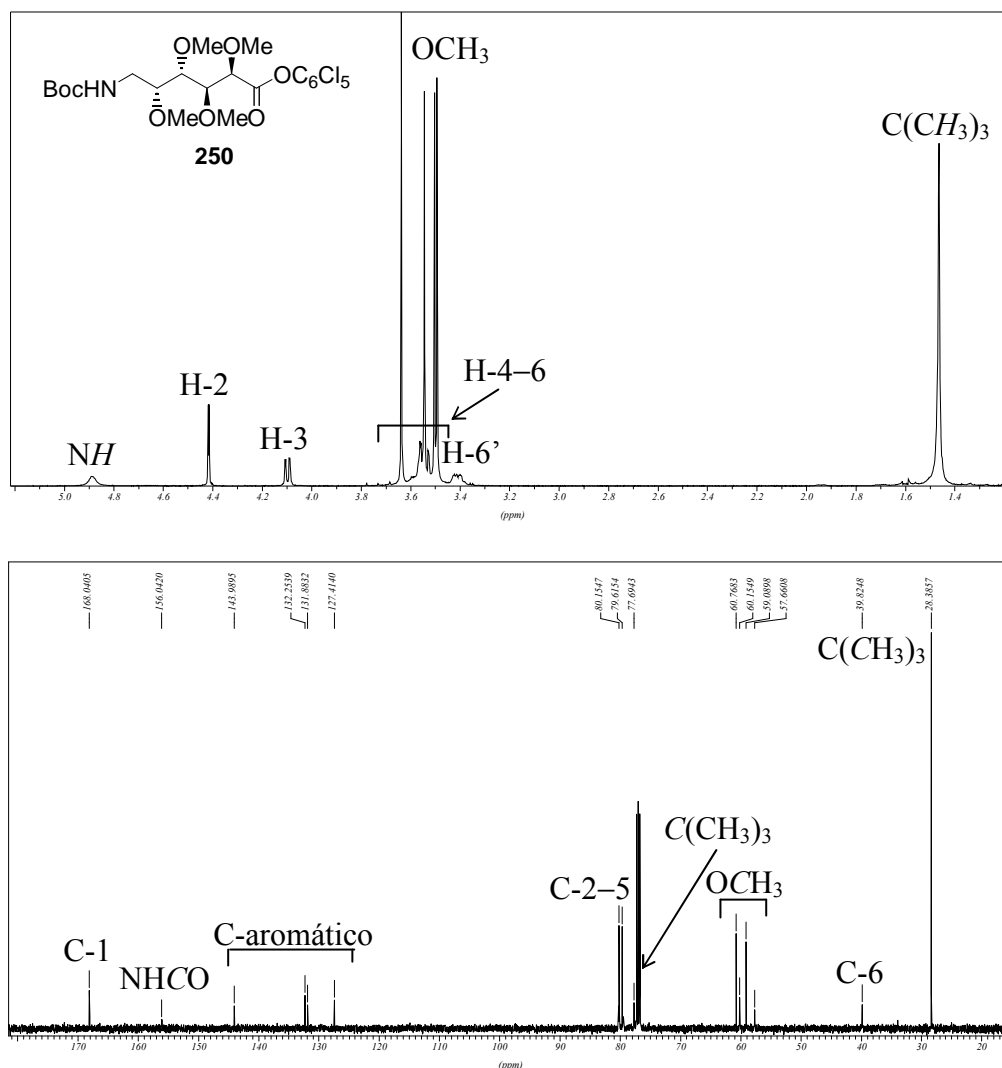


Fig 27. a) Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) de **250**. b) Espectro de RMN-¹³C (125,7 MHz, CDCl₃) de **250**.

En los espectros de RMN-¹H y ¹³C de **250** se observaban las señales características del grupo *N*-Boc, un singulete (1,46 ppm) que integraba para 9H (Fig. 27.a) correspondiente a los metilos del grupo protector y en la figura 27.b aparecían las señales del carbonilo de la función carbamato (156,0 ppm) y los metilos del *N*-Boc a 28,4 ppm.

Una vez activado el grupo ácido como éster de pentaclorofenilo se liberó el grupo amino por hidrólisis con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo, para dar el clorhidrato de la amina **251**, que se obtuvo como un sólido cristalino cuyos datos espectroscópicos (Fig. 28) confirmaban la estructura propuesta. El espectro

de RMN- ^{13}C presentaba las señales de los carbonos unidos a oxígeno (76,5 a 80,3 ppm), las cuatro señales de los metoxilos (59,0 a 61,0 ppm) y las señales de los carbonos aromáticos del pentaclorofenilo. La señal del carbonilo del éster aparecía a 167,7 ppm y la señal del C-6 a 39,8 ppm, como era de esperar para el carbono unido a nitrógeno.

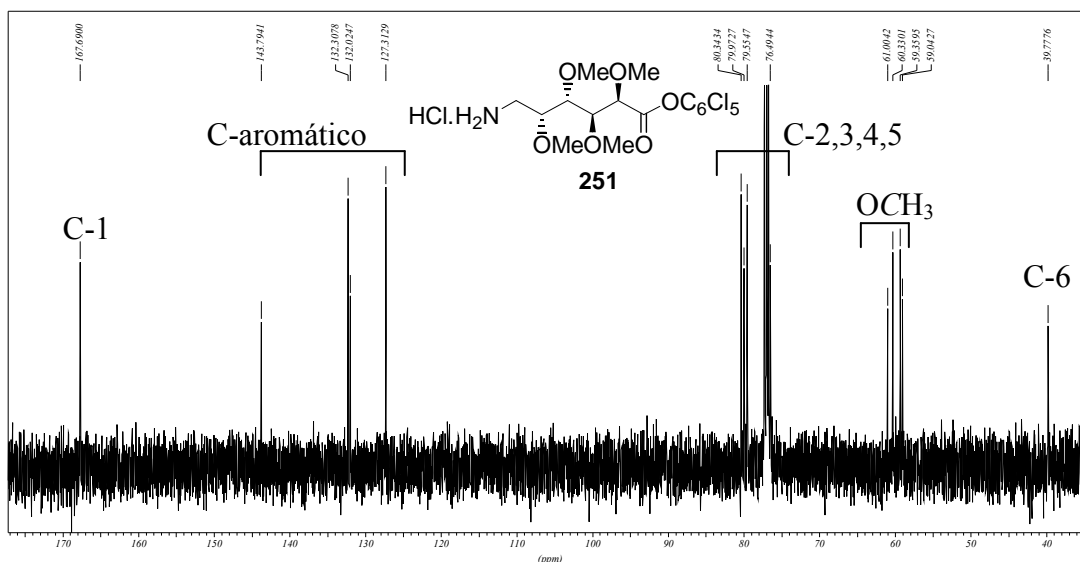
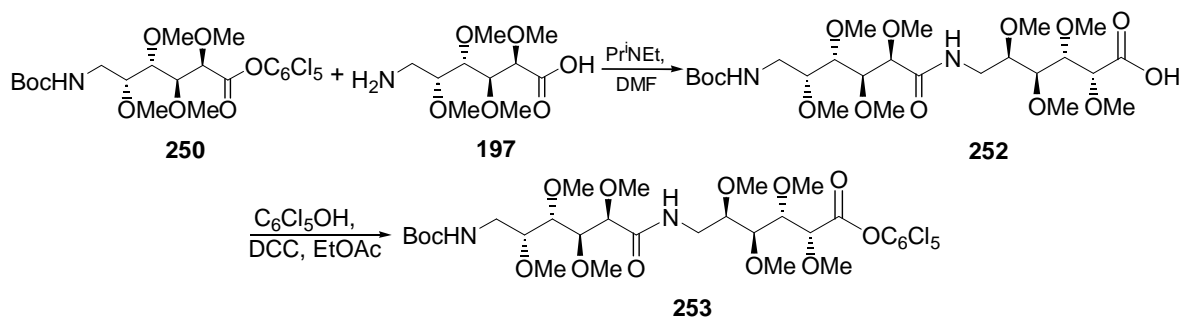


Fig. 28. Espectro de RMN- ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3) de **251**.

La polimerización de **251** en DMF, tras liberar el grupo amino del clorhidrato con *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) no fue satisfactoria, pues se observó por cromatografía en capa delgada con distintos solventes de elución que la mezcla de reacción presentaba numerosos productos de distinta polaridad. Asimismo, el espectro de RMN- ^{13}C de la mezcla cruda era bastante complejo y sugería la formación de oligómeros. En concordancia con nuestros resultados, ya había sido descrita la formación de oligómeros lineales³⁷ y cíclicos^{36,38} así como lactamas^{74,76,101} en la policondensación de ésteres activados de aminoácidos derivados de hidratos de carbono.

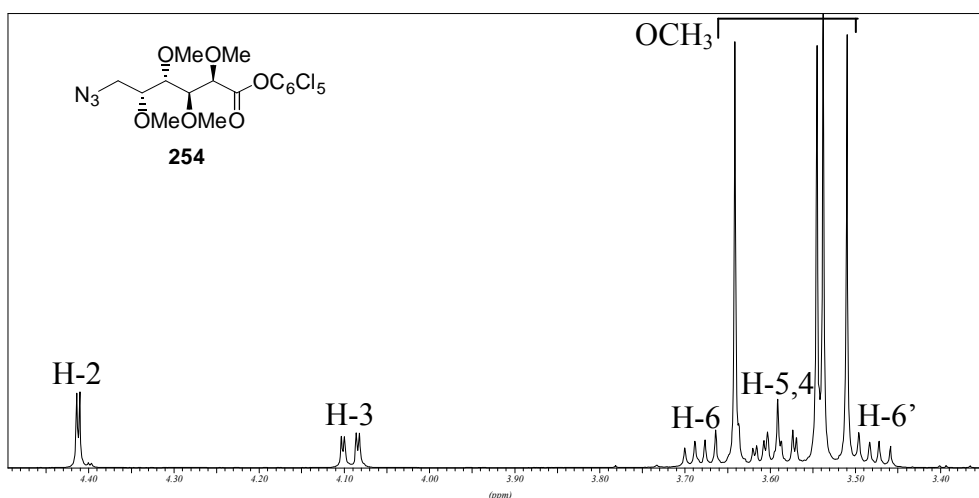
Se consideró que si se distanciaban las funciones reactivas amino y éster activo sería posible inducir la policondensación lineal. De hecho, existían antecedentes de polimerización más efectiva de aminoácidos análogos de **251** cuando se empleaba el dímero lineal de la unidad repetitiva como precursor del polímero.^{74,76} Por lo tanto, se preparó el dímero **253** a partir del aminoácido permetilado **197** (Esquema LXXIII). Para ello se condensó el éster de pentaclorofenilo **250**, protegido en el extremo amino con un

grupo Boc, con el aminoácido libre **197** en presencia de DIPEA. Se obtuvo el dímero **252**, igualmente protegido en el extremo amino. Este compuesto se activó por tratamiento con pentaclorofenol y DCC como se describió para **250**.



Esquema LXXIII

Si bien los pasos de condensación y activación del ácido de la secuencia del esquema LXXIII daban rendimientos relativamente buenos (~70%), la conversión de **212** en el éster activado **250** había transcurrido con un rendimiento bajo (37%). Se intentó solucionar este inconveniente para lo cual se diseñó una secuencia alternativa a partir de **212**, pero manteniendo la función azida en vez de la *N*-Boc amina hasta el paso final de la síntesis. Se procedió pues a preparar el éster de pentaclorofenilo del azidoácido **212**. Esta reacción se llevó a cabo en condiciones usuales para dar **254** con 88% de rendimiento (Esquema LXXIV). En el espectro de RMN-¹H de **254** (Fig. 29.a) se observaban los valores de $J_{2,3}$ y $J_{4,5}$ chicos (1,8 y 2,1 Hz, respectivamente) y el valor de $J_{3,4}$ grande (8,9 Hz), que indicaban una conformación zigzag planar para **254**. El espectro de RMN-¹³C (Fig. 29.b) confirmaba su estructura.

Fig 29. a) Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) de **254**.

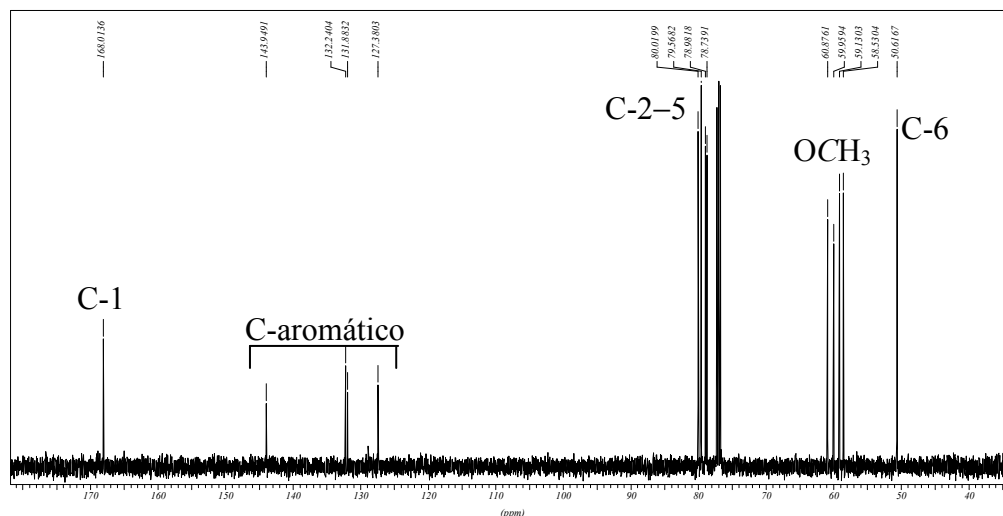
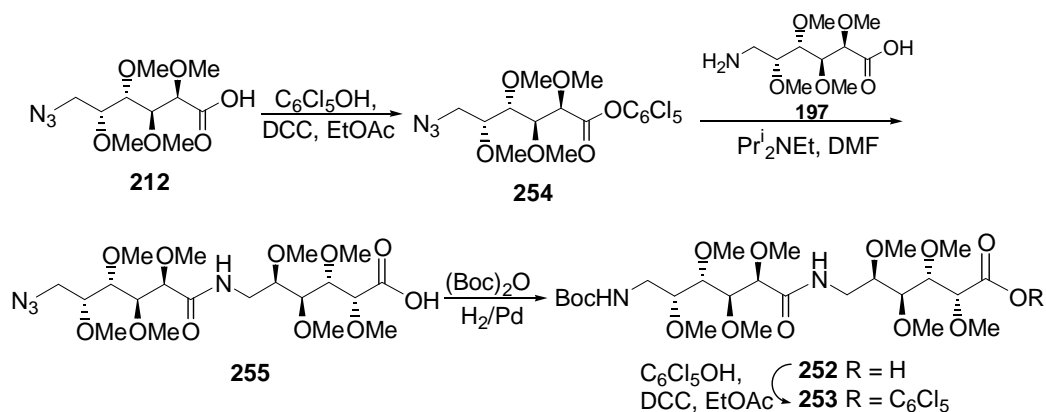


Fig 29. b) Espectro de RMN-¹³C (125,7 MHz, CDCl₃) de **254**.

De manera similar la condensación del aminoácido **197** con **254**, (Esquema LXXIV) que mantenía la azida en el C-6, condujo al dímero ácido 6-(6'-azido-6'-desoxi-2',3',4',5'-tetra-*O*-metil-D-galactonil)-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico (**255**) con 75% de rendimiento.



Esquema LXXIV

El espectro de RMN-¹H de **255** (Fig. 30.a) admitía un análisis de primer orden. Al igual que en el espectro de la azida **254**, se observaron valores chicos para las constantes de acoplamiento $J_{2,3}$ y $J_{4,5}$ (2,1 y 2,3 Hz, respectivamente) y un valor grande para $J_{3,4}$ (9,1 Hz), lo cual indicaba una conformación zigzag planar⁹⁰ en la unidad que contenía el NH de la amida. De forma análoga se observaron valores similares para la

otra unidad con la función azida en C-6 ($J_{2',3'} = 1,6$, $J_{4',5'} = 2,4$, $J_{3',4'} = 9,2$ Hz), sugiriendo una conformación extendida de toda la cadena principal. Asimismo, se observaron valores promediados para $J_{5,6a}$, $J_{5,6b}$, $J_{5',6'a}$, $J_{5',6'b}$ (6,4, 4,8, 6,2, 6,7 Hz, respectivamente) que sugerían cierta inestabilidad conformacional para los enlaces C-5–C-6 y C-5'–C-6'. En el espectro de **255** se observaba además un corrimiento de la señal de H-6_a hacia campos bajos, más bajos aún que la señal de H-2', vecina al grupo carbonilo. Este corrimiento se observaría luego en el polímero resultante, y se discutirá después. Todas las asignaciones se confirmaron en base al espectro 2D-COSY de **255** (Fig. 30.b). En el espectro de RMN-¹³C de **255** (Fig. 30.c) se observaban las señales de ambos carbonilos a 175,0 y 171,7 ppm y las señales de los ocho carbonos unidos a oxígeno de la cadena principal del azúcar aparecían en un rango pequeño de desplazamientos químicos (entre 77,2 y 81,3 ppm). Los carbonos de los metoxilos resonaban entre 57,6 y 60,7 ppm y los carbonos unidos a nitrógeno daban sendas señales a 50,6 ppm (carbono unido a azida) y 38,8 ppm (carbono unido al NH de la amida). En el espectro de IR de este compuesto (Fig. 30.d) se destacaban las señales de los carbonilos de ácido carboxílico (1742 cm⁻¹) y la amida (1655 cm⁻¹). El estiramiento del NH de la amida aparecía como una señal ancha centrada a 3450 cm⁻¹, y la señal de la azida a 2110 cm⁻¹.

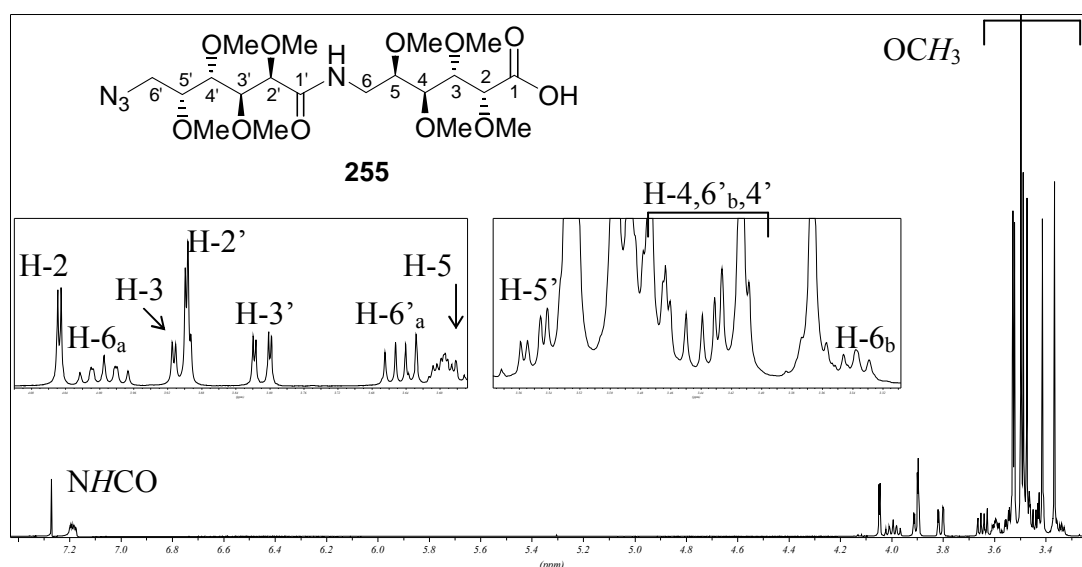


Fig. 30. a) Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) de **255**.

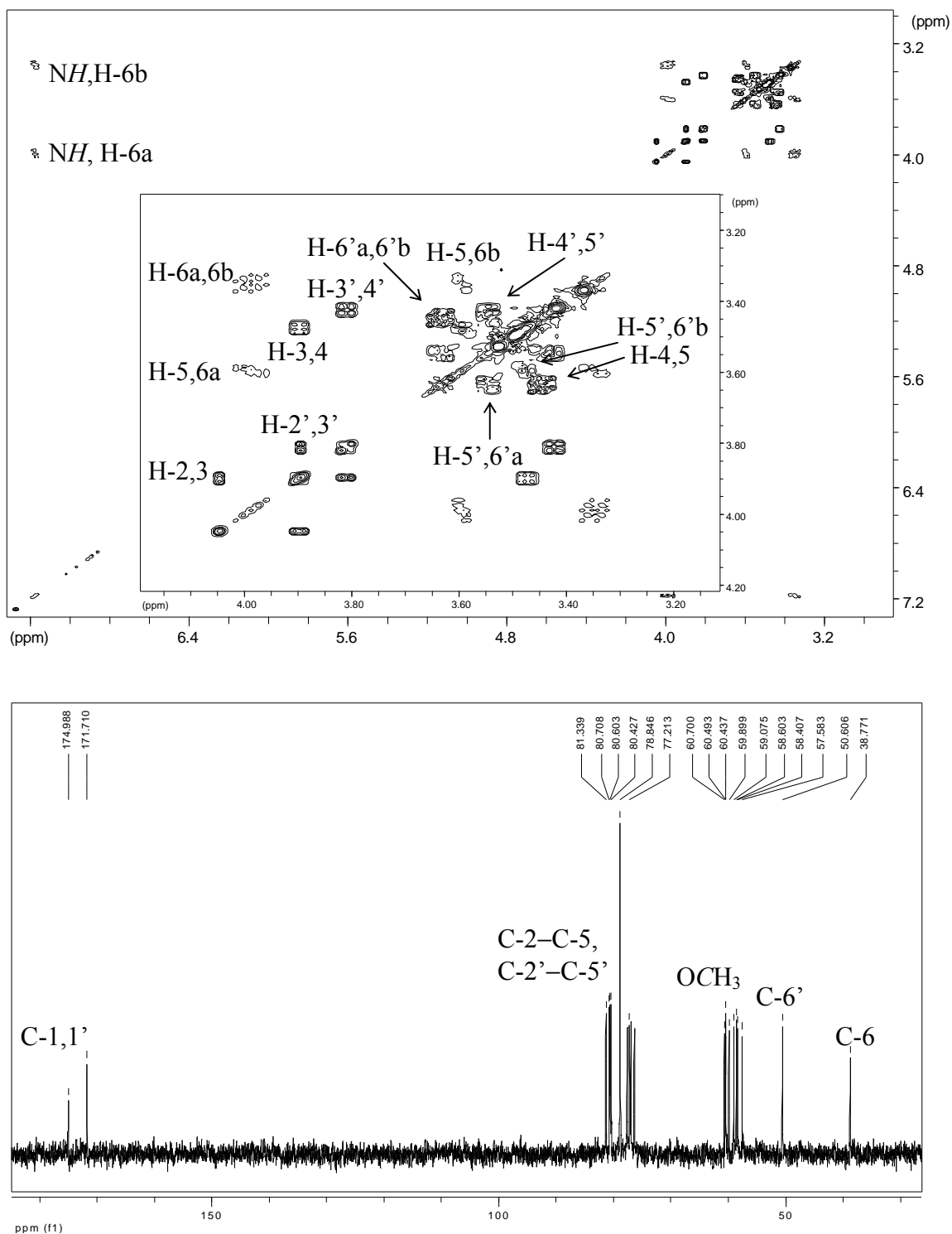


Fig. 30. b) Espectro COSY-2D (500 MHz, CDCl₃) de **255**. c) Espectro de RMN-¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) de **255**

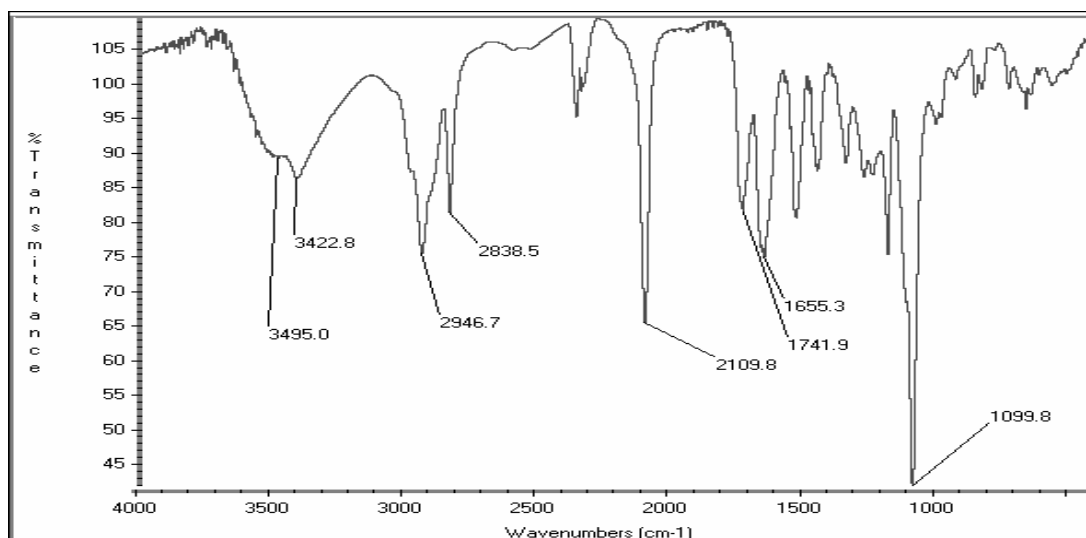
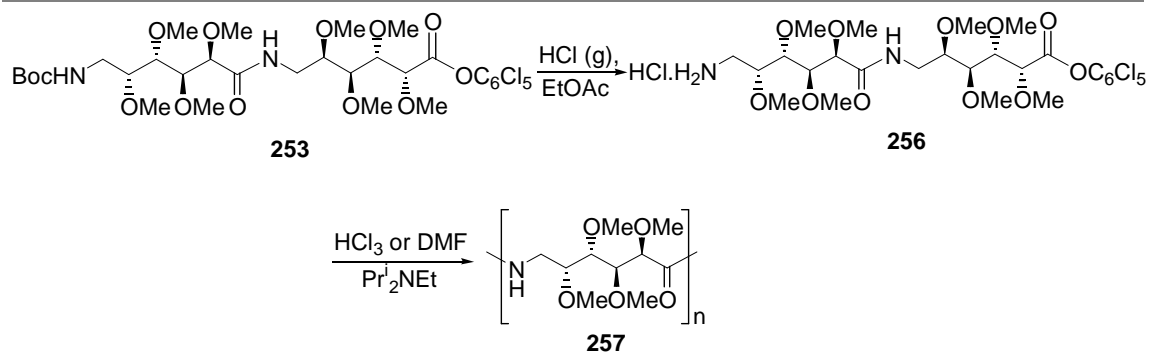


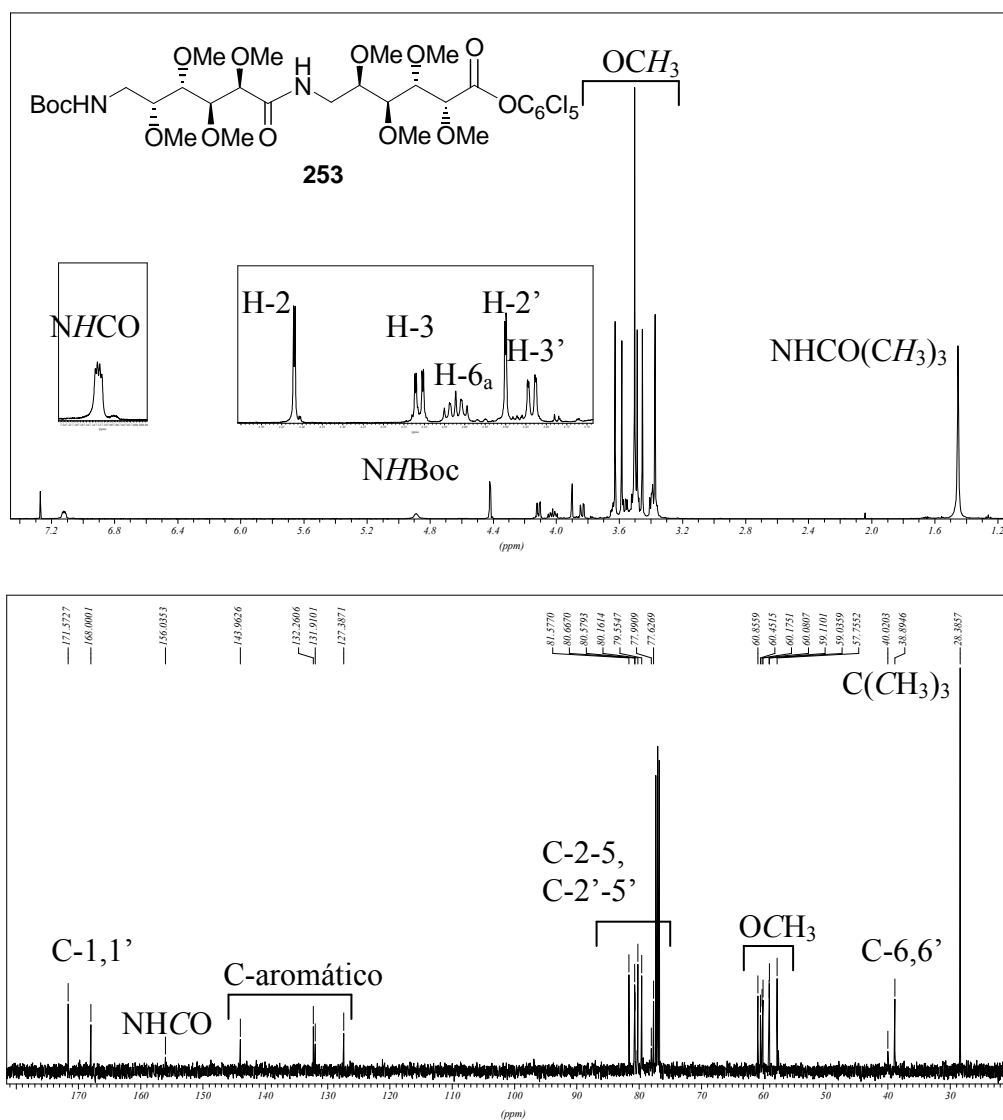
Fig. 30. d) Espectro IR de **255**.

La hidrogenación catalítica de la función azida de **255** (Esquema LXXIV) en presencia de di-*tert*-butildicarbonato dio el *N*-Boc derivado dimérico **252**. La función ácido de **252** se derivatizó como el éster de pentaclorofenilo **253**. Los datos espectroscópicos confirmaban la estructura de este compuesto dimérico. En el espectro de RMN-¹H de **253** (Fig. 31.a) se observaba la señal del NH de la amida como un doblete a 7,12 ppm. La señal del protón del carbamato (NH/Boc) aparecía a 4,88 ppm y la del *tert*butilo como un singulete a 1,45 ppm, que integraba para 9H. Además se observó el mismo patrón de particiones de los protones H-2-4 que indicaban que se mantenía en este dímero la conformación zigzag planar. El espectro de RMN-¹³C de **253** (Fig. 31.b) confirmaba la estructura propuesta, observándose el corrimiento del C-6' respecto a la misma señal de **255** hacia campos altos por encontrarse unido al nitrógeno del carbamato en lugar de la azida.

Por hidrólisis del grupo *N*-Boc de **253** con una solución saturada de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (Esquema LXXV) se obtuvo el clorhidrato **256**, precursor directo del polímero **257**, en forma de espuma. Los espectros de RMN-¹H y ¹³C (Fig. 32.a y b) eran semejantes a los de **256**, y confirmaban la ausencia del grupo *tert*-butilo del *N*-Boc.



Esquema LXXV



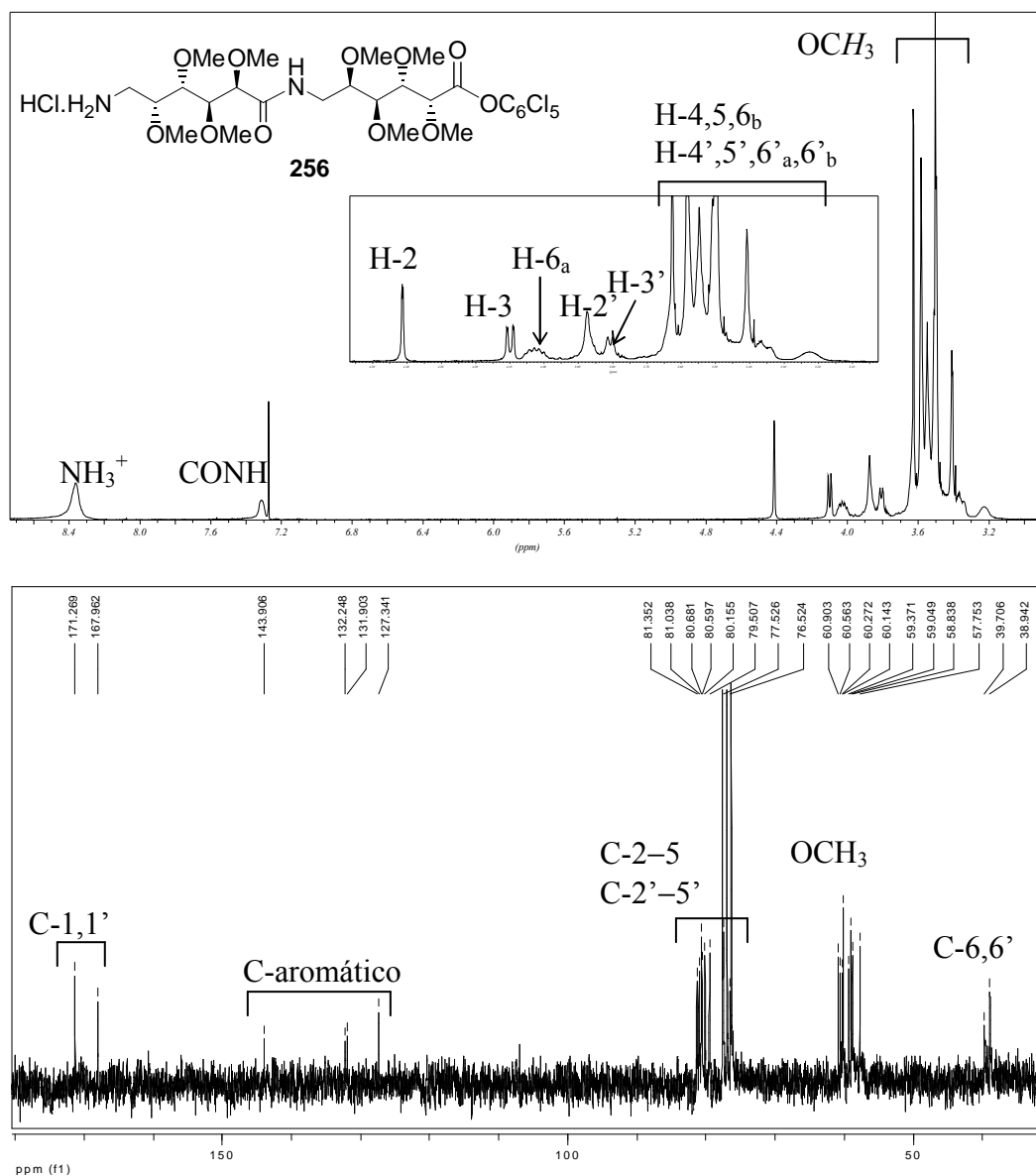


Fig. 32. a) Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) de **256**. b) Espectro de RMN-¹³C (125,7 MHz, CDCl₃) de **256**.

La polimerización de **256** se realizó tanto en cloroformo como en *N,N*-dimetilformamida (DMF) como solventes y se usó DIPEA para liberar la amina del clorhidrato y como catalizador para la policondensación. Los polímeros resultantes se purificaron por evaporación de los solventes de reacción, disolución en diclorometano y precipitación con éter etílico seco. Las poliamidas **257** obtenidas de cloroformo o DMF mostraban idénticos datos espectroscópicos. El espectro de RMN-¹H de **257** (Fig. 33.a) presentaba los cuatro singuletes de los metoxilos y las señales de los protones

correspondientes a la cadena principal se asignaron en base a experimentos 2D COSY H,H. La asignación completa era necesaria para los estudios conformacionales, como se discutirá más adelante. En el espectro de RMN- ^{13}C (Fig. 33.b) se observó la señal de C-6 unido a nitrógeno a campos altos, la cual aparecía con fase invertida en el espectro DEPT. Las señales de los carbonos unidos a oxígeno aparecían entre 81,4 y 77,7 ppm y los metoxilos entre 60,3 y 57,6 ppm, mientras que el carbonilo de la amida resonaba a 171,4 ppm. El espectro IR de **257** (Fig. 33.c) mostraba las señales características de amida a 3422 (estiramiento NH), 1662 (amida I) y 1540 cm^{-1} (amida II).

