



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

TESIS DE DOCTOR EN QUÍMICA

SÍNTESIS DE MACROCICLOS ÓPTICAMENTE ACTIVOS A TRAVÉS DE
REACCIONES DE CICLOHIDROESTANNACIÓN

Lic. Scoccia Jimena

BAHIA BLANCA

ARGENTINA

2014

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 Química durante el período comprendido entre el 7 de Septiembre de 2010 y el 9 de Diciembre de 2014, bajo la dirección de el Dr. Julio C. Podestá, Profesor Emérito de la UNS e Investigador Principal de CONICET y el Dr. Darío C. Gerbino, Asistente dedicación exclusiva de la UNS e Investigador Adjunto de CONICET, en condición de Director Adjunto.

Lic. Jimena Scoccia



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR
Secretaría General de Posgrado y Educación Continua

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

La vida no es ningún camino recto y fácil
Que recorremos libres y sin obstáculos,
Sino un laberinto de pasadizos,
En el que tenemos que buscar nuestro camino,
Perdido y confusos, detenidos,
De vez en cuando, en un callejón sin salida.

Pero si tenemos fe siempre se abre
una puerta ante nosotros;
quizás no sea lo que imaginamos,
pero sí será, finalmente,
la que demuestra ser
buena para nosotros.

A. J. Cronín
(1896-1981)

AGRADECIMIENTOS

Y miro hacia atrás y pasaron cinco años... cuánto fue lo vivido! Cuando pisé por primera vez el laboratorio, me acuerdo la emoción que sentí, saber que tenía por delante un desafío y puse todas mis energías en ello. Pasaron muchas cosas desde ese día, algunas muy buenas y con momentos muy felices y otras con momentos muy amargos, pero que me ayudaron a crecer y darme cuenta que aún en los peores momentos uno puede salir adelante... creo que aprendí algo, o bastante según el punto de vista con que se lo mire, pero por sobre todas las cosas crecí como persona, aprendí a valorar mi propio esfuerzo y el ajeno para que las cosas salgan lo mejor posible y me di cuenta que nunca estuve sola, estuve rodeada de cariño y amor tanto en las personas que me acompañaron día a día en el trabajo como en mi vida personal. Por eso, presentar hoy la tesis tiene para mí, muchos significados después de vaivenes y momentos de incertidumbre. Pero también aprendí algo, nunca hay que bajar los brazos y cuando se llega a la meta después de mucho esfuerzo, los frutos son muy dulces...

En primer lugar quiero agradecerle, al Doctor Podestá por aceptar dirigirme, brindándome su conocimiento, su tiempo y darme la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación.

A Darío por su paciencia, su generosidad, su buena predisposición y por contagiarme el entusiasmo de descubrir el mundo de la química día a día, y sobre todo por la amistad compartida.

A todos los integrantes de los laboratorios A y B, Romi, Andre, Gabi, Fabri, Cintia, Sandra y Lili, por estar siempre dispuestos a ayudarme y por proporcionar un ambiente agradable para desarrollar este trabajo de investigación.

A todos los integrantes de los demás laboratorios, en especial a Aru, Gustavo, Vivi, Leonela, Aye, por las charlas, risas y mates compartidos en el pasillo.

A Olguita, por ser como es y en agradecimiento a los momentos y charlas compartidas.

Al Fortu, Tavo y Marquitos por su compañía, amistad y ayuda constante.

A todos los profesores del Departamento de Química, que a lo largo de mi carrera supieron transmitir la dedicación, y que ello hiciera que descubriera mi vocación.

A mis compañeros y amigos de la carrera con los que compartí estudio, comidas, salidas y risas...gracias por estar.

A los amigos de la vida, que gracias a Dios son muchos y no puedo nombrarlos a todos, gracias por acompañarme, aguantarme y sacarme siempre una sonrisa!

Quería agradecer también a los integrantes del grupo de investigación del Dr. Víctor Martín, de la Universidad de La Laguna (España), por darme un lugar en su laboratorio y hacerme sentir uno más de su grupo depositando su confianza en mí....y en especial a los chicos de laboratorio por hacerme pasar un linda estancia junto a ellos.

A Guido, por su apoyo constante, su paciencia, por incentivarme a seguir adelante y no dejarme caer, y sobre todo por su amor incondicional.

Por último, y más importante, a mi familia por alentarme a confiar en mí misma, por ayudarme en los momentos difíciles, por ser mi sostén y por marcarme el camino y ayudarme a recorrerlo, por esto les dedico a todos ellos esta tesis.

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. Por otra parte agradezco al CONICET por la beca doctoral otorgadas

INDICE

RESUMEN

ABSTRACT

ABREVIATURAS

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN Y TEORÍA	1
1. Macrólidos	1
1.1. Mecanismo de acción	3
1.2. Síntesis de macrólidos	4
1.2.1. Reacciones radicalarias	6
1.2.1.1. Consideraciones generales	6
1.2.1.2. Método de generación de radicales: "Método del hidruro de estaño"	8
1.2.1.3. Reacciones de radicales: Reacciones de adición	9
1.2.1.4. Características estereoquímicas de centros radicalarios	10
1.2.1.5. Reacciones de ciclización radicalaria	12
1.2.1.6. Ciclización <i>exo</i> : Formación de pequeños anillos	16
1.2.1.7. Ciclización <i>endo</i> : Formación de anillos de gran tamaño	18
1.2.1.8. Estereoselectividad en las reacciones de ciclización radicalaria	20
1.2.1.8.1. Sistemas no cíclicos (modelo de Beckwith-Houk)	20
1.2.1.8.2. Sistemas cíclicos	22
1.3. Efecto <i>gem</i> -dialquilo en reacciones de ciclización	23
1.4. Síntesis de moléculas quirales	30
1.4.1. Síntesis asimétrica	32
1.4.2. Auxiliares quirales	36
1.4.3. Control de la estereoquímica	37
1.4.4. Auxiliares quirales con simetría C ₂	39
1.4.5. TADDOL: estructura y algunos usos en síntesis orgánica	40
1.5. Reacciones de esterificación	45
1.5.1. Esterificación por el método de Steglich.	45
1.5.2. Reacción de Yamaguchi.	47
1.5.3. Reacción de Kaiser-Woodruff: Cloruros de ácido y <i>n</i> -butillitio.	49

1.6. Síntesis estereoselectiva de macrólidos promovida por hidruros organoestánnicos.	49
CAPITULO 2: OBJETO DEL PRESENTE TRABAJO	53
CAPITULO 3: DISCUSIÓN DE RESULTADOS	57
3.1. Síntesis de diésteres insaturados a partir de (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo (2)	58
3.1.1. Esterificación de los dioles 3 , 6 y 8 usando el método de Steglich. (Método A)	61
3.1.2. Esterificación de los dioles 3 , 6 y 8 usando el método de Yamaguchi modificado	62
3.1.3. Esterificaciones de los dioles 3 y 6 por acilación con anhídridos (Método B)	65
3.1.4. Esterificaciones mediadas con <i>n</i> -BuLi en éter etílico (Método C).	67
3.2. Síntesis de diésteres insaturados a partir de 1,3-dioxolanos con diferentes sustituyentes en el C-2	72
3.2.1. Síntesis de varios dioxolanos a partir de (2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-tartrato de dimetilo (1)	72
3.2.2. Síntesis de dioles derivados del L-(+)-tartrato de dimetilo (1)	75
3.2.3. Síntesis de diacrilatos y dimetacrilatos de los dioles 42-45	79
3.3. Adición de hidruros organoestánnicos a diésteres insaturados de TADDOLes: Síntesis de macrodiólidos	81
3.3.1. Ciclohidroestannación radicalaria de ésteres insaturados del TADDOL con clorohidruros de di- <i>n</i> -butil- (54), dineofil- (55) y de difenilestaño (56).	82
3.3.1.1. Propiedades químicas de los nuevos macrociclos estannilados	95
3.4. Efecto de variaciones estructurales en la unidad TADDOL y su impacto en reacciones de adición radicalaria.	98
3.4.1. Hidroestannación de los diésteres 13-16 derivados del (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (3)	99
3.4.2. Hidroestannación de los diésteres 21-24 derivados del (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-difencil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (6)	119
3.4.3. Hidroestannación de diésteres derivados de los dioles 3 y 6 con clorohidruros organoestánnicos	126
3.5. Hidroestannación de diésteres insaturados análogos del TADDOL con diferentes sustituyentes en el C-2 del dioxolano	138
3.6. Ciclohidroestannación de los diésteres insaturados 46 y 47 derivados del diol 42 (TADDOL-Naf)	156
3.7. Conclusiones	164
3.7.1. Síntesis de dioles y diésteres insaturados quirales	164

3.7.2. Hidroestannación de diésteres insaturados quirales con clorohidruros diorganoestánnicos	165
3.7.3. Efecto de variaciones estructurales del núcleo del TADDOL sobre las reacciones de hidroestannación de diésteres insaturados	167
4. CAPITULO 4: PARTE EXPERIMENTAL	171
4.1. Materiales y Métodos	171
4.2. Síntesis de Reactivos Orgánicos	173
4.2.1. Cloruro de 2-propenoilo	173
4.2.2. Cloruro de 2-metil-2-propenoilo	173
4.2.3. Cloruro de 2-metil-3-fenil-2-propenoilo	173
4.2.4. Cloruro (E)-2,3-difenilpropenoilo	174
4.2.5. Síntesis de (dimetoximetil)benceno (39)	174
4.2.6. Síntesis de diclorodifenilmetano (40).	175
4.2.7. Síntesis de dimetoxidifenilmetano (41).	175
4.3. Síntesis de acetales dioxolanos	176
4.3.1. (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)- 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo (2)	176
4.3.2. (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo (36)	176
4.3.3. (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-fenil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de metilo (37)	177
4.3.4. (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-difenil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo (38)	178
4.4. Síntesis de Reactivos Organometálicos	178
4.4.1. Bromuro de fenilmagnesio	178
4.4.2. Bromuro de 1-naftilmagnesio	179
4.4.3. Cloruro de <i>n</i> -butilmagnesio	179
4.4.4. <i>n</i> -Butillitio	180
4.4.5. Cloruro de neofilmagnesio	181
4.4.6. Cloruro de trineofilestaño	181
4.4.7. Hidruro de tri- <i>n</i> -butilestaño (75)	182
4.4.8. Hidruro de trineofilestaño (76)	182
4.4.9. Hidruro de trifenilestaño (77)	183
4.4.10. Dihidruro de di- <i>n</i> -butilestaño	184
4.4.11. Dihidruro de difenilestaño	184
4.4.12. Dihidruro de dineofilestaño	185
4.4.13. Clorohidruro de di- <i>n</i> -butilestaño (54)	185

4.4.14. Bromohidruro de dineofilestaño (55)	186
4.4.15. Clorohidruro de difenilestaño (56)	186
4.5. Síntesis de dioles quirales y precursores de los mismos	186
4.5.1. (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (3).	186
4.5.2. (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimetil- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxamida (4)	187
4.5.3. (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-6,7-difenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanona (5)	188
4.5.4. (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-(6 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)-difenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (6)	188
4.5.5. (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-6,6,7,7-tetrafenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (8)	189
4.5.6. (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimetil-6,6,7,7-tetra-1-naftil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (42)	190
4.5.7. (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,6,6,7,7-pentafenil-2-metil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (43).	191
4.5.8. (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,6,6,7,7-pentafenil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (44)	192
4.5.9. (4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2,α,α',α'-hexafenil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (45)	192
4.6. Síntesis de diésteres α,β-insaturados	193
4.6.1. Método A: Esterificación de Steglich. Procedimiento general	193
4.6.2. Método B: Esterificación de Yamaguchi (modificada). Procedimiento general	194
4.6.3. Método C: Cloruros de ácido en presencia de <i>n</i> -BuLi	198
4.7. Hidroestannación de diésteres α,β-insaturados derivados de TADDOL con hidruros triorganoestánnicos. Procedimiento general.	205
4.8. Adición de clorohidruros diorganoestánnicos a diésteres α,β-insaturados derivados de TADDOL. Procedimiento general.	218
4.9. Adición de reactivo de Grignard a macrólidos β-clorodialquilestannilados. Procedimiento general.	224
4.10. Ruptura oxidativa de macrólidos. Procedimiento general.	227
4.11. Reducción de macrólidos. Recuperación del auxiliar quiral. Procedimiento experimental	229
4.12. Datos cristalográficos	231
5. CAPITULO 5: ESPECTROS DE COMPUESTOS NUEVOS	234
ANEXO: TRABAJOS ORIGINADOS A PARTIR DE LA TESIS	271

RESUMEN

En el presente trabajo se informan los resultados obtenidos en investigaciones relacionadas con el desarrollo de: (a) protocolos adecuados para la síntesis de diésteres insaturados de dioles quirales del tipo del TADDOL; (b) estudios sobre la ciclohidroestannación con clorohidruros diorganoestánnicos de diésteres insaturados de TADDOL; (c) estudios sobre la síntesis de nuevos diésteres insaturados con variaciones estructurales en la unidad TADDOL y efecto de las variaciones sobre las reacciones de hidroestannación radicalaria; (d) síntesis de nuevos macrólidos con sustituyentes organoestánnicos.

