

TOPOLOGIA QUÍMICA



TOPOLOGIA

Área de las matemáticas que estudia la continuidad y otros conceptos originados a partir de ella. Se trata de una especialización vinculada a las **propiedades y características que poseen los cuerpos geométricos** y que se mantienen sin alteraciones gracias a cambios continuos, con independencia de su tamaño o apariencia..

Definición de topología - Qué es, Significado y Concepto <http://definicion.de/topologia/#ixzz48ltN3kYd>





Leonhard Paul Euler
Matemático, físico, astrónomo,
geógrafo, lógico e ingeniero suizo
(1707 - 1783)

https://es.wikipedia.org/wiki/Leonhard_Euler#/media/File:Leonhard_Euler_2.jpg

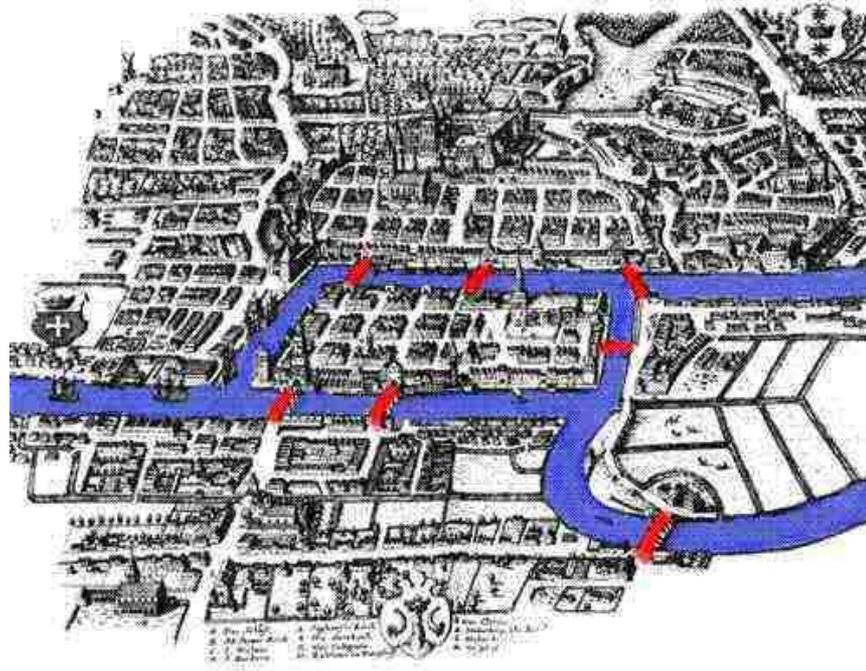


Inicio de la topología

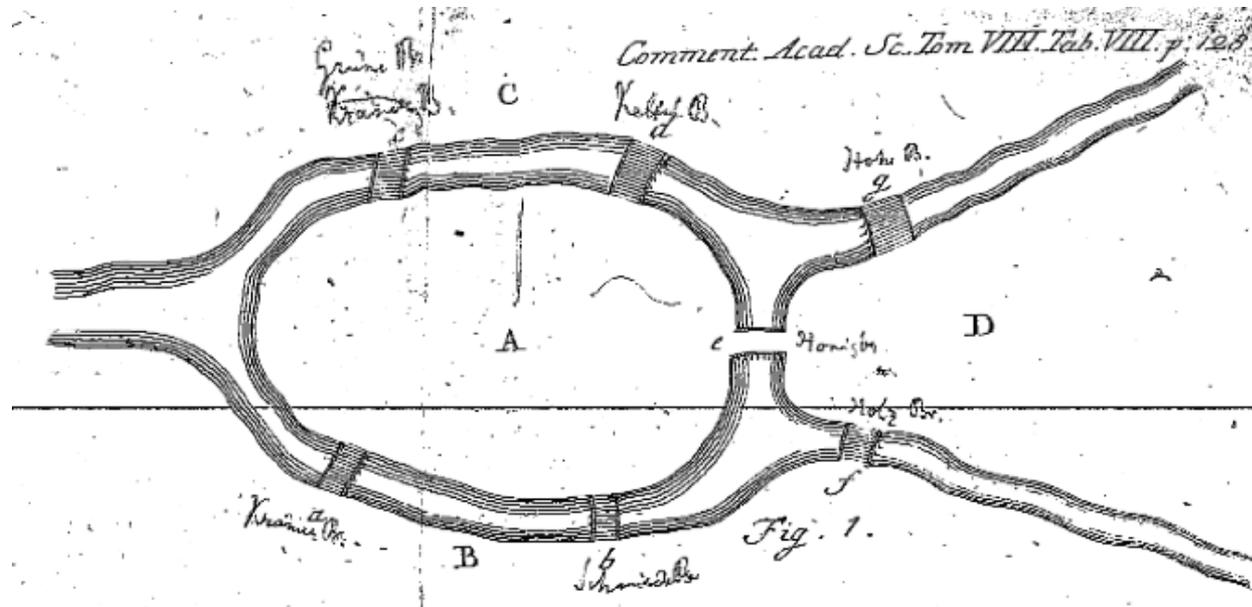
1736

Euler publicó un documento sobre la solución del problema de los puentes de Königsberg titulado *Solutio problematis anuncio geometriam situs pertinentis*

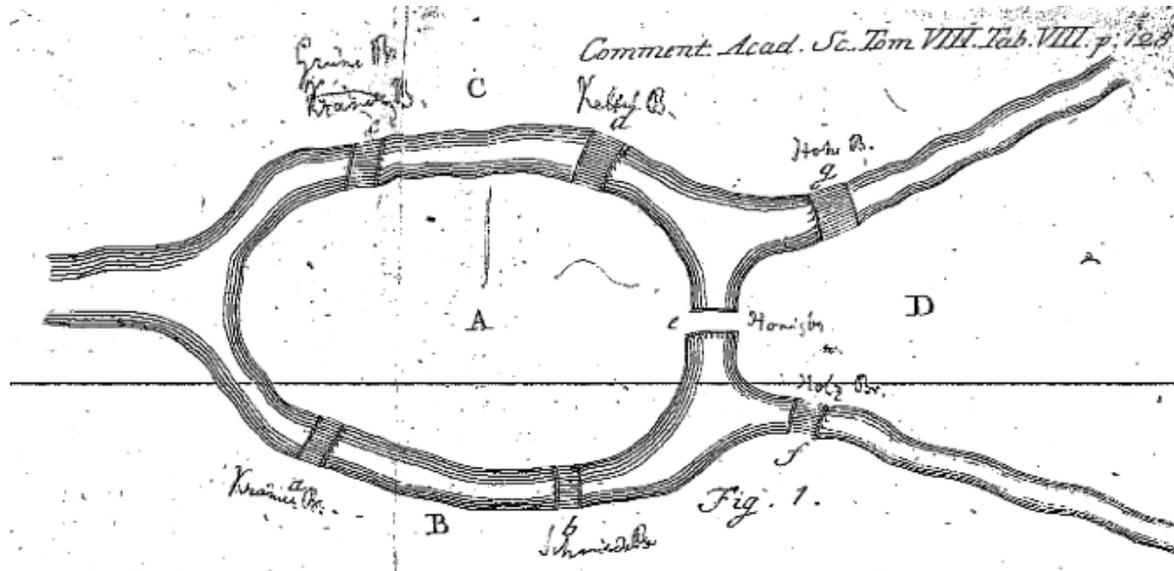
que se traduce como la solución de un problema relacionado con la geometría de posición. El propio título indica que Euler era consciente de que estaba tratando con un tipo diferente de la geometría donde la distancia no era relevante.



El artículo no sólo muestra que el problema de cruzar los siete puentes en un solo viaje es imposible, pero generaliza el problema de demostrar que, en la notación de hoy, Un gráfico que tiene un camino que atraviesa cada arista exactamente una vez si exactamente dos vértices tienen grado impar

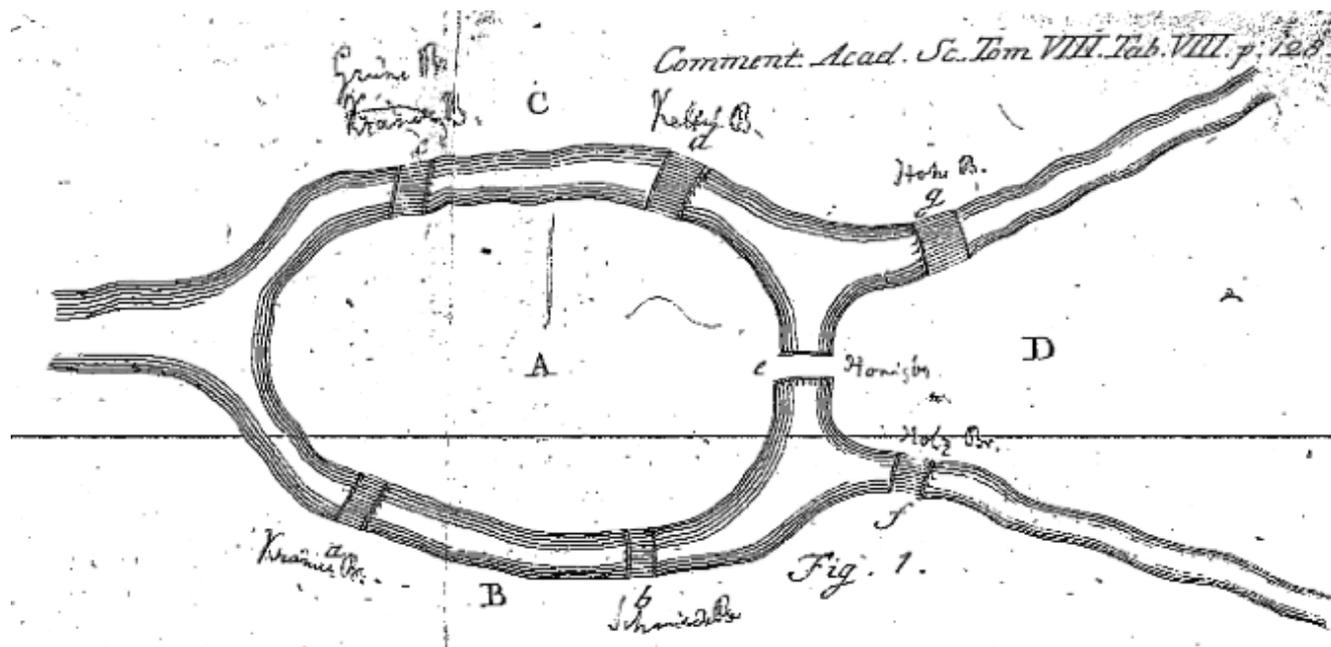


En el párrafo 4, que comienza simplificar el problema mediante la invención de un sistema conveniente para representar el cruce de un puente. Euler decide que en vez de usar las letras minúsculas para representar el cruce de un puente que podría escribir las letras mayúsculas representan a las masas de tierra.



Por ejemplo, haciendo referencia a la Figura 1, AB significaría un viaje que comenzó en masa A, y terminó en B. Por otra parte, si la masa de tierra después de viajar desde A a B, alguien decide trasladarse a masa de tierra D, esto simplemente se representará, ABD. En el párrafo 5, Euler continúa su discusión sobre este proceso que explica que, en ABDC, aunque hay cuatro letras mayúsculas, solamente se cruzaron tres puentes. Euler explica que no importa cuántos cuantos puentes que hay, no será más una letra para representar el paso necesario. Debido a esto, el conjunto del problema Puente Königsberg requiere siete puentes que se cruzan, y por lo tanto ocho letras mayúsculas.

En el párrafo 6, Euler continúa explicando los detalles de su método. Él le dice al lector que si hay más de un puente que se puede cruzar al pasar de una masa de tierra al otro, no importa qué puente se utiliza. Por ejemplo, a pesar de que hay dos puentes, a y b, que pueden tener un viajero de A a B, no importa con la notación de Euler, que se toma puente.



En este apartado, Euler también discute el problema específico que está tratando. Explica, usando su figura original, que el problema Königsberg necesita exactamente ocho cartas, donde los pares de (A, B) y (A, C) debe aparecer al lado del otro exactamente el doble, no importa qué letra aparece por primera vez. Además, los pares (A, D), (B, D), y (C, D) deben ocurrir juntos exactamente una vez por un camino que atraviesa cada puente una vez y sólo una vez de existir

Ejemplos

Utilizando el problema Königsberg como su primer ejemplo de Euler muestra lo siguiente:

Número de puentes = 7, número de puentes más uno = 8

Región Puentes tiempos región debe aparecer

A 5 3

B 3 2

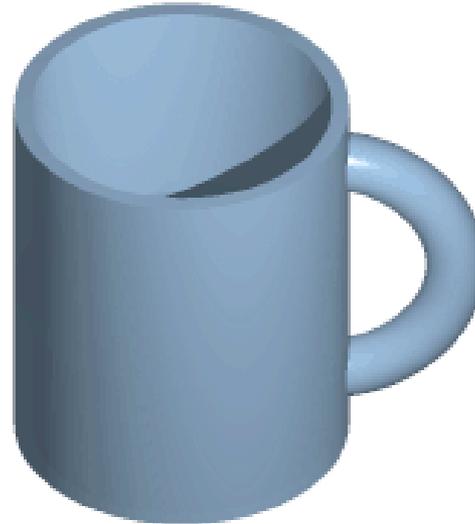
C 3 2

D 3 2

Sin embargo, $3 + 2 + 2 + 2 = 9$, que es más de 8, por lo que el viaje es imposible.



Un chiste habitual entre los topólogos (los matemáticos que se dedican a la topología) es que «un topólogo es una persona incapaz de distinguir una taza de una rosca»

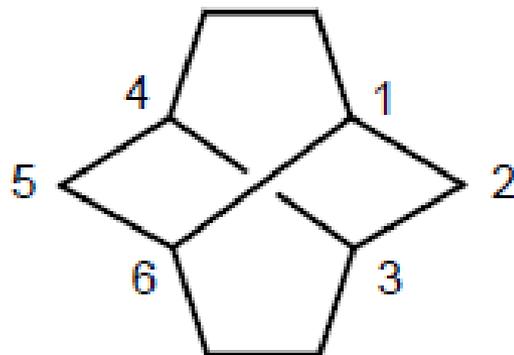


https://es.wikipedia.org/wiki/Topolog%C3%ADa#/media/File:Mug_and_Torus_morph.gif



ESTRATEGIAS BASADAS EN LA TOPOLOGÍA

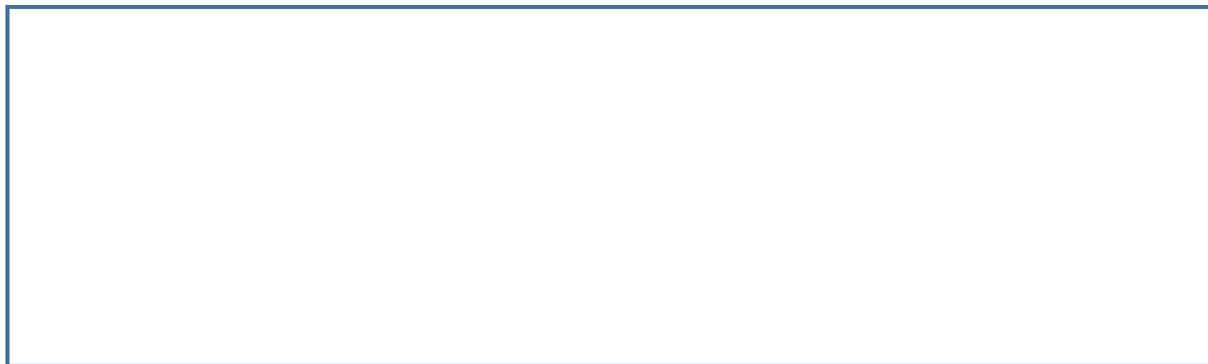
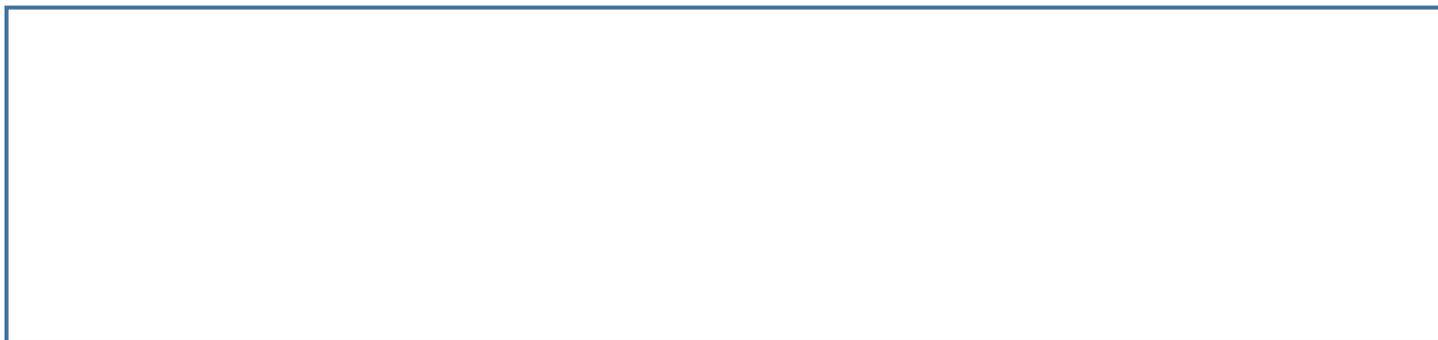


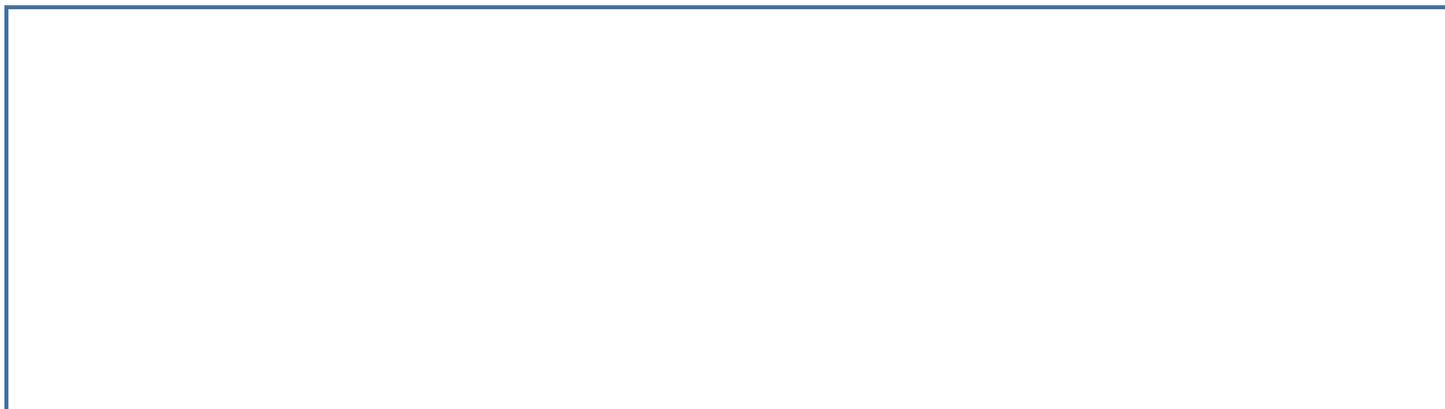
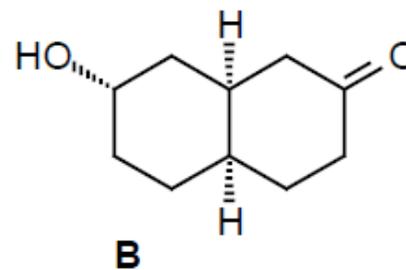
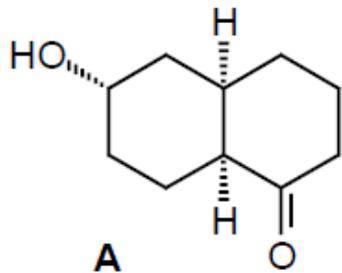


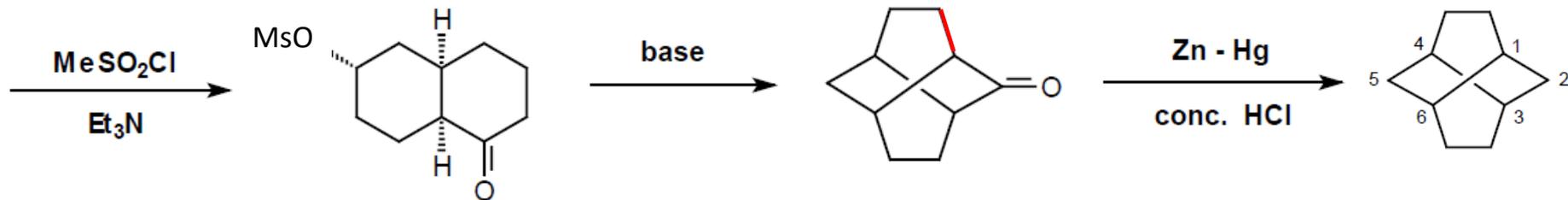
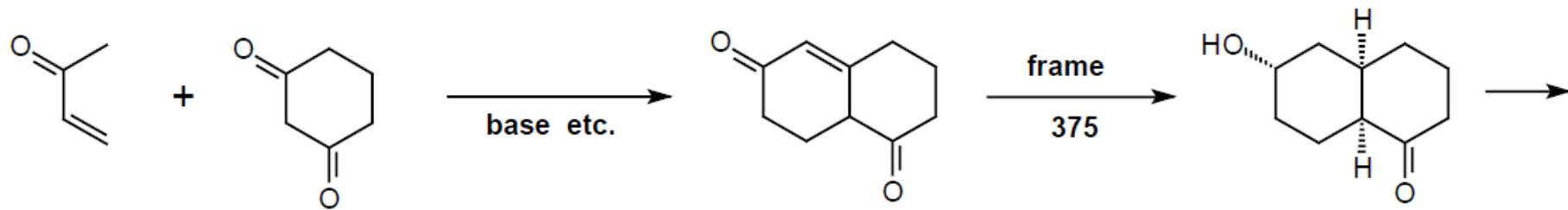
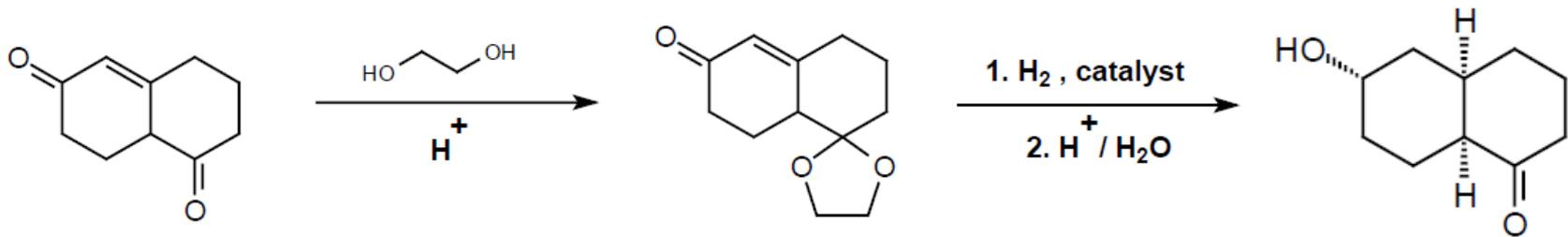
Twistano



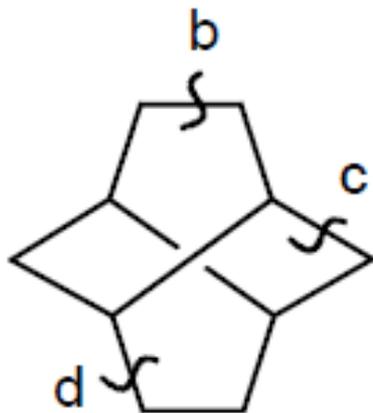
ANÁLISIS RETROSINTÉTICO







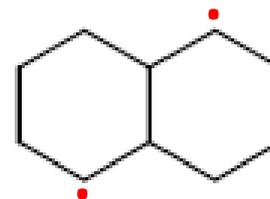
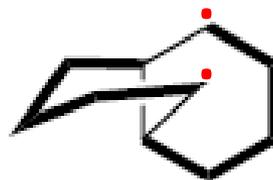
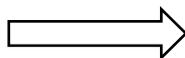
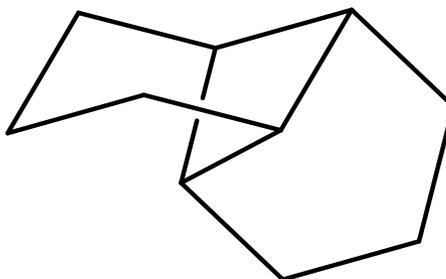
Tarea:



Austral. J. Chem., **1976**, 29, 145



¿Cómo obtendría la siguiente molécula?



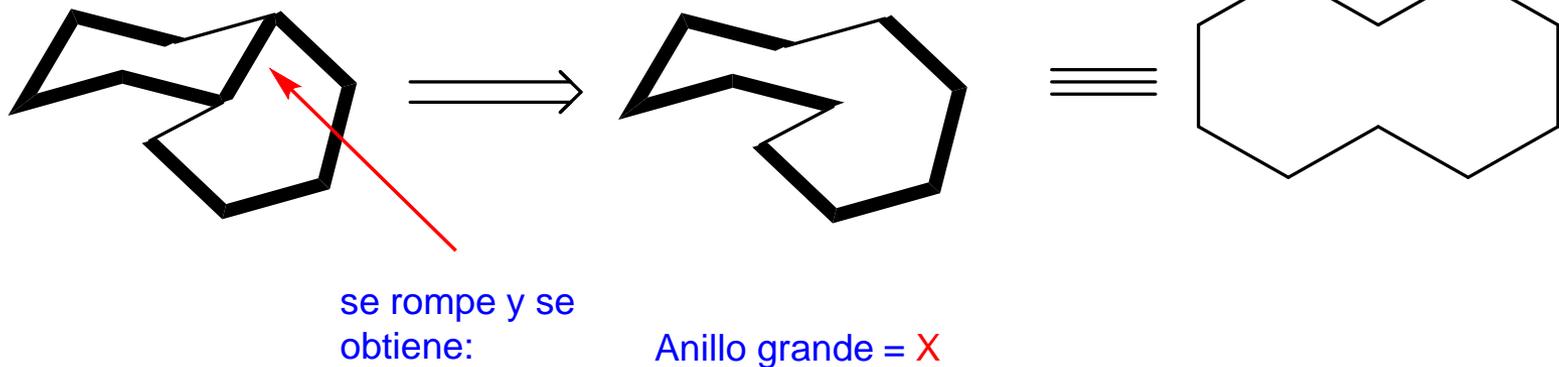
parece ser el núcleo, pero se rompe y se obtiene:

Pero hacer el sistema fusionado = puede romper



Método de doblar (envolver)

Romper al doblar = anillo grande (8 o más)
No sería estratégico



Un anillo no es primario si este se puede expresar como anillos doblados

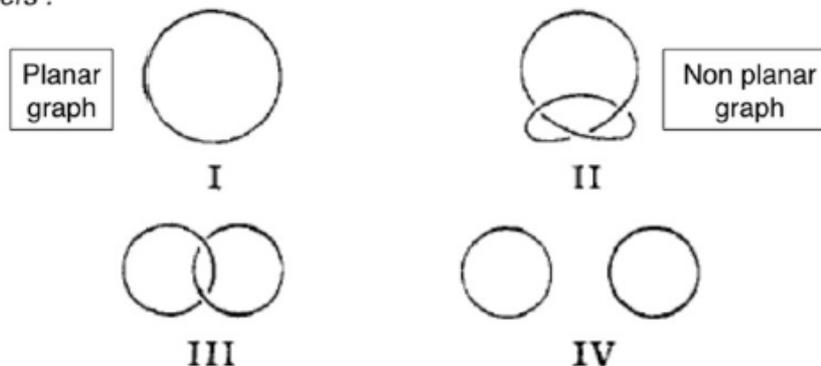


From Chemical Topology to Molecular Machines (Nobel Lecture)**

Jean-Pierre Sauvage*

Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 11080–11093

Topological isomers :



Sept. 20, 1961

CHEMICAL TOPOLOGY

3789

ORGANIC AND BIOLOGICAL CHEMISTRY

[CONTRIBUTION FROM THE BELL TELEPHONE LABORATORIES, INCORPORATED, MURRAY HILL, NEW JERSEY]

Chemical Topology¹

BY H. L. FRISCH AND E. WASSERMAN

RECEIVED FEBRUARY 28, 1961

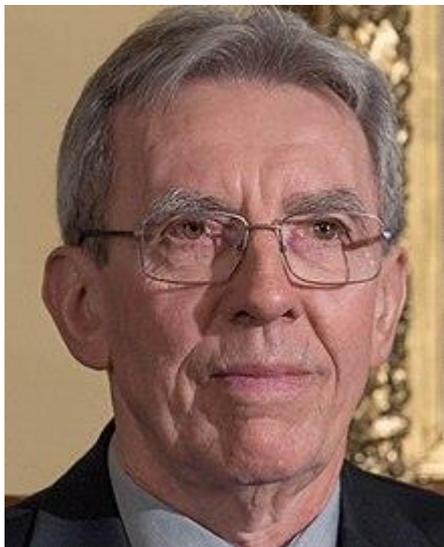
Figure 1. The historical publication introducing the notion of chemical topology in the chemical literature. Trefoil knot II and catenane III are topologically nonplanar in the sense that their graphs, once projected on a plane, will always require crossings for being represented.



From Chemical Topology to Molecular Machines (Nobel Lecture)**

*Jean-Pierre Sauvage**

Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 11080–11093

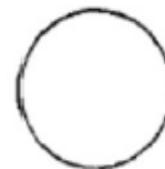


Jean-Pierre Sauvage nació el 21 de octubre de 1944, es un químico con especialidad en química de coordinación, de nacionalidad francesa que trabaja en la Universidad de Estrasburgo. Se graduó de la Escuela Nacional de Química de Estrasburgo (ECPM Strasbourg), en 1967. Se ha especializado en química supramolecular por la cual ha sido galardonado con el Premio Nobel de Química 2016 junto con Sir J. Fraser Stoddart y Bernard L. Feringa.



En términos generales, la topología química se refiere a las moléculas. cuyo gráfico (es decir, su representación basada en átomos y enlaces) no es plano. [1, 2] Un gráfico no plano no puede ser representado en un plano o en una hoja de papel sin cruzar puntos. En topología, el objeto puede distorsionarse tanto como uno podría, pero sus propiedades topológicas no se modifican mientras no se produce una ruptura.