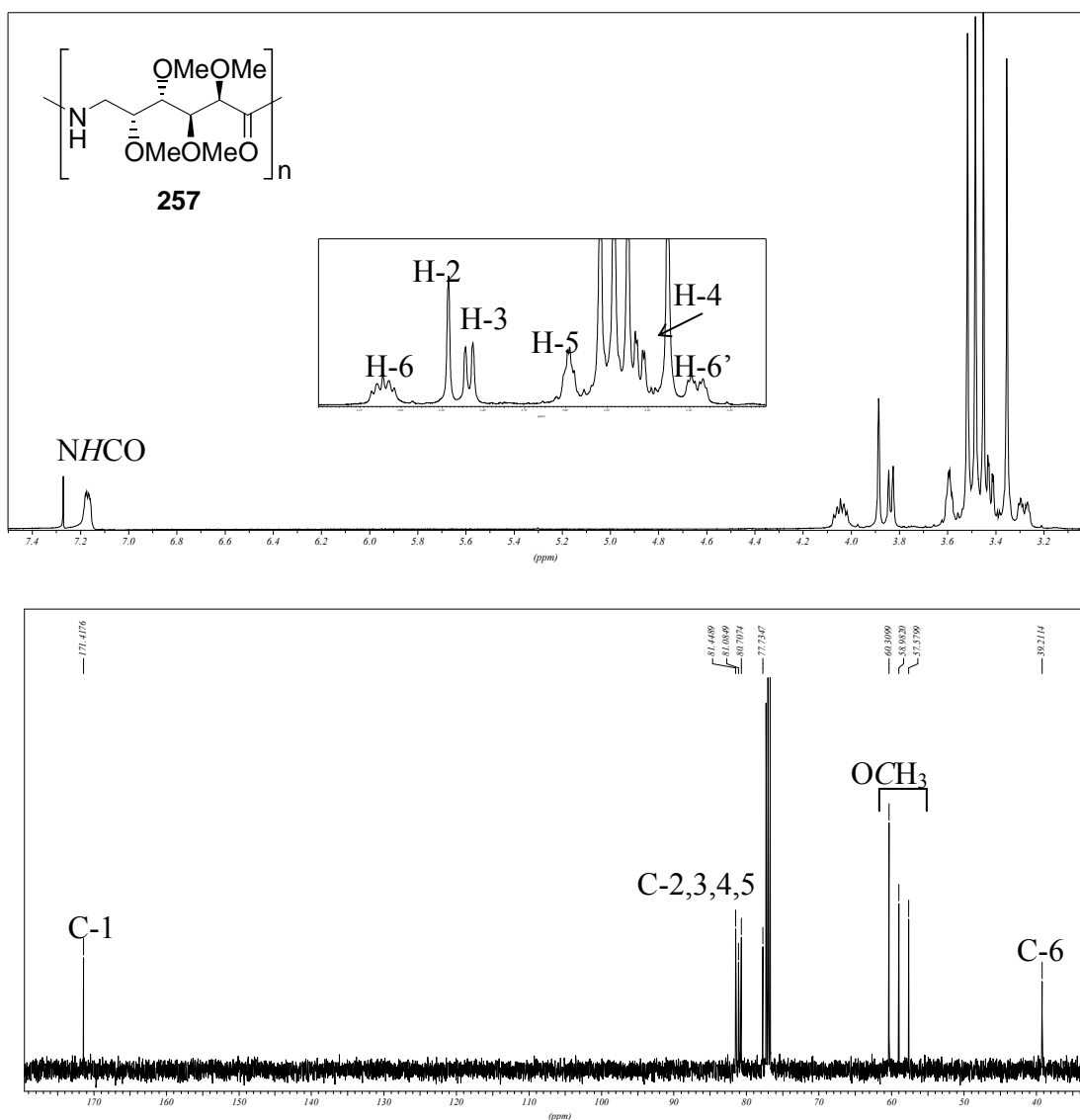


Fig. 33. a) Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3). b) Espectro de RMN- ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3) de **257**.

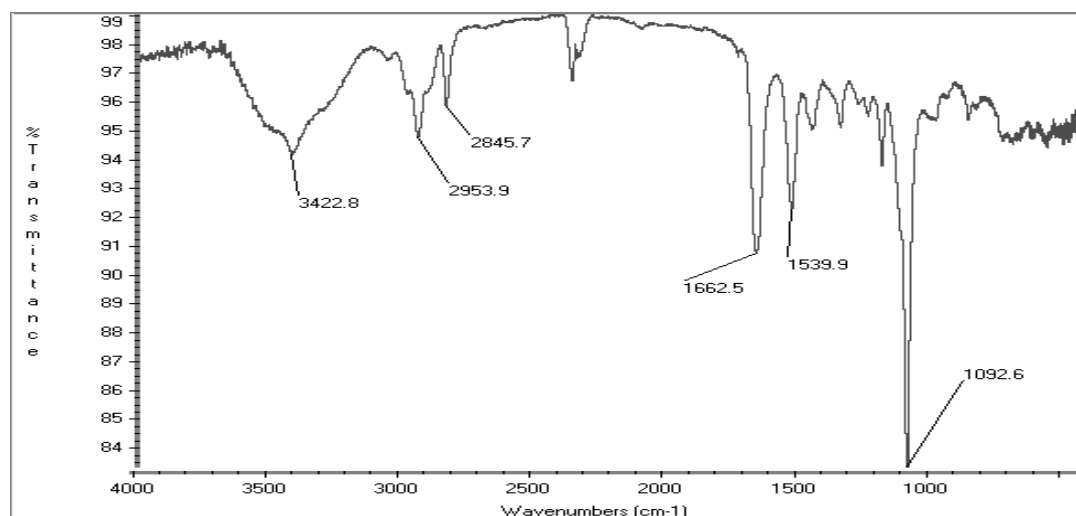
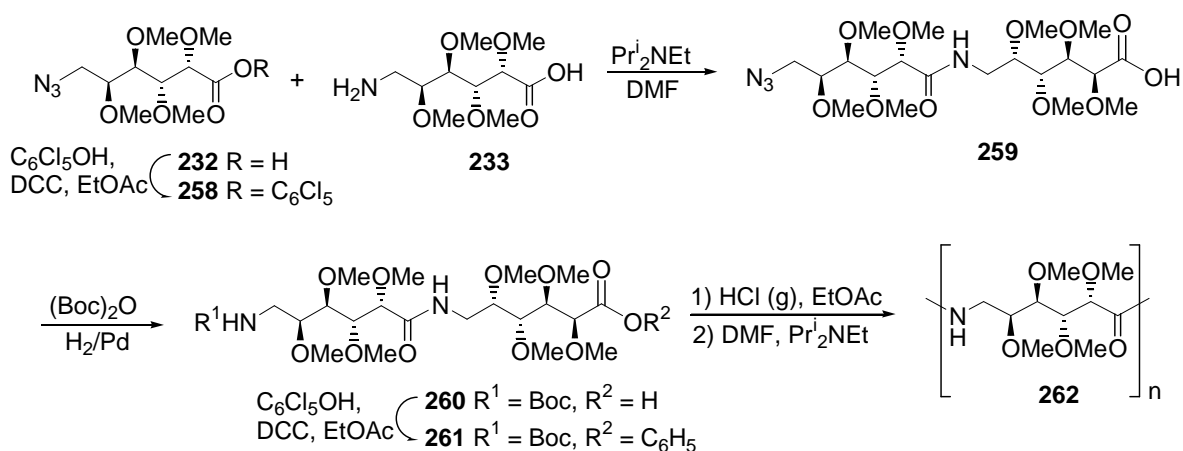


Fig. 33. c) Espectro IR de **257**.

Con el objeto de obtener una galactonamida enantiomérica de **257** se realizó la misma secuencia descrita anteriormente partiendo del ácido 6-azido-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-L-galactónico (**232**). Se activó el grupo ácido de **232** por formación del éster de pentaclorofenilo **258** (Esquema LXXVI), el cual condensó con el aminoácido **233** en presencia de DIPEA para dar el dímero **259**. Por hidrogenación catalítica de **259** en presencia de di-*tert*-butildicarbonato se obtuvo el derivado **260**, cuyo carboxilato se esterificó con pentaclorofenol para dar el éster activo **261** con 42% de rendimiento a partir de **259**. Luego de hidrolizar el N-Boc con HCl/acetato de etilo, el clorhidrato dimérico se polimerizó en DMF con DIPEA como catalizador para dar la poligalactonamida **262**. Todos los intermediarios obtenidos presentaban las mismas propiedades físicas y espectroscópicas que sus enantiómeros de la serie D, con la excepción del valor del poder rotatorio que variaba en el signo.



Esquema LXXVI

La poliamida **262** mostraba espectros de RMN e IR idénticos a los de **257**. Como era de esperar, el valor de rotación óptica de **262** era casi idéntico en valor absoluto y signo opuesto al de **257**. Como se observó para otras poliamidas estereorregulares,¹³ **257** y **262** mostraban un valor absoluto de rotación óptica mucho más alto (72,0) que sus respectivos precursores **256** (+9,2) y **261** (-9,4). Datos comparativos para las poliamidas **257** y **262** se presentan en la tabla 1. El uso de DMF como solvente de polimerización dio lugar a un mejor rendimiento de **257** que puede atribuirse a la formación de cadenas poliméricas más largas. Productos oligoméricos que pudieron haberse formado en cloroformo permanecerían solubles durante la precipitación del producto de una solución de diclorometano por adición de éter etílico, lo cual causaría una disminución en rendimiento del polímero, aunque se mantendría un peso molecular semejante. En coincidencia con esta explicación los pesos moleculares calculados por cromatografía de exclusión por geles fueron similares para ambos polímeros. Como estos polímeros no eran solubles en el solvente de corrida de la cromatografía de permeación en geles (tetrahidrofurano), se derivatizaron previamente por trifluoroacetilación.¹⁰³ Además, se calculó un valor comparable de peso molecular mediante viscosimetría. Así, se aplicó la ecuación de Mark-Howink ($\eta = 2,9 \times 10^{-4} \text{M}^{0,78}$) para nylon 6,¹⁰⁴ para la viscosidad intrínseca (η) medida para **257**, obteniéndose $M_v = 10600$.

Poliamida	Solvente de polimerización ^a	Rendimiento ^b	$[\alpha]_D$	M_w^c	T_f
257	DMF	89%	+ 72.0	11000	187
257	CHCl ₃	61%	+ 71.5	11500	187
262	DMF	85%	-72.2	10500	170

Tabla 1. Datos de las poligalactonamidas **257** y **262**.

^a Las polimerizaciones se efectuaron en las mismas condiciones (20°C por 8 días)

^b Rendimiento a partir del precursor dimérico correspondiente luego de la purificación

^c Determinados por SEC

El comportamiento térmico de la poliamida **257** se investigó por calorimetría diferencial de barrido (DSC) y termogravimetría (TGA). El termograma para el primer ciclo de calentamiento de **257** (DMF) mostraba dos endotermas a 137 y 187°C (Fig. 34). Estas dos transiciones pueden atribuirse a la fusión de poblaciones cristalinas de distintos tamaños, un fenómeno bastante común en poliamidas que cristalizan de solución.¹⁰⁵ Además, cuando la muestra se calentó a 160°C, se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se realizó un nuevo ciclo de calentamiento, se observó una sola endoterma a 187°C ($\Delta H = 72,6$ J/g). El ancho del pico era considerablemente angosto (12°C), lo que indicaba un bajo grado de heterogeneidad microestructural. Sin embargo, no se observó dicha endoterma cuando la muestra se calentó a 210°C, se enfrió y se calentó nuevamente lentamente, lo que sugería que la descomposición se produce a la temperatura de fusión. Esto se confirmó por TGA (Fig. 35), que mostró que la descomposición comenzaba a 170°C y terminaba 275°C, con una pérdida de masa de 18%. Previamente se veía una disminución de 3,2 % del peso, probablemente debida a pérdida de agua, ya que esta poliamida resultaba higroscópica.

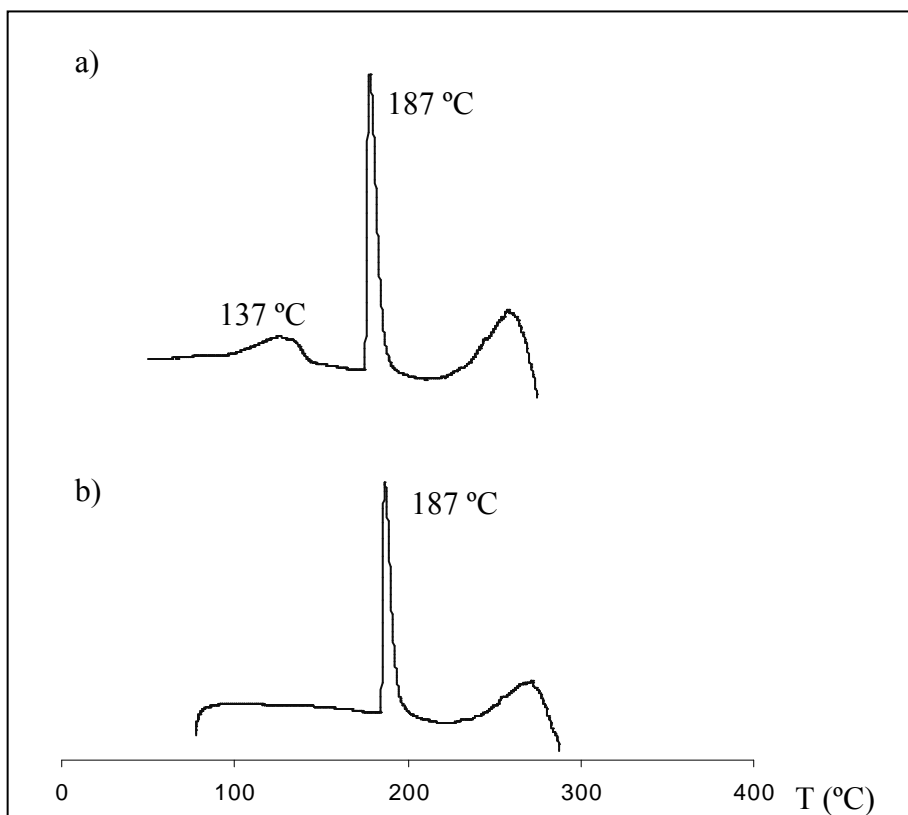


Fig. 34. Termogramas (DSC) de la poliamida 257. a) Primer ciclo de calentamiento, b) Segundo ciclo de calentamiento.

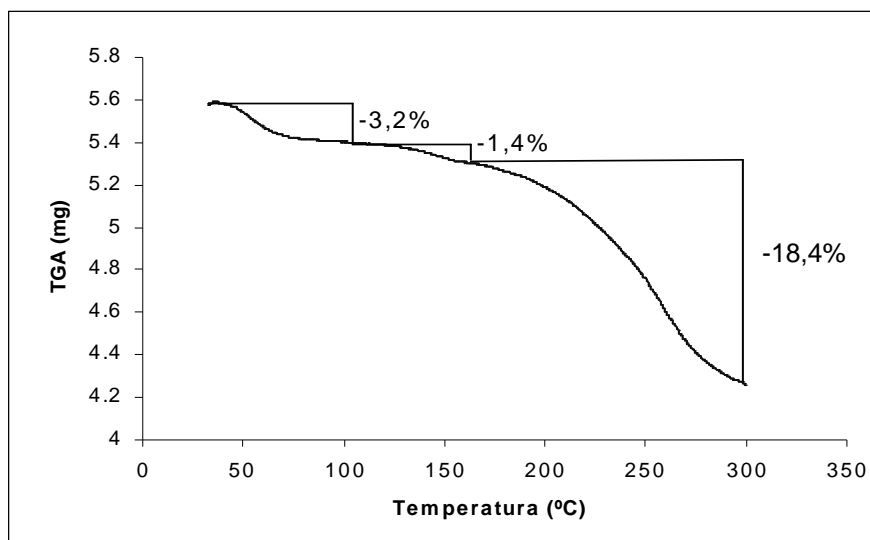


Fig. 35. Termograma de 257.

Para estudiar la cristalinidad de la poliamida **257** se realizó un estudio de espectroscopía de rayos X de polvo, en el cual se observó la presencia de varios picos indicativos de cristalinidad, y que correspondían a espaciamentos de Bragg de 9,7, 7,9, 6,5, 6,2 y 3,7 nm.

Las poliamidas **257** y **262** eran sólidos muy higroscópicos y solubles en solventes orgánicos, como cloroformo, DMF y DMSO, así como en solventes en los cuales las poliamidas comunes son solubles, como ácido fórmico y ácido dicloroacético. La solubilidad en cloroformo es notable, ya que es un comportamiento algo inusual en los nylon convencionales, pero es bastante común para poliamidas estereorregulares con estereocentros en la cadena principal.^{74,76,106} Como la solubilidad de las poliamidas quirales en cloroformo se atribuyó a la formación de estructuras helicoidales ordenadas,²⁴ se estudió la conformación de **257** en solución de CDCl₃ por espectroscopía de RMN. El desplazamiento químico de los protones de la amida es sensible a la formación de enlaces hidrógeno; estos protones experimentan un desplazamiento hacia δ mayores de acuerdo a la fuerza de los enlaces hidrógeno en que estén involucrados. En solventes orgánicos no polares, como cloroformo, amidas modelo mostraban resonancias de cerca de 6 ppm para protones NH sin enlaces hidrógeno y alrededor de 8 ppm para protones NH con enlaces hidrógeno amida-amida.¹⁰⁷ Por ejemplo, protones NH de amidas de carbopeptoides involucrados en enlaces hidrógeno mostraban δ_{NH} mayor que 8 ppm.¹⁰⁸ En el espectro de RMN-¹H de **257**, en CDCl₃ a 25°C, el protón de la amida resonaba a 7,17 ppm. Esta señal se desprotegía fuertemente (δ 8,02) cuando el espectro se realizaba en DMSO-*d*₆, indicando que los posibles enlaces hidrógeno eran lo suficientemente débiles como para que el solvente polar pueda alterarlos. Como la dependencia del desplazamiento químico del protón de la amida respecto a la temperatura puede usarse como una herramienta para detectar uniones hidrógeno,¹⁰⁹ se realizaron experimentos de RMN protónico de **257** a temperatura variable. Del gráfico de desplazamiento químico del protón de la amida en función de la temperatura en un rango de -30 °C a 40 °C (Fig. 36), se calculó la constante de temperatura reducida ($-\Delta\delta/\Delta T$). El valor bajo obtenido ($-\Delta\delta/\Delta T = 2,1$ ppb/K) indicaba que sólo ocurrían pequeños cambios en el ambiente químico de los protones NH con la temperatura.¹⁰⁷

Estos resultados sugerían que el protón de la amida de **257** presentaba muy poco o ningún enlace hidrógeno amida-amida.

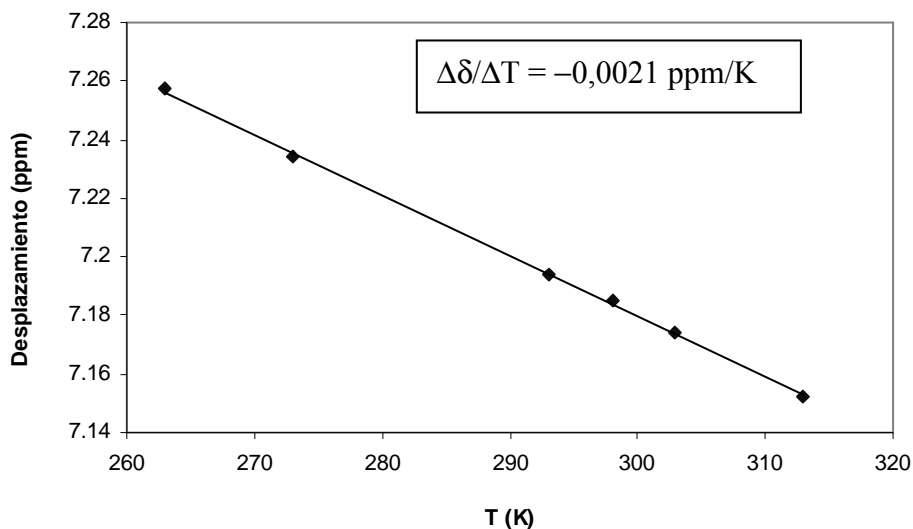


Fig. 36. Desplazamientos químicos de los NH de la poliamida **257** en función de la temperatura.

Más información estructural se obtuvo por experimentos NOESY de **257** (Fig. 37), que mostraba correlaciones del protón NH con otros protones de la cadena principal. Particularmente interesantes resultaban las correlaciones observadas entre NH-H-2 y NH-H-4. Para obtener un modelo que cumpliera con estas observaciones, se planteó en principio un ciclo tal que en esa conformación el protón de la amida se acercara a estos protones de la cadena. Entre todos los ciclos que podían formarse por enlace hidrógeno entre el NH de la amida y los grupos metoxilo, el anillo de cinco miembros que involucraba el metoxilo de C-2 del residuo adyacente es el que concuerda mejor con los datos del NOE. La formación del anillo de cinco miembros por interacción puente hidrógeno aportaba una conformación tal en la cadena que acercaba en el espacio los protones H-2, H-4, H-5 y H-6' al protón NH, justificando los NOEs observados. Además, teniendo en cuenta las constantes de acoplamiento, cada unidad repetitiva de **257** mantenía la conformación zigzag extendida como se encontró en derivados de galactosa de cadena abierta.⁹⁰

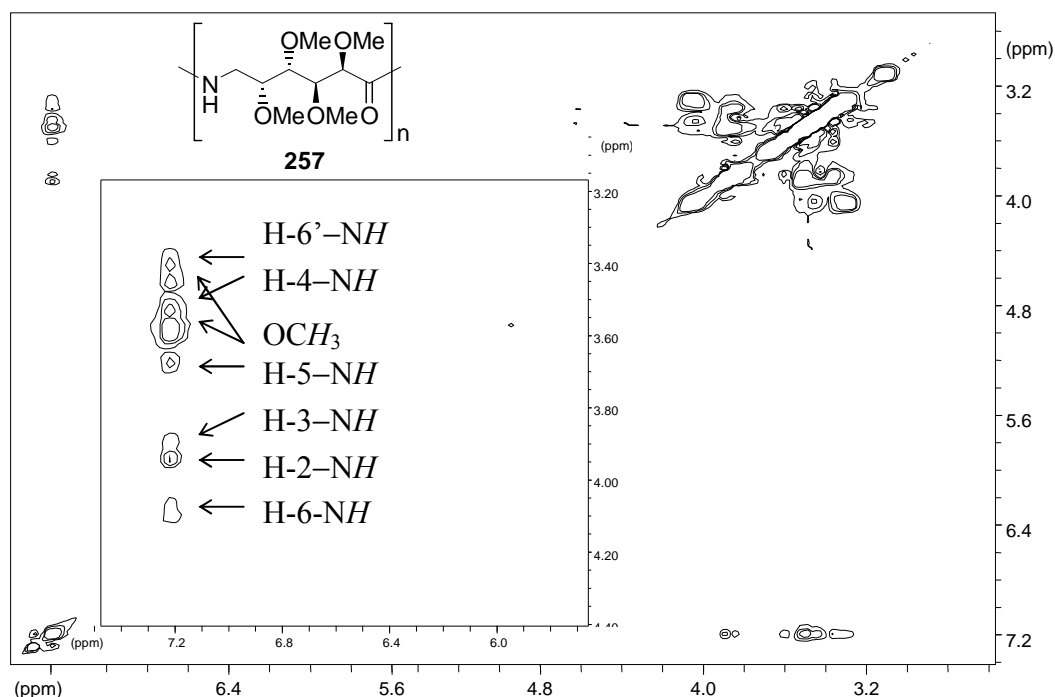


Fig. 37. NOESY (400 MHz, CDCl_3) de **257**.

Cabe destacar que la conformación propuesta para **257** (Fig. 38) explicaba la desprotección de H-6, que se desplazaba a frecuencias más altas que H-2 (vecino al carbonilo). Como se muestra en la figura, si H-6 se encuentra en el mismo plano del carbonilo experimentaría el efecto de desprotección anisotrópica de dicho grupo. En cambio, el otro protón del metileno (H-6'), que se orientaba perpendicularmente al plano del carbonilo, era el protón más protegido del espectro de **257**. Simultáneamente, los valores de las constantes de acoplamiento del protón de la amida indicaban claramente que éste estaba en una posición antiperiplanar respecto a H-6 ($J = 7,5$ Hz), mientras que respecto a H-6' la disposición era sesgada ($J = 2,9$ Hz). Estos efectos de protección-desprotección no se observaban en los precursores monoméricos como **212** o **251**, aunque ya comenzaban a hacerse evidentes en los dímeros.

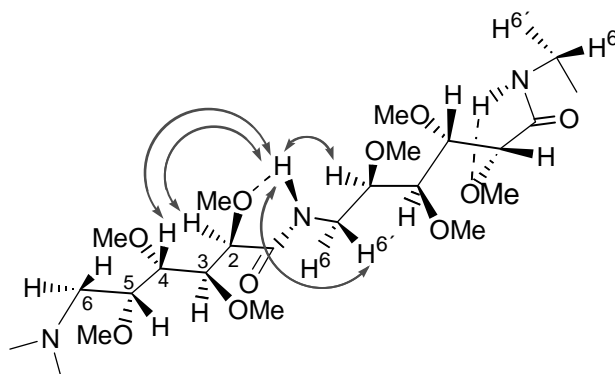


Fig. 38. Correlaciones observadas en el espectro NOESY de **257**.

En conclusión, en este capítulo se describió la síntesis de los dímeros de los ácidos per-*O*-metil-6-amino-6-desoxi-D- y L-galactónicos. Los grupos ácidos se activaron como ésteres de pentaclorofenilo. Se logró la polimerización de los dímeros **256** y **261** en solventes de distinta polaridad. Las poliamidas resultantes **257** y **262** se caracterizaron completamente. Estas poliamidas, enantioméricamente puras (no hubo isomerización durante la polimerización), resultaron solubles en una amplia variedad de solventes, incluyendo cloroformo. Estudios de conformación de **257** por espectroscopía de RMN no aportaron evidencia de que se formaran enlaces hidrógeno amida-amida. Sin embargo, una interacción débil entre el protón de la amida y el metoxilo de C-2 justificaba las observaciones experimentales. En contraste, se describió la formación de uniones hidrógeno en oligómeros lineales de isopropilidén derivados del ácido 6-amino-6-desoxi-D-galactónico.³⁷ Estos oligómeros adoptaban una estructura rígida comparable con las láminas β de péptidos, mientras que derivados del D-allonato no mostraban formación de estructuras ordenadas. Estos resultados demuestran que la conformación de polialdonamidas en solución está fuertemente influenciada por la estereoquímica y el patrón de sustitución de los aminoácidos derivados de azúcares.

CAPITULO 7

**Síntesis de galactono-1,6-lactonas sustituidas
como monómeros de poliésteres polihidroxilados**

7. Síntesis de galactono-1,6-lactonas sustituidas como monómeros de poliésteres polihidroxilados

Como se mencionó en capítulos previos de esta Tesis, se encuentran en bibliografía un buen número de trabajos en los cuales se describe la síntesis y propiedades de poliamidas estereorregulares derivadas de hidratos de carbono con diversas funcionalidades. Sin embargo, no son tan comunes los trabajos dedicados a la síntesis de poliésteres polihidroxilados derivados de dichos productos renovables. En particular, la síntesis de poliésteres tipo AB derivados de hidratos de carbono requiere la protección selectiva todos los hidroxilos del azúcar excepto uno, para lograr un polímero lineal.

Para obtener un poliéster de alto peso molecular, al igual que para la síntesis de poliamidas, es necesario activar el grupo ácido para favorecer la policondensación. En la síntesis de poliésteres tipo AB, en los cuales el grupo hidroxilo se encuentra en la misma molécula que el grupo ácido, se debe proteger el hidroxilo para efectuar la activación del ácido y luego liberarlo para la policondensación. Esta operación no es simple por la alta reactividad del grupo éster activo frente a condiciones ácidas o básicas. La formación de lactonas ha permitido solucionar este inconveniente y realizar policondensaciones eficientes, ya que el grupo éster (lactona) en el ciclo se encuentra activado para el ataque de un hidroxilo.

La síntesis de poliésteres por apertura del anillo se realiza mediante catalizadores del tipo ácido de Lewis que contienen distintos metales.⁴⁹⁻⁵¹ Dicha catálisis facilita la policondensación, la cual tiene lugar generalmente en un tiempo razonable (< 24 h) y a temperatura ambiente.

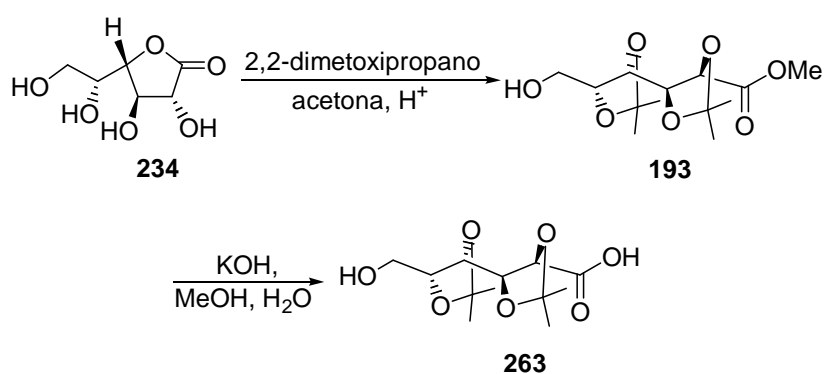
Sin embargo, pocos ejemplos se encuentran en la literatura de poliésteres funcionalizados sintetizados de esta manera. Recientemente, Jérôme^{46,47} y Hedrick⁴⁵ prepararon poliésteres a partir de ϵ -caprolactonas funcionalizadas y algunos de estos polímeros fueron derivatizados posteriormente con el objeto de obtener nuevos materiales de propiedades diversas.

En cuanto a derivados de hidratos de carbono, hemos encontrado en la literatura un sólo ejemplo de un copolímero sintetizado por este método. El copolímero aludido

fue preparado por Galbis y col.⁴⁸ mediante la reacción de la D-glucono-1,6-lactona permetilada y L-lactida en presencia de 2-etilhexanoato de estaño (SnOct₂). La inclusión del monómero derivado de azúcar en la cadena del poliéster fue muy baja (entre 1,3 y 2,2 %).

Para cumplimentar uno de los objetivos de la presente Tesis se procedió a preparar 1,6-lactonas derivadas de galactosa como monómeros para la obtención de poliésteres estereorregulares polihidroxiados. Se sintetizó en primer lugar un hidroxiaácido protegido con grupos isopropilidén.

A partir de D-galactono-1,4-lactona (**234**) se preparó el ácido 2,3:4,5-di-O-isopropilidén-D-galactónico (**193**, Esquema LXXVII). Así, por tratamiento de **234** con acetona, 2,2-dimetoxipropano y metanol en presencia de ácido *p*-toluensulfónico como catalizador, se obtuvo **193** luego de una separación por cromatografía en columna del diisopropilidén derivado análogo con el hidroxilo libre en C-4 (2,3:5,6-di-O-isopropilidén-D-galactonato de metilo).⁷³ La saponificación de **193** con KOH en condiciones estándar dio el hidroxiaácido **263**.



Esquema LXXVII

El espectro de RMN-¹H de **263** (Fig. 39.a) mostraba la señal del protón del grupo ácido como un singulete ancho centrado a 5,14 ppm, y la presencia de los metilos de los dos grupos isopropilidén entre 1,43 y 1,49 ppm. También presentaba las señales de los protones de la cadena del azúcar entre 3,52 y 4,52 ppm. Estas señales aparecían lo suficientemente separadas, de modo que el espectro admitía un análisis de primer orden. En el espectro de RMN-¹³C (Fig. 39.b) se observaba la señal correspondiente al C-6 a

62,2 ppm, a campos altos respecto a los demás carbonos, característica del grupo hidroximetilo.

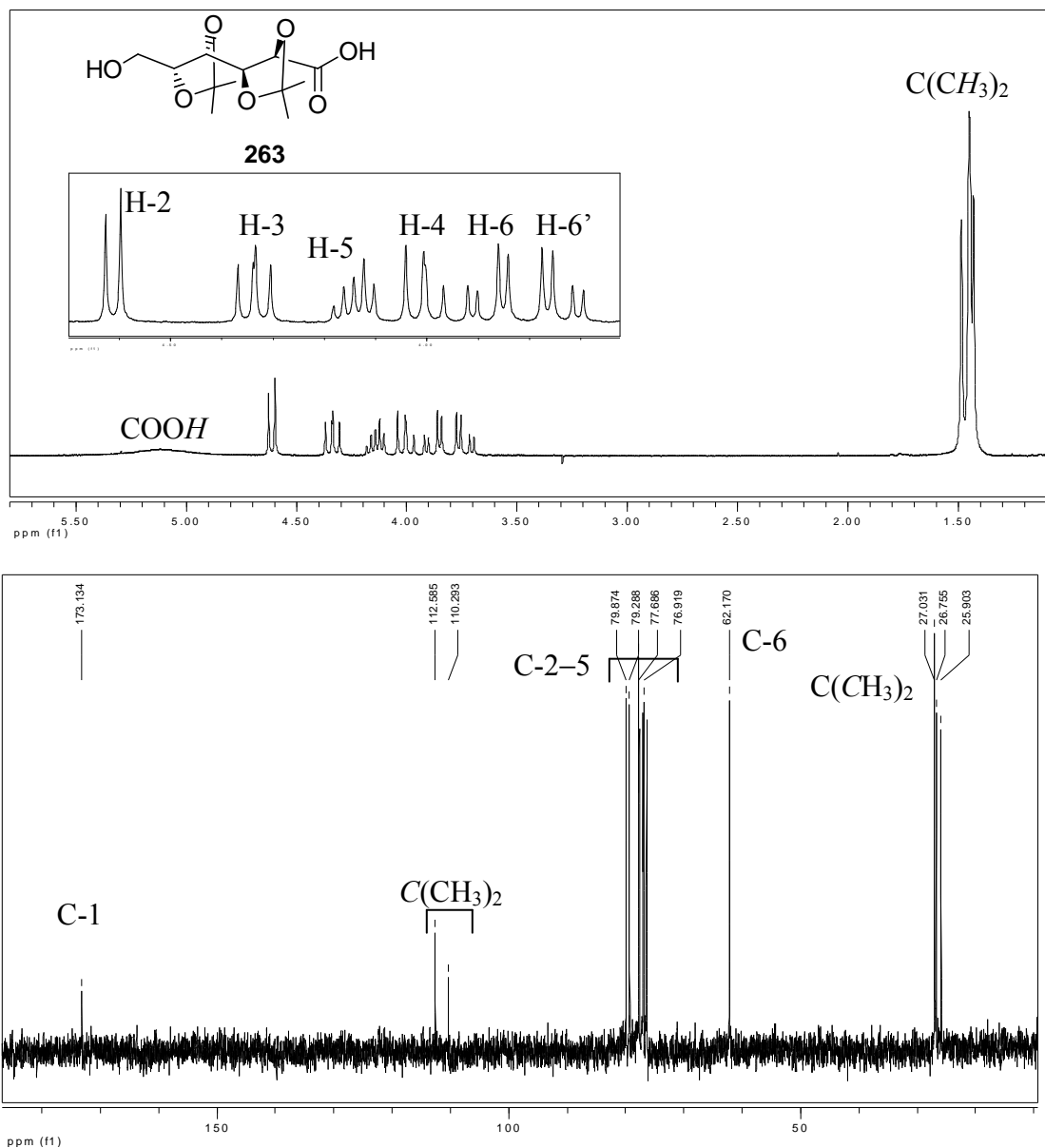
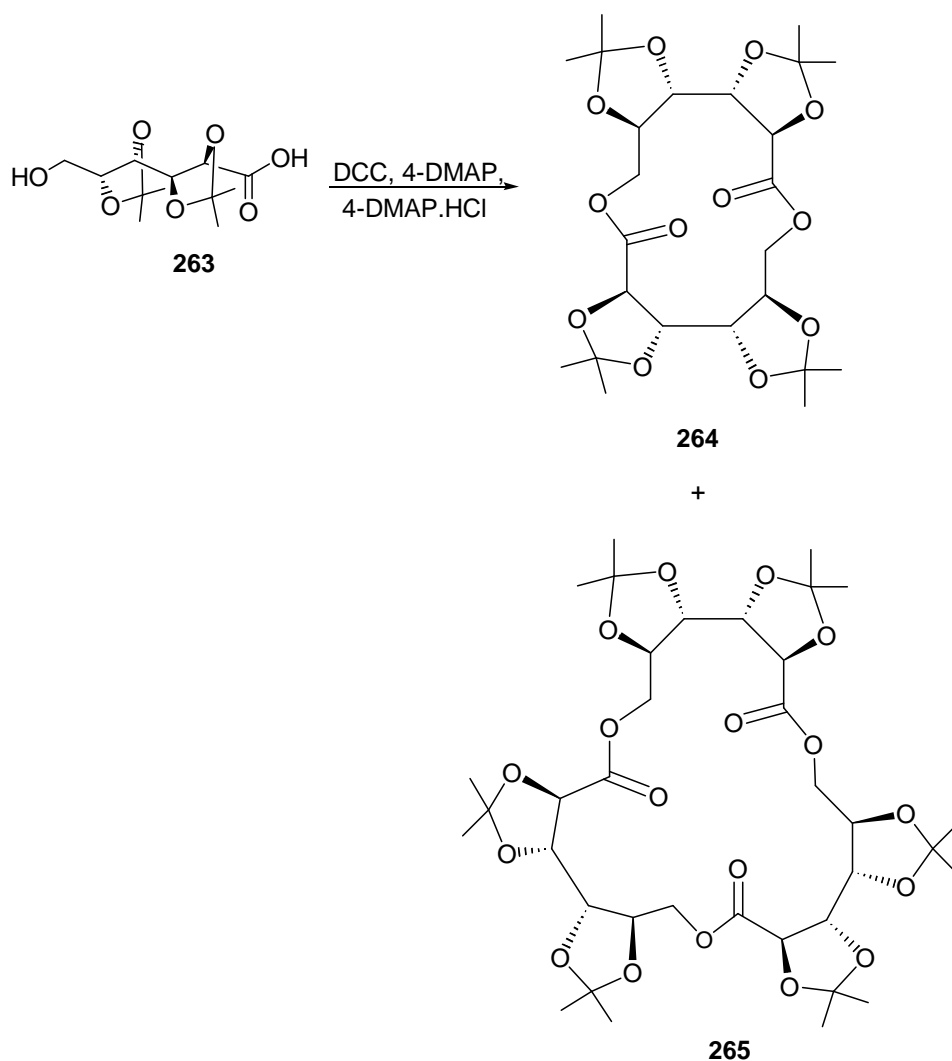


Fig. 39 a). Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **263**. b) Espectro de RMN- ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3) de **263**.

Para obtener la 1,6-lactona a partir de **263**, se trató este compuesto con DCC, 4-dimetilaminopiridina y el clorhidrato de la 4-dimetilaminopiridina, que son reactivos usuales para la formación de macrociclos.¹¹⁰ Mientras que la 4-dimetilaminopiridina

cataliza la reacción, la presencia del clorhidrato de esta base evita la formación de subproductos estables tipo *N*-acilurea que bajan el rendimiento de la lactonización.

En las condiciones de reacción indicadas, **263** condujo a dos productos mayoritarios y de mayor R_f (0,31 y 0,28) que **263** ($R_f = 0,03$). Se repitió esta reacción a mayor temperatura, observándose que el rendimiento bajaba y que aparecían productos de descomposición, lo cual sugería que los compuestos formados eran inestables frente a la temperatura. Mediante estudios de RMN- ^1H y ^{13}C y de espectrometría de masa MALDI-TOF, se asignaron a estos compuestos las estructuras **264** y **265** (Esquema LXXVIII).