La Tesis está dividida en cinco capítulos:

En el primer capítulo se realiza una reseña sobre las características estructurales de los macrólidos, su síntesis y la importancia medicinal de los mismos. Se desarrollan algunos aspectos generales de la química de los radicales libres, de la estereoquímica de estas reacciones, y especialmente de los factores que afectan a las ciclizaciones radicalarias. Otros temas desarrollados son la síntesis de moléculas quirales, síntesis asimétrica, auxiliares quirales, control estereoquímico, estructura del TADDOL: y algunos usos en síntesis orgánica. Se desarrollan también algunos procesos de esterificación especialmente en sus aspectos mecanísticos. Finalmente se hace una reseña del estado actual del conocimiento sobre la síntesis estereoselectiva de macrólidos promovida por hidruros organoestánnicos.

En el segundo capítulo se resumen los objetivos de las investigaciones llevadas a cabo.

El tercer capítulo está dedicado al análisis de los resultados obtenidos. El punto 3.1 del mismo está relacionado con la síntesis de diésteres insaturados a partir de (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo (**2**) siguiendo cuatro protocolos. Se analizan las ventajas y desventajas de estos métodos. En el punto 3.2. se describe la síntesis de diésteres insaturados a partir de 1,3-dioxolanos con diferentes sustituyentes en el C-2. El punto 3.3. está relacionado con la adición de hidruros organoestánnicos a diésteres insaturados de TADDOLes y la síntesis de macrodiólidos; comienza con la ciclohidroestannación radicalaria de ésteres insaturados del TADDOL con clorohidruros de di-*n*-butil- (**54**), dineofil- (**55**) y de difenilestaño (**56**); en estos estudios se logró la síntesis de diastereómeros puros y la determinación de la configuración absoluta de uno de ellos por cristalografía de RX. Se estudiaron las propiedades químicas de algunos de los nuevos

macrociclos obtenidos. El tema 3.4. describe el efecto sobre las propiedades químicas de variaciones estructurales en la unidad TADDOL y especialmente su impacto en reacciones de adición radicalaria. Su desarrollo incluye el estudio de reacciones de hidroestannación radicalaria de diésteres insaturados derivados de dioles primarios, secundarios y terciarios. En el punto 3.5. se incluyen las reacciones de hidroestannación de diésteres insaturados análogos del TADDOL con diferentes sustituyentes en el C-2 del dioxolano. En el punto 3.6. se describe la ciclohidroestannación de los diésteres insaturados **46** y **47** derivados del diol **42** (TADDOL-Naf), la cual tiene lugar con total diastereoselectividad. El Capítulo finaliza con las conclusiones que se pueden extraer de estos estudios.

En el cuarto capítulo se describe la parte experimental y en el quinto se incluyen los espectros ^1H -, ^{13}C - y ^{119}Sn -RMN, de los compuestos obtenidos.

ABSTRACT

This thesis describes the results obtained in investigations connected with: (a) the development of best techniques for the synthesis of unsaturated diesters of TADDOL's like chiral diols; (b) studies on the cyclohydrostannation reactions of TADDOL's unsaturated diesters with diorganotin hydrochlorides; (c) studies on the synthesis of unsaturated diesters with structural variations in the TADDOL's unit and effect of these variations on the radical hydrostannation of the new esters; (d) synthesis of new macrolides with organotin substituents.

The thesis consists of five chapters:

In the first chapter is included a short review on the structural characteristics of macrolides, their synthesis and medicinal importance. Some general aspects of free radical chemistry, the stereochemistry of these reactions, and specially the factors that affect radical cyclizations are included. Mechanistic aspects of some esterification processes of diols with unsaturated esters are also described. This Chapter ends with a review on the state of the art of the macrolides stereoselective syntheses mediated by organotin hydrides.

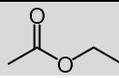
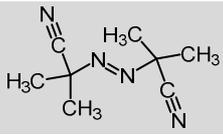
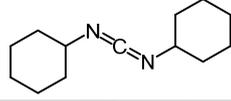
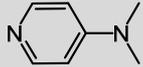
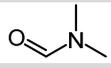
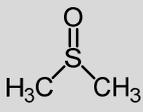
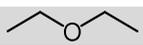
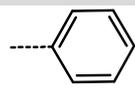
In the second Chapter, the main targets of the studies are summarized.

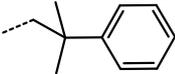
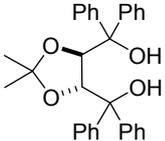
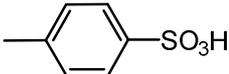
The third Chapter is devoted to the analysis of the obtained results. The section 3.1. deals with the synthesis of various unsaturated diesters starting from dimethyl (4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-dicarboxylate (**2**) using four different protocols. Advantages and disadvantages of these methods are analyzed. In the section 3.2. the syntheses of unsaturated diesters starting from 1,3-dioxolanes with different substituents at C-2 are described. Section 3.3. deals with organotin hydrides' addition to unsaturated diesters of TADDOLs and with the synthesis of macrolides; it begins with the radical cyclohydrostannation of unsaturated esters of TADDOL using di-*n*-butyl- (**54**), dineophyl- (**55**), and diphenyltin (**56**) chlorohydrides; in these studies we were able to obtain pure diastereomers which enabled us to determine their absolute configuration by RX crystallography. In addition, the chemical properties of some of the new macrocycles thus obtained were studied. In the section 3.4., the effect of structural variations in the TADDOL unit on the chemical properties specially the impact on radical reactions, is analyzed. The study of the radical hydrostannation of unsaturated diesters obtained from primary, secondary and tertiary diols is also included in this section. Section 3.5. deals with the hydrostannation reactions of unsaturated diester obtained from TADDOL's analogs with different substituents at carbon C-2 of the dioxolane unit. In the section 3.6., the

cyclohydrostannation of diesters **46** and **47**, obtained from diol **42** (TADDOL-Nph) is described; these reactions take place with complete diastereoselectivity. This Chapter ends with the conclusions of these studies.

Chapter fourth contains the experimental section, and in Chapter fifth ^1H -, ^{13}C - y ^{119}Sn -RMN spectra of the obtained compounds are included.

ABREVIATURAS

Abreviatura	Nombre	Estructura
AcOEt	Acetato de etilo	
Ac	Acetilo	
ABIN	Azobisisobutironitrilo	
<i>n</i> -Bu	Butilo	
CG	Cromatografía gaseosa	
DCC	Diciclohexilcarbodiimida	
DMAP	<i>N,N</i> -diimetilaminopiridina	
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	
DMSO	Dimetilsulfóxido	
EM	Espectrometría de masa	
ESI	Ionización por electrospray	
Et ₂ O	Eter etílico	
Et	Etilo	
hν	Irradiación con luz	
HRMS	Espectro de alta resolución	
HSQC	Correlación heteronuclear quantum simple	
L	Ligando	
LRMS	Espectro de baja resolución	
Ph	Fenilo	
IE	Impacto electrónico	
IR	Espectroscopia infrarroja	
Me	Metilo	--CH ₃

Neof	Neofilo	
Naf	1-Naftilo	
NOESY	Espectroscopía de efecto Overhauser Nuclear	
P. eb	Punto de ebullición	
P. f	Punto de fusión	
Rf	Factor de retención en cromatografía	
RMN	Resonancia magnética nuclear	
T.a	Temperatura ambiente	
TADDOL	2,2-dimetil-6,6,7,7-tetrafenil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol	
TEA	Trietilamina	
TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico	
THF	Tetrahidrofurano	
TLC	Cromatografía en capa fina	

Abreviaturas utilizadas para RMN

<i>J</i>	Constante de acoplamiento
c	cuarteto
d	doblete
dd	doble doblete
m	multiplete
s	singulete
t	tripleto

"Hag una fuerza motriz más poderosa que el vapor,
la electricidad y la energía atómica:
la voluntad"

Albert Einstein
(1879-1955)

CAPÍTULO 1

INTRODUCCION

1. MACROLIDOS

Los macrólidos son macrociclos cuyos anillos desde el punto de vista estructural son lactonas cíclicas. Estas macrolactonas con anillos de 8 o más miembros se encuentran frecuentemente en productos naturales extraídos de plantas, insectos y bacterias. Debido a su actividad biológica y medicinal, estas moléculas son el objetivo de numerosos estudios sintéticos. Si bien muchos macrólidos son antibióticos que poseen estructuras polisustituídas complejas, estructuras más simples de los mismos presentan propiedades atractivas que tornan interesante su estudio.¹

Para la síntesis de macrólidos, se han desarrollado diversas estrategias y metodologías sintéticas.² En muchas de ellas el paso clave de formación del anillo involucra la formación de la macrolactona a partir de ácidos acíclicos ω -hidroxilados y tiene lugar con rendimientos entre buenos y excelentes.³ Otras aproximaciones hacen uso de acoplamientos cruzados de

¹ Satoshi Omura, *Macrolides Antibiotics: Chemistry, Biochemistry, and Practice*, Academic Press, 2da. edición, **2002**.

² Tadashi Nakata, *Total Synthesis of Macrolides Macrolide Antibiotics*, Elsevier, 2da. edición, **2003**, Capítulo 4, 181.

³ a) Masamune, S.; Bates, G. S.; Corcoran, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 585. b) Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394. c) Kodama, M.; Shiobara, Y.; Sumitomo, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**,

Stille, Suzuki y ciclizaciones por radicales libres.⁴ Sin embargo, debido al hecho de que la mayoría de estas síntesis involucran múltiples etapas los rendimientos globales son muy bajos.⁵

Su predominio estructural en la naturaleza está dado por un núcleo macrocíclico que presenta un delicado y beneficioso balance entre flexibilidad y rigidez conformacional que permite la unión óptima a la diana biológica. Este tipo de compuestos exhiben una amplia variedad de actividades antitumorales, antibióticas, insecticidas y antifúngicas.

Un ejemplo destacable de estos macrociclos, es una familia de macrólidos caracterizada por poseer como núcleo molecular anillos de lactonas macrocíclicas comprendidos entre los 8 miembros de la Octalactina A (Figura 1.1a) y los 60 miembros como la Quinolidomicina (Figura 1.1b).

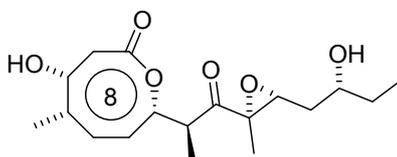


Figura 1.1a. Octalactina A con actividad citotóxica.

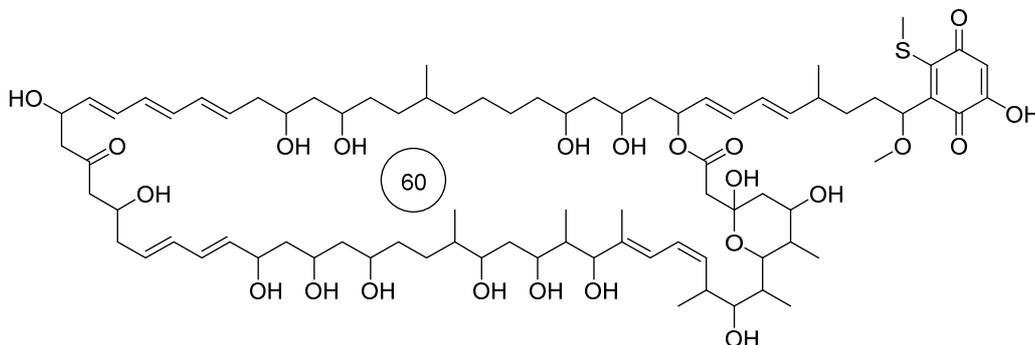


Figura 1.1b. Quinolidomicina con actividad citotóxica.

La Eritromicina (Figura 1.2) fue el primer macrólido descubierto, en 1952, por J. M. McGuire y colaboradores. El compuesto se halló en los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erytherus*, obtenido originalmente de una muestra de tierra recolectada en

27, 2157. d) Buchi, G.; West, H. H. *Helv. Chim. Acta* **1979**, 62, 2661. e) Evans, D. A.; Ng, H. P.; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 11446. f) Patterson, I.; Woodrow, M. D.; Cowden, C. J.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6041. g) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, 1. h) Ishihara, K.; Kubota, M.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 4560.

⁴ a) Porter, N. A.; Chang, V. H. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 4976. b) Porter, N. A.; Lacher, B.; Chang, V.H.; Magnin, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 8309. c) Boyce, R. J.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3501. d) Patterson, I.; Lombart, H. G.; Allerton, C. *Org. Lett.* **1999**, 1, 19. e) White, J.D.; Jackson, R.; Hanselmann, R. *Chem. Comm.* **1998**, 79.

⁵ Shindo, M. *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, 5, 179 y referencias allí citadas.

el archipiélago de las Filipinas. La macrolactona fue utilizada para tratar infecciones bacterianas y, debido a su seguridad y eficacia, aún sigue siendo la preferida para el tratamiento de infecciones respiratorias.⁶

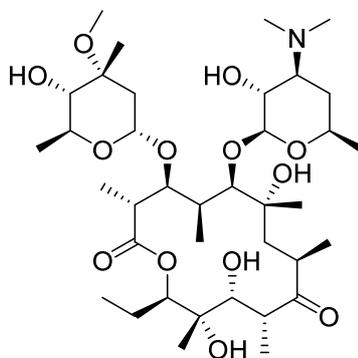


Figura 1.2. Estructura del antibiótico Eritromicina.

