



# **UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR**

TESIS DE DOCTOR EN QUÍMICA

**ESTUDIO DE LA SÍNTESIS Y APLICACIONES DE COMPUESTOS  
ORGÁNICOS DE ESTAÑO, SILICIO Y BORO CON LIGANDOS QUIRALES  
DE SIMETRÍA C<sub>2</sub>.**

Farm. María Gabriela Montiel Schneider

BAHIA BLANCA

ARGENTINA

2016



## **PREFACIO**

Esta Tesis se presenta como parte de los requisitos para optar al grado Académico de Doctor en Química de la Universidad Nacional del Sur y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad u otra. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el ámbito del Departamento de Química durante el período comprendido entre el 10 de agosto de 2010 y el 15 de febrero de 2016, bajo la dirección de la Dra. Liliana Cristina Koll, Profesora Asociada con Dedicación Exclusiva de la Universidad Nacional del Sur actuando como Codirectora la Dra. Sandra Delia Mandolesi, Profesora Asociada con Dedicación Exclusiva de la Universidad Nacional del Sur.

Farm. María Gabriela Montiel Schneider



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR  
Secretaría General de Posgrado y Educación  
Continua

La presente tesis ha sido aprobada el .... / .... / ..... , mereciendo la calificación de .....(.....)



## **AGRADECIMIENTOS**

Las investigaciones desarrolladas fueron financiadas por subsidios de la secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional del Sur, el CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas) y la ANPCyT (Agencia Nacional de Promoción Científica y Técnica).

Agradezco al Departamento de Química de la Universidad Nacional del Sur por haber autorizado las investigaciones dentro de su ámbito y por las facilidades recibidas durante el desarrollo de las mismas y al CONICET por el otorgamiento de una Beca interna de formación doctoral y su posterior renovación.

Deseo expresar mi agradecimiento a todas las personas que compartieron sus experiencias conmigo durante el desarrollo del presente trabajo así como a todos aquellos que me brindaron su apoyo.

En primer lugar agradezco a mi directora de tesis Dra. Liliana C. Koll y co-directora Sandra D. Mandolesi por haber confiado en mí y haberme aceptado para trabajar en este proyecto así como por su comprensión, enseñanza, paciencia y aliento durante estos años.

Agradezco también al Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz por haberme recibido en su grupo de investigación y guiar mi trabajo durante mi estancia en la Universidad de Colonia, Alemania. Deseo agradecer también a la Secretaria de Ciencia y Técnica de la UNS por haberme otorgado una ayuda económica para poder realizar mi estancia en Colonia.

Quiero agradecer a la Dra. Adriana Lista por su tiempo para explicarme el uso del equipo de electroforesis capilar y por dejarme utilizar su laboratorio.

Agradezco a mis compañeras de laboratorio a Andre, Jime, Lore y especialmente a Romi por su amistad y apoyo brindado en los momentos difíciles. Recordaré por siempre todos los gratos momentos vividos en el laboratorio B.

También agradezco a los chicos de los laboratorios A y D: Fabri, Cintia, Leo, Aye y Ara con quienes compartí gratos momentos durante estos años. A Darío, por compartir sus experiencias y conocimientos.

A quienes fueron mis asistentes en la cátedra de Química Orgánica II, de la cual formo parte desde el 2011, porque contribuyeron a mi formación como docente además de brindarme su comprensión y apoyo. Gracias Vivi, Marcos y Juli.

También agradezco a todas las personas que trabajan en el Instituto de Investigaciones en Química Orgánica por el tiempo compartido y a quienes no nombro porque son muchos y no quiero olvidarme de nadie.

Agradezco también a la gente del LIUC por su tiempo para ayudarme cuando algún contratiempo surgía con los equipos.

Quiero agradecer a Rafael, mi compañero de la vida, por la comprensión y la paciencia que me ha tenido durante estos años y por brindarme alegría y motivarme en los momentos difíciles.

Además quiero agradecer a mi familia y amigos, quienes me apoyaron en todo momento, en especial a mi mamá y mi hermana por estar siempre, confiar en mí y no permitir que nunca me dé por vencida.

Gracias a todos, los que de una u otra forma me han acompañado durante estos años.

## **INDICE**

<b>RESUMEN</b>	1
<b>ABSTRACT</b>	3
<b>ABREVIATURAS</b>	5
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	
1.1. Simetría en química	11
1.1.1. Simetría y quiralidad	13
1.1.2. Estrategias para la obtención de los enantiómeros puros	15
1.1.3. Importancia de la simetría $C_2$ en síntesis asimétrica	25
1.2. Compuestos organoestánicos en síntesis asimétrica	27
1.2.1. Reacciones de reducción de alfabromo ésteres	27
1.2.2. Reducción de cetonas proquirales	30
1.2.3. Ciclación radicalaria de aldehídos	33
1.2.4. Reacciones de Diels-Alder	35
1.3. Compuestos orgánicos de boro en síntesis asimétrica	37
1.3.1. Oxazaborolidinas	38
1.3.2. Ácidos y ésteres borónicos	45
1.3.2.1. Boronatos quirales como ácidos de Lewis en transformaciones enantioselectivas.	46
1.3.3. Generación de centros quirales con ésteres borónicos	53
1.4. Compuestos orgánicos de silicio en síntesis asimétrica	56
1.4.1. Compuestos orgánicos de silicio donde el átomo asimétrico es el silicio	56
1.4.2. Compuestos orgánicos de silicio en los que la quiralidad reside en un átomo de carbono	59
1.5. Métodos analíticos para la determinación de excesos enantioméricos	62
1.5.1. Métodos analíticos que no requieren la separación de los enantiómeros	62
1.5.2. Métodos analíticos que requieren la separación de los enantiómeros	65
1.6. Compuestos organometálicos y actividad anticancerígena	67
<b>2. Objetivos</b>	
Objetivos	77

### 3. Resultados y Discusión

3.1.	Síntesis de moléculas con simetría $C_2$	81
3.1.1.	Síntesis de (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol (1) y derivados	84
3.1.2.	Síntesis de (11 <i>R</i> ,12 <i>R</i> )-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol (2) y derivados.	86
3.1.3.	Síntesis de ( <i>S</i> )-2,2'-bis(hidroxiometil)-1,1'-binaftaleno (3) y derivados	92
3.1.3.1.	Síntesis de 2,2'-bis(hidroxiometil)-1,1'-binaftaleno (3) y derivados, racémicos	92
3.1.3.2.	Síntesis de ( <i>S</i> )-2,2'-bis(hidroxiometil)-1,1'-binaftaleno (3) enantioméricamente puro	97
3.2.	Síntesis de derivados bis-organoestannilados con simetría $C_2$	99
3.2.1.	Síntesis de derivados estannilados del (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-1,3-dioxalano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol	99
3.2.2.	Síntesis de derivados estannilados de (11 <i>R</i> ,12 <i>R</i> )- y (11 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol (( <i>R</i> , <i>R</i> )-2 y ( <i>S</i> , <i>S</i> )-2)	113
3.2.3.	Síntesis de derivados estannilados de ( <i>S</i> )-1,1'-binaftil-2,2'-dimetanol (3)	115
3.3.	Aplicación de los nuevos derivados organoestánnicos como inductores asimétricos.	117
3.3.1.	Reducción de cetonas proquirales	117
3.3.2.	Reducción de alfabromo ésteres	120
3.3.2.1.	Generalidades y síntesis de sustratos	120
3.3.2.2.	Estudio de las condiciones de reacción	123
3.3.3.	Cicloadición de Diels-Alder	130
3.3.4.	Resumen y conclusiones de la síntesis y aplicación de los derivados organoestánnicos de dioles quirales con simetría $C_2$	132
3.4.	Síntesis de derivados organosililados de dioles quirales con simetría $C_2$	134
3.4.1.	Síntesis de derivados sililados de (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol [( <i>R</i> , <i>R</i> )-1].	134
3.4.2.	Síntesis de derivados sililados de 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol (2)	137
3.4.3.	Síntesis de derivados sililados de ( <i>S</i> )-1,1'-binaftilo-2,2'-dimetanol (3)	138
3.4.4.	Resumen y conclusiones de la síntesis de derivados sililados con simetría $C_2$ de los dioles 1,2 y 3.	140
3.5.	Síntesis de compuestos de boro con simetría $C_2$	143
3.5.1.	Aplicación de los nuevos ésteres borónicos en reducción de cetonas proquirales	149
3.5.2.	Aplicación de los nuevos ésteres arilborónicos derivados de ácido tartárico y tartrato de alquilo en reacciones multicomponente para la síntesis de 4-tiazolidinonas.	154
3.5.3.	Síntesis de oxazaborolidinas	157
3.5.4.	Resumen y conclusiones sobre la síntesis y aplicación de los derivados de boro	162
3.6.	Ligandos modulares fosfina-fosfito	163
3.6.1.	Síntesis de (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-bisdiil-[di-(3,5-terfenil)]metanol (81).	170

3.6.2.	Síntesis de (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-bis-[di-(3,5-dietilfenil)-metanol] (82)	172
3.6.3.	Síntesis de nuevos ligandos modulares fosfina-fosfito	174
3.7.	Estudios de aplicación biológica	177
3.7.1.	Estudios de actividad anticancerígena de los derivados organoestannilados 31 y 34.	177

#### 4. Experimental

4.1.1.	Materiales y métodos	183
4.1.2.	Instrumentos y equipos	183
4.2.	Síntesis de reactivos orgánicos	184
4.2.1.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dicarboxilato de dimetilo (5)	184
4.2.2.	(4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol (1)	185
4.2.3.	((4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-diil)bis(metilen)bis(- <i>p</i> -oluensulfonato) (7)	186
4.2.4.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-4,5-bis(bromometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (8)	186
4.2.5.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-4,5-bis(iodometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (9)	187
4.2.6.	Dicloruro de fumaroilo	188
4.2.7.	Fumarato de bis-[( <i>S</i> )-lactato de metilo] (10)	188
4.2.8.	(11 <i>R</i> ,12 <i>R</i> )-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de di-( <i>S</i> )-1-metiloxicarboniletilo (11)	189
4.2.9.	Ácido 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxílico ( <i>rac</i> -12)	189
4.2.10.	9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de di-(-)-mentilo ( <i>rac</i> -13)	190
4.2.11.	Fumarato de di-(-)-mentilo (14)	191
4.2.12.	(11 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de di-(-)-mentilo (( <i>S</i> , <i>S</i> )-13)	192
4.2.13.	(11 <i>R</i> ,12 <i>R</i> )-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol (( <i>R</i> , <i>R</i> )-2)	193
4.2.14.	(11 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol (( <i>S</i> , <i>S</i> )-2)	193
4.2.15.	(11 <i>R</i> ,12 <i>R</i> )-11,12-bis-bromometil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (( <i>R</i> , <i>R</i> )-15)	194
4.2.16.	(11 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-11,12-bis-bromometil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (( <i>S</i> , <i>S</i> )-15)	194
4.2.17.	1-bromo-2-metilnaftaleno (17)	195
4.2.18.	Bromuro de 2-fenilmagnesio	195
4.2.19.	2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno ( <i>rac</i> -18)	196
4.2.20.	2,2'-bis(bromometil)-1,1'-binaftaleno ( <i>rac</i> -19)	197
4.2.21.	[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diil bis(metilen) dibenzoato ( <i>rac</i> -21)	198
4.2.22.	2,2'-bis(hidroximetil)-1,1'-binaftaleno ( <i>rac</i> -3)	198
4.2.23.	1-bromo-2-dibromometilnaftaleno (22)	201
4.2.24.	1-bromo-2-naftaldehído (23)	202

<b>4.2.25.</b>	1,1'-binaftaleno-2,2'-dicarbaldehído (25)	202
<b>4.2.26.</b>	(S)- [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diil bis(trifluorometansulfonato) (26)	203
<b>4.2.27.</b>	(S)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno ((S)-18)	204
<b>4.2.28.</b>	(S)-2,2'-bis(bromometil)-1,1'-binaftaleno ((S)-19)	205
<b>4.2.29.</b>	(S)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diil bis(metilen) diacetato ((S)-27)	205
<b>4.2.30.</b>	(S)-2,2'-bis(hidroximetil)-1,1'-binaftaleno ((S)-3)	206
<b>4.2.31.</b>	2-fenil butanoato de metilo (38)	206
<b>4.2.32.</b>	2-bromo-2-fenil butanoato de metilo (37)	207
<b>4.2.33.</b>	2-(4-isobutilfenil)propanoato de metilo (41)	207
<b>4.2.34.</b>	2-fenil butanoato de (-)-mentilo (45)	208
<b>4.2.35.</b>	2-bromo-2-fenilbutanoato de (-)-mentilo (44)	208
<b>4.2.36.</b>	L-prolinol (77)	209
<b>4.2.37.</b>	1,3,5-tribromo-2-iodobenceno (85)	210
<b>4.2.38.</b>	3,5-difenil-bromobenceno (83)	210
<b>4.2.39.</b>	Bromuro de 3,5-difenilmagnesio (86)	211
<b>4.2.40.</b>	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil-bis-[di-(3,5-terfenil)]metanol] (81)	211
<b>4.2.41.</b>	2,6-dietil-4-bromoanilina (88)	212
<b>4.2.42.</b>	3,5-dietil-bromobenceno (89)	212
<b>4.2.43.</b>	Fumarato de dimetilo	213
<b>4.2.44.</b>	L-tartrato de dibencilo	214
<b>4.2.45.</b>	1,4-dibromonaftaleno	214
<b>4.2.46.</b>	9,10-dibromoantraceno	215
<b>4.3.</b>	Síntesis de compuestos organometálicos	215
<b>4.3.1</b>	<i>n</i> -BuLi	215
<b>4.3.2</b>	Diisopropilamiduro de litio	216
<b>4.3.3.</b>	Trifenilestannillitio	216
<b>4.3.4.</b>	Tributilestannillitio	217
<b>4.3.5.</b>	Trimetilestannillitio	218
<b>4.3.6.</b>	Hidruro de trifenil estaño	218
<b>4.3.7.</b>	Trifennilestannil sodio	219
<b>4.3.8.</b>	Dihidruro de difenilestaño	219
<b>4.3.9.</b>	Dihidruro de dibutilestaño	220
<b>4.3.10</b>	Hidrodifenilestannillitio	220
<b>4.3.11.</b>	Hidrodibutilestannillitio	220
<b>4.3.12.</b>	Trifenilsilillitio	221
<b>4.3.13.</b>	Fenildimetilsilillitio	222

4.3.14.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bis-trifenilestannano (31)	222
4.3.15.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bis-iododifenilestannano (34)	223
4.3.16.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i> )-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bis-hidrodifenilestannano (29)	223
4.3.17.	(11 <i>R</i> ,12 <i>R</i> )- y .(11 <i>S</i> ,12 <i>S</i> )-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetilen-bis-trifenil estannano (( <i>R</i> , <i>R</i> )-35 y ( <i>S</i> , <i>S</i> )-35)	224
4.3.18.	1,1'-binaftil-2,2'-dimetilen-bis-trifenilestannano ( <i>rac</i> -36)	225
4.3.19.	Bencildimetilfenilsilano (57)	225
4.3.20.	Ácido fenilborónico (58)	226
4.3.21.	Ácido 1,4-fenildiborónico (59)	226
4.3.22.	Ácido 1,4-naftalendiborónico (60)	227
4.3.23.	Ácido 9-antracénborónico (61)	228
4.3.24.	Ácido 9,10-antracendiborónico (62)	228
4.3.25.	Síntesis de los ésteres borónicos 63 a 72	229
4.4.	Ligandos modulares fosfina-fosfito	232
4.4.1.	2-bromo-6-fenil fenol	232
4.4.2.	2-bromo-4,6-ditertbutilfenol	232
4.4.3.	Complejo de (2-bromo-6-fenil fenoxi) difenilfosfina-borano	232
4.4.4.	2-boronatodifenilfosfanil-6-fenil fenol	233
4.4.5.	Reacción para la formación de los ligandos	234
4.5.	Aplicación de los nuevos compuestos orgánicos de estaño y boro en reacciones de síntesis asimétrica	235
4.5.1.	Reducción de acetofenona mediada por ésteres borónicos	235
4.5.2.	Formación de 4-tiazolidinonas	235
4.5.3.	Reducción de cetonas mediadas por el hidruro de estaño 29	236
4.5.4.	Reacciones de reducción mediadas por el hidruro 29	236
4.5.5.	Cicloadiciones de Diels-Alder	238
<b>5. Espectros</b>		<b>243</b>
<b>APENDICE</b>		
Códigos y estructuras de los compuestos sintetizados		299
Publicaciones y presentaciones a Congresos		302



## **RESUMEN**

En este trabajo de Tesis Doctoral se presentan los resultados obtenidos durante el estudio de la síntesis de derivados orgánicos bis-metalados, conteniendo estaño y silicio, a partir de tres dioles primarios cuyas estructuras poseen simetría  $C_2$ : (4*S*,5*S*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol; (11*R*,12*R*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol y el (*S*)-2,2'-bis(hidroxiometil)-1,1'-binaftaleno, con la finalidad de estudiar sus propiedades físicas y químicas así como también sus posibles aplicaciones como inductores asimétricos en síntesis orgánica y sus posibles aplicaciones biológicas. En todos los casos se evaluaron las mejores condiciones de reacción, tanto para sintetizar los dioles como todos los intermediarios necesarios, a fin de lograr la obtención de los derivados bis-metalados asimétricos.

Los productos sililados no se obtuvieron o se consiguieron en muy baja cantidad y no pudieron ser purificados. Con respecto a los compuestos estannilados, se lograron obtener los productos bis-trifenilestannilados a partir de los derivados tosilados o halogenados de estos dioles, por reacción con trifenilestannilitio, aunque la purificación no pudo lograrse en todos los casos.

A partir del compuesto bis-trifenilestannilado derivado del diol (4*S*,5*S*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol se obtuvo el correspondiente derivado bis-halodifenilestannilado y, a partir de éste el bis-hidruro órgano-diestánnico. Este último se evaluó en cuanto a su actividad en síntesis orgánica asimétrica. Es importante destacar que, hasta donde sabemos, no existen reportes en la literatura de compuestos con simetría  $C_2$  que tengan dos unidades hidrogenodialquilestannilo en la molécula.

La inducción asimétrica observada durante los estudios de aplicación de este bis-hidruro organoestánnico en reacciones de reducción de cetonas proquirales y de alfa-bromoésteres no fue significativa. Sin embargo, fue posible aplicarlo en cantidades catalíticas a un proceso de reducción de alfa-bromoésteres.

Los estudios de actividad antiproliferativa de dos de los derivados organoestánnicos obtenidos sobre células provenientes de tumores sólidos humanos dieron muy buenos resultados, en particular con el (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bis-iododifenilestannano, que mostró ser muy activo.

Por otro lado, dadas las muchas aplicaciones que presentan los ésteres borónicos, se estudió la síntesis de nuevos ésteres derivados de ácidos borónicos y diborónicos y se probó su capacidad para actuar como inductores enantioselectivos. Aplicados a la reducción de acetofenona, utilizando como agentes reductores  $\text{NaBH}_4$  o  $\text{LiBH}_4$ , los ee obtenidos tampoco fueron significativos en este caso. Sin embargo su aplicación como inductores

asimétricos en reacciones multicomponente de formación de 4-tiazolidinonas dieron resultados alentadores.

Además, como parte de las tareas realizadas en la Universidad de Colonia, Alemania bajo la dirección del Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz, se evaluó la síntesis de los dioles con simetría  $C_2$ : (*S*)-2,2'-bis(hidroximetil)-1,1'-binaftaleno, (*4R,5R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-bis(3,5-difenil-fenil)metanol y (*4R,5R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-bis-[di(3,5-dietilfenil)-metanol]. Éstos se utilizaron en el estudio de la síntesis de ligandos modulares fosfinafosfito.

Si bien, durante el período de la estancia, no se tuvo éxito en la formación de los nuevos ligandos, los dioles sintetizados seguirán siendo objeto de estudio del grupo de investigación del Prof. Schmalz para lograr la síntesis de ligandos bisfosfina y su posterior aplicación en catálisis asimétrica mediada por metales de transición.

## **ABSTRACT**

This Doctoral Thesis presents the results obtained during the study of the synthesis of bis-metalated (bis-stannyl and bis-silyl) derivatives from three diols with  $C_2$  symmetry: (4*S*, 5*S*) - 1,3 dioxolane-2,2-dimethyl-4,5-dimethanol; (11*R*, 12*R*) -9,10-dihydro-9,10-ethanoanthracene-11,12-dimethanol and (*S*) -2,2'-bis (hydroxymethyl) -1,1'-binaphthalene; in order to study their physical and chemical properties as well as their possible applications in organic synthesis as asymmetric inductors and their potential biological activities. It was studied the best way to obtain the three diols and the necessary derivatives to reach the synthesis of the asymmetric bis-metalated compounds.

Silicon derivatives were not obtained or were obtained in low yields and could not be isolated. Organotin compounds were achieved when tosylated or halogenated derivatives were treated with triphenyltinlithium, but the purification of the organotin compounds was difficult. The bis-stannyl derivative from (4*S*, 5*S*) -1,3 dioxolane-2,2-dimethyl-4,5-dimethanol was converted into a bis-organotinhydride and its activity in asymmetric organic synthesis was evaluated. To the best of our knowledge there are no reports in the literature of  $C_2$  chiral compounds with two hydrodialkylstannyl units in the molecule.

The asymmetric induction observed in reductions of prochiral ketones and in the reduction of aldehydes, was not significant. However, in the reduction of aldehydes it was possible to use catalytic amounts of the organotin hydride.

Studies of antiproliferative activity of two organotin compounds on cells derived from human solid tumors were particularly good for the organotin halide (((4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diyl)bis(methylene))bis(iododiphenylstannane) which proved to be very active.

On the other hand, it was studied the synthesis of new boronic esters given the numerous applications that these compounds have shown in asymmetric organic synthesis. These boronic esters were tested as chiral inductors in the reduction of acetophenone using  $\text{NaBH}_4$  or  $\text{LiBH}_4$  as reducing agents but the product was obtained with poor ee. Nevertheless, in the synthesis of 4-thiazolidinones through a multicomponent reaction the ee obtained are promising.

Furthermore it was evaluated the synthesis of modular phosphine-phosphite ligands based on the diols with  $C_2$  symmetry (*S*) -2,2'-bis (hydroxymethyl) -1,1'-binaphthalene, (4*R*, 5*R*) -2,2 dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-bis (3,5-diphenyl-phenyl) methanol and (4*R*, 5*R*) - 2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-bis-[di-(3,5-diethylphenyl) methanol] as part of the tasks performed at the University of Cologne, Germany under the direction of Prof. Dr. Hans-Günther Schmalz. Although the synthesis of the new ligands was unsuccessful, the three

diols synthesized in this period of the present thesis will be evaluated by the group of Prof. Schmalz in the synthesis of bisphosphines ligands and their subsequent application in asymmetric catalysis mediated by transition metals.

ABIN	azo-bis-isobutironitrilo
AcOEt	acetato de etilo
Ar	arilo
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
BINOL	1,1'-binaftil-2,2'-diol
BuLi	butil litio
Bz	bencilo
CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado
CG	cromatografía gaseosa
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DCC	diciclohexilcarboimida
DCM	diclorometano
DEPT	Distortionless Enhancement of Polarisation Transfer
DIOP	2,3-O-isopropilideno-2,3-hidroxi-1,4-(difenilfosfino)butano
DIPA	diisopropilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
<i>ed</i>	exceso diastereoisomérico
<i>ee</i>	exceso enantiomérico
EI	impacto electrónico
EM	espectroscopía de masas
Et	etilo
Et <sub>2</sub> O	éter etílico
EtOH	etanol
FDA	Food and Drug Administration
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation
Hz	hertz

<i>i</i> -Pr	isopropilo
IR	espectroscopía infrarroja
LDA	diisopropilamiduro de litio
LiAlH <sub>4</sub>	hidruro de litio y aluminio
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo
MeOH	methanol
MS	espectroscopía de masas
MTBE	metiltertbutileter
MTPA	ácido $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorofenilacético
MW	microondas
NaCNBH <sub>3</sub>	cianoborohidruro de sodio
NBS	N-bromosuccinimida
<i>n</i> -Bu	butilo normal
OTf	grupo triflato
OXB	oxazaborolidina
PBO	peróxido de benzoílo
p.e	punto de ebullición
p.f	punto de fusion
Ph	fenilo
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluen sulfónico
Py	piridina
R	sustituyente alquílico
<i>rac</i>	racémico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
T.A	temperatura ambiente
TADDOL	(4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> )-2,2'-dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
<i>t</i> -Bu	tertbutilo
TFA	ácido trifluoroacético

TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina
TMS	tetrametilsilano
TsCl	cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo
$\delta$	desplazamiento químico en RMN

#### **Abreviaturas utilizadas para RMN**

J	constante de acoplamiento
c	cuarteto
d	doblete
dd	doble doblete
m	multiplete
s	singulete
t	triplete



## CAPITULO 1. INTRODUCCION



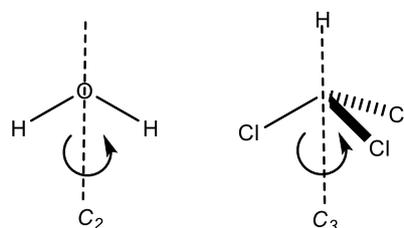
## CAPITULO 1. INTRODUCCION

### 1.1. Simetría en química

La química y la simetría han estado siempre relacionadas. La simetría no ha sido solo de relevancia para explicar propiedades espectroscópicas y físicas de moléculas sino también para explicar el curso de una reacción química.

Se dice que una molécula presenta simetría si puede aplicarse sobre ella una operación que deje a la molécula en una posición indistinguible de la original. Para ello es necesario que la molécula presente un elemento o entidad geométrica (punto, línea o plano) con respecto al cual se pueda realizar dicha operación. Los cuatro elementos de simetría son:

- Eje propio de simetría (orden  $n$ ): se dice que una molécula posee un eje de simetría de orden  $n$  si una rotación de  $360/n$  alrededor de ese eje da como resultado una distribución de los átomos indistinguible de la de partida. La rotación de orden  $n$  se representa como  $C_n$ , donde  $n$  es el número de giros que se pueden aplicar a la molécula para obtener una imagen indistinguible de la original. Normalmente, la molécula es orientada de manera tal que el eje de simetría de mayor orden, llamado eje principal, sea vertical. Por ejemplo, la molécula de  $H_2O$  presenta simetría de orden 2, mientras que el cloroformo tiene una simetría de orden 3 (**Figura 1.1**).



**Figura 1.1**

Las moléculas lineales como el acetileno poseen un eje  $C_\infty$ , ya que aún una rotación infinitesimal ( $360^\circ/\infty$ ) alrededor de dicho eje da como resultado una orientación indistinguible de la original (**Figura 1.2**).

El caso del eje trivial  $C_1$  no se considera ya que todas las moléculas lo poseen.

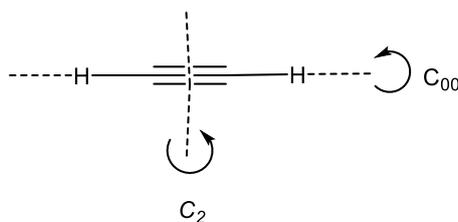


Figura 1.2

- Plano de simetría: se observa cuando un plano divide a una molécula en dos partes, una de las cuales es la imagen especular de la otra. La operación de simetría que lleva asociada es la reflexión con respecto a dicho plano. La reflexión de todos los átomos a través del mismo da como resultado un ordenamiento tridimensional que no puede diferenciarse del original. Si el plano es vertical ( $\sigma_v$ ), contendrá al eje principal de simetría de la molécula, por el contrario si es horizontal ( $\sigma_h$ ), será perpendicular al mismo (**Figura 1.3**).

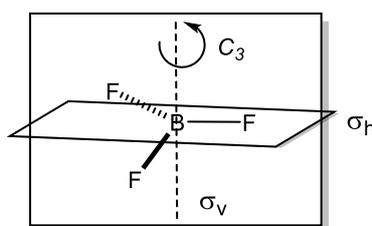


Figura 1.3.

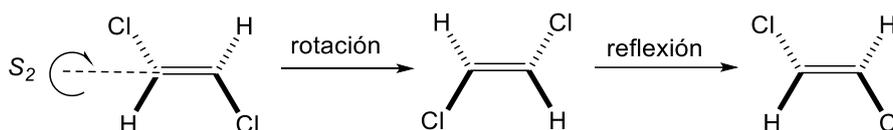
- Centro de simetría: la operación de simetría que lleva asociada es la inversión y se representa con la letra  $i$ . Es un punto ubicado en el centro de la molécula a través del cual todo átomo de la molécula tiene una contraparte simétrica al otro lado del mismo. La operación de inversión de todos los átomos con respecto al centro de simetría da como resultado una estructura tridimensional indistinguible de la original (**Figura 1.4**).



Figura 1.4

- Eje alternante de simetría de orden  $n$ : se denomina también eje de rotación – flexión o eje impropio y se representa mediante el símbolo  $S_n$ . La operación de simetría que lleva asociada consiste en rotar primero el cuerpo en un ángulo de  $360/n$  grados alrededor de un eje y después reflejarlo con respecto a un plano perpendicular al eje, obteniéndose de esta

forma un nuevo objeto indistinguible del original. Las moléculas que poseen un eje impropio de simetría presentan simetría de reflexión, es decir, son superponibles con su reflexión o imagen especular. Por ejemplo, en el trans-1,2-dicloroetano una rotación de  $180^\circ$  alrededor de  $S_2$  seguida por su reflexión en el plano perpendicular al mismo, lleva a la orientación original (**Figura 1.5**). Cabe hacer notar que la existencia de un  $S_2$  implica la existencia de un centro de simetría.



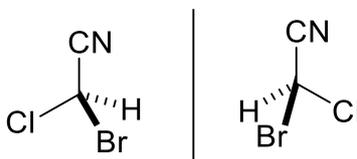
**Figura 1.5**

### 1.1.1. Simetría y quiralidad

De acuerdo a la simetría que presenta una molécula se la puede clasificar dentro de un grupo puntual. Dichos grupos representan el conjunto de todos los elementos y operaciones de simetría que transforman la imagen de una molécula en otra totalmente indistinguible de la original. Estas combinaciones deben dejar un punto específico de la molécula inalterado el cual es denominado centro de gravedad.

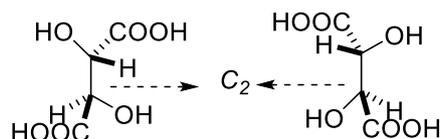
Los grupos puntuales se dividen en dos clases principales: estructuras que carecen de simetría de reflexión y estructuras que poseen dicha simetría.

Las estructuras moleculares sin simetría de reflexión (sin plano  $\sigma$ ) son llamadas estructuras disimétricas, mientras que aquellas moléculas que carecen de todo tipo de simetría son llamadas asimétricas. Estas últimas pertenecen al grupo puntual  $C_1$ . Un átomo de carbono asimétrico representa a este grupo puntual (**Figura 1.6**).



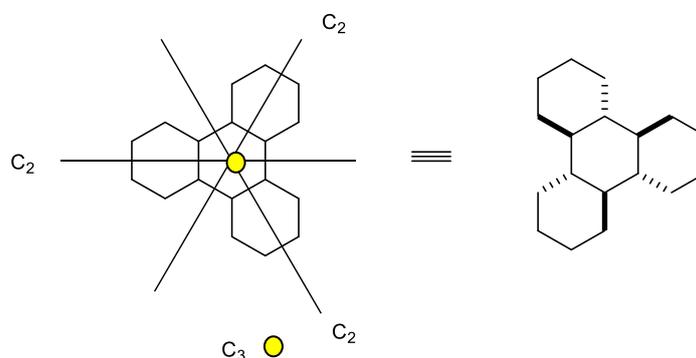
**Figura 1.6**

Las moléculas que presentan simetría axial (uno o más ejes  $C_n$  con  $n > 1$ ), se consideran disimétricas y pertenecen al grupo  $C_n$ . La simetría  $C_2$  es la más común (**Figura 1.7**).



**Figura 1.7.** (+) y (-) ácido tartárico

Las moléculas que tienen un eje principal  $C_n$  y  $n$  ejes  $C_2$  en un plano perpendicular a  $C_n$ , poseen simetría diédrica y pertenecen al grupo puntual  $D_n$ . Estas moléculas, al igual que las que pertenecen al grupo  $C_n$  son disimétricas pero no asimétricas. Un ejemplo de este grupo se muestra en la **Figura 1.8**.



**Figura 1.8.** El perhidrotrifileno presenta un eje  $C_3$  y tres ejes  $C_2$ , por lo que pertenece al grupo  $D_n = D_3$ .

Solo las moléculas que pertenecen a los grupos  $C_1$ ,  $C_n$  y  $D_n$  (es decir, aquellas moléculas que son asimétricas o disimétricas) pueden ser quirales, dado que no son superponibles con sus imágenes especulares. En estos casos, para un mismo objeto existen dos formas posibles, denominadas enantiómeros, los cuales en ausencia de una influencia quiral externa tienen las mismas propiedades físicas y químicas. Lo que permite diferenciarlos es su interacción con la luz polarizada. De esta forma, mientras uno de los enantiómeros desvía el plano de la luz polarizada en un sentido, el otro enantiómero también lo hace en igual magnitud pero en sentido de giro contrario. Esta interacción con la luz polarizada es llamada actividad óptica o poder rotatorio.

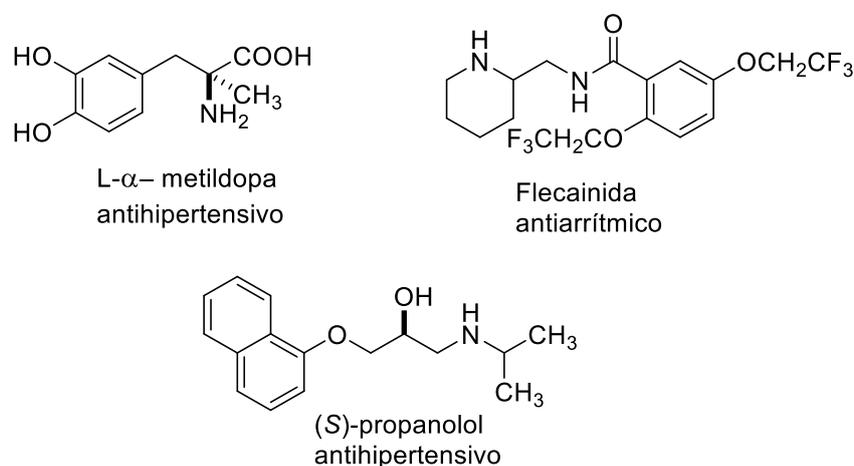
El resto de los grupos puntuales está integrado por moléculas aquirales y por lo tanto, siempre existirá un plano, un centro o un eje impropio de simetría. A diferencia de las moléculas quirales, las moléculas aquirales no interaccionan con la luz polarizada.

### 1.1.2. Estrategias para la obtención de los enantiómeros puros

En los últimos años, la demanda de compuestos enantioméricamente puros por parte de las industrias farmacéutica, agroquímica, de aromas y perfumes, entre otras, ha crecido enormemente.

La industria farmacéutica se encuentra afectada de una forma particular, ya que hoy en día resulta claro que, en muchos casos, los dos enantiómeros de una molécula no se comportan de la misma manera en el organismo. Tanto las proteínas como los ácidos nucleicos son quirales en virtud de los aminoácidos y carbohidratos que contienen. Por lo tanto, son potencialmente capaces de interactuar de forma selectiva con los enantiómeros de un compuesto quiral. Este hecho origina situaciones diversas y consecuencias de distinta repercusión al utilizar fármacos racémicos con fines terapéuticos.<sup>1</sup>

Los enantiómeros de una droga pueden ser igual de activos como es el caso del antiarrítmico flecainida, o puede haber fármacos en los que solo uno de los enantiómeros tiene actividad biológica como es el caso del antihipertensivo L- $\alpha$ -metildopa. La situación más frecuente que se encuentra entre los fármacos, es que uno de los enantiómeros (el denominado eutómero) sea más activo que el otro (denominado distómero). Un ejemplo de este caso lo constituye el bloqueador  $\beta$ -adrenérgico propanolol también utilizado como antihipertensivo (**Figura 1.9**).

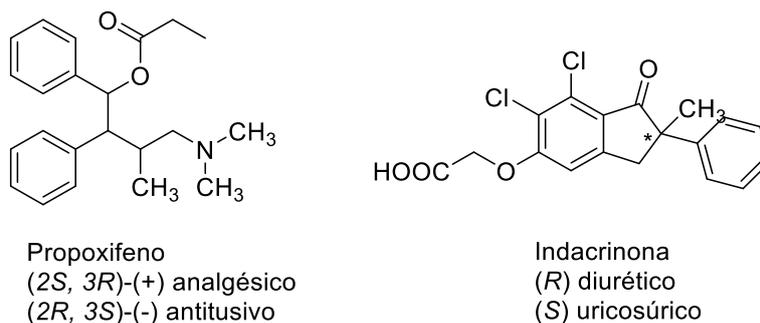


**Figura 1.9.** Estructuras de fármacos con distintos grados de estereoselectividad farmacodinámica.

Una situación menos frecuente es que los enantiómeros presenten actividades de distinto carácter, lo que se denomina efecto dual. En ocasiones, ambas actividades pueden resultar de utilidad en la aplicación del fármaco. Este es el caso de la indacrinona, cuyo enantiómero

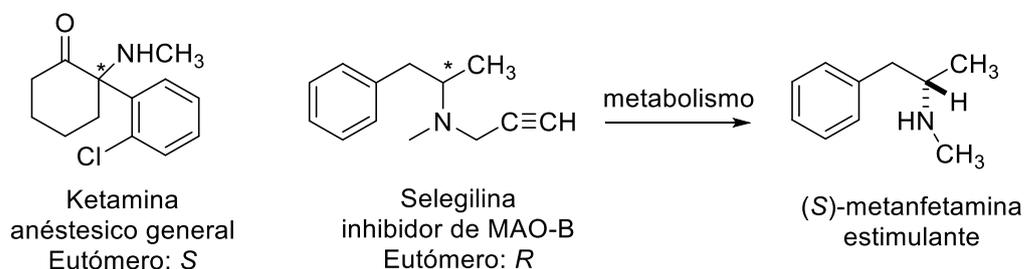
<sup>1</sup> Delgado, A.; Minguillón, C.; Joglar, J. "Introducción a la Síntesis de Fármacos", Ed. Síntesis, Madrid: 2002

*R* es diurético mientras que el *S* tiene actividad uricosúrica. Dado que muchos diuréticos, como ocurre con la *R*-indacrinona, producen retención de ácido úrico como efecto secundario, la asociación con la *S*-indacrinona permitiría compensar este efecto. Por otra parte, también puede darse el caso de que no sea conveniente la asociación de actividades presentes en ambos enantiómeros. Así, no parece muy conveniente que un antitusivo presente efecto narcótico, como ocurriría si se administrara propoxifeno racémico (**Figura 1.10**).



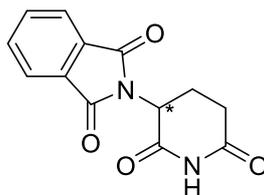
**Figura 1.10.** Fármacos que presentan efecto dual

En ocasiones, pueden presentarse problemas de toxicidad o de efectos secundarios indeseados asociados solo a uno de los enantiómeros. Dichos efectos pueden ser ocasionados por el propio compuesto o por un metabolito del mismo. Un ejemplo de lo primero es el anestésico general ketamina, el cual se utiliza como racémico y a cuyo distómero (el enantiómero *R*) se le atribuyen las alucinaciones y agitación que se producen en ocasiones durante el proceso de recuperación del paciente. Otro ejemplo es la selegilina, un inhibidor selectivo de la enzima MAO-B, utilizado en el tratamiento de la enfermedad del Parkinson, cuyo enantiómero *S* se metaboliza originando metanfetamina, la cual es responsable del efecto secundario del fármaco (**Esquema 1.1**).



**Esquema 1.1**

Un caso grave es el de la talidomida, fármaco que se utilizó en los años cincuenta y sesenta para tratar algunos síntomas relacionados con el embarazo como la ansiedad, el insomnio, las náuseas y los vómitos, que provocó serios casos de malformaciones en recién nacidos. El efecto teratogénico de la talidomida es atribuido al distómero *S*. Sin embargo, en este caso no resulta útil la administración del eutómero *R* puro, debido a que a 37° y a pH 7,4 ambos enantiómeros de la talidomida se racemizan en tan solo dos horas y media (**Figura 1.11**).



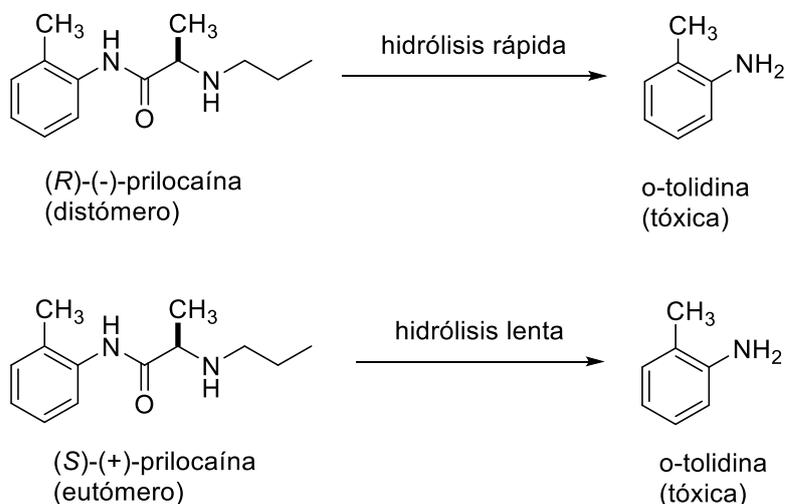
Talidomida  
*R*: sedante  
*S*: teratogéno

**Figura 1.11**

Cabe aclarar que muchas de las diferencias entre enantiómeros se producen en procesos que no están directamente ligados a su actividad sino a los denominados procesos farmacocinéticos, que tienen que ver con la absorción, distribución del fármaco en el organismo, su metabolización y eliminación. Estas diferencias serán más marcadas cuando en el proceso intervengan proteínas. Así, el proceso de difusión pasiva a través de las membranas, en el que se basa principalmente la absorción de fármacos, no suele originar grandes diferencias entre los enantiómeros, aunque los fosfolípidos que constituyen las membranas sean quirales. No obstante, la absorción del fármaco puede llevarse a cabo a través de proteínas transportadoras (sería el caso de los procesos de difusión facilitada y transporte activo) y, en este caso, es muy probable que haya diferencias entre los enantiómeros de una droga. Lo mismo ocurre durante el proceso de distribución del fármaco. En mayor o menor medida, dependiendo de su grado de lipofilia, las moléculas de un fármaco viajan en el organismo ligadas a proteínas plasmáticas y nuevamente esta interacción puede ser enantioselectiva. Este es el caso del anticoagulante warfarina cuyo eutómero *S* se liga más extensamente a las proteínas plasmáticas que el distómero *R*. Este hecho hace que la diferencia de actividad entre ambos se reduzca, ya que solo la parte libre del fármaco es capaz de acceder a los tejidos y llevar a cabo su acción.

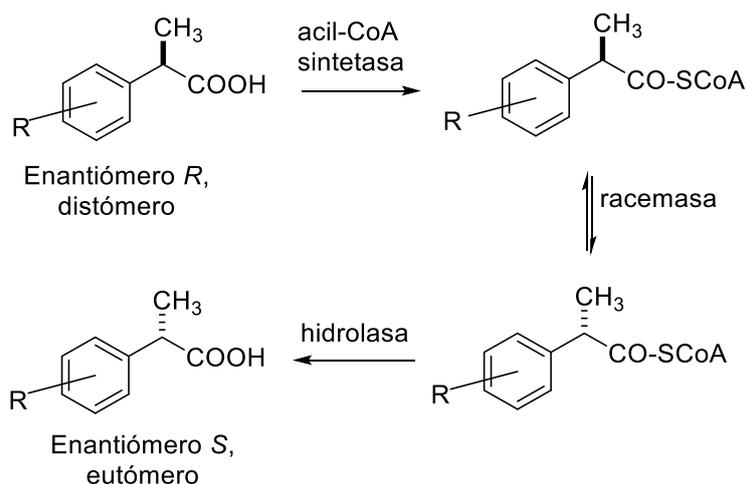
En cuanto al metabolismo de fármacos, comprende todas aquellas acciones enzimáticas que tienen por finalidad aumentar la hidrofiliidad de la molécula facilitando su eliminación. En este caso, las diferencias entre enantiómeros pueden ser notables. De esta manera un

enantiómero puede metabolizarse con mayor rapidez que el otro, eliminándose antes o generándose más rápidamente el efecto tóxico si el metabolito lo es. Este es el caso del anestésico local prilocaína (**Esquema 1.2**).



**Esquema 1.2.** Hidrólisis metabólica de la prilocaína

Otros fenómenos interesantes relacionados con el metabolismo son las inversiones metabólicas. Esto se encuentra ampliamente estudiado para los ácidos 2-arilpropiónicos de actividad antiinflamatoria como el ibuprofeno. El isómero *S* de estos compuestos es el eutómero pero el distómero *R* experimenta una inversión que lo convierte en el primero (**Esquema 1.3**).



**Esquema 1.3.** Inversión metabólica de los ácidos 2-arilpropiónicos.

Estas múltiples diferencias en cuanto a biodisponibilidad, actividad o toxicidad entre estereoisómeros, tanto enantiómeros como diastereoisómeros, han hecho que desde el

punto de vista científico, estas especies se consideren como compuestos distintos y su combinación sea equivalente a una mezcla. Es por ello que la exigencia de administrar drogas en sus formas enantioméricas puras es cada vez mayor. En el año 1992 la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos introdujo una guía para incentivar la comercialización de drogas de uso clínico en sus formas enantioméricamente puras.<sup>2</sup> Lo propio ha hecho el Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) de la Unión Europea.<sup>3</sup> Esto ha llevado al desarrollo de diversos métodos para la obtención de especies enantioméricamente puras.

En principio, podemos dividir los métodos utilizados para la obtención de enantiómeros puros en dos grandes grupos: a) resolución de mezclas racémicas, ya sea a través de un método indirecto como la resolución de sales diastereoisoméricas o por medio de la aplicación de técnicas como la cristalización preferencial o la cromatografía en fase quiral<sup>4</sup> y b) síntesis estereoselectiva, cuyo principio es la formación de un nuevo centro quiral influenciado por el uso de reactivos quirales.

En los últimos años, se han logrado notables progresos en el campo de la síntesis asimétrica, aplicando algunos de los conceptos que se describen a continuación:

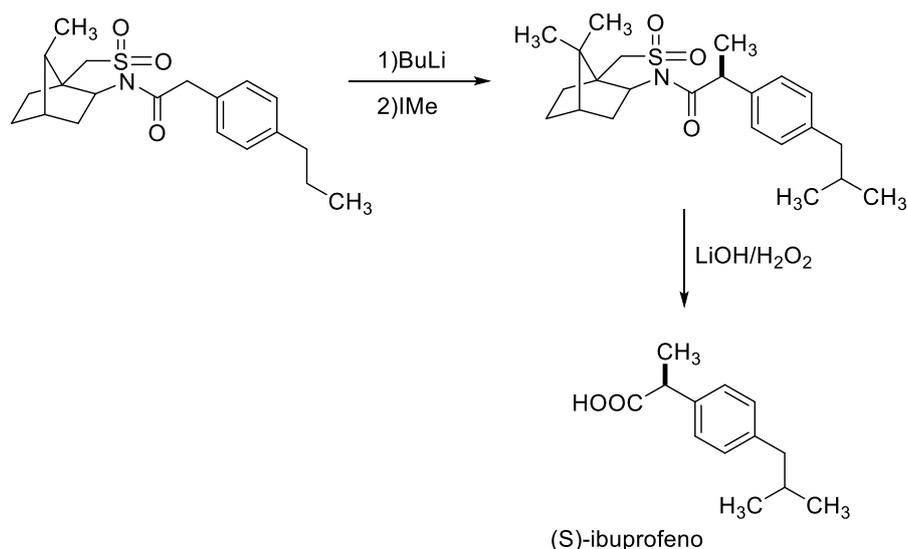
- Uso de la reserva quiral (chiral pool): comprende la utilización de compuestos enantioméricamente puros que pueden obtenerse fácilmente a partir de fuentes naturales, como los carbohidratos, aminoácidos, hidroxácidos, terpenos y alcaloides, entre otros (**Esquema 1.4**). También se consideran dentro de este grupo aquellos compuestos que si bien no proceden de fuentes naturales, son de fácil acceso. Uno de los inconvenientes que presenta esta opción es que suele necesitarse un gran número de transformaciones, además de requerir de cantidades estequiométricas de los compuestos que forman la reserva. Asimismo, debe realizarse un seguimiento analítico de los centros estereogénicos presentes en el precursor; así como de la configuración de los nuevos centros que se pueden crear en la molécula, sobre los que la quiralidad preexistente puede ejercer un cierto control. No obstante, y a pesar del crecimiento y desarrollo de métodos alternativos para llevar a cabo síntesis estereoselectivas, el uso de la reserva quiral sigue siendo una importante opción. Además, es fuente de agentes de resolución, auxiliares quirales y ligandos enantioméricamente puros.<sup>5</sup>

<sup>2</sup> FDA's Policy Statement on the Development of New Stereoisomeric Drugs (Stereoisomeric Drug Policy) Fed. Regist. **1992** 57 FR22249.

<sup>3</sup> Committee for Proprietary Medicinal Products. Working Parties on Quality, Safety and Efficacy Of Medicinal Products: Investigation of Chiral Active Substances, III/3501/91, **1993**.

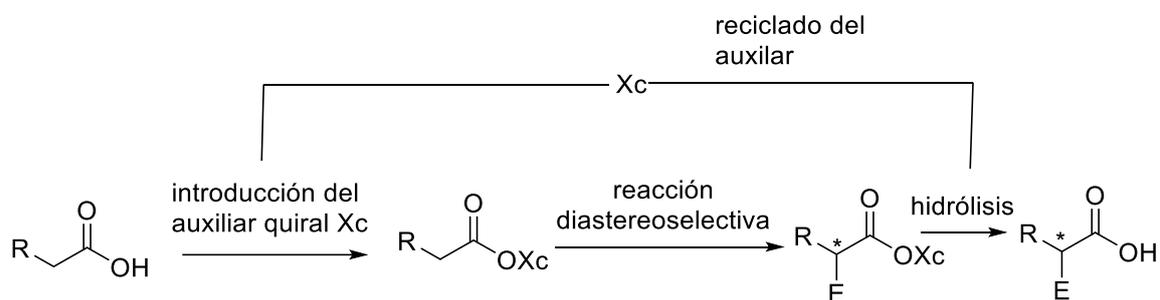
<sup>4</sup> Lorenz, H; Seidel-Morgenstern, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 1218-1250.

<sup>5</sup> Blaser, H. U; *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935-952.



**Esquema 1.4.** Utilización del terpeno bornano-10,2-sultama como auxiliar quiral

- Uso de auxiliares quirales: consiste en unir temporalmente al sustrato proquiral una molécula enantioméricamente pura que actuará transfiriendo su quiralidad al producto final. Es decir, se lleva a cabo un proceso diastereoselectivo que solo permite una trayectoria de reacción bloqueando otra posible. Una vez conseguida la transformación el auxiliar quiral debe ser eliminado (**Esquema 1.5**). Este método tiene como ventajas la disponibilidad de los compuestos utilizados como auxiliares, la facilidad y versatilidad del clivaje final y la aplicabilidad en una gran variedad de transformaciones estereoselectivas, en las cuales se han logrado excelentes excesos enantioméricos (*ee*).<sup>6</sup> Sin embargo, el empleo de auxiliares quirales implica alargar la secuencia de síntesis, debido a la introducción y luego a la eliminación del auxiliar quiral y la necesidad de utilizar cantidades estequiométricas de los mismos.

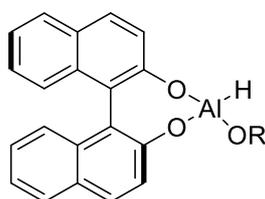


**Esquema 1.5.** Síntesis diastereoselectiva con un auxiliar quiral

<sup>6</sup> *Compendium of Chiral Auxiliary Applications* (Ed.: G. Ross), Academic Press: New York, **2002**.

- Uso de reactivos quirales: en ocasiones se pueden utilizar reactivos con una quiralidad determinada para lograr una transformación enantioselectiva. El agente reductor BINAL-H (**Figura 1.12**), el cual se ha aplicado exitosamente para la reducción de grupos carbonilo de cetonas, es un ejemplo de este tipo de reactivos. A diferencia del empleo de auxiliares quirales, aquí no es necesaria la eliminación del reactivo ya que éste se consume en el transcurso de la reacción.

También presentan el inconveniente de tener que usarse en cantidades estequiométricas, además de que solo se han podido aplicar exitosamente unos pocos reactivos quirales, útiles para muy pocos sustratos. Sin embargo, cuando pueden aplicarse, es posible lograr excelentes excesos enantioméricos.<sup>7</sup>



**Figura 1.12.** (S)-BINAL-H

- Uso de catalizadores quirales: tiene como ventaja que los compuestos que se utilizan para inducir quiralidad se utilizan en cantidades catalíticas (esta puede llegar a ser tan baja como 1 mol %) y que en muchas ocasiones el catalizador puede ser reciclado. Además, puede facilitar la purificación del producto final con respecto a otras metodologías ya que hay menos material indeseable al final de la reacción.<sup>8</sup>

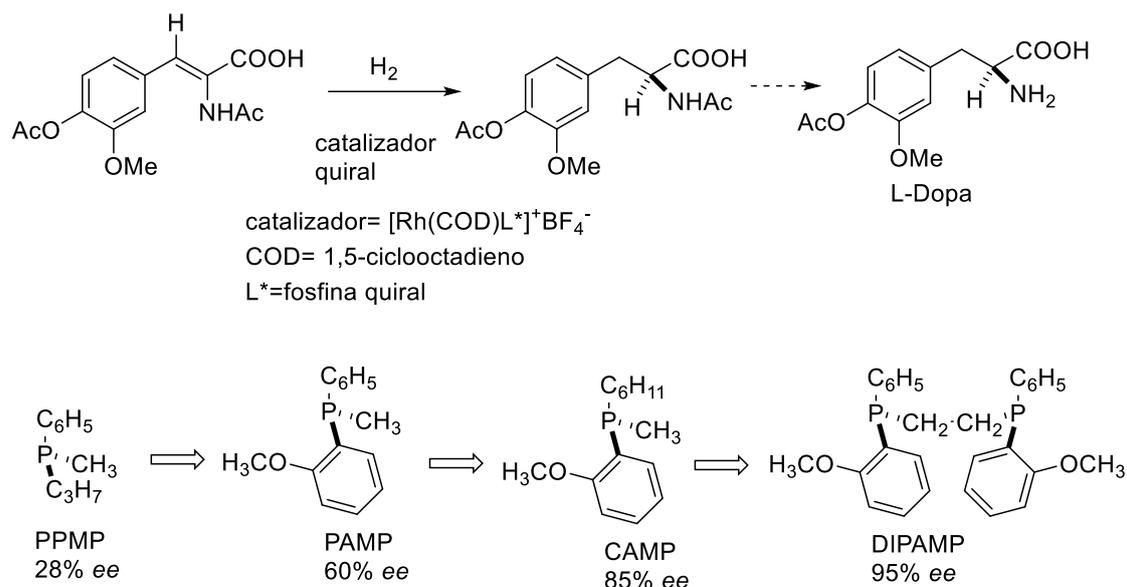
Existen tres clases de catalizadores quirales:

**a)** un complejo metal-ligando, constituido por un metal de transición y un ligando orgánico que aporta la quiralidad. Uno de los primeros ejemplos en este campo se encuentra en la síntesis de la L-Dopa, desarrollado por la empresa Monsanto alrededor de 1970.<sup>9</sup> En el **Esquema 1.6** se muestra la optimización de dicho proceso en función de la fosfina quiral empleada.

<sup>7</sup> Seebach, D; Beck, A; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92–138.

<sup>8</sup> a) Pfaltz, A.; Drury, W. J. *PNAS* **2004**, *101*, 5723-5726. b) Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15-32.

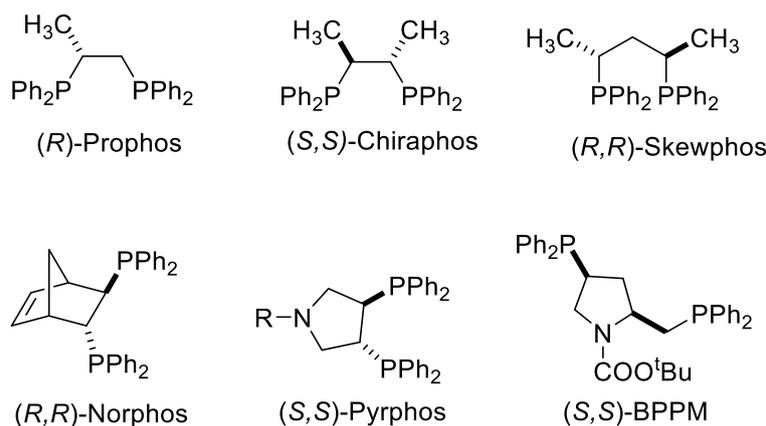
<sup>9</sup> Knowless, W. S.; Sabacky, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1966**, 1445-1446.



**Esquema 1.6.** Empleo de fosfinas quirales en la optimización de la síntesis de L-Dopa desarrollada por Monsanto.

Como puede verse en el esquema anterior, las fosfinas y difosfinas desarrolladas por Monsanto se caracterizan por presentar la quiralidad en el átomo de fósforo. Al igual que un átomo de carbono con hibridación  $sp^3$ , los compuestos de fósforo trivalente y tetravalente presentan geometría tetrahédrica. En las especies de fósforo trivalente, el par de electrones libres se cuenta como un sustituyente. A diferencia de los correspondientes compuestos nitrogenados, los compuestos de fósforo son configuracionalmente estables y no experimentan inversión bajo condiciones normales, lo que permite que esta clase de compuestos puedan ser utilizados como ligandos quirales.

Alternativamente, se han desarrollado otras difosfinas enantioméricamente puras en las que la quiralidad se localiza en el esqueleto carbonado (**Figura 1.13**). La mayoría de ellas suelen obtenerse por transformaciones químicas a partir de compuestos de la reserva quiral. Debido a que su obtención es más sencilla que los ligandos donde la quiralidad reside en el átomo de fósforo, han sido más extensamente desarrolladas y aplicadas en procesos enantioselectivos.



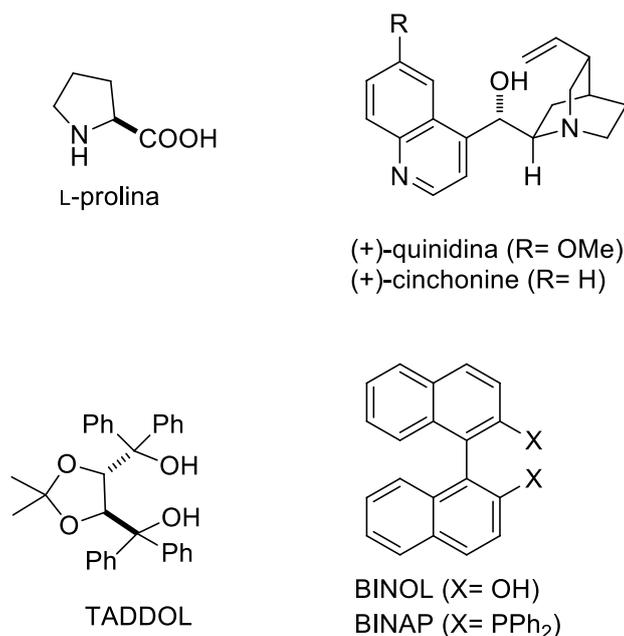
**Figura 1.13.** Algunas fosfinas quirales empleadas en procesos catalíticos enantioselectivos.

Este tipo de catalizadores se han aplicado exitosamente en la catálisis enantioselectiva de una gran variedad de reacciones tales como hidrogenación de alquenos, reducciones de cetonas e iminas, formación de enlaces C-C (como hidroformilaciones, cicloadiciones de Diels-Alder, adición de Michael, reacción de Mannich) y oxidaciones como la epoxidación asimétrica de olefinas.

**b) organocatalizadores**, son moléculas orgánicas de bajo peso molecular que no presentan átomos metálicos en su estructura, pero que pueden por sí solas promover una reacción química.

Para llevar a cabo una reacción organocatalizada no es estrictamente necesario emplear atmósfera inerte ni solventes anhidros; de hecho, en ocasiones, la presencia de una pequeña proporción de agua puede ser benéfica para la reacción. La simplicidad operacional y la disponibilidad de los organocatalizadores hacen a la organocatálisis un método robusto y muy atractivo para la síntesis de diversas estructuras. A esto se le suma que es un método menos tóxico y más amigable con el medio ambiente que los que emplean catalizadores organometálicos.

Algunos de estos catalizadores son llamados privilegiados ya que pueden mediar exitosamente en una variedad de reacciones no relacionadas. Entre estos catalizadores privilegiados se encuentra la L-prolina, los alcaloides de la cinchona, el TADDOL y sus derivados y derivados del binaftol como el BINOL y el BINAP (**Figura 1.14**).



**Figura 1.14.** Algunos organocatalizadores privilegiados

**c)** biocatalizadores, donde normalmente se utilizan enzimas, aunque también se pueden utilizar microorganismos.<sup>10</sup>

El uso de enzimas como catalizadores presenta claras ventajas sobre otros métodos. Una de las más importantes es su elevada efectividad catalítica, mayor que la de cualquier otro tipo de catalizador químico. Por otra parte, son preferibles a estos desde el punto de vista del medio ambiente. Las reacciones pueden llevarse a cabo en condiciones suaves, lo que minimiza la aparición de productos secundarios o de descomposición. Además, a pesar de ser extraordinariamente selectivas, tanto desde el punto de vista regioselectivo como diastereoselectivo o enantioselectivo, admiten sustratos diferentes del natural, lo que determina su utilidad práctica.

No obstante, su uso presenta algunas desventajas, una de las más notorias es que solamente existen en una forma enantiomérica. Así, si una enzima cataliza una reacción en forma enantioselectiva pero con la selectividad contraria a la que se desea, habrá que realizar un estudio basado en el método prueba y error hasta descubrir una enzima que muestre selectividad en el sentido deseado. Otra desventaja es que la actividad de las enzimas es máxima en disolución acuosa, medio en el que la mayor parte de los compuestos orgánicos tiene una solubilidad limitada. Además, la actividad de algunas enzimas puede resultar inhibida por el propio producto de reacción, limitando el rendimiento del proceso. A pesar de ello, las ventajas que implican el empleo de enzimas

<sup>10</sup> Wohlgemuth, R. *Curr. Opin. Microbiol.* **2010**, 13, 283-292.

en la síntesis de compuestos enantioméricamente puros han hecho que su uso sea cada vez más habitual.<sup>1</sup> En la **Tabla 1.1** se muestra el uso de diversas enzimas como catalizadores químicos.

**Tabla 1.1.** Reacciones que suelen catalizar diversos tipos de enzimas

Enzima	Reacciones que suelen catalizar
Lipasas	-Formación de ésteres -Aminólisis de ésteres -Hidrólisis de ésteres
Estearasas	-Hidrólisis de ésteres
Proteasas	-Hidrólisis de ésteres -Hidrólisis de amidas -Síntesis de péptidos
Nitrilasas	-Hidrólisis de nitrilos
Hidrolasas	-Hidrólisis de epóxidos -Hidrólisis de haluros -Hidrólisis de fosfatos -Glicosilación
Óxidos-reductasas	-Reducción de aldehídos, cetonas y enolatos
Oxigenasas	-Hidroxilación -Sulfoxidación -Epoxidación -Oxidación de Baeyer-Villiger Dihidroxilación
Otras	-Formación de cianhidrinas -Condensación aldólica -Transferencia de glicosilo -Transposición de Claisen -Isomerización de carbohidratos -Racemización

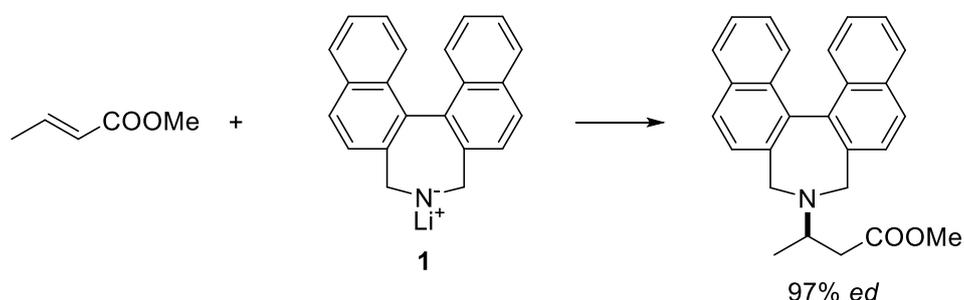
### 1.1.3. Importancia de la simetría $C_2$ en síntesis asimétrica

Dentro de la gran variedad de ligandos, auxiliares, catalizadores y reactivos quirales utilizados hasta el momento para lograr transformaciones enantioselectivas, un gran número presenta simetría  $C_2$ . La presencia de este eje de simetría ha demostrado ser importante porque reduce el número de estados de transición diastereoisoméricos que pueden competir durante el transcurso de una reacción química, permitiendo así que uno de los enantiómeros se forme preferencialmente sobre el otro.<sup>11</sup>

Los inductores asimétricos con simetría  $C_2$  pueden dividirse en dos grupos: monodentados y bidentados. A su vez, se han realizado subdivisiones de los mismos sobre la base de los heteroátomos involucrados.

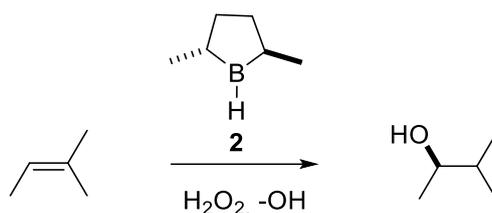
<sup>11</sup> a) Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A.; Salvadori, P. *Synthesis* **1992**, 503-517. b) Whitesell, J. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581-1590.

Entre los auxiliares quirales monodentados se encuentran aminas como la binaftilamina (**Esquema 1.7**), utilizada como su anión de litio (**1**),<sup>12</sup> el cual se adiciona de manera conjugada al (*E*)-2-propenoato de metilo, con un exceso diastereoisomérico (*ed*) del 97%.



**Esquema 1.7**

También son interesantes, dentro de este grupo de ligandos monodentados, los compuestos orgánicos de boro, como por ejemplo el *trans*-2,5-dimetilborolano (**2**), el cual ha demostrado dar altos niveles de enantioselectividad en la hidroborcación de alquenos<sup>13</sup> (**Esquema 1.8**).



**Esquema 1.8**

Los inductores quirales bidentados con simetría C<sub>2</sub> han tenido un desarrollo mucho mayor que los monodentados debido, probablemente, a la facilidad con que dichos auxiliares pueden ser obtenidos a partir de precursores que están disponibles comercialmente en ambas formas enantioméricas.

Entre los derivados bidentados se destacan los de fósforo, que se han utilizado principalmente como ligandos quirales de metales de transición en una gran variedad de reacciones y cuyas estructuras se muestran en la **Figura 1.13**.

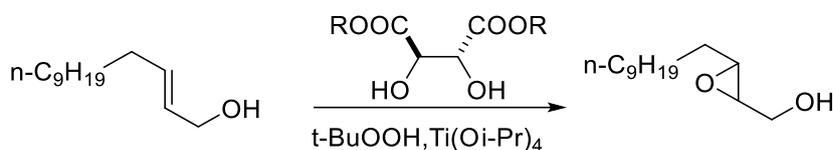
También destacan los derivados bidentados de oxígeno. Muchos de ellos pueden ser obtenidos a partir del ácido tartárico. Uno de los resultados obtenidos más significativos fue la epoxidación de Sharpless,<sup>14</sup> un proceso que no solo tiene lugar con elevados niveles de

<sup>12</sup> Hawkins, J. M.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2820-2822.

<sup>13</sup> Masamune, S.; Kim, B. M.; Peterson, J. S.; Sato, T.; Veenstra, S. J.; Imai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4549-4551.

<sup>14</sup> Katsuki, T. Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5976-5978.

inducción asimétrica, sino que también usa de manera catalítica un auxiliar que puede ser obtenido en ambas formas enantioméricas (**Esquema 1.9**).



**Esquema 1.9**

También se encuentran, aunque en menor cantidad, ejemplos de compuestos bidentados con simetría  $C_2$  derivados de nitrógeno. Esta situación puede deberse en parte a la mayor dificultad para incorporar centros quirales de nitrógeno en moléculas orgánicas. Dos de los ejemplos más sobresalientes en este campo son la síntesis de aminoácidos de Schollkopf<sup>15</sup> y la adición de agentes organolíticos a aldehídos desarrollada por Cram.<sup>16</sup>

La búsqueda de nuevos compuestos, en especial catalizadores, a través de los cuales puedan lograrse exitosamente transformaciones enantioselectivas continúa siendo el eje central de numerosas investigaciones en todo el mundo.

## 1.2. Compuestos organoestánicos en síntesis asimétrica

Los haluros e hidruros orgánicos de estaño han sido ampliamente utilizados en síntesis orgánica.<sup>17</sup> Asimismo, el desarrollo de compuestos organoestánicos quirales ha sido de interés para la utilización de los mismos en síntesis asimétrica. La quiralidad de estos compuestos puede residir en el átomo de estaño o bien puede que el átomo de estaño esté unido a un ligando quiral. Mientras que los primeros demostraron tener poca utilidad en el campo de la síntesis asimétrica debido a que rápidamente se racemizan; los haluros e hidruros orgánicos de estaño con un ligando quiral han sido evaluados como inductores quirales en gran variedad de reacciones tales como reducción de cetonas, reducción de  $\alpha$ -bromo ésteres, ciclación radicalaria de aldehídos, como catalizadores en reacciones de Diels-Alder, entre otras. Estas aplicaciones se desarrollarán en los siguientes apartados.

<sup>15</sup> Schollkopf, U.; Hartwig, W.; Groth, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 863-864.

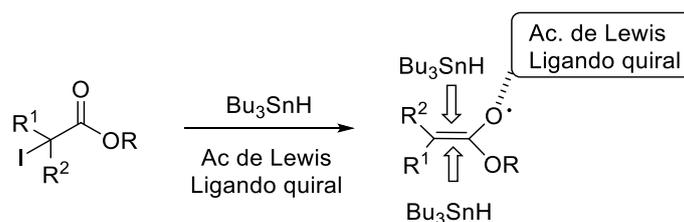
<sup>16</sup> Mazaleyra, J. P.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4585-4586.

<sup>17</sup> Pereyre, M.; Quintard, J.-P.; Rahm, A. *Tin in Organic Synthesis*, Butterworths: London **1987**.

### 1.2.1 Reacciones de reducción de $\alpha$ -bromo ésteres

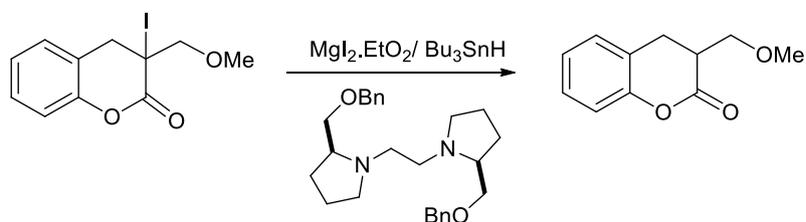
Las reacciones radicalarias son de gran importancia en síntesis orgánica. Dado que los radicales son especies muy reactivas, las reacciones de acoplamiento, de abstracción de hidrógeno ya sea de un agente o del solvente y las reacciones con oxígeno molecular en solución, ocurren rápidamente.

La importancia de las reacciones radicalarias se incrementó con el descubrimiento de que estas podían transcurrir con gran estereoselectividad.<sup>18</sup> El modo por el cual puede producirse el stereocontrol se ha abordado de dos formas: una de ellas es que un auxiliar quiral se una a un radical existente para controlar la configuración del nuevo centro estereogénico. El sustrato debe contener sitios de coordinación para el auxiliar quiral, aunque no deben unirse covalentemente. Murakata y colaboradores reportaron la reducción radicalaria enantioselectiva de una iodolactona con hidruro de tributilestaño en presencia de cantidades estequiométricas de una amina quiral y un ácido de Lewis.<sup>19</sup> En este caso, el átomo de hidrógeno es transferido a un radical quiral, formado *in situ* por acomplejamiento con el auxiliar quiral (**Esquema 1.10**).



**Esquema 1.10**

La reacción de  $\alpha$ -metoximetil- $\alpha$ -iododihidrocumarina con  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  en presencia de una diamina con simetría  $C_2$  como ligando quiral y  $\text{MgI}_2 \cdot \text{EtO}_2$  a  $-78^\circ\text{C}$ , (**Esquema 1.11**) permitió la obtención del producto de la hidrodeshalogenación con un 62% de ee.



**Esquema 1.11**

<sup>18</sup> Sibi, M. P.; Manyem, S.; Zimmerman, J. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3263-3295.

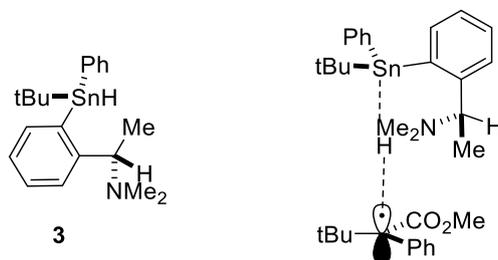
<sup>19</sup> Murakata, M.; Tsutsui, H.; Hoshino, O. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 481-482.

La otra forma de lograr estereocontrol es utilizar un agente quiral que distinga las caras enantiotópicas del radical en el estado de transición diastereoisomérico. En este caso no es requisito que el sustrato tenga sitios de coordinación para un agente o auxiliar quiral (**Esquema 1.12**).



**Esquema 1.12**

Los hidruros de estaño unidos a ligandos orgánicos quirales son donores de hidrógeno que pueden atrapar radicales proquirales enantioselectivamente, sin perder su quiralidad en condiciones de reacción radicalarias. Diferentes hidruros organoestánnicos quirales se han utilizado de esta forma para producir la hidrodeshalogenación de, por ejemplo, α-bromo ésteres y α-bromo cetonas. En algunos casos, los hidruros orgánicos de estaño generados son diastereoisómeros ya que además de estar presente el grupo quiral, el átomo de estaño está unido a cuatro grupos diferentes. El inconveniente en algunos casos es que los diastereoisómeros no son fácilmente separables, obteniéndose por esto pobres excesos enantioméricos, aun cuando se trabaje con mezclas enriquecidas en uno de los isómeros.<sup>20</sup> Metzger y colaboradores, por ejemplo, reportaron que utilizando el hidruro quiral **3** (mezcla diastereoisomérica), el cual se encuentra unido al ligando quiral 2-[(1-dimetilaminoalquil)-fenil], se redujeron α-bromoalcanoatos con un exceso enantiomérico de hasta un 25% (**Figura 1.15**).

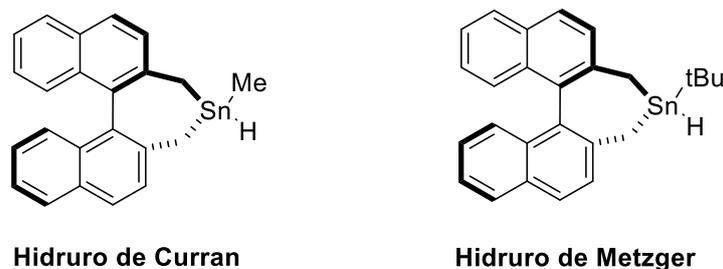


**Figura 1.15**

<sup>20</sup> Schwarzkopf, K.; Blumenstein, M.; Hayen, A.; Metzger, J. O. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 177-181.

La enantioselectividad lograda en la transferencia de hidrógeno desde el hidruro quirral a radicales proquirales es determinada por interacciones estéricas entre el donador de hidrógeno y el radical proquiral. La selectividad se ve fuertemente influenciada por los efectos estéricos de los sustituyentes unidos al centro radical.

En 1996 Curran <sup>21</sup> y Metzger <sup>22</sup> reportaron de forma independiente los primeros hidruros quirales con simetría  $C_2$ , basados en la unidad binafílica (**Figura 1.16**).



**Figura 1.16**

En la reacción de hidrodeshalogenación de una  $\alpha$ -bromo cetona, Curran obtuvo excesos enantioméricos entre 11 y 41%; los mejores resultados fueron obtenidos a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$ , usando  $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$  como iniciador radicalario y bajo atmósfera de aire.

Por su parte, Metzger obtuvo excesos enantioméricos de hasta 52% en la reducción de un  $\alpha$ -bromo éster. Este autor demostró además que las reducciones radicalarias enantioselectivas podían realizarse con cantidades catalíticas del hidruro de estaño.<sup>23</sup> Para ello utilizaron solo un 1 mol% del hidruro organoestánico y  $\text{NaCNBH}_3$  como regenerador del hidruro de estaño, aunque los excesos enantioméricos obtenidos fueron de moderados a malos.

### 1.2.2. Reducción de cetonas proquirales

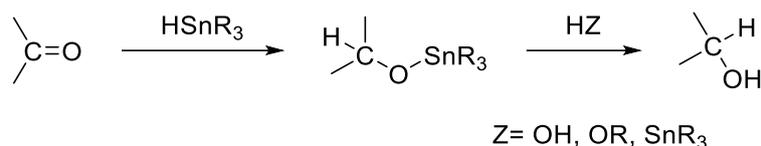
Los hidruros orgánicos de estaño han sido ampliamente utilizados como agentes reductores de aldehídos y cetonas, obteniéndose generalmente altos rendimientos del alcohol correspondiente.

La reducción de aldehídos y cetonas, involucra la adición del hidruro organoestánico al compuesto carbonílico para generar un alcoxi estannano, el cual, luego de la hidrólisis, solvólisis o hidroestannólisis, rinde el correspondiente alcohol (**Esquema 1.13**).

<sup>21</sup> Nanni, D.; Curran, D. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2417-2422.

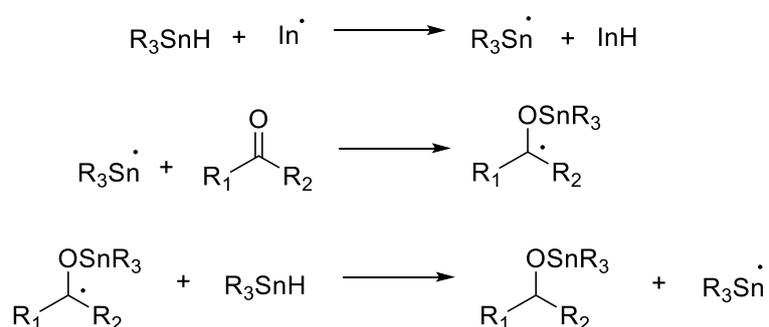
<sup>22</sup> Blumenstein, M.; Schwartzkopf, K.; Metzger, J. O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 235-236.

<sup>23</sup> Blumenstein, M.; Lemmler, M.; Hayen, A.; Metzger, J. O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 3069-3077.



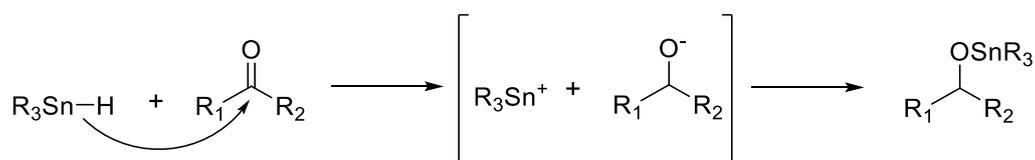
**Esquema 1.13.** Reducción de cetonas mediada por un hidruro organoestánnico.

Dos mecanismos diferentes han sido propuestos para el paso que involucra la adición del compuesto de estaño al grupo carbonilo: un mecanismo radicalario (**Esquema 1.14**) y un mecanismo iónico (**Esquema 1.15**).



**Esquema 1.14.** Mecanismo radicalario de reducción de cetonas por hidruros organoestánnicos.

Aunque el proceso de adición del estaño muchas veces ocurre espontáneamente, la reacción debe generalmente ser iniciada, y puede ocurrir a través de uno u otro mecanismo de acuerdo a las condiciones experimentales y a la naturaleza del sustrato.

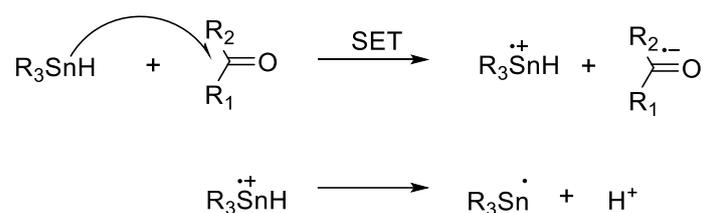


**Esquema 1.15.** Mecanismo iónico para la reducción de cetonas por hidruros organoestánnicos.

Se ha propuesto que la reducción de cetonas mediada por hidruros organoestánnicos sigue un camino radicalario si en el medio de reacción hay presentes iniciadores como el ABIN, o se expone la reacción a la luz UV. Por el contrario si la reacción se lleva a cabo en condiciones térmicas en solventes polares como el metanol, el mecanismo por el cual transcurre esta reacción es el iónico. También es favorable a este último mecanismo la

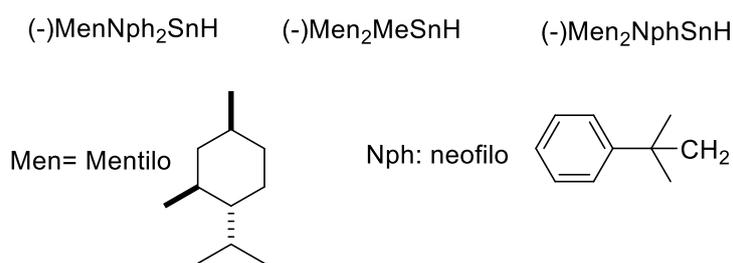
presencia de ácidos de Lewis como catalizadores o si el grupo carbonilo del sustrato a reducir es fuertemente electrofílico.

Sin embargo, Tanner y colaboradores propusieron la posibilidad de que se encuentre involucrado un proceso de transferencia electrónica (**Esquema 1.16**), ya que, de acuerdo a sus estudios, independientemente de la polaridad del solvente, cuando se encuentra presente el inhibidor radicalario *m*-dinitrobenzenu se produce al menos inhibición parcial de la reacción de reducción.<sup>24</sup> Esto se contrapone a reportes previos que sugerían que la reducción de cetonas en metanol transcurriría solo por un proceso de transferencia de hidruro.<sup>25</sup>



**Esquema 1.16.** Proceso de iniciación por transferencia electrónica

Se han llevado a cabo reducciones de cetonas proquirales utilizando hidruros en los cuales el estaño se encuentra unido a un ligando quiral como el mentilo (**Figura 1.17**).<sup>26</sup> La elección del grupo mentilo como ligando quiral cuenta con la ventaja de que, además de ser económico, puede unirse al átomo de estaño con completa estereoselectividad a través del correspondiente reactivo de Grignard.<sup>27</sup> Así, el estaño queda unido directamente a un átomo de carbono asimétrico.



**Figura 1.17**

Los tres hidruros que se muestran en la **Figura 1.17** se utilizaron en un exceso de más del 100% con respecto a la cetona a reducir (acetofenona) y ninguno demostró tener buena

<sup>24</sup> Tanner, D. D.; Diaz, G. E.; Potter, A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2149-2154.

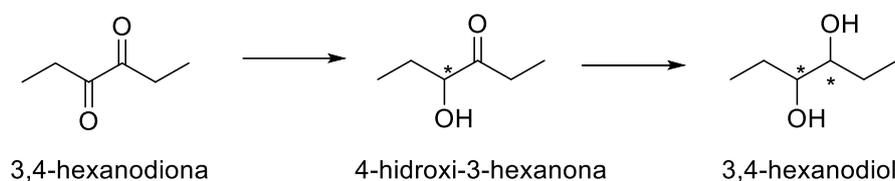
<sup>25</sup> a) Quintard, J. P.; Pereyre, M. *J. Organomet. Chem.* **1974**, *82*, 103-111. b) Leusink, A. J.; Budding, H. A.; Marsman, J. M. *J. Organomet. Chem.* **1968**, *13*, 155-162;

<sup>26</sup> a) Vitale, C. A.; Podestá, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2407-2410. b) Podestá, J. C.; Chopa, A. B.; Radivoy, G. E.; Vitale, C. A. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *494*, 11-16.

<sup>27</sup> Schumann, H.; Wassermann, B. C. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *365*, C1-C5.

*performance* en síntesis asimétrica. Solo con el hidruro de dineofil(-)-mentil estaño se logró obtener un exceso enantiomérico del 40%, mientras que con los hidruros de metildi(-)-mentil y neofildi(-)-mentil estaño las purezas ópticas obtenidas fueron solo del 8,8 y 6,6%, respectivamente.

Otros compuestos de estaño unidos a ligandos mentilo: (-)-mentiltributilestaño y hexa(-)-mentildiastannano fueron utilizados como modificadores quirales en sistemas catalíticos de platino, originando los sistemas Pt-MenSnBu<sub>3</sub> y PtMen<sub>6</sub>Sn<sub>2</sub>, respectivamente. Estos sistemas fueron estudiados en la hidrogenación enantioselectiva de 3,4-hexanodiona.<sup>28</sup> Llevando a cabo la hidrogenación en autoclave, con una presión de H<sub>2</sub> de 1MPa, variando la temperatura de 40° a 80°C, se encontró que el catalizador Pt-Men<sub>6</sub>Sn<sub>2</sub> rendía mayoritariamente el producto 4-hidroxi-3-hexanona, y que el exceso enantiomérico obtenido bajaba de 27 a 15% cuando la temperatura se elevaba de 40 a 80°C. En una segunda etapa, hidrogenando la hidroxiketona se obtuvo el diol correspondiente (**Esquema 1.17**).



**Esquema 1.17**

Los catalizadores de Pt con los modificadores organoestánnicos mostraron mayor reactividad en la hidrogenación que el sistema monometálico de Pt. Sin embargo, el exceso enantiomérico obtenido fue apenas del 25% (comparable al exceso reportado para el clásico sistema Pt-cinconidina)<sup>29</sup> en la obtención de la 4-hidroxi-3-hexanona. Dicho exceso fue mucho menor en la segunda etapa de hidrogenación, para la obtención del diol.

### 1.2.3. Ciclación radicalaria de aldehídos

En 2013 Maruoka y colaboradores reportaron la primera aplicación de un hidruro organoestánnico quiral en la ciclización radicalaria de aldehídos.<sup>30</sup>

El desarrollo de compuestos quirales de estaño para su utilización en ciclizaciones radicalarias enantioselectivas no se había reportado antes, principalmente porque el

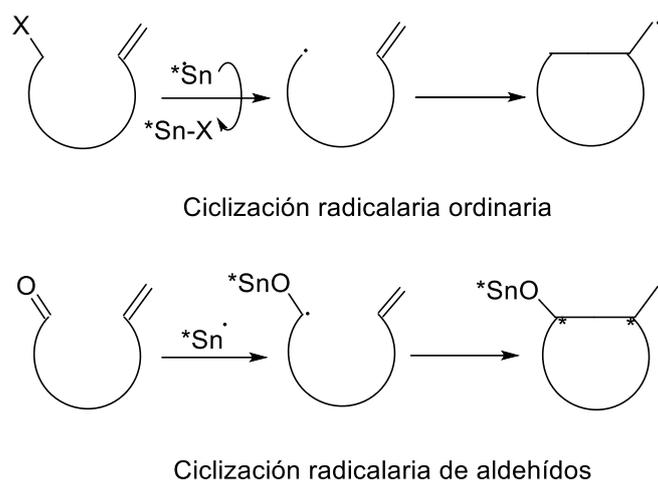
<sup>28</sup> Vetere, V., Faraoni, M. B., Podestá, J. C., Casella, M. L. *Applied Catalysis A: General*, **2012**, 445-446, 209-214.

<sup>29</sup> Zuo Liu, H., Tian, J. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2000**, 157, 217-224.

<sup>30</sup> Shirakawa, S.; Usui, A.; Kan, S. B. J.; Maruoka, K. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 916-919.

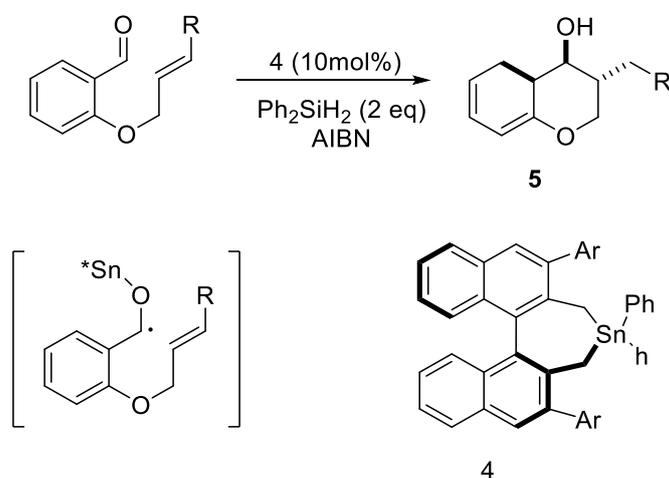
compuesto de estaño generalmente participa en la abstracción de un átomo para generar el radical en el sustrato, pero no participa en la formación de enlaces.

Estos autores lograron incrementar la participación del hidruro organoestánnico en la ciclización radicalaria de aldehídos, la cual procede vía un intermediario cetilo O-estannilado (**Esquema 1.18**). De esta forma el compuesto orgánico de estaño no solo abstrae un átomo sino que también puede formar parte del intermediario generado.



**Esquema 1.18**

La reacción puede ser promovida por cantidades catalíticas del hidruro organoestánnico en combinación con cantidades estequiométricas de un hidruro de silicio. El compuesto de estaño utilizado en este trabajo fue un hidruro quirral con simetría  $C_2$  (**4**) derivado de la unidad binafílica y fue testado en la síntesis de derivados del cromanol (**5**), compuestos que son de interés biológico (**Esquema 1.19**). Los excesos enantioméricos obtenidos fueron moderados, de entre 32 y 53%.



**Esquema 1.19**

### 1.2.4. Reacciones de Diels-Alder

La construcción de anillos de seis miembros a partir de un fragmento de cuatro átomos unidos entre sí por dobles enlaces conjugados (dieno) y un fragmento que contiene dos átomos unidos por un enlace doble o triple (dienófilo) se conoce como reacción de Diels-Alder.<sup>31</sup> La misma ocurre en forma regio y estereocontrolada para dar lugar a un anillo de seis miembros que puede tener hasta cuatro centros estereogénicos. Se ha determinado que el mecanismo de la reacción es un proceso concertado, que procede a través de un estado de transición cíclico en el cual existe la ruptura de enlaces  $\pi$  y formación de enlaces  $\sigma$ . La fuerza impulsora de la reacción es la formación de estos últimos enlaces los cuales son energéticamente más estables que los enlaces  $\pi$ .

Esta reacción posee numerosas aplicaciones y ha sido de gran utilidad para llevar a cabo la síntesis total de moléculas complejas,<sup>32</sup> así como también es de gran importancia en la industria para la síntesis de activos farmacéuticos, agroquímicos y fragancias.<sup>33</sup>

La velocidad de reacción, así como también la regio y estereoselectividad de esta cicloadición puede verse fuertemente influenciada por la presencia de ácidos de Lewis.<sup>34</sup> Se han obtenido muy buenos resultados utilizando ácidos de Lewis metálicos como catalizadores asimétricos. Los más comúnmente utilizados se basan en boro,<sup>35</sup> titanio<sup>36</sup> y aluminio.<sup>37</sup> La versión asimétrica también se puede lograr mediante el uso de organocatalizadores, pero esta área ha sido menos explorada que la anterior.

Los haluros orgánicos de estaño ( $R_nSnX_{4-n}$ ) son ácidos de Lewis débiles, cuya fuerza decrece a medida que  $n$  aumenta, y cuando el haluro varía de  $Cl > Br > I$ . El carácter de ácido de Lewis de los compuestos organoestánnicos puede ser aumentado si se une al átomo de estaño un grupo fuertemente electroatractor como el triflato. Pueden encontrarse en bibliografía diversas reacciones que han sido catalizadas por triflatos organoestánnicos. Se ha estudiado su efecto catalítico en, por ejemplo, la reacción de Mukaiyama,<sup>38</sup> la

<sup>31</sup> Diels, O.; Alder, K.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98-122.

<sup>32</sup> Nicolau, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698.

<sup>33</sup> Funel, J.-A.; Abele, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3822-3863.

<sup>34</sup> Houk, K. N.; Strozier, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4094-4096.

<sup>35</sup> a) Corey, E. J.; Loh, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8966-8967. b) Takasu, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1990**, 194-196.

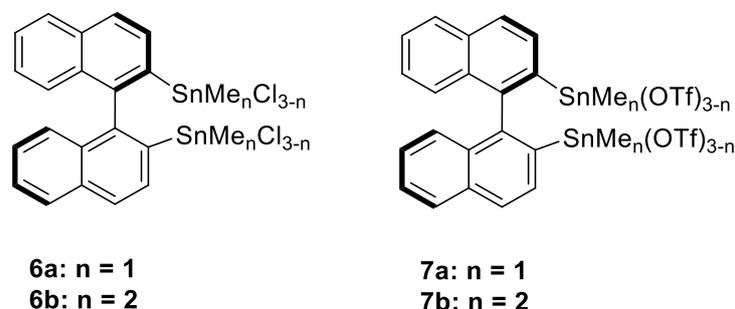
<sup>36</sup> a) Ramón, D. J.; Yus, M.; *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126-2208. b) Narasaka, K.; Iwasawa, N.; Inoue, M.; Yamada, T.; Nakashima, M.; Sugimori, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5340-5345.

<sup>37</sup> a) Bao, J.; Wulff, W. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3814-3815. b) Hashimoto, S.; Komeshima, N.; Koga, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 437-438.

<sup>38</sup> Sato, T.; Otera, J.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 901-902.

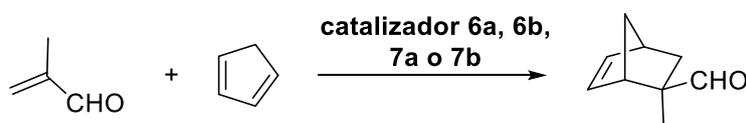
anulación de Robinson,<sup>39</sup> en reacciones de formación de enlaces C-C<sup>40</sup> y en la síntesis de dimetilcarbamato a partir de CO<sub>2</sub> y metanol.<sup>41</sup>

Por otro lado, la síntesis de catalizadores del tipo 1,1'-binaftil-2,2'-bismetálicos es de gran interés por varias razones. En primer lugar por su similitud con el ligando quiral BINAP, con el cual se han logrado excelentes resultados en síntesis asimétrica; en segundo lugar, el centro catalítico metálico se encuentra directamente unido a la estructura binaftílica, por lo cual el sustrato es activado en un ambiente quiral cercano a diferencia de los complejos metálicos de BINOL clásicos. Por último, por ser bimetálico, se podría comportar como un catalizador bidentado. Hagiwara y colaboradores sintetizaron el compuesto 2,2'-bis-(clorodimetilestannil)-1,1'-binaftilo y 2,2'-bis-(diclorometilestannil)-1,1'-binaftilo (compuestos **6a** y **6b**, **Figura 1.18**).



**Figura 1.18**

Se evaluó la actividad catalítica como ácidos de Lewis quirales de estos cloruros orgánicos de estaño, en la reacción asimétrica de Diels-Alder entre metacroleína y ciclopentadieno (**Esquema 1.20**).<sup>42</sup>



**Esquema 1.20**

La actividad catalítica de estos compuestos resultó tan baja que fue necesario utilizarlos en cantidades estequiométricas para que la conversión fuera completa. Los excesos

<sup>39</sup> Sato, T.; Wakahara, Y.; Otera, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1581-1584.

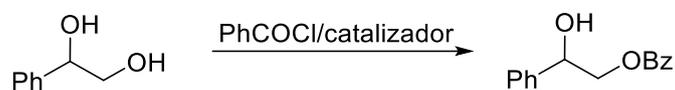
<sup>40</sup> An, D.L.; Peng, Z.; Orita, A.; Kurita, A.; Man-e, S.; Ohkubo, K.; Li, X.; Fukuzumi, S.; Otera J. *Chem.-Eur. J.* **2006**, *12*, 1642-1647.

<sup>41</sup> Svec, P.; Olejník, R.; Padelková, A.; Ruzicka, A.; Plasseraud, L. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *708-709*, 82-87.

<sup>42</sup> Hoshi, T.; Shionoiri, H.; Katano, M.; Suzuki, T.; Hagiwara, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2167-2175.

enantioméricos obtenidos fueron muy bajos, solo un 12% para el isómero mayoritario *exo*. Con el fin de aumentar los excesos enantioméricos y con la expectativa de que la actividad catalítica fuera mejor, los autores testearon los derivados tríflicos **7a** y **7b**. En efecto, con solo un 10mol% de catalizador la reacción fue notablemente acelerada. Sin embargo, el exceso enantiomérico fue prácticamente despreciable, siendo de solo un 2% para el isómero mayoritario *exo*.

La actividad como catalizadores asimétricos de los compuestos organoestánnicos **6a**, **6b**, **7a** y **7b** fue también reportada en la acilación asimétrica del 1-fenil-1,2-etanodiol (**Esquema 1.21**). Si bien los compuestos de estaño pudieron utilizarse en cantidades catalíticas obteniéndose muy buenos rendimientos y regioselectividad; la inducción asimétrica de estos catalizadores fue nuevamente muy baja.



**Esquema 1.21**

### 1.3. Compuestos orgánicos de boro en síntesis asimétrica

Los compuestos orgánicos de boro han tenido un importante papel en el desarrollo de la síntesis asimétrica moderna.<sup>43</sup> De hecho, la primera síntesis asimétrica no enzimática con la que se obtuvieron altos niveles de estereoselectividad fue la hidroboración del *cis*-2-buteno con diisopinocafeil-borano, la cual fue reportada por Brown y Zweifel hace poco más de 50 años.<sup>44</sup> Desde entonces, diversos compuestos de boro han sido desarrollados y aplicados en varios procesos asimétricos como reacciones aldólicas,<sup>45</sup> reducciones asimétricas,<sup>46</sup> alilación de aldehídos<sup>47</sup> y reacciones de Diels-Alder,<sup>48</sup> entre otros.

La eficacia que han tenido estos compuestos en muchas reacciones asimétricas puede ser explicada, en parte, por el pequeño tamaño relativo del átomo de boro lo cual le permite, a cualquier ligando quiral unido a él, tener más influencia sobre la energía del estado de transición que cualquier otro sistema. Uno de los complejos de boro más utilizados en este campo son las oxazaborolidinas, caracterizadas primeramente por Itsuno y Corey. Pero también existen ésteres y ácidos borónicos que han sido ampliamente utilizados en síntesis

<sup>43</sup> Brown, H. C.; Ramachandran, P. V.; *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 201-212.

<sup>44</sup> Brown, H. C.; Zweifel, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 486-487.

<sup>45</sup> Cowden, C. J.; Paterson, I. *Org. React.* **1997**, 51, 1-200.

<sup>46</sup> Corey, E. J.; Helal, C. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1986-2012.

<sup>47</sup> a) Roush, W. R.; Hoong, L. K.; Palmer, M. A. J.; Park, J. C. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4109-4117.

<sup>48</sup> Ishihara, K.; Gao, Q.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10412-10413.

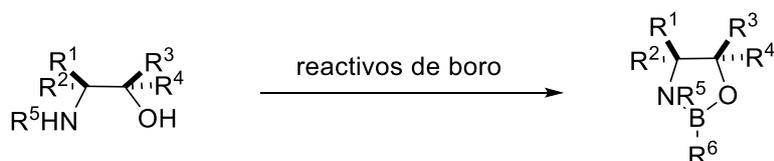
asimétrica, ya sea como ligandos quirales en reacciones catalizadas por metales o bien como ácidos de Lewis, debido a que el átomo de boro posee un orbital p vacío.

Generalmente, los compuestos clásicos de boro utilizados como ácidos de Lewis, tales como  $BX_3$  ( $X = F, Cl, Br, OCOR, OTf$ ), se utilizan en cantidades estequiométricas y en condiciones anhidras, ya que la presencia de al menos una pequeña proporción de agua causa una rápida descomposición o desactivación de estos promotores. Estos problemas pueden ser sorteados con compuestos arilborónicos. Los ácidos borónicos y diborónicos actúan también como ácidos de Brønsted.

Los aspectos más importantes de la utilización de compuestos de boro en síntesis asimétrica son desarrollados a continuación.

### 1.3.1. Oxazaborolidinas

Las oxazaborolidinas (OXB) han demostrado ser una herramienta muy útil en síntesis asimétrica. La mayoría de ellas se preparan a partir de 1,2-aminoalcoholes y borano, ácidos borónicos sustituidos, trimetilboroxina o trimetilborato (**Esquema 1.22**).



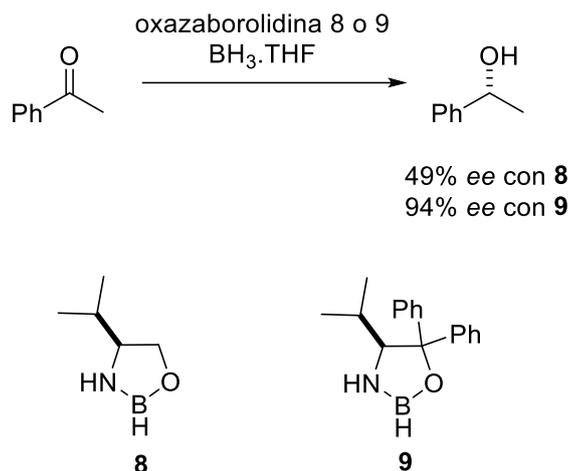
Reactivos de boro:  $BH_3$ -THF,  $(MeBO)_3$ ,  $n-BuB(OH)_2$   
 $PhB(OH)_2$  o  $B(OMe)_3$

$R^1, R^2, R^3, R^4$ : H, alquil o aril;  $R^5$ : H o alquil;  $R^6$ : H, Me, n-Bu, Ph o OMe

**Esquema 1.22**

Entre los primeros resultados que se obtuvieron utilizando oxazaborolidinas en cantidades estequiométricas se encuentra el trabajo de Itsuno y colaboradores,<sup>49</sup> donde se demostró que la acetofenona podía ser reducida por la oxazaborolidina **8** o **9** (**Esquema 1.23**), empleando una relación de aminoalcohol : borano de 1:2.

<sup>49</sup> Hirao, A.; Itsuno, S.; Nakahama, S.; Yamazaki, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 315-317.

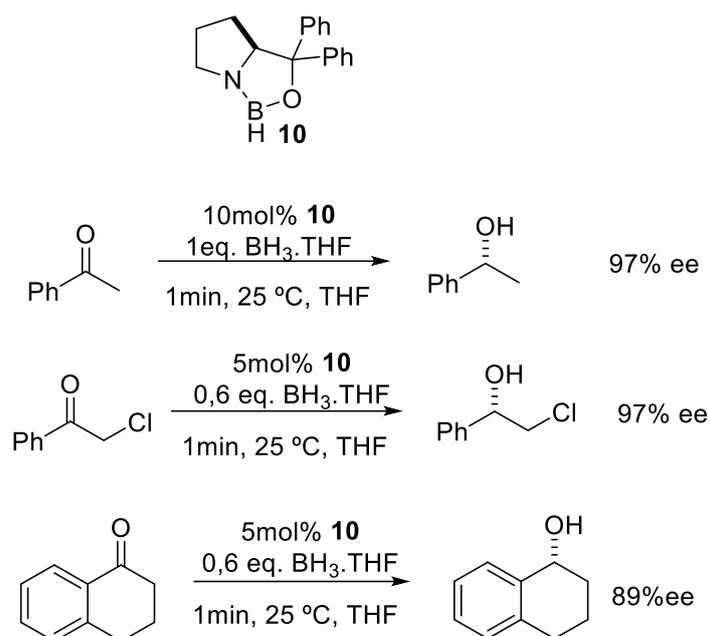


Esquema 1.23

Esto implica que un equivalente de oxazaborolidina y un equivalente de borano están presentes en el estado de transición. La oxazaborolidina **9** que deriva de un aminoalcohol terciario [(S)-(-)-2-amino-1,1-difenil-3-metilbutanol] mostró ser más eficiente en la reacción de reducción. La reducción asimétrica de fenil alquil cetonas con este sistema procedió con gran estereoselectividad, rindiendo alcoholes cuyos excesos enantioméricos variaron entre 94 a más del 99%. Sin embargo, la reducción de cetonas dialquílicas no simétricas rindió alcoholes con menor enantioselectividad (55-78%).

En 1987, Corey, Bakshi y Shibata <sup>50</sup> demostraron que la reducción enantioselectiva de cetonas se podía lograr utilizando cantidades catalíticas de oxazaborolidinas. Mostraron que la reducción de acetofenona transcurría lentamente cuando se colocaba en el medio de reacción solo  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  y que, por su parte, la oxazaborolidina sola no producía reacción. Sin embargo, combinados reducían la acetofenona en un minuto a temperatura ambiente. Utilizando solo un 2,5 mol% de la oxazaborolidina y cantidades estequiométricas de  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  aún se obtenían excelentes resultados. En el mismo trabajo, las oxazaborolidinas derivadas del aminoácido prolina fueron identificadas como catalizadores asimétricos adecuados para la reducción de una gran variedad de cetonas (**Esquema 1.24**). Esta catálisis se conoce comúnmente como catálisis CBS en honor a sus autores originales.

<sup>50</sup> Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.



Esquema 1.24

Corey también observó que las oxazaborolidinas B-alquiladas son más estables al aire y a la humedad, además de presentar en algunos casos mejor selectividad (**Figura 1.19**).<sup>51</sup>

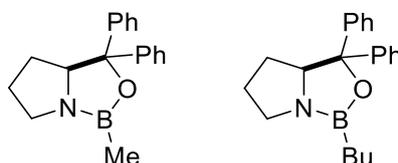
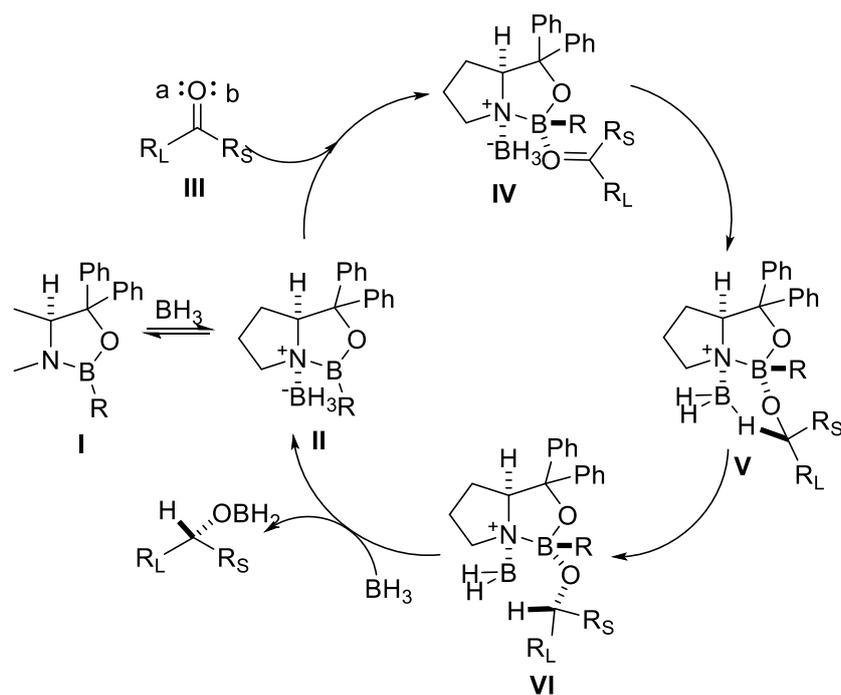


Figura 1.19. Oxazaborolidinas B-alquiladas.

Aprovechando la eficiencia de estos catalizadores, fueron desarrolladas numerosas rutas sintéticas para la obtención de compuestos de gran importancia, cuyo paso clave era una reducción asimétrica. Entre ellos se encuentran oxiranos, fluoxetina, y ginkgólidos, entre otros.

El ciclo catalítico propuesto para fundamentar el accionar de este sistema comienza con la interacción reversible entre el borano y el N de la oxazaborolidina **I** que actúa como una base de Lewis (**Esquema 1.25**).

<sup>51</sup> Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C. P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.



**Esquema 1.25.** Ciclo catalítico propuesto para el accionar de las oxazaborolidinas

El producto formado en esta interacción (II) aumenta la reactividad del  $\text{BH}_3$  como donador de hidrógeno y, además, aumenta el carácter de ácido de Lewis del átomo de boro que forma parte del anillo de la oxazaborolidina. Este último se coordina con el par de electrones más accesible estéricamente del oxígeno carbonílico de la cetona (par de electrones **b** de la cetona III, siendo  $\text{R}_s$  el sustituyente menos voluminoso), dando lugar a la formación del intermediario clave IV. Esta forma de interacción minimiza las interacciones desfavorables entre la OXB y la cetona y alinea al carbono carbonílico electrónicamente deficiente y al borano coordinado para lograr una transferencia de hidruro estérica y electrónicamente favorable. El hidrógeno es transferido desde el borano coordinado al nitrógeno a través de un intermediario cíclico de seis miembros (V). Finalmente, el catalizador es regenerado por descomposición del producto VI mediante un exceso de borano.

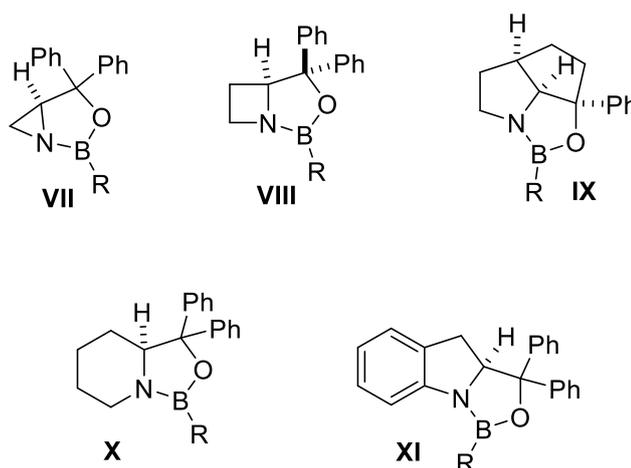
Desde la primera publicación sobre catálisis CBS han sido reportadas diversas modificaciones y mejoras. Las mismas se pueden agrupar de la siguiente forma:

1) Variaciones en el anillo de oxazaborolidina: luego del descubrimiento de la alta enantioselectividad lograda con las oxazaborolidinas derivadas de prolina, fueron sintetizadas y aplicadas otras oxazaborolidinas bicíclicas (**Figura 1.20**). Caben destacar las derivadas de aziridina (VII)<sup>52</sup> y azetidina (VIII),<sup>53</sup> con las que se obtuvieron muy buenos

<sup>52</sup> Willems, J. G. H.; Dommerholt, F. J.; Hammink, J. B.; Vaarhost, A. M.; Thijs, L.; Zwaneburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 603-606.

<sup>53</sup> Rama Rao, A. V.; Gurjar, M. K.; Kaiwar, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 859-862.

excesos enantioméricos. La oxazaborolidina tricíclica (**IX**)<sup>54</sup> se encuentra entre las más efectivas, logrando una excelente enantioselectividad en la reducción de acetofenona (98% ee) y otros sustratos. Los catalizadores con anillos más flexibles (**X**) demostraron una menor enantioselectividad.<sup>55</sup> Los resultados obtenidos con el catalizador (**XI**) revelan que la enantioselectividad no se ve afectada por la disminución del carácter de base de Lewis del nitrógeno endocíclico debido a la conjugación de este con el anillo aromático (96% de ee para la reducción de acetofenona).



**Figura 1.20.** Diferentes oxazaborolidinas cíclicas

El interés de utilizar las oxazaborolidinas a gran escala en la industria ha llevado al desarrollo de amino alcoholes enantioméricamente puros más económicos como el *cis*-1-amino-2-indanol<sup>56</sup> (sintetizado en cuatro pasos partiendo de indeno) y un amino alcohol derivado del  $\alpha$ -pineno.<sup>57</sup> La reducción de la acetofenona con las oxazaborolidinas sintetizadas a partir de estos amino alcoholes procedió con buena enantioselectividad (86 y 94% ee, respectivamente).

2) Variaciones en los sustituyentes carbinol: originalmente la oxazaborolidina desarrollada por Corey presentaba sustituyentes *gem* difenilos. Se estudió el efecto en la variación de estos sustituyentes, encontrándose que un grupo más voluminoso como el  $\beta$ -naftilo produce un ligero aumento en la enantioselectividad.<sup>58</sup> Sin embargo, con grupos aromáticos *o*-sustituídos tales como  $\alpha$ -naftil, *o*-tolil, *o*-anisil, que son más voluminosos aún, se obtienen enantioselectividades considerablemente menores. Al sustituir los fenilos por grupos *n*-alquilo como *n*-butilo, el efecto catalítico decae notablemente (**Tabla 1.2**).<sup>45</sup>

<sup>54</sup> Corey, E. J.; Chen, C. -P.; Reichard, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5547-5550.

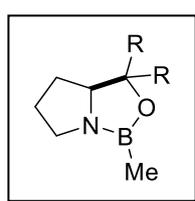
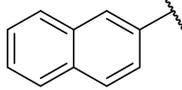
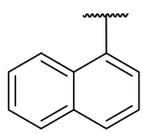
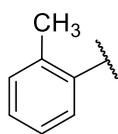
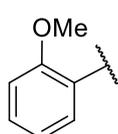
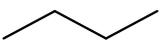
<sup>55</sup> Rama Rao, A. V.; Gurjar, M. K.; Sharma, P. A.; Kaiwar, V. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2341-2344.

<sup>56</sup> a) Belluci, C. M.; Bergamini, A.; Cozzi, P. C.; Papa, A.; Tagliavini, E.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 895-902. b) Di Simone, B.; Savoia, D.; Tagliavini, E.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 301-306. c) Hong, Y.; Gao, Y.; Nie, X.; Zepp, C. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6631-6634.

<sup>57</sup> Masui, M.; Shiori, T. *Synlett* **1996**, 49-50.

<sup>58</sup> Corey, E. J.; Link, J. O. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 6275-6278.

**Tabla 1.2.** Efecto de la variación del sustituyente sobre la enantioselectividad

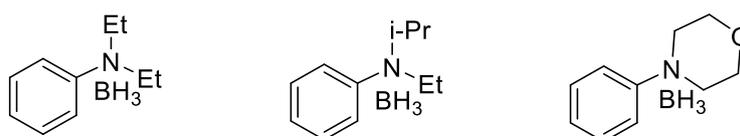
R	ee%
	
	97
	98
	62
	76
	28
	55

3) Variaciones en el sustituyente unido al átomo de boro: tal como se mencionó anteriormente, las oxazaborolidinas con un grupo alquílico (R) unido al átomo de boro heterocíclico no solo demostraron ser más estables que aquellas en las que el átomo de boro se encuentra unido a hidrógeno, sino que fue posible obtener en muchos casos mejores enantioselectividades. El grupo R unido al átomo de boro heterocíclico juega un papel fundamental en la determinación de la selectividad de coordinación del catalizador con uno de los pares de electrones libres de la cetona, debido a las interacciones estéricas entre R y los sustituyentes del grupo carbonilo. Se han unido diferentes grupos al boro, tales como grupos alquilo, 3-fenil propilo, alilos, entre otros.<sup>59</sup> La conclusión obtenida de este procedimiento es que el grupo R óptimo para la reducción enantioselectiva depende de la estructura del sustrato a reducir.

4) Variación del agente reductor estequiométrico: Además del  $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ , se han utilizado ampliamente otros agentes reductores de boro, entre ellos se encuentran el borano-dimetilsulfuro (BMS) y el catecolborano (CB). Este último permitió que la reacción de reducción se lograra a temperaturas tan bajas como  $-126\text{ }^\circ\text{C}$ , en solventes no coordinantes

<sup>59</sup> a) Helal, C. J.; Magriotis, P. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10938-10939. b) Corey, E. J.; Link, J. O. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4141-4144. c) Corey, E. J.; Yi, K. Y.; Matsuda, S. P. T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2319-2322.

como DCM o tolueno con muy buenos ee.<sup>60</sup> Sin embargo, todos estos agentes cuentan con varias desventajas como, por ejemplo, la baja concentración y estabilidad del BH<sub>3</sub>.THF y la alta volatilidad, inflamabilidad y olor desagradable del BMS. Además, Matos y colaboradores demostraron que hay especies de borohidruro que son añadidas al BH<sub>3</sub>.THF comercial como estabilizadores que participan en la reducción no selectiva de cetonas o interactúan con el catalizador disminuyendo el efecto enantioselectivo del mismo en las reacciones de reducción. De hecho, la reducción de la acetofenona con BH<sub>3</sub>.THF comercial estabilizado con 0,005M de NaBH<sub>4</sub> (pureza > al 98%), en presencia de un 5 mol% de OXB a temperatura ambiente rinde el 1-feniletanol con un 65% de ee, mientras que la misma reducción utilizando BH<sub>3</sub>.THF no estabilizado provee el alcohol con un 95% de ee.<sup>61</sup> En este sentido, los complejos amino-borano resultan ser útiles para superar los citados inconvenientes de los boranos tradicionalmente usados (**Figura 1.21**). Tales complejos amino-borano no solo han permitido obtener excelentes ee, sino que además presentan la ventaja de ser solubles en la mayoría de los solventes comúnmente utilizados en alta concentración y presentan baja sensibilidad al aire o la humedad.<sup>62</sup>



**Figura 1.21.** Complejos amino-borano

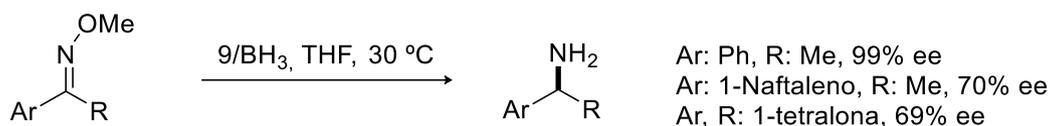
5) Variaciones en la formación de oxazaborolidinas: la pureza del catalizador es esencial para lograr altas enantioselectividades y reproducibilidad en la reducción de cetonas. Por este motivo, se investigaron formas de lograr la obtención de oxazaborolidina pura sin necesidad de un paso de purificación posterior. La primera generación de oxazaborolidinas se llevó a cabo calentando el amino alcohol con tres equivalentes de BH<sub>3</sub>.THF, seguido de sublimación. Posteriormente, fue desarrollado un procedimiento más conveniente que consistía en calentar a reflujo el amino alcohol con BH<sub>3</sub>.Me<sub>2</sub>S en tolueno, en un equipo con trampa de Dean-Stark, durante 17 horas para luego remover el solvente con vacío sin realizar posteriores purificaciones. Las OXB con grupos alquilo o arilo unidos al átomo de boro heterocíclico son preparadas fácilmente calentando una solución del amino alcohol con el correspondiente ácido borónico o boroxina en tolueno durante 12 a 24 horas removiendo el agua formada por el agregado de molecular sieves al medio de reacción.

<sup>60</sup> Corey, E. J.; Bakshi, R. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 611-614.

<sup>61</sup> Nettles, S. M.; Matos, K.; Burkhardt, E. R.; Rouda, D. R.; Corella, J. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67,2970-2976.

<sup>62</sup> a) Huertas, R.; Corella, J. A.; Soderquist, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4435-4437. b) Salunkhe, A. M.; Burkhardt, E. R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1523-1526.

Si bien las OXB han encontrado su mayor aplicación en la reducción de cetonas proquirales, también se han aplicado en la reducción de, por ejemplo, cetimidias y cetoximas. Itsuno y colaboradores publicaron la reducción asimétrica exitosa de cetoxima O-alkil éteres utilizando 1,2 eq. de la oxazaborolidina **9**, generada *in situ* a partir de (S)-difenilvalinol y un exceso de BH<sub>3</sub>.THF, produciendo las correspondientes aminas en un 69-99% ee (**Esquema 1.26**).<sup>63</sup>



**Esquema 1.26**

Por otro lado, en la reducción asimétrica de cetimidias, no se han logrado buenos resultados. Esto puede atribuirse a la baja electrofilicidad que presenta el carbono de la imina y al rápido equilibrio que existen entre los isómeros *E* y *Z*. Además, la mayoría de los ácidos de Lewis quirales, incluyendo las oxazaborolidinas, son atrapados por el nitrógeno básico de la imina o por la amina producto, disminuyendo así el efecto catalítico de estos compuestos.

### 1.3.2. Ácidos y ésteres borónicos

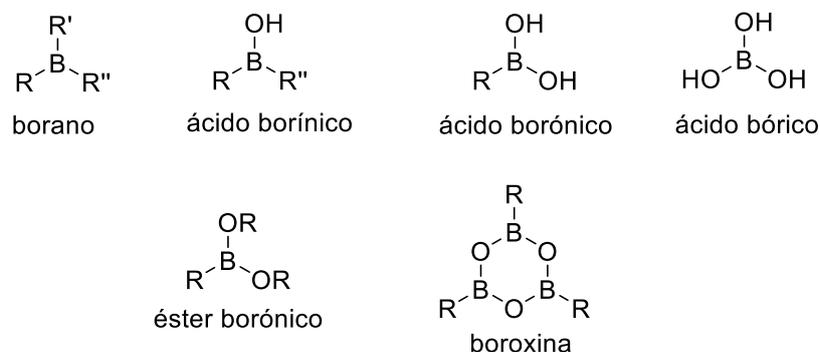
Estructuralmente, los ácidos borónicos contienen un átomo de boro trivalente unido a una porción orgánica (alquílica o arílica) y a dos grupos hidroxilos que completan las valencias restantes del átomo de boro. Esto le confiere a los mencionados compuestos, propiedades como ácidos de Lewis, lo cual sumado a su estabilidad y fácil manipulación los convierten en atractivos intermediarios sintéticos.

La reactividad y propiedades de los ácidos borónicos son altamente dependientes de la naturaleza del grupo orgánico unido directamente al átomo de boro. De esta forma, estos compuestos pueden ser clasificados como ácidos alquil, alquenil, alquinil y aril borónicos.