Los ejemplos más representativos de moléculas topológicamente no planas, y por lo tanto no triviales, son moléculas de anillo entrelazadas o ciclos anudados como el nudo trébol



Gráfica plana

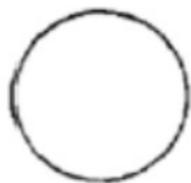


Gráfica no plana

Un círculo y una elipse son topológicamente idénticos.

Isómeros topológicos
Estereoisómeros





Gráfica plana



Gráfica
no plana

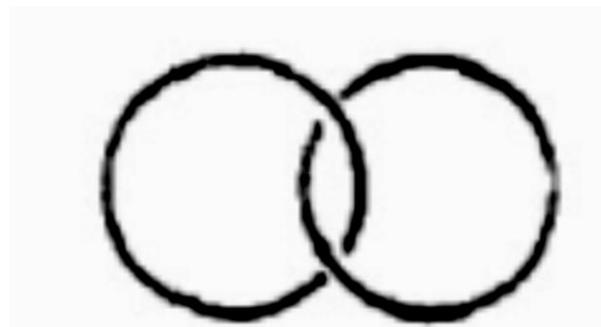
Hipotéticamente, los dos compuestos son estereoisómeros topológicos: aunque pueden consistir en exactamente los mismos átomos en la misma secuencia y los mismos enlaces químicos entre ellos, pero no pueden ser interconvertidos por ninguna deformación de tipo de continuo, en el espacio tridimensional.

Curiosamente, la topología y la química no estaban en todo conectadas hasta 1961, cuando dos químicos trabajan en Bell Telephone Laboratories, Frisch y Wasserman, publicaron una discusión importante simplemente titulada "Topología química"

H. L. Frisch, E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3789 – 3795

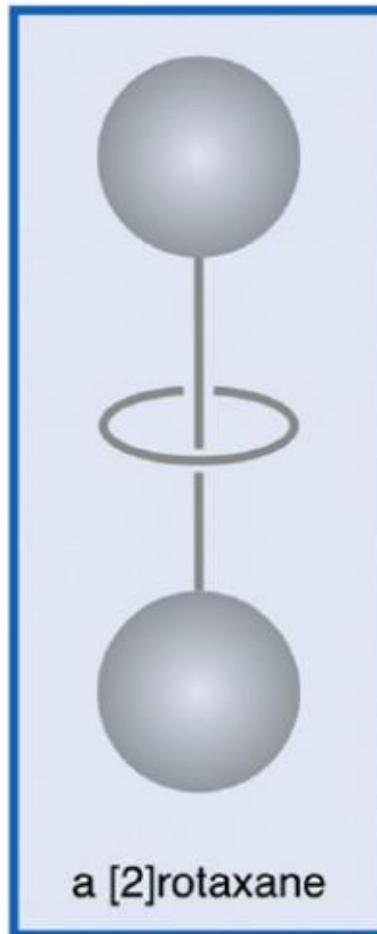


Además de las consideraciones teóricas interesantes sobre el enclavamiento de anillos y nudos, contiene mucha información sobre el enfoque experimental utilizado por Lgttringhaus, Schill y sus compañeros de trabajo para preparar estos sistemas topológicamente novedosos. Una de las primeras [2]-catenanos reportados en la literatura fue preparado por Schill y Lgttringhaus hace más de 50 años



[2]-catenano





Un [2]cateno y un [2] rotaxano.
El número entre los corchetes (2 en este caso) indican el número de componentes incorporados en la estructura de enclavamiento. Se considera un [2]catenano como el prototipo de moléculas que tienen un gráfico no plano. En matemáticas, el objeto que consiste en dos anillos entrelazados se llama "enlace Hopf". Heinz Hopf era un topólogo alemán.

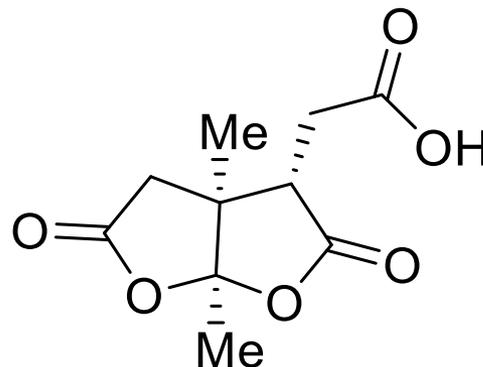


Uso de funcionalidad enmascarada

Ocultar la funcionalidad reactiva en una forma no reactiva, es una práctica muy extendida en síntesis orgánica.

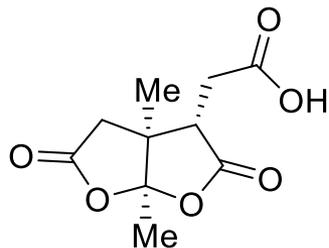
La conversión de una olefina en un grupo carbonilo es uno de los más utilizados. Considere un análisis retrosintético de la siguiente molécula.

¿Cómo obtendría la siguiente molécula?



¿Funcionalidad latente?

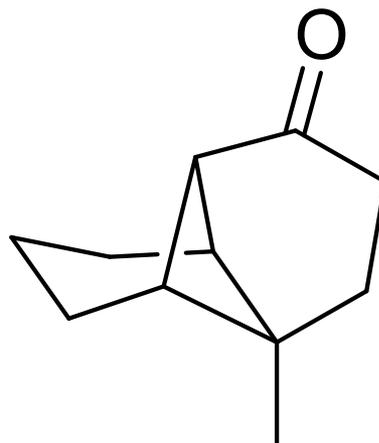




Relación-1,6 entre los dos ácidos carboxílicos

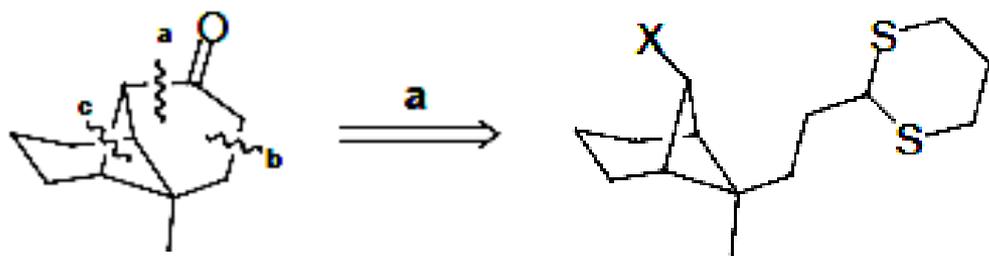


¿Cómo obtendría la siguiente molécula?

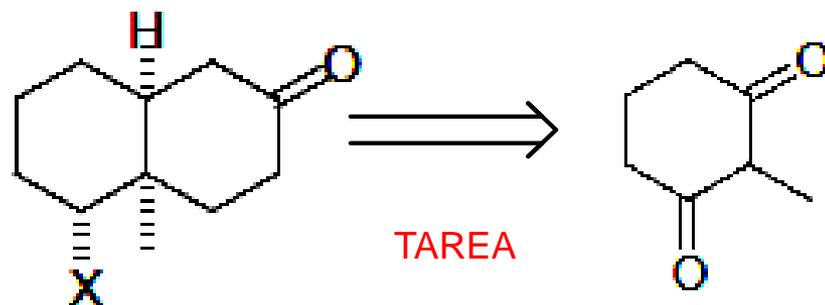
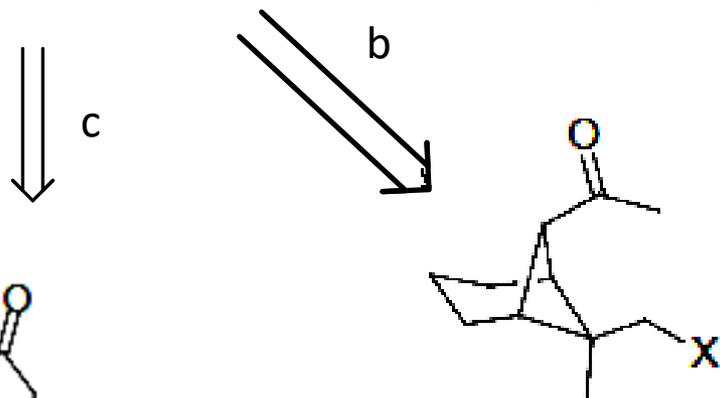


Clase del 24-05-2022





Las desconexiones **a** y **b** no simplifican el problema



La desconexión estratégica es **c**. Al romper el enlace de la cabeza de puente el problema se reduce a una *cis*-decalina mucho más simple

Análisis retrosintético y síntesis



ESTRATEGIAS BASADAS EN LA TOPOLOGÍA

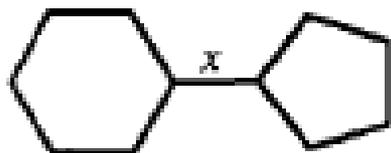
Existencia de rutas alternas para formar enlaces a través de un esqueleto molecular como consecuencia de la presencia de subunidades cíclicas da lugar a una **complejidad topológica** que es proporcional al **grado de conectividad interna**.

CLASIFICACIÓN DE ENLACES

f = fusión

e = exendo (e = exo a un anillo y endo al otro)

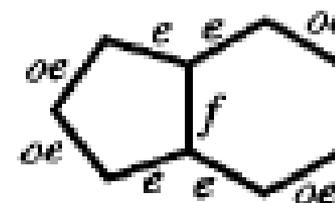
oe = offexendo (oe, fuera o a partir de un enlace exendo)



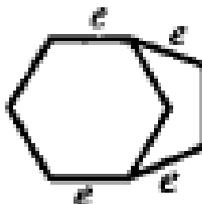
Directamente unidos
(No hay átomos en común)



Spiro
(Uno y solo uno átomo en común)



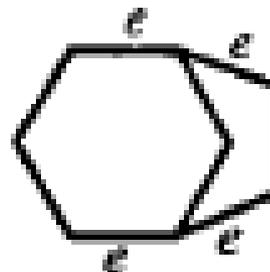
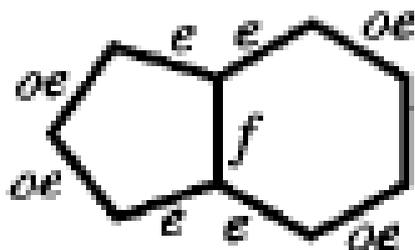
Fusionados (tienen en común un solo enlace)



Puenteados
(más de dos átomos en común)



Anillos primarios y anillos periféricos



Los anillos de 5 y 6-átomos se conocen como anillos primarios

Anillo secundario

se encuentra en la periferia de la molécula:
corresponde al anillo que se forma cuando se
rompe el enlace **f** sería un anillo de 9
átomos

Anillo secundario

se encuentra en la periferia de la molécula:
corresponde al anillo que se forma cuando se
elimina el átomo cabeza de puente, sería un
anillo de 7 átomos

CLASIFICACIÓN DE ENLACES

f = fusión

e = exendo (e = exo a un anillo y endo al otro)

oe = offexendo (oe, fuera o a partir de un enlace exendo)

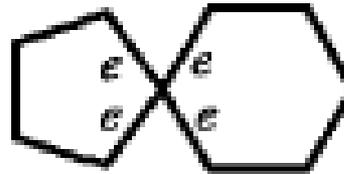
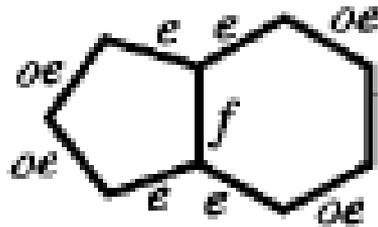


CLASIFICACIÓN DE ENLACES

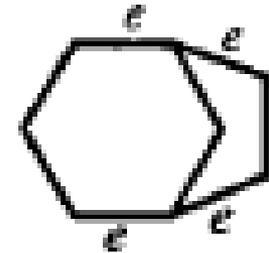
f = fusión

e = exendo (e = exo a un anillo y endo al otro)

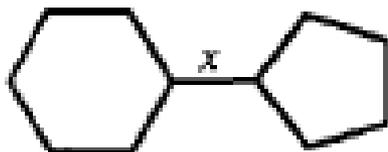
oe = offexendo (oe, fuera o a partir de un enlace exendo)



Los enlaces exendo se indican para este compuesto *spiro*



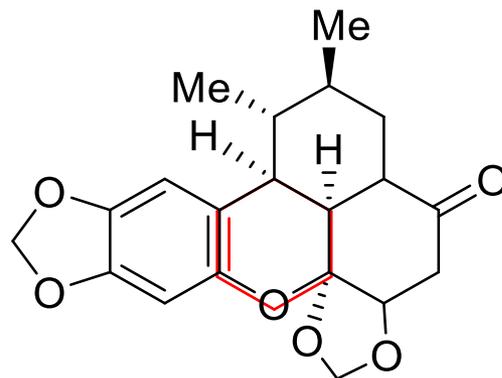
Los enlaces *exendo* se indican para este biciclo puentado (son enlaces *exendo* para los anillos primarios)



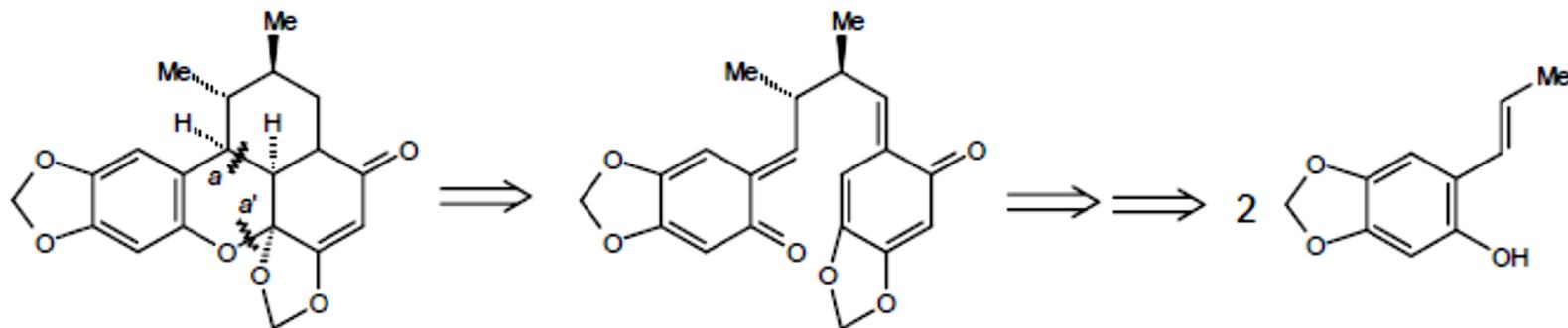
x = enlace *exo* a cada uno de los dos anillos



La desconexión de un enlace estratégico simplifica la complejidad topológica de una MO (TGT).



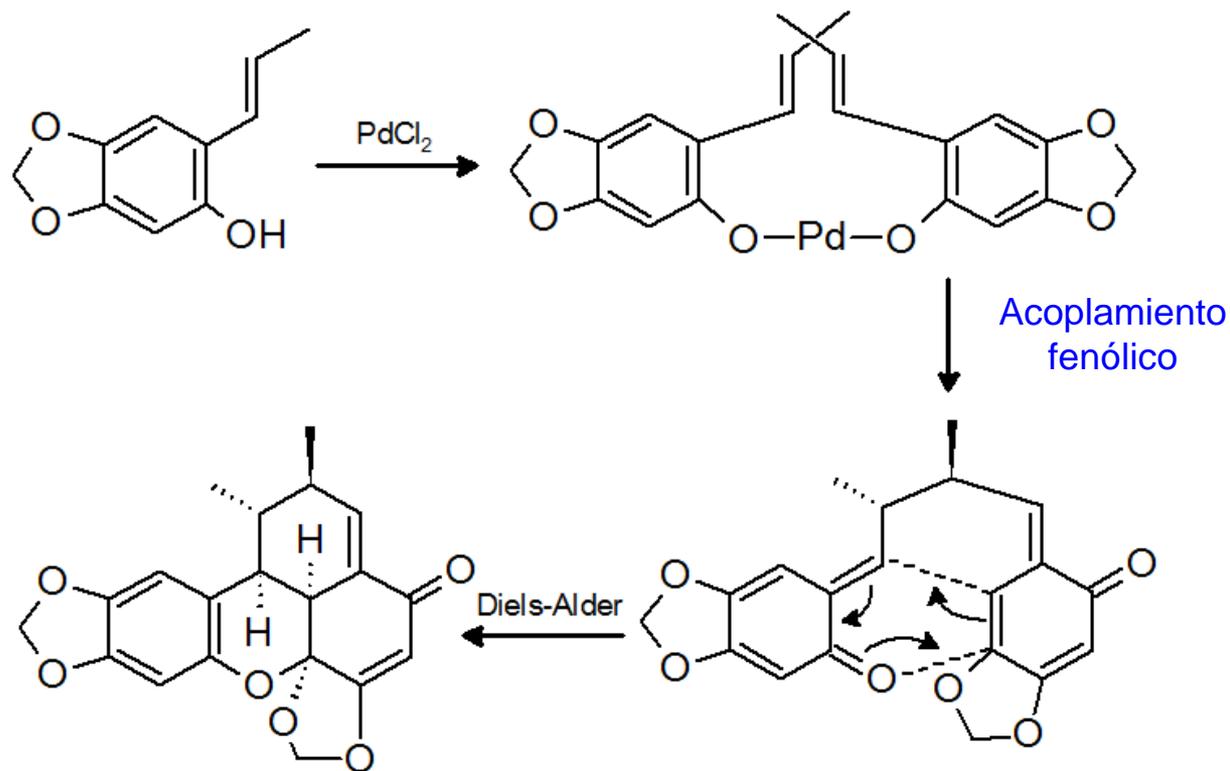
Carpanona



(a) O. L. Chapman, M. R. Engel, J. P. Springer, and L. C. Clardy, *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 6696-6697; (b) D. H. R. Barton, A. M. Defflorin, and O. E. Edwards, *J. Chem. Soc.*, 1956, 530-534.



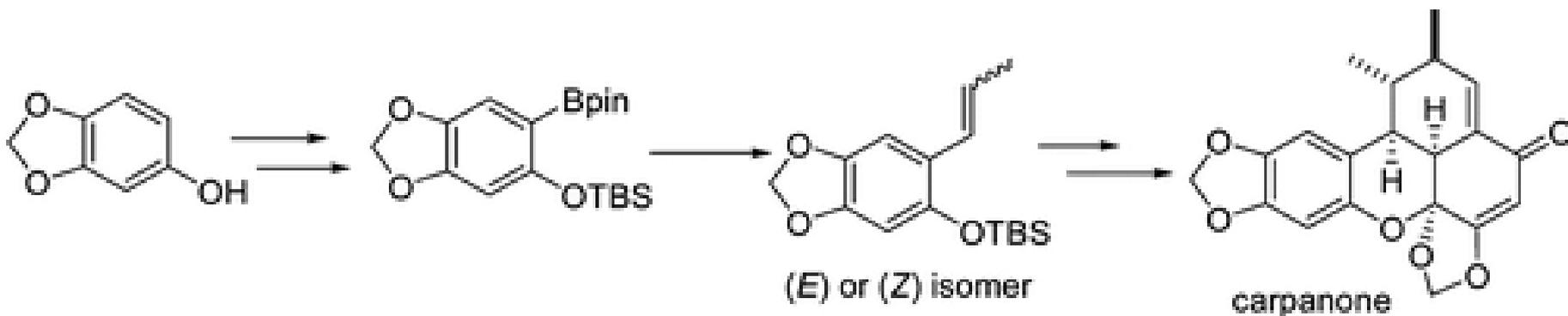
Transformación Biomimética de desmetilcarpacina en carpanona en un paso, a través de una secuencia tandem de una reacción de acoplamiento oxidativo y una reacción de Diels Alder



Nicolaou, K. C.; E. J. Sorensen (1996).
Classics in Total Synthesis. Weinheim, Germany: VCH. pp. 95–97



A New Cross-Coupling-Based Synthesis of Carpanone

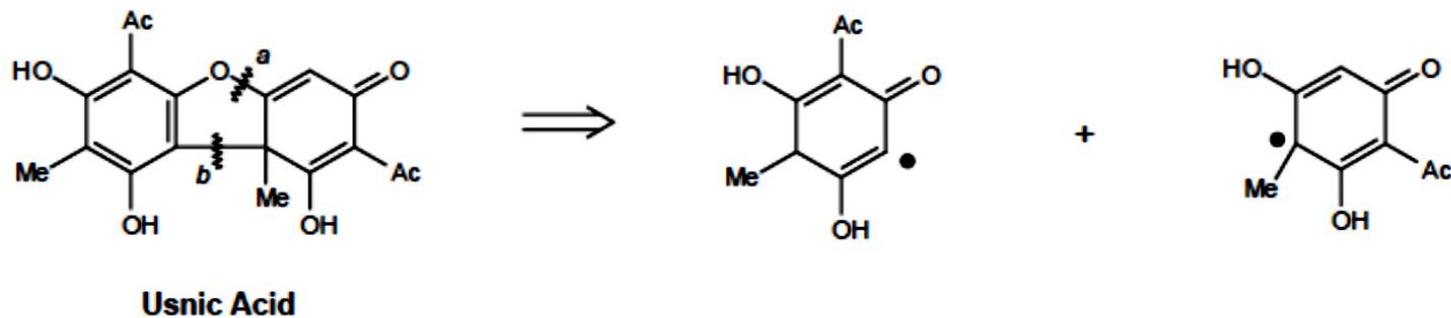


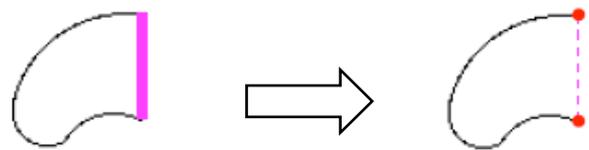
Frédéric Liron, Francesco Fontana, Jean-Olivier Zirimwabagabo, Guillaume Prestat, Jamshid Rajabi, Concetta La Rosa, Giovanni Poli
Org. Lett., **2009**, 11 (19), pp 4378–4381



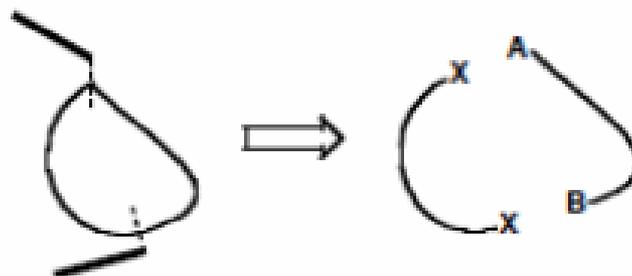
Reglas básicas

- No se deben:
 - a) desconectar sistemas aromáticos o heteroaromáticos .
 - b) subunidades cicloalquilo unidos a la estructura de carbono
- Siempre se deben considerar varias opciones

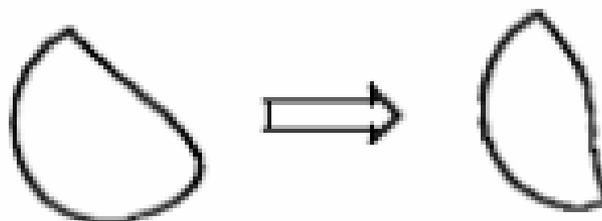




Precursor acíclico



Dos precursores acíclicos

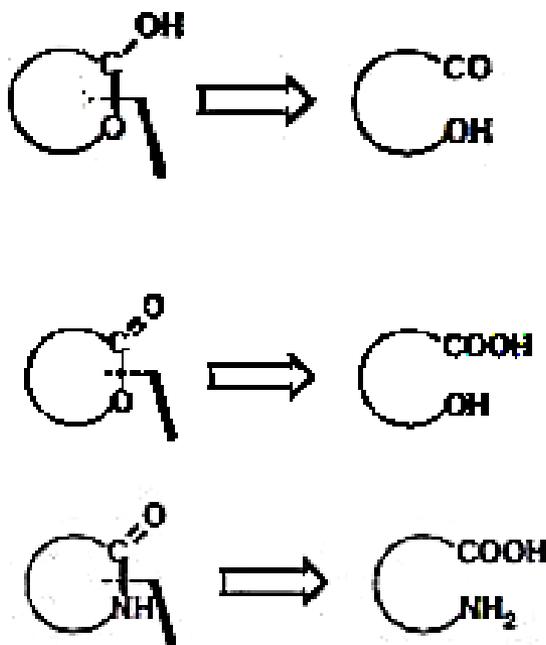


Precursor cíclico



ANILLOS AISLADOS

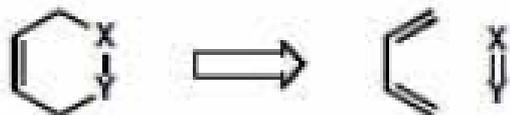
Si cualquier heteroátomo X es miembro del anillo, los enlaces C-X son la estrategia más frecuente



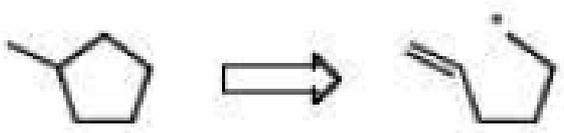
El éxito de estas desconexiones depende en gran medida del tamaño del anillo



Es posible que varios retones se pueden identificar con facilidad en una MO cíclica
Algunos de ellos son muy atractivos



Diels -Alder
(hetero Diels - Alder

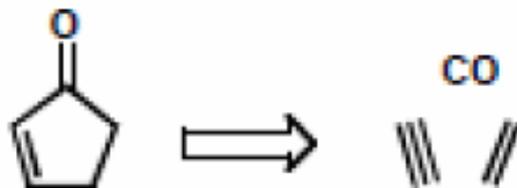


Radicales



Metatesis

Cannon & Blechert.
ACIE 2003, 1900



Pauson-Khand
Gibson&Stevenazzi
ACIE 2003, 1800



Sistemas fusionados y Anillos con puente

- Los **anillos primarios** son aquellos que no pueden ser construidos por la suma de dos o más anillos más pequeños
- Los **anillos secundarios** son aquellos que no son anillos primarios
- Los anillos significativos desde el punto de vista sintético son anillos primarios o secundarios de 3-7 miembros

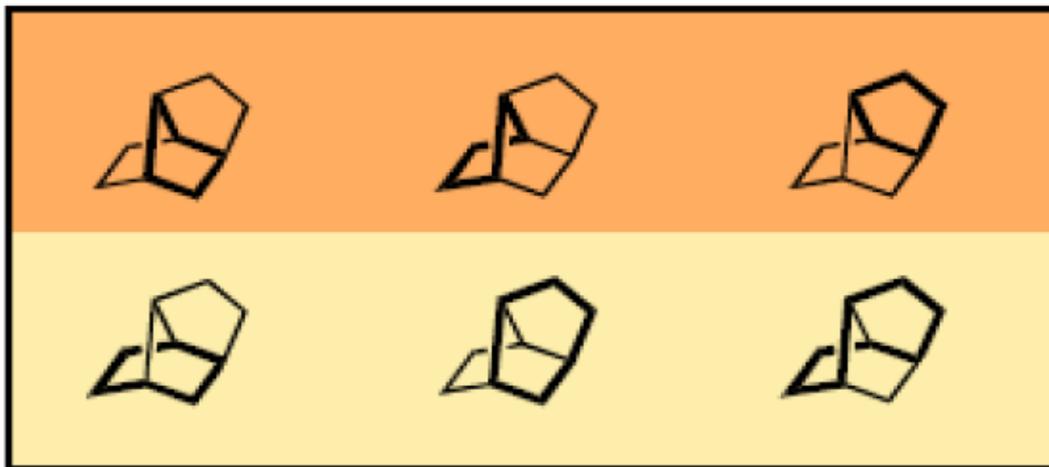




Anillos
primarios



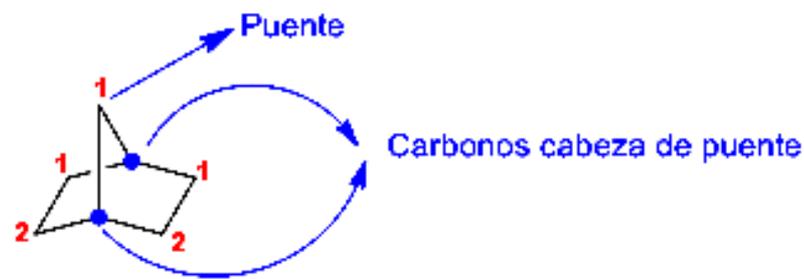
Anillos
secundarios



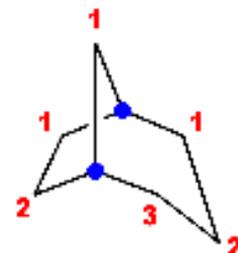
Significativos desde el
punto de vista sintético



Los anillos de 5 y 6 miembros en los anillos fusionados o puenteados son los anillos primarios y los anillos en la periferia corresponden a la eliminación del enlace fusión y al átomo cabeza de puente



Biciclo[2.2.1]heptano



Biciclo[3.2.1]octano

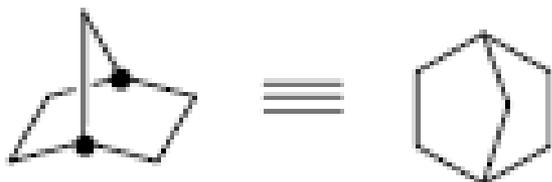
Nombre del alcano con el mismo número de carbonos que el biciclo (7).

Los carbonos cabeza de puente están unidos por tres cadenas. Dentro del corchete se indica el número de carbonos de cada una de esas cadenas (numerados en rojo), sin contar los carbonos cabeza de puente. Obsérvese que los números se ordenan de mayor a menor y se separan por puntos (no comas).