Desde el descubrimiento de la Eritromicina, con el objeto de mejorar algunas deficiencias farmacocinéticas se han sumado macrólidos nuevos a la familia.

Este tipo de compuestos son considerados en general agentes bacteriostáticos, aunque también bajo determinadas condiciones pueden tener efecto bactericida. Son particularmente activos contra las bacterias grampositivas y micoplasmas. En estos casos se considera que su actividad puede ser ubicada entre favorable y buena, no así frente a las bacterias gramnegativas que generalmente son resistentes.

1.1. MECANISMO DE ACCIÓN

En el proceso de síntesis proteica se pueden diferenciar tres etapas: iniciación, elongación y terminación. La etapa de elongación comprende, a su vez, tres fases: reconocimiento, transferencia y traslocación. Luego de ser sintetizadas, varias cadenas polipeptídicas se asocian para formar una proteína que luego atraviesa un proceso de plegamiento en el cual adquiere una configuración espacial determinada.

El ribosoma bacteriano tiene una estructura que está constituida por dos subunidades (30S y 50S). Los macrólidos se unen reversiblemente a la subunidad 50S (Figura 1.3), actuando como inhibidores de la traslocación durante la síntesis proteica bacteriana. Como

⁶ Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J. M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911.

consecuencia de la ubicación de la molécula, se bloquea el pasaje de la cadena peptídica que está atravesando la fase de elongación, produciendo la muerte de la célula.⁷

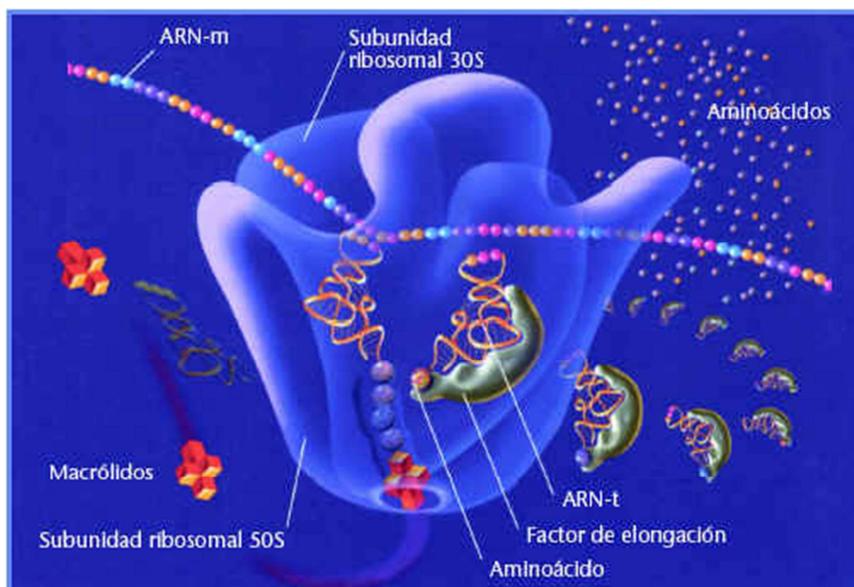


Figura 1.3. Mecanismo de acción de los macrólidos

Debido a la importancia y las propiedades que presentan estas macromoléculas, es de sumo interés el desarrollo de metodologías para su síntesis, lo cual permitiría no sólo la confirmación estructural sino también llevar a cabo evaluaciones biológicas exhaustivas y la obtención de estructuras análogas.

1.2. SINTESIS DE MACROLIDOS

Los macrólidos son generalmente preparados siguiendo tres tipos de estrategias: contracción, expansión y cierre intramolecular del anillo.

La expansión del anillo se puede lograr por ruptura de un enlace C-C de un material de partida adecuado (a partir de sistemas policíclicos), como también por rupturas de dobles enlaces C-C. Los rendimientos de estas reacciones son generalmente muy buenos. Las contracciones de anillo que conducen a macrólidos, son reacciones relativamente raras, debido a la dificultad de encontrar precursores que contengan anillos de gran tamaño. La metodología más utilizada para la obtención de estas macromoléculas es el cierre intramolecular de anillo.

⁷ Retsema, J.; Fu, W. *Int. J. Antimicrob. Ag.* **2001**, *18*, 3.

Sin embargo, el cierre de anillo se encuentra desfavorecido entrópicamente, debido a la pérdida asociada con la formación de la estructura cíclica generalmente más rígida.⁸

En lactonas de tamaño medio el factor entrópico es superado por el factor entálpico debido a la energía de tensión en el anillo que se está formando, pero en las reacciones intramoleculares de lactonas de anillos grandes se incrementa el factor entrópico mientras que el factor entálpico se ve disminuido debido a la formación del anillo libre de tensión.

De acuerdo a lo expuesto, los anillos de tamaño mediano con $n = 8-11$ parecen ser los casos de ciclización más difíciles debido a ambos factores, entrópicos y entálpicos (Figura 1.4).^{3,9,10}

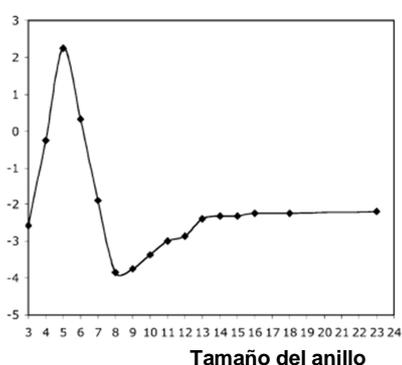


Figura 1.4. Perfil de reactividad asociado a la formación de lactonas.

Durante los últimos años, se han desarrollado una gran variedad de metodologías para la síntesis de macrociclos, según se resume en la Figura 1.5.

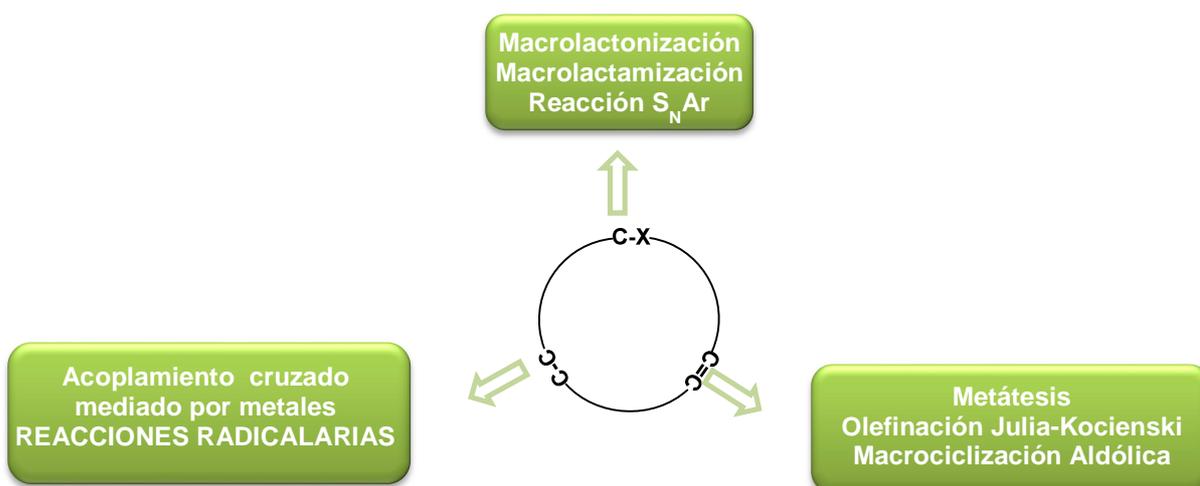


figura 1.5. Metodologías aplicadas a la síntesis de macrociclos.

⁸ Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* **1977**, 33, 683.

⁹ Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J. M. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 911.

¹⁰ Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.* **1981**, 14, 95.

En la siguiente sección se describe en detalle el uso de las reacciones radicalarias como estrategia en la generación de macrociclos de distinto tamaño y funcionalidad.

1.2.1. REACCIONES RADICALARIAS

La formación de un enlace C-C mediante radicales libres ha iniciado una nueva era en el dominio de la química orgánica sintética. Este desarrollo que se llevó a cabo durante la última década, ha cambiado claramente la antigua noción de que las reacciones de radicales libres son “notoriamente incontrolables”. En consecuencia, los químicos orgánicos sintéticos tienen más confianza en el uso de estas reacciones después de darse cuenta que pueden llevarse a cabo de manera más selectiva y controlada. A partir de los trabajos realizados por los grupos de Julia¹¹, Walling¹² e Ingold y Beckwith convencieron a muchos otros a incursionar en el área de la síntesis usando radicales libres. Avances posteriores en este área trataron el aspecto de la estereoquímica proporcionando una visión más clara en el control estereoquímico durante las ciclizaciones intramoleculares radicalarias, lo que estimuló la actividad en el ámbito de la síntesis de productos naturales.¹³

1.2.1.1. Consideraciones generales:

Muchos de los radicales utilizados en síntesis son transitorios y reaccionan el uno con el otro. Por esta razón, las condiciones de reacción son elegidas de manera tal que las reacciones entre radicales sean evitadas.

La mayoría de las reacciones radicalarias que son de interés para los químicos orgánicos sintéticos son procesos en cadena e involucran tres pasos.

- (a) Iniciación radicalaria
- (b) Propagación de la cadena generando nuevos radicales libres
- (c) Terminación

El éxito de las reacciones radicalarias en cuanto a su aplicación sintética depende de la “generación controlada” de los radicales.

Muchas reacciones radicalarias se inician directamente usando activación térmica o fotoquímica o en algunos casos se utiliza un iniciador.

¹¹ Marc, J. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 386.

¹² Walling, C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3887.

¹³ Iqbal, J.; Bhatla, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519.

Se conocen un gran número de especies que se descomponen para generar radicales libres, entre ellos, el 2,2'-bisazoisobutironitrilo (ABIN), así como otros azocompuestos, siendo todos iniciadores radicalarios adecuados.

La etapa determinante de propagación no es muy sensible a la concentración del iniciador. La composición de productos de reacción depende de la competencia entre los diversos pasos posibles en la propagación de cadena.

Ya que los pasos de propagación en cadena son procesos rápidos (baja energía de activación), normalmente pueden llevarse a cabo bajo un rango amplio de temperaturas, permitiendo que el paso de iniciación radicalario se lleve a cabo satisfactoriamente.

Los centros radicalarios son relativamente no polares. Por lo tanto, los procesos radicalarios no suelen ser afectados por la naturaleza del disolvente. Como resultado, las reacciones pueden desarrollarse en una gran variedad de disolventes, aunque habitualmente se escogen disolventes no hidroxilados.

Los radicales ahora son intermediarios sintéticos valiosos porque pueden ser utilizados en transformaciones que a menudo son difíciles de lograr por otros medios y porque estas conversiones típicamente ocurren bajo condiciones muy suaves donde la tolerancia a los grupos funcionales y la selectividad es alta. Otra ventaja a destacar es que casi todos los grupos protectores utilizados en síntesis orgánica son tolerados por las reacciones de radicales libres.¹⁴

Desde el punto de vista de las aplicaciones sintéticas, es tan importante el tipo de reacción radicalaria que se va a emplear como el método según el cual será llevada a cabo una reacción de radicales libres. La selección del método es muy importante dado que el mismo determina el destino de los radicales intermediarios. Si bien existe una gran diversidad de reacciones de radicales libres, el número de métodos prácticos disponibles para conducir reacciones por radicales libres es en realidad muy reducido. Entre los más empleados se encuentra el método del hidruro de estaño. Cada método tiene características únicas que permiten la generación y posterior reacción de radicales libres. En realidad, radicales idénticos generados por diferentes métodos pueden tener tiempos de vida sustancialmente diferentes y, por lo tanto, conducir a diferentes productos.

¹⁴ Curran, D. P.; Porter, N. A.; Giese, B. "*Stereochemistry of Radical Reactions*". VCH, Weinheim, 1996.

1.2.1.2. Métodos de generación de radicales: “Método del hidruro de estaño”

El uso del método del hidruro de estaño es uno de los más utilizados para llevar a cabo las reacciones radicalarias. En estas reacciones se necesitan pequeñas cantidades de iniciador radicalario para que se produzca la adición de un haluro de alquilo a un alqueno en presencia de hidruro triorganoestánnico. En la Figura 1.6 se puede observar el esquema general y el mecanismo de este tipo de reacciones.

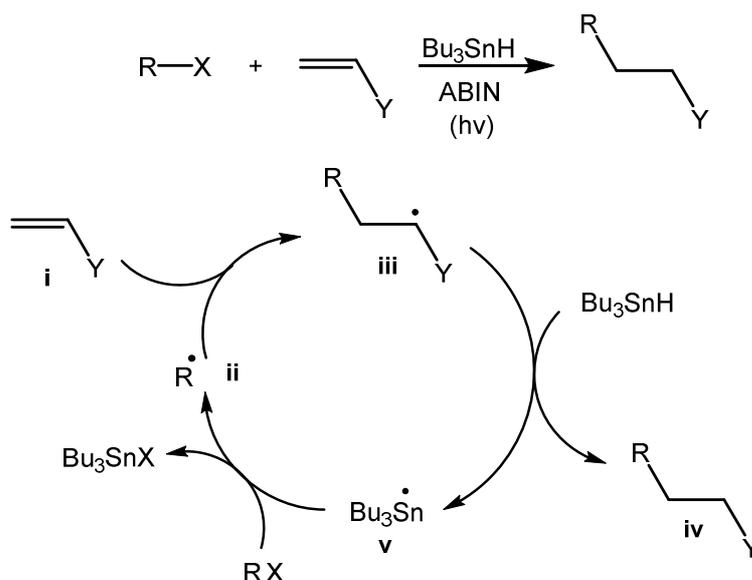


Figura 1.6. Adición radicalaria de halogenuros de alquilo a olefinas activadas en presencia de Bu_3SnH .