Los ácidos borónicos, los cuales no existen en la naturaleza, provienen de la segunda oxidación del borano. La oxidación final de estos compuestos rinde los ácidos bóricos, los cuales son relativamente benignos para el medio ambiente. Este hecho junto con la baja toxicidad hace que los ácidos borónicos sean considerados “compuestos verdes”. Sin embargo, presentan la desventaja de ser sólidos que tienden a existir como una mezcla de

<sup>63</sup> Itsuno, S.; Nakano, M.; Miyazaki, K.; Masuda, H.; Ito, K.; Hirao, A.; Nakahama, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2039-2044.

anhídridos oligoméricos, en especial la boroxina cíclica de seis miembros (**Figura 1.22**). Por esta razón, el uso como intermediarios sintéticos de los correspondientes ésteres borónicos, es con frecuencia preferido. Debido a la pérdida de la capacidad de formación de puente de hidrógeno de los grupos hidroxilo, los ésteres son menos polares y más fáciles de manipular.



**Figura 1.22**

La utilización de derivados de ácidos borónicos como ácidos de Lewis para la activación de compuestos carbonílicos, se encuentra entre las primeras aplicaciones como catalizadores de esta clase de compuestos. Reacciones como la ciclación enantioselectiva de Diels-Alder y hetero Diels-Alder, así como la reacción aldólica de Mukaiyama y reducciones enantioselectivas de cetonas han sido catalizadas por esta clase de compuestos, obteniéndose excelentes excesos enantioméricos.<sup>64</sup>

### 1.3.2.1 Boronatos quirales como ácidos de Lewis en transformaciones enantioselectivas

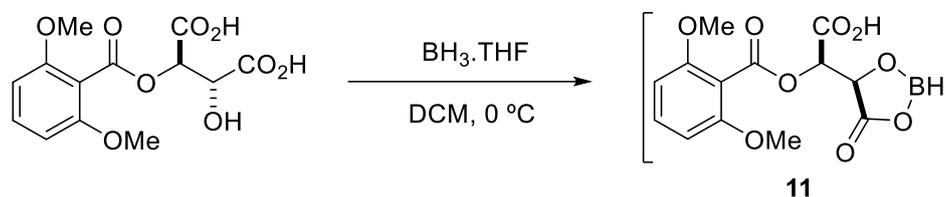
Cicloaddición de Diels-Alder: Una gran variedad de compuestos orgánicos de boro, tales como oxazaborolidinas, aciloxiboranos, ésteres borónicos, entre otros, se han utilizado ampliamente como catalizadores ácidos de Lewis de la cicloaddición de Diels-Alder.

En 1988, Yamamoto y colaboradores sintetizaron *in situ* el aciloxiborano (CAB) **11** a partir de ácido monoacil tartátrico y borano (**Esquema 1.27**).<sup>65</sup> Éste demostró ser un excelente catalizador asimétrico para la reacción de Diels-Alder entre ciclopentadieno y metacroleína o ácido acrílico. La reacción con este último merece especial atención, ya que el ácido acrílico generalmente no es un buen componente en la reacción de Diels-Alder. El hecho de que la

<sup>64</sup> Hall, D. G. (Ed.), *Boronic Acids: Preparation, Applications in Organic Synthesis and Medicine*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

<sup>65</sup> Furuta, K.; Miwa, Y.; Iwanaga, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6254-6255.

reacción procede catalíticamente y con buena enantioselectividad, demuestra el rápido intercambio del aciloxiborano entre el producto de cicloadición con el grupo carboxílico del ácido acrílico que permanece sin reaccionar.



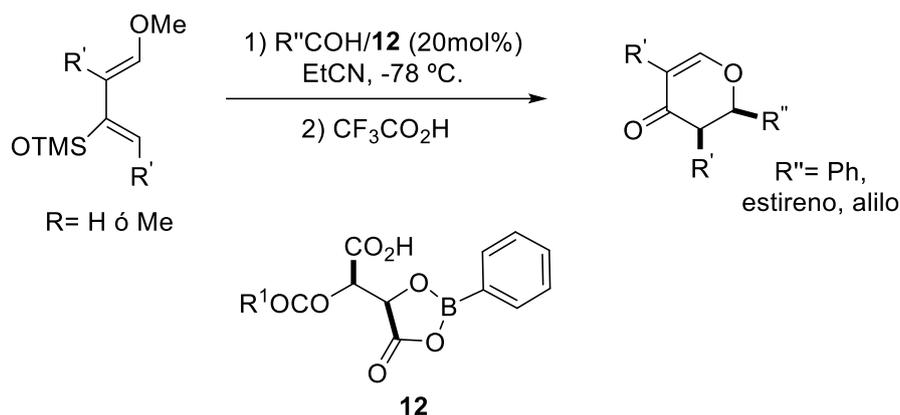
**Esquema 1.27**

Las cicloadiciones de Diels-Alder catalizadas por CAB siguen la siguiente tendencia: los sustituyentes en el carbono  $\alpha$  aumentan la enantioselectividad conseguida en la reacción (por ejemplo, acroleína vs metacroleína); mientras que si hay sustituyentes en  $\beta$  la enantioselectividad disminuye. En cambio, si un dienófilo tiene sustituyentes en  $\alpha$  y en  $\beta$ , se obtiene el producto con alta enantioselectividad, como es el caso de la reacción entre 2-metil crotonaldehído y ciclopentadieno (90% ee; *exo:endo*= 97:3).

Otra aplicación interesante de esta clase de catalizadores es la reacción de hetero Diels-Alder. La reacción a temperatura ambiente entre un derivado del ácido tartárico y un ácido arilborónico rinde el aciloxiborano (**12**), el cual está B-alkilado (**Esquema 1.28**). El catalizador **12** es más estable al aire y la humedad que **11** y puede ser almacenado en contenedores cerrados a temperatura ambiente.

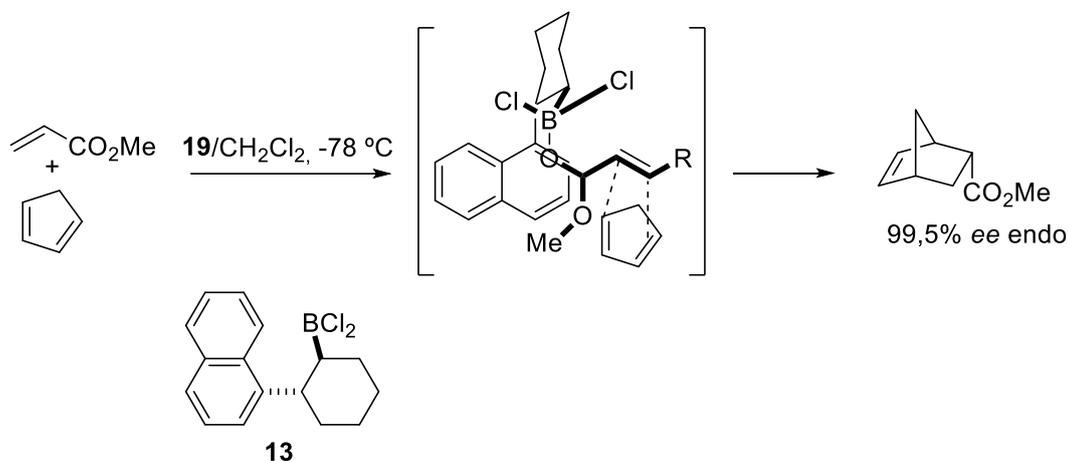
Si bien los excesos enantioméricos obtenidos con **12** son en general menores que con **11**, es un excelente catalizador para la reacción de hetero Diels-Alder entre el dieno de Danishefsky y distintos aldehídos.<sup>66</sup> La inducción asimétrica de este catalizador depende de la estructura del ácido borónico. En general, cuanto más voluminoso es el ácido fenilborónico, mejor inducción asimétrica ejerce sobre el curso de la reacción.

<sup>66</sup> a) Gao, Q.; Ishihara, K.; Maruyama, T.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 979-988. b) Gao, Q.; Maruyama, T.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 1951-1952.



Esquema 1.28

Por otra parte, Hawkins y colaboradores reportaron la síntesis y eficiencia como ácido de Lewis quiral del alquildicloro borano (**13**) en el mismo tipo de reacción.<sup>67</sup> Los autores fueron capaces de aislar por primera vez el complejo molecular que forman el dienófilo (metil crotonato) y el catalizador quiral (**Esquema 1.29**). Esta estructura permitió predecir por cuál cara el dieno se acerca al dienófilo, ya que la otra cara resulta inaccesible debido a interacciones  $\pi$ - $\pi$  que involucran a la unidad náfílica de **13**. Esta es la clave del estereocontrol.



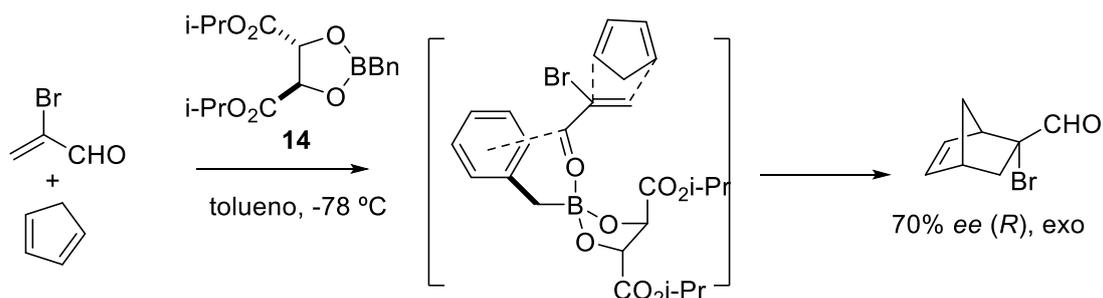
Esquema 1.29

Por su parte, el éster borónico derivado de un tartrato quiral (**14**) fue especialmente efectivo en la reacción entre  $\alpha$ -bromoacroleína y ciclopentadieno.<sup>68</sup> El estado de transición a través del cual este catalizador direcciona la formación de un producto sobre el otro, es aquel en el que la  $\alpha$ -bromoacroleína y las dos unidades éster del tartrato ocupan la posición

<sup>67</sup> a) Hawkins, J. M.; Loren, S.; Nambu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1657-1660. b) Hawkins, J. M.; Loren, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7794-7795

<sup>68</sup> Loh, T.-P.; Wang, R.-B.; Sim, K.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2989-2992.

axial con respecto a la unidad dioxoborolina (**Esquema 1.30**). Este estado de transición es estabilizado por una interacción dipolo-dipolo entre el carbono carbonílico de la  $\alpha$ -bromoacroleína y el oxígeno carbonílico de la unidad éster más próxima. Dicho efecto estabilizador junto con la interacción atractiva  $\pi$  básica del anillo bencílico y  $\pi$  ácida del dienófilo en la conformación *s-cis*, ancla al dienófilo en esta conformación. El dieno se aproxima por la cara menos impedida, dando el producto de cicloadición con buena enantioselectividad.



Esquema 1.30

En general, los ésteres borónicos son ácidos de Lewis de actividad moderada por lo que se han realizado varios esfuerzos a fin de incrementar la capacidad de este tipo de compuestos para actuar como ácidos de Lewis. Yamamoto e Ishihara desarrollaron ésteres borónicos (**Figura 1.23**), cuya acidez de Lewis se ve incrementada por la asistencia de un ácido de Brönsted.<sup>69</sup> La presencia de estos catalizadores permitió obtener el producto de cicloadición entre  $\alpha,\beta$ -enales  $\alpha$  sustituidos y dienos con selectividad *exo* y alta enantioselectividad.

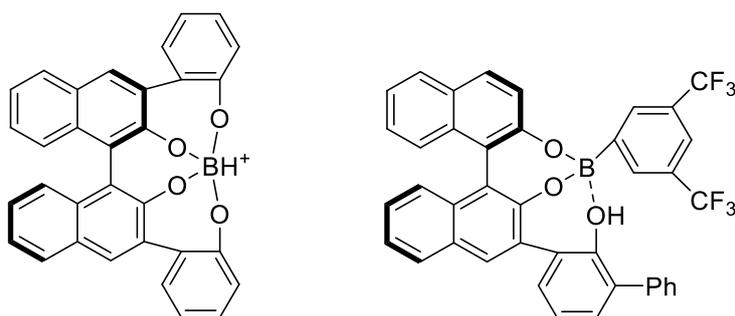


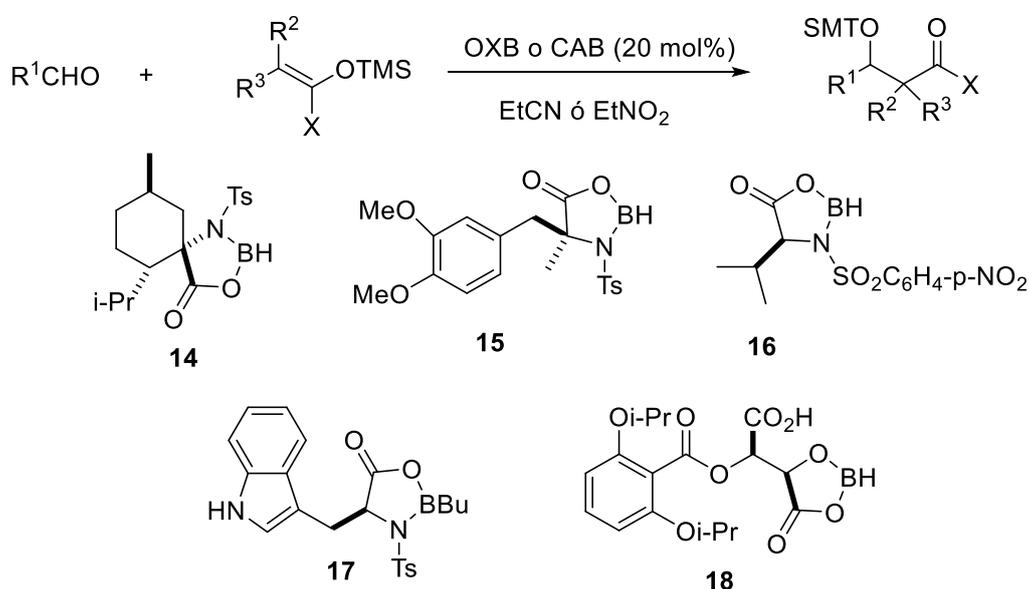
Figura 1.23

Adición aldólica de Mukaiyama: la adición nucleofílica de éteres enólicos de silicio a un aldehído, catalizada por ácidos de Lewis, es conocida con este nombre. El producto de esta

<sup>69</sup> Ishihara, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1561-1562.

reacción es un 1,3-cetol.<sup>70</sup> Entre los catalizadores comúnmente utilizados se encuentran el trifluoruro de boro y el cloruro de titanio. Versiones asimétricas de esta adición se han llevado a cabo utilizando compuestos de boro como las oxazaborolidinas y los aciloxiboranos (**Esquema 1.31**).

Masamune y colaboradores reportaron que la enantioselectividad obtenida con las oxazaborolidinas en esta reacción se mejoraba notablemente si dichos complejos eran preparados a partir de glicinas arilsulfonamidas  $\alpha,\alpha$  sustituidas (OXB **14** y **15**).<sup>71</sup> Posteriormente, Kiyooka y colaboradores demostraron que la versión catalítica de la adición de Mukaiyama puede ser considerablemente mejorada con el derivado N-*p*-nitrobenzensulfónico **16**.<sup>72</sup>



**Esquema 1.31**

Corey y colaboradores emplearon a la OXB **17** para realizar este tipo de adición. Sin embargo, se necesitó más de 20mol% de **17** para rendir el producto de la adición aldólica con buen rendimiento.<sup>73</sup>

El aciloxiborano **18** también es un excelente catalizador en la adición de Mukaiyama de silileno éteres de cetonas aquirales a diferentes aldehídos, siendo posible utilizar 10-20 mol% de **18** sin afectar la enantioselectividad.<sup>74</sup>

<sup>70</sup> Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Banno, K. *Chem. Lett.* **1973**, 1011-1014.

<sup>71</sup> a) Parmee, E. R.; Hong, Y.; Tempkin, O.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3553-3556. b) Parmee, E. R.; Tempkin, O.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9365-9366.

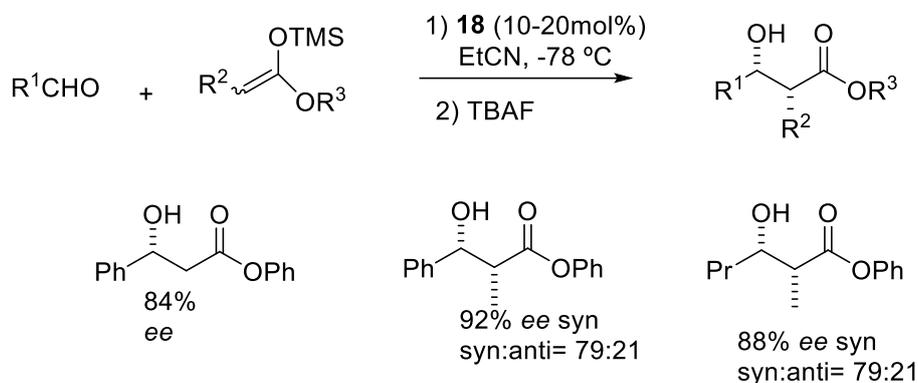
<sup>72</sup> Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Kume, K. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4927-4930.

<sup>73</sup> Corey, E. J.; Cywin, L. C.; Roper, T. D. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6907-6910.

<sup>74</sup> Furuta, K.; Maruyama, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 1041-1042.

Alilación enantioselectiva de Sakurai-Hosomi: esta reacción, reportada por primera vez por Sakurai y Hosomi en 1976,<sup>75</sup> involucra la alilación promovida por ácidos de Lewis de diferentes electrófilos con aliltrimetilsilano. La activación por parte de los ácidos de Lewis es crítica para que esta reacción tenga lugar y rinda los alcoholes homoalílicos correspondientes.

Debido a que la alilación asimétrica es una poderosa herramienta para la síntesis de estructuras quirales funcionalizadas, se han utilizado muchos agentes alilmetálicos quirales con el fin de obtener altos niveles de inducción asimétrica. Aunque muchos de ellos exhibieron excelentes niveles de enantioselectividad, no fue hasta 1991 que se describió un proceso catalítico para llevar a cabo esta reacción.<sup>76</sup> Yamamoto y colaboradores reportaron que la reacción entre aldehídos y alilsilanos procedía con excelente enantioselectividad utilizando un 20 mol% del aciloxiborano **18** (**Esquema 1.32**).



**Esquema 1.32**

Reducción de cetonas proquirales: dentro de la gran variedad de sistemas utilizados para reducir cetonas proquirales, un gran número incluye compuestos derivados de boro. Los compuestos que contienen borano ( $\text{BH}_3$ ) y borohidruro ( $\text{BH}_4^-$ ), son las dos clases fundamentales de agentes reductores de boro. El borohidruro de sodio ( $\text{NaBH}_4$ ) ha sido utilizado con diferentes mediadores para reducir cetonas a alcoholes quirales. Así, este agente reductor ha sido modificado con aminoácidos,<sup>77</sup> monosacáridos<sup>78</sup> y catalizadores de transferencia de fase<sup>79</sup> para la reducción de cetonas aromáticas e impedidas. El borohidruro de sodio también se ha modificado con ácidos carboxílicos aquirales y azúcares quirales,

<sup>75</sup> Hosomi, A.; Endo, M.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* **1976**, 5, 941-942.

<sup>76</sup> Furuta, K.; Mouri, M.; Yamamoto, H. *Synlett* **1991**, 561-562.

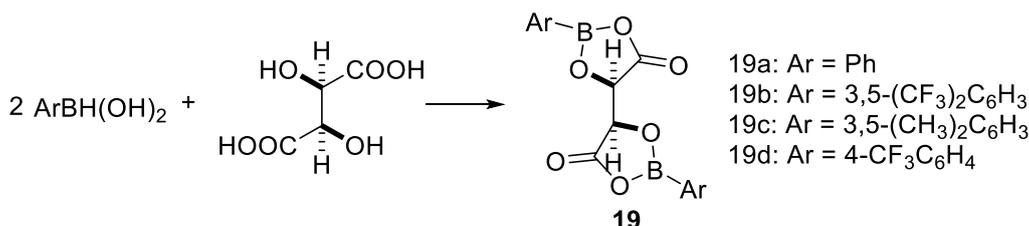
<sup>77</sup> a) Yamada, K.; Takeda, M.; Iwakuma, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 265-270. b) Umino, N.; Iwakuma, T.; Itoh, N. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, 27, 1479-1481.

<sup>78</sup> a) Hirao, A.; Itsuno, S.; Mochizuki, H.; Nakahara, S.; Yamazaki, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 1424-1428. b) Hirao, A.; Nakahama, S.; Mochizuki, D.; Itsuno, S.; Ohaowa, M.; Yamazaki, N. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1979**, 44, 807-808.

<sup>79</sup> Colonna, S.; Fornasier, R. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans. 1* **1978**, 371-373.

obteniéndose ee en la reducción de cetonas de hasta 64%.<sup>80</sup> También se han desarrollado ácidos carboxílicos quirales para reducir cetonas con NaBH<sub>4</sub> utilizando los ácidos mandélico, láctico y tartárico.<sup>81</sup>

En 1999, Nozaki y colaboradores reportaron la preparación de los ácidos de Lewis quirales del tipo **19** a partir de dos equivalentes de distintos ácidos arilborónicos y ácido tartárico y su aplicación en la reducción de cetonas asimétricas con LiBH<sub>4</sub> (**Esquema 1.33**) obteniéndose ee de muy buenos a excelentes.<sup>82</sup>



**Esquema 1.33**

Siguiendo el trabajo reportado por estos autores, en 2002, Singaram y colaboradores aplicaron los ésteres borónicos del tipo **20**, los cuales fueron obtenidos por la reacción entre un equivalente de diferentes ácidos borónicos y ácido tartárico, en la reducción de alquil aril cetonas con excelentes excesos enantioméricos, utilizando como agente reductor LiBH<sub>4</sub>.<sup>83</sup> Más tarde, demostraron que con NaBH<sub>4</sub> también era posible lograr excelentes excesos enantioméricos. A diferencia del LiBH<sub>4</sub>, el NaBH<sub>4</sub> es insoluble en el medio de reacción por lo que, de acuerdo a los autores, la única forma de lograr la reducción es que el agente reductor forme un complejo con el éster borónico quiral, que es soluble y es, por lo tanto, la única especie capaz de reducir a la cetona (**Esquema 1.34**).<sup>84</sup>

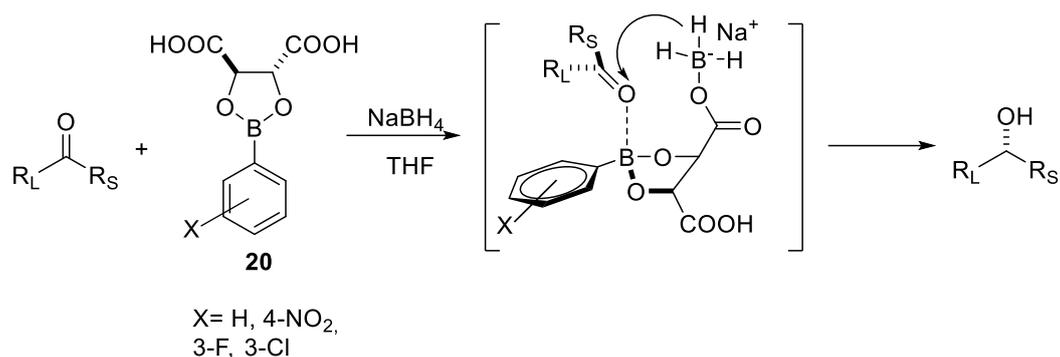
<sup>80</sup> Hirao, A.; Nakahama, S.; Mochizuki, H. Itsuno, S.; Yamazaki, N. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4231-4233.

<sup>81</sup> a) Polyak, F. D.; Solodin, I. V.; Dorofeeva, T. V. *Synth. Commun.* **1991**, *21*, 1137-1142. b) Yatagai, M.; Ohnuki, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990** 1826-1828. c) Nasipuri, D.; Sarkar, A; Konar, S. K.; Ghosh, A. *Indian J. Chem. Sect. B* **1982**, *21*, 212-215.

<sup>82</sup> Nozaki, K.; Kobori, K.; Uemura, T.; Tsutsumi, T.; Takaya, H.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1109-1113.

<sup>83</sup> Suri, J. T.; Vu, T.; Hernandez, A.; Congdon, J.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3649-3652.

<sup>84</sup> Eagon, S.; Kim, J.; Yan, K.; Haddenham, D.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9025-9029.



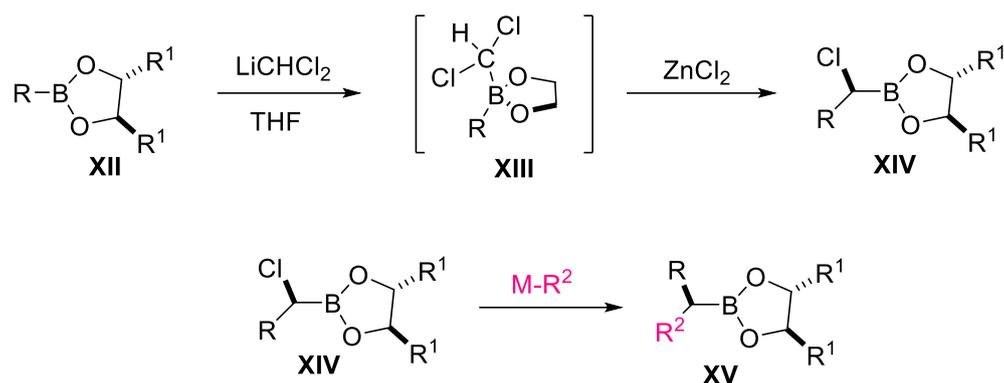
Esquema 1.34

### 1.3.3. Generación de centros quirales con ésteres borónicos

Una de las aplicaciones más interesantes que han encontrado los ésteres borónicos es la generación de nuevos centros quirales por inserción de  $-\text{CHCl}_2$  en la unión boro-carbono del éster y desplazamiento de halógeno por un grupo alquilo.<sup>85</sup> El proceso comienza con la adición de diclorometilitio al átomo de boro de un éster borónico quiral (**XII**), formando un complejo borato (**XIII**), el cual es estable a bajas temperaturas. Aunque los ésteres derivados de pinanodiol se utilizaron primero para este fin, los ésteres borónicos con simetría  $C_2$  demostraron proveer un mejor estereocontrol.

La estereoselección ocurre durante la migración del grupo alquílico o arílico R desde el átomo de boro al carbono dihalometilado, del cual el ion cloruro es desplazado nucleofílicamente dando lugar al éster  $\alpha$ -clorado quiral **XIV**. Este paso es catalizado por cloruro de zinc, el cual además es necesario para lograr altos niveles de diastereoselectividad (98,5-99,5%). El éster aquí obtenido puede reaccionar con una gran variedad de nucleófilos que incluyen compuestos organolíticos, reactivos de Grignard, alcóxidos de metales alcalinos, entre otros. El esquema total de reacción se muestra en el **Esquema 1.35**.

<sup>85</sup> Tsai, D. J. S.; Jesthi, P. K.; Matteson, D. S. *Organometallics* **1983**, 2, 1543-1545.



M-R<sup>2</sup>= reactivos de Grignard, organolíticos,  
alcóxidos de metales alcalinos

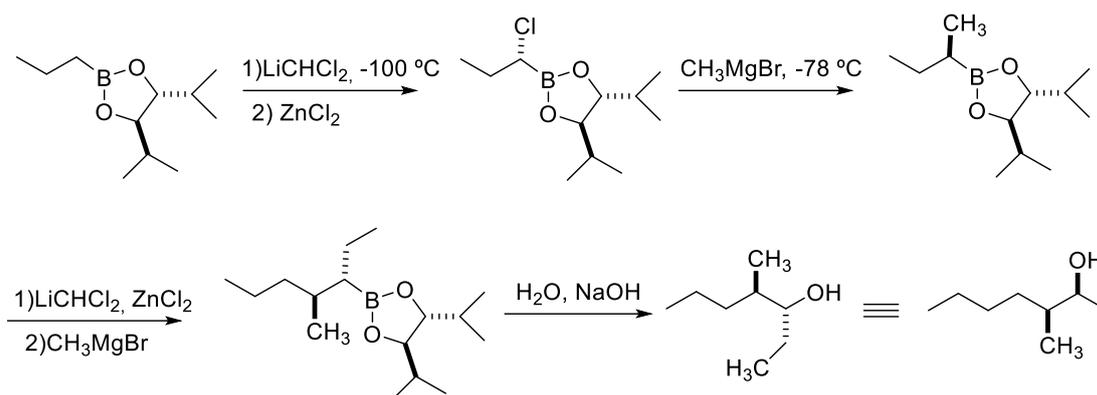
### Esquema 1.35

El éster borónico **XV**, producto final de la reacción, puede utilizarse para repetir la secuencia y adicionar así otro centro estereogénico. En principio, no hay límite en la cantidad de centros estereogénicos que pueden ser adicionados de esta manera, aunque no resulta muy práctico luego del tercer o cuarto centro incorporado.

Este camino sintético para añadir nuevos centros quirales es particularmente útil para generar estructuras asimétricas que no presentan grupos funcionales. Al final de la síntesis, el éster borónico puede ser reemplazado por reacción con peróxido de hidrógeno, formando así, el correspondiente alcohol secundario.

La primera aplicación del éster ( $\alpha$ -cloroalquil) pinanodiol borónico, fue en la síntesis de (2*S*,3*S*)-3-fenil-2-butanol, donde cada centro fue introducido con una diastereoselectividad del 94-96%.

Es interesante también la incorporación de dos centros estereogénicos adyacentes en la síntesis de feromonas de insectos como la del 4-metil-3-heptanol, el cual se obtiene con elevada pureza óptica (**Esquema 1.36**). El isómero (3*S*,4*S*) de este compuesto es un componente de la feromona del escarabajo de corteza de olmo. Además, pueden obtenerse los cuatro diastereoisómeros de este compuesto.



Esquema 1.36

Los ésteres borónicos  $\alpha$ -haloalquilados se han establecido como compuestos sumamente útiles en síntesis asimétrica. Se han utilizado para sintetizar el azúcar L-ribosa,<sup>86</sup> macrólidos<sup>87</sup> y amino ácidos.<sup>88</sup> Debido a la gran variedad de productos que pueden ser sintetizados con elevada estereoselectividad, la investigación referida al uso de ésteres borónicos  $\alpha$ -haloalquilados en síntesis asimétrica ha sido financiada durante muchos años por la National Science Foundation, con períodos de financiamiento adicional del National Institute of Health. De esta forma, a través de un éster borónico  $\alpha$ -aminoalquilado, derivado de un éster borónico  $\alpha$ -haloalquilado, se descubrió el compuesto anti tumoral Velcade™ (nombre genérico bortezomib, **Figura 1.24**), el cual se utiliza en la terapia dirigida en pacientes con mieloma múltiple.<sup>89</sup>

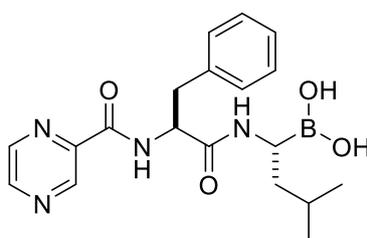


Figura 1.24. Estructura química de bortezomib

#### 1.4. Compuestos orgánicos de silicio en síntesis asimétrica

Los compuestos orgánicos funcionalizados con silicio han encontrado gran cantidad de aplicaciones en varios campos de la química.<sup>90</sup> El átomo de silicio se encuentra por debajo

<sup>86</sup> Matteson, D. S.; Liedtke, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1526-1531.

<sup>87</sup> Matteson, D. S. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 294-300.

<sup>88</sup> Matteson, D. S.; Beedle, E. C. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4499-4502.

<sup>89</sup> Kane, R. C.; Bross, P. F.; Farrell, A. T.; Pazdur, R. *Oncologist*. **2003**, *8*, 508-513.

<sup>90</sup> Auner, N.; Weis, J. *Organosilicon Chemistry V*, Wiley-VCH: Weinheim, **2003**.

del átomo de carbono en la tabla periódica y, al igual que el carbono, es tetravalente y puede formar compuestos tetrahédricos. Sin embargo, presenta algunas diferencias importantes en cuanto a la fuerza de los enlaces que forma con diferentes átomos respecto del carbono. En general, los enlaces con átomos electronegativos resultan más fuertes con silicio que con carbono (por ejemplo, la unión Si-O tiene una energía de 368 KJ mol<sup>-1</sup> mientras que el enlace C-O presenta una energía de 336 KJ mol<sup>-1</sup>). Los enlaces con átomos electropositivos son más débiles con el silicio que con el carbono, por ejemplo, el hidruro de trietilsilicio (Et<sub>3</sub>SiH) es un agente reductor comúnmente utilizado ya que el enlace Si-H es relativamente débil (323 KJ mol<sup>-1</sup>). Además, el enlace C-Si es lo suficientemente fuerte como para que los compuestos de trialquilsilicio sobrevivan a una gran variedad de transformaciones sintéticas, pero lo suficientemente débil como para poder ser clivado bajo ciertas condiciones de reacción. En particular, el flúor es utilizado como nucleófilo para remover silicio, donde la fuerza impulsora de esta reacción es la fuerza del enlace C-F. Esto último es notablemente importante, ya que para que una reacción que incluye a compuestos de silicio (incluso en síntesis asimétrica) sea sintéticamente útil, este átomo debe ser rápidamente removido del producto final.

Al igual que los compuestos orgánicos quirales de estaño, la quiralidad en los compuestos de silicio puede residir en el átomo de silicio, o puede que este átomo se encuentre unido a un ligando quiral. Pero a diferencia de los compuestos de estaño, ambas clases quirales de compuesto de silicio se han utilizado en el campo de la síntesis asimétrica.<sup>91</sup>

#### 1.4.1. Compuestos orgánicos de silicio donde el átomo asimétrico es el silicio.

La forma en que los compuestos que presentan átomos de silicio asimétricos generan estereocontrol puede clasificarse de acuerdo a dos diferentes situaciones:<sup>92</sup> a) transformación controlada por el sustrato o b) transformación controlada por el reactivo. En el caso a), el silicio asimétrico se encuentra unido de forma covalente al sustrato a transformar, es decir, actúa como un auxiliar quiral. En cambio en b), un enlace covalente se rompe y otro se forma en el átomo de silicio asimétrico, es decir, el compuesto de silicio actúa como reactivo quiral sobre el sustrato proquiral.

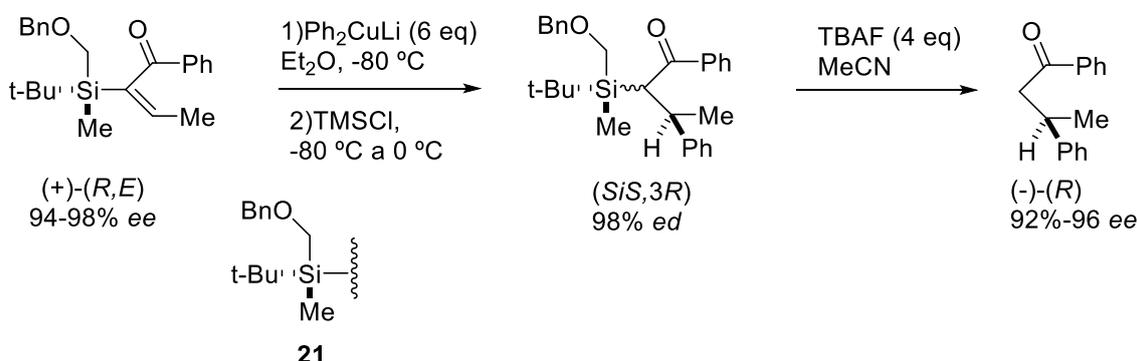
Un ejemplo de la situación a) es la adición de compuestos organocúpricos a enonas, donde el grupo benciloximetil tertbutil metil silicio (**21**) actúa como auxiliar quiral.<sup>93</sup> Así, el compuesto (-)-(R)-1,3-difenilbutanona pudo ser preparado sin pérdida de la quiralidad en

<sup>91</sup> a) Xu, L.-W.; Li, L.; Lai, G.-Q.; Jiang J.-X. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1777-1790. b) Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063-2192. c) Chan, T. H.; Wang, D. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 995-1006.

<sup>92</sup> Daniels, R. G.; Paquette, L. A. *Organometallics*, **1982**, *1*, 1449-1453.

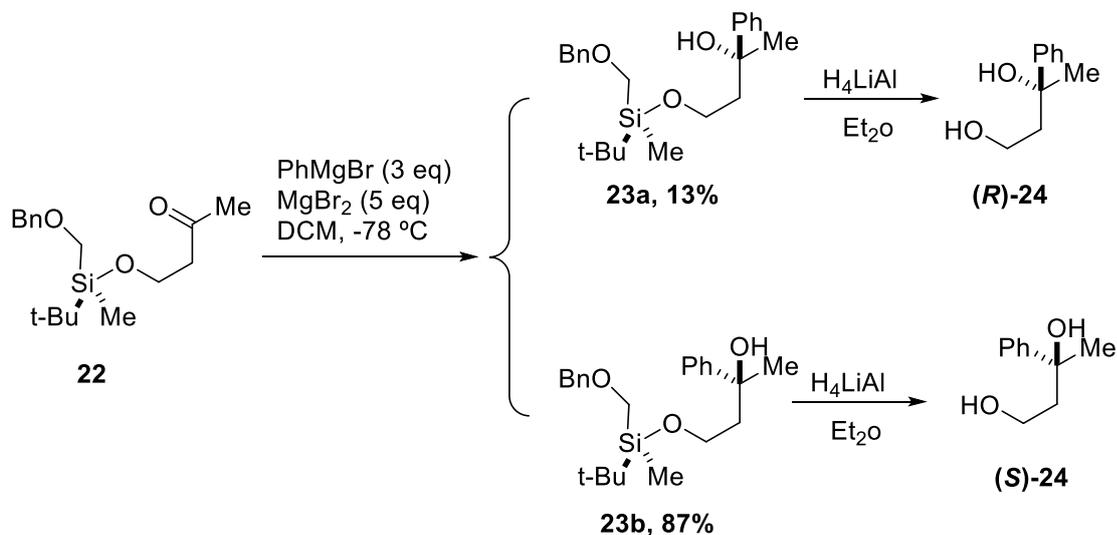
<sup>93</sup> Bratovanov, S.; Bienz, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 1587-1603.

una secuencia de reacciones que incluye la adición del organocuprato, hidrólisis y remoción de la unidad de silicio (**Esquema 1.37**).



**Esquema 1.37**

Asimismo, **21** se ha utilizado como auxiliar quiral en la adición de reactivos de Grignard a  $\alpha$ - o  $\beta$ -hidroxicetonas.<sup>94</sup> Tras la adición del reactivo de Grignard al éter de silicio **22**, los productos **23a** y **23b** se obtuvieron con buen exceso diastereoisomérico (74%). La hidrólisis de estos compuestos permitió la obtención de (*R*)- y (*S*)-3-fenil-1,3-butanodiol (**24**) (**Esquema 1.38**).

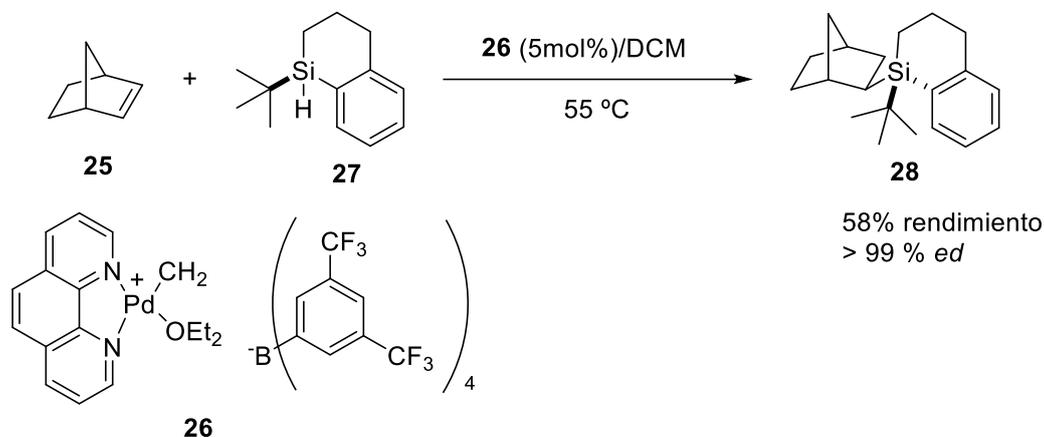


**Esquema 1.38**

Se han utilizado hidrosilanos quirales cíclicos en reacciones de hidrosilación de olefinas y silación de alcoholes. La hidrosilación del norborneno (**25**) catalizada por el complejo de paladio **26**, empleando el hidruro de silicio **27**, rindió el producto **28** con excelente

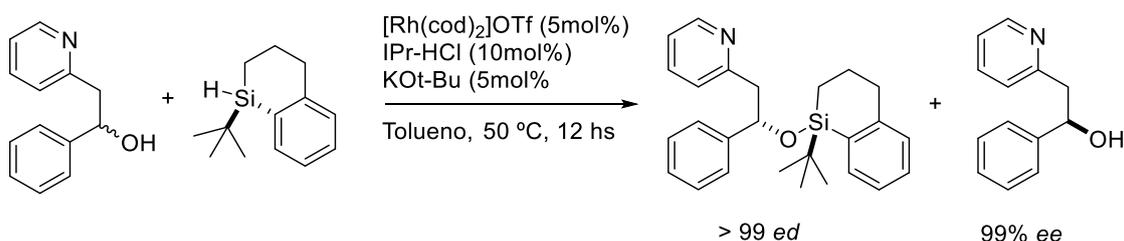
<sup>94</sup> Trzoss, M.; Shao, J.; Bienz, S. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5885-5894.

diastereoselectividad (**Esquema 1.39**).<sup>95</sup> El mismo grupo reportó que en la doble hidrosililación del norbonadieno, hidruros de silicio quirales del tipo de **27** conducían la reacción con elevado stereocontrol.<sup>96</sup>



Esquema 1.39

Una aplicación notable de los silanos quirales cíclicos es la resolución cinética de alcoholes secundarios. Este concepto resulta atractivo, ya que los silanos se utilizan ampliamente como agentes protectores de alcoholes, por lo que con un silano quiral se podrían realizar dos pasos en uno: la protección del alcohol y la resolución del mismo. Oestreich y colaboradores reportaron la resolución de alcoholes secundarios que presentan una unidad de piridina con elevada estereoselectividad (hasta un 99 % de ee).<sup>97</sup> Para llevar a cabo esta reacción se utilizó un complejo de rodio como catalizador (**Esquema 1.40**).



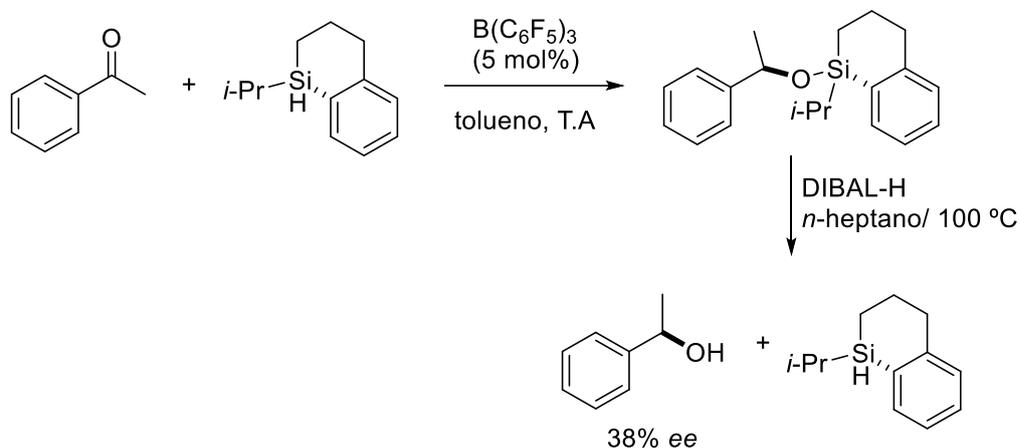
Esquema 1.40

<sup>95</sup> Oestreich, M.; Rendler, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1661-1664.

<sup>96</sup> Rendler, S.; Fröhlich, R.; Keller, M.; Oestreich, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2582-2591.

<sup>97</sup> a) Weickgenannt, A.; Mewald, M.; Oestreich, M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1497-1504. b) Klare, H. F. T.; Oestreich, M. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2007**, *46*, 9335-9338. c) Rendler, S.; Auer, G.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7620-7624.

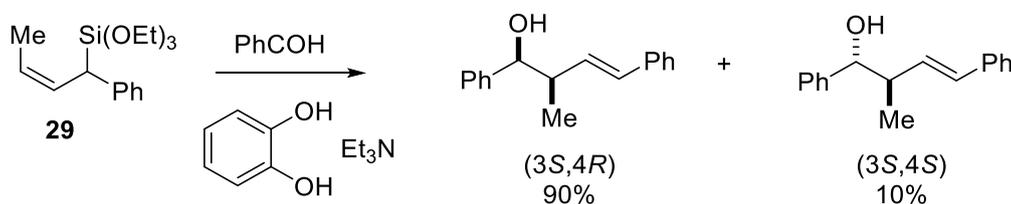
En los estudios relativos al uso de los silanos quirales cíclicos, se encontró que su utilización junto con el sistema  $B(C_6F_5)_3$  podía catalizar la hidrosililación de cetonas e iminas proquirales. En esta oportunidad, la estereoselectividad obtenida no fue muy buena (38% ee para 1-feniletanol, **Esquema 1.41**).<sup>98</sup>



Esquema 1.41

#### 1.4.2. Compuestos orgánicos de silicio en los que la quiralidad reside en un átomo de carbono.

Los compuestos orgánicos de silicio en los que la quiralidad reside en un átomo de carbono pueden ser clasificados en dos grupos: 1) aquellos en los que el centro quiral no constituye un punto reactivo y 2) aquellos en los que el centro quiral es, además, el componente reactivo de la molécula. Un ejemplo de esto último se da en la reacción del **Esquema 1.42**. En este caso, a partir del alil(trialcoxisilano) (**29**), catecol y trietilamina, se produce la formación de bis(catecol)alilsiliconato que es un agente efectivo para producir la alilación de aldehídos, produciendo alcoholes homoalílicos de manera regioespecífica.<sup>99</sup>

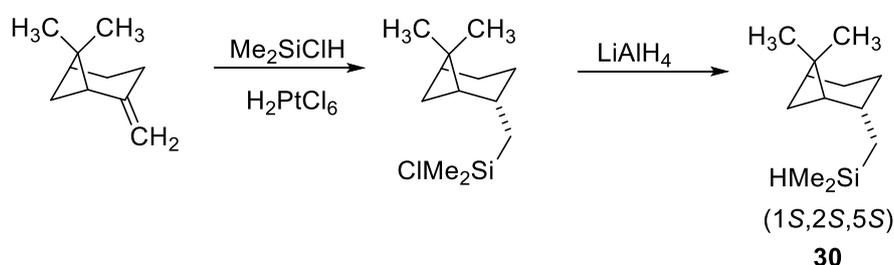


Esquema 1.42

<sup>98</sup> Hog, D. T.; Oestreich, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5047-5056.

<sup>99</sup> Hayashi, T.; Mataumoto, Y.; Kiyoi, T.; Ito, Y.; Kohra, S.; Tominaga, Y.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5667-5670.

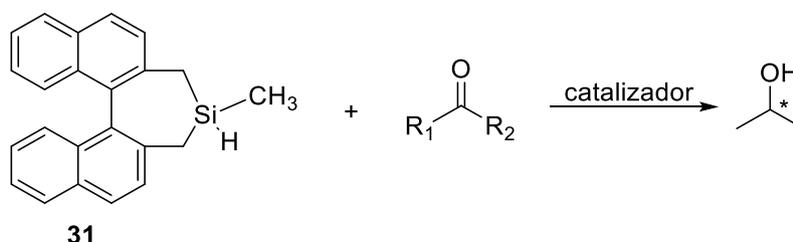
Uno de los primeros ejemplos de compuestos orgánicos de silicio, incluidos en el grupo 1, está dado por el compuesto **30**, el cual es preparado por hidrosililación del (-)-β-pineno con diclorometilsilano o clordimetilsilano, seguido por reducción con hidruro de litio y aluminio, tal como se muestra en el **Esquema 1.43**.<sup>100</sup>



**Esquema 1.43**

El hidruro de silicio **30** fue utilizado en reacciones de reducción de cetonas proquirales, junto al catalizador de Wilkinson ( $\text{Ph}_3\text{RhCl}$ ). Los excesos enantioméricos obtenidos fueron de muy bajos a bajos (9 a 25%).

El silano **31** con simetría  $C_2$ , también ha sido utilizado en la reducción de cetonas proquirales acompañado ya sea con el catalizador de Wilkinson o por el ácido de Lewis  $\text{TiCl}_4$  (**Esquema 1.44**), rindiendo los correspondientes alcoholes con excesos enantioméricos de muy bajos a bajos (12 a 25%).<sup>101</sup>

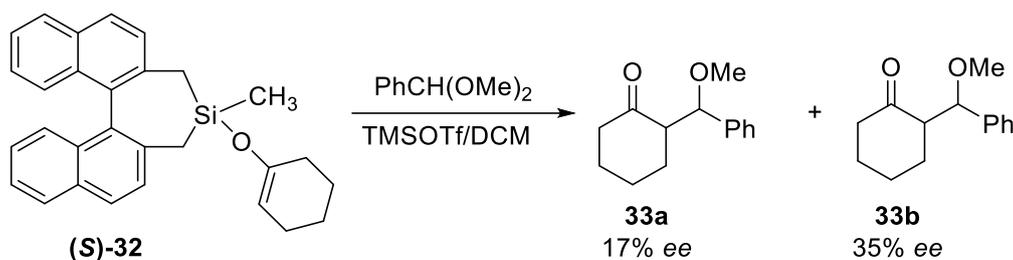


**Esquema 1.44**

Los mismos autores, siguiendo con la síntesis de compuestos de silicio con simetría  $C_2$ , reportaron la utilización del compuesto **32** en la reacción aldólica de Mukaiyama, obteniendo una mezcla de isómeros *eritro* y *treo* en una proporción 4,4:1, los cuales son separables y se obtuvieron con excesos enantioméricos de 17% para el isómero *eritro* (**33a**) y 35% para el isómero *treo* (**33b**) (**Esquema 1.45**).

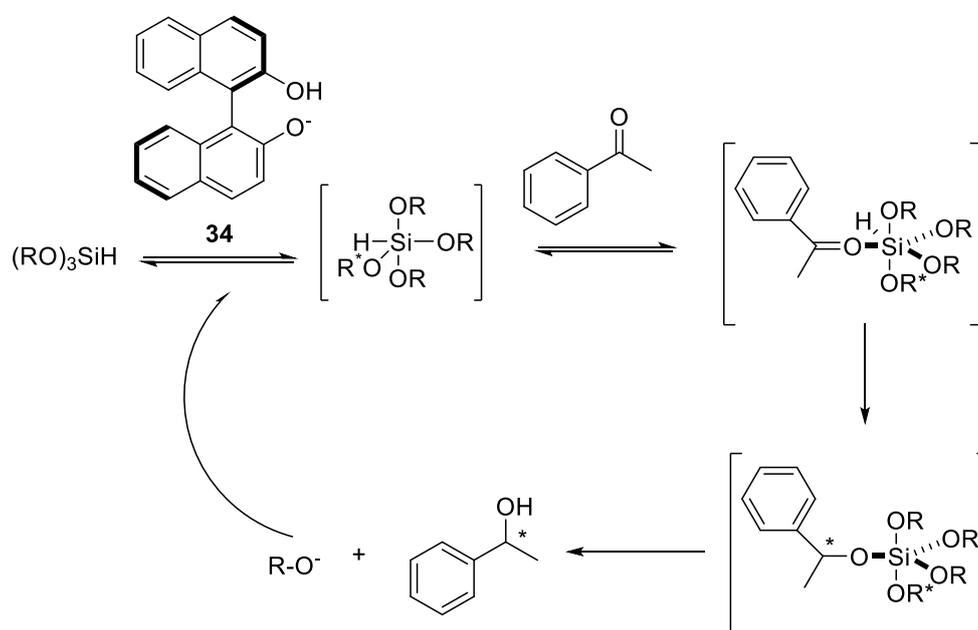
<sup>100</sup> Wang, D. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1573-1576.

<sup>101</sup> Jung, M. E.; Hogan, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6199-6202.



Esquema 1.45

El átomo de silicio tiene orbitales 3d vacíos, por lo que puede formar fácilmente intermediarios hipervalentes (complejos penta y hexacoordinados). Esta situación fue aprovechada para reducir cetonas proquirales utilizando hidruros de silicio hipervalentes. Para ello, un trialcoxisilano se activa con un nucleófilo quiral como, por ejemplo, un alcóxido de BINOL.<sup>102</sup> El complejo activado se adiciona al carbonilo, y se forma el correspondiente alcohol protegido con silicio a la vez que se libera el nucleófilo quiral (**Esquema 1.46**). La reducción de distintas cetonas proquirales utilizando la sal monolítica de (*R*)-BINOL (**34**), permitió obtener los alcoholes correspondientes con excesos enantioméricos de moderados a muy buenos (93% ee en la reducción de  $\alpha$ -tetralona).



Esquema 1.46

<sup>102</sup> Schiffers, R.; Kagan, H. B. *Synlett*, **1997**, 1175-1178.

## 1.5. Métodos analíticos para la determinación de excesos enantioméricos.

La composición enantiomérica de una muestra puede ser determinada por distintos métodos. En principio, dichos métodos pueden ser clasificados en directos, en los cuales se lleva a cabo la cuantificación directa de los enantiómeros, e indirectos, en los que se cuantifican los derivados diastereoisoméricos de estos. Dado que los diastereoisómeros son compuestos con propiedades físicas diferentes, los métodos utilizados en su cuantificación no presentan ningún tipo de particularidad.

Los métodos de cuantificación directa se dividen en aquellos que no requieren la separación de enantiómeros y aquellos en los que se cuantifican los enantiómeros luego de su separación física.

### 1.5.1. Métodos analíticos que no requieren la separación de enantiómeros

La técnica más clásica de las que no requieren la separación de enantiómeros es la polarimetría. La determinación de la composición enantiomérica de una muestra por polarimetría supone el conocimiento previo de la rotación óptica específica de uno de los enantiómeros puros. Dicha rotación se calcula con la **Ecuación 1.1**.

$$[\alpha]_T^\lambda = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot c}$$

**Ecuación 1.1.**

En esta ecuación, T es la temperatura a la cual se realiza la medida,  $\lambda$  es la longitud de onda de la luz utilizada (normalmente la línea D de una lámpara de vapor de sodio),  $\alpha$  es la medida del ángulo de rotación de la disolución, l la longitud de la cubeta en dm y c la concentración de la disolución en g/100ml.

En condiciones óptimas, existe una relación lineal entre la composición enantiomérica y la rotación óptica de la mezcla problema. El empleo de la **Ecuación 1.2** permite determinar la pureza óptica de la muestra.

$$p = \frac{[\alpha]_{muestra\ problema}}{[\alpha]_{enantiómero\ puro}} \times 100$$

**Ecuación 1.2**

Como ventaja de utilizar este método se puede mencionar la facilidad con la que puede llevarse a cabo, que no es destructivo y es general. Sin embargo, presenta diversas desventajas como la necesidad de conocer la rotación específica del enantiómero puro, la baja sensibilidad hace que tenga que ser utilizada una considerable cantidad de muestra, la elevada imprecisión que tiene con compuestos con bajas rotaciones ópticas específicas y que las impurezas, sean quirales o no, interfieren con el método. Todos estos factores pueden afectar la linealidad de la relación que se muestra en la **Ecuación 1.2**, haciendo que el valor determinado para la pureza óptica no coincida con la composición enantiomérica de la mezcla estudiada.

Otro método, ampliamente utilizado, que no requiere la separación de los enantiómeros es la Resonancia Magnética Nuclear (RMN). El análisis de la composición enantiomérica con este método puede llevarse a cabo utilizando agentes de derivatización quirales, agentes de solvatación quirales o reactivos de desplazamiento quirales.<sup>103</sup>

Los agentes de derivatización quirales son compuestos ópticamente puros que reaccionan con los enantiómeros de la muestra objeto del análisis. Normalmente, la reacción produce la formación de un enlace covalente, aunque en algunos casos puede estar involucrada la formación de una sal soluble. Con estos agentes se forman diastereoisómeros los cuales exhiben distintos corrimientos químicos en el espectro de RMN. La mayoría de los agentes de derivatización quiral descritos en la literatura han mostrado ser muy útiles para determinar los ee de aminas, alcoholes y ácidos carboxílicos.

El agente de derivatización más extensamente conocido es el reactivo de Mosher: ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorofenilacético (MTPA). Muchos de los agentes de derivatización quiral incorporados posteriormente se asemejan al MTPA. En la **Figura 1.25** se muestran las estructuras de algunos de ellos.

---

<sup>103</sup> Wenzel, T. J.; Wilcox, J. D. *Chirality* **2003**, *15*, 256-270.

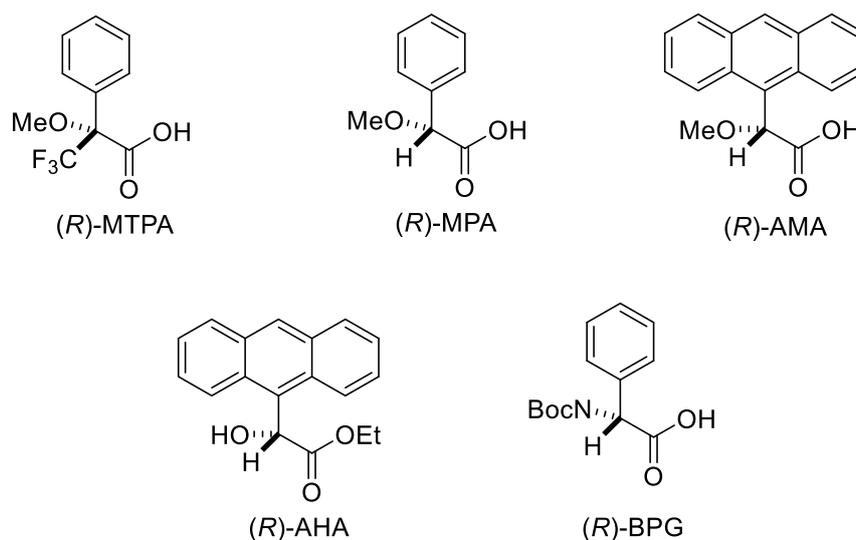


Figura 1.25

Los agentes de solvatación quirales son compuestos enantioméricamente puros que se unen *in-situ* con los enantiómeros de una muestra a través de fuerzas intermoleculares, sin formar uniones covalentes. Los complejos formados por los enantiómeros con el agente de solvatación son diastereoisoméricos, que es a menudo la causa de los diferentes corrimientos químicos en el espectro de RMN. Otra causa de estos corrimientos es que la constante de asociación con el agente de solvatación quiral suele ser diferente para los enantiómeros, lo que hace que el tiempo promedio de solvatación de los enantiómeros sea diferente. Uno de los enantiómeros pasa asociado con el agente de solvatación quiral más tiempo que el otro. Estas diferencias en los tiempos de solvatación también causan diferencias en los desplazamientos químicos en el espectro de RMN. Estos agentes tienen un uso más amplio que los agentes de derivatización quiral. En la **Figura 1.26**, se muestran las estructuras de algunos de ellos.

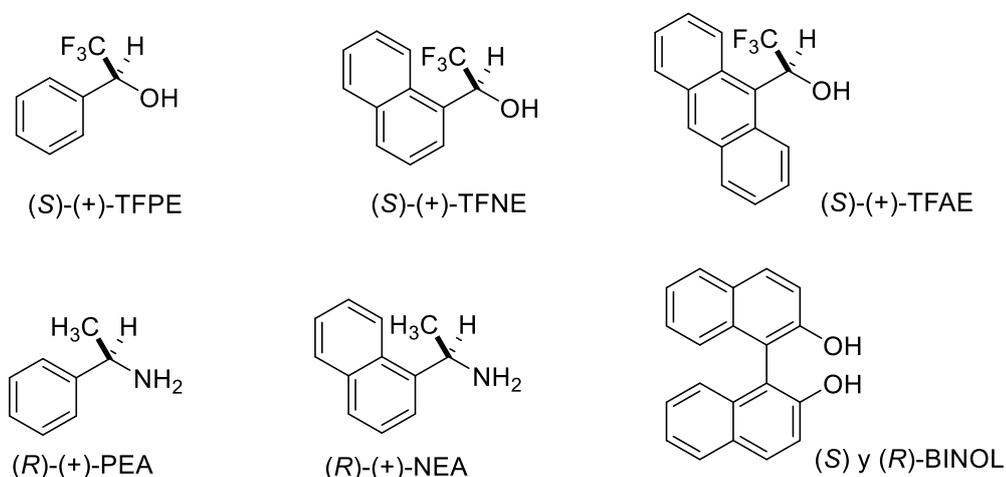
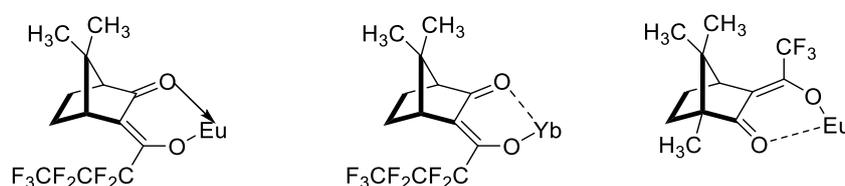


Figura 1.26

Los reactivos de desplazamientos quirales son complejos hexacoordinados de lantánidos (Eu, Pr, Yb) con  $\beta$ -dicetonas quirales. Cuando se agregan a una mezcla enantiomérica en solución se forman complejos diastereoisoméricos provocando cambios en los desplazamientos químicos de los núcleos cercanos a los heteroátomos del complejo. Se pueden calcular excesos enantioméricos de una gran variedad de compuestos donores.

Los lantánidos complejados con tres grupos dicetona son muy efectivos para determinar los excesos enantioméricos de bases de Lewis fuertes como los compuestos que contienen nitrógeno u oxígeno. En la **Figura 1.27** se muestran las estructuras de algunos complejos de lantánidos utilizados normalmente.



**Figura 1.27**

### 1.5.2. Métodos analíticos que requieren la separación de enantiómeros

Se trata de técnicas de separación ya existentes en las que la participación de un selector quiral en el sistema las convierte en enantioselectivas. Las más utilizadas para la determinación de los excesos enantioméricos son la cromatografía gaseosa (GC),<sup>104</sup> la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)<sup>105</sup> y la electroforesis capilar (CE).<sup>106</sup>

En la cromatografía líquida el selector quiral puede ser incorporado en la fase móvil o en la fase estacionaria, siendo esta última opción la que normalmente se prefiere utilizar. En la cromatografía gaseosa el selector quiral solo puede ser incorporado en la fase estacionaria. Existen fases estacionarias quirales de muy diversa naturaleza, lo que suele determinar las condiciones en las que se debe operar. Los enantiómeros interactúan de diferente manera con la fase estacionaria quiral, produciéndose así la separación de los mismos.

Las fases estacionarias quirales más utilizadas en cromatografía líquida pertenecen a cinco clases. Las primeras son las fases quirales basadas en proteínas unidas a una matriz de sílica gel. Las proteínas tienen un gran número de centros quirales que interactúan fuertemente con analitos de bajo peso molecular. Hay sitios de interacción específicos responsables de proveer la separación quiral. El segundo tipo de fase estacionaria quiral lo

<sup>104</sup> Schurig, V. *J. Chromatogr. A* **2001**, 906, 276-299.

<sup>105</sup> Okamoto, Y.; Ikai, T. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 2593-2608.

<sup>106</sup> Schmid, M. G.; Gübitz, G. *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, 400, 2305-2316.

conforman moléculas quirales de bajo peso molecular unidas a una matriz de sílica gel. Cada grupo tiene un número limitado de centros quirales disponibles pero, al tratarse de moléculas pequeñas, un gran número de estas puede unirse a la sílica gel. El tercer tipo son fases estacionarias basadas en polímeros de celulosa y amilosa. Estos polímeros son derivatizados uniéndoles grupos interactivos apropiados. El cuarto tipo de fase estacionaria son los glicopéptidos macrocíclicos. Este material tiene un gran número de centros quirales, además de cavidades moleculares, en los cuales el analito puede entrar e interactuar con los grupos vecinos. Finalmente, la última clase de fase estacionaria está compuesta por materiales basados en ciclodextrinas, las cuales se unen a un soporte como la sílica gel. La discriminación quiral ocurre mediante la formación de complejos de inclusión.

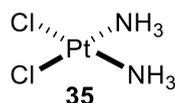
Las fases estacionarias quirales más utilizadas en cromatografía gaseosa se dividen en tres grupos, de acuerdo al tipo de interacción responsable de la separación quiral. Así, se encuentran fases estacionarias compuestas por aminoácidos, donde la interacción responsable de la separación está dada por interacciones por puente de hidrógeno; fases estacionarias quirales compuestas por metales de coordinación, que interactúan acomplejándose con los enantiómeros; y fases quirales basadas en ciclodextrinas, que producen la separación de los enantiómeros interactuando con los analitos de la misma forma descrita para la cromatografía líquida.

En la electroforesis capilar, aunque existe la posibilidad de recubrir el soporte con un material quiral, la opción más económica y accesible consiste en adicionar el selector quiral al electrolito utilizado para la separación. Dado que la electroforesis separa analitos que difieren en su relación masa/carga, una carga sobre el analito es un prerrequisito para que haya movilidad electroforética. Por lo tanto, los analitos a separar deben tener uno o más grupos funcionales cargados o deben formar un enlace covalente o un complejo reversible con algunos de los electrolitos incluidos en el electrolito de fondo (BGE). Los selectores quirales normalmente utilizados son las ciclodextrinas, aunque también se han utilizado con este fin éteres corona quirales, micelas ópticamente activas, sales biliares, antibióticos macrocíclicos y proteínas.

Los analitos a analizar pueden ser básicos, ácidos o neutros. Una vez que se encuentra el selector adecuado que produce la separación de los enantiómeros del analito, los factores tales como el pH, la temperatura, la concentración del selector y el flujo electroosmótico, deben ser muy bien investigados, ya que variaciones en estos parámetros pueden afectar la separación enantiomérica.

## 1.6. Compuestos organometálicos y actividad anticancerígena.

Desde el descubrimiento del cisplatino (**35**, **Figura 1.28**) en la década del 60 por Barnett Rosenberg <sup>107</sup> y la posterior aprobación por parte de la FDA en 1976 para la utilización del mismo en la terapia contra el cáncer, los complejos metálicos y los compuestos organometálicos comenzaron a ganar importancia en oncología.



**Figura 1.28**

El cisplatino se encuentra entre las drogas anticancerígenas más activas. Es efectivo contra una gran variedad de tumores, siendo particularmente eficaz en el tratamiento del cáncer de testículo, contra el cual existe un 100% de probabilidad de recuperación si es detectado a tiempo. También es utilizado en el tratamiento de cáncer de ovario, pulmón, cuello, cabeza y en cáncer avanzado de vejiga. El cisplatino es un agente alquilante bifuncional que, una vez que ingresa a las células, pierde los dos átomos de cloro y se transforma en una especie cargada positivamente. Así se une al ADN (preferentemente en las posiciones N7 de la guanina y adenina, **Figura 1.29**), produciendo enlaces cruzados dentro y entre las cadenas de ADN.<sup>108</sup> Si bien es un agente muy activo que puede usarse en el tratamiento de distintos tumores, su uso presenta serios inconvenientes como efectos adversos tales como la disminución de glóbulos rojos (lo cual provoca debilidad y disnea, haciendo que en muchos casos el paciente necesite una transfusión sanguínea), disminución de los glóbulos blancos (lo que aumenta el riesgo de padecer una infección) y daño renal. Además, otro problema frecuentemente asociado al uso del cisplatino es que los tumores pueden desarrollar resistencia a dicha droga.<sup>109</sup> Es por ello que las investigaciones de complejos metálicos y compuestos organometálicos como agentes anticancerígenos se comenzó a centrar en buscar agentes quimioterapéuticos que no contuvieran platino, sino otros metales tales como Ag, Au, Cu, Ti, Ga, Co, Ru y Sn.

<sup>107</sup> Rosenberg, B.; Vancamp, L.; Trosko, E. J.; Mansour, V.H. *Nature* **1969**, 222, 385-386.

<sup>108</sup> Jung, Y.; Lippard, S. J. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1387-1407.

<sup>109</sup> Wong, E.; Giandomenico, C. M. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 2451-2466.

**Figura 1.29.** Coordinación del cisplatino a la doble hélice del ADN

Entre los compuestos organometálicos, muchos complejos organoestánnicos han demostrado tener una interesante actividad como agentes antitumorales.<sup>110</sup> En efecto, el *National Cancer Institute* (NCI) ha testeado unos 2000 compuestos con estaño, el número más grande de compuestos basados en complejos con metales que este Instituto ha estudiado.

Los compuestos organoestánnicos ejercen su efecto anticancerígeno a través de distintos procesos que ocurren a nivel molecular. Si bien se ha encontrado que la mayoría de los compuestos organoestánnicos tienen como blanco de acción al ADN, también se ha reportado que algunos ejercen su acción antitumoral *vía* la inhibición de la síntesis de macromoléculas, la inhibición del metabolismo energético mitocondrial o a través de una interacción directa con la membrana celular que permite el incremento en la concentración del calcio citosólico.<sup>111</sup> El estaño es propenso a unirse al ADN pero el éxito de la actividad de éste dependerá del número de sitios de coordinación, la estereoquímica<sup>112</sup> (ya que el ADN también presenta quiralidad) y la naturaleza de los grupos unidos al estaño. El grupo fosfato unido a la 2-desoxiribosa del ADN sirve como sitio para anclar al estaño pero la unión al nitrógeno de las bases también es importante, ya que esto normalmente resulta en la formación de una especie de estaño octaédrica estable. La unión al grupo fosfato lleva a una contracción y cambio en la conformación del ADN, dañando así a la molécula.<sup>113</sup>

<sup>110</sup> a) Hadjikakou, S. K.; Hadjiliadis, N. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 235-249. b) Koch, B.; Baul, T. S. B.; Chatterjee, A. *J. Appl. Toxicol.* **2008**, *28*, 430-438. c) Gielen, M. *Tin-Based Antitumor Drugs*, 1ra edición, Springer: Bruselas, **1989**. d) Saxena, A. K. *Coord. Chem. Rev.* **1989**, *95*, 109-123.

<sup>111</sup> a) Viviani, B.; Rossi, A. D.; Chow, S. C.; Nicotera, P. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **1996**, *140*, 289-295; b) Aw, T. Y.; Nicotera, P.; Manzo, L.; Orrenius, S. *Arch. Biochem. Biophys.* **1990**, *283*, 46-50.

<sup>112</sup> Arjmand, F.; Sharma, G. C.; Sayeed, F.; Muddasir, M.; Tabassum, S. *J. Photochem. Photobiol., B.* **2011**, *105*, 167-174.

<sup>113</sup> a) Pellerito, C.; Agati, P. D.; Fiore, T.; Mansueto, C.; Mansueto, V.; Stocco, G.; Nagy, L.; Pellerito, L. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, *99*, 1294-1305; b) Cima, F.; Ballarin, L. *Appl. Organomet. Chem.* **1999**, *13*, 697-703

Más recientemente se ha reportado que muy bajas dosis de compuestos organoestánnicos tienen efecto antiproliferativo y se ha propuesto que su accionar ocurre a través de un camino que involucra la mediación de genes en las células cancerosas.<sup>114</sup>

La muerte celular se puede clasificar de dos formas: apoptosis y necrosis. La primera es una muerte celular programada, morfológicamente caracterizada por la contracción de la célula, la protrusión de la membrana celular, la ruptura del núcleo y la fragmentación del ADN. La necrosis en cambio, es una muerte celular no programada por autólisis. Los factores que causan la necrosis son externos a las células o tejidos, como infecciones, toxinas o trauma. A diferencia de la necrosis, en la apoptosis se producen fragmentos celulares (llamados cuerpos apoptóticos) que son capturados por las células fagocíticas antes de que estos se derramen en las células cercanas causándoles daño. Aunque el mecanismo concreto de cómo las drogas anticancerígenas inducen apoptosis no está totalmente definido, se cree que el estrés celular que estos compuestos causan producen la activación del gen supresor de tumores p53, resultando en la detención del ciclo celular y la apoptosis. La proteína p53 conduce la detección y el control del daño celular y es sintetizada a partir del gen que lleva el mismo nombre. Si el material genético de la célula resulta dañado, la p53 lo detecta e intenta repararlo. Si la lesión no es grave la proteína p53 detiene la división celular y activa los genes reparadores del ADN. En cambio, si la p53 estima que el daño es irreparable, entonces pone en marcha los mecanismos para que la célula entre en apoptosis. Si el gen p53 sufre alguna mutación, no permite que la célula sea eliminada mediante la muerte programada, tampoco se ocupa de reparar los daños en el ADN y da lugar al inicio del proceso tumoral. Este gen es el que se encuentra más frecuentemente mutado en los cánceres humanos, más del 50% de los tumores presentan genes p53 anormales. Arjmand y colaboradores estudiaron el efecto antitumoral de complejos Cu-Sn<sub>2</sub> en la línea celular SY5Y (neuroblastoma), y demostraron que estos complejos producían la activación de la p53.<sup>115</sup>

El primer estudio sistemático de la relación estructura-actividad antitumoral de compuestos orgánicos de estaño fue realizado por el grupo del investigador M. Gielen sobre carboxilatos di y triorganoestánnicos, incluyendo los 2,3-piridincarboxilatos de diorganoestaño.<sup>116</sup>

Muchos de los compuestos testeados en principio, mostraron una interesante actividad en tumores específicos, pero no resultaban efectivos en variedad de tumores. Sin embargo, la posibilidad de variar la cadena orgánica o de los ligandos unidos al estaño ha

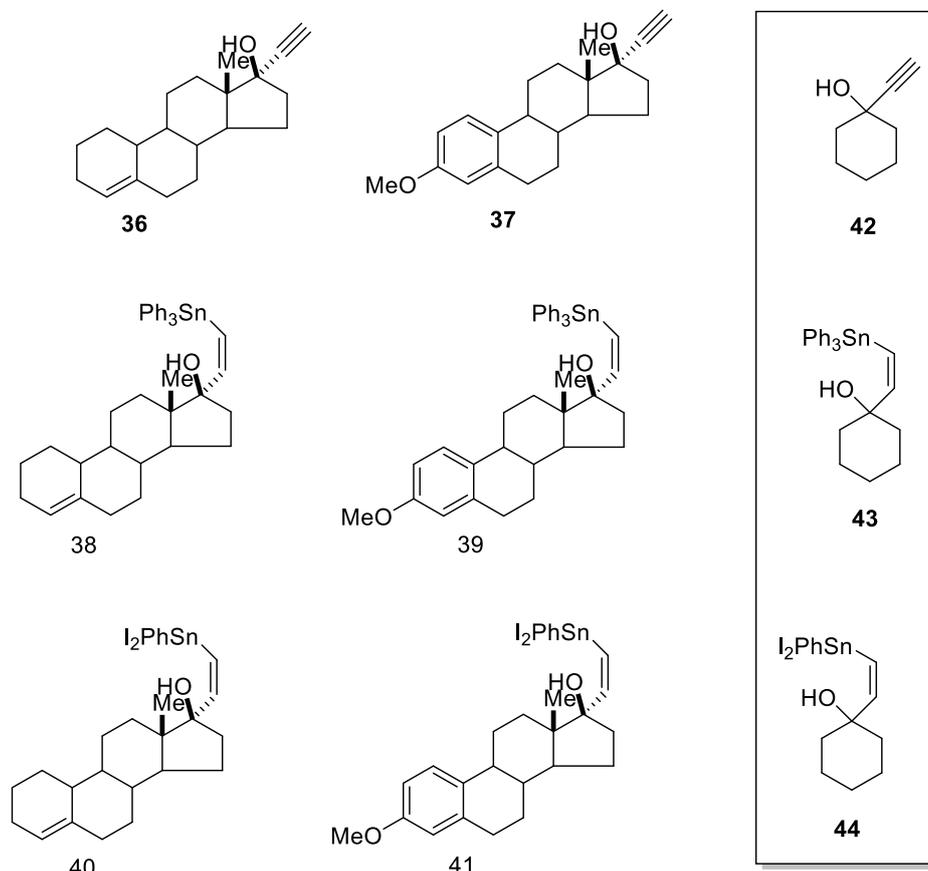
<sup>114</sup> Tabassum, S.; Pettinari, C. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1761-1766.

<sup>115</sup> Chauhan, M.; Banerjee, K.; Arjmand, F. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 3072-3082.

<sup>116</sup> Gielen, M. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *151*, 41-51.

proporcionado algunos compuestos di y triorganoestánnicos con elevada actividad antiproliferativa contra diversos tumores.<sup>108a</sup>

Se ha probado la actividad de compuestos orgánicos de estaño que contienen la unidad esteroideal (**38-41**, **Figura 1.30**) en distintas líneas de células tumorales.<sup>117</sup>



**Figura 1.30**

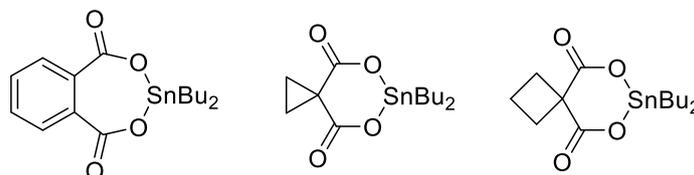
Estos compuestos se compararon en su comportamiento con sus compuestos modelo análogos (**43-44**, **Figura 1.30**) a fin de identificar los elementos estructurales esenciales para la actividad antitumoral.

La actividad antitumoral de los compuestos estannilados fue comparada con la actividad de los compuestos de referencia **36**, **37** y **42** y con la droga cisplatino. Las drogas se testaron en las líneas celulares MCF-7 (tumor mamario) y WiDr (carcinoma de colon) mostrando que los compuestos **40** y **41** eran más activos que la droga de referencia cisplatino en ambas líneas celulares mientras que **44** solo era más activa en MCF-7. El compuesto de referencia **36** resultó ser inactivo al igual que **38** y **39**. Al extender el estudio a otras seis líneas celulares se encontró que **44** era el compuesto más activo de todos los

<sup>117</sup> Gielen, M.; Lelieveld, P.; de Vos, D.; Pan, H.; Willem, R.; Biesemans, M.; Fiebig, H. H. *Inorg. Chim. Acta* **1992**, 196, 115-117.

estudiados, por lo que se postuló que este compuesto podría servir de modelo para estudios posteriores.

Otros estudios realizados por el mismo autor sobre compuestos de estaño de ácidos dicarboxílicos revelaron que algunos de ellos eran activos a menores dosis que el cisplatino en las líneas celulares WiDr y MCF-7. En la **Figura 1.31**, se muestran algunos de estos compuestos.



**Figura 1.31**

También se ha reportado que algunos bis(salicilato)tetraorgannodiestanoxanos y dibenzoatos sustituidos de dibutil estaño presentaron ID<sub>50</sub> (dosis a la cual se produce la reducción del crecimiento del 50% de las células) de 50 ng/ml para la línea MCF-7 y de 300 ng/ml para WiDr. Se encontró que estos compuestos también generaron neurotoxicidad y toxicidad gástrica, pero estos efectos resultaron ser menores que los observados con otras drogas.<sup>118</sup>

La búsqueda de compuestos de estaño con eficacia antitumoral ha identificado algunos polialcanoatos triorganoestánnicos condensados con ácido 3,6-dioxaheptanoico y ácido 3,6,9-trioxadecanoico.<sup>119</sup> También se ha estudiado la actividad antiproliferativa de derivados de estaño unidos a carbohidratos<sup>120</sup> y complejos con bases de Schiff derivados de aminoácidos,<sup>121</sup> entre otros (**Figura 1.32**).

<sup>118</sup> Gielen, M.; Boualam, M.; Meriem, A.; Mahieu, B.; Biesemans, M.; Willem, R. *Heteroat. Chem.* **1992**, *3*, 449-452.

<sup>119</sup> Kemmer, M.; Gielen, M.; Biesemans, D.; de Vos, D.; Willem, R. *Met.-Based Drugs* **1998**, *5*, 189-196.

<sup>120</sup> Khan, R. A.; Yadav, S.; Hussain, Z.; Arjmand, F.; Tabassum, S. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 2534-2548.

<sup>121</sup> a) Baul, T. S. B.; Masharing, C.; Willem, R.; Biesemen, M.; Holcapek, M.; Jirasko, R.; Linden, A. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3080-3094. b) Dakternieks, D.; Baul, T. S. B. *Organometallics* **1998**, *17*, 3058-3062.

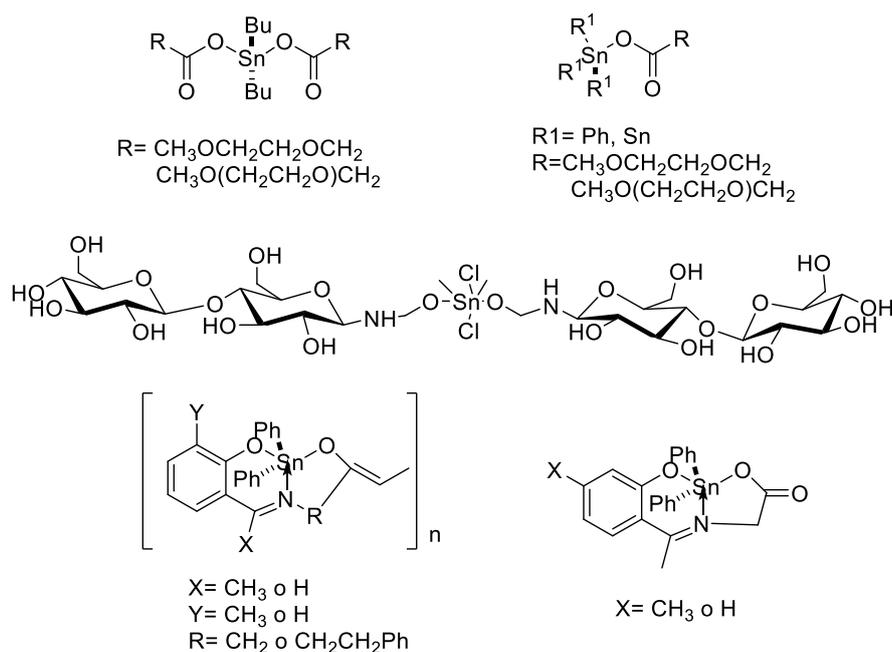


Figura 1.32

Aunque la actividad antiproliferativa de compuestos organoestánicos y complejos de estaño ha sido extensamente estudiada, el desarrollo de drogas que contienen este metal se vio obstaculizado debido a la toxicidad de estos compuestos. Se ha observado que dichos compuestos y sus metabolitos se pueden acumular en varios tejidos produciendo así sus efectos tóxicos.<sup>122</sup> Si bien puede que quede mucho para que los compuestos de estaño puedan ser utilizados de forma segura en oncología, hoy en día los derivados de este metal están nuevamente en el ojo de las investigaciones como agentes antitumorales dado que podrían ser particularmente activos para tratar aquellos tumores que se vuelven resistentes a la acción del cisplatino.<sup>123</sup> El desarrollo de resistencia para una gran variedad de drogas se debe comúnmente a la expresión de transportadores dependientes de energía que detectan y eliminan la droga del interior de la célula. Otros mecanismos por los que se desarrolla resistencia pueden deberse a la insensibilidad de la célula a la apoptosis inducida por la droga o a mecanismos de detoxificación de los agentes quimioterapéuticos. Ferragut y colaboradores tomaron una sublínea celular de leucemia (K562/R) resistente a daunomicina (droga utilizada para tratar ciertos tipos de leucemias) y diseñaron experimentos para determinar si complejos de estaño podían modificar algunas características asociadas con la resistencia a drogas. Las células tumorales estudiadas sobreexpresan glicoproteína P (Pgp), la cual expulsa activamente la droga fuera de las células. Por esto, la acumulación

<sup>122</sup> Niu, L.; Li, Y.; Li, Q. *Inorg. Chim. Acta* **2014**, *423*, 2-13.

<sup>123</sup> a) Arjmand, F.; Parveen, S.; Tabbasum, S.; Pettinari, C. *Inorg. Chim. Acta* **2014**, *423*, 26-37. b) Alama, A.; Tasso, B.; Novelli, F.; Sparatore, F. *Drug Discovery Today* **2009**, *14*, 500-508.

intracelular de las drogas antineoplásicas es menor en las células resistentes que en las sensibles. La daunomicina es fluorescente, por lo que el aumento o disminución de la droga en el interior celular fue medida por fluorescencia. Los autores del trabajo, vieron que la acumulación de daunomicina en las células resistentes K562 se veía afectada luego de la incubación con complejos de estaño, incrementándose con los compuestos [SnCy3(DMNI)] **45** y [SnCy3(DMFU)] **46** (Figura 1.33).<sup>124</sup> Este evento significa que estos compuestos, pueden revertir el efecto quimiorresistente en células que sobreexpresen Pgp.

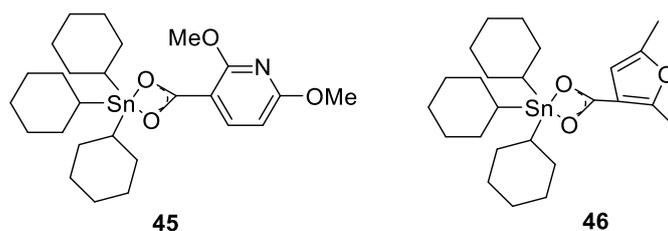


Figura 1.33

Hoy en día, la mayoría de los tratamientos quimioterapéuticos utilizan una combinación o cóctel de drogas. El uso de complejos y compuestos organoestánnicos combinados con otras drogas es algo que debería ser estudiado para aquellos compuestos de estaño que tengan potente actividad y los menores efectos tóxicos posibles. Estos compuestos pueden inhibir el crecimiento celular de diferente manera al cual lo hacen muchas drogas, por lo que la combinación con estas podría ser muy útil. Por ejemplo, el cisplatino actúa de manera diferente para inhibir la proliferación celular a como lo hacen los compuestos de estaño por lo que la combinación de ambos podría tener un efecto sinérgico.

<sup>124</sup> Rocamora-Reverté, L.; Carrasco-García, E.; Ceballos-Torres, J.; Prashar, S.; Kaluderovi, G. N.; Ferragut, J. A.; Gómez-Ruiz, S. *ChemMedChem*. **2012**, *7*, 301-310.



## CAPITULO 2. OBJETIVOS



## CAPITULO 2. OBJETIVOS

El presente trabajo de Tesis Doctoral tiene como objetivo general estudiar la síntesis de nuevos reactivos organometálicos conteniendo átomos de boro, silicio y estaño a fin de lograr a través de los mismos, transformaciones y síntesis estereoselectivas.

En el primer capítulo se expuso lo reportado hasta el momento en cuanto a la aplicación de este tipo de compuestos en síntesis asimétrica. Por ello, se planteó como objetivo específico, sintetizar nuevos derivados organometálicos de boro, silicio y estaño con ligandos quirales de simetría  $C_2$ , determinar su estructura y propiedades físicas y químicas, y estudiar tanto su utilidad en síntesis orgánica asimétrica como su aplicación biológica.

Los compuestos orgánicos de boro, tales como las oxazaborolidinas y los aciloxiboranos, han sido utilizados en diversas transformaciones enantioselectivas, obteniéndose en general, excesos enantioméricos muy buenos. Con el objetivo de contribuir en este campo, se propuso la síntesis de nuevas oxazaborolidinas, especialmente aquellas derivadas de ácidos diborónicos y evaluar su aplicación en reacciones de reducción. Asimismo, se planteó la preparación de nuevos ésteres borónicos, derivados tanto de ácidos borónicos como diborónicos, y su evaluación como ácidos de Lewis quirales en reacciones de reducción de cetonas y en reacciones multicomponente. El interés de desarrollar nuevos compuestos de boro radica no solo en el éxito de los mismos en transformaciones enantioselectivas, sino también en que pueden ser considerados compuestos de baja toxicidad tanto para el hombre como para el medio ambiente, a diferencia de otros compuestos organometálicos.

Tanto los compuestos orgánicos de estaño como los de silicio, donde la quiralidad se encuentra en la cadena carbonada, han demostrado tener una pobre *performance* en síntesis asimétrica. Esto es, los productos de reacción se obtienen en general con ee que van de bajos a moderados. Debido a esto, se planteó la obtención de compuestos orgánicos con simetría  $C_2$ , doblemente funcionalizados con estaño y silicio, con el fin de evaluar si estos nuevos compuestos organometálicos mejoran los resultados reportados en cuanto a la enantioselectividad o diastereoselectividad en transformaciones asimétricas.

En todos los casos, se buscaron las mejores condiciones de reacción en las cuales los nuevos compuestos pueden actuar, tratando siempre de utilizarlos en cantidades catalíticas, especialmente en el caso de los derivados de estaño, por ser compuestos de elevada toxicidad. De este modo, el residuo generado por dichos compuestos se puede minimizar y reducir los riesgos de su impacto en la salud y medio ambiente.

Por otro lado, con el fin de contribuir al campo de la catálisis asimétrica mediada por metales de transición, se propuso la obtención de nuevos ligandos modulares fosfina-fosfito, cuyas aplicaciones han sido extensamente estudiadas por el grupo del Dr. Prof. Hans-

Günther Schmalz, en la Universidad de Colonia, Alemania, donde se desarrolló una parte de la Tesis, a través de una Pasantía de Investigación para Jóvenes Docentes otorgada por la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Universidad Nacional del Sur.

Para ello, se planteó estudiar la obtención de diversos dioles con simetría  $C_2$  y su posterior utilización en la síntesis de los ligandos fosfina-fosfito.

Los resultados obtenidos y expuestos en el presente trabajo suponen una contribución original al conocimiento de la química organometálica en general, y en particular, al desarrollo de la química orgánica del estaño, del silicio y del boro, en sus aspectos sintéticos, estructurales y mecanísticos. También hacen un pequeño aporte a los estudios biológicos en la lucha contra el cáncer.

## CAPITULO 3. RESULTADOS Y DISCUSION



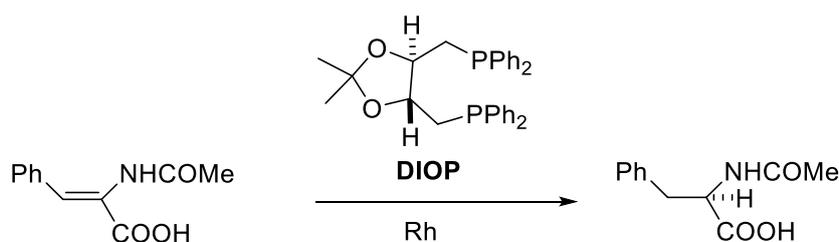
## CAPITULO 3. RESULTADOS Y DISCUSION

### 3.1. Síntesis de moléculas con simetría $C_2$

La catálisis asimétrica, es decir, la reacción enantioselectiva empleando un catalizador organometálico quiral no racémico, sigue atrayendo la atención de la industria y de los químicos sintéticos desde los trabajos pioneros sobre reacciones de hidrogenación asimétrica.<sup>1</sup> El uso de cantidades subestequiométricas de catalizador quiral es una de las mayores ventajas de la catálisis asimétrica, haciendo que, en cierta forma, estas reacciones muestren economía de átomo.<sup>2</sup>

Idealmente, un catalizador quiral usado en síntesis debe ser enantioselectivo para un amplio rango de reacciones. Sin embargo, los catalizadores quirales son frecuentemente sustrato-específicos, lo cual conduce a la pérdida de generalidad. Si bien existen ejemplos de catalizadores de amplio espectro (es decir, que rinden muy buenos ee en variedad de reacciones),<sup>3</sup> son pocos los que demostraron tener esta aplicabilidad.

Diversas moléculas orgánicas con simetría  $C_2$  han sido objeto de estudio en el campo de la síntesis asimétrica. Entre ellas destaca el compuesto conocido como DIOP, introducido por Kagan en 1972, no solo porque fue el primer auxiliar quiral con simetría  $C_2$  reportado, sino también porque representa el primer auxiliar con el que se lograron altos niveles de estereoselectividad en un proceso de inducción catalítica asimétrica<sup>4</sup> donde el ligando con simetría  $C_2$  permite que los caminos de reacción menos selectivos sean eliminados (**Esquema 3.1**).



**Esquema 3.1**

Como se ha mencionado en el Capítulo 1, estos catalizadores pueden reducir el número de estados de transición diastereoisoméricos en el transcurso de una reacción química en la cual se genera un centro quiral, logrando el control de la estereoselectividad (**Figura 3.1**).

<sup>1</sup> Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106-112.

<sup>2</sup> Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471-1477.

<sup>3</sup> Tehshik, P. Y.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691-1693.

<sup>4</sup> Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429-6433.

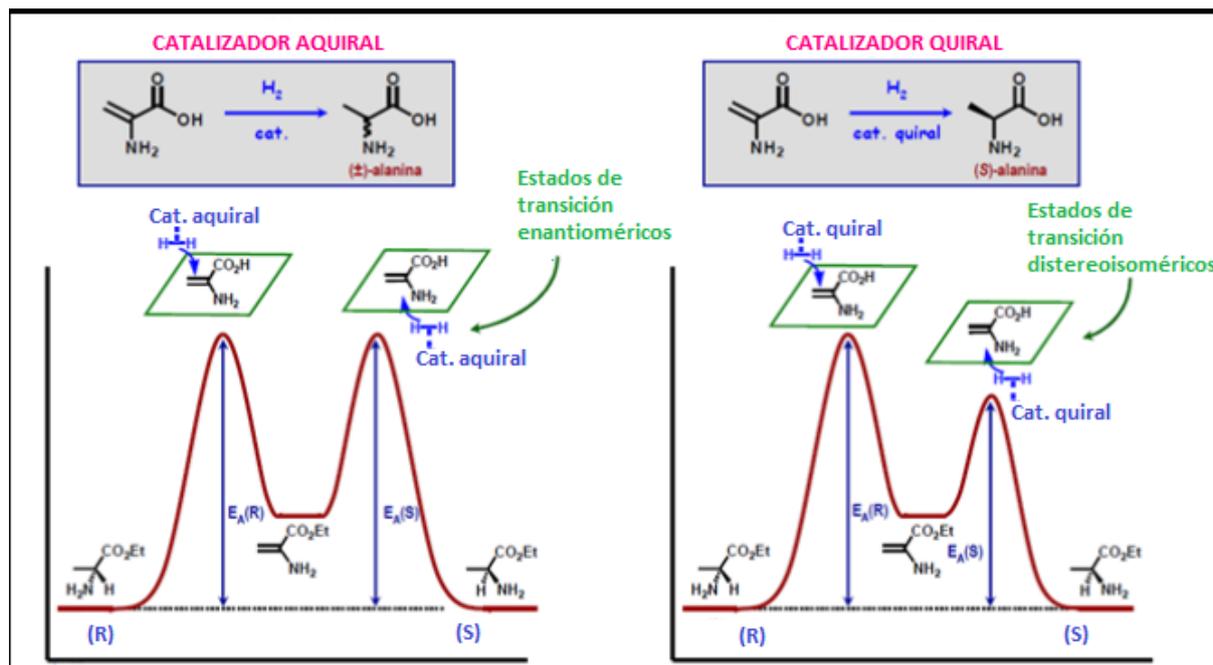


Figura 3.1. Estados de transición generados utilizando un catalizador aquiral o uno quiral.

Esta Tesis es continuación de trabajos previos de nuestro grupo de investigación, relacionados con el uso de dioles quirales con simetría  $C_2$  aplicados a la síntesis asimétrica,<sup>5</sup> donde se plantea la síntesis de derivados orgánicos bis-metalados, conteniendo estaño y silicio, a partir de tres dioles primarios cuyas estructuras poseen simetría  $C_2$ : (4*S*,5*S*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol (**1**); (11*R*,12*R*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol (**2**) y el (*S*)-2,2'-bis(hidroximetil)-1,1'-binaftaleno (**3**) (**Esquema 3.2**). Los mismos fueron elegidos debido a la gran variedad de compuestos funcionalizados con distintos grupos que tienen como base estas estructuras y que fueron aplicados exitosamente en el campo de las transformaciones enantioselectivas, tanto por investigadores de nuestro grupo como de otros centros de investigación.<sup>5,6</sup>

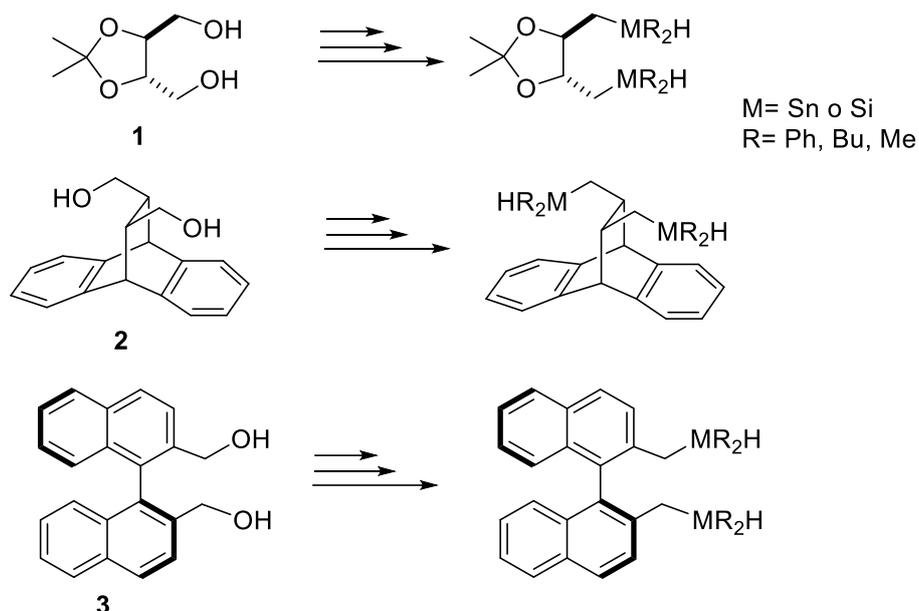
Así, a partir del compuesto **1** [(4*S*,5*S*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol], se obtiene el ligando (-)-DIOP mencionado anteriormente (**Esquema 3.1**). Además, existen derivados nitrogenados de esta estructura, como diaminas quirales, utilizadas como catalizadores en reacciones de polimerización<sup>7</sup> y como ligandos en la preparación de sales de platino con actividad antitumoral.<sup>8</sup>

<sup>5</sup> a) Zacconi, F. C.; Koll, L. C.; Podestá, J. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 40-46. b) Gerbino, D. C.; Mandolesi, S. D.; Koll, L. C. Podestá, J. C. *Synthesis* **2005**, 2491-2496.

<sup>6</sup> a) Rauniyar, V.; Hall, D. G. *Synthesis* **2007**, 3421-3426. b) Bhowmick, K. C.; Joshi, N. N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1901-1929.

<sup>7</sup> Okamoto, Y.; Shohi, H.; Yuki, H. *J. Polym.Sci., Polym. Lett. Ed.* **1983**, *21*, 601-607.

<sup>8</sup> US Patent, 5395947, 1993; *Chem. Abstr.*, **1993**, vol. 118, P224389b.



Esquema 3.2

Compuestos derivados de la estructura **2** [(11*R*,12*R*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol], se han aplicado en transformaciones enantioselectivas.<sup>9</sup> También se han utilizado como ligandos de sales de cobre para la síntesis de alquil aril éteres<sup>10</sup> y en la formación de catalizadores de paladio activos en la copolimerización de eteno y monóxido de carbono.<sup>11</sup> Compuestos derivados de esta estructura se han testado en ensayos sobre células tumorales resistentes a drogas anticancerígenas<sup>12</sup> y se ha evaluado su actividad antiproliferativa en líneas celulares del linfoma de Burkitt.<sup>13</sup>

Compuestos que presentan como base estructural la unidad binaftílica, como es el caso del (*S*)-2,2'-bis(hidroximetil)-1,1'-binaftaleno (**3**), han sido ampliamente utilizados como ligandos o inductores quirales en gran variedad de reacciones.<sup>14</sup> Se dice que esta clase de compuestos poseen quiralidad axial, la cual se genera por la presencia de conformeros con rotación impedida, denominados atropoisómeros. Esto es consecuencia de la dificultad de rotar por la presencia de sustituyentes en la posición 2.

La estabilidad que presentan los enantiómeros (atropoisómeros) con esta estructura, con barreras de rotación que van desde las 23,8 kcal/mol para el 1,1'-binaftilo a más de 46

<sup>9</sup> Waldmann, H.; Weigerding, M. *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2111-2116.

<sup>10</sup> Naidu, A. B.; Jaseer, E. A.; Sekar, G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3675-3679.

<sup>11</sup> Doherty, S.; Robins, E. G.; Knight, J. G.; Newman, C. R.; Rodhes, B.; Champkin, P. A.; Clegg, W. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *640*, 182-196.

<sup>12</sup> Alibert, S.; Santelli-Rouvier, C.; Castaing, M.; Berthelot, M.; Spengler, G.; Molnar, J.; Barbe, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 253-263.

<sup>13</sup> McNamara, Y. M.; Bright, S. A.; Byrne, A. J.; Cloonan, S. M.; McCabe, T.; Williamns, D. C.; Meegan, M. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *71*, 333-353.

<sup>14</sup> a) Teo, Y. C.; Loh, T. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2539-2541. b) Unni, A. K.; Takenaka, N.; Yamamoto, H.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1336-1337. c) Kočvský, P.; Vyskočil, S.; Smrčina, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213-3245. d) Zhou, Y. -G.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2002**, 1124-1125. e) Xiao, D.; Zhang, Z.; Zhang, X. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1679-1681.

kcal/mol para el 1,1'-binaftil-2,2'-diido, hace que estos compuestos sean adecuados como inductores quirales en síntesis asimétrica. Uno de los compuestos más simples e importantes de este tipo es el 1,1'-binaftil-2,2'-diol (BINOL) (**4**, **Figura 3.2**), cuyos atropoisómeros quirales son estables a altas temperaturas, permitiendo realizar transformaciones enantioselectivas bajo muy variadas condiciones de reacción.<sup>15</sup>

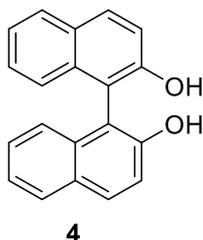


Figura 3.2

Las conformaciones de los sistemas binaftílicos como el BINOL, pueden ser (*S*)-cisoide o (*S*)-transoide (**Figura 3.3**).

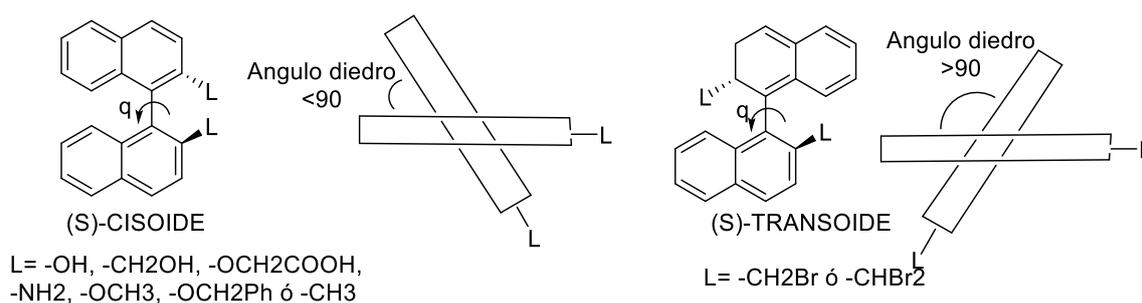


Figura 3.3

En la conformación (*S*)-cisoide, el ángulo diedro entre los dos anillos de naftaleno, es menor de  $90^\circ$ , mientras que en la conformación (*S*)-transoide, este ángulo es mayor de  $90^\circ$ .

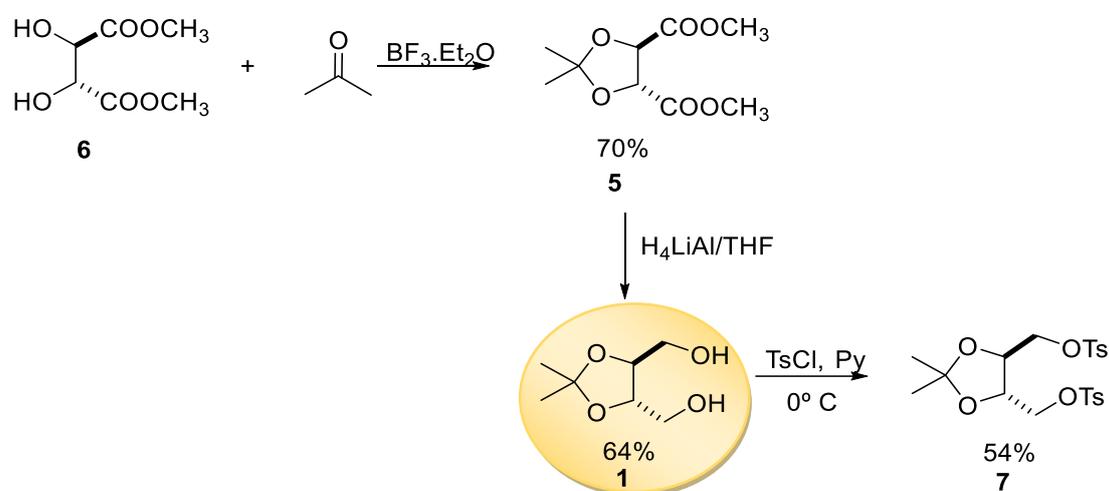
### 3.1.1. Síntesis de (4*S*,5*S*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol (**1**) y derivados.

La síntesis de (4*S*,5*S*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol (**1**) se llevó a cabo a través de dos pasos de reacción a partir de L-(+)-tartrato de dimetilo (**6**).<sup>16</sup> En un primer paso se generó el acetal cíclico (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dicarboxilato de dimetilo (**5**), obteniéndose con un 70% de rendimiento luego de su purificación por destilación a presión

<sup>15</sup> Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 587-897.

<sup>16</sup> Mash, E. A.; Nelson, K. A.; Van Deusen, S. B. *Org. Synth.* **1993**, *Coll. Vol. 8*, 155-159.

reducida. Este acetal se redujo en un paso posterior para obtener el diol **1** con un rendimiento del 64%, tras la cromatografía en columna de sílica gel (**Esquema 3.3**).



**Esquema 3.3**

Por tratamiento de **1** con cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina se obtuvo (4*S*,5*S*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-diil)bis(metilen) bis(*p*-toluensulfonato) (**7**) con un rendimiento del 54% después de la recrystalización en etanol (**Esquema 3.3**).<sup>17</sup> Este derivado se empleará en los estudios de síntesis de derivados estannilados y/o sililados a partir del diol quiral **1**, para los que es necesario convertir los grupos hidroxilo en buenos grupos salientes.

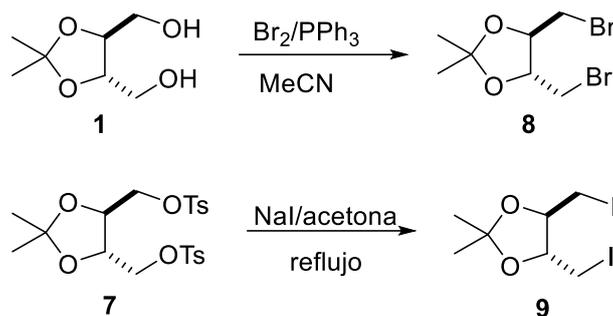
También se consideró necesario sintetizar los derivados dihalogenados (4*R*,5*R*)-4,5-bis(bromometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**8**) y (4*R*,5*R*)-4,5-bis(iodometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**9**), ya que, de acuerdo a reportes encontrados en la literatura, la reactividad como grupo saliente para obtener buenos rendimientos del producto de sustitución por tratamiento con nucleófilos organoestánicos u organosilícicos, puede diferir de acuerdo al anión que se utilice.<sup>18</sup>

El derivado dibromado **8** fue sintetizado a partir del diol **1** por tratamiento con  $\text{Br}_2/\text{PPh}_3$  en acetonitrilo,<sup>19</sup> obteniéndose en bajo rendimiento (32%), tras la purificación por cromatografía en columna de sílica gel. El compuesto diiodado **9** fue sintetizado a partir del derivado tosilado **7** por tratamiento con  $\text{NaI}$  en acetona a reflujo,<sup>17</sup> obteniéndose con rendimiento moderado (53%) luego de la purificación por cromatografía en columna de sílica gel (**Esquema 3.4**).

<sup>17</sup> Rubin, L. J.; Lardy, H. A.; Fischer, H. O. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 425-428.

<sup>18</sup> a) Lee, K. -W.; San Filippo, J. *Organometallics*, **1982**, *1*, 1496-1501. b) San Filippo, J.; Silbermann, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2831-2836.

<sup>19</sup> Kremminger, P.; Undheim, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6925-6936.

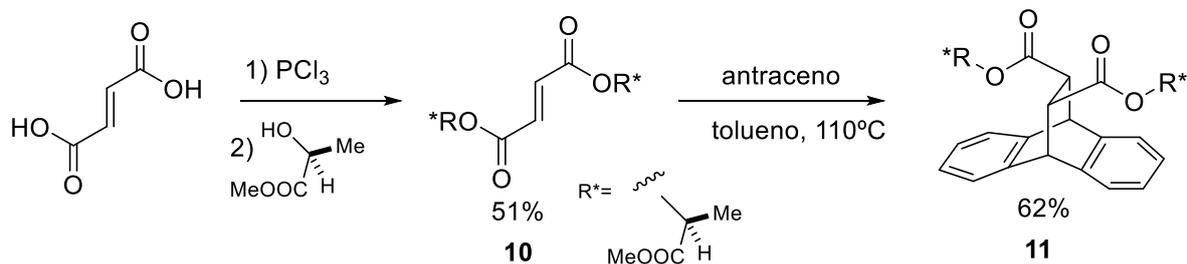


Esquema 3.4

### 3.1.2. Síntesis de (11*R*,12*R*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol (**2**) y derivados.

La síntesis del diol quiral **2** procedió a través de una reacción de carbo-Diels-Alder asimétrica entre antraceno y un diéster quiral derivado del ácido fumárico, siguiendo el procedimiento de Hartmann,<sup>20</sup> mejorado en nuestro grupo de investigación.<sup>5a</sup>

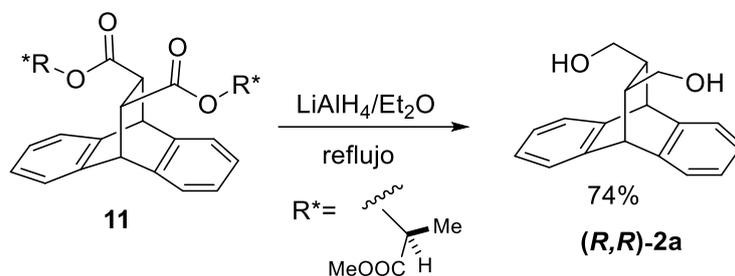
De este modo, se llevó a cabo la reacción entre antraceno y fumarato de bis-[(*S*)-lactato de metilo] (**10**), el cual fue sintetizado a partir de dicloruro de fumaroilo y (*S*)-lactato de metilo, con un rendimiento del 51% luego de la purificación por cromatografía en columna de sílica gel. La reacción de Diels-Alder entre estos reactivos se mantuvo a reflujo en tolueno durante cuatro días. El producto de la cicloadición se obtiene con muy buena diastereoselectividad, rindiendo (11*R*,12*R*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de di-(*S*)-1-metiloxicarboniletilo (**11**), con un 62% de rendimiento luego de la purificación por cromatografía en columna de sílica gel (**Esquema 3.5**).



Esquema 3.5

<sup>20</sup> Hartmann, H.; Fattah, A.; Hady, A.; Sartor, K.; Weetman, J. Helmchen G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 1143-1145.

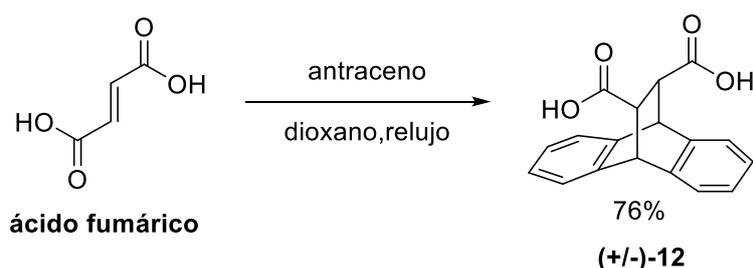
La reducción del diéster **11**, con  $\text{LiAlH}_4$  dio como producto el diol (11*R*, 12*R*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol, (***R,R***-**2**), con un rendimiento del 74% luego de la purificación por cromatografía en columna de sílica gel (**Esquema 3.6**).



**Esquema 3.6**

Considerando que el procedimiento descrito para la obtención de **2a** es largo y tedioso, requiriendo de varias horas o días para completarse (un día para preparar y destilar el cloruro de fumaróilo; 24 hs de reacción para su esterificación más cinco días de procesado y purificación; además de cuatro días de agitación a reflujo para la reacción de Diels-Alder más el tiempo de su posterior purificación), y que además se requiere la preparación de un cloruro de ácido muy irritante, corrosivo y tóxico, se buscaron alternativas para obtener el diol 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol, enantioméricamente puro.

Con este propósito, se sintetizó en primer lugar el ácido-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxílico (**12**), por medio de una cicloadición de Diels-Alder entre antraceno y ácido fumárico (**Esquema 3.7**).<sup>21</sup> El diácido **12** se obtuvo con un rendimiento del 76%.



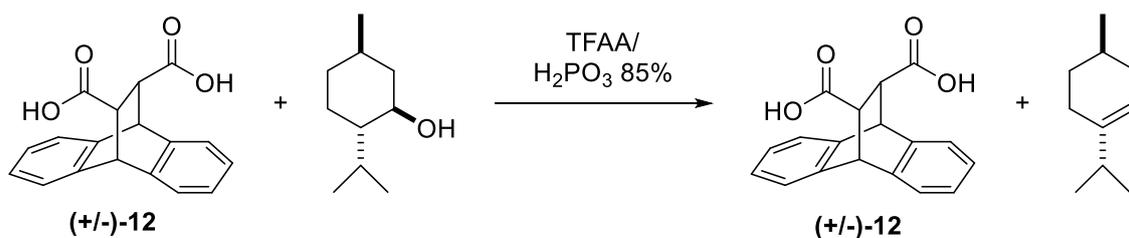
**Esquema 3.7**

Esta reacción conduce a la formación de una mezcla de enantiómeros (11*R*,12*R*) y (11*S*,12*S*), los cuales, según consta en la bibliografía, pueden ser separados por resolución con brucina.<sup>21</sup> Dado que este es un alcaloide muy tóxico (puede afectar al sistema nervioso

<sup>21</sup> Briene, M. J.; Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 1, 190-197.

y los ojos, dando lugar a convulsiones y parálisis respiratoria o incluso la muerte a causa de una exposición de corta duración), aprovechando las propiedades no tóxicas del (-)-mentol y que se encuentran en la literatura ejemplos de la utilización del mentol como agente de resolución,<sup>22</sup> se decidió esterificar el diácido racémico **12** con este alcohol quiral para luego intentar la separación de los diastereoisómeros.

Se estudió entonces la esterificación de **12** con (-)-mentol en condiciones de reacción suaves a través de una sencilla técnica que emplea anhídrido trifluoroacético (TFAA) y cantidades catalíticas de ácido fosfórico a temperatura ambiente,<sup>23</sup> que fue aplicada para realizar esterificaciones con excelentes resultados en nuestro grupo de investigación.<sup>24</sup> Sin embargo, este procedimiento rindió principalmente menteno, producto de la deshidratación del mentol en el medio de reacción (**Esquema 3.8**). Esto podría atribuirse a que durante el transcurso de la reacción se genera ácido trifluoroacético (TFA, uno de los ácidos orgánicos más fuertes), el cual sería el responsable de producir la reacción de deshidratación en el mentol.



**Esquema 3.8**

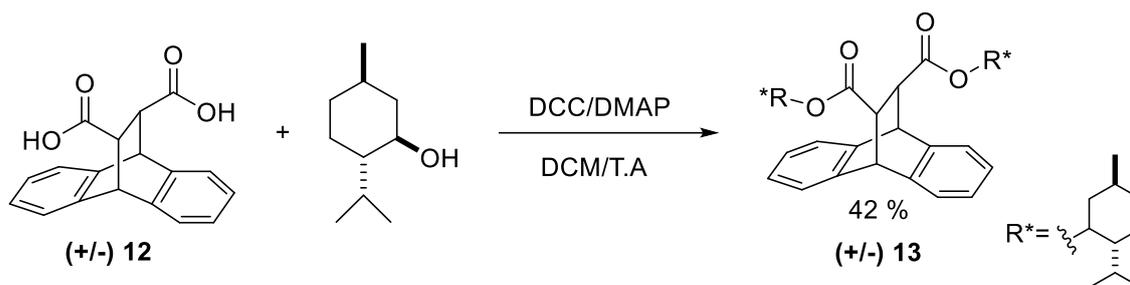
Se estudió la reacción entre **12** y (-)-mentol utilizando como reactivos DCC y DMAP.<sup>25</sup> Esta técnica sí permitió la formación de 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de di(-)-mentilo (**13**) como una mezcla de diastereoisómeros, con un rendimiento del 42% luego de la purificación por cromatografía en columna de sílica gel (**Esquema 3.9**). Los diastereoisómeros (que no se diferenciaban en la TLC), no pudieron ser separados uno del otro con esta técnica, eluyendo juntos de la columna cromatográfica. Tampoco pudieron separarse por cristalización fraccionada.

<sup>22</sup> a) Cai, J. X.; Zhou, Z. H.; Li, K. Y.; Yeung, Ch. H.; Tang, Ch. Ch. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 189-193. b) Alexandre, C.; Guillot, C.; Hayes, P.; Maignan, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5769-5770.

<sup>23</sup> Kankanala, K.; Reddy, V. R.; Mukkanti, K.; Pal, S. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 505-508.

<sup>24</sup> Costantino, A. R.; Ocampo, R. A.; Montiel Schneider, M. G.; Fernández, G.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 3192-3202.

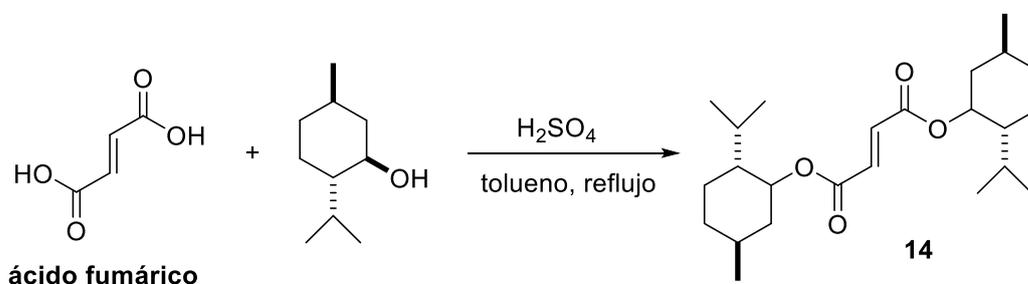
<sup>25</sup> a) Jiang, Y.; Kuang, Ch. *J. Chem. Sci.* **2009**, *121*, 1035-1040. b) Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522-524.



Esquema 3.9

Considerando que **13** puede ser obtenido realizando una reacción de Diels-Alder entre antraceno y (-)-fumarato de dimentilo con elevada diastereoselectividad,<sup>26</sup> se decidió entonces aplicar este procedimiento sintético.

El fumarato de di(-)-mentilo (**14**) se pudo obtener de forma más conveniente que el fumarato de bis-[(S)-lactato de metilo], ofreciendo algunas ventajas con respecto a la formación de **10**. En primer lugar, se simplificó la ruta sintética, haciendo que, al mismo tiempo, el procedimiento sea más amigable con el medio ambiente, ya que en este caso no fue necesario sintetizar el cloruro de fumaróilo. El compuesto **14** fue sintetizado mediante esterificación de Fischer entre ácido fumárico y (-)-mentol, en tolueno a reflujo durante 24 horas con un 72% de rendimiento tras purificarlo por cromatografía en columna de sílica gel (**Esquema 3.10**).

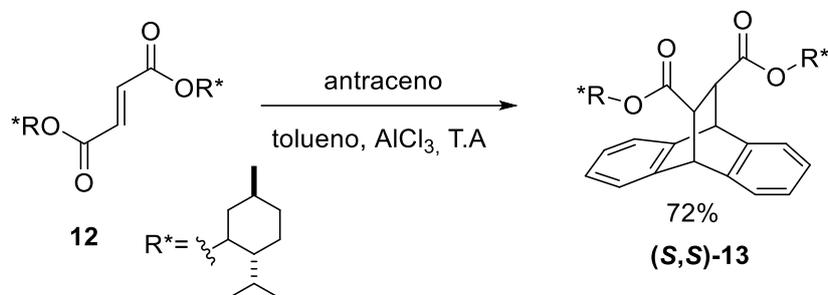


Esquema 3.10

Con este sustrato se logró obtener el producto de cicloadición estereoselectiva con mayor rendimiento. En esta oportunidad, la reacción entre fumarato de di(-)-mentilo y antraceno se llevó a cabo a temperatura ambiente, utilizando  $\text{AlCl}_3$  como catalizador durante 48 horas (**Esquema 3.11**). De esta forma, el producto de cicloadición (-)-**13** se obtuvo con un rendimiento del 72% luego de la purificación por cromatografía en columna de sílica gel.