Esquema LXXVIII

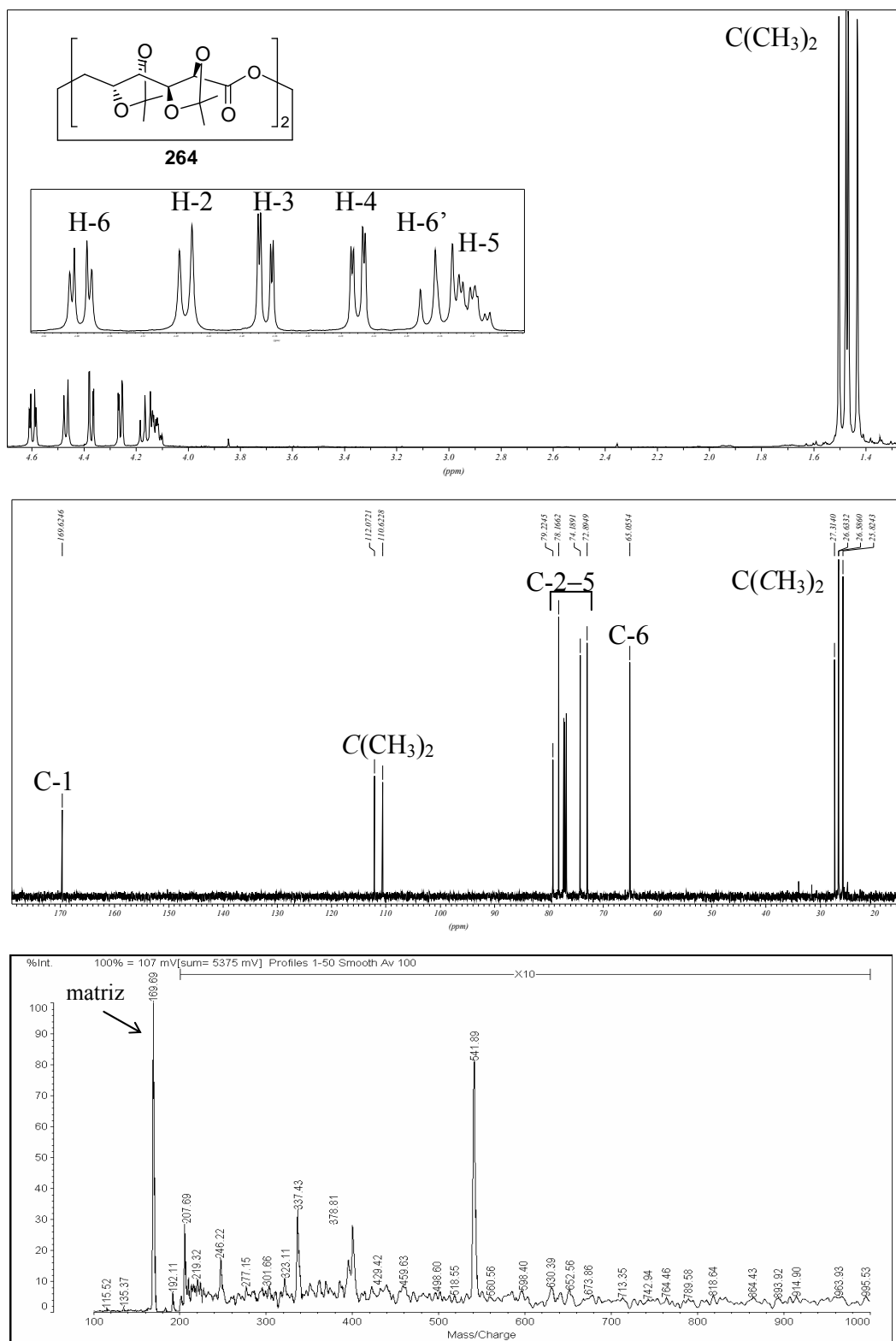


Fig.40. a) Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **264**. b) Espectro de RMN- ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3) de **264**. c) Espectro MALDI-TOF de **264**.

En el espectro de RMN-¹H de **264** (Fig. 40.a) se observaba un corrimiento de todas las señales del azúcar hacia campos más bajos (entre 4,10 y 4,70 ppm) respecto de **263**, lo cual estaba de acuerdo con la formación de un compuesto cíclico.⁸⁷ Además, las constantes de acoplamiento $J_{5,6}$ y $J_{5,6'}$ (2,7 y 8,9 Hz, respectivamente) mostraban una conformación donde los protones del C-6 se encontraban en una posición fija, ya que las constantes de acoplamiento no aparecían promediadas. En particular, la señal de H-6 era la más desplazada hacia campos bajos (0,7 ppm respecto al precursor **263**), apareciendo a campos aún más bajos que la señal del protón vecino al carbonilo (H-2), lo cual indicaba la esterificación (lactonización) de HO-6. Asimismo, como se discute más adelante, se observó un cambio en la conformación de la porción hidroxiaácido de **265**, respecto al precursor **263** indicado por el valor diferente de la constante de acoplamiento $J_{3,4}$ que cambió de 8,5 Hz en **263** a 1,6 Hz en **264**. El ligero desplazamiento de la señal de C-1 en el espectro de RMN-¹³C de **264** (Fig. 40.b) a campos más altos que en el precursor de cadena abierta estaba también en concordancia con una estructura cíclica.

La inestabilidad de **264**, al igual que **265**, frente a la temperatura se confirmó al introducir una mezcla de dichos compuestos en un cromatógrafo gaseoso acoplado a un espectrómetro de masa (impacto electrónico). En los respectivos cromatogramas se observaban varios picos provenientes de la descomposición térmica. Por lo tanto se realizó el espectro de masa de **264** por la técnica MALDI-TOF (Fig. 40.c). Este espectro mostraba un pico a m/z 541,9 correspondiente a $M + Na^+$ del dímero cíclico (teórico m/z 539,2). Se utilizó *nor*-harmano como matriz, ya que se obtenían mejores resultados que usando ácido gentísico. El medio ácido producido por esta matriz probablemente hidrolizaba los grupos isopropilidén de **264** y no se observaban señales claras en el espectro de masa.

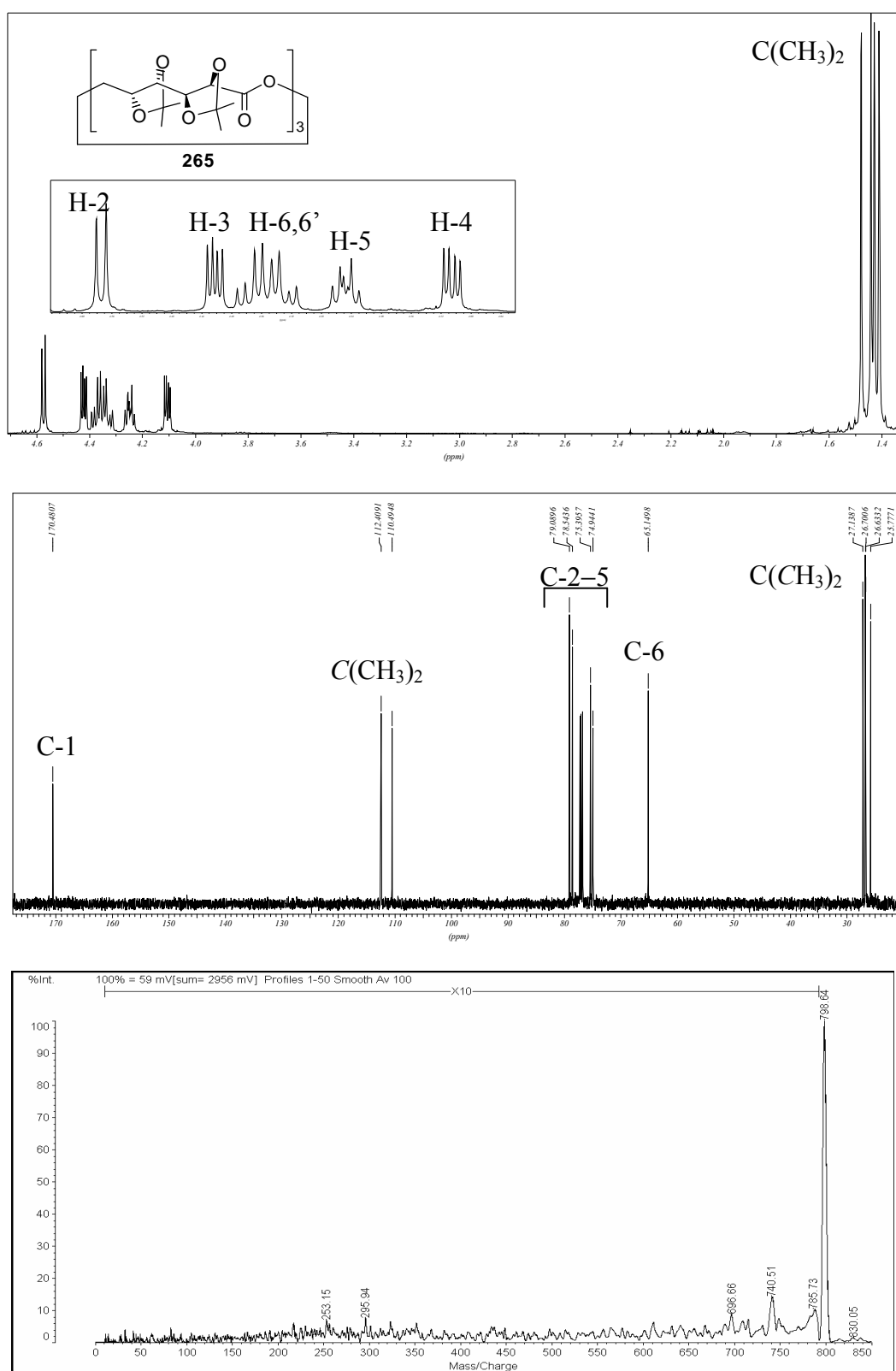


Fig. 41. a) Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **265**. b) Espectro de RMN- ^{13}C (125,7 MHz, CDCl_3) de **265**. c) Espectro de masa MALDI-TOF de **265**.

En el espectro de RMN-¹H de **265** (Fig. 41.a) se observaba también un corrimiento de todas las señales del azúcar hacia campos más bajos (entre 4,08 y 4,60 ppm) que en **263**. Como era de esperar para la esterificación de HO-6, H-6 y H-6' aparecían a valores de δ mayores (4,32 y 4,37 ppm, respectivamente) que en **263**. El espectro de RMN-¹³C (Fig. 41.b) mostraba un patrón de señales similar al de **264**, y la simplicidad de ambos espectros concordaba con una disposición simétrica de la unidad hidroxiácido en ambas moléculas.

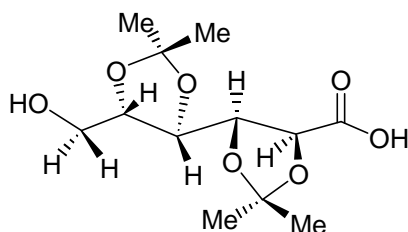
Por espectrometría de masa MALDI-TOF de **265** (Fig. 41.c) se confirmó que se trataba del trímero cíclico, ya que este espectro, utilizando *nor*-harmano como matriz, presentaba una señal a m/z 798,6, correspondiente a la especie $M + Na^+$ (teórico m/z 797,3). Con el agregado de KCl para favorecer la desorción de la matriz, la señal de m/z 798,6 desaparecía y aparecía una nueva señal a m/z 815,2, correspondiente a $M + K^+$ (teórico m/z 813,3). De la misma forma que para **264**, los espectros realizados en una matriz ácida, llevaron a la desaparición de estas señales.

De acuerdo a estos resultados, se observó que los dos ciclos dioxolano fusionados con la cadena del ácido galactónico dificultaban la monociclación de **263** y resultaba en la formación de ciclos de dos y tres unidades repetitivas (**264** y **265**, respectivamente). Estos macrociclos de 14 y 21 miembros con unidades de ácido galactónico enlazadas, presentan una estructura básica de tipo ciclodextrina. Cabe destacar que las ciclodextrinas son de gran interés por la formación de complejos de inclusión^{111,112} y por su aplicación en las industrias farmacéutica, alimenticia y cosmética.¹¹³ Algunos péptidos cíclicos derivados de hidratos de carbono, con estructura tipo ciclodextrina, mostraron actividad como inhibidores de la integrina¹¹⁴ y también encontraron aplicación en la síntesis de nanotubos.^{115,116}

Resulta interesante comparar estos resultados con los descriptos previamente en el capítulo 5. En el mismo se informaba la formación de un trímero cíclico (**242**) en el intento de polimerizar el aminoácido activado **241**. También Fleet y colaboradores³⁶ habían observado la formación de oligómeros cíclicos (el trímero mayoritario) en la ciclización del ácido 6-amino-6-desoxi-2:3,4:5-di-*O*-isopropilidén-D-galactónico (**243**). Parece razonable considerar que la formación de ciclos más grandes y más flexibles¹¹⁷

permitiría liberar la tensión del anillo respecto de la lactona de siete miembros con dos grupos dioxolano fusionados.

La simple inspección de las constantes de acoplamiento en los espectros de RMN protónicos de los productos **263**, **264** y **265** muestran cambios conformacionales importantes al pasar de uno a otro (Tabla 2). Así, mientras $J_{2,3}$ y $J_{4,5}$ presentan valores consistentes con hidrógenos anti del ciclo dioxolano, el valor de la constante de acoplamiento entre H-3 y H-4 ($J_{3,4}$) es muy sensible a cambios conformacionales. Un valor relativamente grande de $J_{3,4}$ indica una disposición anti diaxial de H-3 y H-4, y en consecuencia un predominio de la conformación planar zigzag, característica de compuestos de configuración *galacto*.¹⁴ Este es el caso de **263**, cuya $J_{3,4}$ (8,5 Hz) concuerda con el predominio del conformero planar extendido en solución (Esquema LXXIX). Los valores de J se encuentran algo disminuidos respecto de los esperados por las restricciones que imponen a la molécula los dos ciclos dioxolano fusionados a la cadena hidrocarbonada del ácido aldónico. En esta conformación los dos anillos isopropilidén se encuentran anti (conformación *s-trans*) respecto del enlace C-3-C-4. En contraposición el valor de $J_{3,4}$ (1,6 Hz) en **264** indica una disposición gauche entre H-3 y H-4 y una orientación cis (*s-cis*) para los anillos isopropilidén respecto del enlace C-3-C-4. Esta conformación es requerida, como se muestra en el esquema LXXVIII, para que las dos unidades de ácido aldónico puedan formar el macrociclo de **264**.



Esquema LXXIX

En el caso del macrociclo de 21 miembros **265** (Esquema LXXVIII) la flexibilidad de la molécula es mayor, por aumentar el tamaño del anillo y el valor de $J_{3,4}$ (3,5 Hz) aparece promediado respecto del observado para **263** y **264**. El hecho de que la

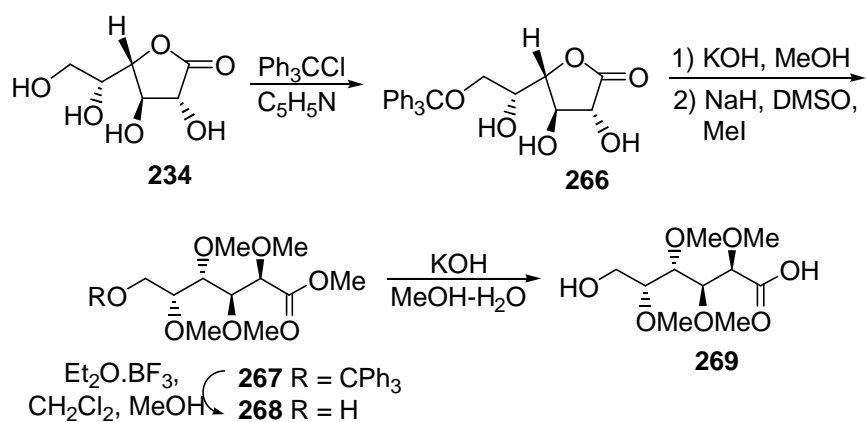
libertad conformacional de la unidad ácido galactónico esté más restringida en **264** se refleja también en las constantes de acoplamiento de H-5 con H-6 y H-6'. Sus valores muestran claramente que H-6 es gauche a H-5 ($J_{5,6} = 2,8$ Hz), mientras que H-6' es anti respecto a H-5 ($J_{5,6'} = 8,9$ Hz). Dichas constantes de acoplamiento aparecen promediadas en **263** y **265**, lo cual sugiere cierto grado de inestabilidad conformacional para el enlace C-5–C-6 en estos compuestos.

Compuesto	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{5,6'}$	$J_{6,6'}$
263	5,8	6,8	7,7	3,7	4,3	12,0
264	7,6	1,6	7,2	2,8	8,9	10,5
265	6,6	3,5	7,4	5,3	5,0	11,6

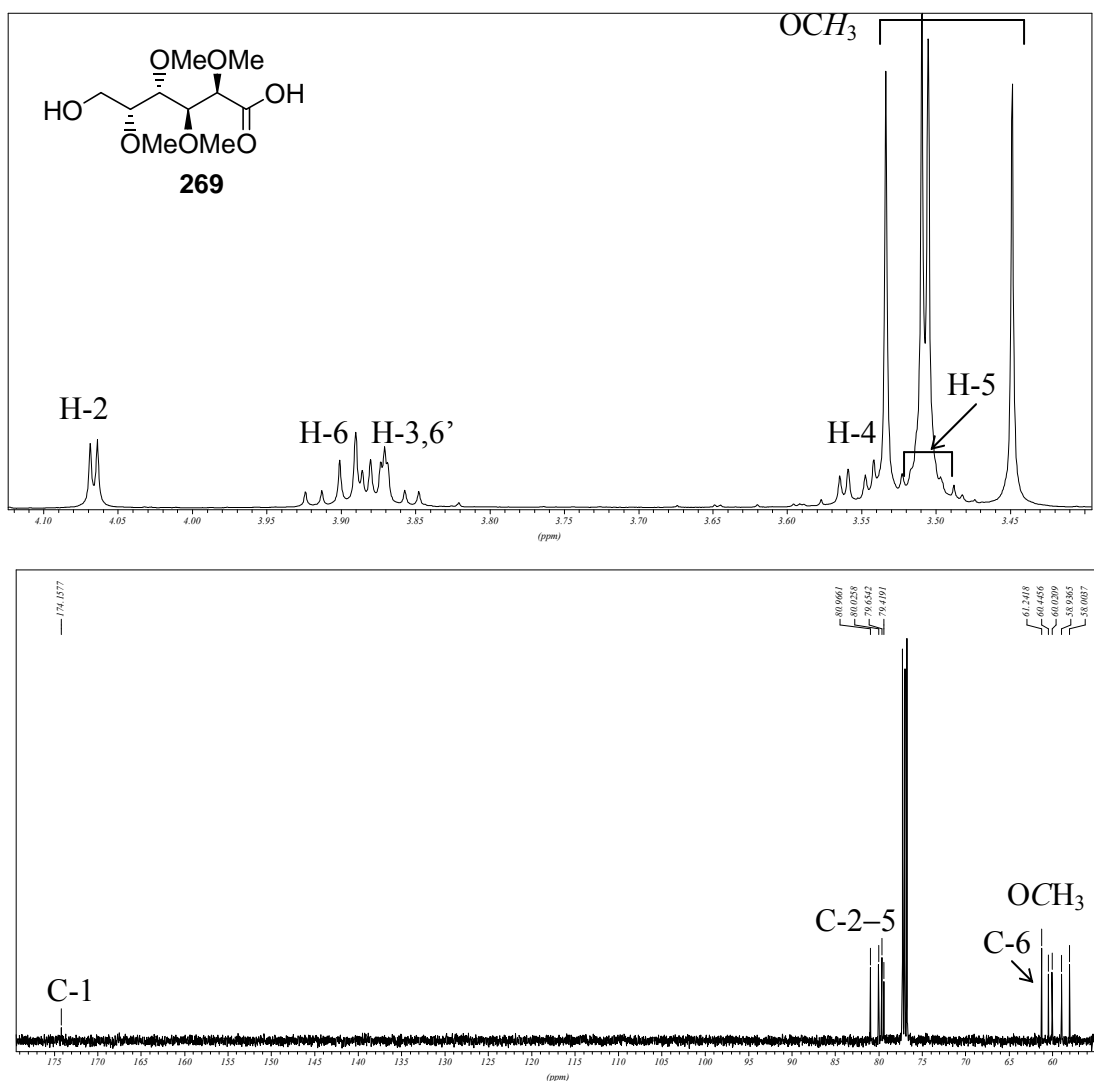
Tabla 2. Constantes de acoplamiento (J) de los compuestos **263**, **264** y **265**.

En vista de los resultados obtenidos en la lactonización de **263**, se decidió estudiar la ϵ -lactonización de un compuesto conformacionalmente más flexible, seleccionándose el ácido 2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico (**269**) como precursor de la ϵ -lactona. Se consideró que los sustituyentes metilo proveerían mayor libertad conformacional y la formación del monómero cíclico sería más factible.

Aprovechando que la síntesis de 6-*O*-tritol-L-galactono-1,4-lactona (**220**) a partir de la L-galactono-1,4-lactona daba buenos rendimientos a escala multigramo, se repitió esta reacción con **234**, el análogo de la serie D (Esquema LXXX). Se preparó así el derivado 6-*O*-tritol **266**, el cual se metiló por el método ya descrito para su enantiómero para dar el derivado permetilado **267**. Por hidrólisis con trifluoruro de boro eterato del grupo tritilo de **267** se obtuvo **268**. La hidrólisis del éster metílico de **268** en medio básico dio el hidroxiaácido **269**, precursor de una 1,6-galactonolactona permetilada.



Esquema LXXX



En el espectro de RMN-¹H de **269** (Fig. 42.a) se observaba el patrón de constantes de acoplamiento que presentaban los productos metilados ya descritos en los capítulos anteriores, que indicaba una conformación zigzag planar de la molécula. Es decir, $J_{2,3}$ y $J_{4,5}$ tenían valores pequeños (2,5 y 2,8 Hz, respectivamente) y $J_{3,4}$ era bastante más grande (8,6 Hz), mientras que las constantes de acoplamiento entre H-5 y H-6,6' daban valores promediados. En el espectro de RMN-¹³C de **269** (Fig. 42.b) se observaban las señales esperadas para los carbonos del azúcar (entre 79,4 y 81,0 ppm), el C-6 daba la señal del metileno unido a oxígeno (61,2 ppm), las señales de los cuatro metilos aparecían entre 58,0 y 60,4 ppm y la señal del carbonilo del ácido a 174,2 ppm.

Una vez caracterizado este precursor, se realizó la reacción de ciclación mediante el procedimiento ya descrito para **263**. En este caso se obtuvo un único producto de mayor movilidad cromatográfica que **269** (Esquema LXXXI) que se purificó por columna de sílica gel y se caracterizó como la ϵ -lactona **270**.

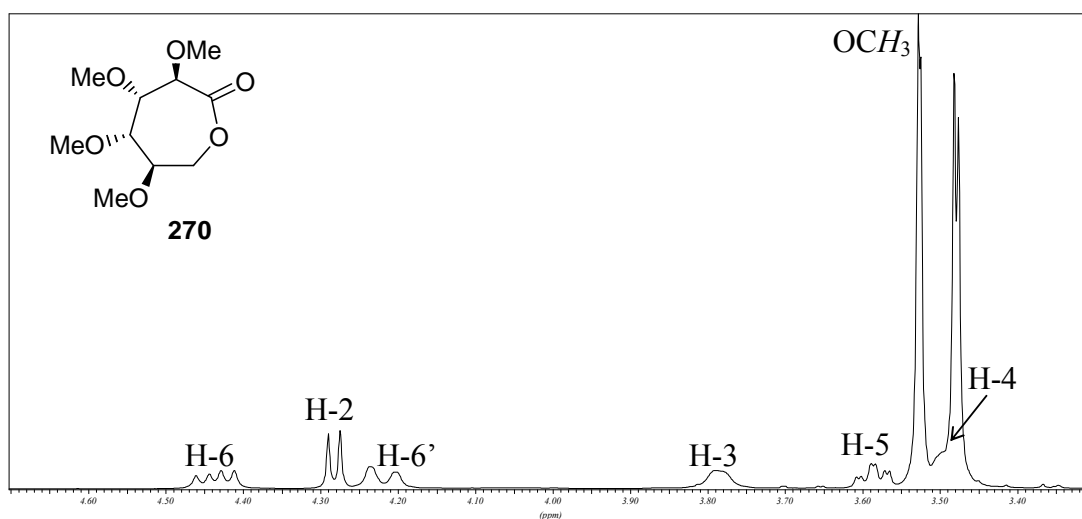
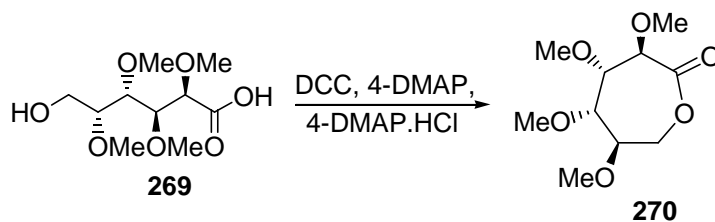


Fig. 43. a) Espectro de RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) de **270**.

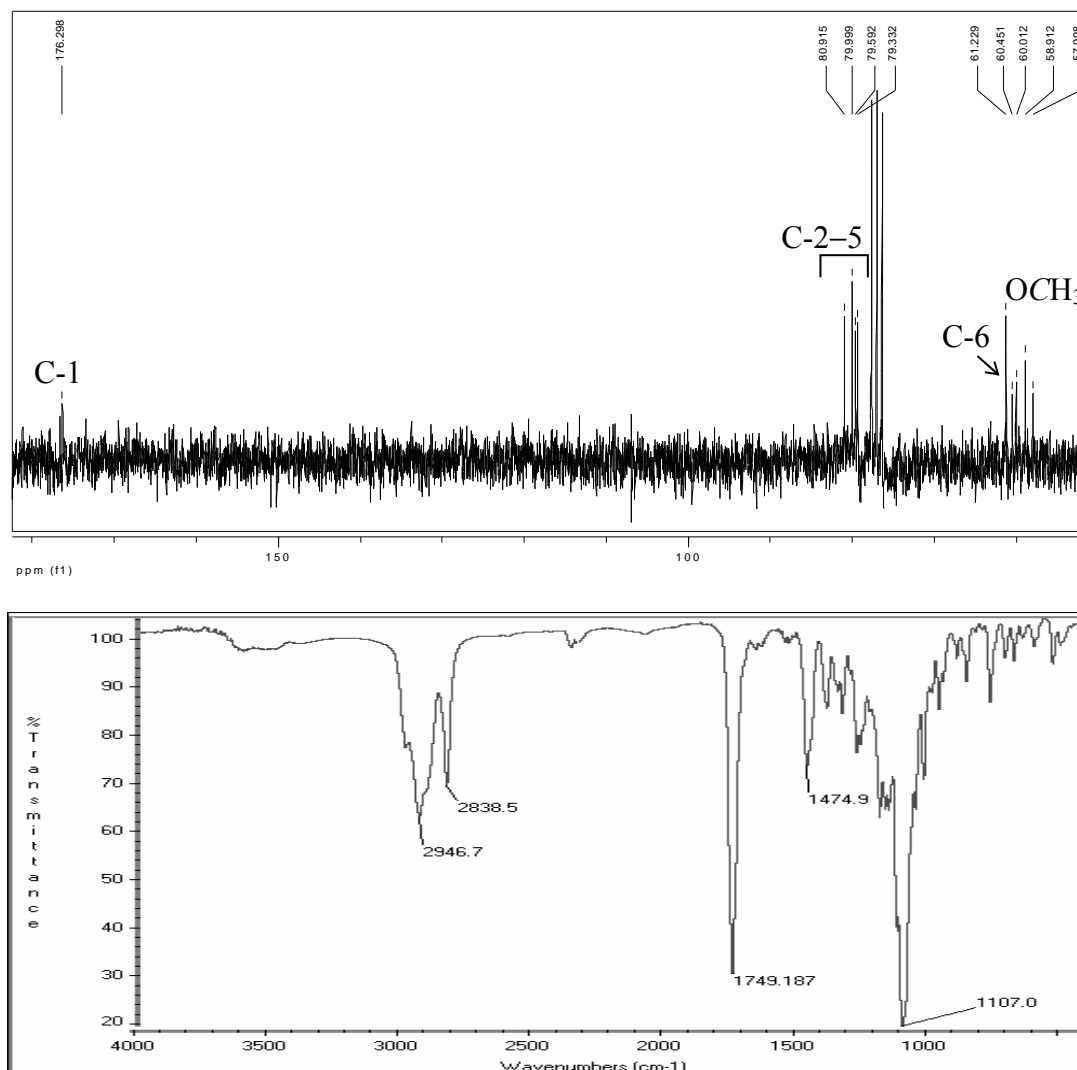


Fig. 43. b) Espectro de RMN-¹³C (125,7 MHz, CDCl₃) de **270**. c) Espectro IR de **270**.

En el espectro de RMN-¹H de **270** (Fig. 43.a) se observaba el corrimiento de todas las señales hacia campos bajos (entre 3,55 y 4,50 ppm), como se observa comúnmente para la formación de un ciclo. La señal de H-6 aparecía a campos más bajos que H-2, vecino al carbonilo, como sucedía en **264**. El espectro de RMN-¹³C de **270** se muestra en la figura 43.b. En el espectro IR de **270** (Fig. 43.c) se observaba la señal correspondiente al carbonilo (1749 cm⁻¹) que estaba en concordancia con la presencia de una lactona cíclica de 7 miembros, pues la ε-caprolactona presenta una absorción similar a 1740 cm⁻¹.

Para confirmar la estructura de **270** se realizó un análisis por espectrometría de masa MALDI-TOF y por impacto electrónico. El espectro MALDI-TOF de **270** con

ácido gentísico como matriz (Fig. 44) presentaba una señal a m/z 256,5 correspondiente al ion $M + Na^+$ (teórico m/z 257,2) lo cual aseguraba que este producto cíclico estaba constituido por una unidad monomérica del derivado del ácido galactónico. Debido a la estabilidad de este compuesto frente al medio ácido, en comparación con los compuestos **264** y **265** que presentaban grupos isopropilidén en sus moléculas, se pudo observar una señal clara del ión molecular cuando se empleó una matriz ácida.

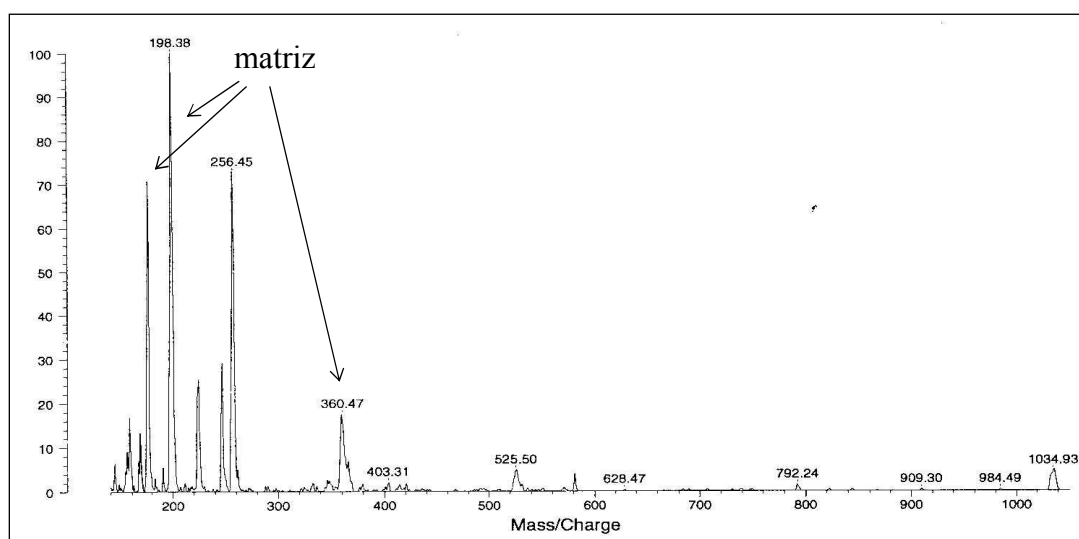


Fig. 44. Espectro de masa MALDI-TOF de **270**

En el cromatograma obtenido por CG-EM (Fig. 45.a) se observaba una sola señal, la cual correspondía al espectro de masa de la Fig. 45.b. Por impacto electrónico no se observó el ion molecular, sin embargo el pico de mayor m/z (203) provendría de la pérdida de 31 unidades de masa, correspondiente a un metoxilo, probablemente el de C-2 que generaría un radical estabilizado por el carbonilo (Fig 45.c). Se observaban también dos fragmentos importantes a m/z 88 y 146, que se originarían por las fragmentaciones mostradas en la figura 43.c. El fragmento de m/z 146 perdería un grupo metoxilo para dar m/z 114, o un metilo para dar m/z 131. La ruptura de los enlaces C-4–C-5 y del enlace C-6–O justificarían la pérdida de 58 unidades de masa y la formación de los iones de m/z 176 y m/z 58.

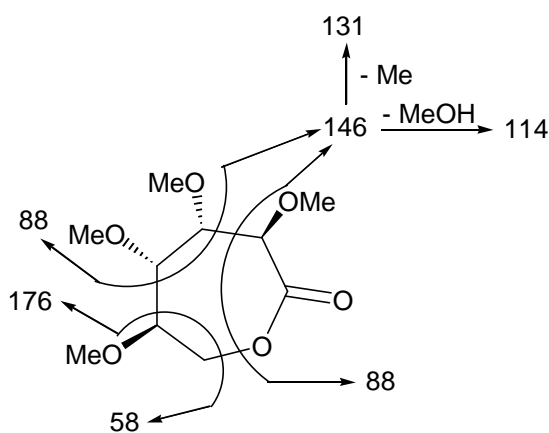
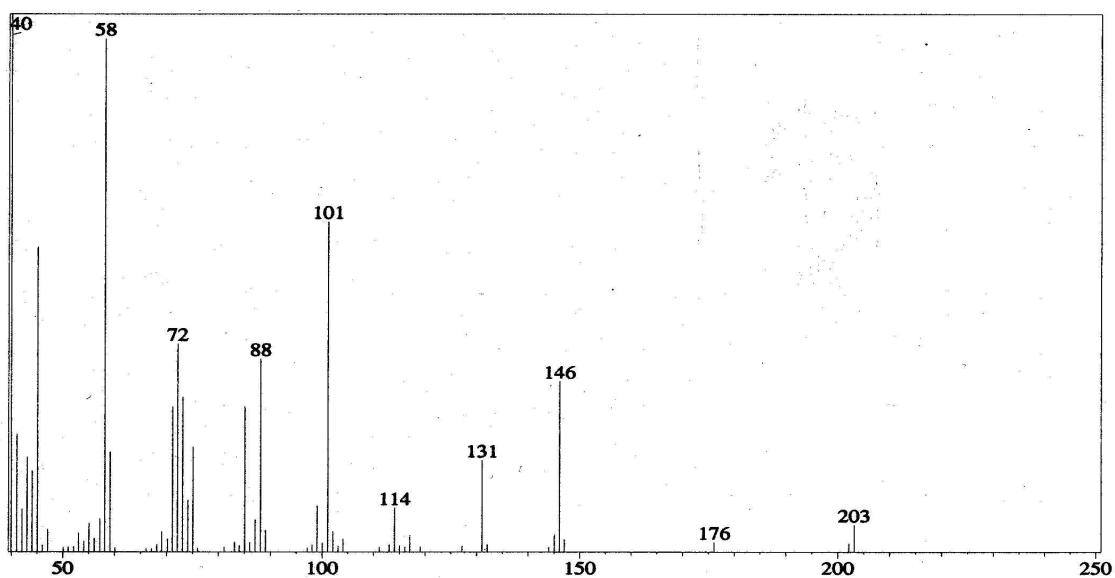
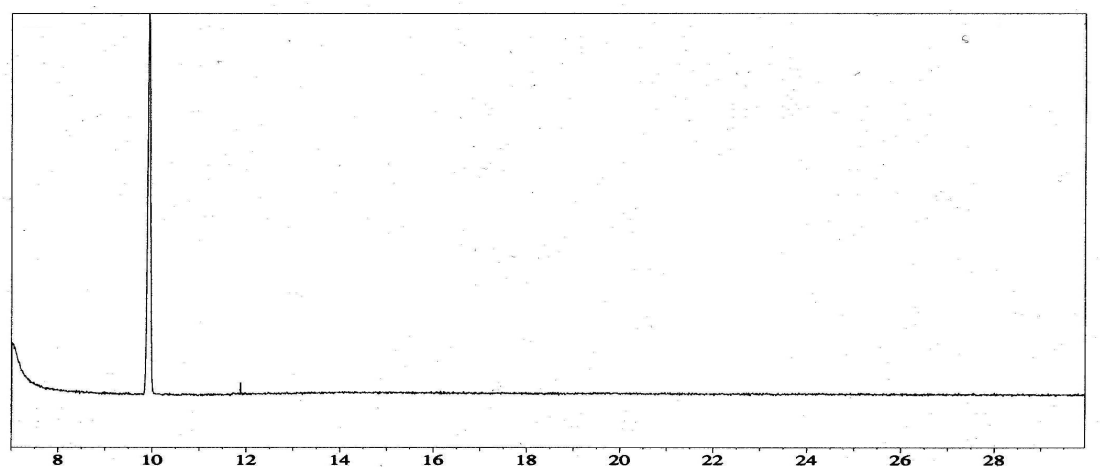
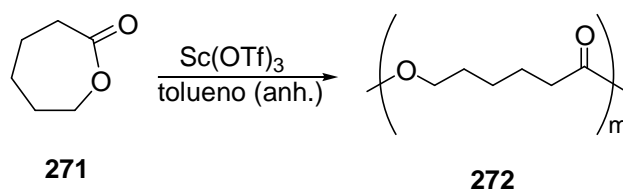
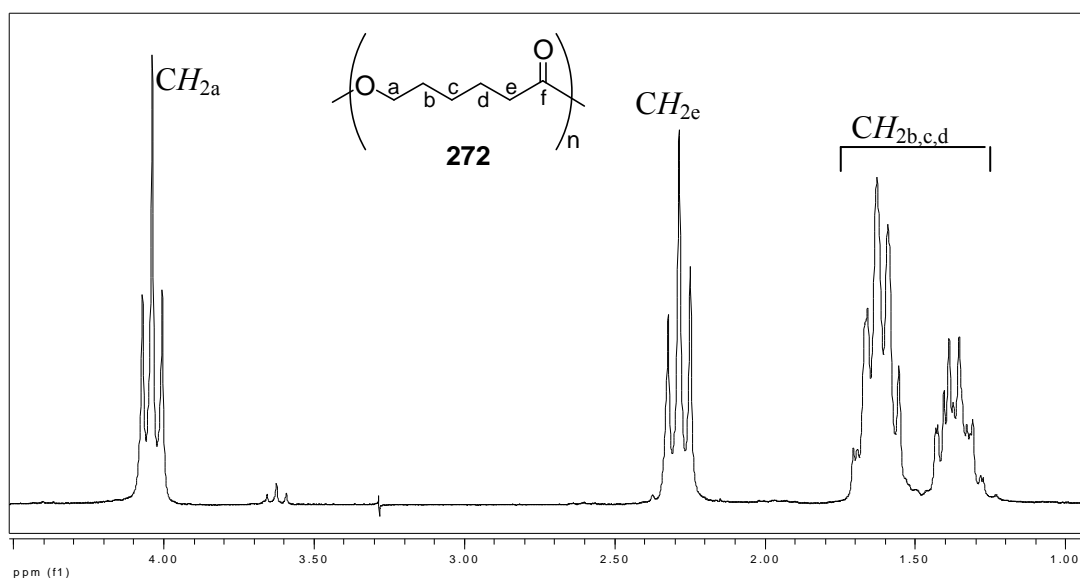


Fig. 45. a) Cromatograma (CG) de 270. b) Espectro de masa por impacto electrónico (IE).
c) Esquema de fragmentación de 270.