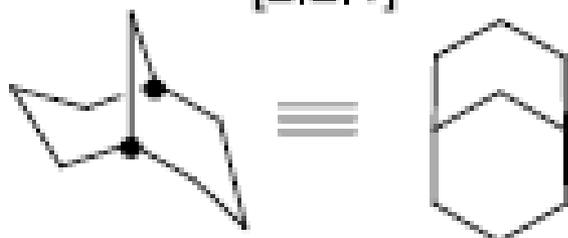


ALGUNAS REPRESENTACIONES COMUNES PARA BICÍCLOS PUENTEADOS

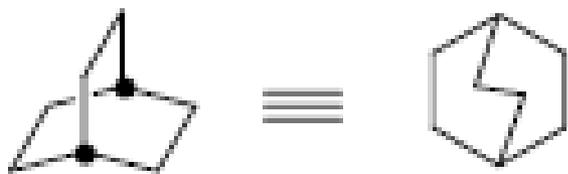
Los átomos cabeza de puente se indican con los círculos en negritas (bold)



[2,2,1]



[3,3,1]



[2,2,2]

Nomenclatura de bicíclos

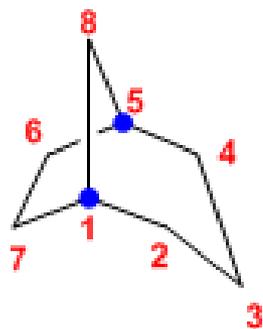
Método X,Y,Z

La expresión general es:

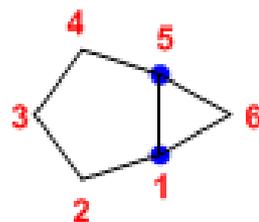
Biciclo[x.y.z]alcano

Donde x, y, y z son los carbonos que se encuentran entre los dos átomos cabeza de puente en orden decreciente. Se deben tomar en cuenta el número total de carbonos en el sistema anular (anillo)

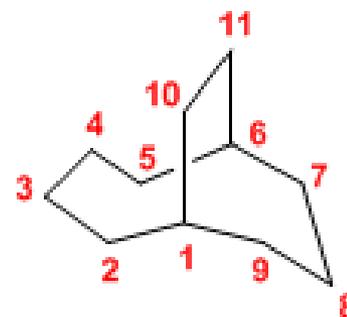




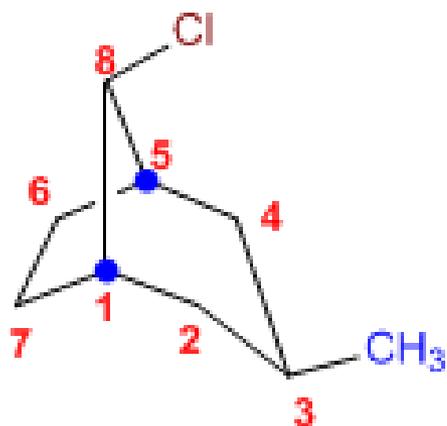
Biciclo[3.2.1]octano



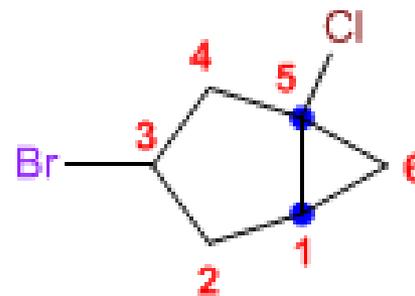
Biciclo[3.1.0]hexano



Biciclo[4.3.2]undecano



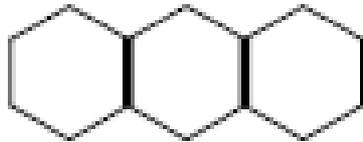
8-Cloro-3-metilbiciclo[3.2.1]octano



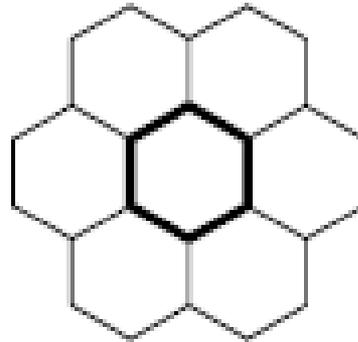
3-Bromo-5-clorobiciclo[3.1.0]hexano



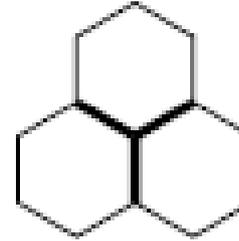
DIFERENTES TIPOS DE ANILLOS FUSIONADOS



sin una unión directa

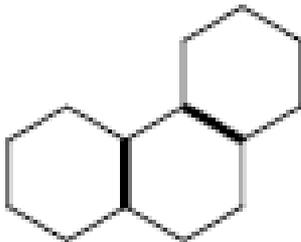


Ciclos contiguos



contiguos

¿Cuales son los enlaces estratégicos?



unión directa

Anillos fusionados comunes



decalina



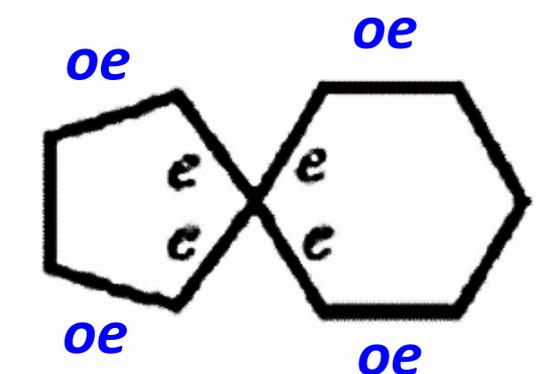
hidrinano

Tip: son mejores las desconexiones de 2 enlaces que las de 1 enlace



DESCONEXIÓN DE ANILLOS ESPIRO

1. Desconectar un enlace e
2. Desconectar un enlace e y un enlace cocíclico b a el



Regla 1



Regla 2
Opciones:
aa', aa''



Regla 2
Opciones:
aa', aa''

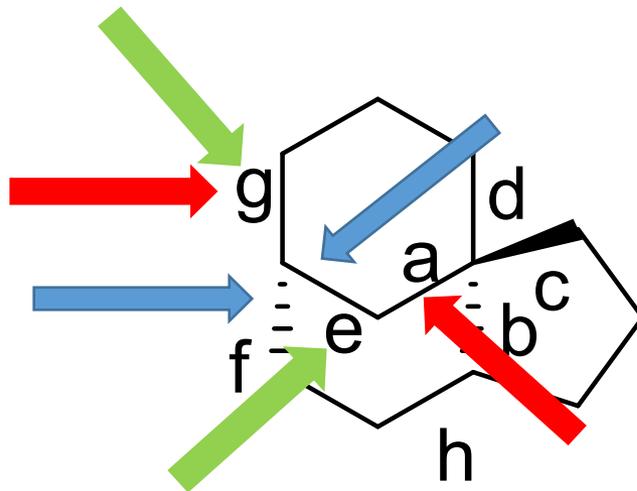
CLASIFICACIÓN DE ENLACES

f = fusión

e = exendo (e = exo a un anillo y endo al otro)

oe = offexendo (oe, fuera o a partir de un enlace exendo)





Se puede usar la Regla 1 o la 2
Desconexiones de un enlace: e y f
Desconexiones de par de enlaces: ag y ge

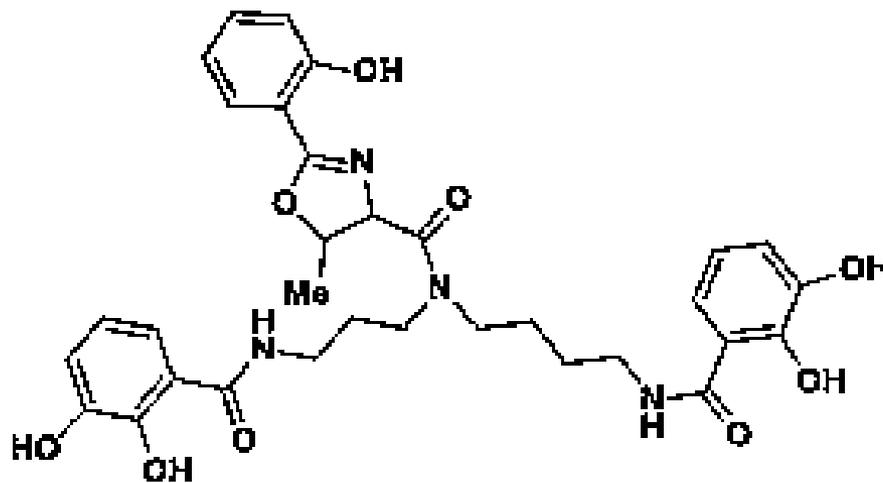


DESCONEXIONES DE ENLACES DE ANILLOS AISLADOS (NO ESPIRO, FUSIONADOS O PUENTEADOS)

1. Desconecte bloques de anillos no estructurales los cuales estén dentro de un esqueleto y localizados en el centro, rompa un enlace o par de enlaces
 - a) Enlaces entre C, N, O ó S
 - b) Enlaces que crean un esqueleto simétrico, localmente simétrico o bien uno lineal
2. Desconecte anillos que se formen con facilidad, como una lactona, un hemiacetal incrustado dentro del esqueleto pero en una posición no central



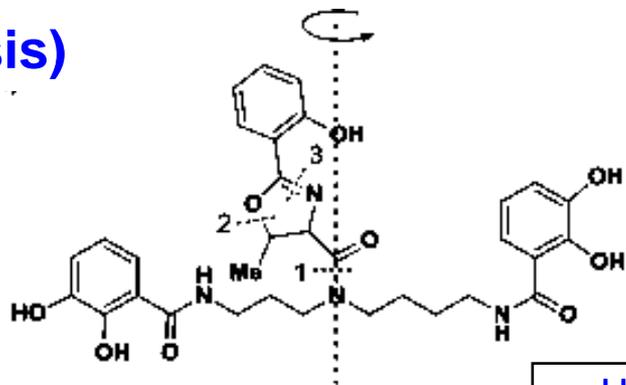
(+)-Parabactin



Bergeron, JACS, 1982, 104, 4489

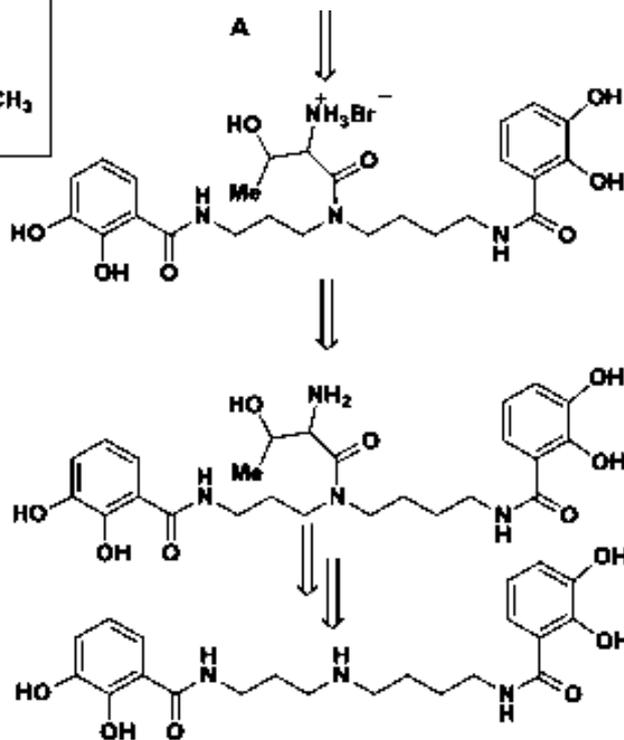
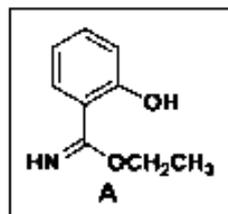


(+)-Parabactina (análisis)



Pseudo eje C_2
Todas las desconexiones
fueron estratégicas

Hay un
plano σ



Regla 1b

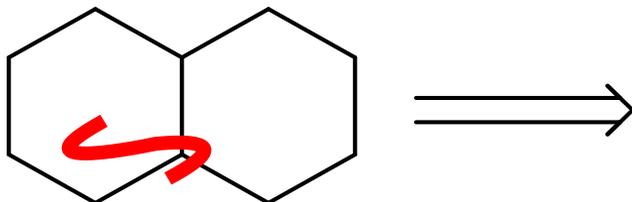


Anillos fusionados: el objetivo es obtener piezas de igual tamaño y/o complejidad

1. **Desconecte 2 enlaces cocíclicos** que esté unidos a un enlace fusionado y opuesto el uno al otro (en especial enlaces O, N S)
2. **Desconecte** un par de enlaces cocíclicos en un anillo central (Tip: pensar en una cicloadición)
3. **No desconecte** anillos bloque de construcción (benzenoides)
4. **Desconecte** retrones [2 + 1] y [2 + 2]
5. **No desconecte** enlaces fusionados que den lugar a anillos > 7 miembros. Para ciclopentanos y cicloheptanos considerar las ciclizaciones por alquilación de enolatos intramolecular y Dieckmann; [4 + 3] y [3 + 2] no tan bien desarrolladas
6. **Desconecte** enlaces e directamente unidos a anillos que contengan enlaces e y f alternados (Pensar en: ciclizaciones catión-p)
7. **Desconecte** heteroanillos (Tip: lactona, cetal, lactama y hemiacetal)
8. **No desconecte** enlaces que creen estereocentros a menos que puedan ser removidos con estereocontrol



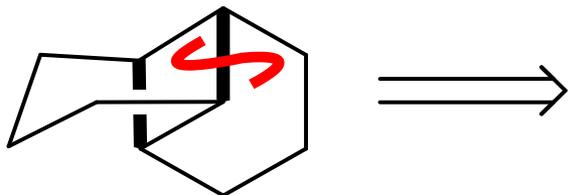
5. **No desconecte** enlaces fusionados que den lugar a anillos > 7 miembros. Para ciclopentanos y cicloheptanos considerar las ciclizaciones por alquilación de enolatos intramolecular y Dieckmann; [4 + 3] y [3 + 2] no tan bien desarrolladas



Formación de un nuevo anillo de 10 átomos

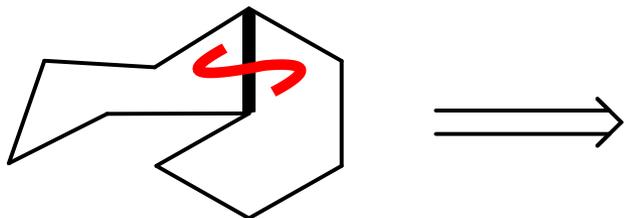
Enlace en el núcleo de la molécula:

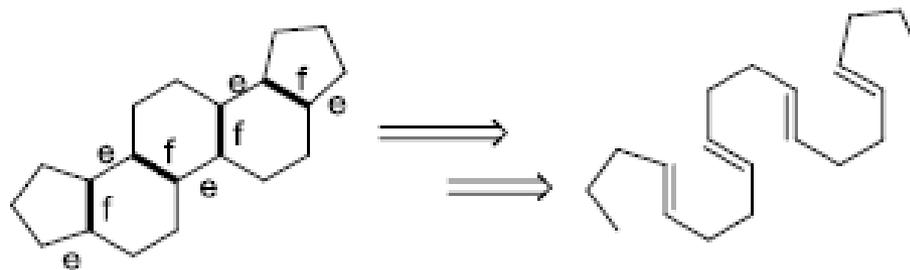
No se desconecta



Enlaces en el núcleo de la molécula:

La ruptura no da lugar a un anillo de 10 átomos, sino a dos anillos fusionados de 6 miembros

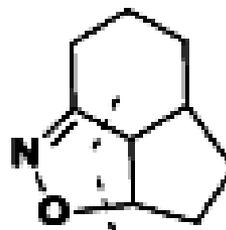




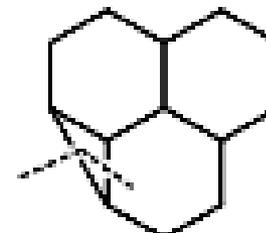
a



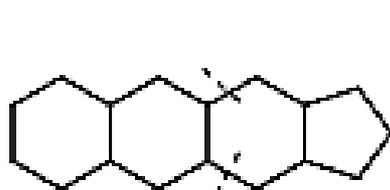
b



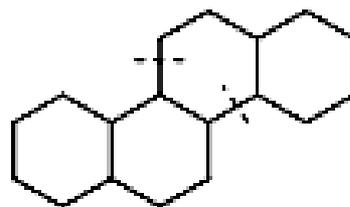
c



d



e

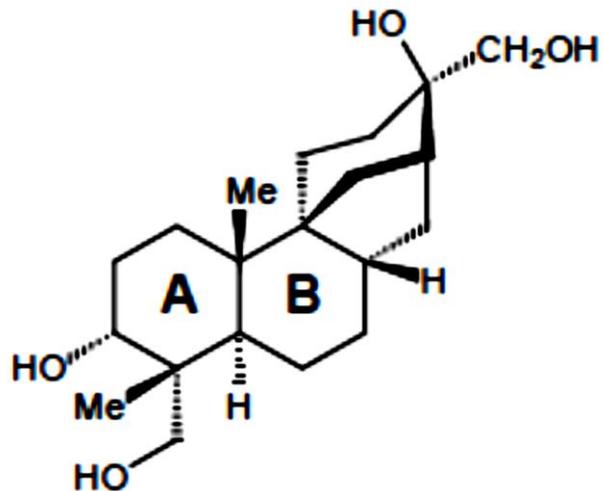


f

Las desconexiones en e y f pueden dar indicios del uso de anulaciones, los enlaces en los que se consideró la ruptura pueden involucrar heteroátomos



AFIDICOLINA

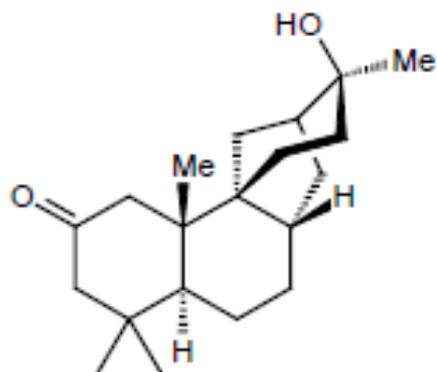


Afidicolina, un agente antiviral y
antimitótico, muy potente

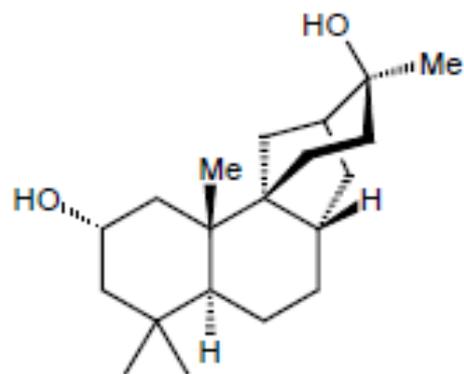
E. J. Corey, M. A. Tius, and J. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1742.



(±) - Stemodinone



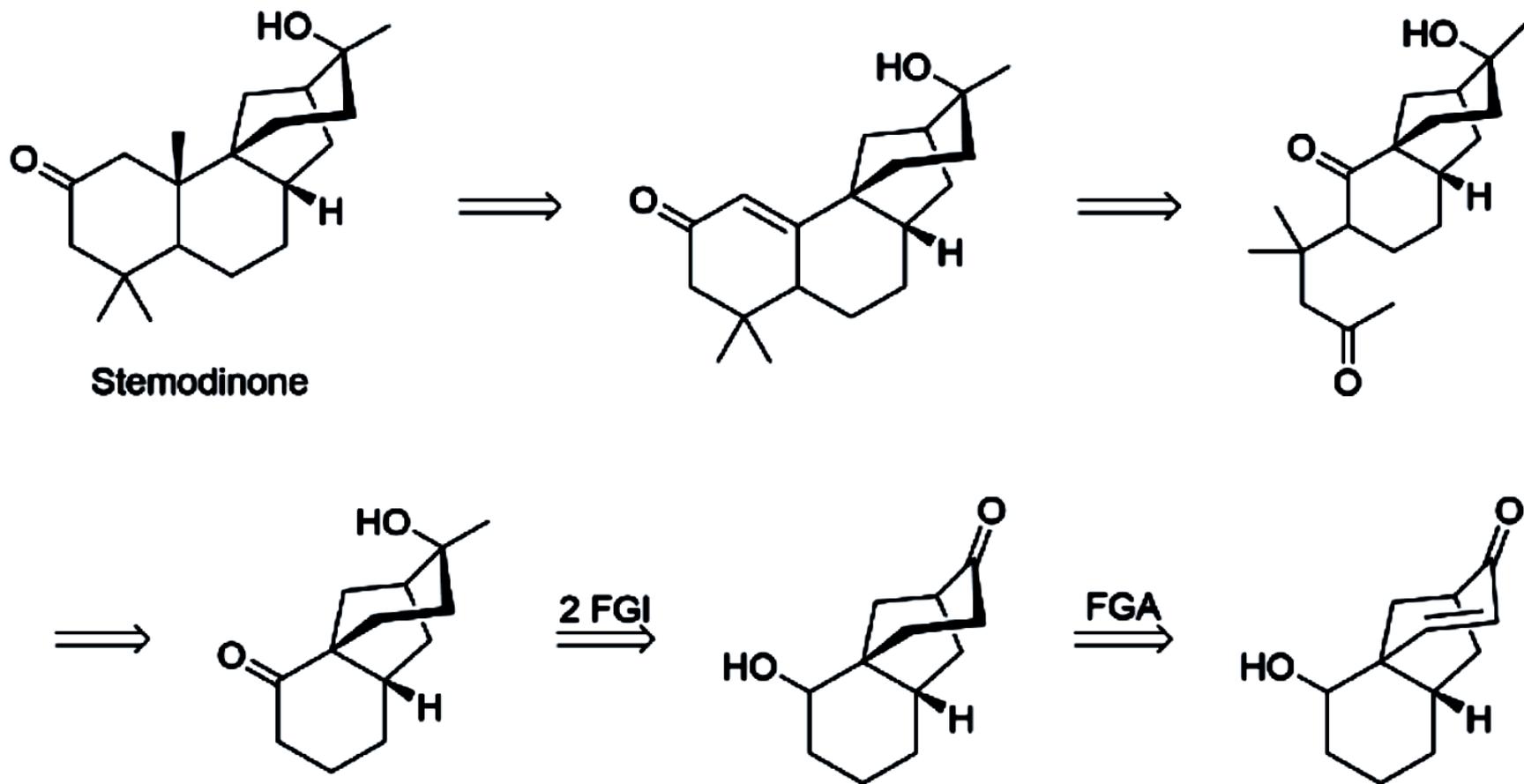
(±) - Stemodin



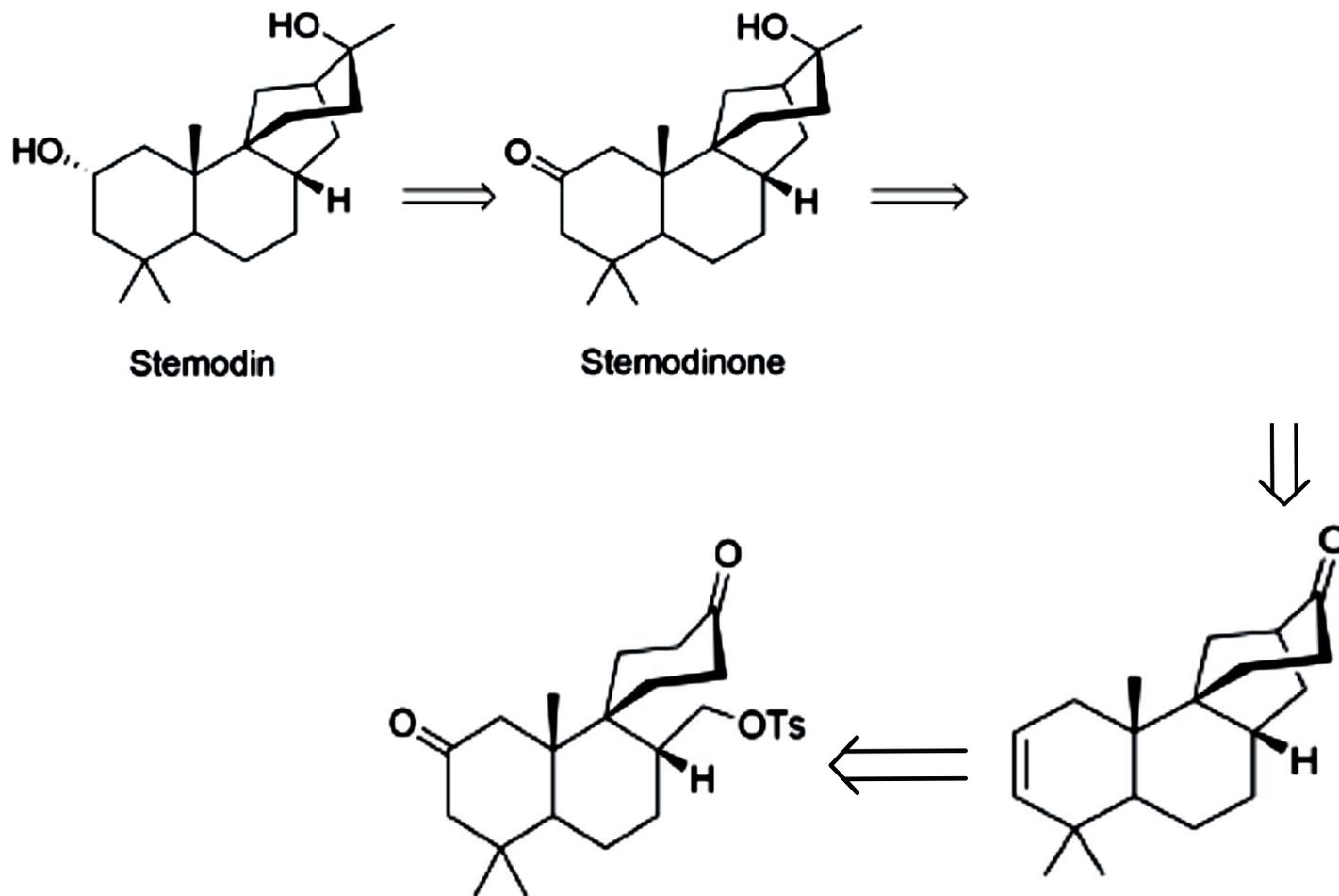
1. E. J. Corey, M. A. Tius, and J. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7612.
2. E. J. Corey, M. A. Tius, and J. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1742