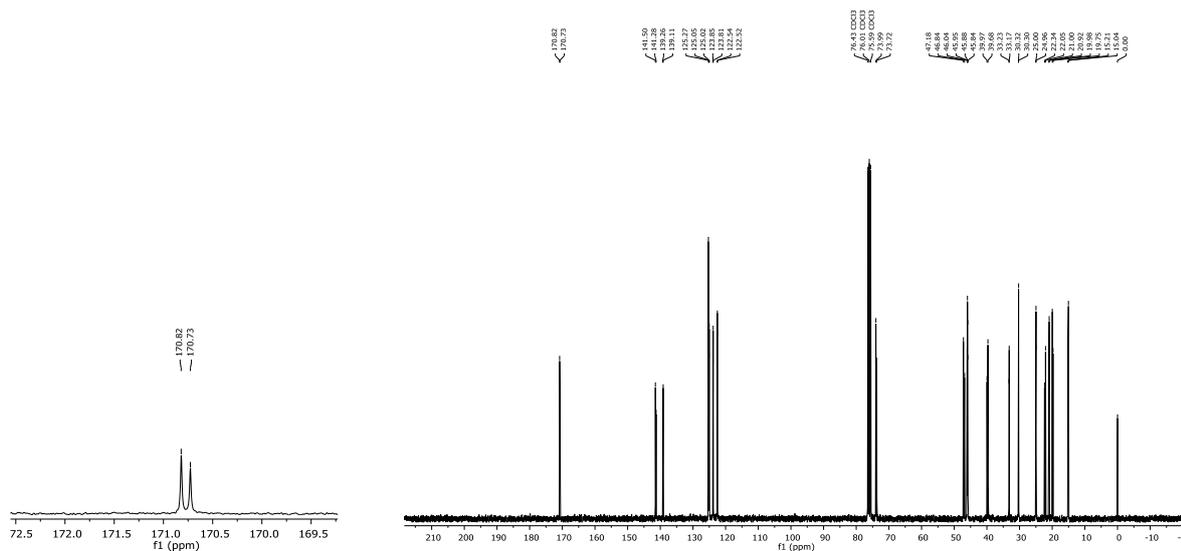
<sup>26</sup> a) Thunberg, L.; Allenmark, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1317-1322. b) Furuta, K.; Iwanaga, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4507-4510.

Cabe destacar que en este caso se obtiene preferentemente el producto de cicloadición con la configuración opuesta al obtenido al realizar la cicloadición con fumarato de bis-[(S)-lactato de metilo], es decir, se obtiene el (11S, 12S)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de di(-)-mentilo, **(S,S)-13**.

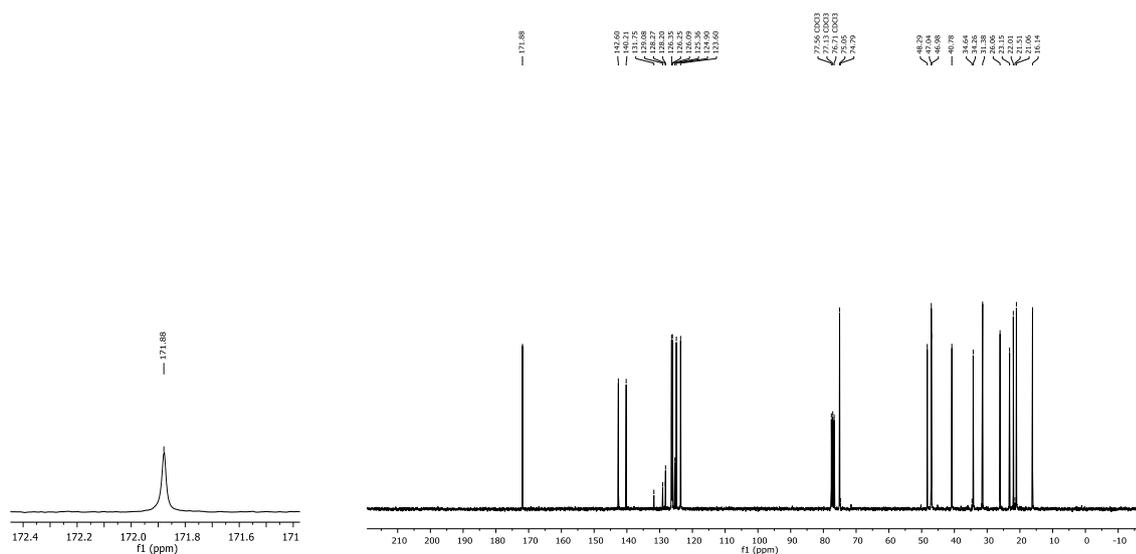


Esquema 3.11

En las **Figuras 3.4** y **3.5** se muestran los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de los productos correspondientes a los dos procedimientos aplicados, donde se puede observar la estereoselectividad lograda en la última reacción. En la primera figura, el espectro muestra señales duplicadas correspondientes a la mezcla de diastereoisómeros producto de la reacción de esterificación del diácido racémico **12** con (-)-mentol realizada en presencia de DCC/DMAP (**Esquema 3.9**), y en la segunda figura se pueden observar las señales del único diastereoisómero obtenido en la cicloadición entre antraceno y fumarato de di(-)-mentilo (**Esquema 3.11**).

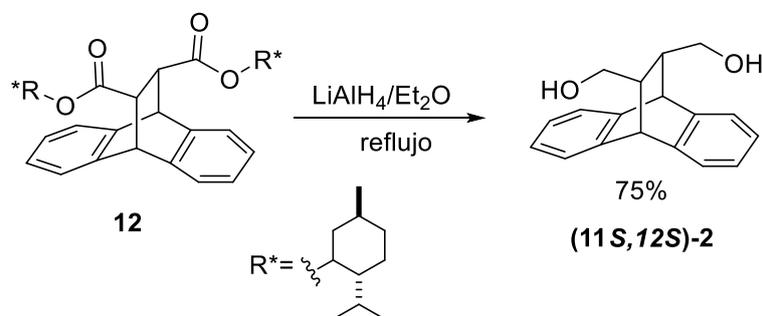


**Figura 3.4.** Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del producto de esterificación del diácido **12** con (-)-mentol. Señales desdobladas correspondientes a dos diastereoisómeros. A la izquierda se amplía la región de los carbonilos.



**Figura 3.5.** Espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN de la cicloadición entre antraceno y fumarato de di(-)-mentilo. Señales correspondientes a un diastereoisómeros. A la izquierda se amplía la región de los carbonilos.

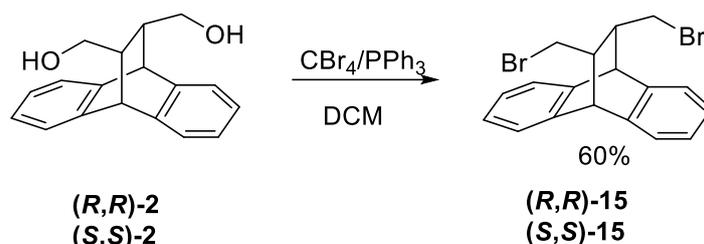
La reducción del diéster **(S,S)-13** con  $\text{LiAlH}_4$  dio como producto el diol (11S,12S)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol, **(S,S)-2**, con un rendimiento del 75% luego de la purificación por cromatografía en columna de sílica gel (**Esquema 3.12**).



**Esquema 3.12**

Por tratamiento de los dioles quirales obtenidos (**(R,R)-2** y **(S,S)-2**) con trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono en diclorometano, se obtuvieron los derivados dibromados, (11R,12R)- y (11S,12S)-11,12-bis-bromometil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, **(R,R)-15** y **(S,S)-15** respectivamente, con un 60% de rendimiento tras la purificación por cromatografía en columna de sílica gel (**Esquema 3.13**).<sup>27</sup>

<sup>27</sup> Kocienski, P. J.; Cernigliaro, G.; Feldstein, G. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 353-355.



Esquema 3.13

### 3.1.3. Síntesis de (S)-2,2'-bis(hidroximetil)-1,1'-binaftaleno (3) y derivados.

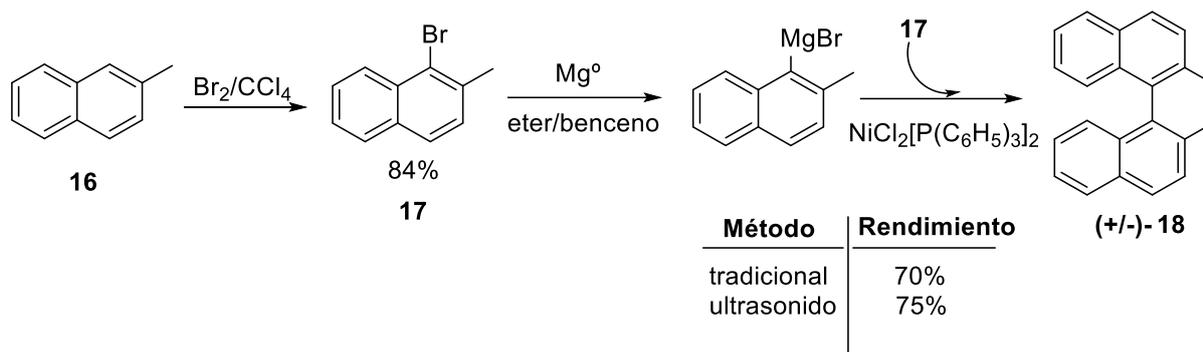
#### 3.1.3.1. Síntesis de 2,2'-bis(hidroximetil)-1,1'-binaftaleno (3) y derivados, racémicos.

Si bien el plan de actividades propuesto contempla el uso del diol **3** (S)-2,2'-bis(hidroximetil)-1,1'-binaftaleno como enantiómero puro, se decidió empezar los estudios con la mezcla racémica durante el período de búsqueda del procedimiento apropiado y optimización de las condiciones de reacción a aplicar para la síntesis de los derivados organometálicos, ya que su síntesis resulta más simple y económica. Luego, se aplicarán las condiciones optimizadas a un enantiómero puro de **3** obtenido, por ejemplo, mediante técnicas de resolución de mezclas racémicas.<sup>28</sup>

La síntesis del compuesto racémico **3** se llevó a cabo de acuerdo al trabajo de Maigrot y Mazaleyrat.<sup>29</sup> Esta ruta sintética comienza con la bromación de 2-metilnaftaleno (**16**) para obtener 1-bromo-2-metilnaftaleno (**17**) con muy buen rendimiento (84%) luego de su purificación por destilación a presión reducida. La formación del derivado binaftílico **18** se logra por acoplamiento arilo-arilo a través de la formación del reactivo de Grignard del bromuro **17** y su posterior reacción con el mismo haluro **17**, utilizando como catalizador dicloruro de bis[trifenilfosfina]níquel. Este paso permitió la formación de 2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno (**18**) con un 70% de rendimiento, tras la purificación del mismo por cromatografía en columna de sílica gel (Esquema 3.14).

<sup>28</sup> Mazaleyrat, J. P.; Wakselman, M. J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 2695-2698.

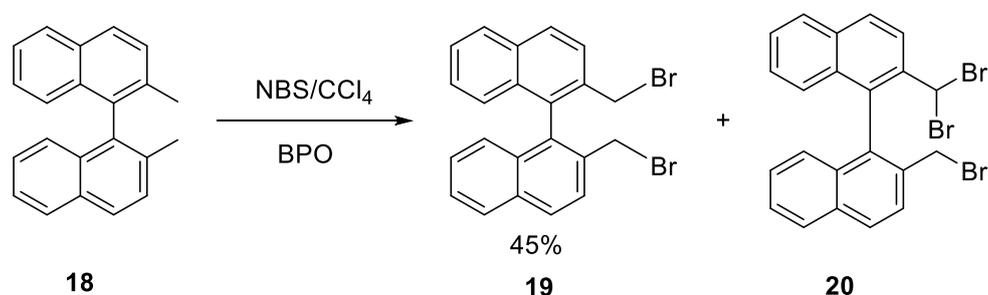
<sup>29</sup> Maigrot, N.; Mazaleyrat, J.P. *Synthesis* **1985**, 317-320.



Esquema 3.14

Se introdujo una modificación al procedimiento sintético, haciendo uso de la irradiación por ultrasonido ya que esta técnica facilita la generación de reactivos de Grignard, obteniéndolos en cortos tiempos de reacción. La sonoquímica mejoró significativamente la reacción de 1-bromo-2-metilnaftaleno (**17**) con las virutas de magnesio en una mezcla de solventes éter/benceno formando el correspondiente reactivo de Grignard, luego de irradiar la mezcla de reacción durante una hora en un baño lavador ultrasónico. Con esta técnica se obtuvo el reactivo organomagnésico con un título 1,2 M que es significativamente más alto que el título del reactivo comercial<sup>30</sup> y que el obtenido con la técnica original (0,6 M). La reacción de acoplamiento con **17**, permitió la obtención del derivado binaftílico **18** con un 75% de rendimiento. Si bien el rendimiento de este último no mejoró sustancialmente con respecto al procedimiento anterior, el uso de la sonoquímica permitió obtenerlo de forma más simple y rápida (**Esquema 3.14**).

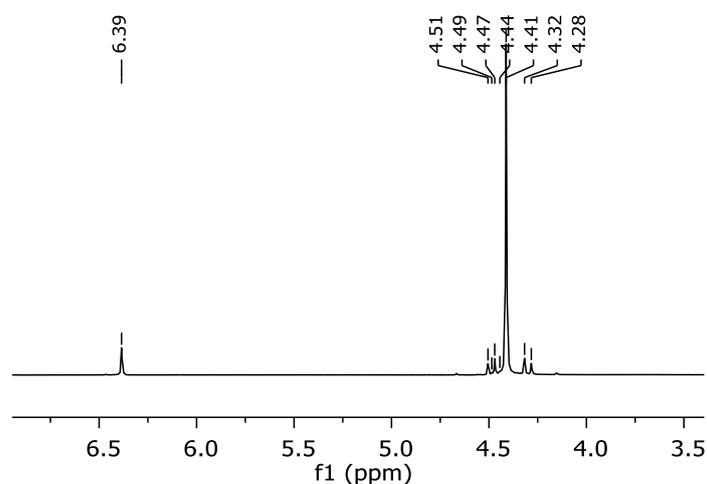
El tratamiento de **18** con N-bromosuccinimida (NBS) y peróxido de benzoílo (BPO),<sup>29</sup> permitió obtener el compuesto dibromado 2,2'-bis(bromometil)-1,1'-binaftaleno **19** (**Esquema 3.15**) con un rendimiento de tan solo un 45% luego de la purificación del compuesto por recrystalización en una mezcla hexano:pentano (80:20).



Esquema 3.15

<sup>30</sup> Alpha-Aesar, 0,25M en THF, N° Cat: H54388.

De acuerdo al reporte de Bulman Page y colaboradores,<sup>31</sup> el bajo rendimiento en esta reacción podría atribuirse a la formación simultánea del compuesto tribromado **20**. La formación de esta especie también fue reportada por RajanBabu y colaboradores.<sup>32</sup> La presencia del producto tribromado se evidencia en el <sup>1</sup>H-RMN del bruto de reacción por la aparición de un singulete a  $\delta = 6,4$  ppm correspondiente al HCB<sub>2</sub> (**Figura 3.6**). En el espectro se observa también una pequeña señal superpuesta al singulete en 4,41 ppm de los metilenos de **19**, que podrían atribuirse al metileno de **20** y ausencia de la señal singulete, a 2,55 ppm, correspondiente a los grupos metilo del sustrato **18**. Se puede observar también que la cantidad de **20** (30%) es sustancialmente inferior a la de **19** (70%).

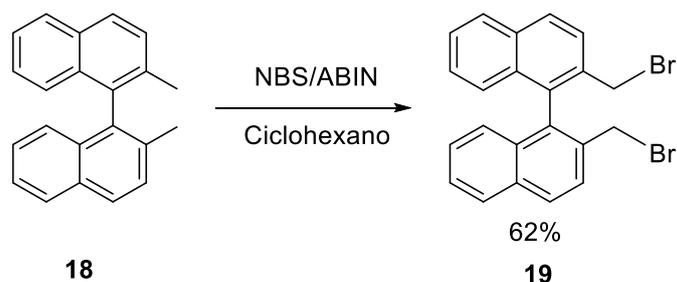


**Figura 3.6**

Se logró mejorar la síntesis de **19** aplicando el procedimiento modificado que reportan Bulman Page y colaboradores,<sup>31</sup> llevando a cabo la reacción de bromación de **18** con NBS y ABIN, en ciclohexano. El peróxido de benzoílo se reemplazó por ABIN, y se cambió el solvente, tetracloruro de carbono, el cual es carcinogénico, por uno más inocuo como el ciclohexano. Estas modificaciones permitieron disminuir el tiempo de calentamiento de 24 a 3 horas. La formación del producto secundario (**20**) no fue detectada en el <sup>1</sup>H-RMN del bruto de reacción (**Esquema 3.16**). El derivado dibromado **19** se obtuvo con un 62% de rendimiento luego de la purificación por recristalización en una mezcla de hexano:pentano.

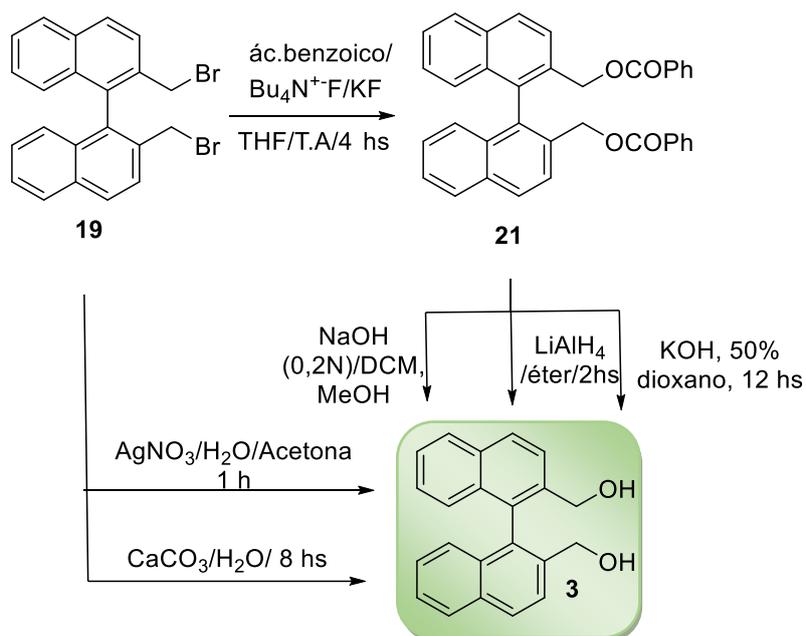
<sup>31</sup> Bulman Page, P. C.; Buckley, B. R.; Farah, M. M.; Blacker, A. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3413-3426.

<sup>32</sup> Clyne, D. S.; Jin, J.; Genest, E.; Gallucci, J. C.; RajanBabu, T. V. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1125-1128.



Esquema 3.16

La síntesis del diol 2,2'-bis(hidroximetil)-1,1'-binaftaleno (**3**) se estudió a partir del dibromado **19** a través de dos posibles caminos. Uno de ellos es la transformación en el diéster [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diil bis(metilen) dibenzoato (**21**), el cual se obtuvo por reacción con ácido benzoico y  $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-/\text{KF}$ , con un 54% de rendimiento luego de la purificación del mismo por cromatografía en sílica gel.<sup>33</sup> Por hidrólisis en medio alcalino o reducción, **21** se convierte en el diol **3**. El otro camino sintético propuesto fue la transformación directa de **19** en **3** por tratamiento con sales como  $\text{AgNO}_3$  o  $\text{CaCO}_3$  (Esquema 3.17).<sup>34</sup>



Esquema 3.17

Las reacciones realizadas para transformar el dihaluro **19** en el diol **3** sin pasar por la formación de un diéster rindieron el diol en muy bajo rendimiento. De los tres reactivos

<sup>33</sup> Ooi, T.; Sugimoto, H.; Doda, K.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9245-9248.

<sup>34</sup> a) Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Kiyoi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8153-8156. b) Smith, J. G.; Dibble, P. W.; Sandborn, R. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3762-3768.

testeados para convertir el diéster en el diol, la hidrólisis con NaOH 0,2 N en DCM/MeOH fue la más efectiva,<sup>35</sup> dando un 100% de conversión en tan solo una hora de reacción.

Además se exploró la formación de **3**, a través de una ruta sintética donde el paso determinante es la formación del sistema binaftílico por medio de un acoplamiento de Ullman. Este acoplamiento consiste en la condensación de dos moléculas de haluro de arilo en presencia de cobre metálico, calentando la mezcla a 100-360°C, según el solvente empleado.<sup>36</sup> A pesar de que han sido desarrollados diversos métodos para la síntesis de sistemas bifenílicos y binaftílicos, la reacción de Ullman sigue siendo una buena alternativa dadas su eficiencia y simplicidad para la síntesis de biarilos simétricos y algunos biarilos asimétricos. Los rendimientos de biarilos simétricos en la reacción de Ullman varían desde muy bajos a más de 90%, dependiendo de la estructura del sustrato y de las condiciones de reacción.

Los sustituyentes en el anillo aromático tienen una marcada influencia en la reactividad del sustrato para el acoplamiento. Estos sustituyentes pueden ser divididos en tres clases:

- a) Sustituyentes activantes: -NO<sub>2</sub>, -CN, -COOCH<sub>3</sub>, etc. ubicados en posición orto al halógeno. Si estos sustituyentes se encuentran en las posiciones meta o para, el efecto de activación del haluro de arilo hacia la reacción de Ullman, no es tan significativo.<sup>37</sup>
- b) Sustituyentes inhibidores: -COOH, -SO<sub>3</sub>H, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NHCOR. En particular los fenoles, aminas y ácidos carboxílicos libres, inhiben fuertemente la reacción porque dan reacciones secundarias. Las aminas y el fenol se arilan en el N u O originando triarilaminas o diariléteres. Los grupos carboxilo de ácido libres provocan la reducción del haluro de arilo o generan los correspondientes ésteres arílicos.<sup>38</sup>
- c) Sustituyentes voluminosos en la posición orto al halógeno. Por ejemplo, el 2,4,6-trimetiliodobenceno da el producto de reacción en muy bajo rendimiento.<sup>39</sup>

Por lo expuesto, se decidió probar el acoplamiento de dos unidades de 1-bromo-2-naftaldehído (**23**), cuya síntesis se llevó a cabo a través de una reacción de bromación del compuesto **17** con un exceso de NBS y ABIN, en benceno, obteniéndose 1-bromo-2-dibromometilnaftaleno (**22**) con un 67% de rendimiento luego de recristalizarlo en etanol. El tratamiento de **22** con una solución de nitrato de plata dio lugar a la formación del aldehído **23**, el cual no requirió purificación posterior y se obtuvo con un 80% de rendimiento (**Esquema 3.18**).

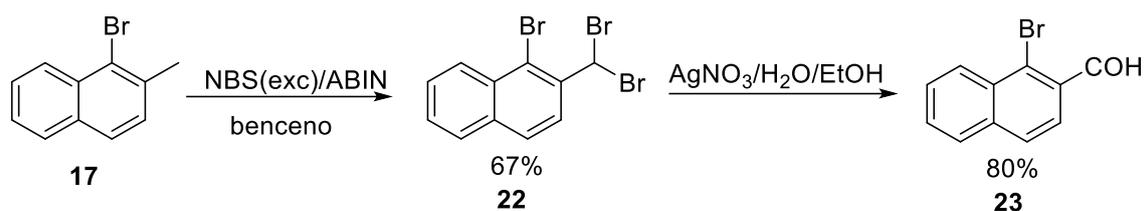
<sup>35</sup> Theodorou, V.; Skobridis, K.; Tzakos, A.G.; Ragoussis, V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8230-8233.

<sup>36</sup> a) Ullmann, F. Bielecki, J. *J. Chem. Ber.* **1901**, *34*, 2174-2185. b) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1469.

<sup>37</sup> Forrest, J. *J. Chem. Soc.* **1960**, 592-594.

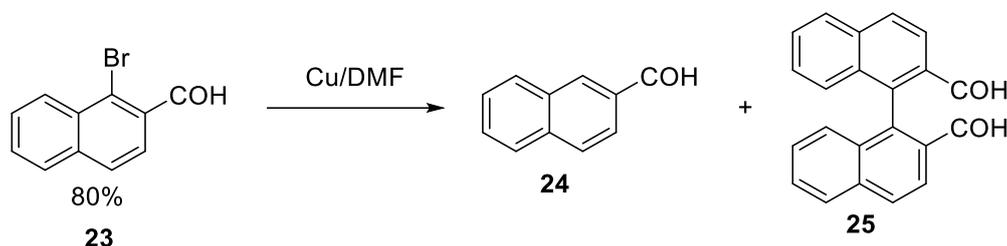
<sup>38</sup> a) Pearson, A. J.; Chelliah, M. V. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3087-3098. b) Gauthier, S.; Frechet, J. M. J. *Synthesis*, **1987**, 383-385.

<sup>39</sup> Fanta, P. E. *Chem. Rev.* **1946**, *38*, 139-196.



Esquema 3.18

El acoplamiento de dos unidades de **23** se realizó en presencia de cobre previamente activado por tratamiento con yodo y acetona y posterior tratamiento con una mezcla 50:50 de HCl concentrado y acetona.<sup>40</sup> El solvente elegido para llevar a cabo esta reacción fue DMF ya que éste ha demostrado ser el más apropiado para llevar a cabo el acoplamiento de Ullmann. Su uso permite lograr la reacción con menores temperaturas y menor proporción de cobre.<sup>41</sup> Sin embargo, nos encontramos con el problema de que el producto de reducción, **24**, resultó ser el producto mayoritario (80 %) de este paso, rindiendo el compuesto acoplado 1,1'-binaftaleno-2,2'-dicarbaldehído **25** en muy bajo rendimiento (20 %) (**Esquema 3.19**). Por lo tanto, este camino sintético no resultó adecuado para los propósitos del trabajo.



Esquema 3.19

### 3.1.3.2. Síntesis de (S)-2,2'-bis(hidroximetil)-1,1'-binaftaleno (**3**) enantioméricamente puro.

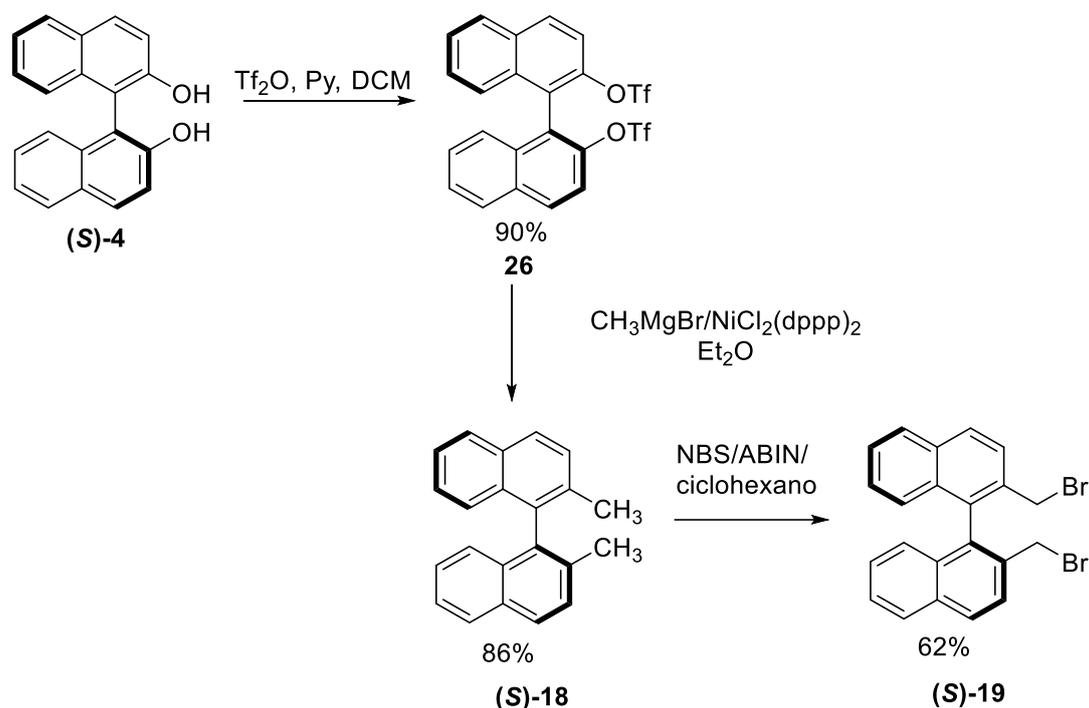
La síntesis de (S)-2,2'-bis(hidroximetil)-1,1'-binaftaleno (**3**) enantioméricamente puro se llevó a cabo en la Universidad de Colonia, como parte de las tareas correspondientes a la estancia realizada bajo el marco de una pasantía destinada a jóvenes docentes otorgada por la Secretaria de Ciencia y Tecnología de la UNS.

Partiendo de (S)-BINOL ((**S**)-**4**), se llevó a cabo la síntesis del compuesto dibromado (**S**)-**19** y del diol (**S**)-**3**. El primer paso en esta ruta sintética es la transformación del (S)-BINOL,

<sup>40</sup> Holzwarth, R.; Bartsch, R.; Cherkaoui, Z.; Solladié, G. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3931-3935.

<sup>41</sup> Fanta, P. E. *Synthesis*, **1974**, 9-21.

en el derivado (S)-2,2'-bis(trifluorometansulfonato)-1,1'-binaftilo (**26**) utilizando como reactivos anhídrido trifluorometansulfónico y piridina.<sup>42</sup> Este compuesto se obtiene con excelente rendimiento (90%), luego de ser cromatografiado en columna de sílica gel. La reacción de acoplamiento C-C entre **26** y bromuro de metil magnesio, catalizada por dicloro-[1,3-bis(difenilfosfinapropano)]níquel [NiCl<sub>2</sub>(dppp)] rinde (S)-2,2'-dimetil-1,1'-binftilo ((S)-**18**) también con muy buen rendimiento (86%), luego de su purificación por cromatografía en columna de sílica gel.<sup>31,43</sup> Al tratar (S)-**18** con NBS y ABIN en ciclohexano se obtiene el (S)-2,2'-bis(bromometil)-1,1'-binaftaleno ((S)-**19**), con un rendimiento moderado (62%) (Esquema 3.20).



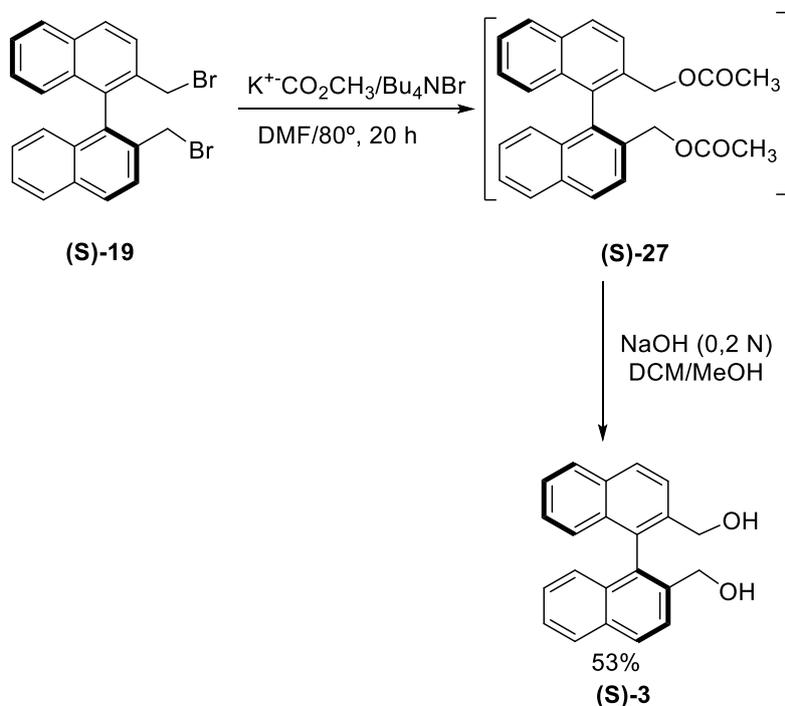
Esquema 3.20

La conversión de (S)-**19** en (S)-2,2'-bis(hidroxi metil)-1,1'-binaftaleno ((S)-**3**) requiere la formación del éster intermediario (S)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diil bis(metilen) diacetato ((S)-**27**). El tratamiento de (S)-**19** con acetato de potasio y cantidades catalíticas de bromuro de tetrabutilamonio en DMF rinde el diéster intermediario **28**, el cual sin pasar por purificaciones posteriores fue hidrolizado con una solución metanólica de hidróxido de sodio 0,2 N, rindiendo (S)-**3**, con un rendimiento moderado (53%) luego de la purificación por cromatografía en columna de sílica gel (Esquema 3.21).<sup>31</sup> Cabe aclarar que en el trabajo de Bulman Page al cual se hace referencia, los autores realizan la hidrólisis del éster tal cual la

<sup>42</sup> Xia, Y.; Liu, Z.; Xiao, Q.; Qu, P.; Ge, R.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5714-5717.

<sup>43</sup> Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5139-5151.

técnica original de Mazelayrat <sup>29</sup> utilizando una solución acuosa de KOH 1M y dioxano. En este caso, se decidió aplicar la técnica que produce la hidrólisis del éster con la solución metanólica de NaOH ya que esta resultó ser la más adecuada y de menor tiempo de reacción cuando se estudió la síntesis del diol **3** como mezcla racémica.



Esquema 3.21

### 3.2. Síntesis de derivados bis-organoestannilados con simetría $C_2$ .

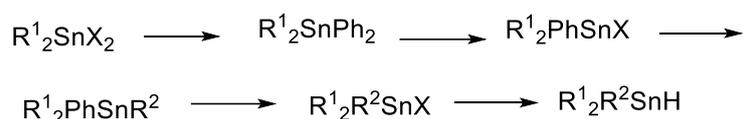
#### 3.2.1. Síntesis de derivados estannilados del (4*R*,5*R*)-1,3-dioxalano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol.

En el Capítulo 1 se detalló la aplicación sintética que han tenido diversos derivados orgánicos de estaño en el campo de la síntesis asimétrica. Además se expuso que muchos compuestos organoestánicos presentan actividad antitumoral. Teniendo esto en cuenta, en el presente trabajo se propuso la preparación de haluros e hidruros de estaño derivados de los dioles quirales **1**, **2** y **3**, con el fin de estudiar sus características estructurales y sus posibles aplicaciones en síntesis orgánica asimétrica, así como también evaluar su capacidad para inhibir el crecimiento de células tumorales.

Los hidruros organoestánicos son una clase importante dentro de los compuestos organoestánicos, debido a que son intermediarios clave en diversos procesos sintéticos

(síntesis de compuestos tetraorganoestánicos por hidroestannación de alquenos,<sup>44</sup> síntesis de vinil-estannanos por hidroestannación de alquinos,<sup>45</sup> como agente reductor,<sup>46</sup> entre otros).

El procedimiento más utilizado de síntesis de hidruros organoestánicos involucra en el último paso la reducción de un enlace Sn-heteroátomo (generalmente Sn-halógeno o Sn-oxígeno), lo cual es sencillo cuando se trata de hidruros triorganoestánicos simétricos, es decir, que poseen los tres ligandos orgánicos iguales. Éstos se obtienen fácilmente a partir de  $\text{Cl}_4\text{Sn}$  por tetraalquilación, desproporcionación y reducción. Sin embargo, la síntesis de hidruros triorganoestánicos asimétricos es más difícil ya que la monoalquilación de un dihaluro de dialquilestano no es muy selectiva. Estos se sintetizan a partir de la alquilación total de dihaluro de difenilestano, clivaje de un grupo fenilo con bromo, alquilación del bromuro de diorganofenilestano y clivaje con halógeno del restante grupo fenilo para llegar finalmente al  $\text{R}_2\text{R}'\text{SnH}$  por reducción del enlace Sn-halógeno (**Esquema 3.22**).



**Esquema 3.22**

Este largo y costoso procedimiento puede evitarse si se aplica para la síntesis de hidruros organoestánicos asimétricos la técnica reportada por Jousseaume y colaboradores.<sup>47</sup> Este método resulta atractivo porque permite en un solo paso la obtención del hidruro organoestánico, a través de la síntesis de un anión hidrodioroestánico (**A**) y su posterior reacción con un haluro orgánico (**Esquema 3.23**). Se evita además la preparación de reactivos de Grignard, que puede ser difícil para algunos haluros.<sup>48</sup>

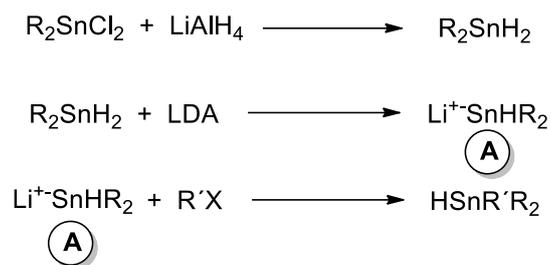
<sup>44</sup> a) Smith, N. D.; Mancuso, J.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3257-3282. b) Mandolesi, S. D.; Koll, L. C.; Podestá, J. C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *587*, 74-80.

<sup>45</sup> a) Ghosh, B.; Amado-Sierra, M. R. I.; Holmes, D.; Maleczka Jr, R. E. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2318-2321. b) Dimopoulos, D.; Athlan, A.; Manaviazar, S.; George, J.; Walters, M.; Lazarides, L.; Aliev, A. E.; Hale, K. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5369-5372.

<sup>46</sup> a) Shibata, I.; Moriuchi-Kawakami, T.; Tanizawa, D.; Suwa, T.; Sugiyama, E.; Matsuda, H.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 383-385. b) Hays, D. S.; Scholl, M.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6751-6752.

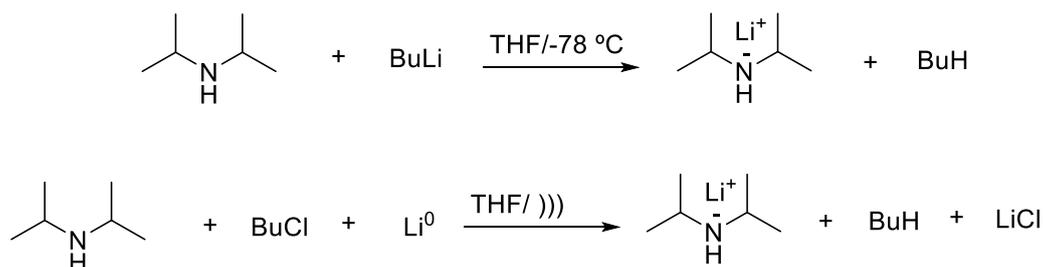
<sup>47</sup> a) Connil, M. F.; Jousseaume, B.; Pereyre, M. *Organometallics* **1996**, *15*, 4469-4472. b) Connil, M. F.; Jousseaume, B.; Noiret, N.; Pereyre, M. *Organometallics* **1994**, *13*, 24-25.

<sup>48</sup> Wakefield, B. J. In *Organomagnesium Methods in Organic Synthesis*; Academic Press: London, **1995**.



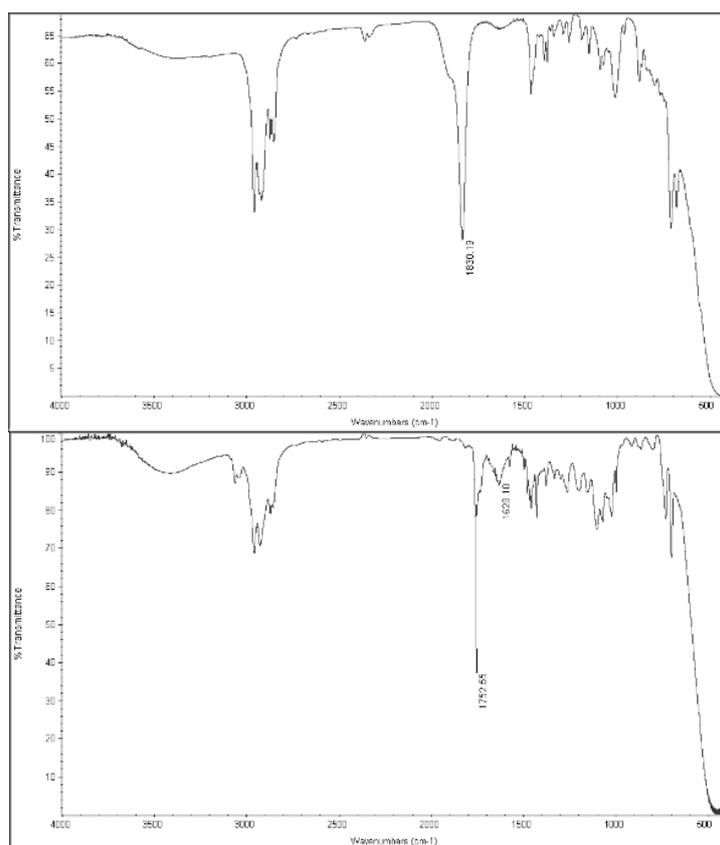
Esquema 3.23

Para aplicar esta metodología, fue necesario preparar diisopropilamido de litio (LDA) y los dihidruros de dibutilestano y difenilestano a partir de los dicloruros correspondientes por tratamiento con  $\text{LiAlH}_4$  en THF seco y bajo atmósfera inerte. La obtención de LDA se llevó a cabo de dos formas: a) por reacción entre diisopropilamina recientemente destilada y *n*-butillitio ( $\text{BuLi}$ ), en agitación a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durante 15 minutos y b) por reacción entre diisopropilamina destilada, cloruro de *n*-butilo y litio metálico en baño de ultrasonido (**Esquema 3.24**). La ventaja de este último método es que no requiere el uso de *n*- $\text{BuLi}$ , el cual debe ser preparado el día anterior a su uso y titulación.



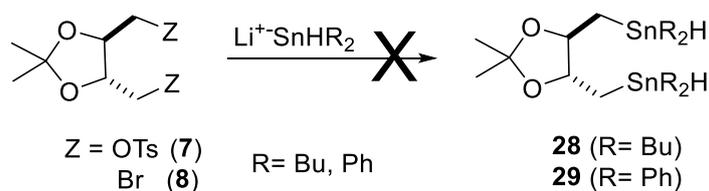
Esquema 3.24

La reacción entre los dihidruros de estaño y LDA originó los aniones diorganoestánicos del tipo **A** (**Esquema 3.23**). La formación de este anión se evidencia por la intensa coloración amarilla que toma la solución en THF luego de 30 minutos en agitación a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ . En el espectro IR se aprecia la disminución de la banda a  $1830\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente a la unión Sn-H, evidenciando que el dihidruro de estaño se ha consumido. En la **Figura 3.7** puede verse la comparación del dihidruro de dibutilestano antes y después del tratamiento con LDA.



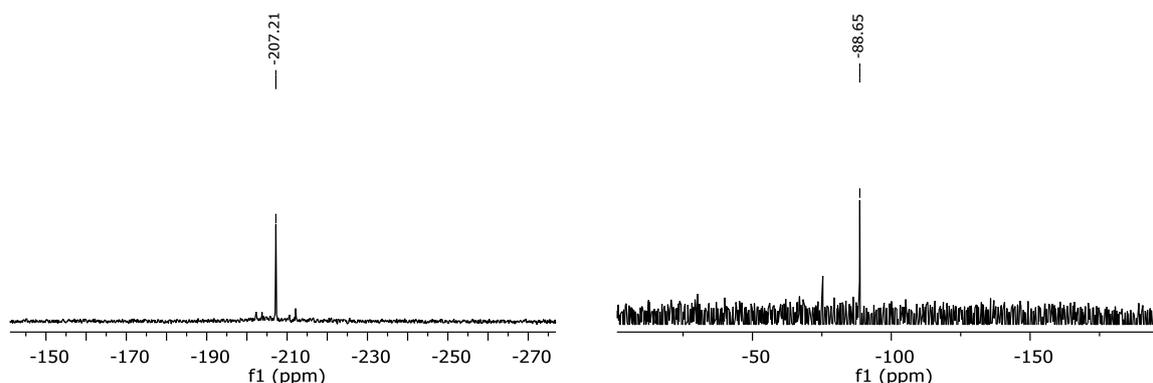
**Figura 3.7.** Espectros IR de dihidruro de dibutilestaño antes (arriba) y luego de 30 minutos de reacción con LDA (abajo).

Una vez lograda la coloración amarillo intensa, se agregó, sobre la solución del anión resultante ( $\text{Li}^+\text{SnR}_2\text{H}$ ), a  $-50\text{ }^\circ\text{C}$ , el compuesto ditosilado **7** o el dibromado **8** en THF. Finalizado el agregado, la reacción se dejó llegar a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y se mantuvo a esa temperatura, monitoreando por TLC. Tras varias horas, tanto las reacciones de  $\text{Li}^+\text{SnBu}_2\text{H}$  con **7** u **8** como las reacciones de  $\text{Li}^+\text{SnPh}_2\text{H}$  con los mismos sustratos, parecían mantenerse inalteradas y, en efecto, luego del procesamiento de las mismas, (el cual se realizó agregando éter de petróleo y agua), el análisis por RMN de los distintos brutos de reacción mostró que en ningún caso hubo reacción con los aniones hidrodiorgeoestannilados (**Esquema 3.25**).



**Esquema 3.25**

Este procedimiento, si bien permitiría obtener de modo directo el hidruro organoestánico asimétrico, por la reacción de un anión  $\text{HR}_2\text{Sn}^-$  y un haluro o tosilato de alquilo, resulta ser una metodología de alta complejidad, dado que dicho anión es estable mientras se encuentra a baja temperatura, y debería reaccionar con el sustrato rápidamente en esas condiciones. Es posible también que, en estas reacciones, exista cierto impedimento estérico en **7** y **8** para la aproximación del anión al sitio reactivo de estos sustratos o éstos requieran mayor energía para reaccionar. En los espectros de  $^{119}\text{Sn}$ -RMN de los brutos de reacción (**Figura 3.8**) para  $\text{Li}^+\text{SnR}_2\text{H}$ , con  $\text{R} = \text{Ph}$ , se observa una señal a -207 ppm que podría atribuirse a la formación de un ciclopolidifenilestannano generado a partir de los aniones organoestánicos empleados. En el caso de las reacciones con  $\text{Li}^+\text{SnBu}_2\text{H}$  en los espectros de  $^{119}\text{Sn}$ -RMN de los brutos de reacción se observa una señal a -88 ppm, que podría atribuirse a la formación de una estructura similar. Estos compuestos no pudieron ser aislados y caracterizados para confirmar dichas estructuras.



**Figura 3.8.**  $^{119}\text{Sn}$  RMN de las reacciones con los aniones diorganoestánicos:  $\text{Li}^+\text{SnPh}_2\text{H}$  (izquierda) y  $\text{Li}^+\text{SnBu}_2\text{H}$  (derecha).

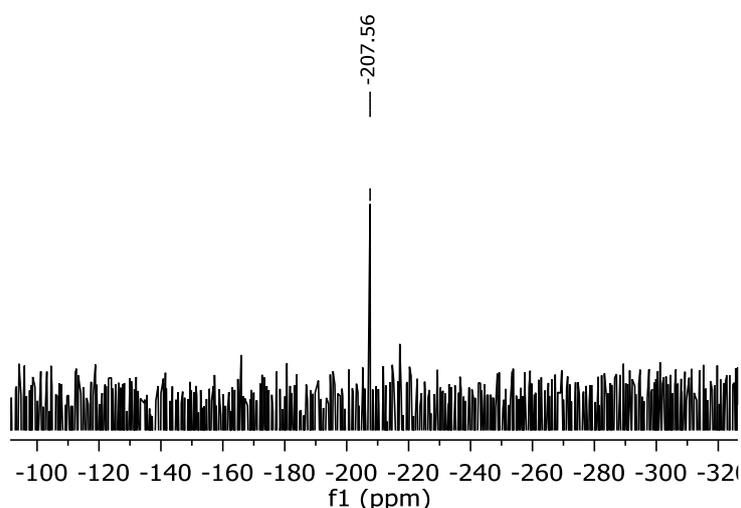
En vista de este resultado negativo, se planteó la posibilidad de llevar a cabo la síntesis de los derivados halodialquilestannilados por reacción de Barbier, a partir del sustrato dibromado **8**, para luego llegar a los dihidruros **28** y **29** por reducción del enlace Sn-halógeno. Dicha reacción, desarrollada por el químico Philippe Barbier, consiste en la adición de un haluro orgánico al grupo carbonilo de una cetona, en presencia de cantidades estequiométricas de magnesio metálico, generándose un nuevo enlace C-C en un solo paso de reacción;<sup>49</sup> así se diferencia de la reacción de Grignard, la cual supone la preparación previa de un compuesto organometálico. Posteriormente, se encontró que las reacciones que transcurren a través de la formación de un compuesto organometálico podían ser

<sup>49</sup> a) Smith, M. *Organic Synthesis*, 2da ed.; McGraw-Hill: Nueva York: **2002**. b) Smit, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry*, 5ta ed.; Wiley: Nueva York, **2001**.

promovidas mediante el uso del ultrasonido.<sup>50</sup> Tanto la reacción de Grignard como la de Barbier son aplicables a la preparación de derivados organoestánicos a partir de haluros de alquilo, Mg o haluros de alquilmagnesio y haluros organoestánicos.

En nuestro grupo de investigación, se ha estudiado la generación de derivados mixtos tetraorganoestannilados, basado en una reacción sonoquímica de Barbier, con muy buenos rendimientos.<sup>51</sup> Es por ello, que se consideró interesante probar la aplicación de esta metodología para obtener el derivado bis-clorodifenilestannilado **30**. Para esto, se colocó en un balón de reacción bajo atmósfera inerte al compuesto **8**, junto con Mg<sup>0</sup> y dicloruro de difenilestaño en THF seco. Este balón se sumergió en un baño de ultrasonido, y al cabo de una hora de reacción se observó que el magnesio se había consumido completamente. Sin embargo, tras analizar el bruto de reacción por RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, se observó que no había señales que se correspondieran con el producto **30** sino que se detectaron las señales que correspondían al compuesto **8** inalterado, además de las señales de los grupos aromáticos de los reactivos empleados. Analizando el espectro de <sup>119</sup>Sn-RMN (**Figura 3.9**), no se observó la señal a -32 ppm correspondiente al Ph<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub>, sino una señal a -208 ppm, como la observada en la reacción anterior con HPh<sub>2</sub>Sn<sup>-</sup>Li<sup>+</sup>.

La misma metodología se aplicó al derivado di-iodado **9**, con idéntico resultado.



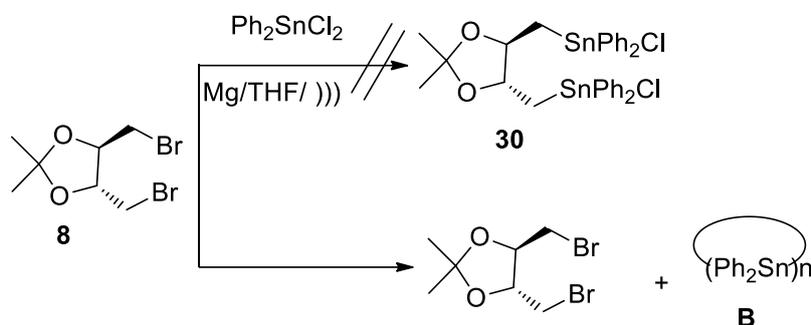
**Figura 3.9**

Esto lleva a pensar que, en lugar de formarse el derivado organomagnesiano a partir del compuesto dibromado **8**, podría haber ocurrido una reacción entre el magnesio y el dicloruro de difenil estaño, formando un anión del tipo Mg<sup>2+</sup>-SnPh<sub>2</sub><sup>-</sup>, el cual podría reaccionar con

<sup>50</sup> Luche, J. L.; Damiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7926

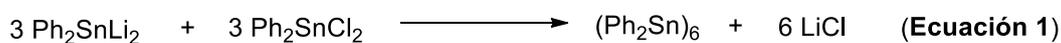
<sup>51</sup> a) Ocampo, R. A.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D. *Ultrason. Sonochem.* **2013**, *20*, 40-46. b) Gerbino, D. C.; Fidelibus, P. M.; Mandolesi, S. D.; Ocampo, R. A.; Scoccia, J.; Podestá, J. C. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *741-742*, 24-32.

$\text{Ph}_2\text{SnCl}_2$  dando un compuesto con la estructura de un ciclopoliestannano,  $[\text{c}(-\text{Ph}_2\text{Sn}-)]_n$ , **B**, **Esquema 3.26**]. En la literatura existen referencias de la formación de aniones organoestannilmagnesianos; el primer reporte data de 1961.<sup>52</sup>



**Esquema 3.26**

Existen reportes sobre la reacción entre  $\text{Li}_2\text{SnPh}_2$  y  $\text{Cl}_2\text{SnPh}_2$ , con formación del ciclohexadifenilestannano (**Ecuación 1**; **Esquema 3.27**).<sup>53</sup> En la reacción que se desarrolló en el presente trabajo, pudo haberse generado el anión difenilestannil magnesio, que podría haber reaccionado con  $\text{Ph}_2\text{SnCl}_2$  de acuerdo a la **Ecuación 2**, para dar el derivado cíclico mencionado.



**Esquema 3.27**

Existen reportes en la bibliografía que indican que la posibilidad de generar el reactivo de Grignard a partir de estructuras que poseen una unidad acetal como la del dibromuro **8**, para hacerlo reaccionar luego con  $\text{Ph}_2\text{SnCl}_2$  o  $\text{Ph}_3\text{SnCl}$  no es factible, ya que los haluros orgánicos con una función éter o acetal en posición  $\beta$  sufren rápidamente descomposición a través de una reacción de eliminación.<sup>54</sup>

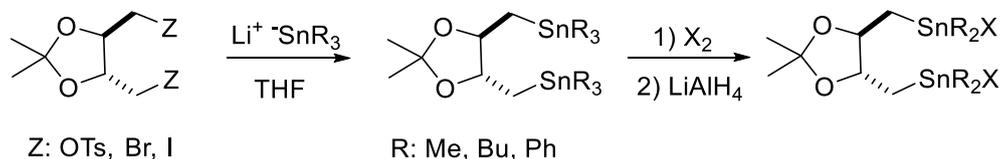
Se decidió entonces probar otra estrategia sintética, llevando a cabo reacciones de sustitución de los grupos tosilato del compuesto **7** o de los aniones  $\text{Br}^-$  o  $\text{I}^-$  de los compuestos **8** o **9**, con aniones trialkylestannilo, para luego llegar a los derivados bis-

<sup>52</sup> Tamborski, C.; Solowski, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 3734-3734.

<sup>53</sup> Puff, H.; Bach, C.; Reuter, H.; Schuh, W. *J. Organomet. Chem.* **1984**, *277*, 17-28.

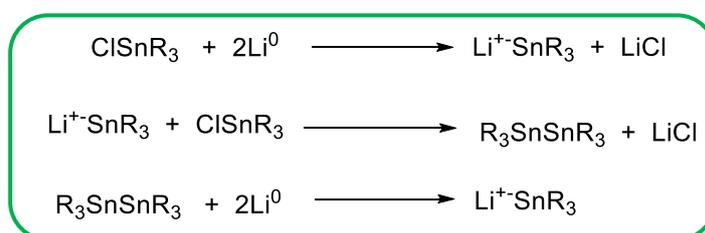
<sup>54</sup> Fujimura, O.; Javier de la Mata, F.; Grubbs, R. H. *Organometallics* **1996**, *15*, 1865-1871.

halodialquilestannilados por intercambio selectivo alquilo/halógeno y posterior reducción (**Esquema 3.28**). Para ello se prepararon los reactivos trimetilestannil litio, tributilestannil litio y trifenilestannil litio, por reacción de los respectivos cloruros de trialquilestaño con litio metálico.



**Esquema 3.28**

El mecanismo de formación de los aniones trialquilestannil-litio comienza con la transferencia de un electrón desde el litio metálico, con generación de una especie nucleofílica  $R_3Sn^-$ , la cual ataca a una molécula de cloruro de trialquilestaño que aún no ha reaccionado con el litio para originar el diestannano correspondiente  $R_3Sn-SnR_3$ . Finalmente, las uniones estaño-estaño del diestannano son clivadas por el litio en exceso dando lugar a la formación de dos moléculas del trialquilestannil-litio (**Esquema 3.29**).



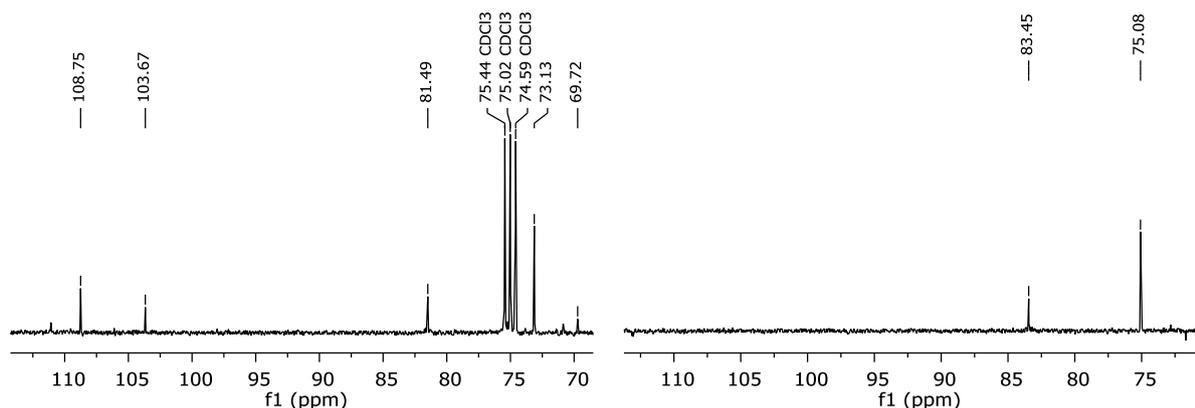
**Esquema 3.29**

Es importante mencionar, que estos aniones son preparados y utilizados en el momento ya que son extremadamente reactivos frente al oxígeno y la humedad. Asimismo, la presencia de la especie  $R_3Sn-SnR_3$  que puede quedar sin reaccionar reduce la estabilidad del anión. En solo un día, éste se descompone, dando una mezcla de  $R_4Sn$ ,  $R_3SnSnR_2Li$  y  $(R_3Sn)_3SnLi$  y polímeros organoestánnicos.<sup>55</sup>

Una vez generados los aniones, estos se trasvasaron cuidadosamente, siempre manteniendo la atmósfera inerte, a otro balón de reacción y se agregó el sustrato correspondiente (bis-tosilato **7**, dibromuro **8** o diiodado **9**) disuelto en THF seco, lentamente a temperatura ambiente desde ampolla igualadora de presiones. De los tres aniones

<sup>55</sup> Davies, A.G. *Organotin Chemistry*, 2da E., Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.

preparados ( $R_3Sn^-$ , R= Me, *n*-Bu, Ph, **Esquema 3.28**), solo se logró exitosamente la reacción de sustitución con el anión de trifenilestannilo. Con el  $Li^+SnMe_3$  se llegó a la recuperación de los compuestos **7**, **8** y **9** intactos. Con el  $Li^+SnBu_3$  se evidenció por RMN que parte del compuesto bis-tosilato **7** se había transformado en un derivado estannilado. Se observó en el  $^{13}C$  RMN que la señal correspondiente al metino de la unidad acetal se desplaza de 73 (en el compuesto **7**) a 81 ppm (cuando el OTs es sustituido por  $SnR_3$ ) y otro carbono cuaternario en 103 ppm además del perteneciente a **7** en 108 ppm (**Figura 3.10**).



**Figura 3.10.**  $^{13}C$  RMN (izquierda) y DEPT RMN (derecha) del bruto de reacción al tratar al compuesto **7** con tributilestannillitio. Se excluye la parte correspondiente a metilos y metilenos.

La señal del C unido directamente al grupo  $Bu_3Sn^-$  no pudo ser identificada ya que ésta se encuentra en la zona de los butilos. En el  $^1H$ -RMN la señal correspondiente al protón del metino no se pudo identificar claramente porque queda superpuesta con la señal correspondiente a los protones del metino del compuesto de partida. El  $^{119}Sn$ -RMN reveló la presencia de hexabutildiestannano, tetrabutilestaño y otras señales menores (alguna de las cuales podría corresponderse al compuesto de interés). El bruto de reacción se colocó en una columna de sílica gel a fin de aislar al compuesto estannilado, pero el mismo no eluyó de la columna.

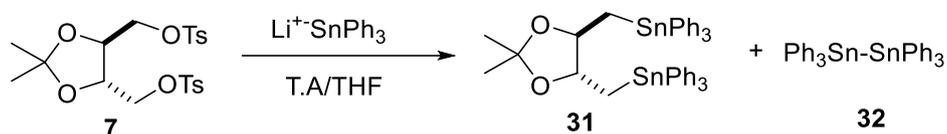
Es posible pensar que el hecho de que no se hayan obtenidos los productos con los aniones de trimetil y tributil estaño podría explicarse por la gran reactividad de estos aniones sumado al impedimento estérico del sustrato, lo que dificultaría la reacción entre ambos y llevaría a la descomposición de los aniones, a diferencia del anión de trifenilestannil litio cuya carga negativa estaría estabilizada por la presencia de los grupos aromáticos. Este resultado, concuerda con los estudios realizados previamente en el grupo de investigación, en donde la reacción entre el dibromado (**R,R**)-**15** y el anión de trimetilestannil litio llevó a la recuperación del compuesto intacto.<sup>56</sup>

<sup>56</sup> Zacconi, F. C. M. (2009). Tesis de Doctor en Química, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca.

Durante el desarrollo del presente trabajo, observamos que la preparación de trifenilestannillitio, no daba buen resultado tal cual se encuentra reportado en la literatura,<sup>57</sup> donde el agregado de cloruro de trifenilestaño disuelto en THF a un balón de reacción donde se encuentra litio metálico en THF a temperatura ambiente produce reacción exotérmica, generando el anión listo para su posterior utilización luego de una hora. En nuestro caso, siguiendo ese procedimiento vimos que si no se calentaba el balón de reacción a una temperatura entre 50-75 °C, la reacción no comenzaba, elevando así el tiempo de reacción a varias horas.

Introducimos una variación en el procedimiento de modo que en el balón de reacción se coloca litio metálico y cloruro de trifenilestaño, y, al ir agregando lentamente THF desde ampolla igualadora, se produce una reacción exotérmica. De esta manera, a los pocos minutos de finalizado el agregado del solvente, la mezcla de reacción se pone blanca y turbia (generación del diestannano) y luego va adquiriendo una coloración verde muy intensa, transformándose en una solución completamente oscura luego de una hora en agitación a temperatura ambiente.

La reacción entre **7** y  $\text{Li}^+\text{SnPh}_3$ , es exotérmica y dio lugar a la formación de (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bis-trifenilestannano (**31**), con un 100% de conversión tras solo 10 minutos de reacción (**Esquema 3.30**), tal como se evidenció por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{119}\text{Sn}$ .



**Esquema 3.30**

Se estudió la relación óptima para esta reacción entre **7** y  $\text{Li}^+\text{SnPh}_3$ . En un principio, con el fin de asegurar la completa conversión de **7** en el derivado bis-estannilado **31**, se utilizó una relación de 1/5. Esta relación se fue disminuyendo hasta encontrar que una relación 1/3 era la apropiada para asegurar la completa conversión del sustrato en pocos minutos. Además se estudió si el orden del agregado de los reactivos tenía alguna influencia sobre el modo en el que transcurre la reacción. Para ello se llevaron a cabo dos reacciones en paralelo. En una de ellas, el sustrato se agregó sobre el anión y en la otra reacción, el anión se agregó sobre el sustrato, encontrándose que independientemente de la forma en que se

<sup>57</sup> Tamborski, C.; Ford, F. E.; Soloski, E. J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 181-184.

haya realizado el agregado, el sustrato **7** se convierte completamente en el sustrato bis-trifenilestannilado **31** en el mismo tiempo de reacción.

El análisis por RMN del bruto de reacción mostró que también se encontraba presente el hexafenildiestannano (**32**). El espectro de  $^{119}\text{Sn}$  permitió determinar una relación **31/32** en la mezcla de reacción del orden de 65 - 70% para **31** y 30 - 35% para **32** (Figura 3.11).

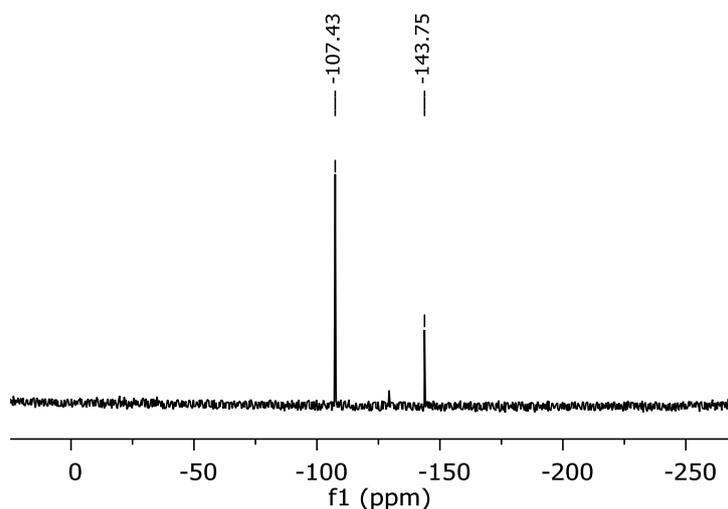


Figura 3.11

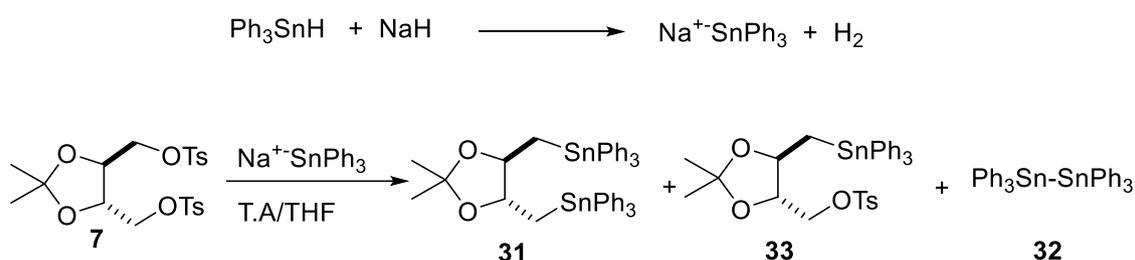
La purificación del compuesto de interés **32**, para separarlo del hexafenildiestannano formado en el transcurso de la reacción, no resultó fácil. En un principio se intentó la separación por cromatografía, primero utilizando sílica gel, luego alúmina y finalmente sílica flash. En todos los casos se encontró que utilizando como fase móvil un solvente no polar como hexano, no se lograba la elusión de producto alguno, pero el mínimo aumento de la polaridad hacía que **31** y **32** eluyesen juntos. Tampoco se logró la separación utilizando fase reversa.

Se intentaron lavados con diferentes solventes, hasta que se observó que tratando la mezcla con etanol en caliente, se lograba la disolución de **31**, mientras que **32** permanecía insoluble. La posterior filtración y enfriado de la solución etanólica permitió obtener cristales puros de **31**, aunque el rendimiento luego de este procedimiento fue solo del 57%.

Cabe acotar que la separación de los productos no solo era de relevancia para lograr la caracterización completa de **31**, sino por el hecho de que **32** puede reaccionar en el paso posterior de clivaje alquil-Sn con halógeno para convertir a **31** en el bis-halodifenilestannilado precursor del bis-hidruro **29**, objeto de este estudio.

Asimismo, el compuesto **7** fue sometido a reacción de sustitución con trifenilestannilsodio, con el fin de determinar si podía mejorarse la relación **31/32**. Para obtener el anión trifenilestannilsodio fue necesario sintetizar previamente hidruro de trifenilestano, por

reducción de cloruro de trifenilestaño con  $\text{LiAlH}_4$ . Éste se agregó, disuelto en THF, sobre una suspensión de hidruro de sodio (previamente lavado con THF seco bajo atmósfera inerte) y a temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue tomando color amarillo, aumentando de intensidad a medida que transcurría el agregado. Luego de una hora de agitación, el anión generado se trasvasó cuidadosamente a otro balón bajo atmósfera de argón, y sobre esta solución se agregó el compuesto **7** disuelto en THF seco y se mantuvo en agitación durante una hora. Al analizar el bruto de reacción por  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{119}\text{Sn}$ -RMN, se encontró que, además de los compuestos **31** y **32**, se encontraba el producto monoestannilado **33** (**Esquema 3.31**).



**Esquema 3.31**

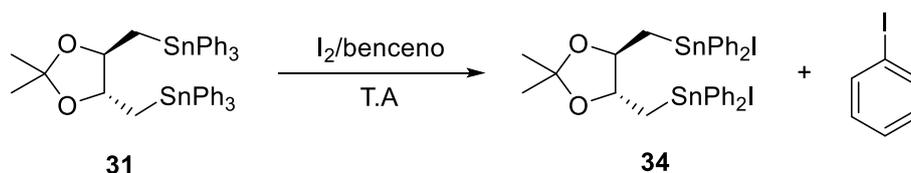
El espectro de  $^{119}\text{Sn}$ -RMN reveló que en el bruto de reacción había 16% de **31**, un 19% de **33** y un 65% de **32**.

Este inesperado resultado obtenido con el anión de trifenilestannilsodio puede deberse a la calidad del NaH, la cual es crucial en la reacción de formación del anión.<sup>58</sup> Además, si bien se pesa un exceso de hidruro de sodio, puede ocurrir que durante los lavados para eliminar la parafina que recubre al reactivo, se pierda masa del hidruro.

En vista de este resultado, se optó por continuar con la formación de los derivados estannilados a través de la formación del anión de trifenilestannillitio.

Para transformar a **31** en su derivado bis-iododifenilestannilado, se lo hizo reaccionar con dos moles de  $\text{I}_2$  en benceno a temperatura ambiente. De esta forma se obtuvo el (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetil-bis-iododifenilestannano **34** con excelente rendimiento (89%) luego de sucesivos lavados con hexano para separar el iodobenceno formado en la reacción (**Esquema 3.32**).

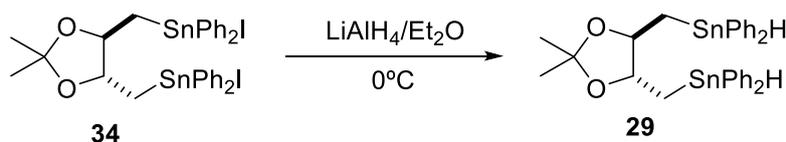
<sup>58</sup> a). MacDonald T. L.; Natalie, K. J.; Prasad, G.; Sawyer, J. S. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1124-1126. b) Newcomb, M.; Smith, M.G. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *228*, 61-70



Esquema 3.32

En esta reacción es importante controlar cuidadosamente la cantidad de yodo utilizada para evitar que cada uno de los átomos de estaño sea halogenado más de una vez.

Finalmente, al hacer reaccionar el diioduro de estaño **34** con hidruro de litio y aluminio se llegó a la síntesis del (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bis-hidrodifenilestannano (**29**). Este hidruro resultó ser relativamente estable y pudo ser purificado por una cromatografía flash, con un rendimiento del 45%. Conservado bajo atmósfera inerte y en heladera se mantiene inalterado por al menos cinco días (**Esquema 3.33**).



Esquema 3.33

En las **Tablas 3.1** y **3.2** se detallan las características de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{119}\text{Sn}$ -RMN de los compuestos **29**, **31**, **33** y **34**. Asimismo, se presenta el espectro de Rayos X del compuesto **34** (**Figura 3.11**).

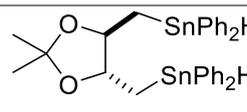
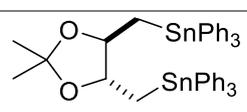
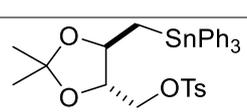
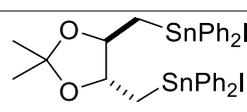
Tabla 3.1. Características de  $^1\text{H}$ -RMN, de los compuestos **29**, **31**, **33** y **34**.<sup>a</sup>

Compuesto N°	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm)
 29	$^1\text{H}$ -RMN (benceno- $\text{D}_6$ ): $\delta$ 7,64-7,58 (8H, m, Ar-H); 7,22-7,16 (12H, m, Ar-H); 6,48 (s, 2H, $^1J_{\text{Sn-H}} = 1893,64$ , SnH); 3,79 (t, 2H, $^3J_{\text{Sn-H}} = 24,33$ ); 1,39 (4H, d, 2 x CH <sub>2</sub> ); 1,28 (s, 6H)
 31	$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,47 (12H, m, Ar-H), 7,26 (18H, m, Ar-H), 3,81 (2H, t, 2 x CH); 1,6 (4H, dd, 2 x CH <sub>2</sub> ); 1,08 (6H, s, 2 x CH <sub>3</sub> ).
 33	$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,47 (12H, m, Ar-H); 7,26 (18H, m, Ar-H); 3,62 (3H, m, CH <sub>2</sub> , CH); 3,49 (1H, m, CH); 2,22 (3H, s, CH <sub>3</sub> ); 1,6 (4H, dd, CH <sub>2</sub> ); 1,10 (6H, s, 2 x CH <sub>3</sub> )

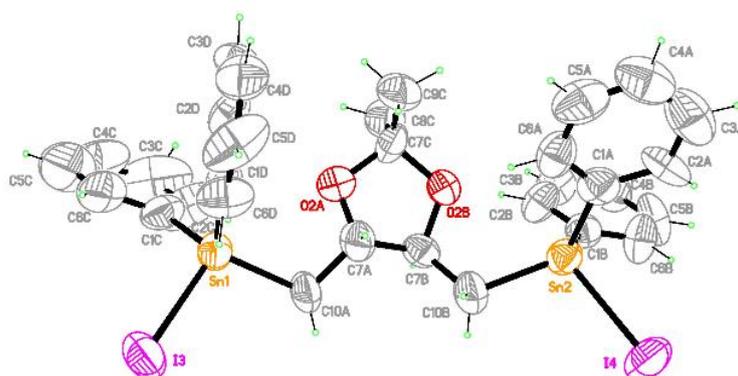


<sup>a</sup> <sup>n</sup>J constantes de acoplamiento en Hz.

**Tabla 3.2.** Características de <sup>13</sup>C y <sup>119</sup>Sn, de los compuestos **29**, **31**, **33** y **34**. <sup>a</sup>

Compuesto N°	Desplazamientos químicos (δ, ppm)
 <p>29</p>	<p><b><sup>13</sup>C-RMN:</b> (Benceno-D6): δ 137,28; 137,20; 128,72; 128,68; 128,34; 128,31; 106,9; 81,14 (<sup>2</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 51,95; <sup>3</sup>J<sub>Sn-C</sub>=33,52 CH); 26,18; 12,32 (<sup>1</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 382,46 CH<sub>2</sub>).</p> <p><b><sup>119</sup>Sn-RMN:</b> (111,8 MHz, Benceno-D6): δ -149,56</p>
 <p>31</p>	<p><b><sup>13</sup>C-RMN:</b> (CDCl<sub>3</sub>): δ 137,46 (<sup>1</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 511,5); 135,36 (<sup>3</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 36,96); 126,58 (<sup>2</sup>J<sub>Sn-C</sub>=50,85); 105,31; 80,82 (<sup>2</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 54,90; <sup>3</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 30,31 CH); 25,63; 12,84 (<sup>1</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 377,72 CH<sub>2</sub>).</p> <p><b><sup>119</sup>Sn-RMN:</b> (111,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -107,33</p>
 <p>33</p>	<p><b><sup>13</sup>C-RMN:</b> (CDCl<sub>3</sub>): δ 144; 137,46 (<sup>1</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 511,5); 135,36 (<sup>3</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 36,96); 126,58 (<sup>2</sup>J<sub>Sn-C</sub>=50,85); 108,84; 80,82 (<sup>2</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 54,90; <sup>3</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 30,31 CH); 76,45; 68,49; 21,22; 14,68 (<sup>1</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 377,72 CH<sub>2</sub>).</p> <p><b><sup>119</sup>Sn-RMN:</b> (111,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -108,3</p>
 <p>34</p>	<p><b><sup>13</sup>C-RMN:</b> (Acetona-D6): δ 138,28 (<sup>1</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 570,73); 136,12 (<sup>2</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 49,24); 129,73 (<sup>3</sup>J<sub>Sn-C</sub>=13,76); 107,83; 81,17 (<sup>2</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 62,84; <sup>3</sup>J<sub>Sn-C</sub>=41,10 CH); 26,29; 21,62 (<sup>1</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 414,23 CH<sub>2</sub>).</p> <p><b><sup>119</sup>Sn-RMN:</b> (111,8 MHz, Acetona-D6): δ -86,55</p>

<sup>a</sup> <sup>n</sup>J constantes de acoplamiento en Hz.

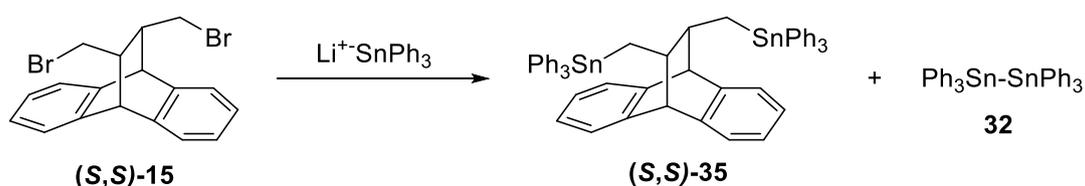


**Figura 3.11.** Espectro de rayos X del compuesto **34**.

### 3.2.2. Síntesis de derivados estannilados de (11*R*,12*R*)- y (11*S*,12*S*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol ((*R,R*)-2 y (*S,S*)-2).

Habiendo determinado en la sección anterior que la reacción entre el derivado ditosilado **7** y el anión de trifenilestannillitio es el mejor método para llegar a los derivados bis-trifenilestannilados de (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol, se continuó estudiando la aplicación de éste método para la síntesis de otros derivados estannilados con simetría  $C_2$  derivados de los dioles (*R,R*)-2 y (*S,S*)-2.

Por reacción de los derivados dibromados (*R,R*)-**15** y (*S,S*)-**15** con  $Li^+SnPh_3$  preparado tal como se describió en el apartado 3.2.1, se logró la formación de los respectivos compuestos bis-trifenilestannilados (11*R*,12*R*)-**35** y (11*S*, 12*S*)-**35**, con un 100% de conversión luego de 10 minutos de reacción (Esquema 3.31, ejemplificado con la reacción de **15b**).



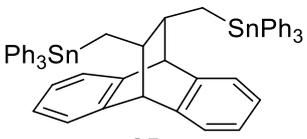
Esquema 3.34

En este caso, también pudo determinarse que la relación óptima de (*R,R*)-**15** o (*S,S*)-**15** / $Li^+SnPh_3$ , para producir la completa conversión del compuesto dibromado en pocos minutos en el (11*R*,12*R*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetilen-bis-trifenilestannano o en (11*S*,12*S*)- 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetilen-bis-trifenilestannano, fue de 1/3.

Por los espectros de RMN de  $^1H$ ,  $^{13}C$  y  $^{119}Sn$ , pudo determinarse que en los brutos de reacción se encontraban presentes (*R,R*)-**35** o (*S,S*)-**35** junto con el diestannano **32**. Se intentó la separación de ambos compuestos por cristalización fraccionada en etanol, tal como se había hecho anteriormente para purificar el derivado bis-trifenilestannilado **31**, pero en esta oportunidad no se logró la separación de los mismos dado que **35** no se solubilizó en etanol caliente. Se intentó la purificación por cromatografía (normal, flash y reversa), pero tal como había ocurrido con el compuesto **31**, el derivado **35** no se pudo aislar.

En la **Tabla 3.3** se detallan las características espectroscópicas del compuesto **35**.

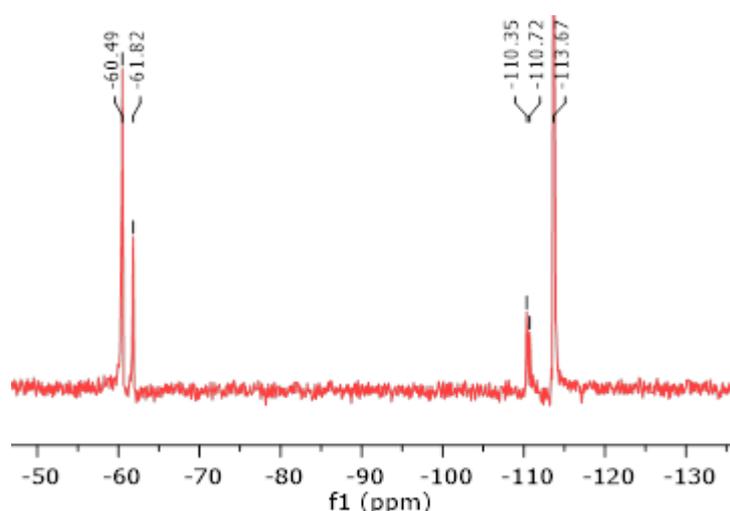
Tabla 3.3. Características espectroscópicas del compuesto **35**.

	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm)
 <p style="text-align: center;"><b>35</b></p>	$^1\text{H-RMN}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,42-7,20 (m, Ar-H); 3,78 (2H, s, 2 x CH); 1,80 (2H, m, 2 x CH); 1,52 (4H, dd, $^2J_{\text{Sn-H}} = 59,29$ , 2 x $\text{CH}_2$ ).
	$^{13}\text{C-RMN}$ : ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 139,00-128,50; 143,47; 50,58; 48,15; 17,16.
	$^{119}\text{Sn}$ : -110,74

Como ya se mencionó en el apartado **3.2.1**, la separación de los nuevos derivados de estaño del diestannano resulta fundamental porque este último reacciona en el paso de reacción siguiente, y hace dificultoso el cálculo de la cantidad de reactivo a emplear para la reacción de intercambio alquilo/halógeno.

A pesar de ello, y ante la imposibilidad de separar el diestannano **32** del derivado bis-trifenilestannilado **35**, se decidió llevar a cabo sobre esta mezcla la reacción de clivaje C-Sn con iodo, descrita en el apartado anterior. Luego se intentaría separar el derivado bis-iododifenilestannilado de la nueva mezcla de reacción generada.

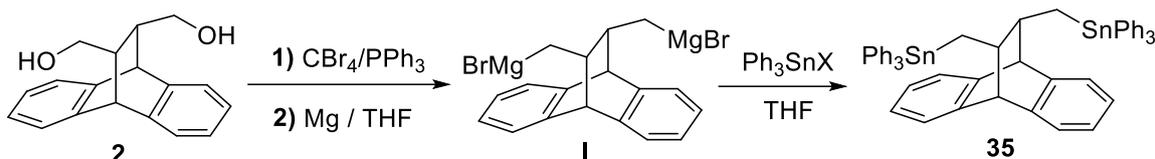
Se determinó por  $^{119}\text{Sn-RMN}$  que la mezcla a tratar contenía un 63% de **(S,S)-35** y un 37% de **32**. La cantidad de iodo a utilizar se calculó en base a esto. No obstante, a pesar de haber tomado esta precaución, los espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{119}\text{Sn-RMN}$  revelaron la presencia de **35b**, tres productos derivados de este último e ioduro de trifenilestaño, siendo este último el compuesto mayoritario en la mezcla. En la **Figura 3.12** se muestra el espectro de  $^{119}\text{Sn-RMN}$  correspondiente a esta mezcla de reacción.



**Figura 3.12.** Bruto de reacción de la iodación de **35b**: -113,67( $\text{Ph}_3\text{SnI}$ ); -110, 72 (**35b**), -110,35; -61,82; -60,49 (productos derivados de **35b**).

Lamentablemente, la imposibilidad de separar la mezcla de (*R,R*)-**35** o (*S,S*)-**35** y **32**, hizo imposible continuar los estudios con este tipo de sustrato, hasta tanto encontremos el modo de separar el diestannano o un método de síntesis de **35** que no genere ese subproducto.

Se planteó la ruta sintética representada en el **Esquema 3.35**, partiendo del derivado bis halogenado del diol **2**, generación del reactivo doble de Grignard (compuesto **I**) y tratamiento de éste con  $\text{Ph}_3\text{SnX}$  para generar el producto bis-trifenilestannilado **35**, sin que exista posibilidad de formación del diestannano correspondiente.



**Esquema 3.35**

Sin embargo, los intentos realizados para tratar de sintetizar el reactivo doble de Grignard (activación del Mg con  $\text{I}_2$ , ultrasonido, uso de Mg en polvo) fueron infructuosos.

La conversión del Mg en el reactivo Mg-antraceno-(THF)<sub>3</sub> permite la generación de reactivos de Grignard a partir de haluros poco reactivos. Posiblemente, en nuestro caso, el empleo de este complejo Mg-antraceno-(THF)<sub>3</sub> permita lograr la formación del derivado bis halo-organomagnesiano **I** que nos permitiría llegar al producto bis-trifenilestannilado **35** propuesto.

La preparación del reactivo de Mg-Antraceno no es algo simple siguiendo el procedimiento convencional.<sup>59</sup> Recientemente Pontiroli y colaboradores<sup>60</sup> reportaron un procedimiento “relativamente sencillo” para la preparación del reactivo de Mg-antraceno-(THF)<sub>3</sub> por sonicación de una mezcla 1:1 de Mg en polvo y antraceno en THF destilado y degaseado, a 40°C, y bajo atmósfera de argón ultra puro.

Esto es una tarea que está incluida como perspectivas de la Tesis.

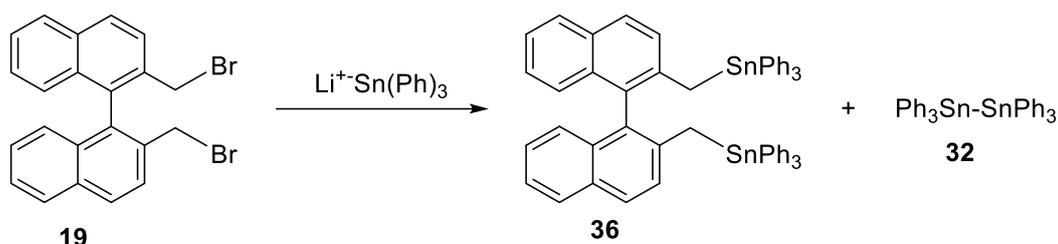
### 3.2.3. Síntesis de derivados estannilados de (*S*)-1,1'-binaftil-2,2'-dimetanol (**3**)

Como se indicó en la sección 3.1.3, como precursor del 1,1'-binaftil-2,2'-dimetanol (**3**) se sintetizó 1,1'-binaftil-2,2'-dibromometilo (**19**). Con el propósito de obtener el derivado 1,1'-binaftil-2,2'-dimetilen-bis-trifenilestannano (**36**), se llevó a cabo la reacción entre **19** y

<sup>59</sup> Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 879-881.

<sup>60</sup> Pontiroli, D.; Aramini, M.; Gaboardi, M.; Mazzani, M.; Gorreri, A.; Ricco, M.; Margiolaki, I.; Sheptyakov, D. *Carbon* **2013**, *51*, 143-147.

trifenilestannillio, en una relación 1/3, siguiendo el mismo procedimiento que se describió en los apartados anteriores para llegar a los derivados estannilados de **1** y **2**. De esta forma, se obtuvo **36** junto al hexafenildiastannano (**32**) (**Esquema 3.36**), al igual que en la sección anterior. En esta oportunidad, tampoco fue posible separar el producto bis-estannilado **36** del diastannano **32** por cromatografía con diferentes fases estacionarias, ni tampoco por recristalización o digestión.



Esquema 3.36

La imposibilidad de purificar el compuesto bis-trifenilestannilado **36**, hizo imposible la continuación de los estudios de síntesis de los derivados bis-halodifenilestannilados correspondientes a esta serie de compuestos.

Tampoco fue exitoso el intento de generar el derivado bis-trifenilestannilado **36** por reacción de Barbier. La sonicación de una mezcla del dibromado **19**,  $\text{Mg}^0$  y  $\text{Ph}_3\text{SnCl}$  en THF dejó intacto al sustrato dibromado y consumió el haluro organoestánico y el  $\text{Mg}^0$ , con formación del hexafenildiastannano.

Como se mencionó en la sección anterior, se intentará la síntesis del reactivo de Grignard doble a partir del dibromado **19** empleando el reactivo  $\text{Mg}$ -antraceno- $(\text{THF})_3$ .

En la **Tabla 3.4** se detallan las características de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{119}\text{Sn}$ -RMN del compuesto **36**.

Tabla 3.4. Características espectroscópicas del compuesto 40.

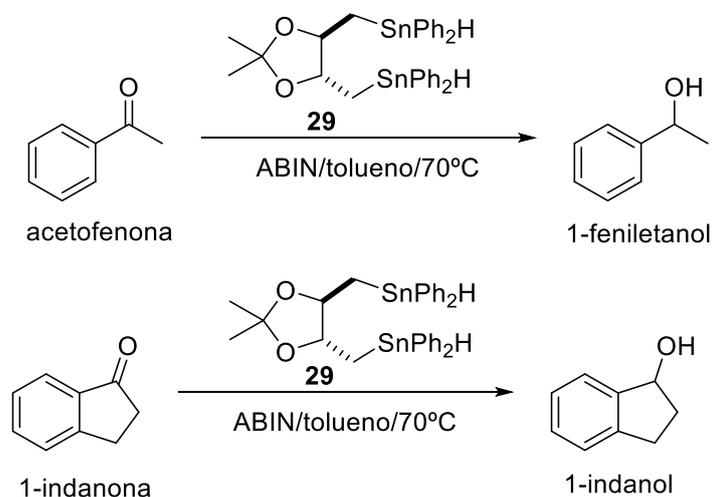
Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm)	
<p><b>36</b></p>	$^1\text{H}$ -RMN: ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 7,83-6.65 (m, Ar-H); 2,4 (s, 4H; $^2\text{J}_{\text{Sn-H}}$ : 70,92 $\text{CH}_2$ )
	$^{13}\text{C}$ -RMN: ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 137,80-123,21; 29,63
	$^{119}\text{Sn}$ : -115,58

### 3.3. Aplicación de los nuevos derivados organoestánicos como inductores asimétricos.

#### 3.3.1. Reducción de cetonas proquirales.

En vista de los antecedentes acerca de la aplicación de hidruros de estaño quirales en la reducción de cetonas proquirales descritos en el Capítulo 1, nos propusimos estudiar el efecto reductor y de inducción asimétrica del (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetileno-bis-hidrodifenilestannano (**29**) para la reducción de cetonas proquirales bajo condiciones radicalarias, eligiendo para ello acetofenona e indanona como sustratos. Estas condiciones fueron elegidas en base a reportes previos en la literatura donde cetonas proquirales se han reducido bajo estas condiciones utilizando hidruros de estaño quirales.<sup>61</sup>

Para asegurar la completa conversión de la cetona en el alcohol correspondiente, en principio se decidió utilizar un ligero exceso del hidruro organoestánico, utilizando ABIN como iniciador radicalario y trabajando a 70° C, en tolueno, con una relación de cetona/hidruro organoestánico 1:1.1 y controlando el desarrollo de la misma por TLC y por espectroscopía IR observando la disminución y/o desaparición de la banda de vibración Sn-H característica de hidruro organoestánico (**Esquema 3.37**).<sup>59b</sup>



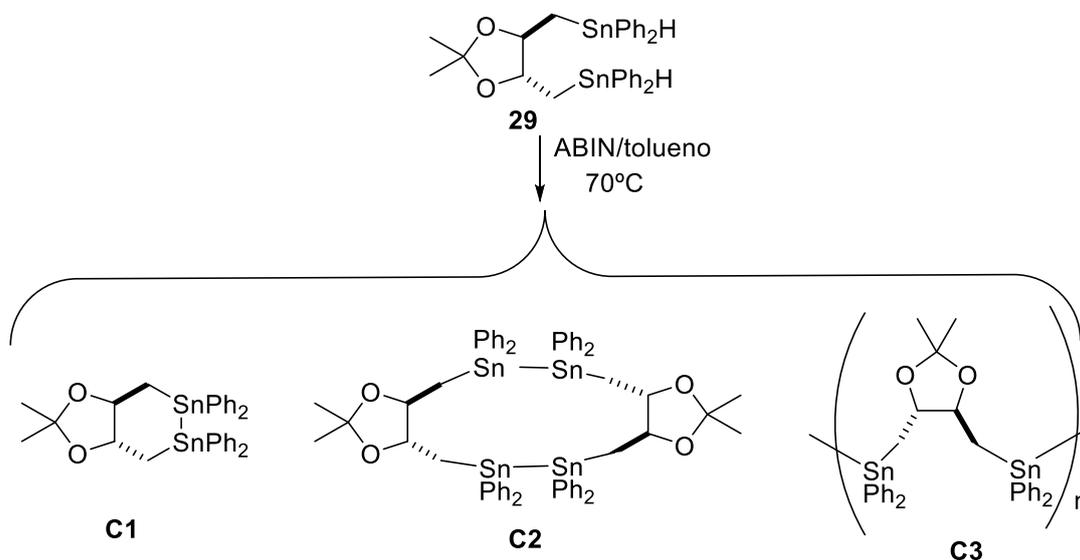
**Esquema 3.37**

Al cabo de tres horas de reacción no se observó presencia de hidruro organoestánico en el medio de reacción en la TLC pero sí se encontraba cetona sin reaccionar. La presencia de estas también se determinó por <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C-RMN. El análisis de los brutos de reacción por

<sup>61</sup> a) Vitale, C. A.; Podestá, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2407-2410. b) Podestá, J. C.; Chopa, A. B.; Radivoy, G. E.; Vitale, C. A. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 494, 11-16.

CG indicó que tan solo aproximadamente un 30% de la indanona o de la acetofenona pudieron ser reducidas a los correspondientes alcoholes.

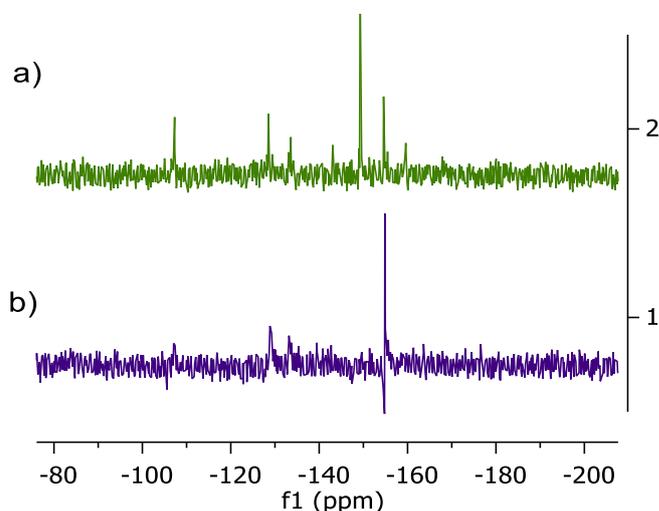
El consumo total del bis-hidruro organoestánnico **29**, a pesar de haberse agregado en exceso con respecto a la cetona a reducir, se podría atribuir a la formación de enlace Sn-Sn dando un compuesto del tipo **C** (**C1-C3**, Esquema 3.38). Esta suposición surgió a partir de que en las placas de TLC se observó que a medida que **29** se iba consumiendo iba apareciendo una mancha azul (luego de revelar con ácido fosfomolibdico) correspondiente a un nuevo compuesto que corre junto con el frente de solvente. Las estructuras que pueden asignarse a estos valores elevados de  $R_f$  en TLC, en este caso, son los diestannanos o las especies oligoméricas formadas por uniones Sn-Sn. Es probable que **C** tenga la estructura de un diestannano cíclico de seis miembros (**C1**) cuya formación se encontraría entrópicamente favorecida.



Esquema 3.38

El análisis del bruto de reacción por RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{119}\text{Sn}$  reveló que se encontraban varias especies con estaño derivadas de **29**. En el caso de la reducción de acetofenona, por cromatografía preparativa se separaron varias fracciones y se analizaron por RMN. Se separaron los compuestos de las diferentes bandas que se observaron en la placa preparativa pero de la fracción que eluyó con el frente del solvente (que podría corresponderse a alguna de las especies del tipo **C**) no se extrajo compuesto alguno. El bruto de reducción de la 1-indanona se cromatografió por columna en sílica gel pero tampoco se encontró evidencia sólida de la formación de **C**. Como se mencionó anteriormente, el bis-hidruro **29** es estable por cinco días tras los cuales comienza a

descomponerse. El  $^{119}\text{Sn}$  de **29** luego de cinco días muestra casi las mismas señales que el bruto de reducción de las cetonas a excepción de la que corresponde a **29** en -149 ppm (**Figura 3.13**). Este hecho podría sugerir que la desestabilización de **29** comienza a darse por la formación de especies del tipo C.



**Figura 3.13.** a) hidruro luego de cinco días de ser sintetizado, b) bruto de reducción de acetofenona.

Estas primeras aplicaciones del nuevo hidruro organoestánnico manifestaron varias desventajas con respecto a la utilización del mismo. Como se mencionó en el párrafo anterior, el hidruro no redujo completamente la cetona, ya que solo un 30% de acetofenona e indanona fueron transformadas en los alcoholes correspondientes. El hecho de que se necesiten cantidades mayores a las estequiométricas del bis-hidruro **29** con respecto al sustrato a reducir también resultó ser un obstáculo a la hora de pretender evaluar la inducción asimétrica ejercida por dicho hidruro, dado el bajo rendimiento con que se obtiene **29**. Además, considerando el alto peso molecular del mismo (676 g/mol) comparado al de las cetonas a reducir (120 y 132 g/mol respectivamente), hace que solo pequeñas cantidades de sustrato puedan ser sometidos a reacciones de reducción (alrededor de 20 mg de acetofenona o indanona). De esta forma, se obtuvo tan solo entre 5 y 7 mg de los alcoholes correspondientes, cantidad insuficiente para determinar excesos enantioméricos por polarimetría. Los intentos por determinar los excesos enantioméricos mediante CG con columna quiral fueron infructuosos dado que la columna con la que contamos (Modelo Chiraldex, Tipo: B-PM 30 m – 0,32 mm d.i; ciclodextrina  $\beta$ -permetilada como fase estacionaria) no resultó apropiada para lograr resolver los enantiómeros de estos alcoholes.

Se intentó determinar estos excesos por  $^1\text{H}$ -RMN, recurriendo a compuestos que podrían ser utilizados como agentes de derivatización quiral, como ácido mandélico<sup>62</sup> y (S)-BINOL.<sup>63</sup> En el Capítulo 1 se indicó que dichos agentes actúan uniéndose a través de fuerzas intermoleculares con los enantiómeros de una muestra, formando complejos diastereoisoméricos que permiten la cuantificación de los enantiómeros. Las mediciones se realizaron en  $\text{CDCl}_3$ , mezcla 1:1 de  $\text{CCl}_4$  y  $\text{CDCl}_3$  y benceno deuterado. Para cada solvente deuterado, la relación alcohol: agente de derivatización quiral fue 1:1; 1:2 y 1:3. Lamentablemente, ninguna de las condiciones estudiadas permitió diferenciar los enantiómeros y, por lo tanto no se pudo realizar el cálculo del ee.

En vista de estos resultados infructuosos, se investigó la posibilidad de desarrollar una reacción en la cual el hidruro pueda ser utilizado en forma catalítica, permitiéndonos realizar la reacción sobre una mayor cantidad de sustrato.

### 3.3.2. Reducción de alfabromo ésteres

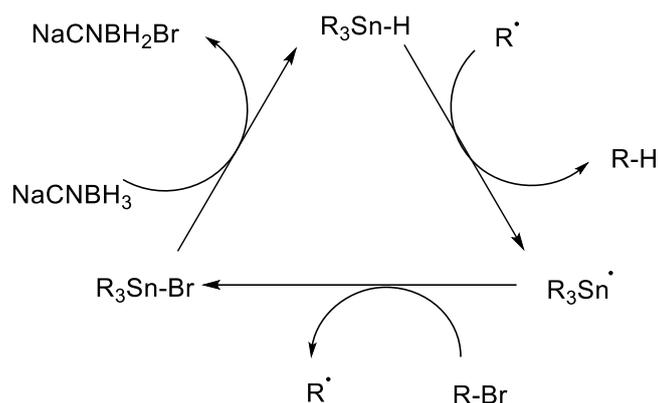
#### 3.3.2.1. Generalidades y síntesis de sustratos.

Es conocido que el cianoborohidruro de sodio ( $\text{NaCNBH}_3$ ) es un agente reductor suave<sup>64</sup> y puede transformar haluros organoestánnicos en sus respectivos hidruros. Metzger y colaboradores reportaron que los hidruros organoestánnicos podían ser utilizados en cantidades catalíticas en reacciones de hidrodeshalogenación de alfa bromo ésteres o alfa bromo cetonas, con exceso de  $\text{NaCNBH}_3$ . De esta forma el haluro organoestánnico generado en la primera reacción de hidrodeshalogenación es reducido por el  $\text{NaCNBH}_3$  al hidruro original, el cual reacciona nuevamente con el sustrato regenerándose el haluro organoestánnico que, debido al exceso del agente reductor presente, se reconvierte en el hidruro original. Este proceso se repite varias veces en el medio de reacción. Más aún, la reacción puede realizarse con cantidades catalíticas de un haluro organoestánnico que en el medio de reacción genera el hidruro correspondiente ingresando así nuevamente en el ciclo catalítico descrito (**Esquema 3.39**)

<sup>62</sup> a) Jain, N.; Mandal, M. B.; Bedekar, A.V. *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 4343-4354. b) Benson, S. C.; Cai, P.; Colon, M.; Haiza, M. A.; Tokles, M.; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5335-5341.

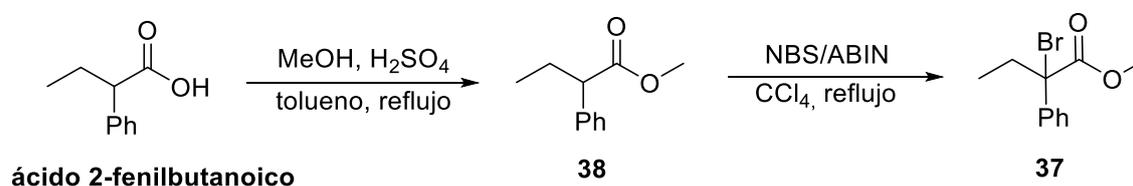
<sup>63</sup> a) Borowiecki, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, *26*, 16-23. b) Yuste, F. Sánchez-Obregón, R.; Díaz, E.; García-Carrillo M. A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, *25*, 224-228. c) Mikhalev, O. V.; Malyshev, O. R.; Vinogradov, M. G.; Chel'tsova-Bebutova, G. V.; Ignatenko, A. V. *Russ. Chem. Bull.* **1995**, *44*, 873-877

<sup>64</sup> Lane, C. F. *Synthesis*, **1975**, 135-146.



Esquema 3.39

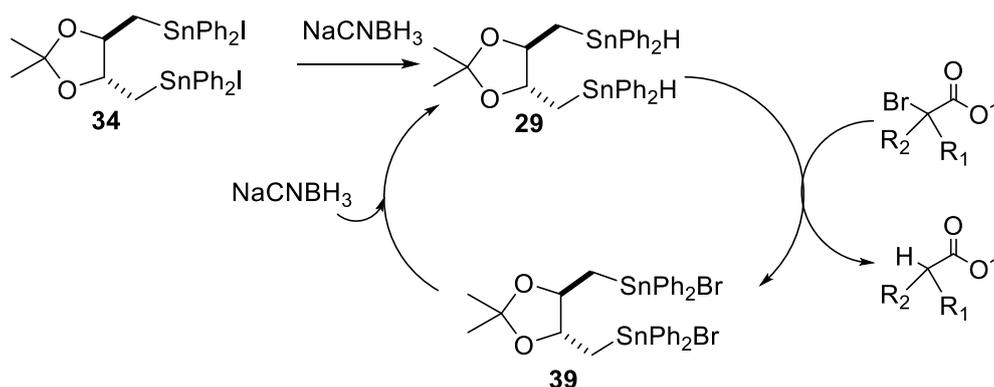
Para aplicar el bis-hidruro **29** a este tipo de procedimiento, se sintetizó el éster 2-bromo-2-fenilbutanoato de metilo (**37**) como sustrato a reducir. Este fue obtenido en dos pasos de reacción, comenzando por una esterificación de Fischer del ácido 2-fenilbutanoico con metanol, obteniéndose 2-fenilbutanoato de metilo (**38**) con un 63% de rendimiento. La posterior bromación en el carbono alfa con N-bromosuccinimida (NBS) permitió la obtención de **37** con un 88% de rendimiento (**Esquema 3.40**).<sup>65</sup>



Esquema 3.40

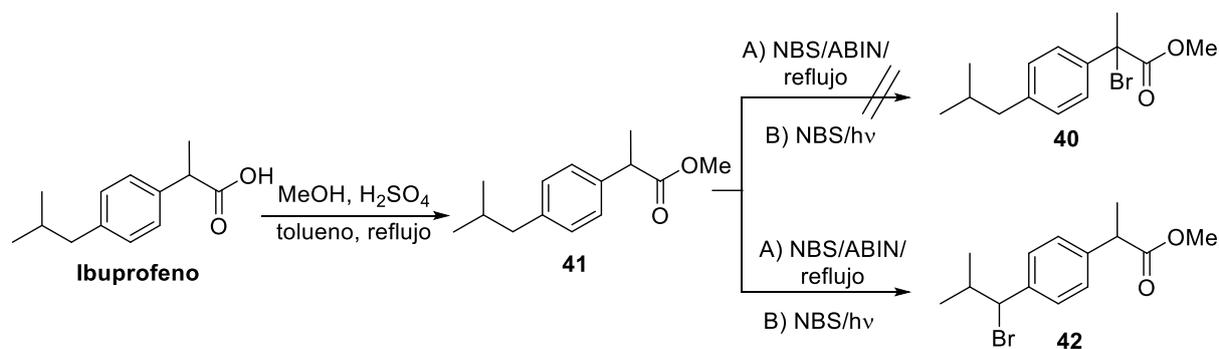
En lugar de emplear el hidruro quiral **29**, se decidió generarlo “in situ” por reducción con NaCNBH<sub>3</sub>, a partir del precursor bis-iodoestannilado **34**. En ese medio de reacción, éste puede utilizarse en cantidades catalíticas generando el hidruro organoestánico que efectuará la reacción de hidrodeshalogenación reciclándose como haluro organoestánico (**Esquema 3.41**). El bis-hidruro organoestánico quiral **29** reduce al sustrato  $\alpha$ -halogenado, transformándose en el (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bis-bromodifenil-estaño **39**, el cual vuelve a rendir el bis-hidruro **29** por acción del NaCNBH<sub>3</sub> en exceso.

<sup>65</sup> Schwarzkopf, K, Blumenstein, M, Hayen, A.; Metzger, J.O. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 177-181.



Esquema 3.41

Otro sustrato que se pensó sintetizar a fin de aplicar este tipo de reducciones catalíticas y enantioselectivas fue el éster metílico alfa bromado del ibuprofeno (**40**), un sustrato interesante desde el punto de vista biológico. Con este fin, se esterificó ibuprofeno, obteniéndose el éster metilado (**41**) con un 54% de rendimiento. Posteriormente, se realizó la reacción de bromación sobre este sustrato, con el objetivo de obtener el compuesto alfa bromado **40**, con un centro asimétrico en la posición reactiva. Sin embargo, todos los intentos para lograr la halogenación del compuesto **41** en alfa al grupo carboxilo, ya sea utilizando NBS y ABIN a reflujo o con NBS en irradiador (este cuenta con cuatro lámparas de mercurio, dos de 250 W y dos de 400 W), rindieron el producto de bromación en el C1 del resto isobutilo (**42**) (Esquema 3.42).



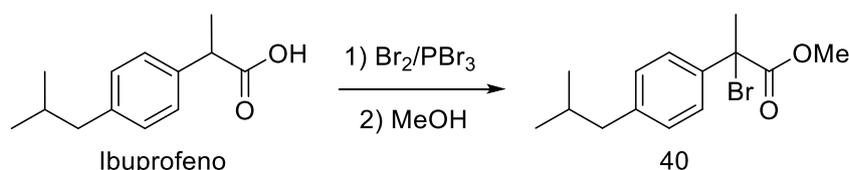
Esquema 3.42

En la bibliografía se encuentra reportada la halogenación en el carbono alfa del éster etílico del ibuprofeno, utilizando NBS, ABIN e irradiando con lámparas de tungsteno de 250 W.<sup>66</sup> La diferencia en el tipo de irradiación utilizada podría ser la causante de los diferentes resultados obtenidos.

<sup>66</sup> Dakternieks, D.; Perchyonok, V. T.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3057-3068.

Se pensó entonces en llevar a cabo la reacción de Hell-Voldhard-Zelinski sobre el ibuprofeno, seguida de esterificación con metanol (**Esquema 3.43**). Sin embargo, tampoco se tuvo éxito dado que el producto obtenido mayoritariamente fue **41**. Del compuesto alfa bromado **40**, solo se obtuvieron trazas.

Por lo tanto se decidió llevar a cabo los estudios de aplicación catalítica y enantioselectiva del bis-hidruro organoestánnico **29** solamente con el sustrato **37**.



**Esquema 3.43**

### 3.3.2.2. Estudio de las condiciones de reducción

El mecanismo aceptado por el cual transcurren las reacciones de reducción de alfabromo ésteres mediadas por hidruros organoestánnicos, involucra, generalmente, la formación de radicales libres.<sup>67</sup> En el caso de utilizar hidruros organoestánnicos quirales, se ha postulado que los mismos podrían distinguir las caras enantiotópicas de un radical en el estado de transición diastereoisomérico, sin perder la propia quiralidad.<sup>68</sup>

Los estudios sobre la aplicación catalítica del nuevo compuesto organoestánnico sintetizado (**34**) en reacciones de hidrodeshalogenación, se llevaron a cabo tomando como base las condiciones de reacción utilizadas por Metzger en reacciones similares,<sup>69</sup> a fin de determinar la cantidad mínima del haluro organoestánnico necesaria para que tenga lugar la completa conversión del 2-bromo-2-fenilbutanoato de metilo (**37**) en 2-fenilbutanoato de metilo (**38**), así como el grado de inducción asimétrica logrado. Se eligió utilizar éter etílico como solvente de reacción, temperatura ambiente y una relación **37**/NaCNBH<sub>3</sub> de 1:3. La cantidad del bis-ioduro organoestánnico (**34**) empleado como reductor catalítico se fue variando desde 10 hasta 1 mol % en relación al sustrato a reducir (entradas 2-5, **Tabla 3.5**).

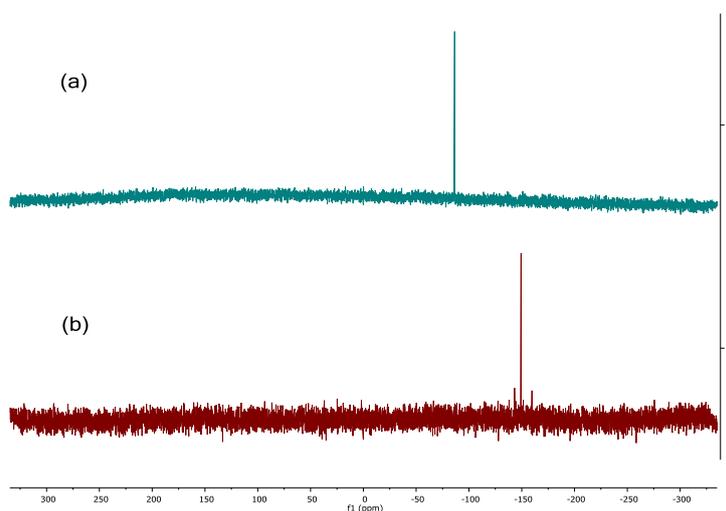
Con la finalidad de comprobar que el cianoborohidruro de sodio no participa directamente como reductor del 2-bromo-2-fenilbutanoato de metilo (**37**), se llevó a cabo una reacción testigo en la cual se sometió a iguales condiciones de reacción una mezcla del sustrato **37** y NaCNBH<sub>3</sub>, sin el catalizador organoestánnico (entrada 1, **Tabla 3.5**).

<sup>67</sup> a) Motherwell, W. B. Crich, D. *Free Radical Chain Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press: Londres, **1992**. b) Kuivila, H. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 299-305.

<sup>68</sup> Blumenstein, M.; Schwarzkopf, K.; Metzger, *Angew. Chem. In. Ed. Eng.* **1997**, *36*, 235-236.

<sup>69</sup> Blumenstein, M.; Lemmler, M.; Hayen, A.; Metzger, J. O. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 3069-3077.

En paralelo, se analizó la reacción del compuesto **34** con  $\text{NaCNBH}_3$ , con el fin de demostrar que, ciertamente, es el hidruro **29** el que se forma bajo las condiciones de reacción empleadas. El espectro de  $^{119}\text{Sn}$ -RMN del bruto de dicha reacción demostró que esta transformación verdaderamente tiene lugar (**Figura 3.14**).



**Figura 3.14.**  $^{119}\text{Sn}$  RMN del compuesto bis-iododifenilestannilado **34** antes (a) y después (b) del tratamiento con  $\text{NaCNBH}_3$ , formación del bis-hidruro organoestánnico **29**.

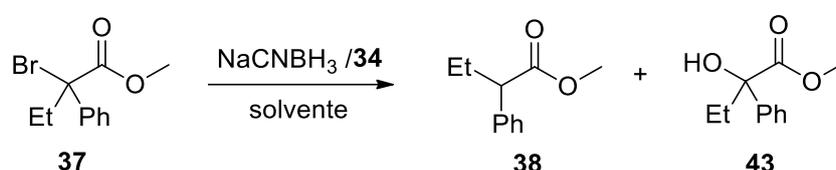
**Tabla 3.5.** Efecto de la cantidad de catalizador en mol%, en éter etílico.

Entrada	% de cat (mol%)	T (°C)	t (hs)	% de conversión <sup>a</sup>	Rend. <sup>a</sup>
1	0	T.A	72	0	----
2	10	T.A	18	>99	59
3	10	0	24	>99	29
4	5	T.A	24	50	19
5	1	T.A	72	75	8

<sup>a</sup> Determinado por CG-EM.

De las experiencias resumidas en la **Tabla 3.5** se determinó que si el haluro organoestánnico **34** no se encuentra presente en el medio de reacción la misma no tiene lugar, poniendo de manifiesto que el agente reductor  $\text{NaCNBH}_3$  no es el responsable de la reducción del sustrato. Se pudo concluir que 10 mol% del catalizador organoestánnico **34** es la cantidad necesaria y suficiente para que el compuesto **37** reaccione completamente. Al reducir la cantidad de éste a la mitad, se logró un 50 % de conversión luego de 24 horas, mientras que con un 1 mol % del mismo, se logró una muy pequeña conversión luego de 72 horas de reacción. Sin embargo, aun cuando con 10 mol % de **34** se obtuvo más del 99 % de conversión, el rendimiento de **38** fue de bajo a moderado. Esto se debe a que en el medio de reacción, el compuesto **37** no solo se ha convertido en el producto de

hidrodeshalogenación **38**, sino que además genera un compuesto oxidado (**43**) que podría provenir de la presencia de oxígeno disuelto en el solvente empleado en la reacción (**Esquema 3.44**). Si bien estas reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón 4.8, este tiene entre sus impurezas una cantidad de O<sub>2</sub> menor a 5 ppm/V. Además no se utilizaron solventes degasificados. Las reacciones con oxígeno pueden rendir un hidroperóxido, un alcohol o ambos dependiendo de las condiciones de reacción.<sup>70</sup> El compuesto proveniente de la posible reacción con oxígeno molecular fue aislado por cromatografía en columna de sílica gel y caracterizado como 2-fenil-2-hidroxi-butanoato de metilo (**43**). Los datos de espectroscopía de RMN obtenidos se corresponden con los reportados en la literatura para dicho compuesto.<sup>71</sup>



**Esquema 3.44**

Si bien **43** es un producto secundario de la reacción, es importante remarcar que la preparación de  $\alpha$ -hidroxi ésteres partiendo del respectivo éster no es sencilla. La mayoría de los reportes de síntesis de estos compuestos proceden *via* esterificación de un  $\alpha$ -hidroxiácido o por adición de agentes organometálicos a  $\alpha$ -cetoésteres. El resultado aquí obtenido resulta, al menos, interesante ya que los  $\alpha$ -hidroxiésteres son precursores sintéticos muy versátiles. En particular, el  $\alpha$ -hidroxiéster **43**, se ha utilizado como precursor en la síntesis de amino ácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituídos,<sup>69</sup> de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados con geometría Z<sup>72</sup> y del anticonvulsivante 2-fenil-2-hidroxi-butanoamida.<sup>73</sup>

Una vez establecido el porcentaje de **34** a utilizarse en la reacción se prosiguió con el estudio del efecto del solvente sobre la misma. Se analizó el efecto del cambio de polaridad del mismo llevando a cabo la reacción en un solvente más polar que el éter etílico, como el metanol y en uno apolar como hexano. Los resultados se muestran en la **Tabla 3.6**.

<sup>70</sup> a) Yang, Y.; Moinodeen, F.; Chin, W.; Ma, T.; Jiang, Z.; Tan, C.-H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4762-4765. b) Ling, K.-Q.; Ye, J.-H.; Chen, X.-Y.; Ma, D.-J.; Xu, J.-H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9185-9204. c) Ling, K.-Q.; Ji, G.; Cai, H.; Xu, J.-H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2381-2384. d) Nishio, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 1717-1720.

<sup>71</sup> Ishihara, K.; Hamamoto, H.; Matsugi, M.; Shiori, T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3169-3171.

<sup>72</sup> Mani, N. S.; Mapes, C. M.; Wu, J.; Deng, X.; Jones, T. K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5039-5042.

<sup>73</sup> Meza-Toledo, S. E.; Ortega-Gonzalez, C.; Juarez-Carvajal, E.; Carvajal-Sandoval, G.; *Arzneimittel-Forschung/Drug Research* **1995**, *45*, 756-759.

**Tabla 3.6.** Efecto del solvente en la reacción de hidrodeshalogenación, en todos los casos se utilizó un 10mol% del catalizador organoestánnico **34**.

Entrada	Solvente	T (°C)	t (hs)	% de conversión <sup>a</sup>	Rend. <sup>a</sup>
1	Eter	T.A	24	>99	59
2	MeOH	T.A	24	>99	>99
3	Hexano	T.A	29	7	3

<sup>a</sup> Determinado por CG-EM

Como puede observarse en la **Tabla 3.6**, el solvente más apropiado para esta reacción resultó ser el metanol, con el cual no solo hay más de un 99% de conversión del  $\alpha$ -bromoéster **37**, sino que éste se convierte totalmente en el producto reducido **38**, sin formación del alcohol **43**, que se forma en un considerable porcentaje cuando la reacción se realiza en éter etílico. El hecho de que el éter etílico pueda disolver mayor cantidad de oxígeno que el metanol podría justificar la formación del alcohol.<sup>74</sup> En hexano el porcentaje de conversión fue considerablemente bajo. Este resultado podría deberse a que en un solvente no polar la reducción del haluro organoestánnico no se produce o se reduce muy lentamente, lo que dificulta el progreso de la reacción.

Como la reacción mejoró notablemente al utilizar metanol como solvente, se analizó si la cantidad de haluro organoestánnico óptima para llevar a cabo la reacción de hidrodeshalogenación seguía siendo la misma. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 3.7**.

**Tabla 3.7.** Efecto de la cantidad de haluro organoestánnico **34**, en metanol.

Entrada	haluro 34 (%)	T (°C)	t (hs)	Conversión (%) <sup>a</sup>	Rend. <sup>a</sup>
1	0	T.A	24	0	-----
2	10	T.A	24	>99	>99
3	5	T.A	36	>99	77
4	1	T.A	96	80	73

<sup>a</sup> Determinado por CG-EM

Como puede apreciarse en las Entradas 2 a 4 de la **Tabla 3.7**, al disminuir la cantidad de haluro organoestánnico presente en el medio, la conversión del sustrato sigue siendo elevada, pero el rendimiento de **38** disminuyó. En estos casos se encontró que parte del sustrato se convirtió en el alcohol **43**. Esto podría deberse a que al disminuir en el medio de reacción la cantidad del hidruro organoestánnico encargado de la reducción, aumenta el tiempo de reacción y la probabilidad de que **47** reaccione con el oxígeno disuelto en el solvente. De lo expuesto hasta aquí, se concluyó que 10 mol% de **34** y metanol como

<sup>74</sup> Golovanov, I. B.; Zhenodarova, S. M. *Russ. J. Gen. Chem.* **2005**, 75, 1795-1797.

solvente son las condiciones de reacción más adecuadas para obtener buen rendimiento del producto de hidrodeshalogenación.

Una vez establecidas estas condiciones, se estudió luego el efecto de la temperatura (**Tabla 3.8**).

**Tabla 3.8.** Efecto de la temperatura con las mejores condiciones de reacción (10 mol% de **34** y metanol como solvente)

Entrada	Iniciador radicalario	T (°C)	t (hs)	Conversión (%) <sup>a</sup>	Rend.
1	-----	45	7	>99	>99
2	-----	T.A	24	>99	>99
3	-----	0	18	>99	>99
4	-----	-40	48	30	8
5	Et <sub>3</sub> B/O <sub>2</sub>	-40	55	>99	>99

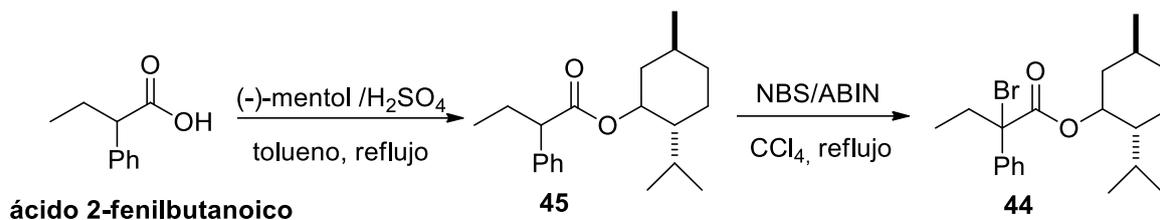
<sup>a</sup> Determinado por CG-EM

La reacción procede con excelente conversión aún a bajas temperaturas, rindiendo principalmente el compuesto **38**. Como puede observarse en la **Tabla 3.8**, solo cuando la temperatura se disminuyó a -40 °C, fue necesario agregar el iniciador radicalario Et<sub>3</sub>B/O<sub>2</sub>.

Los excesos enantioméricos con los que el producto reducido **38** pudo ser obtenido en cada caso no se pudieron evaluar con el equipamiento que se dispone en nuestro laboratorio ya que la columna quiral para cromatografía gaseosa (Chiraldex B-PM) no separó los enantiómeros. También se buscó observar la diferenciación de los enantiómeros por RMN tal como se describió en el apartado 3.3.1, pero los intentos realizados fueron improductivos. Al no contar con el dato de la rotación óptica de los enantiómeros puros de **38**, no fue posible utilizar la polarimetría para calcular ee.