Se realizó un ensayo preliminar de homopolimerización de **270** catalizada por $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ o por $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, sin embargo en ninguno de los casos se obtuvo un producto polimérico. La reacción se siguió por cromatografía en capa delgada observándose que la lactona de partida (**270**) seguía siendo el compuesto mayoritario en la mezcla de reacción. Se realizó una prueba de polimerización de la ϵ -caprolactona comercial (**271**) y se observó que con $\text{Al}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ no se obtenía el polímero aún después de purificar el catalizador por destilación a presión reducida. Sin embargo, usando $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ como catalizador y tolueno anhidro como solvente se obtuvo la policaprolactona **272**⁵⁰ a partir de **271** (Esquema LXXXII). El espectro de RMN-¹H de **272** (Fig. 46.a) mostraba el triplete del metileno unido a oxígeno a 4,06 ppm y el triplete del metileno vecino al carbonilo a 2,31 ppm. El resto de las señales aparecían entre 1,75 y 1,30 ppm. A 3,65 ppm se observaba un triplete correspondiente al grupo hidroximetilo del hidroxiácido terminal del polímero. Por integración de estas señales se estimó un peso molecular de 2900 para **272**.



Esquema LXXXII

Fig. 46. a) Espectro de RMN-¹H (500 MHz, CDCl_3) de **272**.

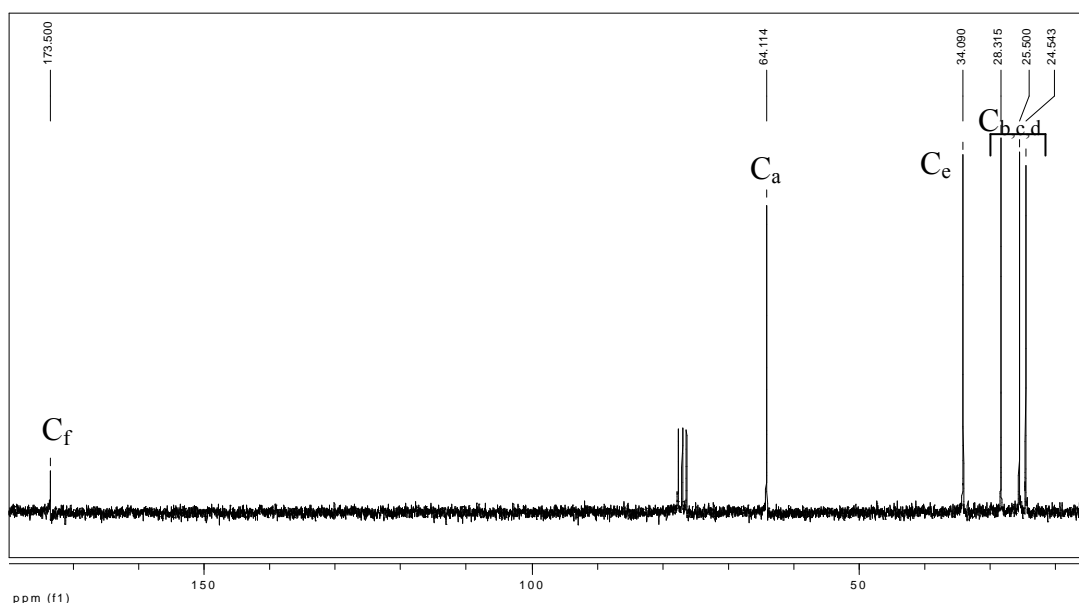
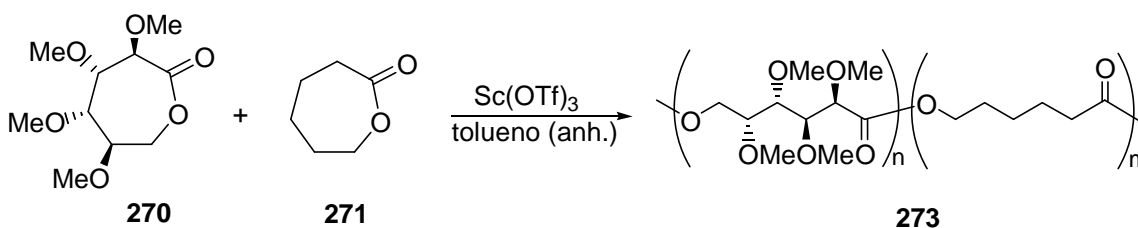


Fig. 46. b) Espectro de RMN- ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) de **272**.

Debido a que la polimerización por apertura del anillo de la ϵ -caprolactona daba buenos resultados usando $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ como catalizador en una suspensión de tolueno, se intentó la copolimerización de la ϵ -lactona **270** con caprolactona (**271**) en las mismas condiciones (Esquema LXXXIII). La presencia de un comonómero con una cadena alifática no sustituida daría mayor flexibilidad al polímero. La copolimerización de **270** con ϵ -caprolactona (**271**) se obtuvo un material polimérico como un jarabe, el cual se purificó por dilución en tolueno y posteriores lavados con agua. La fase orgánica se secó y se evaporó, y el residuo obtenido se lavó con hexano para separar los restos del monómero que podían haber quedado en la mezcla de reacción. El producto obtenido se estudió por RMN- ^1H y ^{13}C .



Esquema LXXXIII

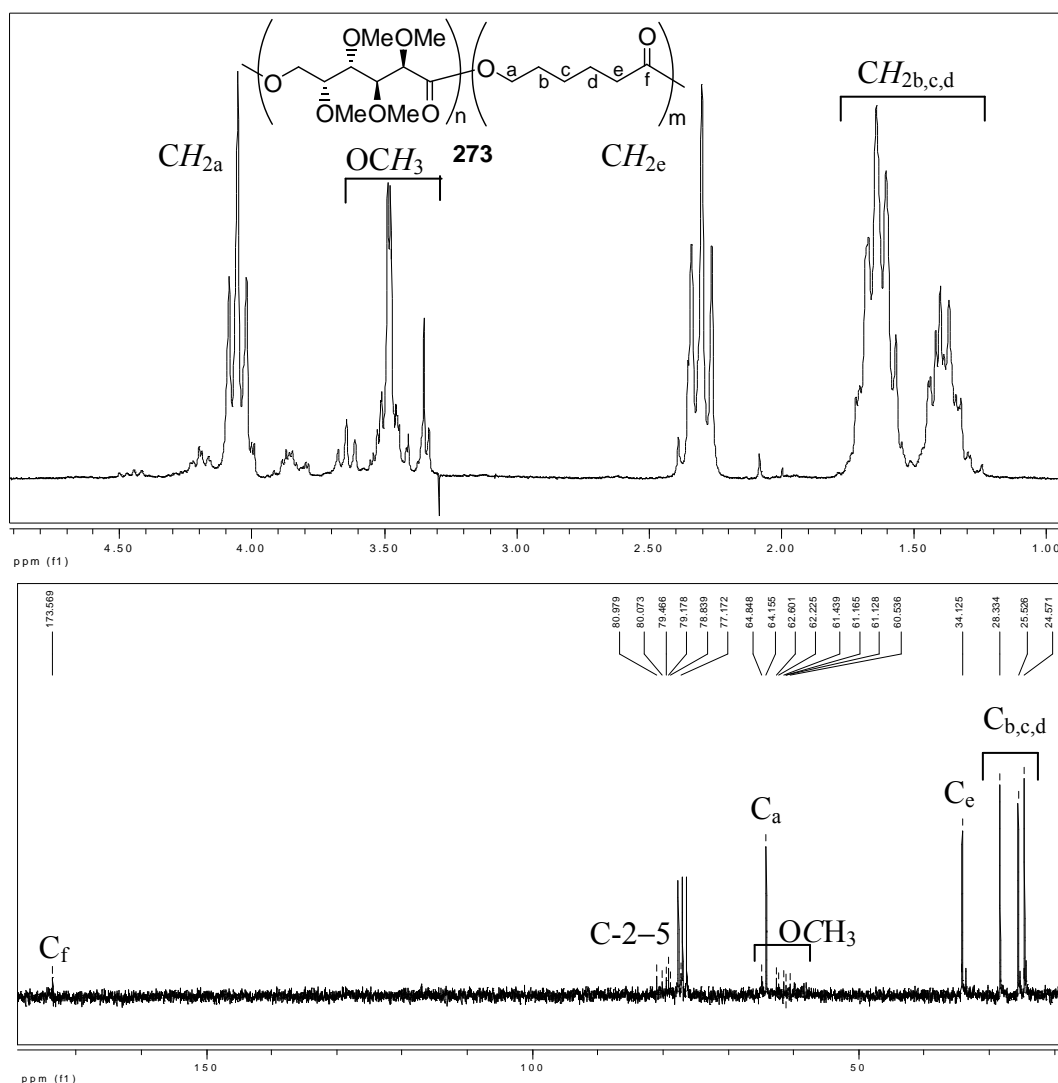


Fig. 47. a) Espectro de RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **273**. b) Espectro de RMN- ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) de **273**.

En el espectro de RMN- ^1H de **273** (Fig. 47.a) aparecían las señales correspondientes a la policaprolactona (Fig. 46.a) en mayor proporción que las señales del comonomero hidroxiaácido per-*O*-metilado, cuyas señales 3,30 y 4,30 ppm, región limpia en el espectro de **272**. Mediante una integración de las señales de los grupo *O*-metilo del azúcar (entre 3,30 y 3,55 ppm) se pudo obtener una aproximación de la cantidad de **270** incorporada al polímero. Se encontró un valor de una unidad de **270** cada siete unidades de caprolactona (~ 10% de incorporación). En el espectro de RMN- ^{13}C (Fig. 47.b) de **273** se observaban las señales de los carbonos provenientes del comonomero **270** entre 77,1 y 81,0 ppm. En esta región aparecían más señales que las

esperadas para una unidad repetitiva regular. Esto se atribuyó a la posición que ocuparía **270** en el polímero, ya que puede estar en los extremos (extremo ácido o hidroxilo) o bien incluido en la cadena, por lo cual se observaría un mayor número de señales por los entornos químicos distintos.

La copolimerización se repitió cambiando la proporción inicial de los comonómeros **270** y **271** y se verificó que la proporción de **270** incorporada al polímero no dependía de la proporción de los comonómeros iniciales.

Al igual que para el homopolímero **272**, se estimó el peso molecular de **273** por integración de la señal de los metilenos de la caprolactona incorporada a la cadena y la señal del hidroximetilo terminal (δ 3,65). El peso molecular se calculó en 1500. Se observó una disminución en el peso molecular del polímero respecto a la homopolimerización de la caprolactona. El mecanismo de la policondensación catalizada por $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ implica la coordinación del metal al oxígeno del carbonilo de la lactona.⁵⁰ Probablemente, en el caso de derivados de azúcares, exista una competencia de los metoxilos por la coordinación con el metal disminuyendo la proporción del catalizador libre para producir la apertura de la lactona. Cabe aclarar que no es conveniente incrementar la cantidad del catalizador para compensar este efecto ya que al aumentar el número de moles de catalizador por mol de lactona se induce la iniciación catiónica de un mayor número de cadenas, con la consiguiente disminución del peso molecular del polímero generado. También, la relativamente baja incorporación de unidades polihidroximetiladas en el copolímero sugiere una mayor reactividad para la apertura por ataque del hidroxilo del monómero caprolactona (**271**) respecto de **270**.

Como conclusión de este trabajo preliminar sobre la síntesis de poliésteres funcionalizados merece destacarse que este es uno de los trabajos pioneros en esta temática. En el mismo se ha logrado sintetizar una 1,6-lactona de 7 miembros derivada de un hidrato de carbono, estructura novedosa en comparación con el elevado número de 1,4- y 1,5-aldonolactonas, de reactividades y métodos de preparación conocidos.⁵⁸ Asimismo, se ha conseguido incorporar esta 1,6-lactona altamente derivatizada en un copolímero con caprolactona. Si bien la incorporación ha sido moderada, este resultado es alentador para estudiar en el futuro otros catalizadores y condiciones para la polimerización.

EXPERIMENTAL

8. Parte experimental

8.1. Métodos generales

Los puntos de fusión se fueron determinaron con un aparato Fisher-Johns y no están corregidos.

Las cromatografías en capa delgada analítica (CCD) se realizaron en placas de aluminio cubiertas de sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck) de 0,2 mm de espesor. Las mismas se revelaron por exposición a luz UV de 254 nm y/o por inmersión en una solución de ácido sulfúrico 5% en etanol, que contenía 0,5% de p-anisaldehído y posterior calentamiento. Para las cromatografías en columna se utilizó como fase fija sílica gel 60 (malla 230-400, Merck). Los solventes de elución se indican en cada caso.

Los poderes rotatorios se midieron en un polarímetro digital Perkin-Elmer modelo 343 en celdas de 1 dm de longitud a 25 °C con la concentración y los solventes indicados en cada caso particular.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se adquirieron en un espectrómetro Bruker AC 200 o Bruker AMX-500 según se especifica. Para las soluciones en CDCl₃ se usó TMS como estándar interno. Los espectros de RMN-¹H fueron completamente asignados mediante experimentos COSY 2D. Para asignar los espectros de RMN-¹³C se realizaron experimentos DEPT. Los experimentos de RMN 400 MHz a diferentes temperaturas se realizaron en el INTI (Instituto Nacional de Tecnología Industrial) en un equipo Bruker DPX-400.

Para la CG-EM se utilizó un cromatógrafo gaseoso GC17A acoplado a un espectrómetro de masa GCMS QP5050A (Shimadzu), a un potencial de ionización de 70 eV. Condiciones: temperatura del inyector 240 °C, temperatura de interfase 270 °C, temperatura del horno desde 150 °C a 10 °C/min hasta 250 °C (20 min), relación de split 90:1, flujo total 20 mL/min, flujo de la columna 0,2 mL/min. El espectrómetro de masa su utilizó en modo scan (40-500 uma).

Los estudios por MALDI-TOF se realizaron en el College of Agriculture de la Universidad de Ehime (Japón) en un espectrómetro de masa Shimadzu Kratos, Kompact

MALDI 4 (TOF), equipado con láser de nitrógeno (337 nm), con matriz de *nor*-harmano o ácido gentísico, según se especifica.

La cromatografía de permeación por geles se realizó a temperatura ambiente en un equipo Waters equipado con un detector de índice de refracción (Waters 2414) y una columna Styragel HR (7,8 x 300 mm, Waters), se utilizó THF como fase móvil. Para mejorar la solubilidad de las poliamidas en este solvente se trifluoroacetilaron por el método de Schulz et al.¹⁰² Se usó un flujo de 1 mL/min y se calibraron con estándares de poliestireno monodisperso.

Los puntos de fusión de las poliamidas se midieron por calorimetría diferencial de barrido en un equipo Shimadzu DSC-50, calibrado con alúmina. Muestras de 2-3 mg se calentaron a una velocidad de 10 °C/min y luego se enfriaron a temperatura ambiente. La temperatura del máximo del pico se tomó como temperatura de fusión.

Los espectros infrarrojos (IR) se realizaron en un espectrómetro FT-IR Nicolet 510P en pastillas de KBr, excepto cuando se indiquen otras condiciones.

Los microanálisis de los productos nuevos fueron realizados por UMYMFOR-CONICET-FCEN y en algunos casos, por Atlantic Microlab (Atlanta, Georgia, EUA).

La difracción de rayos X se realizó sobre polvos en un difractómetro Siemens D5000, para radiación Cu ($\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) con filtro de grafito.

8.2. Purificación de solventes

Todos los solventes se purificaron por destilación. En algunos casos requirieron un tratamiento adicional para poder emplearlos en las reacciones en condiciones anhidras, como se indica a continuación.

Diclorometano y cloroformo: se secaron por reflujo sobre P_2O_5 durante 2 h y luego se destilaron. Se guardaron sobre tamices moleculares de 3Å.

Acetato de etilo: se secó por reflujo sobre P_2O_5 durante 2 h y luego se destiló. Se guardó sobre tamices moleculares de 4Å.

Metanol: se secó por tratamiento con Mg/I_2 , se reflujo durante 1 h y se destiló. Se guardó sobre tamices moleculares de 4Å.

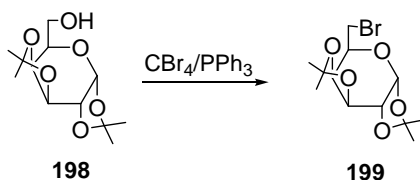
Piridina: se reflujo sobre KOH y se destiló, conservándola sobre KOH.

Tolueno: se secó por reflujo sobre Na durante 1 h y luego se destiló. Se guardó sobre tamices moleculares de 4 Å.

8.3. Síntesis

8.3.1. Síntesis del ácido 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico a partir de D-galactosa

6-Bromo-6-desoxi-1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-galactopiranososa (**199**)



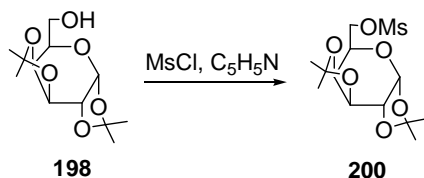
A una solución de 1,2:3,4-di-*O*-isopropilidén- α -D-galactosa⁷⁷ (**198**, 2,50 g, 9,62 mmol) en piridina anhidra (56 mL) se agregó trifenilfosfina (5,03 g, 19,20 mmol) y tetrabromuro de carbono (4,77 g, 14,37 mmol). La solución se agitó a 35 °C durante 16 h y luego a 50 °C por 48 h más. La piridina se evaporó con vacío y el jarabe resultante se extrajo con hexano (3 \times 60 mL). El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (100 mL), se filtró y el filtrado se lavó con H_2O (3 \times 100 mL). El extracto orgánico se secó (MgSO_4) y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía (tolueno-EtOAc 10:1) condujo a **199** (2,03 g, 65%), que se recristalizó de MeOH.

pf 56-57 °C; $[\alpha]_{\text{D}} -62^\circ$ (c 1,0, CHCl_3); lit.⁸⁰ pf 52-53,5 °C; $[\alpha]_{\text{D}} -58,9^\circ$.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl_3) δ : 5,54 (d, 1H, $J_{1,2} = 5,1$ Hz, H-1), 4,63 (dd, 1H, $J_{2,3} = 2,5$, $J_{3,4} = 8,0$ Hz, H-3), 4,37 (dd, 1H, $J_{4,5} = 1,8$ Hz, H-4), 4,32 (dd, 1H, H-2), 3,97 (ddd, 1H, $J_{5,6} = 7,0$, $J_{5,6'} = 6,8$ Hz, H-5), 3,51 (dd, 1H, $J_{6,6'} = 10,2$ Hz, H-6), 3,41 (dd, 1H, H-6'), 1,54, 1,44, 1,35, 1,33 (4s, 12H, CH_3).

El espectro de RMN-¹³C fue idéntico al descrito previamente.⁸⁰

Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BrO}_5$: C, 44,59; H, 5,94. Encontrado: C, 44,73, H, 6,07.

1,2:3,4-Di-O-isopropilidén-6-O-metilsulfonil- α -D-galactopiranososa (200)

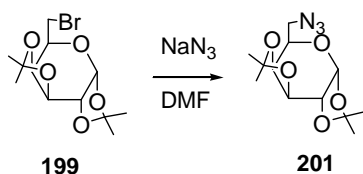
A una solución del compuesto **198** (3,70 g, 14,23 mmol) en piridina anhidra (22 mL) enfriada a 0 °C, se agregó lentamente cloruro de metansulfonilo (2,20 mL, 28,45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 2 h y luego se volcó sobre agua con agitación. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL), y la solución se lavó sucesivamente con 10% HCl (ac), NaHCO₃ (ss) y agua. La fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un sólido que cristalizó de MeOH. El compuesto **200** (4,28 g, 89%) se recrystalizó de este mismo solvente.

pf 119 °C; [α]_D -69° (c 0,8, CHCl₃).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 5,55 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 5,1 Hz, H-1), 4,64 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 7,7, $J_{4,5}$ = 2,6 Hz, H-4), 4,38 (d, 2H, $J_{5,6}$ ~ $J_{5,6'}$ = 6,0 Hz, H-6, 6'), 4,35 (dd, 1H, $J_{2,3}$ = 2,2 Hz, H-3), 4,12 (dt, 1H, H-5), 3,10 (s, 3H, CH₃Ar), 1,55, 1,46, 1,37 (\times 2) (3s, 12H, (CH₃)₂C).

RMN-¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) δ : 109,8, 108,9 (CMe₂), 96,1 (C-1), 70,5 (\times 2), 70,2, 68,9 (C-2, 3, 4, 5), 66,2 (C-6), 37,7 (CH₃SO₂), 25,8, 25,7, 24,7, 24,2 (C(CH₃)₂).

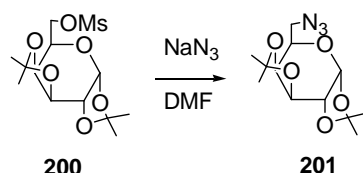
Análisis calculado para C₁₃H₂₂O₈S: C, 46,13; H, 6,57; S, 9,48. Encontrado: C, 46,45; H, 6,65; S, 9,20.

6-Azido-6-desoxi-1,2:3,4-di-O-isopropilidén- α -D-galactopiranososa (201)**a) A partir de 199**

El compuesto **201** (1,19 g, 3,68 mmol) disuelto en DMF (28 mL) se trató con azida de sodio (0,83 g, 12,77 mmol) a 80 °C por 60 h. La mezcla se concentró con vacío; el residuo se suspendió en CH₂Cl₂ y se filtró. El filtrado se concentró y el jarabe

resultante se purificó por cromatográfica en columna (tolueno-EtOAc 10:1) para dar **201** (0,76 g, 72%) como un aceite.

b) A partir de 200



El compuesto **202** (3,01 g, 9,36 mmol) disuelto en DMF (50 mL) se trató con azida de sodio (1,22 g, 18,77 mmol) a 100 °C. Después de 20 h la temperatura se elevó a 120 °C y se agitó durante 72 h más. El mismo tratamiento y purificación por cromatografía que en el ítem **a)** condujeron al compuesto **201** (1,46 g, 55%).

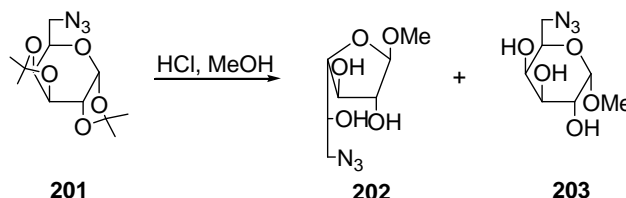
$[\alpha]_D -107^\circ$ (c 1,2, CHCl_3), lit.⁸⁰ $[\alpha]_D -97^\circ$.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl_3) δ : 5,51 (d, 1H, $J_{1,2}= 4,8$ Hz, H-1), 4,60 (dd, 1H, $J_{2,3}= 2,3$, $J_{3,4}= 7,7$ Hz, H-3), 4,30 (dd, 1H, H-2), 4,16 (dd, 1H, $J_{4,5}= 1,9$ Hz, H-4), 3,88 (ddd, 1H, $J_{5,6}= 7,8$, $J_{5,6'}= 5,3$ Hz, H-5), 3,47 (dd, 1H, $J_{6,6'}= 12,6$ Hz, H-6), 3,33 (dd, 1H, H-6'), 1,52, 1,43, 1,33, 1,31 (4s, 12H, CH_3).

El espectro de RMN-¹³C fue idéntico al previamente descrito.⁸⁰

Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 50,51; H, 6,73. Encontrado: C, 50,32; H, 6,58.

Metil 6-azido-6-desoxi- β -D-galactofuranósido (202) y metil 6-azido-6-desoxi- β -D-galactopiranosido (203)



Se disolvió **201** (0,30 g, 1,05 mmol) en una solución de HCl (ac, conc, 0,015 mL) y MeOH (5 mL) y se calentó a reflujo por 10 h. La mezcla se neutralizó con resina AG3-X4, se filtró y se concentró. Por CCD se observaron dos manchas principales de R_f 0,52 y 0,40 (CH_2Cl_2 -MeOH 10:1). Por cromatografía en columna (EtOAc-hexano 2:1) de la mezcla, se aisló de las primeras fracciones el derivado furanósido **202** (0,14 g, 61%).

jarabe obtenido reveló dos manchas principales de R_f 0,62 y 0,32 (tolueno-EtOAc 2:1). La mezcla se cromatografió con tolueno-EtOAc 5:1 como solvente de elución. Por concentración del primer eluato se obtuvo **204** (0,45 g, 47%).

$[\alpha]_D -101^\circ$ (c. 0,8, CHCl_3).

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 4,86 (s, 1H, H-1), 3,98 (dd, 1H, $J_{3,4}= 6,1$, $J_{4,5}= 4,6$ Hz, H-4), 3,65 (d, 1H, $J_{2,3}= 1,6$ Hz, H-2), 3,59 (dd, 1H, H-3), 3,52 (s, 3H, OCH_3), 3,47 (ddd, 1H, $J_{5,6}= 7,3$, $J_{5,6'}= 4,5$ Hz, H-5), 3,39 (dd, 1H, $J_{6,6'}= 12,8$ Hz, H-6), 3,38, 3,36, 3,34 (3s, 9H, OCH_3), 3,31 (dd, 1H, H-6').

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 106,4 (C-1), 89,1, 85,0 (C-2, 4), 81,2, 79,4 (C-3, 5), 59,1, 57,8, 57,3, 54,6 (OCH_3), 51,0 (C-6).

Análisis calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 45,96; H, 7,34; N, 16,08. Encontrado: C, 46,22; H, 7,47; N, 15,84.

El compuesto **205** (0,17 g, 18%) se aisló de las siguientes fracciones de la columna.

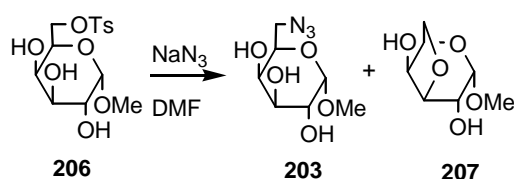
pf 30-31 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D +92^\circ$ (c. 1,1, CHCl_3).

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 4,84 (d, 1H, $J_{1,2}= 3,7$ Hz, H-1), 3,78 (ddd, 1H, $J_{4,5}\sim 1,0$, $J_{5,6}= 6,3$, $J_{5,6'}= 5,2$ Hz, H-5), 3,60 (dd, 1H, $J_{2,3}= 10,3$ Hz, H-2), 3,57-3,53 (m, 2H, H-4, 6), 3,51 (dd, 1H, $J_{3,4}= 3,1$ Hz, H-3), 3,54, 3,48, 3,47, 3,40 (3s, 9H, OCH_3), 3,24 (dd, 1H $J_{6,6'}= 12,4$ Hz, H-6').

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 97,9 (C-1), 80,3, 77,6, 76,6 (C-2, 3, 4), 69,5 (C-5), 61,2, 58,9, 58,3, 55,3 (OCH_3), 51,1 (C-6).

Análisis calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 45,96; H, 7,34; N, 16,08. Encontrado: C, 46,23; H, 7,24; N, 15,89.

Metil 6-azido-6-desoxi- β -D-galactopiranosido (**203**) y metil 3,6-anhidro- α -D-galactopiranososa (**207**)



A una solución del tosilato **206**⁸⁶ (0,50 g, 1,44 mmol) en DMF seca (8 mL) se agregó azida de sodio (0,25 g, 3,85 mmol) y la suspensión se calentó a 100 °C por 24 h, cuando por CCD se observó la aparición de dos manchas principales (R_f 0,71 y 0,64, EtOAc-MeOH 10:1) y la desaparición total del compuesto de partida **206**. El solvente se evaporó y el residuo se suspendió en MeOH, se filtró y se concentró. Por cromatografía en columna (EtOAc-MeOH 20:1) se obtuvo el compuesto de R_f 0,64, que se identificó como **207** (0,07 g, 28%).

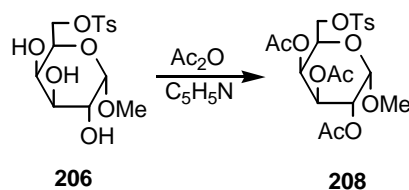
pf 131 °C; $[\alpha]_D^{+72}$ (c 0,7, H₂O); lit.⁸⁶ pf 140 °C; $[\alpha]_D^{+80}$

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 4,18 (d, 1H, $J_{1,2}$ = 2,6 Hz, H-1), 3,84 (d, 1H, $J_{4,5}$ = 1,8 Hz, H-4), 3,71 (m, 1H, H-5), 3,61 (d, 1H, $J_{2,3}$ = 5,2 Hz, H-3), 3,55 (d, 1H, $J_{6,6'}$ = 9,9 Hz, H-6), 3,42 (dd, 1H, $J_{5,6'}$ = 2,9 Hz, H-6'), 3,28 (dd, 1H, H-2), 3,22 (s, 3H, OCH₃).

RMN-¹³C (50,3 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 97,7 (C-1), 81,3, 76,7, 69,4 (\times 2) (C-2, 3, 4, 5), 68,2 (C-6), 56,2 (OCH₃).

Por evaporación de las fracciones que contenían el producto de mayor polaridad se obtuvo **203** (0,15 g, 48%), con las mismas propiedades físicas y espectroscópicas que el compuesto sintetizado a partir de **201**.

Metil 2,3,4-tri-*O*-acetil-6-*O*-*p*-tolilsulfonil- α -D-galactopiranosido (**208**)



A una solución de **206**⁸⁶ (1,50 g, 4,31 mmol) en piridina seca (7,5 mL) se agregó anhídrido acético (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 h. Luego de la adición de MeOH (2 mL) la solución se agitó por 1 h y se concentró. El jarabe resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (100 mL) y la solución se lavó con 10% HCl (ac), NaHCO₃ (ss) y agua; se secó (MgSO₄) y el solvente se evaporó. El compuesto **208** (1,96 g, 96%) se obtuvo en forma cristalina y se recrystalizó de EtOH.

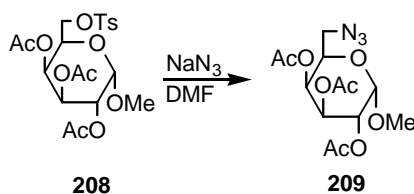
pf 131-132 °C; $[\alpha]_D^{+94}$ (c 1,0, CHCl₃).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 7,77 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, H-aromático), 7,35 (d, 2H, H-aromático), 5,40 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 3,3, *J*_{4,5} = 1,1 Hz, H-4), 5,34, (dd, 1H, *J*_{2,3} = 10,6 Hz, H-3), 5,08 (dd, 1H, *J*_{1,2} = 3,7 Hz, H-2), 4,94 (d, 1H, H-1), 4,17 (ddd, 1H, *J*_{5,6} = 6,6, *J*_{5,6'} = 5,7 Hz, H-5), 4,09 (dd, 1H, *J*_{6,6'} = 9,9 Hz, H-6), 4,00 (dd, 1H, H-6'), 3,36 (s, 3H, OCH₃), 2,46 (s, 3H, ArCH₃), 2,07, 2,05, 1,96 (3s, 9H, CH₃CO).

RMN-¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) δ: 170,3, 169,9, 169,7 (COCH₃), 145,1, 132,6, 129,9, 128,0 (C-aromático), 97,2 (C-1), 68,0 (× 2), 67,3, 66,9, 66,2 (C-2, 3, 4, 5, 6), 55,6 (OCH₃), 21,6 (ArCH₃), 20,7, 20,5, 20,4 (CH₃CO).

Análisis calculado para C₂₀H₂₆O₁₁S: C, 50,62; H, 5,53. Encontrado: C, 50,78; H, 5,51.

Metil 6-azido-6-desoxi-2,3,4-tri-*O*-acetil- α -D-galactopiranosido (**209**)



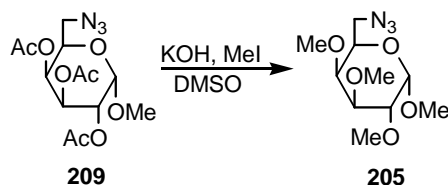
A una solución de **208** (1,96 g, 4,12 mmol) en DMF (30 mL) se agregó azida de sodio (0,82 g, 12,62 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C por 16 h, y luego a 110 °C por 8 h adicionales. El solvente se evaporó y el residuo se suspendió en CH₂Cl₂ (100 mL) y se filtró. El filtrado se concentró y el jarabe resultante se purificó a través de una columna de sílica-gel (hexano-EtOAc 3:1) para dar **209** (1,12 g, 79%) en forma cristalina.

pf 79-80 °C; [α]_D +126° (*c* 1,0, CHCl₃).

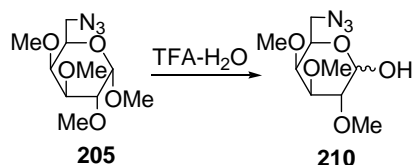
RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 5,41 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 3,3, *J*_{4,5} = 0,7 Hz, H-4), 5,35 (dd, 1H, *J*_{2,3} = 10,4 Hz, H-3), 5,15 (dd, 1H, *J*_{1,2} = 3,7 Hz, H-2), 5,03 (d, 1H, H-1), 4,12 (ddd, 1H, *J*_{5,6} = 8,4, *J*_{5,6'} = 4,4 Hz, H-5), 3,46 (s, 3H, CH₃O), 3,45 (dd, 1H, *J*_{6,6'} = 12,8 Hz, H-6), 3,15 (dd, 1H, H-6'), 2,16, 2,09, 1,98 (3s, 9H, CH₃CO).

RMN-¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) δ: 170,3, 170,1, 169,8 (CH₃CO), 97,2 (C-1), 69,0, 68,1, 67,9, 67,5 (C-2, 3, 4, 5), 55,6 (CH₃O), 50,8 (C-6), 20,8, 20,6 (CH₃CO).

Análisis calculado para C₁₃H₁₉N₃O₈: C, 45,21; H, 5,56; N, 12,17. Encontrado: C, 44,94; H, 5,61; N, 11,95.

Metil 6-azido-6-desoxi-2,3,4-tri-*O*-metil- α -D-galactopiranosido (205)

A una solución del compuesto **209** (2,13 g, 6,17 mmol) en DMSO (21 mL) se agregó hidróxido de potasio (6 g). Esta solución se agitó vigorosamente mientras se agregaba MeI (5 mL). Luego de 0,5 h la mezcla se trató como se describió para la preparación del mismo producto a partir de **201**. La purificación por cromatografía dio **205** (1,31 g, 81%), el cual mostró las mismas propiedades que las descriptas previamente.

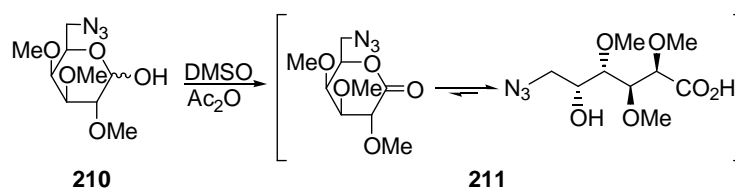
6-Azido-6-desoxi-2,3,4-tri-*O*-metil- α,β -D-galactopiranososa (210)

Una solución de **205** (1,41 g, 5,40 mmol) en ácido trifluoroacético (14 mL) y agua (6 mL) se transfirió a un tubo que se selló y se calentó a 90 °C bajo atmósfera estática de argón. Luego de 20 h se agregó una cantidad adicional de ácido trifluoroacético (2 mL) y el calentamiento se continuó por 8 h. La solución amarillenta se concentró y el jarabe se purificó por cromatografía en columna (EtOAc-hexano 2:1) para dar **210** (1,12 g, 84%), en forma cristalina.
 pf 45-47 °C.

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : (región anomérica) 5,38 (d, 0,7H, $J_{1,2}$ = 3,3 Hz, H-1 α), 4,55 (d, 0,3H, $J_{1,2}$ = 7,0 Hz, H-1 β).

RMN-¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) δ : (anómero α) 91,0 (C-1), 84,0, 80,0, 76,1, 69,3 (C-2, 3, 4, 5), 61,2, 58,9, 58,2 (CH₃O), 50,9 (C-6); anómero β : 97,5 (C-1), 81,8, 75,2, 73,3, 73,2 (C-2, 3, 4, 5), 61,2, 61,0, 58,5 (CH₃O), 50,8 (C-6).

Análisis calculado para C₉H₁₇N₃O₅: C, 43,71; H, 6,94. Encontrado: C, 43,44; H, 7,01.

Acido 6-azido-6-desoxi-2,3,4-tri-O-metil-D-galactónico (211)

A una solución de **210** (1,06 g, 4,29 mmol) en DMSO (13 mL, 190 mmol) se agregó anhídrido acético (8,7 mL, 97 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Por adición de agua se formó un aceite, la solución acuosa se separó y se extrajo con CH_2Cl_2 (4×20 mL). El aceite y los extractos se combinaron y el líquido resultante se lavó con agua, se secó (MgSO_4) y se concentró. El residuo, que por CCD mostraba una mancha principal de R_f 0,60 (hexano-EtOAc 1:1), se purificó por cromatografía flash (hexano-EtOAc 2:1) para dar la lactona **211** (0,83 g, 78%) como un aceite. Este producto mostraba por CCD la mancha principal (R_f 0,60) y una ligera contaminación en el punto de siembra (R_f 0,0).

$[\alpha]_D^{+97^\circ}$ (c 1,3, CHCl_3).

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 4,24 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 1,8$, $J = 6,2$, $J = 7,8$ Hz, H-5), 4,05 (d, 1H, $J_{2,3} = 9,5$ Hz, H-2), 3,88 (dd, 1H, $J_{3,4} = 2,2$ Hz, H-4), 3,69, 3,61, 3,54 (3s, 9H, CH_3O), 3,69-3,45 (m, 3H, H-3, 6, 6')

RMN- ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 169,3 (C-1), 82,0, 78,8, 77,0, 73,8 (C-2, 3, 4, 5), 61,0, 60,9, 58,6 (CH_3O), 50,3 (C-6).