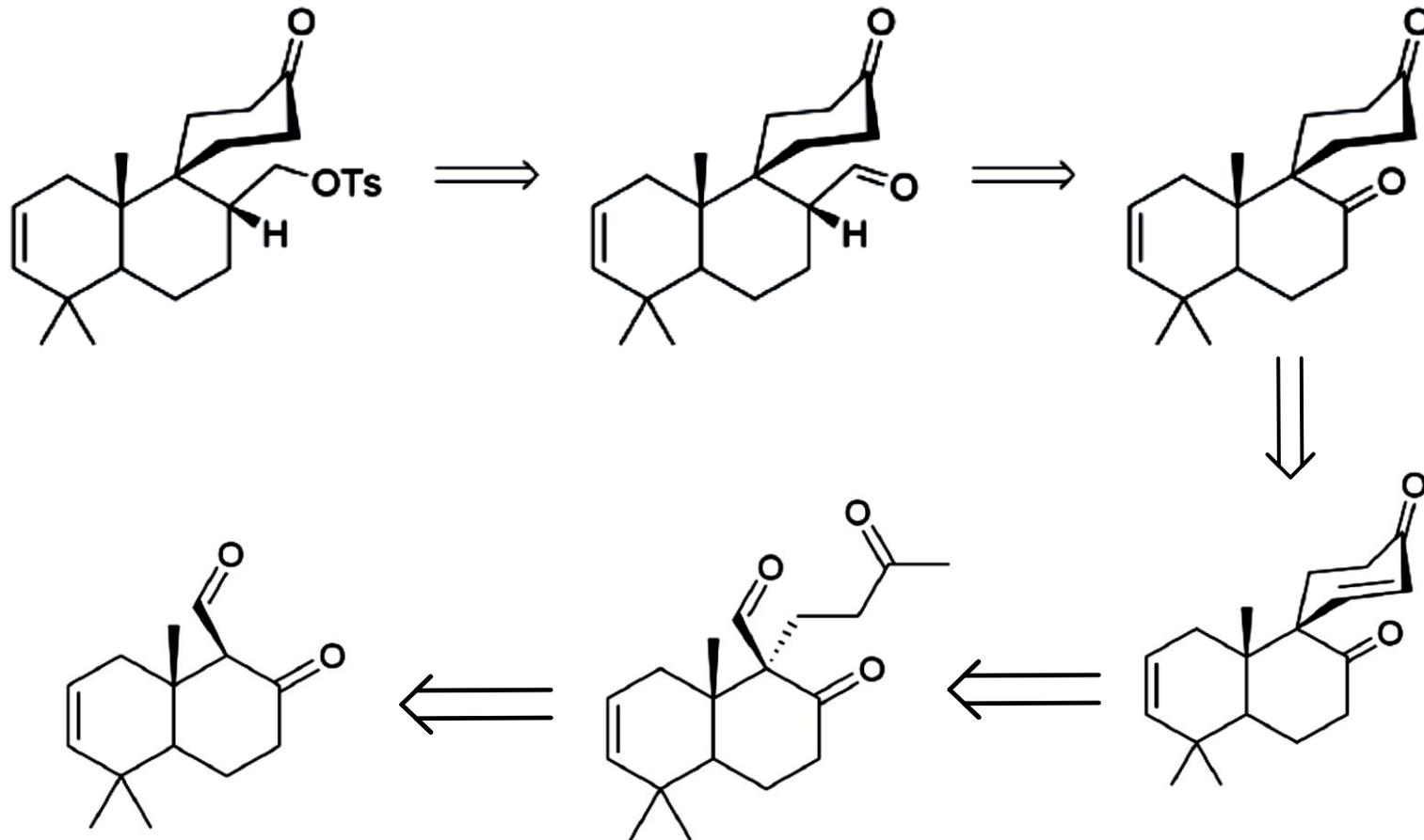


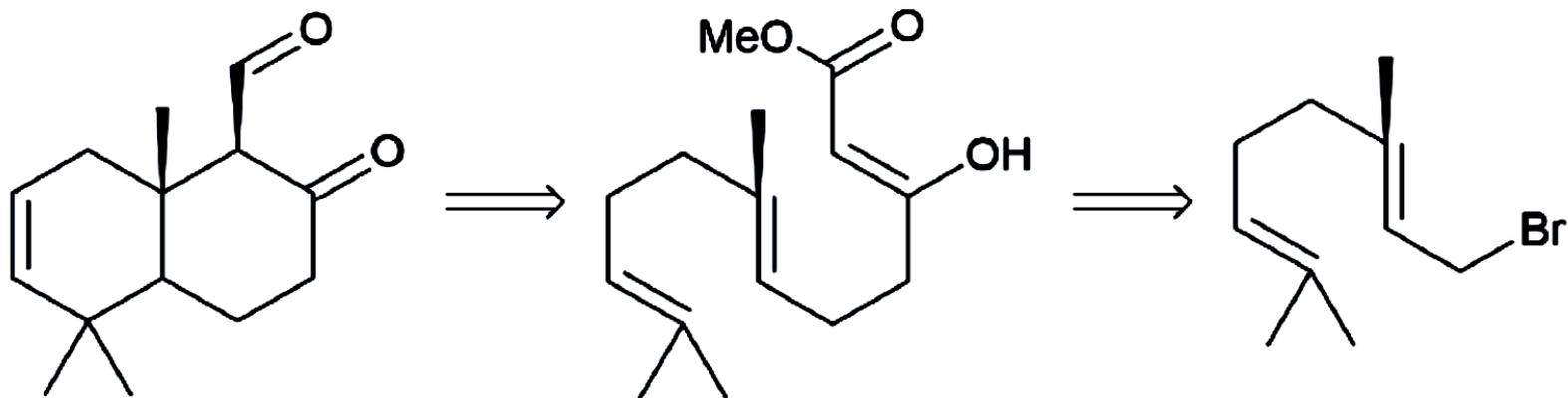
ÁNALISIS RETROSINTÉTICO



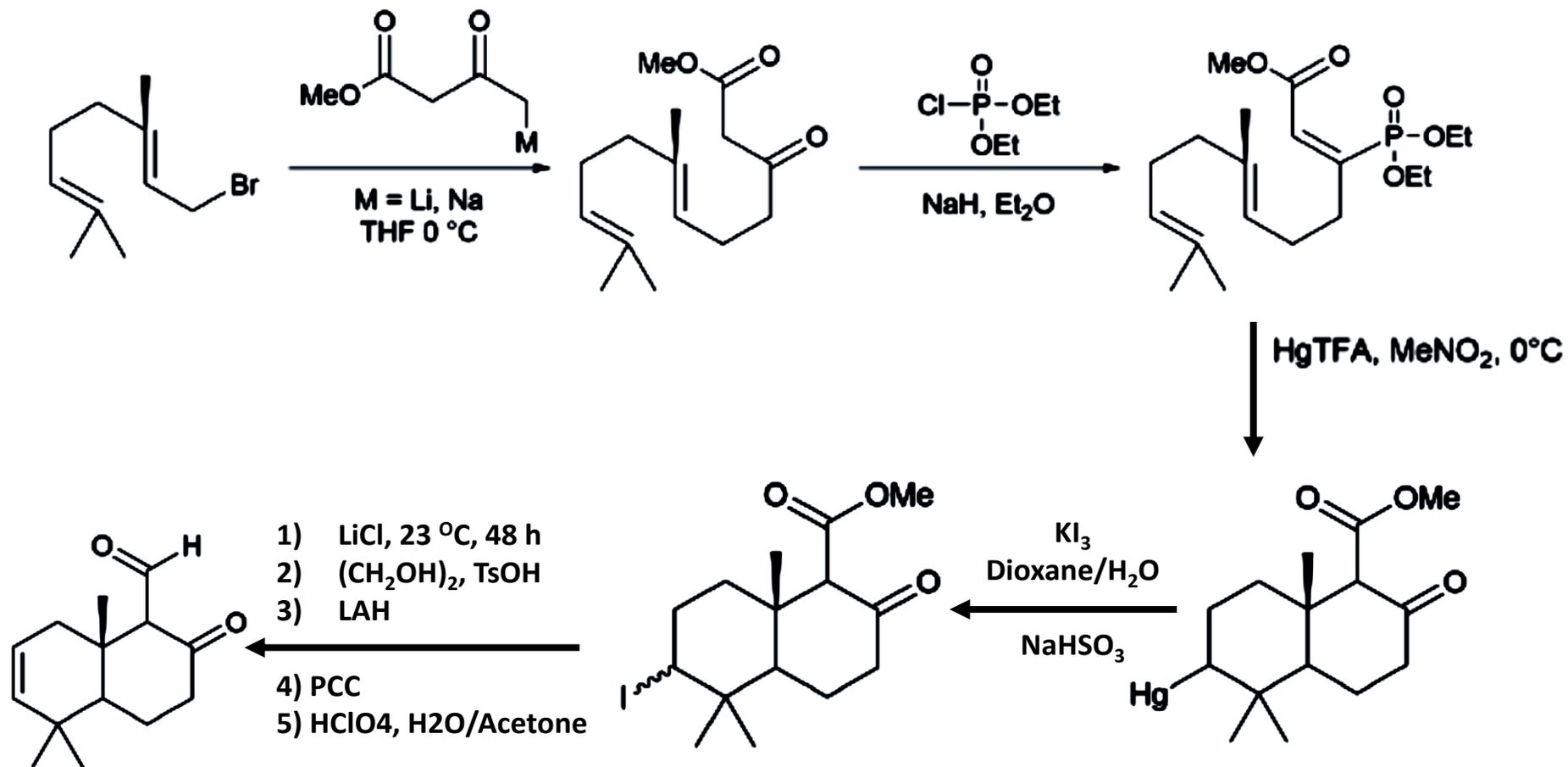
ÁNÁLISIS RETROSINTÉTICO

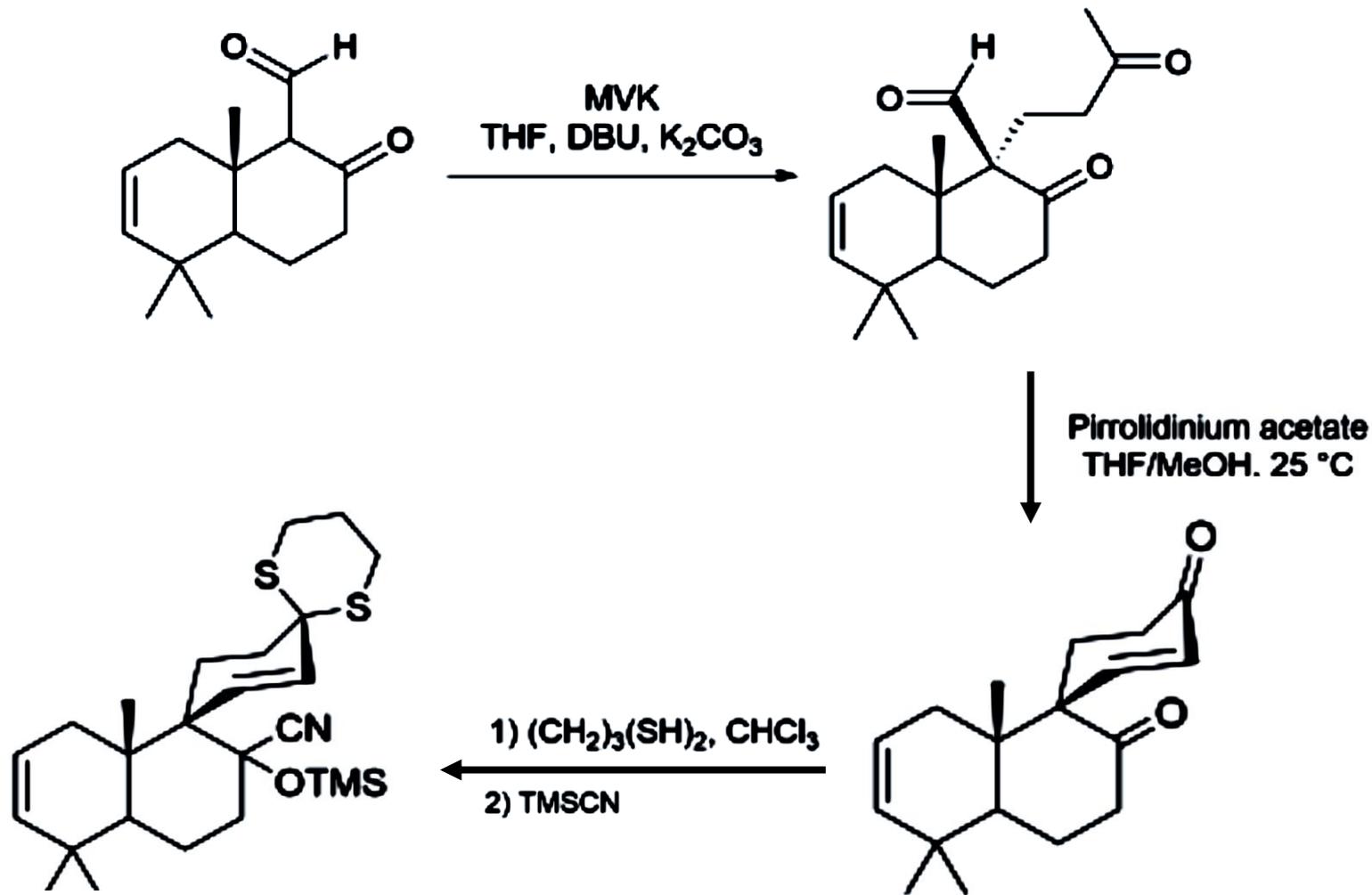


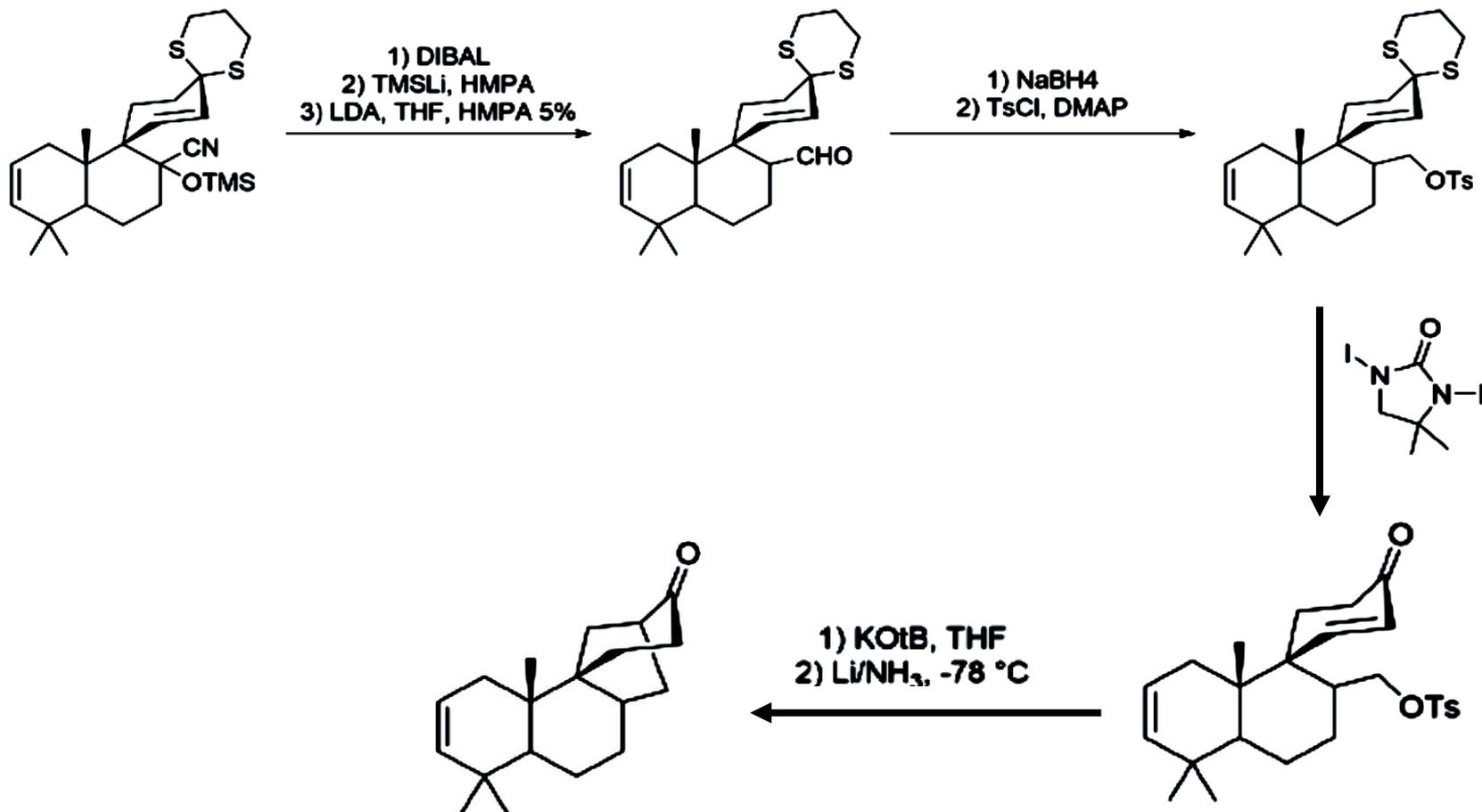


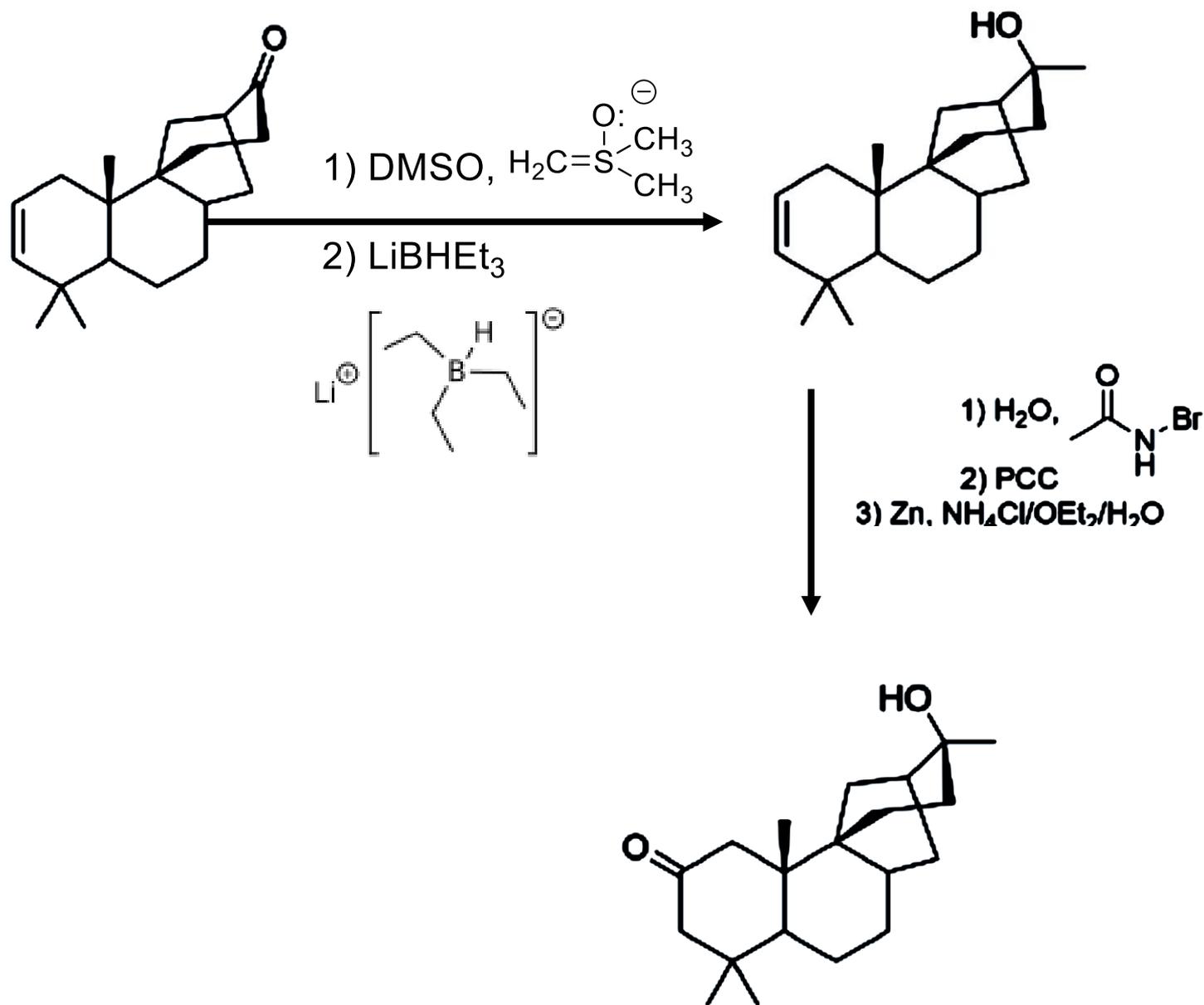


Síntesis de Corey

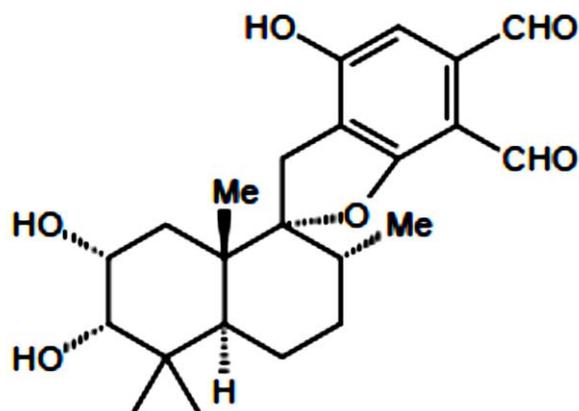








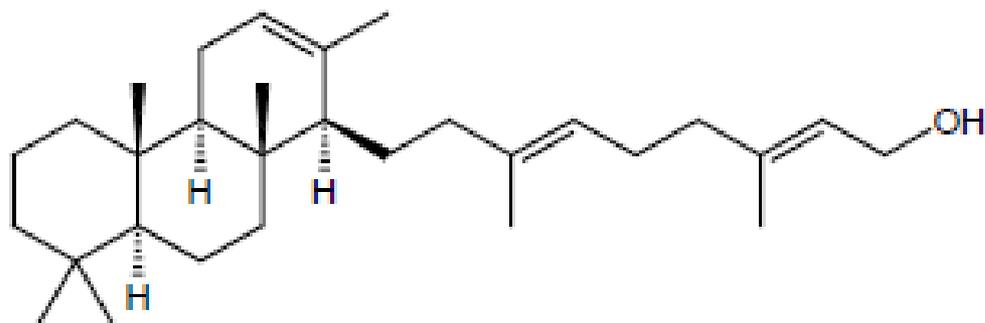
The Complement Inhibitor K - 76.



1. E. J. Corey and J. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5551.
2. E. J. Corey, M. A. Tius, and J. Das, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7612.



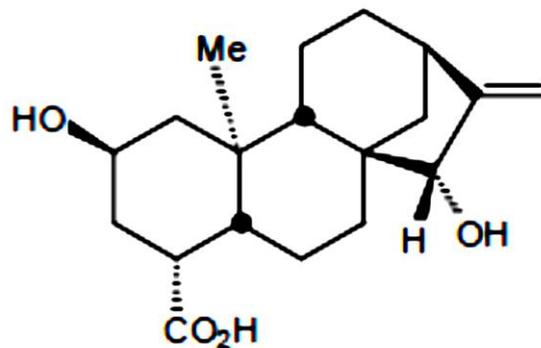
(±) - Tricyclohexaprenol



1. E. J. Corey and R. M. Burk, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6413.
2. E. J. Corey, J. G. Reid, A. G. Myers, and R. W. Hahl, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 918.



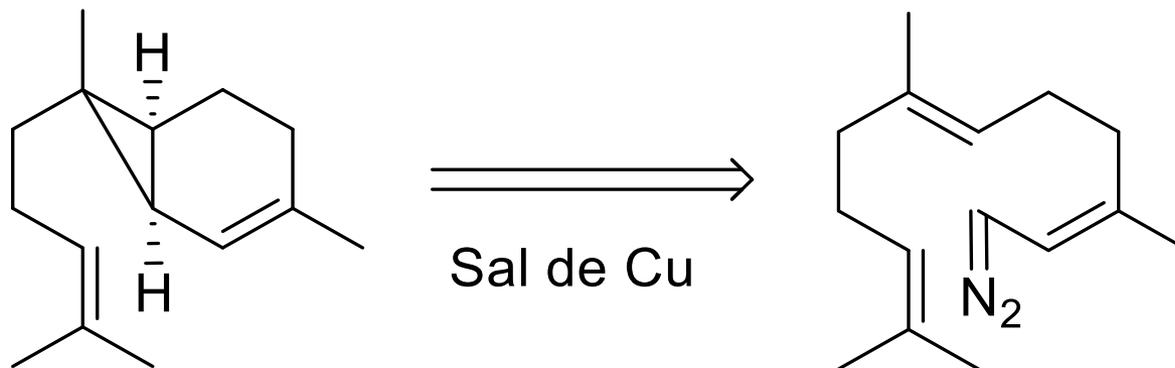
(±) - Atractyligenin



A. K. Singh, R. K. Bakshi, and E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6187.



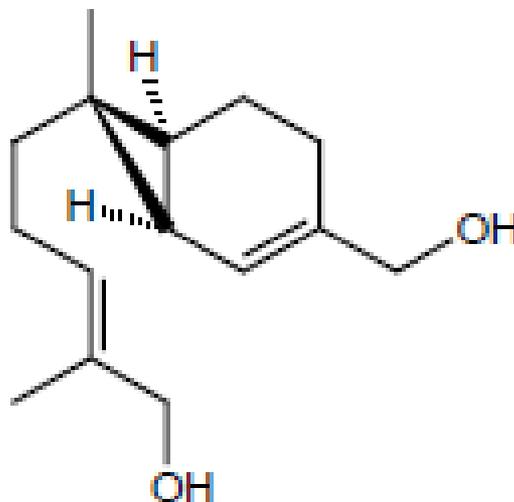
Corey y el retrón por una cicloadición [2 + 1] intramolecular



d,l-sesquicareno

Reacción similar usada en la síntesis de la
d,l-serenina

dl - Sirenin



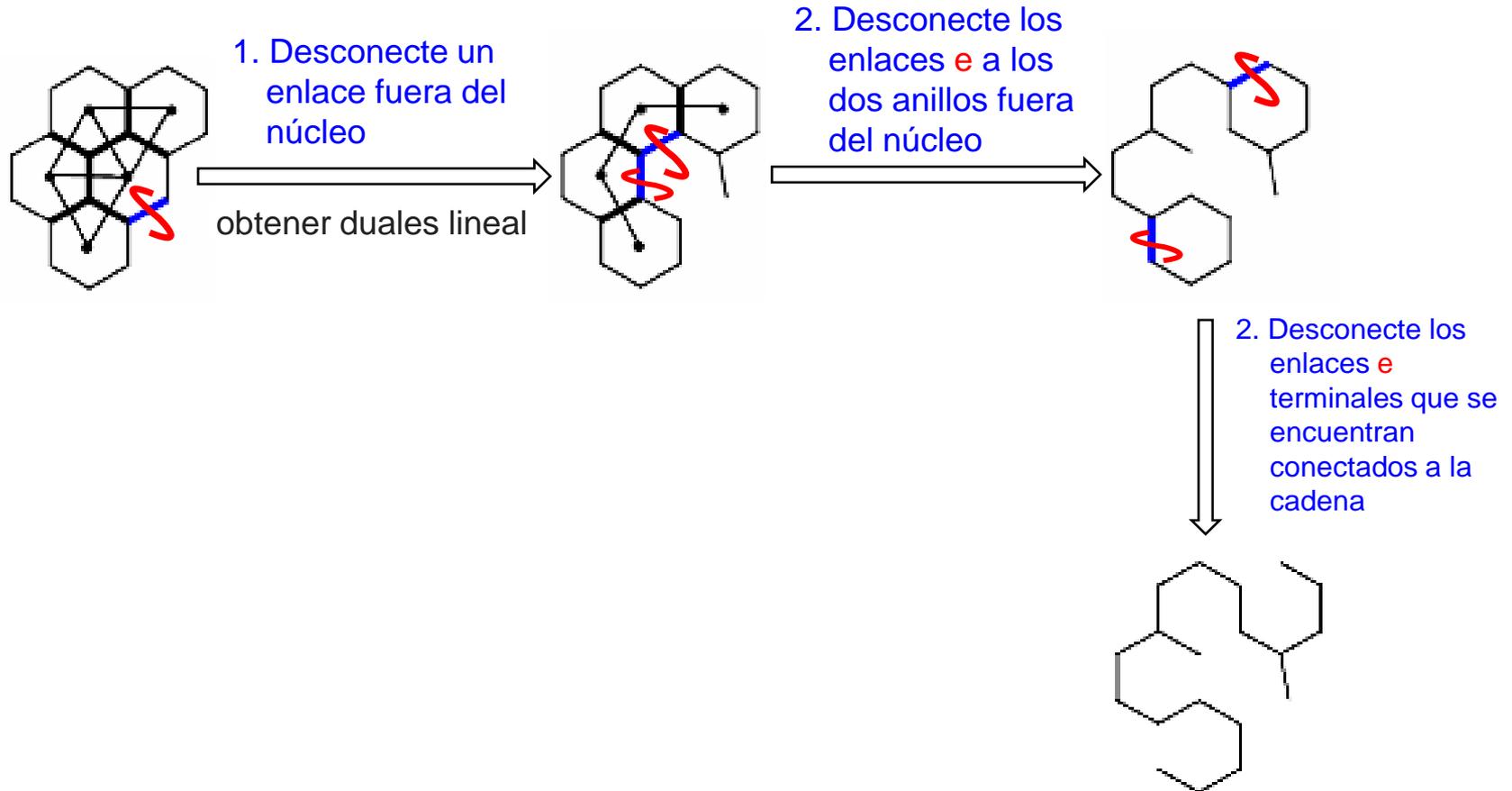
References:

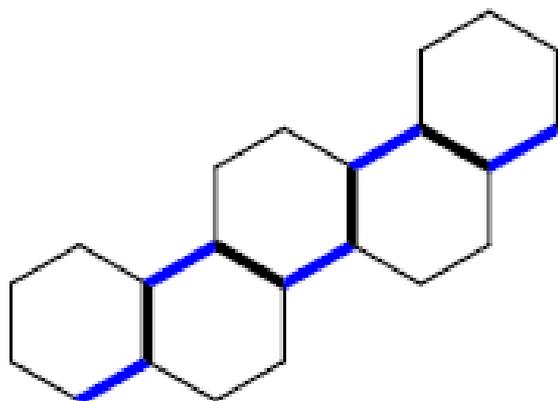
1. E. J. Corey, K. Achiwa, and J. A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4318.
2. E. J. Corey and K. Achiwa, *Tetrahedron Lett.* **1970**, 2245.
3. E. J. Corey and H. A. Kirst, *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5041.
4. J.J. Plattner, U. T. Bhalerao, and H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4933.



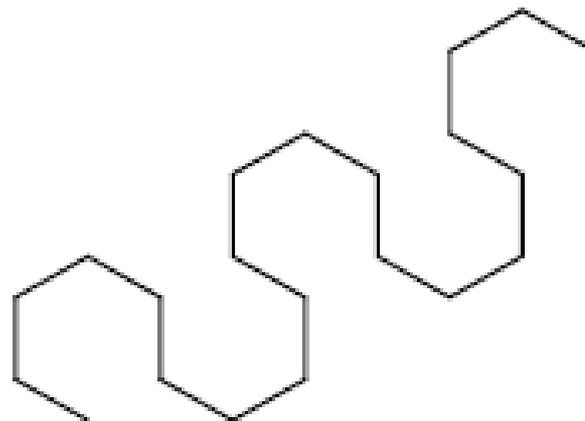
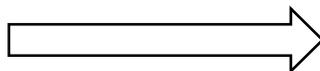
Sistemas con anillos fusionados: el objetivo es reducir a cadenas con el mínimo de ramificaciones (anillos simples = OK).

Aproximación por la teoría de gráficas – Muy apropiada para ver retronos por ciclizaciones p-cación y polianulaciones de Robinson



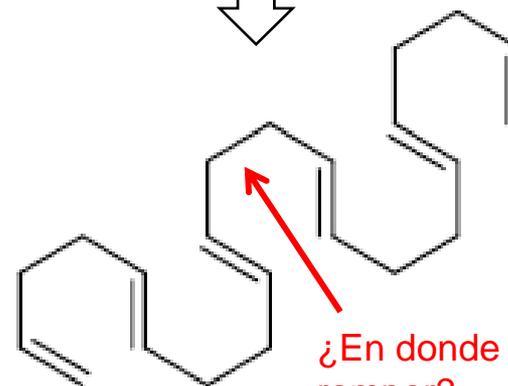


pasar a la regla 3



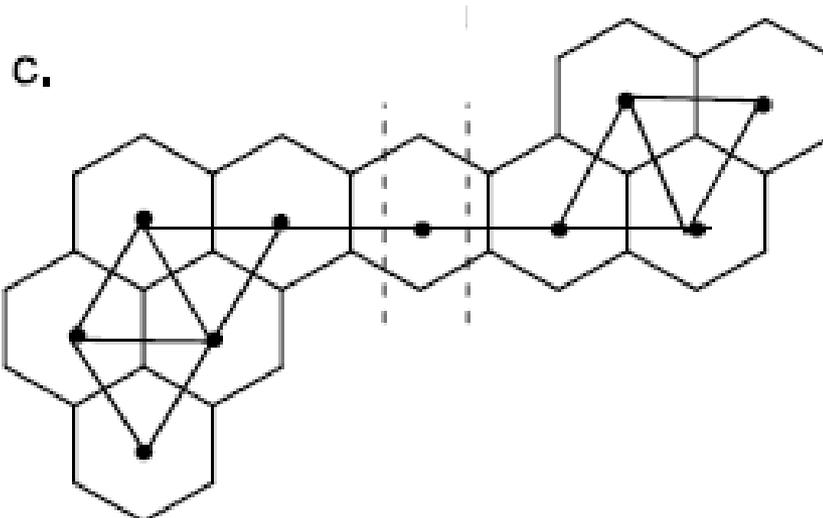
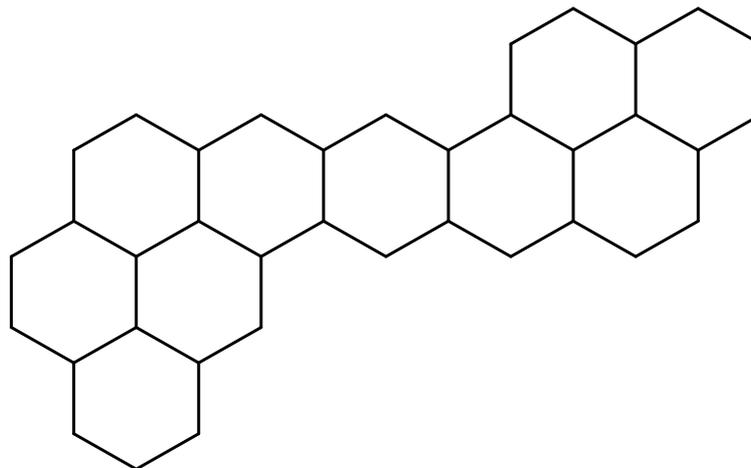
O se puede empujar
el retro a partir del
producto

Método de adición
de un doble enlace



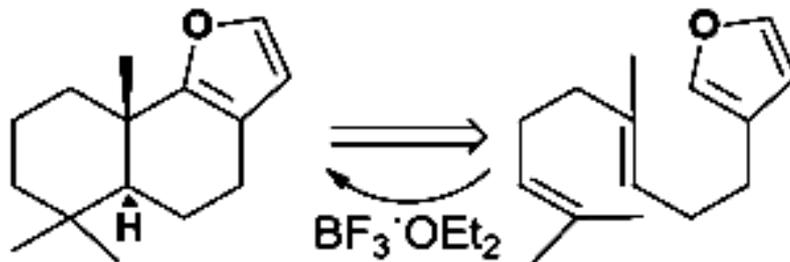
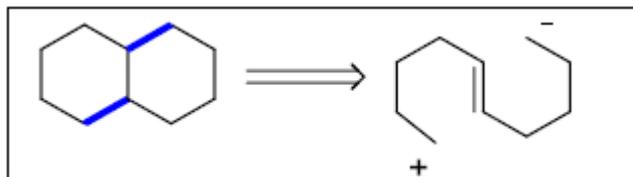
¿En donde mas se puede
romper?