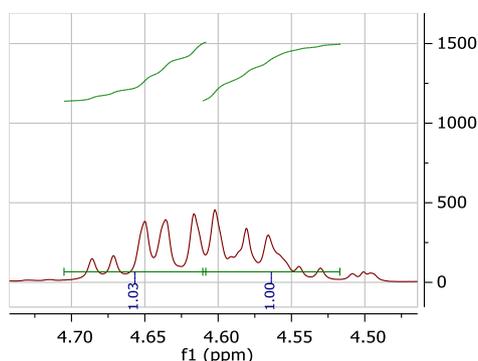
Con el fin de sortear este inconveniente y poder determinar con qué grado de estereoselectividad ocurren las reducciones en estudio se sintetizó 2-bromo-2-fenilbutanoato de (-)-mentilo (**44**, **Esquema 3.45**). Éste compuesto presenta dos centros asimétricos, por lo que, la reducción del enlace C-Br lleva a la obtención de un par de diastereoisómeros cuyas proporciones relativas podrían determinarse fácilmente con el equipamiento disponible (CG-MS o <sup>1</sup>H-RMN).

La síntesis de **44** se llevó a cabo partiendo de ácido 2-fenilbutanoico a través de dos pasos: a) la esterificación con (-)-mentol en medio ácido dando el éster 2-fenilbutanoato de (-)-mentilo (**45**) con un 63% de rendimiento, luego de la purificación por cromatografía en columna de sílica gel y b) la posterior reacción de bromación con NBS que permitió obtener el éster alfa bromado **44** con un rendimiento del 53% tras purificarlo por cromatografía en columna de sílica gel.



Esquema 3.45

El espectro de  $^1\text{H-RMN}$  demostró que **44** se obtiene como una mezcla de diastereoisómeros 50:50, tal como puede apreciarse en la **Figura 3.15**.



**Figura 3.15.**  $^1\text{H-RMN}$  del diastereoisómeros del compuesto **44** en proporción 50:50, señal correspondiente al C-1 del grupo mentilo.

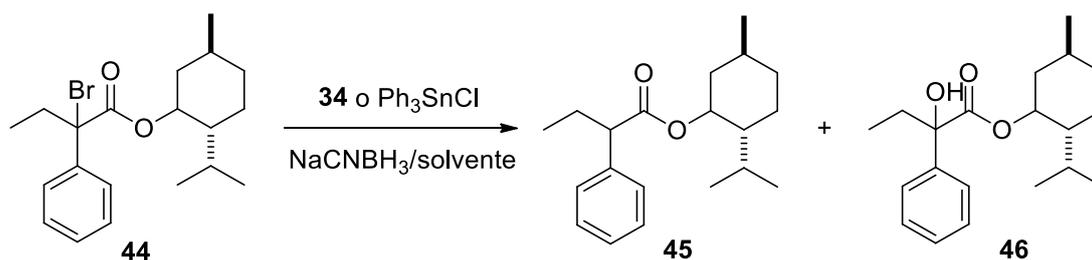
Los diastereoisómeros no pudieron separarse por lo que se decidió llevar a cabo los estudios posteriores con la mezcla de ambos. El carbono asimétrico alfa del compuesto a reducir, al convertirse en radical adquiere una geometría plana, con hibridación  $sp^2$ . El hidruro organoestánnico puede en principio interactuar con cualquiera de las caras del radical formado con igual probabilidad. Sin embargo, al tratarse de un hidruro quiral, este podría interactuar preferentemente con una de las caras, a través de estados de transición diastereoisoméricos. En estas circunstancias, también puede ocurrir que la interacción del hidruro quiral con los dos diastereoisómeros a reducir se vea afectada por el efecto quiral del grupo (-)-mentilo.

Por lo tanto, con este nuevo sustrato se realizaron los estudios del efecto reductor del bis-hidruro organoestánnico **29** generado *in-situ* por efecto del cianoborohidruro de sodio a partir del bis-haluro **34**, presente en cantidades catalíticas y del cálculo de los excesos diastereoisoméricos que pudieran obtenerse en la reducción asimétrica catalítica del enlace C-Br. Las reacciones se llevaron a cabo en metanol y éter etílico, que fueron los solventes que favorecieron la reacción con el sustrato **37**. Así se podría determinar con cual solvente

se logra mejor diastereoselectividad. En todos los casos, la cantidad de haluro organoestánico quiral (**34**) utilizado fue de 10 mol %.

Nuevamente, cuando la reacción se realizó en éter etílico, no solo se obtuvo el producto de hidrodeshalogenación sino también el producto de oxidación **46** (Esquema 3.46).

Para todas las condiciones de reacción se llevó a cabo, en paralelo, una reacción testigo en la cual se utilizó un haluro organoestánico aquiral ( $\text{Ph}_3\text{SnCl}$ ), a fin de verificar que los excesos diastereoisoméricos calculados se deban al efecto del haluro organoestánico quiral **34** y no a la influencia del grupo (-)-mentilo presente en el sustrato. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 3.9**.



Esquema 3.46

**Tabla 3.9.** Reducción asimétrica de 2-bromo-2-fenilbutanoato de (-)-mentilo (**49**) con cantidades catalíticas de haluro organoestánico (10 mol %).

Entrada	Haluro organoestánico	T (°C)	t (hs)	Conversión (%) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>a</sup>	Solvente	e.d. (%) <sup>b</sup>
1	34	T.A	4,5	100	>99	MeOH	13
2	$\text{Ph}_3\text{SnCl}$	T.A	6,5	100	36	MeOH	7
3	34	T.A	6,2	100	17	Eter	6
4	$\text{Ph}_3\text{SnCl}$	T.A	6,2	86	43	Eter	2
5	34	-10	7	100	>99	MeOH	18
6	$\text{Ph}_3\text{SnCl}$	-10	7	100	>99	MeOH	13
7	34	-10	7	100	30	Eter	4
8	$\text{Ph}_3\text{SnCl}$	-10	6,2	68	43	Eter	0

<sup>a</sup> Calculado por CG-MS. <sup>b</sup> Exceso diastereoisomérico del compuesto **45**, calculado por CG-MS

Como puede apreciarse en la **Tabla 3.9**, a temperatura ambiente, tanto en metanol como en éter etílico y utilizando  $\text{Ph}_3\text{SnCl}$  como generador del reductor catalítico, se obtiene el producto reducido **45** con un ligero exceso diastereoisomérico, (entradas 2 y 4). Este exceso mejora levemente al utilizar el bis-haluro organoestánico **34** como fuente del reductor catalítico, independientemente del solvente (entradas 1 y 3).

Se estudió también esta reacción de hidrodeshalogenación, utilizando cantidades estequiométricas del hidruro organoestánnico **29**. La reacción se evaluó en metanol y éter etílico como solventes y a temperatura ambiente, para poder así comparar con los resultados obtenidos en las reacciones mediadas por cantidades catalíticas del haluro organoestánnico en presencia de NaCNBH<sub>3</sub>. También se analizaron en esta oportunidad, las reacciones con hidruro de trifenilestaño. Los resultados se muestran en la **Tabla 3.10**.

**Tabla 3.10.** Reducción asimétrica de 2-bromo-2-fenilbutanoato de (-)-mentilo (**49**) con cantidades estequiométricas de hidruro organoestánnico.

Entrada	Hidruro	Solvente	Tiempo (hs)	Conversión (%) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>a</sup>	e.d. (%) <sup>b</sup>
1	<b>29</b>	Metanol	4	100	82	13
2	Ph <sub>3</sub> SnH	Metanol	3	100	90	10
3	<b>29</b>	Eter etílico	4	67	21	10
4	Ph <sub>3</sub> SnH	Eter etílico	3	100	48	2

<sup>a</sup> Calculado por CG-MS. <sup>b</sup> Exceso diastereoisomérico del compuesto **45**, calculado por CG-MS.

De estos resultados se concluyó que al trabajar con cantidades estequiométricas de los hidruros organoestánnicos, los excesos diastereoisoméricos obtenidos no variaron significativamente con respecto a los obtenidos cuando se trabajó con cantidades catalíticas de los mismos. Con el hidruro quiral **29**, en metanol, el rendimiento con el que se obtuvo el producto reducido **45** disminuyó (Entrada 1, **Tabla 3.10**) con respecto a los resultados obtenidos en condiciones catalíticas (Entrada 1, **Tabla 3.9**). Esto podría deberse a que en las reacciones donde se trabaja con cantidades catalíticas de haluro orgánico de estaño, el agente reductor, NaCNBH<sub>3</sub>, regenera constantemente el hidruro organoestánnico, asegurando la presencia de este último en el medio de reacción. En el caso de las reacciones en éter etílico, se observa bajo rendimiento del producto de reducción **45** (entradas 3, **Tablas 3.9** y **3.10**) y presencia del producto secundario oxidado **46** tanto en las reacciones con cantidades catalíticas como estequiométricas del reactivo organoestánnico.

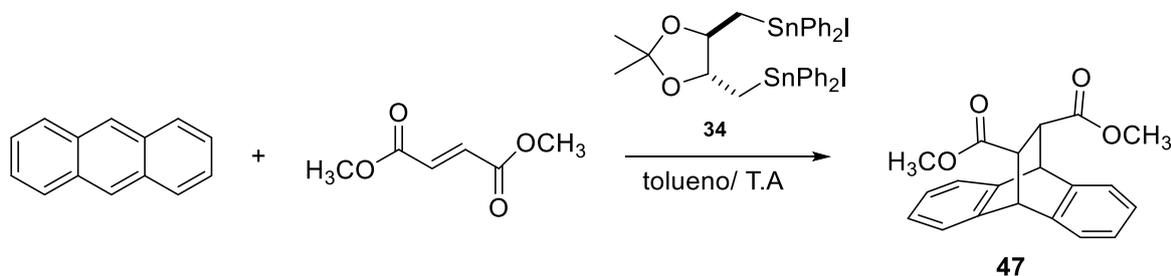
### 3.3.3. Cicloadición de Diels-Alder.

Es bien sabido que el estaño posee orbitales d vacíos, que le confieren propiedades como ácido de Lewis y también posibilitan que pueda aumentar su índice de coordinación. Los haluros de estaño se han empleado como catalizadores debido a estas propiedades.<sup>75</sup>

<sup>75</sup> a) Gabriele, M.; Kuivila, H.; Cochran, J. *Main Group Met. Chem.* **1998**, *21*, 207-210. b) Spencer, J. N.; Ganunis, T.; Zafar, A.; Eppley, H.; Otter, J. C.; Coley, S. M.; Yoder, C. H. *J. Organomet. Chem.*, **1990**, *389*, 295-300.

Teniendo en cuenta el trabajo de Cochran y colaboradores,<sup>75a</sup> donde se informa que haluros organoestánnicos con más de un átomo de estaño mostraron mejor efecto catalítico que aquellos que tenían solamente uno, se decidió probar si el compuesto bis-iododifenilestannilado **34** sintetizado (sección 3.2.1) podría actuar como ácido de Lewis quiral en reacciones de cicloadición de Diels-Alder.

Estudiamos la reacción entre antraceno y fumarato de dimetilo, para generar el 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de dimetilo (**47**, **Esquema 3.47**). Como se mencionó en el apartado 3.1, las estructuras derivadas del etanoantraceno tienen gran importancia como agentes con actividad antitumoral, por lo que nos resultó interesante estudiar si el haluro organoestánnico quiral **34** podía catalizar la reacción que se muestra en la **Esquema 3.47**, de manera estereocontrolada.



**Esquema 3.47**

La reacción de cicloadición de Diels-Alder se llevó a cabo aplicando tres condiciones de reacción diferentes. En la primera, se utilizó AlCl<sub>3</sub> como catalizador y temperatura ambiente; en la segunda no se utilizó catalizador alguno sino que se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante el tiempo necesario y en la tercera se utilizó el haluro organoestánnico **34** como catalizador a temperatura ambiente.

Los resultados obtenidos en esta cicloadiciones se resumen en la **Tabla 3.11**.

En las reacciones catalizadas, utilizando 20 mol% tanto de AlCl<sub>3</sub> como de **34**, no se observaron cambios luego de tres días a temperatura ambiente (entradas 2 y 3). Sí pudieron apreciarse en la reacción donde se aplicó temperatura, la cual se completó luego de cuatro días (entrada 1). Decidimos entonces, utilizar los ácidos de Lewis en cantidades estequiométricas.<sup>76</sup> De esta forma, la reacción a temperatura ambiente, en presencia de AlCl<sub>3</sub> se completó rápidamente (entrada 4), mientras que la reacción efectuada en presencia del haluro **34** permaneció sin cambios luego de varios días. Se repitió esta reacción calentando a una temperatura de 110 °C, observando que, con respecto a la reacción térmica sin catalizar, ésta finalizó un día antes (entrada 5). El producto de esta última

<sup>76</sup> Yates, P.; Eaton, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436-4437.

reacción fue purificado por cromatografía en columna y se midió la rotación óptica, indicando que el producto **47** se obtuvo como mezcla racémica, lo cual permitió confirmar la inactividad inductora quiral de **34**.

**Tabla 3.11.** Estudio de la cicloadición entre antraceno y fumarato de dimetilo, en tolueno.

Entrada	Condiciones de reacción	Tiempo (hs)	<b>47</b> (%)
<b>1</b>	reflujo	96	84%
<b>2</b>	AlCl <sub>3</sub> (20 mol%), T.A	53	No hubo reacción
<b>3</b>	<b>34</b> (20 mol%), T.A	53	No hubo reacción
<b>4</b>	AlCl <sub>3</sub> (100 mol%), T.A	10 min.	98
<b>5</b>	<b>34</b> (100 mol%), 110 °C	72 hs	95

Es sabido que las propiedades como ácidos de Lewis de los haluros organoestánicos disminuyen a medida que la cantidad de grupos R (alquílicos o arílicos) aumentan, y con respecto al halógeno, dicha capacidad disminuye de la siguiente forma Cl > Br > I.<sup>77</sup>

Teniendo en cuenta que, en este sentido, nuestro derivado organoestánico **34** presenta el halógeno que lo hace menos reactivo como ácido de Lewis, y, en su aplicación a la cicloadición entre antraceno y fumarato de dimetilo no se obtuvo exceso enantiomérico en el producto, a futuro, se estudiará la síntesis de los análogos clorados y bromados del di-ioduro organoestánico **34** y el efecto de los mismos tanto en estas reacciones de cicloadición como en las de reducción asimétrica antes mencionadas.

### 3.3.4. Resumen y Conclusiones de la síntesis y aplicación de los derivados organoestánicos de dioles quirales con simetría C<sub>2</sub>.

Con la finalidad de obtener los derivados diestannilados derivados de los compuestos **1**, **2** y **3**, se probaron distintas técnicas, siendo la reacción con el anión de trifenilestannillio la que nos condujo a la formación de dichos derivados. Las reacciones requieren muy cortos tiempos de reacción para que el sustrato se convierta prácticamente en un 100% en los compuestos diestannilados **31**, **35** y **36** (Figura 3.16). La principal desventaja de esta técnica es que además se obtiene hexafenildiestannano (**32**), compuesto del cual resultó muy difícil separar los derivados diestannilados con simetría C<sub>2</sub>. Solo el compuesto **31** pudo ser purificado por recristalización en etanol. Los compuestos **35** y **36** no pudieron ser separados del diestannano **32**, lo que no hizo posible continuar los estudios con estas

<sup>77</sup> Spencer, J. N.; Ganunis, T.; Zafar, A.; Eppley, H.; Otter, J. C.; Coley, S. M.; Yoder, C. H. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *389*, 295-300.

estructuras, ya que **32** reacciona en los pasos posteriores de formación de los haluros organoestánicos correspondientes.

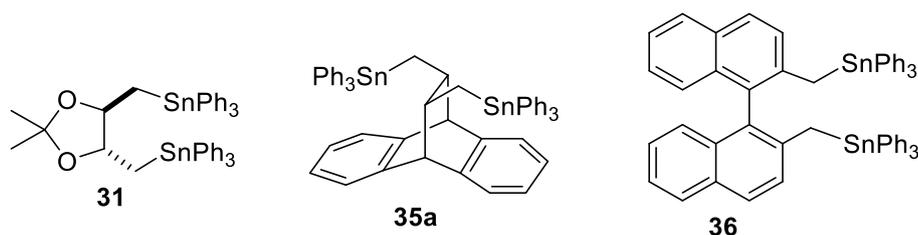


Figura 3.16

El compuesto diestannilado **31** se sometió a un tratamiento con I<sub>2</sub> en benceno, rindiendo el derivado bis-haloestannilado **34**, el cual posteriormente se redujo con LiAlH<sub>4</sub> rindiendo el bis-hidruro organoestánico **29**. Es importante destacar que, hasta donde sabemos, no existen reportes en la literatura de la síntesis de un compuesto con simetría C<sub>2</sub> que tenga dos unidades hidrogenodialquilestannilo en la molécula. La mezcla del compuesto bis-trifenilestannilado **35** con el hexafenildiestannano **32** se sometió a reacción de iodación, con la esperanza de obtener los respectivos derivados iodados y poder separarlos. Pero al trabajar con la mezcla, resultó muy difícil controlar la iodación, obteniéndose mezclas de productos complejas e inseparables.

La aplicación del bis-hidruro organoestánico **29** para la reducción de cetonas proquirales presentó varias desventajas prácticas.

Se analizó la aplicación del bis hidruro- **29** y el diioduro- organoestánico **34** en reacciones de hidrodeshalogenación, donde se determinó que es posible utilizar **34** en cantidades catalíticas, en presencia de un exceso de NaCNBH<sub>3</sub> que promueve el reciclado y conversión del bis-haluro organoestánico en el bis-hidruro organoestánico **29**. El exceso del agente reductor asegura que **29** se regenere constantemente en el medio de reacción. De estas experiencias se concluyó que para obtener un buen porcentaje de conversión del sustrato y buen rendimiento del producto buscado se necesita un 10 mol% del bis-haluro organoestánico **34** y metanol como solvente. El hecho de que la reacción proceda mejor en el solvente más polar sugiere que en el mecanismo de reacción podrían estar involucrados iones radicales. También se podría interpretar que la reacción procede por un mecanismo iónico, lo cual es concordante con el hecho de que no se hace necesario el agregado de iniciador radicalario en las reacciones a temperatura ambiente. Sin embargo, la reacción realizada a -40 °C en metanol requirió el agregado de Et<sub>3</sub>B/O<sub>2</sub> como iniciador radicalario, lo que hace pensar que también se encuentran involucradas especies radicalarias. Por ello, parece ser una idea más acertada que lo que estaría ocurriendo, es que el mecanismo involucra un proceso de transferencia de un electrón (SET). Este proceso

se cree que se encuentra involucrado en reacciones de nucleófilos con haluros de alquilo, incluyendo aniones de estaño y reacciones de reducción con  $\text{LiAlH}_4$ .<sup>78</sup>

En ningún caso, variando condiciones como solvente y temperatura, se lograron obtener excesos diastereoisoméricos significativos. Los resultados obtenidos son del orden de magnitud de la mayoría de los resultados reportados al aplicar hidruros organoestánicos quirales, tal como se reporta en el Capítulo 1 de esta Tesis. La distancia entre los átomos de estaño y los carbonos quirales del hidruro organoestánico es, posiblemente, el factor determinante del grado de inducción asimétrica a obtener.

### 3.4. Síntesis de derivados organosililados de dioles quirales con simetría $C_2$

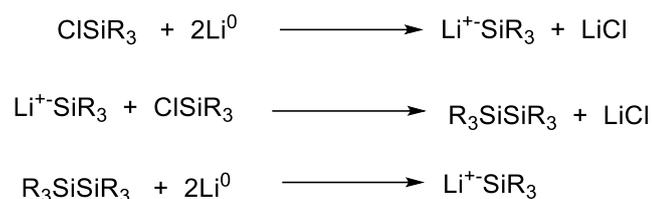
Durante el transcurso del presente trabajo también se llevaron a cabo estudios sobre la obtención de derivados sililados de los dioles quirales con simetría  $C_2$  **1**, **2** y **3** y el análisis de sus propiedades físicas y químicas, además de sus potenciales aplicaciones en síntesis orgánica y organometálica. Los aniones organosilícicos son reactivos claves para la formación de enlaces Si-C, lo cual resulta interesante en síntesis orgánica dado que es ya conocido que los compuestos organosililados suelen ser menos perjudiciales para la salud y el medio ambiente que los compuestos análogos de estaño. Como se describió en el Capítulo 1, la presencia de silicio puede tener influencia en el estereocontrol de una reacción posterior sobre el sustrato.

#### 3.4.1. Síntesis de derivados sililados de (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol [(*R,R*)-**1**]

Se planteó la síntesis de derivados organosililados quirales, con simetría  $C_2$  a partir del diol (*R,R*)-**1**, por reacción con aniones de trifenilsilillitio ( $\text{Li}^+\text{SiPh}_3$ ) y trimetilsilillitio ( $\text{Li}^+\text{SiMe}_3$ ). Para ello se llevó a cabo la reacción entre los cloruros de silicio respectivos ( $\text{Ph}_3\text{SiCl}$  y  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ ) con un exceso de litio metálico en THF. La formación de los aniones organosilícicos por este método, sigue el mismo camino que la formación de aniones organoestánicos, esto es, ocurre vía la formación del disilano correspondiente, cuyo enlace Si-Si es finalmente clivado por el exceso de litio metálico (**Esquema 3.48**).

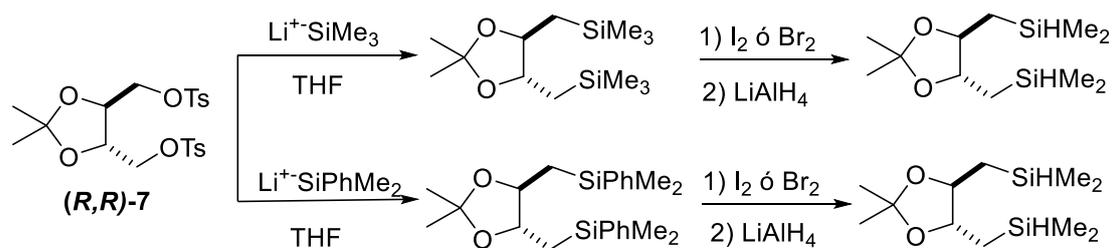
El anión de trifenilsilillitio se pudo obtener sin dificultades, tras varios minutos de finalizado el agregado de los reactivos, bajo atmósfera inerte y a temperatura ambiente se obtuvo una solución de color bordó. Esta solución se mantuvo en agitación durante tres horas.

<sup>78</sup> Ashby, E.C. *Acc. Chem. Res.* **1988**, 21, 414-421.



Esquema 3.48

El anión de trimetilsilillitio no pudo obtenerse de esta forma, ni siquiera por inmersión del balón de reacción en un baño de ultrasonido, el cual se ha reportado que promueve el clivaje del enlace Si-Si.<sup>79</sup> De acuerdo a lo que se encuentra en bibliografía, la presencia de un grupo arilo unido al átomo de silicio es indispensable para producir la ruptura del enlace silicio-silicio a través del mecanismo planteado en el **Esquema 3.48**.<sup>80</sup> La preparación de trimetilsilillitio requeriría tratar el hexametildisilano con metil litio en hexametilfosforamida.<sup>81</sup> El MeLi es un reactivo de difícil aseguibilidad dadas las regulaciones existentes, que imponen el envío por vía marítima, lo cual incide directamente en el costo del reactivo. Se lo puede sintetizar a partir de MeI, el cual tiene restricciones similares. En virtud de esto, se decidió estudiar el uso del anión de fenildimetilsilillitio ( $\text{Li}^+\text{-SiPhMe}_2$ ), ya que su reacción con el derivado tosilado [(*R,R*)-7] permitiría obtener, luego de una reacción de intercambio Ph/halógeno y posterior reducción, el mismo hidruro organosilícico (**Esquema 3.49**).



Esquema 3.49

<sup>79</sup> Hong, J. -H.; Boudjouk, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5883-5884.

<sup>80</sup> Lickiss, P. D.; Smith, C. M. *Coord. Chem. Rev.* **1995**, *145*, 75-124.

<sup>81</sup> a) Gong, L.; Leung-Toung, R.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3634-3639; b) Nadler, E. B.; Rappoport, Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 555-558. c) Fleming, I.; Newton, T. W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984**, 1805-1808. d) Still, W. C. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3063-3064.

El anión  $\text{Li}^+\text{SiPhMe}_2$ , que también presenta una coloración bordó, se obtuvo por tratamiento de cloruro de fenildimetilsilicio con litio metálico en exceso y utilizando THF como solvente.

Las soluciones de los aniones de trialquil-silil litio se valoraron mediante el procedimiento de doble titulación,<sup>82</sup> dando concentraciones entre 0,6 a 0,8 M, y se trasvasaron, cuidadosamente, a otro balón de reacción con atmósfera inerte. La reacción entre los aniones de trifenilsil- y fenildimetilsilil-litio con el diol tosilado (**R,R**)-**7**, se llevó a cabo, en principio, agregando el sustrato sobre el anión, esperando obtener los derivados **48** y **49** (Figura 3.17). La relación **7**/ $\text{Li}^+\text{SnR}_3$  utilizada fue de 1:5. Las reacciones se mantuvieron en agitación a temperatura ambiente por un período de cinco horas.

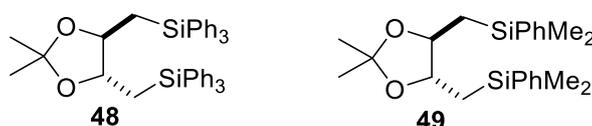
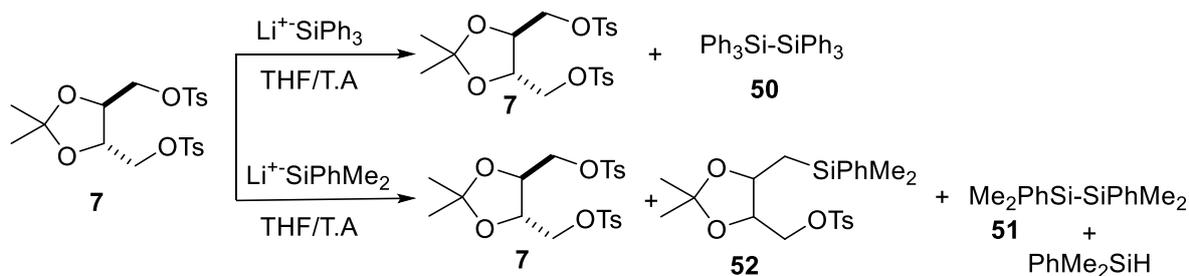


Figura 3.17

El análisis de los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de los brutos de reacción mostraron que en ningún caso se había concretado la reacción. Con el anión de  $\text{Li}^+\text{Si}(\text{Ph})_3$ , las sustancias presentes eran el sustrato **7** y compuestos derivados del anión de silicio como hexafenildisilano (**50**, Esquema 3.50). Para el caso de la reacción con el anión fenildimetilsilicio, se encontró que en el bruto de reacción estaba presente el sustrato **7**, hidruro de fenildimetil silicio y difeniltetrametildisilano (**51**). Se detectaron también señales que podrían corresponderse con un derivado monosustituído (**52**), lo cual se corroboró mediante CG-MS. El bruto de reacción se pasó por una columna de sílica gel, pero al analizar las fracciones extraídas de la columna se encontró que el compuesto monosustituído **52** no se encontraba en ninguna de ellas, asumiéndose entonces que podría quedar retenido o descomponerse en la columna.

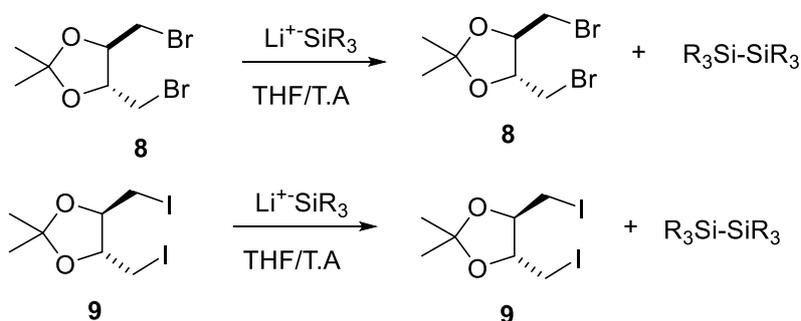


Esquema 3.50

<sup>82</sup> Fleming, I.; Roberts, R. S.; Smith, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9395-9396.

Las reacciones con ambos aniones se repitieron invirtiendo el orden de agregado de los reactivos, es decir, agregando el anión sobre el sustrato, utilizando la misma relación  $7/\text{Li}^+ \text{SnR}_3$  que anteriormente, sin lograr la formación de los compuestos deseados. La aplicación de ultrasonido a la mezcla de reacción durante dos horas tampoco fue satisfactoria. En ningún caso se obtuvieron los derivados sililados **48** o **49**.

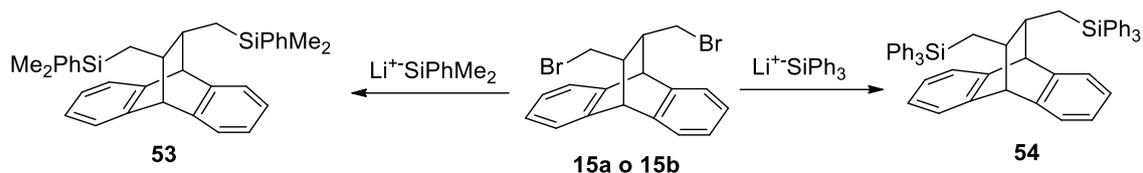
La modificación en la estructura del sustrato, a nivel del grupo saliente tampoco permitió lograr el propósito deseado (**Esquema 3.51**). Por la reacción de (4*R*,5*R*)-4,5-bis(bromometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**8**) y (4*R*,5*R*)-4,5-bis(iodometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**9**) con los aniones trialquilsilil litio ni siquiera se obtuvieron trazas del compuesto monosustituído que se había detectado en la reacción de (*R,R*)-**7** con  $\text{Li}^+ \text{SiPhMe}_2$ .



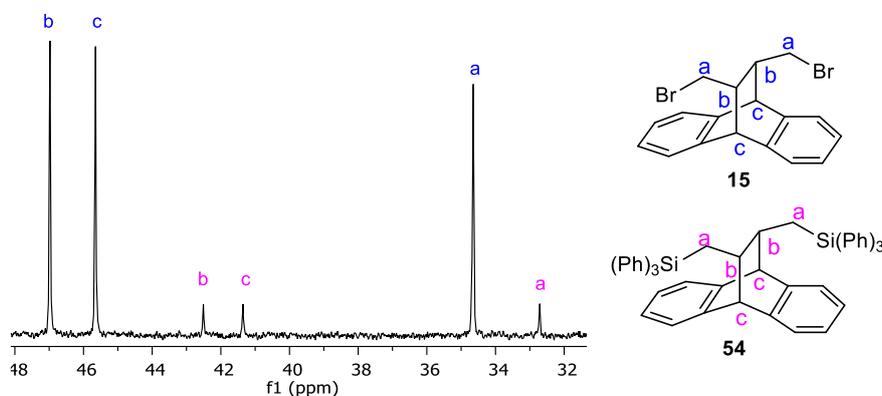
**Esquema 3.51**

### 3.4.2. Síntesis de derivados sililados de 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol (**2**)

Para estudiar la síntesis de derivados sililados de 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol (**2**), por sustitución con aniones organosilísicos, se partió de los derivados bromados [(*R,R*)- y (*S,S*)-11,12-bis-bromometil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno], tratándolos con los aniones de trifenilsilil y fenildimetilsilil litio según se indica en la **Esquema 3.52**, bajo las mismas condiciones ensayadas en la sección anterior, esto es: a) por agregado del sustrato bromado ((*R,R*)-**15** o (*S,S*)-**15**) en THF sobre la solución de trialquilsilil litio en THF, con agitación a temperatura ambiente; b) por agregado de la solución de trialquilsilil litio en THF sobre el sustrato bromado y c) por inmersión en baño lavador ultrasónico de la mezcla de reacción durante cuatro horas luego de agregar el reactivo de silicio al sustrato. En todos los casos la relación  $15/\text{Li}^+ \text{SnR}_3$  utilizada fue de 1/5.



El análisis por RMN de los brutos de reacción luego de 7 hs de agitación a temperatura ambiente o 4 horas de sonicación, mostró que junto con el anión de fenildimetilsilillitio se encontraba el sustrato **15** inalterado. En el bruto de reacción con el anión de trifenilsilillitio se observaron además de las señales del compuesto **15**, otras señales que podrían corresponderse con su derivado trifenilsililado, ya que se trata de señales que presentan el patrón de **15**, pero desplazadas a menores frecuencias que el sustrato dibromado, que es lo que podría esperarse de producirse la sustitución con formación del producto **54**. Estas señales se observaron claramente en el  $^{13}\text{C}$ -RMN (**Figura 3.18**). Lamentablemente no fue posible aislar el supuesto compuesto **54**. Ninguna de las fracciones obtenidas al realizar una cromatografía en columna de sílica gel mostró las señales observadas en el bruto de reacción al analizarlas por RMN.



**Figura 3.18.** Señales de  $^{13}\text{C}$ -RMN del bruto de reacción correspondientes a los C alifáticos de los compuestos **15** y **54**.

### 3.4.3. Síntesis de derivados sililados de (*S*)-1,1'-binaftilo-2,2'-dimetanol (**3**)

Se planteó la síntesis de los derivados sililados **55** y **56** del compuesto **3**, por tratamiento del precursor 2,2'-dibromometil-1,1'-binaftaleno (**19**) con los aniones de trifenilsilillitio y fenildimetilsilillitio, tal como se describió en los apartados anteriores (**Esquema 3.53**). En ambos casos, el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del bruto de reacción mostró que queda sustrato **19**



### 3.4.4. Resumen y conclusiones de la síntesis de derivados sililados con simetría $C_2$ de los dioles 1,2 y 3

En el desarrollo de estos estudios preliminares relacionados a la obtención de derivados sililados con simetría  $C_2$  de los dioles **1**, **2** y **3**, hasta el presente no se tuvo éxito en la síntesis y/o purificación de los mismos. Si bien a través del análisis por  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de los crudos de algunas reacciones se observó que se había logrado obtener al menos un pequeño porcentaje de los derivados mono o disililados, los mismos no pudieron ser aislados y caracterizados para confirmar su estructura.

En vista de estos resultados, los estudios se enfocaron en el análisis y justificación de las diferencias observadas entre los aniones de trialquilestannil litio y sus análogos de silicio.

Como vimos en las secciones 3.2.1; 3.2.2 y 3.2.3, al utilizar el anión de trifenilestannillitio, se obtuvieron los productos de sustitución bis-trifenilestannilados en 10 minutos de reacción. Sin embargo, utilizando su análogo de silicio apenas se obtuvieron, con algunos sustratos, trazas de los productos esperados, tras varias horas de reacción. En todos los casos, las reacciones se llevaron a cabo de manera cuidadosa, controlando que el solvente estuviera perfectamente seco, los reactivos de silicio se encontraban en perfecto estado y los sustratos **7**, **8**, **9**, **15** y **19** estaban puros. El THF se eligió como solvente de reacción ya que ha demostrado ser el mejor para la formación de los aniones organosilícicos con alto rendimiento, al igual que para los aniones organoestánnicos. Otros solventes como el éter etílico, el dioxano, el dimetoxietano (DME) y el tetrahidropirano (THP) han sido evaluados por otros autores para la formación de aniones de silicio pero todos ellos dan pobres rendimientos. En DME los aniones se forman rápidamente pero son inestables en este medio.<sup>83</sup> En THP o dioxano los aniones son estables pero la formación de los mismos es muy lenta<sup>84</sup> y en éter etílico, si bien tiene lugar la formación de las especies  $\text{Li}^+\text{SiR}_3$ , éstas tienden a ser insolubles en el medio.<sup>85</sup>

No se consideró pertinente realizar la reacción a temperaturas mayores que la ambiente dado que de esta forma se podría favorecer la reacción de los aniones organosilícicos con el THF empleado como solvente, rindiendo la especie  $\text{R}_3\text{Si}(\text{CH}_2)_4\text{OH}$ .<sup>78</sup>

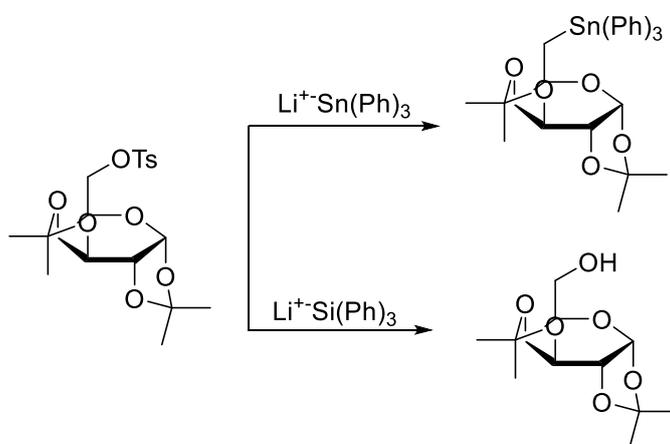
La explicación sobre la imposibilidad de obtener los productos deseados se trató de encontrar en la literatura reportada hasta el momento. San Filippo y colaboradores estudiaron la reactividad de  $\text{Li}^+\text{Sn}(\text{Ph})_3$  y  $\text{Li}^+\text{Si}(\text{Ph})_3$  sobre haluros y tosilatos de alquilo secundarios.<sup>18a</sup> El anión trifenilestannil litio mostró mayor actividad que el análogo de silicio, rindiendo el producto de sustitución con elevada conversión (90-92%), mientras que el anión

<sup>83</sup> Brook, A. G.; Gilman, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 77-79.

<sup>84</sup> George, M. V.; Gilman, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3288-3291.

<sup>85</sup> Gilman, H. Wu, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4031-4033.

trifenilsilillitio dio muy baja conversión (15-20%) en los productos de sustitución. La excepción fue el 2-clorooctano donde el anión organosilícico rindió mayor cantidad del producto (68%) que el de estaño (40%), aunque en ninguno de los casos se logró la completa conversión del sustrato. A pesar de que Kumada y colaboradores, concluyeron que el mecanismo a través del cual actúa el anión trifenisilillitio sobre un halogenuro de alquilo es un típico proceso  $SN_2$ ,<sup>86</sup> San Filippo propuso que además del mecanismo  $SN_2$ , se encuentra involucrado otro sobre el cual no pudo obtener suficiente evidencia de cómo transcurre. Esta observación, se basa en que la reacción del anión trifenisilillitio sobre 2-bromooctano rindió como producto principal *n*-octano. El diferente comportamiento de los aniones organosilícicos con respecto a los aniones de los demás metales del grupo 14 también fue reportado por otros autores.<sup>87</sup> Richardson y colaboradores encontraron durante su estudio de la síntesis de derivados organometálicos de hidratos de carbono, que al tratar al compuesto 1,2:3,4-di-*O*-isopropilideno-6-*O*-tosil- $\alpha$ -D-galactopiranososa con el anión de trifenilestannil litio obtenían el correspondiente derivado estannilado, pero al tratar al mismo azúcar tosilado con al anión de trifenisilillitio obtuvieron el alcohol producto de la desulfonilación como consecuencia de la mayor basicidad del anión de silicio<sup>88</sup> (**Esquema 3.54**). La formación de un alcohol (**1**), también fue observada en nuestro caso al tratar al compuesto **7** con  $Li^+Si(Ph)_3$ .



Esquema 3.54

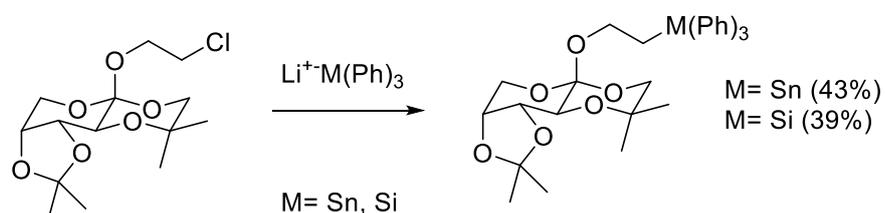
En el mismo trabajo los autores lograron incorporar tanto el estaño como el silicio en la especie 2-cloroetil-1,3:4,5-di-*O*-isopropilideno- $\beta$ -D-fructopiranosido, obteniendo los productos con un 43 y un 39% respectivamente (**Esquema 3.55**). En nuestro caso, al tratar los compuestos halogenados **15** y **19** (aunque no con los derivados dibromado **8** y diiodado

<sup>86</sup> Hayashi, T.; Okamoto, Y.; Kumada, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1072-1073.

<sup>87</sup> Wittenberg, D.; Gilman, H. *Org. Biol. Chem.* **1958**, 4529-4531.

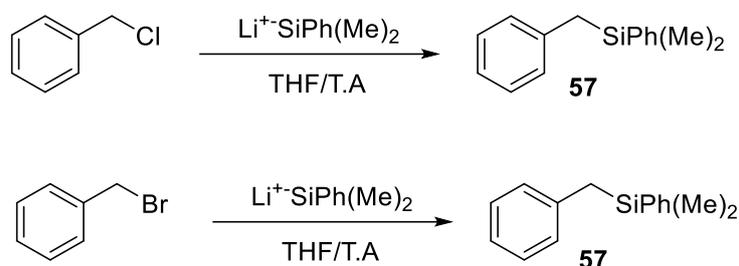
<sup>88</sup> Hale, K. J.; Hough, L.; Richardson, A. C. *Carbohydr. Res.* **1988**, 177, 259-264.

9) con aniones de silicio también se obtuvo una pequeña cantidad de los derivados sililados aunque estos no pudieron ser aislados.



**Esquema 3.55**

Esto llevó a analizar qué resultado se obtendría si se realizara la reacción entre los aniones de trialquilsilicio sintetizados y sustratos más simples como cloruro de bencilo y bromuro de bencilo. Así, se estudiaron las reacciones de sustitución de estos sustratos con  $\text{Li}^+\text{SiPhMe}_2$ . En ambos casos se agregaron los sustratos sobre el anión, notándose al finalizar el agregado el desarrollo de calor en ambas reacciones. Las mismas se mantuvieron en agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. Así se obtuvo como producto bencilodimetilfenilsilano (**57**, **Esquema 3.56**). Las condiciones de reacción empleadas fueron las mismas que las que se describieron en las secciones anteriores para los bis-haluros y tosilatos **7**, **8**, **9**, **15** y **19** de los dioles **1**, **2** y **3**, con simetría  $C_2$ .



**Esquema 3.56**

El espectro de  $^1\text{H-RMN}$  coincide con el reportado en la literatura para este compuesto de silicio.<sup>89</sup> También se observó la formación del hexaalquildisilano correspondiente. No se observaron diferencias en la reactividad del anión frente a ambos sustratos. Estos resultados sirvieron para confirmar que, en las reacciones desarrolladas en las secciones anteriores, el problema no estaba en la formación del anión sino en su reacción posterior con los compuestos bis halogenados o sus análogos tosilados **7** - **9**, **15** y **19**, con simetría  $C_2$ .

<sup>89</sup> a) Malova Krizkova, P.; Hammerschmidt, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5143-5148. b) Huckins, J. R.; Rychnovsky, S. D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10135-10145.

Entre las perspectivas para desarrollar a futuro en relación a este tema se incluye el estudio de la síntesis del reactivo de Grignard doble a partir de los derivados halogenados de los dioles quirales con simetría  $C_2$  utilizando  $Mg^0$ -antraceno-(THF)<sub>3</sub>, dado que los intentos de generar los derivados de silicio a través de reactivos de Grignard por métodos convencionales de los dibromados **15** y **19** no condujo a la obtención de los compuestos de trialquilsilicio.

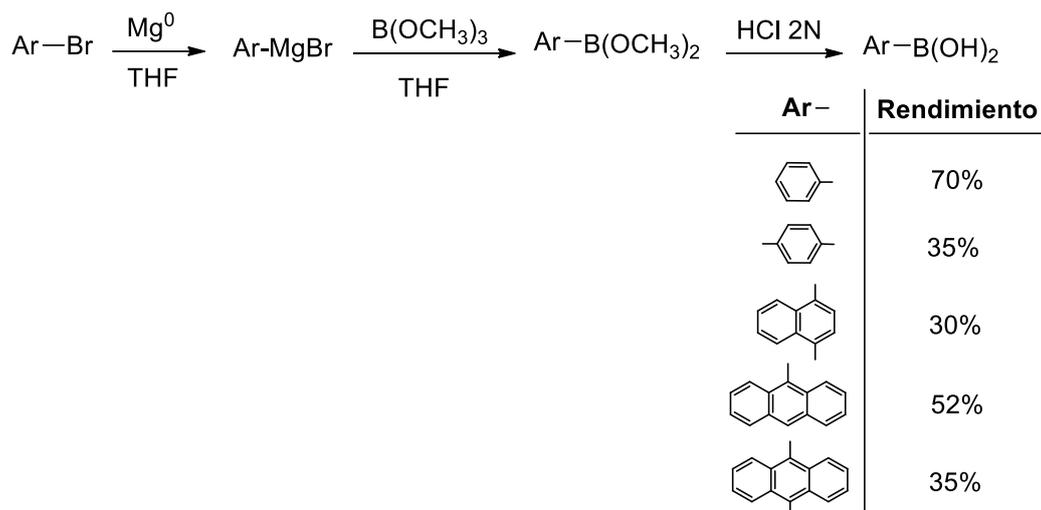
### 3.5. Síntesis de compuestos de boro con simetría $C_2$

Los ácidos y ésteres borónicos han encontrado innumerables aplicaciones tanto en química orgánica como medicinal.<sup>90</sup> Por este motivo, en el presente trabajo se propuso la síntesis de nuevos ésteres borónicos derivados de los ácidos fenilborónico y antracenorborónico, así como de los ácidos diborónicos 1,4-fenildiborónico, 1,4-naftalendiborónico y 9,10-antracendiborónico. Todos fueron preparados en el laboratorio a través de reactivos organomagnésicos u organolíticos derivados de los haluros de arilo correspondientes. Estos reactivos, se trataron luego con trimetil borato [B(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>] y posteriormente con una solución de HCl 2N (**Esquema 3.57**). La caracterización de los ácidos borónicos no resulta sencilla ya que es frecuente que estos se condensen espontáneamente generando boroxinas. Sin embargo, la determinación de la presencia de ácidos borónicos por RMN resulta confiable aunque hay que tener en cuenta que en el espectro de <sup>1</sup>H-RMN las señales pueden verse anchas y que en el <sup>13</sup>C-RMN es probable que no se observe el C unido al B.<sup>91</sup> Los ácidos fenil- y antracenorborónicos se obtuvieron con un 70 y 52 % de rendimiento respectivamente, mientras que los diborónicos se obtuvieron con bajo rendimiento (entre 30-35%). Estos rendimientos corresponden a los productos luego de la purificación por cristalización en los solventes correspondientes.

En la **Tabla 3.12** se indican las características espectroscópicas de los ácidos arilborónicos y aril-diborónicos **58-62** sintetizados.

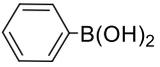
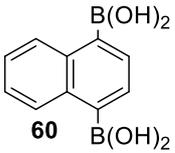
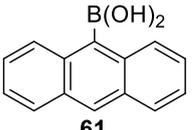
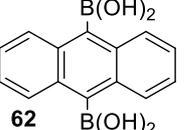
<sup>90</sup> Hall, D. G. (Ed.), *Boronic Acids: Preparation, Applications in Organic Synthesis and Medicine*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.

<sup>91</sup> Todd, M. H.; Balasubramanian, S.; Abell, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6781-6784.



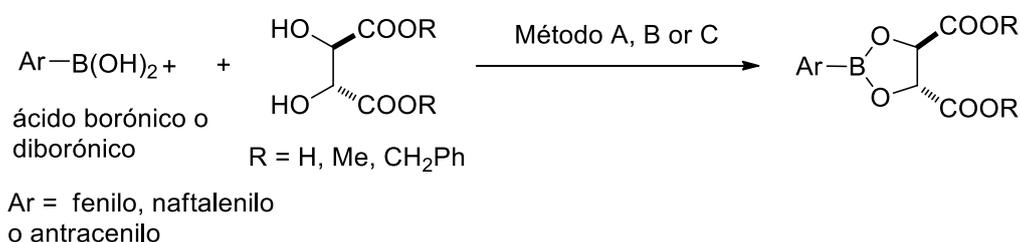
Esquema 3.57. Síntesis de ácidos borónicos, esquema general.

Tabla 3.12. Ácidos aril borónicos y diborónicos 58-62. Características espectroscópicas.

Compuesto N°	Desplazamiento químico ( $\delta$ , ppm)
 58	$^1\text{H-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 7,73 (2H, m, Ar-H), 7,29 (3H, m, Ar-H). $^{11}\text{B-RMN}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$ 9,3
 59	$^1\text{H-RMN}$ (MeOD): 7,59 (4H, s, Ar-H). $^{11}\text{B-RMN}$ (MeOD): $\delta$ 28, 25.
 60	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D6): 8,34 (2H, m, Ar-H), 7,66 (2H, s, Ar-H), 7,44 (2H, m, Ar-H). $^{11}\text{B-RMN}$ (DMSO-D6): $\delta$ 19,48
 61	$^1\text{H-RMN}$ (Acetona-D6): 8,58 (1H, s, Ar-H), 8,11 (4H, m, Ar-H), 7,47 (4H, m, Ar-H). $^{11}\text{B-RMN}$ (Acetona-D6): $\delta$ 32,50
 62	$^1\text{H-RMN}$ (DMSO-D6): 8,00 (4H, m, Ar-H), 7,51 (4H, m, Ar-H). $^{11}\text{B-RMN}$ (DMSO-D6): $\delta$ 19,95

La formación de ésteres borónicos por reacción del respectivo ácido borónico y dioles, es un equilibrio que puede ser conducido hacia la formación del éster removiendo el agua del medio de reacción mediante el empleo de una trampa Dean-Stark, o por el agregado de tamices moleculares o agentes deshidratantes como el hidruro de calcio al medio de reacción.

La propuesta planteada en esta Tesis, sobre el estudio de la síntesis de ésteres borónicos derivados de estructuras quirales con simetría  $C_2$  como el ácido-L-tartárico y sus ésteres derivados (L-tartrato de dimetilo y L-tartrato de dibencilo) se hizo aplicando tres metodologías: A) tamices moleculares, tolueno, temperatura ambiente, 2 a 5 horas de reacción; B) trampa Dean-Stark adaptada al equipo de reacción, tolueno, reflujo, 20 a 24 horas de reacción y C) CaH, THF, reflujo, 1 a 3 horas de reacción (**Esquema 3.58**). De esta forma, se obtuvo una serie de nuevos ésteres borónicos derivados del ácido tartárico y tartratos de alquilo. El interés en sintetizar esta clase de compuestos radica en la amplia utilidad en síntesis asimétrica que han demostrado tener los compuestos de este tipo. Se han utilizado como inductores asimétricos en una gran variedad de reacciones tales como reducción de cetonas, cicloadiciones de Diels-Alder, ciclopropanación de olefinas y adición de iminas, entre otros.<sup>92</sup>



**Esquema 3.58.** Esquema general de síntesis de ésteres borónicos.

Cabe aclarar que, con ácido tartárico, el método B no puede ser empleado ya que las altas temperaturas logradas con en el mismo pueden causar la descomposición de este reactivo.<sup>93</sup>

En la **Tabla 3.13** se resumen los resultados obtenidos en la síntesis de los ésteres derivados de dioles tartáricos con simetría  $C_2$  y ácidos borónicos y diborónicos mediante los métodos A, B y C. Como puede observarse, la reacción con ácido tartárico no llevó a la obtención del producto deseado en la mayoría de los casos, pudiéndose lograr la síntesis

<sup>92</sup> a) Llewellyn, D. B.; Arndtsen, B. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1789–1799; b) Yim, H. K.; Wong, H. N. *C. J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2892–2895. c) Luthle, J. E. A.; Pietruszka, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2557–2562; d) Luthle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8287–8297. e) Nakayama, K.; Rainier, J. D. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4165–4170.

<sup>93</sup> Nozaki, K.; Kobori, K.; Uemura, T.; Tsutsumi, T.; Takaya, H.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1999**, *72*, 1109–1113.

del éster correspondiente sólo cuando fueron empleados los ácidos fenilborónico y 1,4-fenildiborónico como sustratos de partida.

**Tabla 3.13.** Síntesis de ésteres borónicos derivados del ácido tartárico y tartratos de alquilo.

Entrada	Ac. borónico	Diol	Método <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>	Compuesto
1	Ac. fenilborónico	Ácido-L-tartárico	C	100	<b>63</b>
2	Ac. fenilborónico	Dimetil-L-tartrato	A y B	100	<b>64</b>
3	Ac. fenilborónico	Dibencil-L-tartrato	A	100	<b>65</b>
4	Ac. 1,4-fenildiborónico	Ácido-L-tartárico	A	55	<b>66</b>
5	Ac. 1,4-fenildiborónico	Ácido-L-tartárico	C	-----	-----
6	Ac. 1,4-fenildiborónico	Dimetil-L-tartrato	A	73	<b>67</b>
7	Ac. 1,4-fenildiborónico	Dimetil-L-tartrato	B	100	<b>67</b>
8	Ac. 1,4-fenildiborónico	Dibencil-L-tartrato	A	-----	-----
9	Ac. 1,4-fenildiborónico	Dibencil-L-tartrato	B	83	<b>68</b>
10	Ac. 1,4-naftalendiborónico	Ácido-L-tartárico	C	-----	-----
11	Ac. 1,4-naftalendiborónico	Dimetil-L-tartrato	A	55	<b>69</b>
12	Ac. 1,4-naftalendiborónico	Dibencil-L-tartrato	A	72	<b>70</b>
13	Ac. 9-antracénborónico	Ácido-L-tartárico	C	-----	-----
14	Ac. 9-antracénborónico	Dimetil-L-tartrato	A	78	<b>71</b>
15	Ac. 9,10-antracendiborónico	Ácido-L-tartárico	C	-----	-----
16	Ac. 9,10-antracendiborónico	Dimetil-L-tartrato	A	-----	-----
17	Ac. 9,10-antracendiborónico	Dimetil-L-tartrato	B	73	<b>72</b>
18	Ac. 9,10-antracendiborónico	Dibencil-L-tartrato	A	-----	-----

<sup>a</sup> **Método A:** tamices moleculares, tolueno, temperatura ambiente, 2-5 horas; **Método B:** trampa Dean-Stark, tolueno, reflujo, 20-24 horas; **Método C:** hidruro de calcio, THF, reflujo, 1-3 horas.

<sup>b</sup> Calculado por <sup>1</sup>H RMN.

Como puede apreciarse, para los tartratos de alquilo, con el método B se obtienen en general mejores rendimientos que con el método A, evidenciando que la eliminación de agua se produce de manera más eficiente. Así, se obtuvieron una serie de nuevos ésteres borónicos, con la excepción de los compuestos **63** y **64** cuya síntesis se encuentra reportada en la literatura,<sup>94</sup> aunque no existe información sobre la caracterización de los mismos.

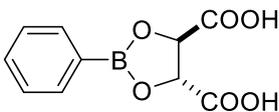
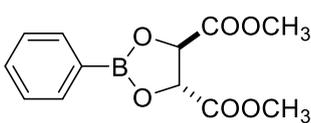
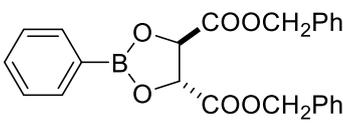
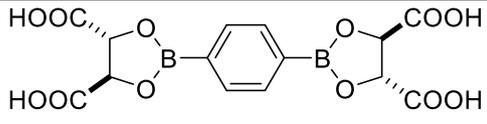
Varios de estos nuevos ésteres borónicos no pudieron obtenerse de manera pura, dado que su formación no se logró completar durante el trascurso de la reacción y su purificación por métodos convencionales no fue posible dada la poca estabilidad de esos compuestos en condiciones cromatográficas. Muchos ésteres borónicos son susceptibles a la hidrólisis por

<sup>94</sup> Suri, J. T.; Vu, T.; Hernandez, A.; Congdon, J.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3649-3652.

la simple exposición de los mismos a la humedad ambiente,<sup>95</sup> por lo que se debe trabajar cuidadosamente con los mismos y almacenarlos aislados de la humedad. Asimismo, se ha reportado que la estabilidad de los ésteres borónicos puede ser determinada de acuerdo a la velocidad con la que pueden sufrir una reacción de transterificación al tratarlos con dietilenglicol.<sup>96</sup> En ese trabajo, Roy y Brown demostraron que, entre los ésteres menos estables, se encuentra el éster producto de la reacción entre ácido fenilborónico y tartrato de diisopropilo, el cual es similar a los ésteres sintetizados durante el transcurso de la presente Tesis.

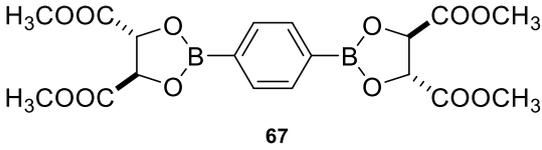
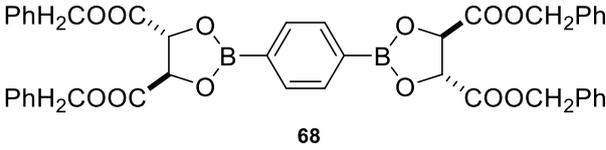
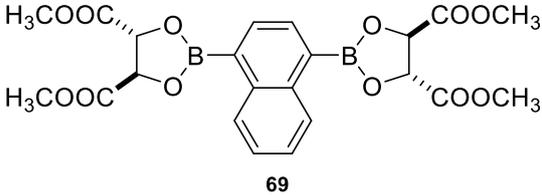
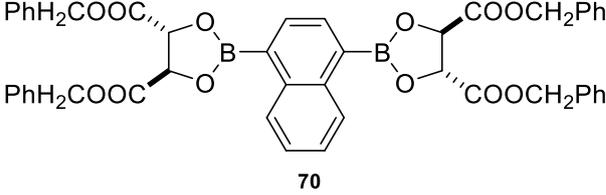
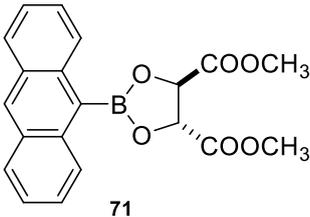
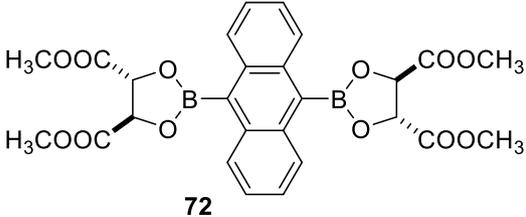
A pesar de que varios de los ésteres borónicos sintetizados no se obtuvieron de forma pura, se pudo determinar, por RMN, las señales características de todos ellos, ya que las señales de los compuestos de partida no interfieren con las del producto final. En la **Tabla 3.14** se informan los datos de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>11</sup>B-RMN de los compuestos **63** a **72** obtenidos.

**Tabla 3.14.** Datos espectrocópicos de <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>11</sup>B-RMN de los compuestos **63** a **72**.

Compuesto N°	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) <sup>a</sup>
 <p style="text-align: center;"><b>63</b></p>	<sup>1</sup> H-RMN (Acetona-D6): 7,72 (m, 2H), 7,49 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 5,03 (s, 2H) <sup>13</sup> C-RMN (Acetona-D6): $\delta$ 170,34; 136,11; 132,63; 128,49; 78,28 <sup>11</sup> B-RMN (Acetona-D6): 29,03
 <p style="text-align: center;"><b>64</b></p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 7,78 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,69 (s, 6H) <sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 168,76; 134,2; 131,19; 126,88; 76,83; 51,91. <sup>11</sup> B-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 31,97.
 <p style="text-align: center;"><b>65</b></p>	<sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): 7,81 (m, 2H), 7,27 (m, 13H), 5,18 (s, 4H), 5,01 (s, 2) <sup>13</sup> C-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 169,13; 135,26; 134,84; 132,22; 128,65; 128,60; 128,24; 127,89; 77,91; 67,64. <sup>11</sup> B-RMN (CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ 31,43.
 <p style="text-align: center;"><b>66</b></p>	<sup>1</sup> H-RMN (Acetona-D6): 7,58 (s, 4H), 5,12 (s, 4H) <sup>13</sup> C-RMN (Acetona-D6): $\delta$ 172,50; 134,25; 77,91;

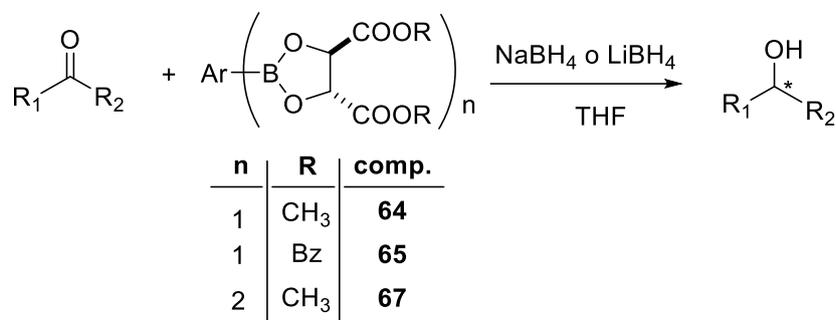
<sup>95</sup> a) Roush, W. R.; Walts, A. G.; Hoong, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 8186-8190. b) Haruta, R.; Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7667-7669.

<sup>96</sup> Roy, C. D.; Brown, H. C. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 784-790.

 <p style="text-align: center;">67</p>	<p><b><sup>1</sup>B-RMN</b> (Acetona-D6): δ 28,68</p> <p><b><sup>1</sup>H-RMN</b> (Acetona-D6): 7,77 (s, 4H), 5,12 (s, 4H), 3,69 (s, 12H)</p> <p><b><sup>13</sup>C-RMN</b> (Acetona-D6): δ 169,57; 134,28; 77,86; 52,24.</p> <p><b><sup>1</sup>B-RMN</b> (Acetona-D6): δ 31,60</p>
 <p style="text-align: center;">68</p>	<p><b><sup>1</sup>H-RMN</b> (Acetona-D6): 7,82 (s, 4H); 7,27 (m, 20H); 5,19 (s, 8H); 5,02 (s, 4H).</p> <p><b><sup>13</sup>C-RMN</b> (Acetona-D6): δ 169,03; 134,82; 134,49; 128,69; 128,64; 128,38; 128,27; 77,95; 67,71.</p> <p><b><sup>1</sup>B-RMN</b> (Acetona-D6): δ 40,8.</p>
 <p style="text-align: center;">69</p>	<p><b><sup>1</sup>H-RMN</b> (Acetona-D6): 8,65 (m, 2H); 8,10 (s, 2H), 7,48 (m, 2H), 5,14 (s, 4H); 3,74 (s, 12H).</p> <p><b><sup>13</sup>C-RMN</b> (Acetona-D6): δ 169,84; 136,21; 135,22; 128,43; 126,61; 77,85; 53,10.</p> <p><b><sup>1</sup>B-RMN</b> (Acetona-D6): δ 32,52.</p>
 <p style="text-align: center;">70</p>	<p><b><sup>1</sup>H-RMN</b> (Acetona-D6): 8,64 (m, 2H); 8,05 (s, 2H); 7,42 (m, 3H); 7,26; 7,15 (m, 3H); 7,10 (m, 4H); 5,20 (s, 8H); 5,12 (s, 4H).</p> <p><b><sup>13</sup>C-RMN</b> (Acetona-D6): δ 169,16; 135,20; 134,79; 129,05; 128,72; 128,66; 128,47; 128,39; 128,29; 128,24; 77,95; 67,79.</p> <p><b><sup>1</sup>B-RMN</b> (Acetona-D6): δ 40,8.</p>
 <p style="text-align: center;">71</p>	<p><b><sup>1</sup>H-RMN</b> (CDCl<sub>3</sub>): 8,60 (d, 2H); 7,93 (d, 2H); 7,40 (m, 4H); 5,20 (s, 2H); 3,86 (s, 6H).</p> <p><b><sup>13</sup>C-RMN</b> (CDCl<sub>3</sub>): δ 168,13; 134,43; 129,06; 128,71; 126,78; 126,48; 124,31; 123,13; 76,07; 51,23.</p> <p><b><sup>1</sup>B-RMN</b> (CDCl<sub>3</sub>): 33,12</p>
 <p style="text-align: center;">72</p>	<p><b><sup>1</sup>H-RMN</b> (Acetona-D6): 8,49 (M, 4H); 7,47 (M, 4H); 5,22 (s, 4H); 3,91 (s, 12H).</p> <p><b><sup>13</sup>C-RMN</b> (Acetona-D6): δ 170,02; 135,09; 128,85; 125,85; 78,12; 53,23.</p> <p><b><sup>1</sup>B-RMN</b> (Acetona-D6): 22,77</p>

### 3.5.1. Aplicación de los nuevos ésteres borónicos en reducción de cetonas proquirales

Entre de los diversos agentes reportados para la reducción enantioselectiva de cetonas, un gran número incluye compuestos de boro. Los compuestos derivados de borano ( $\text{BH}_3$ ) y borohidruro ( $\text{BH}_4^-$ ) se encuentran entre las dos clases fundamentales de agentes reductores basados en boro. Teniendo en cuenta los trabajos de Nozaki y Singaram previamente mencionados,<sup>93,94</sup> donde analizan la inducción asimétrica generada por 1, 3, 2-dioxaborolanos, se decidió probar los ésteres borónicos que se obtuvieron con alta pureza **64**, **65** y **67**, como ácidos de Lewis para la activación del grupo carbonilo de cetonas proquirales (**Esquema 3.59**).



**Esquema 3.59**

Las reacciones se llevaron a cabo colocando en el balón de reacción 1 mmol de acetofenona junto con 1 o 0,5 mmol del éster borónico en THF, agitando esta mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente, de manera tal que al momento de agregar el agente reductor, la cetona se encontrara totalmente coordinada al éster borónico quiral. El agregado del reductor se hizo luego de colocar el balón de reacción a la temperatura deseada.

Se llevó a cabo la reducción asimétrica de acetofenona utilizando en principio como agente reductor  $\text{NaBH}_4$  ya que es mucho más económico que el  $\text{LiBH}_4$ . Luego de 96 hs de reacción, solo se convirtió un 9% de acetofenona en el alcohol correspondiente (determinado por  $^1\text{H-RMN}$  del bruto de reacción). Este resultado podría ser atribuido a la baja solubilidad del  $\text{NaBH}_4$  en el medio seleccionado (THF). Por este motivo, se decidió repetir la reducción de acetofenona utilizando  $\text{LiBH}_4$ , cuya solubilidad en el solvente de reacción es mayor.

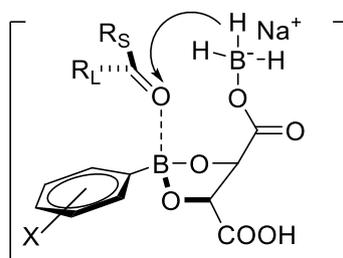
En la **Tabla 3.15** se muestran los resultados de rendimiento y exceso enantiomérico (ee %) obtenidos para cada uno de los ésteres borónicos testeados como inductores ácidos de Lewis, así como su relación respecto a la cetona, temperatura y tiempo de reacción.

**Tabla 3.15.** Reducción de acetofenona utilizando ésteres borónicos como ácidos de Lewis quirales.

Entrada	Ester borónico	Relación cetona:ester borónico	T (hs)	Temp. °C	Rend. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	64	1:1	5	T.A	82	4
2	64	1:1	7	-10	80	6
3	65	1:1	6	T.A	52	7
4	67	1:0,5	4,5	T.A	81	9
5	67	1:0,5	6	-10	78	13
6	67	1:1	6	-10	82	17
7	67	1:0,5	66	-78	80	19

<sup>a</sup> Rendimiento luego de procesar la reacción. En algunos casos fue necesario purificar el producto por cromatografía en sílica gel. <sup>b</sup> % de exceso enantiomérico calculado por polarimetría

Como puede apreciarse en la **Tabla 3.15**, en todos los casos los excesos enantioméricos obtenidos fueron muy bajos. Los mejores resultados se lograron al emplear el éster **67** a baja temperatura (entradas 5-7, **Tabla 3.13**). Este resultado difiere del obtenido por Singaram, quien reporta mejores ee a temperatura ambiente. Este autor y colaboradores reportaron además que se obtenían mejores excesos enantioméricos empleando el compuesto ácido (4*R*,5*R*)-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano-4,5-dicarboxílico (**63**) en lugar de los derivados de tartratos de alquilo, y utilizando NaBH<sub>4</sub> como agente reductor, el cual se coordinaría con la función ácido del éster borónico formando, junto con la cetona a reducir, un complejo soluble en THF,<sup>97</sup> tal como se describió en el apartado 1.3.2.1 del Capítulo 1. Como el NaBH<sub>4</sub> no es soluble en este solvente, solo el complejo soluble (**Figura 3.20**) sería el responsable de la reducción de la cetona.

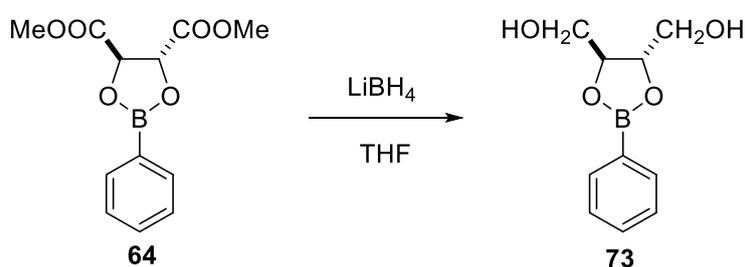


**Figura 3.20**

<sup>97</sup> Eagon, S.; Kim, J.; Yan, K.; Haddenham, D.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9025-9029.

Se estudió la reacción en presencia de ácido (4*R*, 4'*R*, 5*R*, 5'*R*)-2,2'-(1,4-fenilen)-bis-(1,3,2-dioxaborolano-4,5-dicarboxílico) (**66**) a pesar de que éste se había obtenido solo con un 55% de rendimiento para comparar los resultados con los publicados por Singaram y colaboradores empleando el ácido (4*R*,5*R*)-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano-4,5-dicarboxílico (**63**). Se colocó la acetofenona y el compuesto **66** en THF, agitando la solución durante 30 minutos a temperatura ambiente antes de agregar el agente reductor. Nuevamente, se encontró que con NaBH<sub>4</sub> la reacción de reducción prácticamente no tuvo lugar, obteniéndose muy poco alcohol a pesar de haber estado 4 días en agitación. Este hecho podría deberse a la ausencia de formación del complejo entre **66** y el agente reductor, o bien podría ocurrir que el complejo si se forme pero que también sea insoluble en el medio de reacción. Además, al estar presente el ácido tartárico, podría ocurrir que el NaBH<sub>4</sub> forme un complejo con este diácido preferentemente a la formación de un complejo con **66** y este también puede ser insoluble. No se realizó la reacción con borohidruro de litio, ya que este si se solubiliza en THF.

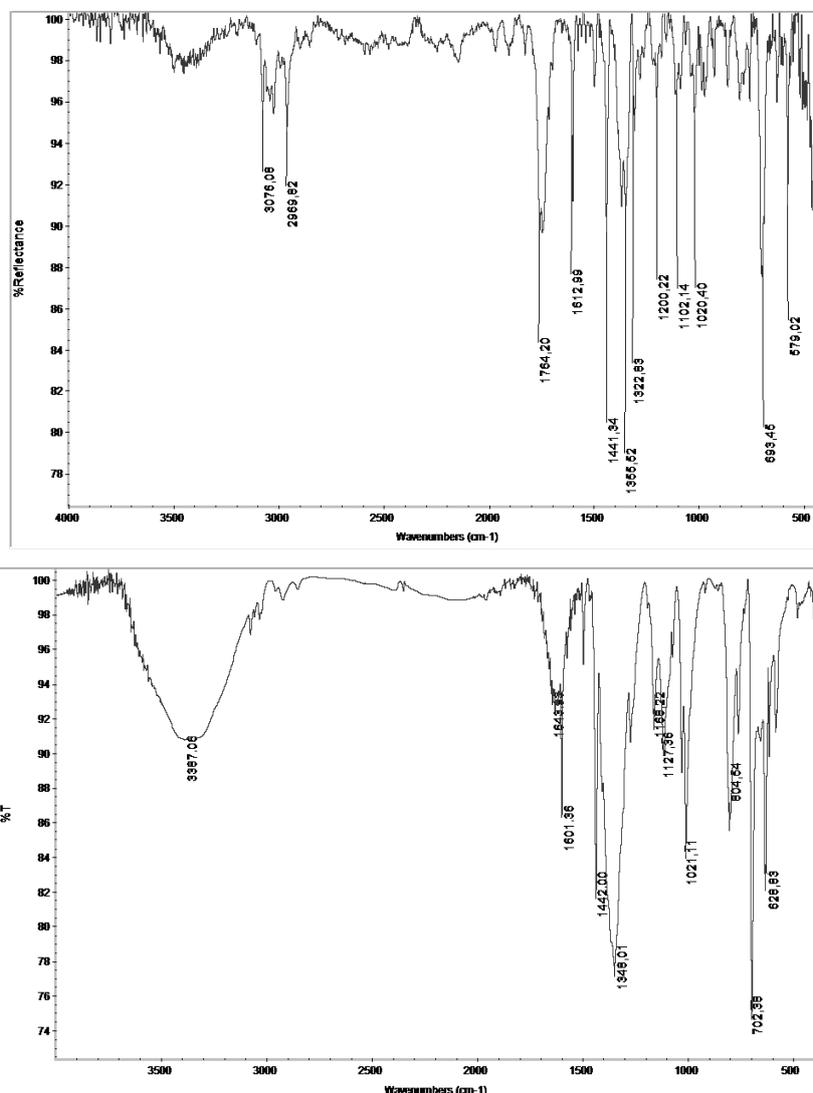
Al realizar la reacción con (4*R*,5*R*)-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano-4,5-dicarboxilato de dibencilo **65** (Tabla 3.15, entrada 3) se evidenció por TLC la formación de alcohol bencílico además de 1-feniletanol. Esto significa que los grupos carboxilato de bencilo presentes en **65** también son reducidos por el borohidruro de litio. A diferencia del borohidruro de sodio, el borohidruro de litio puede producir la reducción de ésteres en varios solventes (incluido el THF) a temperatura ambiente.<sup>98</sup> En vista de ello, se llevó a cabo una reacción testigo, empleando el éster aril borónico **64** y el agente reductor en THF a temperatura ambiente durante 6 horas. Luego de este tiempo se comprobó por CG-MS que **64** se convirtió, en un 90%, en el compuesto **73**, por reducción de los grupos carboxilato de metilo (**Esquema 3.60**)



Esquema 3.60

<sup>98</sup> Brown, H. C.; Narasimhan, S.; Choi, Y. M. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4702-4708.

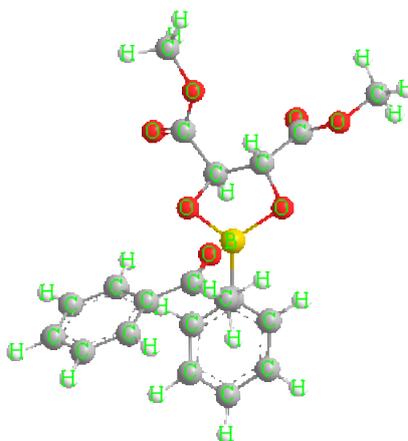
Además se pudo observar mediante espectroscopía de IR la aparición de la banda de tensión de O-H correspondiente al alcohol, mientras que la banda de tensión correspondiente al carbonilo va desapareciendo (**Figura 3.21**).



**Figura 3.21.** Arriba: espectro FT-IR el compuesto **64**. Abajo: FT-IR del compuesto **64** luego del tratamiento con  $\text{LiBH}_4$

Para determinar en qué etapa de la reacción ocurre la formación del diol **73** y si la especie que actúa como ácido de Lewis en la reacción de reducción de cetonas es efectivamente el éster arilborónico **64**, se volvió a repetir la reacción con acetofenona tomando alícuotas a diferentes tiempos, analizando mediante CG-MS las especies que se encuentran en solución a medida que avanza el tiempo (**Tabla 3.16**). De esta forma, se pudo determinar que el borohidruro de litio actúa primero sobre la acetofenona. La especie **73**, solo se observó una vez que prácticamente toda la cetona se encontraba reducida. Esto

permitiría confirmar que el éster fenilborónico **64** es la especie que se coordinaría con la acetofenona (**Figura 3.22**).



**Figura 3.22.** Representación de la posible coordinación entre acetofenona y **64**.

**Tabla 3.16.** Especies detectadas en función del tiempo, en la reducción de acetofenona catalizada por **64**.

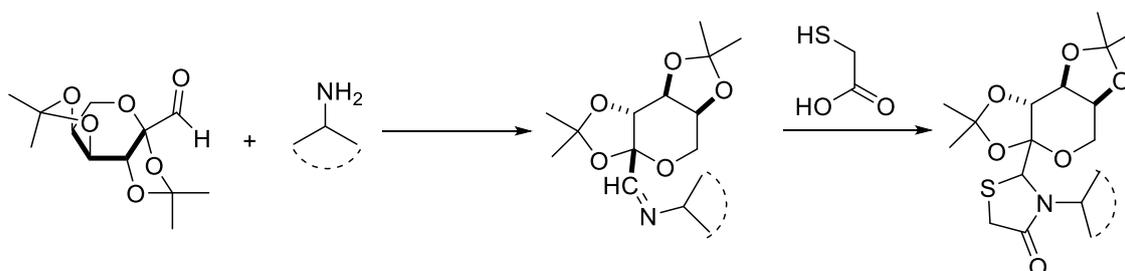
Tiempo (hs)	Acetofenona (%)	1-feniletanol (%)	Relación 64:73
0,5	81	19	100:0
1,5	76	24	100:0
2,5	70	30	100:0
3,3	64	36	100:0
6	0	100	13:87

Sin embargo, al utilizar el éster **65**, se observó, tanto por TLC como por el análisis de alícuotas por CG-MS, que el alcohol bencílico se forma rápidamente junto con el 1-feniletanol, lo cual podría deberse a la mayor susceptibilidad de este éster a ser reducido en el medio de reacción. Este hecho podía ayudar a entender el menor rendimiento que se obtiene de 1-feniletanol al utilizar el éster borónico **65** (entrada 3, **Tabla 3.15**).

Es importante indicar que en las reacciones de reducción realizadas, puede recuperarse el ácido borónico de partida al procesar la reacción con NaOH, separar las fases y tratar la acuosa con HCl.

### 3.5.2. Aplicación de los nuevos ésteres arilborónicos derivados de ácido tartárico y tartrato de alquilo en reacciones multicomponente para la síntesis de 4-tiazolidinonas

En otra línea de investigación de nuestro grupo está en estudio la síntesis de 4-tiazolidinonas a través de reacciones multicomponente, partiendo de un hidrato de carbono, una base y ácido tioglicólico (**Esquema 3.61**).<sup>99</sup>



**Esquema 3.61** Reacción multicomponente para la obtención de tiazolidinas

La síntesis de 4-tiazolidinonas y compuestos derivados es de relevancia ya que estas estructuras se encuentran presentes tanto en productos naturales como farmacéuticos. Presentan la unión N-C-S, presente en una variedad de compuestos con actividad antitumoral, antiviral, antioxidante, antiinflamatoria y antimicrobiana, entre otras.

Las reacciones multicomponentes se han llevado a cabo utilizando la irradiación por microondas. Este método, es una alternativa a las reacciones térmicas tradicionales, que acelera la velocidad de reacción y permite la obtención de productos de una manera más limpia.<sup>100</sup> Las condiciones utilizadas en el microondas fueron 300 W de potencia y 120 °C. La generación de estos compuestos bajo condiciones térmicas no es posible dado que las altas temperaturas requeridas por largos períodos de tiempo no son compatibles para los azúcares, los cuales se descomponen fácilmente en estas condiciones.

Como puede observarse en el **Esquema 3.61** la reacción entre la imina intermedia y el ácido tioglicólico crea un nuevo centro quiral, generando así un par de diastereoisómeros. Estos son obtenidos en una proporción 50:50 en prácticamente todos los casos.<sup>101</sup>

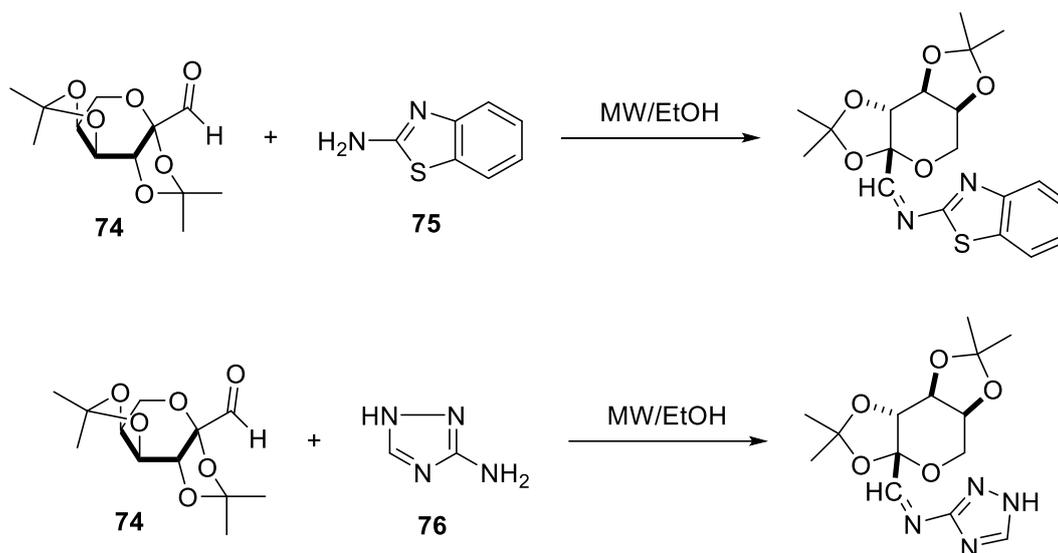
Teniendo en cuenta que los ésteres borónicos sintetizados en esta Tesis podrían actuar como ácidos de Lewis quirales, decidimos estudiar si aplicados a la reacción

<sup>99</sup> Romina Ocampo, beca Posdoctoral, bajo la dirección de la Dra. N. D'Accorso (UBA) y la co-dirección de la Dra. L. Koll (UNS), 2013-2015.

<sup>100</sup> a) Hayes, B. L. *Microwave Synthesis*, **2002**. b) Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9225-9283.

<sup>101</sup> Ocampo, R.; Koll, L.; D'Accorso, N.; Fascio, M. Highly Efficient and Chemoselective Synthetic Route to de Thiazolidinones via a Microwave Assisted, Three Component Reaction. *In Proceedings of the 18th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem.*, 1–30 November **2014**; Sciforum Electronic Conference Series, Vol. 18, 2015, c002

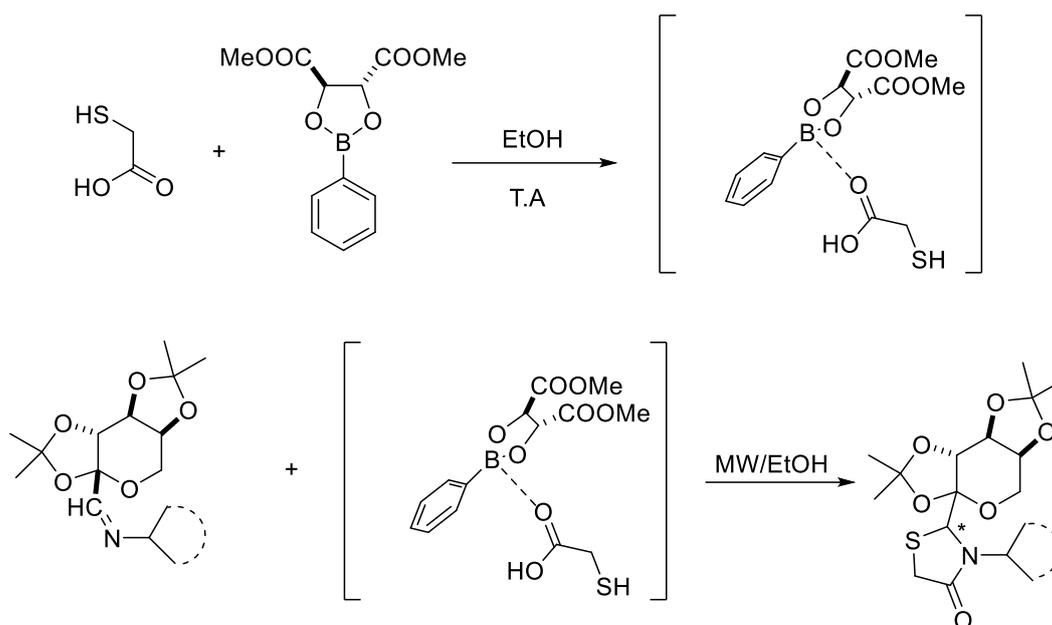
multicomponente de formación de 4-tiazolidinonas se puede inducir la generación de un diastereoisómero de manera preferencial. El experimento que se realizó para determinar esto consistió en llevar a cabo la reacción entre 1 mmol del azúcar 2,3:4,5-di-O-isopropilidén-b-D-arabino-hexos-2-ulo-2,6-piranososa (**74**) y 1 mmol de una amina (se utilizaron 2-aminobenzotiazol (**75**) y 3-amino-1,2,4-triazol (**76**)) en etanol para formar la imina correspondiente por irradiación en el microondas a la potencia y temperatura indicadas, durante 10 minutos (**Esquema 3.62**).



**Esquema 3.62.** Formación de las iminas intermedias en microondas.

Mientras tanto, 1 mmol de ácido tioglicólico y 1 mmol del éster fenilborónico **64** se mantuvieron en agitación en etanol a temperatura ambiente durante 30 minutos, antes de agregarlos sobre la imina. De acuerdo a los reportes que se encontraron en la literatura, se propuso que el átomo de boro coordinaría con el grupo carbonilo del ácido tioglicólico,<sup>102</sup> tal como se muestra en el **Esquema 3.63**. La solución del ácido tioglicólico con el éster borónico, se adicionó al vial con la imina y se irradió nuevamente en el microondas a 300 W de potencia y 120 °C.

<sup>102</sup> Loh, T.-P. Wang, R.-B.; Sim, K.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2989-2992.



**Esquema 3.63.** Síntesis de 4-tiazolidinonas utilizando el compuesto **64** como inductor quiral.

Luego de 10 minutos de irradiación se determinó (por CG-MS) en cada caso el porcentaje de conversión y la diastereoselectividad (**Tabla 3.17**). Estos procedimientos también se llevaron a cabo con el éster **65**. El análisis de las alícuotas permitió determinar que los compuestos de boro son estables en el medio de reacción.

**Tabla 3.17.** Formación diastereoselectiva de 4-tiazolidinonas medidas por ésteres arilborónicos quirales.

Entrada	Éster borónico	Amina	Tiempo (min)	Rend. <sup>a</sup>	ed <sup>a</sup>
1	----	75	10	92	6
2	----	76	10	85	12
3	64	75	10	33	88
4	65	75	10	35	20
5	65	76	10	34	14

<sup>a</sup> calculado por CG-MS

La **Tabla 3.17** muestra que, si bien los rendimientos con los que se obtuvieron las 4-tiazolidinonas fueron bajos, se logró, al utilizar el éster **64** un excelente exceso diastereoisomérico. El hecho de que los rendimientos sean bajos podría deberse a que la coordinación entre el éster y el ácido borónico realmente tiene lugar, de manera que dificultaría la interacción entre el ácido tioglicólico y la imina. Los menores excesos

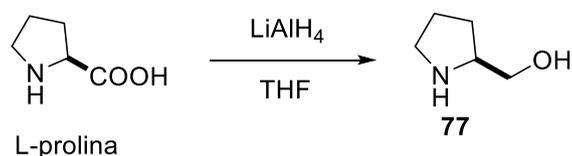
diastereoisoméricos que se obtuvieron al utilizar el éster **65** podría atribuirse a la mayor voluminosidad del grupo bencilo, que podría afectar la coordinación del átomo de boro con el carbonilo del ácido tioglicólico.

Cabe aclarar que estos resultados corresponden a un trabajo preliminar realizado durante el último período de la tesis y que los estudios sobre la aplicación de los ésteres borónicos quirales como inductores asimétricos en la síntesis de 4-tiazolidinonas se continuarán evaluando.

### 3.5.3. Síntesis de oxazaborolidinas

Como se detalló en el Capítulo 1, dentro de los agentes quirales de boro, los compuestos más ampliamente estudiados y aplicados como ácidos de Lewis quirales en una gran variedad de transformaciones asimétricas son las oxazaborolidinas.<sup>103</sup> Por ello se planteó, entre los objetivos de esta Tesis, sintetizar dioxazaborolidinas derivadas de los ácidos arildiborónicos, ya que no hemos encontrado reportes previos en la literatura acerca de la síntesis de oxazaborolidinas de este tipo.

El ácido aril-diborónico elegido para comenzar a realizar los estudios fue el ácido 1,4-fenildiborónico. Además se sintetizó L-prolinol (**77**) por medio de la reacción de reducción de L-prolina. Este alcohol se obtuvo con 54% de rendimiento tras purificarlo por destilación a presión reducida (**Esquema 3.64**).



**Esquema 3.64**

Se eligió comenzar los estudios con el compuesto **77** ya que es mucho más sencillo y económico sintetizarlo que la 2,2-difenil-(hidroximetil)-pirrolidina (**78**, **Figura 3.23**), utilizada comúnmente para sintetizar OXB, ya que, como se detalló en el Capítulo 1, sustituyentes fenilos en el carbinol mejoran notablemente los ee al utilizar estos catalizadores. Las técnicas reportadas para sintetizar **78** requieren de varios pasos, dan pobres rendimientos, presentan dificultades en la separación del producto del medio de reacción o utilizan reactivos muy peligrosos para la salud como el fosgeno (gas venenoso a temperatura

<sup>103</sup> a) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650-1667. b) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159-2231. c) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1986-2012.

ambiente).<sup>104</sup> Por otro lado, el objetivo fue primero estudiar la factibilidad de formación de dioxazaborolidinas, empleando para ello L-prolinol y luego, una vez establecidas las condiciones, sintetizar 2,2-difenil-(hidroximetil)-pirrolidina y sus OXBs derivadas.

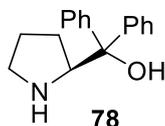
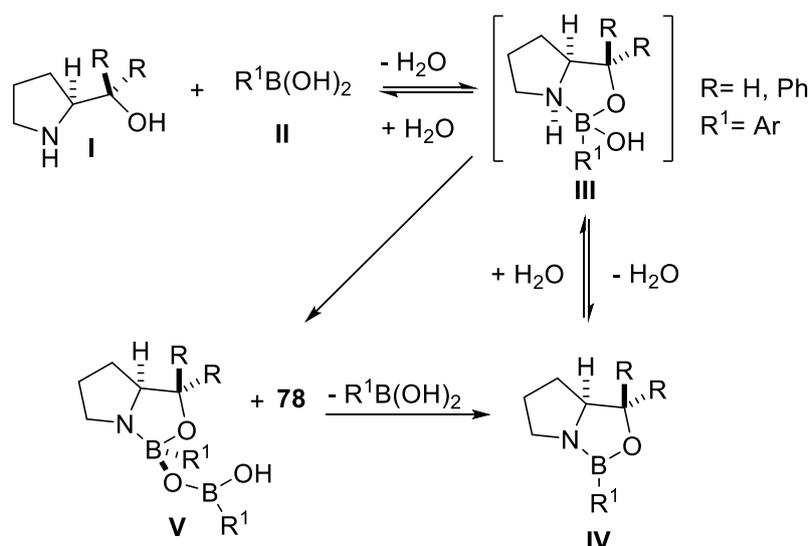


Figura 3.23

Las técnicas empleadas para la formación de OXBs deben eliminar irreversiblemente dos equivalentes de agua (o cuatro para el caso de las dioxazaborolidinas) para lograr la obtención del producto. En el **Esquema 3.65** se ejemplifica los pasos involucrados en la formación de dicho producto cíclico.



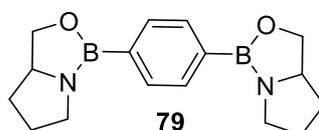
Esquema 3.65

La eliminación del primer equivalente de agua conduce a la formación del intermediario **III**, el cual sufre una segunda deshidratación conduciendo a la formación de la oxazaborolidina **IV**. Mathre y colaboradores encontraron que durante la síntesis de

<sup>104</sup> a) Saprr, C.; Tazar, E.-M.; Bachman, J.; Gilmour, R. *Synthesis* **2010**, 1394-1397. b) Beak, P.; Kerrick, S. T.; Wu, S.; Chu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3231-3239. c) Enders, D.; Pieter, R.; Seebach, D. *Org. Synth.* **1988**, *Coll. Vol. 6*, 542-549. d) Corey, E. J. Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.

oxazaborolidinas se puede formar la especie **V**, producto de la reacción entre **III** con el ácido borónico **II**. Los autores aislaron y caracterizaron a esta última especie.<sup>105</sup>

Se probaron, en principio, dos métodos para la formación de la bis-oxazaborolidina **79** (**Figura 3.24**): Método A) por agitación a temperatura ambiente de una solución en tolueno seco del ácido 1,4-fenildiborónico y prolinol, en presencia de tamices moleculares 4A (previamente activados), durante un período de tiempo de entre 2 a 4 horas;<sup>106</sup> y Método B) por disolución de ambos reactivos en tolueno, los cuales se colocaron en un balón de reacción adaptado con una trampa Dean-Stark y se calentó a reflujo durante 12 horas. En ambos casos se utilizó 1 mmol del ácido diborónico y 2,2 mmol de prolinol.



**Figura 3.24**

El análisis por  $^{11}\text{B}$ -RMN de los brutos de reacción, mostró ausencia de la señal característica del boro implicado en la unión N-B-O de la oxazaborolidina entre 30-34 ppm. Se observó, sin embargo, en ambos casos, una señal en 8 ppm. Esta señal podría corresponderse a una especie del tipo **III** (**Esquema 3.65**). Se pensó que la presencia de esta especie podía ser consecuencia de la adición de agua sobre la oxazaborolidina debido a una ineficiente remoción de la misma durante el proceso de deshidratación.

Se probó entonces, seguir uno de los métodos reportados por Corey para la síntesis de oxazaborolidinas. Se trata de una reacción de deshidratación que unifica de alguna manera las dos técnicas probadas anteriormente; Método C: al balón de reacción se le adapta un equipo Soxhlet, en el cual se coloca una buena cantidad de tamices moleculares.<sup>107</sup> La reacción se refluja, el solvente (tolueno) junto con el agua generada en la reacción pasan a través de los tamices moleculares que se encuentran en el cartucho del extractor Soxhlet y, de esta manera, el agua queda atrapada y se va eliminando de la mezcla de reacción.

La reacción se mantuvo a reflujo durante cinco horas. Al analizar el espectro de  $^{11}\text{B}$ -RMN correspondiente al bruto de esta reacción, se vio que, nuevamente, se obtenía una especie cuyo desplazamiento era de 8 ppm.

En el artículo de Mathre y colaboradores citado anteriormente,<sup>105</sup> los autores informan haber obtenido resultados erráticos al utilizar oxazaborolidinas sintetizadas por los métodos

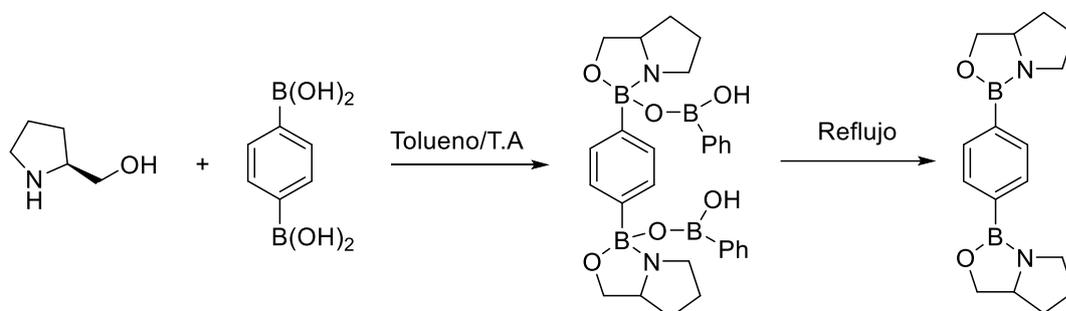
<sup>105</sup> Mathre, D. J.; Jones, T. K.; Xavier, L. C.; Blacklock, T. J.; Reamer, R. A.; Mohan, J. J.; Turner Jones, E. T.; Hoogsteen, K.; Baum, M. W.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 751-762.

<sup>106</sup> Corey, E. J.; Bakahi, R. K.; Shibata, S.; Chen, C. P.; Singh, V. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7925-7926.

<sup>107</sup> Corey, E. J.; Link, J. O. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6275-6278.

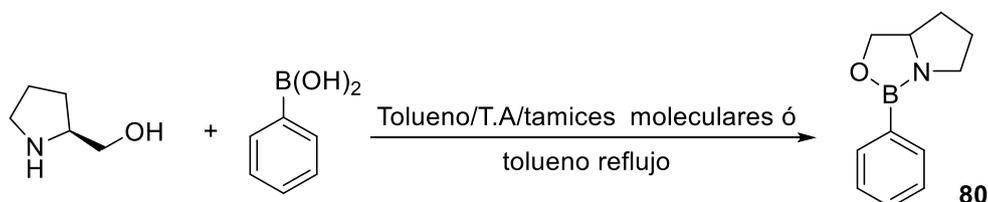
descriptos hasta aquí, debido a la formación de mezclas de los productos indicados en el **Esquema 3.65**. Estos autores proponen como método por para obtener oxazaborolidinas agitar una solución que contiene a la (hidroximetil)-pirrolidina y el ácido borónico en tolueno durante 30 minutos a temperatura ambiente para que, de esta manera, se forme la especie del tipo **V** (**Esquema 3.65**). El posterior calentamiento de la solución rendiría la OXB buscada. De esta forma, los autores fueron capaces de sintetizar una serie de OXB fenil sustituidas.<sup>108</sup>

Siguiendo este procedimiento (Método D), se colocó en un balón de reacción adaptado con una trampa Dean-Stark, prolinol y el ácido fenil diborónico en tolueno y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, para posteriormente reflujar la solución por tres horas (**Esquema 3.66**). Este procedimiento, arrojó el mismo resultado que en los casos anteriores.



**Esquema 3.66.** Método de Mathre para la síntesis de oxazaborolidinas.

Se decidió probar estos procedimientos de deshidratación empleando ácido fenilborónico y prolinol para determinar si con este sustrato se lograba la formación de la OXB. Se llevó a cabo la reacción a temperatura ambiente con los tamices moleculares y la reacción a reflujo con la trampa de agua (Métodos A y B) (**Esquema 3.67**). La síntesis de la OXB **80** se encuentra reportada aunque por una técnica que involucra al bis(dimetilamino)fenilborano en lugar del ácido fenil borónico. Este trabajo contiene la información espectroscópica de **80**.<sup>109</sup>



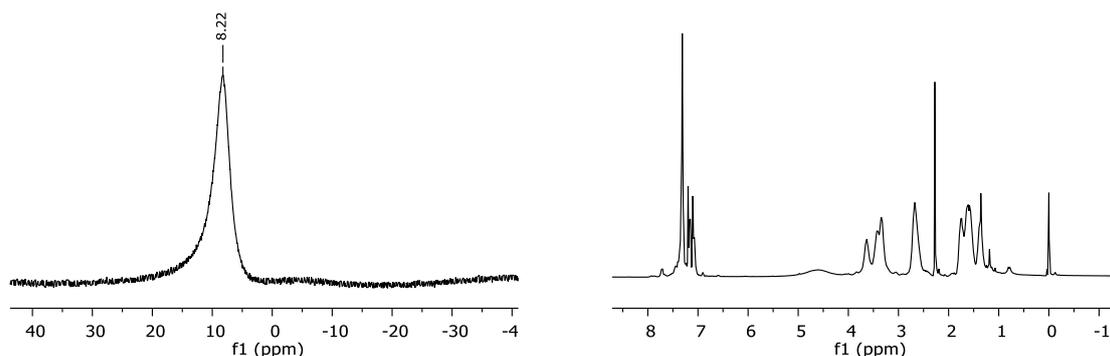
**Esquema 3.67**

<sup>108</sup> Jones, T. K.; Mohan, J. J.; Xavier, L. C.; Blacklock, T. J.; Mathre, D. J.; Sohar, P.; Turner Jones, E. T.; Reamer, R. A.; Roberts, F. E.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 763-769.

<sup>109</sup> Bielawski, J.; Niedenzu, K.; *Synth. React. Inorg. Met. -Org. Chem.* **1980**, *10*, 479-489.

Esta OXB posee una señal de  $^{11}\text{B}$ -RMN a 32 ppm. Sin embargo, al analizar por RMN las reacciones planteadas en el **Esquema 3.67** tampoco se observó su señal característica sino que, nuevamente, se obtuvo una señal a 8 ppm.

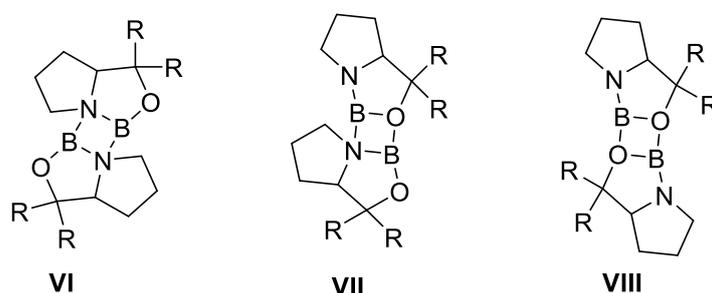
El valor de desplazamiento de 8 ppm junto con las bandas muy anchas observadas en el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (**Figura 3.25**) de todas las reacciones realizadas podrían corresponderse a una especie dimérica.



**Figura 3.25.**  $^{11}\text{B}$ -RMN (izquierda) y  $^1\text{H}$ -RMN (derecha, noté las señales anchas) de la reacción entre ácido 1,4-fenildiborónico y prolinol a temperatura ambiente con molecular sieves.

La dimerización de las OXB podría deberse a la interacción entre los centros ácidos de Lewis (B), y los centros bases de Lewis (O y N). Estas especies diméricas han sido reportadas y estudiadas en diferentes trabajos.<sup>110</sup>

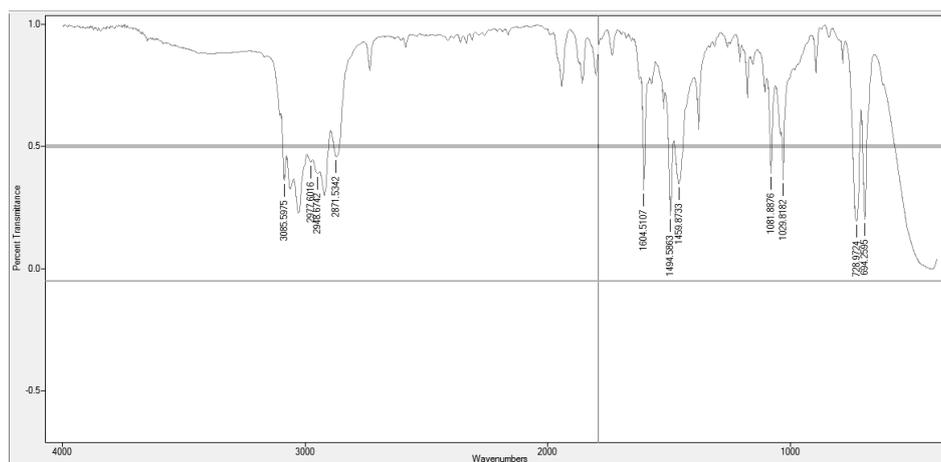
Si bien en principio puede pensarse que los dímeros formados podrían ser tres (**VI**, **VII** y **VIII**, **Figura 3.26**), se ha sugerido que la estructura **VI** es la más favorecida por ser la energéticamente más favorable.<sup>110d</sup>



**Figura 3.26**

<sup>110</sup> a) Ortiz-Marciales, M.; De Jesús, M.; González, E.; Raptis, R. G.; Baran, P. *Acta Cryst.* **2004**, *C60*, o173-o175. b) Lang, A.; Nöth, H.; Schmidt, M. *Chem. Ber.* **1997**, *130*, 241-246. c) Nevalainen, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 387-394. d) Nevalainen, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 933-945. e) Corey, E. J. Link, J. O. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6275-6278. f) Corey, E. J.; Bakshi, R. K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5551-5553.

Como se mencionó anteriormente, la señal de  $^{11}\text{B}$ -RMN a 8 ppm podría corresponder a la formación de un dímero. Sin embargo los dímeros se encuentran en equilibrio con su especie monomérica, la cual nunca se pudo detectar en nuestro caso. La información brindada por el espectro de  $^{11}\text{B}$ -, junto con el de  $^1\text{H}$ -RMN (en el cual las señales aparecen ensanchadas) y el espectro de IR que muestra la banda de unión B-N a  $1497\text{ cm}^{-1}$  (**Figura 3.27**), podrían revelar la presencia de este tipo de especies.



**Figura 3.27**

### 3.5.4. Resumen y conclusiones sobre la síntesis y aplicación de los derivados de boro

Durante esta etapa del trabajo se lograron sintetizar 1,3,2-dioxaborolanos (**63** a **72**) por reacción de ácidos borónicos y diborónicos con dioles provenientes del ácido tartárico y sus ésteres, mediante técnicas de deshidratación. De todos ellos solo algunos pudieron ser obtenidos de manera pura y se estudió su aplicación como inductores quirales aprovechando el carácter de ácido de Lewis del átomo de boro. Estos compuestos se utilizaron como inductores asimétricos en la reducción de acetofenona utilizando borohidruro de litio como agente reductor. Aunque se probó que este último también es capaz de reducir las funciones ésteres de los 1,3,2-dioxaborolanos empleados, se vio que para el éster metílico la reducción resultaba lenta, por lo que el efecto reductor del reactivo de litio se ejercía principalmente sobre la cetona. En cambio, el éster bencílico se reducía junto con la acetofenona, lo cual podría ser la razón del menor rendimiento de esta reacción. Los ee logrados fueron bajos en todos los casos, aunque mejoraron ligeramente al trabajar a temperaturas bajo cero. También se estudió la aplicación de los ésteres borónicos sintetizados como inductores diastereoisoméricos en la formación de 4-tiazolidinonas, estructuras muy interesantes dadas las muchas aplicaciones biológicas que podrían tener.

El éster borónico **64** mostró tener elevada diastereoselectividad aunque los productos se obtuvieron con un rendimiento considerablemente menor con respecto a las reacciones sin inductor asimétrico. Los estudios se continuarán para tratar de optimizar las condiciones, de modo de lograr buenos excesos diastereoisoméricos y mejores rendimientos.

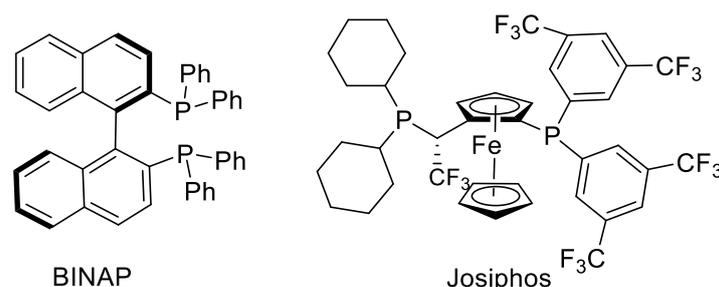
Si bien se ha postulado que las 1,3,2-oxazaborolidinas son menos reactivas que los 1,3,2-dioxaborolanos como consecuencia de la unión del boro a un átomo de nitrógeno, lo cual disminuye su acidez de Lewis, la gran aplicabilidad de éstas en síntesis orgánica asimétrica es innegable. Con la finalidad de contribuir en este campo, se propuso sintetizar dioxazaborolidinas derivadas de los ácidos diborónicos, las cuales serían a nuestro entender compuestos cuya síntesis y aplicación no ha sido reportada previamente. Pero a pesar de las distintas técnicas empleadas nunca se pudo asegurar que los compuestos de interés se hayan logrado formar ya que, si bien todo indica que se llegaron a obtener las OXB como dímeros nunca se detectó la especie monomérica que debería estar en equilibrio y por lo tanto serían apreciables ambas señales en el espectro de  $^{11}\text{B}$ -RMN. Se mencionó que el valor de 8 ppm del  $^{11}\text{B}$ -RMN podría corresponderse a una especie del tipo **III (Esquema 3.65)**, pero dado que los FT-IR no mostraron banda de tensión correspondiente al O-H, se cree que ésta especie no sería la responsable del valor de 8 ppm resultante en el  $^{11}\text{B}$ -RMN, sino más bien un dímero del tipo indicado en la **Figura 3.26**. Al no tener certeza de su estructura, estas especies no pudieron ser aplicadas como inductores asimétricos hasta el momento.

Los resultados obtenidos con los compuestos de boro plantean varias perspectivas con las cuales se trabajará en el futuro como ampliar la utilización de los ésteres borónicos como ácidos de Lewis quirales en reacciones de cicloadición de Diels-Alder o condensaciones aldólicas y optimizar la síntesis de 4-tiazolidinonas para mejorar los rendimientos. Asimismo se planea continuar con los estudios de síntesis de dioxazaborolidinas empleando también 2,2-difenil-(hidroximetil)-pirrolidina y compararlas con las derivadas de L-prolinol. El interés de continuar estudiando la síntesis y aplicación de estos compuestos radica en que los mismos pueden ser considerados compuestos verdes dado que son relativamente amigables con la salud y el medio ambiente. Además, en las reacciones de reducción de cetonas los ácidos borónicos pueden ser recuperados del medio de reacción, aportando un atractivo más al estudio de estos compuestos.

### 3.6. Ligandos modulares fosfina-fosfito

En las últimas décadas la catálisis con metales de transición se ha posicionado como una herramienta invaluable para la síntesis asimétrica de productos naturales y otros importantes

compuestos como productos farmacéuticos, pesticidas y fragancias.<sup>111</sup> Para llevar a cabo este tipo de transformaciones se han desarrollado una gran variedad de ligandos, muchos de los cuales han demostrado alta efectividad para una considerada diversidad de transformaciones. Ejemplos de ellos son el BINAP y el ligando con base ferroceno Josiphos (**Figura 3.28**). Sin embargo, mientras que los ligandos mencionados y otros ligandos privilegiados han demostrado su potencial para un gran número de transformaciones,<sup>112</sup> la identificación de ligandos quirales para una dada transformación asimétrica catalizada por un metal de transición es aún una tarea muy difícil. Un diseño racional de ligandos no es posible sobre la base de nuestro estado actual del conocimiento, por lo que el descubrimiento de una nueva potencial estructura con aplicación en este campo, se da generalmente por tareas empíricas. En este sentido, el diseño de una librería de ligandos obtenidos por síntesis modular (orientada a la diversidad) basada en la arquitectura de ligandos privilegiados es el método más prometedor para la identificación de ligandos adecuados para una dada transformación específica.<sup>113</sup>



**Figura 3.28**

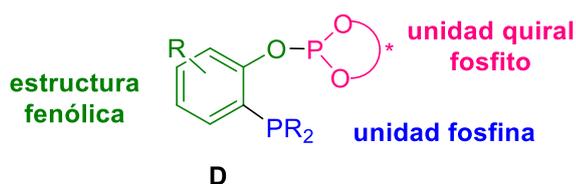
Con el objetivo de contribuir al campo de la síntesis asimétrica de productos naturales, el grupo del Prof. Schmalz de la Universidad de Colonia, ha desarrollado la síntesis de ligandos quirales modulares fosfina–fosfito del tipo **D** (**Figura 3.29**), los cuales tienen tres unidades que pueden variarse: la estructura fenólica, la unidad fosfina y la unidad quiral fosfito.<sup>114</sup>

<sup>111</sup> Jacobsen, E. N., Pfalz, A., Yamamoto, H., Eds. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Vol. I a III, Springer, New York: **1999**.

<sup>112</sup> a) Arrayás, R. G.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 7674-7715. b) Shimizu, H.; Nagasaki, I.; Saito, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5405-5432.

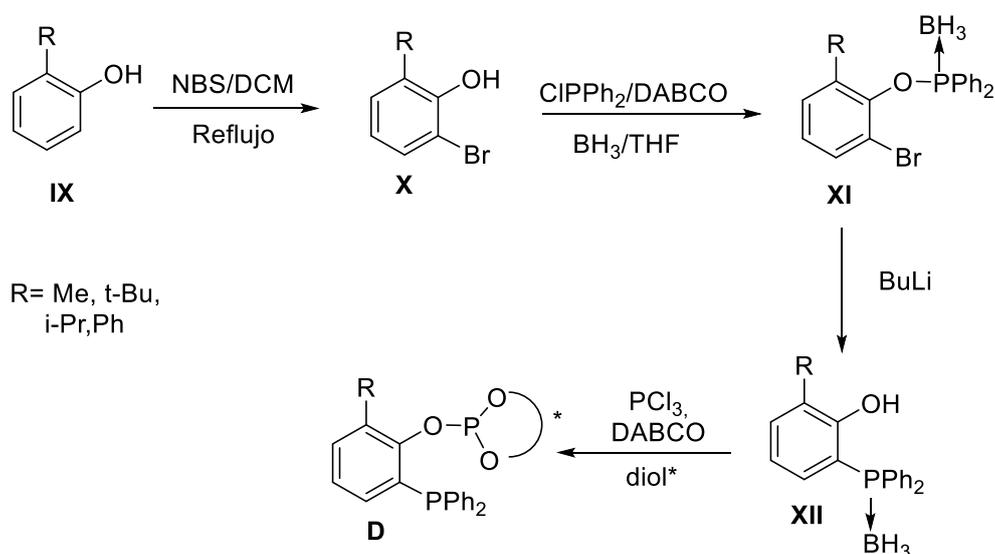
<sup>113</sup> a) Tang, W.; Zhang, X.; *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029-3069. b) Dahmen, S.; Bräse, S. *Synthesis* **2001**, 1431-1449. c) Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 284-310.

<sup>114</sup> a) Velder, J.; Robert, T.; Weidner, I.; Neudörfl, J.-M.; Lex, J.; Schmalz, H. G. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1309-1315. b) Kranich, R.; Eis, K.; Geis, O.; Mühle, S.; Bats, J.W.; Schmalz, H. G. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 2874-2894.



**Figura 3.29.** Base de los ligandos modulares fosfina-fosfito

Los mencionados ligandos pueden ser sintetizados en solo cuatro pasos de reacción,<sup>115</sup> de acuerdo al **Esquema 3.68**.



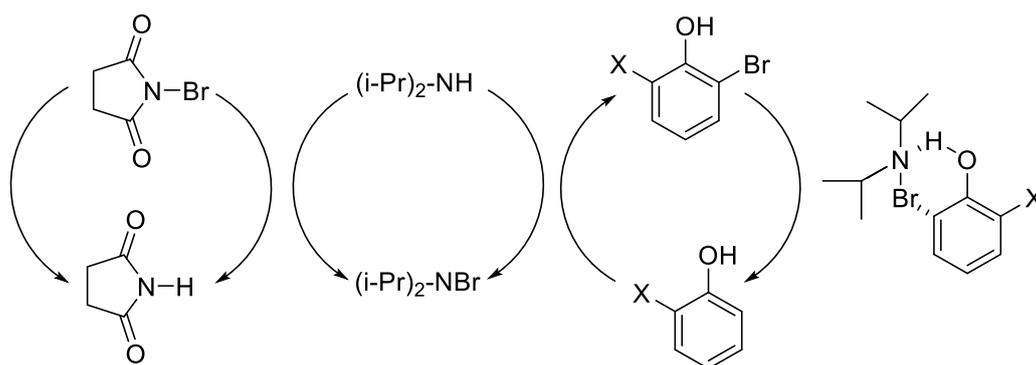
**Esquema 3.68.** Esquema general de la síntesis de ligandos modulares fosfina-fosfito.

La síntesis comienza con un compuesto fenólico orto-sustituído **IX**, ya que, se ha observado que la presencia de un sustituyente en dicha posición influye positivamente en la performance de los ligandos finales.<sup>116</sup> El sustrato **IX** es orto brominado utilizando NBS, en presencia de cantidades catalíticas de diisopropilamina. La fuerza conductora de esta reacción es la formación de puente de hidrógeno entre el fenol y la N-bromoamina. Esta última es el producto generado por la interacción entre la NBS y la diisopropilamina. Cantidades catalíticas de la amina son suficientes para producir la orto bromación del fenol ya que la misma se regenera en el medio de reacción (**Esquema 3.69**).<sup>117</sup>

<sup>115</sup> Dindaroglu, M., Falk, A., Schmalz, H. G., *Synthesis* **2013**, *45*, 527-535.

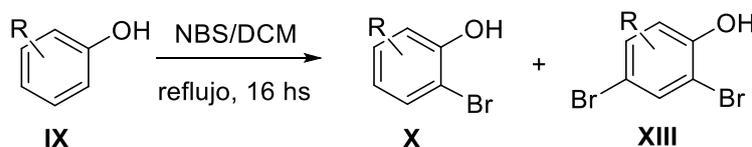
<sup>116</sup> Blume, F.; Zemolka, S.; Fey, T. Kranich, R.; Schmalz, H. G. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 868-883.

<sup>117</sup> Desmurs, J.-R.; Gérard, B.; Goldstein, M. *Advances in Organobromine Chemistry II*, Elsevier: Amsterdam, **1995**.



**Esquema 3.69.** Mecanismo de la reacción de orto bromación de fenoles.

En este paso sintético se puede obtener como subproducto el compuesto dibromado (**XIII**, **Esquema 3.70**). Para evitar la formación del mismo, y resolver la baja solubilidad de la NBS en el solvente utilizado (diclorometano), se adapta un equipo extractor Soxhlet al balón de reacción con el fin de extraer continuamente la NBS desde el cartucho de dicho equipo. A pesar de esto, es frecuente que el producto dibromado se genere, lo cual no supone un gran problema ya que en un paso posterior ambos rendirán el mismo compuesto.



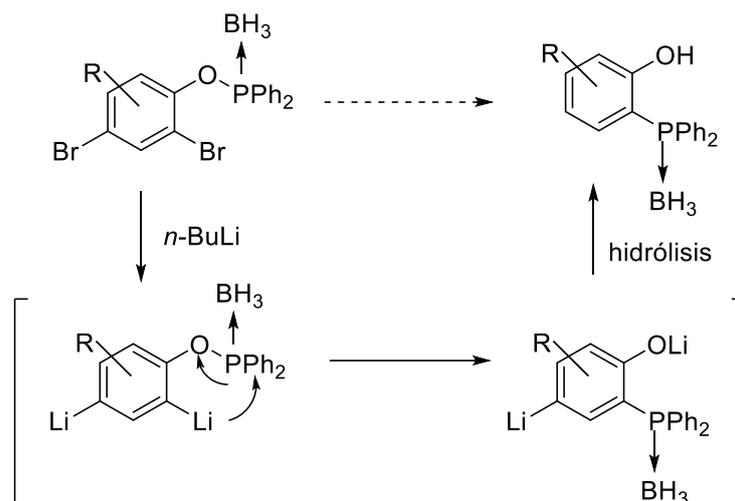
**Esquema 3.70**

No es necesario realizar la reacción bajo atmósfera inerte, solo aislarla de la humedad ambiente adaptando al equipo de reacción un tubo con cloruro de calcio, pero es importante que la diisopropilamina sea destilada y almacenada bajo atmósfera de argón antes de usarse para asegurar la obtención del producto en alto rendimiento.

En el segundo paso, el bromofenol resultante **X**, se convierte en el fosfinito borano protegido **XI** por reacción con clorodifenilfosfina en presencia de DABCO (1,4-diazobicyclo[2.2.2]octano). Para lograr buenos rendimientos en este paso, la clorodifenilfosfina debe ser destilada y almacenada bajo atmósfera de argón y el DABCO debe ser sublimado antes de su uso. La calidad del  $\text{BH}_3\text{-THF}$  también influye considerablemente en el rendimiento de la reacción; este debe ser lo más fresco y puro posible para evitar reacciones secundarias catalizadas por iones hidruros.

En el tercer paso, el fosfinito **XI** se convierte en la fosfina borano protegida **XII** por tratamiento con un exceso de  $n\text{-BuLi}$ . Esta reacción procede a través de la formación de un

intermediario litiado que sufre un reordenamiento aniónico similar al reordenamiento de Fries.<sup>118</sup> Tanto el fosfinito de partida como la fosfina obtenida resultan ser estables al aire. En este paso sintético, el compuesto dibromado **XIII** que se puede generar como subproducto en el primer paso en la síntesis, se convierte en el mismo producto, que el fosfinito **XI**, por lo que la fosfina borano protegida **XII** se obtiene de forma pura. Esto puede ser consecuencia de un intercambio no productivo Br/Li en el carbono 4 (**Esquema 3.71**). Para lograr esto es importante asegurarse que el BuLi se encuentre en exceso.



Esquema 3.71

Finalmente, la unidad fosfito se introduce por medio de la reacción de la fosfina borano protegida **XII** con  $\text{PCl}_3$ , en presencia de un exceso de DABCO, el cual sirve como base y nucleófilo (para quitar el  $\text{BH}_3$ ). Nuevamente, este reactivo debe ser sublimado antes de usarse para asegurar buenos rendimientos de reacción. El diclorofosfito intermediario se convierte luego en el ligando fosfina–fosfito **A** por reacción con un diol quiral. La purificación de este último se debe llevar a cabo preferentemente utilizando sílica gel ultra pura ya que las pequeñas trazas ácidas que pueden estar presentes en ella hidrolizan al compuesto final, especialmente cuando el sustituyente en la posición 6 no es voluminoso.

De esta forma se han preparado varios ligandos, empleando dioles con simetría  $\text{C}_2$ , en particular TADDOL,<sup>119</sup> BINOL<sup>119b</sup> y TARTROL<sup>120</sup> (**Figura 3.30**).

<sup>118</sup> a) Moulin, D.; Bago, S.; Bauduin, C.; Darcel, C.; Jugé, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3939-3956. b) Heinicke, J.; Nietzschmann, E.; Tzschach, A. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *243*, 1-8.

<sup>119</sup> a) Drusan, M.; Lölsberg, W.; Skvorcová, A.; Schmalz, H. G.; Sebesta, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 6285-6290. b) Naeemi, Q.; Dindaroglu, M.; Kranz, D. P.; Velder, J.; Schmalz, H. G. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 1179-1185.

<sup>120</sup> Dindaroglu, M.; Akyol, S.; Simsir, H.; Neudörfel, J.-M.; Burke, A.; Schmalz, H. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2013**, *24*, 657-662.