Al dejar este compuesto en una solución de cloroformo con una gota de D_2O la lactona gradualmente se convirtió en el producto polar (R_f 0,0), el cual se identificó como el ácido correspondiente. Una mezcla enriquecida en el ácido (~ 70%) presentaba las siguientes propiedades:

$[\alpha]_D^{+57^\circ}$ (c 0,8, CHCl_3).

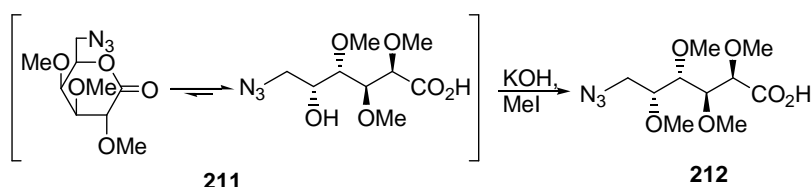
RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) de **211** (forma ácida) δ 4,78 (sa, 1H, CO_2H), 3,98 (d, 1H, $J_{2,3} = 2,2$ Hz, H-2), 3,93 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 1,5$, $J_{5,6} = 7,3$, $J_{5,6'} = 5,5$ Hz, H-5), 3,81 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,8$ Hz, H-2), 3,62-3,44 (m, 2H, H-4, 6), 3,50, 3,47, 3,44 (3s, 9H, CH_3O), 3,35 (dd, 1H, $J_{6,6'} = 12,4$ Hz, H-6').

RMN-¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) δ 174,3 (C-1), 80,8, 79,2, 79,0, 69,8 (C-2, 3, 4, 5), 60,5, 60,2, 58,8 (CH₃O), 54,1 (C-6).

Análisis calculado para C₉H₁₇N₃O₆: C, 41,05; H, 6,52; N, 15,96. Encontrado: C, 41,16; H, 6,39; N, 15,77.

Acido 6-azido-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico (212)

a) A partir de 211



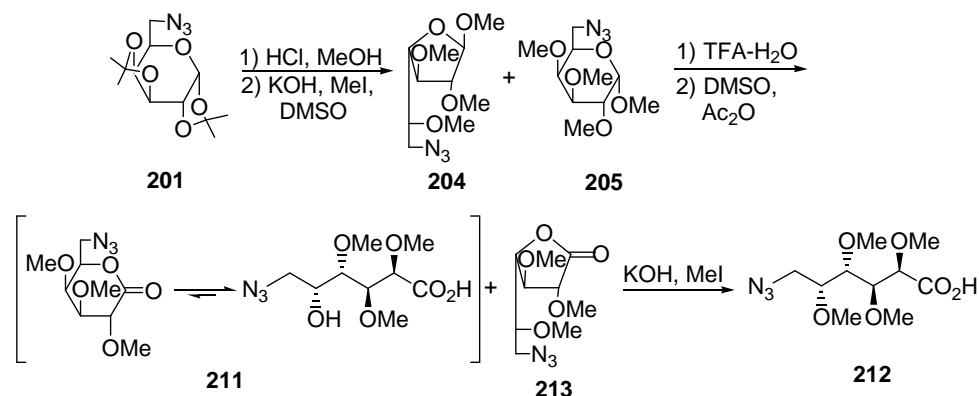
A una solución de **211** (0,47 g, 1,90 mmol) en THF (2 mL) se agregó KOH recientemente pulverizado (0,65 g). A esta suspensión se adicionó MeI (0,5 mL), y la mezcla se agitó en la oscuridad por 17 h. Luego se volcó sobre agua (10 mL), se agitó por 0,5 h más y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 30 mL). La fase acuosa se acidificó (pH 3) con HCl (ac, conc) y se extrajo con éter etílico (3 × 30 mL). Los extractos etéreos combinados se secaron (MgSO₄), se concentraron y el residuo resultante se cromatografió (hexano-EtOAc 4:1) para dar **212** (0,42 g, 79%) como un aceite.

$[\alpha]_D -11^\circ$ (c. 1,2, CHCl₃).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 7,43 (bs, CO₂H), 4,05 (d, 1H, $J_{2,3} = 2,1$ Hz, H-2), 3,88 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9,1$ Hz, H-3), 3,68-3,39 (m, 4 H, H-4, 5, 6, 6'), 3,53, 3,50, 3,48, 3,42 (4s, 12H, CH₃O).

RMN-¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) δ: 175,6 (C-1), 80,8, 79,2, 79,0, 78,8 (C-2, 3, 4, 5), 60,7, 59,8, 58,8, 58,5 (CH₃O), 50,7 (C-6).

Análisis calculado para C₁₀H₁₉N₃O₆·0,5 H₂O: C, 41,96; H, 6,99; N, 14,69. Encontrado: C, 41,85; H, 6,70; N, 14,48.

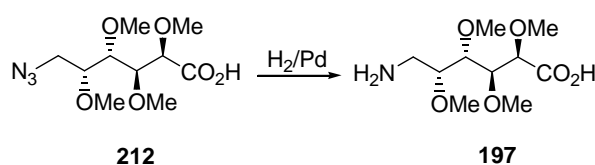
b) A partir de **211** y **213**, preparados a partir de **201**

El compuesto **201** (0,20 g, 0,70 mmol) se trató con una solución de HCl en MeOH para dar una mezcla de **202** y **203** en relación 3:1 (estimado por RMN-¹H). Esta mezcla se metiló, se hidrolizó y se oxidó en las condiciones descriptas anteriormente (en todos los pasos se usaron los productos crudos). El producto de esta secuencia se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc 4:1) para dar un jarabe (80 mg, 46%) en el cual la lactona **213** fue identificada por espectroscopia como el componente mayoritario (la lactona **211** fue el otro componente).

Compuesto **213**: RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 4,20 (dd, 1H, $J_{3,4}=7,0$, $J_{4,5}=3,0$ Hz, H-4), 4,08 (d, 1H, $J_{2,3}=7,3$ Hz, H-2), 4,00 (dd, 1H, H-3), 3,69, 3,54, 3,50 (3s, 9H, OCH₃), 3,54-3,38 (m, 3H, H-5, 6, 6').

RMN-¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) δ : 171,8 (C-1), 81,8, 80,6, 79,0, 78,6 (C-2, 3, 4, 5), 59,6, 58,7, 58,4 (CH₃O), 50,3 (C-6').

La metilación de la mezcla de **211** y **213** (73 mg, 0,50 mmol) en las condiciones descriptas en **a**) dio el compuesto **212** (61 mg, 74%), el cual presentó las mismas propiedades que el producto descripto anteriormente.

Acido 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico (**197**)

(10 mL). Luego de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente la mezcla se enfrió nuevamente en baño de hielo y se agregó ioduro de metilo (2,60 mL) lentamente y con agitación vigorosa. Una vez terminado el agregado se dejó reaccionar durante 2 horas a temperatura ambiente, cuando por CCD (hexano-EtOAc 5:1) se vio una mancha principal (R_f 0,70) y no se detectó compuesto de partida. Luego de la adición de MeOH, la mezcla se neutralizó con ácido acético, se diluyó con agua (30 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×80 mL). El extracto orgánico se secó (MgSO_4) y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (hexano-EtOAc 3:1) del residuo condujo a **216** (0,72 g, 56%) como un aceite.

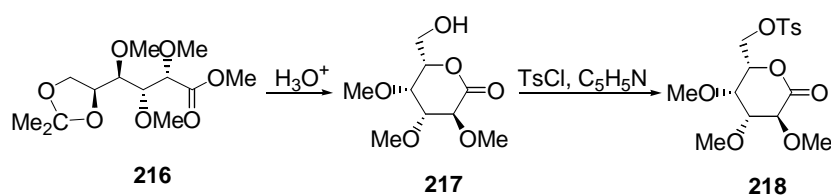
$[\alpha]_D^{+10}$ (c 1,0, CHCl_3).

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 4,22 (ddd, 1H, $J_{4,5}=4,8$, $J_{5,6}=6,2$, $J_{5,6}=8,0$ Hz, H-5), 4,03 (d, 1H, $J_{2,3}=2,2$ Hz, H-2), 4,01 (dd, 1H, $J_{6,6}=8,0$ Hz, H-6), 3,81 (t, 1H, H-6'), 3,80 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,65 (dd, 1H, $J_{3,4}=9,1$ Hz, H-3), 3,48, 3,47, 3,33 (3s, 9H, 3 OCH_3), 3,34 (dd, 1H, H-4), 1,42, 1,37 (2s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

RMN- ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 171,7, 108,5, 82,3, 79,2, 79,1, 76,8, 66,1, 60,7, 60,1, 58,6, 51,8, 26,3, 25,7.

Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_7$: C, 53,40; H, 8,28. Encontrado: C, 53,73; H, 8,42.

2,3,4-Tri-*O*-metil-6-*O*-tosil-L-galactono-1,5-lactona (**218**)



Una solución de **216** (0,14 g, 0,48 mmol) en HCl acuoso al 5% se calentó a 50 °C durante 1h, mientras se evaporaba lentamente en el evaporador rotatorio ajustando la presión adecuadamente. El residuo obtenido, luego del agregado de agua y posterior concentración, indicó la ausencia de material de partida. El jarabe resultante se secó, y se obtuvo **217** que se usó sin purificar para el paso siguiente. (RMN- ^{13}C de **217** (125,7 MHz, CDCl_3) δ : 169,9 (C-1), 81,9, 79,3, 78,9, 74,4 (C-2-5), 61,6 (C-6), 61,0, 60,9, 58,4 (OCH_3)) El residuo obtenido se disolvió en piridina (0,7 mL) y se agregó cloruro de tosilato (0,15 g, 0,78 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h, luego se diluyó con agua (20

mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×30 mL). El extracto se secó (MgSO_4) y se concentró. El jarabe resultante se cromatografió en columna de sílica con mezclas de hexano-EtOAc de polaridad creciente (desde 5:1 hasta 1:1). De la columna se aisló el producto **218** (0,036 g, 20%) en forma de aceite.

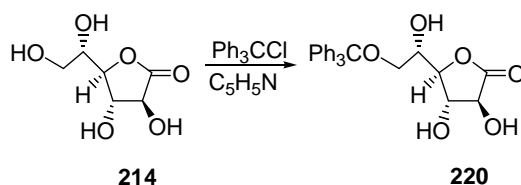
$[\alpha]_{\text{D}} -33$ (c 0,8, CHCl_3).

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,79, 7,36 (2d, 4H, $J = 8,4$ Hz, H-aromático), 4,40 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 1,8$, $J_{5,6} = 7,5$, $J_{5,6'} = 5,9$ Hz, H-5), 4,22 (dd, 1H $J_{6,6'} = 9,9$ Hz, H-6), 4,08 (dd, 1H, H-6'), 3,98 (d, 1H, $J_{2,3} = 9,5$ Hz, H-2), 3,92 (t, 1H, $J_{3,4} = 2,2$ Hz, H-4), 3,54 (dd, 1H, H-3), 3,66, 3,52, 3,51, (3s, 9H, OCH_3), 2,45 (s, 3H, ArCH_3).

RMN- ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 168,9, 145,5, 132,1, 130,0, 128,0, 81,6, 78,8, 75,7, 73,1, 66,3, 61,1, 61,0, 58,5, 21,7.

Análisis calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{S} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 50,12; H, 6,06; S, 8,35. Encontrado: C, 50,49; H, 5,95; S, 8,17.

6-O-Tritil-L-galactono-1,4-lactona (**220**)



A una suspensión de L-galactono-1,4-lactona (**214**, 1,0 g, 5,61 mmol) en piridina anhidra (8,4 mL) se agregó cloruro de trifenilmetilo (cloruro de tritilo, 1,87 g, 6,72 mmol) y la mezcla se mantuvo en la oscuridad, con agitación ocasional, durante 48 h. El solvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel con hexano-EtOAc (desde 1:1 hasta 3:1) para obtener un producto cristalino **220** (2,20 g, 93%).

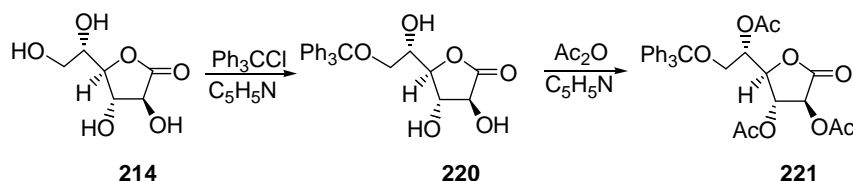
pf 77-78 °C; $[\alpha]_{\text{D}} -22$ (c 1,2, CHCl_3).

RMN- ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,26-7,42 (m, 15H, H-aromático), 6,08 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, desaparece al agregar agua deuterada, OH), 5,48 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, OH), 5,28 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, OH), 4,34-4,08 (m, 3H), 3,81 (ca, 1H), 3,10 (dd, 1H, $J = 6,3$, $J = 8,6$ Hz), 2,93 (ta, 1H, $J = 8,4$ Hz).

RMN-¹³C (50,3 MHz, DMSO-d₆) δ: 174,5, 143,6, 128,2, 127,8, 127,0, 86,0, 79,4, 73,8, 72,1, 65,8, 63,9.

Análisis calculado para C₂₅H₂₄O₆: C, 71,41; H, 5,75. Encontrado: C, 71,48; H, 5,86.

2,3,4-Tri-*O*-acetil-6-*O*-tritol-L-galactono-1,4-lactona (**221**)



Se acetiló **220** (1 g, 2,38 mmol) mediante el tratamiento con anhídrido acético (1,0 mL) en piridina (20 mL). Se dejó reaccionar durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró obteniéndose un residuo sólido que cristalizó de hexano-EtOAc 5:1 para dar **221** (2,61 g, 90%).

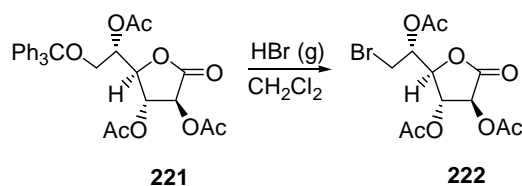
Alternativamente se tritoló L-galactono-1,4-lactona (**214**, 0,42 g, 2,38 mmol) durante 48 h como se describió en el ítem anterior. A la mezcla de tritolación se agregó anhídrido acético (1 mL) gota a gota, y se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla se concentró obteniéndose un residuo sólido que cristalizó de hexano-EtOAc 5:1 para dar **221** (2,61 g, 85%).

pf 75-77 °C; $[\alpha]_{\text{D}} +35$ (*c* 0,9, CHCl₃); lit.⁹⁶ $[\alpha]_{\text{D}} -39$ para el enantiómero.

Los espectros de RMN ¹H y ¹³C de **221** fueron idénticos a los descriptos para el enantiómero.⁹⁶

6-Bromo-2,3,4-tri-*O*-acetil-L-galactono-1,4-lactona (**222**)

a) A partir de **221**.

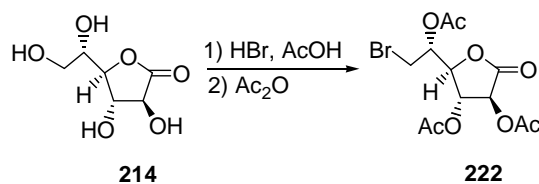


A una solución de **221** (0,50 g, 0,92 mmol) en CH₂Cl₂ seco (12,5 mL) enfriada externamente (baño de hielo) se burbujeó bromuro de hidrógeno. La reacción se siguió por CCD (hexano-EtOAc 1:1), la cual indicó una conversión gradual de **221** (*R_f* 0,66) en

un producto más polar (R_f 0,57). Al completarse la conversión, la solución se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel con hexano-EtOAc (desde 5:1 hasta 4:1), para dar **222** (0,17 g, 51%).

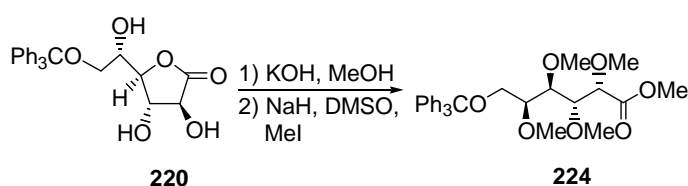
pf 100 °C; $[\alpha]_D^{20} +9$ (c 0,8, CHCl_3); lit.⁹⁰ pf 100-101 °C; $[\alpha]_D^{20} -10$, para el enantiómero.

b) A partir de 214.



Alternativamente, se preparó el compuesto **222** por bromación y posterior acetilación de **214**, de acuerdo al procedimiento descrito por Pedersen⁹⁰ para el enantiómero de **214**: una solución de L-galactono-1,4-lactona (0,5 g) en HBr al 32% en ácido acético glacial (4 mL) se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 4 h. Se agregó anhídrido acético (1,3 mL) y se continuó la agitación por 1 h. La mezcla de reacción se volcó en agua y se agitó durante 2 h, el material cristalino se filtró, se lavó con agua y se secó para dar **222** (0,20 g, 60%). Las propiedades físicas y espectroscópicas fueron idénticas a las del producto sintetizado previamente.

2,3,4,5-tetra-O-metil-6-O-tritil-L-galactonato de metilo (224)



A una solución de **220** (1,00 g, 2,38 mmol) se agregó lentamente KOH al 30% en metanol con agitación. Cuando la alcalinidad de la solución (pH ~7,5) persistió durante 30 minutos se concentró para dar la sal de potasio como un residuo sólido [RMN ¹³C (50,3 MHz, DMSO-d₆) δ: 175,6, 144,3, 128,8, 128,4, 127,6, 126,9, 126,7, 85,7, 72,1, 71,8, 70,4, 68,9, 65,7]. El sólido se secó con bomba de vacío y se disolvió en DMSO anhidro (6,5 mL). A esta solución, enfriada en baño de hielo, se le agregó una suspensión de NaH (1,15 g) en DMSO (10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, se enfrió en baño de hielo nuevamente y se agregó ioduro de

metilo (1,75 mL). Luego de agitar vigorosamente por 2 h a temperatura ambiente se agregó cuidadosamente metanol a la suspensión, se neutralizó con ácido acético, se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×80 mL). El extracto se secó (MgSO_4) y se concentró para dar un jarabe que se purificó por columna con hexano-EtOAc 5:1. El compuesto **224** se obtuvo como un aceite incoloro (0,96 g, 80%).

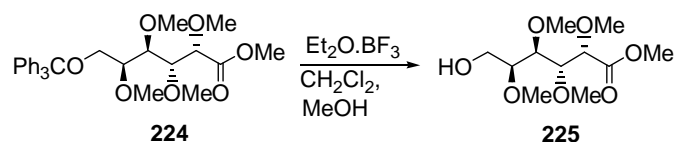
$[\alpha]_{\text{D}} -5$ (c 1,0, CHCl_3).

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,49-7,20 (m, 15H), 4,00 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz, H-2), 3,81 (s, 3H), 3,79 (dd, 1H, $J = 2,0$, $J = 9,3$ Hz), 3,61-3,45 (m, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (dd, 1H), 3,21 (s, 3H).

RMN- ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 172,1, 143,9, 128,8, 128,6, 128,5, 127,8, 127,1, 127,0, 87,2, 80,6, 79,3, 78,8, 78,5, 62,0, 60,6, 59,8, 58,5, 58,3, 51,8.

Análisis calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_7 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 68,39; H, 7,29. Encontrado: C, 68,61; H, 7,28.

2,3,4,5-tetra-*O*-metil-L-galactonato de metilo (**225**)



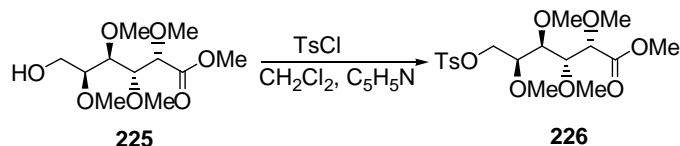
A una solución de **224** (0,75 g, 1,48 mmol) en CH_2Cl_2 (40 mL) se agregó trifluoruro de boro eterato (0,2 mL) y MeOH (0,6 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h cuando por CCD se observó la desaparición del producto de partida. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (20 mL) y se lavó con agua (50 mL). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró. El jarabe resultante se purificó por cromatografía en columna (EtOAc-hexano 9:1) para dar **225** (0,27 g, 70%), en forma de aceite.

$[\alpha]_{\text{D}} -11$ (c 0,9, CHCl_3).

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 4,01 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 3,87-3,79 (m, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,51-3,42 (m, 2H), 3,49, 3,48, 3,47, 3,35 (4s, 12H).

RMN- ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 172,0, 80,8, 79,8, 79,1, 78,9, 61,2, 60,6, 59,7, 58,5, 58,0, 51,9.

Análisis calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{O}_7$: C, 49,61; H, 8,30. Encontrado: C, 50,03; H, 7,97.

2,3,4,5-tetra-O-metil-6-O-tosil-L-galactonato de metilo (226)

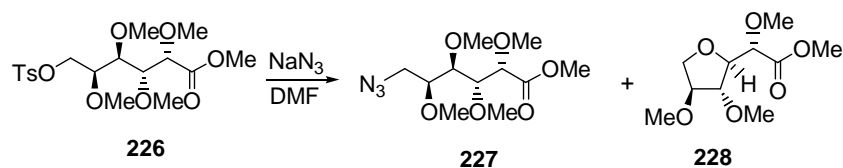
A una solución de **225** (0,10 g, 0,38 mmol) en CH_2Cl_2 (1 mL) y piridina (0,1 mL) se agregó cloruro de tosilo (0,11 g, 0,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h, cuando por CCD (EtOAc) se observó la desaparición del compuesto de partida (R_f 0,66). Se agregó agua a la mezcla de reacción y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×50 mL). El extracto orgánico se secó (MgSO_4), se concentró y se purificó por cromatografía en columna con hexano-EtOAc 2:1 para dar **226** (0,134 g, 85%).

$[\alpha]_D -14$ (c 0,8, CHCl_3).

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,81, 7,36 (2d, 4H, $J = 8,2$ Hz, H-aromático), 4,26 (dd, 1H, $J_{5,6}=6,1$, $J_{6,6'}=10,1$ Hz, H-6), 4,16 (dd, 1H, $J_{5,6'}=6,4$ Hz, H-6'), 3,95 (d, 1H, $J_{2,3}=2,0$ Hz, H-2), 3,80 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,77 (dd, 1H, $J_{3,4}=9,3$ Hz, H-3), 3,61 (dt, 1H, $J_{4,5}=2,0$ Hz, H-5), 3,46, 3,40, 3,35, 3,29 (4s, 12H, 4 OCH_3), 3,42 (dd, 1H, H-4), 2,45 (s, 3H, ArCH_3).

RMN- ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 171,8, 145,0, 132,6, 129,9, 127,9, 85,1, 80,4, 78,9, 78,4, 77,3, 68,0, 60,7, 69,6, 68,8, 68,4, 51,9, 21,6.

Análisis calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{S}$: C, 51,42; H, 6,71. Encontrado: C, 51,21; H, 6,71.

6-azido-2,3,4,5-tetra-O-metil-L-galactonato de metilo (227) y 3,6-anhidro-2,4,5-tri-O-metil-L-galactonato de metilo (228)**a) A partir de 226.**

A una solución de **226** (0,12 g, 0,29 mmol) en DMF seca (1,7 mL) se agregó azida de sodio (0,057 g, 0,87 mmol) y la mezcla se calentó a 80°C . Luego de 4 h se evidenció

por CCD (hexano-EtOAc 10:1) la conversión completa de **226** en dos productos principales de R_f 0,76 y 0,62. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se cromatografió por columna (hexano-EtOAc 5:1) para dar el compuesto **227** (0,04 g, 47%).

$[\alpha]_D +4$ (c 1,4, CHCl_3).

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 4,00 (d, 1H, $J_{2,3} = 2,0$ Hz, H-2), 3,81 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,80 (dd, 1H, $J_{3,4} = 9,3$ Hz, H-3), 3,62 (dd, 1H, $J_{5,6} = 6,4$, $J_{6,6'} = 12,1$ Hz, H-6), 3,55 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 2,2$, $J_{5,6} = 6,5$ Hz, H-5), 3,50, 3,49, 3,46 (3s, 9H, 3OCH_3), 3,45 (dd, 1H, H-4), 3,42 (dd, 1H, H-6'), 3,35 (s, 3H, OCH_3).

RMN- ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 171,9, 80,8, 79,1, 79,0, 78,7, 60,8, 59,6, 58,6, 58,5, 51,8, 50,8 (C-6).

Análisis calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{N}_3$: C, 45,35; H, 7,27; N, 14,43. Encontrado: C, 45,70; H, 7,26; N, 14,09.

De las siguientes fracciones de la columna se obtuvo el producto de mayor polaridad (R_f 0,62) que se identificó como el derivado 3,6-anhidro **228** (0,02 g, 24%).

$[\alpha]_D -51$ (c 0,7, CHCl_3).

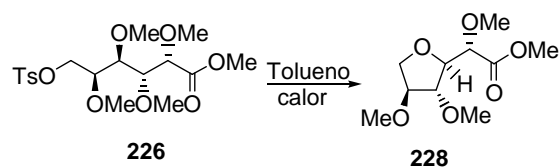
RMN- ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 3,91 (d, 1H, $J_{2,3} = 5,5$ Hz, H-2), 3,81 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 2,0$, $J_{5,6} = 2,5$, $J_{5,6'} = 4,6$ Hz, H-5), 3,78 (ddd, 1H, $J_{4,6} = 0,7$, $J_{6,6'} = 10,1$ Hz, H-6), 3,76 (dd, 1H, $J_{3,4} = 4,6$ Hz, H-3), 3,72 (dd, 1H, H-6'), 3,69 (ddd, 1H, H-4), 3,67, 3,31, 3,28, 3,24 (4s, 12H, CH_3O).

RMN- ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 170,2 (C-1), 84,9, 84,0, 83,2, 80,3 (C-2-5), 70,8 (C-6), 58,0, 57,1, 56,3, 51,8.

EM-IE: 202 (1%), 175 (6), 143 (5), 131 (63), 104 (12), 101 (45), 99 (58), 75 (22), 73 (44), 71 (57), 59 (20), 58 (25), 45 (100).

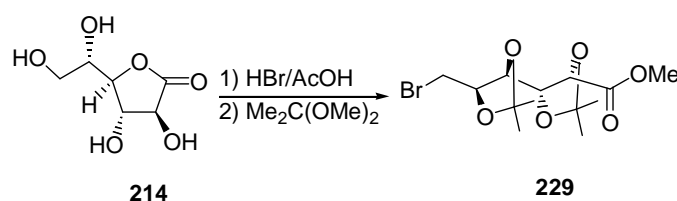
Análisis calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}$: C, 51,27; H, 7,75. Encontrado: C, 51,03; H, 7,40.

b) Obtención de **228** exclusivamente, a partir de **226**.



Una solución de **226** (78 mg, 0,18 mmol) en tolueno (1 mL) se calentó a 80 °C durante 16 h, cuando la CCD (EtOAc) mostró la conversión del compuesto de partida (R_f 0,77) en **228** (R_f 0,62). La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc 2:1) para dar **228** (40 mg, 92%), que presentaba propiedades físicas y espectroscópicas idénticas las descritas anteriormente.

6-Bromo-6-desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-L-galactonato de metilo (**229**)



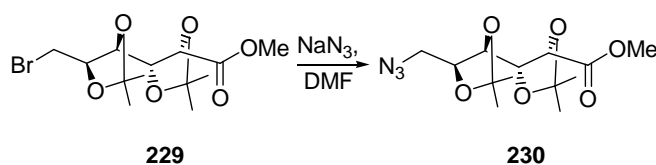
El compuesto **214** (1,00 g, 5,62 mmol) se disolvió en HBr al 32% en ácido acético glacial (7,5 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente por 2 h, cuando el análisis por CCD (EtOAc-MeOH 10:1) indicó la conversión completa del compuesto de partida (R_f 0,13) en una mancha principal (R_f 0,43). Se agregó MeOH lentamente y se concentró la solución; este procedimiento se repitió 2 veces para eliminar los ácidos HBr y AcOH. El crudo de reacción se disolvió en 2,2-dimetoxipropano (26 mL) y acetona (2 mL) y la solución se agitó por 16 h a temperatura ambiente. La reacción se siguió por CCD (hexano-EtOAc 5:1), observándose la aparición de una mancha principal de R_f 0,43. La solución se neutralizó con amoníaco concentrado acuoso y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc 10:1) para dar el compuesto cristalino **229** (1,97 g, 99%).

pf 52 °C; $[\alpha]_D +8$ (c 1,0, CHCl_3).

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 4,57 (d, 1H, $J_{2,3} = 5,2$ Hz, H-2), 4,39 (dd, 1H, $J_{3,4} = 7,2$ Hz, H-3), 4,23 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 6,8$, $J_{5,6} = 4,3$, $J_{5,6} = 5,2$ Hz, H-5), 3,96 (t, 1H, H-4), 3,80 (s, 3H, CO_2CH_3), 3,64 (dd, 1H, $J_{6,6'} = 10,9$ Hz, H-6), 3,50 (dd, 1H, H-6'), 1,47, 1,45, 1,41 (3s, 12H, 2 $(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

RMN- ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 171,2 (C-1), 112,4, 110,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 79,7, 79,6, 78,6, 77,2 (C-2-5), 52,5 (C-6), 32,8, 27,3, 27,1, 26,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

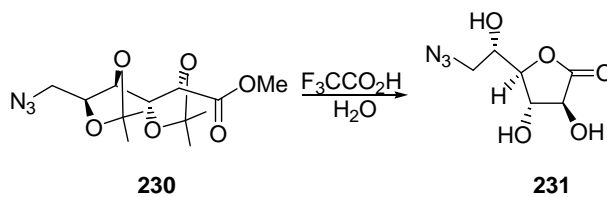
Análisis calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{Br}$: C, 44,21; H, 5,99; Br, 22,62. Encontrado: C, 44,49; H, 6,02; Br, 22,44.

6-Azido-6-desoxi-2,3:4,5-di-O-isopropilidén-L-galactonato de metilo (230)

Una solución de **229** (1,58 g, 4,36 mmol) y azida de sodio (0,55 g, 8,72 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a 85 °C por 16 h. CCD (hexano-EtOAc 5:1) reveló una única mancha (R_f 0,40) de movilidad muy similar al compuesto de partida (R_f 0,42). Sin embargo, el color de la mancha con el revelador de ácido sulfúrico/*p*-anisaldehído era marrón para la azida y negro para el compuesto de partida. La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró para obtener un jarabe que se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc 3:1). El compuesto **230** (1,20 g, 87%) se obtuvo como un jarabe incoloro.

$[\alpha]_D -30$ (c 0,8, CHCl_3); lit.⁷³ $[\alpha]_D +31$ para el enantiómero.

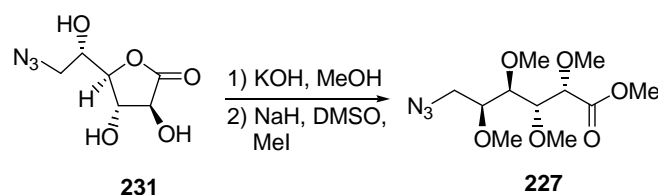
Los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C fueron idénticos a los reportados para el enantiómero.⁷³

6-Azido-6-desoxi-L-galactono-1,4-lactona (231)

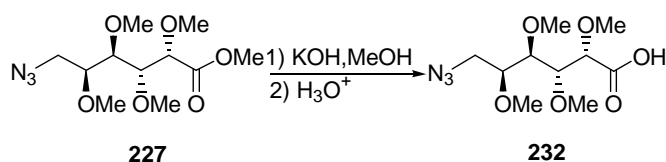
Una solución de **230** (1,00 g, 13,17 mmol) en ácido trifluoroacético-agua 4:1 (14 mL) se agitó a temperatura ambiente. Luego de 2,5 h, el análisis por CCD (EtOAc) reveló la conversión completa de **230** en un compuesto de mayor polaridad (R_f 0,53). La solución se concentró y el jarabe obtenido se purificó por cromatografía en columna (EtOAc-hexano 3:1) para dar **231** (0,60 g, 93%).

$[\alpha]_D +65$ (c 0,8, EtOAc); lit.⁷³ $[\alpha]_D -70$ para el enantiómero.

Los espectros de RMN- ^1H y ^{13}C fueron idénticos a los descriptos para el enantiómero.⁷³

Síntesis de **227** a partir de **231**

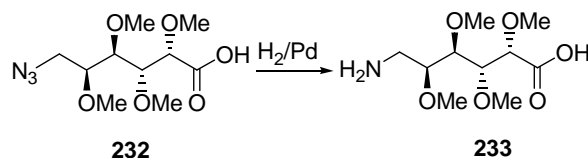
El compuesto **231** (0,69 g, 3,39 mmol) se trató con una solución al 30% de KOH en MeOH, como se describió para la preparación de **216** y **224**. La sal resultante se secó, se disolvió en DMSO (6 mL) y se agregó lentamente a una suspensión de NaH (1,20 g) en DMSO (8,6 mL), enfriada a 0 °C en baño de hielo. La mezcla se agitó vigorosamente por 20 min y se agregó gota a gota yoduro de metilo (2,3 mL). Se dejó reaccionar a temperatura ambiente con agitación, durante 2,5 h. El tratamiento usual de la mezcla de reacción, seguido de purificación por columna (5:1 hexano-EtOAc) dio como resultado **227** (0,76 g, 77%). El compuesto **227** mostró las mismas propiedades físicas y cromatográficas descriptas para el producto sintetizada previamente.

Acido 6-azido-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-L-galactónico (**232**)

A una solución de **227** (0,41 g, 1,41 mmol) en MeOH-H₂O 3:1 (4 mL) se agregó KOH (0,10 g) disuelto en MeOH (0,3 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 3 h, cuando la CCD (hexano-EtOAc 1:1) indicó la ausencia de **227** (R_f 0,70). La solución se diluyó con KOH acuoso al 5% (30 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 × 30 mL). La fase acuosa se acidificó (pH 2-3) con HCl acuoso al 10% y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y se concentró para obtener el jarabe **232** (0,35 g, 90%). Los espectros de RMN de este producto crudo demostraban que era lo suficientemente puro para usarlo en el siguiente paso. Una porción se cromatografió (hexano-EtOAc 4:1) para obtener **232** analíticamente puro.

$[\alpha]_D +8$ (c 0,7, MeOH)

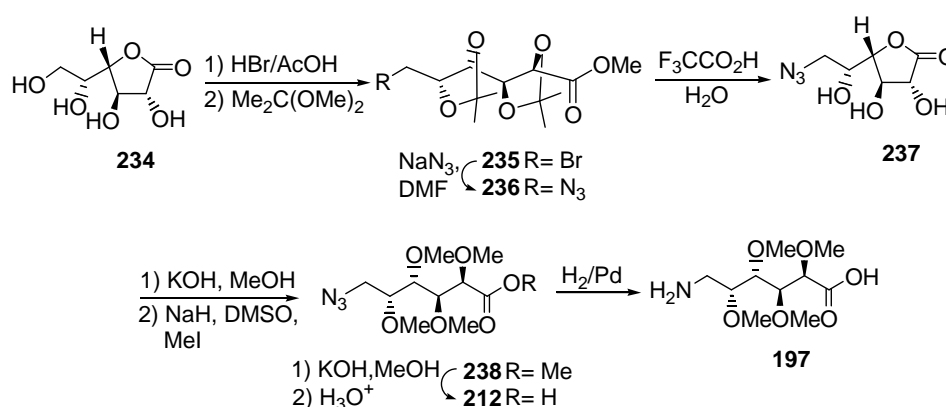
Los espectros de RMN-¹H y ¹³C fueron idénticos a los informados para el enantiómero.

Acido 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-L-galactónico (233)

La hidrogenación del producto crudo **232** (0,26 g, 0,94 mmol), seguida de purificación por cromatografía de intercambio iónico bajo las condiciones ya descriptas, condujo a **233** (0,22 g, 93%).

pf 172 °C (descomposición); $[\alpha]_{\text{D}} -21$ (*c* 0,8, H₂O).

Los espectros de RMN-¹H y ¹³C fueron idénticos a los descriptos para el enantiómero.

Síntesis del ácido 197 a partir de D-galactono-1,4-lactona (234)

La síntesis de **197** a partir de D-galactono-1,4-lactona (**234**) se realizó siguiendo la misma secuencia que para su enantiómero. El rendimiento de los productos y sus poderes rotatorios se describen para cada caso particular. Los espectros de RMN-¹H y ¹³C fueron idénticos a los descriptos para los enantiómeros correspondientes.

6-Bromo-6-desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-galactonato de metilo (235)

Rendimiento 93%; $[\alpha]_{\text{D}} -8$ (*c* 1,3, CHCl₃).

6-Azido-6-desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-galactonato de metilo (236)

Rendimiento 85%; $[\alpha]_{\text{D}} +29$ (*c* 1,1, CHCl₃).

6-Azido-6-desoxi-D-galactono-1,4-lactona (237)

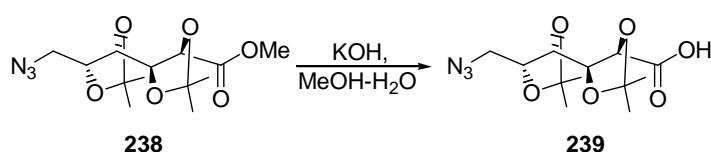
Rendimiento 93%; $[\alpha]_D -76$ (*c* 0,8, CHCl₃).

6-azido-6-desoxy-2,3,4,5-tetra-O-metil-D-galactonato de metilo (238)

Rendimiento 74%; $[\alpha]_D -3$ (*c* 1,4, CHCl₃).

Síntesis de 212 a partir de 238

$[\alpha]_D -8$ (*c* 1,0, CHCl₃).

8.3.3. Síntesis y polimerización de derivados del ácido 6-amino-6-desoxi-D-galactónico sustituidos con grupos isopropilidén**Acido 6-azido-6-desoxi-2,3:4,5-di-O-isopropilidén-D-galactónico (239)**

Se disolvió 6-azido-6-desoxi-2,3:4,5-di-O-isopropilidén-L-galactonato de metilo (**238**, 0,50 g, 1,59 mmol) en una mezcla de MeOH-agua 3:1 y se agregó una solución de KOH (0,2 g, 3,57 mmol) en MeOH-agua (3:1, 1 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se evaporó el MeOH. Se diluyó la mezcla con agua (80 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 50 mL). La fase acuosa se acidificó con HCl (5%) hasta pH 3 y se volvió a extraer (3 × 50 mL). La fase orgánica se secó (MgSO₄), se concentró y se obtuvo **239** en forma cristalina, que se recrystalizó de EtOAc-hexano 0,47 g (97%).