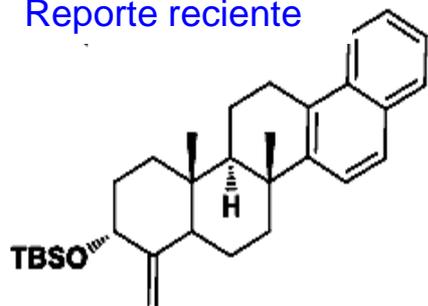


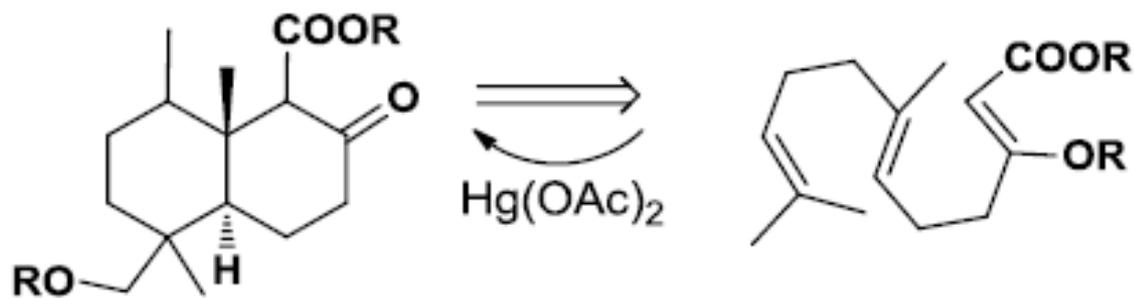
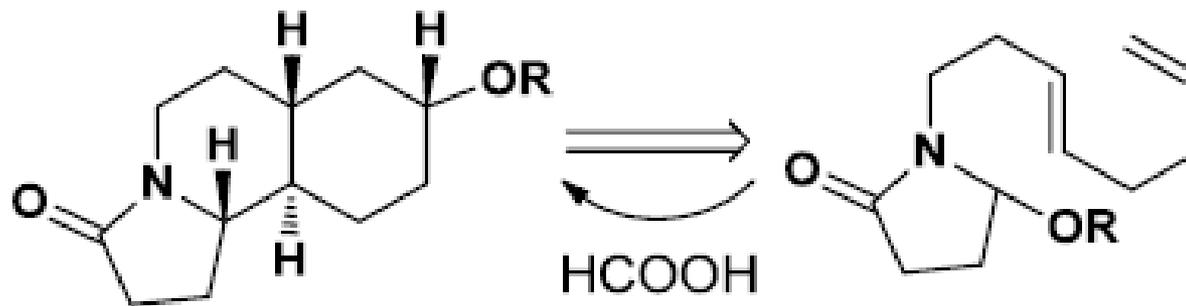
1. Desconecte los enlaces marcados con las líneas punteadas
2. Haga el tratamiento como en el caso a



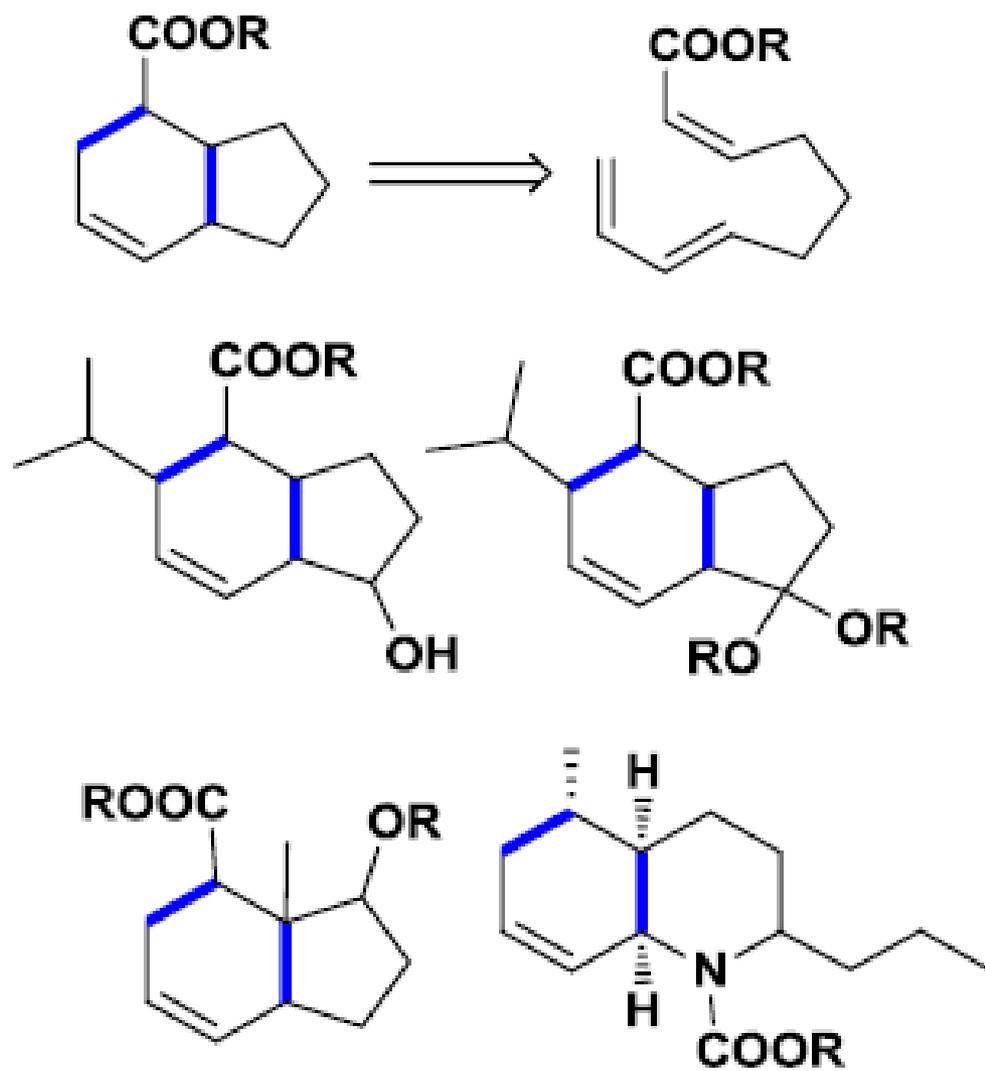


Reporte reciente





En forma alterna, la IMDA como un retron biciclización (corte la fusión y exendo b a el)

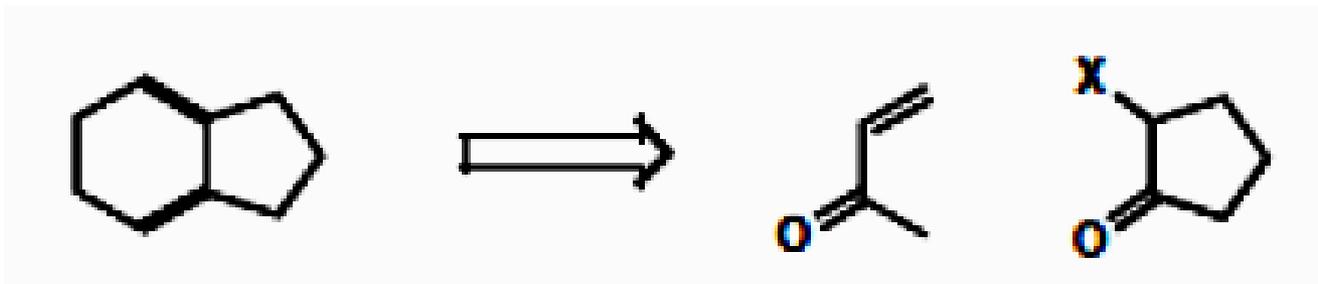


IMDA = DIELS ALDER INTRAMOLECULAR

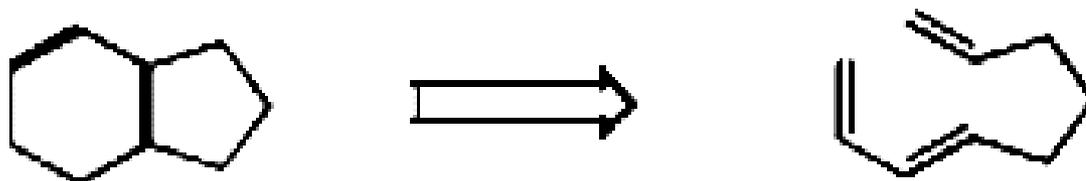


Criterios topológicos para la desconexión de sistemas fusionados

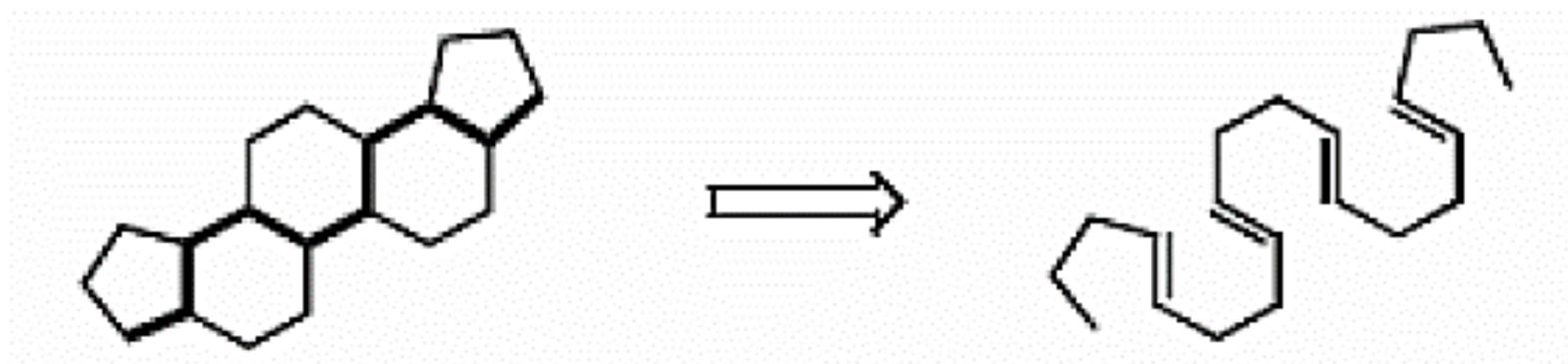
1. Ruptura de dos enlaces cocíclicos los cuales son *ex-endo* a un enlace común a los dos anillos, en especial los enlaces que involucran a heteroátomos



2. La desconexión de un par co-cíclico puede ser la estrategia si hay una transformada por cicloadición potencialmente aplicable a ese par. La desconexión par-enlace en general involucra a un enlace de la fusión



3. Todas las desconexiones posibles [2 + 1] y [2 + 2] de anillos fusionados de 3 y 4-miembros son estratégicas
4. Los **enlaces fusión** no son candidatos para una desconexión de un enlace, si esta da lugar a un anillo > 7 miembros
5. La estructuras con anillos fusionados con secuencias contiguas *exendo* y enlaces de la fusión en alternancia puede ser una desconexión estratégica

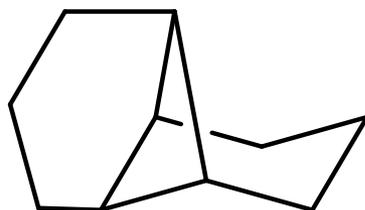


Anillos puenteados

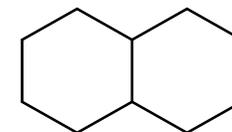
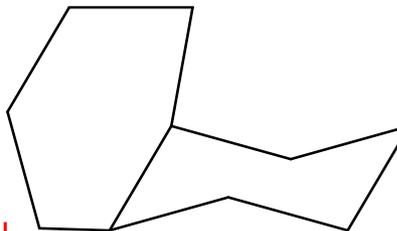
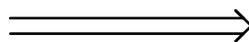
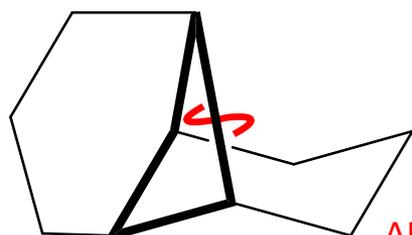
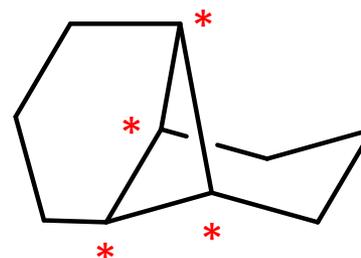
1. **Desconecte** enlaces **e** en anillos de 4 a 7 miembros 1b. **No desconecte** enlaces en anillos de 4 a 7 miembros que sean exo a anillos de 3 miembros
2. **No desconecte** puentes que den como resultado anillos > 7 miembros
3. **Desconecte enlaces** en anillos que contengan al mayor número de átomos cabeza de puente pero que no violen la regla 2.
4. **No haga desconexiones que den como resultado un estereocentro (OK si esta en un punto de unión)**
5. **No desconecte** enlaces dentro de anillos aromáticos o heteroaromáticos.
6. **Desconecte** enlaces O, N o S (que no se encuentren en un anillo con el máximo de puentes. **Tenga en cuenta: en general es más fácil formar enlaces C-X que enlaces C-C. Las mejores desconexiones minimizan centros quirales, anillos de tamaño medio. Anillos puenteados**
7. **Desconecte** para reducir el número de puentes
8. **No desconecte** enlaces que den lugar a anillos de tamaño medio como un intermediario
9. **No desconecte** enlaces que creen cadenas pendientes



1. **Desconecte** enlaces **e** en anillos de 4 a 7 miembros 1b. **No desconecte** enlaces en anillos de 4 a 7 miembros que sean exo a anillos de 3 miembros
2. **No desconecte** puentes que den como resultado anillos > 7 miembros
3. **Desconecte enlaces** en anillos que contengan al mayor número de átomos cabeza de puente pero que no violen la regla 2



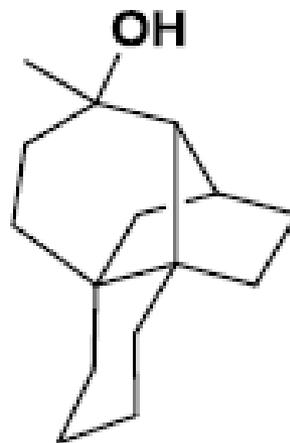
¿CABEZAS DE PUENTE?



ANILLO EN EL NÚCLEO CON
EL MÁXIMO DE CABEZAS DE
PUENTE

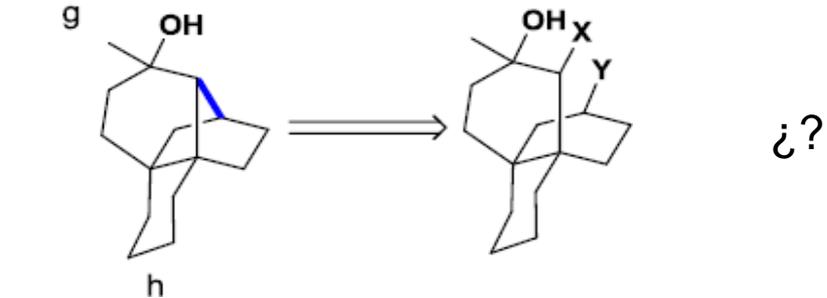
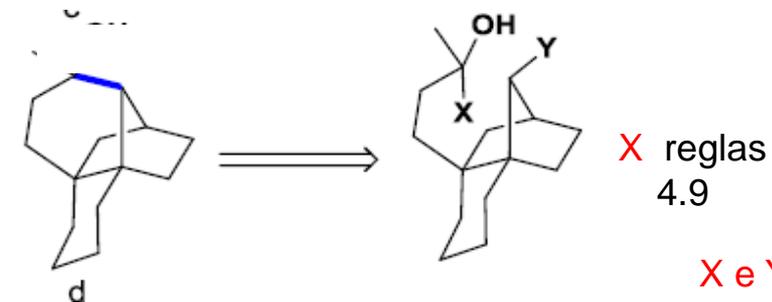
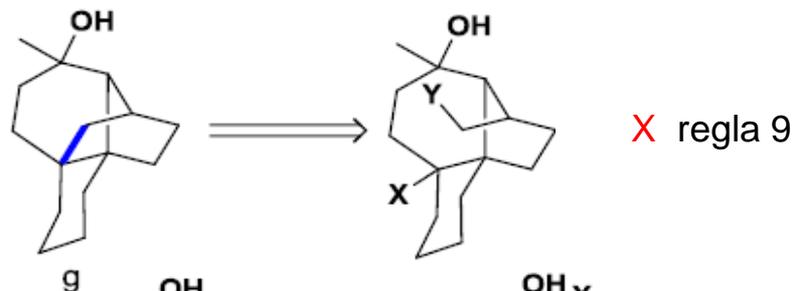
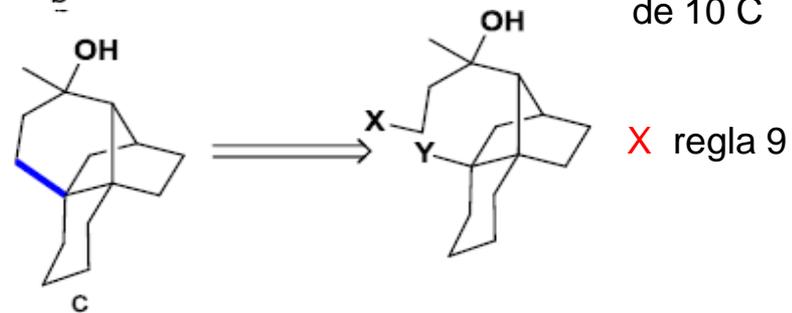
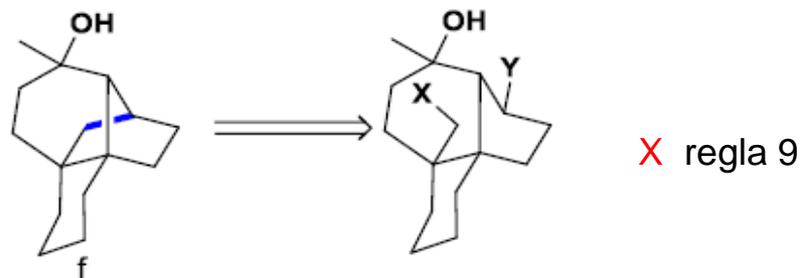
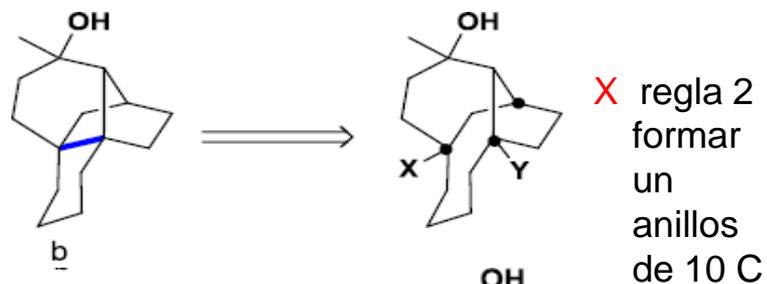
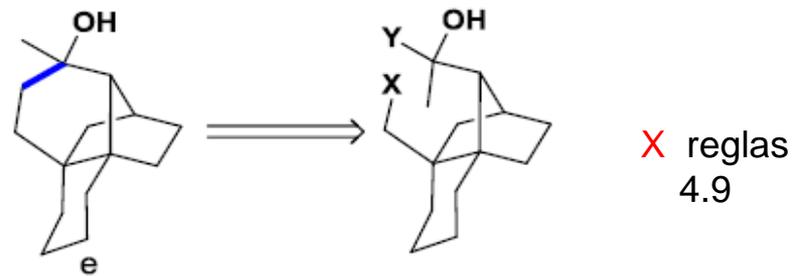
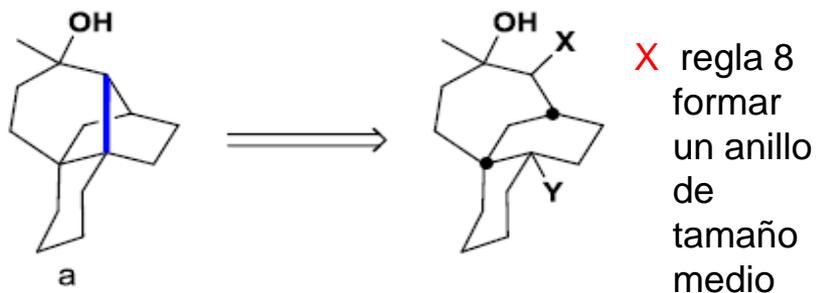


Para la siguiente molécula
¿Cuáles enlaces serían estratégicos?



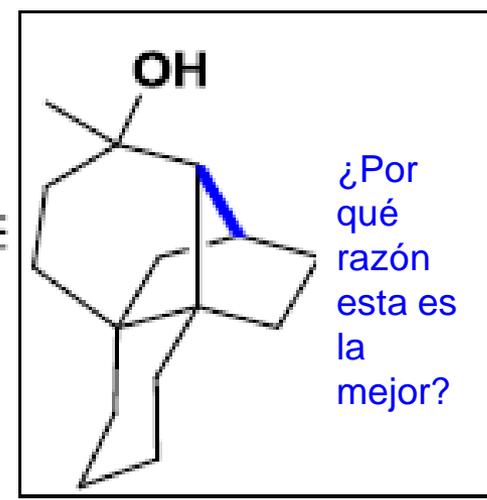
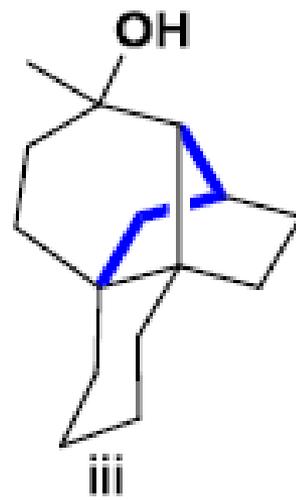
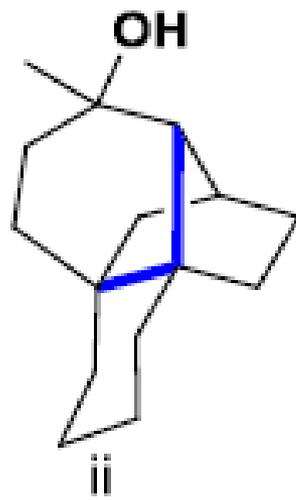
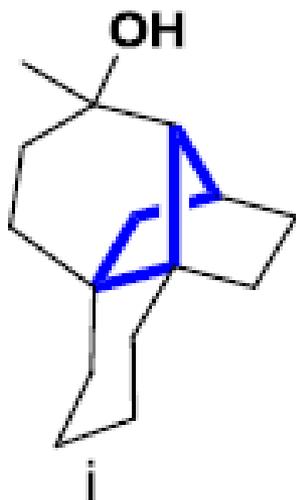
Ruecker, C.; Ruecker, G.; Bertz, S. H., "Organic synthesis - art or science?" *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* **2004**, *44*, 378-386.





X e Y no están definidos. Son marcadores de posición





i =
 todos los enlaces
exo-endo; la ruptura
 reduce el número
 de anillos en el
 núcleo

ii =
endo-endo, enlaces en
 el núcleo; la ruptura da
 lugar a un anillo de
 tamaño medio

iii = ii - i
 corta el átomo cero del puente y no se
 genera como resultado una cadena con un
 grupo pendiente.
 En general esto es lo más deseable



Consejos (Tips):

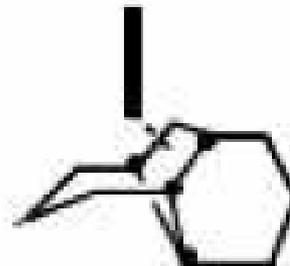
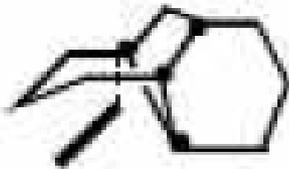
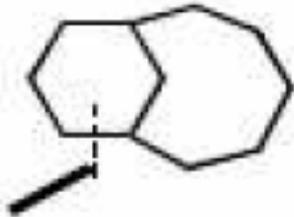
1. Identificar al anillo con más puentes
2. Si uno o más enlaces se encuentran dentro del núcleo (endo-endo, fusión) **no se desconectan**
3. De los enlaces remanentes; identificar los enlaces exo-endo
4. Si hay varios enlaces remanentes (**SB**), confirmar si cada uno se encuentra en un anillo con estereocentros; si así es, **no lo desconecte**
5. Desconecte un enlace restante



Criterios topológicos para la desconexión de anillos puenteados

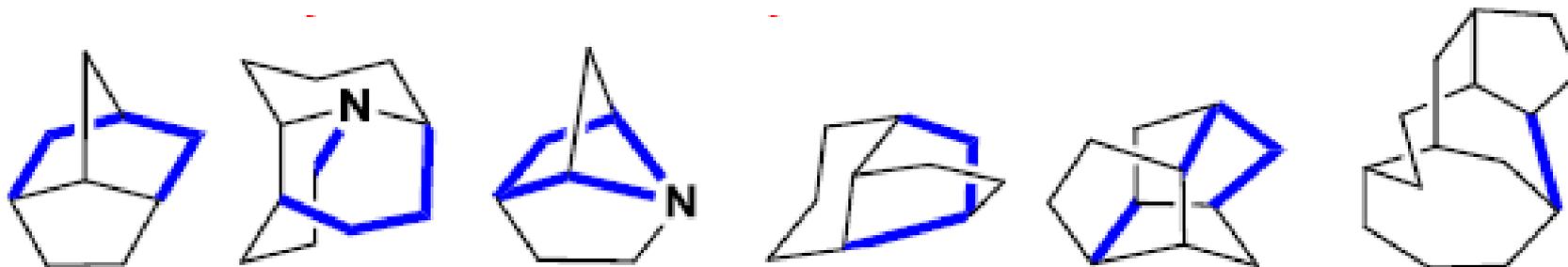
1. Un enlace estratégico debe ser exendo a un anillo primario de 4 -7 miembros y exo a un anillo primario > 3 miembros
2. Un enlace no es estratégico si este es común a dos anillos primarios puenteados y su desconexión genera un nuevo anillo > 7 miembros
3. Un enlace estratégico debe ser *endo* a un anillo que contenga el puente más grande. Dentro de la estructura puente, es usual que el anillo puente más grande que sea sintéticamente significativo, conteniendo el número más grande de átomos cabeza de puente
4. La desconexión de un enlace estratégico no puede generar un apéndice que posea estereocentros





Algunas desconexiones estratégicas de un enlace pueden inducir una aproximación **de arriba hacia abajo** (de una estructura puenteada a una fusionada a una lineal)

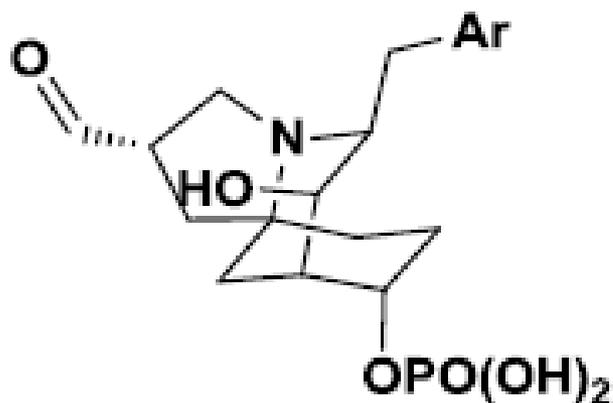
¿Puede ver la sistemas fusionados presentes?



¿Puede ver las materias primas?

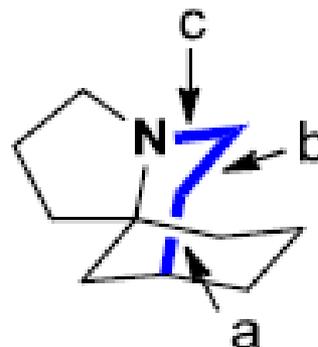


ANÁLISIS ENLACE ESTRATÉGICO



FR901843

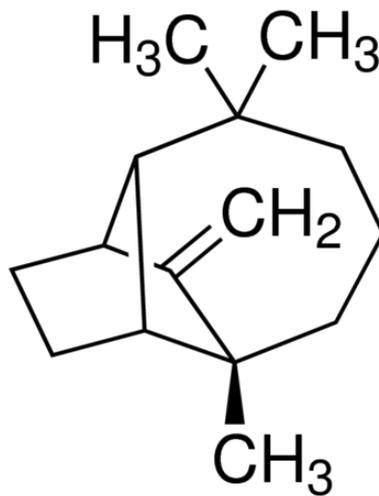
ver



a y c son mejores que b.
¿Por qué razón?