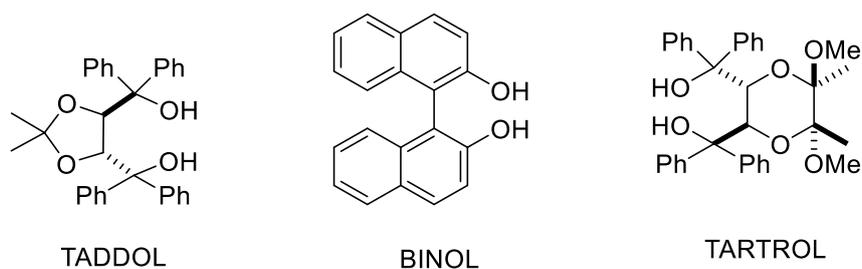
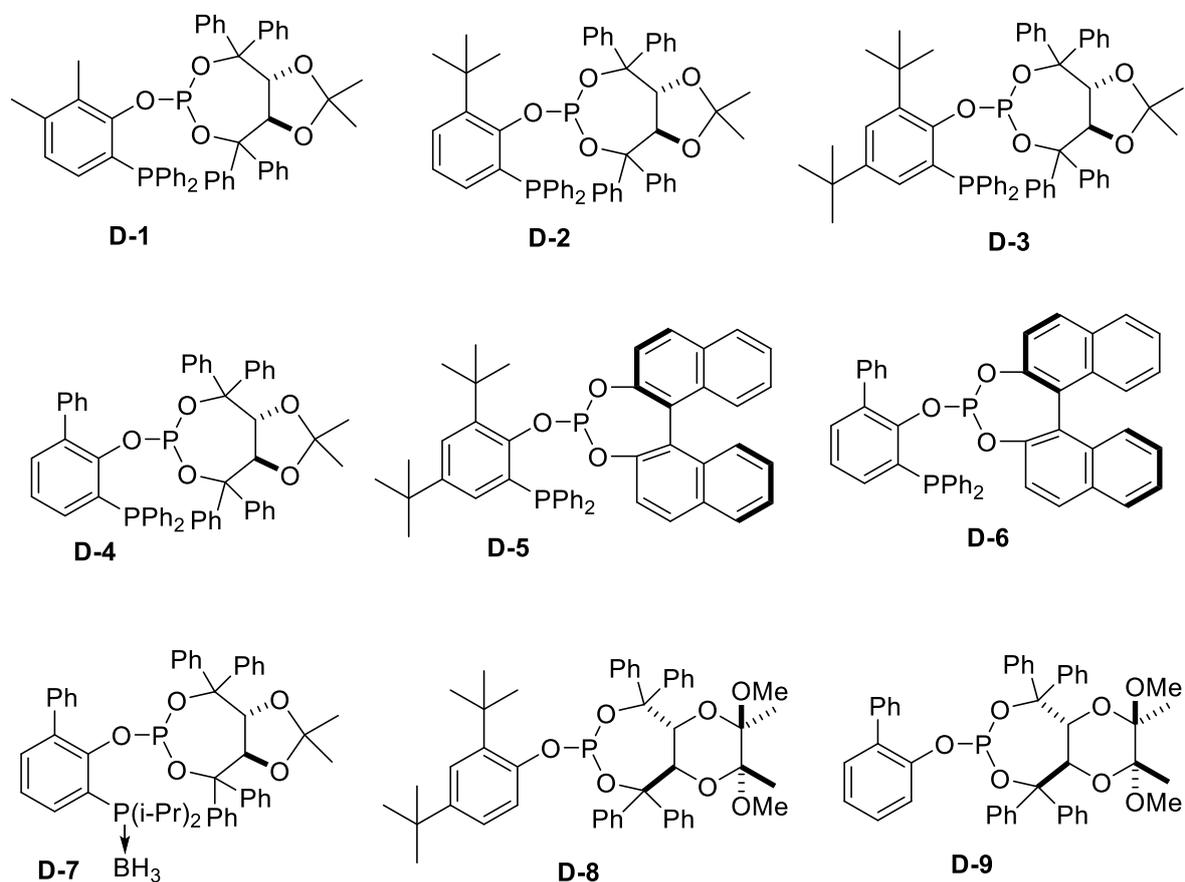


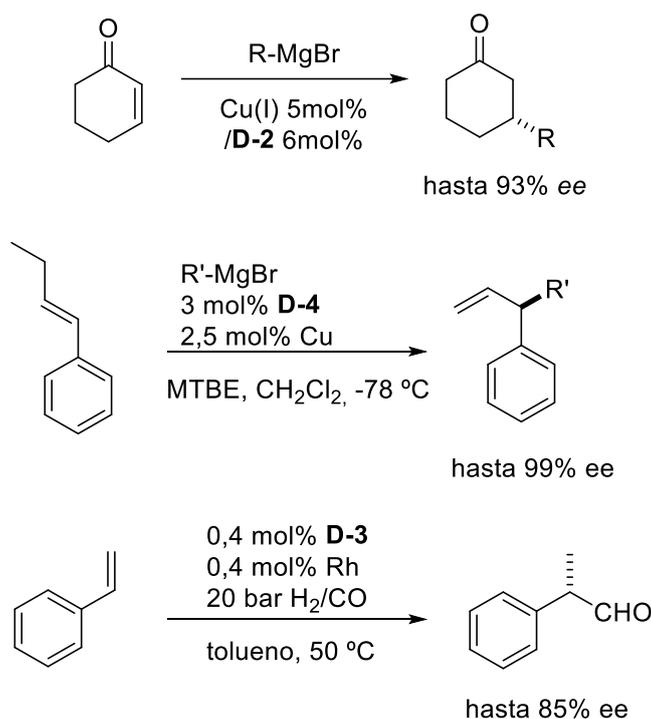
Figura 3.30

Esto permitió la preparación de una librería de ligandos fosfina–fosfito, identificándose a algunos de ellos (principalmente derivados de TADDOL) como extraordinarios ligandos para diferentes reacciones asimétricas catalizadas por metales de transición (**Figura 3.31**).



**Figura 3.31.** Algunos de los ligandos modulares fosfina-fosfito desarrollados a partir de TADDOL, BINOL y TARTROL.

Con estos ligandos se han logrado excelentes resultados en reacciones catalizadas con cobre como la adición 1,4-de reactivos de Grignard<sup>121</sup> y la sustitución alílica.<sup>122</sup> Lo mismo se ha observado en reacciones catalizadas por Rh como reacciones de cicloadición intramolecular [4+2],<sup>123</sup> en reacciones de hidroformilación<sup>124</sup> y en la hidrogenación de olefinas funcionalizadas (**Esquema 3.72**).<sup>125</sup> Con el ligando **D-4** (“SchmalzPhos”) se han realizado 1,4–hidrovinilaciones catalizadas por cobalto con sorprendentes niveles de regioselectividad.<sup>126</sup>



Esquema 3.72

El objetivo de esta parte de la Tesis fue sintetizar nuevos ligandos modulares fosfinafosfito a partir de dioles quirales con simetría  $C_2$ , que no fueron sintetizados previamente en el grupo del Prof. Schmalz. Estos estudios fueron realizados en la Universidad de Colonia, Alemania, bajo la dirección del mencionado Profesor, en el marco de una Pasantía de Investigación Destinada a Jóvenes Docentes, otorgada por la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la UNS. Los dioles quirales objeto del trabajo fueron el (*S*)-2,2–

<sup>121</sup> a) Naeemi, Q.; Robert, T.; Kranz, D. P.; Velder, J.; Schmalz, H. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 887-892. b) Robert, T.; Velder, J.; Schmalz, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7718-7721.

<sup>122</sup> Lölsberg, W.; Ye, S.; Schmalz, H. G. *Adv. Synth. Cat.* **2010**, 2023-2031.

<sup>123</sup> Falk, A.; Fiebig, L.; Neudörfel, J. M.; Adler, A.; Schmalz, H. G. *Adv. Synth. Cat.* **2011**, *353*, 3357-3362.

<sup>124</sup> Robert, T.; Romanski, S.; Abiri, Z.; Wassenaar, J.; Reek, J. N. H.; Schmalz, H. G. *Organometallics* **2010**, *29*, 478-483.

<sup>125</sup> Robert, T.; Abiri, Z.; Sandee, A. J.; Schmalz, H. G.; Reek, J. N. H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2671-2674.

<sup>126</sup> a) Arndt, M.; Dindaroglu, M.; Schmalz, H. G.; Hilt, G. *Synthesis* **2012**, *44*, 3534-3542. b) Bohn, M. A.; Schmidt, A.; Hilt, G.; Dindaroglu, M.; Schmalz, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9689-9693. c) Arndt, M.; Dindaroglu, M.; Schmalz, H. G.; Hilt, G. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6236-6239.

(bishidroximetil)-1,1'-binaftaleno ((**S**)-**3**) (cuya síntesis se describió en el apartado 3.1.3), el (4*R*, 5*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-bis(3,5-difenil-fenil)metanol (**81**) y (4*R*, 5*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-bisdiil-[di(3,5-dietilfenil)-metanol] (**82**) (Figura 3.32).

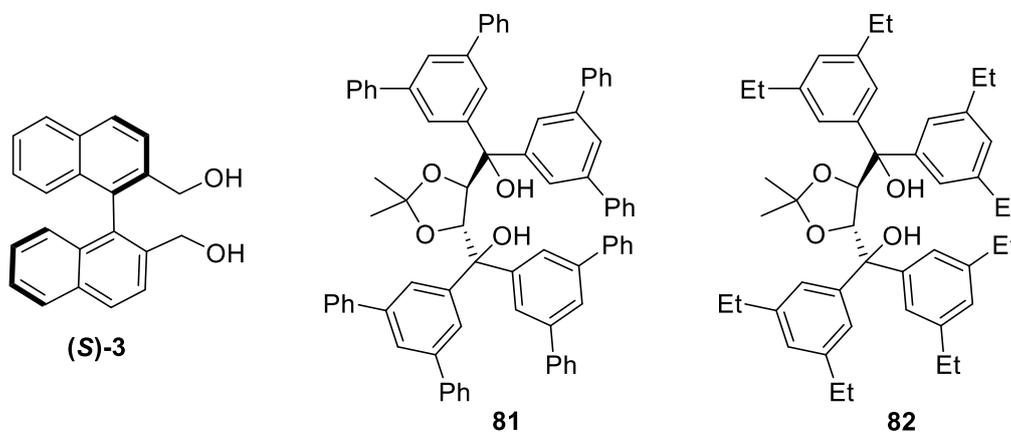


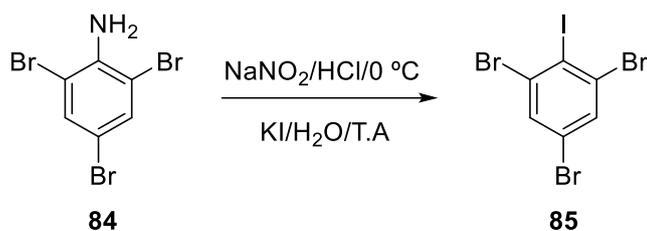
Figura 3.32. Dioles objeto del estudio de nuevos ligandos modulares fosfina-fosfito.

### 3.6.1. Síntesis de (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-bisdiil-[di(3,5-terfenil)]metanol (**81**).

Para llevar a cabo la síntesis del compuesto **81** fue necesario preparar el 3,5-difenilbromobenceno (**83**) para poder generar, a partir de éste, el correspondiente reactivo de Grignard y hacerlo reaccionar con (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dicarboxilato de dimetilo (**5**).

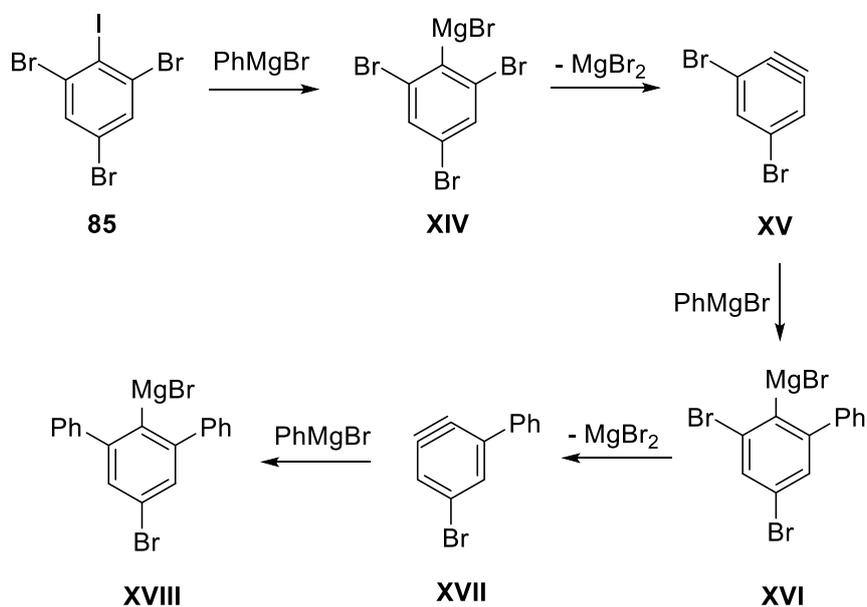
La síntesis de **81** se realizó utilizando como precursor 1,3,5-tribromo anilina (**84**). Ésta se hizo reaccionar con NaNO<sub>2</sub>/HCl a 0°C para formar la sal de diazonio que se trató luego con una solución de KI en agua, rindiendo 1,3,5-tribromo-2-iodobenceno (**85**).<sup>127</sup> El agregado del KI debe realizarse cuidadosamente ya que la reacción con éste produce una espuma marrón que rápidamente llega a la boca del balón. La purificación del producto por cromatografía en columna de sílica gel permitió aislar el compuesto **93** con un rendimiento moderado del 53% (Esquema 3.73).

<sup>127</sup> Kehlbeck, J. D.; Dimise, E. J.; Sparks, S. M.; Ferrara, S.; Tanski, J. M.; Anderson, C. M. *Synthesis* **2007**, *13*, 1979-1983.



Esquema 3.73

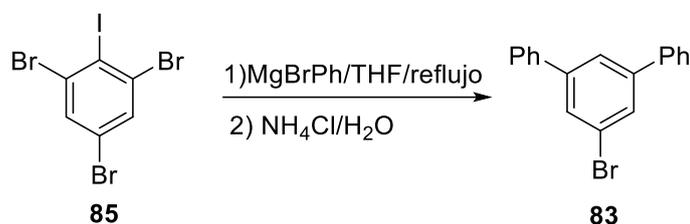
El siguiente paso fue tratar al compuesto **85** con un exceso de bromuro de fenilmagnesio, de acuerdo al procedimiento descrito por Hart y colaboradores para la síntesis de *m*-terfenilos a partir de 2,6-dibromiodobenceno y otros 1,2,3-trihalobencenos.<sup>128</sup> El mecanismo por el cual el compuesto **85** se convierte en **83** comienza con un intercambio halógeno-metal preferentemente en el carbono unido al iodo. El mono reactivo de Grignard formado (**XIV**) genera 3-5-dibromobencino (**XV**). Sobre este sustrato ocurre luego la adición nucleofílica de bromuro de fenilmagnesio, la cual puede ocurrir de esta forma debido al efecto electroattractor del bromo. Se genera así la estructura **XVI**. Esta adición prepara el escenario para una segunda reacción arino. El compuesto 3-arylbenzino resultante (**XVII**), experimenta otra adición nucleofílica del reactivo de Grignard produciendo al reactivo organomagnesiano **XVIII** (Esquema 3.74).



Esquema 3.74

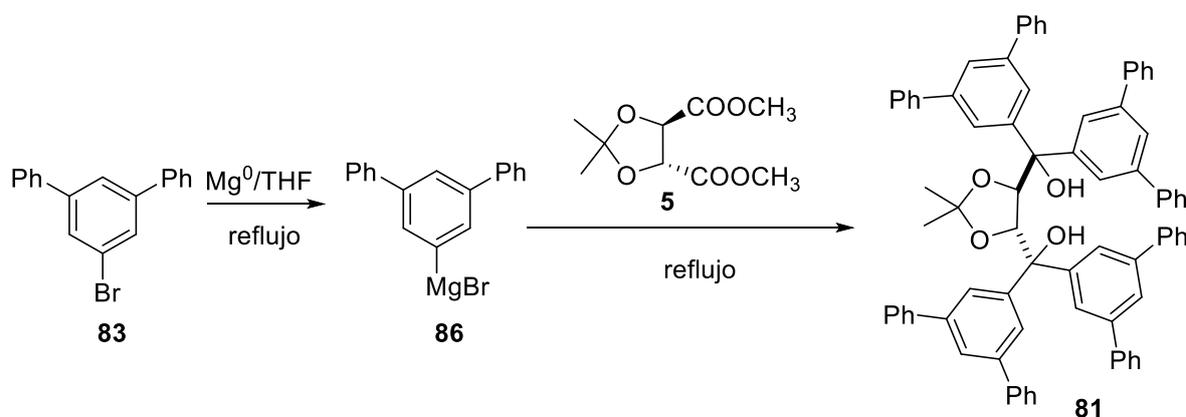
<sup>128</sup> Du, C. J. F.; Hart, H.; Ng, K. K. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3162-3165.

Finalmente el tratamiento con una solución acuosa permitió la formación del compuesto **83** (Esquema 3.75). El mismo se obtuvo con un rendimiento moderado del 56% luego de procesar la reacción y eliminar el solvente. Este compuesto pudo ser utilizado en el siguiente paso de reacción sin necesidad de realizarle más purificaciones.



Esquema 3.75

Finalmente, el compuesto **83** se trató con  $\text{Mg}^0$  con el fin de generar el reactivo de Grignard correspondiente (**86**), cuya reacción con el compuesto **5**, dió lugar a la formación del (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-bis-[(di-(3,5)-terfenil)]-metanol (**81**), con un rendimiento moderado (57%) luego de su purificación por cromatografía en columna de sílica gel (Esquema 3.76).



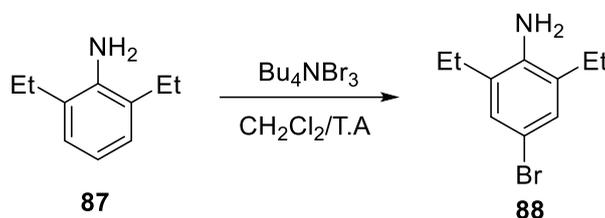
Esquema 3.76

### 3.6.2. Síntesis de (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-bis-[di-(3,5-dietilfenil)-metanol] (**82**)

La síntesis del diol **82** se comenzó realizando una reacción de bromación sobre 2,6-dietilanilina (**87**), en presencia de tribromuro de tetrabutilamonio. Las sales de amonio cuaternarias, son conocidas por ser agentes de bromación suaves y selectivas; de hecho, la bromación de anilina con esta sal de amonio cuaternaria rinde principalmente el compuesto

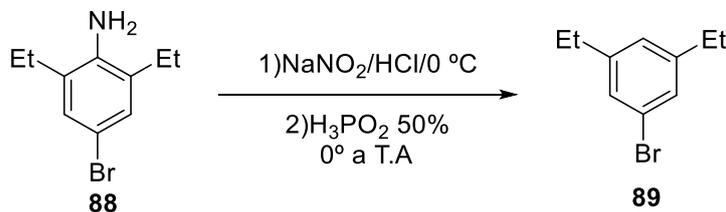
monobromado en la posición para,<sup>129</sup> mientras que si se utiliza bromo se obtienen compuestos polibromados.

Con esta reacción se obtuvo 2,6-dietil-4-bromoanilina (**88**), la cual no fue necesario purificar y se obtuvo con un 87% de rendimiento (**Esquema 3.77**).



**Esquema 3.77**

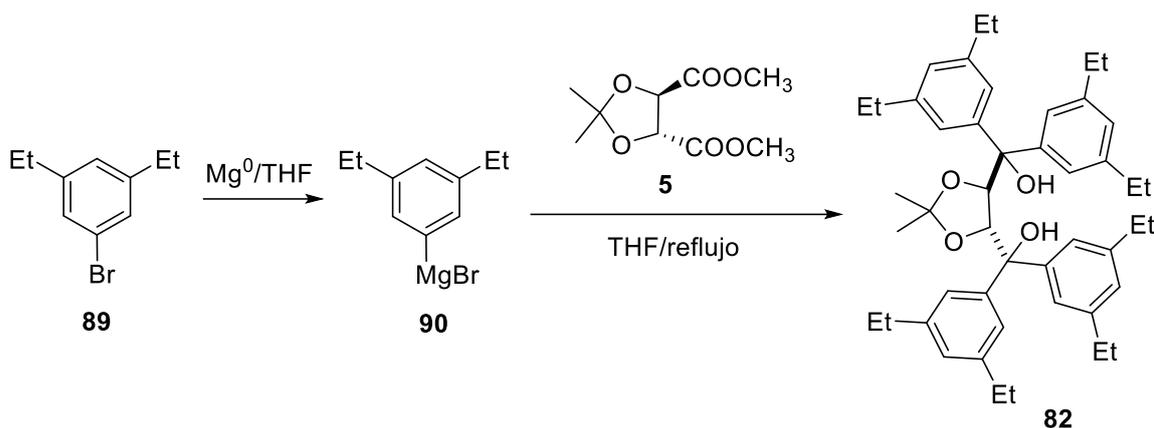
En el siguiente paso de reacción el compuesto **88** se trató con una mezcla de  $\text{NaNO}_2/\text{HCl}$  produciéndose la sal de diazonio correspondiente. La misma fue tratada con una solución de  $\text{H}_3\text{PO}_2$  al 50% en agua. De esta forma se obtuvo el producto 3,5-dietilbromobenceno (**89**) con un 48% de rendimiento después de purificarlo por cromatografía en columna de sílica gel (**Esquema 3.78**).



**Esquema 3.78**

Una vez purificado el compuesto **89**, se procedió a tratarlo con  $\text{Mg}^0$  a fin de obtener el correspondiente reactivo de Grignard (**90**). Dicho reactivo se adicionó sobre el compuesto **5**, obteniéndose el diol **92** (**Esquema 3.79**).

<sup>129</sup> Berthelot, J.; Guette, C.; Essayegh, M.; Desbene, P. L.; Basselier, J. J. *Synth. Comm.* **1986**, *16*, 1641-1645.

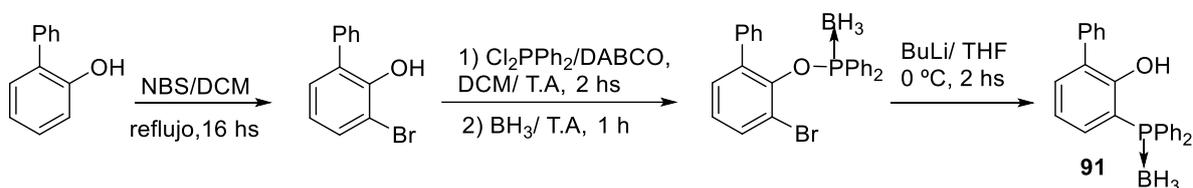


Esquema 3.79

El compuesto **82**, se sometió a sucesivas purificaciones por cromatografía y lavados con solventes. Aun así, este diol no se logró obtener como un sólido amarillo, tal como se encuentra reportado en la literatura,<sup>130</sup> sino que se obtuvo como un óleo anaranjado, que mostraba impurezas en el espectro de RMN.

### 3.6.3. Síntesis de nuevos ligandos modulares fosfina-fosfito

Siguiendo los pasos descritos en el apartado 3.5 para la síntesis de ligandos modulares fosfina-fosfito se sintetizó el compuesto **91** (Esquema 3.80). Se eligió partir del fenol sustituido en la posición orto con fenilo, ya que es la base que presenta el ligando “Schmalzphos”, el cual mostró excelentes resultados en las 1,4-hidrovinilaciones catalizadas por cobalto.<sup>126</sup> Este camino sintético también se realizó para el 2,4-ditertbutilfenol aunque con este sustrato no se llegó a realizar la reacción con los dioles.

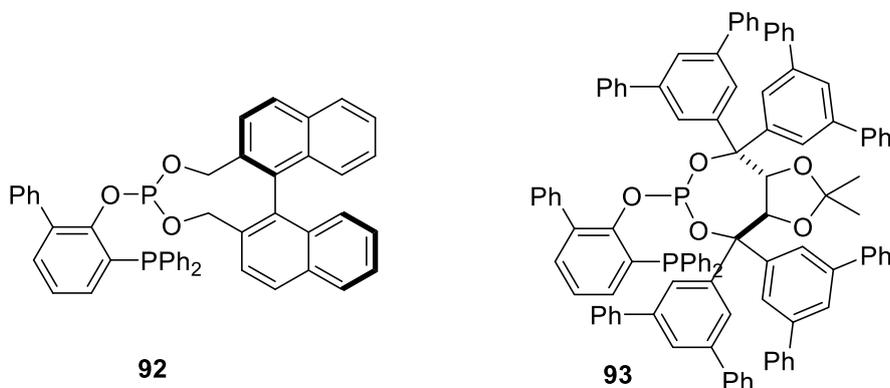


Esquema 3.80

El compuesto **91**, se trató con DABCO y  $\text{PCl}_3$  en diclorometano a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  por 30 minutos y a temperatura ambiente por 3 horas. Finalmente la mezcla de reacción se enfrió nuevamente a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , antes de agregar el diol (**S-3**) o el diol **81**. Esta solución se mantuvo a baja

<sup>130</sup> Información suplementaria de: Kliman, L. T.; Mlynarski, S. N.; Morken, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13210-13211.

temperatura durante 30 minutos. Pasado este tiempo se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 20 horas. Se realizó una cromatografía flash utilizando sílica gel ultra pura, para evitar la hidrólisis del producto en la columna. Los ligandos que se esperaba obtener se muestran en la **Figura 3.33**.



**Figura 3.33**

A pesar de obtener sólidos espumosos (como lo son casi todos los ligandos fosfina-fosfito que han sido sintetizado por el grupo del Prof. Schmalz), los datos de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{31}\text{P}$ -RMN no mostraron las señales esperadas para estos ligandos. En particular en el espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN no se observaron las señales características de estos ligandos, que se encuentran entre 135-145 ppm ( $\text{R}_3\text{OP}$ ) y entre -10, -20 ppm (fosfina terciaria).<sup>131</sup>

En el espectro de  $^{31}\text{P}$ -RMN del bruto de reacción tampoco se observaron las señales correspondientes a la formación de los ligandos, lo cual permite descartar que los ligandos se deterioren dentro de la columna.

En el caso del bruto de reacción para la síntesis de **93** se observó por  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN que aún quedaba diol **81** sin reaccionar, mientras que en el  $^{31}\text{P}$ -RMN (**Figura 3.34**) las señales que se observaron son compatibles con productos de oxidación del fósforo ( $(\text{RO})_3\text{PO}$ : entre 4 y -18 ppm).

<sup>131</sup> Quin, L. D.; Williams, A. J. "Practical Interpretation of P-31 NMR and Computer Assisted Structure Verification", Advanced Chemistry Development, Toronto: **2004**.

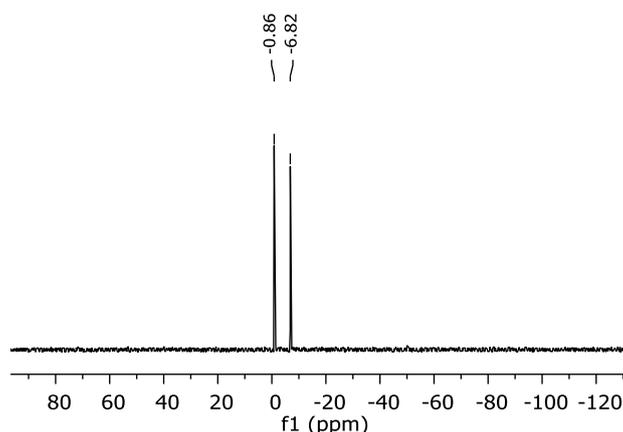
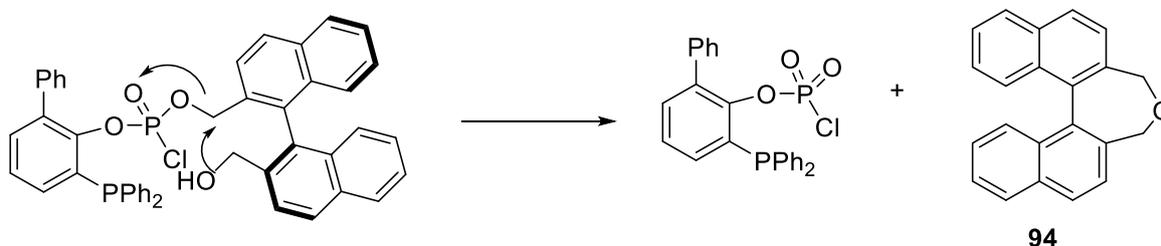


Figura 3.34

De esto podría concluirse que al ser **81** un compuesto muy voluminoso, y al tener el fenol de partida un sustituyente también voluminoso en la posición *orto*, la reacción entre ambos pudo verse dificultada. Por otra parte el compuesto fosforado pudo haberse transformado en especies oxidadas durante el *work up* de la reacción.

La reacción con el diol (**S**)-**3** tampoco rindió el ligando esperado **92**. Este diol, a diferencia de **81**, no se recuperó intacto. No fue sencillo dilucidar qué había sucedido en el medio de reacción. En principio se pensó que (**S**)-**3** podía haber reaccionado para generar la oxepina **94**, a través del mecanismo que se muestra en el Esquema 3.81.



Esquema 3.81

Si se observa en la Figura 3.31 todos los ligandos fosfina-fosfito sintetizados hasta el momento por el grupo del Prof. Schmalz generan un ciclo de 7 miembros entre el diol y el esqueleto fenólico. En la Figura 3.33 puede verse que de formarse el ligando con (**S**)-**3** se generaría un ciclo de nueve miembros, el cual es entrópicamente menos estable, por lo que la reacción que se describe en el Esquema 3.81 se encontraría más favorecida. Sin embargo, las señales que se observaron en el  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN no se correspondían con una estructura de este tipo. En los espectros se encontraron señales con bajos valores de desplazamiento químico, como daría el compuesto **18** ((*S*)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno). Éste

se observó también por CG-MS. Sin embargo no se encontró una explicación lógica para justificar su formación en el medio de reacción.

Si bien con los dioles sintetizados no se lograron sintetizar ligandos fosfina-fosfito, estos dioles seguirán siendo evaluados por el grupo de investigación del Prof. Schmalz a fin de generar con ellos ligandos bisfosfinas con simetría  $C_2$ .

### 3.7. Estudios de aplicación biológica

#### 3.7.1. Estudios de actividad anticancerígena de los derivados organoestannilados **31** y **34**

En el Capítulo 1 se señaló que los compuestos de estaño han cobrado nuevamente importancia en la búsqueda de nuevos candidatos anticancerígenos. Por tal motivo, se pensó en estudiar si los compuestos **31** y **34**, sintetizados durante el desarrollo de esta Tesis, presentaban actividad antitumoral. Los estudios sobre la actividad antiproliferativa de tumores fueron realizados por el Dr. José Padrón en el Instituto Universitario de Bio-Organica "Antonio González" de la Universidad de la Laguna, Islas Canarias.

En estos estudios se utilizaron líneas celulares procedentes de tumores sólidos humanos de distinto origen. Se utilizaron las líneas A5449 y SW1773 (ambos tumores de pulmón), HBL-100 y T-47D (ambas líneas de tumores de mama), HeLa (cerviz) y WiDr (colon). Las células se cultivaron en el medio de cultivo RPMI 1640 con 5% de suero fetal bovino y 2mM de glutamina, y fueron incubadas a 37 °C con 5% de  $CO_2$  y 95% de humedad relativa.

Los ensayos de actividad antiproliferativa se realizaron siguiendo el método del National Cancer Institute (NCI), con ligeras modificaciones.<sup>132</sup> Este protocolo establece lo siguiente: las células se cultivan en monocapa en placas de 96 pocillos. Los compuestos a ensayar se disuelven en DMSO a 400 veces la concentración máxima del ensayo. Luego de 24 hs de la siembra, las células se exponen a diluciones decimales seriadas de los compuestos en estudio durante un período de 48 hs. Las células control se exponen a una concentración de DMSO equivalente (0,25 % v/v, control negativo). Luego de la exposición se realiza un ensayo colorimétrico de sulforrodamina B (SRB).

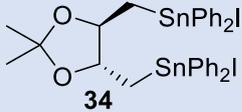
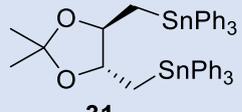
La densidad óptica (DO) de cada pocillo se mide a 492 nm con un lector de microplacas (PowerWave XS, BioTek). A los valores de DO se les corrige el efecto del ruido de fondo que se cuantifica en los pocillos que solo contienen medio de cultivo. Para cada concentración del producto se calcula el porcentaje de crecimiento (PC) según las normas del NCI. Para los cálculos se utilizan los valores de DO de los pocillos que contienen células

<sup>132</sup> Miranda, P. O.; Padrón, J. M.; Padrón, J. I.; Villar, J.; San Martin, V. *ChemMedChem* **2006**, 1, 323-329.

no tratadas (control, C), células al inicio del tratamiento (To) y células al final del tratamiento (T). Si  $T > T_0$  el cálculo es  $PC = 100 \times [(T - T_0)/(C - T_0)]$ . Si  $T \leq T_0$  el cálculo es  $PC = 100 \times [(T - T_0)/(T_0)]$ . La actividad biológica se define en términos de  $GI_{50}$  (concentración inhibitoria 50%).

Los resultados de los ensayos de inhibición se presentan en la **Tabla 3.18**.

**Tabla 3.18.** Actividad antiproliferativa de los compuesto **31** y **34** en distintas líneas celulares.

Compuesto	Línea Celular	$GI_{50}$ (M) <sup>a</sup>	SD <sup>b</sup>	Nº de exp. <sup>c</sup>
 <b>34</b>	A549	$1,8 \times 10^{-7}$	$2,9 \times 10^{-8}$	3
	HBL-100	$7,9 \times 10^{-8}$	$3,1 \times 10^{-8}$	3
	HeLa	$2,9 \times 10^{-8}$	$1,2 \times 10^{-8}$	3
	SW1573	$2,5 \times 10^{-7}$	$1,2 \times 10^{-8}$	3
	T-47D	$9 \times 10^{-8}$	$4,4 \times 10^{-8}$	3
	WiDr	$1,2 \times 10^{-7}$	$5,4 \times 10^{-8}$	3
 <b>31</b>	A549	$1,8 \times 10^{-5}$	$5,2 \times 10^{-6}$	3
	HBL-100	$1,6 \times 10^{-5}$	$3,3 \times 10^{-6}$	3
	HeLa	$1,9 \times 10^{-5}$	$7,8 \times 10^{-6}$	3
	SW1573	$2,0 \times 10^{-5}$	$6,3 \times 10^{-6}$	3
	T-47D	$1,4 \times 10^{-5}$	$4,0 \times 10^{-6}$	3
	WiDr	$2,9 \times 10^{-5}$	$4,9 \times 10^{-6}$	2

<sup>a</sup> Concentración a la que el compuesto causa el 50% de reducción en la proliferación de las células tumorales.

<sup>b</sup> Desvío estándar. <sup>c</sup> Número de experimentos válidos con los que se obtiene el promedio de  $GI_{50}$  y el SD.

De los resultados presentados en la tabla anterior se puede concluir que el compuesto **34** resulta muy activo como inhibidor de la proliferación de células tumorales con valores de  $IG_{50}$  menores a  $1 \mu\text{M}$ , mientras que **31** presenta un rango de inhibición entre 1 a  $100 \mu\text{M}$ .

Gielen y colaboradores también observaron para compuestos orgánicos de estaño que contienen una unidad esteroidal (**Figura 3.35**) que los derivados con enlace Sn-halógeno (compuestos **42** a **44** del Capítulo 1) presentaban mejor actividad que los compuestos tetraorganoestannilados (compuestos **39** a **41** del Capítulo 1).<sup>133</sup>

<sup>133</sup> Gielen, M.; Lelieveld, P.; de Vos, D.; Pan, H.; Willem, R.; Biesemans, M.; Fiebig, H.H. *Inorg. Chim. Acta* **1992**, 196, 115-117.

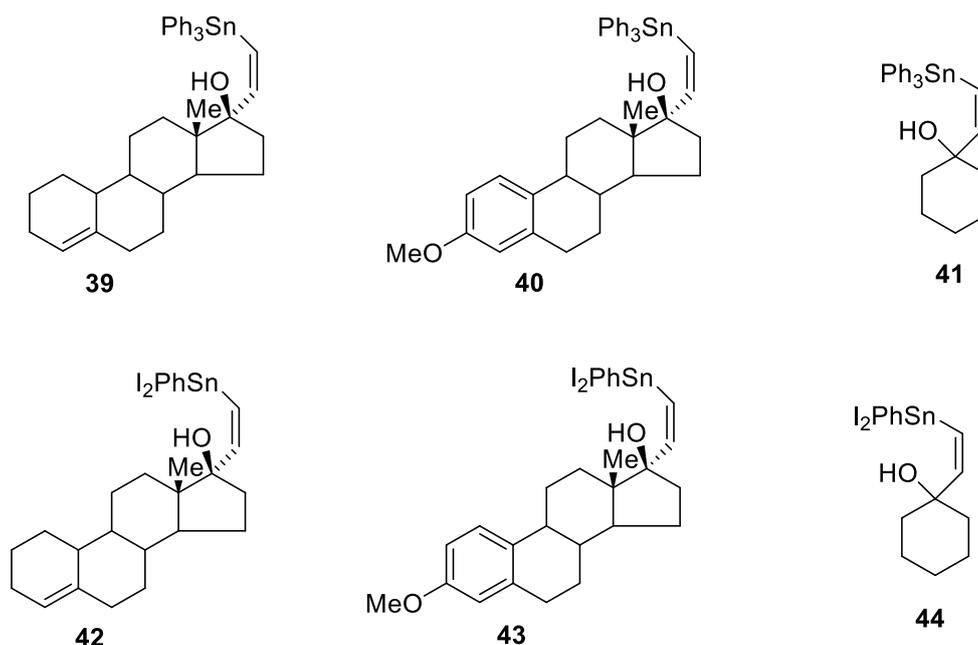


Figura 3.35

También puede observarse que **34** mostró mayor actividad inhibitoria en la línea celular proveniente de tumor de cuello de útero (HeLa), seguido de las líneas celulares provenientes de tumores mamarios (HBL-100 y T-47D). En las tres líneas se necesitó una concentración menor a 100 nM para producir inhibición del crecimiento celular. En el caso de las otras tres líneas celulares la actividad antiproliferativa se produjo en un rango de concentración mayor a 100 nM. Estos resultados son muy importantes y ponen de manifiesto la potente actividad como inhibidor del crecimiento celular del nuevo derivado iodoestannilado **34**.

Los resultados aquí mostrados forman parte de un estudio de actividad antiproliferativa de una serie de 6 compuestos organoestánicos sintetizados en nuestro grupo de investigación. Cabe mencionar que, de todos ellos, el compuesto **34** fue el más activo en estos estudios. Esto implica que debe continuarse con los estudios sobre este compuesto para evaluar su toxicidad en tejidos, realizar estudios *in vivo* y utilizarlo como modelo para continuar con el desarrollo de nuevos agentes organoestannilados con potencial actividad antitumoral.

Asimismo, dado que compuestos organoestánicos (especialmente haluros) sintetizados en nuestro grupo de investigación han mostrado tener importante actividad como agentes antifúngicos, se planea evaluar si los compuestos **31** y **34** también presentan dicha actividad a la brevedad.



## CAPITULO 4. EXPERIMENTAL



## CAPITULO 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1.1. Materiales y Métodos

Los materiales de partida se prepararon usando reactivos de grado analítico de origen comercial, los cuales se purificaron en todos los casos por destilación o cristalización.

Los solventes utilizados fueron de origen comercial y su purificación y secado se llevó a cabo según los procedimientos habituales.<sup>1</sup> Aquellos que fueron purificados por métodos específicos se describirán oportunamente.

Los agentes desecantes empleados también fueron de origen comercial.

El avance de las reacciones se controló por espectroscopia <sup>1</sup>H-RMN, cromatografía en capa fina (TLC) y/o espectroscopia infrarroja.

Aquellas reacciones que debieron ser protegidas de la humedad se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno o argón 4.8 o 5.0.

Para las mezclas frigoríficas a 0 °C se empleó una mezcla de hielo picado/agua, para las mezclas a -10 °C se utilizaron baños de hielo mezclados con sal gruesa y para las mezclas por debajo de esta temperatura se realizaron mezclas de nitrógeno líquido y el solvente correspondiente de acuerdo a la temperatura requerida.<sup>2</sup>

Para las cromatografías en capa fina se utilizaron cromatofolios de sílica gel 60 F 254. El revelado de los cromatogramas en placa fina se realizó por visualización con luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 366 nm y/o revelado en solución de ácido fosfomolibdico en etanol, solución de *p*-anisaldehído en etanol o solución de permanganato de potasio en agua.

La relación de compuestos a separar con respecto a la cantidad de fase estacionaria utilizada en las cromatografías en columna varió entre 1:10 y 1:80. Las fracciones fueron reunidas teniendo en cuenta los análisis efectuados por cromatografía en capa fina.

### 4.1.2. Instrumentos y equipos

La evaporación de solventes para concentrar mezclas de reacción se realizó en evaporador rotatorio a presión reducida, marca Edmund Bühler.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Büchi 530 y no están corregidos.

Las rotaciones específicas fueron medidas con un polarímetro Polar IBZ Messtechnik.

---

<sup>1</sup> Perrin, D. D; Armarego, W. L and Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2<sup>nd</sup> Edition, Pergamon Press, **1980**.

<sup>2</sup> Gordon, A. J.; Ford, R. A. *The Chemist's Companion*, Wiley: Nueva York, **1972**.

Las reacciones iniciadas por irradiación fueron llevadas a cabo en un irradiador construido en nuestro laboratorio, compuesto por cuatro lámparas de mercurio (dos de 250 W y dos de 400 W) refrigeradas por agua.

Las reacciones realizadas en baño de ultrasonido se llevaron a cabo en un equipo NDI ULTRASONIC 104X a 43-47 KHz.

Las reacciones en microondas se realizaron en un horno CEM Discover® con “*stirring option*”, presión máxima 300 psi y tubo de vidrio con 10 ml de volumen máximo. La potencia y temperatura se ajustaron de acuerdo a la reacción llevada a cabo.

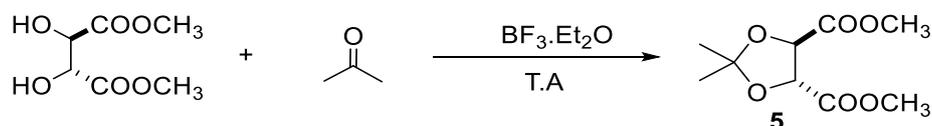
Los espectros IR se registraron con un espectrofotómetro FT-IR Nicolet-Nexus 470/670/870. Las muestras se prepararon en forma de película sobre cristales de cloruro de sodio o empleando el accesorio para muestras sólidas y bromuro de potasio.

Los espectros de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{119}\text{Sn}$ ,  $^{11}\text{B}$  y  $^{29}\text{Si}$  fueron registrados con un equipo Bruker ARX-300 de 300 MHz Multinuclear.

Los análisis mediante espectrometría de masas se realizaron introduciendo la mezcla por inyección en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard HP-5890 equipado con detector selectivo de masas HP-5972, provisto de una columna capilar HP5-MS (30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu\text{l}$ ), en la modalidad de impacto electrónico a 70 eV. La temperatura del inyector fue de 280 °C. El volumen de inyección fue de 1  $\mu\text{l}$  y las muestras se solubilizaron en acetona. La temperatura del horno, así como la rampa de temperatura de trabajo varió de acuerdo a las muestras analizadas.

## 4.2. Síntesis de Reactivos Orgánicos.

### 4.2.1. (4R,5R)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dicarboxilato de dimetilo (5) <sup>3</sup>



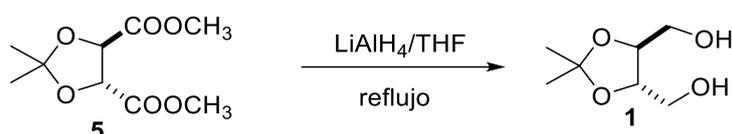
En un balón de tres bocas provisto con agitador magnético, refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron 24,6 g (136 mmol) de L-(+)-tartrato de dimetilo y 247 ml de acetona seca (3,3 mol). La mezcla se enfrió a 0 °C con baño de hielo y se agregó gota a gota desde la ampolla igualadora 28,4 ml (48% solución, 201 mmol) de complejo trifluoro de boro-dietil éter ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ).

<sup>3</sup> Beck, A. K.; Bastani, B.; Plattner, D. A.; Petter, W.; Seebach, D.; Braunschweiger, H.; Gysi, P. La Vecchia, L. *Chimia* **1991**, *45*, 238-244.

La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se vertió sobre 500 ml de una solución de NaHCO<sub>3</sub> al 10%, para llevar a un pH=7-9. El pH puede ser ajustado de ser necesario con una solución de NaOH 2M. Se agitó vigorosamente hasta que cesó el desprendimiento de CO<sub>2</sub>. La solución se extrajo con 3 porciones de 300 ml de acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con 400 ml de agua destilada. La solución se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio, obteniéndose un líquido marrón claro.

El bruto de reacción se destiló a presión reducida (102 °C a 2 mmHg), obteniéndose 21 g (96 mmol, 70%) del acetal como un líquido incoloro. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4,79 (2H, s, 2 x CH), 3,81 (6H, s, 2 x CH<sub>3</sub>), 1,49 (6H, s, 2 x CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 170, 03; 113, 83; 76, 96; 52,27; 26, 27.

#### 4.2.2. (4S,5S)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol (1)<sup>4</sup>



En un balón de dos bocas provisto con agitador magnético, refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron 9 g (240 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> en 100 ml de THF seco. La mezcla se llevó a 0 °C con un baño de hielo y se le agregó lentamente desde la ampolla igualadora 13,27 g (60 mmol) de (4R,5R)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dicarboxilato de dimetilo disueltos en 60 ml de THF.

Cuando el agregado del acetal finalizó, la mezcla de reacción se reflujo durante 2 horas. Luego de dejó enfriar a temperatura ambiente y, a continuación, se le colocó un baño de hielo. Se agregó desde ampolla igualadora muy lentamente 40 ml de agua y luego 20 ml de una solución de NaOH al 15%. Una vez finalizados los agregados la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Durante ese periodo las sales de LiAlH<sub>4</sub> cambiaron su color de gris a blanco.

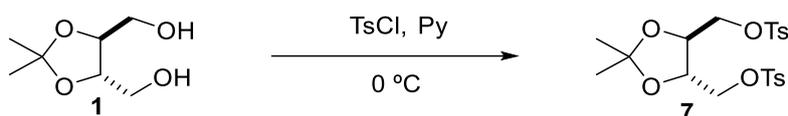
La mezcla de reacción se filtró por Büchner y se lavó con 4 porciones de 100 ml de éter etílico. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con el mismo solvente (4 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtraron. El solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio.

Las sales de LiAlH<sub>4</sub> obtenidas fueron sometidas a una extracción por Soxhlet con THF durante 1 día.

<sup>4</sup> Mash, E. A.; Nelson, K. A.; Van Deusen, S. B. *Org. Synth. Coll.* **1993**, *8*, 155-159.

Se purificó el producto obtenido por medio de cromatografía en columna de sílica gel (hexano/AcOEt 60:40) obteniéndose 6,33g (39 mmol, 64%) del diol como un óleo amarillo.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,92 (s, 2H, 2 x CH), 3,69 (4H, d, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1,36 (6H, s, 2 x  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  109,28; 78, 03; 62,01; 27, 01.

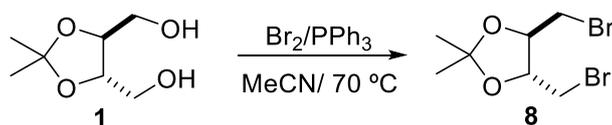
#### 4.2.3. ((4S,5S)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-diil)bis(metilen) bis(-*p*-toluensulfonato) (7) <sup>5</sup>



En un balón de 2 bocas provisto con agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno se agregó 1 g (6,17 mmol) de (4S,5S)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol en 6,5 ml de piridina seca. El balón se sumergió en un baño de hielo con sal para llegar a una temperatura de -10 °C. Luego se agregó de una porción 2,6 g (13,6 mmol) de cloruro de *p*-toluensulfonilo. La mezcla se agitó a -10 °C hasta homogeneidad durante 3 horas. Posteriormente, se llevó el balón de reacción a 0 °C durante 12 horas. Finalizado este tiempo la mezcla de reacción se descompuso por el agregado de agua, dicho agregado se hizo lentamente hasta la aparición de los primeros cristales, luego el agregado se hizo más rápidamente hasta un total de 10,7 ml de agua. La cristalización se dejó continuar en heladera durante 3 horas. Por último la mezcla se filtró por Büchner y se lavó con etanol.

La recrystalización del producto desde etanol permitió la obtención de 1,55 g (3 mmol, 54%) de ((4S,5S)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-diil)bis(metilen) bis(-*p*-toluensulfonato), como un sólido blanco, p.f.= 90-91°C.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,77 (4H, m, Ar-H), (4H, 7,35, m, Ar-H), 4,09 (4H, m, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 4,08 (2H, m, 2 x CH), 1,30 (6H, s, 2 x  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  145,58; 133, 00; 130,36; 128,39; 75,53; 68,84; 27,14; 22,08.

#### 4.2.4. (4R,5R)-4,5-bis(bromometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (8) <sup>6</sup>



En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y adaptado para atmósfera inerte de argón, se colocaron 3,61 g (13,8 mmol) de

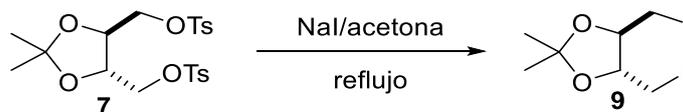
<sup>5</sup> Rubin, L. J.; Lardy, H. A.; Fischer, H. O. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 425-428.

<sup>6</sup> Kremminger, P.; Undheim, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6925-6936.

$\text{PPh}_3$  y 32 ml de acetonitrilo seco. La mezcla se sumergió en un baño de hielo y agua para llegar a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y a esta temperatura se agregó desde la ampolla igualadora 2,14 g (0,68 ml, 13,4 mmol) de bromo. Finalizado el agregado, la solución se dejó llegar a temperatura ambiente. Posteriormente se agregó desde la ampolla igualadora 1 g (6,1 mmol) de (4*S*,5*S*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol disueltos en 14 ml de acetonitrilo. La solución resultante se agitó temperatura ambiente durante otra hora y luego se calentó a  $70\text{ }^\circ\text{C}$  durante tres horas. A continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó el solvente a presión reducida en evaporador rotatorio. El residuo naranja resultante se retomó con éter etílico, se filtró y se evaporó el solvente a presión reducida.

La purificación del bruto de reacción por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/AcOEt 95:5) permitió obtener 564 mg (1,9 mmol, 32%) de (4*R*,5*R*)-4,5-bis(bromometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano como un óleo naranja.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4,08 (2H, t, 2 x CH), 3,47 (4H, dd, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1,39 (6H, s, 2 x  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  110,49; 79,09; 32,53; 27,40.

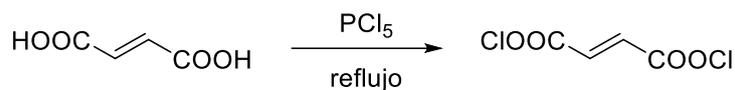
#### 4.2.5. (4*R*,5*R*)-4,5-bis(iodometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (**9**)<sup>5</sup>



En un balón de dos bocas equipado con refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de argón se colocaron 700 mg (1,48 mmol) de (4*S*,5*S*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetil *p*-bencensulfonato de metilo en 9 ml de acetona seca. Se agregó de una porción 891 mg (5,95 mmol) de NaI. Luego de realizar dicho agregado la mezcla de reacción se reflujo durante 27 horas, tras las cuales se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se filtró y evaporó el solvente a presión reducida con evaporador rotatorio.

El residuo se retomó con 10 ml de acetato de etilo, se filtró y se lavó consecutivamente con 7 ml de agua, 7 ml de solución de tiosulfato de sodio al 5% y 7 ml de una solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida mediante evaporador rotatorio.

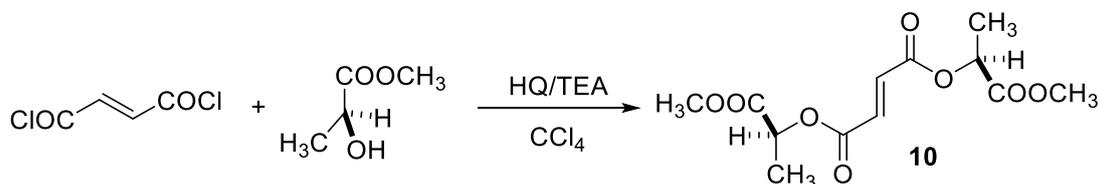
El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/AcOEt 95:5). Se obtuvieron 300 mg (0,78 mmol, 53%) de (4*R*,5*R*)-4,5-bis(iodometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano, como un óleo amarillo claro.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,79 (2H, t, 2 x CH), 3,31 (4H, dd, 2 x  $\text{CH}_2$ ), 1,40 (6H, s, 2 x  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  108, 15; 78, 30; 25,91; 4,77.

4.2.6. Dicloruro de fumaroilo <sup>7</sup>

En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 10 g (86 mmol) de ácido fumárico y 35,92 g (172 mmol) de PCl<sub>5</sub>. La mezcla se calentó entre 50 y 100 °C, lográndose que ambos sólidos fundieran.

Luego de 3 horas de reflujo la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se destiló a presión normal bajo atmósfera de nitrógeno. De esta forma se separó la fracción correspondiente al POCl<sub>3</sub>, el cual destiló a 50°C.

Finalmente se destiló a presión reducida el dicloruro de fumaroilo (40 °C, 9 mmHg) obteniéndose 7,84 g (51 mmol, 60%) como un óleo amarillo claro de olor irritante. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,11 (2H, s). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164,49; 139,69.

4.2.7. Fumarato de bis-[(S)-lactato de metilo] (10) <sup>7</sup>

En un balón de tres bocas, adaptado para que en el seno de la solución burbujee nitrógeno, provisto además de refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y agitador magnético se agregaron 5 ml (7,04 g, 46,2 mmol), de cloruro de fumaroilo y 8 mg de hidroquinona en 70 ml de CCl<sub>4</sub> seco. Sobre esta solución se agregaron desde la ampolla igualadora 17,6 ml de (S)- lactato de metilo (19,8 g, 184 mmol) con 30 ml más de CCl<sub>4</sub>. La reacción se reflujo durante 20 horas con burbujeo de N<sub>2</sub> constante en el seno de la solución.

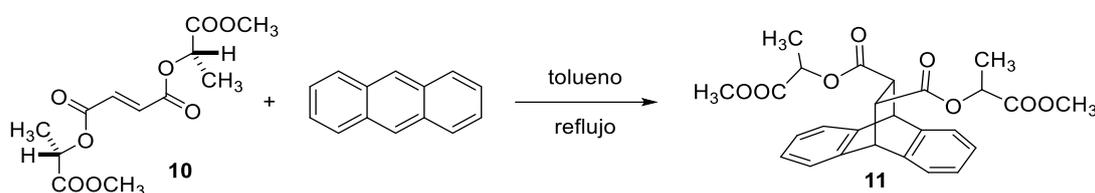
Tras cumplirse las 20 horas de reacción, la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se agregó 10 ml de trietilamina seca a -20°C durante 30 minutos desde ampolla igualadora. La mezcla se dejó en heladera durante 5 días, después de los cuales se agregó a la solución HCl 2N (2 x 70 ml), NaOH 2N (2 x 70ml) y finalmente solución saturada

<sup>7</sup> Hartmann, H.; Fattah, A.; Hady, A.; Sartor, K.; Weetman, J.; Helmchen, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1987**, *26*, 1143-1145.

de NaCl (35 ml). Se separaron las fases y la orgánica se secó con NaSO<sub>4</sub>. El solvente se eliminó a presión reducida con evaporador rotatorio.

El compuesto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel eluyendo con la mezcla hexano/AcOEt (80:20). Se obtuvieron 6,73 g (23 mmol, 51%) del fumarato de bis-[(S)-lactato de metilo] como un óleo amarillo pálido,  $[\alpha]_D^{22} = -16,5$  (C= 5 MeOH). **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6,88 (2H, s, 2 x CH), 5,13 (2H, m, 2 x CH), 3,68 (6H, s, 2 x CH<sub>3</sub>), 1,47 (6H, m, 2 x CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  170,16; 163,54; 133,23; 69,02; 52,06; 16,49.

#### 4.2.8. (11*R*,12*R*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de di-(*S*)-1-metiloxicarboniletilo (11) <sup>7</sup>

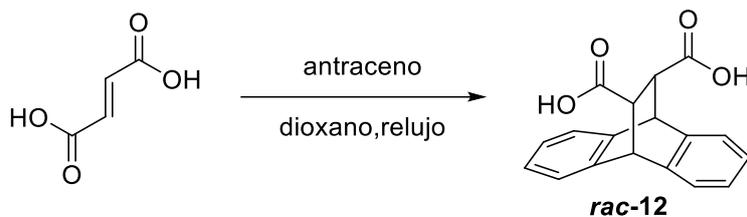


En un balón de dos bocas, provisto de agitador magnético, ampolla igualadora de presiones, refrigerante a reflujo y bajo atmósfera de argón, se colocaron 12,47 g (70 mmol) de antraceno en 15 ml de tolueno seco. Luego se agregó lentamente desde la ampolla igualadora 6,64 g (23 mmol) de fumarato de bis-[(*S*)-lactato de metilo] y se llevó a reflujo a 110 °C durante 4 días. La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se eliminó el solvente a presión reducida en evaporador rotatorio.

A la mezcla resultante se le hizo una digestión en hexano con el fin de separar la mayor cantidad de antraceno posible. Finalmente, el producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel, eluyendo con una mezcla hexano/AcOEt (90:10). Se obtuvieron 6,65 g (14 mmol, 62%) de (11*R*,12*R*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de di-(*S*)-1-metiloxicarboniletilo como un sólido blanco, p.f: 97-99 °C.  $[\alpha]_D^{25} = -47,86$  (C= 1,2 CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7,28 (4H, m, Ar-H), 7,02 (4H, m Ar-H), 4,94 (2H, m, 2 x CH), 4,74 (2H, m, 2 x CH); 3,61 (6H, s, 2 x CH<sub>3</sub>), 3,52 (1H, m, CH), 3,33 (1H, m, CH), 1,37 (6H, s, 2 x CH<sub>3</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  171,66; 170, 88; 147,34; 139,77; 133, 65; 126,44; 126,16; 125,51; 126,16; 125,51; 123,41; 68,92; 52,27; 47,60; 46,72; 17,03.

#### 4.2.9. Ácido 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxílico (*rac*-12) <sup>8</sup>

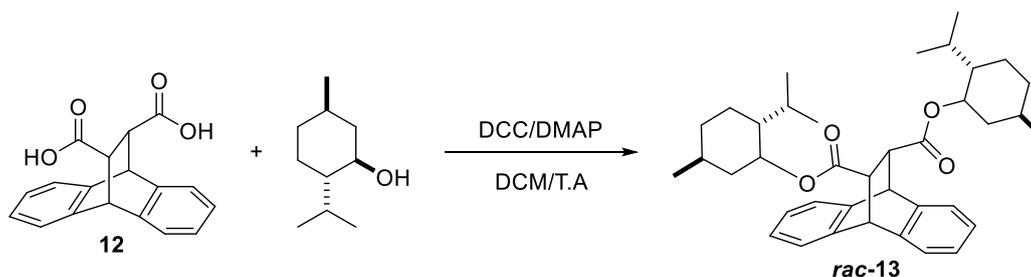
<sup>8</sup> Briene, M. J.; Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 1, 190-197.



En un balón de dos bocas, provisto de agitador magnético, refrigerante a reflujo y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 200 ml de dioxano. Sobre este se agregó de una porción 24 g (134 mmol) de antraceno y 5,2 g (44 mmol) de ácido fumárico. Una vez que los reactivos de agregaron, la mezcla de reacción se reflujo durante 3 días. Luego se dejó enfriar a temperatura ambiente.

Se evaporó el solvente a presión reducida mediante evaporador rotatorio y el residuo se retomó con una solución diluida de  $\text{NaHCO}_3$ . La solución resultante se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se filtró y el sobrenadante se acidificó mediante el agregado de  $\text{HCl}$ . Finalizada la acidificación, la solución obtenida se calentó a temperatura moderada durante 20 minutos. Posteriormente la mezcla se filtró por Büchner. Se obtuvieron 9,85 g (33 mmol, 76%) de ácido 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxílico como un sólido marrón claro. P.f: 253-254 °C.  **$^1\text{H-RMN}$**  (300 MHz, Acetona):  $\delta$  7,28 (2H, m, Ar-H), 7,20 (2H, m, Ar-H), 6,97 (4H, m, Ar-H), 4,69 (2H, d, 2 x CH), 3,24 (2H, dd, 2 x CH).  **$^{13}\text{C-RMN}$**  (75 MHz, Acetona):  $\delta$  174,14; 144,24; 142,09; 127,50; 127,31; 126,06; 124,86; 48,86; 47,98.

#### 4.2.10. 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de di(-)-mentilo (*rac*-13)<sup>9</sup>



En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético y adaptado para atmósfera inerte de argón, se colocaron 197 mg (1,26 mmol) de (-)-mentol y 2 ml de diclorometano seco. Luego se agregaron consecuentemente 216 mg (1,05 mmol) de DCC y 61 mg (0,5 mmol) de DMAP. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos. Posteriormente se sumergió en un baño de hielo a 0 °C y se agregó en porciones 147 mg (0,5 mmol) de ácido 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxílico.

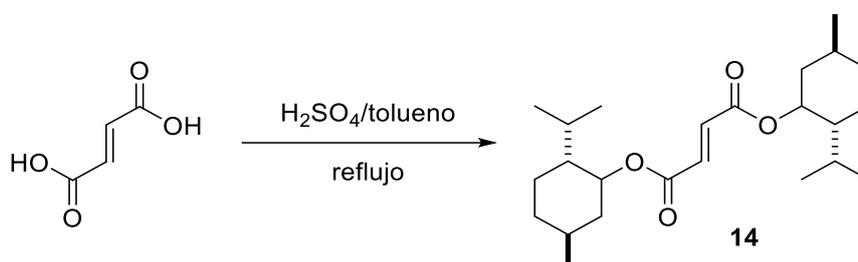
<sup>9</sup> Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522-524.

Una vez finalizado el agregado del diácido la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante toda la noche.

La reacción se filtró a través de un embudo con placa sinterizada que contenía dos capas: la inferior de 1 cm de sílica gel y la superior de 1 cm de celite. Una vez finalizado el filtrado, el embudo se lavó con diclorometano (5 x 5 ml) y se evaporó el solvente a presión reducida mediante evaporador rotatorio.

La purificación por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/AcOEt 80:20) permitió obtener 120 mg (42%) de 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de di(-)-mentilo como un sólido blanco correspondiente a la mezcla de diastereoisómeros. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28-7,25 (2H, m, Ar-H); 7,17-7,11 (2H, m, Ar-H); 7,03-7,00 (4H, m, Ar-H); 4,63-4,60 (2H, s, 2 x CH); 4,55-4,45 (2H, m, 2 x CH); 3,31-3,28 (2H, s, 2 x CH); 1,89 (2H, m, 2 x CH); 1,72 (2H, m, 2 x CH); 1,73 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>); 1,33 (6H, m, 2 x CH<sub>3</sub>); 0,89-0,64 (12H, m, 4 x CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (170,83; 170,72); (140,50; 141,28); (139,26; 139,11); 125,27; (125,06; 125,02); (123,85; 123,81); (122,55; 122,52); (73,99; 73,72); 47,18; 46,84; (46,04; 45,95); (45,88; 45,84); (39,97; 39,68); (33,23; 33,17); (30,22; 30,19); (25,00; 24,96); 22,34; 22,05; (21,00; 20,92); (19,98; 19,75); (15,21; 15,04).

#### 4.2.11. Fumarato de di(-)-mentilo (14)<sup>10</sup>



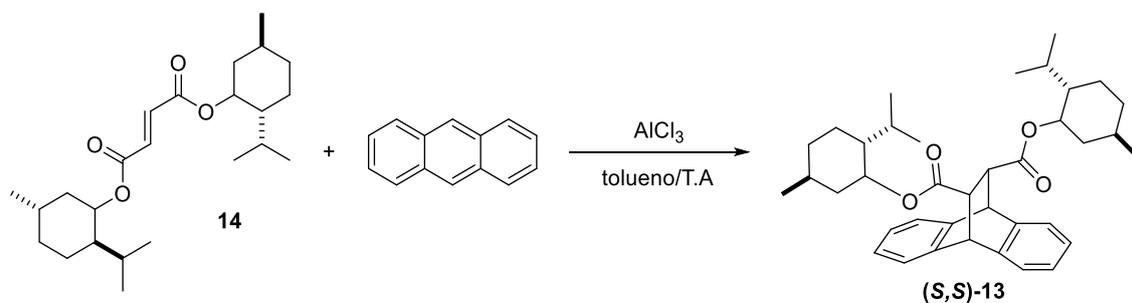
En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de Ar, se colocaron 2 g (16 mmol) de ácido fumárico; 10,6 g (58 mmol) de (-)-mentol y 0,3 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado. La reacción se mantuvo en agitación a reflujo durante 24 horas y luego se dejó enfriar a temperatura ambiente. Posteriormente, se lavó con 10 ml de agua, 10 ml de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y finalmente con otros 10 ml de agua. Se separaron las fases y la orgánica fue secada sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro.

El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (hexano/ AcOEt 98:2), obteniéndose 4,87 g (12 mmol, 72%) de fumarato de di(-)-mentilo como un sólido blanco, p.f: 32-34 °C. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -43,7 (C= 1,1 MeOH). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6,75 (2H, s, 2 x CH); 4,73 (2H, m, 2 x CH); 1,96 (2H, m, 2 x CH); 1,80 (2H, m, 2 x CH); 1,67-1,60 (4H, m 2 x CH<sub>2</sub>); 1,40 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>); 0,97 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 0,86-0,81 (14H, m, 4 x CH<sub>3</sub>, 2 x

<sup>10</sup> Thunberg, L.; Allenmark, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1317-1322.

CH); 0,68 (6H, m, 2 x CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 164,58; 133,81; 75,29; 47,00; 40,72; 34,16; 31,37; 26,23; 23,37; 21,96; 20,71; 16,25.

#### 4.2.12. (11S,12S)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de di(-)-mentilo ((S,S)-13)<sup>11</sup>



En un balón de dos bocas, provisto de ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 445 mg (2,5 mmol) de antraceno, 658 mg (4,9 mmol) de AlCl<sub>3</sub> y 20 ml de tolueno seco. El balón de reacción se sumergió en un baño de hielo, y se agregó lentamente desde la ampolla igualadora 1 g (2,5 mmol) de fumarato de di(-)-mentilo disueltos en 6 ml de tolueno.

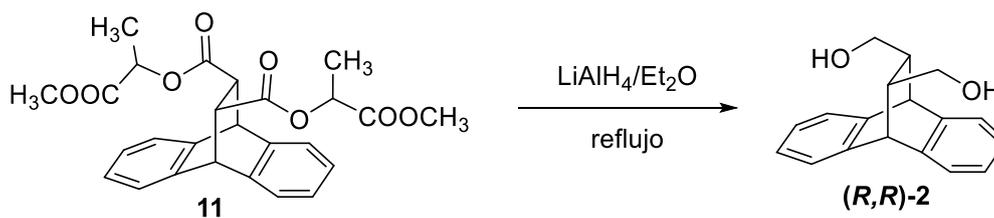
Finalizado el agregado, se retiró el baño de hielo y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 hs.

Posteriormente se agregaron 6 ml de agua y 12 ml de acetato de etilo. Luego se continuó la agitación durante una hora más. Se separaron las fases y la orgánica se lavó con 10 ml de una solución saturada de NaCl, 10 ml de solución de NaOH al 10% y finalmente con otros 10 ml de solución saturada de NaCl. Se secó sobre NaSO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida por medio de evaporador rotatorio.

El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/acetato de etilo 80:20). De esta forma se obtuvieron 1,05 g (1,8 mmol, 72%) de (S,S)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de di(-)-mentilo, como un sólido amarillo pálido, el cual se utilizó en el siguiente paso de reacción sin purificaciones adicionales, p.f: 168-170 °C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -29,0 (C= 2 CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,25 (2H, m, Ar-H); 7,12 (2H, m, Ar-H); 6,99 (4H, m, Ar-H); 4,99 (2H, s, 2 x CH); 4,47 (2H, m, 2 x CH); 3,28 (2H, s, 2 x CH); 1,87 (2H, m, 2 x CH); 1,72 (2H, m, 2 x CH); 1,57 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>); 1,30 (6H, m, 2 x CH<sub>3</sub>); 0,88-0,66 (12H, m, 4 x CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171,88; 142,60; 140,21; 129,03; 128,27; 126,35; 126,25; 124,90; 123,60; 75,05; 48,29; 47,04; 40,78; 34,64; 31,38; 26,06; 23,15; 22,01; 21,06; 16,34.

<sup>11</sup> Takacs, J. M.; Quincy, D. A.; Shay, W.; Jones, B. E.; Ross, C. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3079-3087.

#### 4.2.13. (11*R*,12*R*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol ((*R,R*)-2)<sup>12</sup>

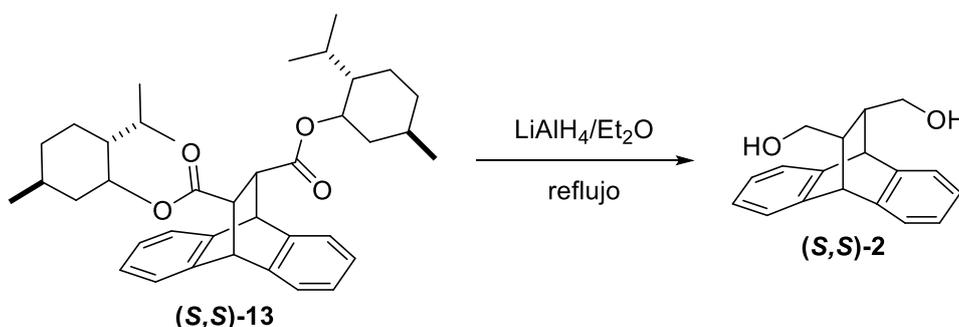


En un balón de 2 bocas, provisto de agitador magnético, refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron 241 mg (6,38 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  en 7 ml de éter seco. El balón de reacción se sumergió en un baño de hielo y posteriormente se agregó desde la ampolla igualadora gota a gota 595 mg (1,27 mmol) de (11*R*,12*R*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de di-(*S*)-1-metiloxicarboniletilo disueltos en 5 ml de éter.

Finalizado el agregado la solución se reflujo durante 1 hora y luego se dejó en agitación a temperatura ambiente por 3 horas más. Transcurrido este tiempo, el balón de reacción se sumergió nuevamente en un baño de hielo y se agregaron 4 ml de agua y 5 ml de solución de HCl 1N. Tras este proceso las sales de  $\text{LiAlH}_4$  pasaron de grises a blancas. Las fases se separaron y la orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida con evaporador rotatorio.

La purificación por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/AcOEt, 70:30), permitió obtener 250 mg (0,9 mmol, 74%) de (11*R*,12*R*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol como un sólido blanco. P.f: 123-125 °C,  $[\alpha]_D^{23}$ : +55,1 (C= 0,5 DCM). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,20 (4H, m, Ar-H), 7,05 (4H, m, Ar-H), 4,36 (2H, d, 2 x CH), 3,40 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,00 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,30 (2H, s, OH), 1,66 (2H, m, 2 x CH). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  143,46; 140,65; 126,07; 125,73; 124,98; 123,29; 66,24; 46,32; 46,09.

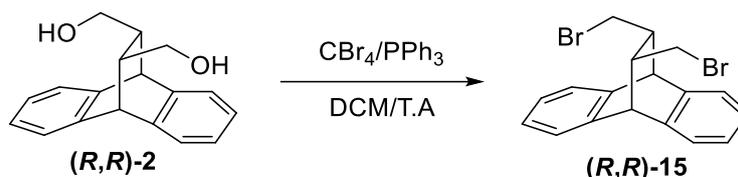
#### 4.2.14. (11*S*,12*S*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol ((*S,S*)-2)<sup>12</sup>



<sup>12</sup> Waldmann, H.; Weigerding, M.; Dreisbach, C.; Wandrey, Ch. *Helv. Chim. Acta.* **1994**, 77, 2111-2116.

Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **4.2.13**, a partir de 1 g de (11*S*,12*S*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de di(-)-mentilo, se obtuvieron 350 mg (1,3 mmol, 75%) de (11*S*,12*S*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol. Este compuesto presenta las mismas características espectroscópicas que (11*R*, 12*R*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol (ver sección 4.2.13). P.f: 120-121 °C,  $[\alpha]_D^{23}$ : -42,10 (C= 0,4 DCM).

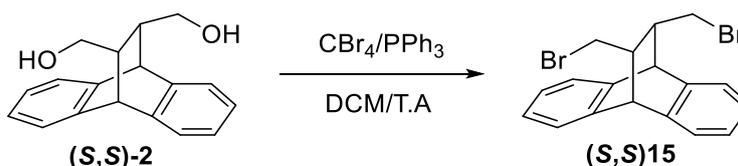
#### 4.2.15. (11*R*,12*R*)-11,12-bis-bromometil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno ((*R,R*)-15) <sup>13</sup>



En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 480 mg (1,8 mmol) de (11*R*, 12*R*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol y 1,49 g (4,5 mmol) de CBr<sub>4</sub> en 7 ml de diclorometano seco. La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente se colocó un baño de hielo para llevar la temperatura de la reacción a 0 °C y se agregó de una porción 1,42 g (5,4 mmol) de PPh<sub>3</sub>. Luego se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Finalizado este período de tiempo la reacción se filtró y se evaporó el solvente mediante evaporador rotatorio.

El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/ AcOEt 95:5), obteniéndose 480 mg (1,2 mmol, 60%) de (11*R*,12*R*)-11,12-bis-bromometil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno como un sólido blanco, p.f: 170-172 °C,  $[\alpha]_D^{23}$ : -4,8 (C= 0,3 DCM). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,27 (4H, m, Ar-H), (4H, m, Ar-H), 4,40 (2H, m, 2 x CH), 3,15 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2,76 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,77 (2H, m, 2 x CH). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 142,32; 139,55; 126,56; 126,25; 123,94; 48,74; 47,40; 36,37.

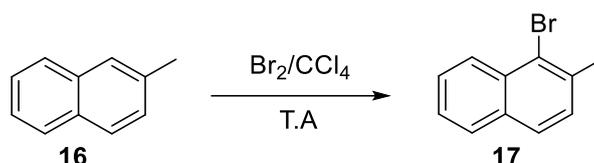
#### 4.2.16. (11*S*,12*S*)-11,12-bis-bromometil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno ((*S,S*)-15) <sup>13</sup>



<sup>13</sup> Kocienski, P. J.; Cernigliaro, G.; Feldstein, G. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 353-355.

Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado **4.2.15**, a partir de 520 mg (1,9 mmol) de (11*S*, 12*S*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol, se obtuvieron 720 mg (60%) de (11*S*,12*S*)-11,12-bis-bromometil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno como un sólido blanco, que presenta las mismas características espectroscópicas que el (11*R*,12*R*)-11,12-bis-bromometil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (ver sección 4.2.15). p.f: 206-207 °C,  $[\alpha]_D^{23}$ : + 11,7 (C= 0,4 DCM)

#### 4.2.17. 1-bromo-2-metilnaftaleno (17) <sup>14</sup>

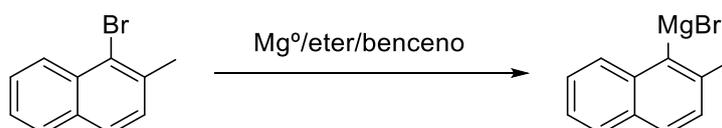


En un balón de dos bocas adaptado con ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron 14,2 g (100 mmol) de 2-metilnaftaleno y 30 ml de CCl<sub>4</sub> seco. A esta solución se le agregó una punta de espátula de iodo y otra de hierro metálico. El balón de reacción se sumergió en un baño de hielo y se aisló de la luz. Desde ampolla igualadora se agregó una solución de 16 g (100 mmol) de Br<sub>2</sub> disueltos en 30 ml de CCl<sub>4</sub>. El agregado se realizó muy lentamente. Finalizado el mismo, la mezcla de reacción se agitó vigorosamente hasta el día siguiente.

Pasado este tiempo, se agregó 30 ml de una solución de NaOH al 10%. Se separaron las fases y la orgánica se lavó con agua (4 x 50 ml), y se secó sobre CaCl<sub>2</sub> anhidro. El solvente fue eliminado mediante evaporador rotatorio.

Finalmente el producto se destiló a presión reducida (154 °C, 10 mmHg), obteniéndose 18,5 g de 1-bromo-2-metilnaftaleno (83 mmol, 84%) como un óleo amarillo. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,16 (1H, d, Ar-H), 7,62 (1H, d, Ar-H), 7,51 (1H, d, Ar-H), 7,39 (1H, t, Ar-H), 7,29 (1H, t, Ar-H), 7,16 (1H, d, Ar-H), 2,46 (3H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 136,41; 133,51; 133,03; 130,38; 129,11; 128,46; 127,71; 127,39; 126,50; 126,08; 124,50; 24,58.

#### 4.2.18. Bromuro de 2-metilnaftilmagnesio



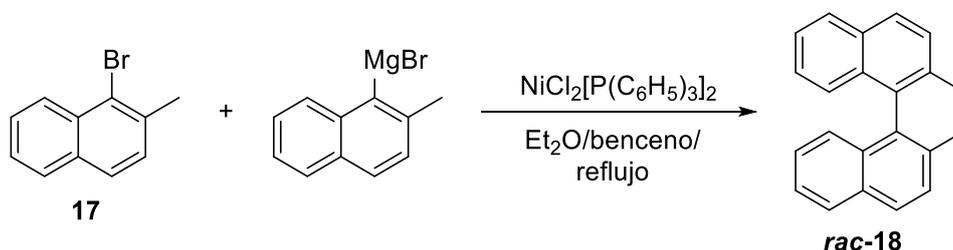
<sup>14</sup> Adams, R.; Binder, L. O. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 2773-2776.

**Método A: Reacción de Grignard**<sup>15</sup>

En un balón de tres bocas provisto de refrigerante, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y adaptado para atmósfera de nitrógeno, se agregaron 3 g (120 mmol) de magnesio en virutas, 4,5 ml de éter etílico seco y gotas de 1,2-dibromoetano. Luego se agregó a esta mezcla de reacción 2 ml de una solución 3,75 M de 1-bromo-2-metilnaftaleno en una mezcla 1:1 de éter:benceno. Una vez que la reacción se inició, se agregó desde ampolla igualadora 23,31 g (105 mmol) de 1-bromo-2-metilnaftaleno disueltos en 84 ml de la mezcla de solventes secos éter:benceno (1:1), durante una hora. Luego del agregado la reacción se calentó a reflujo durante otra hora, y, finalmente se dejó llegar a temperatura ambiente. El título del reactivo de Grignard obtenido fue 0,66 M.

**Método B: Reacción de Grignard sonicada**

En un balón de dos bocas equipado con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se agregaron 0,8 g (30 mmol) de magnesio en virutas, 2 ml de éter etílico seco y gotas de 1,2-dibromoetano. El equipo de reacción se colocó en el baño de ultrasonido y se agregó unas gotas de 1-bromo-2-metilnaftaleno puro. Una vez que comenzó la reacción, el 1-bromo-2-metilnaftaleno remanente se agregó gota a gota desde ampolla igualadora como una disolución de 4,68 ml (6,63 g, 30 mmol) en 24 ml de una mezcla de solventes benceno:éter etílico (1:1). Finalizado el agregado, la mezcla de reacción se sonicó durante una hora. El título del reactivo de Grignard obtenido fue de 1,2 M.

**4.2.19. 2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno (*rac*-18)**<sup>15</sup>

En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de argón, se agregaron 10,61 g (48 mmol) de 1-bromo-2-metilnaftaleno en 36 ml de éter etílico seco y 359 mg (0,54 mmol) del catalizador

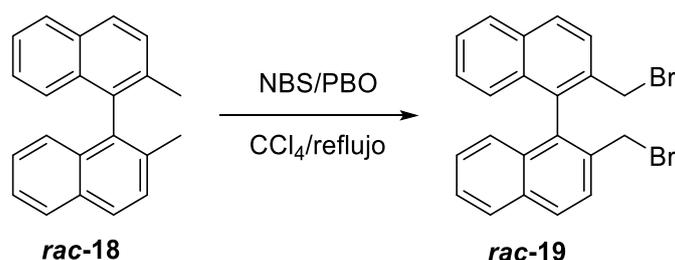
<sup>15</sup> Maigrot, N.; Mazaleyrat, J. P. *Synthesis* **1985**, 317-320.

dicloruro de bis(trifenilfosfina)níquel. Desde ampolla igualadora se agregaron 80 ml del reactivo de Grignard 0,66 M. Finalizado el agregado la solución se reflujo durante 24 horas. Se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de agregar 40 ml de agua y luego 40 ml de una solución de HCl al 20%. Las fases fueron separadas y la orgánica se lavó con agua (4 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida mediante evaporador rotatorio.

El compuesto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (hexano). Se obtuvieron 9,48 g (33,5 mmol, 70 %) de 2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno como un óleo amarillo claro.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,94 (4H, m, Ar-H), 7,52 (2H, d, Ar-H), 7,43 (2H, t, Ar-H), 7,23 (2H, m, Ar-H), 7,09 (2H, d, Ar-H), 2,07 (6H, s, 2 x  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  136,17; 135,11; 133,82; 133,29; 129,67; 128,96; 127,13; 126,61; 125,92; 20,98.

El mismo procedimiento pero aplicando el reactivo de Grignard obtenido por sonicación permitió obtener el producto 2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno con un 75% de rendimiento.

#### 4.2.20. 2,2'-bis(bromometil)-1,1'-binaftaleno (*rac*-19)<sup>15</sup>



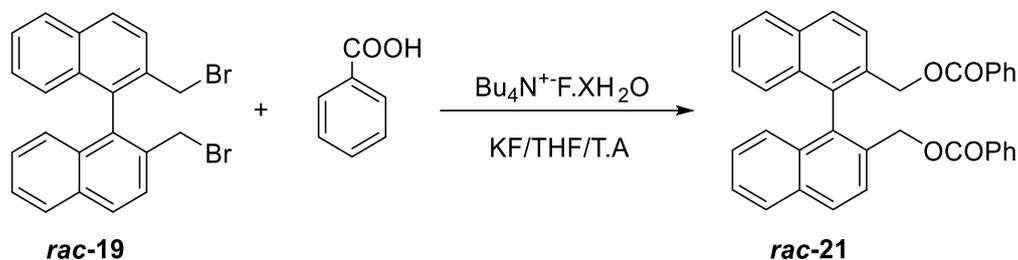
En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, agitación magnética y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 1,45 g (5 mmol) de 2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno; 96,1 mg de peróxido de benzoilo (0,39 mmol); 1,96 g (11 mmol) de NBS y 46 ml de  $\text{CCl}_4$ . La mezcla de reacción en agitación se reflujo durante 24 horas.

Una vez completada la reacción, el balón se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y evaporó el solvente a presión reducida con evaporador rotatorio.

El bruto de reacción se retomó en benceno y se calentó hasta que la mezcla se solubilizó completamente. En caliente se agregó una mezcla de hexano:pentano (80:20) hasta que la solución se puso turbia. Se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y una vez que se evidenció la formación de los primeros cristales, la mezcla se llevó a la heladera para que continuara la cristalización. Los cristales fueron filtrados por Büchner, obteniéndose 971 mg (2,2 mmol, 45%) de 2,2'-bis(bromometil)-1,1'-binaftaleno como un sólido naranja pálido, p.f.: 145-148 °C.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,92 (2H, d, Ar-H), 7,83 (2H, d, Ar-H), 7,66 (2H, d, Ar-H), 7,38 (2H, t, Ar-H), 7,16 (2H, t, Ar-H), 7,00 (2H, d, Ar-H), 4,16 (4H, s, 2 x  $\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C-}$

**RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 134,64; 134,54; 133,72; 128,76; 128,46; 128,19; 127,47; 127,28; 127,26; 127,22; 33,01.

#### 4.2.21. [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diil bis(metilen) dibenzoato (*rac*-21)<sup>16</sup>



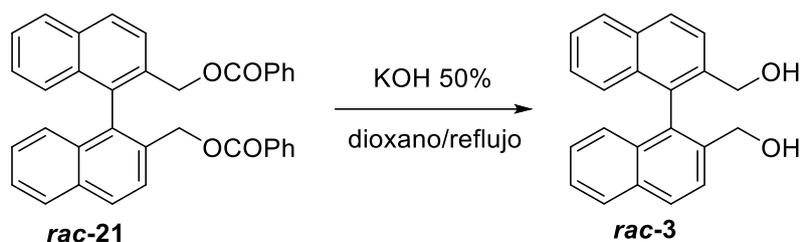
En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se colocaron 268 mg (0,77 mmol) de fluoruro de tetrabutilamonio hidratado, 319 mg (5,5 mmol) de fluoruro de potasio y 3,7 ml de THF. La mezcla de reacción se comenzó a agitar y se agregaron consecutivamente de una porción 134 mg (1,1 mmol) de ácido benzoico y 220 mg (0,5 mmol) de 2,2'-bis(bromometil)-1,1'-binaftaleno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Luego, se agregaron 7 ml de DCM y 3 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se separaron las fases y la acuosa fue extraída con 3 ml de DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida mediante evaporador rotatorio.

El producto fue purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/AcOEt 95:5), obteniéndose 140 mg (0,26 mmol, 54%) de [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diil bis(metilen) dibenzoato como un sólido blanco, p.f: 159-161 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,90 (2H, d, Ar-H), 7,80 (2H, d, Ar-H), 7,71 (6H, m, Ar-H), 4,19 (4H, m, Ar-H), 7,17 (4H, m, Ar-H), 7,04 (4H, m, Ar-H), 5,02 (4H, s, 2 x CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165,08; 133,70; 132,38; 131,96; 131,77; 131,48; 128,88; 128,57; 128,01; 127,85; 127,20; 127,15; 127,08; 125,72; 125,42; 125,35; 124,28; 64,02.

#### 4.2.22. 2,2'-bis(hidroximetil)-1,1'-binaftaleno (*rac*-3)

##### Método A<sup>15</sup>

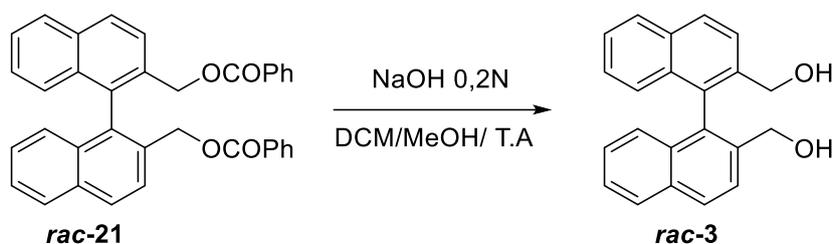
<sup>16</sup> Ooi, T.; Sugimoto, H.; Doda, K.; Maruoka, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 9245-9248.



En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, refrigerante a reflujo y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 165 mg (0,31 mmol) de [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diil bis(metilen) dibenzoato **21**, 1 ml de una solución de hidróxido de potasio al 50% y 1,5 ml de dioxano. La solución se mantuvo a reflujo por 12 horas. Luego se lo dejó enfriar a temperatura ambiente y se hicieron extracciones con éter etílico. La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro, se filtró y se evaporó el solvente en evaporador rotatorio.

El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/AcOEt 70:30), obteniéndose 60 mg (0,19 mmol, 60%) de 2,2'-bis(hidroxi metil)-1,1'-binaftaleno como un sólido blanco, p.f: 191-192 °C.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,96 (4H, m, Ar-H), 7,72 (2H, d, Ar-H), 7,51 (2H, m, Ar-H), 7,26 (2H, m, Ar-H), 7,05 (2H, d, Ar-H), 4,41 (2H, d,  $\text{CH}_2$ ), 4,13 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 3,43 (2H, s, OH).  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  133,10; 128,72; 128,09; 127,52; 126,54; 126,34; 126,11; 63,09.

### Método B <sup>17</sup>



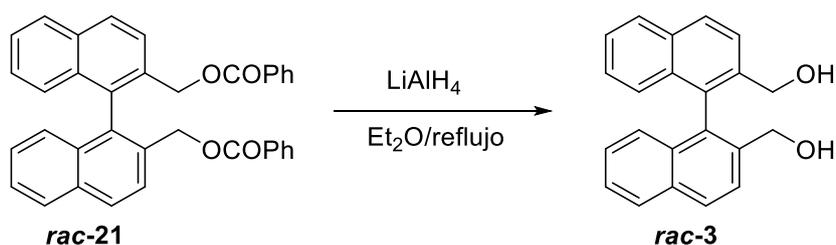
En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético y ampolla igualadora de presiones se colocaron 120 mg (0,23 mmol) de [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diil bis(metilen) dibenzoato junto con 4,5 ml de una solución de DCM/MeOH (9:1). La mezcla de reacción se comenzó a agitar a temperatura ambiente y luego se agregaron desde la ampolla igualadora una solución metanólica de NaOH 2N, de manera tal que la concentración final del NaOH en el balón de reacción fue de 0,2N. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, a medida que transcurría el tiempo se observó que la reacción se enturbiaba como

<sup>17</sup> Theodorou, V.; Skobridis, K.; Tzakos, A. G.; Ragoussis, V. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8230-8233.

consecuencia de la formación de benzoato de sodio el cual es insoluble en el solvente utilizado. La finalización de la reacción se evidenció por TLC en poco menos de una hora.

Posteriormente, la suspensión se filtró con el fin de separar al benzoato de sodio producido en la reacción y el solvente se eliminó a presión reducida. Finalmente el producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (hexano: AcOEt 70:30). Se obtuvieron 40 mg (0,12 mmol, 66%) de 2,2'-bis(hidroxi metil)-1,1'-binaftaleno.

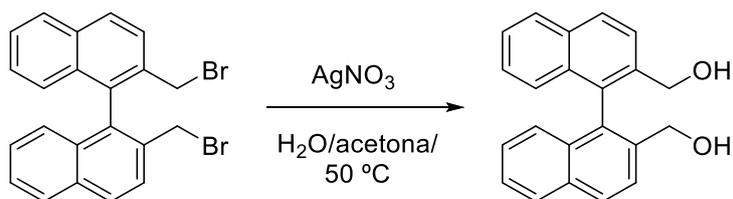
### Método C



En un balón de dos bocas adaptado para atmósfera inerte de nitrógeno, provisto de agitador magnético, refrigerante a reflujo y ampolla igualadora de presiones, se colocaron 45 mg (1,2 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  en 1 ml de éter etílico seco. La mezcla se comenzó a agitar y desde la ampolla igualadora se agregó a temperatura ambiente [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diil bis(metilen) dibenzoato 169 mg (0,54 mmol) en 2 ml de éter seco. La reacción se reflujo durante dos horas. Luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregaron 1 ml de solución de HCl al 20%. Las fases se separaron y la acuosa fue extraída con éter etílico. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y posteriormente se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida mediante evaporador rotatorio.

El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/AcOEt 70:30). Se obtuvieron 55 mg (0,16 mmol, 54%) de 2,2'-bis(hidroxi metil)-1,1'-binaftaleno.

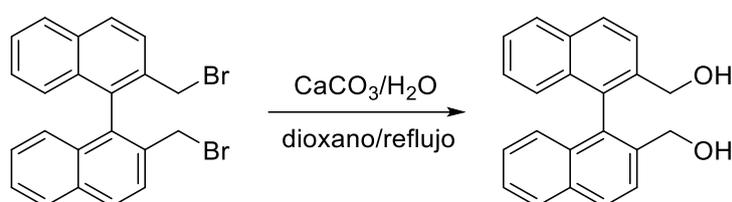
### Método D <sup>18</sup>



<sup>18</sup> Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Kiyoi, T.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8153-8156.

En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y refrigerante a reflujo se colocaron 595 mg (7 mmol) de  $\text{AgNO}_3$  y 20 ml de una solución agua: acetona (50:50). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C y luego se agregaron desde la ampolla igualadora 220 mg (0,5 mmol) de 2,2'-bis(bromometil)-1,1'-binaftaleno disueltos en 5 ml de agua/acetona (30:70). Finalizado el agregado la solución se mantuvo en agitación a 50 °C durante 1 hora. Posteriormente se agregaron 30 ml de agua. A continuación se hicieron extracciones con éter etílico (3 x 40 ml). Finalmente la fase etérea se lavó con 20 ml de agua, se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida en evaporador rotatorio. El producto fue purificado por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/AcOEt 70:30). Se obtuvieron 61 mg (0,19 mmol, 39%) de 2,2'-bis(hidroximetil)-1,1'-binaftaleno.

#### Método E <sup>19</sup>



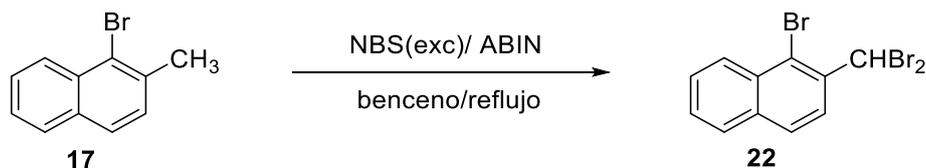
En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y refrigerante a reflujo, se agregaron 1 g (2,27 mmol) de 2,2'-bis(bromometil)-1,1'-binaftaleno y 15 ml de dioxano. La solución se comenzó a agitar antes de agregarse desde la ampolla igualadora una solución de 2,72 g (27 mmol) de  $\text{CaCO}_3$  en 15 ml de agua destilada. Finalizado el agregado la solución se reflujo durante 8 horas y luego se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Posteriormente, se hicieron extracciones con DCM (2 x 40 ml). Se separaron las fases y la orgánica se lavó con 50 ml de una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro.

La purificación del compuesto por cromatografía en columna de sílica gel, permitió obtener 130 mg (0,41 mmol, 18%) de 2,2'-bis(hidroximetil)-1,1'-binaftaleno.

#### 4.2.23. 1-bromo-2-dibromometilnaftaleno (22) <sup>20</sup>

<sup>19</sup> Smith, J. G.; Dibble, P. W.; Sandborn, R. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3762-3768.

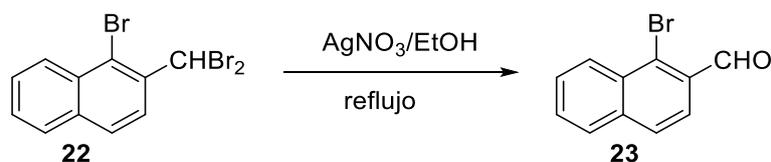
<sup>20</sup> Vautravers, N. R.; Regent, D. D.; Breit, B. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6635-6637.



En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron 2,82 ml (18,1 mmol) de 1-bromo-2-metilnaftaleno, 9,88 g (55,5 mmol) de NBS, una punta de espátula de ABIN y 40 ml de benceno seco. La reacción se agitó a reflujo durante 18 horas, tras las cuales se dejó enfriar a temperatura ambiente, se filtró y evaporó el solvente.

La recristalización en etanol permitió obtener 4,6 g (1,21 mmol, 67%) de 1-bromo-2-dibromometilnaftaleno como un sólido amarillo, p.f: 80-82 °C.  $^1\text{H-RMN}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,40 (1H, d, Ar-H), 8,10 (1H, d, Ar-H), 7,87 (2H, m, Ar-H), 7,64 (2H, m, Ar-H), 7,51 (1H, s, CH),  $^{13}\text{C-RMN}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  128,99; 128,40; 128,31; 128,24; 127,94; 126,75; 41,21.

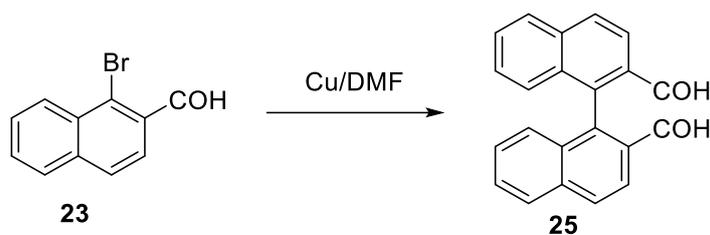
#### 4.2.24. 1-bromo-2-naftaldehído (23) <sup>21</sup>



En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y refrigerante a reflujo, se colocaron 500 mg (1,32 mmol) de 1-bromo-2-dibromometilnaftaleno y 52 ml de etanol. Sobre esta solución se agregaron desde la ampolla igualadora 448 mg (2,64 mmol) de  $\text{AgNO}_3$  disueltos en 13 ml de agua. Finalizado el agregado la mezcla de reacción se reflujo durante una hora y luego se filtró por Büchner en caliente. Los cristales se lavaron con una solución fría de etanol:agua 4:1 y se volvieron a filtrar por Büchner. Se obtuvieron 248 mg (1 mmol, 80%) de 1-bromo-2-naftaldehído como un sólido amarillo claro, p.f: 116-118 °C.

#### 4.2.25. 1,1'-binaftaleno-2,2'-dicarbaldehído (25)

<sup>21</sup> Demir, A. S.; Reis Ö. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3803-3811.

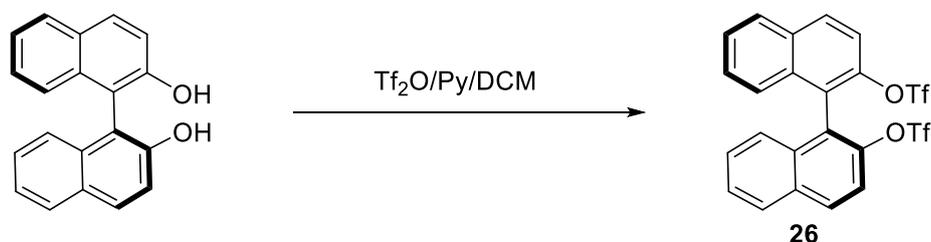


En un balón de dos bocas adaptado con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de argón, se colocaron 150 mg (2,36 mmol) de cobre metálico previamente activado y 3 ml de DMF seca. Sobre este se agregó desde la ampolla igualadora 140 mg (0,6 mmol de 1-bromo-2-naftaldehído disueltos en 2 ml de DMF. Finalizado el agregado la reacción se calentó a reflujo durante 12 horas.

Posteriormente, la reacción se filtró en caliente a través de una placa porosa que contenía dos capas la superior de celite y la inferior de sílica. La placa se lavó con tolueno. El filtrado se lavó con una solución de HCl diluída (3 x 10 ml) y con solución saturada de NaCl (20 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida.

Se determinó por CG-MS que el porcentaje obtenido de 1,1'-binaftaleno-2,2'-dicarbaldehído fue del 20%.

#### 4.2.26. (S)- [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diil bis(trifluorometansulfonato) (26)<sup>22</sup>



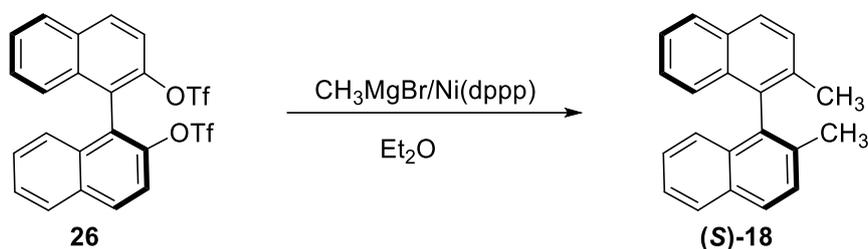
En un balón Schlenk provisto de agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de argón, se colocaron 4 g (13,9 mmol) de (S)-BINOL y 60 ml de diclorometano seco. Luego se agregó 4,15 ml (4,08 g, 51,4 mmol) de piridina. La solución se enfrió a 0 °C y se agregó lentamente 5,14 ml (8,62 g, 30 mmol) de anhídrido trifluorometansulfónico. Finalizado el agregado la reacción se continuó a temperatura ambiente durante 17 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se vertió sobre una solución fría de HCl 1N. Las fases se separaron y el solvente fue evaporado a presión reducida. El residuo se retomó con acetato de etilo y se lavó con una solución saturada de

<sup>22</sup> Xia, Y.; Liu, Z.; Xiao, Q.; Qu, P.; Ge, R.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5714-5717.

NaHCO<sub>3</sub> y con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida en evaporador rotatorio.

Finalmente, el producto fue purificado por medio de cromatografía en columna de sílica gel (ciclohexano/AcOEt 90:10), obteniéndose 6,92 g (12 mmol, 90%) de (S)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diil bis(trifluorometansulfonato) como un sólido blanco. P.f: 83-85°C,  $[\alpha]_D^{20}$ : + 140,6 (C= 1, CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,79 (2H, d, Ar-H), 8,05 (2H, d, Ar-H), 7,62 (4H, m, Ar-H), 7,45 (2H, m, Ar-H), 7,31 (2H, m, Ar-H). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 146,39; 133,17; 132,35; 131,91; 128,30; 127,93; 127,26; 126,71; 123,42; 120,27; 119,27; 116,03.

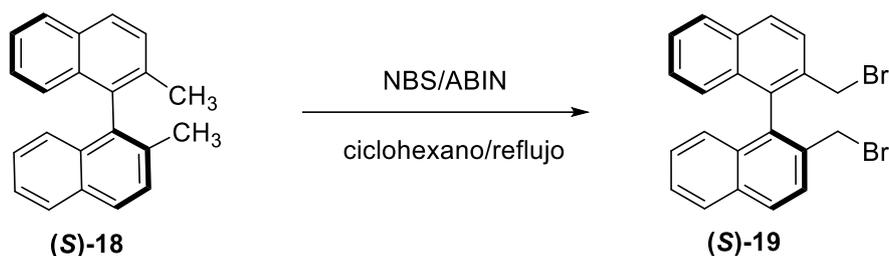
#### 4.2.27. (S)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno ((S)-18)<sup>23</sup>



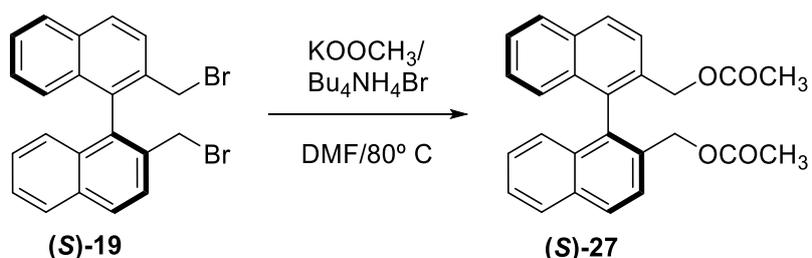
En un balón Shlenk provisto de agitador magnético y bajo atmósfera de argón se colocaron 7,1 g (12,9 mmol) de (S)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diil bis(trifluorometan sulfonato) (**26**) y 542 mg (1 mmol) de Ni (dppp)Cl<sub>2</sub> en 50 ml de éter seco. La solución se enfrió a 0°C y se agregó 21 ml de una solución de CH<sub>3</sub>MgBr (2,5 M) en éter etílico, a través de una jeringa. Luego la reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante toda la noche. Finalmente la reacción se diluyó con éter y se filtró a través de un pad de celite. El filtrado fue lavado con una solución de HCl 35%, agua y solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida en evaporador rotatorio.

El producto fue purificado por medio de cromatografía en columna de sílica gel (ciclohexano), obteniéndose 3,15 g (11 mmol, 87%) del compuesto como un sólido blanco, p.f: 72-74 °C,  $[\alpha]_D^{20}$  = + 38,0 (C= 1, CHCl<sub>3</sub>). Este compuesto presentó las mismas características espectroscópicas que el compuesto racémico (ver apartado 4.2.19).

<sup>23</sup> a) Bulman Page, P. C.; Buckley, B. R.; Farah, M. M.; Blacker, A. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3413-3426. b) Ooi, T.; Kameda, M.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5139-5151.

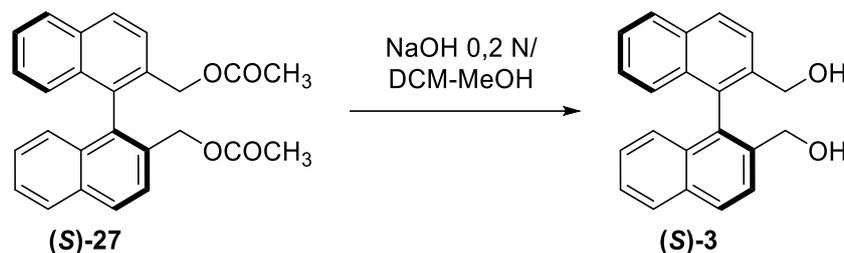
4.2.28. (S)-2,2'-bis(bromometil)-1,1'-binaftaleno ((S)-19)<sup>23a</sup>

En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, refrigerante a reflujo y bajo atmósfera de argón, 2,75 g (9,7 mmol) de (S)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno se disolvieron en 25 ml de ciclohexano. Luego, 3,78 g (21 mmol) de NBS y 164 mg (1,04 mmol) de ABIN se agregaron en una porción. La reacción se reflujo durante 3 horas. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó acetato de etilo y agua. Esta solución se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante otra hora. Durante este período de tiempo parte del producto precipita. La solución se filtra y el sobrenadante es separado en sus fases. La fase acuosa fue extraída con diclorometano. El producto se purificó por recristalización en una mezcla de solventes hexano:pentano, obteniéndose 2,68 g (6,09 mmol, 62%) del producto como un sólido blanco, p.f: 180-182 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -158,1$  (C= 1 CHCl<sub>3</sub>). Este compuesto presentó las mismas características espectroscópicas que el compuesto racémico (ver apartado 4.2.20).

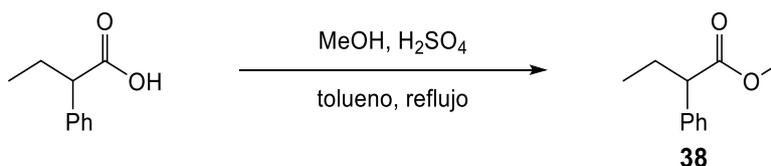
4.2.29. (S)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diil bis(metilen) diacetato ((S)-27)<sup>23a</sup>

En un balón de una boca provisto de agitador magnético y refrigerante a reflujo, se disolvieron 2,54 g (5,7 mmol) de (S)-2,2'-dibromometil-1,1'-binaftaleno en 80 ml de DMF. Luego se agregaron 2,66 g (27 mmol) de acetato de potasio y 725 mg (2,2 mmol) de bromuro de tetrabutilamonio. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 20 horas. Transcurrido ese tiempo la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se diluyó con solución saturada de NaCl (40 ml) y se extrajo con éter etílico (3 x 50 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida en evaporador rotatorio, obteniéndose el diéster (S)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diil bis(metilen) diacetato como un óleo naranja. Este se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

## 4.2.30. (S)-2,2'-bis(hidroximetil)-1,1'-binaftaleno ((S)-3)



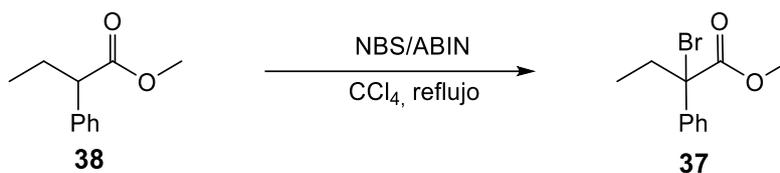
Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el Método B del Apartado 4.2.22, se obtuvieron 941 mg (53%) de (S)-2,2'-bis(hidroximetil)-1,1'-binaftaleno como un sólido amarillo pálido. P.f: 167–169 °C,  $[\alpha]_D^{24} = -67$  (C= 1 acetona). Este compuesto presentó las mismas características espectroscópicas que el compuesto racémico (ver Apartado 4.2.22).

4.2.31. 2-fenil butanoato de metilo (38)<sup>24</sup>

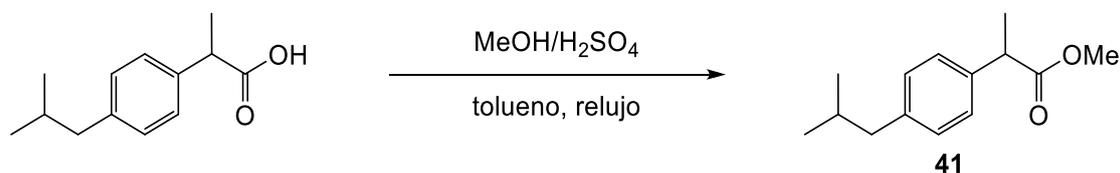
En un balón de dos bocas adaptado con refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se agregaron 2 g (1,2 mmol) de ácido 2-fenil butanoico, 2,5 ml de metanol y gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en 5 ml de tolueno seco. La reacción se reflujo durante 7 horas. Durante este período se fueron agregando pequeños volúmenes de metanol para desplazar el equilibrio hacia la formación de los productos.

Luego, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó agua al balón de reacción. Se separaron las fases y la orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua. Posteriormente se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el solvente en evaporador rotatorio. Se obtuvieron 1,35 g (7,58 mmol, 63%) del éster como un óleo incoloro, el cual se utilizó en el siguiente paso sin realizar posteriores purificaciones. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,21 (5H, m, Ar-H), 3,56, (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3,37 (1H, t, CH), 2,02-1,72 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0,81 (3H, t, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 174,55; 139,08; 128,55; 127,92; 127,17; 53,37; 51,85; 26,72; 12,13.

<sup>24</sup> Schwarzkopf, K, Blumenstein, M, Hayen, A.; Metzger, J. O. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 177-181.

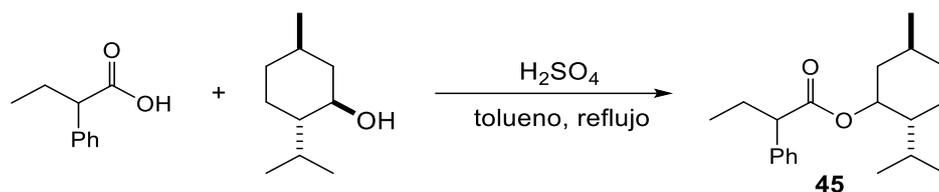
4.2.32. 2-bromo-2-fenil butanoato de metilo (37) <sup>24</sup>

En un balón de dos bocas bajo atmósfera de argón se colocaron 1,35 g (7,58 mmol) de 2-fenil butanoato de metilo; 1,47 g (8,2 mmol) de NBS y cantidades catalíticas de ABIN en 15 ml de CCl<sub>4</sub>. La reacción se reflujo durante 6 horas, tras las cuales se dejó llegar a temperatura ambiente y luego se filtró. Se obtuvieron 1,71 g (6,65 mmol, 88%) del producto como un óleo amarillo claro, el cual fue utilizado sin posteriores purificaciones. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,37 (2H, m, Ar-H), 7,23 (3H, m, Ar-H), 3,69 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,39 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 0,90 (3H, t, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171,09; 139,73; 128,35; 128,00; 127,00; 70,02; 53,39; 35,67; 10,51.

4.2.33. 2-(4-isobutilfenil)propanoato de metilo (41) <sup>24</sup>

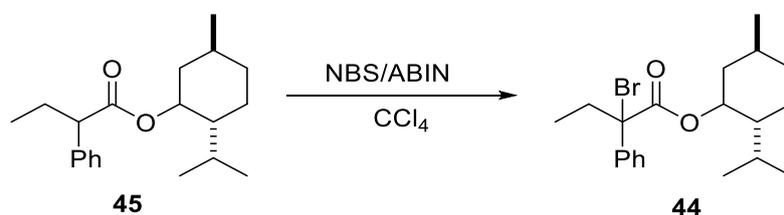
En un balón de dos bocas adaptado con refrigerante a reflujo, provisto de agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se colocaron 500 mg (2,4 mmol) de ibuprofeno junto con 0,2 ml (153 mg, 4,8 mmol) de metanol anhidro, gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado y 4 ml de tolueno. La reacción se calentó a reflujo durante 24 hs. Durante este tiempo la reacción se siguió por TLC, realizándose agregados de pequeños volúmenes de metanol para desplazar el equilibrio hacia la formación de los productos.

Una vez completada la reacción se agregó 1 ml de agua. Se separaron las fases y la orgánica fue lavada con solución de NaHCO<sub>3</sub> y agua. Posteriormente se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el solvente. Se obtuvieron 289 mg (1,3 mmol, 54%) de 2-(4-isobutilfenil)propanoato de metilo como un óleo amarillo claro. IR: 2961; 1780; 1460; 1268; 1166 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,12 (2H, m, Ar-H), 7,02 (2H, m, Ar-H), 3,63 (1H, m, CH), 3,57 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2,38 (2H, d, CH<sub>2</sub>), 1,77 (1H, m, CH), 1,42 (3H, d, CH<sub>3</sub>), 0,81 (6H, d, 2 x CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 175,18; 140,53; 137,77; 129,34; 127,12; 51,93; 45,03; 30,17; 22,39; 18,62.

4.2.34. 2-fenil butanoato de (-)-mentilo (45) <sup>24</sup>

En un balón de dos bocas provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón, se colocaron 3 g (18 mmol) de ácido 2-fenilbutanoico, 5,62 g (35,9 mmol) de (-)-mentol, gotas de ácido sulfúrico y 12 ml de tolueno seco. La reacción se reflujo durante 20 horas. Luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregó 5 ml de agua destilada. Las fases se separaron y la orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua y, posteriormente se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida en evaporador rotatorio.

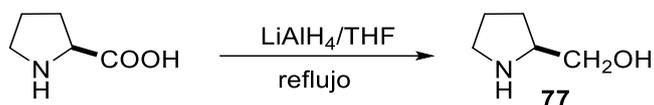
El producto se purificó por medio de cromatografía en columna sílica gel (hexano/AcOEt 98:2), obteniéndose 3,5 g (11 mmol, 63%) de la mezcla de diastereoisómeros de 2-fenilbutanoato de (-)-mentilo como un óleo amarillo claro. **IR**: 2969; 1730; 1466; 1170; 990; 700 cm<sup>-1</sup>. **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,22 (5H, m, Ar-H), 4,57 (1H, m, CH), 3,36 (1H, m, CH), 1,73 (1H, m, CH), 1,57 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,43 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,35 (3H, m, CH<sub>2</sub>, CH), 0,80 (10H, m, 3 x CH<sub>3</sub>, CH), 0,63 (3H, m, CH<sub>3</sub>), 0,46 (2H, m, CH<sub>2</sub>). **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (173,57; 173,52); (139,44; 139,33); (128,39; 128,35); (127,91; 127,84); (126,97; 126,96); (74,43; 74,28); (53,92; 53,85); (47,16; 46,96); (40,92; 40,47); (34,29; 34,27); (31,40; 31,34); (26,60; 26,40); (26,13; 25,72); (23,31; 23,27); (22,02; 21,76); (20,73; 20,58); (16,11; 15,91); (12,23; 12,14).

4.2.35. 2-bromo-2-fenilbutanoato de (-)-mentilo (44) <sup>24</sup>

En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, refrigerante a reflujo y bajo atmósfera de argón, se colocaron 1 g (3,3 mmol) de 2-fenilbutanoato de mentilo, 640 mg (3,6 mmol) de NBS, una punta de espátula de ABIN y 15 ml de CCl<sub>4</sub> seco. La reacción se reflujo durante 18 hs. Luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró.

El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (hexano/AcOEt 99:1), obteniéndose 635 mg (1,6 mmol, 53%) de la mezcla de diastereoisómeros de 2-bromo-2-fenilbutanoato de mentilo como un óleo amarillo claro. **IR**: 2974; 1719; 1462; 1241; 988; 690  $\text{cm}^{-1}$ . **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,39 (2H, m, Ar-H), 7,23 (3H, m, Ar-H), 4,52 (1H, m, CH), 2,39 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,97 (1H, m, CH), 1,56 (3H, m,  $\text{CH}_3$ ), 1,38 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 0,97-0,76 (15H, m, 3 x  $\text{CH}_3$ , 2 x  $\text{CH}_2$ , 2 x CH) **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (170,10; 169,76); (140,33, 139,62); (128,39; 128,35); (128,17; 128,10); (127,95; 127,91); (127,89; 127,84); (127,23; 127,16); (74,43; 74,29); (70,77; 70,75); (53,92; 53,83); (46,95; 46,87); (40,10; 39,84); (35,28; 35,20); 34,14; (31,40; 31,36); 25,61; 22,98; 21,99; (20,68; 20,61); (15,79; 15,76); (10,57; 10,54).

#### 4.2.36. L-prolinol (77)<sup>25</sup>

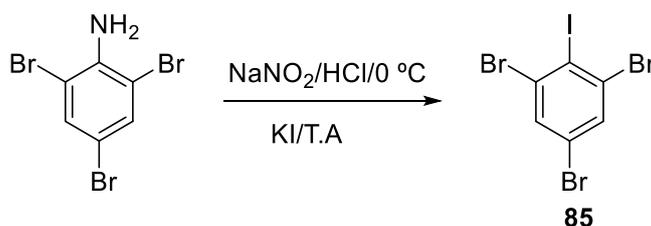


En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 112 ml de THF seco y 2,65 g (70 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$ . La mezcla se reflujo durante 15 minutos, luego se apagó el calentamiento y se agregó en porciones de 1 g L-prolina con una regularidad tal que el reflujo se mantuviera constante, hasta un total de 5 g (45 mmol). Finalizado el agregado la mezcla de reacción se reflujo durante 1:30 hs.

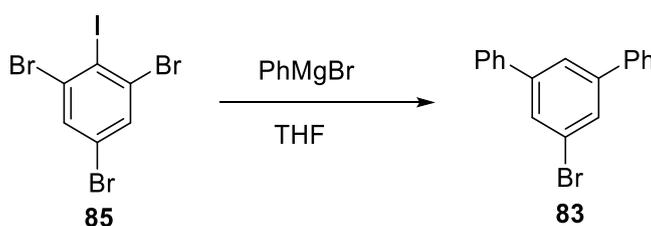
La descomposición de las sales de  $\text{LiAlH}_4$  en exceso se realizó mediante el agregado de 1,25 g de KOH disueltos en 5 ml de agua a la solución en ebullición (sin calentamiento externo); y se reflujo durante otros 15 minutos, durante los cuales las sales de  $\text{LiAlH}_4$  cambiaron su coloración gris a blanca. La solución en caliente se filtró por Büchner y las sales remanentes se reflujo con 70 ml de THF durante 1 hora. Posteriormente se volvieron a filtrar en caliente por Büchner. El solvente de las fases orgánicas combinadas se evaporó mediante evaporador rotatorio. El residuo se retomó con DCM, se secó con  $\text{NaSO}_4$  anhidro y se evaporó el solvente en evaporador rotatorio, cuidando que la temperatura no supere los 30° C.

El producto se purificó por destilación a presión reducida en un aparato Kugelrohr (64 °C a 1 mmHg). Se obtuvieron 2,8 g (27 mmol, 54%) de L-prolinol como un óleo amarillo. **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,43 (1H, m, CH), 3,17 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 2,80 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,66 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ), 1,29 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ). **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  64,78; 59,58; 46,39; 27,98; 26,00.

<sup>25</sup> Enders, D.; Fey, P.; Kipphardt H. *Org. Synth.* **1993**, Coll. Vol. 8, 26-31.

4.2.37. 1,3,5-tribromo-2-iodobenceno (85) <sup>26</sup>

En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético y ampolla igualadora de presiones, se colocaron 5 g (15 mmol) de 1,3,5-tribromoanilina, 10 ml de HCl concentrado y 20 ml de agua. La solución se agitó a 0 °C y a esta temperatura se agregaron 2,27 g (33 mmol) de NaNO<sub>2</sub> disueltos en 6 ml de agua previamente enfriados a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 2 horas y luego se agregó una solución de KI (24 g; 156 mmol) disueltos en 36 ml de agua. Este agregado debe realizarse lentamente para evitar derrames. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Luego se agregaron 10 ml de una solución 0,5 M de NaSO<sub>3</sub> y 60 ml de diclorometano. Se separaron las fases y la acuosa se lavó con el mismo solvente. Las fases orgánicas se lavaron con solución de NaOH al 10 % y solución saturada de NaCl. Se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida en evaporador rotatorio. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica gel (ciclohexano), obteniéndose 3,52 g (7,9 mmol, 53%) del producto como un sólido blanco. P.f: 98–100 °C.

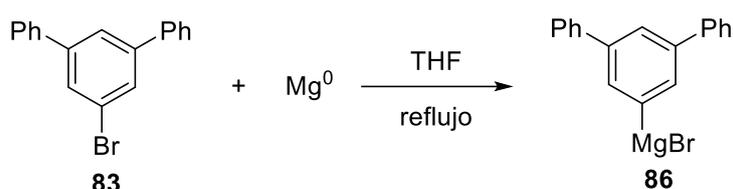
4.2.38. 3,5-difenil-bromobenceno (83) <sup>26</sup>

En un balón Schlenk provisto de agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se colocaron 28 ml de una solución 1M de bromuro de fenilmagnesio en THF. Sobre esta solución a reflujo se agregaron 4,1 g (9,3 mmol) de 2,4,6-tribromo iodobenceno en 22 ml de THF seco durante un período de una hora por medio de una jeringa. Finalizado el agregado el reflujo se continuó una hora más y luego se continuó con agitación a temperatura

<sup>26</sup> Kehlbeck, J. D.; Dimise, E. J.; Sparks, S. M.; Ferrara, S.; Tanski, J. M.; Anderson, C. M. *Synthesis* **2007**, 13, 1979-1983.