Para que el proceso sea eficiente deben tenerse en cuenta diversos factores. En primer lugar, el radical **ii** debe adicionarse al alqueno activado **i** más rápido de lo que éste reacciona con el Bu_3SnH , ya que la transferencia de hidrógeno al radical **ii** conduciría al alcano. Asimismo, el radical alquílico **iii** debe reaccionar más rápido con el Bu_3SnH que con otra molécula de la olefina activada **i** para evitar la formación de productos de polimerización. Estas condiciones se cumplen cuando **ii** es un radical nucleofílico y el alqueno es deficiente en electrones (con Y como grupo electroattractor) dado que la adición lleva a la formación del radical electrofílico **iii**. La reacción es favorecida también si se mantiene una elevada concentración del alqueno activado **i**, por ejemplo, trabajando con un exceso de **i** y manteniendo baja la concentración del Bu_3SnH haciendo un agregado lento del mismo.¹⁵

¹⁵ Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, *24*, 553.

Las reacciones en cadena son terminadas por combinación o hidrogenación de los radicales, por lo tanto la velocidad de reacción entre los radicales y las moléculas debería ser mayor que la etapa de terminación.

El método del hidruro de estaño tiene varias ventajas con respecto a otros métodos de generación de radicales alquílicos. El hidruro de estaño es extremadamente selectivo y suave, por lo que no es necesario proteger los grupos carbonilos ni los grupos hidroxilo. En conjunto con lo anterior, su accesibilidad y simplicidad experimental hace que este método sea uno de los preferidos en síntesis estereoselectiva.

Una limitación del método es que el hidruro de estaño es un agente reductor natural. Una segunda limitación es que el radical inicial R^\cdot es susceptible a la transferencia de un átomo de hidrógeno. Por lo tanto, el hidruro de estaño debería reaccionar lo suficientemente rápido con el R^\cdot para mantener una reacción en cadena efectiva, pero al mismo tiempo no debería atrapar al R^\cdot antes de producirse el reordenamiento.¹⁶

1.2.1.3. Reacciones de Radicales: Reacciones de adición

La mayoría de las reacciones radical-molécula pueden agruparse en dos grandes clases:

- 1) reacciones de transferencia de átomos o grupos de átomos;
- 2) adición a enlaces π .

En el primer tipo de reacción, un átomo o grupo de átomos es transferido a una molécula para dar una nueva molécula neutra y un radical (Figura 1.7).

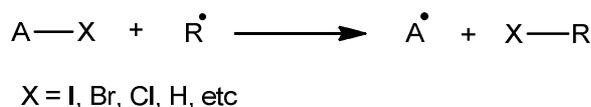


Figura 1.7. Reacción de transferencia de átomos.

Los átomos univalentes, especialmente iodo, bromo, hidrógeno y en menor grado el cloro, son frecuentemente transferidos en la reacción de sustitución. Esta reacción en la mayoría de los casos se asume que tiene lugar de manera concertada.

¹⁶ Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237.

Dentro de las reacciones de adición pueden entrar muchas variantes y las velocidades de estos procesos están determinadas por una interacción entre los efectos estéricos, polares y entálpicos. La adición de un radical a un alqueno o alquino es usualmente exotérmica e irreversible. Este tipo de reacción es muy importante en síntesis y ha sido objeto de estudio desde el punto de vista de los efectos de los sustituyentes sobre la velocidad de reacción. La adición de un radical carbono a un enlace múltiple carbono-heteroátomo (CN, C=O, C=S) puede ser reversible. La adición de un radical a un enlace π seguido por la fragmentación de un enlace diferente conduce a una transferencia de grupo, aunque por un mecanismo diferente al propuesto en las reacciones de transferencia de grupos de átomos (Figura 1.8).

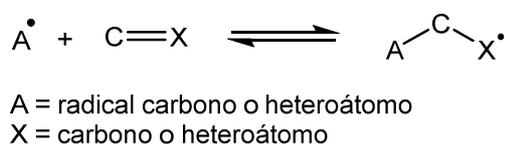


Figura 1.8. Adición a enlaces π .

La adición de un radical heteroátomo como por ejemplo I^\bullet , Br^\bullet , PhS^\bullet y $\text{R}_3\text{Sn}^\bullet$ a un doble enlace C-C es frecuentemente reversible, en parte porque la reacción de adición de estos radicales forma enlaces más débiles que si se produce la adición de un radical alquílico.

Los estudios descritos en la presente tesis se centran en reacciones de adición radicalaria a dobles enlaces activados, con lo cual nos limitaremos a detallar las generalidades y alcances de dicho proceso.

1.2.1.4. Características estereoquímicas de centros radicalarios

La información asociada a un enlace de un precursor de radicales en general se pierde luego de la formación de un nuevo radical. Dicho en otras palabras, las reacciones radicalarias no son estereoespecíficas.

Muchos de los radicales alquílicos deben ser pensados como planares o piramidales con una pequeña barrera de inversión (Figura 1.9).¹⁷

¹⁷ Paddon-Row, M.; Houk, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5046.

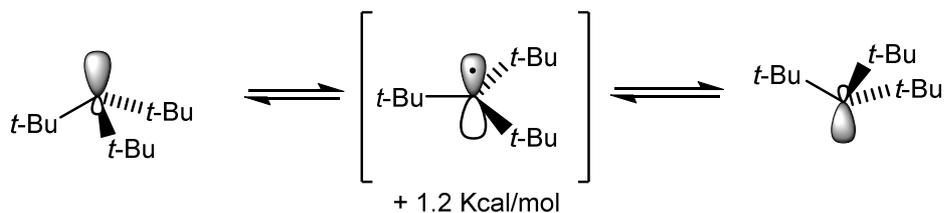


Figura 1.9. Radicales alquílicos.

Los precursores de radicales estereoisoméricos generan el mismo radical y proveen los mismos productos. Un ejemplo típico de reacciones idénticas es la generación de radicales ciclohexilo a partir de precursores axiales y ecuatoriales (Figura 1.10).¹⁸

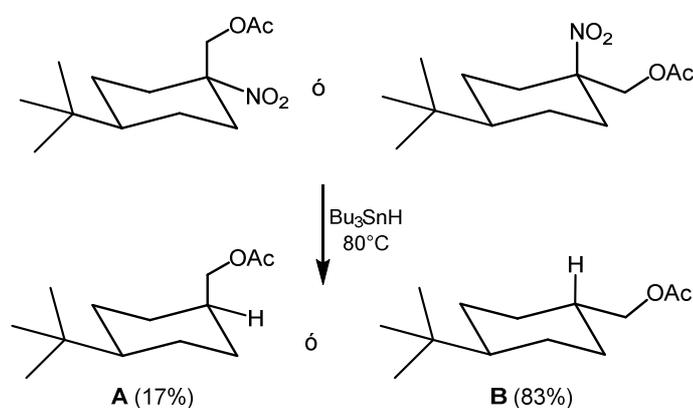


Figura 1.10. Denitración reductiva *vía* radicales ciclohexilo.

Sustituyentes electronegativos tales como -OR, halógenos, etc. causan la piramidalización del radical e incrementan la barrera de inversión. La barrera de inversión generalmente se mantiene lo suficientemente baja para que la mezcla de radicales piramidales se forme a partir de cualquiera de los precursores isoméricos. Los radicales alquílicos conjugados π son mantenidos en planos. Los radicales vinilos poseen tendencia hacia la rápida inversión,¹⁹ la cual puede llegar a ser lenta con sustituyentes electronegativos.²⁰

La estructura del radical es un factor clave de control en la obtención de productos estereoisoméricos.

¹⁸ Baumberger, F.; Vasella, A. *Helv. Chim. Acta* **1983**, 66, 2210.

¹⁹ Chatgialiloglu, C.; Ferreri, C.; *in the Chemistry of triple-bonded functional groups*, Ed.; Wiley, New York, **1994**, 917.

²⁰ a) Liu, M. S.; Soloway, S.; Wedegaertner, D. K.; Kampmeier, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 3809. b) Ohnuki, T.; Yoshida, M.; Simamura, O. *Chem. Lett.* **1972**, 797.

Desde el punto de vista sintético, la regioquímica y la estereoquímica de la ciclización es un parámetro muy importante, existiendo preferencia hacia la formación de anillos de cinco miembros con respecto a los de seis o siete.

Otro factor decisivo es la presencia de sustituyentes. La adición transcurre en la posición menos impedida, debido a efectos estéricos y de estabilización del sustituyente que se encuentra en el centro del radical (Figura 1.11).²¹

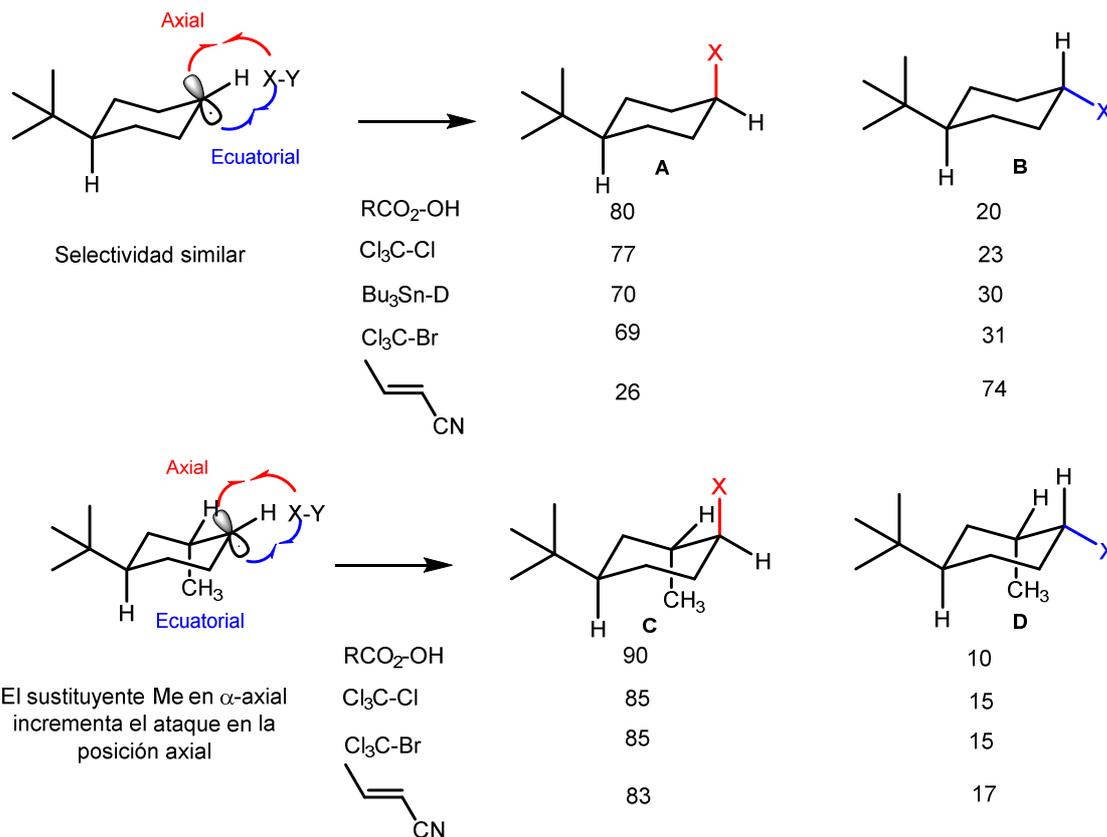


Figura 1.11. Efectos estereoelectrónicos de los sustituyentes.

1.2.1.5. Reacciones de ciclización radicalaria

En un primer momento la ciclización radicalaria se limitaba a la construcción de anillos de cinco y seis miembros y no era empleada para la formación de sistemas de grandes anillos. Los trabajos pioneros sobre los efectos electrónicos y estéricos, que dominan la adición radicalaria intramolecular sobre dobles enlaces C-C, contribuyeron a definir los

²¹ Damm, W.; Giese, B.; Hartung, J.; Hawked, T.; Houk, K. N.; Hüter, O.; Zipse, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4067.

criterios necesarios para lograr las primeras ciclizaciones radicalarias de macrociclos de diez o más miembros.