5 de 6 síntesis totales escogieron la formación de **a** como un intermediario clave





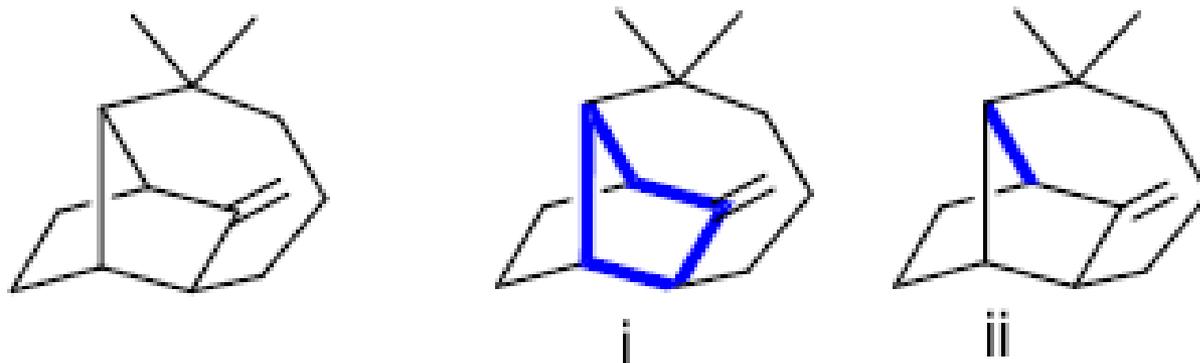
Longifoleno

es el nombre químico común (o trivial) de un hidrocarburo, de origen natural. Es un líquido aceitoso que se encuentra principalmente en la fracción de alto punto de ebullición de ciertas resinas de pino .



Análisis del Longifoleno

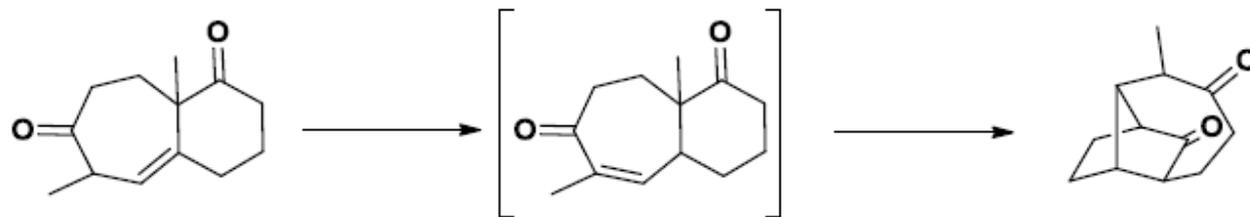
J.Org. Chem., 1993, 58, 8



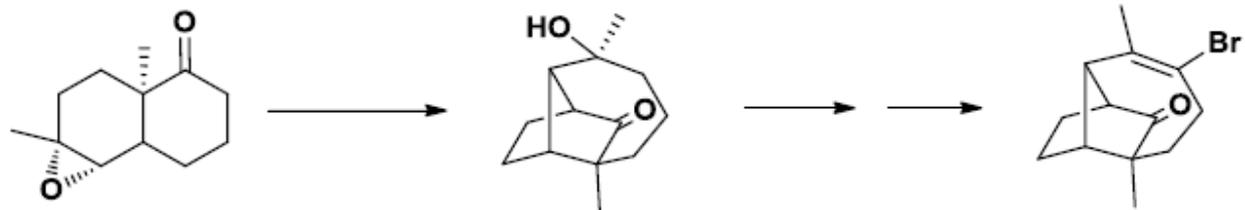
- 1) i es el mas puentado
- 2) ii = átomo puente cero = más alta prioridad

3 de 7 síntesis totales exitosas del Longifoleno, precisamente escogieron el enlace resaltado en ii como estratégico

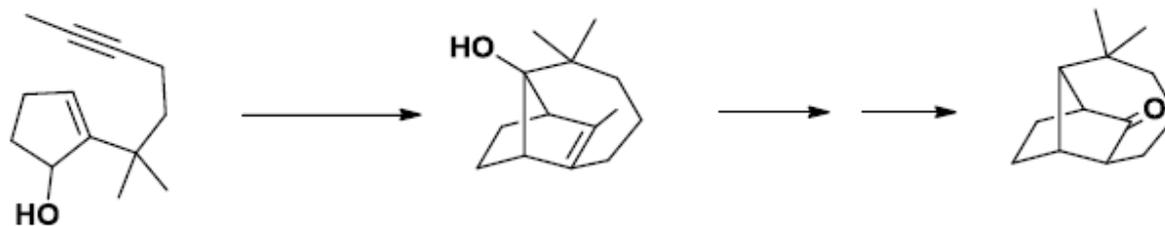




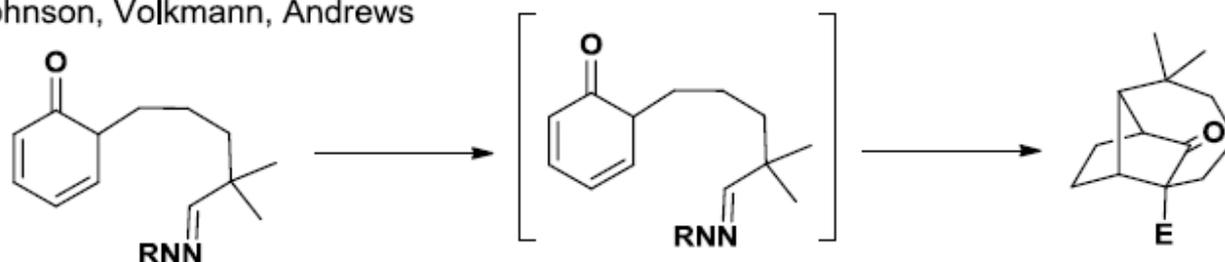
Corey, Ohno, Mitra, Vatakencherry



McMurry, Issler



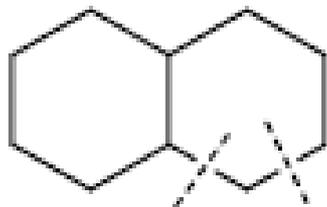
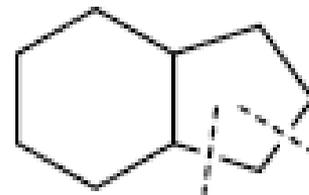
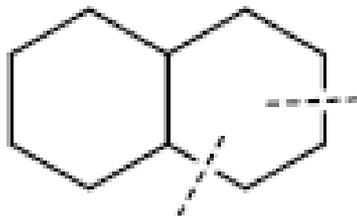
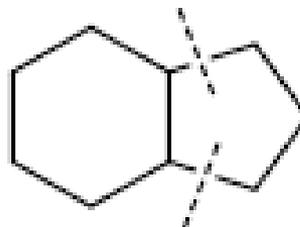
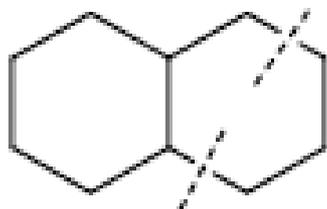
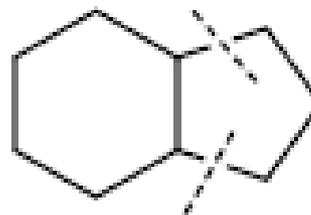
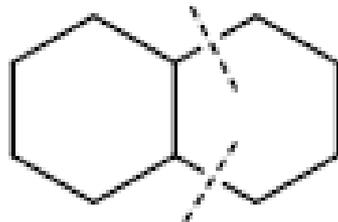
Johnson, Volkman, Andrews



Schultz, Puig

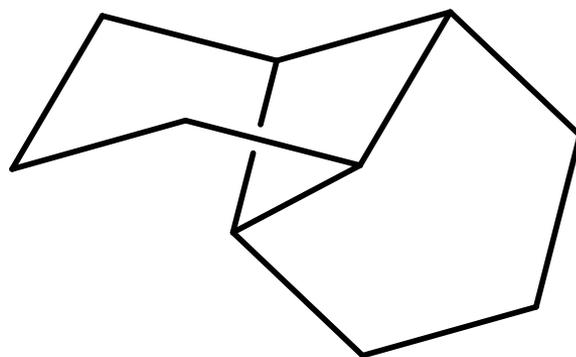


Desconexión de dos enlaces



No es la mejor estrategia, comparada con la de dos enlaces





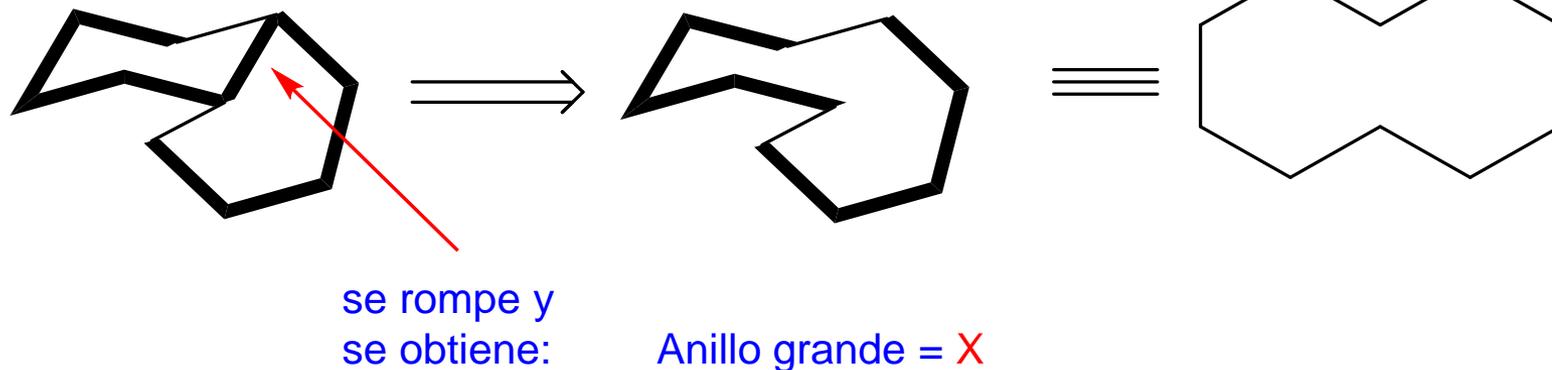
parece ser el núcleo, pero se rompe y se obtiene:

Pero hacer el sistema fusionado = puede romper



Método de doblar (envolver)

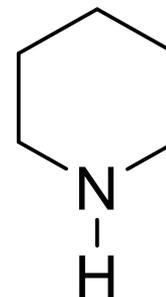
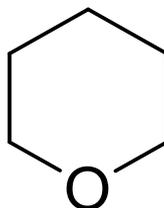
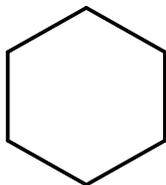
Romper al doblar = anillo grande (8 o más)
No sería estratégico



Un anillo no es primario si este se puede expresar como anillos doblados



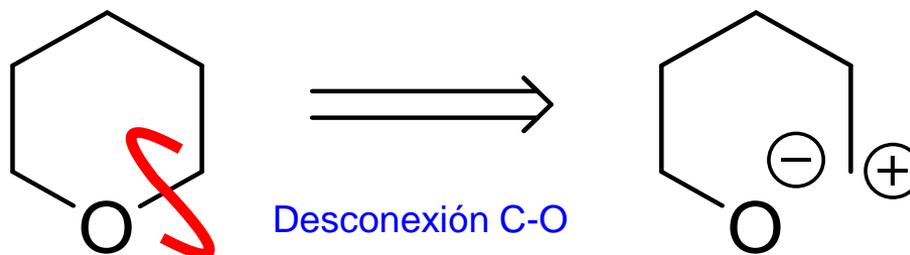
Un caso: anillos de seis miembros



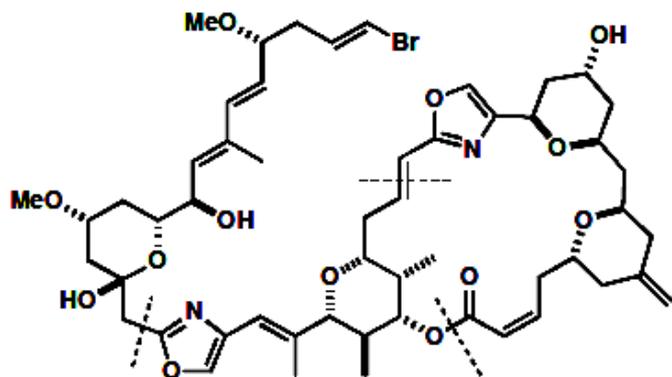
¿Es posible imaginar una manera sencilla de pensar en una transformada sintética en estas estructuras cíclicas ?



En el caso del tetrahidropirano, se puede prever con facilidad una desconexión sencilla, basada en procesos S_N2 o S_N1

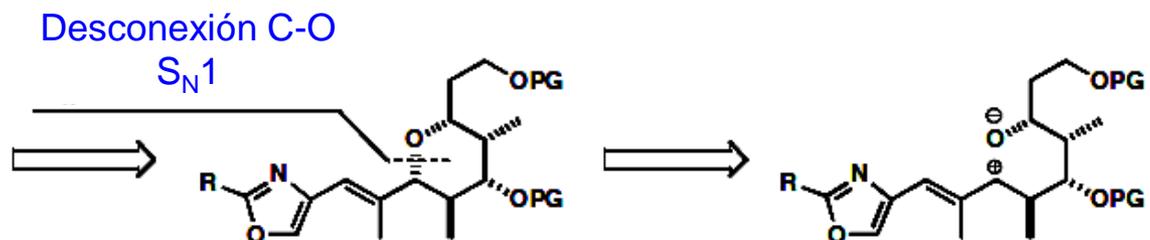


Síntesis del Forboxazol A por Williams:



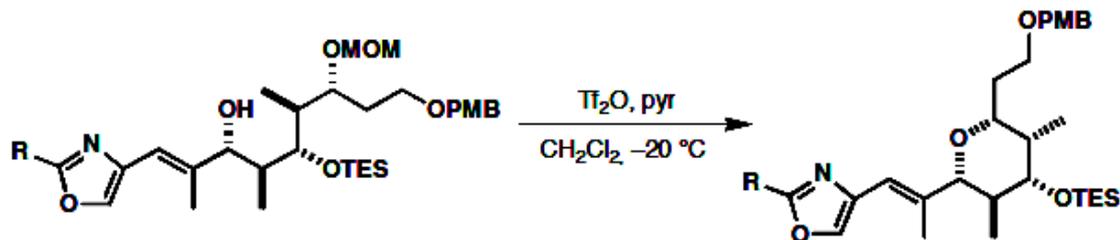
Forboxazol A

Williams, D. R. *ACIE* 2003, 1258

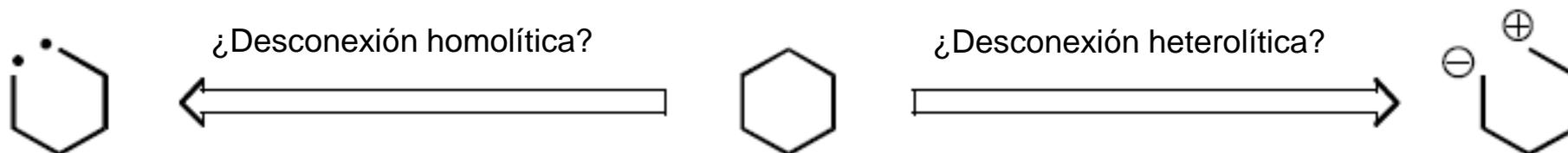


Observe la posición alílica

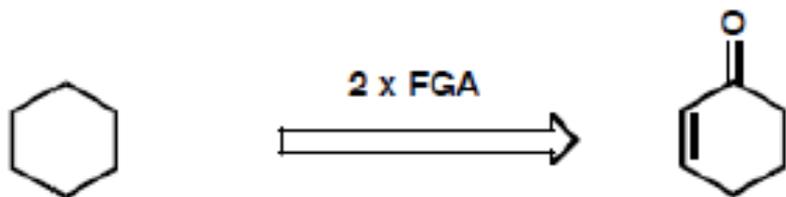
Desde un punto de vista sintético



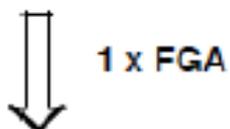
Sin embargo , se hace más difícil identificar una transformación similar en el caso ciclohexano ...



Por lo que se requiere la transformada de adición de un grupo funcional (FGA)



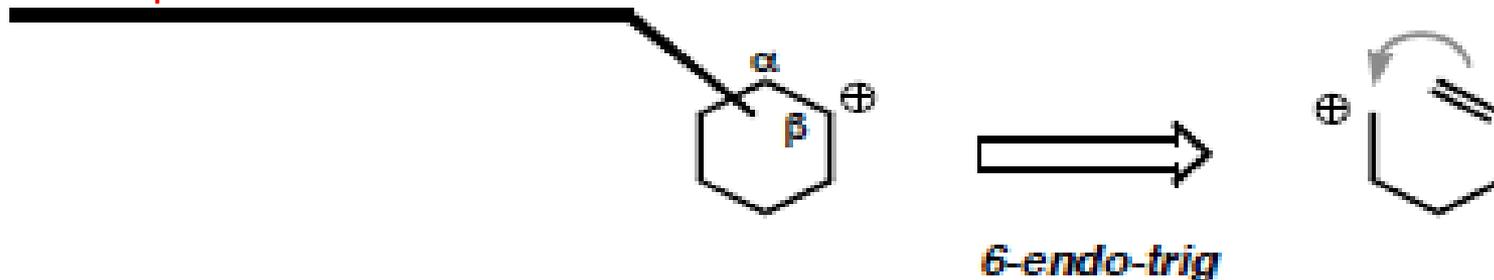
- Retrón para una
- Cicloadición Diels-Alder
 - Anillación de Robinson



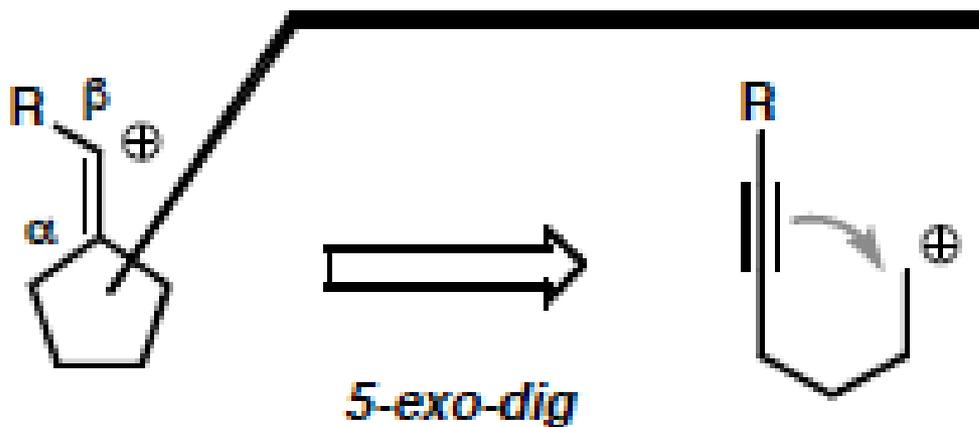
- Retrón para una
- Cicloadición Diels-Alder
 - Metatesis
 - Formación catiónica de un anillo

El retron para la transformada **ciclización catión- π** se puede definir como un carbocatión con carga en la posición β a un enlace del anillo que ha de ser escindido

Enlace que va a ser desconectado



Enlace que va a ser desconectado



De una manera similar, el retron para la transformada **ciclización radical π** , se puede definir como un radical en la posición β a un enlace del anillo que ha de ser escindido, pero ...

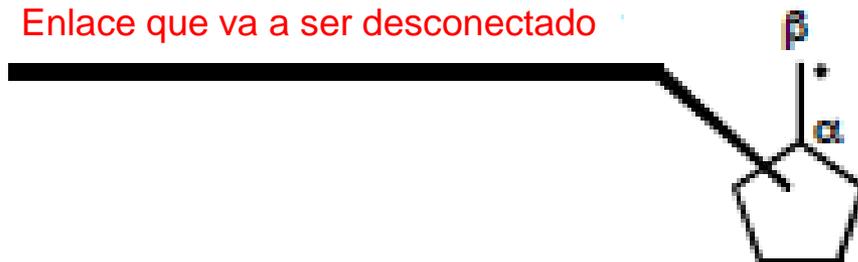
Enlace que va a ser desconectado



5-exo-trig



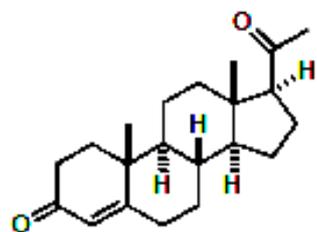
Enlace que va a ser desconectado



5-exo-trig

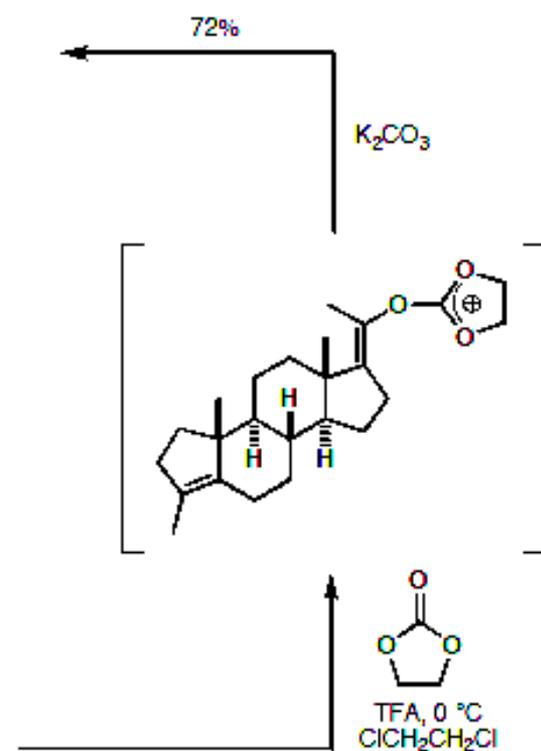
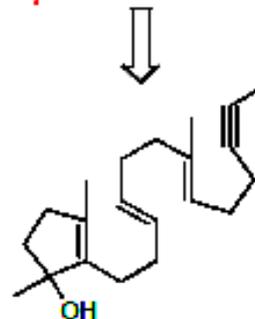
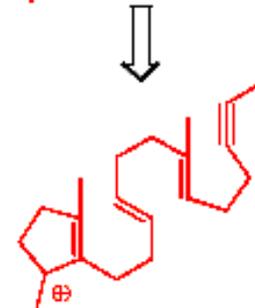
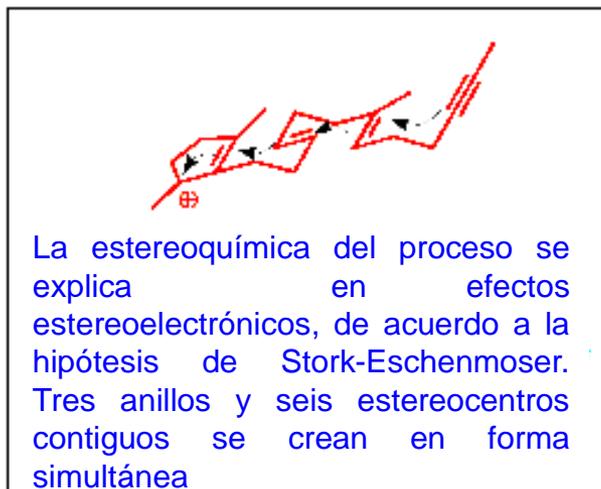
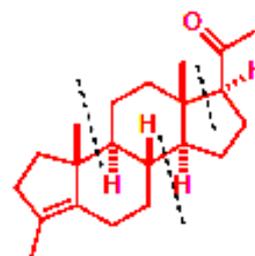
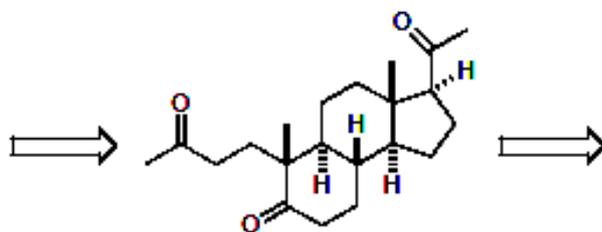


Un clásico de ciclización catión π : síntesis de la progesterona por Johnson

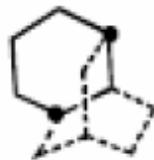
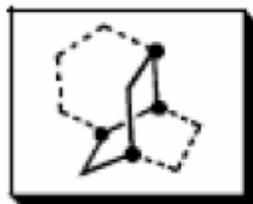
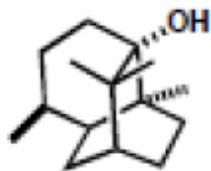
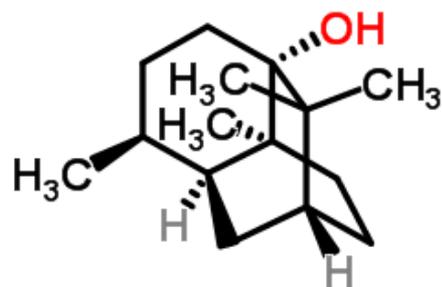


Progesterone

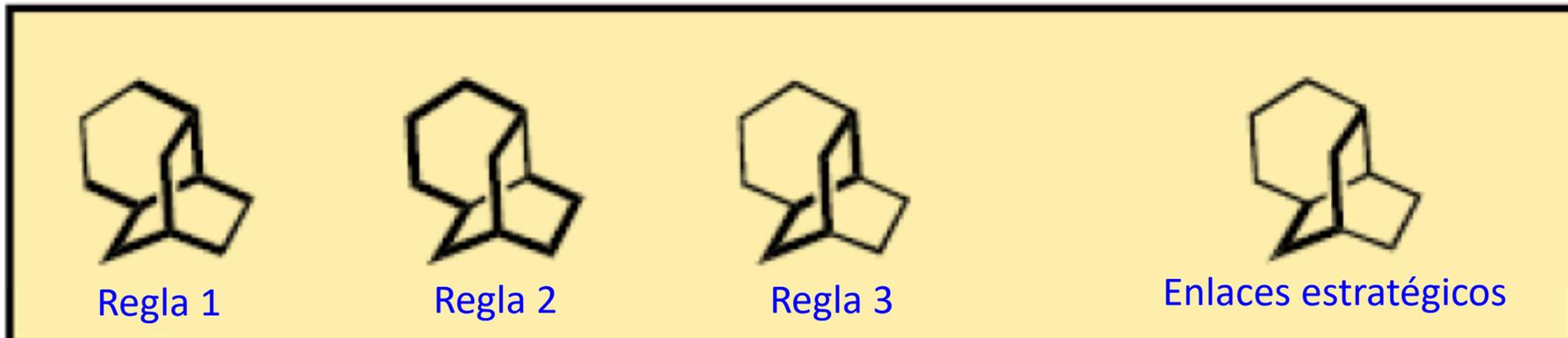
JACS 1971, 4332



Patchulol o alcohol de patchulí

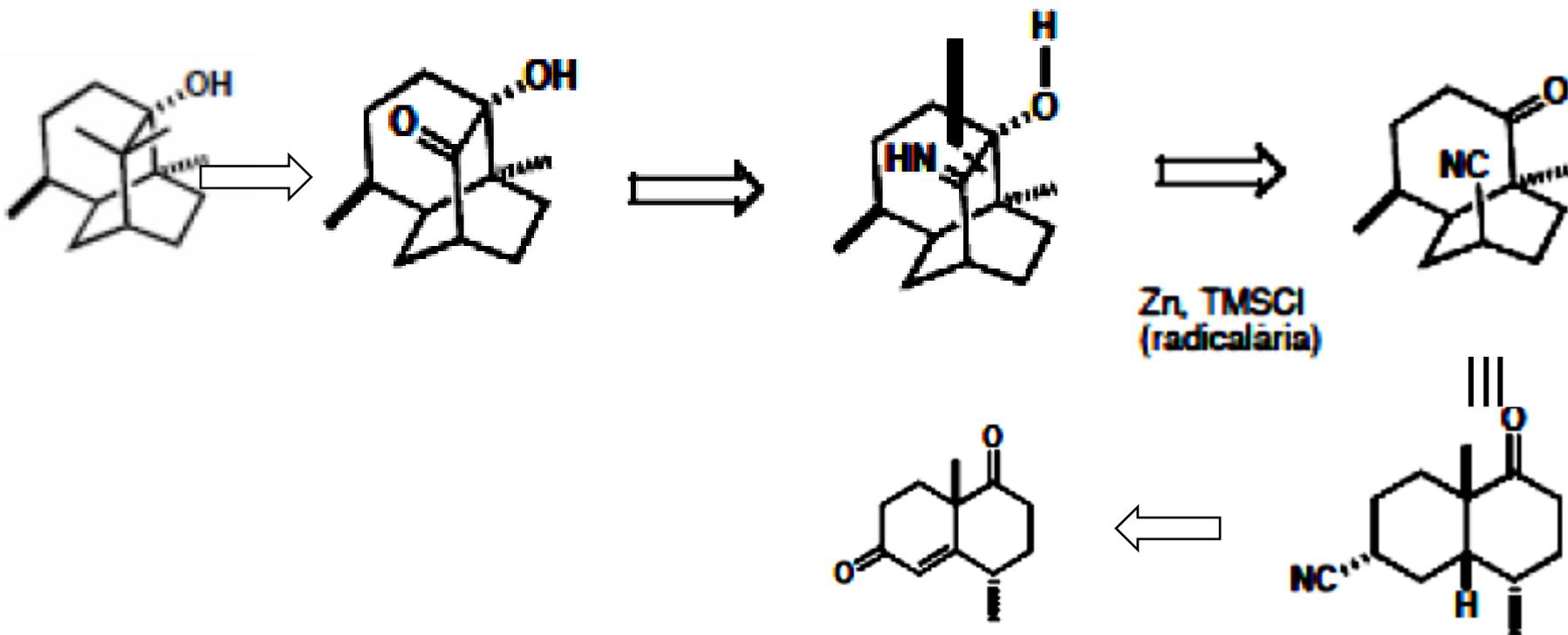
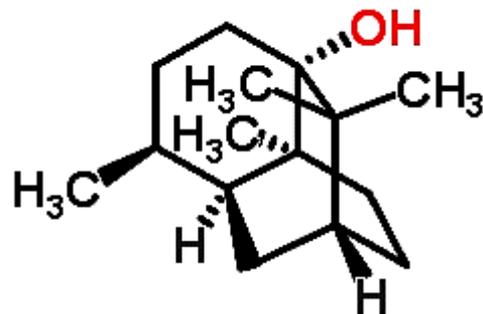


Patchulol o alcohol de patchulí



1. Un enlace estratégico debe ser ex-endo a anillos primarios de 4 -7 miembros y exo a un anillo primario > 3 miembros
2. Un enlace no es estratégico si este es común a dos anillos primarios puenteados y su desconexión genera un nuevo anillo > 7 miembros
3. Un enlace estratégico debe ser *endo* a un anillo que contenga el puente más grande. Dentro de la estructura puente, es usual que el anillo puente más grande que sea sintéticamente significativo, conteniendo el número más grande de átomos cabeza de puente

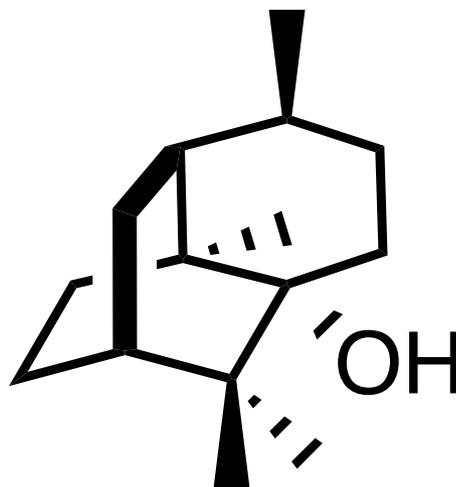




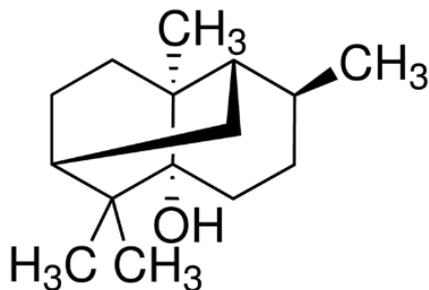
Serratosa, F. *Design of Organic Synthesis*



Síntesis total y asimétrica del (-)-alcohol de patchouli



DESCRIPCIÓN E IMPORTANCIA DEL ALCOHOL DE PATCHOULI



(1*R*,3*R*,6*S*)-2,2,6,8-Tetramethyltricyclo[5.3.1.0^{3,8}]undec-3-ol



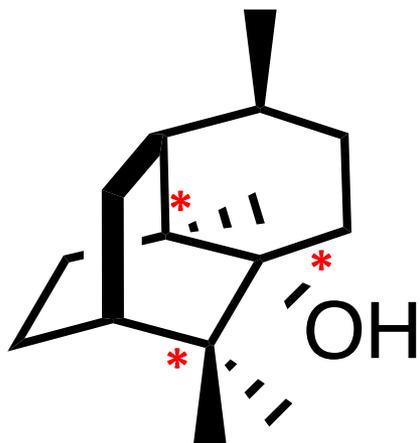
El pachulol o el alcohol de pachulí (C₁₅H₂₆O) es un alcohol sesquiterpénico que se encuentra en el pachulí. El aceite de pachulí es un material importante en perfumería. El (-) - isómero óptico es uno de los compuestos orgánicos responsables del típico aroma de pachulí. El pachulol también se usa en la síntesis del medicamento de quimioterapia Taxol.