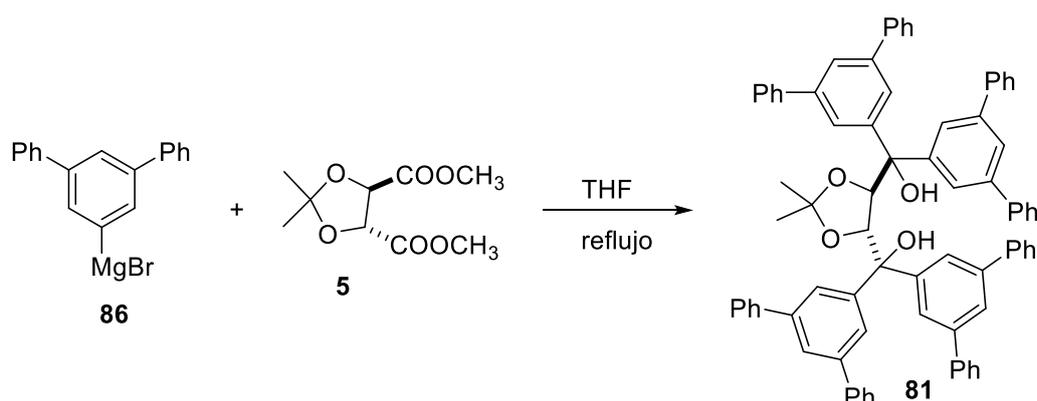
ambiente durante 20 horas. Después se agregó una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se separaron las fases y la acuosa fue extraída con metiltertbutiléter (MTBE). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de  $\text{NaCl}$  y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El solvente se evaporó bajo presión reducida, obteniéndose 1,6 g (5,1 mmol, 56%) del producto como un sólido blanco, al cual no fue necesario realizarle posteriores purificaciones. P.f: 106-108 °C.

#### 4.2.39. Bromuro de 3,5-difenilmagnesio (86)<sup>27</sup>



En un balón de dos bocas adaptado con refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de argón se colocaron 138 mg (5,69 mmol) de  $\text{Mg}^0$  junto con un cristal de  $\text{I}_2$  en 4 ml de THF seco. Sobre esta solución a reflujo se agregó gota a gota por medio de una jeringa 1,6 g (5,1 mmol) de 3,5-difenil bromobenceno en 6 ml de THF seco. Finalizado el agregado la reacción se reflujo durante 1 hora más. Luego se dejó llegar a temperatura ambiente y se utilizó en la siguiente reacción sin titular.

#### 4.2.40. (4R,5R)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diil-bis-[di-(3,5-terfenil)]metanol] (81)<sup>27</sup>



El mismo balón de dos bocas conteniendo el bromuro de 3,5-difenilmagnesio previamente sintetizado se enfrió a 0 °C y se le agregó gota a gota 252 mg (1 mmol) de (4R,

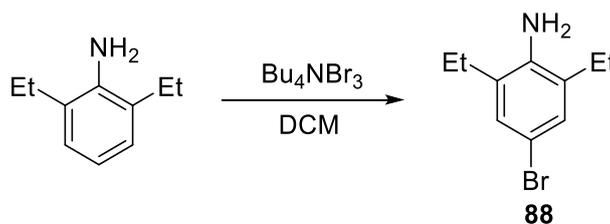
<sup>27</sup> Información suplementaria de: Falk, A.; Göderz, A.-L.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1576-1580.

5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-dicarboxilato de dimetilo (**5**) disueltos en 2 ml de THF seco. Finalizado el agregado la solución se refluxó durante 2,5 horas y luego se continuó a temperatura ambiente durante toda la noche.

Finalmente la mezcla de reacción se trató con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Las fases se separaron y la acuosa fue extraída con MTBE (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el solvente mediante evaporador rotatorio.

El producto **81** se purificó por medio de cromatografía en columna de sílica gel (ciclohexano/AcOEt 90: 10), rindiendo 706 mg (57%), como un sólido amarillo pálido,  $[\alpha]_D^{20} = +37,8$  (C= 0,8 CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,93 (4H, m, Ar-H), 7,73 (16H, m, Ar-H), 7,51 (6H, m, Ar-H), 7,40 (16H, m, Ar-H), 5,07 (2H, s, 2 x CH), 4,21 (2H, s, OH), 1,09 (6H, s, 2 x CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 146,66; 143,75; 141,54; 141,18; 141,08; 140,86; 128,77; 128,72; 127,33; 127,26; 126,35; 125,66; 125,41; 110,08; 81,72; 78,61; 26,93.

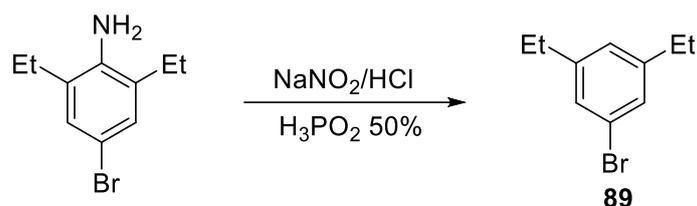
#### 4.2.41. 2,6-dietil-4-bromoanilina (**88**)<sup>28</sup>



En un balón de dos bocas adaptado con ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de argón se colocaron 1,49 g (1,64 ml, 10 mmol) de 2,6-dietilanilina disueltos en 20 ml de DCM seco. Sobre esta solución se agregaron rápidamente desde la ampolla igualadora 4,82 g (10 mmol) de Bu<sub>4</sub>NBr<sub>3</sub> disueltos en 25 ml de DCM. Finalizado el agregado se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Transcurrido este tiempo, la mezcla de reacción se lavó con 20 ml de una solución 0,5 M de NaOH y agua (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó con MgSO<sub>4</sub> y luego el solvente se evaporó a presión reducida obteniéndose 2,03 g (8,9 mmol, 87 %) del producto **88** como un óleo rojizo el cual fue utilizado en el siguiente paso de reacción sin purificaciones adicionales. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,28 (1H, s, Ar-H), 7,09 (1H, s, Ar-H), 2,53 (4H, m, 2 x CH<sub>3</sub>), 1,70 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 1,26 (6H, t, 2 x CH<sub>2</sub>).

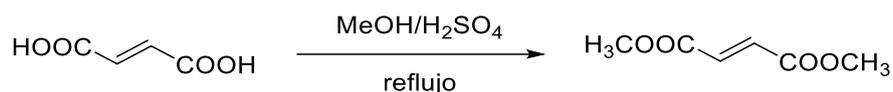
#### 4.2.42. 3,5-dietil-bromobenceno (**89**)<sup>28</sup>

<sup>28</sup> Diemer, V.; Chaumeil, H.; Defoin, A.; Fort, A.; Boeglin, A.; Carré, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2727-2738.



En un balón de dos bocas adaptado con ampolla igualadora de presiones y agitador magnético, se colocaron 3,24 g (14,1 mmol) de 2,6-dietil-4-bromoanilina y 48 ml de HCl 2 M. La mezcla se enfrió a 0° C y se agregó lentamente por medio de la ampolla igualadora 2,41 g (34,9 mmol) de NaNO<sub>2</sub> en 24 ml de agua. Finalizado el agregado la mezcla de reacción se agitó durante otros 30 minutos a 0 °C, y luego, manteniendo la temperatura, se agregaron 8 ml (4 g; 60 mmol) de una solución de H<sub>3</sub>PO<sub>2</sub> al 50% en agua. La agitación se continuó a 0° C durante otras 6 horas y luego a temperatura ambiente durante 24 horas. Transcurrido este tiempo se agregaron 100 ml de MTBE. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con MTBE (2 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida mediante evaporador rotatorio. El producto **89** se purificó por medio de cromatografía en columna de sílica gel (ciclohexano/AcOEt 80:20) obteniéndose 1,45 g (6,8 mmol, 48 %) como un óleo rojizo. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,19 (2H, s, Ar-H), 6,97 (1H, s, Ar-H), 2,63 (4H, m, 2 x CH<sub>2</sub>), 1,24 (6H, t, 2 x CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 146,37; 142,15; 128,18; 126,34; 28,59; 15,43.

#### 4.2.43. Fumarato de dimetilo <sup>29</sup>



En un balón de dos bocas equipado con refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se colocaron 4 g (34 mmol) de ácido fumárico; 5,6 ml (4,4 g, 137 mmol) de metanol y 0,28 ml de ácido sulfúrico 98%. La reacción se reflujo durante 21 horas.

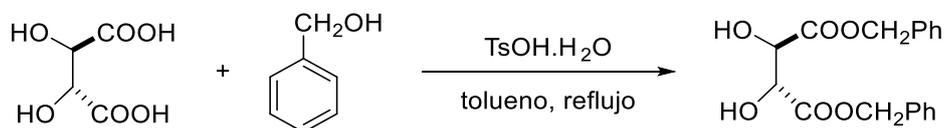
Luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió la mezcla de reacción sobre agua. Se separaron las fases y la orgánica se lavó con agua, solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y agua nuevamente. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida.

Se obtuvieron 3,26 g (22 mmol, 66%) de fumarato de dimetilo como un sólido blanco, p.f: 98-100 °C, el cual se utilizó sin purificaciones adicionales. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ

<sup>29</sup> Vogel, A. "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", 4<sup>ta</sup> ed. Longman Inc. Nueva York: 1978.

6,79 (2H, s, 2 x CH), 3,74 (6H, s, 2 x CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166,33; 133,37; 52,27.

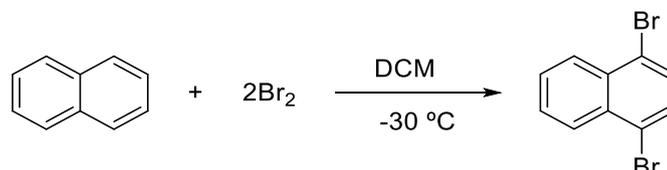
#### 4.2.44. L-tartrato de dibencilo <sup>30</sup>



En un balón de dos bocas adaptado con refrigerante a reflujo, trampa de agua y agitador magnético, se colocaron 10 g (66 mmol) de ácido-L-tartárico, 34 ml (330 mmol) de alcohol bencílico, 172 mg (1 mmol) de ácido *p*-toluensulfónico monohidratado y 40 ml de tolueno. La mezcla de reacción se refujo durante 10 hs.

El solvente se evaporó a presión reducida, y a la mezcla obtenida se la trató con 420 ml de una solución 1:1 de hexano: éter etílico. Luego de filtrar por Büchner se obtuvieron 14,36 g (43,4 mmol, 65%) de L-tartrato de dibencilo como un sólido blanco, p.f: 48-50 °C. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,39 (10H, s, Ar-H), 5,30 (4H, d, 2 x CH<sub>2</sub>), 4,64 (2H, s, 2 x CH), 3,20 (2H, s, 2 x OH). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 171,38; 134,78; 128,69; 128,41; 72,12; 68,08.

#### 4.2.45. 1,4-dibromonaftaleno <sup>31</sup>



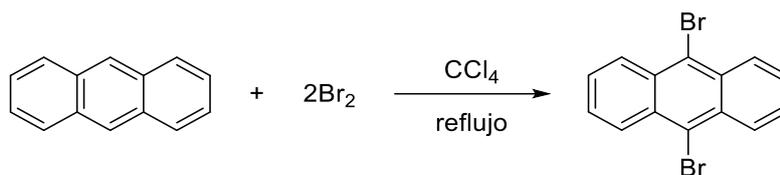
En un balón de dos bocas equipado con ampolla igualadora de presiones, refrigerante a reflujo, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón, se agregaron 3 g (23,4 mmol) de naftaleno y 10 ml de diclorometano seco. La mezcla se enfrió a -30° C y se agregó gota a gota desde la ampolla una solución e 2,56 ml (7,49 g, 46,8 mmol) de bromo en 15 ml de diclorometano. La reacción se dejó en agitación y oscuridad durante 3 días. Luego se evaporó el solvente a presión reducida, obteniéndose un sólido de color anaranjado.

El residuo se recristalizó con una solución 1:4 DCM-éter de petróleo (30-60), obteniéndose 3,1 g (10, 8 mmol, 46%) de 1,4-dibromonaftaleno como un sólido blanco. P.f: 78-79 °C.

<sup>30</sup> Furuta, K.; Gao, Q.-Z.; Yamamoto, H. *Org. Synth.* **1998**, Coll. Vol. 9, 722-726.

<sup>31</sup> Cakman, O.; Akar, K. B.; Kaplan, N. *Arkivoc* **2012**, 274-281.

#### 4.2.46. 9,10-dibromoantraceno <sup>32</sup>

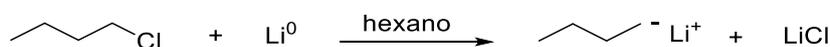


En un balón de dos bocas equipado con ampolla igualadora de presiones, refrigerante a reflujo y provisto de agitación magnética, se agregaron 1 g (5,6 mmol) de antraceno y 10 ml de CCl<sub>4</sub>. El balón se reacción se sumergió en un baño de hielo y sal, y se agregó lentamente desde ampolla 0,71 ml (2,23 g, 13,95 mmol) de bromo. Finalizado el agregado, se dejó llegar a temperatura ambiente. Luego se calentó a ebullición durante una hora. Transcurrido este tiempo se dejó llegar a temperatura ambiente nuevamente y se dejó en reposo sin agitación hasta el día siguiente.

El sólido formado se filtró y lavó con cuatro porciones de 5 ml de CCl<sub>4</sub> frío, obteniéndose 2,8 g (8,3 mmol, 73%) de 9,10-dibromoantraceno como un sólido amarillo; p.f: 220-221 °C.

### 4.3. Síntesis de Compuestos Organometálicos.

#### 4.3.1. *n*-Butillitio <sup>33</sup>



En un tubo Schlenk adaptado con una ampolla igualadora de presiones, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón, se colocaron 940 mg (144 mmol) de litio metálico y 18,3 ml de hexano seco. En la ampolla igualadora se colocaron 6,8 ml (6,1 g, 65,6 mmol) de 1-clorobutano y 6,7 ml de hexano seco.

La solución se llevó a 50 °C y a esta temperatura se agregó gota a gota el 1-clorobutano en hexano. Finalizado el agregado, la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 2 horas. Luego se dejó enfriar y se apagó la agitación magnética para que las sales generadas decanten. La solución se dejó en reposo hasta el día siguiente y luego se procedió a su titulación, aplicando la técnica de la doble titulación de Gilman: 1 ml de solución de *n*-butillitio se agregó sobre agua y se tituló con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N. Otra alícuota se trató con 1,2-dibromoetano, se hidrolizó con agua y se tituló con ácido clorhídrico 0,1N. La diferencia entre ambas titulaciones permitió calcular la

<sup>32</sup> Heilbron, I. M.; Heaton, J. S. *Org. Synth.* **1923**, *Coll. Vol. 1*, 207-208.

<sup>33</sup> Adaptada de: Bryce-Smith, D.; Turner, E. E. *J. Chem. Soc.* **1953**, 861-867.

concentración de *n*-butyllitio.<sup>34</sup> Este reactivo fue preparado en varias oportunidades durante el transcurso de la presente Tesis y la concentración obtenida del mismo varió entre 1,8 a 2,2 M.

#### 4.3.2. Diisopropilamido de litio

##### Método A <sup>35</sup>



En un tubo Schlenk, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón, se agregaron 0,84 ml (607 mg, 6 mmol) de diisopropilamina (recientemente destilada desde sodio bajo atmósfera inerte) y 1 ml de THF seco. La solución se enfrió a 0 °C y se agregaron 3,3 ml de BuLi 1,8 M.

La mezcla de reacción se agitó a 0° durante 30 minutos. La solución obtenida fue incolora o, en algunos casos presentó una coloración amarilla muy clara. Se debe tener en cuenta que si las soluciones de LDA son muy coloreadas deben descartarse. El rendimiento de LDA calculado es del 91% y debe emplearse inmediatamente.

##### Método B <sup>36</sup>



En un balón de dos bocas, al cual se le adaptó un globo con Ar, se agregaron 236 mg (0,32 ml; 2,3 mmol) de diisopropilamina recientemente destilada, 212 mg (0,24 ml; 2,3 mmol) de 1-clorobutano, 31 mg (4,6 mmol) de litio metálico y 2 ml de THF. El balón de reacción se sumergió en un baño sonicador, manteniendo la temperatura por debajo de los 15 °C. La mezcla de reacción se sonicó durante dos horas, tiempo tras el cual el litio se consumió completamente, quedando en el balón de reacción una solución amarillo claro. El rendimiento de LDA calculado es del 91% y debe emplearse inmediatamente.

#### 4.3.3. Trifenilestannillitio

<sup>34</sup> Gilman, H.; Cartledge, K. *J. Organomet. Chem.* **1964**, 2, 447-454.

<sup>35</sup> Connil, M. F.; Jousseume, B.; Noiret, N.; Pereyre, M. *Organometallics* **1994**, 13, 24-25.

<sup>36</sup> Einhorn, J.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4124-4125.



### Método A <sup>37</sup>

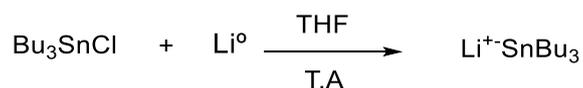
En un balón de dos bocas adaptado con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de argón se agregaron 410 mg (60 mmol) de Li<sup>0</sup> y 12 ml de THF seco. Desde ampolla igualadora se agregó lentamente 2,3 g (6 mmol) de cloruro de trifenilestaño disueltos en 8 ml de THF. La reacción es exotérmica y rápidamente toma una coloración verde. Sin embargo, tras 15 minutos el calentamiento cesa y no se observan más cambios en la coloración por lo que se le agrega un baño de silicona y se calienta suavemente a 50-75 °C durante 1 hora, el color de la solución va aumentando hasta llegar a marrón muy oscuro.

El anión no se tituló, los cálculos fueron realizados considerando que el rendimiento del mismo sería de un 80%.

### Método B

En un balón de dos bocas provisto de ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de argón se agregaron 379 mg (55 mmol) de Li<sup>0</sup> y 2,14 g (5,5 mmol) de cloruro de trifenilestaño. La mezcla se agitó mientras se agregaba desde ampolla igualadora 7,5 ml de THF seco. Tras agregar las primeras gotas del solvente se observa que la reacción desprende calor y se pone verde hasta tomar un color marrón muy oscuro sin necesidad de someterla a un calentamiento externo. La solución se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. El anión obtenido no fue titulado. Se consideró que su rendimiento fue del 80%.

### 4.3.4. Tributilestannililitio <sup>38</sup>



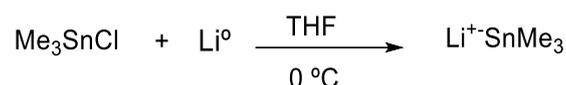
En un balón de dos bocas provisto de ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de argón se agregaron 83 mg (12,1 mmol) de Li<sup>0</sup> y 0,33 ml (394 mg, 1,2 mmol) de cloruro de tributil estaño. La mezcla se agitó y se agregó 2 ml de THF

<sup>37</sup> Tamborski, C.; Ford, F.E.; Soloski, E. J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 181-184.

<sup>38</sup> Tamborski, C.; Ford, F. E; Soloski, E. J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 237-239

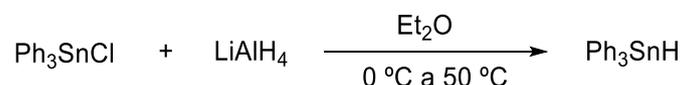
seco. La reacción fue exotérmica y rápidamente se puso turbia. Luego de 15 minutos comenzó a tomar una coloración verdosa. Se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El anión no se tituló, los cálculos fueron realizados considerando que el rendimiento del mismo sería del 80%.

#### 4.3.5. Trimetilestannillitio <sup>38</sup>



En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de argón, se colocaron 280 mg (40 mmol) de  $\text{Li}^0$  y 5 ml de THF seco. El balón de reacción se sumergió en un baño de hielo para llevar a 0 °C. Se dejó en agitación a esa temperatura durante 10 minutos, y luego se agregó gota a gota una solución de cloruro de trimetilestaño disueltos en 5 ml de THF seco. La solución color verde oscuro se dejó en agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Se estimó que el rendimiento del anión fue del 80%.

#### 4.3.6. Hidruro de trifenil estaño <sup>39</sup>



En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, ampolla igualadora de presiones, refrigerante a reflujo y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 740 mg (19,5 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  y 30 ml de éter seco. La reacción se llevó a 0 °C con baño de hielo y se agregó desde la ampolla igualadora 5 g (13 mmol) de cloruro de trifenil estaño disueltos en 60 ml de éter.

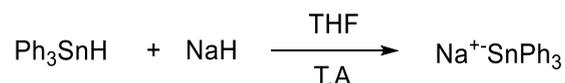
Finalizado el agregado se retiró el baño de hielo y la reacción se calentó a 50 °C durante 2 horas. La finalización de la reacción se comprobó mediante TLC e IR.

La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se agregó sobre esta 1,75 ml de agua y 35 ml de solución de tartrato de sodio y potasio al 20%. La fase orgánica se trasvasó a otro balón con una pipeta. Se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se volvió a trasvasar. Todas estas operaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte. Finalmente el solvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvieron así 3,87 g (11 mmol, 85%) de

<sup>39</sup> Buschhaus, H. U.; Lehnig, M.; Neumann, W. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 129-130.

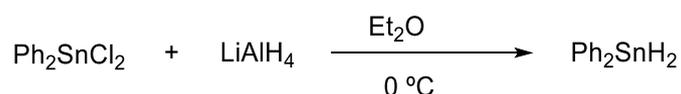
hidruro de trifenil estaño como un sólido blanco de bajo punto de fusión (28 °C). El compuesto se conservó en heladera bajo atmósfera inerte hasta su uso. En estas condiciones el compuesto se solidifica y puede ser mantenido durante semanas.  $^{119}\text{Sn-RMN}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  -162 ppm. IR: 1838  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 4.3.7. Trifenilestannil sodio <sup>40</sup>



En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, ampolla igualadora de presiones, bajo atmósfera de nitrógeno y aislado de la luz, fueron colocados 190 mg (4,7 mmol) de NaH (80%). El reactivo se lavó en el mismo balón de reacción con THF (3 x 5 ml). Una vez realizados los lavados, se adicionaron al balón 5 ml de THF seco y se agregó mediante ampolla igualadora 1 ml (1,39 g; 3,9 mmol) de hidruro de trifenilestaño en 5 ml de THF. La solución amarilla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Luego de este tiempo el IR mostró que ya no había hidruro de trifenil estaño en el medio de reacción. El anión obtenido no fue titulado, se calculó que su rendimiento sería del 80%.

#### 4.3.8. Dihidruro de difenilestaño

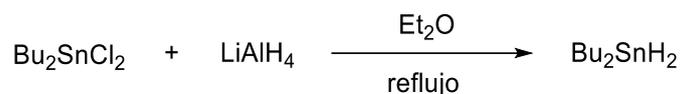


En un balón de dos bocas adaptado con ampolla igualadora de presiones, agitación magnética y bajo atmósfera de argón, se agregaron 340 mg (9 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  junto con 7 ml de éter etílico seco. El balón de reacción se llevó a 0° C y desde la ampolla igualadora se agregaron 2,06 g (6 mmol) de  $\text{Ph}_2\text{SnCl}_2$ . La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante media hora, constatando por IR la completa formación de  $\text{Ph}_2\text{SnH}_2$ .

La reacción se descompuso mediante el agregado de 10 ml de agua. La fase acuosa fue extraída del balón usando una pipeta y se agregó cloruro de calcio anhidro. La fase orgánica se transfirió a otro balón de dos bocas que se encontraba bajo flujo de nitrógeno. Este flujo junto con la agitación magnética promovió la evaporación del éter. Se obtuvieron así 1,48 g (5,3 mmol, 90%) de dihidruro de difenilestaño.  $^{119}\text{Sn-RMN}$  ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ):  $\delta$  -233 ppm. IR: 1856  $\text{cm}^{-1}$

<sup>40</sup> Podestá, J. C.; Chopa, A. B.; Giagante, N. N.; Zuñiga, A. E. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *494*, 5-10.

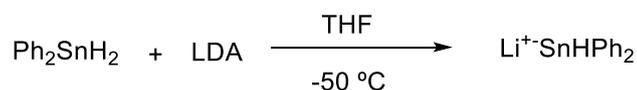
#### 4.3.9. Dihidruo de dibutilestaño <sup>41</sup>



En un balón de dos bocas, provisto de ampolla igualadora, agitación magnética y bajo atmósfera de argón se agregaron 151 mg (4 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> junto con 5 ml de éter etílico seco. Desde ampolla igualadora se agregaron 1 g (3,3 mmol) de Bu<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub> disueltos en 10 ml de éter. La reacción se reflujo durante 3 horas verificándose la completa formación de Bu<sub>2</sub>SnH<sub>2</sub> por IR.

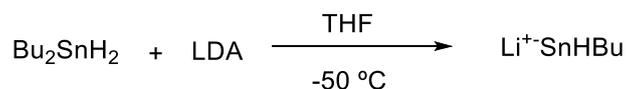
El balón de reacción se enfrió a 0° C con baño de hielo y se le agregó 5 ml de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La fase acuosa se extrajo del balón de reacción con una pipeta y se agregó cloruro de calcio anhidro. La fase orgánica se trasvasó a otro balón de dos bocas que se encontraba bajo flujo de nitrógeno. Dicho flujo y la agitación magnética promovieron la evaporación del éter. De esta forma se obtuvo un líquido incoloro opalescente (81 mg, 0,34 mmol, 70%) correspondiente a dihidruo de dibutilestaño que no fue necesario purificarlo por destilación. <sup>119</sup>Sn-RMN (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>): δ -202 ppm. IR: 1835 cm<sup>-1</sup>.

#### 4.3.10. Hidrodifenilestannillitio



En el tubo Schlenk donde previamente se sintetizó LDA de acuerdo a lo descrito en el apartado 4.3.2, se agregó a -50 °C lentamente a través de una jeringa 500 mg de dihidruo de difenilestaño. Finalizado el agregado la solución tomó una coloración amarillo oro. La mezcla de reacción se mantiene en agitación a -50 °C durante 30 minutos tras los cuales se observa por espectroscopía IR la ausencia de la banda Sn-H correspondiente al Ph<sub>2</sub>SnH<sub>2</sub>. El anión hidrodifenilestannillitio fue utilizado inmediatamente.

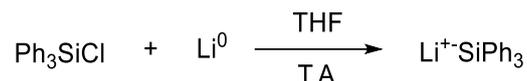
#### 4.3.11. Hidrodibutilestannillitio



<sup>41</sup> Sawyer, A. K.; Kuivila, H. G. *Chem. Ind.*, Londres: **1961**, p. 260.

Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado anterior, se agregaron sobre la solución de LDA recientemente preparada 350 mg de dihidruro de dibutilestaño. Esta solución también tomó una coloración amarillo oro y luego de 30 minutos en agitación a  $-50^{\circ}\text{C}$  se observa por espectroscopía IR ausencia de la banda Sn-H correspondiente al dihidruro. El anión hidrodibutillitio fue utilizado inmediatamente.

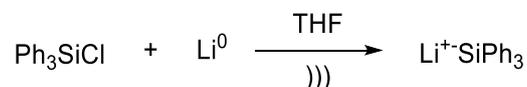
#### 4.3.12. Trifenilsilillitio



#### Método A <sup>42</sup>

En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de argón se colocaron 27 mg (4 mmol) de  $\text{Li}^0$  y 150 mg (1 mmol) de  $(\text{Ph})_3\text{SiCl}$ . Con agitación constante se agregó a la mezcla desde la ampolla igualadora 2 ml de THF seco. Inmediatamente la reacción tomó una coloración blanca debido a la formación del disilano. A los pocos minutos la reacción comenzó a tomar una coloración roja. La intensidad de este color fue aumentando a medida que la reacción avanzaba hasta llegar a una coloración bordó intensa. La solución se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante tres horas. Luego se cortó la agitación y se dejó que decanten las sales antes de utilizarse. Este anión no fue titulado, se consideró que su rendimiento sería del 80%.

#### Método B

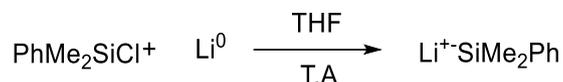


En un balón de dos bocas bajo atmósfera de Ar se colocaron 34 mg (5 mmol) de  $\text{Li}^0$  en 2 ml de THF seco. El balón de reacción se llevó al sonicador y, una vez comenzada la sonicación se agregó con jeringa 295 mg (1 mmol) de  $\text{Ph}_3\text{SiCl}$ . Tras 10 minutos la reacción se pone turbia y tras 1 hora de reacción toma una coloración marrón clara que fue aumentando su intensidad hasta llegar a ser marrón oscuro. La sonicación se mantuvo

<sup>42</sup> George, M. V.; Peterson, D. J.; Gilman, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 403-406.

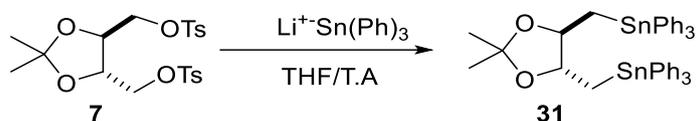
durante una hora más luego de que la solución tomó una coloración intensa. El anión no fue titulado, se consideró que su rendimiento sería del 80%.

#### 4.3.13. Fenildimetilsilillitio <sup>42</sup>



En un balón de dos bocas, provisto de agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de argón, se colocaron 30 mg (4,3 mmol) de litio metálico. Sobre este se agregó lentamente desde la ampolla igualadora una solución de 0,17 ml (170 mg, 1 mmol) de PhMe<sub>2</sub>SiCl en 3 ml de THF seco. Luego de 15 minutos la solución se pone color amarillo e inmediatamente comienza a adquirir una coloración más oscura hasta tornarse bordó. Luego se mantuvo la agitación a temperatura ambiente durante tres horas más. Finalmente se apagó el agitador y se dejó que decanten las sales antes de titular de acuerdo al método reportado en bibliografía.<sup>43</sup> El título obtenido fue de 0,8M.

#### 4.3.14. (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bis-trifenilestannano (31) <sup>44</sup>



En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de argón se agregaron 1,49 g (4,2 mmol) de trifenilestannil litio. Desde la ampolla igualadora se agregó lentamente 500 mg (1,06 mmol) de ((4*S*,5*S*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-diil)bis(metilen) bis(-*p*-toluensulfonato) en 7 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, tras los cuales se agregaron 5 ml de solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con 3 porciones de 5 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y secadas con MgSO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida mediante evaporador rotatorio.

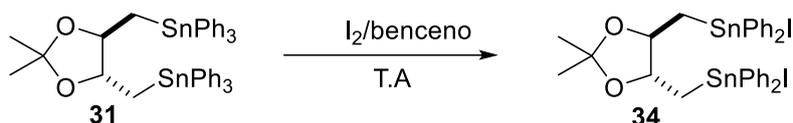
El tratamiento con etanol caliente permitió obtener 501 mg (0,6 mmol, 57%) de (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bis-trifenilestannano como un sólido blanco, p.f: 102 -104 °C, [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = -27,5 (C= 0,12 CHCl<sub>3</sub>). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,47 (12H, m, Ar-H),

<sup>43</sup> Fleming, I.; Roberts, R. S.; Smith, S. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 9395-9396.

<sup>44</sup> Tamborski, C.; Ford, F. E.; Lehn, W. L.; Moore, G. J.; Soloski, E. J. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 619-621.

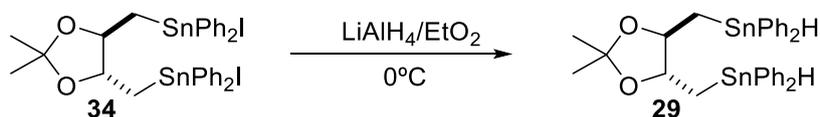
7,26 (18H, m, Ar-H), 3,81 (2H, t, CH); 1,6 (4H, dd, CH<sub>2</sub>); 1,08 (6H, s, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137,46 (<sup>1</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 511,5); 135,36 (<sup>3</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 36,96); 126,58 (<sup>2</sup>J<sub>Sn-C</sub>=50,85); 105,31; 80,82 (<sup>2</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 54,90; <sup>3</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 30,31 CH); 25,63; 12,84 (<sup>1</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 377,72 CH<sub>2</sub>). <sup>119</sup>Sn-RMN: (111,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -107,33.

#### 4.3.15. (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bis-iododifenilestannano (34)<sup>45</sup>



En un balón de 2 bocas adaptado con ampolla igualadora de presiones, agitador magnético, bajo atmósfera de argón y aislado de la luz, se agregaron 740 mg (0,89 mmol) de (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bis-trifenilestannano en 10 ml de benceno seco. Se agregó desde la ampolla igualadora 453 mg (1,78 mmol) de I<sub>2</sub> en 20 ml de benceno seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se evaporó el solvente a presión reducida con evaporador rotatorio. Al producto obtenido se le hicieron lavados con hexano a fin de eliminar al iodobenceno formado. Dichos lavados permitieron la purificación de (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bis-iododifenilestannano, obteniéndose 740 mg (0,79 mmol, 89,%) como un sólido amarillo claro; p.f= 109-111°C. [α]<sub>D</sub><sup>22</sup>= -18,75 (C= 0,4 acetona). <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, acetona): δ 7,59 (8H, m, Ar-H); 7,29 (12H, m, Ar-H); 4,14 (2H, t, <sup>3</sup>J<sub>Sn-H</sub>= 43,72, 2 x CH); 2,21 (4H, dd, 2 x CH<sub>2</sub>); 1,01 (6H, s, 2 x CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, acetona): δ 138,28 (<sup>1</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 570,73); 136,12 (<sup>2</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 49,24); 129,73 (<sup>3</sup>J<sub>Sn-C</sub>=13,76); 107,83; 81,17 (<sup>2</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 62,84; <sup>3</sup>J<sub>Sn-C</sub>=41,10 CH); 26,29; 21,62 (<sup>1</sup>J<sub>Sn-C</sub>= 414,23 CH<sub>2</sub>). <sup>119</sup>Sn-RMN: (111,8 MHz, acetona): δ - 86,55.

#### 4.3.16. (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bis-hidro-difenilestannano (29)



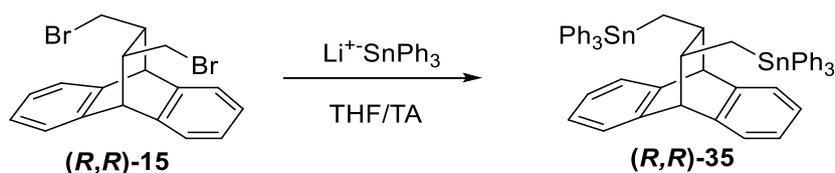
En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de nitrógeno se agregaron 87 mg (2,3 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> en 3,5 ml de éter etílico seco. Se enfrió a 0 °C con un baño de hielo y se agregó gota a gota desde la ampolla igualadora 1,07g (1,15 mmol) de (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-

<sup>45</sup> Clive, D. L. J.; Wang, J. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 1192-1198.

bis-iododifenilestannano en 11 ml de éter seco. Transcurridos 30 minutos se agregó la menor cantidad posible de una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . La fase orgánica se trasvasó a otro balón y se agregó  $\text{CaCl}_2$  anhidro. La solución se trasvasó nuevamente a otro balón y se evaporó el solvente. Todos estos procedimientos fueron realizados bajo atmósfera inerte.

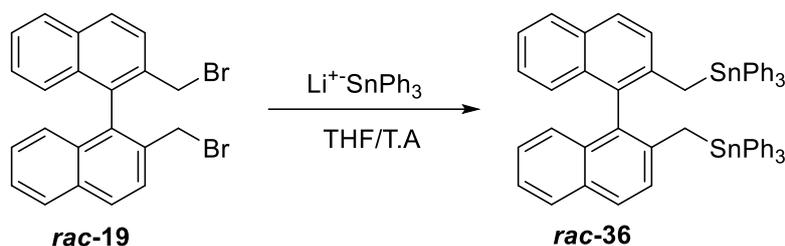
Se purificó el producto por medio de una cromatografía flash en columna de sílica gel (hexano-AcOEt 98:2), obteniéndose 350 mg (0,5 mmol, 45%) de (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bis-hidrodifenilestannano como un óleo,  $[\alpha]_D^{22} = -29,5$  (C= 0,2 acetona). **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz, benceno):  $\delta$  7,64-7,58 (8H, m, Ar-H); 7,22-7,16 (12H, m, Ar-H); 6,48 (s, 2H,  $^1J_{\text{Sn-H}} = 1893,64$ , SnH); 3,79 (t, 2H,  $^3J_{\text{Sn-H}} = 24,33$ ); 1,39 (4H, d, 2 x  $\text{CH}_2$ ); 1,28 (s, 6H) **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz, benceno):  $\delta$  137,28; 137,20; 128,72; 128,68; 128,34; 128,31; 106,9; 81,14 ( $^2J_{\text{Sn-C}} = 51,95$ ;  $^3J_{\text{Sn-C}} = 33,52$  CH); 26,18; 12,32 ( $^1J_{\text{Sn-C}} = 382,46$  CH<sub>2</sub>). **<sup>119</sup>Sn-RMN**: (111,8 MHz, benceno):  $\delta - 149,56$ .

#### 4.3.17. (11*R*,12*R*)- y (11*S*,12*S*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetilen-bis-trifenil estannano ((*R,R*)-35 y (*S,S*)-35) <sup>44</sup>

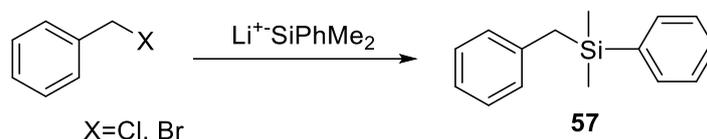


En un balón de dos bocas bajo atmósfera de argón, se colocaron 158 mg (1,26 mmol) de anión de trifenilestannillitio. Sobre este, con agitación vigorosa, se agregaron a través de jeringa 100 mg (0,25 mmol) de (11*R*,12*R*)-11,12-bis-bromometil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno disueltos en 2 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Transcurrido este tiempo, se le agregó 2 ml de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se separaron las fases y a la fase acuosa se le realizaron extracciones con DCM (3 X 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con  $\text{MgSO}_4$  anhidro. Luego se filtró y evaporó el solvente. El producto se obtuvo junto hexafenildiestannano, del cual no pudo ser separado.

El mismo procedimiento se realizó a partir del (11*S*,12*S*)-11,12-bis-bromometil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno, rindiendo (11*S*,12*S*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetilen-bis-trifenil estannano junto con hexafenildiestannano. El compuesto de interés, cuyas características espectroscópicas coinciden con el enantiómero (*R,R*), no pudo ser purificado y aislado del diestannano. **<sup>1</sup>H-RMN** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3,78 (2H, s, 2 x CH); 1,80 (2H, m, 2 x CH); 1,52 (4H, m, 2 x  $\text{CH}_2$ ). **<sup>13</sup>C-RMN** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  138,05-124,16; 50,58; 48,15; 17,16 **<sup>119</sup>Sn-RMN**: (111,8 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta - 110, 74$ .

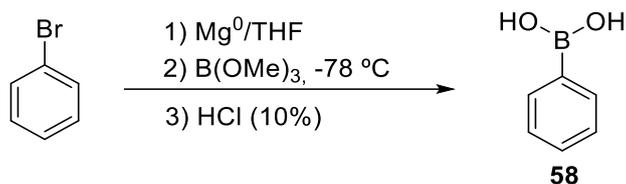
4.3.18. 1,1'-binaftil-2,2'-dimetilen-bis-trifenilestannano (*rac*-36) <sup>44</sup>

Siguiendo el procedimiento descrito en el apartado anterior, en un balón de dos bocas provisto de atmósfera de argón se colocaron 0,856 mg (2,4 mmol) del anión de trifenilestannillitio. Sobre este se agregaron 300 mg (0,68 mmol) de 2,2'-bis(bromometil)-1,1'-binaftaleno en 2 ml de THF seco. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante dos horas. Luego de procesar la reacción se obtuvo el compuesto 1,1'-binaftil-2,2'-dimetilen-bis-trifenilestannano, el cual no pudo ser separado del hexafenildiestannano generado durante el transcurso de la reacción. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,61-6,99 (m, Ar-H), 2,49 (4H, s, <sup>2</sup>J<sub>(H-Sn)</sub>: 69,71). <sup>3</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 137,81-123,19; 29,63 <sup>119</sup>Sn-RMN: (111,8 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ - 115,58.

4.3.19. Bencildimetilfenilsilano (57) <sup>46</sup>

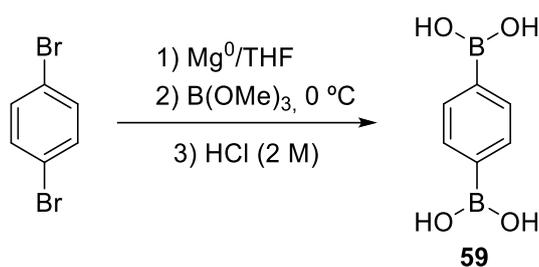
En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de argón, se colocaron 156 mg (1,1 mmol) de fenildimetilsilillitio. Sobre este se agregó desde la ampolla igualadora gota a gota 1 mmol de cloruro de bencilo o 1 mmol de bromuro de bencilo junto con 3 ml de THF seco. Finalizado el agregado las reacciones se mantuvieron en agitación a temperatura ambiente durante cuarenta minutos, evidenciándose su finalización por TLC. Luego se agregaron 2 ml de agua. Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con pentano (2 x 5 ml). El producto se obtuvo en ambos casos con un 90% de rendimiento (calculado por <sup>1</sup>H-RMN) y no se le realizaron posteriores purificaciones. <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,63-7,51 (m, Ar-H), 2,54 (s, CH<sub>2</sub>), 0,49 (m 2 x CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-RMN (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 131,62; 131,46; 126,81; 126,20; 126,07; 125,88; 125,49; 121,87; 23,96; -6,11.

<sup>46</sup> Hayashi, T.; Okamoto, Y.; Kumada, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1072-1073.

4.3.20. Ácido fenilborónico (58) <sup>47</sup>

En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de argón, se colocaron 1,46 g (60 mmol) de  $\text{Mg}^0$  y 10 ml de THF seco. A través de la ampolla igualadora se agregaron lentamente 9,4 g (60 mmol) de bromobenceno disueltos en 30 ml de THF. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una hora y luego se dejó llegar a temperatura ambiente.

Posteriormente, el balón de reacción se enfrió a  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  y se adicionó una solución de 6,2 g (60 mmol) de trimetilborato en 24 ml de THF. La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego se acidificó por el agregado de 20 ml de una solución de HCl al 10%. El crudo de reacción se extrajo con éter etílico (3 x 100 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se filtró. El solvente orgánico se removió a presión reducida con evaporador rotatorio. La purificación del producto por medio de recristalización en agua permitió la obtención de 5,11 g (42 mmol, 70%) de ácido fenilborónico como un sólido blanco. P.f.:  $216\text{-}218\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $^{11}\text{B}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9,3 ppm.

4.3.21. Ácido 1,4-fenildiborónico (59) <sup>48</sup>

En un balón de dos bocas, provisto de agitador magnético, refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de argón, se colocaron 1,06 g (43,6 mmol) de magnesio en virutas, 10 ml de THF seco y gotas de 1,2-dibromoetano. Desde la ampolla

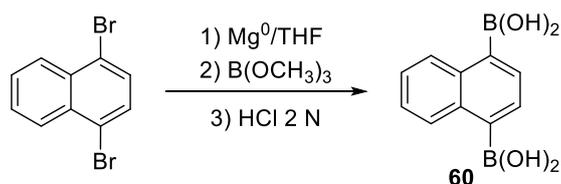
<sup>47</sup> Zhu, T.; He, G.; Chang, J.; Zhao, D.; Zhu, X.; Zhu, H. *Dyes Pigm.* **2012**, *95*, 679-688.

<sup>48</sup> Lemonnier, J. F.; Guénée, L.; Beuchat, C.; Wesolowski, T. A.; Mukherjee, P.; Waldeck, D. H.; Gogick, K. A.; Petoud, S.; Pigué, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16219-16234.

igualadora se agregó lentamente una solución de 4,72 g (20 mmol) de 1,4-dibromobenceno en 20 ml de THF. Finalizado el agregado la reacción se calentó a reflujo durante seis horas.

La solución turbia y grisácea obtenida se dejó llegar a temperatura ambiente. Luego se llevó a 0 °C y se agregó 5 ml (4,66 g; 44,8 mmol) de trimetil borato disueltos en 10 ml de THF. La reacción se calentó a reflujo por dos horas y se dejó llegar a temperatura ambiente. El bruto de reacción obtenido se vertió sobre 200 ml de una solución de HCl 2 M y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A continuación, se hicieron extracciones con acetato de etilo (4 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida mediante evaporador rotatorio. Finalmente el producto se purificó por recristalización en agua. Se obtuvieron 1,15 g (6,9 mmol, 35%) de ácido 1,4-fenildiborónico como un sólido blanco cuyo punto de fusión es mayor a los 300 °C. <sup>11</sup>B (MeOD): δ 28,25 ppm.

#### 4.3.22. Ácido 1,4-naftalendiborónico (60)<sup>49</sup>



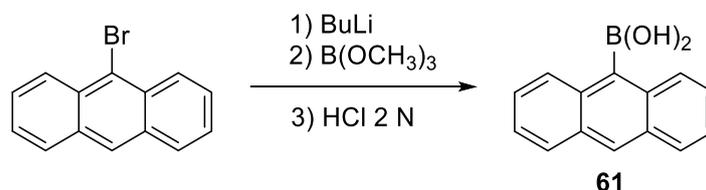
En un balón de dos bocas adaptado con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se colocaron 1,27 g (52 mmol) de Mg<sup>0</sup>, 10 ml de THF seco y gotas de 1,2-dibromoetano. En la ampolla igualadora se colocó una solución de 5 g (1,17 mmol) de 1,4-dibromo naftaleno disueltos en 40 ml de THF. Se agregaron unas gotas de dicha solución al balón de reacción y una vez iniciada la reacción, se agregó gota a gota el resto de la solución. Luego se reflujo la mezcla de reacción durante 20 horas. La solución del reactivo de Grignard aquí sintetizado tiene el aspecto de un líquido lechoso verde.

La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego de se llevó a -65 °C. A esta temperatura se le agregaron mediante ampolla igualadora y durante un período de 30 minutos, 5,6 ml (5,2 g, 51 mmol) de trimetilborato en 5 ml de THF. Finalmente se dejó llegar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante toda la noche. Se vertió sobre una solución de HCl 2N y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separaron las fases y la orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida mediante evaporador rotatorio, obteniéndose cristales de color

<sup>49</sup> Zhang, F. J.; Cortez, C.; Harvey, R. G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3952-3960.

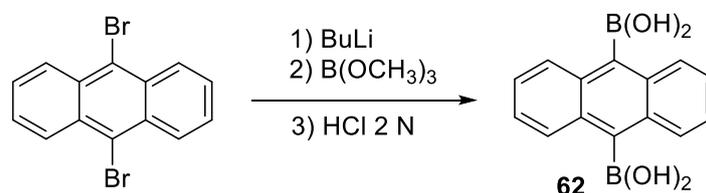
amarillo, los cuales fueron lavados con éter y filtrados por Büchner. De esta forma se obtuvieron 1,1 g (5 mmol, 30%) de ácido 1,4-naftalendiborónico como un sólido blanco cuyo punto de fusión es mayor a los 300 °C.  $^{11}\text{B}$  (DMSO):  $\delta$  19,48 ppm.

#### 4.3.23. Ácido 9-antracenborónico (61)<sup>50</sup>



En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y atmósfera de argón, se agregaron 1,09 g (4,25 mmol) de 9-bromoantraceno y 40 ml de THF seco. El balón de reacción se llevó a una temperatura de -78 °C y se agregó desde la ampolla igualadora 5 ml de una solución de BuLi 1,8 M en hexano. La reacción se mantuvo en agitación a -78 °C durante 3 horas. Luego se agregaron también desde ampolla igualadora de presiones 0,94 ml de  $\text{B(OCH}_3)_3$  (876 mg, 8,5 mmol, solución 1 M). La mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 1 hora. Finalmente se agregaron 30 ml de una solución de HCl 2 M y se agitó a temperatura ambiente durante otra hora. Se separaron las fases y la orgánica se extrajo con éter etílico y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El solvente se evaporó mediante evaporador rotatorio. El residuo se retomó en hexano y  $\text{CCl}_4$ . Los cristales obtenidos se filtraron por Büchner. Se obtuvieron 489 mg (2,2 mmol, 52%) de ácido 9-antracenborónico como un sólido blanco, p.f: 180-183 °C.  $^{11}\text{B}$  (Acetona):  $\delta$  32,5 ppm.

#### 4.3.24. Ácido 9,10-antracendiborónico (62)<sup>50</sup>



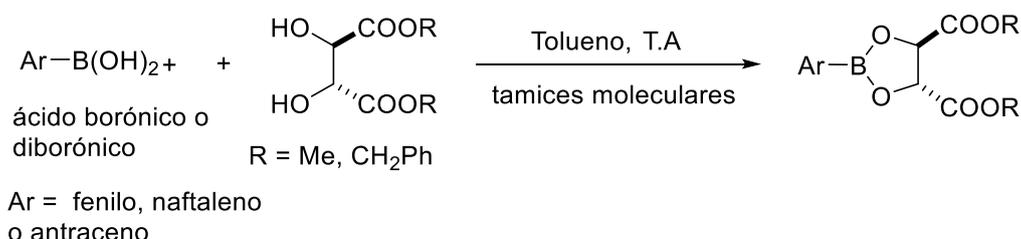
En un balón de dos bocas bajo atmósfera de argón, se colocaron 2,6 g (7,7 mmol) de 9,10-dibromoantraceno y 50 ml de THF seco. La solución se enfrió a -78 °C y se agregó desde amolla igualadora 15 ml de una solución de BuLi 1,8 M en hexano (27 mmol). La

<sup>50</sup> Kim, S.-K.; Yang, B.; Ma, Y.; Li, J.-H.; Park, J.-W. *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 3376-3384.

mezcla de reacción borbóica fue agitada a dicha temperatura durante 3 horas. Finalizado ese tiempo y manteniendo la temperatura se agregaron 2,5 ml (2,39 g, 23 mmol de  $B(OCH_3)_3$  en 23 ml de THF (solución 1 M). Luego, la solución se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante toda la noche. Se agregaron 60 ml de una solución de HCl 2 N, y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se separaron las fases y el solvente fue eliminado a presión reducida. Se obtuvo un óleo rojo, el cual se solubilizó en acetona antes de adicionarle 25 ml de  $CCl_4$ . Esto permitió obtener 600 mg (2,2 mmol, 35%) de ácido 9,10-antracendiborónico como un sólido blanco que fue filtrado por Büchner y cuyo punto de fusión es mayor a 300 °C.  $^{11}B$  (DMSO):  $\delta$  19, 95 ppm.

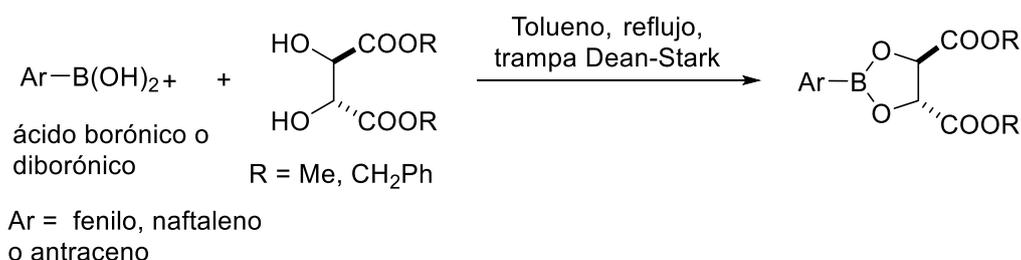
#### 4.3.25. Síntesis de los ésteres borbónicos 63 a 72

##### 4.3.25.1. Procedimiento general, método A



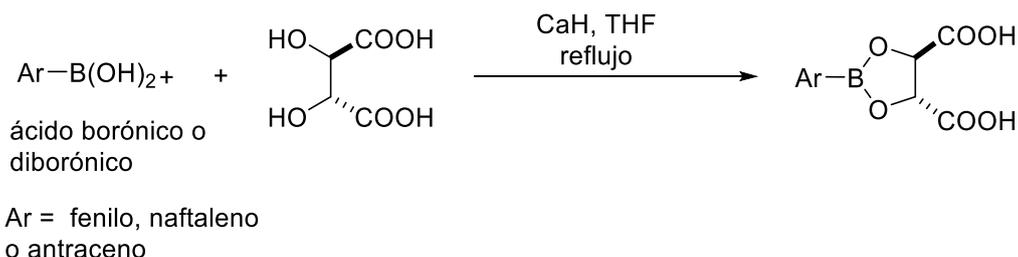
En un balón de dos bocas provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón, se disolvieron 500 mg (4,1 mmol) de ácido fenil borbónico junto con 0,73 g (8,2 mmol) de dimetil-L-tartrato en 35 ml de tolueno seco. Al balón de reacción se le agregaron 6 g de tamices moleculares previamente activados. La reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Transcurrido este tiempo la mezcla de reacción fue filtrada y se evaporó el solvente con evaporador rotatorio.

##### 4.3.25.2. Procedimiento general, método B



En un balón de dos bocas adaptado con una trampa Dean-Stark y refrigerante a reflujo, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón, se disolvieron 500 mg (3 mmol) de ácido 1,4-fenildiborónico y 1,02 g (5,73 mmol) de dimetil-L-tartrato. La mezcla de reacción se reflujo durante un período de 20 horas, tras las cuales se dejó enfriar a temperatura ambiente y se evaporó el solvente a presión reducida en evaporador rotatorio.

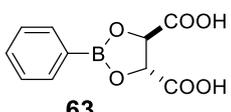
#### 4.3.25.3. Procedimiento general, método C <sup>51</sup>



En un balón de dos bocas adaptado con refrigerante a reflujo, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón, se disolvieron 500 mg (4,1 mmol) de ácido fenilborónico y 550 mg (3,6 mmol) de ácido L-tartárico en 25 ml de THF seco. Sobre la mezcla de reacción se agregaron 309 mg (7,3 mmol) de hidruro de calcio en una porción. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 2 horas. Luego de este tiempo la solución se filtra y se evapora el solvente en evaporador rotatorio.

En la **Tabla 4.1** se muestran las propiedades físicas y espectroscópicas de los compuestos que se obtuvieron de forma pura: ácido (*R,R*)-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano-4,5-dicarboxílico (**63**); (*R,R*)-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano-4,5-dicarboxilato de dimetilo (**64**); (*R,R*)-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano-4,5-dicarboxilato de dibencilo (**65**) y 2,2'-(1,4-fenilen)(4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-bis(1,3,2-dioxaborolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo) (**67**)

**Tabla 4.1.** Propiedades físicas y espectroscópicas de los éster borónicos.

Compuesto	Propiedades
 <b>63</b>	p.f: 90-95 °C. IR (KBr): 3403; 3076; 1739; 1600; 1436; 1376; 1086; 701; 570 cm <sup>-1</sup> . <sup>1</sup> H-NMR (acetona): 7,72 (2H, m, Ar-H), 7,49 (1H, m, Ar-H), 7,31 (2H, m, Ar-H), 5,03 (2H, s, 2 x CH)

<sup>51</sup> Suri, J. T.; Vu, T.; Hernandez, A.; Congdon, J.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3649-3652.

**<sup>13</sup>C-NMR** (acetona): δ 170,34; 136,11; 132,63; 128,49; 78,28

**<sup>11</sup>B-NMR** (acetona): 29,03

p.f: 55-57 °C.

[α]<sup>21</sup>=+18,05 (c= 0,98, acetona)

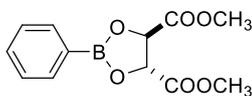
**IR** (KBr): 3076; 1764; 1612; 1441; 1355; 1200; 693; 579 cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI)** m/z (intensidad relativa): 264 (M<sup>+</sup>, 65); 205 (63); 177 (100); 146 (37); 119 (56); 91 (68); 59 (25).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,78 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 4,99 (s, 2H), 3,69 (s, 6H)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>): δ 168,76; 134,2; 131,19; 126,88; 76,83; 51,91.

**<sup>11</sup>B-NMR** (CDCl<sub>3</sub>): 31,97.



**64**

p.f: 106-108 °C.

[α]<sup>23</sup>= -17,04 (c= 1, acetona)

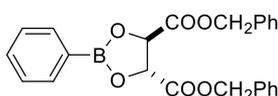
**IR** (KBr): 3031; 2957; 1772; 1596; 1463; 1208; 1114; 742; 689 cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI)** m/z (intensidad relativa): 416 (M<sup>+</sup>, 24); 327 (47); 281 (100); 221 (11); 147 (55); 117 (5); 73 (89).

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>): 7,81 (2H, m, Ar-H), 7,27 (13H, m, Ar-H), 5,18 (4H, s, 2 x CH<sub>2</sub>), 5,01 (2H, s, 2 x CH).

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>): δ 169,13; 135,26; 134,84; 132,22; 128,65; 128,60; 128,24; 127,89; 77,91; 67,64.

**<sup>11</sup>B-NMR** (CDCl<sub>3</sub>): δ 31,43.



**65**

p.f: 121-123 °C.

[α]<sup>23</sup>= + 9,63 (c= 1, MeOH)

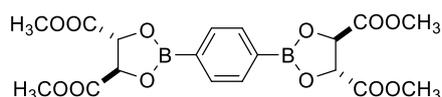
**IR** (KBr): 3492; 3031; 1747; 1518; 1367; 1212; 1200; 901; 734; 640 cm<sup>-1</sup>.

**MS (EI)** m/z (intensidad relativa): 450 (M<sup>+</sup>, 38); 391 (47); 363 (100); 305 (66); 277 (35); 207(35); 187 (47); 159 (29); 133 (42); 105 (11); 59 (66).

**<sup>1</sup>H-NMR**: 7,77 (4H, s, Ar-H), 5,12 (4H,s, 4 x CH), 3,69 (12H, s, 4 x CH<sub>3</sub>)

**<sup>13</sup>C-NMR**: δ 169,57; 134,28; 77,86; 52,24.

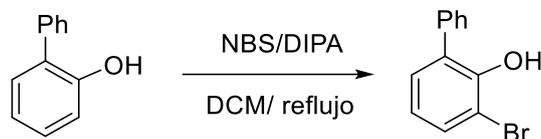
**<sup>11</sup>B-NMR**: δ 31,60.



**67**

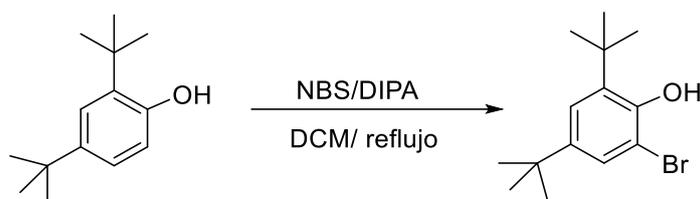
#### 4.4. Síntesis de ligandos modulares fosfina-fosfito <sup>52</sup>

##### 4.4.1. 2-bromo-6-fenil fenol



En un balón de dos bocas equipado con un extractor Soxhlet, refrigerante y tubo con cloruro de calcio; se colocaron 7 g (41 mmol) de 2-fenil fenol y 120 ml de diclorometano. Luego se agregaron 0,5 ml de diisopropilamina recientemente destilada. En el extractor Soxhlet se colocaron 8,05 g (45 mmol) de NBS. La solución se reflujo durante 48 horas. Luego se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregaron 100 ml de una solución de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 2 M. Las fases fueron separadas y la acuosa se extrajo con MTBE (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. El producto se purificó por medio de cromatografía en columna de sílica gel (ciclohexano/AcOEt 9:1), obteniéndose 8,44 g (83%) del producto como un sólido blanco. P.f: 46-49 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,58-7,27 (7H, m, Ar-H), 6,94 (1H, m, Ar-H), 5,73 (1H, s, OH).

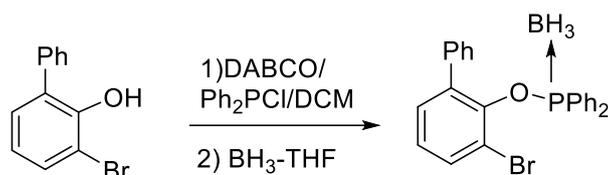
##### 4.4.2. 2-bromo-4,6-ditertbutilfenol



Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el apartado anterior, partiendo de 8,41 g (41 mmol) de 4,6-ditertbutilfenol, se obtuvieron 9,56 g (33 mmol, 81%) de 2-bromo-4,6-ditertbutilfenol, como un sólido naranja, p.f: 48-49 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,36 (1H, s, Ar-H), 7,28 (1H, s, Ar-H), 5,68 (1H, s, OH), 1,44 (9H, s, 3 x CH<sub>3</sub>), 1,32 (9H, s, 3 x CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 147,98; 143,68; 136,71; 126,28; 123,68; 111,89; 35,58; 34,43; 31,48; 29,42.

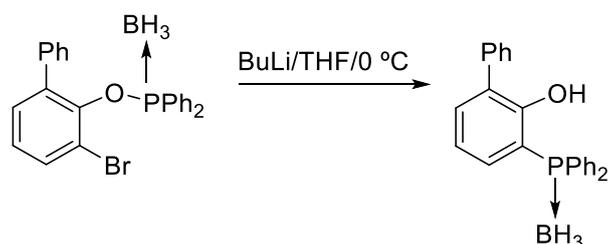
##### 4.4.3. Complejo de (2-bromo-6-fenil fenoxi) difenilfosfina-borano

<sup>52</sup> Dindaroglu, M., Falk, A., Schmalz, H.-G., *Synthesis* **2013**, 45, 527-535.



En un balón Schlenk bajo atmósfera de argón se colocaron 6,5 g (26 mmol) de 2-fenil-6-bromo fenol, 3,51 g (31 mmol) de DABCO sublimado y 52 ml de diclorometano seco. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego se enfrió a 0° C y se agregaron 5,72 ml (6,83 g; 31 mmol) de Ph<sub>2</sub>PCl durante un período de 30 minutos por medio de una jeringa. La suspensión blanca se agitó durante otros 10 minutos a 0 °C y luego se la dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante otras 2 horas. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió nuevamente a 0 °C y se agregó por medio de una jeringa 52 ml de una solución de BH<sub>3</sub>-THF 1 M. La suspensión se continuó agitando durante otros 20 minutos a 0 °C, luego se la dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante otra hora. Transcurrido este tiempo la reacción fue tratada con agua. Las fases se separaron y la acuosa fue extraída con MTBE (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de NaCl (170 ml) y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel (ciclohexano/AcOEt 9:1), obteniéndose 6,5 g del compuesto deseado (56%) como un sólido blanco. P.f: 136-138 °C. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,76-6,96 (Ar-H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 148,87; 138,03; 137,45; 132,97; 132,66; 132,10; 131,25; 131,09; 130,44; 129,70; 128,20; 128,25; 127,75; 127,67; 126,11; 117,82.

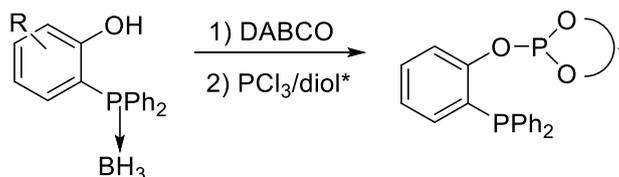
#### 4.4.4. 2-boronatodifenilfosfanil-6-fenil fenol



En un balón Schlenk bajo atmósfera de argón se colocaron 3 g (6,7 mmol) del complejo de (2-bromo-6-fenil fenoxi)difenilfosfina-borano y 18 ml de THF seco. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agregó por medio de una jeringa BuLi 1,38 M (7ml; 9,1 mmol), durante un período de 30 minutos. La solución se mantuvo en agitación a 0° C durante dos horas. Transcurrido este tiempo se agregaron 19 ml de agua. Las fases se separaron por medio de una ampolla de decantación y la acuosa fue extraída con MTBE (3 x 10 ml). Las fases orgánicas

combinadas se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y el solvente se evaporó a presión reducida, obteniéndose un sólido blanco que fue purificado por medio de cromatografía en columna de sílica gel (ciclohexano), obteniéndose 1,58 g (4,29 mmol 64%) del compuesto deseado, como un sólido blanco. P.f: 118-120 °C.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,68-7,02 (Ar-H).

#### 4.4.5. Reacción para la formación de los ligandos.



A pesar de que los nuevos ligandos modulares no lograron sintetizarse exitosamente, se detallará aquí el procedimiento realizado, el cual es el aplicado por el grupo del Prof. Schmalz.

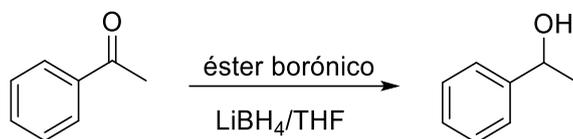
En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se colocaron 156 mg (0,42 mmol) de 2-boronatodifenilfosfanil-6-fenil fenol, 378 mg (3,3 mmol) de DABCO sublimado y 2,5 ml de diclorometano seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante diez minutos. Luego se enfrió a 0 °C y se agregó a través de una jeringa una solución 2M de  $\text{PCl}_3$  (69 mg, 0,5 mmol) en diclorometano. Terminado el agregado, la mezcla blanca resultante se agitó a 0 °C por 30 minutos. Pasado este tiempo se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante tres horas más.

Posteriormente se enfrió nuevamente a 0 °C y se agregó por medio de una jeringa una solución de 0,6 mmol del diol correspondiente disuelto en 6 ml de diclorometano. La mezcla resultante se agitó a 0 °C por 30 minutos, se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante toda la noche.

La purificación de los ligandos se realiza por medio de una cromatografía flash utilizando sílica ultra pura y acetato de etilo como solvente de elución.

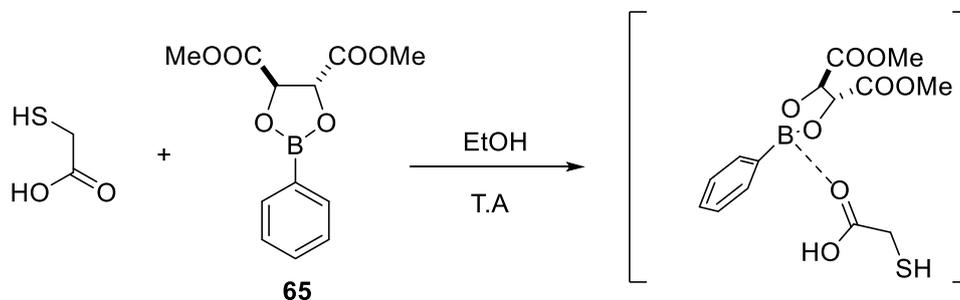
## 4.5. Aplicación de los nuevos compuestos orgánicos de estaño y boro en reacciones de síntesis asimétrica

### 4.5.1 Reducción de acetofenona mediada por ésteres borónicos <sup>51</sup>



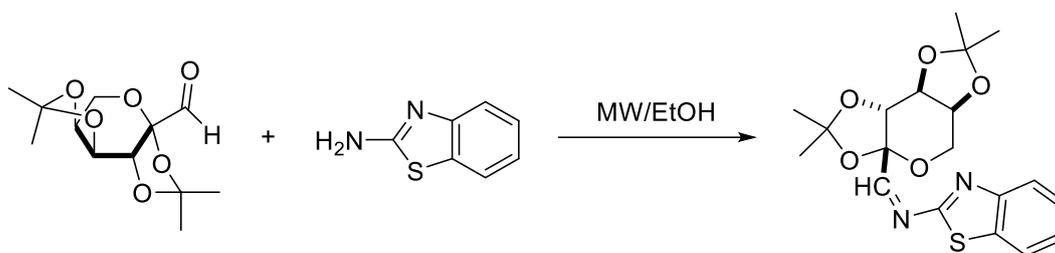
En un balón de dos bocas adaptado con ampolla igualadora de presiones, provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón se colocaron 120 mg (1 mmol) de acetofenona, 1 mmol del éster borónico correspondiente y 2 ml de THF seco. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, tras los cuales se agregó gota a gota desde ampolla igualadora 21,78 mg (1 mmol) de LiBH<sub>4</sub> disueltos en 2 ml de THF seco. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se observó, por TLC, la desaparición de la acetofenona.

### 4.5.2. Formación de 4-tiazolidinonas <sup>53</sup>

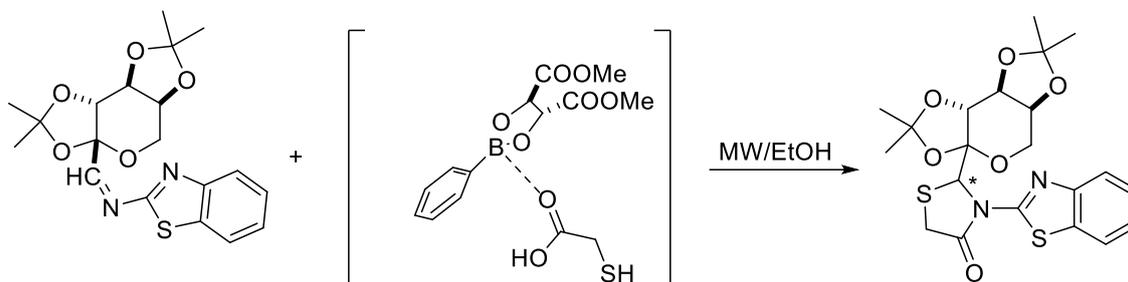


En un balón de una boca bajo atmósfera de Ar, se colocaron 264 mg (1mmol) de (*R,R*)-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano-4,5-dicarboxilato de dimetilo (**65**), 92 mg (0,7 ml, 1 mmol) de ácido tioglicólico y 1 ml de etanol absoluto. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

<sup>53</sup> Ocampo, R.; Koll, L.; D'Accorso, N.; Fascio, M. Highly Efficient and Chemoselective Synthetic Route to de Thiazolidinones via a Microwave Assisted, Three Component Reaction. *In Proceedings of the 18th Int. lectron. Conf. Synth. Org. Chem.*, 1–30 November **2014**; Sciforum Electronic Conference Series, Vol. 18, 2015 , c002

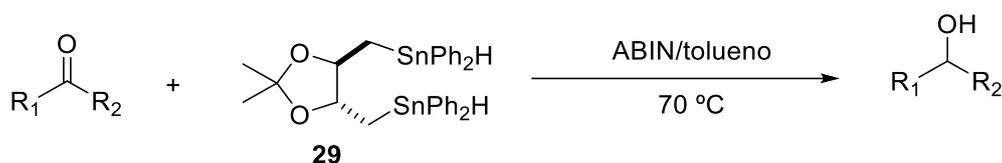


En un vial de microondas se colocaron 242 mg (1mmol) de 2,3:4,5-di-O-isopropilidén-β-D-arabino-hexos-2-ulo-2,6-piranos, 150 mg (1 mmol) de 2-aminobenzotiazol y 1 ml de etanol absoluto. La mezcla de reacción se irradió en microondas (300 W, 120 °C) durante 5 minutos.



Posteriormente se agregó al vial de microondas, la solución del ácido tioglicólico con el éster borónico y se irradió a la misma potencia y temperatura durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo, una alícuota de la solución se analizó por CG-MS para determinar la proporción de los diastereoisómeros formados.

#### 4.5.3 Reducción de cetonas mediada por el hidruro de estaño 29<sup>54</sup>



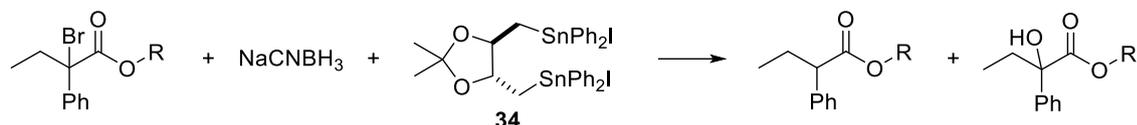
En un balón de 2 bocas bajo atmósfera de Ar, se agregaron 300 mg (0,44 mmol) de (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bis(hidrodifenilestannano), 48 mg (0,39 mmol) de acetofenona, una punta de espátula de ABIN y 3 ml de tolueno seco. La mezcla se calentó a 70 °C y se mantuvo en agitación a dicha temperatura durante 3 hs. Finalizado este tiempo, se agregó al balón de reacción 7 ml de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Las fases se separaron y la acuosa fue extraída con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las fases orgánicas

<sup>54</sup> Podestá, J. C.; Chopa, A. C.; Radivoy, G. E.; Vitale, C. A. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *494*, 11-16.

combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se eliminó el solvente utilizando evaporador rotatorio.

El mismo procedimiento se aplicó para la reducción de indanona.

#### 4.5.4. Reacciones de reducción mediadas por el hidruro 29<sup>55</sup>



R: Me o Mentilo

En un balón de dos bocas provisto de agitación magnética y bajo atmósfera de argón, se colocaron 73 mg (1,1 mmol) de  $\text{NaCNBH}_3$  y 2 ml del solvente correspondiente (éter etílico, metanol o hexano). Sobre esta solución se agregaron 36 mg (0,038 mmol, 10mol%) del haluro de estaño **34**. La mezcla se comenzó a agitar y se agregó mediante una jeringa 100 mg (0,38 mmol) de 2-bromo-2-fenilbutanoato de metilo.

La mezcla de reacción se agitó a la temperatura correspondiente (temperatura ambiente, 40°, 0°, -10° o -41 °C), durante el tiempo necesario para que se consuma por completo el sustrato. Para las reacciones a -40 °C, fue necesario el agregado de  $(\text{EtO})_3\text{B}/\text{O}_2$ .

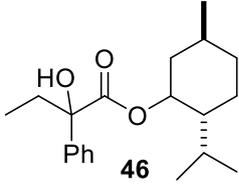
Cada reacción fue procesada mediante el agregado de 1 ml de solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Las fases se separaron y la orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El solvente se eliminó mediante evaporador rotatorio.

Estas reacciones permitieron obtener el producto de reducción (cuyas características físicas y espectroscópicas fueron descritas en los apartados 4.2.32 y 4.2.34). Además se obtuvieron como subproducto alfa hidroxíesteres cuyas características espectroscópicas de se describen en la **Tabla 4.2**.

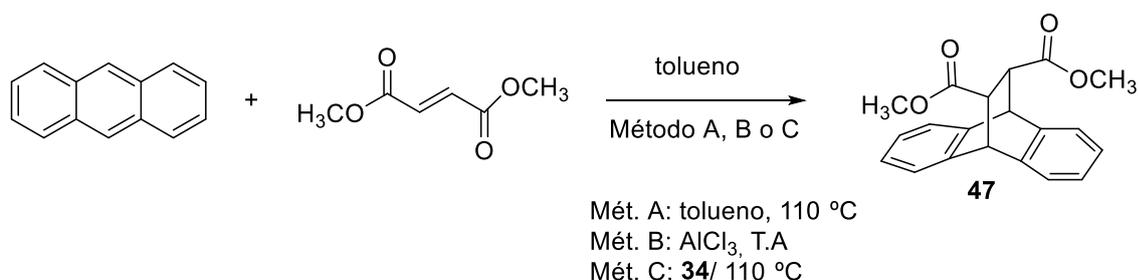
**Tabla 4.2.** Características físicas y espectroscópicas de los alcoholes

Compuesto	Características
<p style="text-align: center;">Ph <b>43</b></p>	<p>Óleo incoloro.</p> <p><b>IR:</b> 3517; 2962; 1728; 1252 <math>\text{cm}^{-1}</math>.</p> <p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> (<math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> 7,51 (2H, m, Ar-H), 7,25 (3H, m, Ar-H), 3,71 (3H, s, <math>\text{CH}_3</math>), 3,66 (1H, s, OH), 2,17 (1H, m, <math>\text{CH}_2</math>), 1,97 (1H, m, <math>\text{CH}_2</math>), 0,84 (3H, t, <math>\text{CH}_3</math>).</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR</b> (<math>\text{CDCl}_3</math>): <math>\delta</math> 175,81; 141,72; 128,21; 127,66; 125,55; 78,79; 53,19; 32,64; 8,03.</p>

<sup>55</sup> Blumenstein, M.; Lemmler, M.; Hayen, A.; Meztger, J. O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3069-3077.

 <p style="text-align: center;"><b>46</b></p>	<p>Óleo incoloro.</p> <p><b>IR:</b> 3501; 2962; 2921; 1719; 1448; 1243; 1141; 789; 687 cm<sup>-1</sup>.</p> <p><b><sup>1</sup>H-NMR</b> (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,51 (1H, m, Ar-H), 7,41 (1H, m, Ar-H), 7,23 (3H, m, Ar-H), 4,62 (1H, m, CH), 2,41 (1H, m, CH), 2,18 (1H, m, CH), 1,95 (1H, m, CH), 1,58 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,61 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 1,49 (1H, s, OH), 1,19 (3H, m, CH<sub>3</sub>), 0,83 (1H, m, 3 x CH<sub>3</sub>, 2 x CH<sub>2</sub>)</p> <p><b><sup>13</sup>C-NMR</b> (CDCl<sub>3</sub>): δ (168,22; 167, 89), (140,08; 140,00); (137,75; 137,46); (126,50; 126,47); (126,28; 126,22); (126,08; 126,04); (125,36; 125,28); (123,85; 123,64); (72,56; 72,42); (52,05; 51,97); (46,28; 46,24); (38,18; 37,96); (33,44; 33,40); (32,26; 33,22); (29,52; 29,48); (23,84; 23,72); (21,16, 21,11); (20,09, 19,98); (13,90;13,87).</p>
--	---

#### 4.5.5. Cicloadiciones de Diels-Alder



#### Método A

En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de argón se colocaron 150 mg (0,75 mmol) de antraceno, 130 mg (0,9 mmol) de fumarato de dimetilo y 10 ml de tolueno seco. La reacción se mantuvo en agitación a 110 °C durante 96 horas, tras las cuales se dejó enfriar a temperatura ambiente y luego se evaporó el solvente a presión reducida en evaporador rotatorio. El producto 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de dimetilo se obtuvo con un 84% de rendimiento (calculado por <sup>1</sup>H-RMN).

#### Método B <sup>56</sup>

En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se colocaron 240 mg (1,8 mmol)

<sup>56</sup> Yates, P.; Eaton, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436-4437

de  $\text{AlCl}_3$  y 4 ml de tolueno seco. La mezcla se comenzó a agitar a temperatura ambiente y se agregó desde la ampolla igualadora 130 mg (0,9 mmol) de fumarato de dimetilo disueltos en 6 ml de tolueno. Esta mezcla se mantuvo en agitación durante 40 minutos. Luego se agregaron en porciones 150 mg (0,75 mmol) de antraceno. La reacción se mantuvo en agitación durante 10 minutos. Transcurrido este tiempo se agregaron 10 ml de una solución de HCl 2M. Se separaron las fases y la orgánica se lavó con otros 10 ml de HCl 2 M y posteriormente con una solución de NaOH 2 M (2 x 10 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro y se eliminó el solvente a presión reducida mediante evaporador rotatorio. El producto 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de dimetilo se obtuvo con un 98% de rendimiento (calculado por  $^1\text{H-RMN}$ ).

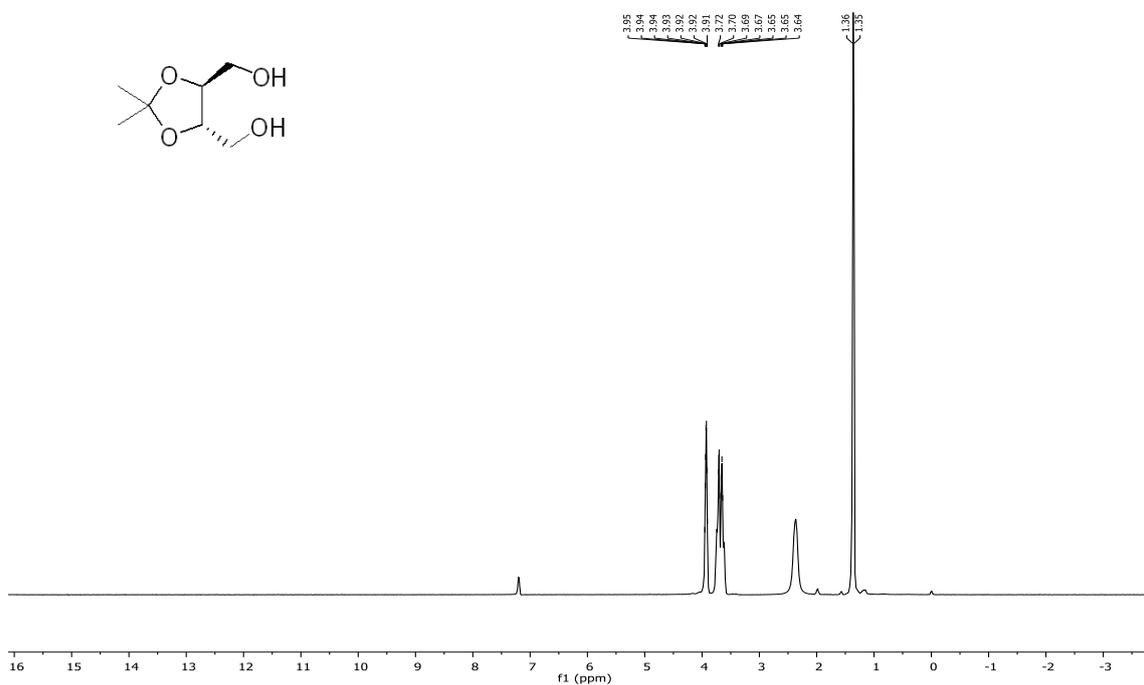
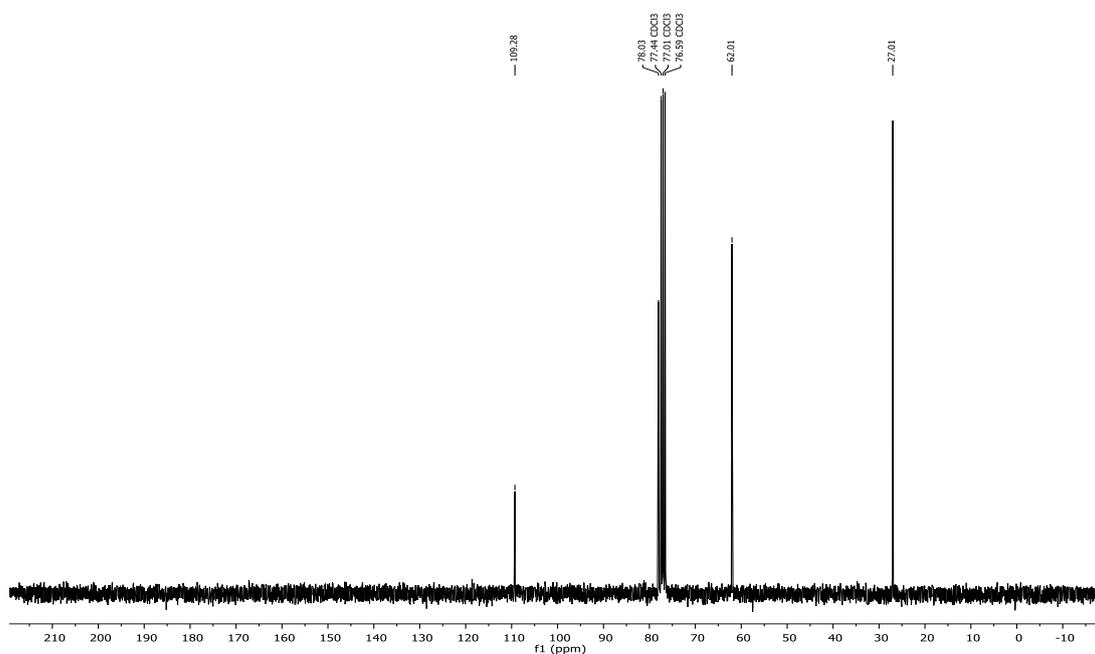
### Método C

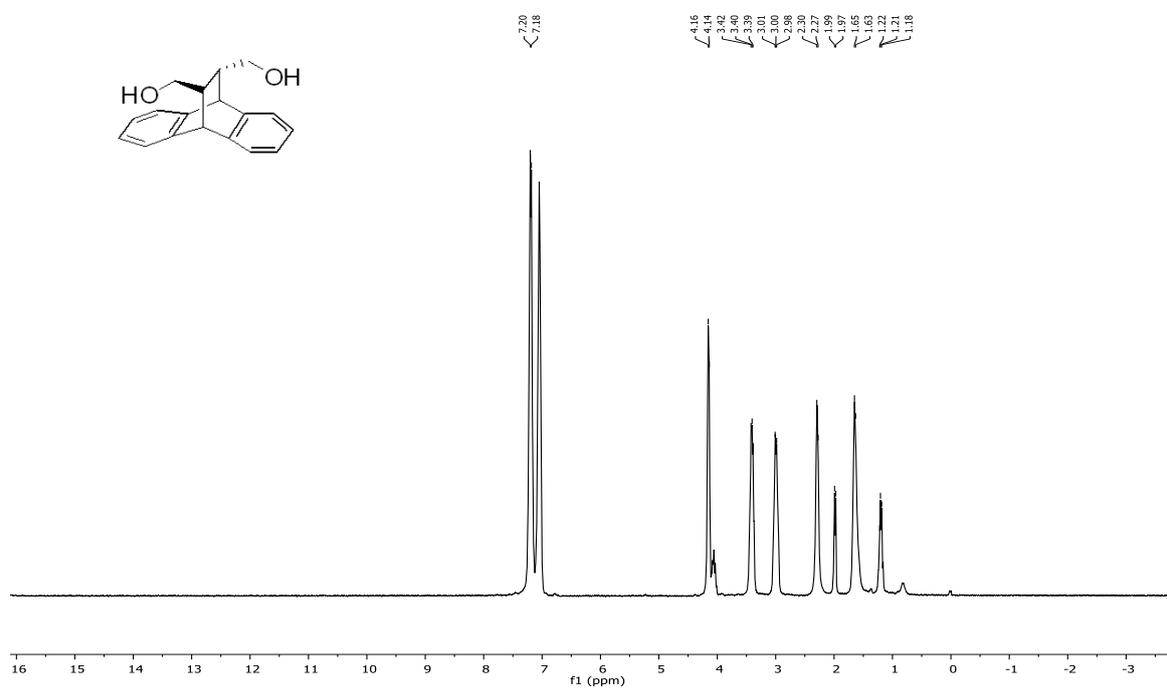
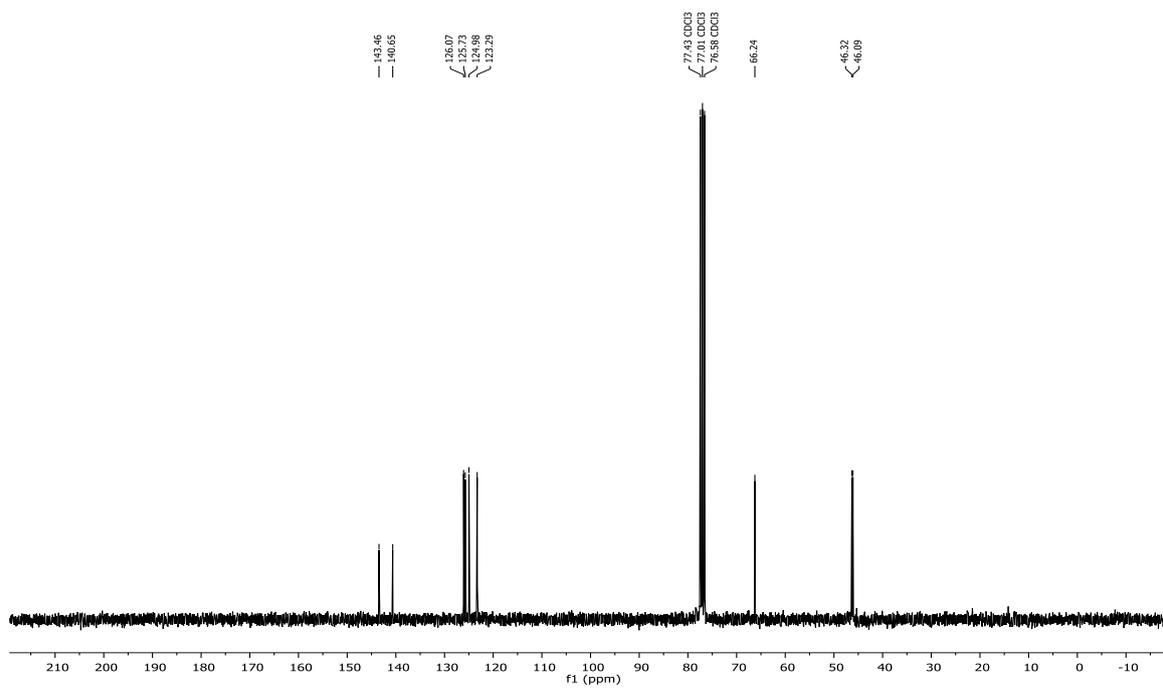
En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de argón se colocaron 830 mg (0,9 mmol) de (4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bis-iododifenilestannano (**34**) y 5 ml de tolueno seco. Sobre esta solución se agregaron 130 mg (0,9 mmol) de fumarato de dimetilo disueltos en 5 ml de tolueno. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 40 minutos. Luego se agregaron en porciones 150 mg (0,75 mmol) de antraceno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Luego se calentó a 110 °C y se mantuvo la agitación a esta temperatura durante 72 horas. Transcurrido este tiempo, la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agregaron 10 ml de una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Las fases se separaron y la orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. Después de filtrar el solvente se eliminó a presión reducida mediante evaporador rotatorio. El producto 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de dimetilo se obtuvo con un 95% de rendimiento (calculado por  $^1\text{H-RMN}$ ).

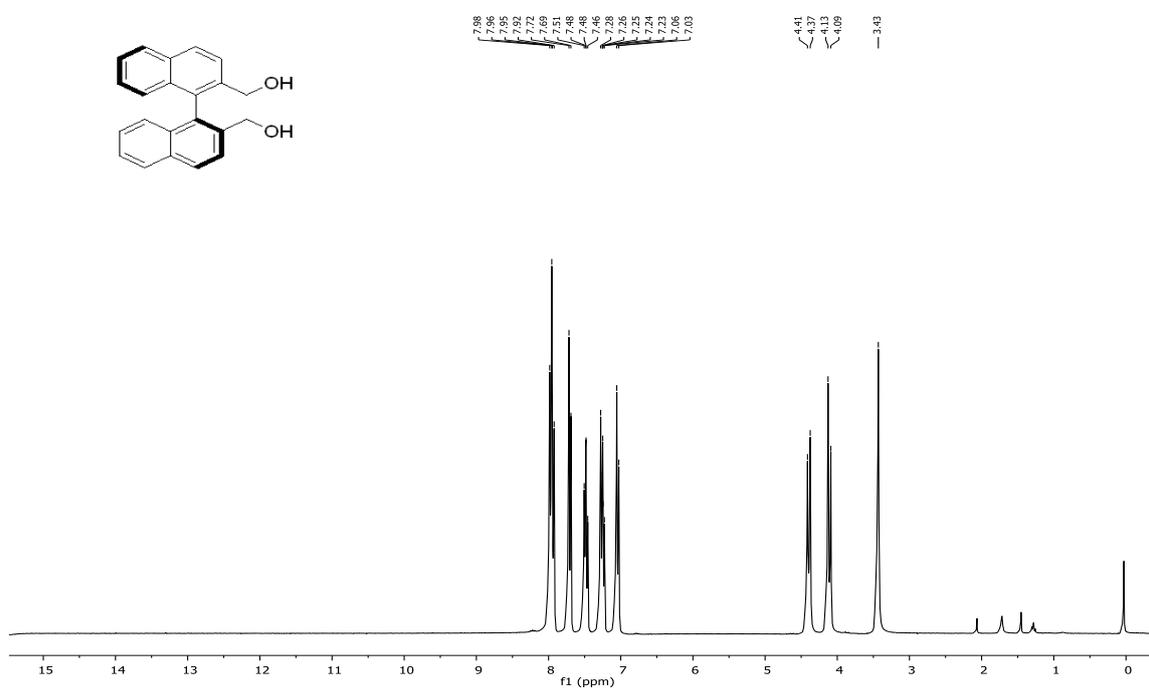
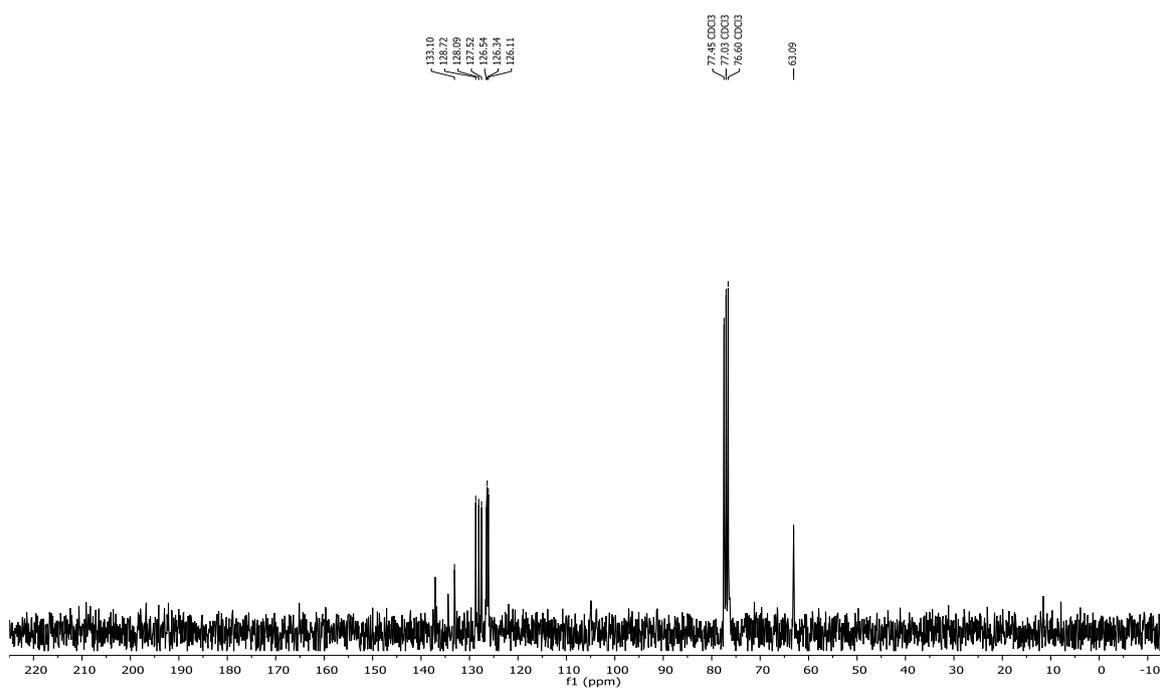


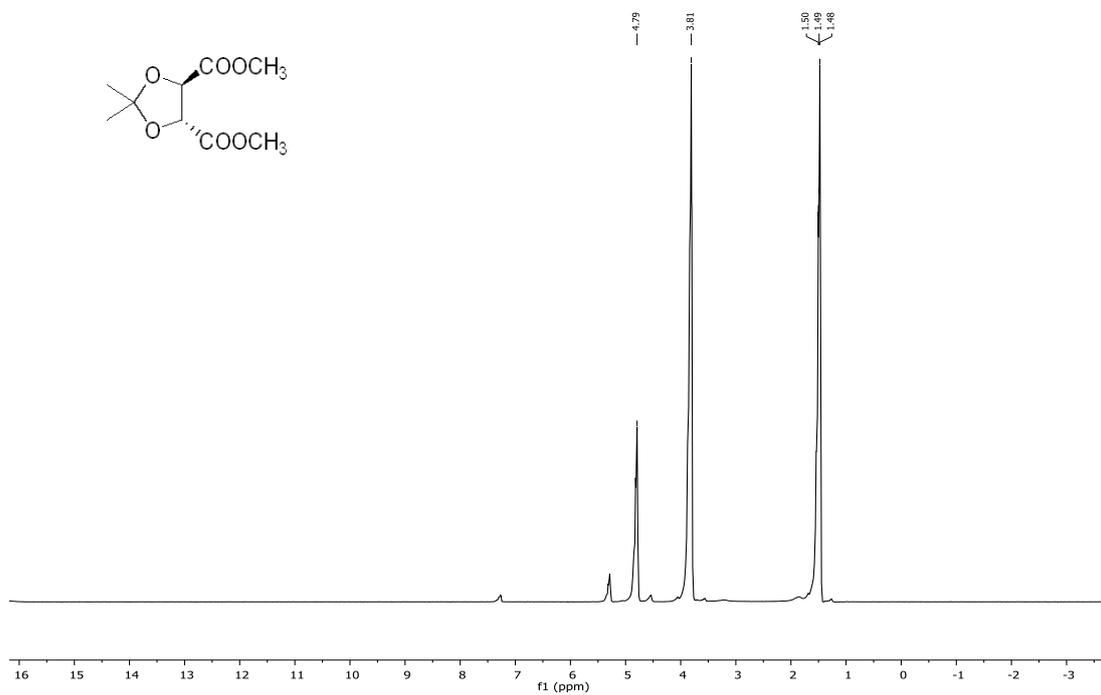
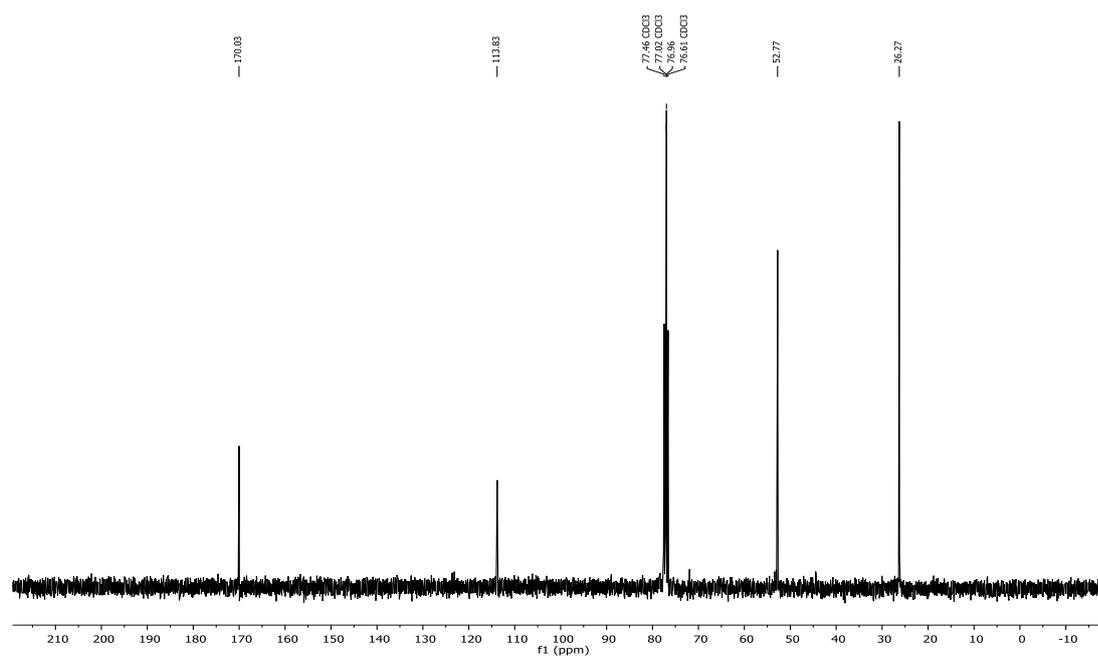
## CAPITULO 5. ESPECTROS

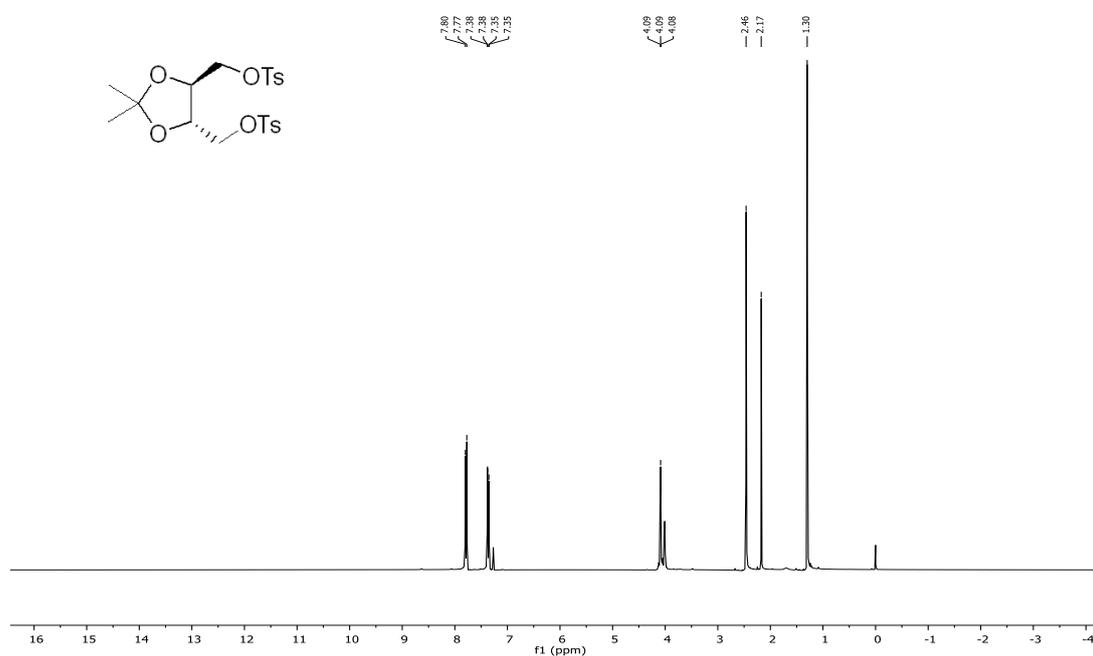
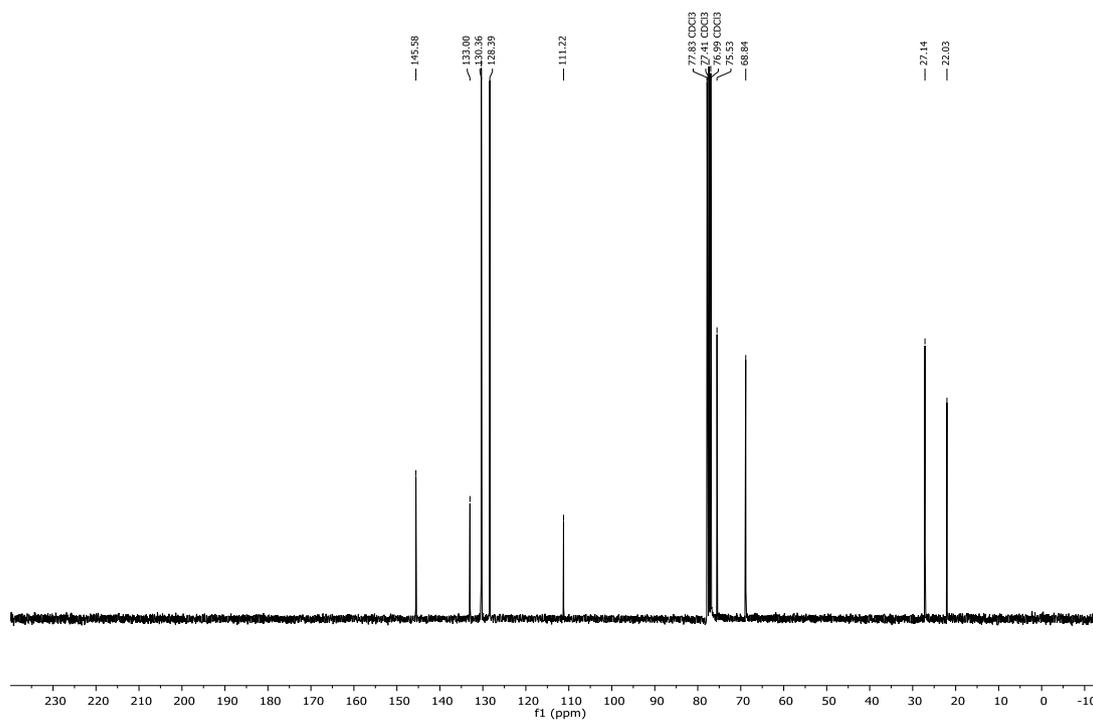


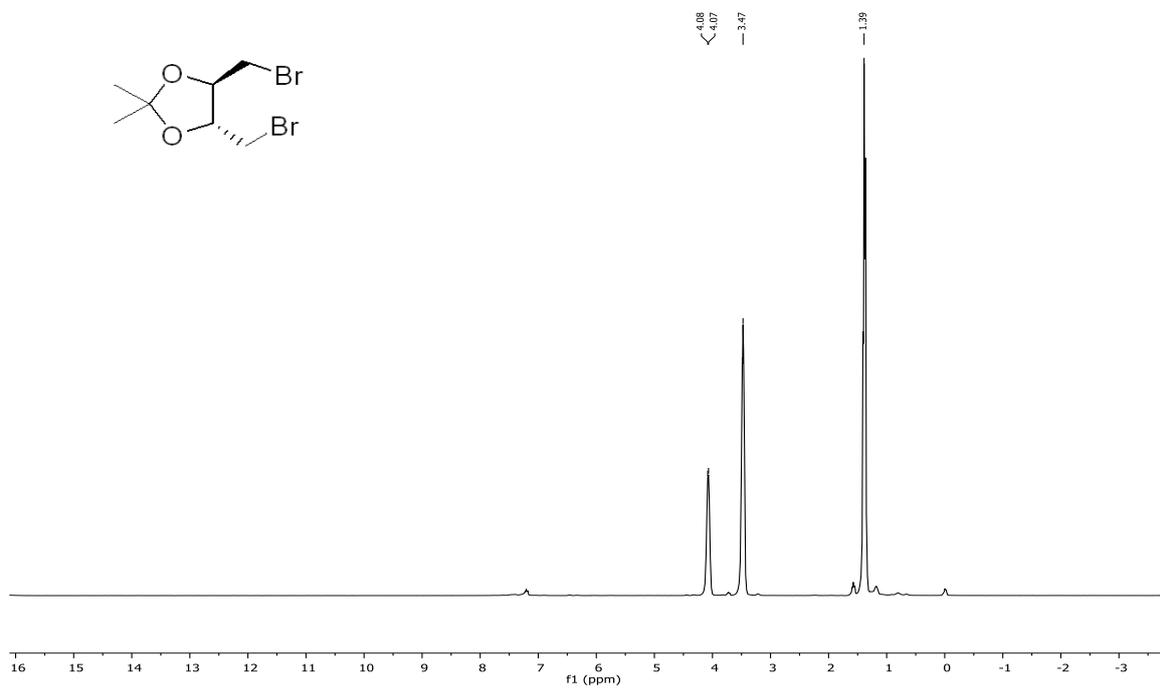
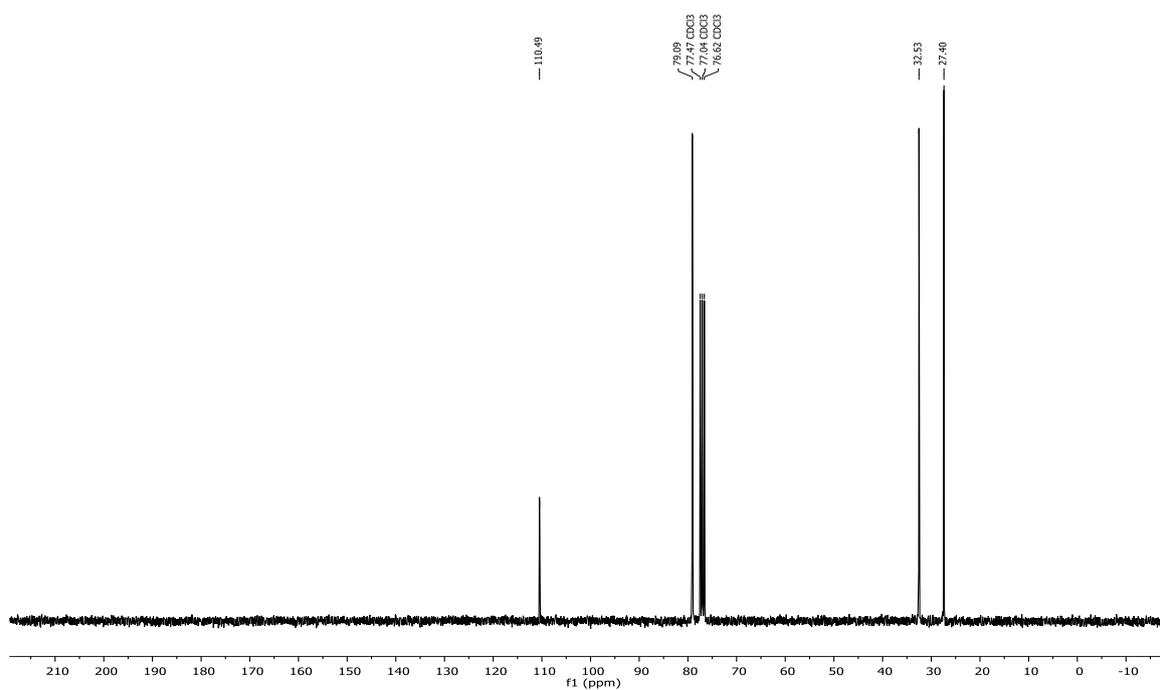
**(4S,5S)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol (1)****<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)****<sup>13</sup>C-RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

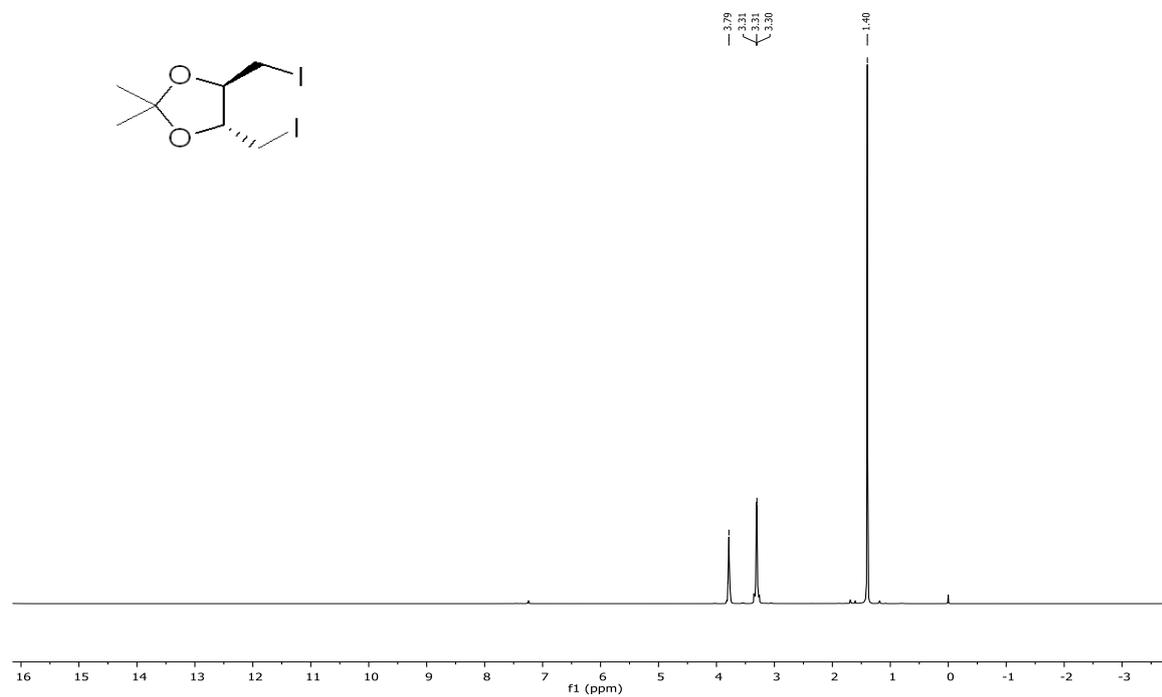
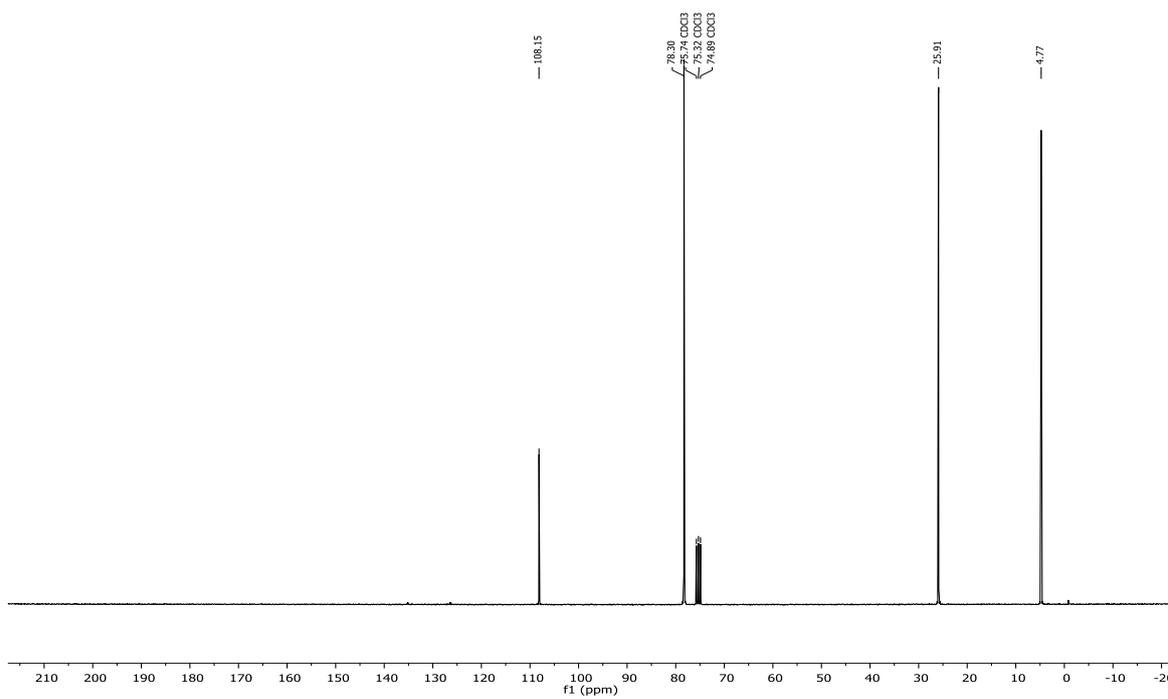
**(11*R*,12*R*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol ((*R,R*)-2)****<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)****<sup>13</sup>C-RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

**(S)-2,2'-bis(hidroxitetil)-1,1'-binaftaleno ((S)-3)****<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)****<sup>13</sup>C-RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

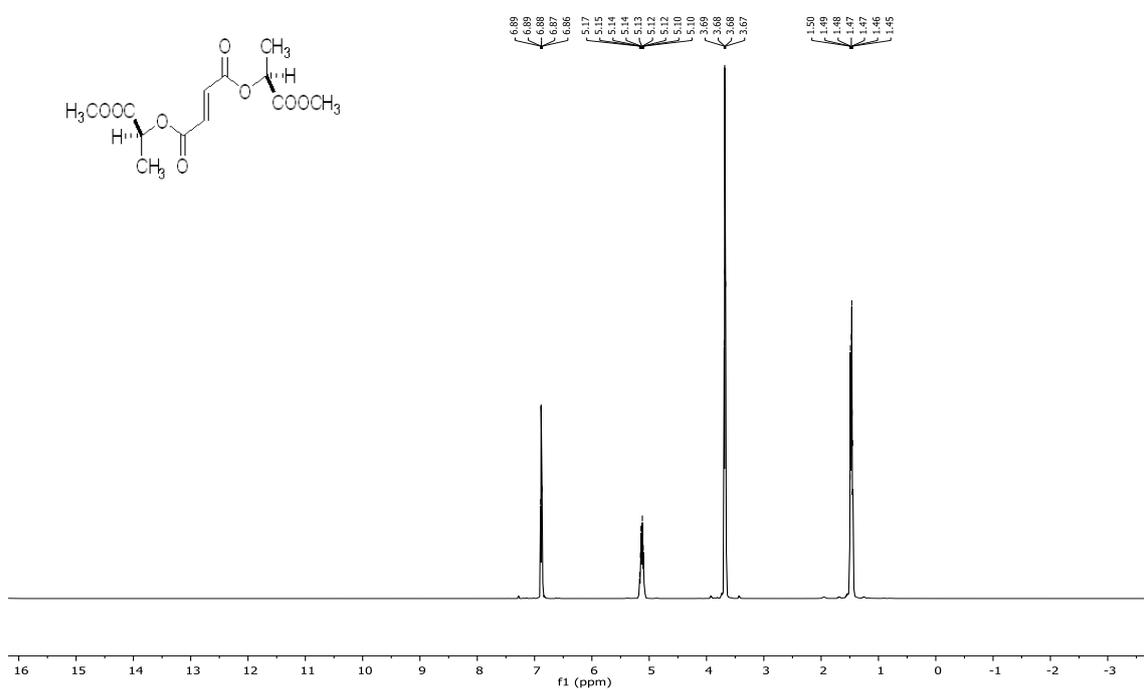
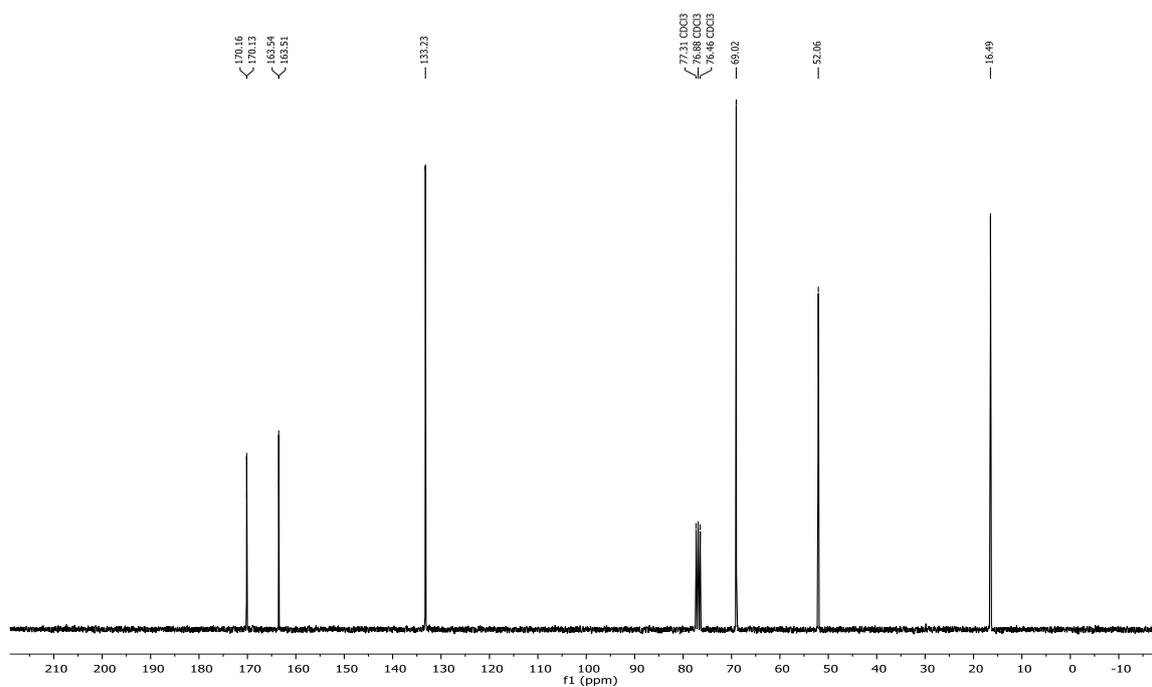
**(4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dicarboxilato de dimetilo (5)****<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)****<sup>13</sup>C-RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

**((4S,5S)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-diil)bis(metilen) bis(*p*-toluensulfonato) (7)****<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)****<sup>13</sup>C-RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

**(4*R*,5*R*)-4,5-bis(bromometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (8)****<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)****<sup>13</sup>C-RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

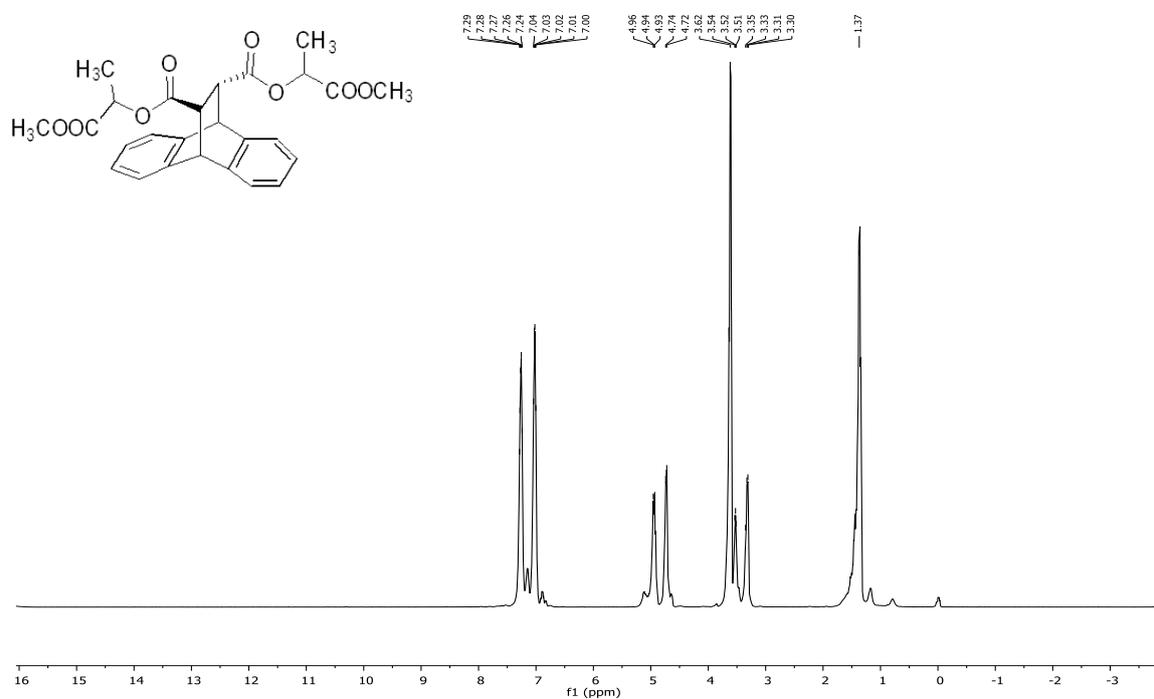
**(4*R*,5*R*)-4,5-bis(iodometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (9)****<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)****<sup>13</sup>C-RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