La reacción de ciclización radicalaria es uno de los métodos más útiles y versátiles para la construcción de sistemas mono y policíclicos. Las ventajas que ofrecen este tipo de reacciones al químico orgánico es la alta tolerancia de grupos funcionales y condiciones de reacción suaves combinado con los altos niveles de regio- y estereoselectividad. En general, la ciclizaciones radicalarias comprenden tres etapas básicas: generación selectiva del radical, ciclización radicalaria y conversión del radical al producto final (Figura 1.12)

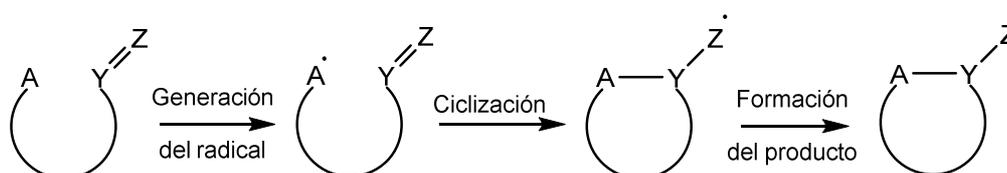


Figura 1.12. Etapas involucradas en la ciclización radicalaria.

Para la generación inicial del radical hay una amplia variedad de precursores disponibles, pudiendo ser empleados, haluros, tioéteres, aldehídos, alcoholes e hidrocarburos. El paso de ciclización usualmente implica la adición intramolecular del radical sobre un enlace múltiple. En la mayoría de los casos los enlaces múltiples utilizados son C=C pero también son conocidos ejemplos de adiciones sobre enlaces múltiples C-O y C-N.

La velocidad de ciclización depende principalmente de los sustituyentes presentes tanto en el radical como en el alqueno. En general los grupos donadores de electrones en el radical y los grupos electroattractores en los alquenos aceleran la ciclización. La teoría de los orbitales moleculares ofrece una mejor explicación a los efectos de los sustituyentes. El orbital ocupado (SOMO) en el radical interacciona con cualquiera de los dos orbitales moleculares no ocupados (LUMO) o el ocupado de más alta energía (HOMO) del alqueno (Figura 1.13).

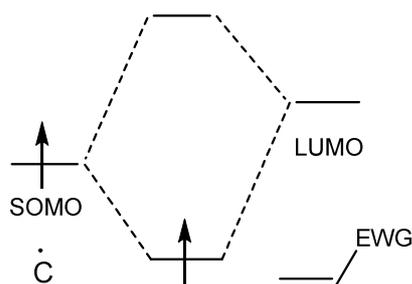


Figura 1.13. TOM: interacción de un radical nucleofílico con un alqueno deficiente en electrones.

La adición conjugada de radicales libres tipo Michael involucra la adición de un radical nucleofílico a alquenos (o alquinos) que presentan grupos electroattractores (EWG) (Figura 1.14). La velocidad de adición del radical nucleófilo se encuentra incrementada debido a que el grupo electroattractor unido al alqueno disminuye la energía del orbital LUMO, reduciendo la diferencia de energía entre el SOMO-LUMO, a la vez que estabiliza al radical ciclado.

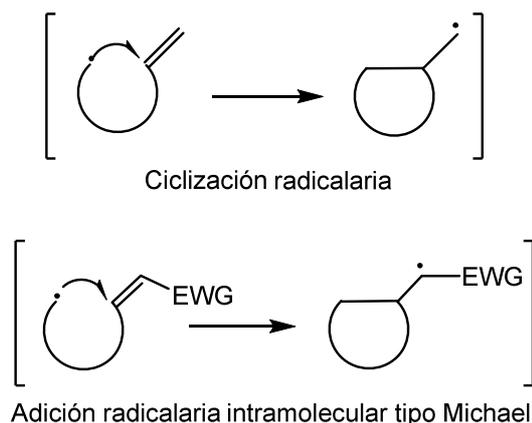


Figura 1.14. Formación de enlace C-C por adición radicalaria intramolecular.

Comparada con las reacciones iónicas, la adición radicalaria conjugada tiene un número de características únicas:

- La adición radicalaria típica procede bajo condiciones suaves que se traduce en alta tolerancia de grupos funcionales y altos niveles de regio- y estereoselectividad.
- Las reacciones de adición radicalaria son relativamente libres de solvente, contraión y efectos agregados.
- Excepto los anillos de tres y cuatro miembros, la ciclización radicalaria de alquenos es irreversible.

Los derivados de compuestos carbonílicos α,β -insaturados son atacados en el carbono del doble enlace exclusivamente sin competir con el grupo carbonilo.

La adición conjugada de radicales libres fue en un principio explorada de manera intermolecular en estudios sobre efectos de sustituyentes en las adiciones radicalarias. A principios de los años 80, pioneros como Bachi, Danishefsky, Stork, Beckwith, Hanessian, y muchos otros comenzaron a explorar la utilidad sintética de la adición conjugada intramolecular de radicales libres. Este tipo de reacción fue ganando rápidamente la atención y muchos nuevos sistemas de anillos y productos naturales han sido sintetizados a través de esta metodología.²²

La regioquímica de la ciclización radicalaria también es importante ya que determina el tamaño del anillo que se va a formar. Hay dos posibles caminos los cuales compiten entre sí. Uno de ellos es el ataque del radical al carbono terminal del enlace múltiple (ciclización *endo*) para formar anillos de gran tamaño, o en el otro caso el ataque del radical sobre el carbono interno del alqueno o alquino (ciclización *exo*), para obtener anillos de tamaño pequeño. Las ciclizaciones radicalarias son usualmente regioselectivas y a favor de la ciclización *exo*. En las reacciones de adición intramolecular tipo Michael de radicales libres, la posición del sustituyente electroattractor (EWG) unido al radical ha significado una influencia en la regioselectividad (Figura 1.15).

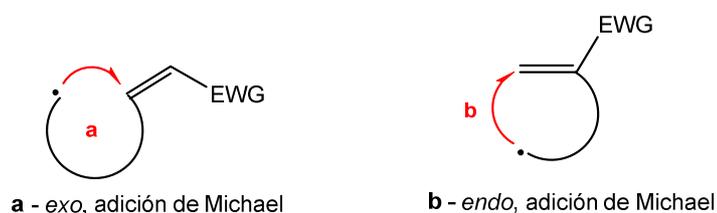


Figura 1.15. Influencia del sustituyente en las adiciones de Michael.

La ciclización *exo* (**a**) se encuentra reforzada si el grupo electroattractor (EWG) se halla en el extremo del doble enlace C-C, mientras que la ciclización *endo* (**b**) para obtener sistemas cíclicos de gran tamaño esta favorecida si el EWG está presente en el carbono interno del enlace múltiple.

²² Zhang, W. *Tetrahedron* **2001**, 57, 7237.

1.2.1.6. Ciclización *exo*: Formación de pequeños anillos

La formación de anillos de cinco miembros a través de la ciclización 5-*exo* a partir de radicales hexenilos es la más utilizada en las reacciones de ciclización radicalaria.

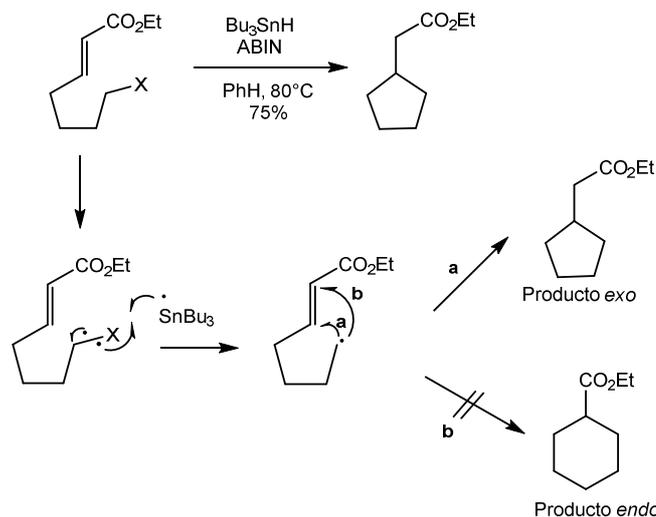


Figura 1.16. Influencia del grupo funcional en la ciclización de alquenos.

Sin embargo, los productos generados durante este proceso se encuentran normalmente contaminados por pequeñas cantidades de subproductos obtenidos a partir de la ciclización 6-*endo*. El empleo de sustituyentes electroattractores unidos a los alquenos ayuda a evitar eficientemente este problema. En efecto, Hannessian y colaboradores han demostrado que la ciclización de ésteres α,β -insaturados reduce el cierre de anillo *endo*, a un nivel indetectable cuando se lo analiza por espectroscopía de ^1H -RMN (Figura 1.16).

La introducción de un EWG adicional en el alqueno mejora aún más el rendimiento de la ciclización (Figura 1.17).²³

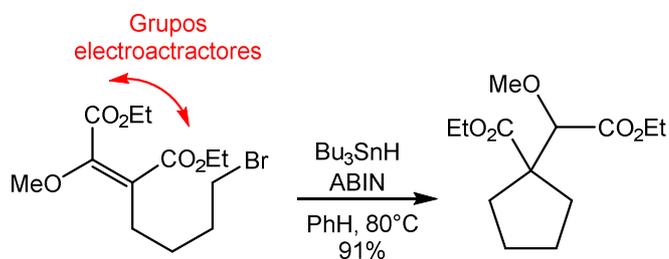


Figura 1.17. Influencia de dos grupos EWG enlazados al alqueno.

²³ Harrison, T.; Myers, P. L.; Pattenden, G. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5247.

El modelo introducido por Beckwith-Houk sirve como base para predecir y racionalizar la estereoquímica en las ciclizaciones radicalarias 5-*exo* (Figura 1.18). Con este modelo además se puede predecir la estereoquímica de los productos, ya que a partir de los radicales sustituidos en las posiciones 1 o 3 se obtiene preferentemente el producto *cis* y cuando la inserción del sustituyente en el radical ocurre en las posiciones 2 o 4 se obtienen los correspondientes productos cíclicos *trans*.

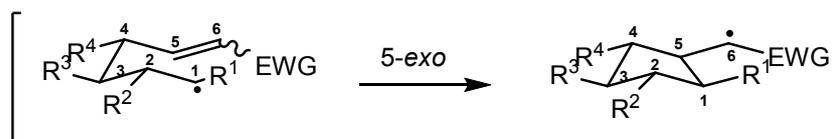


Figura 1.18. Estereocontrol en ciclizaciones radicalarias a partir del radical hexenilo.

Como se puede observar en la Figura 1.18 la formación del producto *trans* se encuentra desfavorecida debido a que el sustituyente R^1 incrementa las interacciones 1,3-diaxiales, sin embargo esto no es decisivo para el control total de la relación de los productos *cis:trans*.²⁴

En los siguientes ejemplos se observa que los resultados son consistentes con el modelo propuesto (Figura 1.19).

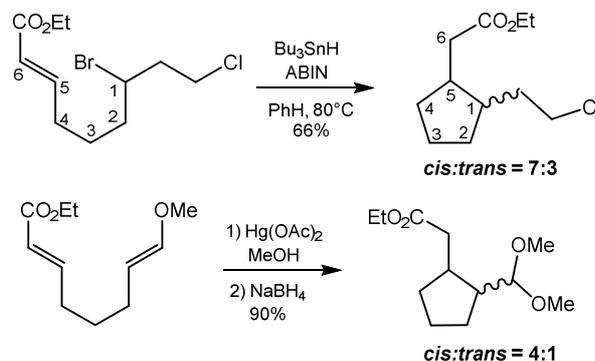


Figura 1.19. Ejemplos de estereoselectividad en radicales hexenilos.

Aunque el modo *exo* es también favorable para la formación de anillos de seis miembros, las ciclizaciones *exo* de radicales 6-heptenilos son mucho más lentas que las reacciones de formación de anillos de 5 miembros. También en estos casos la presencia de

²⁴ Ke, B.W.; Lin, C.H.; Tsai, Y.M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7805.

sustituyentes EWG en el carbono terminal del doble enlace han sido empleados para la aceleración de las ciclizaciones 6-*exo*, como así también mejorar los rendimientos y la regioselectividad. Esta estrategia también es aplicable al cierre de anillos de otros tamaños.

La estereoselectividad de las ciclizaciones 6-*exo* a partir de radicales heptenilos sustituidos sigue siendo predecible, utilizando un modelo similar al caso anterior para los anillos de 5 miembros.

Este modelo predice que la formación del producto *cis* se logra a partir de los radicales sustituidos en las posiciones 2 y 4, y los productos *trans* se obtienen por sustitución en las posiciones 1, 3 y 5.

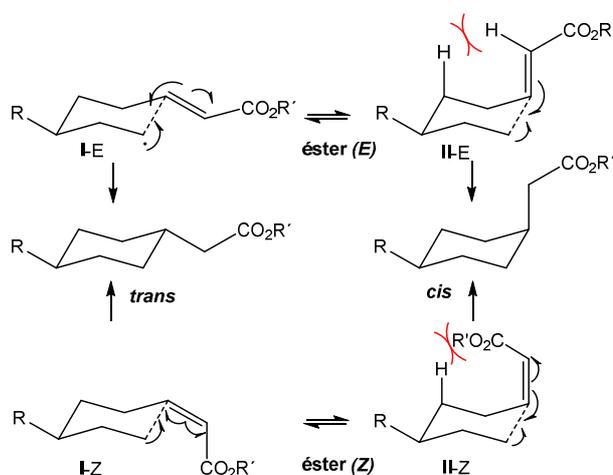


Figura 1.20. Estereoselectividad en ciclohexanos 1,4-disustituidos.