El aroma fuerte y fuerte del pachulí se ha utilizado durante siglos en perfumes y, más recientemente, en incienso, repelentes de insectos y medicinas alternativas.

Las especies *Pogostemon cablin*, *P. comosum*, *P. hortensis*, *P. heyneanus* y *P. plectranthoides*, se cultivan por su aceite esencial, conocido como aceite de pachulí.

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/17/Pogostemon_cablin_001.jpg





1) Actividad Biológica:

- i. antagonista de los canales de Ca
- ii. antibacteriano
- iii. Anti-inflamatorio
- iv. antitumoral

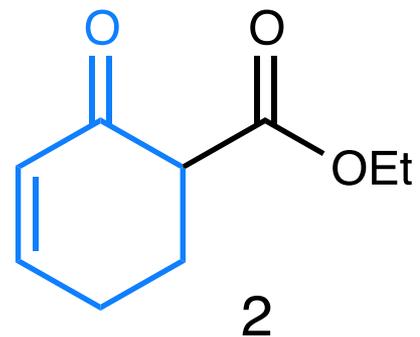
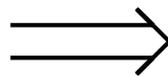
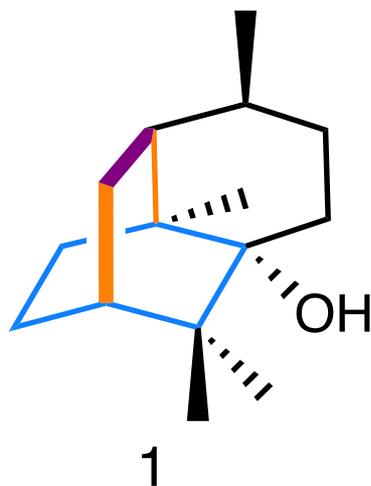
2) Triciclo [5.3.1.0^{3,8}]

3) Tres centros cuaternarios contiguos

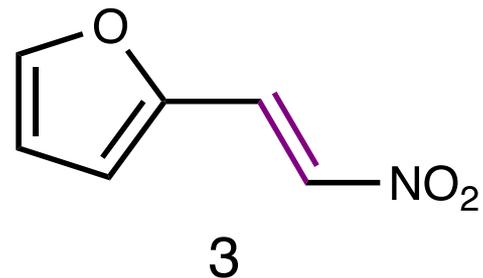
Wolf, G., *Tetrahedron*, 1969, 25, 4903



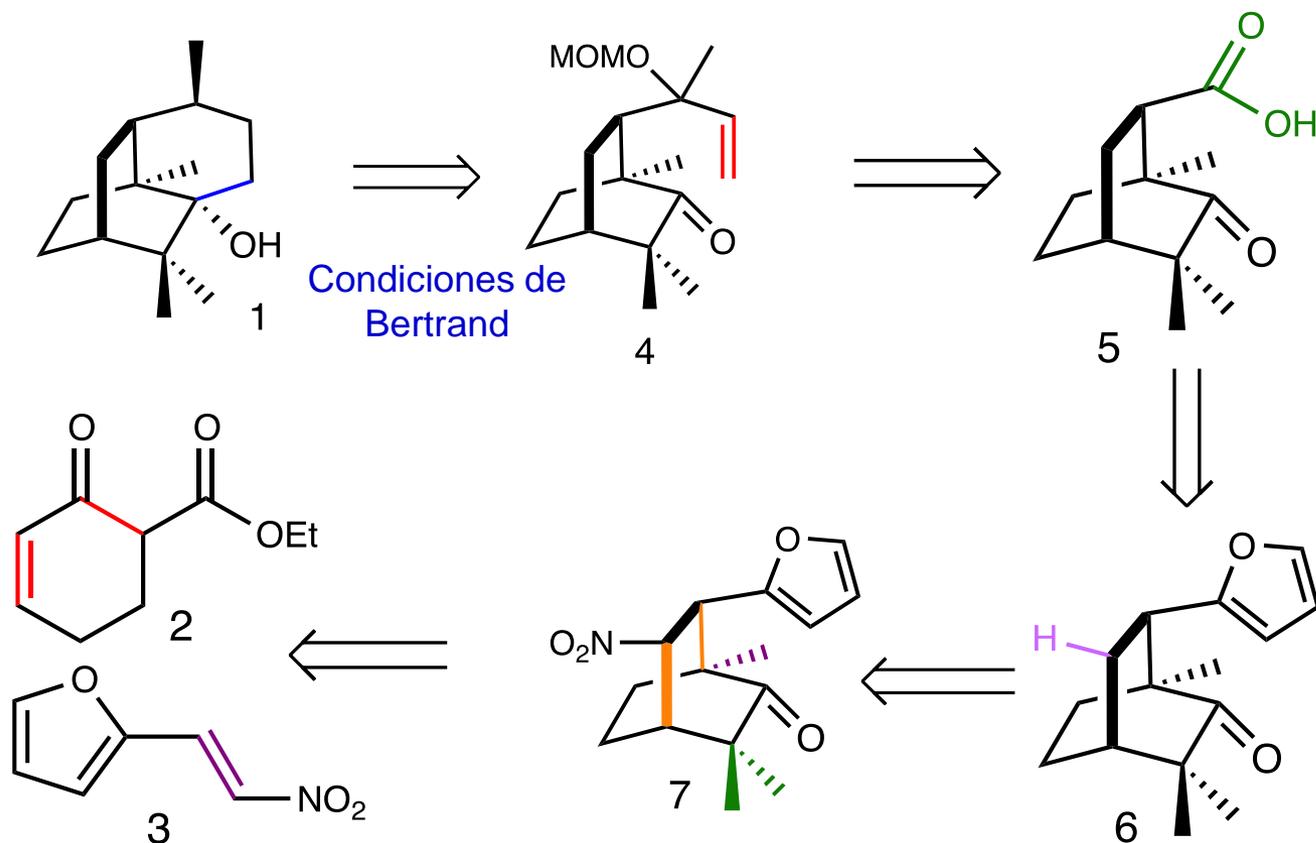
SINTONES



+



ANÁLISIS RETROSINTÉTICO

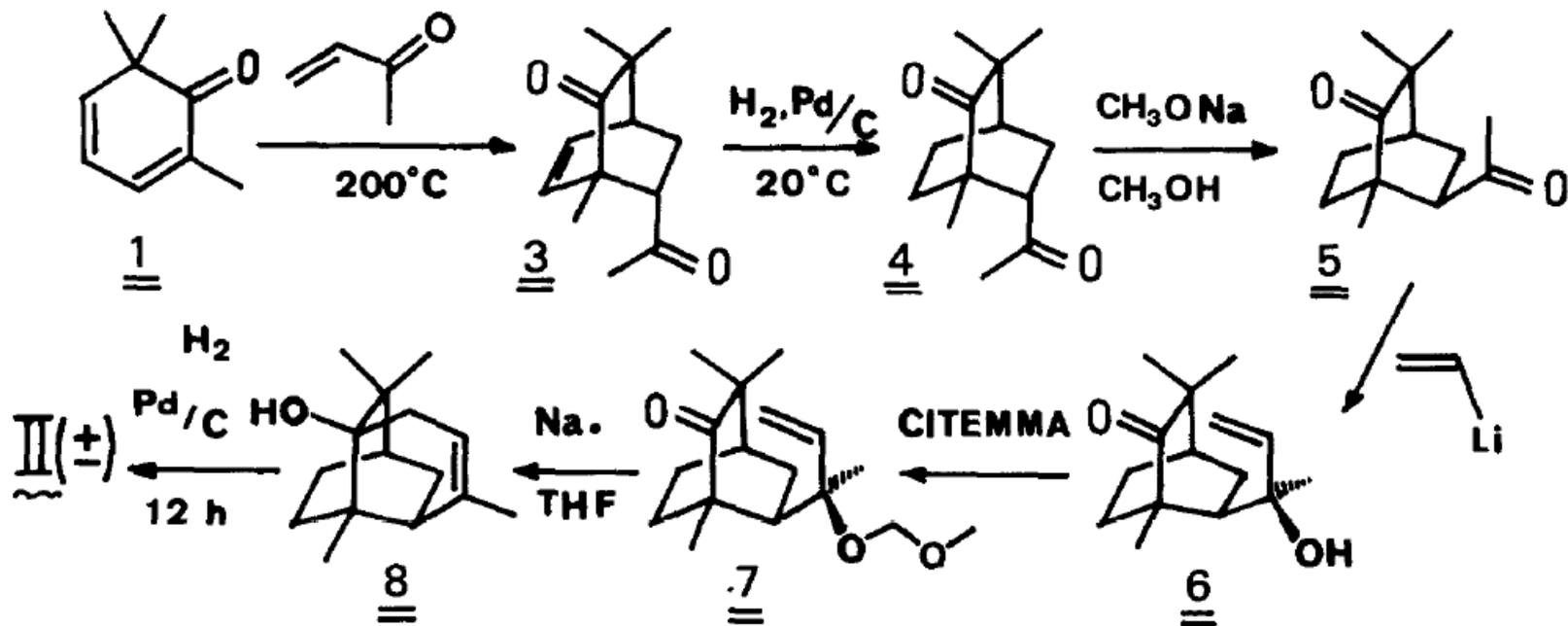


Condiciones de Bertrand

Ciclización *6-endo-trig*

M. Bertrand, P. Teisseire and G. Pelerin, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 2055





2-Chloroethyl methyl ether

SCHEMA II

SUR UNE SOLUTION DE RECHANGE A LA CYCLISATION DES ϵ -HALOGENOCETONES -
APPLICATION A LA SYNTHÈSE DU (+) PATCHOULOL.

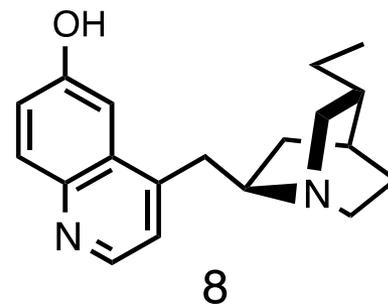
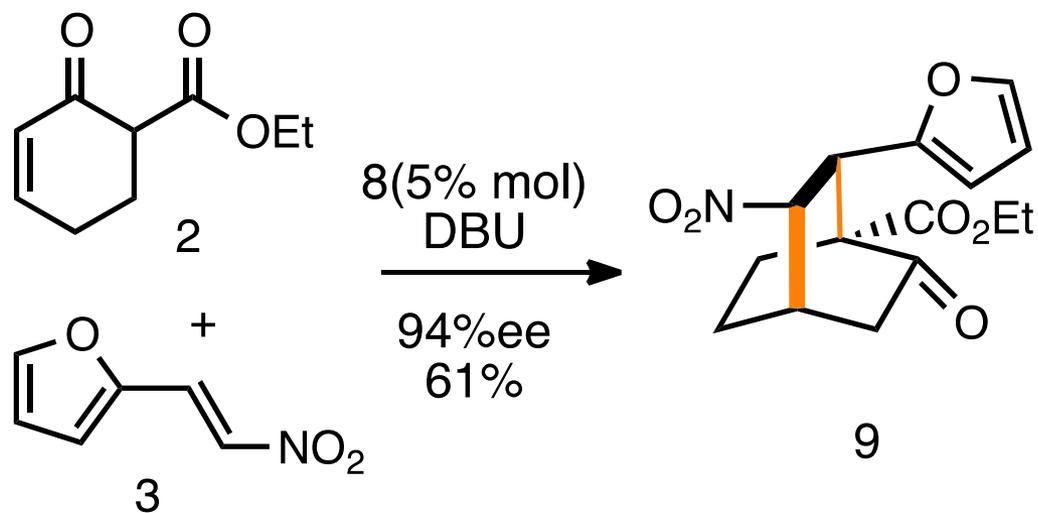
M. BERTRAND - Laboratoire de Synthèse Organique Associé au C.N.R.S.
n° 109 - Faculté des Sciences et Techniques - Rue Henri Poincaré -
F. 13397 MARSEILLE CEDEX 4.

P. TEISSEIRE et G. PELERIN - Centre de Recherche Ets ROURE-BERTRAND-
DUPONT - Chemin de la Madeleine - B.P. 72 - F. 06332 GRASSE

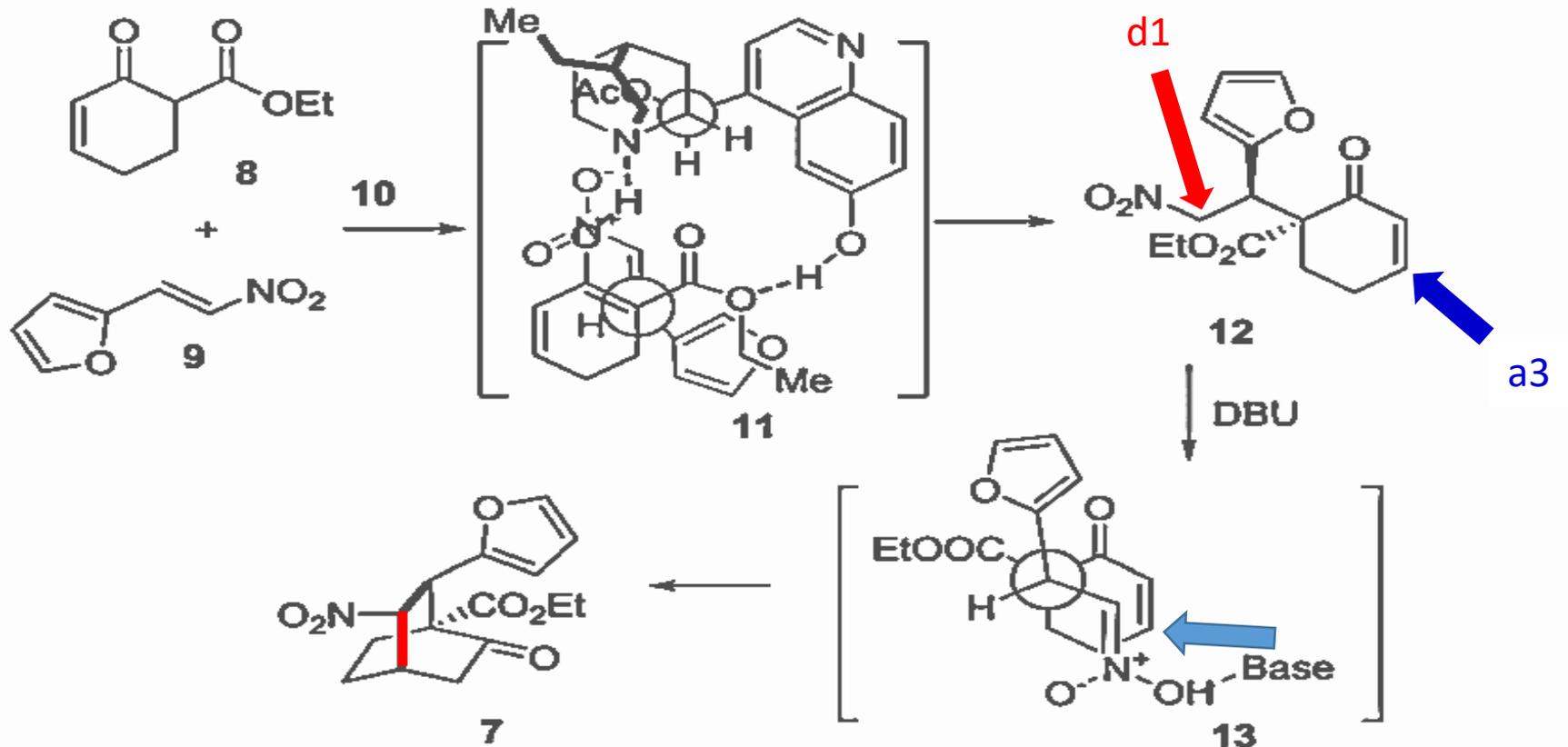
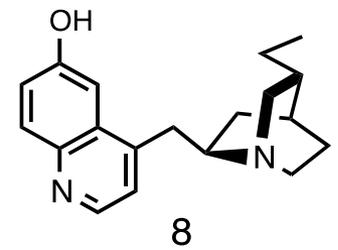
Tetrahedron Letters Vol. 21, pp 2055 - 2056
© Pergamon Press Ltd. 1980. Printed in Great Britain



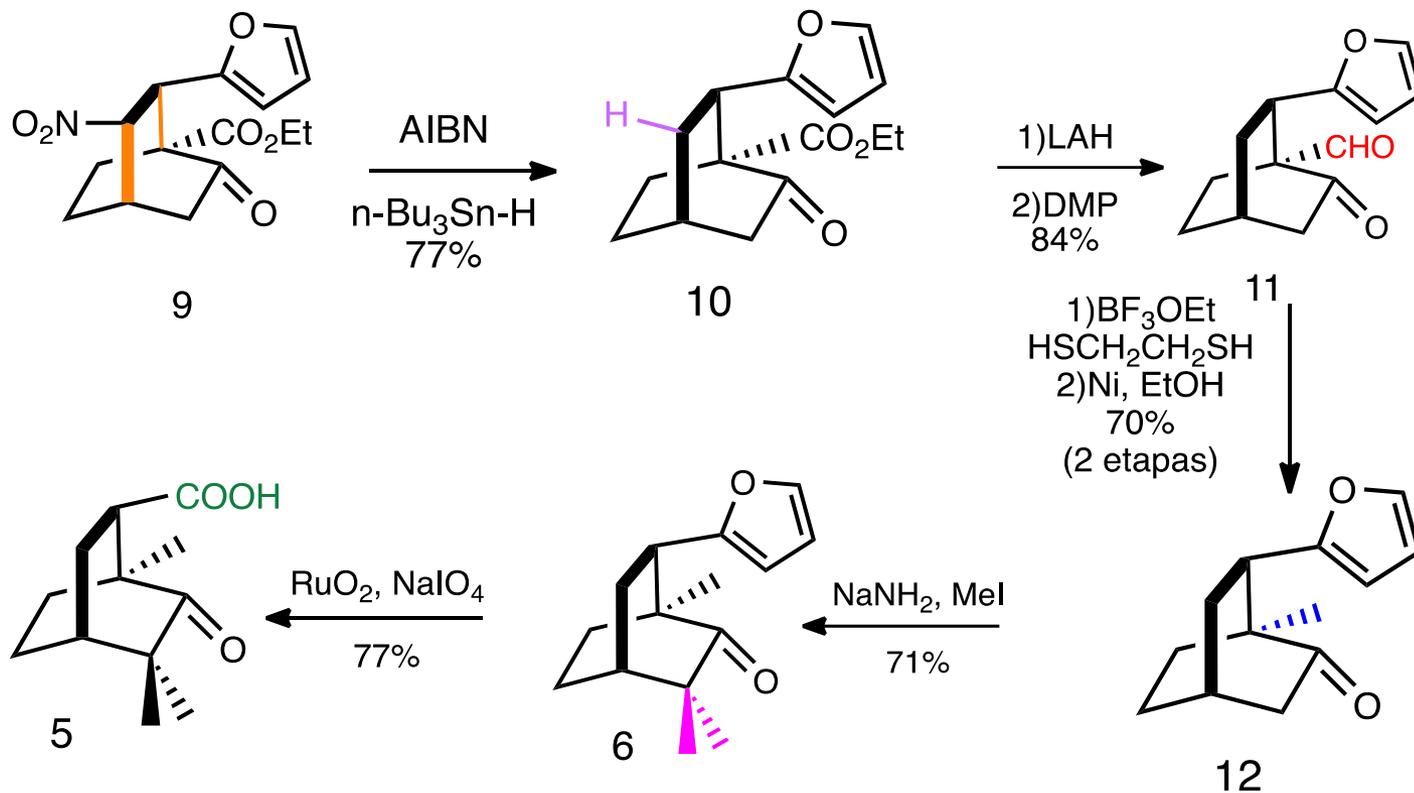
RUTA SINTÉTICA



RUTA SINTÉTICA



RUTA SINTÉTICA



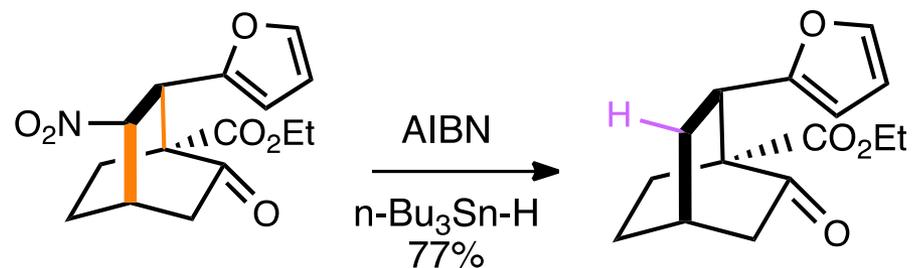
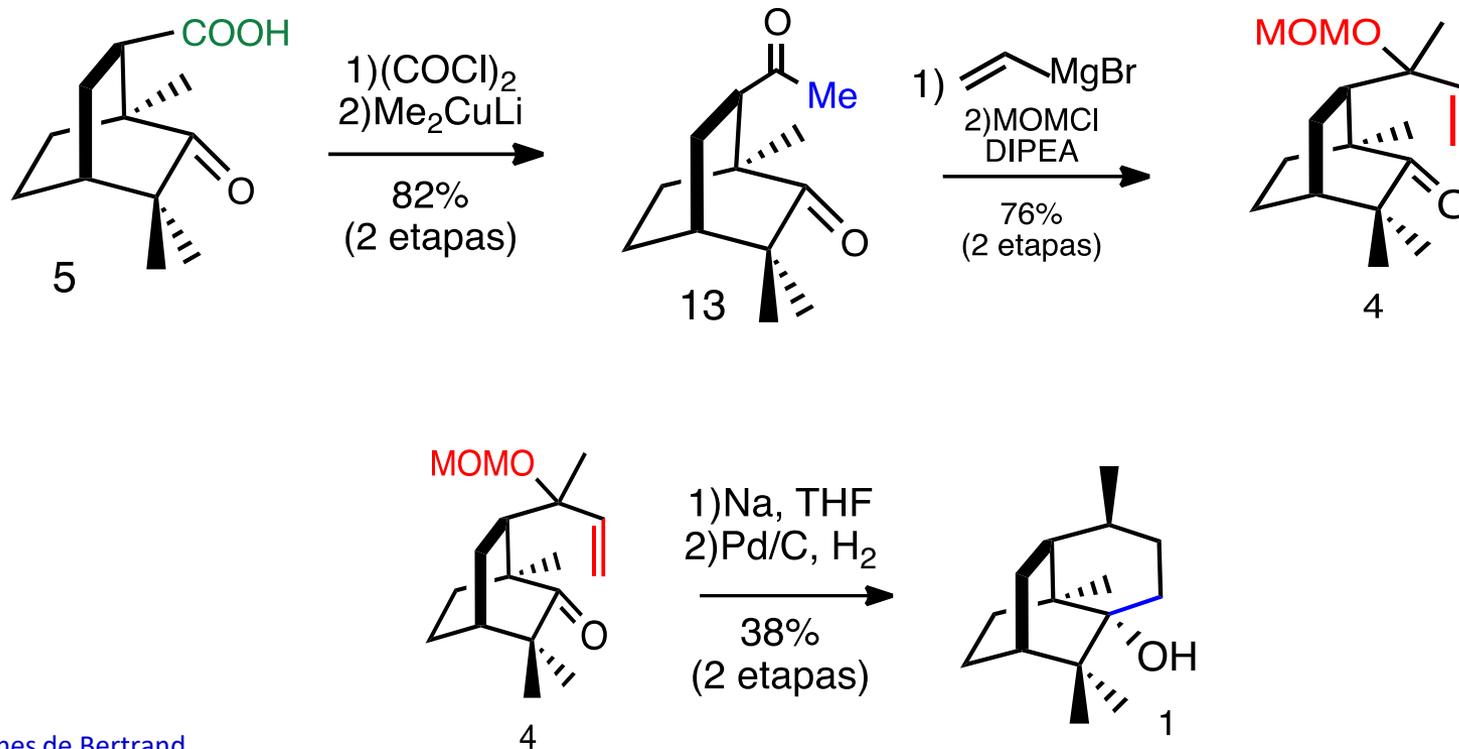


Table 1 Denitration of 7 to 14

Entry	Conditions	Eq. (<i>n</i> -Bu ₃ SnH)	Yield (%)
1	Toluene, 110 °C, 10 h	2.5	No reaction
2	Xylenes, 120 °C, 10 h	2.5	No reaction
3	Mesitylene, 150 °C, 10 h	2.5	50
4	Mesitylene, 150 °C, 25 min	5	77

ruta sintética



Condiciones de Bertrand

Ciclización *6-endo-trig*

M. Bertrand, P. Teisseire and G. Pelerin, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2055

(-)-ALCOHOL DE PATCHOULI

Guang-Qiang.; *Org. Chem. Front.*, **2017**, *4*, 2031

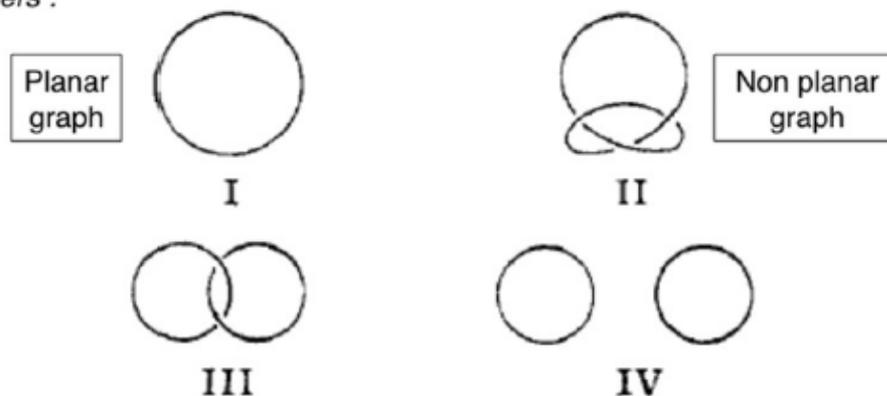


From Chemical Topology to Molecular Machines (Nobel Lecture)**

Jean-Pierre Sauvage*

Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 11080–11093

Topological isomers :



Sept. 20, 1961

CHEMICAL TOPOLOGY

3789

ORGANIC AND BIOLOGICAL CHEMISTRY

[CONTRIBUTION FROM THE BELL TELEPHONE LABORATORIES, INCORPORATED, MURRAY HILL, NEW JERSEY]

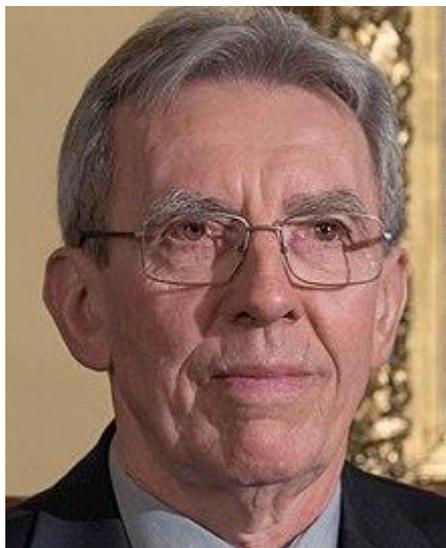
Chemical Topology¹

By H. L. FRISCH AND E. WASSERMAN

RECEIVED FEBRUARY 28, 1961

Figure 1. The historical publication introducing the notion of chemical topology in the chemical literature. Trefoil knot II and catenane III are topologically nonplanar in the sense that their graphs, once projected on a plane, will always require crossings for being represented.





Jean-Pierre Sauvage nació el 21 de octubre de 1944, es un químico con especialidad en química de coordinación, de nacionalidad francesa que trabaja en la Universidad de Estrasburgo. Se graduó de la Escuela Nacional de Química de Estrasburgo (ECPM Strasbourg), en 1967. Se ha especializado en química supramolecular por la cual ha sido galardonado con el Premio Nobel de Química 2016 junto con Sir J. Fraser Stoddart y Bernard L. Feringa.