## Fumarato de bis-[(S)-lactato de metilo] (10)

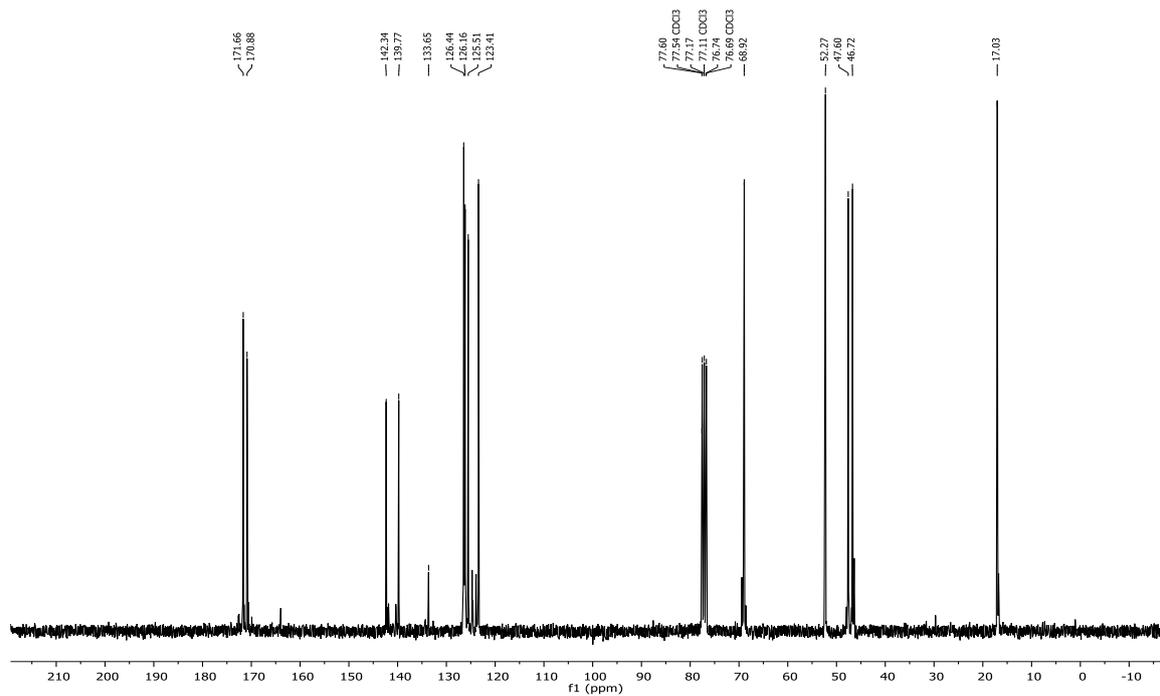
 $^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C-RMN}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**(11*R*,12*R*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de di-(*S*)-1-metiloxi carboniletilo (11)**

**<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

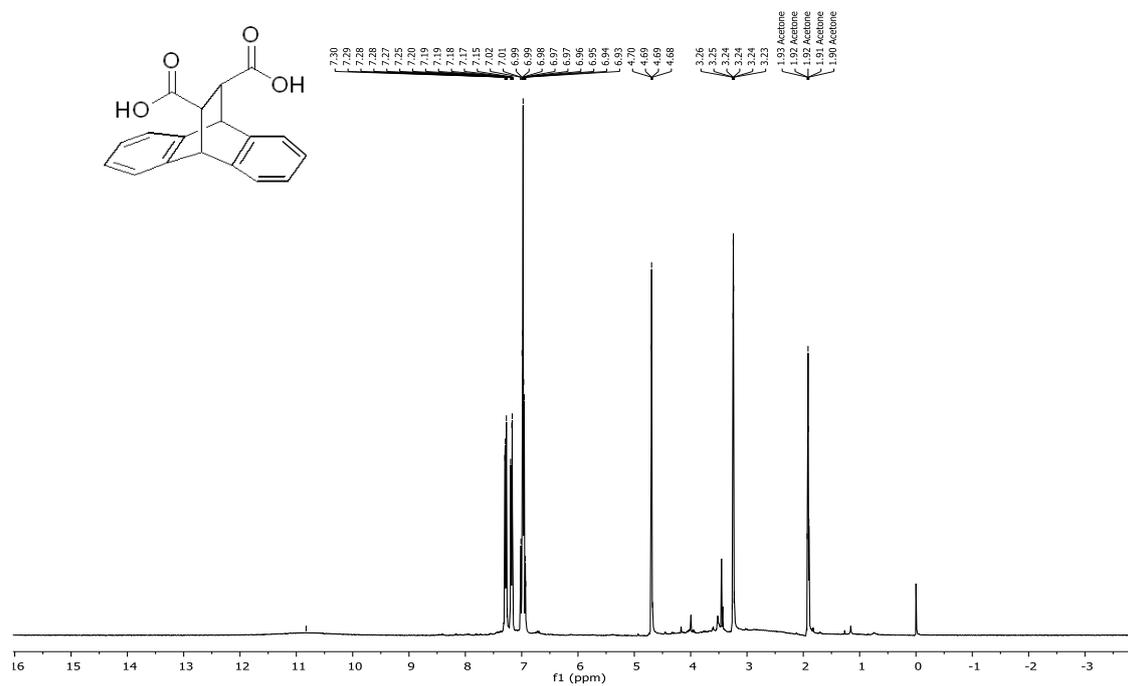


**<sup>13</sup>C-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

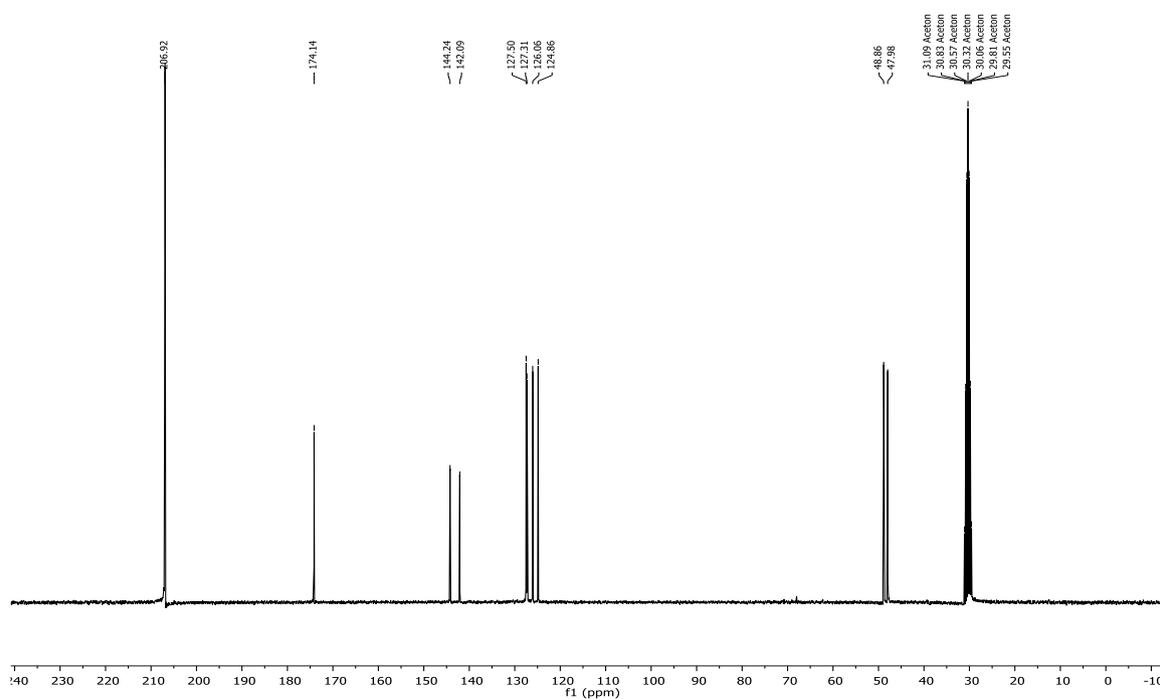


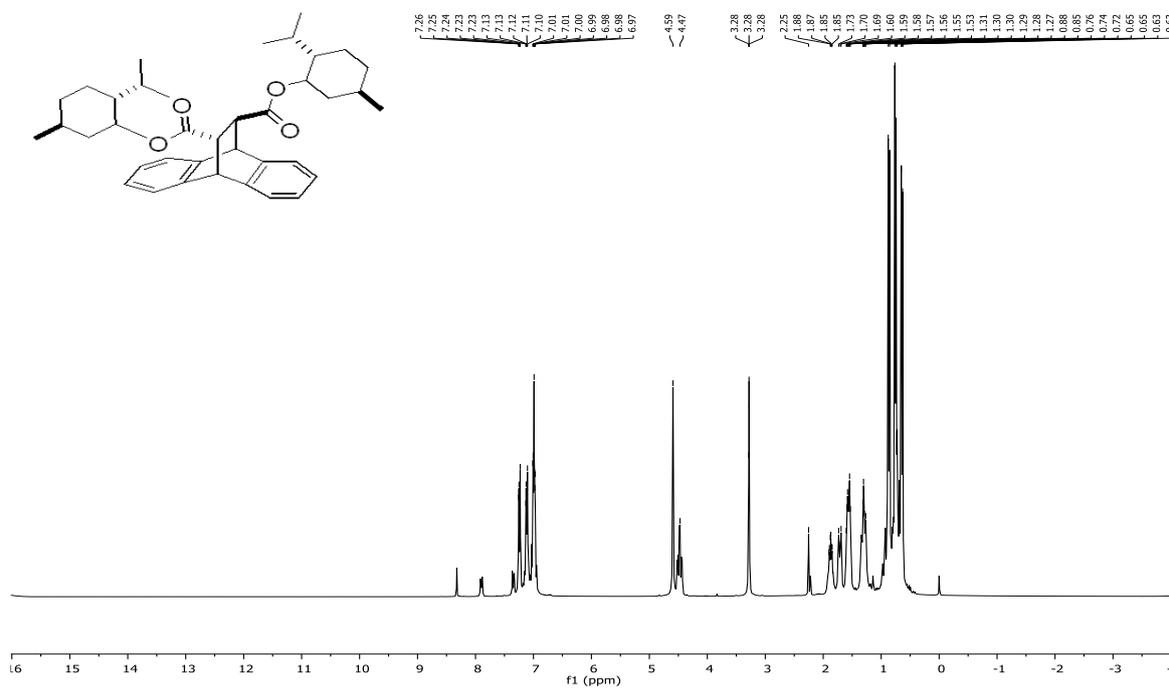
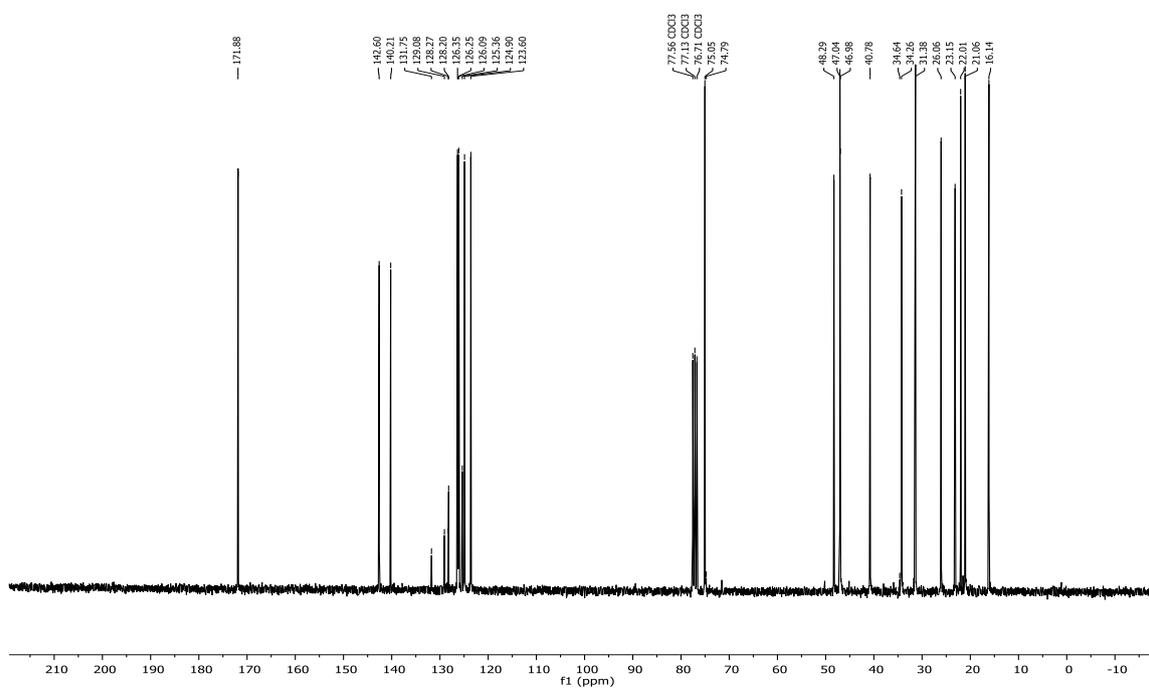
## Ácido 9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxílico (rac-12)

$^1\text{H-RMN}$  (300MHz, Acetona)

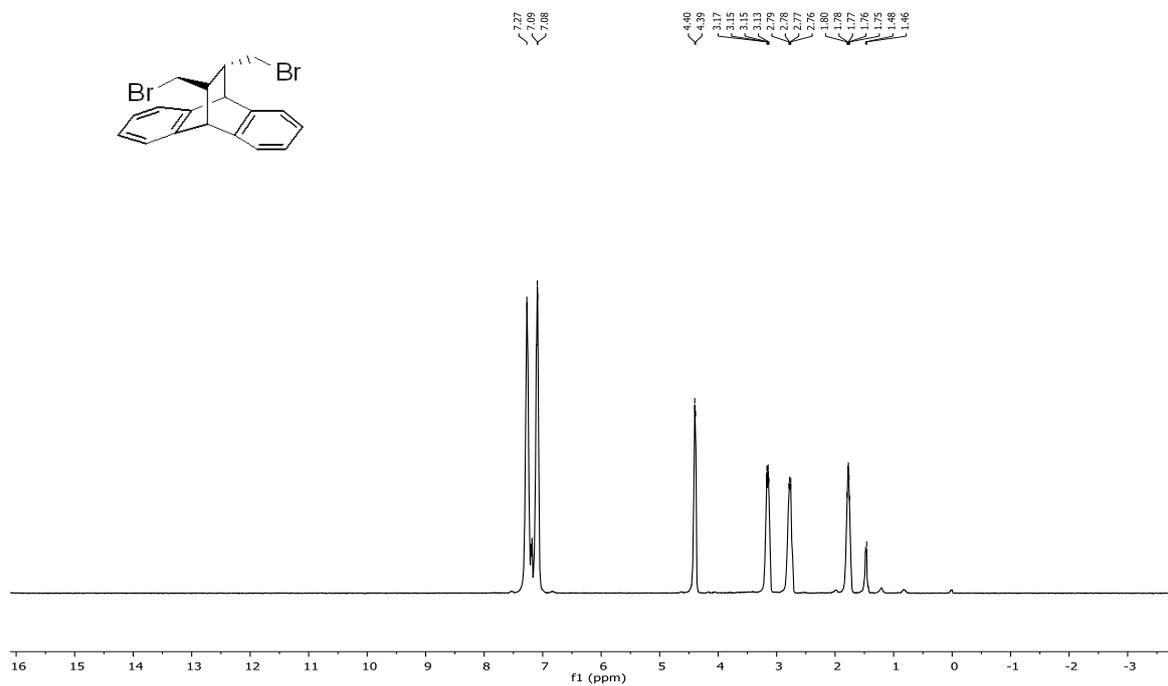
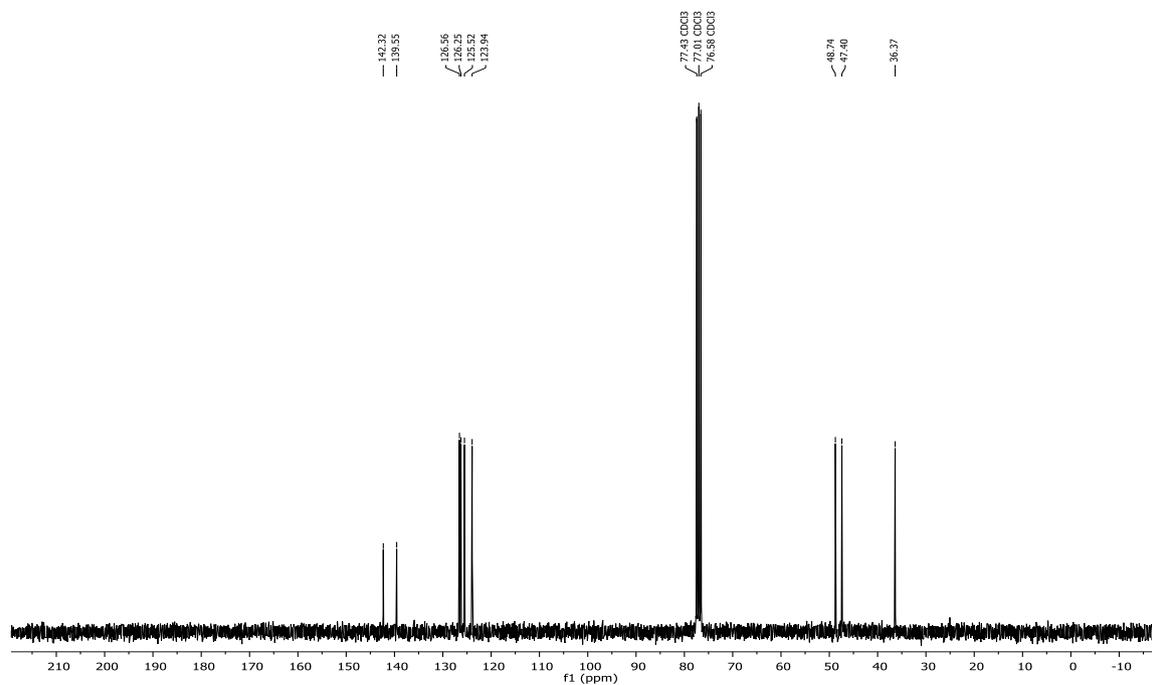


$^{13}\text{C-RMN}$  (75MHz, Acetona)

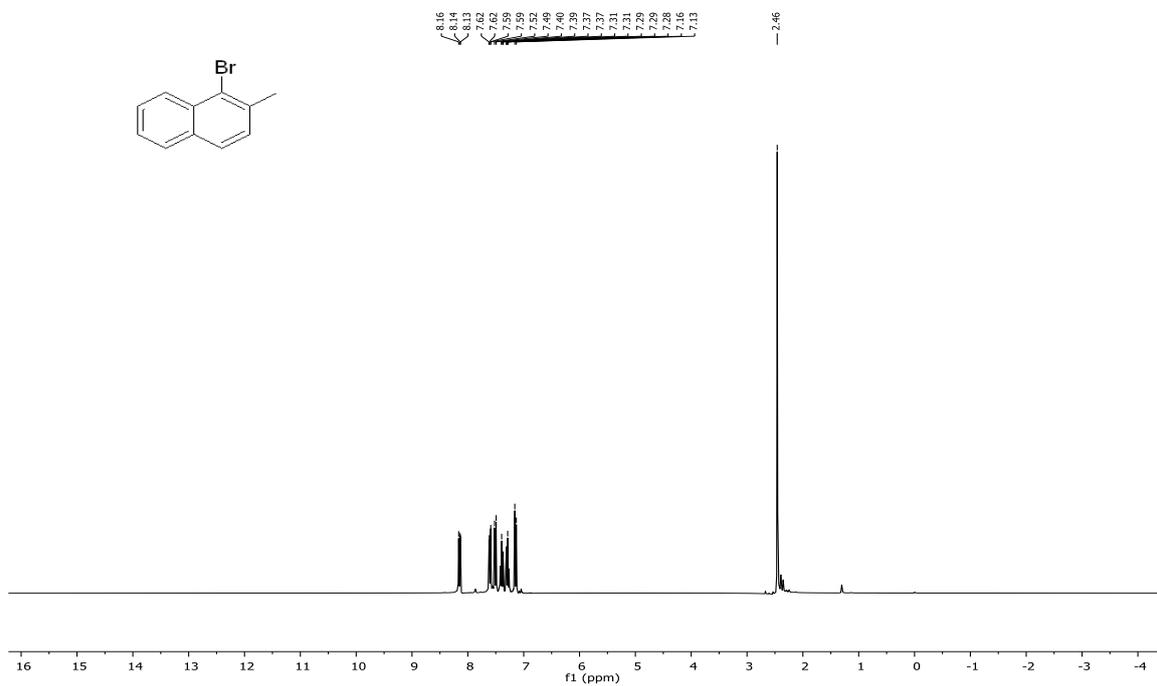
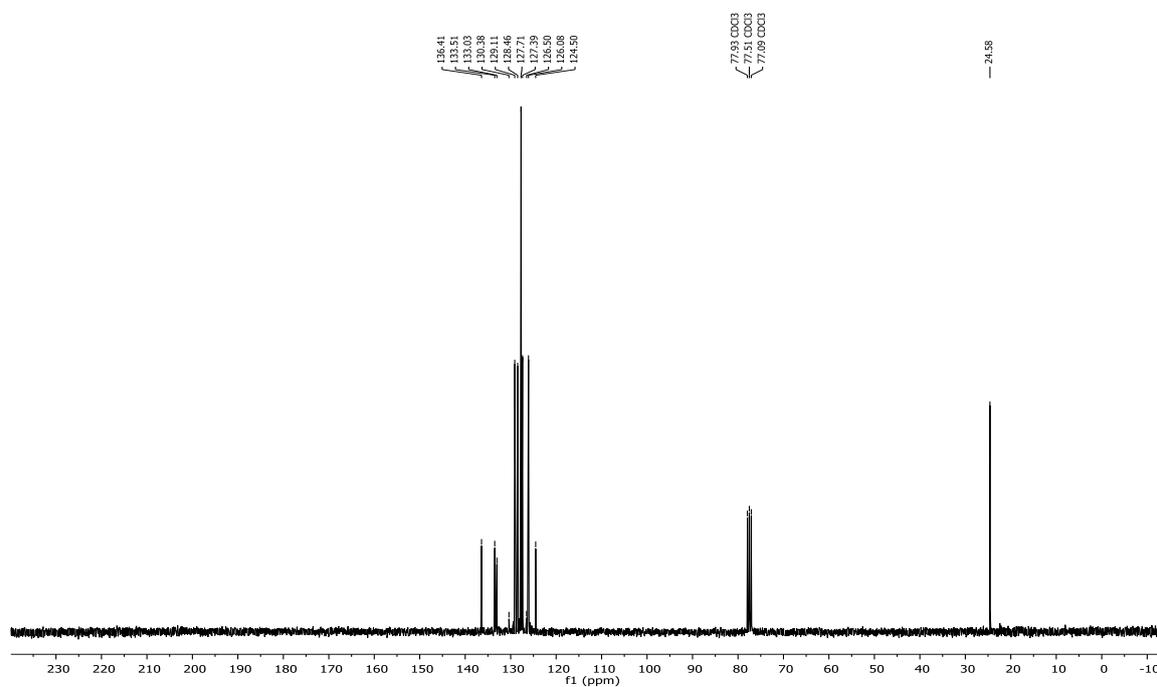


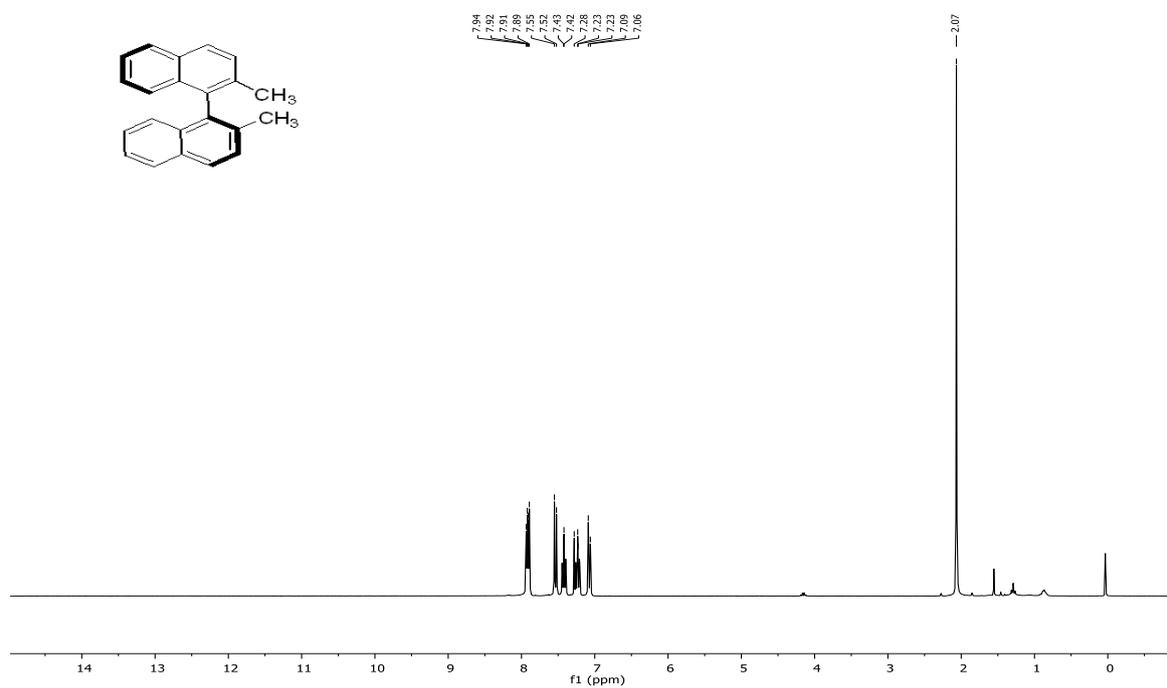
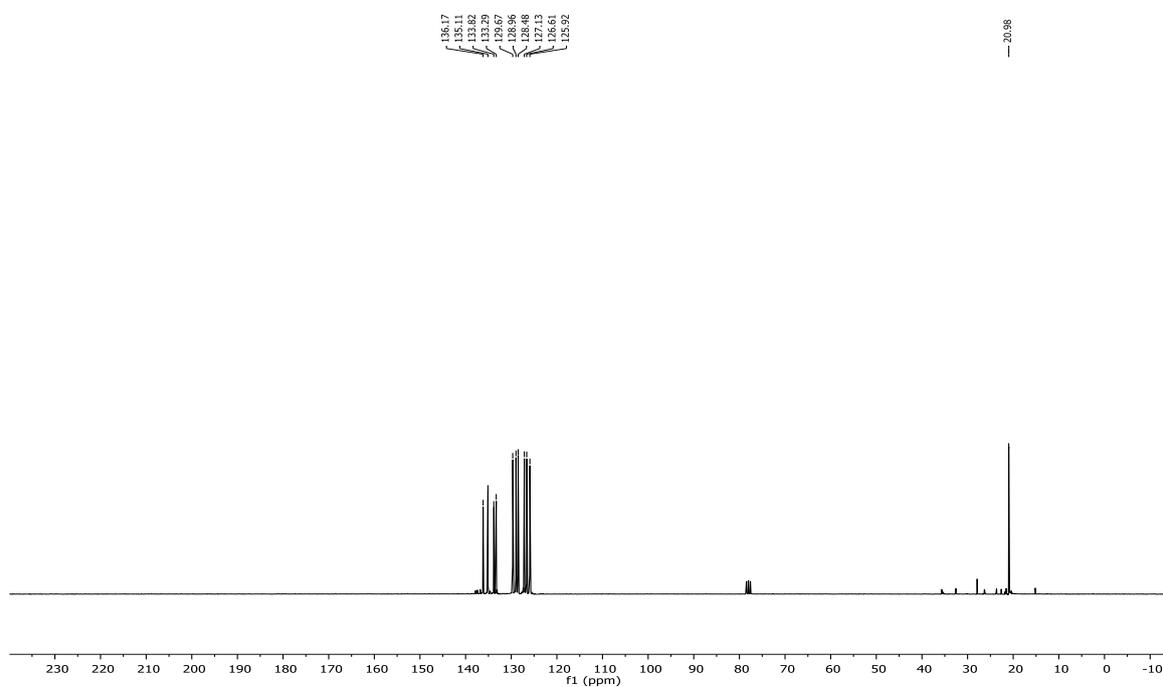
**(11*S*,12*S*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dicarboxilato de di(-)-mentilo ((*S,S*)-13)****<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)****<sup>13</sup>C-RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

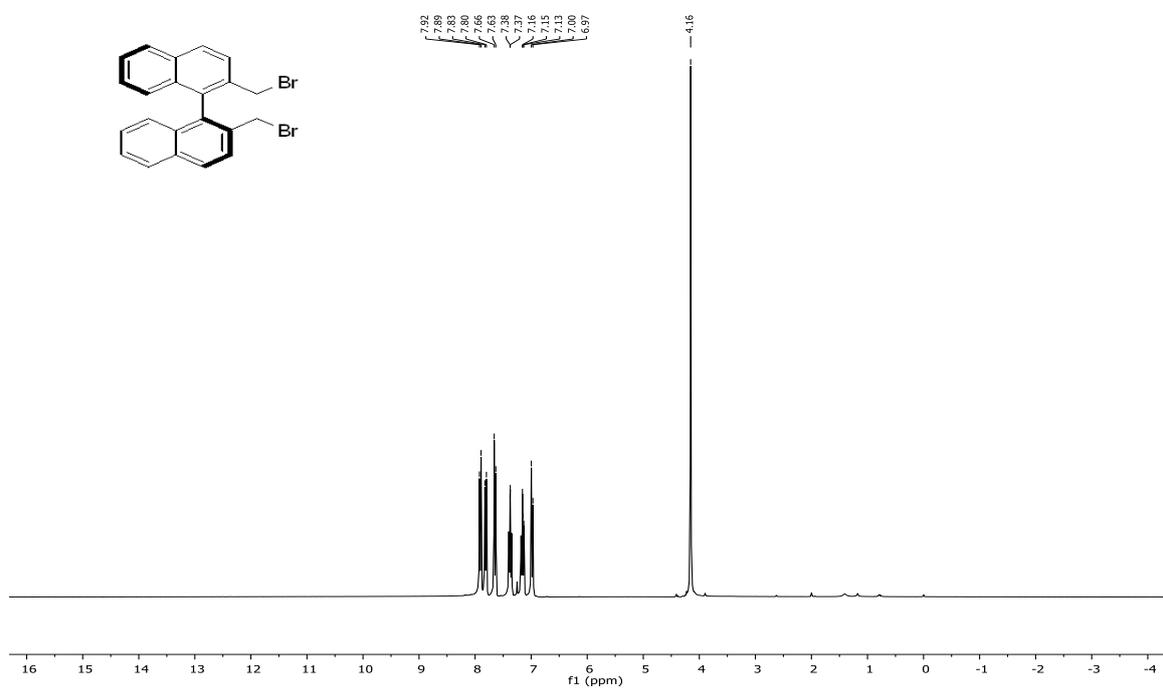
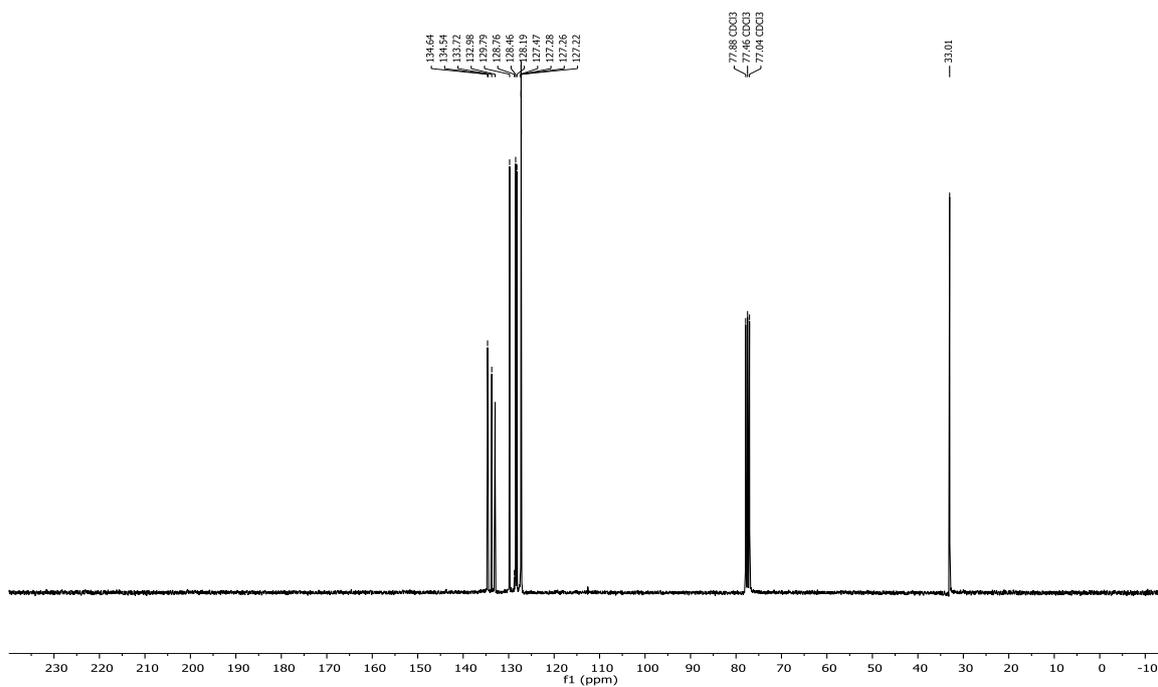


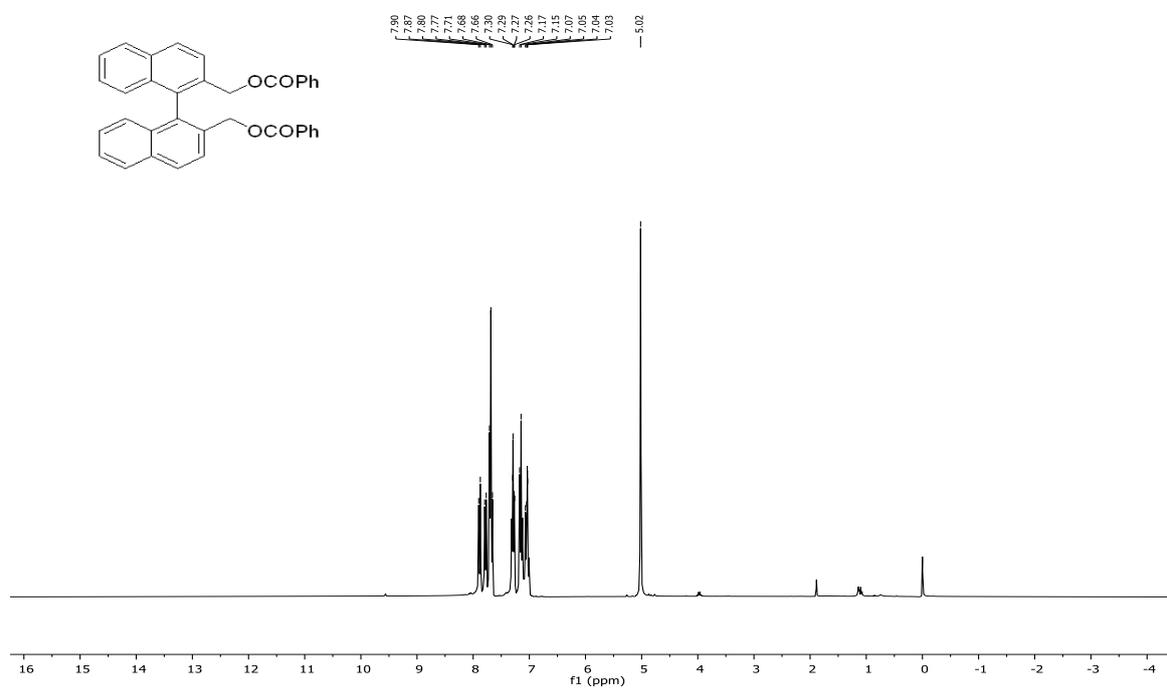
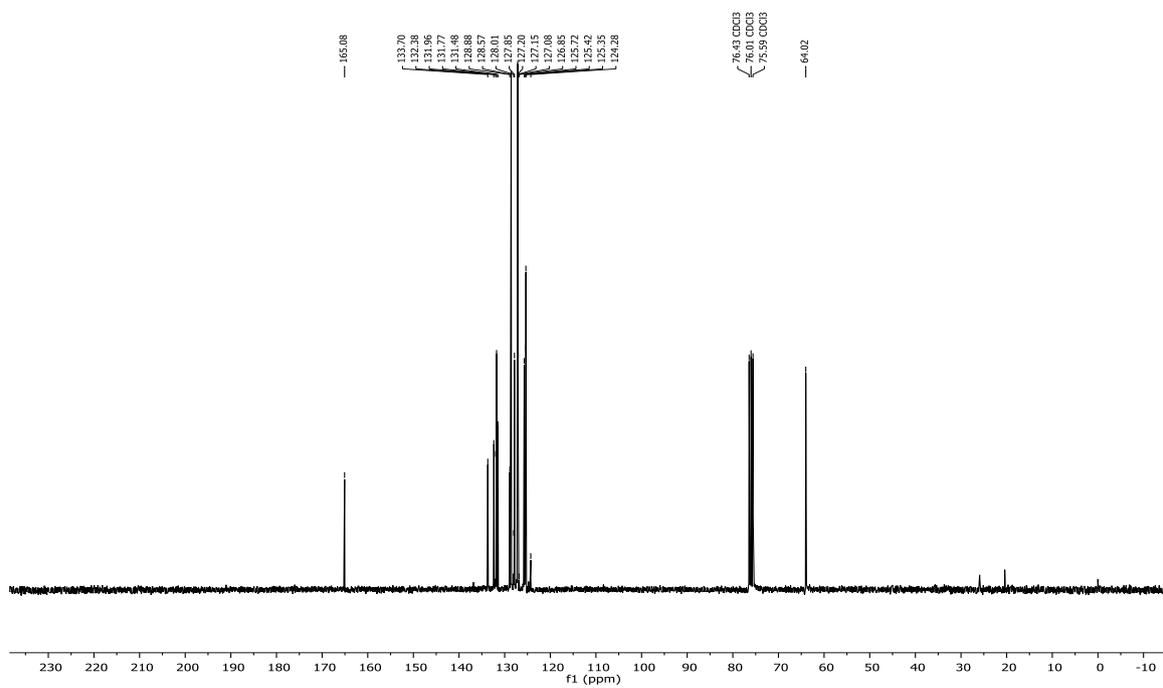
**(11*R*,12*R*)-11,12-bis-bromometil-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno ((*R,R*)-15)****<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)****<sup>13</sup>C-RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

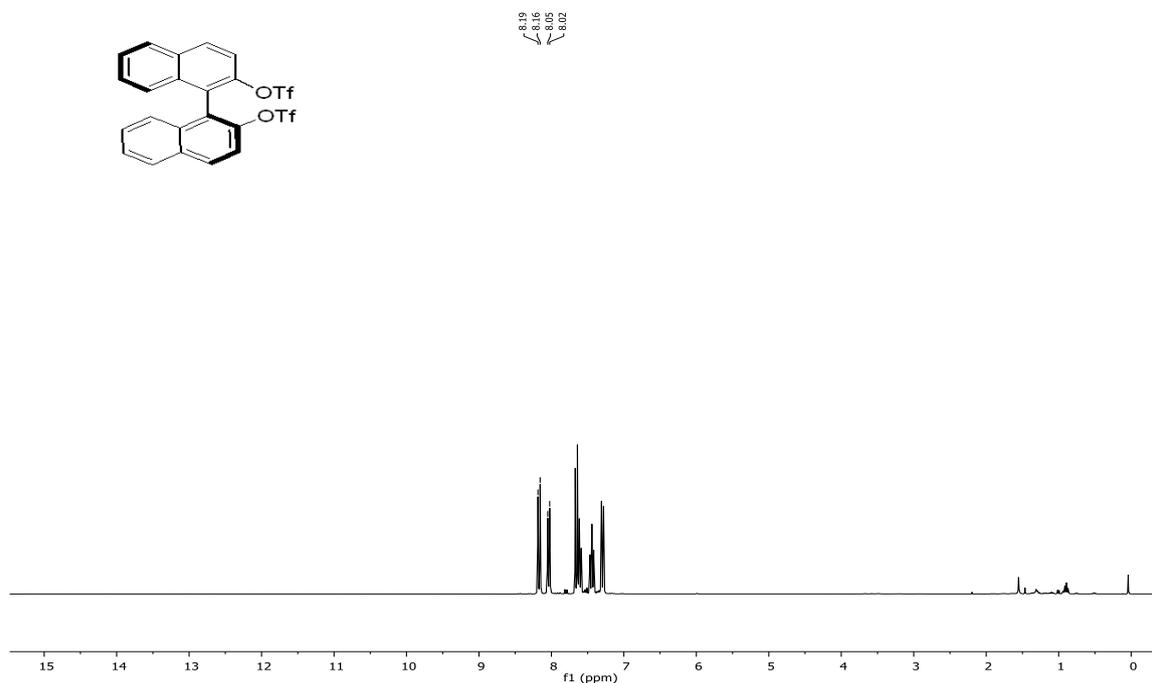
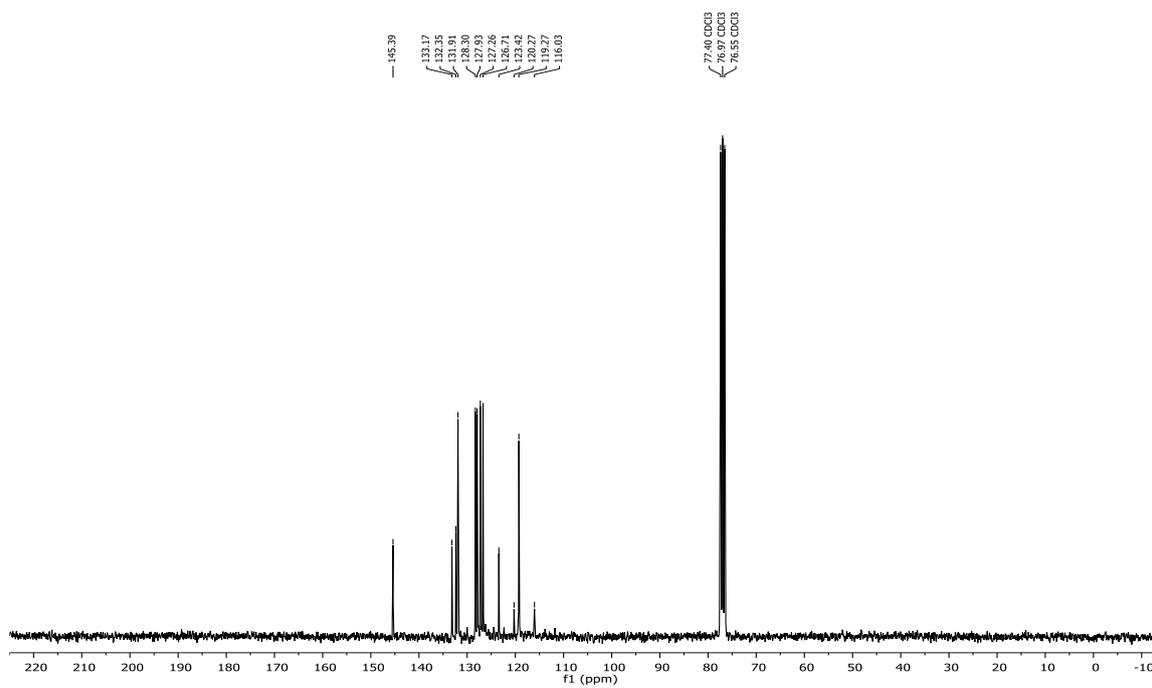
## 1-bromo-2-metilnaftaleno (17)

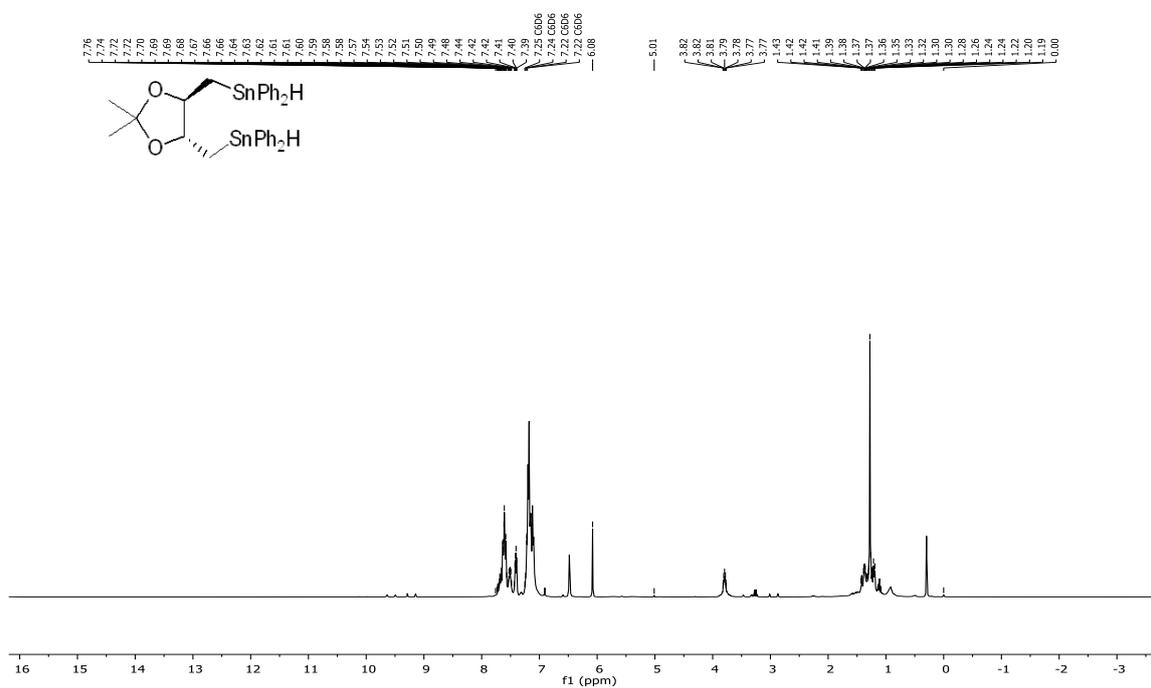
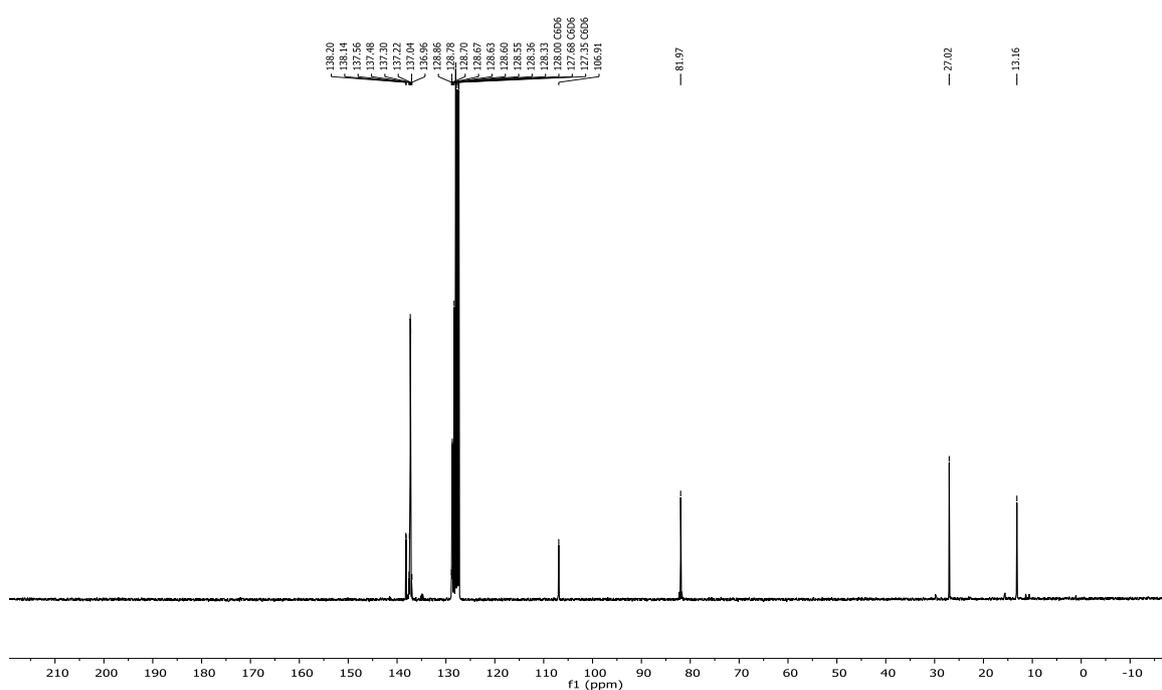
 $^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C-RMN}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**(S)-2,2'-dimetil-1,1'-binaftaleno ((S)-18)** **$^1\text{H}$ -RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** **$^{13}\text{C}$ -RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

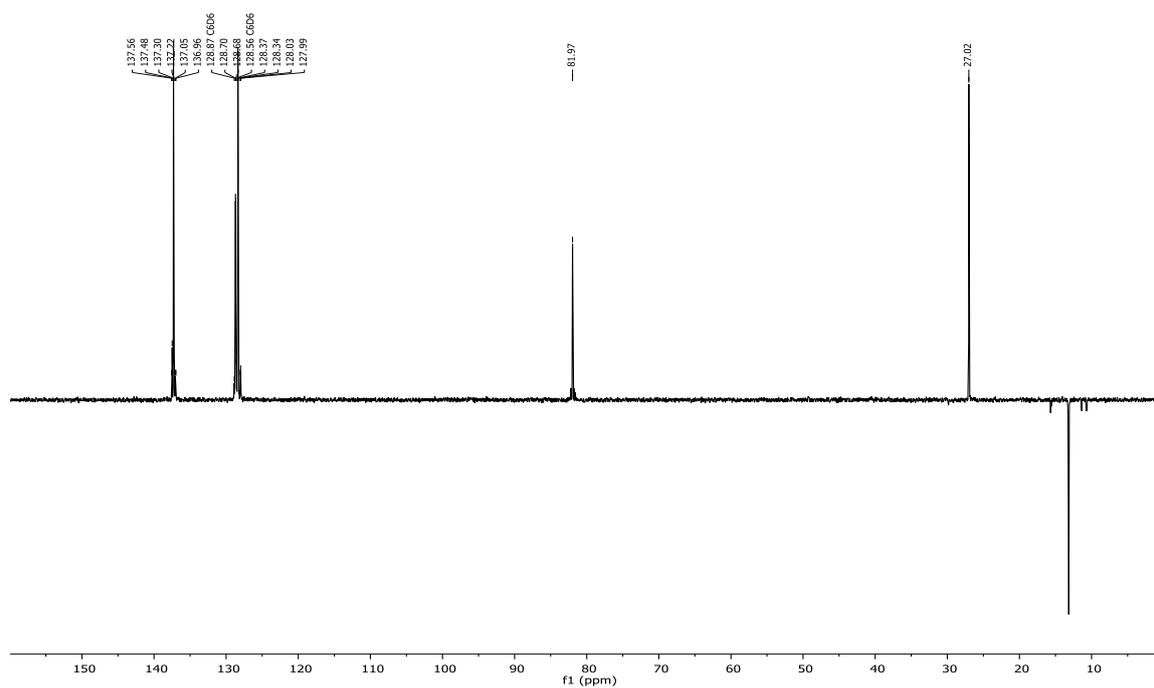
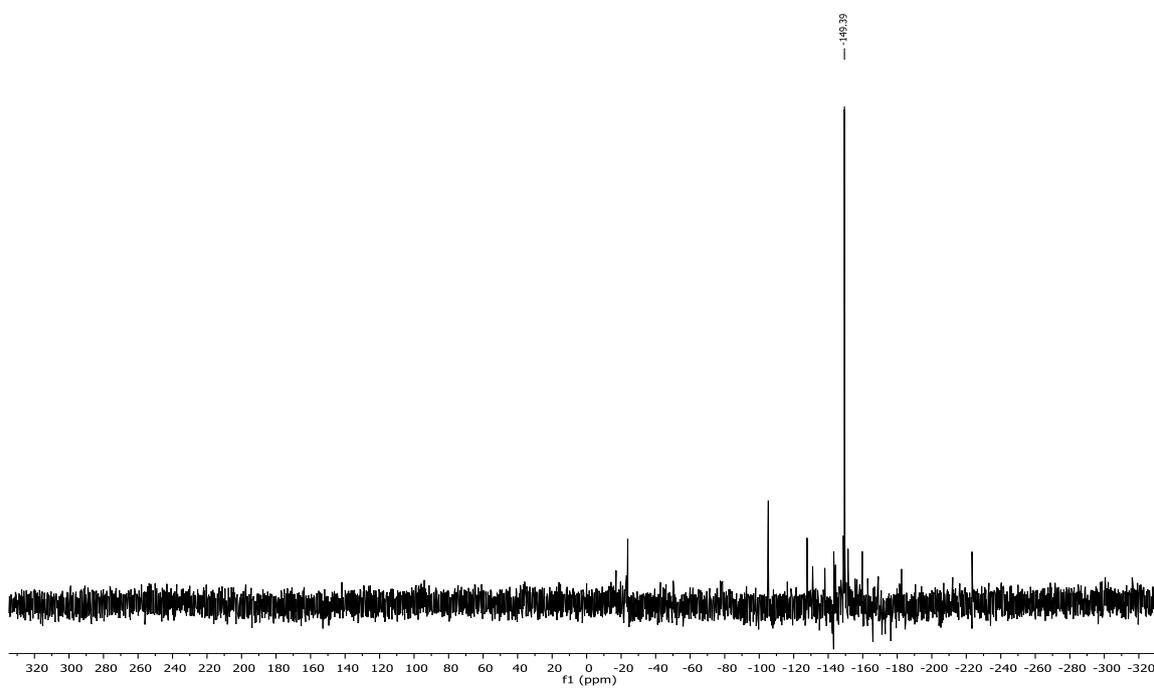
**(S)-2,2'-bis(bromometil)-1,1'-binaftaleno ((S)-19)****<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)****<sup>13</sup>C-RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

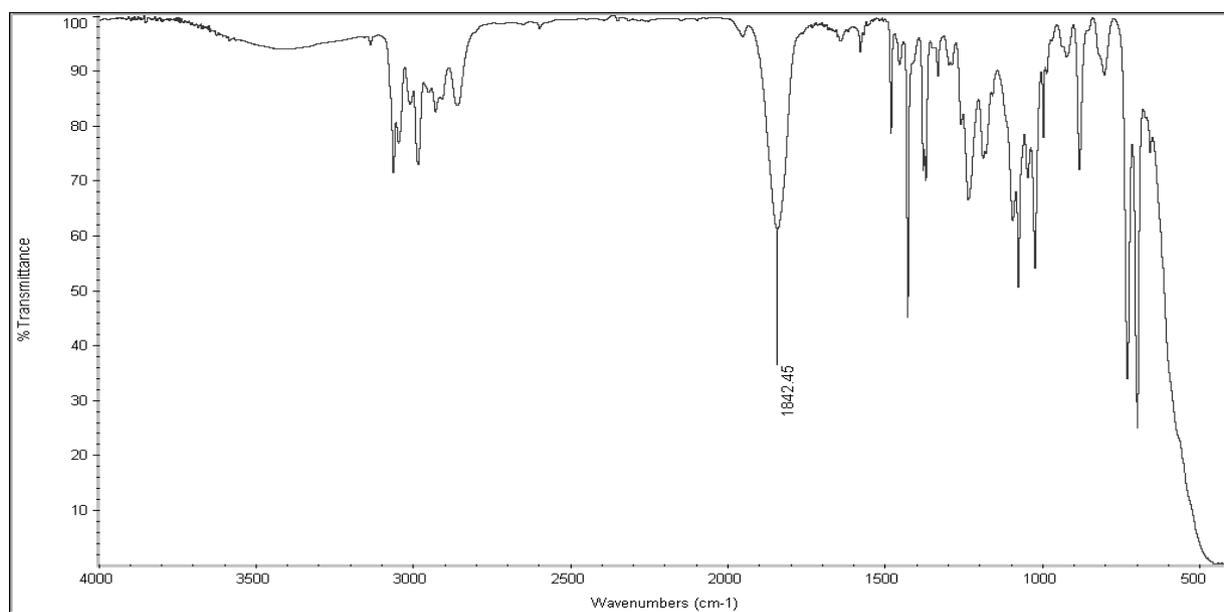
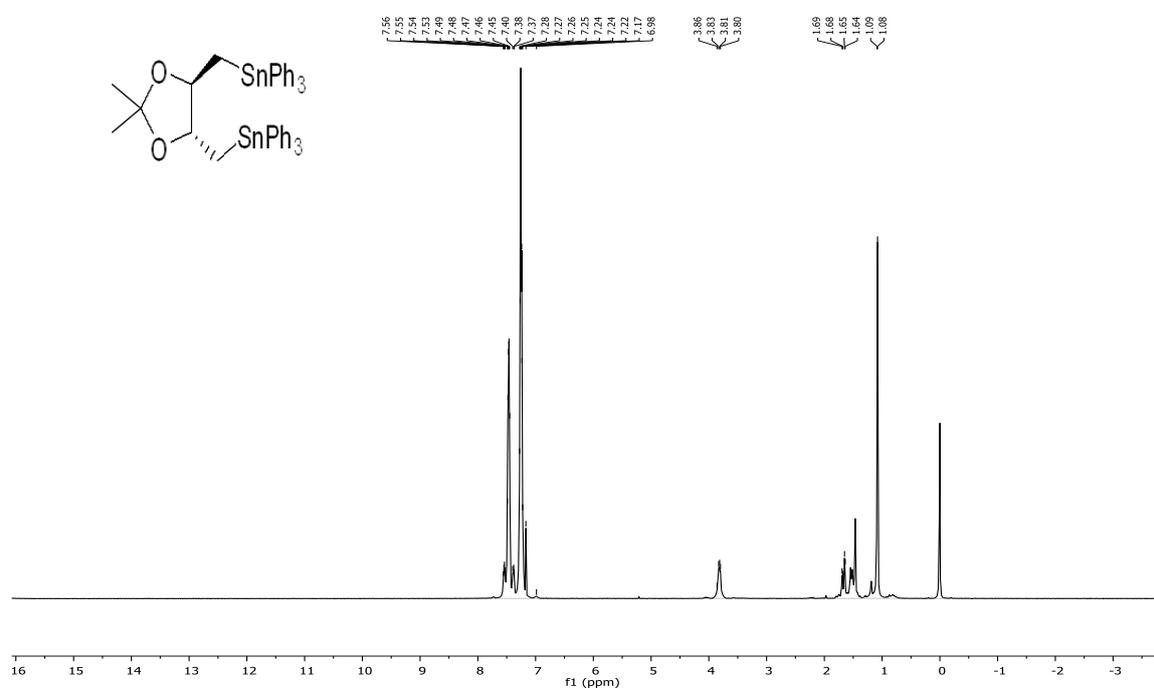
**[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diil bis(metilen) dibenzoato (*rac*-21)****<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)****<sup>13</sup>C-RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

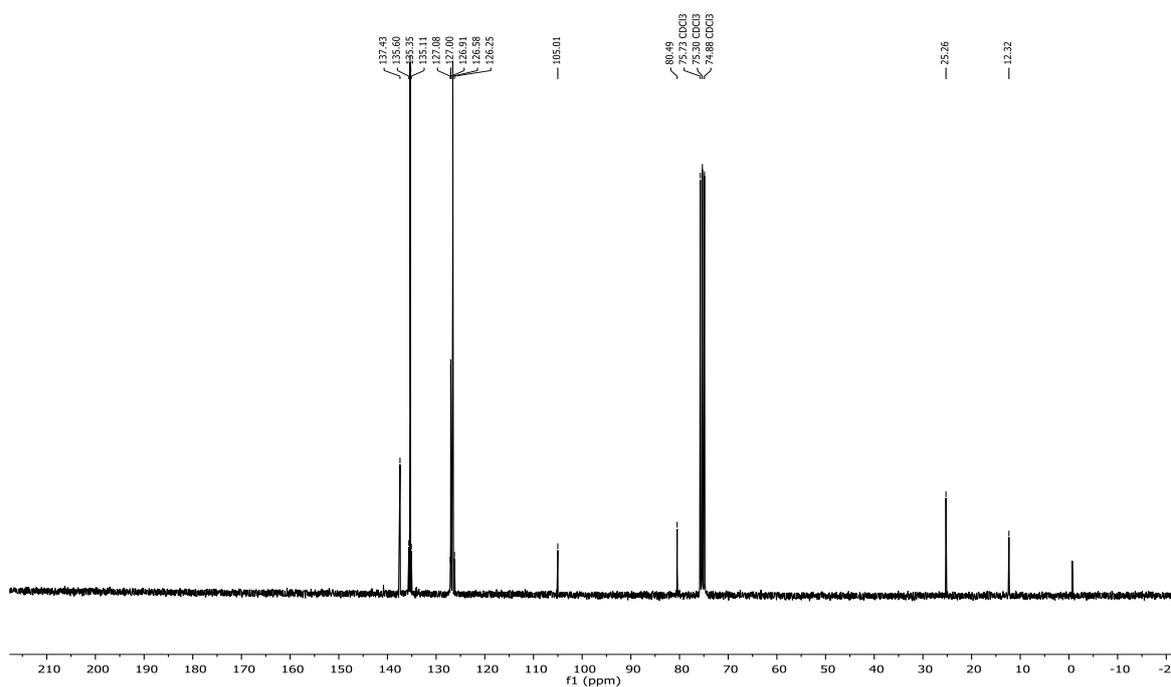
**(S)-[1,1'-binaftaleno]-2,2'-diil bis(trifluorometansulfonato) (26)****<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, CDCl<sub>3</sub>)****<sup>13</sup>C-RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)**

**(4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bis-hidro-difenilestannano (29)****<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, Benceno)****<sup>13</sup>C-RMN (75MHz, Benceno)**

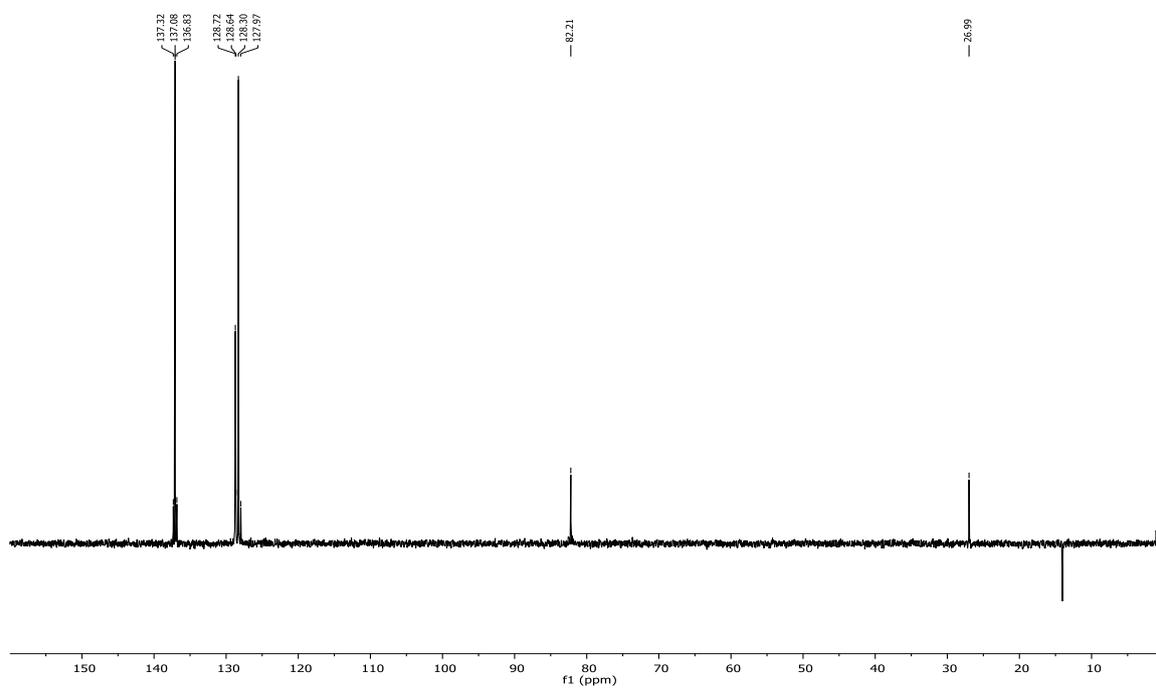
## DEPT-RMN

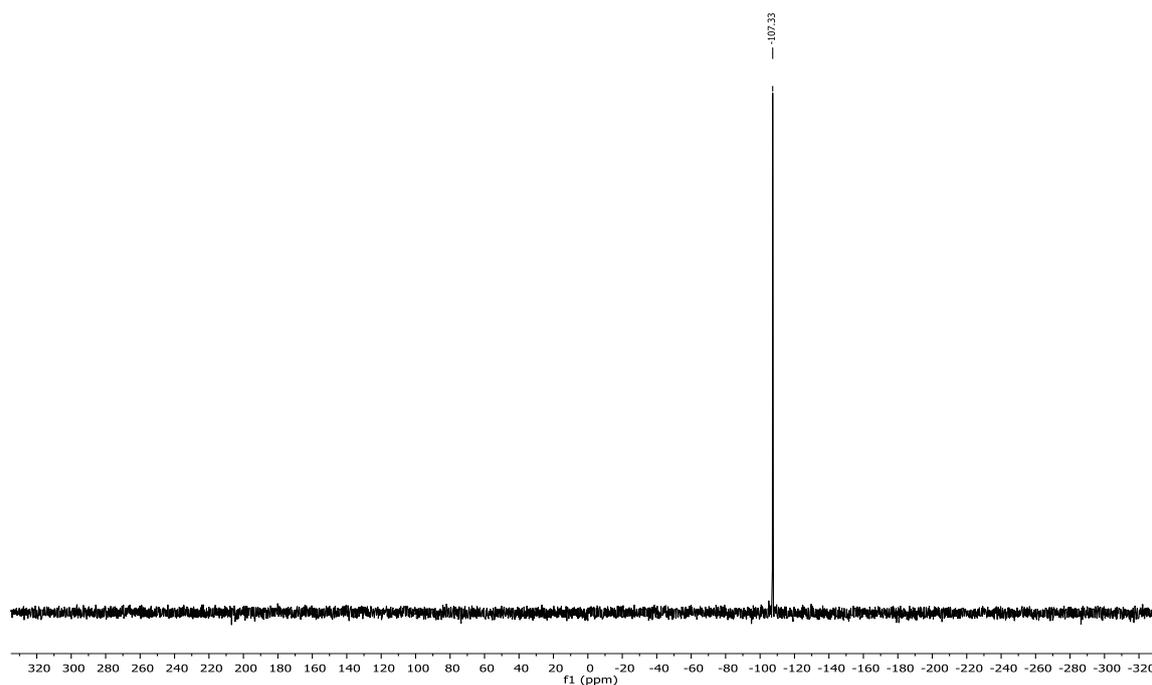
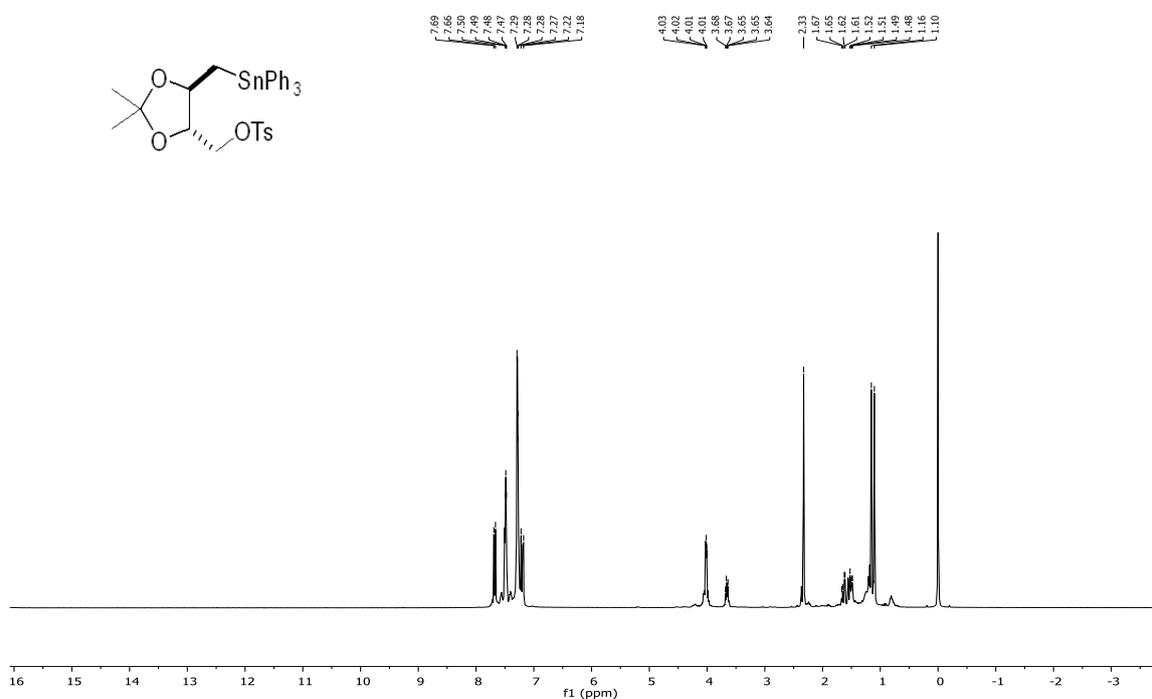
<sup>119</sup>Sn-RMN

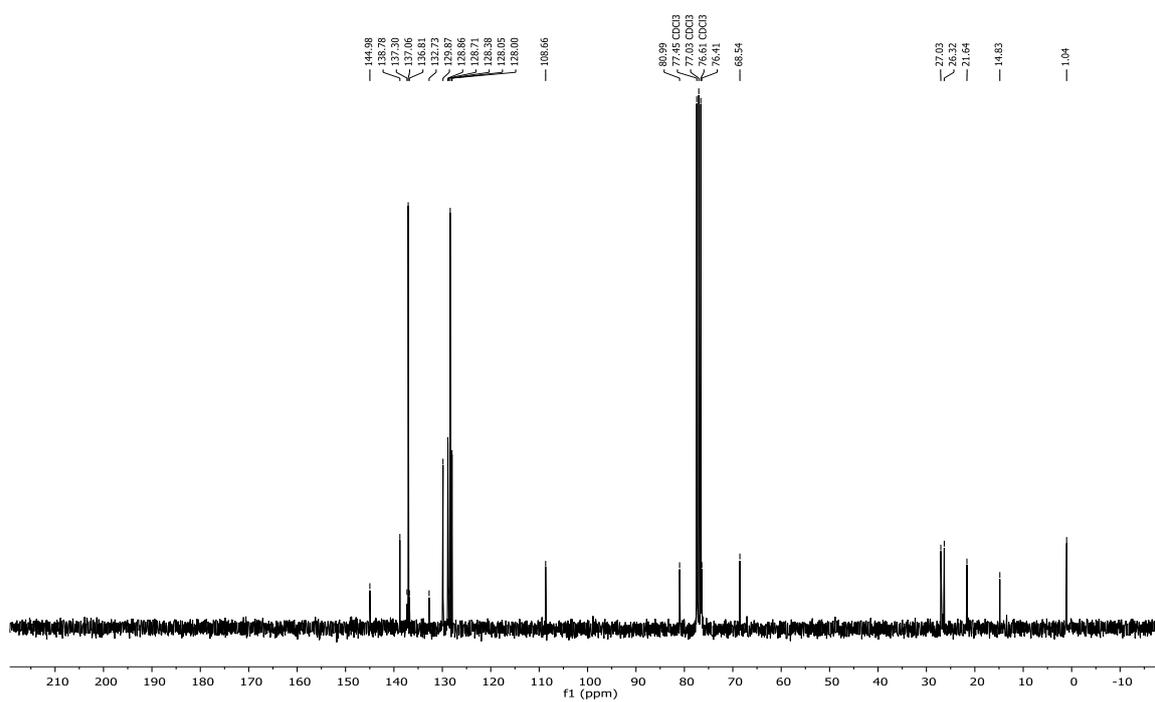
FT-IR (4000-400 $\text{cm}^{-1}$ )**(4*R*,5*R*)-1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetilen-bistrifenilestannano (31).** **$^1\text{H}$ -RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

$^{13}\text{C}$ -RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

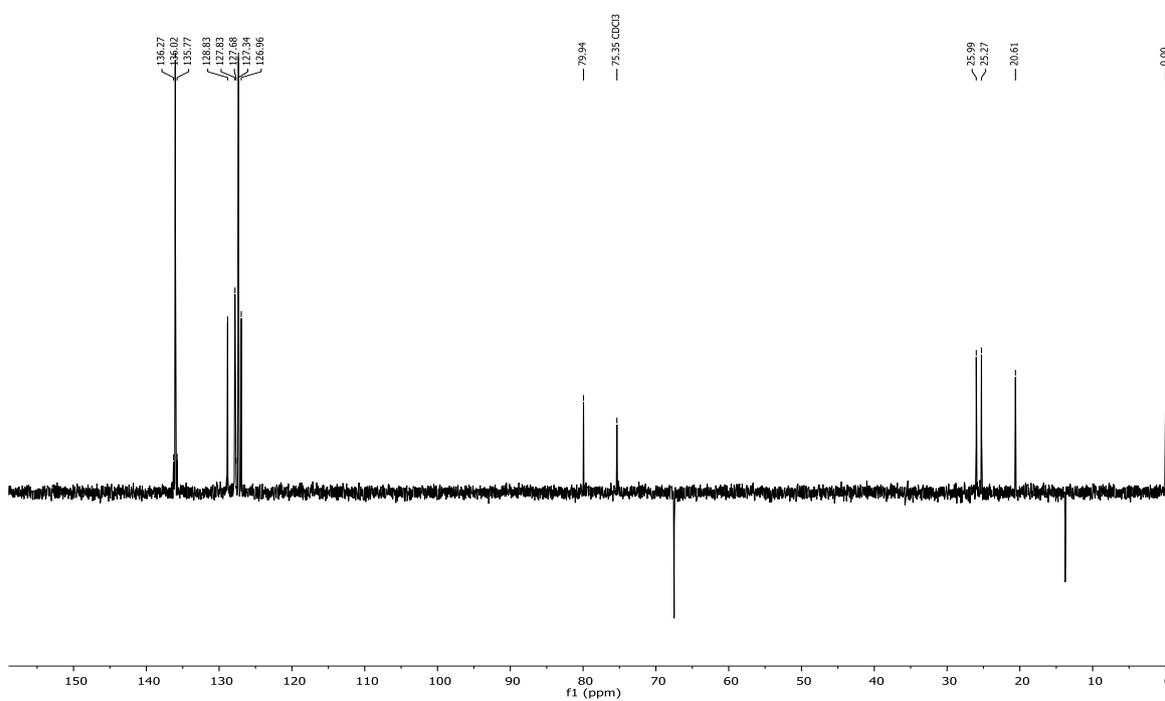
## DEPT-RMN



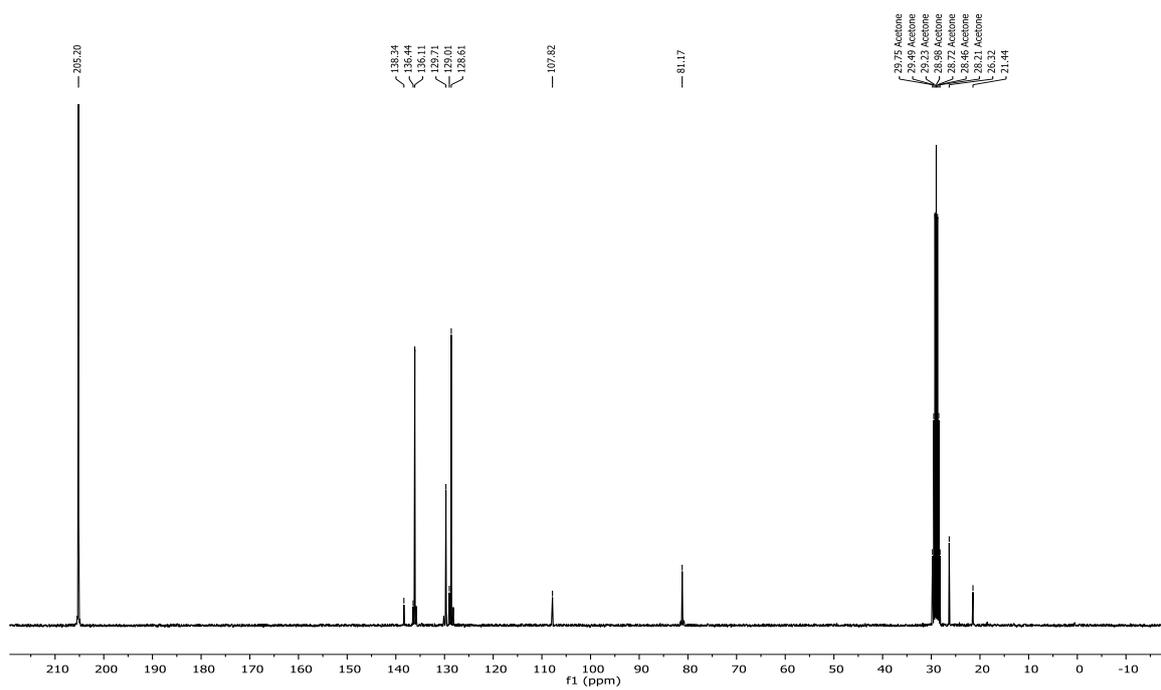
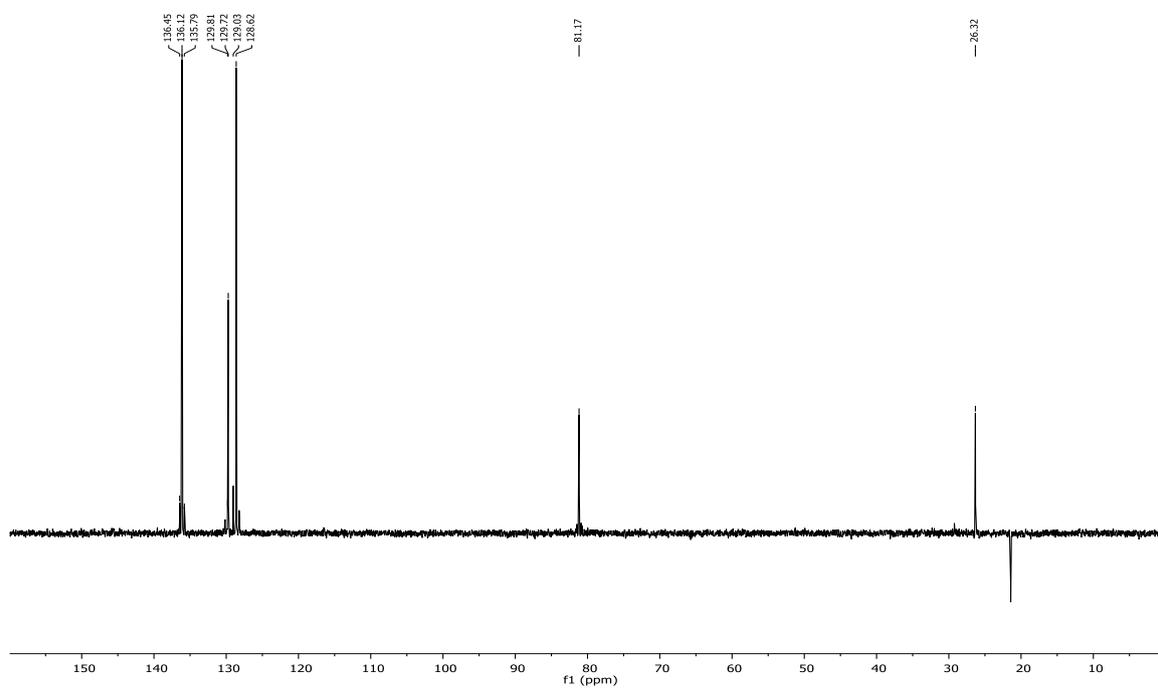
$^{119}\text{Sn}$ -RMN((4S,5R)-2,2-dimetil-5-((trifenilestannil)metil)-1,3-dioxolan-4-il)metil *p*-toluensulfonato (33) $^1\text{H}$ -RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

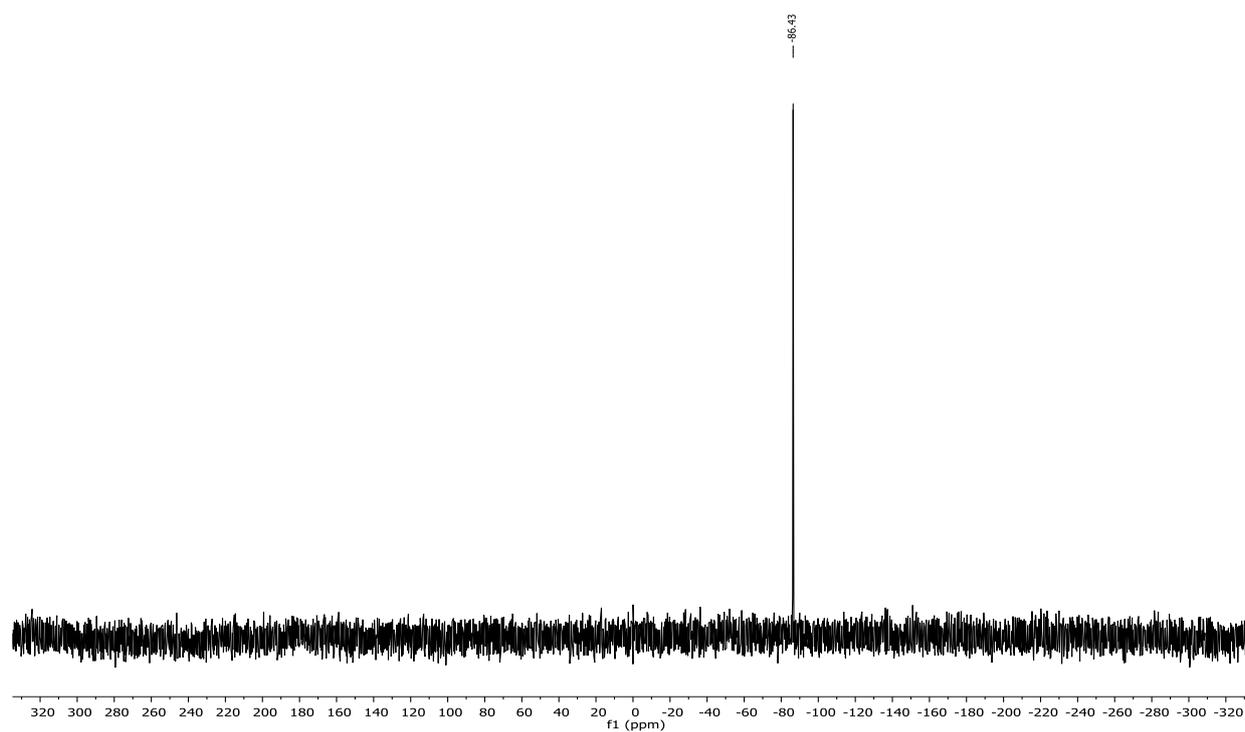
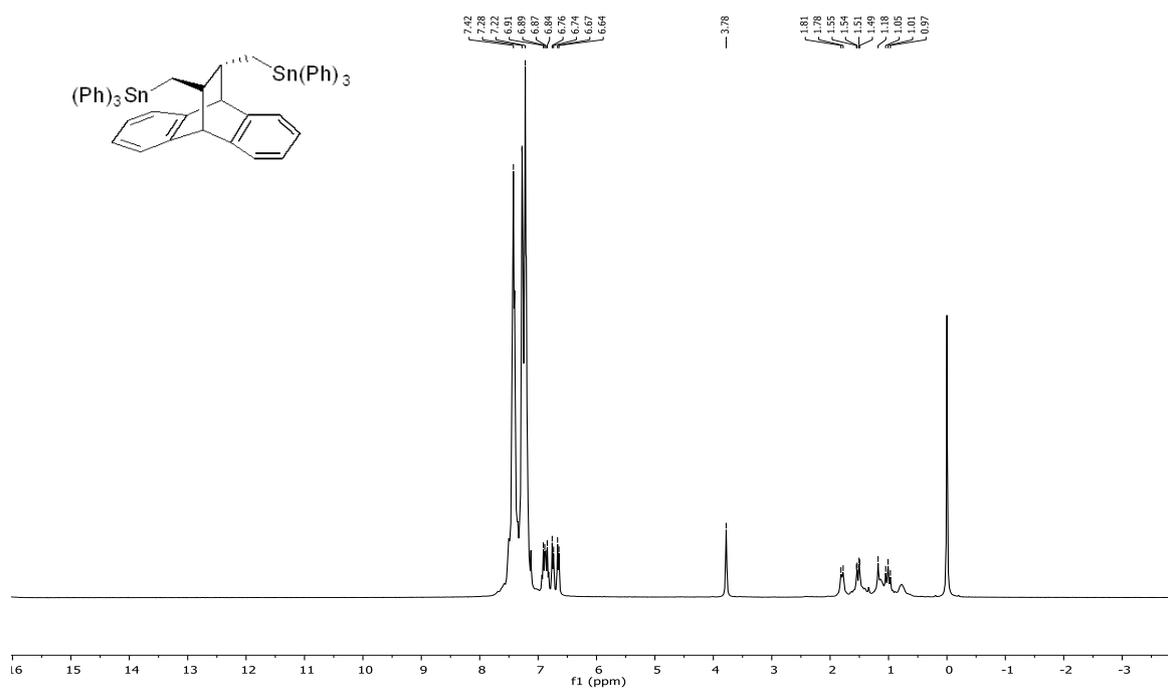
$^{13}\text{C}$ -RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

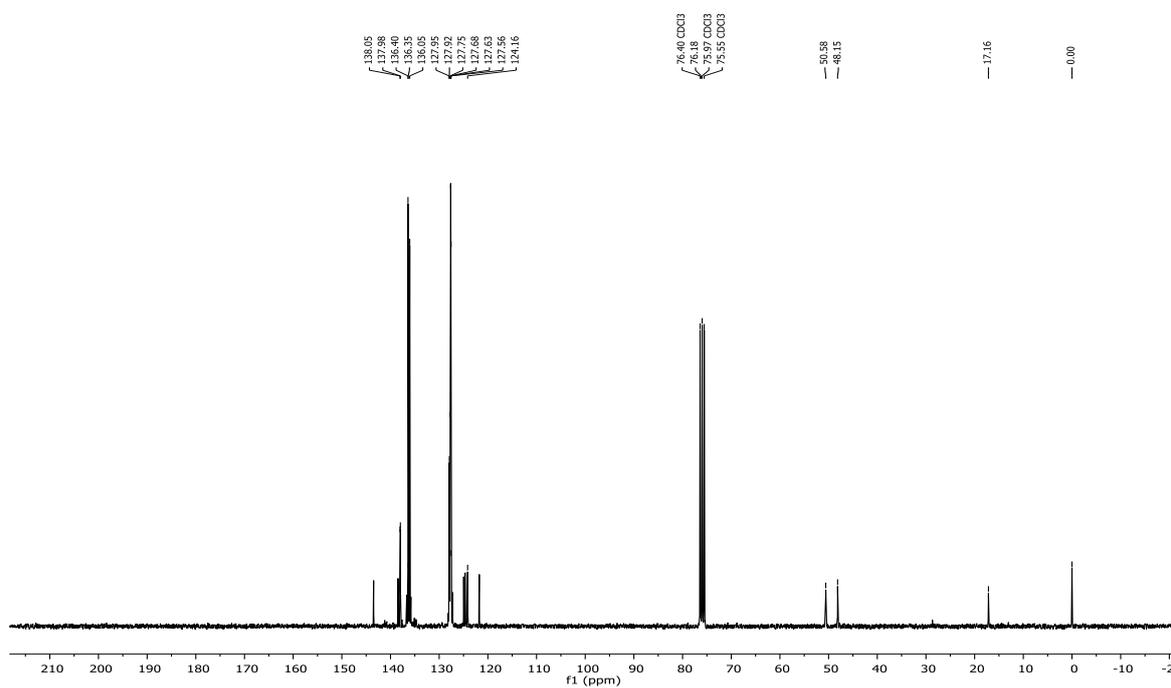
## DEPT-RMN



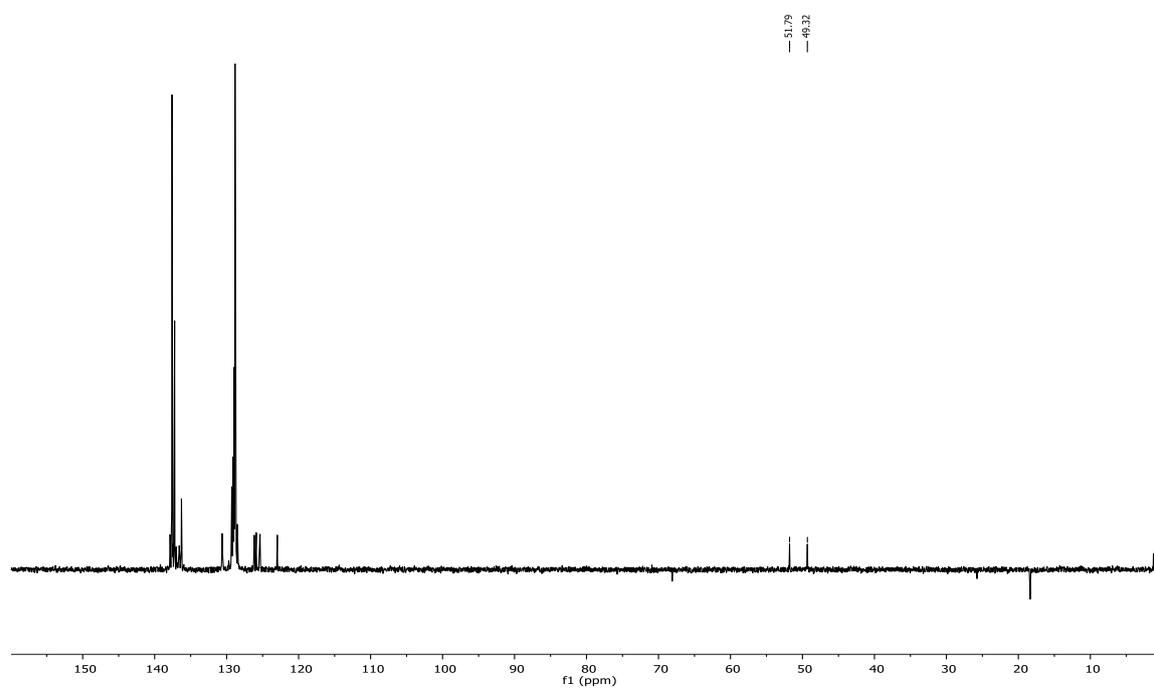


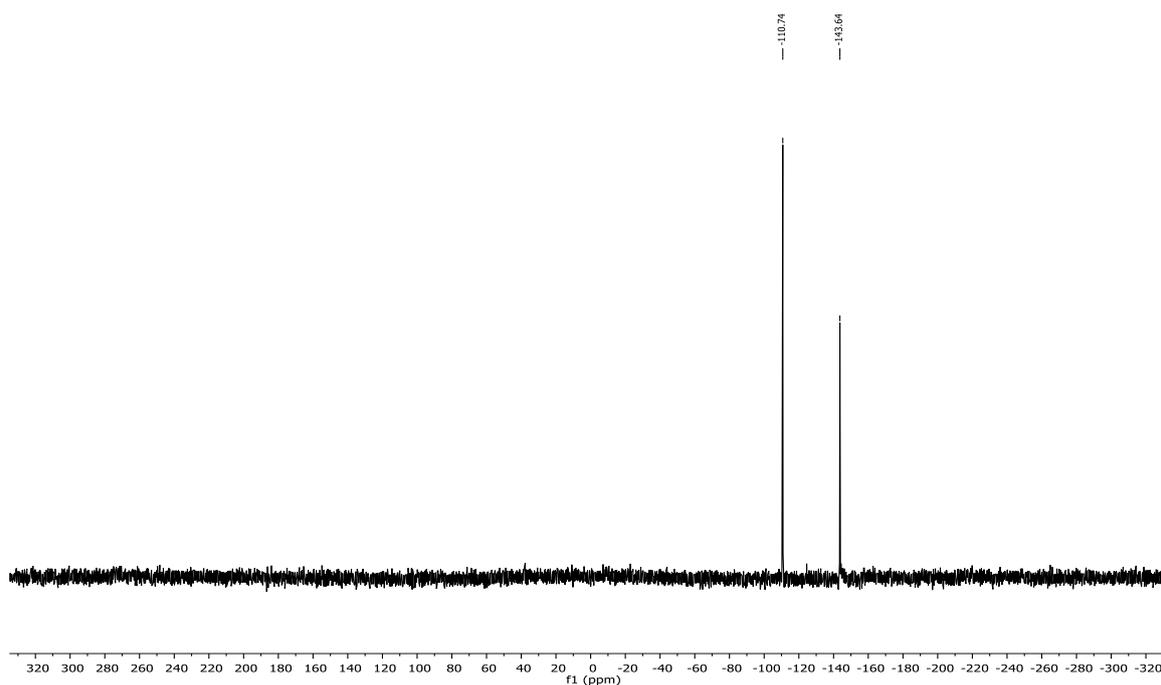
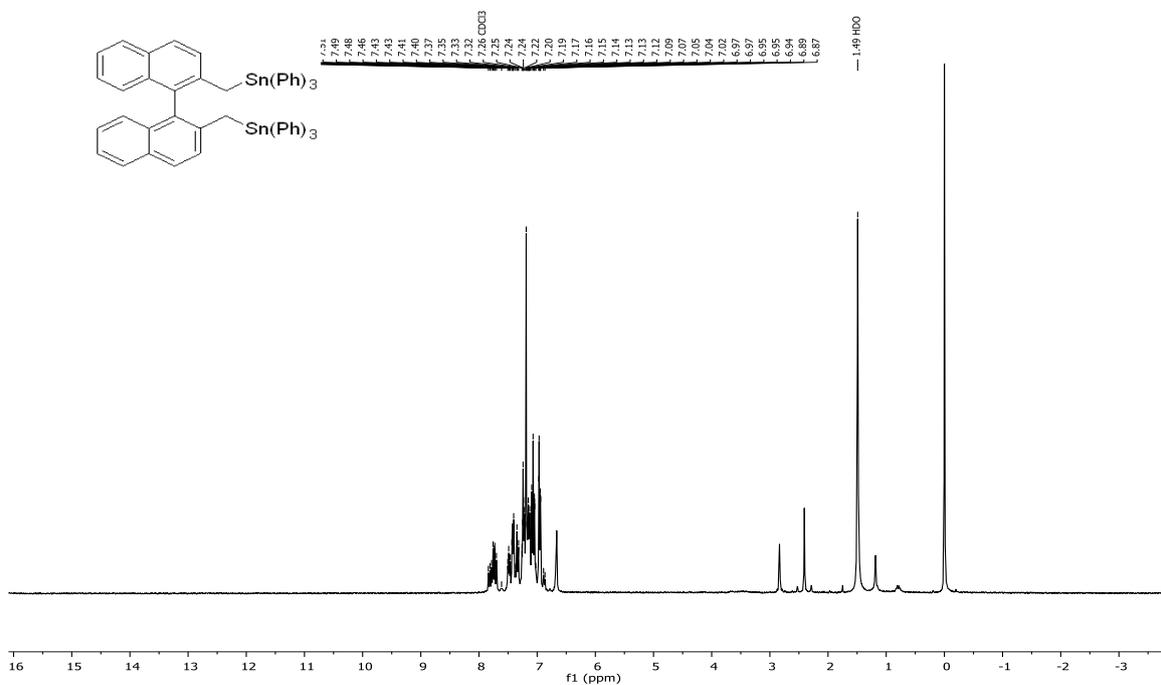
**$^{13}\text{C}$ -RMN (75MHz, Acetona)****DEPT-RMN**

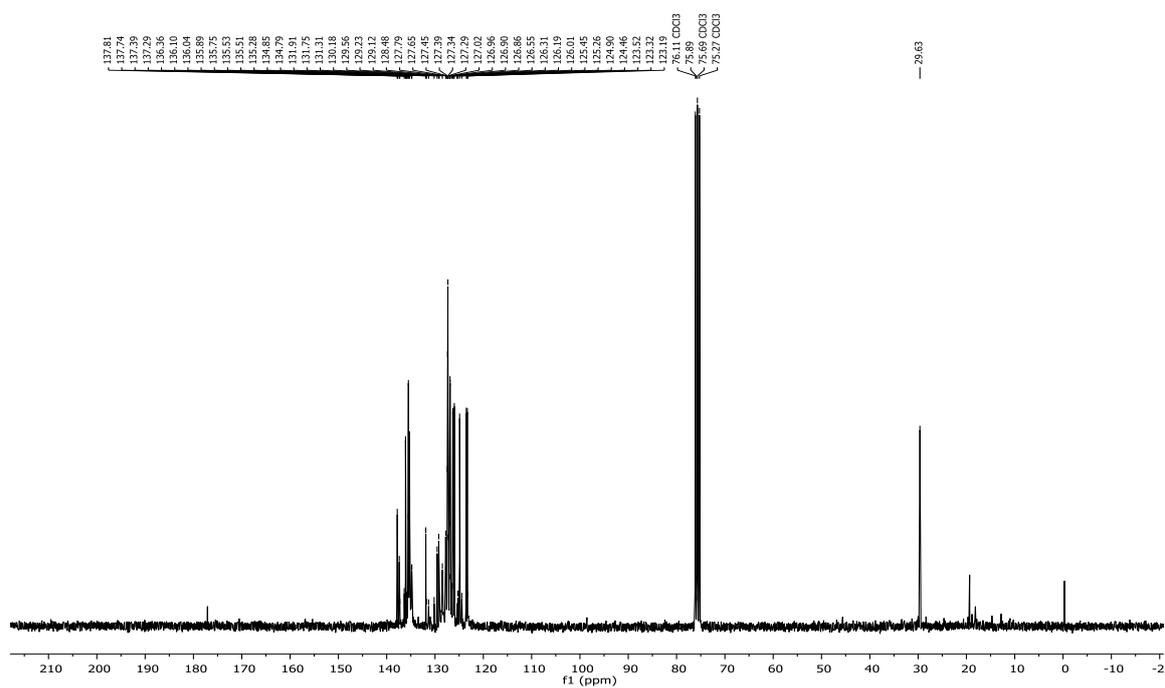
$^{119}\text{Sn}$ -RMN**(11*S*,12*S*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetilen-bis-trifenilestannano ((*S,S*)-35)** $^1\text{H}$ -RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$^{13}\text{C}$ -RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

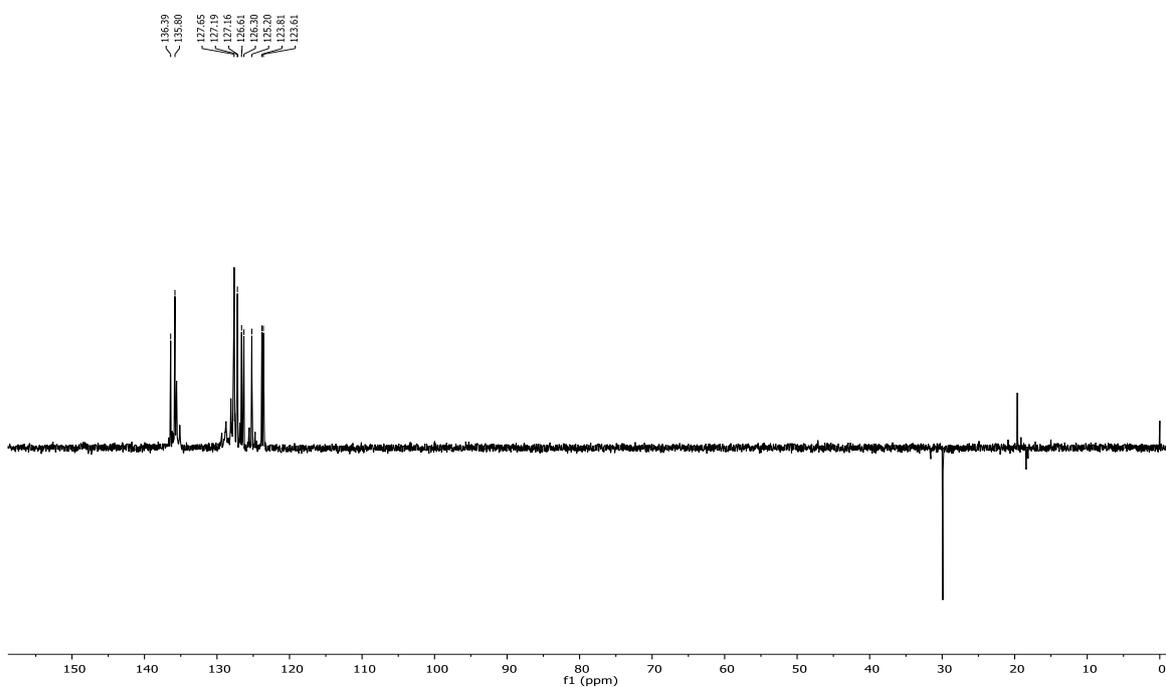
## DEPT-RMN

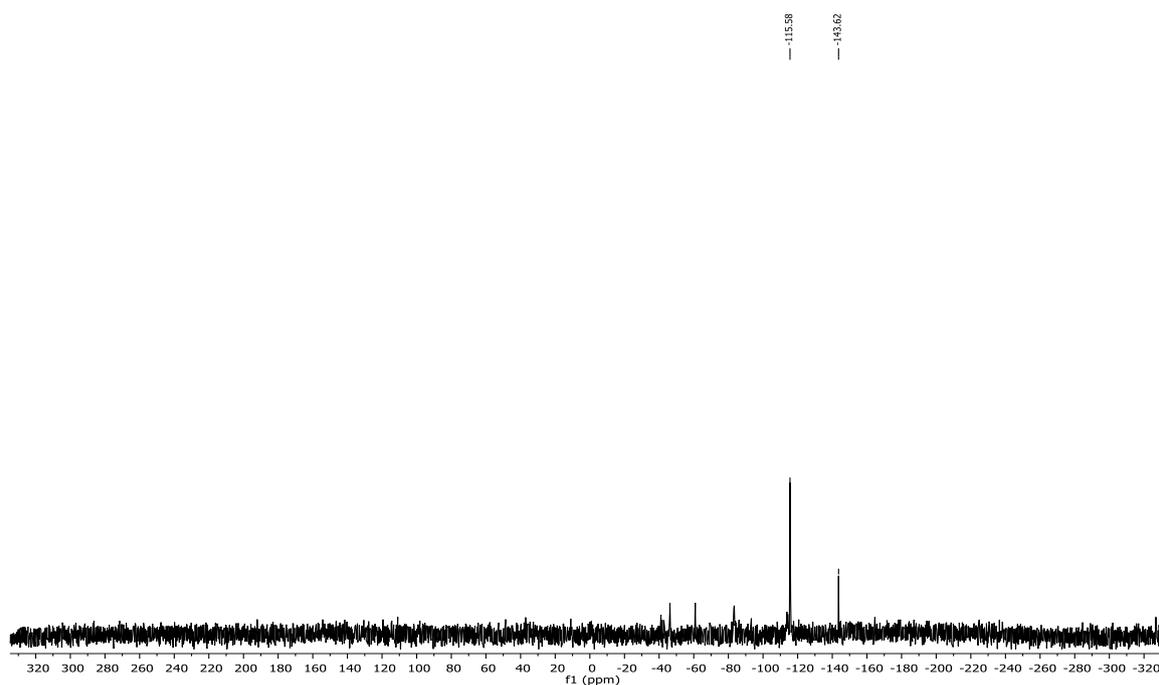
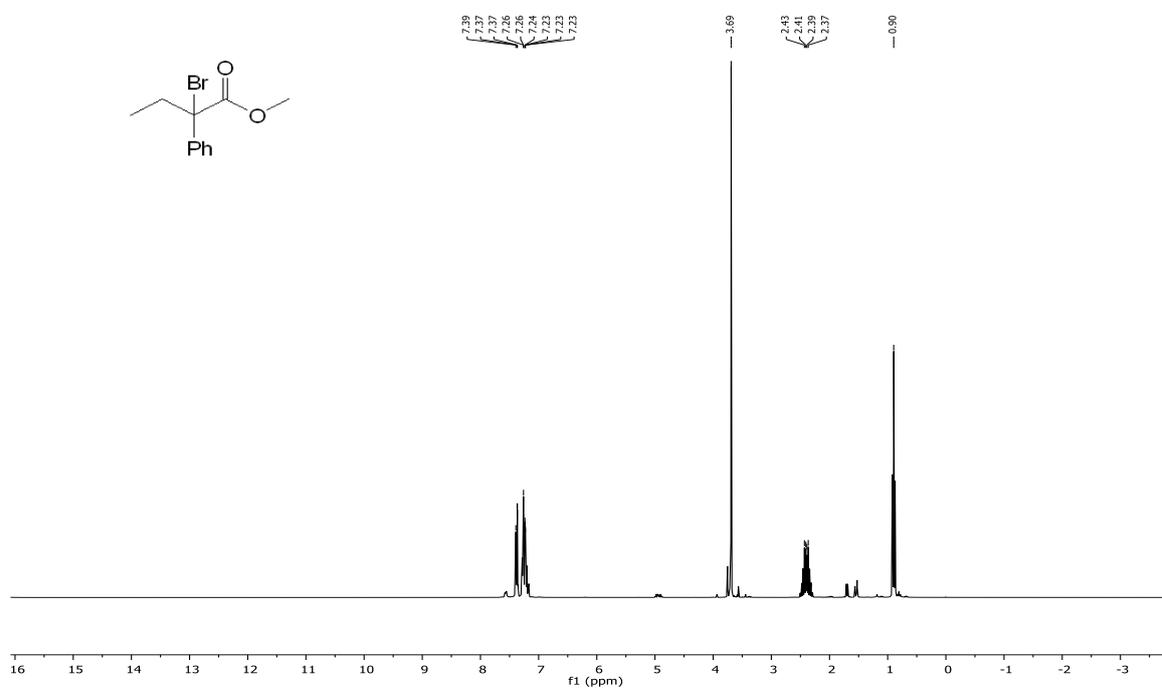


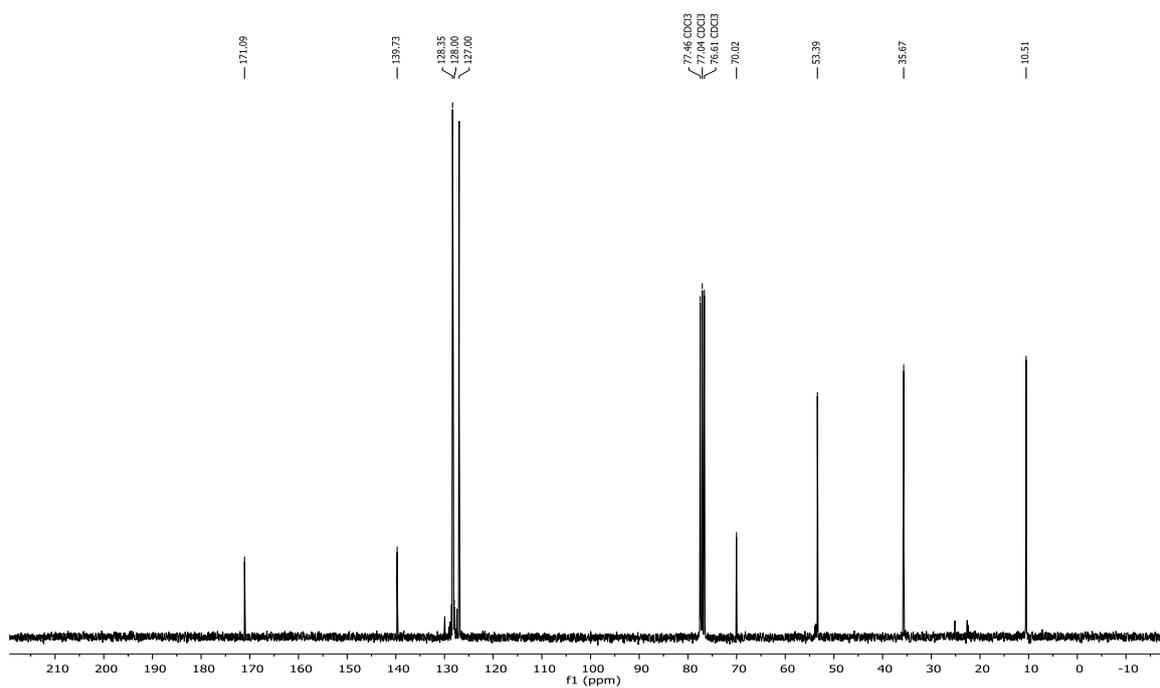
$^{119}\text{Sn}$ -RMN1,1'-binaftil-2,2'-dimetilen-bis-trifenilestannano (*rac*-36) $^1\text{H}$ -RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$^{13}\text{C}$ -RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

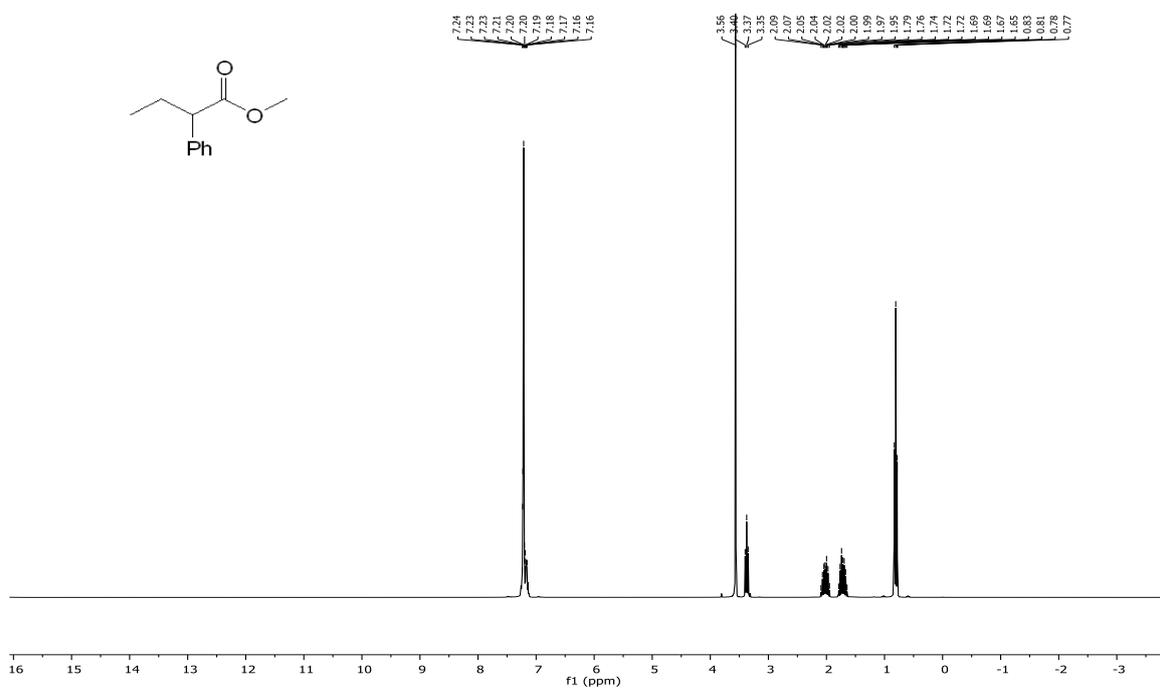
## DEPT-RMN

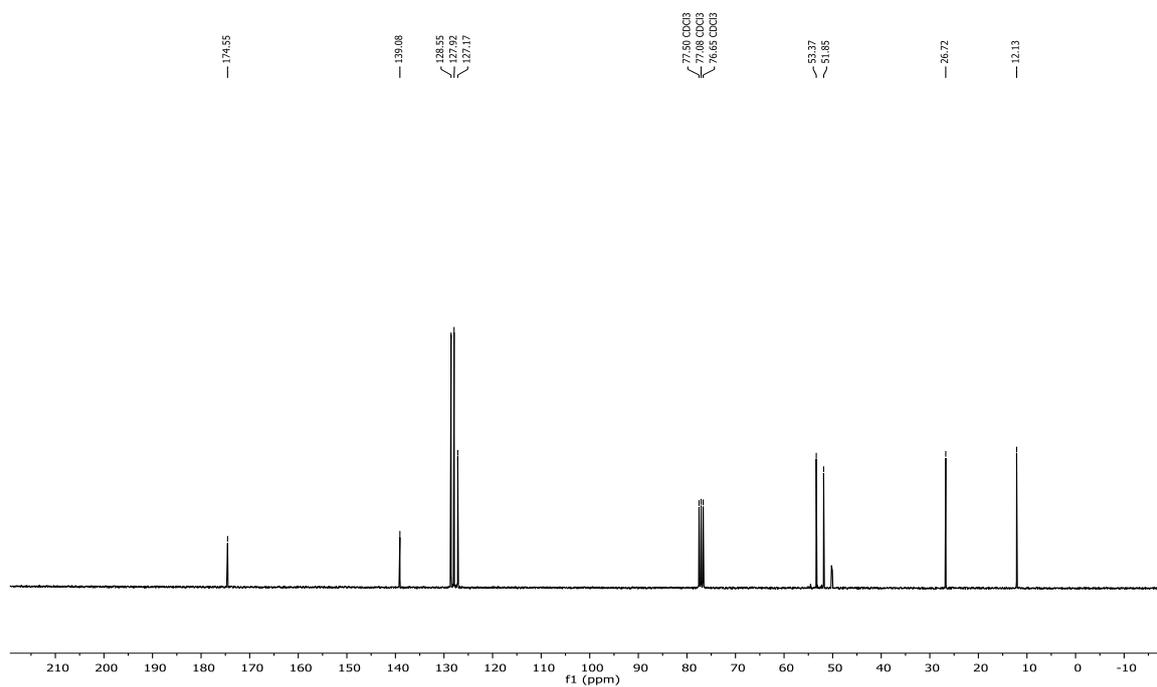


**$^{119}\text{Sn}$ -RMN****2-bromo-2-fenilbutanoato de metilo (37)** **$^1\text{H}$ -RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

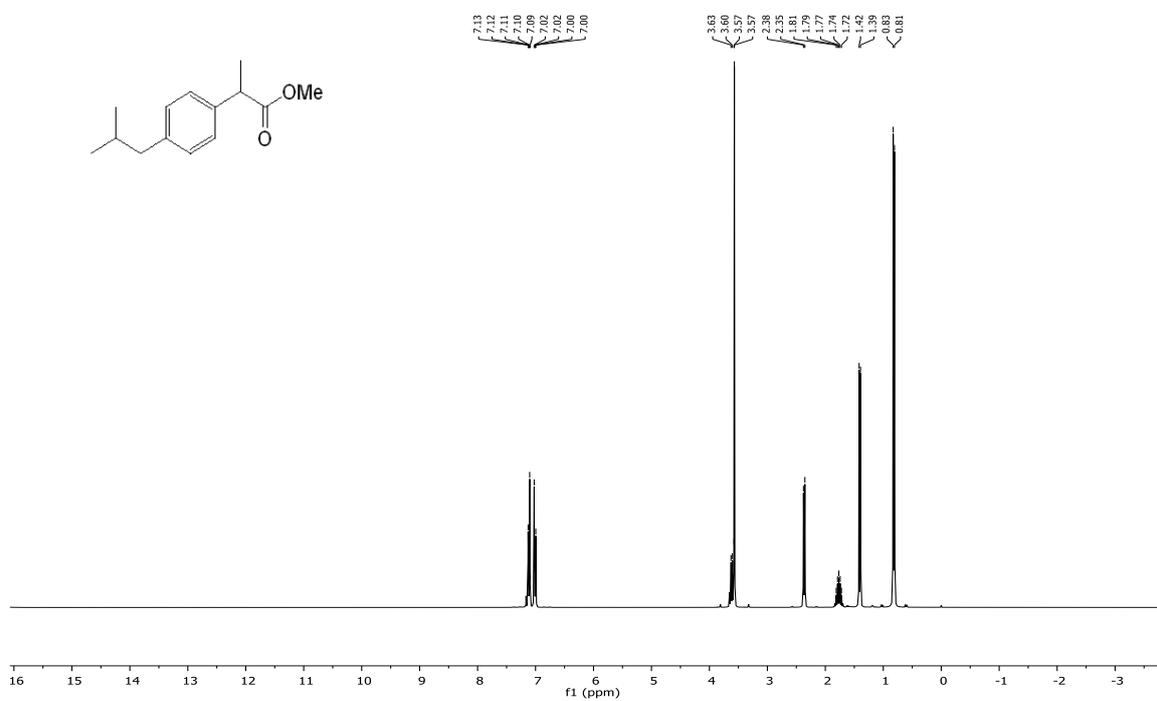
$^{13}\text{C}$ -RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

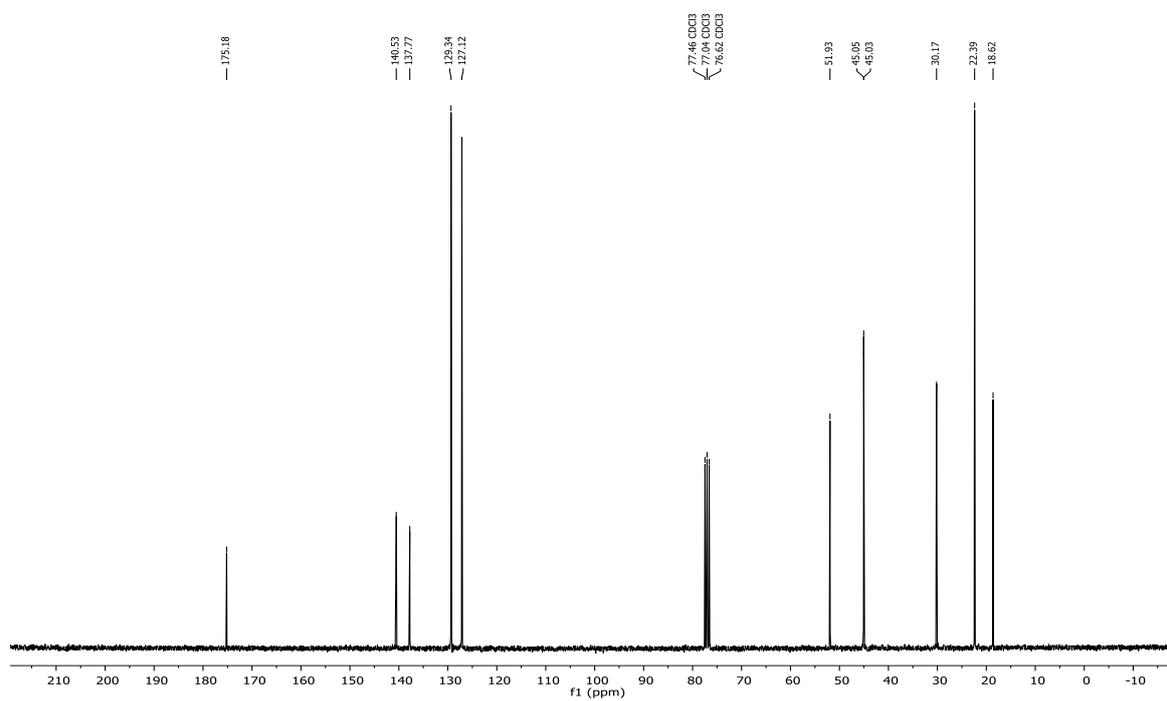
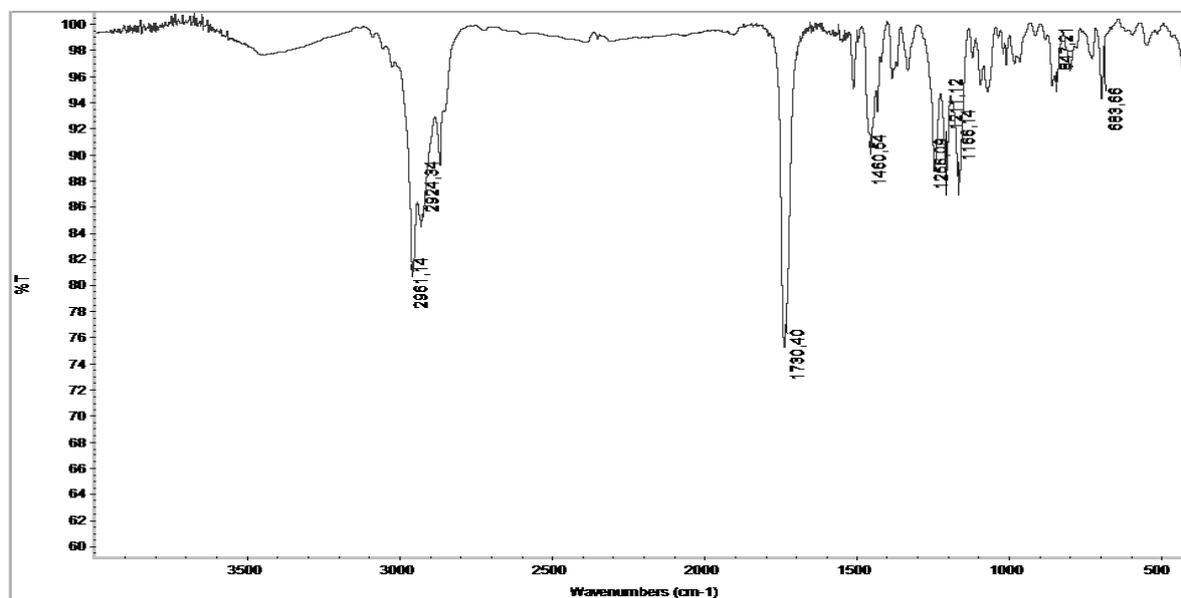
## 2-fenilbutanoato de metilo (38)