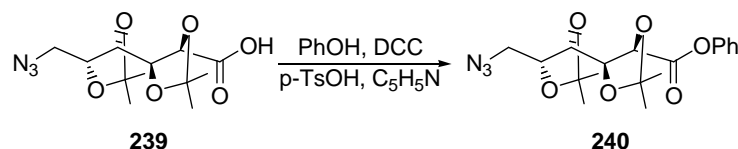
pf 76 °C; $[\alpha]_D +40,7^\circ$ (*c* 1,1, CHCl₃).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 8,75 (sa, 1H, COOH), 4,62 (d, 1H, $J_{2,3} = 5,5$ Hz, H-2), 4,33 (dd, 1H, $J_{3,4} = 7,2$ Hz, H-3), 4,20 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 7,6$, $J_{5,6} = 3,1$, $J_{5,6'} = 4,8$ Hz, H-5), 3,99 (t, 1H, H-4), 3,66 (dd, 1H, $J_{6,6'} = 13,2$ Hz, H-6), 3,33 (dd, 1H, H-6'), 1,49, 1,47, 1,44, 1,43 (4s, 12H, C(CH₃)₂).

RMN-¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) δ : 174,4 (C-1), 112,7, 110,8 (C(CH₃)₂), 79,5, 78,7, 77,8, 77,0 (C-2-5), 51,7 (C-6), 27,1, 26,9, 26,8, 25,9 (C(CH₃)₂).

Análisis calculado para $C_{18}H_{19}N_3O_6$: C, 47,84; H, 6,36; N, 13,95. Encontrado: C, 47,72; H, 6,35; N, 14,07.

6-azido-6-desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-galactonato de fenilo (240)



A una solución de **239** (0,50 g, 1,66 mmol) y fenol (0,18 g, 1,90 mmol) en piridina (5 mL) se agregó ácido *p*-toluensulfónico (hidratado, 0,017 g, 0,09 mmol) y se agitó durante 15 min. a temperatura ambiente. Se agregó DCC (0,48 g, 2,30 mmol) y se continuó la agitación por 24 h. La reacción se siguió por CCD (hexano-EtOAc 4:1), donde se observó la desaparición de la mancha correspondiente al compuesto de partida (R_f 0,12) y la aparición de una mancha a R_f 0,57. Se diluyó la mezcla con éter (80 mL) y se filtró. El filtrado se extrajo con H_2O (3×50 mL) y la fase etérea se secó ($MgSO_4$), se filtró y se concentró. Se obtuvo un producto cristalino (0,46 g, 74%) que se recrystalizó de EtOAc-hexano.

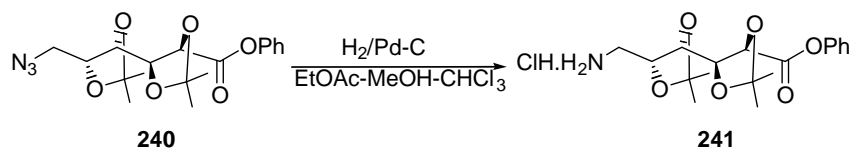
pf 60 °C; $[\alpha]_D +8,9^\circ$ (c 1,3, $CHCl_3$).

RMN- 1H (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,46-7,07 (m, 5H, H-aromático), 4,77 (d, 1H, $J_{2,3} = 5,3$ Hz, H-2), 4,44 (t, 1H, $J_{3,4} = 7,7$ Hz, H-3), 4,22 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 7,5$, $J_{5,6} = 3,1$, $J_{5,6'} = 4,9$ Hz, H-5), 4,01 (t, 1H, H-4), 3,68 (dd, 1H, $J_{6,6'} = 13,2$ Hz, H-6), 3,35 (dd, 1H, H-6'), 1,50 ($\times 3$), 1,43 (2s, 12H, $C(CH_3)_2$).

RMN- ^{13}C (50,3 MHz, $CDCl_3$) δ : 169,4 (C-1), 150,4, 129,5, 126,2, 121,1 (C-aromático), 112,7, 110,6 ($C(CH_3)_2$), 80,3, 79,1, 77,9, 77,8 (C-2-5), 51,9 (C-6), 27,3, 27,0 ($\times 2$), 26,1 ($C(CH_3)_2$).

Análisis calculado para $C_{18}H_{23}N_3O_6$: C, 57,29; H, 6,14; N, 11,13. Encontrado: C, 57,36; H, 6,17; N, 11,09.

Clorhidrato de 6-amino-6-desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-galactonato de fenilo (241)



Se hidrogenó una solución de **240** (0,10 g, 0,19 mmol) en EtOAc:MeOH:CHCl₃ (1:0,1:0,2; 4 mL) en presencia de Pd-C 10%. Luego de 4 h a temperatura ambiente y 30 psi se filtró el catalizador y se concentró la mezcla. Se obtuvo un producto cristalino, muy higroscópico, que se recristalizó de EtOAc (0,95 g, 93%).

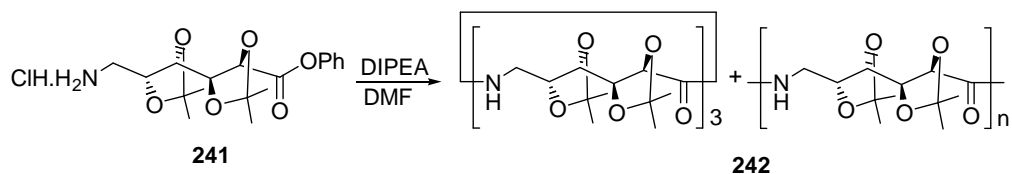
pf 172°C (desc.); $[\alpha]_D -24,6^\circ$ (*c* 1,0, DMSO-*d*₆).

RMN-¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,32 (sa, 2H, NH₂), 7,45 (dd, 2H, *J* = 7,8, *J* = 7,5 Hz, H-aromático), 7,30 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz, H-aromático), 7,19 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz, H-aromático), 4,84 (d, 1H, *J*_{2,3} = 5,5 Hz, H-2), 4,57 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 6,4 Hz, H-3), 4,29 (m, 1H, H-5), 4,08 (t, 1H, *J*_{4,5} = 6,9 Hz, H-4), 3,10 (m, 1H, H-6), 3,05 (m, 1H, H-6'), 1,48, 1,44, 1,43, 1,40 (4s, 12H, C(CH₃)₂).

RMN-¹³C δ (50,3 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 169,1 (C-1), 150,0, 129,5, 126,1, 121,4 (C-aromático), 111,8, 110,2 (C(CH₃)₂), 79,0, 77,9, 76,5, 75,4 (C-2–5), 41,0 (C-6), 26,9 (×2), 26,7, 25,9 (C(CH₃)₂).

Análisis calculado para C₁₈H₂₆NO₆Cl: C, 55,75; H, 6,76; N, 3,61. Encontrado: C, 55,57; H, 6,70; N, 3,54.

Policondensación de 241



Se disolvió **241** (0,16 g, 0,40 mmol) en DMF (0,2 mL) y se agregó EDPA (0,1 mL, 0,60 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 7 días en atmósfera de argón y se evaporó el solvente. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂ (30 mL) y la solución se lavó

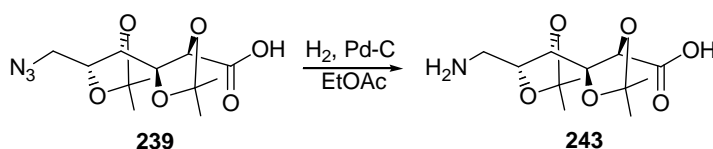
con agua (2×30 mL). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró para dar **242** (0,086 g, 64%) como un jarabe que cristalizó con el tiempo.

RMN- ^1H (500 MHz, CD_3CN) δ : 7,01 (bs, NH), 4,52-4,38 (H-2), 4,32-4,21 (H-3,5), 4,15 y 3,98-3,92 (H-4), 3,60-3,39 (H-6,6'), 1,42-1,34 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

RMN- ^{13}C (125,7 MHz, CD_3CN) principales señales δ : 170,7 (C-1), 111,3, 109,8 (Me_2CO), 79,0-78,6, 77,7-76,3, 74,9, 42,1, 40,4, 27,3-26,1.

UV-MALDI-TOF MS: ver Fig. 21.

Acido 6-amino-6-desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-galactónico (243)



Se disolvió **239** (1,00 g, 3,32 mmol) en EtOAc (15 mL) y se hidrógeno durante 8 h, a temperatura ambiente y 42 psi, en presencia de Pd-C 10%. Se filtró el catalizador y se concentró. El producto se recrystalizó de MeOH, obteniéndose un sólido blanco (0,74 g, 81%).

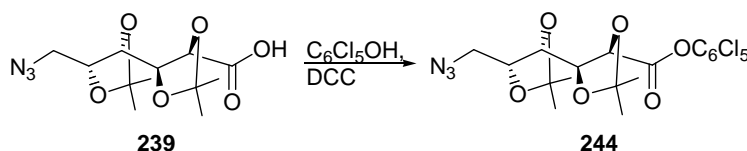
pf 223°C (desc.); $[\alpha]_D -3,6$ (c 0,9, CHCl_3).

RMN- ^1H (500 MHz, D_2O) δ : 6,63 (s, 2H, NH_2), 4,36 (dd, 1H, $J_{2,3}=6,4$, $J_{3,4}=4,4$ Hz, H-3), 4,35 (ddd, 1H, $J_{4,5}=7,8$, $J_{5,6}=3,1$, $J_{5,6'}=8,8$ Hz, H-5), 4,26 (d, 1H, H-2), 4,11 (dd, 1H, H-4), 3,30 (dd, 1H, $J_{6,6'}=13,5$ Hz, H-6), 3,18 (dd, 1H, H-6'), 1,34 ($\times 3$), 1,27 (2s, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

RMN- ^{13}C (125 MHz, D_2O) δ : 177,8 (C-1), 112,2, 112,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 79,0, 78,9, 77,9, 74,8 (C-2-5), 42,5 (C-6), 26,9, 26,7 ($\times 2$), 25,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_6 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C, 50,67; H, 7,74; N, 4,93. Encontrado: C, 51,34; H, 7,59; N, 5,05.

6-azido-6-desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-galactonato de pentaclorofenilo (244)



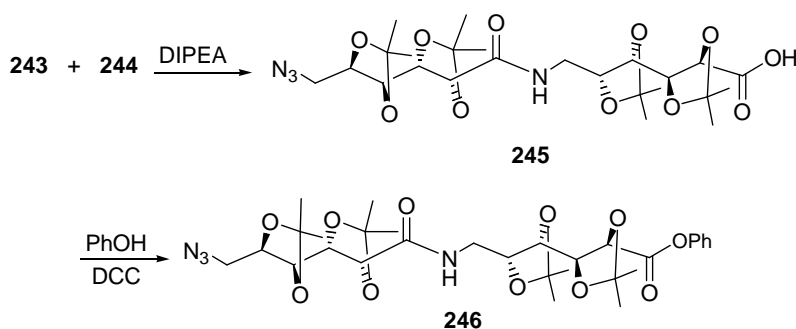
A una solución de **239** (0,60 g, 1,99 mmol) en EtOAc (seco, 11 mL) se agregó Pcp (0,70 g, 2,60 mmol) y DCC (0,55 g, 2,60 mmol) y se agitó una noche a temperatura ambiente. Se observó por CCD (hexano) que el compuesto de partida (R_f 0,0) desapareció y apareció una nueva mancha de R_f 0,32 que reveló a la luz UV. La suspensión se filtró y el filtrado se evaporó. Se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (hexano) y se obtuvo un sólido cristalino que se recristalizó de MeOH (0,69 g, 92%).

pf 95 °C; $[\alpha]_D -5,2$ (c 1,3, CHCl₃).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 4,94 (d, 1H, $J_{2,3}$ = 5,0 Hz, H-2), 4,60 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 7,5 Hz, H-3), 4,23 (ddd, 1H, $J_{4,5}$ = 7,5, $J_{5,6}$ = 3,2, $J_{5,6'}$ = 4,9 Hz, H-5), 4,04 (t, 1H, H-4), 3,69 (dd, 1H, $J_{6,6'}$ = 13,2, H-6), 3,37 (dd, 1H, H-6'), 1,53, 1,51, 1,50, 1,42 (4s, 12H, C(CH₃)₂).
 RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 166,9 (C-1), 143,5, 132,2, 132,1 (C-aromático), 113,5, 110,8 (C(CH₃)₂), 80,1, 79,0, 78,0, 77,4 (C-2–5), 51,9 (C-6), 27,4, 27,0 ($\times 2$), 26,1 (C(CH₃)₂).

Análisis calculado para C₁₈H₁₈O₆N₃Cl₅: C, 39,34; H, 3,30; N, 7,65; Cl, 32,25. Encontrado: C, 39,53; H, 3,24; N, 7,46; Cl, 31,99.

Acido 6-N-(6'-azido-6'-desoxi-2',3':4',5'-di-O-isopropilidén-D-galactonil)-amino-6-desoxi-2,3:4,5-di-O-isopropilidén-D-galactónico (245) y su conversión al ester de fenilo 246



A una solución de **243** (1,47 g, 2,69 mmol) en DMF (15 mL) se adicionó una solución de **244** (0,74 g, 2,69 mmol) en DMF (15 mL). Se agregó EDPA (0,70 mL, 4,20 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Por CCD (EtOAc) se observó la desaparición de la mancha correspondiente a **244** (R_f 0,93) y la aparición de una mancha

de R_f 0,19 que no reveló a la luz UV. Se concentró y se redisolvió el residuo resultante con NaHCO_3 (ss, 100 mL). Se extrajo con CH_2Cl_2 (3×100 mL) y se acidificó la fase acuosa con HCl (10%) hasta pH 3. Se volvió a extraer con CH_2Cl_2 (3×100 mL). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para dar un jarabe incoloro. Este producto se usó sin purificar en el próximo paso.

A una solución de **245** (0,56 g, 1,00 mmol) y fenol (0,14 g, 1,49 mmol) en piridina (dest., 7 mL) se agregó *p*-TSA (hidr., 0,01 g, 0,05 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Se agregó DCC (0,39 g, 1,80 mmol) y se continuó con la agitación durante una noche. Se observó por CCD (EtOAc) la aparición de una mancha de R_f 0,80 y la ausencia del compuesto de partida (R_f 0,10). Se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3×100 mL). La fase orgánica se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. El residuo obtenido se purificó por columna (hexano-EtOAc 5:1) y se obtuvo un jarabe incoloro (0,37 g, 51%, 2 pasos).

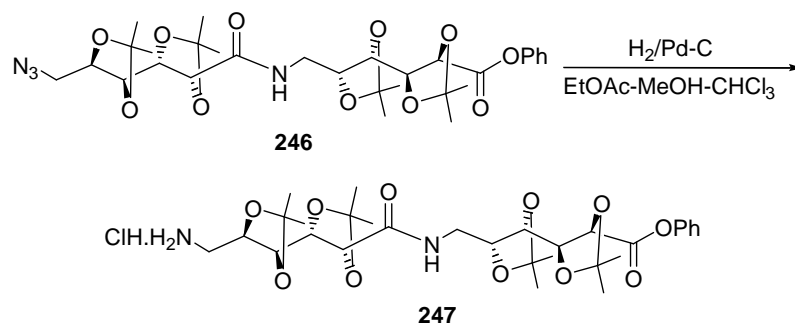
pf 176°C (desc.); $[\alpha]_D^{25} +4,1$ (c 0,6, CHCl_3).

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,10-7,46 (m, 5H, H-aromático), 6,97 (t, 1H, $J_{6a,\text{NH}} = J_{6b,\text{NH}} = 5,5$ Hz, NH), 4,77 (d, 1H, $J_{2,3} = 5,5$ Hz, H-2), 4,51 (d, 1H, $J_{2',3'} = 6,1$ Hz, H-2'), 4,47 (dd, 1H, $J_{3,4} = 7,4$ Hz, H-3), 4,32 (ddd, 1H, $J_{4',5'} = 8,1$, $J_{5',6'a} = 3,3$, $J_{5',6'b} = 4,7$ Hz, H-5), 4,30 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 5,3$ Hz, H-3'), 4,17 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 7,3$, $J_{5,6a} = 4,6$, $J_{5,6b} = 5,7$ Hz, H-5), 4,12 (dd, 1H, H-4'), 3,82 (t, 1H, H-4), 3,67-3,56 (m, 3H, H-6_a, H-6'_a, H-6_b), 3,33 (dd, 1H, $J_{6'a,6'b} = 13,2$ Hz, H-6'_b), 1,53, 1,51, 1,49 ($\times 2$), 1,45 ($\times 2$), 1,42, 1,41 (6s, 24H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 170,8, 169,4 (C-1,1'), 150,4, 129,5, 126,2, 121,1 (C-aromático), 112,8, 111,4, 110,3, 110,1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 80,0, 79,1 ($\times 2$), 78,3, 77,7, 77,6, 77,4, 76,9 (C-2,2',3,3',4,4',5,5'), 51,7 (C-6'), 40,8 (C-6), 27,3, 27,2, 27,0 ($\times 2$), 26,9, 26,8, 26,1, 26,0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Análisis calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{O}_{11}\text{N}_4$: C, 56,77; H, 6,67. Encontrado: C, 57,16; H, 6,88.

Clorhidrato de 6-*N*-(6'-amino-6'-desoxi-2',3':4',5',5'-di-*O*-isopropilidén-D-galactonil)-amino-6-desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-galactonato de fenilo (247)



Se disolvió **246** (0,27 g, 0,43 mmol) en EtOAc/MeOH/CHCl₃ (10:1:2, 6,6 mL) y se hidrogenó durante 5 h a 30 psi en presencia de Pd-C (10%). Se filtró el catalizador y se evaporó el solvente. El residuo se recrystalizó de MeOH/éter etílico para obtener **247** (0,19 g, 69%).

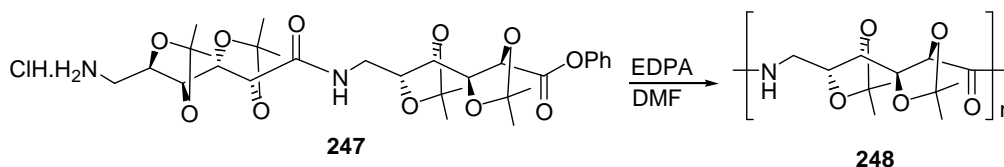
pf 176°C (desc.); $[\alpha]_D -10,0$ (*c* 0,6, CHCl₃).

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,18 (sa, 2H, NH₂), 8,09 (t, 1H, $J_{6a,NH} = J_{6b,NH} = 5,8$ Hz, CONH), 7,45 (dd, 2H, $J = 7,7, J = 7,3$ Hz, H-aromático), 7,30 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz, H-aromático), 7,17 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz, H-aromático), 4,81 (d, 1H, $J_{2,3} = 5,5, J_{3,4} = 6,3$ Hz, H-3), 4,50 (dd, 1H, $J_{3,4} = 6,5$ Hz, H-3), 4,35 (d, 1H, $J_{2',3'} = 6,1$ Hz, H-2'), 4,28 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 5,3$ Hz, H-3'), 4,26 (m, 1H, H-5'), 4,15 (m, 1H, H-5), 4,02 (dd, 1H, $J_{4',5'} = 7,5$ Hz, H-4'), 3,97 (dd, 1H, $J_{4,5} = 6,9$ Hz, H-4), 3,44 (ddd, 1H, $J_{5,6a} = 5,5, J_{6a,6b} = 13,7$ Hz, H-6a), 3,38 (ddd, 1H, $J_{5,6b} = 5,9$ Hz, H-6b), 3,09 (dd, 1H, $J_{5',6'a} = 2,7, J_{5',6'b} = 13,4$ Hz, H-6'a), 2,98 (dd, 1H, $J_{5,6'b} = 8,8$ Hz, H-6'b), 1,44, 1,41(×2), 1,39, 1,37, 1,36, 1,34, 1,33 (7s, 24H, C(CH₃)₂).

RMN-¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 169,8, 169,4 (C-1,1'), 150,0, 129,6, 126,2, 121,4 (C-aromático), 111,7, 110,6, 109,9, 109,4 (C(CH₃)₂), 79,2, 78,5, 78,1, 77,8, 77,2, 76,6, 76,2, 74,6 (C-2, 2', 3, 3', 4, 4', 5, 5'), 41,1, 40,9 (C-6, 6'), 27,4, 27,0, 26,9 (×2), 26,8, 26,7, 25,9, 25,8 (C(CH₃)₂).

Análisis calculado para C₃₀H₄₅O₁₁N₂Cl·H₂O: C, 54,41; H, 7,15. Encontrado: C, 54,34; H, 7,28.

Policondensación de 247: Síntesis de poli(ácido 6-amino-6-desoxi-2,3:4,5-di-O-isopropilidén-D-galactónico) (248)



A una solución de **247** (0,19 g, 0,30 mmol) en DMF seca (0,2 mL) se agregó DIPEA (0,07 mL) bajo atmósfera de Ar y se agitó a temperatura ambiente durante 7 días. La mezcla se concentró, se diluyó con CH₂Cl₂ (50 mL) y la solución resultante se lavó con agua (2 × 20 mL). El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y el solvente se evaporó para dar **248** (0,09 g, 60%) como un jarabe que solidificaba con el tiempo.

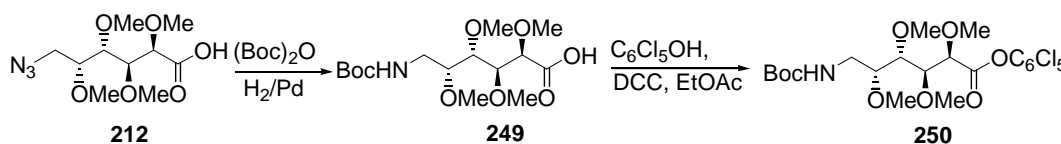
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,01 (bs, NHCO), 4,51-4,45 (H-2), 4,32-4,24 (H-3,5), 3,81-3,95 (H-4), 3,65-3,50 (H-6,6'), 1,47-1,41 ((CH₃)₂CO).

RMN-¹³C (125,7 MHz, CDCl₃) señales más importantes δ: 170,7 (C-1), 111,3, 109,8 ((CH₃)₂CO), 78,9, 78,6, 76,8, 76,3, 40,4, 27,2, 26,9, 26,7, 26,0.

UV-MALDI-TOF MS: ver Fig. 26.

8.3.4. Síntesis de poli-O-metil-D- y L-galactonamidas como análogos estereorregulares del nylon 6

6-(tert-butoxicarbonil)amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-O-metil-D-galactonato de pentaclorofenilo (250)



A una suspensión de ácido 6-azido-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-O-metil-D-galactónico (**212**, 0,35 g, 1,26 mmol) en EtOAc (3 mL) se agregó metanol hasta disolución total. Se adicionó di-*tert*-butildicarbonato ((Boc)₂O, 0,32 g, 1,40 mmol) y la mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente y 45 psi en presencia de Pd-C 10% (10 mg) durante 5 h. El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar el ácido 6-(*tert*-

butoxicarbonil)amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico (**249**, 0,38 g) en forma de jarabe. El compuesto **249** crudo (0,38 g) se disolvió en EtOAc (7 mL) y se trató con pentaclorofenol (0,41 g, 1,48 mmol) y dicitclohexilcarbodiimida (DCC, 0,31 g, 1,48 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h, cuando por CCD (hexano-EtOAc 5:1) se observó que el compuesto de partida (R_f 0,0) se transformó en un producto menos polar (R_f 0,20). La mezcla se filtró, el filtrado se concentró y el residuo se cromatografió en columna de sílica-gel (hexano-EtOAc 5:1) para dar **250** (0,24 g, 37%) en forma cristalina.

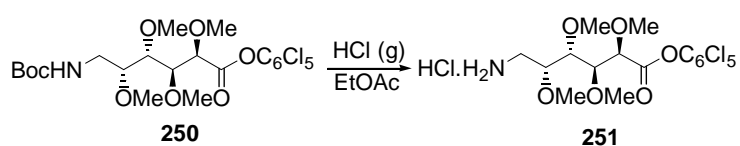
pf 101 °C; $[\alpha]_D -3,7$ (c 1,3, CHCl₃).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 4,91 (sa, 1H, NH), 4,41 (d, 1H, $J_{2,3} = 1,7$ Hz, H-2), 4,10 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,9$ Hz, H-3), 3,64, 3,54, 3,50, 3,49 (4s, 12H, 4 OCH₃), 3,60-3,50 (m, 3H, H-4, 5, 6), 3,41 (m, 1H, H-6').

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 168,0 (C-1), 156,0 (NHCO), 144,0, 132,2, 131,9, 127,4 (C-aromático), 80,1, 79,6 (C-2,3,4,5), 77,7 (C(CH₃)₃), 60,8, 60,2, 59,1, 57,6 (OCH₃), 39,7 (C-6), 28,4 (C(CH₃)₃).

Análisis calculado para C₂₁H₂₈O₈NC1₅: C, 42,02; H, 4,72. Encontrado: C, 42,12; H, 4,76.

Clorhidrato de 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactonato de pentaclorofenilo (**251**)



A una solución de **250** (0,19 g, 0,32 mmol) en EtOAc seco (2,2 mL) se agregó a una solución saturada de HCl (g) en EtOAc seco (5,8 mL). Luego de agitar durante una noche a temperatura ambiente la mezcla se concentró para dar **251** en forma cristalina y altamente higroscópica (0,16 g, 95 %). El sólido se recrystalizó de metanol-éter etílico.

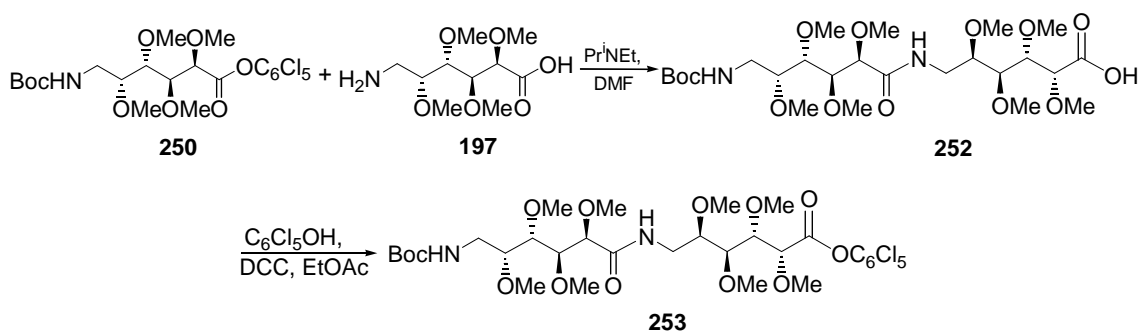
pf 122-123 °C; $[\alpha]_D -4,8$ (c 0,8, CHCl₃).

RMN-¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ : 8,11 (sa, 2H, NH₂), 4,45 (d, 1H, $J_{2,3} = 2,3$ Hz, H-2), 3,94 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,6$ Hz, H-3), 3,73 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 3,0$, $J_{5,6} = 4,0$, $J_{5,6} = 7,6$ Hz, H-5), 3,58 (dd, 1H, H-4), 3,52, 3,44, 3,43, 3,40 (4s, 12H, OCH₃), 3,12 (m, 1H, $J_{6,6'} = 13,3$ Hz, H-6), 3,00 (m, 1H, H-6').

RMN-¹³C (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 167,7 (C-1), 143,8, 132,3, 132,0, 127,3 (C-aromático), 80,3, 80,0, 79,6, 76,5 (C-2, 3, 4, 5), 61,1, 60,3, 59,4, 59,0 (OCH₃), 39,8 (C-6).

Análisis calculado para C₁₆H₂₁O₆NCl₆·H₂O: C, 35,81; H, 3,96. Encontrado: C, 35,35; H, 4,26.

6-(6'-(*tert*-butoxicarbonilamino)-6'-desoxi-2',3',4',5'-tetra-*O*-metil-D-galactonamida)-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactonato de pentaclorofenilo (253)



A una solución de **250** (0,22 g, 0,37 mmol) en DMF seca (3 mL) se agregó con agitación una solución del ácido 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico (**197**, 0,11 g, 0,37 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,12 mL) en DMF seca (2 mL). Luego de 24 h. La mezcla se concentró para dar el ácido 6-(6'-(*tert*-butoxicarbonilamino)-6'-desoxi-2',3',4',5'-tetra-*O*-metil-D-galactonamida)-6-desoxy-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico (**252**, 0,15 g, 70 %). A una solución del compuesto **252** crudo (0,15 g, 0,26 mmol) en EtOAc seco (13 mL), se agregó pentaclorofenol (0,08 g; 0,30 mmol) y DCC (0,02 g; 0,30 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 16 h, cuando por CCD (EtOAc) se observó que el compuesto inicial (*R*_f 0,0) se convirtió en un producto de menor polaridad (*R*_f 0,51). Se purificó por cromatografía en columna con hexano-EtOAc 1:3 para dar **253** (0,15 g, 70 %) como una espuma blanca.

[α]_D +9,2 (c 1,0, CHCl₃).

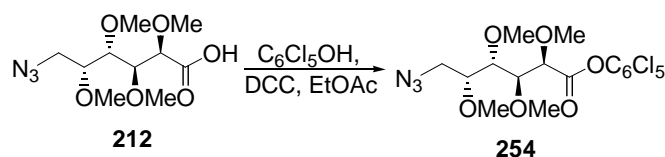
IR ν (cm⁻¹): 3502 (OH), 3365 (NH), 2939, 2831 (CH), 1764 (CO), 1720 (NCOO), 1671 (amida I), 1522 (amida II), 1107 (COC).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,12 (dd, 1H, $J_{\text{NH},6\text{a}} = 7,5$, $J_{\text{NH},6\text{b}} = 3,5$ Hz, NH), 4,89 (sa, 1H, NHBoc), 4,42 (d, 1H, $J_{2,3} = 1,8$ Hz, H-2), 4,11 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,9$ Hz, H-3), 4,02 (ddd, 1H, $J_{5,6\text{a}} = 6,4$, $J_{6\text{a},6\text{b}} = 14,0$ Hz, H-6_a), 3,90 (d, 1H, $J_{2',3'} = 1,6$ Hz, H-2'), 3,83 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 9,0$ Hz, H-3'), 3,64 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 2,4$, $J_{5,6} = 5,2$ Hz, H-5), 3,63, 3,58, 3,50 (x3), 3,48, 3,45, 3,37 (6s, 24H, OCH₃), 3,57 (dd, 1H, H-4), 3,52-3,36 (m, 5H, H-4', 5', 6'a, 6'b, 6b), 1,45 (s, 9H, C(CH₃)₃).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 171,6, 168,0 (CO), 156,0 (CONHBoc), 144,0, 132,3, 131,9, 127,4 (aromático), 81,6, 80,7, 80,6, 80,3, 80,2, 79,6, 78,0, 77,6 (C-2, 2', 3, 3', 4, 4', 5, 5'), 60,9, 60,5, 60,2, 60,1, 59,1, 59,0, 57,8, 57,6 (OCH₃), 40,0, 38,9 (C-6, 6'), 28,4 (C(CH₃)₃).

Análisis calculado para C₃₀H₄₇O₁₃N₂Cl₅: C, 44,70; H, 5,69; N, 3,36; Cl, 21,28. Encontrado: C, 44,40; H, 5,54; N, 3,24; Cl, 21,73.

6-azido-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactonato de pentaclorofenilo (**254**)



A una solución de **212** (0,46 g, 1,70 mmol) en EtOAc seco (10 mL), se agregó pentaclorofenol (0,60 g; 2,40 mmol) y DCC (0,44 g, 2,40 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Luego de 16 h el análisis por CCD (hexano-EtOAc 10:1) reveló la conversión total del compuesto de partida (R_f 0,0) en un producto menos polar (R_f 0,34), el sólido formado se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado y los lavados se combinaron, se concentraron y se cromatografiaron en columna de sílica gel (hexano-EtOAc 10:1) para dar cristales blancos de **254** (0,78 g, 88 %).

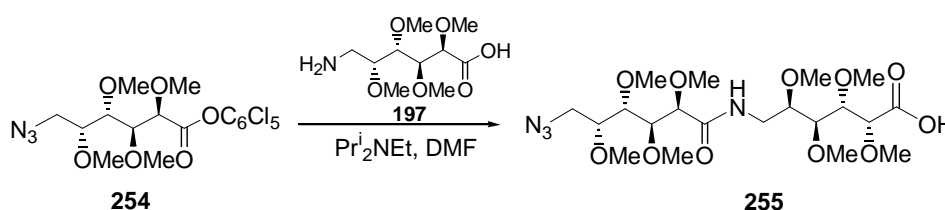
pf 84 °C; $[\alpha]_D -20,3$ (c 1,0, CHCl₃).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 4,41 (d, 1H, $J_{2,3} = 1,8$ Hz, H-2), 4,09 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,9$ Hz, H-3), 3,68 (dd, 1H, $J_{5,6} = 6,1$, $J_{6,6'} = 12,1$ Hz, H-6), 3,64, 3,55, 3,54, 3,51 (4s, 12H, OCH₃), 3,60 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 2,1$, $J_{5,6} = 6,4$ Hz, H-5), 3,58 (dd, 1H, H-4), 3,48 (dd, 1H, H-6').

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 168,0 (C-1), 143,9, 132,2, 131,9, 127,4 (C-aromático), 80,0, 79,6, 79,0, 78,7 (C-2, 3, 4, 5), 60,9, 60,0, 59,1, 58,5 (OCH₃), 50,6 (C-6).

Análisis calculado para C₁₆H₁₈O₆N₃Cl₅: C, 36,56; H, 3,45; N, 7,99; Cl, 33,73. Encontrado: C, 36,78; H, 3,47; N, 7,93; Cl, 33,71.

Acido 6-(6'-azido-6'-desoxi-2',3',4',5'-tetra-*O*-metil-D-galactonamida)-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico (255)



A una solución de **197** (0,42 g, 1,48 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,52 mL) en DMF seca (10 mL) se agregó una solución de **254** (0,78 g; 1,48 mmol) con agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente por 16 h, cuando por CCD (EtOAc) se observó la ausencia de **254** (*R_f* 0,75). La solución se concentró y el residuo resultante se disolvió en agua, se llevó a medio básico (NaHCO₃) y se extrajo con diclorometano (3 × 50 mL). La fase acuosa se acidificó a pH 4 con HCl acuoso 0,5 M y se extrajo con diclorometano (3 × 50 mL). El extracto orgánico se secó (MgSO₄) y se concentró para dar cristales blancos. Una recrystalización de hexano-EtOAc produjo **255** (0,62 g, 75%).
 pf 129 °C; [α]_D +33,7 (c 1,1, CHCl₃).

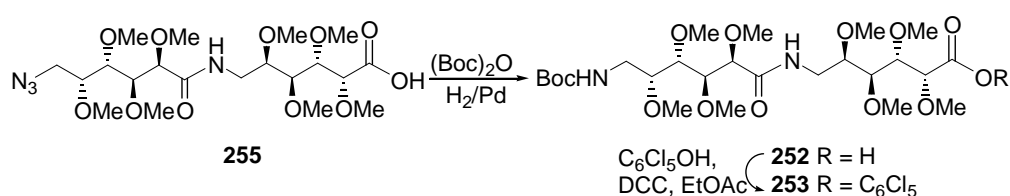
IR ν (cm⁻¹): 3413 (NH, OH), 2941, 2836 (CH), 2103 (N₃), 1733 (CO), 1655 (amida I), 1529 (amida II), 1100 (COC).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,18 (dd, 1H, *J*_{NH,6a} = 7,8, *J*_{NH,6b} = 3,6 Hz, NH), 4,05 (d, 1H, *J*_{2,3} = 2,1 Hz, H-2), 3,99 (ddd, 1H, *J*_{5,6a} = 6,4, *J*_{6a,6b} = 14,1 Hz, H_{6a}), 3,91 (dd, 1H, *J*_{3,4} = 9,1 Hz, H-3), 3,90 (d, 1H, *J*_{2',3'} = 1,6 Hz, H-2'), 3,81 (d, 1H, *J*_{3',4'} = 9,2 Hz, H-3'), 3,63 (dd, 1H, *J*_{5,6'a} = 6,2, *J*_{6'a,6'b} = 12,1 Hz, H-6'a), 3,60 (ddd, 1H, *J*_{4,5} = 2,3, *J*_{5,6b} = 4,8 Hz, H-5), 3,54 (ddd, 1H, *J*_{4',5'} = 2,4, *J*_{5',6'b} = 5,5 Hz, H-5'), 3,53, 3,52, 3,50, 3,49, 3,48, 3,47, 3,42, 3,37 (8s, 24H, 8 OCH₃), 3,47 (dd, 1H, H-4), 3,43 (dd, 1H, H-6'b), 3,42 (dd, 1H, H-4'), 3,35 (dd, 1H, H-6b).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 175,0, 171,7 (CO), 81,3, 80,7, 80,6, 80,4, 78,8 (× 2), 77,2 (C-2, 2', 3, 3', 4, 4', 5, 5'), 60,7, 60,5, 60,4, 59,9, 59,1, 58,6, 58,4, 57,6 (OCH₃), 50,6 (C-6'), 38,8 (C-6).

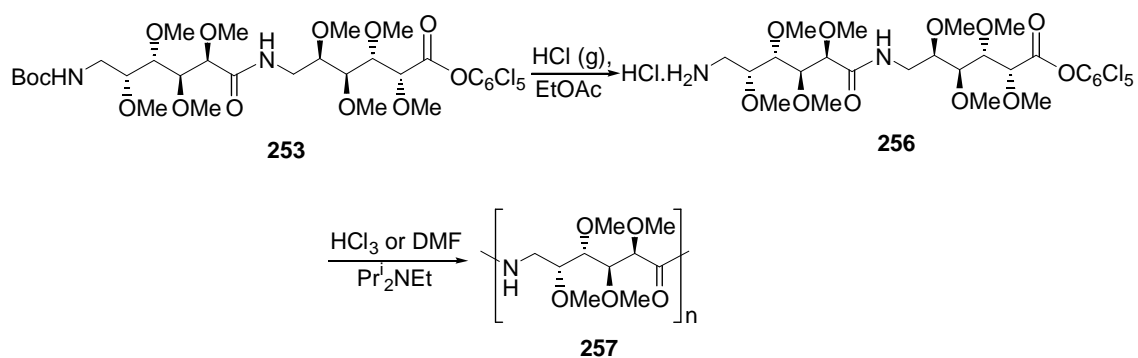
Análisis calculado para C₂₀H₃₈O₁₁N₄: C, 47,05; H, 7,50; N, 10,97. Encontrado: C, 47,12; H, 7,61; N, 10,87.