From Chemical Topology to Molecular Machines (Nobel Lecture)**

*Jean-Pierre Sauvage**

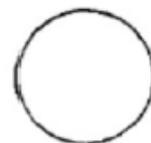
Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 11080–11093



En términos generales, la topología química se refiere a las moléculas. cuyo gráfico (es decir, su representación basada en átomos y enlaces) no es plano. [1, 2] Un gráfico no plano no puede ser representado en un plano o en una hoja de papel sin cruzar puntos. En topología, el objeto puede distorsionarse tanto como uno podría, pero sus propiedades topológicas no se modifican mientras no se produce una ruptura.

Los ejemplos más representativos de moléculas topológicamente no planas, y por lo tanto no triviales, son moléculas de anillo entrelazadas o ciclos anudados como el nudo trébol

Un círculo y una elipse son topológicamente idénticos.



Gráfica plana



Gráfica no plana

Isómeros topológicos
Estereoisómeros

Hipotéticamente, los dos compuestos son estereoisómeros topológicos: aunque pueden consistir en exactamente los mismos átomos en la misma secuencia y los mismos enlaces químicos entre ellos, pero no pueden ser interconvertidos por ninguna deformación de tipo de continuo, en el espacio tridimensional.

Curiosamente, la topología y la química no estaban en todo conectadas hasta 1961, cuando dos químicos trabajan en Bell Telephone Laboratories, Frisch y Wasserman, publicaron una discusión importante simplemente titulada "Topología química"

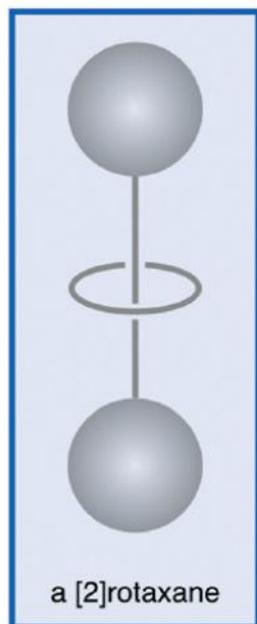
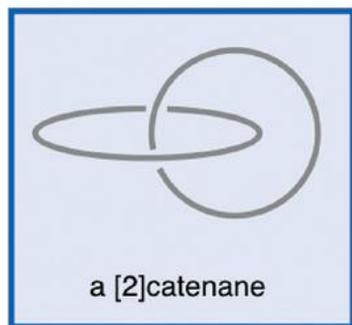
H. L. Frisch, E. Wasserman, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 3789 – 3795





[2]-catenano

Además de las consideraciones teóricas interesantes sobre el enclavamiento de anillos y nudos, contiene mucha información sobre los enfoques experimentales utilizados por Lgttringhaus, Schill y sus compañeros de trabajo para preparar estos sistemas topológicamente novedosos. Una de las primeras [2]-catenanos reportados en la literatura fue preparado por Schill y Lgttringhaus hace más de 50 años



Un [2]cateno y un [2] rotaxano.

El número entre los corchetes (2 en este caso) indican el número de componentes incorporados en la estructura de enclavamiento. Se considera un [2]catenano como el prototipo de moléculas que tienen un gráfico no plano. En matemáticas, el objeto que consiste en dos anillos entrelazados se llama “enlace Hopf”. Heinz Hopf era un topólogo alemán.

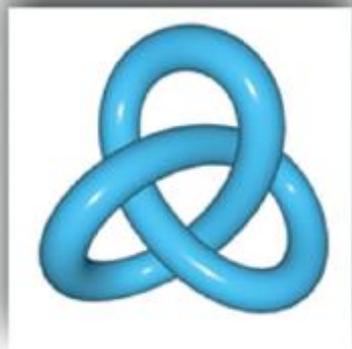




a [2]catenane (1983-1985)



a [3]catenane (1986-1987)



the trefoil knot
(1989-1990)



a doubly interlocking
catenane (1994)

Desde un simple [2] catenano a topologías más complejas. Los ejemplos representados fueron realizados en Estrasburgo (Grupo de Sauvage)

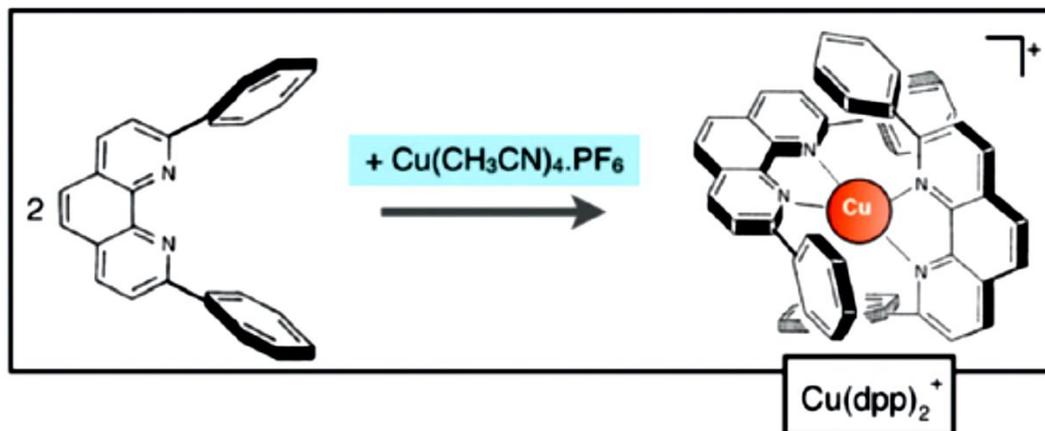
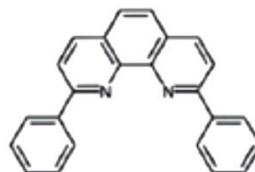


The « story » behind the discovery

Photochemistry and Photophysics of Copper (I) complexes :
Chem. Comm. **1983** - Christiane O. Dietrich-Buchecker,
Pascal A. Marnot, Jon R. Kirchhoff and David R. McMillin

A sterically hindering ligand :

dpp = 2,9-diphenyl-1,10-phenanthroline



La reacción química de coordinación simple que conduce a $\text{Cu}(\text{dpp})_2^+$ y su representación tridimensional.

The first practical synthesis of catenanes

UNE NOUVELLE FAMILLE DE MOLECULES : LES METALLO-CATENANES

* * * *

C.O. DIETRICH-BUCHECKER, J.P. SAUVAGE

Laboratoire de Chimie Organo-Minérale, ERA N° 265 au CNRS,
Institut de Chimie, 1, rue Blaise Pascal, 67008 Strasbourg Cédex, France.

J.P. KINTZINGER

Laboratoire de Chimie Organique Physique, ERA N° 265 au CNRS,
Institut Le Bel, 4, rue Blaise Pascal, 67000 Strasbourg, France.

Tetrahedron Letters, Vol. 24, No. 46, pp 5095-5098, 1983
Printed in Great Britain

Abstract : A new strategy has been developed for synthesizing catenanes; it is based on a generalized template effect, as shown in Figure 1. The first example of a novel class of molecules, the metallo-catenanes, has been obtained in good yield : it contains copper (I) and macrocyclic phenanthroline derivatives.



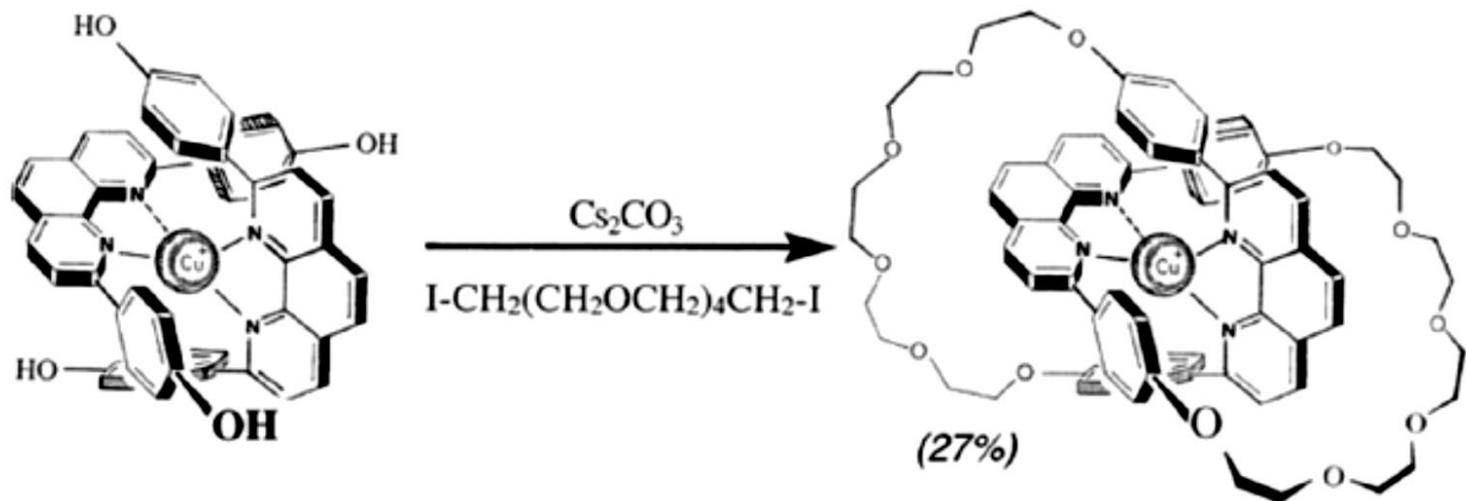
II



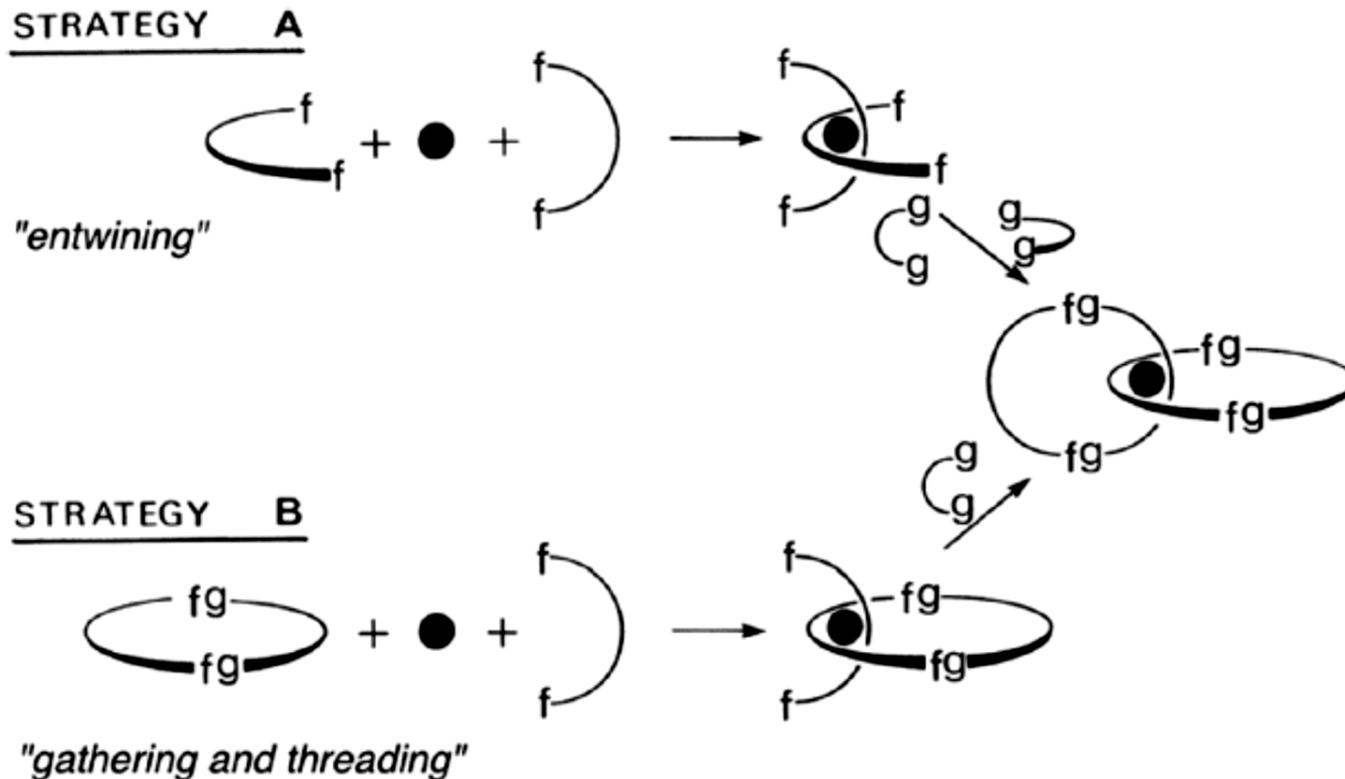
III

La 1ª publicación que introduce la noción de topología química en la literatura química. nudo (trefoil) II y catenano (III) son topológicamente no planos en el sentido de que sus gráficos, una vez proyectados en 3 dimensiones, siempre requerirá cruces para ser representado.





La reacción de doble ciclación que conduce al [2] cateno es relativamente bajo rendimiento. Sin embargo, fue posible preparar lotes de 0,5 g en unas pocas semanas. Al modificar ligeramente la estructura de la moléculas iniciales y aplicando la metodología de cierre de anillo propuesto por Grubbs, se mejoró sustancialmente el rendimiento (hasta al 92%)

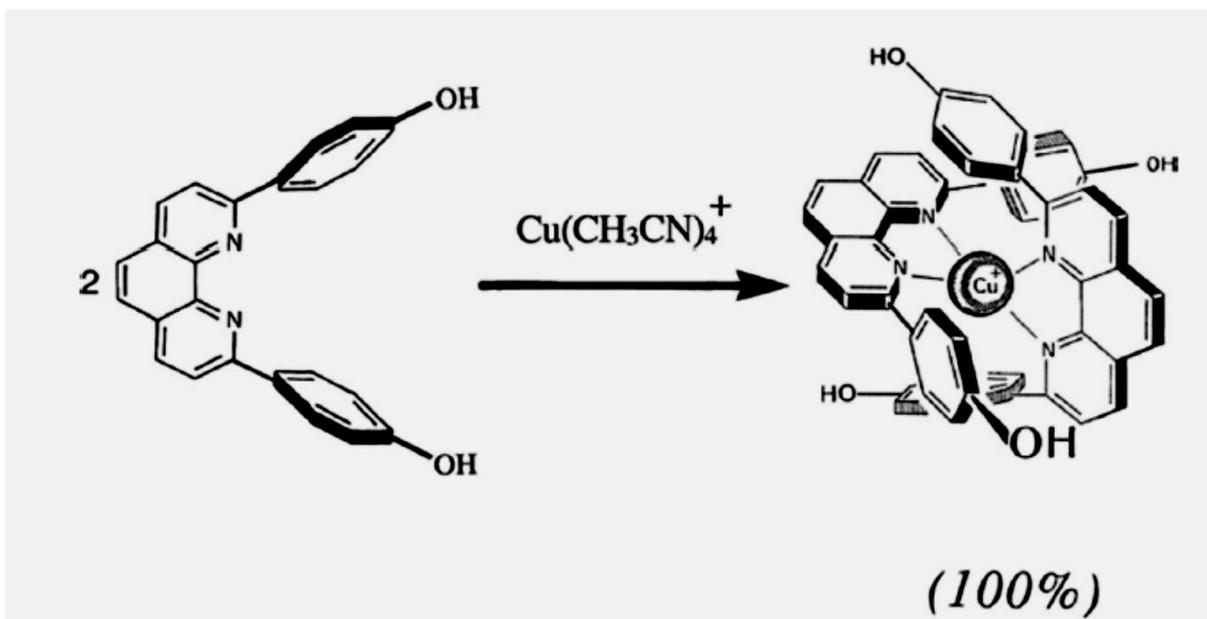


Dietrich-Buchecker et al., Tet. Lett., 1983

Síntesis de sistemas de anillos entrelazados. La estrategia esta basada en un efecto de plantilla 3D inducido por un centro de metal de transición (cobre (I) en el caso presente). Los arcos de un círculo y los anillos contienen Fragmentos de coordinación f-f capaces de interactuar con un metal de transición centro (disco negro). Las letras fyg representan funciones químicas. capaz de reaccionar entre sí y formar un enlace químico f-g.



Dietrich-Buchecker et al., 1983-1984

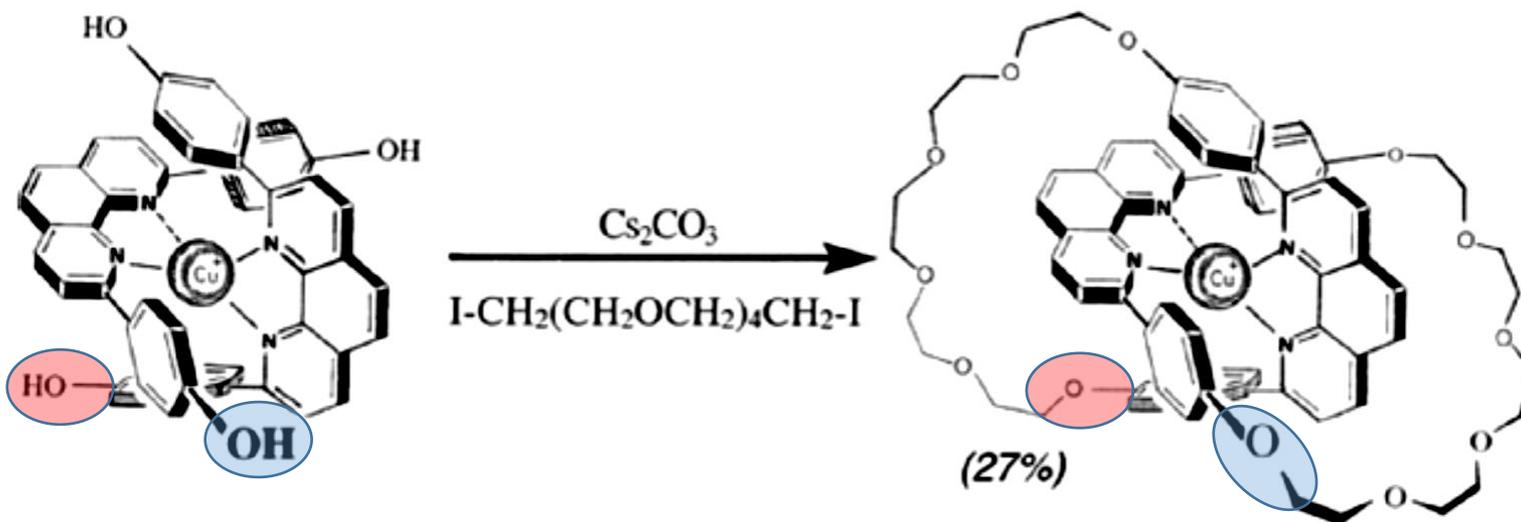


Estrategia A

"Entrelazando" dos ligandos alrededor de un centro de cobre (I). los compuesto de partida representado a la izquierda se forman a partir de la 1,10-fenantrolina disponible comercialmente, en dos pasos. Se puede hacer en escala de 10 gramos en una o dos semanas. En presencia de cobre (I), el compuesto entrelazado representado a la derecha se forma cuantitativamente



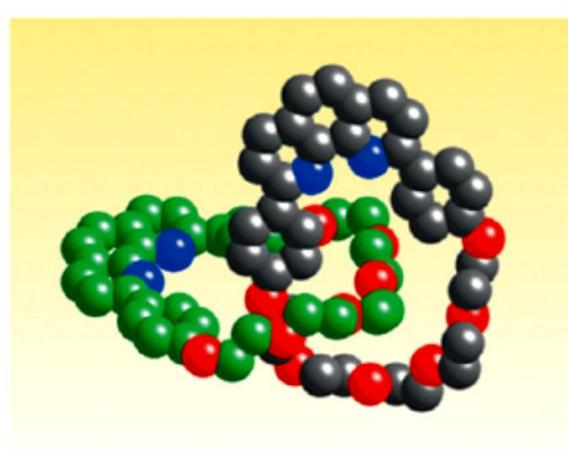
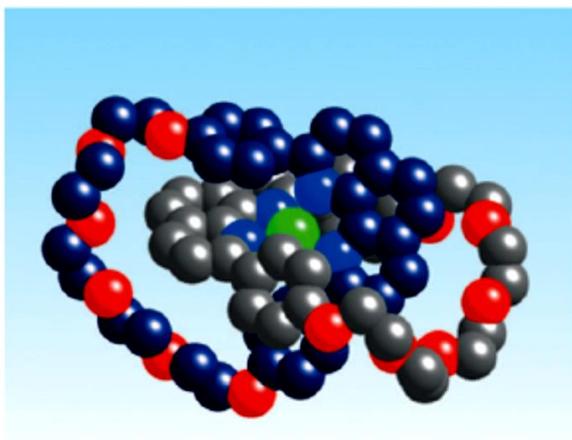
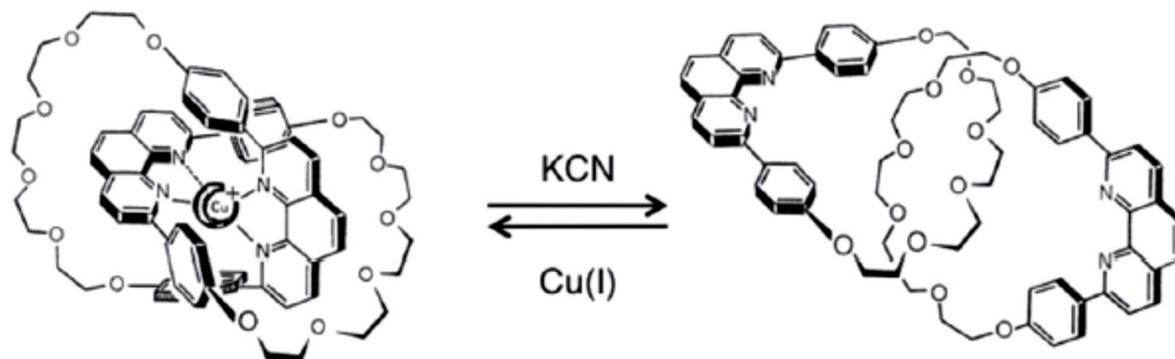
Dietrich-Buchecker et al., 1983-1984



Estrategia B

La reacción de doble ciclación que conduce al [2]-catenano, se obtienen con bajos rendimientos. Sin embargo, fue posible preparar lotes de 0.5 g en unas pocas semanas. Al modificar ligeramente la estructura de las moléculas iniciales y aplicando la metodología de cierre de anillo, propuesto por Grubbs, se mejora sustancialmente el rendimiento (hasta al 92%)

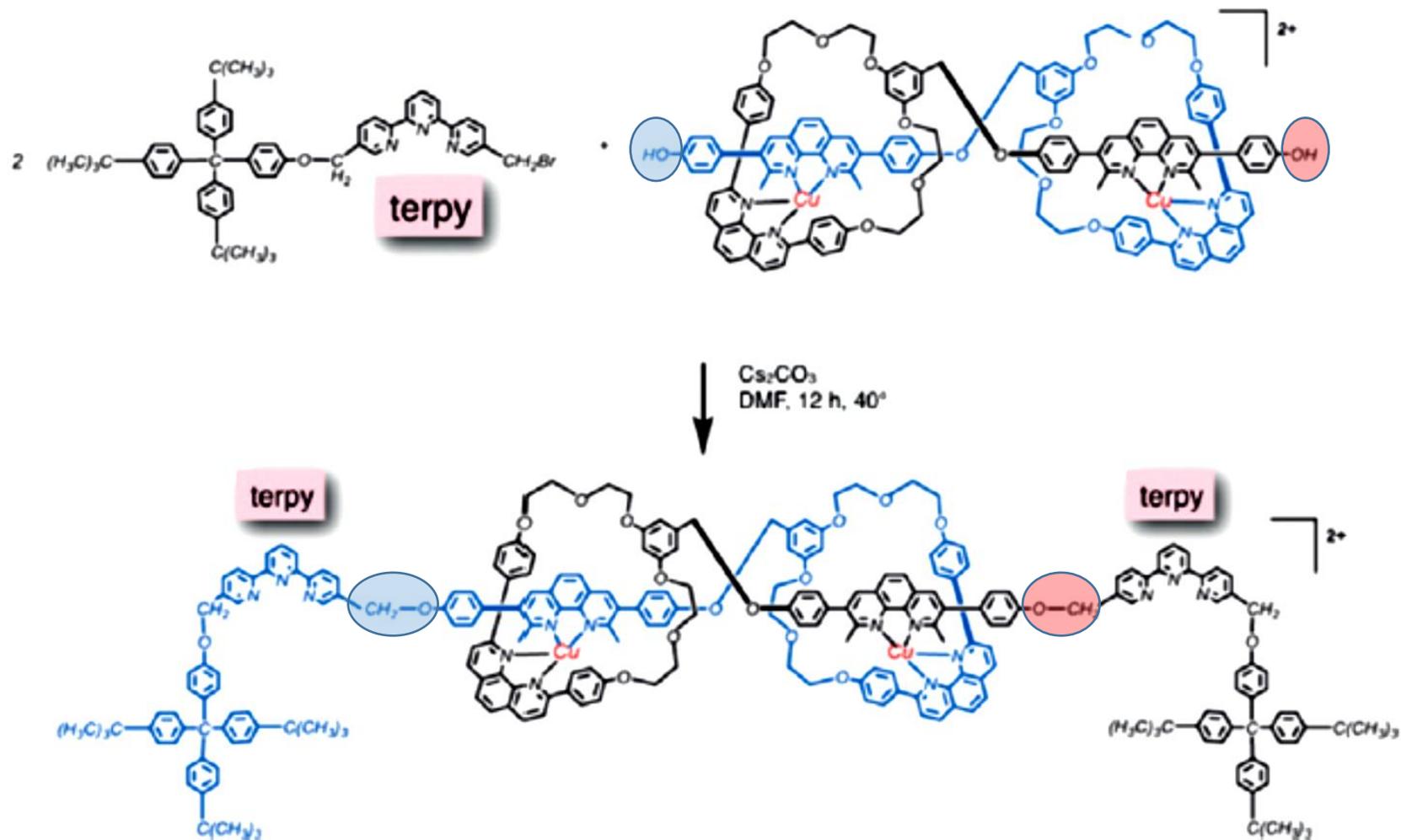




Dietrich-Buchecker, Pascard and co-workers, 1985

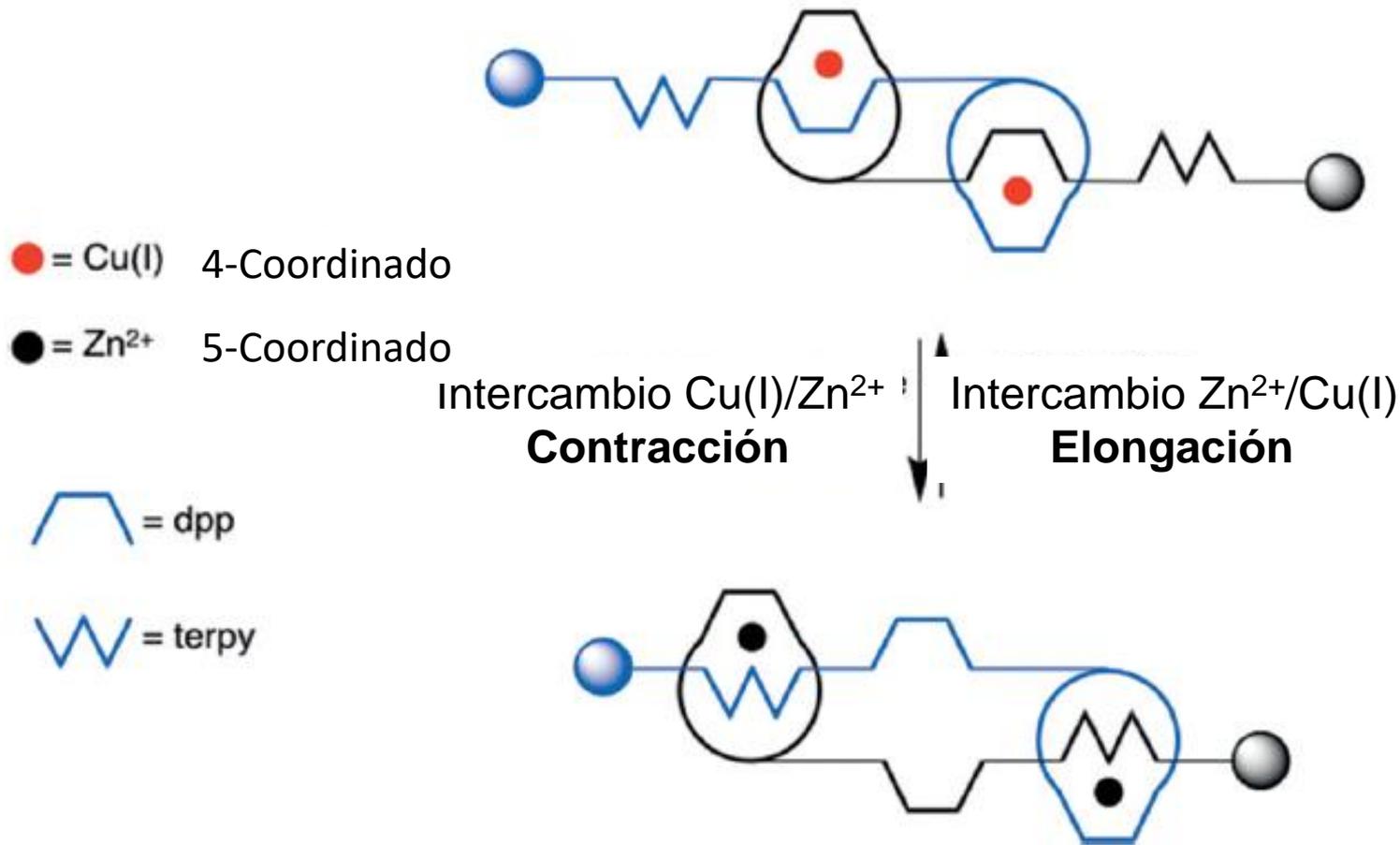
Estrategia B

Reacción de desmetalación / remetalación y las estructuras de rayos X del [2]-catenano de cobre (I) y del [2]-catenano



Síntesis del "músculo" completo en su situación extendida. Funcionalización del dímero de [2]pseudorotaxano, precursor del "músculo", mediante la unión de un tope terpiridina (terpy)-voluminoso conjugado a sus dos extremos terminales. El "músculo" representado en la parte inferior de la Figura está en su representación extendida





Contracción / extensión de un [2] dímero de rotaxano deslizando un filamento a lo largo del otro. El fragmento en forma de W representa un grupo quelante terdentado como terpy (terpiridina), mientras que el otro que tiene forma de U, es un ligando bidentado del tipo dpp (difenilfenantrolina)