 $^1\text{H}$ -RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

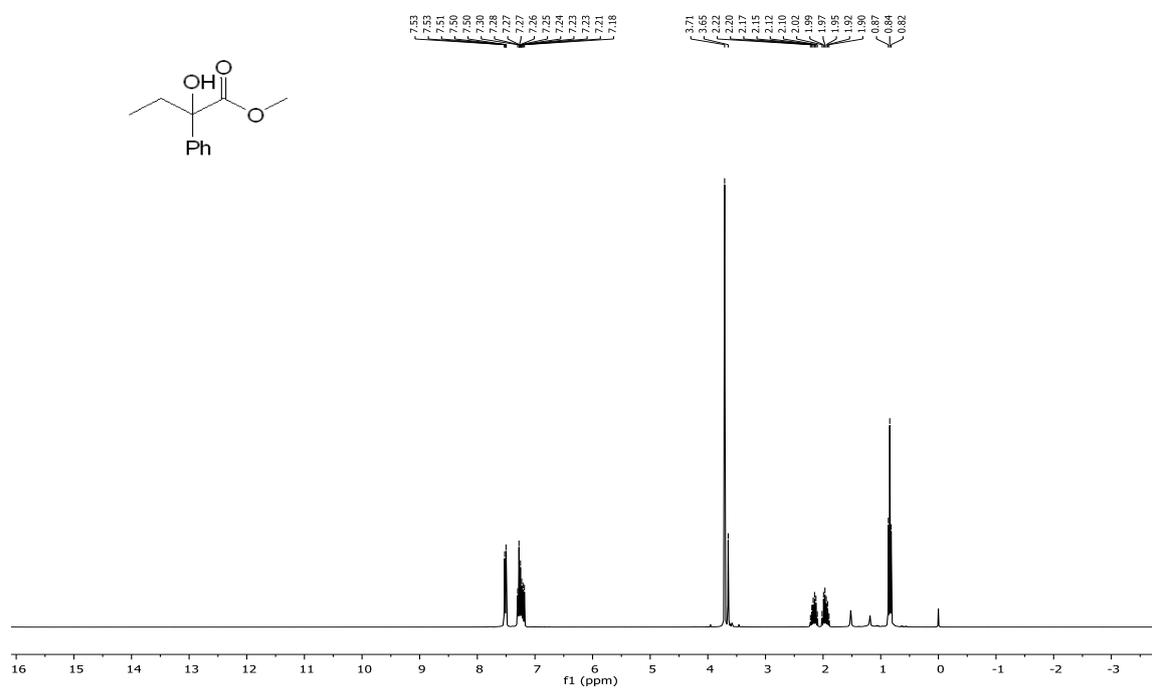
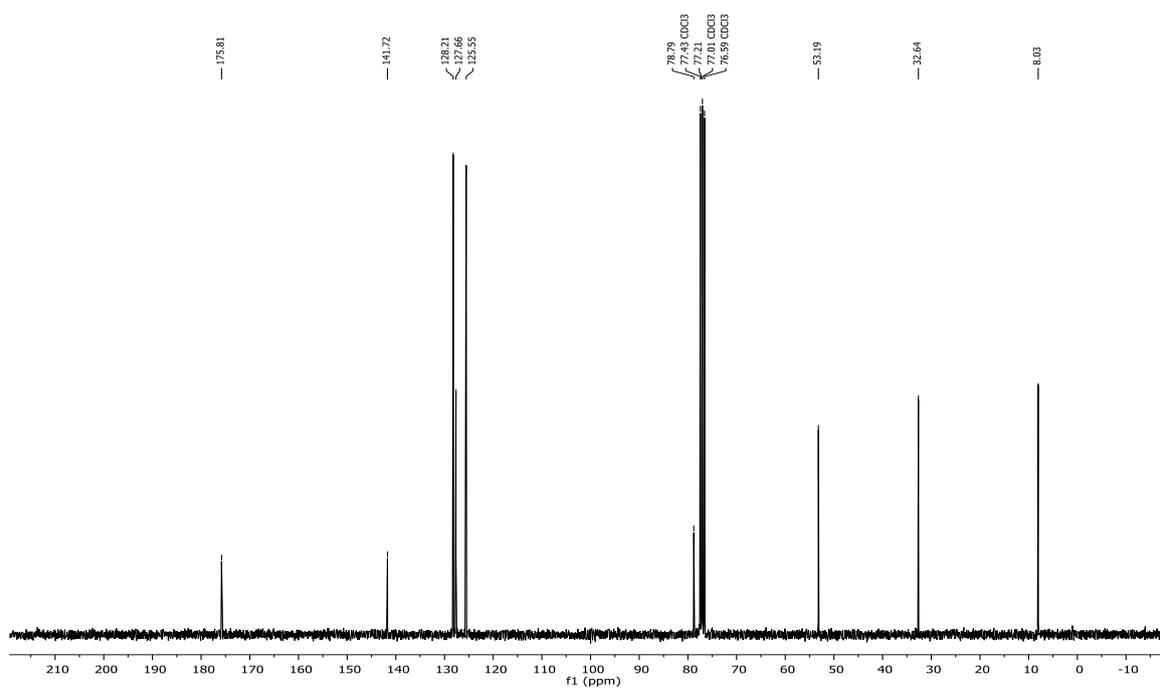
$^{13}\text{C}$ -RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## 2-(4-isobutilfenil)propanoato de metilo (41)

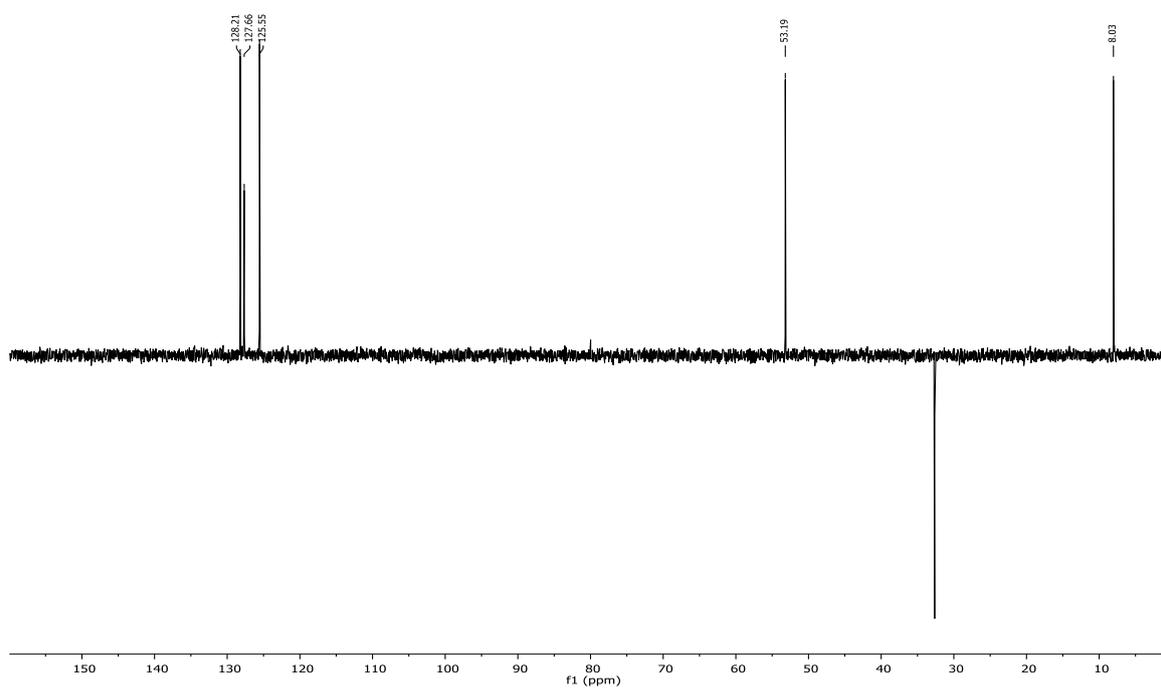
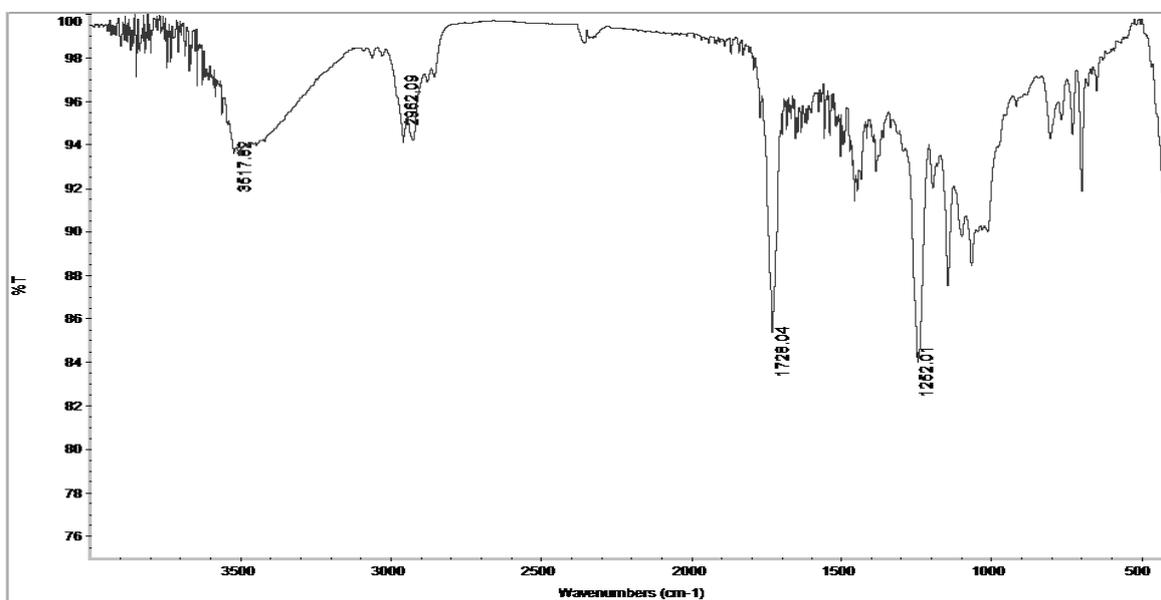
 $^1\text{H}$ -RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$^{13}\text{C}$ -RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )FT-IR (400-4000  $\text{cm}^{-1}$ )

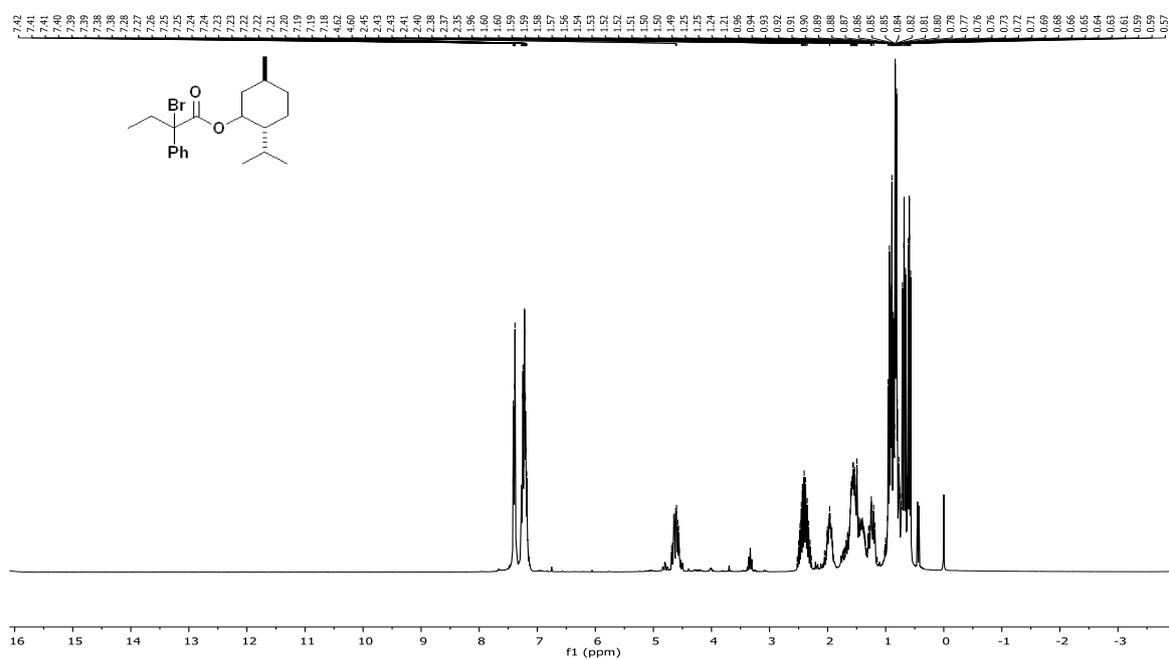
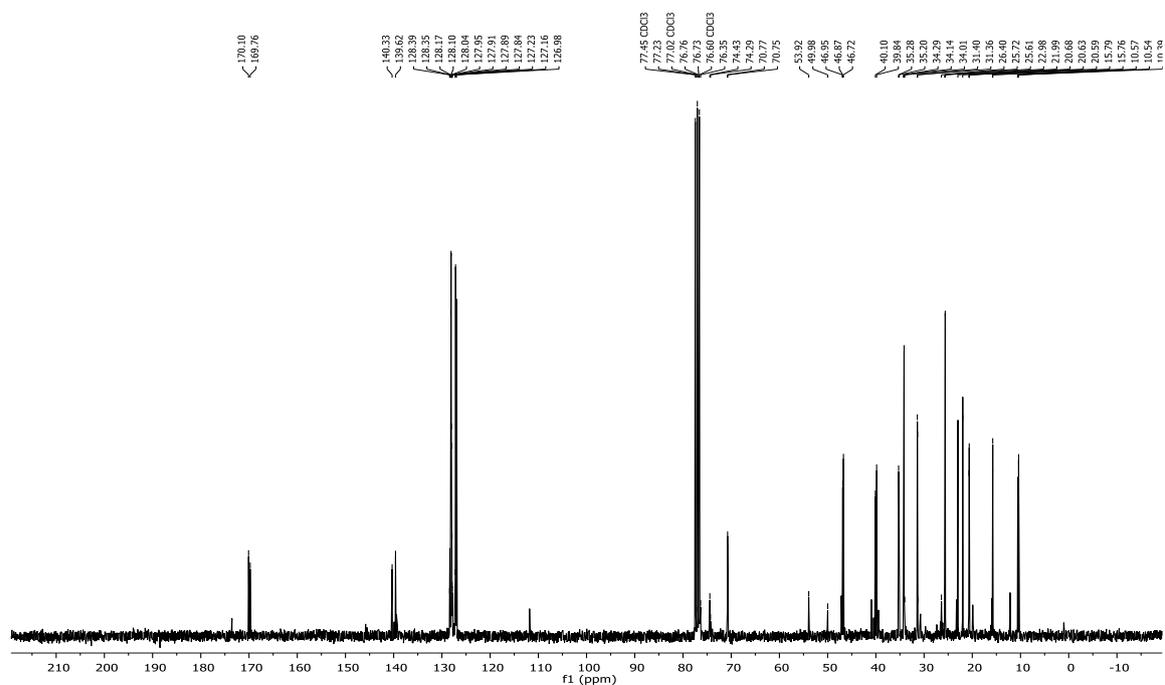
## 2-hidroxi-2-fenilbutanoato de metilo (43)

 $^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C-RMN}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

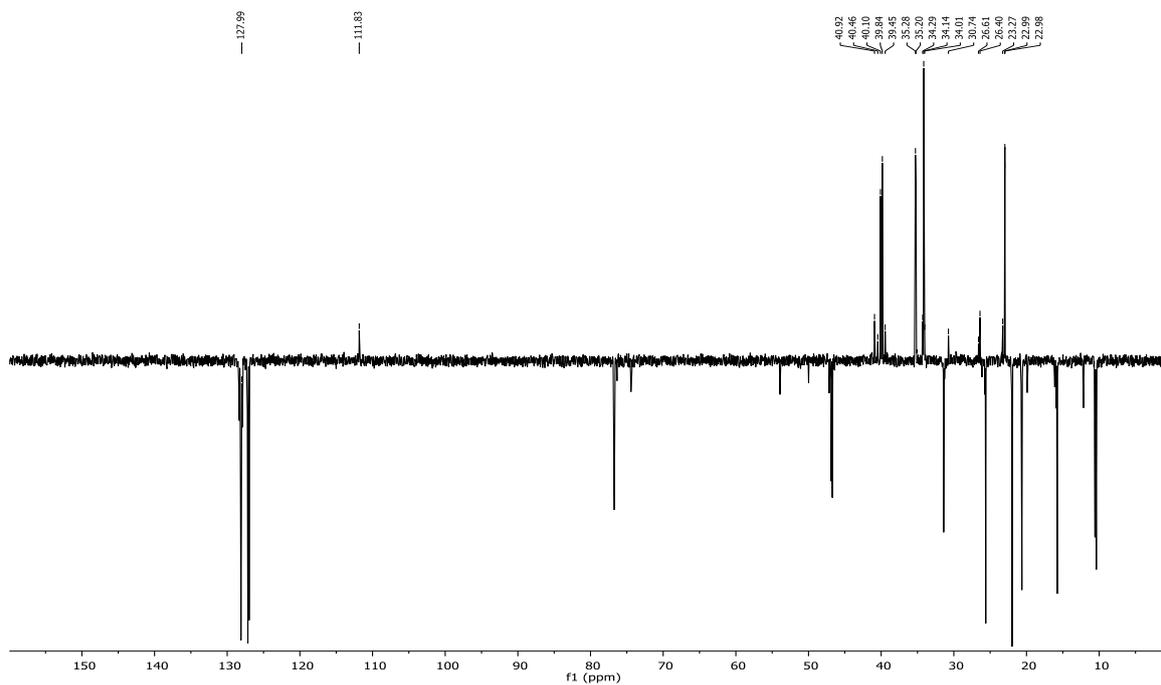
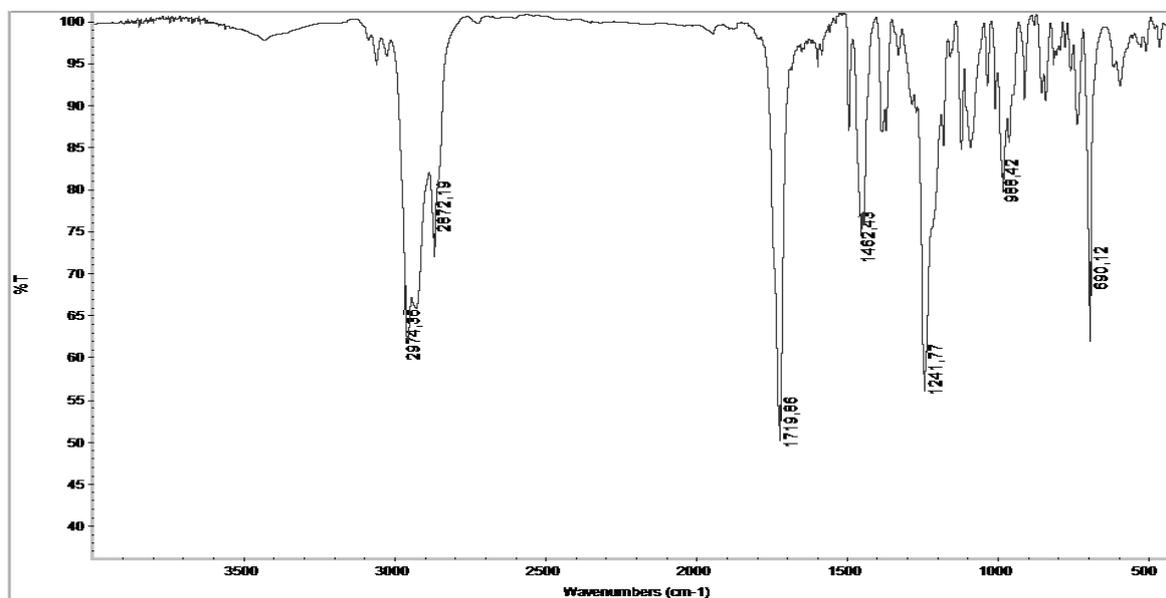
## DEPT-RMN

FT-IR (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ )

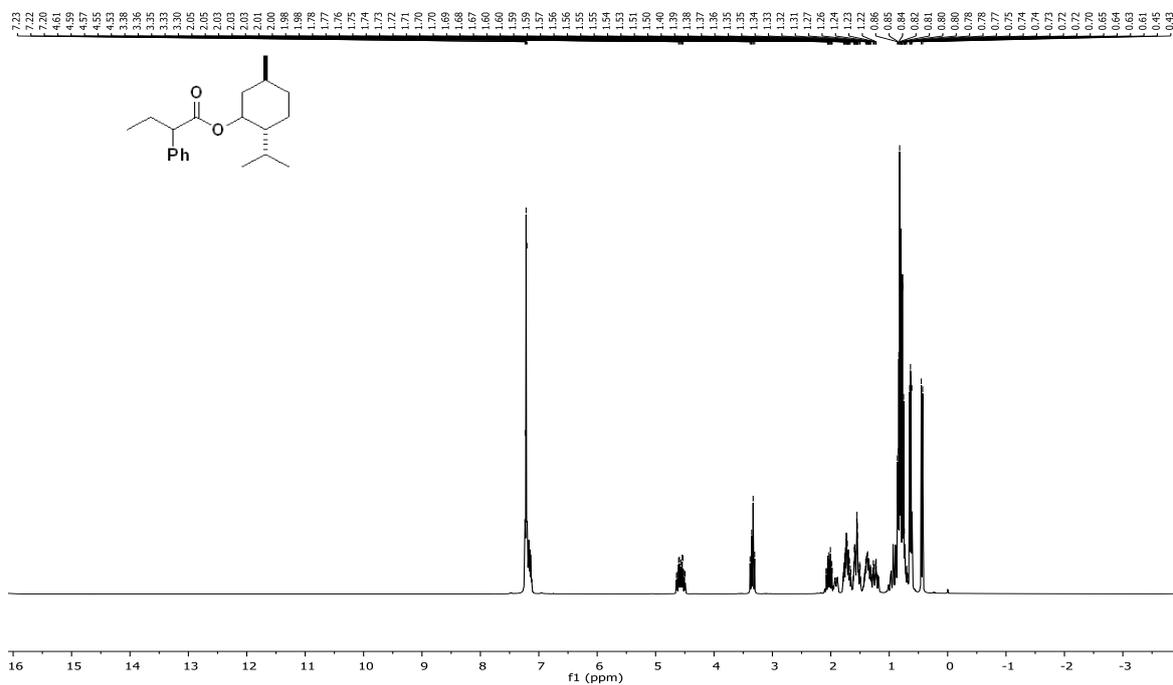
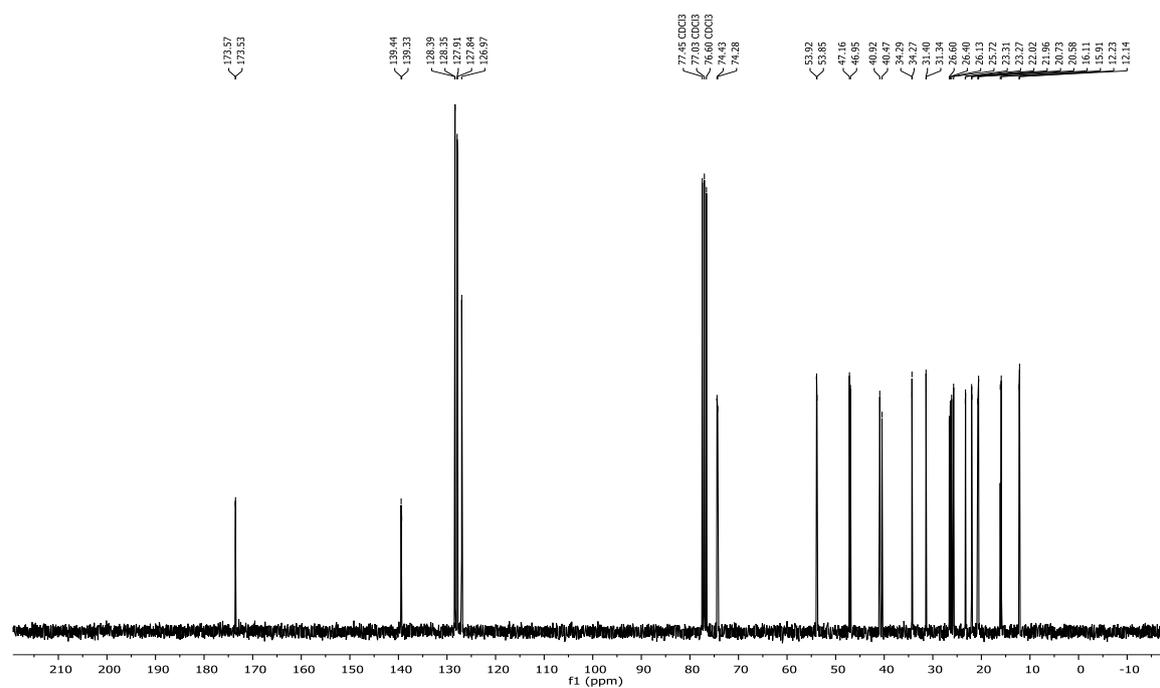
## 2-bromo-2-fenilbutanoato de (-)-mentilo (44)

 $^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C-RMN}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

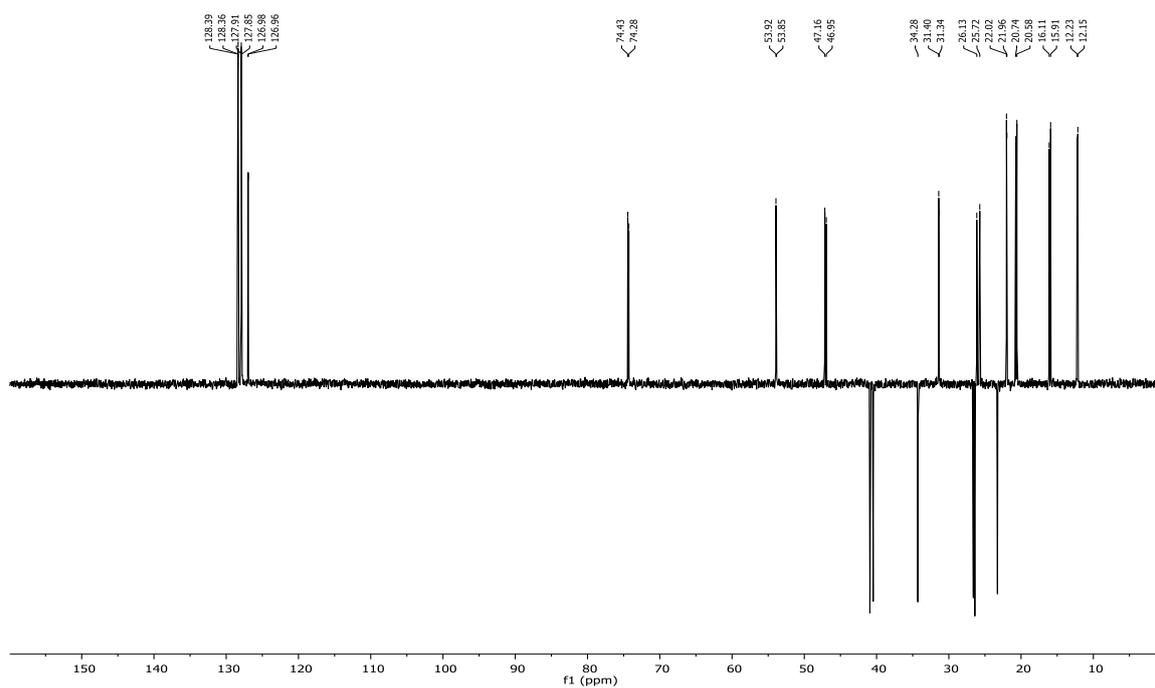
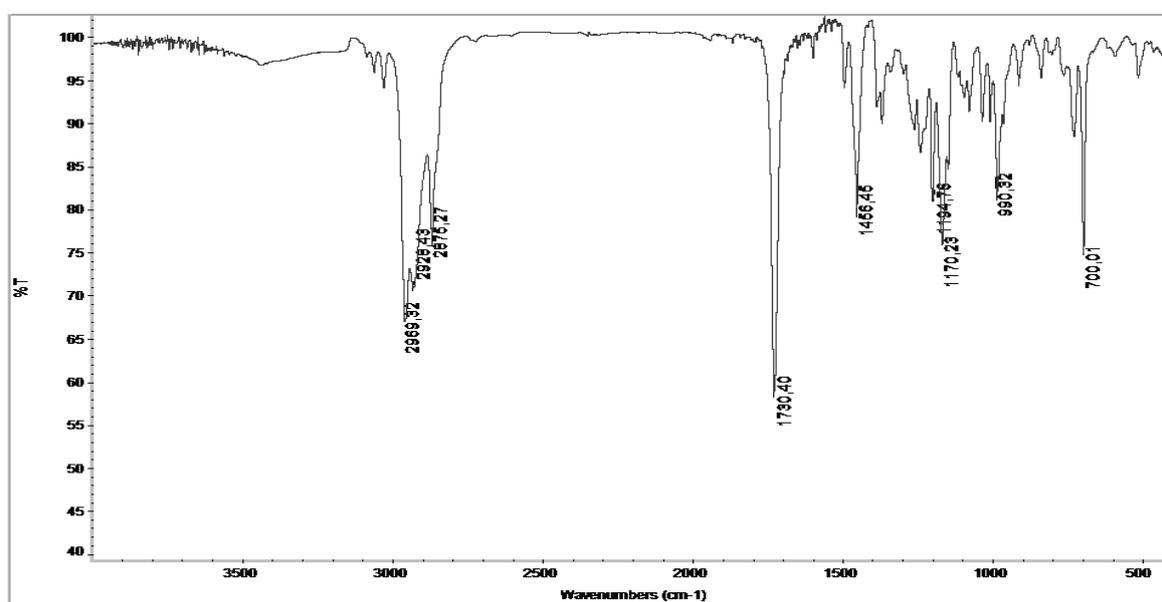
## DEPT-RMN

FT-IR (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ )

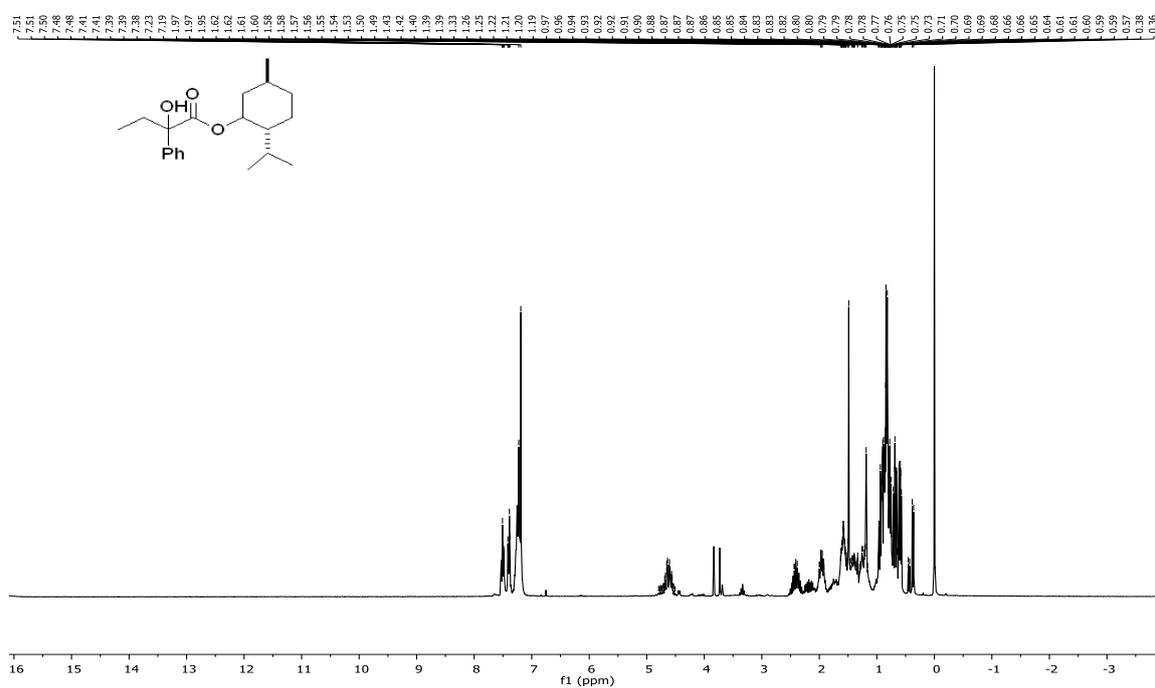
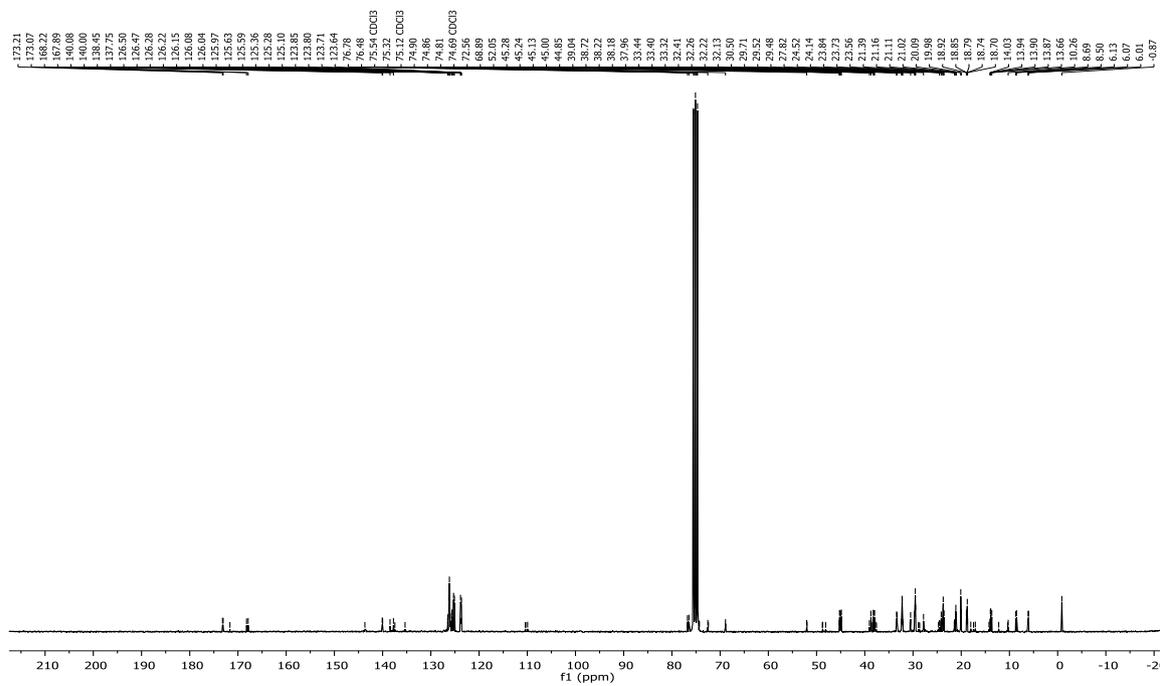
## 2-fenilbutanoato de (-)-mentilo (45)

 $^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C-RMN}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

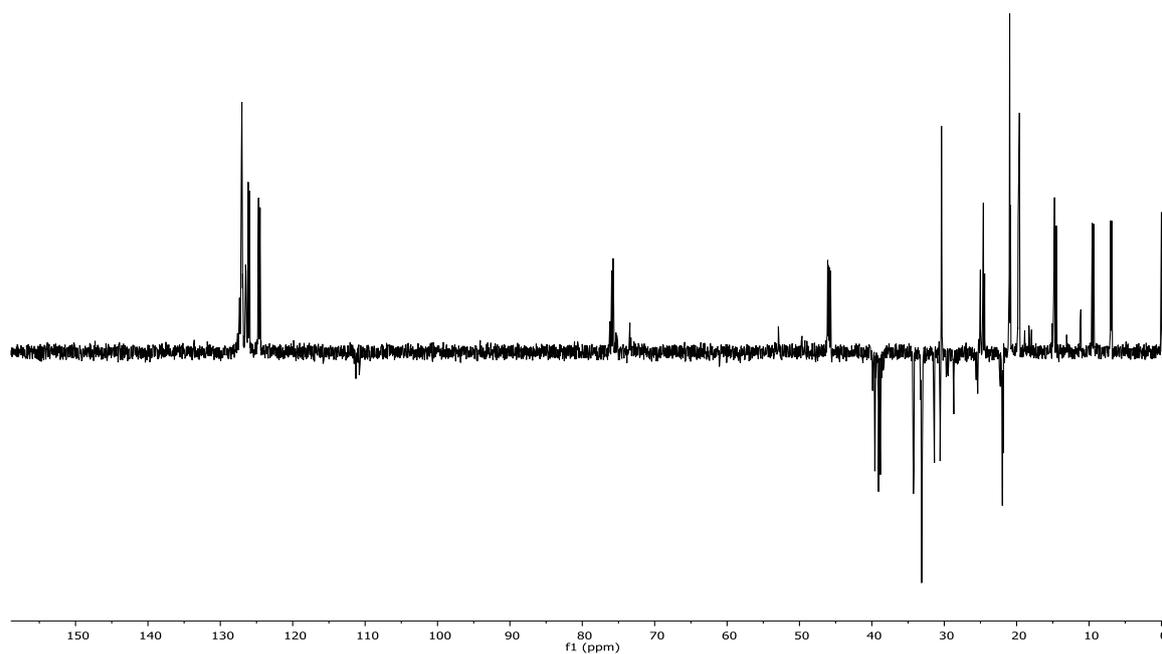
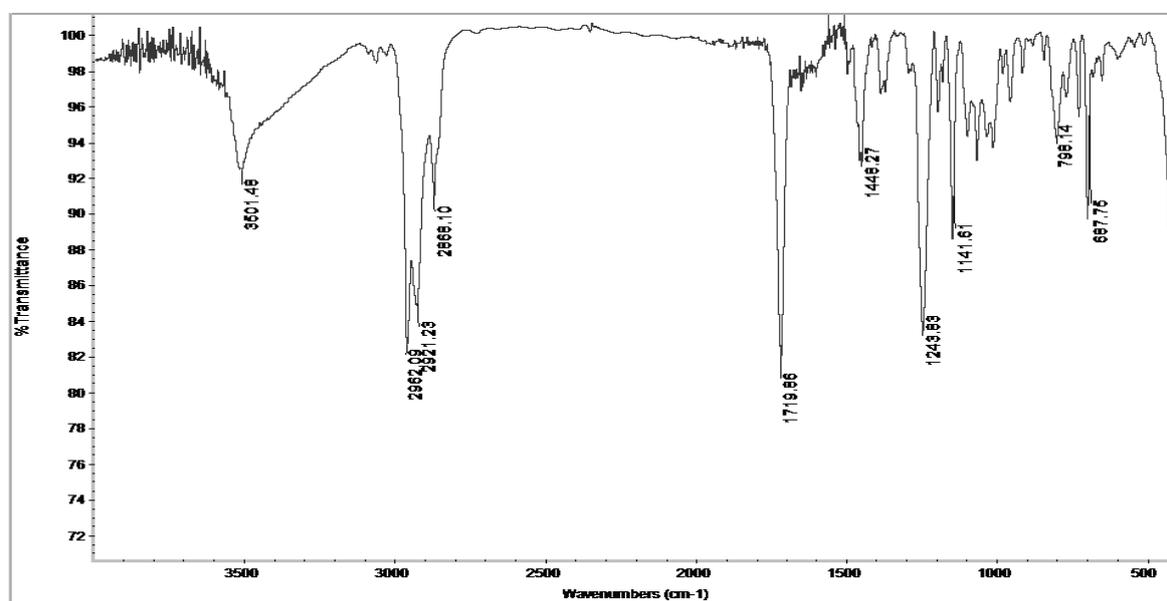
## DEPT-RMN

FT-IR (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ )

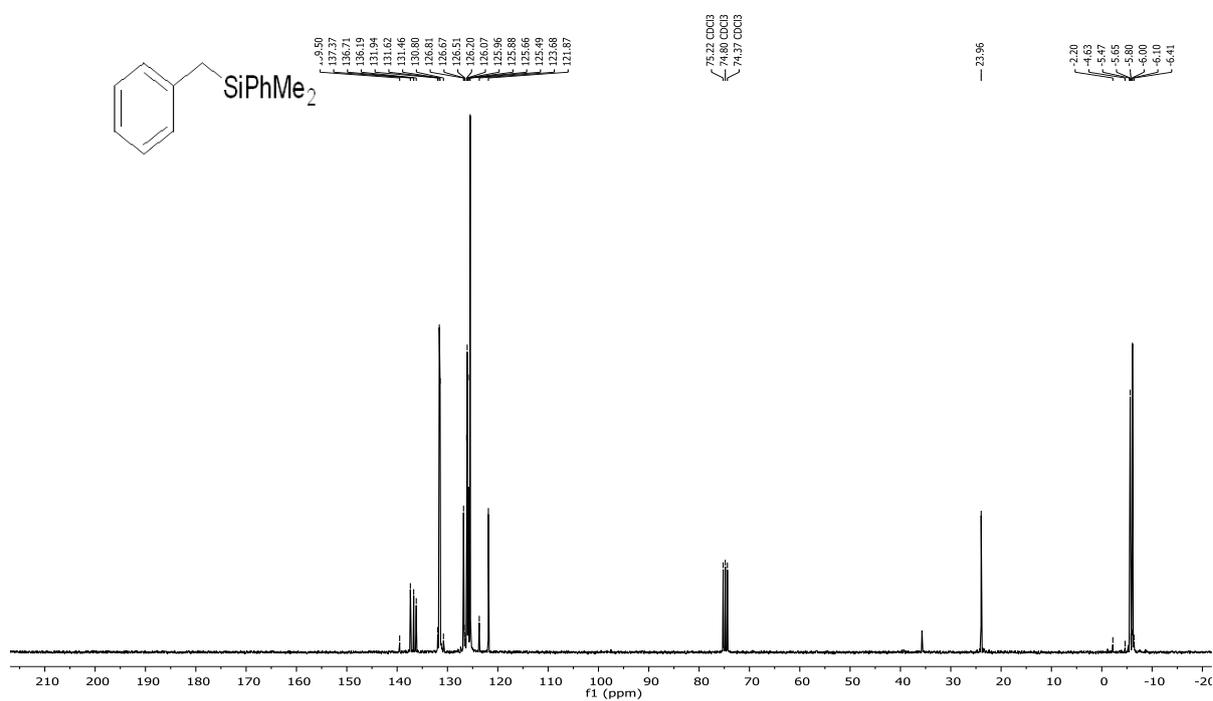
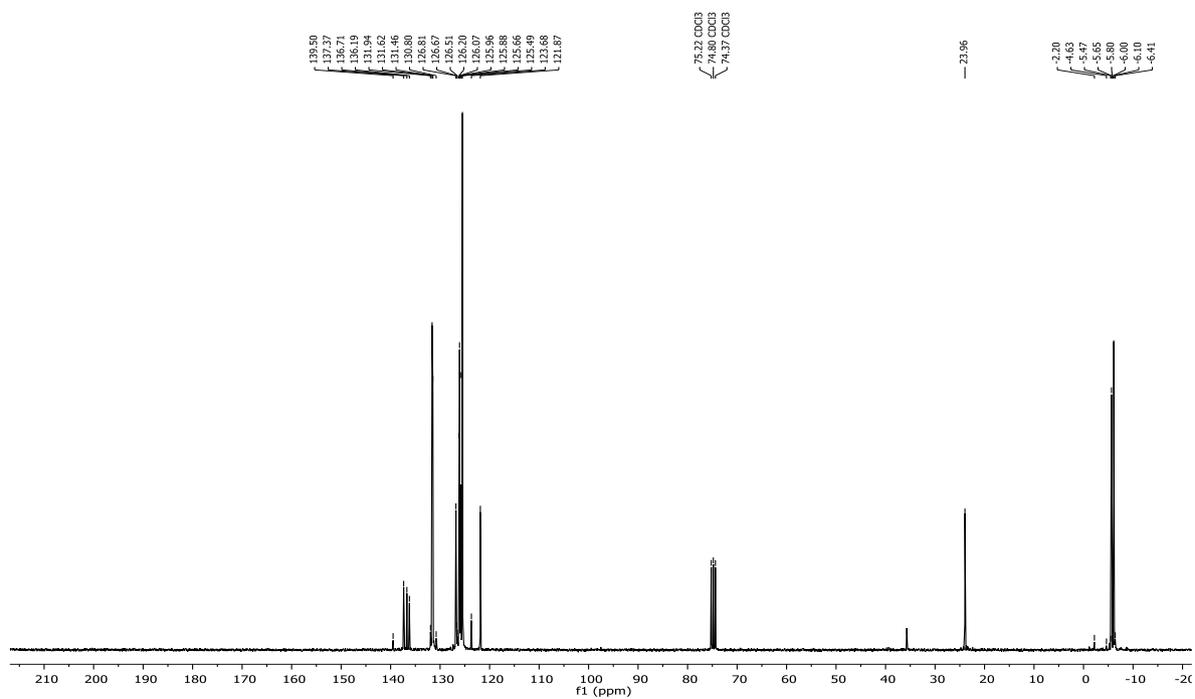
## 2-fenil-2-hidroxi-butanoato de (-)-mentilo (46)

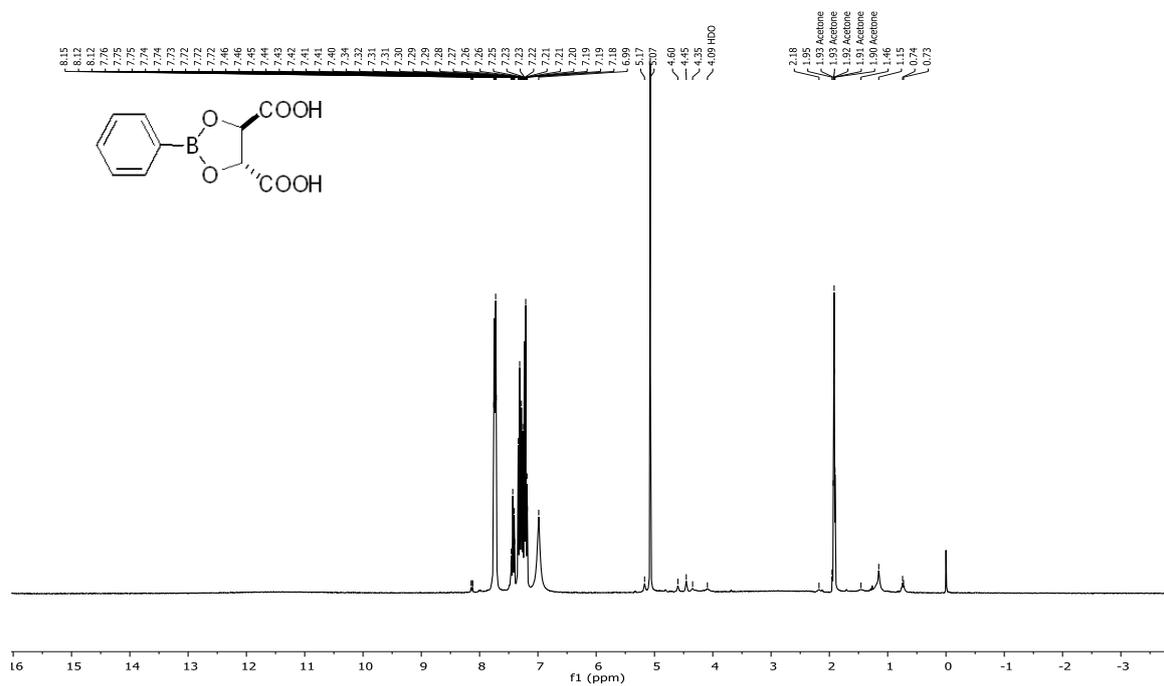
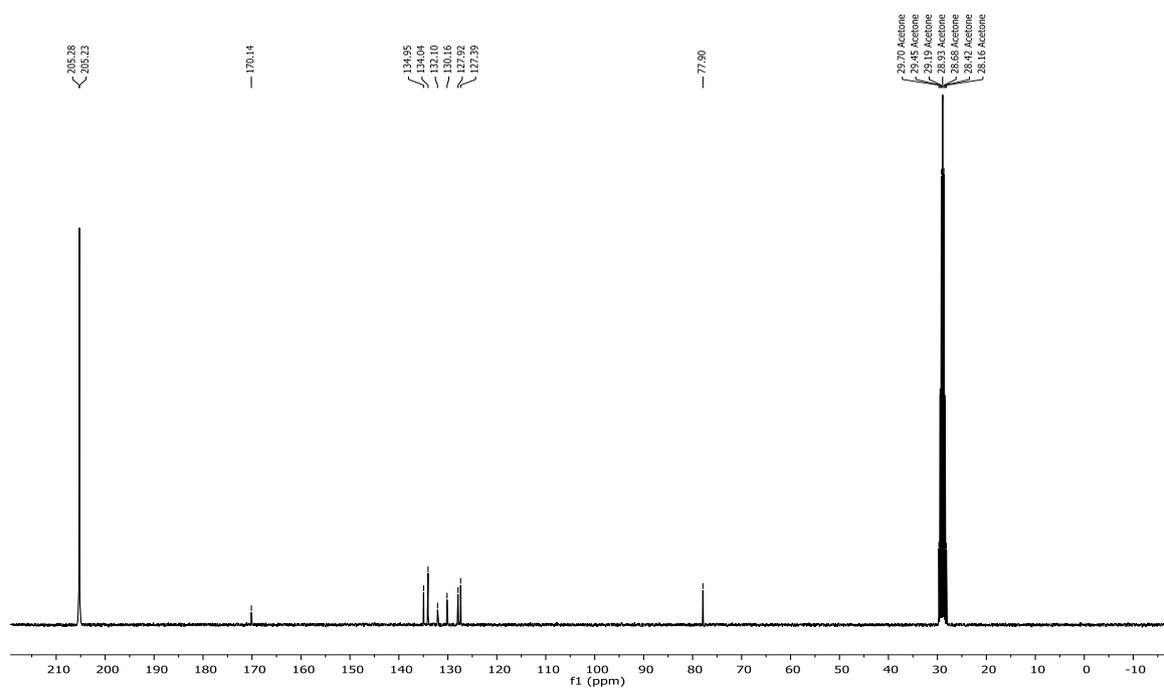
 $^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C-RMN}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

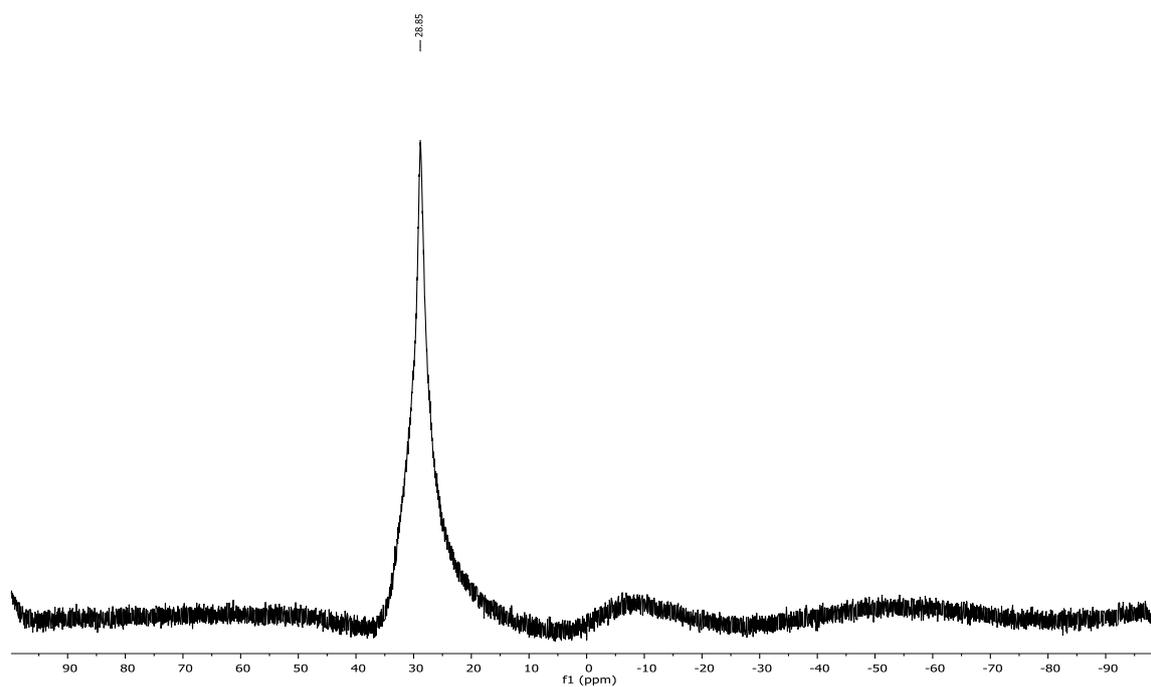
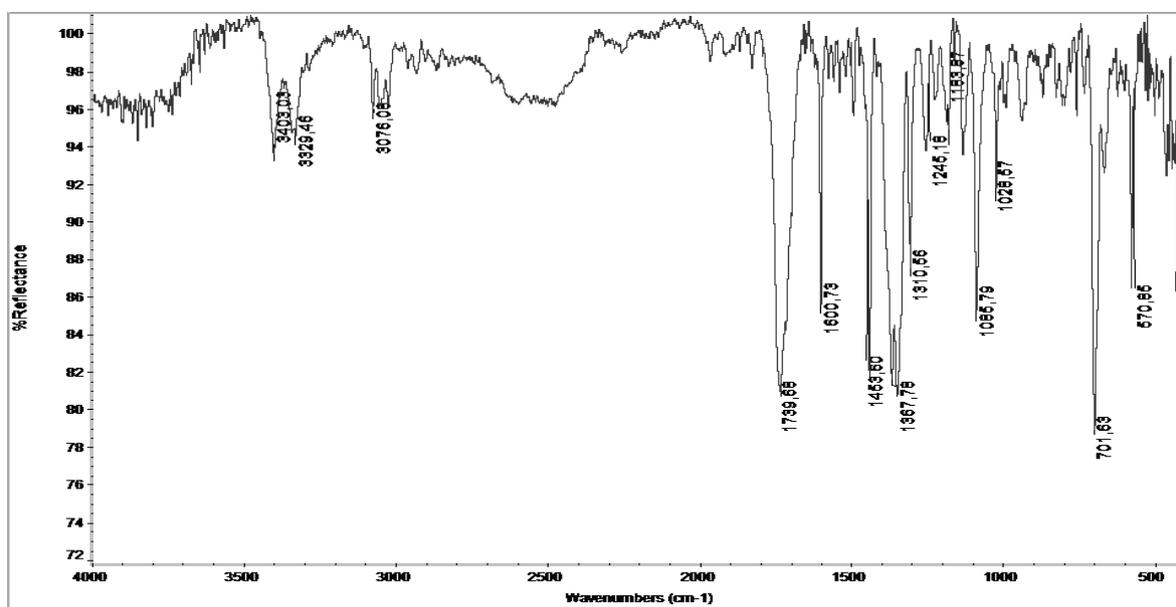
## DEPT-RMN

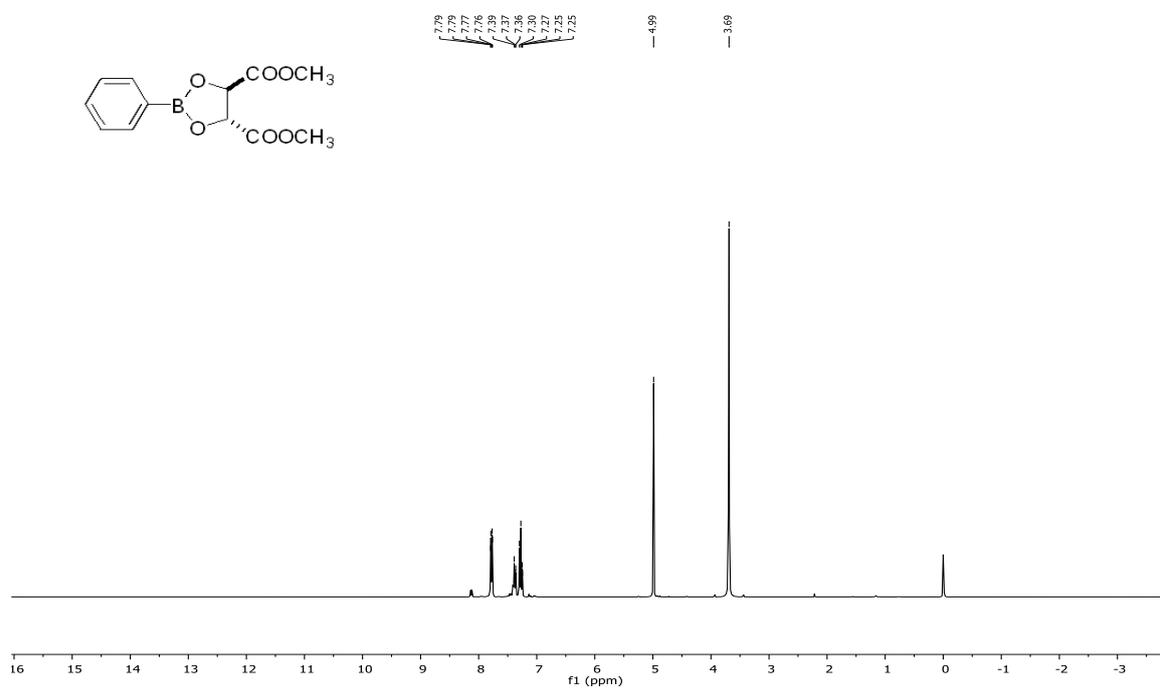
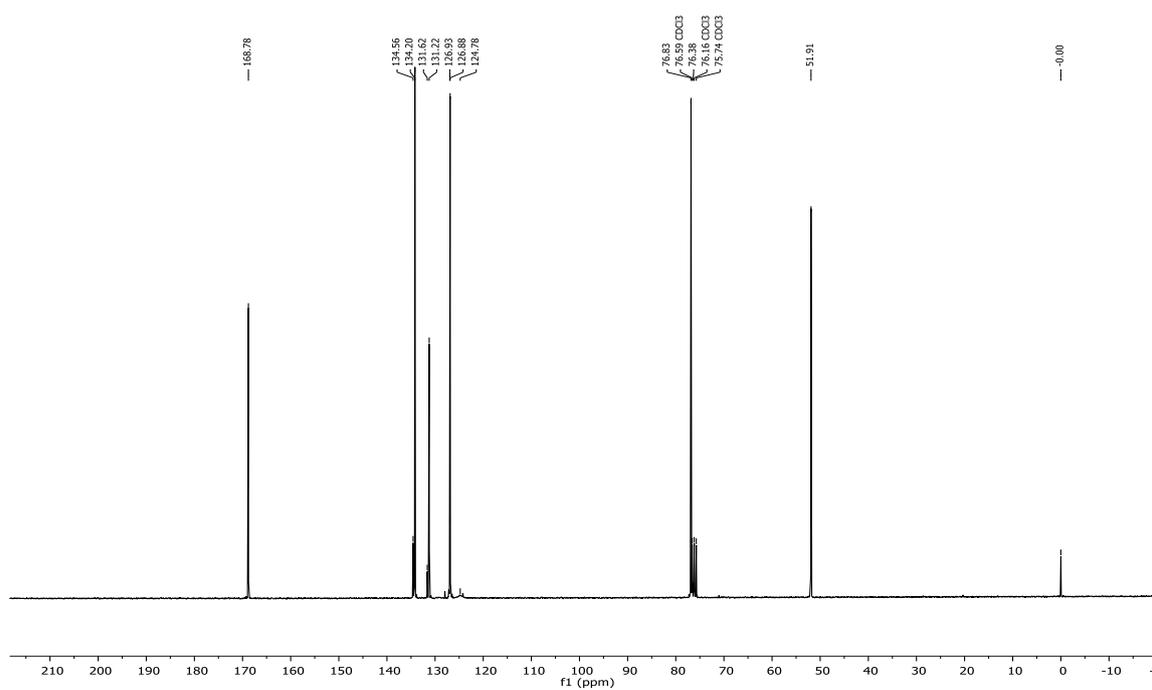
FT-IR (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ )

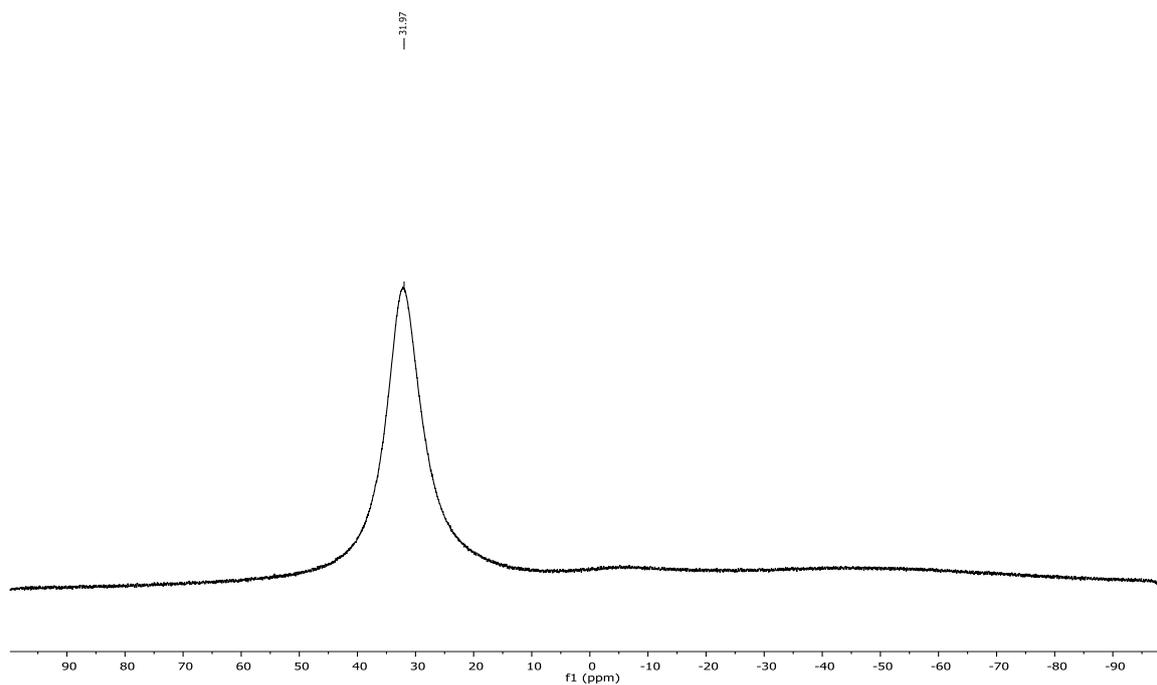
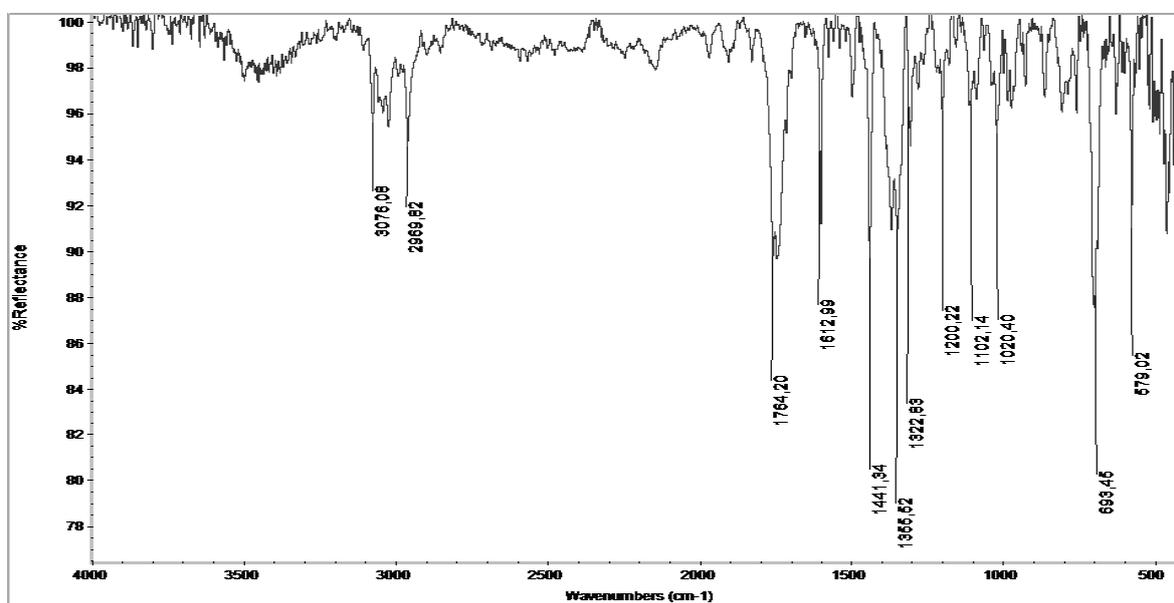
## Bencil dimetilfenilsilano (57)

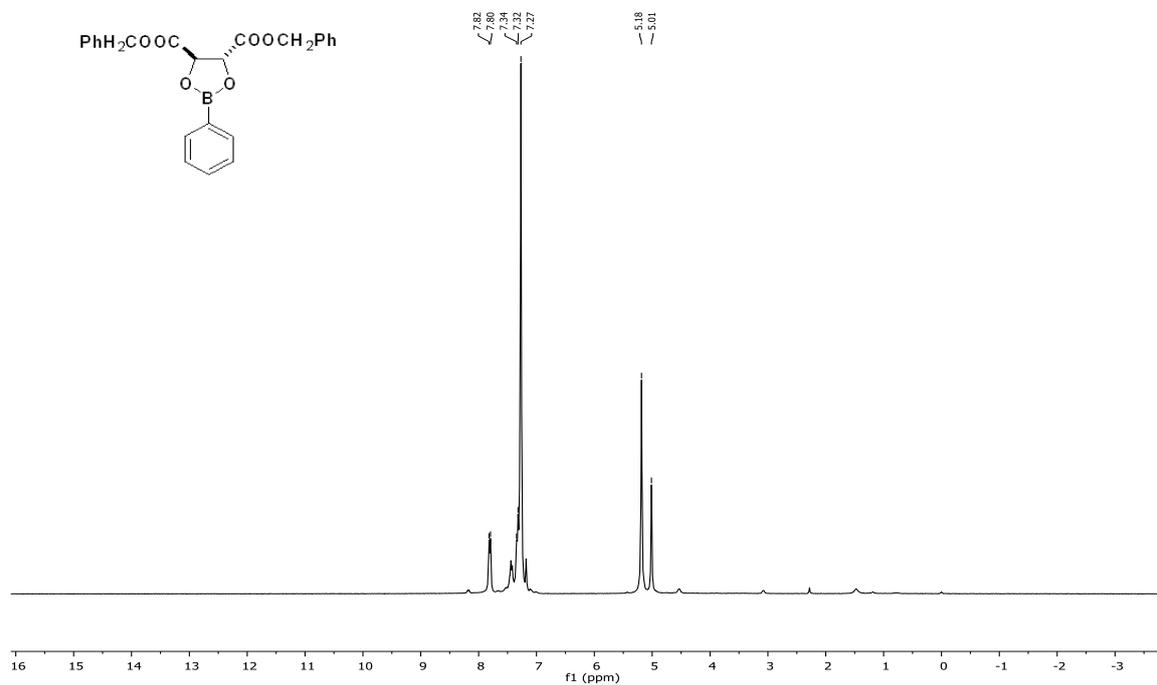
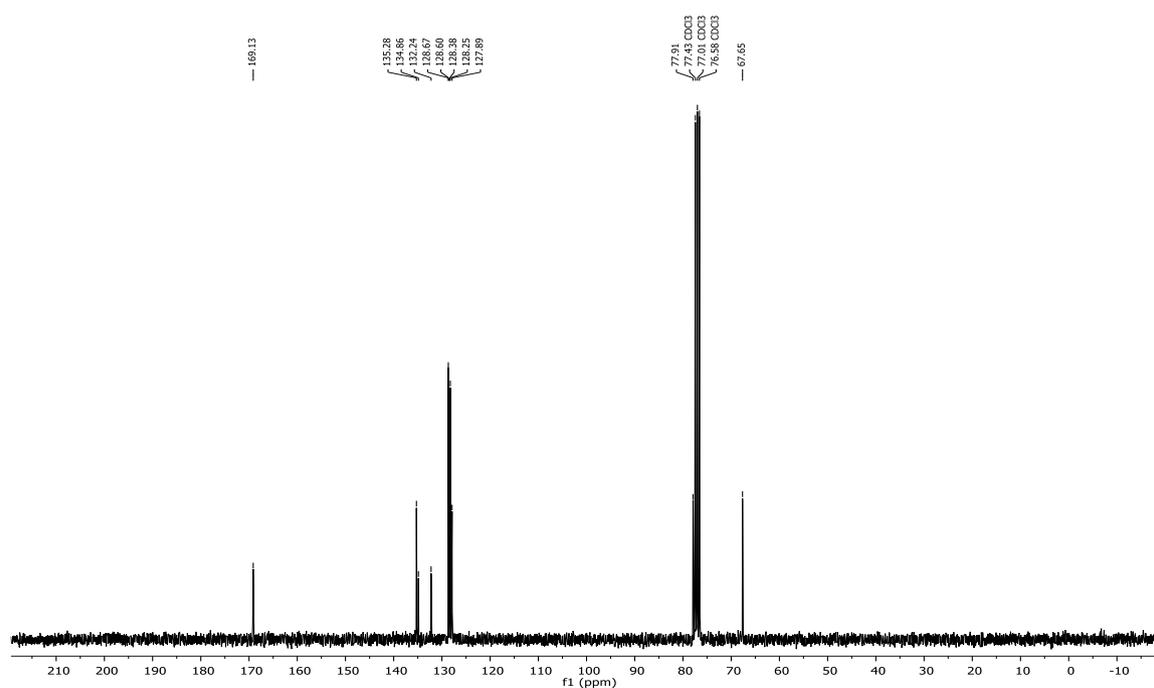
 $^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $^{13}\text{C-RMN}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

**Ácido (*R,R*)-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano-4,5-dicarboxílico (63)****<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, Acetona-d<sub>6</sub>)****<sup>13</sup>C-RMN (75MHz, Acetona-d<sub>6</sub>)**

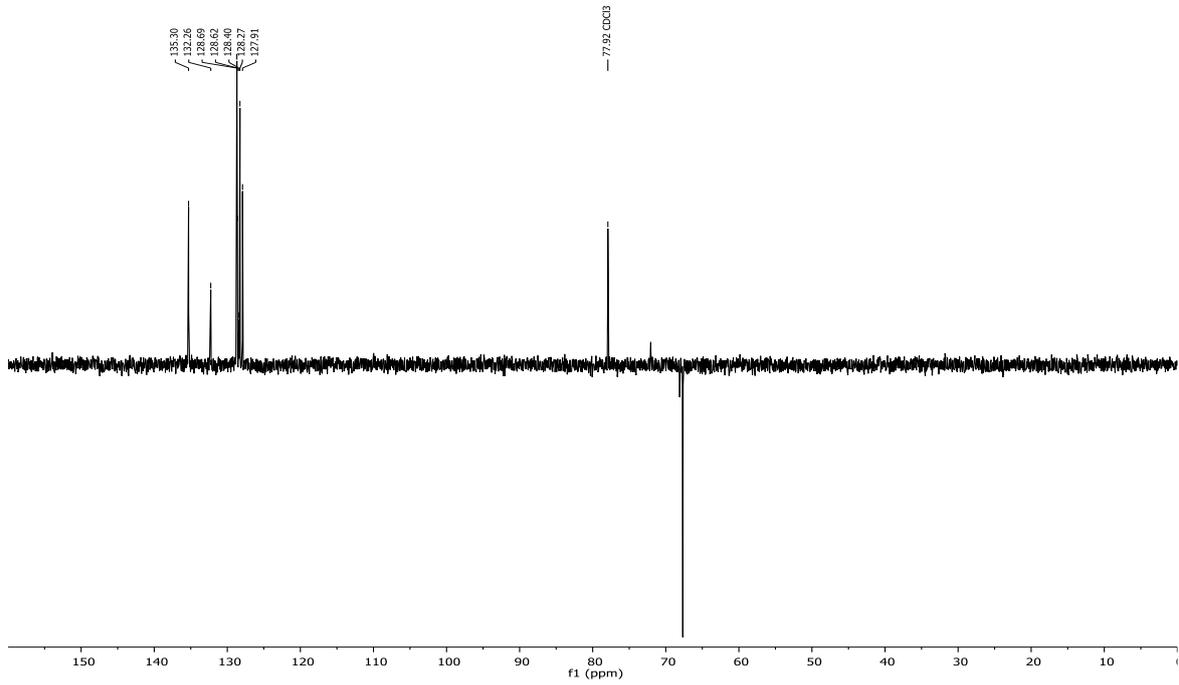
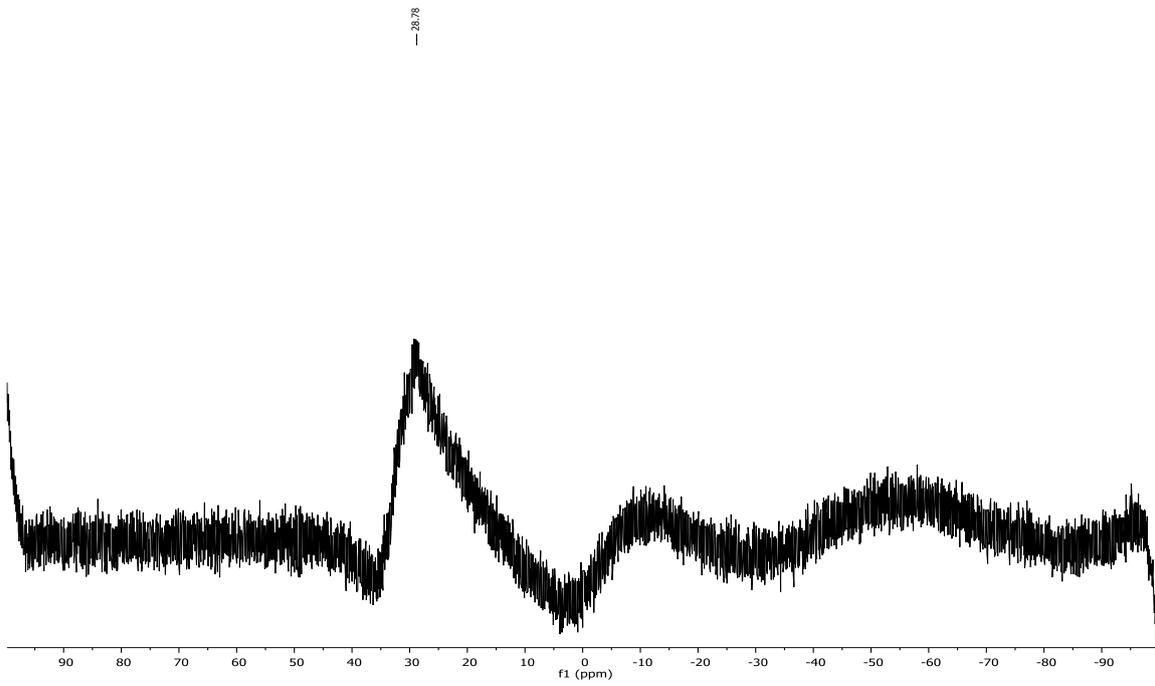
$^{11}\text{B}$ -RMNFT-IR (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ )

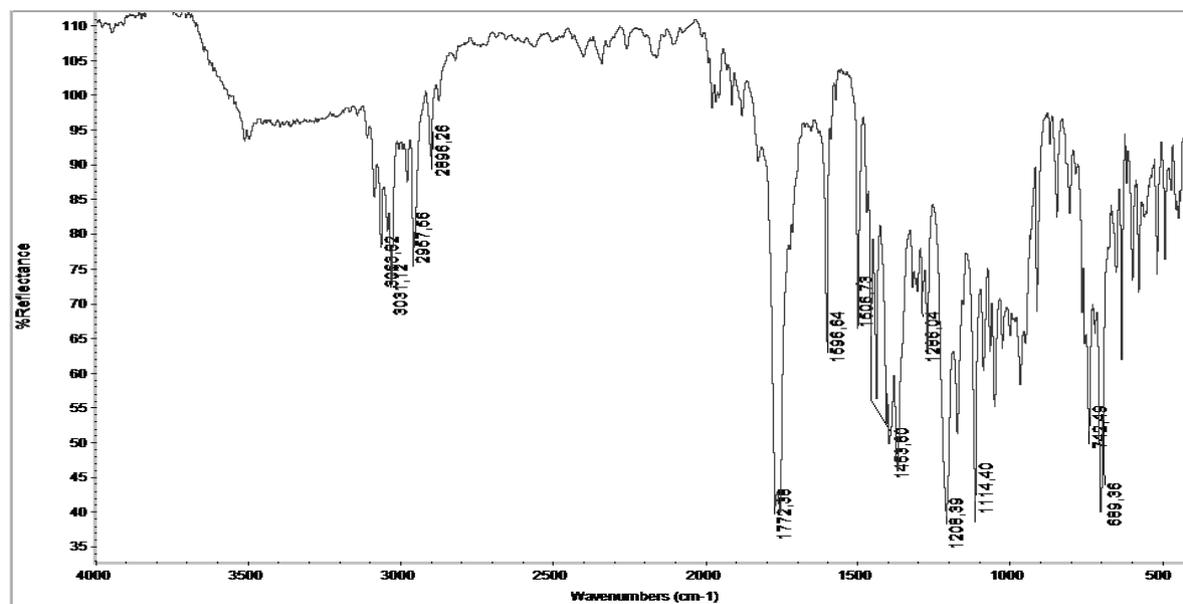
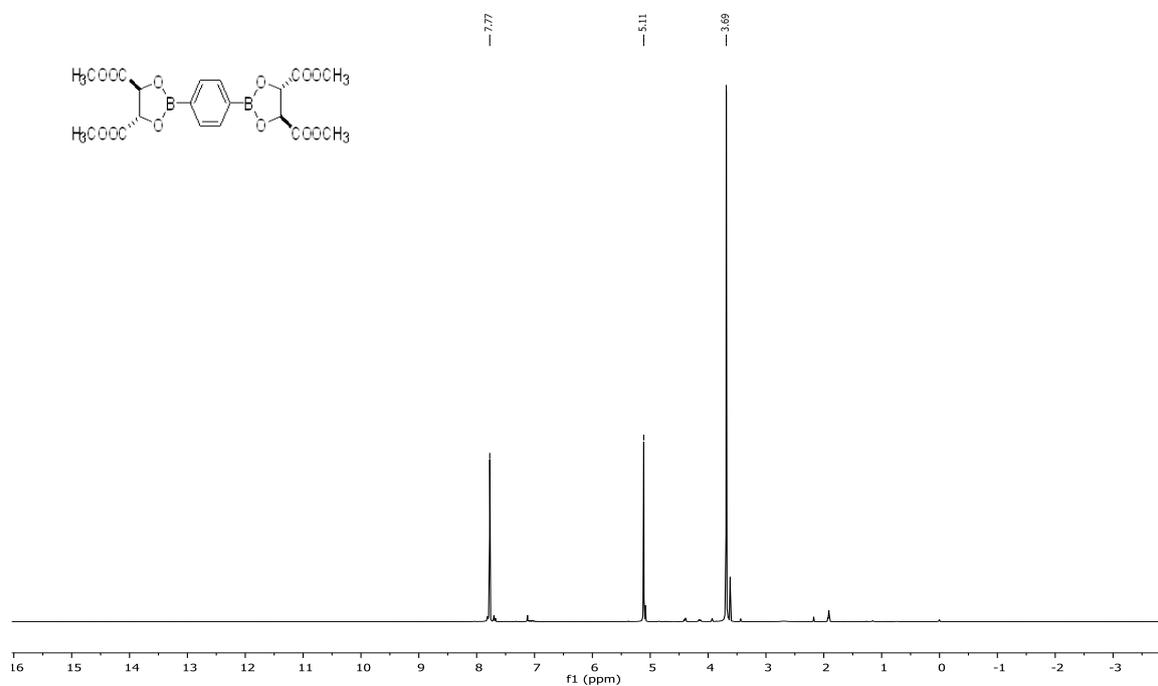
**(R,R)-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano-4,5-dicarboxilato de dimetilo (64)** **$^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** **$^{13}\text{C-RMN}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

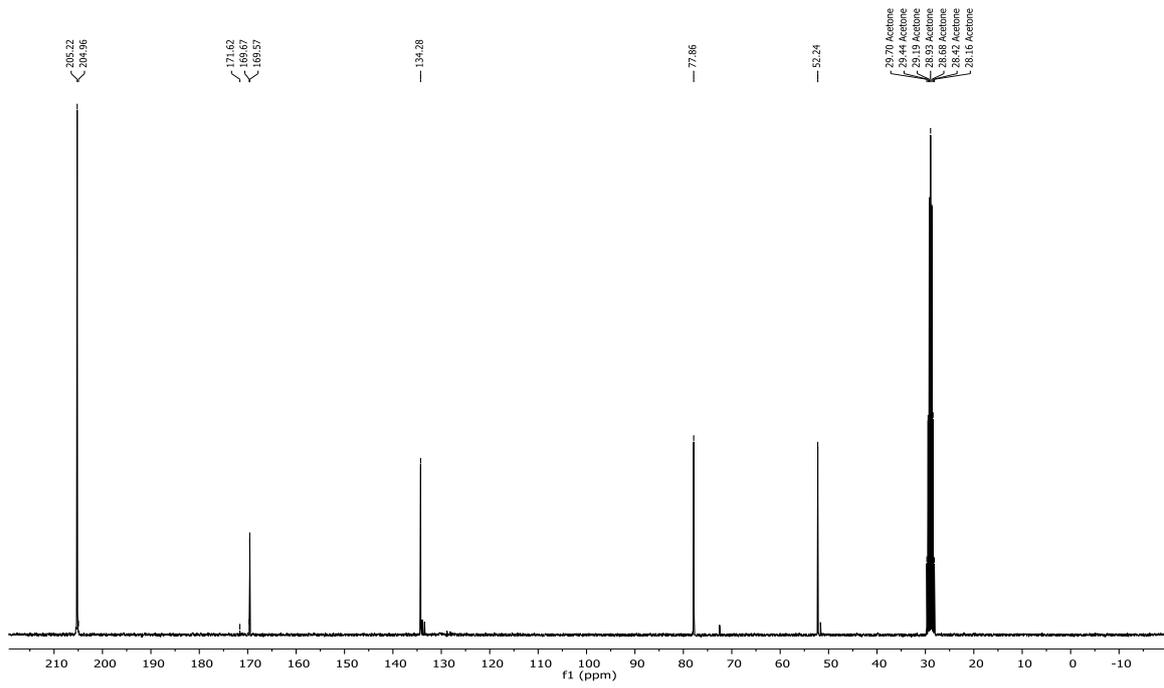
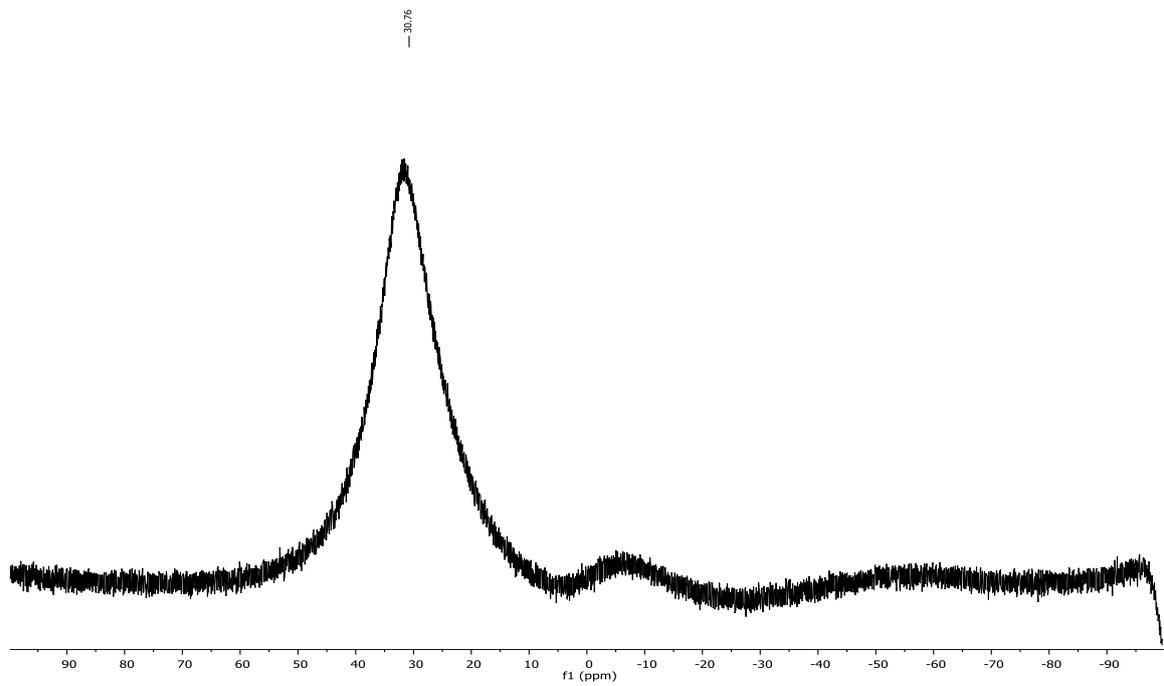
$^{11}\text{B}$ -RMNFT-IR (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ )

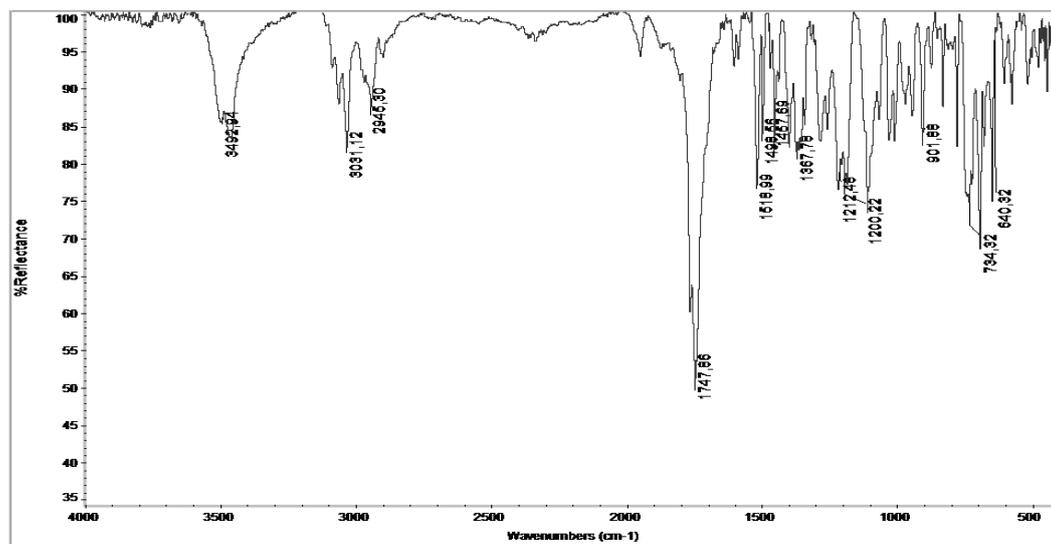
**(R,R)-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano-4,5-dicarboxilato de dibencilo (65)** **$^1\text{H-RMN}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** **$^{13}\text{C-RMN}$  (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**

## DEPT-RMN

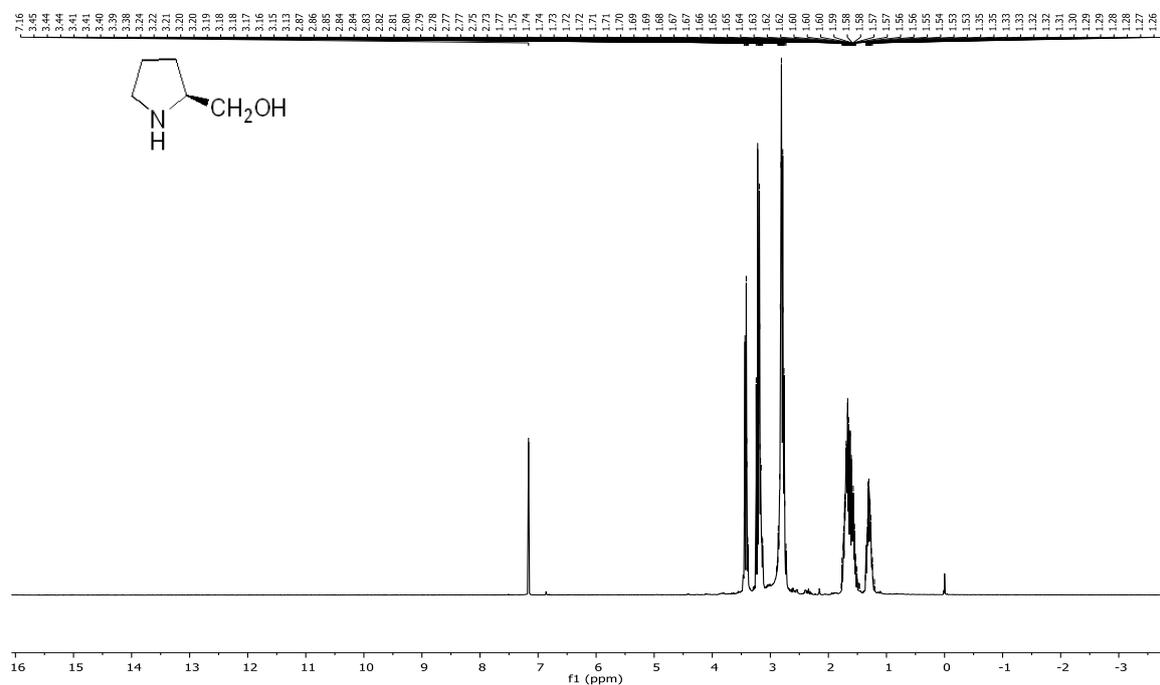
<sup>11</sup>B-RMN

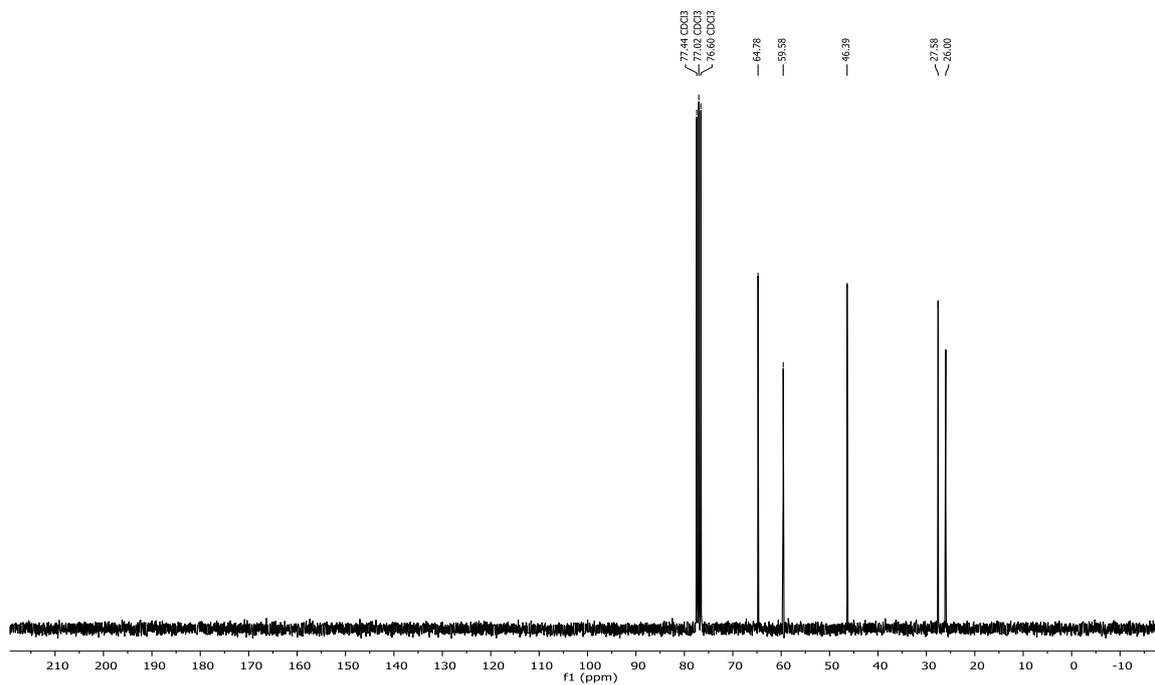
FT-IR (4000-400 cm<sup>-1</sup>)2,2'-(1,4-fenilen)(4*R*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-bis(1,3,2-dioxaborolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo) (67)<sup>1</sup>H-RMN (300MHz, Acetona-D<sub>6</sub>)

**$^{13}\text{C}$ -RMN (75MHz, Acetona- $\text{d}_6$ )** **$^{11}\text{B}$ -RMN**

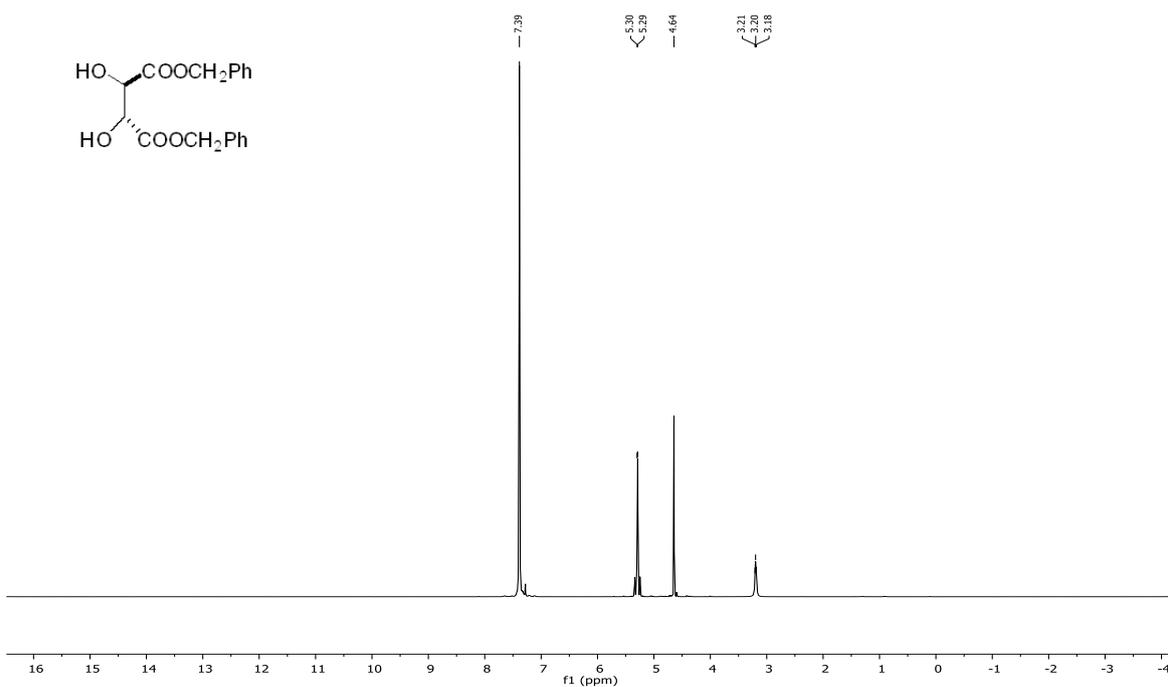
FT-IR (4000-400  $\text{cm}^{-1}$ )

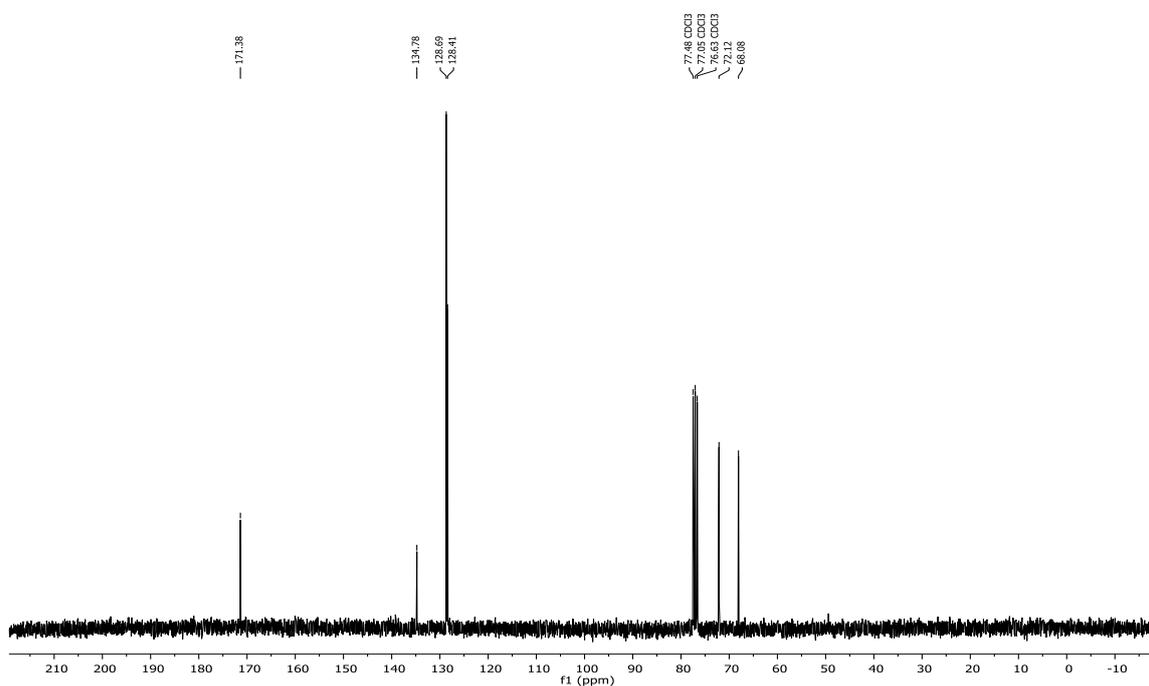
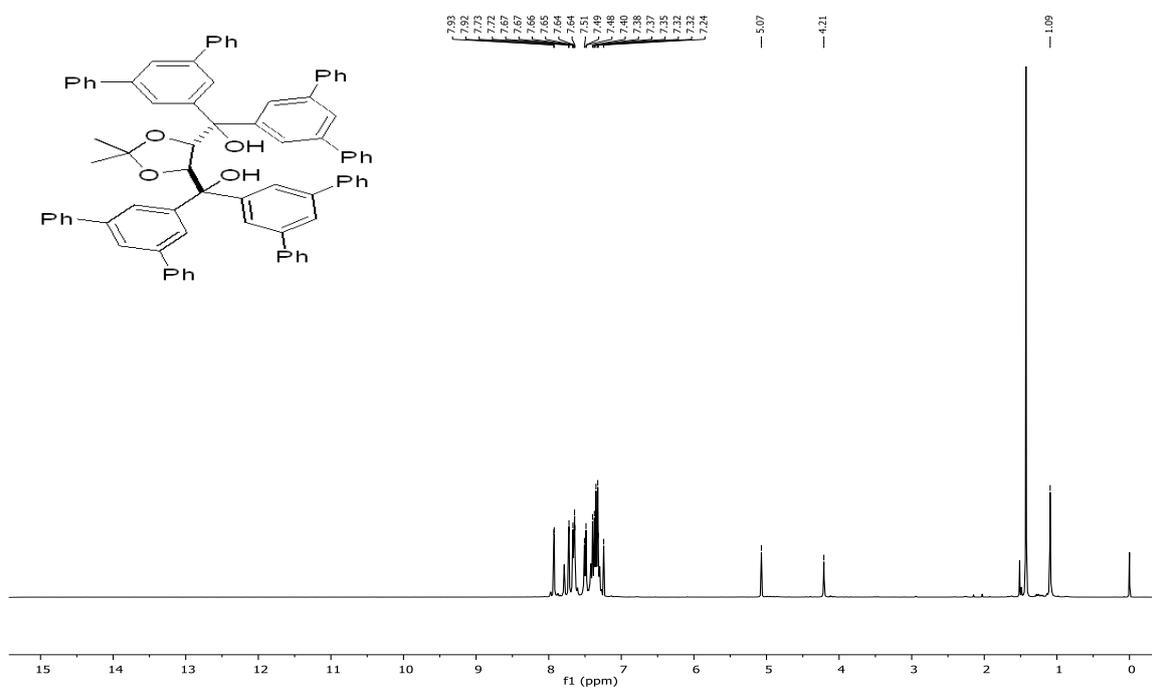
## L-prolinol (77)

 $^1\text{H}$ -RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

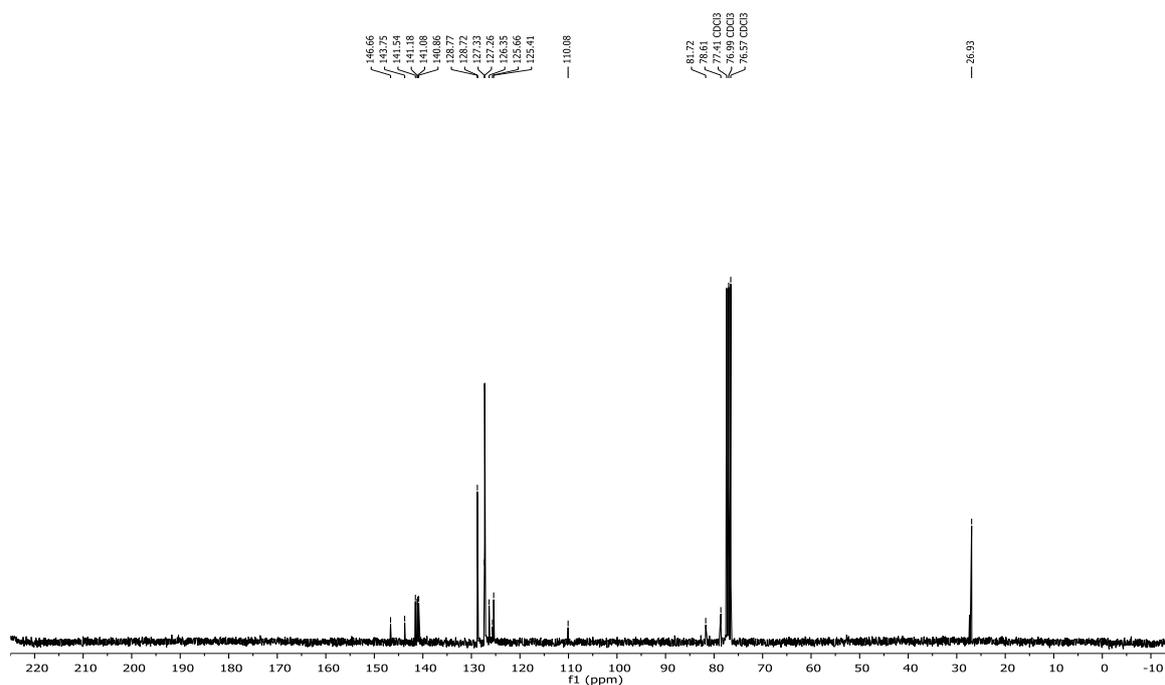
$^{13}\text{C}$ -RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

## L-tartrato de dibencilo

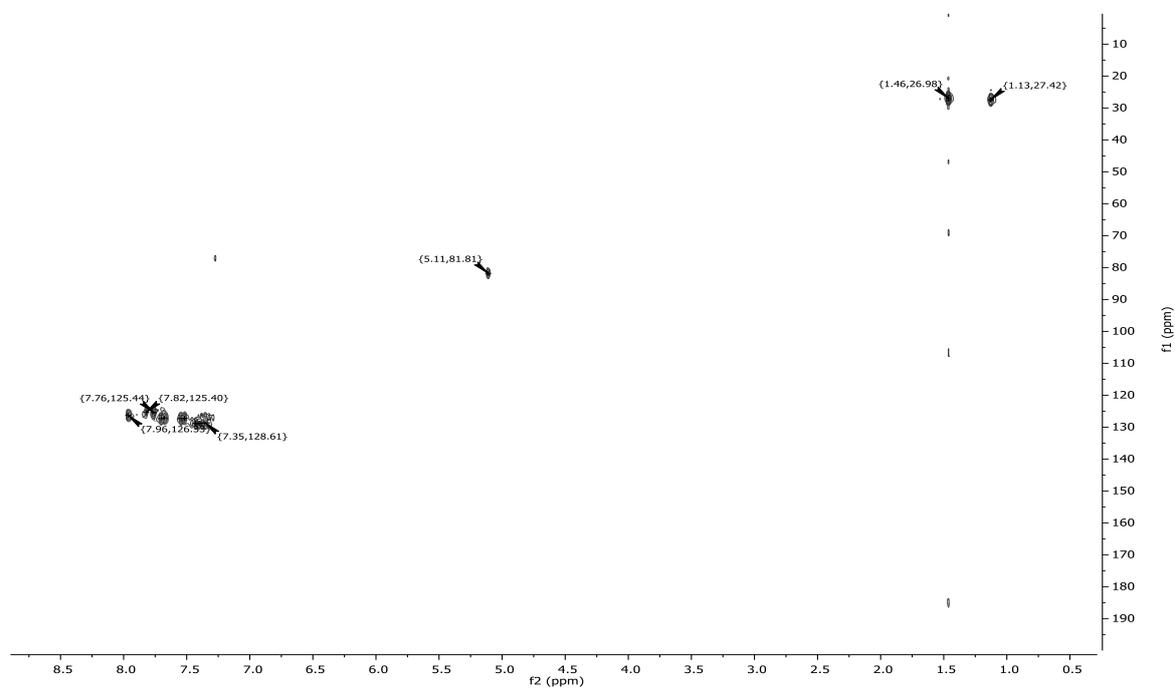
 $^1\text{H}$ -RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

$^{13}\text{C}$ -RMN (75MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**(4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-diilbis-[di-(3,5-terfenil)]metanol (81)** $^1\text{H}$ -RMN (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )

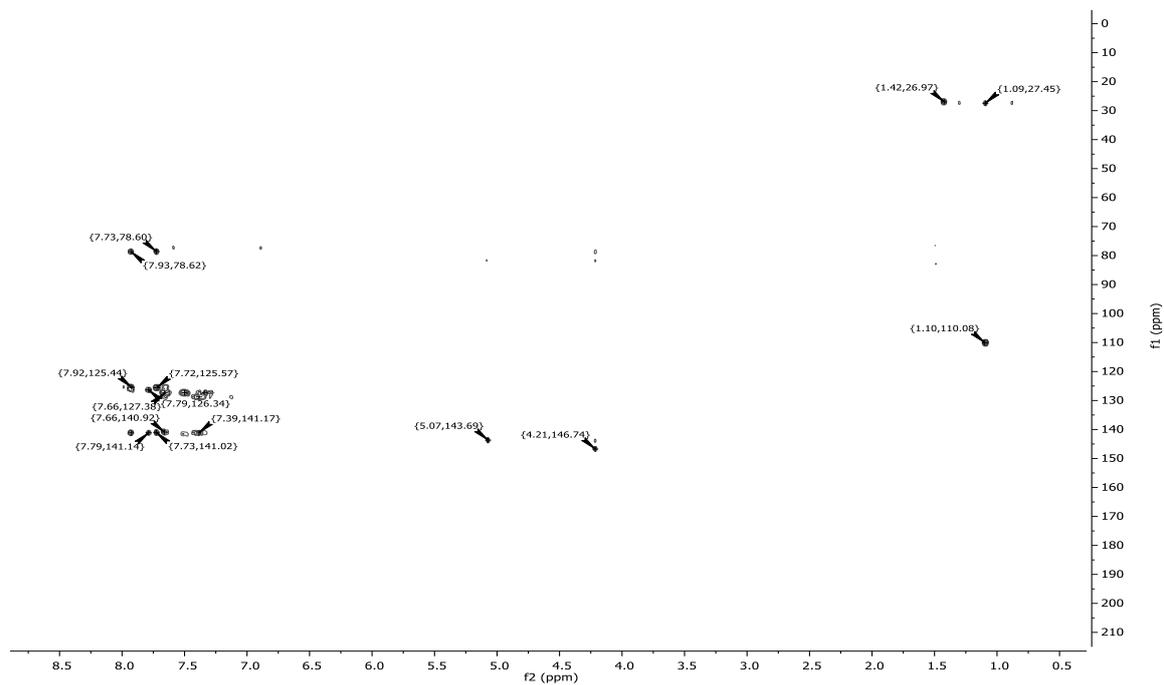
<sup>13</sup>C-RMN (75MHz, CDCl<sub>3</sub>)



HSQC-2D-RMN



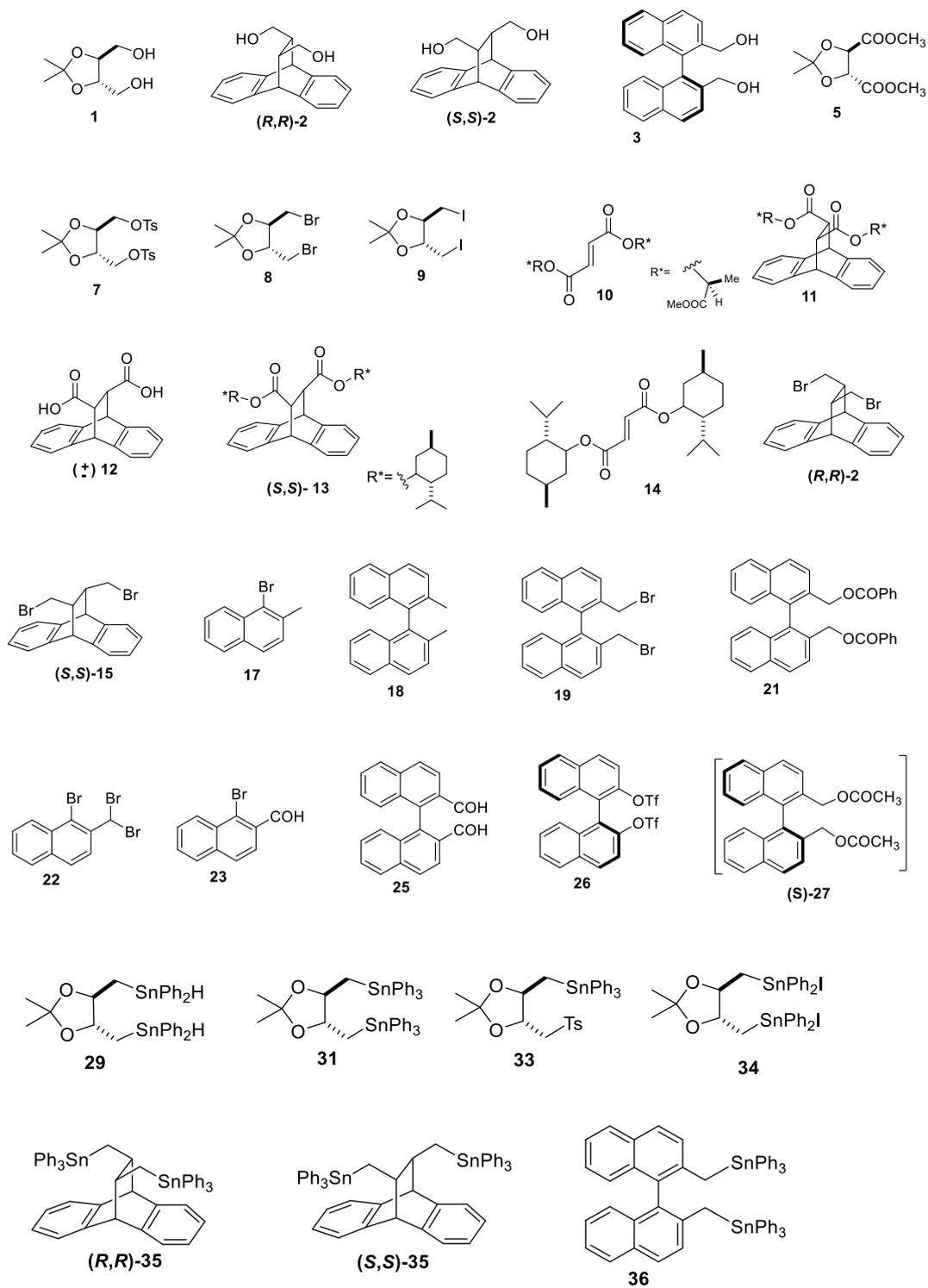
## HMBC-2D-RMN

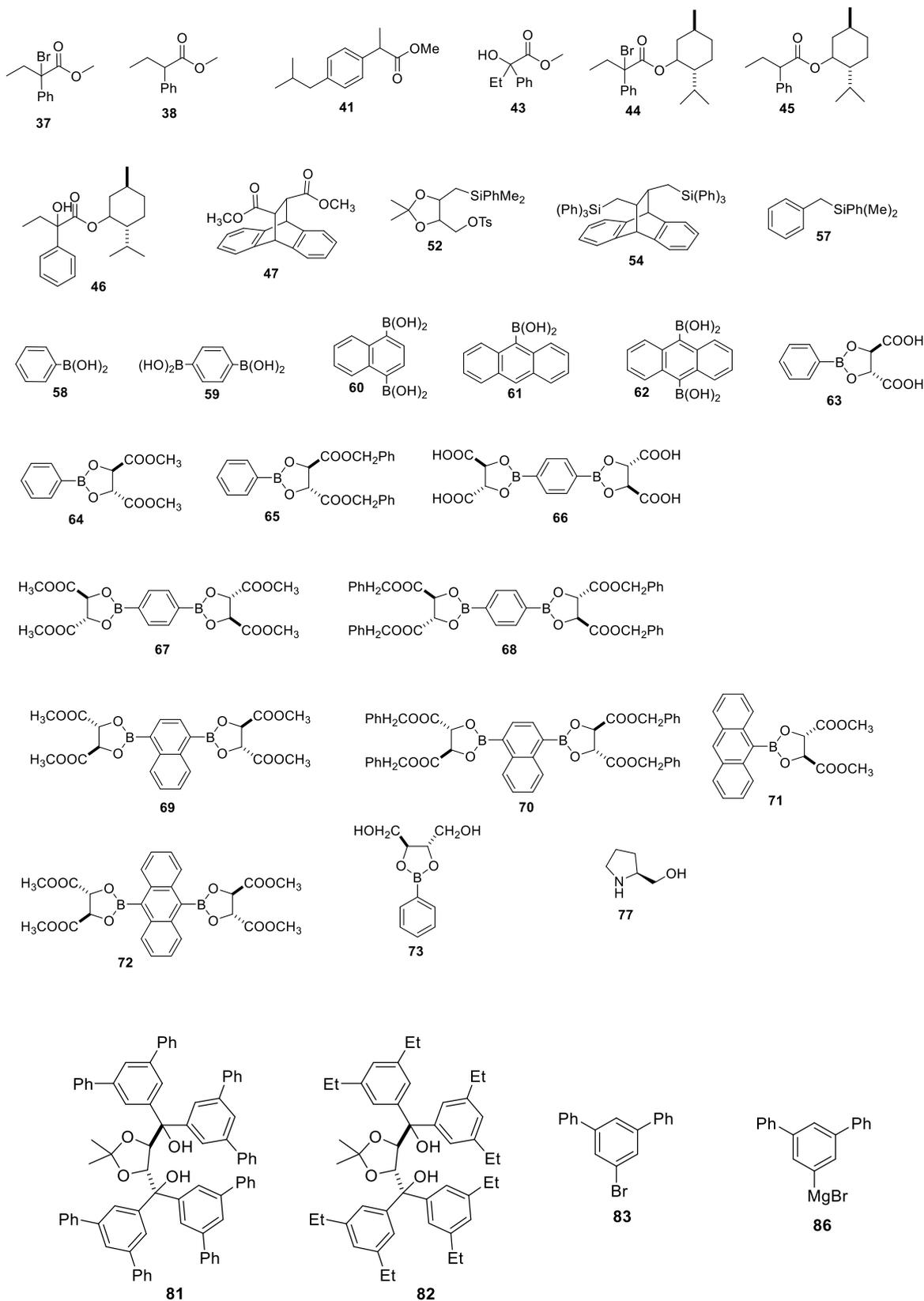


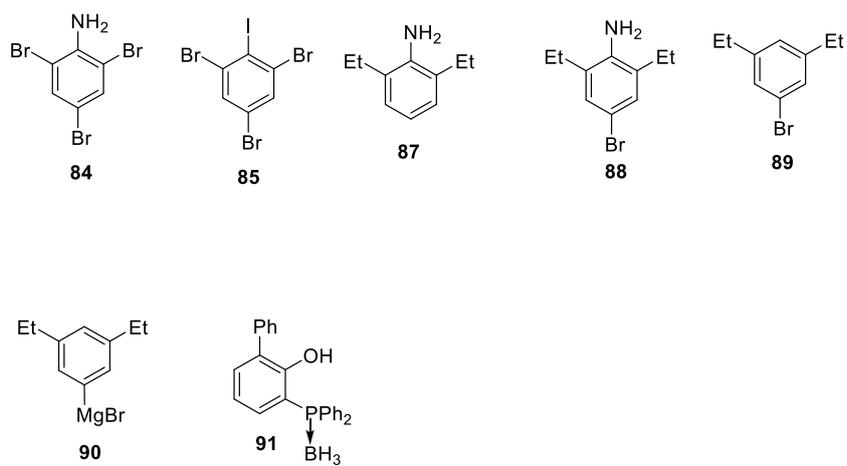
## APÉNDICE



## Códigos y estructuras de los productos sintetizados







## **Publicaciones**

- “Efficient routes to racemic and enantiomerically pure (S) – BINOL diesters”; Costantino, A. R.; Ocampo, R. A.; Montiel Schneider, M. G.; Fernandez, G., Koll, L. C., Mandolesi, S. D. *Synthetic Communications*, **2013**, 43, 3192-3202.
- “Efficient asymmetric TADDOLs-organocatalyzed cycloaddition for the synthesis of allytin derivatives”, Ocampo, R.A; Scoccia, J.; Costantino, A.R.; Montiel Schneider, M.G.; Gerbino, D.C.; Zuñiga, A.E.; Pereyra, M.; Koll, L.C.; Mandolesi, S.D. *Catalysis Communications*; **2015**, 58, 209-2014.

## **Presentaciones a congresos**

- Título: “Síntesis de ésteres borónicos y su aplicación como catalizadores estereoselectivos”  
Autores: Montiel Schneider, M. G; Ocampo, R; Mandolesi, S, y Koll, L  
Evento: XX Simposio Nacional de Química Orgánica  
Institución Organizadora: Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica (SAIQO)  
Participación: Póster  
Año: 2015
- Título: “Reductive properties of (4R,5R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-bis(diphenylmethylstannane)”  
Autores: Montiel Schneider, M.G; Costantino, A., Mandolesi, S, y Koll, L.  
Evento: 18th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC)  
Tipo de evento: Congreso  
Institución Organizadora: Universidad de Santiago de Compostela-MPDI  
Participación: Acta Congreso Internacional  
Año: 2014
- Título: “Synthesis of boronic esters derived from boronic and diboronic acids”  
Autores: Montiel Schneider, M.G; Mandolesi, S, y Koll, L  
Evento: 18th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC)  
Tipo de evento: Congreso  
Institución Organizadora: Universidad de Santiago de Compostela-MPDI  
Participación: Acta Congreso Internacional  
Año: 2014
- Título: “In vitro Qualitative Assay of Benzyltin Derivates as Bacterial Growth Inhibitors”  
Autores: Ocampo, R; Montiel Schneider, M.G; Costantino, A; Mandolesi, S, y Koll, L.  
Evento: 17th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC)  
Tipo de evento: Congreso  
Institución Organizadora: Universidad de Santiago de Compostela-MPDI

Participación: Acta Congreso Internacional

Año: 2013

- Título: "Mono- and diorganotin derivatives of (S)-BINOL diesters as precursors of C<sub>2</sub> symmetry chiral catalysts"

Autores: Costantino, A; Ocampo, R; Montiel Schneider, M.G; Mandolesi, S, y Koll, L

Evento: 17th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC)

Tipo de evento: Congreso

Institución Organizadora: Universidad de Santiago de Compostela-MPDI

Participación: Acta Congreso Internacional

Año: 2013

- Título: "Síntesis de derivados de ésteres glicídicos mediante el uso de microondas y ultrasonido"

Autores: Costantino, A; Montiel Schneider, M. G; Ocampo, R; Mandolesi, S, y Koll, L

Evento: XIX Simposio Nacional de Química Orgánica

Institución Organizadora: Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica (SAIQO)

Participación: Póster

Año: 2013

- Título: "Estudio de la síntesis de derivados diestannilados y disililados del 1,3 – dioxolano – 2,2 – dimetil – 4,5 – dimetanol"

Autores: Montiel Schneider, M. G; Ocampo, R ; Costantino, A; Mandolesi, S, y Koll, L.

Evento: XIX Simposio Nacional de Química Orgánica

Institución Organizadora: Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica (SAIQO)

Participación: Póster

Año: 2013

- Título: "Síntesis de derivados de 1,8 – bis[(trialquilestannil) metil] – naftaleno y 2,2' – bis[(trialquilestannil) metil] – 1,1' – binaftilo"

Autores: Ocampo, R; Costantino, A; Montiel Schneider, M. G; Mandolesi, S, y Koll, L.

Evento: XIX Simposio Nacional de Química Orgánica

Institución Organizadora: Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica (SAIQO)

Participación: Póster

Año: 2013

- Título: "Free catalyzed Stille coupling assisted by microwaves for the synthesis of substituted diarylmethanes".

Autores: Ocampo, R; Montiel Schneider, M. G; Costantino, A; Mandolesi, S, y Koll, L.

Evento: 16th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC)

Tipo de evento: Congreso

Institución Organizadora: Universidad de Santiago de Compostela-MPDI

Participación: Acta Congreso Internacional

Año: 2012

- Título: "Estudio de nuevos métodos de obtención de diésteres de binol enantioméricamente puros."

Autores: Costantino, A; Ocampo, R; Fernández, G; Montiel Schneider, M. G; Mandolesi S; y Koll L

Evento: XXIX Congreso Argentino de Química

Tipo de evento: Congreso

Institución Organizadora: Asociación Química Argentina (AQA)

Participación: póster

Año: 2012

- Título: "Aplicaciones de dioles con simetría  $C_2$  como organocatalizadores en reacciones de Diels-Alder enantioselectivas."

Autores: Montiel Schneider, M. G; Ocampo, R; Costantino, A; Bonetto, G; Mandolesi, S; y Koll, L

Evento: XVIII Simposio Nacional de Química Orgánica

Tipo de evento: Simposio

Institución Organizadora: Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica (SAIQO)

Participación: póster

Año: 2011

- Título: "Síntesis de diésteres derivados del 2, 2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo (BINOL)".

Autores: Fernández, G; Costantino, A; Ocampo, R; Montiel Schneider, M. G; Mandolesi, S; y Koll, L

Evento: XVIII Simposio Nacional de Química Orgánica

Tipo de evento: Simposio

Institución Organizadora: Sociedad Argentina de Investigación en Química Orgánica (SAIQO)

Participación: póster

Año: 2011

- Título: "Educación de una química sustentable: diseños sintéticos menos peligrosos para la salud y el medio ambiente"

Autores: Ocampo R., Montiel Schneider, M.G.; Costantino A.

Evento: XVI Reunión de Educadores en la Química

Tipo de evento: Congreso

Institución Organizadora: Asociación de Docentes de la Enseñanza de la Química de la República Argentina (ADEQRA) y Departamento de Química de la Universidad Nacional del Sur.

Participación: póster

Año: 2013