Finalmente, la evaluación del efecto de la geometría del doble enlace provee una herramienta útil para mejorar la predicción de la estereoselectividad de la ciclización (Figura 1.20). De las dos conformaciones tanto para el caso de alquenos *E* y *Z*, aquellos derivados de **I-E** y **I-Z** son los conformeros más estables (menor energía) comparados con los isómeros **II-E** y **II-Z**. En un caso, la interacción entre el H del alqueno y el H en posición axial, presentes en **II-E**, produce una desestabilización que permite explicar la estereoselectividad observada a favor del producto *trans*. Por otro lado, las interacciones 1,3-diaxiales en **II-Z** son muchos más severas que las observadas para el conformero **II-E**.²⁵

1.2.1.7. Ciclización *endo*: formación de anillos de gran tamaño

Comparadas con la ciclización *exo*, las ciclizaciones *endo* son procesos menos utilizados para la formación de anillos de tamaño estándar y mediano. Sin embargo,

²⁵ Hanessian, S.; Dhanoa, D. S.; Beaulieu, P. L. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1859.

utilizando los radicales sustituidos apropiados existe la capacidad de cambiar la regioselectividad en favor de la ciclización *endo* (Figura 1.21).

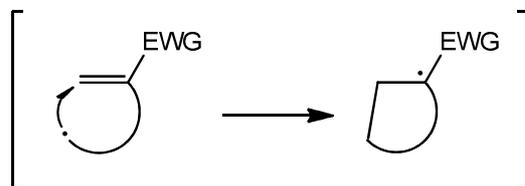


Figura 1.21. Ciclización *endo*.

Ya que los efectos electrónicos y estéricos en la formación de anillos de gran tamaño son muy diferentes a los observados en la formación de anillos de 5 y 6 miembros, los aceptores de Michael pueden ser utilizados para incrementar el control en la regioquímica y activar la ciclización.

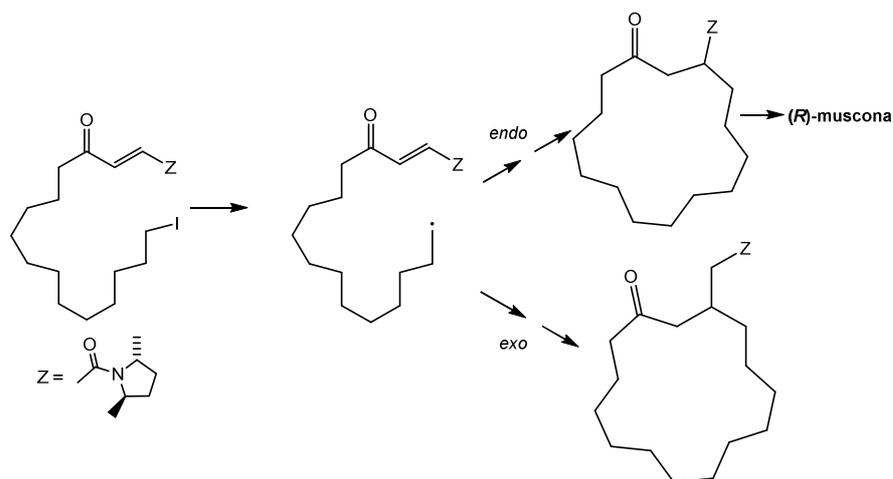


Figura 1.22. Síntesis de (*R*)-muscona a través de reacciones radicalarias endocíclicas.

Muchas de las ciclizaciones radicalarias descritas en la literatura han sido diseñadas para generar productos *endo*. Porter y colaboradores fueron precursores en el desarrollo de síntesis de cetonas y lactonas macrocíclicas a través de reacciones radicalarias. Ellos también aplicaron estas técnicas para la síntesis estereoselectiva de la (-)-(*R*)-muscona, la cual exhibe una gran variedad de propiedades medicinales como también presenta aplicaciones en la industria de la perfumería (Figura 1.22).

Pattenden y otros extendieron esta química a los efectos de incluir radicales alilos y acilos en las ciclizaciones radicalarias consiguiendo sintetizar una amplia variedad de moléculas con propiedades biológicas interesantes (Figura 1.23).²⁶

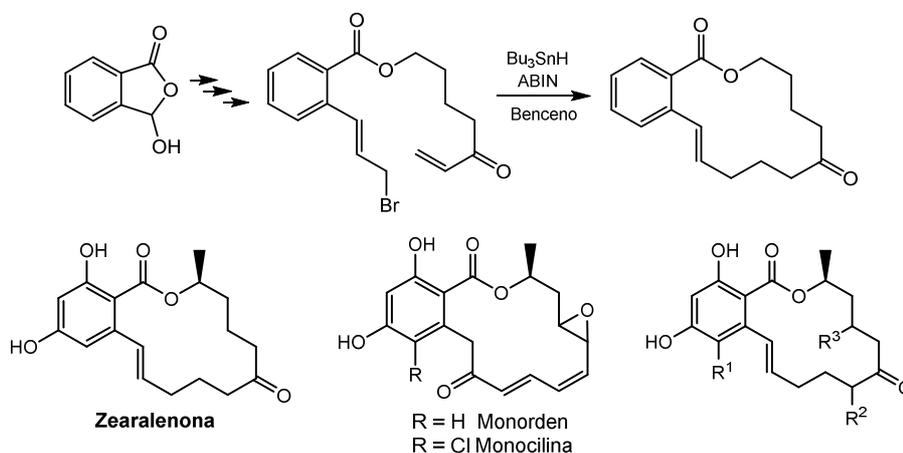


Figura 1.23. Síntesis de macrociclos haciendo uso de radicales alilos y acilos.

1.2.1.8. Estereoselectividad en las reacciones de ciclización radicalaria

El control de la estereoselectividad en las reacciones mediadas por radicales libres ha sido y sigue siendo de gran importancia en química orgánica. En los últimos años, se han logrado avances significativos en reacciones de adición enantioselectivas. Particularmente, la construcción estereoselectiva de enlaces C-C es de gran interés en el campo de la química orgánica. Sin embargo, los estudios de las reacciones de radicales para la formación estereoselectiva de enlaces C-C se han concentrado en las reacciones intermoleculares, postergando el estudio de las reacciones radicalarias intramoleculares. Este último escenario, despertó un enorme reto para los químicos orgánicos sintéticos del siglo XX.

1.2.1.8.1. Sistemas no cíclicos (modelo Beckwith-Houk)

El modelo de estados de transición de Beckwith-Houk actualmente sirve como base para predecir y racionalizar la estereoselectividad de ciclizaciones radicalarias en radicales 5-exo hexenilos. El poder de este modelo se encuentra en la simplicidad y adaptabilidad.

²⁶ Hitchcock, S. A.; Pattenden, G. J. *Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1992**, 1, 1323.

El radical hexenilo puede acomodarse en dos tipos de conformaciones posibles. La primera conformación llamada “silla” por Beckwith²⁷, y la segunda conformación, llamada “bote”, reconocida por Spellmeyer y Houk²⁸ resultan crucial para el entendimiento de muchas ciclizaciones.

La Figura 1.24 muestra la aplicación del modelo para predecir la estereoselectividad en radicales hexenilos con sustituyente en los carbonos C-2, C-3 o C-4. La introducción de un estereocentro resulta en cuatro estados de transición posibles: silla-ecuatorial, silla-axial, bote-ecuatorial y bote-axial.

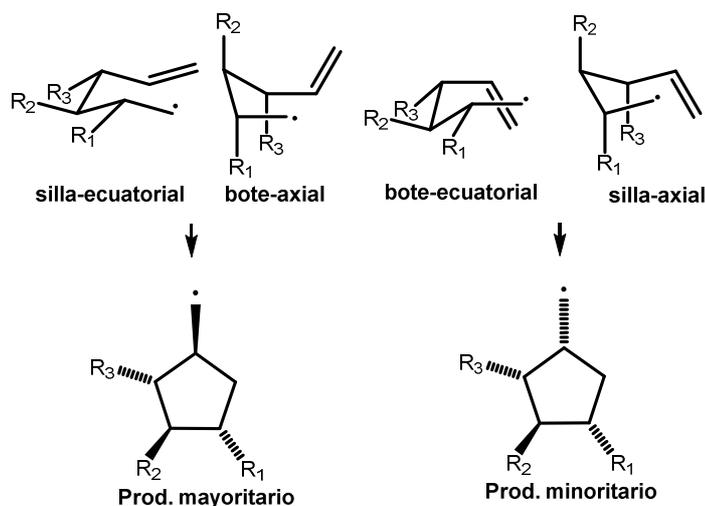


Figura 1.24. Modelo para predecir la estereoselectividad de radicales hexenilos.

Para sistemas monosustituídos, el producto mayoritario usualmente surge del estado de transición silla-ecuatorial. El estado de transición bote-axial, doblemente desfavorecido, provee el mismo producto, pero se cree que es demasiado alto en energía como para contribuir a la formación del cicloalcano. Los productos minoritarios pueden provenir, típicamente, de los estados de transición silla-axial y bote-ecuatorial.

Un ejemplo puede ser la ciclización del radical 4-metilhexenilo que provee predominantemente el isómero *trans*, como sería de esperar, según el modelo de Beckwith-Houk. (Figura 1.25).

²⁷ a) Beckwith, A. L.; Easton, C. J.; Lawrence, T.; Serelis, A. K. *Aust. J. Chem.* **1983**, 36, 545. b) Beckwith, A. L.; Easton, C. J.; Serelis, A. K. *J. Chem. Soc. Commun.* **1980**, 482. c) Beckwith, A. L.; Lawrence, T.; Serelis, A. K. *J. Chem. Soc. Commun.* **1980**, 484.

²⁸ Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 959.

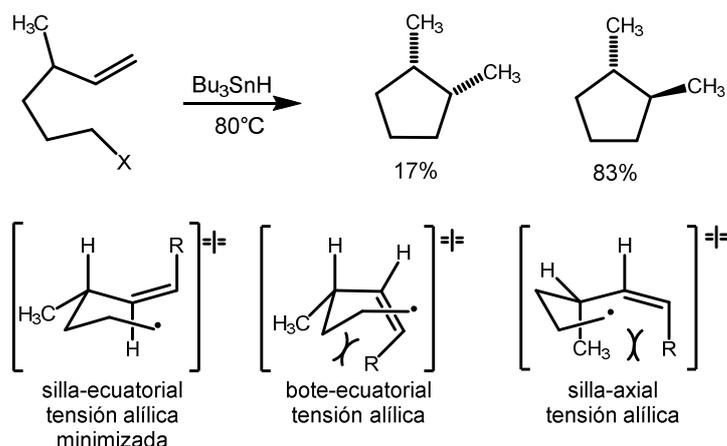


Figura 1.25. Ciclización de radicales hexenilos 4-sustituídos.

El estado de transición silla-ecuatorial es el de menor energía porque en ese caso el enlace $\text{C}_4\text{-H}$ está casi eclipsado con el doble enlace, en cambio en los otros estados de transición se genera una repulsión mayor, ya que las disposiciones son menos favorecidas.²⁹

1.2.1.8.2. Sistemas cíclicos

La presencia de un anillo preexistente (o anillos) en un radical hexenilo precursor para una ciclización resulta en la formación de un producto bicíclico o policíclico. Este tipo de reacciones radicalarias son más predecibles y a menudo presenta niveles más altos de estereoselectividad comparados con los precursores acíclicos. En cuanto a la estereoquímica de la reacción, se observa que para ciclos de seis miembros o menos, la formación del sistema fusionado a través de una ciclización radicalaria transcurre exclusivamente en forma *cis*. Esta afirmación deja de ser cierta conforme aumenta el tamaño del ciclo a formar, y se cumple tanto si el radical o el aceptor de radical está situado en el ciclo. Un claro ejemplo que ilustra esta afirmación es la formación de triquinanos lineales a partir del compuesto **I** por una reacción de tipo tandem (Figura 1.26).³⁰

²⁹ Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841.

³⁰ Curran, D. P.; Rakiewicz, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448.

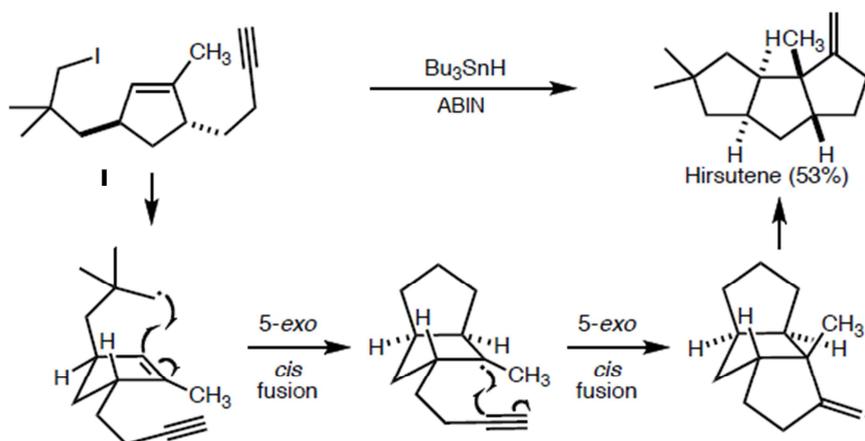


Figura 1.26. Formación de triquinanos *vía* ciclización Tandem.