Conversión de 255 en 253



A una suspensión de **255** (0,58 g, 1,14 mmol) en EtOAc (6 mL) se agregó metanol hasta disolución total. La mezcla se hidrógeno a temperatura ambiente y 45 psi por 10 h en presencia de Boc₂O (0,28 g, 1,25 mmol) y Pd-C 10 % (20 mg). El catalizador se filtró y el filtrado se concentró para dar **252** (0,58 g) como un jarabe incoloro. Este residuo crudo se disolvió en EtOAc (8,5 mL) y se trató con pentaclorofenol (0,27 g, 1,08 mmol) y DCC (0,20 g, 1,08 mmol) como ya se describió. Luego de una purificación por cromatografía se obtuvo **253** (0,56 g, 60%), como una espuma blanca, que mostró las mismas propiedades físicas y espectroscópicas que el compuesto anteriormente descrito.

Poli(ácido 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico) (**257**)



A una solución de **253** (0,62 g, 0,75 mmol) en EtOAc seco se agregó una solución saturada de HCl (g) en EtOAc seco (9 mL). Luego de agitar a temperatura

ambiente por 16 h, la solución se concentró para dar **256** como una espuma.

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 8,36 (sa, 3H, NH₃⁺), 7,31 (sa, 1H, CONH), 4,41 (d, 1H, $J_{2,3}$ = 1,5 Hz, H-2), 4,10 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 8,9 Hz, H-3), 4,02 (m, 1H, H-6a), 3,87 (sa, 1H, H-2'), 3,81 (da, 1H, $J_{3',4'}$ = 7,5 Hz, H-3'), 3,63-3,23 (m, 7H, H-4,5,6b,4',5',6'a,6'b), 3,63, 3,58, 3,55, 3,51, 3,50, 3,49, 3,41, 3,40 (8s, 24H, OCH₃).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 171,3, 168,0 (C-1, 1'), 143,9, 132,3, 131,9, 127,4 (C-aromatic), 81,4, 81,0, 80,7, 80,6, 80,1, 79,5, 77,5, 76,5 (C-2,3,4,5,2',3',4',5'), 60,9, 60,6, 60,3, 60,1, 59,4, 59,1, 58,8, 57,8 (OCH₃), 39,7, 38,9 (C-6,6').

El compuesto **256** se disolvió en DMF (0,78 mL) y se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (0,19 mL). La solución se agitó a temperatura ambiente por 8 días bajo atmósfera de argón. Cuando la mezcla se puso muy viscosa, una nueva porción de DMF (0,8 mL) se agregó para facilitar la agitación. La mezcla se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en diclorometano (1 mL). La adición de éter etílico (1,5 mL) produjo **257** (0,33 g; 89 %) como un sólido blanco.

$[\alpha]_D +72,0$ (c 0,9, CHCl₃); $[\eta]_{DCA}$ 0,38 dL/g; M_w 11000 (SEC).

IR ν (cm⁻¹): 3419 (NH), 2941, 2838 (CH), 1661 (amida I), 1529 (amida II), 1100 (COC).

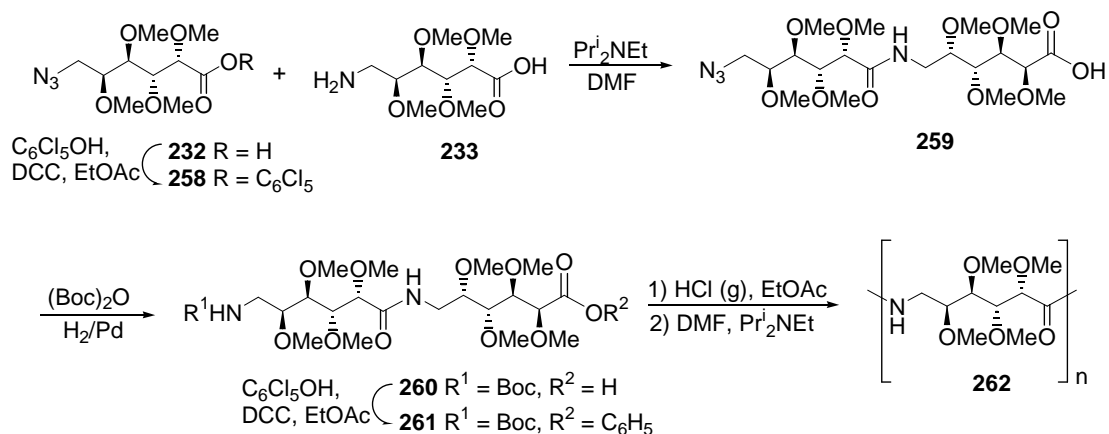
RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,17 (dd, 1H, $J_{NH,6}$ = 7,5, $J_{NH,6'}$ = 2,9 Hz, NH), 4,04 (dd, 1H, $J_{5,6}$ = 5,8, $J_{6,6'}$ = 14,1 Hz, H-6), 3,88 (d, 1H, $J_{2,3}$ = 1,3 Hz, H-2), 3,83 (dd, 1H, $J_{3,4}$ = 9,0 Hz, H-3), 3,59 (ddd, 1H, $J_{4,5}$ = 2,3, $J_{5,6}$ = 4,5 Hz, H-5), 3,52, 3,48, 3,45, 3,35 (4s, 12H, 4 OCH₃), 3,42 (dd, 1H, H-4), 3,28 (dd, 1H, H-6').

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 171,4 (C-1), 81,4, 81,1, 80,7, 77,7 (C-2,3,4,5), 60,3 (×2), 59,0, 57,6 (4 OCH₃), 39,2 (C-6).

Análisis calculado para C₁₀H₁₉O₅N: C, 51,44; H, 8,23; N, 6,00. Encontrado: C, 51,66; H, 8,35; N, 5,85.

La misma polimerización se realizó a partir de **256** (0,30 g, 0,36 mmol) usando CHCl₃ (0,45 mL) como solvente y 0,11 mL de *N,N*-diisopropiletilamina, para obtener **257** (0,11 g, 61 %).

$[\alpha]_D + 71,5$; M_w 11507 (SEC).

Poli(ácido 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-L-galactónico) (262)


La síntesis de **262** a partir del ácido 6-azido-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-L-galactónico (**232**) se realizó siguiendo la secuencia descrita en el esquema. Todos los pasos se llevaron a cabo de la misma forma que para los análogos de la serie D-. Los rendimientos y poderes rotatorios se describen para cada caso particular. Los espectros de RMN-¹H y ¹³C de **258-262** fueron idénticos a los de sus respectivos análogos en la serie D-.

6-azido-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-L-galactonato de pentaclorofenilo (258)

Rendimiento 88%; $[\alpha]_D +20,5$ (*c* 1,1, CHCl₃).

Acido 6-(6'-azido-6'-desoxi-2',3',4',5'-tetra-*O*-metil-L-galactonamida)-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-L-galactónico (259)

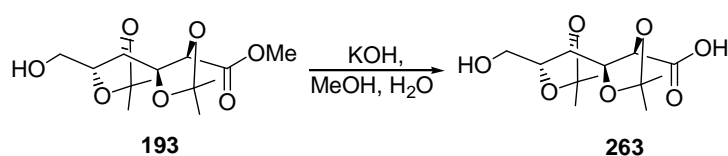
Rendimiento 76%; $[\alpha]_D -33,4$ (*c* 1,3, CHCl₃).

6-(6'-(tert-butoxicarbonilamino)-6'-desoxi-2',3',4',5'-tetra-*O*-metil-L-galactonamida)-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-L-galactonato de pentaclorofenilo (261)

Rendimiento 55% (a partir de 15); $[\alpha]_D -9,4$ (*c* 0,8, CHCl₃).

Poli(ácido 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-L-galactónico) (262)

Rendimiento 85%; $[\alpha]_D -72,2$ (*c* 1,0, CHCl₃); M_w 10.500 (SEC).

8.3.5. Síntesis de galactono-1,6-lactonas sustituidas como monómeros de poliésteres polihidroxilados**Acido 2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-galactónico (263)**

Una solución de 2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-galactonato de metilo⁷³ (**193**, 0,30 g, 1,03 mmol) en MeOH/H₂O (3:1) se trató con NaOH (0,06 g) disuelto en 0,5 mL del mismo solvente. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, hasta que por CCD (EtOAc-hexano 2:3) se observó desaparición de la mancha correspondiente al material de partida (R_f 0,68) y formación de nueva mancha en el origen de siembra. Se neutralizó la solución con resina Dowex 50 (H⁺), se filtró y se concentró el filtrado. El residuo resultante se recristalizó de éter etílico-hexano para dar **263** (0,27 g, 95%) como un sólido cristalino.

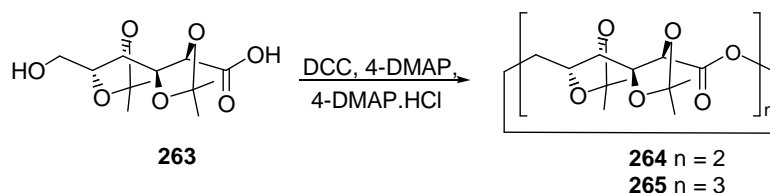
pf 121-122 °C; $[\alpha]_D -11,3$ (*c* 1,0, CHCl₃).

RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 5,14 (sa, 1H, COOH), 4,62 (d, 1H, $J_{2,3} = 5,8$ Hz, H-2), 4,36 (dd, 1H, $J_{3,4} = 8,5$ Hz, H-3), 4,14 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 7,7$, $J_{5,6} = 3,7$, $J_{5,6'} = 4,3$ Hz, H-5), 4,00 (dd, 1H, H-4), 3,88 (dd, 1H, $J_{6,6'} = 12,0$, H-6), 3,74 (dd, 1H, H-6'), 1,49, 1,45 ($\times 2$), 1,43 (4s, 12H, C(CH₃)₂).

RMN-¹³C (50,3 MHz, CDCl₃) δ : 173,1 (C-1), 112,6, 110,3 (C(CH₃)₂), 79,9, 79,3, 77,7, 76,9 (C-2,3,4,5), 62,2 (C-6), 27,0 ($\times 2$), 26,8, 25,9 (C(CH₃)₂).

Análisis calculado para C₁₂H₂₀O₇: C, 52,17; H, 7,30. Encontrado: C, 52,09; H, 7,14.

Ciclo 2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-6-(2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-galactonil)-D-galactonolactona (dímero cíclico, **264**) y ciclo 2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-6-(2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-6-(2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-galactonil)-D-galactonil)-D-galactonolactona (trímero cíclico, **265**)



A una solución de DCC (0,30 g, 1,44 mmol), 4-DMAP (0,26 g, 2,16 mmol) y clorhidrato de 4-DMAP (0,23 g, 1,44 mmol) en CHCl_3 anhidro (20mL) se agregó gota a gota una solución de **263** (0,20 g, 0,72 mmol) en CHCl_3 anhidro (5 mL), bajo atmósfera de N_2 . Se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se observó por CCD la aparición de dos manchas principales de $R_f = 0,31$ y 0,28. Se filtró la suspensión y se lavó con CH_2Cl_2 , el filtrado se concentró y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc 5:1). De las primeras fracciones de la columna se aisló **264** (0,037 g 20%) como un sólido cristalino.

pf 190-191 °C; $[\alpha]_D -15,7$ (c 0,9, CHCl_3).

RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 4,60 (dd, 1H, $J_{5,6} = 2,8$, $J_{6,6'} = 10,5$ Hz, H-6), 4,48 (dd, 1H, $J_{2,3} = 7,6$ Hz, H-2), 0,38 (dd, 1H, $J_{3,4} = 1,6$ Hz, H-3), 4,27 (dd, 1H, $J_{4,5} = 7,2$ Hz, H-4), 4,16 (dd, 1H, $J_{5,6'} = 8,9$ Hz, H-6'), 4,13 (ddd, 1H, H-5), 1,51, 1,48, 1,47, 1,44 (4s, 12H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

RMN- ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ : 169,6 (C-1), 112,1, 110,6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 79,2, 78,2, 74,2, 72,9 (C-2,3,4,5), 65,1 (C-6), 27,3, 26,6 ($\times 2$), 25,8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$).

Análisis calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_6$: C, 55,81; H, 7,02. Encontrado: C, 55,85; H, 7,26.

El compuesto **265** (0,036 g 19%) se aisló de las siguientes fracciones de la columna como un jarabe incoloro que cristalizó con el tiempo.

pf 74-75 °C; $[\alpha]_D -9,1$ (c 0,5, CHCl_3).

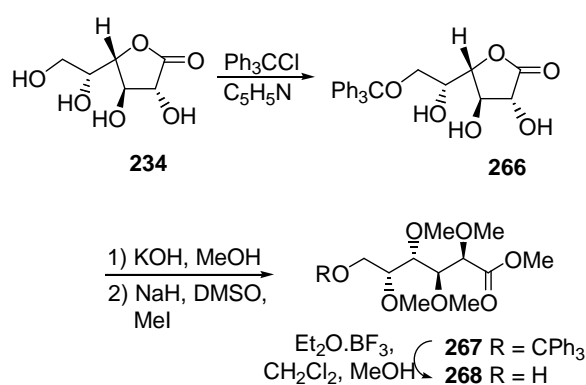
RMN- ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ : 4,57 (dd, 1H, $J_{2,3} = 6,6$ Hz, H-2), 4,42 (dd, 1H, $J_{3,4} = 3,5$ Hz, H-3), 4,38 (dd, 1H, $J_{5,6} = 5,3$, $J_{6,6'} = 11,6$ Hz, H-6), 4,33 (dd, 1H, $J_{5,6'} = 5,0$ Hz, H-6'),

4,25 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 7,4$ Hz, H-5), 4,11 (dd, 1H, H-4), 1,48, 1,44, 1,43, 1,41 (4s, 12H, $C(CH_3)_2$).

RMN- ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$) δ : 170,5 (C-1), 112,4, 110,5 ($C(CH_3)_2$), 79,1, 78,5, 75,4, 74,9 (C-2,3,4,5), 65,1 (C-6), 27,1, 26,7, 26,6, 25,8 ($C(CH_3)_2$).

Análisis calculado para $C_{24}H_{36}O_{12}$: C, 55,81; H, 7,02. Encontrado: C, 56,43; H, 7,05.

Síntesis de 2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactonato de metilo (268) a partir de 234.



6-*O*-Tritil-D-galactono-1,4-lactona (266)

Se preparó de manera análoga a la descrita para el enantiómero **220** (Capítulo 4).

Rendimiento: 95% ; $[\alpha]_D +20$ (c 1,0, $CHCl_3$).

2,3,4,5-tetra-*O*-metil-6-*O*-tritol-D-galactonato de metilo (267)

Se metiló **267** con la metodología empleada para **216**, para dar **267**, enantiómero de **224**.

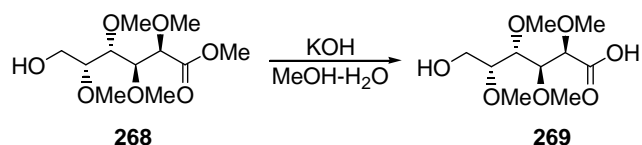
Rendimiento: 78% ; $[\alpha]_D +8$ (c 1,1, $CHCl_3$).

2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactonato de metilo (268)

Se preparó **268** por O-destritilación de **267**, de la manera descrita para el enantiómero **225**.

Rendimiento: 64%; $[\alpha]_D +10$ (*c* 0,9, CHCl₃).

Los compuestos **266-268** presentaron las mismas propiedades espectroscópicas que sus respectivos enantiómeros (**220**, **224** y **225**).

Acido 2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico (269)

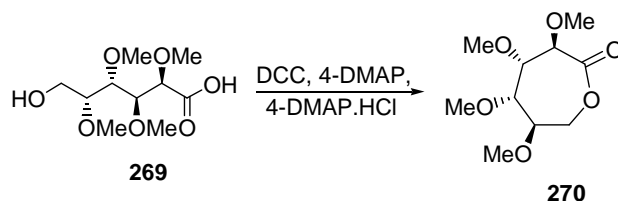
Se disolvió **268** (0,72 g, 1,46 mmol) en éter etílico (15 mL) y se agregó TFA (1,5 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y se concentró. El residuo obtenido se purificó por columna (EtOAc) para dar **269** (0,33 g, 90%) como un sólido cristalino blanco, el cual se recrystalizó de hexano-EtOAc.

pf 143 °C; $[\alpha]_D -10,4^\circ$ (*c* 0,8, CHCl₃).

RMN-¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 4,06 (d, 1H, $J_{2,3} = 2,5$ Hz, H-2), 3,91 (dd, 1H, $J_{5,6} = 5,5$, $J_{6,6'} = 11,6$ Hz, H-6), 3,88 (dd, 1H, $J_{3,4} = 6,0$ Hz, H-3), 3,86 (dd, 1H, $J_{5,6} = 4,8$ Hz, H-6'), 3,55 (dd, 1H, $J_{4,5} = 8,6$ Hz, H-4), 3,55 (m, 1H, H-5), 3,53, 3,51, 3,50, 3,45 (4s, 12H, OCH₃).

RMN-¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 174,2 (C-1), 81,0, 80,0, 79,7, 79,4 (C-2,3,4,5), 61,2 (C-6), 60,4, 60,0, 58,9, 58,0 (OCH₃).

Análisis calculado para C₁₀H₂₀O₇: C, 47,61; H, 7,99. Encontrado: C, 47,81; H, 7,97.

2,3,4,5-tetra-*O*-metil-1,6-D-galactonolactona (270)

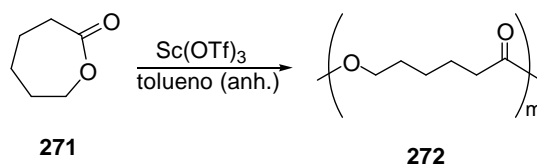
A una solución de DCC (0,47 g, 2,20 mmol), 4-DMAP (0,44 g, 3,60 mmol) y clorhidrato de 4-DMAP (0,37 g, 2,30 mmol) en CHCl_3 anhidro (30 mL) se agregó gota a gota una solución de **269** (0,25 g, 0,99 mmol) en CHCl_3 anhidro (7 mL). Se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, cuando por CCD (hexano-EtOAc 1:1) se observó la aparición de una única mancha de R_f 0,27. Se filtró la suspensión y se evaporó el solvente. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano-EtOAc 1:1) para dar **270** (0,13 g, 56%) como un jarabe incoloro que cristalizó con el tiempo. pf 67-68 °C; $[\alpha]_D +10,5$ (c 0,6, CHCl_3).

RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 4,44 (dd, 1H, $J_{5,6} = 6,8$, $J_{6,6'} = 12,9$ Hz, H-6), 4,28 (d, 1H, $J_{2,3} = 6,0$ Hz, H-2), 4,23 (dd, 1H, $J_{5,6'} = 2,4$ Hz, H-6'), 3,79 (sa, 1H, H-3), 3,58 (ddd, 1H, $J_{4,5} = 8,0$ Hz, H-5), 3,50 (sa, 1H, H-4), 3,53, 3,52, 3,48, 3,47 (4s, 12H, OCH_3).

RMN- ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 176,3 (C-1), 80,9, 80,0, 79,6, 79,3 (C-2,3,4,5), 61,2, 60,5, 58,9, 58,0 (OCH_3).

Análisis calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_6$: C, 51,27; H, 7,75. Encontrado: C, 50,92; H, 8,02.

Policaprolactona (**272**)



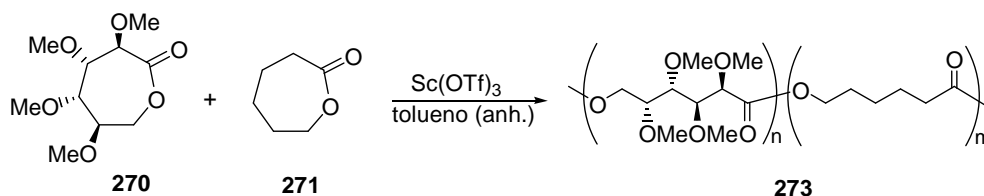
A una suspensión de $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (10 mg, 20 μmol) en tolueno seco (1 mL) contenida en un vial cerrado en atmósfera de argón, se inyectó caprolactona (**271**) destilada (0,11 mL, 0,99 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 16 h, cuando se observó la desaparición de la lactona de partida por CCD (R_f 0,51, AcOEt). La mezcla se diluyó con tolueno (30 mL) y se lavó la fase orgánica con agua (2 \times 10 mL). El extracto orgánico se secó (MgSO_4), se filtró y concentró para dar **272** (0,10 g, 85%) como un sólido blanco.

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 4,06 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, OCH_2), 2,31 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz, COCH_2), 1,63 (c, 2H, $J = 7,3$, OCH_2CH_2), 1,47-1,27 (m, 4H, 2 CH_2).

RMN- ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 173,5 (CO), 64,1 (OCH_2), 34,1 (COCH_2), 28,3, 25,5, 24,5 (3 CH_2).

Estos espectros eran similares a los descritos en la literatura para policaprolactonas.⁴⁹

Copolimerización de **270** con caprolactona (**271**)



A una suspensión de Sc(OTf)_3 (3,1 mg, 6,2 μmol) en tolueno seco (0,7 mL) en un vial cerrado en atmósfera de argón se inyectó caprolactona (**271**, 0,034 mL, 0,31 mmol) y una solución de **270** (0,07 g, 0,30 mmol) en tolueno (0,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se diluyó con tolueno (30 mL) y se lavó la fase orgánica con agua (2×10 mL). Se secó el extracto orgánico con MgSO_4 y se evaporó el solvente. Se lavó el residuo con hexano (2×2 mL) descartándose el sobrenadante. Se obtuvo el polímero **273** como un sólido blanco (0,07 g, 66 %).

RMN- ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 4,50-3,75 (m, 6H, H-azúcar), 4,06 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz, OCH_2), 2,31 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz, COCH_2), 1,75-1,25 (m, 6H, 3 CH_2).

RMN- ^{13}C (50,3 MHz, CDCl_3) δ : 173,6 (CO), 81,0, 80,1, 79,5, 79,2, 77,2, 77,1 (C-2-5), 64,1 (OCH_2), 64,8, 64,7, 62,6, 61,4, 60,5, 59,8, 59,7, 58,0 (OCH_3), 34,1 (COCH_2), 28,3, 25,5, 24,6 (CH_2).

APENDICE

ABREVIATURAS

Boc ₂ O	di- <i>ter</i> -butildicarbonato
CCD	cromatografía en capa delgada
CG-EM	cromatografía gaseosa acoplada a espectrometría de masa
DCC	diciclohexilcarbodiimida
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DSC	calorimetría diferencial de barrido
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento escalar
MALDI-TOF	desorción-ionización por láser asistido por la matriz- tiempo de vuelo
Me	metilo
MeOH	metanol
M_n	peso molecular medio numérico
M_v	peso molecular medio viscosimétrico
M_w	peso molecular medio másico
Pcp	pentaclorofenol
pf	punto de fusión
ppm	parte por millón
R_f	relación de frente
RMN	resonancia magnética nuclear
SEC	cromatografía de permeación por geles
THF	tetrahidrofurano
TGA	análisis termogravimétrico
T_f	temperatura de fusión
lit.	literatura

BIBLIOGRAFIA

Bibliografia

1. Warwel, S.; Brüse, F.; Demes, C.; Kunz, M.; Rüschen, M. *Chemosphere* **2001**, *43*, 39-48.
2. Okada, M. *Prog. Polym. Sci.* **2002**, *27*, 87-133.
3. Lichtenthaler, F. W.; Peters, S. *C. R. Chimie* **2004**, *7*, 65-90.
4. Grande, D.; Baskaran, S.; Chaikof, E. L. *Macromolecules* **2001**, *34*, 1640-1646.
5. Ladmiral, V.; Melia, E.; Haddleton, D. L. *Eur. Polym. J.* **2004**, *40*, 431-449.
6. Barros, M. T.; Petrova, K. T.; Ramos, A. M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7772-7775.
7. Nishino, T.; Kani, S.; Gotoh, K.; Nakamae, K. *Polymer* **2002**, *43*, 2869-2873.
8. Lowe, A. B.; Sumerlin, B. S.; McCormick, C. L. *Polymer* **2003**, *44*, 6761-6765.
9. García Martín, M.G.; Jiménez Hidalgo, C.; Al Kass, S. S. J.; Caraballo, I.; de Paz, M. V.; Galbis, J. A. *Polymer* **2000**, *41*, 821-826.
10. Varela, O.; Orgueira, H. A. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1999**, *55*, 137-174.
11. Garçon, R.; Clerk, C.; Gesson, J. -P.; Bordado, J.; Nunes, T.; Carço, S.; Gomes, P. T.; Minas da Piedade, M. E.; Rauter, A. P. *Carbohydr. Polym.* **2001**, *45*, 123-127.
12. Satoh, T.; Kakuchi, T. *Prog. Polym. Sci.* **2004**, *29*, 13-43.
13. Orgueira, H. A.; Erra-Balsells, R.; Nonami, H.; Varela, O. *Macromolecules* **2001**, *34*, 687-695.
14. Kiely, D. E.; Chen, L.; Lin, T. -H. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2000**, *38*, 594-603.
15. Styron, S. D.; French, A. D.; Friedrich, J. D.; Lake, C. H.; Kiely, D. E. *J. Carbohydr. Chem.* **2002**, *21*, 27-51.
16. Orgueira, H. A.; Varela, O. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2001**, *39*, 1024-1030.

17. Mancera, M.; Zamora, F.; Roffé, I.; Bermúdez, M.; Alla, A.; Muñoz-Guerra, S.; Galbis, J. A. *Macromolecules* **2004**, *37*, 2779-2783.
18. García Martín, M. G.; Benito Hernández, E.; Ruiz Pérez, R.; Alla, A.; Muñoz-Guerra, S.; Galbis, J. A. *Macromolecules* **2004**, *37*, 5550-5556.
19. Henkensmeier, D.; Abele, B. C.; Candussio, A.; Thiem, J. *Polymer* **2004**, *45*, 7053-7059.
20. Mancera, M.; Roffé, I.; Rivas, M.; Silva, C.; Galbis, J. A. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 607-611.
21. Mancera, M.; Roffé, I.; Al-Kass, S. S. J.; Rivas, M.; Galbis, J. A. *Macromolecules* **2003**, *36*, 1089-1097.
22. Mancera, M.; Roffé, I.; Rivas, M.; Silva, C.; Galbis, J. A. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 1115-1119.
23. García Martín, M. G.; Ruiz Pérez, R.; Benito Hernández, E.; Galbis, J. A. *Carbohydr. Res.* **2001**, *333*, 95-103.
24. Rodríguez Galán, A.; Bou, J. J.; Muñoz-Guerra, S. *J. Polym. Sci. Part: A. Polym. Chem.* **1992**, *30*, 713-721.
25. Bou, J. J.; Rodríguez Galán, A.; Muñoz-Guerra, S. *Polymer* **1993**, *26*, 5664-5670.
26. Bou, J. J.; Iribarren, J. I.; Muñoz-Guerra, S. *Macromolecules* **1996**, *29*, 4397-4405.
27. Iribarren, J. I.; Martínez de Ilarduya, A.; Alemán, C.; Oraison, J. M.; Rodríguez Galán, A.; Muñoz-Guerra, S. *Polymer* **2000**, *41*, 4869-4879.
28. Iribarren, J. I.; Alemán, C.; Regaño, C.; Martínez de Ilarduya, A.; Bou, J. J.; Muñoz-Guerra, S. *Macromolecules* **1996**, *29*, 8413-8424.
29. Marqués, M. S.; Regaño, C.; Nyugen, J.; Aidanpa, L.; Muñoz-Guerra, S. *Polymer* **2000**, *41*, 2765-2772.
30. Alla, A.; Oxelbark, J.; Rodríguez-Galán, A.; Muñoz-Guerra, S. *Polymer* **2005**, *46*, 2854-2861.
31. Bou, J. J.; Iribarren, J. I.; Martínez de Ilarduya, A.; Muñoz-Guerra, S. *J. Polym. Sci. Part: A. Polym. Chem.* **1999**, *37*, 983-993.
32. Esquivel, D.; Bou, J. J.; Muñoz-Guerra, S. *Polymer* **2003**, *44*, 6169-6177.

33. Majó, M. A.; Alla, A.; Bou, J. J.; Herranz, C.; Muñoz-Guerra, S *Eur. Polym. J.* **2004**, *40*, 2699-2708.
34. García-Martín, M. G.; Violante de Paz Báñez, M.; Galbis, J. A. *J. Carbohydr. Chem.* **2000**, *19*, 805-815.
35. Zamora, F.; Bueno, M.; Molina, I.; Iribarren, J. I.; Muñoz-Guerra, S.; Galbis, J. A. *Macromolecules* **2000**, *33*, 2030-2038.
36. Mayes, B. A.; Stetz, R. J. E.; Watterson, M. P.; Edwards, A. A.; Ansell, C. W. G.; Tranter, G. E.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymm.* **2004**, *15*, 627-638.
37. Hunter, D. F. A.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Asymm.* **2003**, *14*, 3831-3839.
38. Mayes, B. A.; Stetz, R. J. E.; Ansell, C. W. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 153-156.
39. Mayes, B. A.; Simon, L.; Watkin, D. J.; Ansell, C. W. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 157-162.
40. Mayes, B. A.; Cowley, A. R.; Ansell, C. W. G.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 163-166.
41. Okada, M.; Okada, Y.; Aoi, K. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **1995**, *33*, 2813-2820.
42. Okada, M.; Okada, Y.; Tao, A.; Aoi, K. *J. Appl. Polym. Sci.* **1996**, *62*, 2257-2261.
43. Okada, M.; Tsunoda, K.; Tachikawa, K.; Aoi, K. *J. Appl. Polym. Sci.* **2000**, *77*, 338-346.
44. Metzke, M.; Bai, J. Z.; Guan, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7760-7761.
45. Trollsås, M.; Lee, V. Y.; Mecerreyes, D.; Löwenhielm, P.; Möller, M.; Miller, R. D.; Hedrick, J. L. *Macromolecules* **2000**, *33*, 4619-4627.
46. Datrembleur, C.; Mazza, M.; Halleux, O.; Lecomte, Ph.; Mecerreyes, D.; Hedrick, J. L. Jérôme, R. *Macromolecules* **2000**, *33*, 14-18.
47. Datrembleur, C.; Mazza, M.; Lou, X.; Halleux, O.; Lecomte, Ph.; Mecerreyes, D.; Hedrick, J. L. Jérôme, R. *Macromolecules* **2000**, *33*, 7751-7760.

48. Molina Pinilla, I.; Bueno Martínez, M.; Galbis, J. A. *Carbohydr. Res.* **2003**, *338*, 549-555.
49. Nishiura, M.; Hou, Z.; Koizumi, T.; Imamoto, T.; Wakatsuki, Y. *Macromolecules* **1999**, *32*, 8245-8251.
50. Nomura, N.; Taira, A.; Tomioka, T.; Okada, *Macromolecules* **2000**, *33*, 1497-1499.
51. Janata, M.; Masař, Toman, L.; Vlček, P.; Látalová, P.; Brus, J.; Holler, P. *React. Func. Polym.* **2003**, *57*, 137-146.
52. Persson, P. V.; Schröder, J.; Wickholm, K.; Hedenström, E.; Iversen, T. *Macromolecules* **2004**, *37*, 5889-5893.
53. Kumar, A.; Gross, R. A. *Biomacromolecules* **2000**, *1*, 133-138.
54. Kumar, A.; Gross, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11767-11770.
55. Kumar, A.; Gross, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1850-1851.
56. Uyama, H.; Klegraf, E.; Wada, S.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **2000**, 800-802.
57. Mei, Y.; Kumar, A.; Gao, W.; Gross, R.; Kennedy, S. B.; Washburn, N. R.; Amis, E. J.; Elliott, J. T. *Biomaterials* **2004**, *25*, 4195-4201.
58. Lederkremer, R. M.; Varela, O. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1994**, *50*, 125-209.
59. Han, S. Y.; Joullié, M. M.; Fokin, V. V.; Petasis, N. A. *Tetrahedron: Asymm.* **1994**, *5*, 2535-2562.
60. Hulyalkar, R. K.; Jones, J. K. N. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 1898-1904.
61. Lerner, L. M.; Kohn, B. D.; Kohn, P. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1780-1783.
62. Copeland, C.; Stick, R. V. *Austr. J. Chem.* **1978**, *31*, 1371-1374.
63. Veckemans, J. A. J. M.; Boerekamp, J.; Godefroi, E. F.; Chittenden, G. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1985**, *104*, 266-272.
64. Chittenden, G. J. F.; *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1988**, *107*, 455-458.
65. Brimacombe, J. S.; Tucker, L. C. N. *Carbohydr. Res.* **1966**, *2*, 341-348.
66. Collin, W. F.; Fleet, G. W. J.; Haraldsson, M. *Carbohydr. Res.* **1990**, *202*, 105-116.
67. Bell, A. A.; Nash, R. J.; Fleet, G. W. J. *Tetraheron: Asymm.* **1996**, *7*, 595-606.

68. Watterson, M. P.; Martin, A.; Krülle, T. M.; Estevez, J. C.; Fleet, G. W. J. *Tetraheron: Asymm.* **1997**, *24*, 4111-4120.
69. Bashyal, B. P.; Chow, H. F.; Fellows, L. E.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 415-422.
70. Hotchkiss, D.; Soengas, R.; Simone, M. I.; van Ameijde, J.; Hunter, S.; Cowley, A. R.; Fleet, G. W. J. *Tetrahedron: Lett.* **2004**, *45*, 9461-9464.
71. Harding, C. C.; Watkin, D. J.; Cowley, A. R.; Soengas, R.; Skytte, U. P.; Fleet, G. W. J. *Acta Cryst.* **2005**, *E61*, 250-252.
72. Regeling, H.; de Rouville, E.; Chittenden, G. J. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas.* **1987**, *106*, 461-464.
73. Long, D. D.; Stetz, R. J. E.; Nash, R. J.; Marquess, D. G.; Lloyd, J. D.; Winters, A. L.; Asano, N.; Fleet, G. W. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 901-908.
74. Zamora, F.; Bueno, M.; Molina, I.; Orgueira, H. A.; Varela, O.; Galbis, J. A. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1997**, *35*, 3645-3651.
75. Orgueira, H. A.; Bueno, M.; Funes, J.; L.; Galbis, J. A.; Varela, O. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1998**, *36*, 2741-2748.
76. Bueno, M.; Galbis, J. A.; García-Martín, M. G.; de Paz, M. V.; Zamora, F.; Muñoz-Guerra, S. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **1995**, *33*, 299-305.
77. Schmidt, O. T. Isopropylidene Derivatives. In *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Vol II, Academic, New York, **1963**, 324. Calinaud, P.; Gelas, J. Synthesis of Isopropylidene, Benzylidene, and Related Acetals. In *Preparative Carbohydrate Chemistry*; Hanessian, S., Ed.; Marcel Dekker, New York, **1996**, 21.
78. Chen, S. Y.; Joullié, M. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2168-2176.
79. Cone, C.; Hough, L. *Carbohydr. Res.* **1965**, *1*, 1-9.
80. Bundle, D. R. *J. Chem Soc., Perkin Trans. I* **1979**, 2751-2755.
81. Sheradsky, T. Azides as Synthetic Starting Materials. In *The Chemistry of the Azido Group*; Patai, S., Ed.; Interscience, New York, **1971**, 333.

-
82. Bundle, D. R.; Lemieux, R. U. Determination of Anomeric Configuration by NMR. In *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Vol VII, Academic Press, New York, **1976**, 79.
83. Marino, C.; Varela, O.; Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.* **1989**, *190*, 65-76.
84. Varela, O.; Marino, C.; Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.* **1986**, *155*, 247-251.
85. Bishop, C. F.; Cooper, F. P. *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 224-
86. Lewis, B. A.; Smith, F.; Stephen, A. M. 2,5- and 3,6-Anhydrosugars and their Derivatives. In *Methods in Carbohydrate Chemistry*, Vol II, Academic Press, New York, **1963**, 174.
87. Bock, K.; Pedersen, C. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1983**, *41*, 27-66.
88. Hanessian, S. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 675-681.
89. Green, J. W. Oxidative Reactions and Degradations. In *The Carbohydrates, Chemistry and Biochemistry*, Pigman, W. and Horton, D., Eds.; Vol IB, Academic, New York, **1980**, 1142.
90. a) Horton, D.; Walaszek, Z.; Ekiel, I. *Carbohydr. Res.* **1983**, *119*, 263-268. b) Blanc-Muesser, M.; Defaye, J.; Horton, D. *Carbohydr. Res.* **1980**, *87*, 71-86. c) Sweeting, L. M.; Coxon, B.; Varma, R. *Carbohydr. Res.* **1979**, *72*, 43-55.
91. Fleet, G. W. J.; Son, J. C. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2637-2647.
92. Jones, J. K. N.; Hay, G. W. In *The Carbohydrates Chemistry and Biochemistry*; Pigman, W.; Horton, D. Eds. Ethers of Sugars. Vol IA, 2nd Ed. Academic Press; New York and London, 1972, pp. 403-422.
93. Bueno Martínez, M.; Zamora Mata, F.; Ugalde Donoso, M. T.; Galbis Pérez, J. A. *Carbohydr. Res.* **1992**, *230*, 191-195.
94. a) Kuzuhara, H.; Fletcher, H. G. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 2531-2534. b) Overkleeft, H. S.; van Wiltenburg, J.; Pandit, U. K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4215-4224.
95. Jensen, H. S.; Limberg, G.; Pedersen, C. *Carbohydr. Res.* **1997**, *302*, 109-112.

-
96. Sznajdman, M. L.; Fernandez Cirelli, A.; de Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.* **1986**, *146*, 233-240.
97. Bock, K.; Lundt, I.; Pedersen, C. *Carbohydr. Res.* **1979**, *68*, 313-319.
98. a) Chizhov, O. S.; Zolotarev, B. M.; Usov, A. I.; Rechter, M. A.; Kochetkov, N. K. *Carbohydr. Res.* **1971**, *16*, 29-38. b) Lönnngren, J.; Svensson, S. *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.* **1974**, *29*, 41-106.
99. Holmberg, K.; Hansen, B. *Acta Chim. Scand. B* **1979**, *33*, 410-412.
100. Secrist III, J. A.; Logue, M. W. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 335-336.
101. Nubbemeyer, U. *Top. Curr. Chem.* **2001**, *216*, 125-196.
102. Saito, S.; Nakajima, H.; Inaba, M.; Moriwake, T. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 837-838.
103. Jacobi, E.; Schuttentberg, H.; Schulz, R. *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1980**, *1*, 397-401.
104. Sweeny, W.; Zimmerman, J. *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, Bikales, N. M.; Conrad, J. Ed. **1969**, vol. *10*, 542.
105. Bell, J. P.; Slade, D. E.; Dumbleton, J. H. *J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.* **1968**, *6*, 1773-1781.
106. Bou, J. J.; Rodríguez Galán, A.; Muñoz Guerra, S. *Macromolecules* **1993**, *26*, 5664-5670.
107. Gung, B. W.; Zhu, Z. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2324-2325.
108. Smith, M. D.; Claridge, T. D. W.; Tranter, G. E.; Sansom, M. S. P.; Fleet, G. W. J. *Chem. Commun.* **1998**, 2041-2042.
109. Gellman, S. H.; Dado, G. P.; Liang, G. -B.; Adams, B. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1164-1173.
110. Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394-2395.
111. Schneider, H. -J.; Hacket, F.; Rüdiger, V. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1755-1785.
112. Rekharsky, M. V.; Inoue, Y. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875-1917.
113. Szejtli, J. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743-1753.
114. Van Well, R. M.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Bruss, D.; Thibault, G.; de Groot, P. G.; van Broom, J. H.; Overhand, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 331-334.