En la primer ciclización, el aceptor está en el anillo y el radical se encuentra alojado en la cadena lateral, y en la segunda ciclización es totalmente lo contrario. En estos casos la estereoselectividad de este tipo de ciclizaciones se contradice con el modelo anteriormente citado, dando en ambos casos los anillos *cis*, de modo tal que se generan estados de transición cuya geometría presenta tensiones mínimas para anillos de pequeños tamaños.

1.3. EFECTO *GEM*-DIALQUILO EN REACCIONES DE CICLIZACIÓN

Como se destacó anteriormente, las reacciones de ciclización son la etapa clave en la síntesis de muchos productos naturales de importancia. A menudo, ciertas moléculas requieren la formación de anillos de siete, ocho, nueve o más miembros que se encuentran desfavorecidos termodinámicamente. Para superar estos problemas, los químicos han aprovechado la aceleración de la velocidad de reacción debido a la presencia de grupos *gem*-diarilos o *gem*-dialquilo en la cadena carbonada principal (Figura 1.27).³¹

³¹ Wang, C.; Russell, G. A. *J. Chem. Org.* **1999**, *64*, 2066.

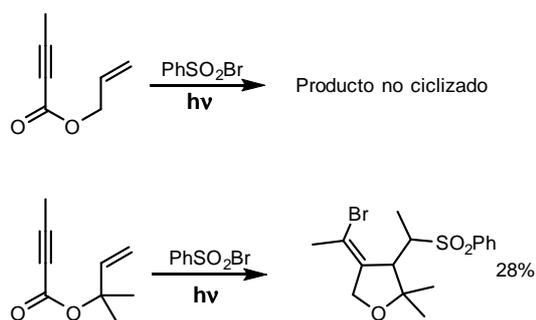


Figura 1.27. Aceleración de la velocidad de ciclización por la presencia del grupo *gem*-dialquilo.

El efecto *gem*-dialquilo, descubierto en 1916, ha sido utilizado efectivamente para incrementar las velocidades de reacción y permitir las ciclizaciones no posibles cuando un sustituyente dialquilo está ausente en la molécula original. Así como se facilitan las reacciones lentas, este efecto también genera productos que poseen centros cuaternarios, como en muchas clases de productos naturales de relevancia (Figura 1.28).

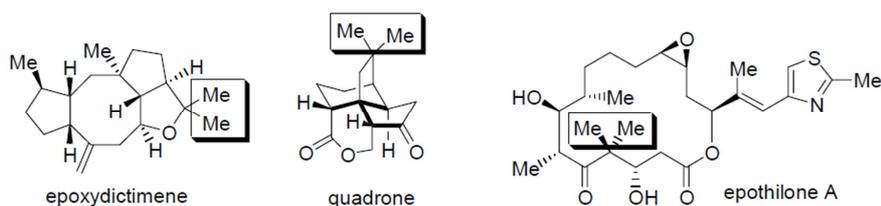


Figura 1.28. Presencia de grupo *gem*-dialquilo en moléculas de origen natural.

Muchas teorías y estudios experimentales han sido presentados para entender la fuente de la fuerza impulsora que incrementa la velocidad y las constantes de equilibrio. Algunos de ellos se resumen a continuación.

i. Efecto de Thorpe-Ingold, en el que los sustituyentes con mayor volumen estérico que los hidrógenos metilénicos generan una compresión en el ángulo interno. Como resultado los dos centros reactivos se acercan de manera de facilitar la ciclización (Figura 1.29).³²

³² a) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1915**, 1080. b) Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.* **1921**, 119, 305.

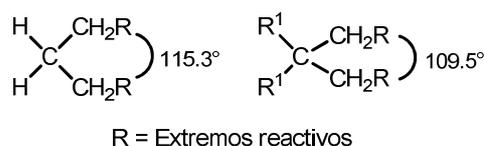


Figura 1.29. Efecto de Thorpe-Ingold

ii. Análisis termodinámicos de Allinger y Zalkow, los cuales fueron determinados a partir de estudios realizados sobre la sustitución de metilos en un conjunto de reacciones de ciclización en la que se obtenían sistemas de ciclohexanos sustituidos, resultando en un incremento de la velocidad en los derivados con los sustituyentes dialquilos presentes comparados con los no sustituidos logrando así una disminución en las interacciones no enlazantes y en la entropía de rotación logrando como resultado valores más favorables de ΔH° o ΔS° o ambos.³³

iii. “Hipótesis del Reactivo-rotámero” de Bruice: Bruice y Pandit estudiaron la ciclización de un número de semi-ésteres dicarboxílicos y concluyeron que el incremento del volumen estérico de los sustituyentes conduce a una aceleración de la velocidad de reacción debido a la mayor proximidad estadística del carboxilato y el grupo éster.³⁴ Esto se puede demostrar gráficamente utilizando proyecciones de Newman de los precursores cíclicos (Figura 1.30). En el caso del compuesto que no presenta los sustituyentes *gem*-dialquilos (Figura 1.30a) las dos cadenas alquílicas se encuentran en una conformación *anti* más favorecida con respecto a la *gauche*. Esta barrera rotacional entre ambas puede ser lenta o evitar la ciclización debido a que la conformación favorecida coloca a los centros de reacción separados uno de otro. Sin embargo, cuando R y R' son dos grupos alquilos (Figura 1.30b) la situación es totalmente distinta. Dependiendo del volumen estérico de los grupos R y R', la diferencia energética entre las conformaciones *anti* y *gauche* pueden ser iguales o en algunos casos favorecer a la *gauche* por sobre la *anti*, posicionando los centros reactivos mucho más próximos y de esa manera permitir la reacción de ciclización.

³³ Allinger, N. L.; Zalwok, V. *J. Org. Chem.* **1960**, 25, 701.

³⁴ Bruice, T. C.; Pandit, U. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5858. Bruice, T. C.; Bradbury, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4846.

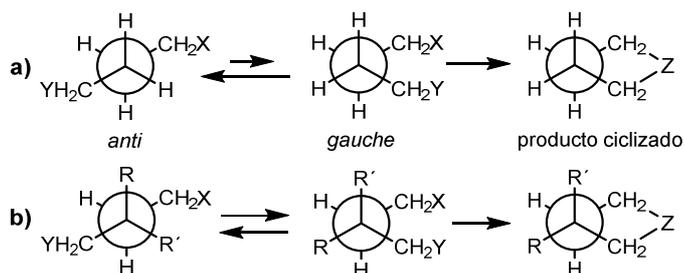


Figura 1.30. "Hipótesis de Reactivo-rotámero" de Bruice.

Este efecto se puede apreciar en el siguiente ejemplo donde se llevó a cabo la síntesis de moléculas con estructuras complejas de origen natural, como la Erinacina C y la Tricolomalida A, que son inductores del factor de expresión de crecimiento nervioso (Figura 1.31).

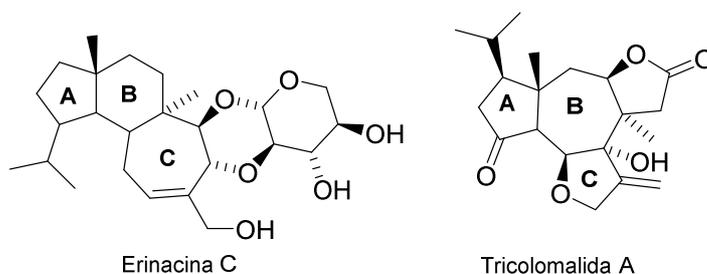


Figura 1.31. Estructuras de la Erinacina C y Tricolomalida A.

El plan de síntesis planteado por Wright y Sperry³⁵ se encuentra ilustrado en la Figura 1.32.

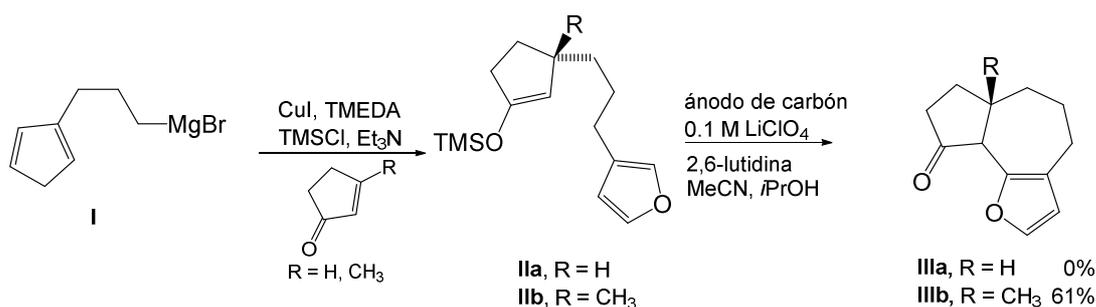


Figura 1.32. Síntesis de anillos de 7 miembros

En el primer paso de síntesis se produce la adición del reactivo de Grignard I, catalizada por cobre, a diferentes compuestos carbonílicos (como por ejemplo, ciclopentenona o 3-metilciclopentenona) en presencia de cloruro de trimetilsilicio para dar el

³⁵ Wright, D. L.; Sperry, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8034.

correspondiente éter sililado **IIa** o **IIb**, a partir de los cuales se lleva a cabo la oxidación electroquímica sin realizar una purificación previa. Sorprendentemente, la oxidación anódica de **IIa** falló de manera que no se obtuvo el esperado producto ciclizado **IIIa** esperado. A pesar de que se realizaron cambios en las condiciones de reacción no fue posible, en ninguno de estos casos, la obtención del producto deseado. En contraste, el sustrato **IIb** bajo las mismas condiciones dio lugar a la formación de **IIIb** con un rendimiento del 61% a partir de la 3-metilciclopentenona sin mayores inconvenientes. El cierre conduce exclusivamente al anillo *cis* de acuerdo con una ciclización cinéticamente controlada.

Los autores proponen que esta dramática diferencia en los resultados de las reacciones es debida al efecto *gem*-dialquilo. Para determinar que dicho efecto es el responsable de que la ciclización tenga lugar decidieron realizar un estudio cambiando el R = CH₃ por otros grupos, donde estos nuevos sustituyentes deberían demostrar la misma reactividad (Tabla 1.1).

Tabla 1.1. Efecto del grupo R en ciclizaciones electroquímicas.

Entrada	Sustrato	R	Producto	Rend. (%)
1	IIa	H		0%
2	IIb	Et		60%
3	IIc	<i>i</i> -Pr		63%
4	IId	Ph		62%

Bajo las mismas condiciones, en todos los casos se formaron los correspondientes productos ciclizados **IIIb-d** en muy buenos rendimientos y con total control de la estereoquímica, destacando que la presencia del grupo R da lugar a la formación del ciclo esperado.

Otro ejemplo en donde se pone en evidencia el efecto del sustituyente es en la velocidad de ciclización conducente a la síntesis de oxazepinonas derivadas **IV** y **V** (Figura 1.33).^{36,37} Como se puede ver en la Tabla 1.2, mientras que en los compuestos que tienen solamente un grupo alquilo (**IVb** y **Vb**) la velocidad de ciclización fue solamente un poco mayor que la del compuesto que no presenta sustituyentes, los sustratos con doble sustitución (**IVc** y **Vc**) lo hicieron 24 y 140000 veces más rápido que los sustratos originales, respectivamente.

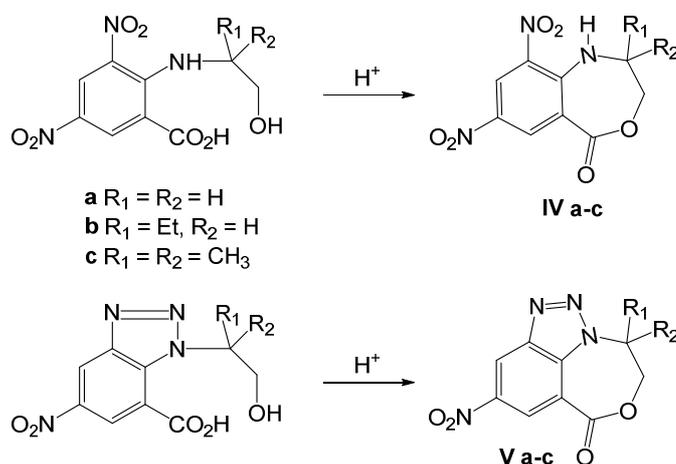


Figura 1. 33. Ejemplos de doble sustitución.

Tabla 1.2 – Efecto de sustituyentes *gem*-dialquilo en la velocidad de ciclización

Entrada	Producto	Vel. Rel.	Entrada	Producto	Vel. Rel.
1	IVa	1.0	4	Va	0.52
2	IVb	3.7	5	Vb	0.63
3	IVc	24.0	6	Vc	73000

³⁶ Turk, J.; Haney, W. M.; Heid, G.; Barlow, R. E.; Clapp, L. B. *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, 149.

³⁷ Jung, M. E.; Piizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1735.