115. Amarin, M.; Castedo, L.; Granja, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2844-2845.
116. Dieckman, G. R.; Dalton, A. B.; Johnson, P. A.; Razal, J.; Chen, J.; Giordano, G. M.; Muñoz, E.; Musselman, I. H.; Baughman, R. H., Draper, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1770-1777.
117. Eliel, E. L.; Wilen, S. H. In *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons Eds., New York, 1994, pág. 762-769

RESUMEN

Resumen

Los avances en la ciencia de polímeros desde mediados del siglo pasado han generado un gran número de mejoras en la vida cotidiana, en especial en la industria textil, de plásticos y de pinturas. Sin embargo, los polímeros más utilizados en la actualidad siguen teniendo como desventajas la baja biodegradabilidad que los hace nocivos para el medio ambiente, y el hecho de ser derivados del petróleo, un recurso no renovable que será cada vez más escaso y por lo tanto más costoso. Estas razones han incentivado la búsqueda de nuevos materiales con mayor biodegradabilidad y que provengan de productos naturales abundantes, recursos renovables prácticamente inagotables. Los hidratos de carbono son una opción muy interesante por su variedad configuracional y su elevada producción a escala mundial. Los polímeros sintetizados a partir de azúcares son potencialmente biodegradables y podrían utilizarse como biomateriales, como agentes de liberación controlada de drogas, hilos de sutura, etc. Entre los hidratos de carbono más comunes y económicos se encuentra la galactosa. Esta hexosa tiene como particularidad que, por la configuración de sus centros quirales, presenta en solución una conformación extendida zigzag planar de su cadena. Dicha conformación favorecería la policondensación y, de mantenerse en la cadena de un polímero, se prevé que induciría buenas propiedades mecánicas al material resultante.

Por los motivos señalados, se planteó como el principal objetivo del presente trabajo la síntesis de ω -aminoácidos y ω -hidroxiácidos, convenientemente protegidos, derivados de galactosa, un azúcar comercial de bajo costo. El estudio de la polimerización de dichos compuestos para dar polímeros de condensación (poliamidas o poliésteres) fue el objetivo siguiente.

La introducción de este trabajo de Tesis se divide en dos capítulos, en el primero de ellos se hace una revisión exhaustiva de la síntesis de poliamidas y poliésteres basados en hidratos de carbono, a partir del año 1999 en adelante. Este capítulo está ordenado según el tipo de polímero (poliamidas o poliésteres); a las poliamidas se las clasifica de acuerdo a los monómeros precursores: ácidos aldáricos y diaminoazúcares, derivados del ácido tartárico, y finalmente aminoácidos derivados de azúcares.

En el siguiente capítulo de la introducción se detallan los métodos utilizados para proteger los hidroxilos de aldonolactonas por formación de *O*-isopropilidén derivados, reacción frecuentemente empleada en este trabajo. Se describe la protección de pentono- y hexonolactonas comunes, así como de lactonas de azúcares menos conocidos (como heptono y octonolactonas o lactonas de cetosas). Se destaca en particular la reacción de algunas 1,5-lactonas con 2,2-dimetoxipropano y acetona en medio ácido, la cual conduce al diisopropilidén derivados del éster de cadena abierta.

En los capítulos 3 a 7 se discuten los resultados de las investigaciones realizadas para cumplimentar los objetivos de esta Tesis. En primera instancia (capítulo 3) se encaró la síntesis del ácido 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico (**197**) a partir de D-galactosa. La primera estrategia utilizada se basó en instalar selectivamente en el C-6 un grupo azida, protegiendo los demás hidroxilos con grupos isopropilidén (**201**). Por hidrólisis de este grupo protector y posterior metilación se obtenía una mezcla de los glicósidos permetilados **204** y **205**. Para evitar trabajar con la mezcla de estos compuestos se diseñó una estrategia alternativa para obtener el intermediario piranósico **205** selectivamente. Por tosilación del metil α -D-galactopiranósido y posterior sustitución del tosilato por azida se obtenía la azida **203** junto con un producto secundario, el metil 3,6-anhidro- α -D-galactopiranósido (**207**). La acetilación previa a la sustitución evitaba la formación de **207** y mejoraba el rendimiento de **205**. La hidrólisis de **205** y posterior oxidación condujo a la 1,5-lactona, la cual no era estable y se la obtenía mezclada con el ácido carboxílico de cadena abierta (**211**). La per-*O*-metilación de esta mezcla produjo el ácido 6-azido-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico (**212**), precursor directo del aminoácido **197**, el cual se obtuvo por hidrogenólisis de la función azida. La hidrólisis de la mezcla de **204** y **205** con trifluoroacético y posterior metilación también conducía al azidoácido **212**, aunque con un rendimiento más bajo que en la secuencia descripta previamente.

Con el objeto de sintetizar el aminoácido **197** por una ruta más directa, en el capítulo 4 se describe su síntesis a partir de galactono-1,4-lactona. De esta forma se evitaban los pasos de hidrólisis y oxidación del carbono anomérico de los glicósidos. Además, el utilizar galactonolactona tiene como ventaja adicional que ambos enantiómeros (D y L) de la misma son comerciales. Se había visto que la 1,5-lactona **205**

era un precursor conveniente de **197**, por lo tanto se decidió primeramente sintetizar su análogo de la serie L. Se protegieron selectivamente HO-5 y HO-6 de L-galactono-1,4-lactona (**214**) con un grupo isopropilidén y se metilaron los hidroxilos restantes para dar **216**. El medio básico fuerte necesario para esta reacción en general produce isomerizaciones y eliminaciones en las aldonolactonas que bajan el rendimiento del producto deseado. Por lo tanto se estudiaron condiciones para mejorar esta reacción, que llevó al desarrollo de un procedimiento general. Por tratamiento de la aldonolactona libre con KOH se obtenía el correspondiente aldonato de potasio por apertura del anillo lactónico y luego se metilaban los hidroxilos restantes. Esta metodología se empleó con otras lactonas a lo largo de esta Tesis. La hidrólisis del grupo isopropilidén de **216** generaba la lactona **217**, que por tosilación de HO-6 y posterior sustitución por azida conducía a **219**, enantiómero de **205**. Sin embargo, la inestabilidad de las lactonas **217-219** bajaban el rendimiento de estas reacciones, debido a la pérdida de masa durante la purificación de las mismas.

Para evitar este inconveniente se introdujo el grupo azida en C-6 en un paso previo a la metilación. Para ello, se protegió en el C-6 de **214** con un grupo tritilo, seguido de una acetilación de los demás hidroxilos, para dar **221**. El tratamiento de **221** con bromuro de hidrógeno produjo la hidrólisis del tritilo y la sustitución del HO-6 por bromuro. Sin embargo, la sustitución del bromuro **222** por azida produjo abundante descomposición. Por lo tanto se decidió metilar directamente el derivado tritilado **220**, mediante la técnica antes descrita, y luego hidrolizar el tritilo, reacciones que condujeron a **225**. El hidroxilo de C-6 de **225** se tosiló, pero la sustitución con azida de sodio del tosilato de **226** condujo a **227** conjuntamente con un compuesto secundario cíclico, el 3,6-anhidroazúcar **228**.

Dado que el subproducto **228** bajaba el rendimiento de la reacción, se preparó el derivado bromado selectivamente en C-6 en el primer paso de la síntesis. Para ello se trató la L-galactono-1,4-lactona **214** con HBr en ácido acético (32%), para dar el correspondiente 6-bromo-6-desoxi derivado, que se empleó sin purificación para el siguiente paso. Las trazas de ácido (HBr y AcOH) presentes en el crudo de reacción catalizaron la acetona con 2,2-dimetoxipropano para dar el di-*O*-isopropilidén derivado **229** con rendimiento prácticamente cuantitativo. La sustitución del bromuro de

229 por azida de sodio en condiciones estándar produjo el 6-azido-6-desoxi derivado **230** con buen rendimiento (87%). Por hidrólisis en medio ácido de los grupos acetónidos de **230** se obtuvo la 6-azido-6-desoxi-L-galactono-1,4-lactona (**231**). La metilación de **231** con la técnica antes empleada, seguida de saponificación del éster metílico e hidrogenólisis de la azida produjo **233**, el análogo de la serie L del aminoácido **197**.

Con el objeto de obtener polímeros estereorregulares enantioméricos se repitió la última secuencia de reacciones a partir de la D-galactono-1,4-lactona (**234**), la cual condujo con buen rendimiento total (47%) a **197** (enantiómero de **233**).

Algunos de los intermediarios de las rutas sintéticas eran precursores convenientes de aminoácidos e hidroxiácidos útiles para la preparación de polímeros estereorregulares con otros grupos protectores. Así, en el capítulo 5 se describe la síntesis y polimerización del ácido 6-amino-6-desoxi-2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-galactónico (**243**), el análogo de **197** con grupos protectores isopropilidén en lugar de metilo. El aminoácido activado como éster fenólico **241** se preparó a partir del azidoéster **236**. La saponificación del éster metílico de **236**, reesterificación con fenol y posterior hidrogenólisis produjo **241**. La polimerización de **241** condujo a una mezcla de productos, con uno de ellos mayoritario, como se observó por RMN. Estudios de espectrometría de masa MALDI-TOF confirmaron la presencia de una especie trimérica cíclica mayoritaria, junto con un conjunto de oligómeros de cadena abierta de mayor peso molecular.

Debido a estos resultados se decidió sintetizar una especie dimérica para evitar la formación del trímero. Para ello, a partir del azidoácido **239** se sintetizó el aminoácido **243** por hidrogenación de la azida. También a partir de **239** se preparó el éster de pentaclorofenilo **244**, por tratamiento con pentaclorofenol y DCC. Por condensación de **243** con **244** se obtuvo el dímero **245**. Para activar al dímero para la polimerización se esterificó con fenol y se hidrogenolizó la azida en presencia de cloroformo para obtener el clorhidrato **247**. La polimerización de **247** produjo el polímero estereorregular **248**, que se caracterizó por RMN. Su peso molecular se estableció por espectroscopía de masa MALDI-TOF y por cromatografía de permeación por geles (SEC).

En el capítulo 6 se describe la activación y la polimerización de los aminoácidos **197** y **233**, previa protección de la amina y activación del grupo ácido carboxílico como

éster de pentaclorofenilo. La polimerización del monómero activado **251** produjo una mezcla de productos. Para revertir este resultado adverso se procedió a sintetizar el dímero de **251** en el cual la distancia entre el grupo amino y el grupo ácido terminales sería mayor. Por condensación del azidoácido **212**, activado como éster de pentaclorofenilo (**254**), con el aminoácido **197** se obtuvo el dímero **255** que se hidrogenolizó en presencia de Boc para obtener la amina protegida. Por activación del grupo ácido mediante la formación de un éster de pentaclorofenilo y posterior hidrólisis del grupo Boc se obtuvo el monómero activado para la polimerización **256**. La policondensación de **256** generó la poliamida **257** de alto peso molecular (11.000), usando DMF o cloroformo como solventes. Se repitieron los pasos de síntesis para la obtención del monómero activado de la serie D- (**261**), cuya policondensación dio la poliamida enantiomérica **262**. Estas macromoléculas presentaban igual valor absoluto de poder rotatorio, pero con el signo invertido. Se determinó el peso molecular de estos polímeros por cromatografía de permeación por geles. La poliamida **257** se caracterizó por RMN, calorimetría de barrido diferencial y termogravimetría. Mediante estudios de RMN de **257**, y en particular espectros 2D NOESY, se propuso la conformación más probable de la cadena polimérica.

En el capítulo 7 se describe la síntesis de ϵ -lactonas a partir de la D-galactonolactona (**234**). En primer lugar se sintetizó el ácido 2,3:4,5-di-*O*-isopropilidén-D-galactónico (**263**) como precursor de la 1,6-lactona. El tratamiento de **263** con los reactivos para la ciclación dio lugar a dos productos mayoritarios que se separaron por cromatografía en columna. El análisis por RMN de los productos obtenidos (**264** y **265**) indicaba la formación de compuestos cíclicos y el análisis por espectrometría de masa MALDI-TOF demostraba que **264** era el dímero cíclico y **265** el trímero cíclico. Se realizó un análisis conformacional mediante la comparación de las constantes de acoplamiento de estos productos con el precursor de cadena abierta **263**. Los oligómeros cíclicos **264** y **265** eran semejantes a las ciclodextrinas, materiales de gran importancia y aplicación en las industrias farmacéutica, cosmética y alimenticia.

Se atribuyó la formación de los macrociclos **264** y **265** (de 14 y 21 miembros, respectivamente) a la presencia de grupos isopropilidén, que llevarían a una lactona de siete miembros con un anillo tensionado. En efecto, se verificó que la ciclación de un

compuesto más flexible como **269** producía la ϵ -lactona **270**. Para preparar **269** se partió de la lactona **234**, la cual se tritiló y permetiló como se había descrito para su enantiómero **214**. La hidrólisis del grupo tritilo en C-6 de **267** e hidrólisis del metil éster condujo al hidroxiaácido permetilado **269**, el cual lactonizó para dar **270** en condiciones análogas a las usadas para **263**. La estructura de la ϵ -lactona **270** se confirmó por RMN, espectrometría de masa MALDI-TOF y CG-EM.

Con el objetivo de sintetizar un poliéster estereorregular se intentó la homopolimerización de **270** por apertura del anillo lactónico con ácidos de Lewis como catalizadores. Sin embargo, los resultados fueron infructuosos aunque se estableció que el $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ catalizaba eficientemente la polimerización de la ϵ -caprolactona (**271**). Se intentó entonces una copolimerización entre **270** y **271** con este catalizador. Se obtuvo el copoliéster **273** con una incorporación aproximada de 10% de **270**. El peso molecular de **273** era relativamente bajo, lo cual se atribuyó a que los grupos metoxilo competirían con el carbonilo lactónico por la coordinación con el metal. Cabe destacar que este es un trabajo pionero sobre síntesis de poliésteres polifuncionalizados. La síntesis de la ϵ -aldonolactona **270** de siete miembros constituye una estructura novedosa en comparación con el elevado número de 1,4- y 1,5-aldonolactonas, de reactividades y métodos de preparación conocidos. Asimismo, se ha conseguido incorporar esta 1,6-lactona altamente derivatizada en un copolímero con caprolactona. Si bien la incorporación ha sido moderada, este resultado es alentador para estudiar en el futuro otros catalizadores y condiciones para la polimerización.

Parte de este trabajo de Tesis generó las siguientes publicaciones:

Synthesis of 6-amino-6-deoxy-2,3,4,5-tetra-O-methyl-D-galactonic acid, a key precursor of a stereoregular polyamide.

Romero Zaliz, C. L.; Varela, O. *J. Carbohydr. Chem.* **2001**, *20*, 689-701.

Straightforward synthesis of derivatives of D- and L-galactonic acids as precursors of stereoregular polymers.

Romero Zaliz, C. L.; Varela, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2579-2586.

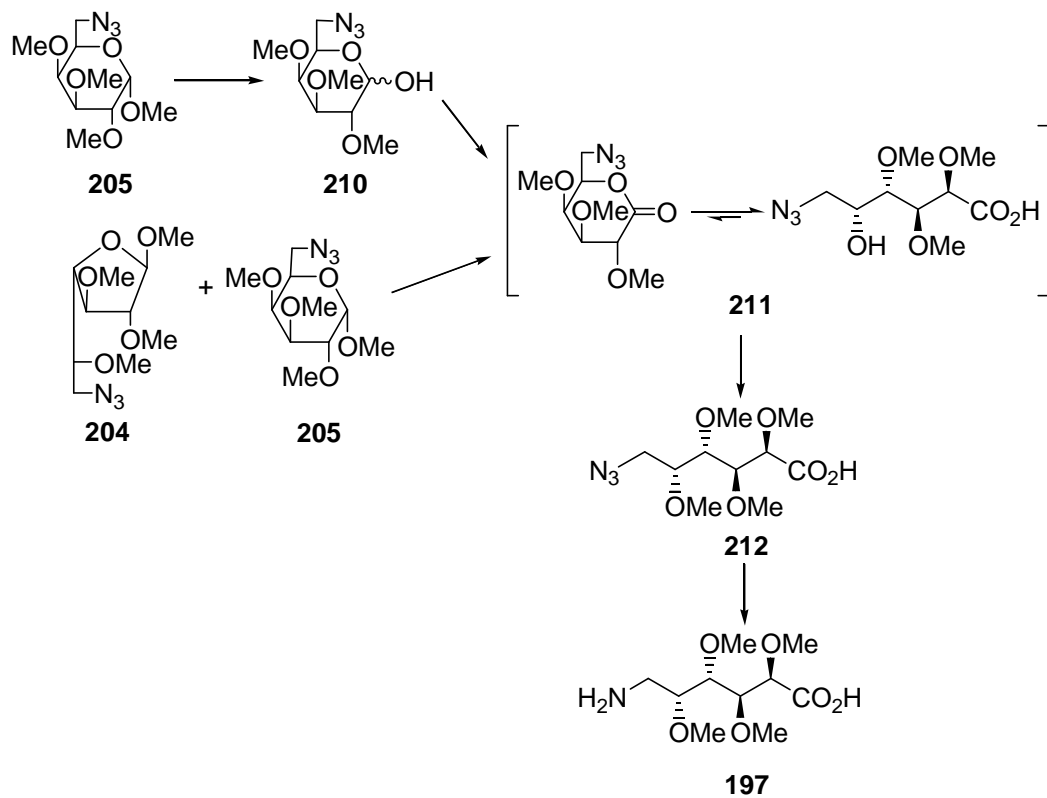
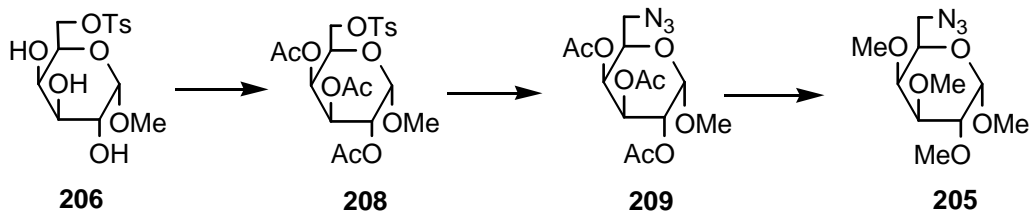
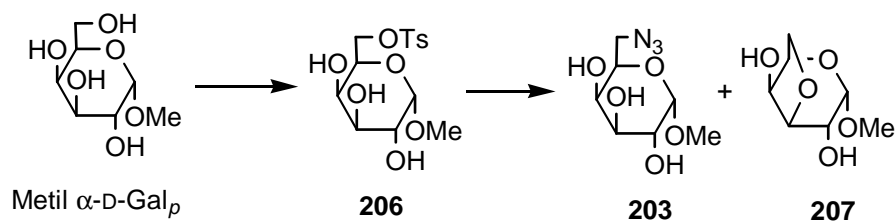
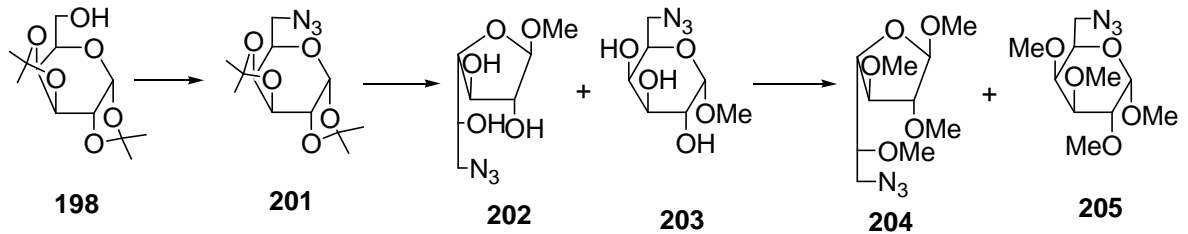
Synthesis of stereoregular poly-*O*-methyl-D- and L-polygalactonamides as nylon 6 analogues.

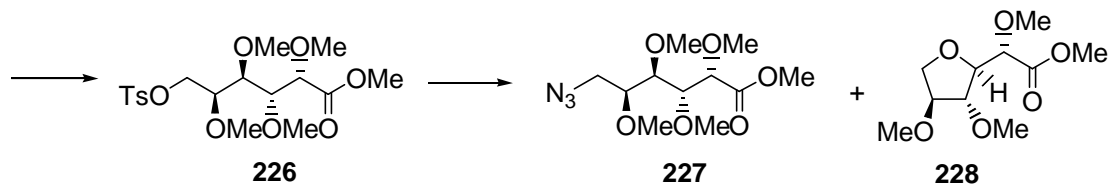
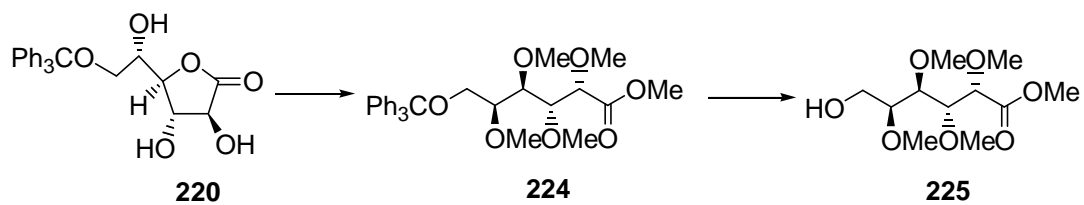
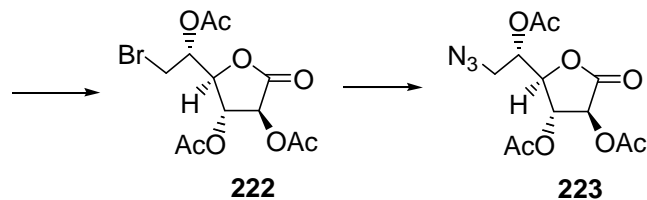
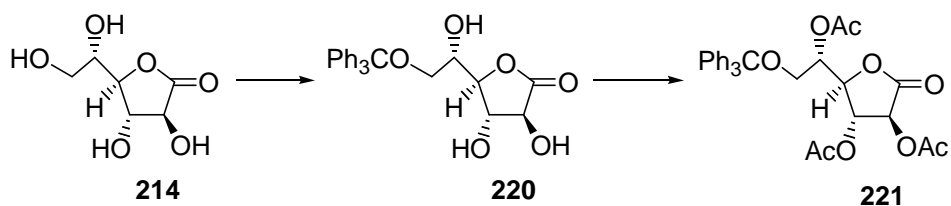
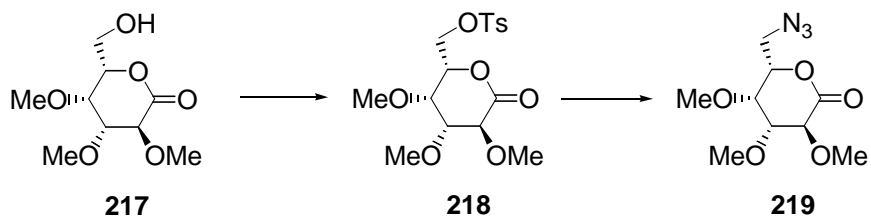
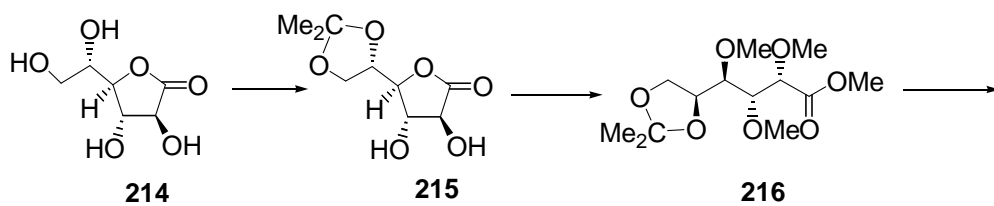
Romero Zaliz, C. L.; Varela, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 97-103.

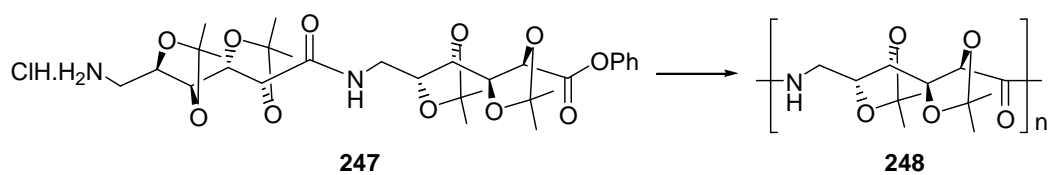
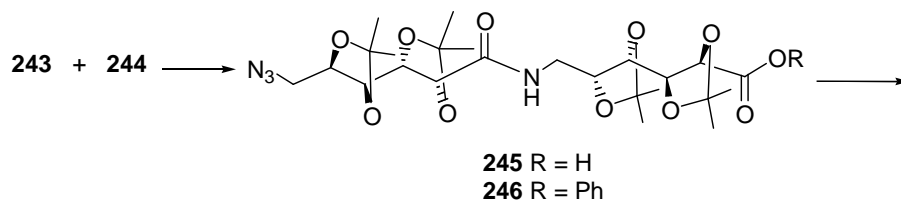
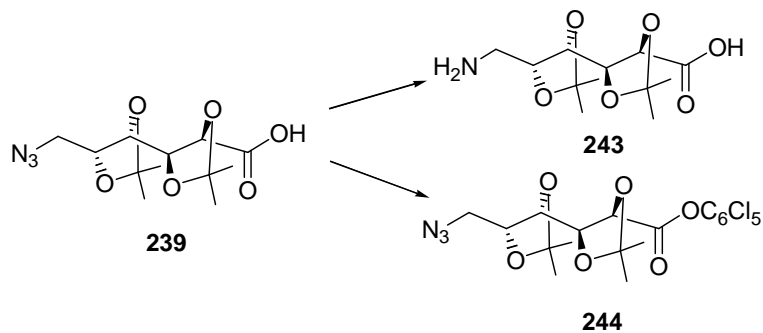
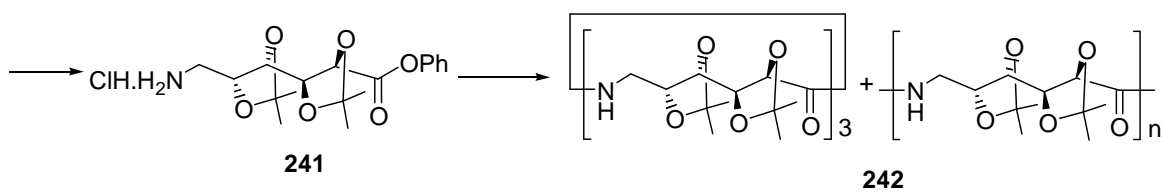
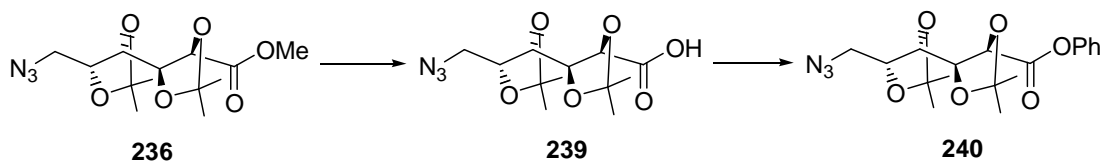
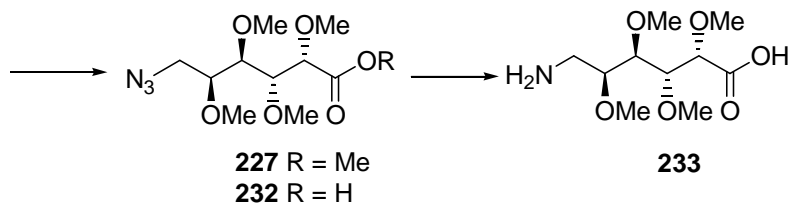
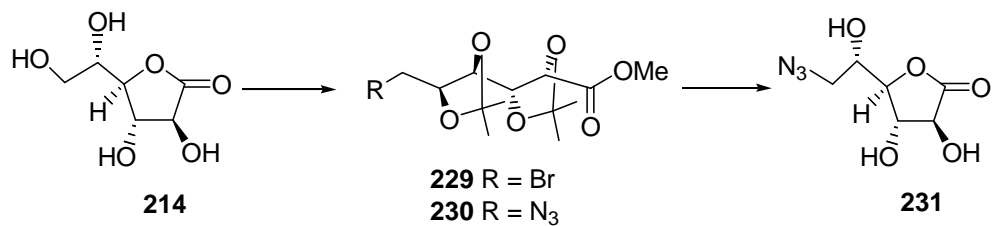
Synthesis and polymerization of conveniently substituted 6-amino-6-deoxy-D-galactonic acid derivatives.

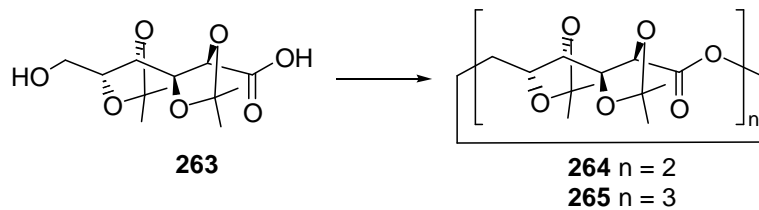
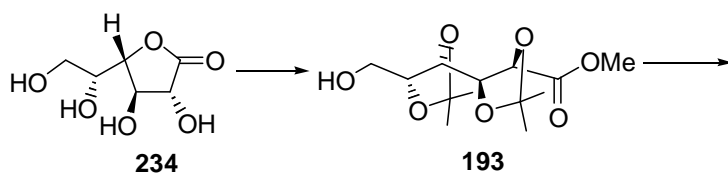
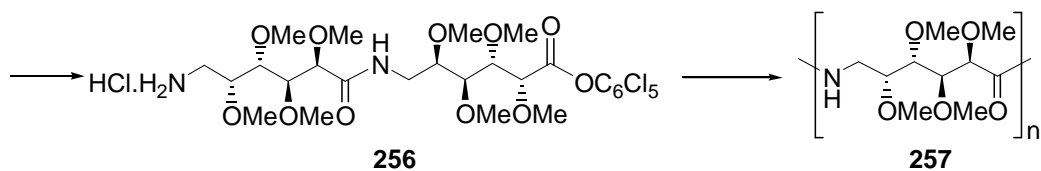
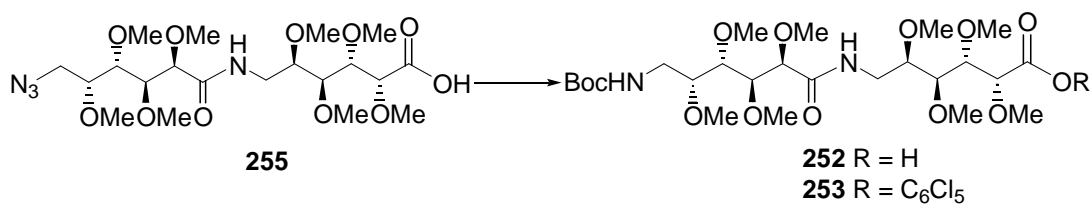
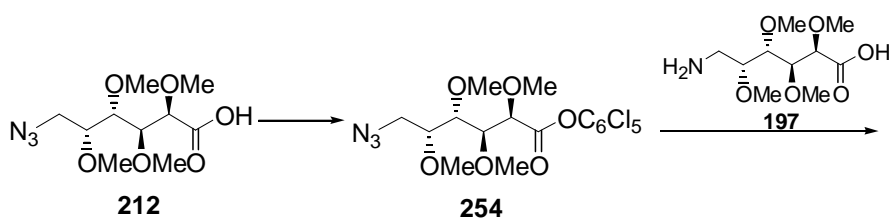
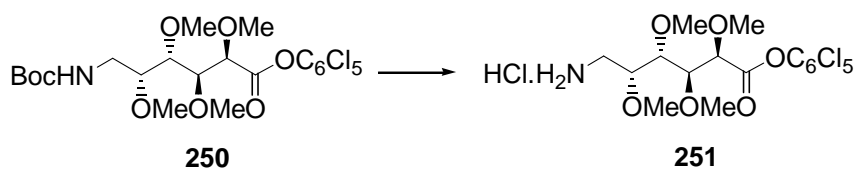
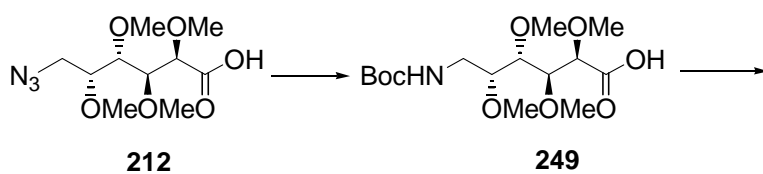
Romero Zaliz, C. L.; Erra-Balsells, R.; Nonami, H.; Sato, Y.; Varela, O. *ARKIVOC* **2005**, *Part xii*, 76-87, fascículo en homenaje a la Dra. R. M. De Lederkremer.

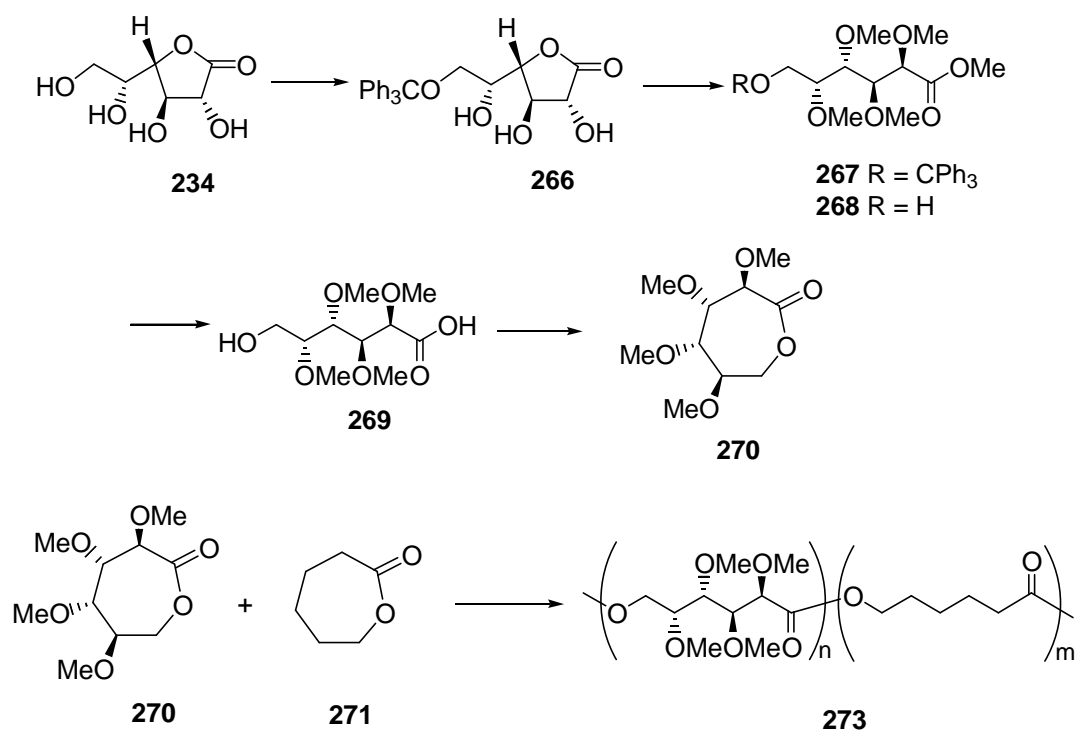
Esquemas relacionados con el resumen











INDICE

Indice**INTRODUCCIÓN****Capítulo 1. Polímeros biodegradables provenientes de hidratos de carbono.....1**

1. Polímeros biodegradables provenientes de hidratos de carbono	1
1.1. Poliamidas basadas en hidratos de carbono	3
1.1.1. Poliamidas provenientes de ácidos aldáricos y diaminoazúcares	7
1.1.2. Poliamidas basadas en ácido tartárico	16
1.1.3. Poliamidas basadas en aminoácidos derivados de azúcares	23
1.2. Poliésteres basados en hidratos de carbono	27

Capítulo 2. Acetonación de aldonolactonas.....33**RESULTADOS Y DISCUSIÓN****Objetivos de la Tesis.....41****Capítulo 3. Síntesis del ácido 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra-*O*-metil-D-galactónico a partir de galactosa.....43****Capítulo 4. Síntesis de derivados monoméricos de ω -aminoácidos y ω -hidroxiácidos a partir de D- y L-galactono-1,4-lactonas.....57****Capítulo 5. Síntesis y polimerización de derivados del ácido 6-amino-6-desoxi-D-galactónico sustituidos con grupos isopropilidén.....73****Capítulo 6. Síntesis de poli-*O*-metil-D- y L-galactonamidas como análogos estereorregulares del nylon 6.....87**

Capítulo 7. Síntesis de galactono-1,6-lactonas sustituidas como monómeros de poliésteres polihidroxiados.....	107
--	------------

EXPERIMENTAL

Capítulo 8. Parte experimental.....	127
8.1. Métodos generales	127
8.2. Purificación de solventes	128
8.3. Síntesis	129
8.3.1. Síntesis del ácido 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil-D-galactónico a partir de D-galactosa.	129
8.3.2. Síntesis de los ácidos 6-amino-6-desoxi-2,3,4,5-tetra- <i>O</i> -metil-D- y L-galactónicos a partir de D- y L-galactono-1,4-lactonas.	140
8.3.3. Síntesis y polimerización de derivados del ácido 6-amino-6-desoxi-D-galactónico sustituidos con grupos isopropilidén.	152
8.3.4. Síntesis de poli- <i>O</i> -metil-D- y L-galactonamidas como análogos estereorregulares del nylon 6.	159
8.3.5. Síntesis de galactono-1,6-lactonas sustituidas como monómeros de poliésteres polihidroxiados.	167

APENDICE

Abreviaturas.....	173
Bibliografía.....	175
Resumen.....	183