Otro factor a tener en cuenta al momento de utilizar esta herramienta para generar un aumento en la velocidad de ciclización así como también en la selectividad de una reacción de ciclización, es el tamaño de los sustituyentes, ya que estos juegan un rol importante. Este efecto se puede apreciar en la reacción de cierre de anillo de 4-bromobutilaminas **4a-g** para dar las correspondientes pirrolidinas (Tabla 1.3).^{24,38}

La introducción de un sustituyente *gem*-dimetilo en el carbono más cercano al grupo amino (**VIIb**) produce un aumento de la velocidad de ciclización la cual se hace dos veces mayor comparado con el compuesto que no presenta sustituyentes (**VIIa**). La sustitución de los grupos dimetilos geminales en el segundo carbono (**VIIc**) produce un aumento de la velocidad de 158 veces, mientras que la ciclización del compuesto **VIIg** con sustituyentes en el carbono 3 es mucho más lenta. Esto es razonable ya que el grupo saliente de la reacción se encuentra ocupando una posición neopentilo. Por último, el efecto notable de los tamaños de los sustituyentes sobre la velocidad de ciclización se puede observar en los derivados **VII d**, **VII e** y **VII f**.

Tabla 1.3. Síntesis de pirrolidinas.

Entrada	Sustrato	Producto	k_{rel}
1		VIIa	1.0
2		VIIb	2.19
3		VIIc	158
4		VII d	594
5		VII e	9190
6		VII f	5250
7		VII g	0.158

³⁸ Brown, R. F.; Van Gulick, N. M. *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 1046.

La generalidad de estos efectos sugiere que el origen de las mejoras en la velocidad no se debe al cambio del ángulo de enlace sobre la sustitución (ya que esto es insignificante para los anillos de cinco miembros). En su lugar, los autores proponen que la sustitución alquílica afecta fuertemente a la distribución de las conformaciones de rotación. Por lo tanto, en los compuestos *gem*-disustituídos las conformaciones en “espiral” son preferidas por sobre las moléculas lineales, aumentando de esta manera las probabilidades de ciclización de dichos compuestos.

1.4. SÍNTESIS DE MOLÉCULAS QUIRALES

Uno de los mayores desafíos que afronta la Química Orgánica moderna es lograr síntesis eficaces de moléculas enantioméricamente puras. Este interés se ha visto estimulado por el creciente conocimiento de la importancia de la quiralidad molecular en los sistemas biológicos. Enzimas y determinadas posiciones activas de los receptores que controlan muchos de los procesos biológicos en la naturaleza, son quirales, habiéndose formado a partir de L-aminoácidos y D-carbohidratos. En consecuencia, la unión de una mezcla racémica a una enzima o receptor conduce a dos complejos diastereoméricos. Los dos enantiómeros de un compuesto, por lo tanto, poseen la capacidad de unirse selectivamente con diferentes enzimas o receptores, y por esto exhiben diferentes efectos biológicos. Un ejemplo lo constituye la Ketamina (Figura 1.34)³⁹ cuyo enantiómero (S) es un anestésico intravenoso mucho más activo que el enantiómero (R) el cual, además, presenta efectos laterales como alucinaciones y secuelas sicóticas transitorias durante el período post-operatorio.

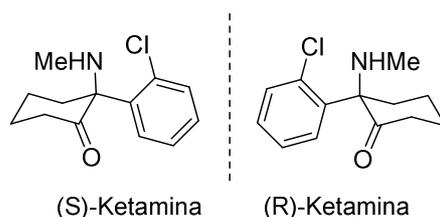


Figura 1.34. Enantiómeros del anestésico Ketamina.

Como resultado de esto, cada vez existe una mayor demanda sobre las industrias farmacéuticas para la producción de medicamentos no racémicos. En líneas generales podemos citar tres estrategias básicas para la obtención de compuestos enantiopuros como

³⁹ Yokoyama, R.; Matsumoto, S.; Nomura, S.; Higaki, T.; Yokoyama, T.; Kiyook, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 5181.

son la resolución de racematos, la manipulación de productos naturales ópticamente activos y la síntesis asimétrica.

La separación o resolución de mezclas racémicas, aunque es el método más clásico, constituye uno de los más atractivos a nivel industrial por su simplicidad operativa y economía. El procedimiento consiste en hacer reaccionar un compuesto quirál en su forma racémica con un agente de resolución enantiopuro para dar dos diastereoisómeros separables por métodos físicos (cristalización, cromatografía, y otros). Una vez separados, los diastereoisómeros se tratan de forma independiente liberando los dos enantiómeros con un rendimiento del 50% de cada uno de ellos. El agente de resolución se recupera al final del proceso (Figura 1.35).

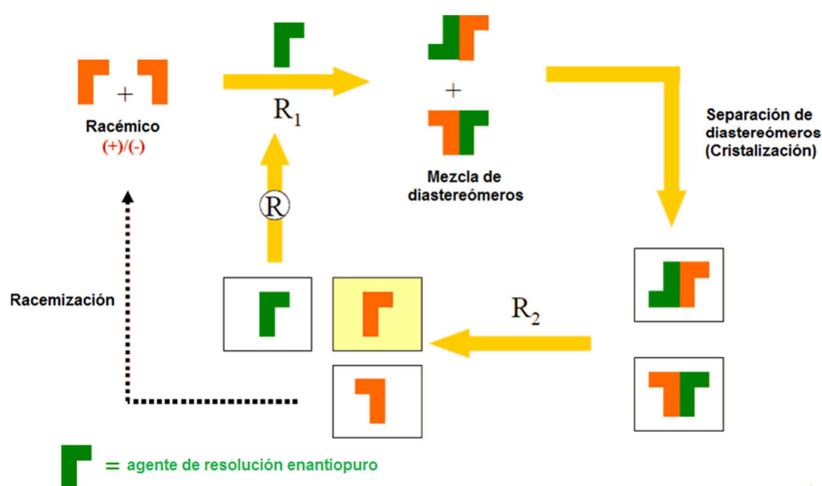


Figura 1.35. Resolución de racematos *vía* diastereoisómeros.

La segunda alternativa hace uso de materiales de partida enantiopuros obtenidos a partir de fuentes naturales “*chiral pool*” sobre los que se llevan a cabo transformaciones de grupos funcionales presentes en la molécula hasta llegar a satisfacer la complejidad estructural deseada. Dichas transformaciones tienen lugar sin pérdida de la integridad configuracional de ninguna de las unidades estereogénicas iniciales.

El procedimiento de mayor relevancia e interés para acceder a compuestos enantioméricamente puros (CEP) es la síntesis asimétrica, la cual será desarrollada en la sección siguiente.

1.4.1. Síntesis Asimétrica

En la actualidad la *Síntesis Asimétrica* se define como: “aquellas reacciones, o secuencias de ellas, en la se producen sustancias quirales no-racémicas desde compuestos aquirales mediante el uso de agentes quirales no racémicos, sin que se produzca una operación de separación”.

Existen diversas técnicas para conseguir este fin. Todas ellas tienen en común el hecho de requerir la participación de algún componente enantioméricamente puro. Desgraciadamente, dado el limitado conocimiento que, en ocasiones, se tiene del proceso de estereoselección, el resultado estereoquímico de los procesos involucrados suele explicarse a posteriori, siendo aún pocos los casos en los que se puede predecir el curso estereoquímico de la reacción con garantías de éxito.

Una de las técnicas más utilizadas consiste en unir temporalmente el sustrato proquiral a una molécula enantioméricamente pura que actuará transfiriendo su quiralidad al producto final (*inducción asimétrica*). Se trata de llevar a cabo una reacción enantioselectiva a través de un proceso diastereoselectivo y, por tanto, diferenciar entre posiciones o caras diastereotópicas, cuando éstas eran enantiotópicas en el sustrato original. Una vez conseguida la transformación, la molécula quiral, denominada auxiliar quiral, se elimina. Un ejemplo de la utilización de un auxiliar quiral es el caso del tartrato de dimetilo en la síntesis desarrollada por Laboratorios Zambon para la obtención del (S)-naproxeno (Figura 1.36).

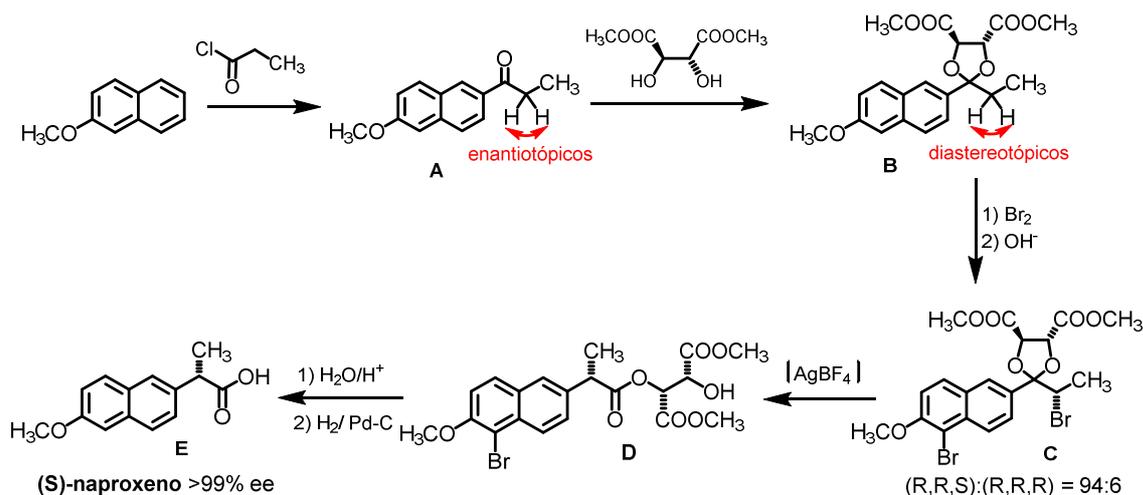


Figura 1.36. Inducción asimétrica utilizando un auxiliar quiral.

La utilización de auxiliares quirales tiene el inconveniente de que los mismos deben ser utilizados en cantidades estequiométricas. Por este motivo, resulta conveniente recuperarlos al final del proceso con el fin de poder reutilizarlos. Otro de los inconvenientes de esta técnica estriba en la necesidad de alargar la secuencia sintética en dos etapas, la introducción y la eliminación del auxiliar quiral. No obstante, hay que destacar que puede lograrse la síntesis de compuestos con elevados excesos enantioméricos, ya que es posible llevar a cabo etapas de purificación de los intermedios. En este estadio, las impurezas y el producto deseado guardan una relación diastereoisomérica, por lo que se pueden utilizar técnicas de separación físicas convencionales.

En ocasiones, la quiralidad reside en los reactivos que intervienen en la reacción en la que se pretende crear un nuevo centro estereogénico. A modo de ejemplo se pueden citar algunos reactivos quirales como los agentes reductores (S)-BINAL-H y el borano "Alpine" (Figura 1.37).

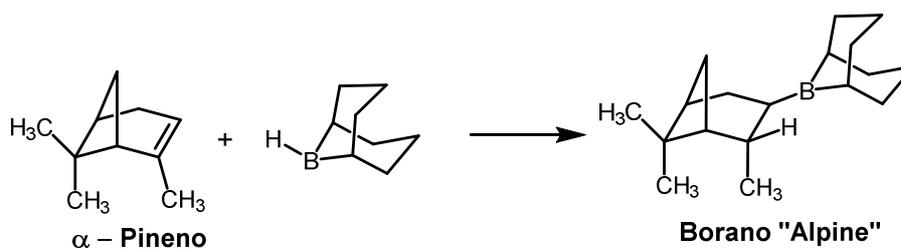


Figura 1.37. Reactivo quiral borano "Alpine".

En la Figura 1.38 se muestra el mecanismo de reducción de grupos carbonilos con borano "Alpine". Se puede observar que en ese caso la estereoselección implica la diferenciación de las caras enantiotópicas del compuesto carbonílico.

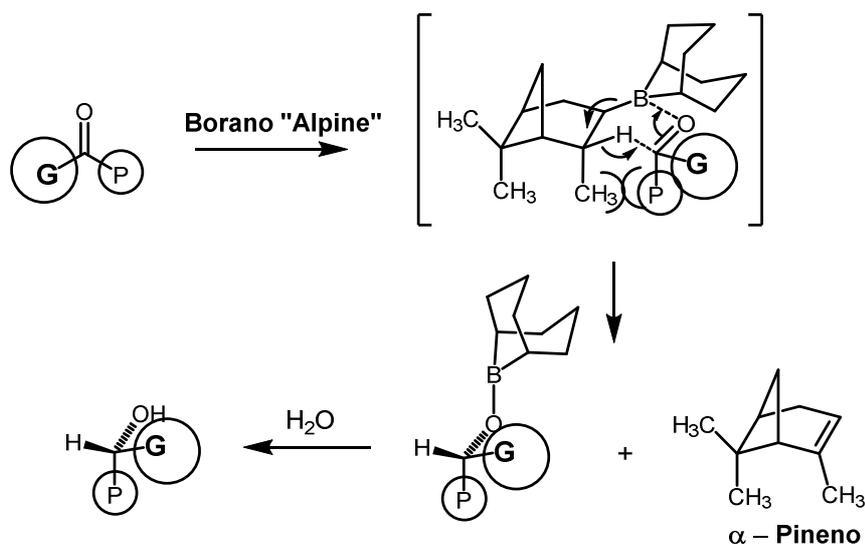


Figura 1.38. Reducción del grupo carbonilo con el borano "Alpine".

No obstante, al igual que ocurre con el uso de los auxiliares, el empleo de reactivos quirales requiere de la presencia en cantidades estequiométricas. Otra desventaja que tienen, es que sólo unos pocos reactivos tienen éxito y a menudo para pocas sustancias. Su casi siempre elevado precio y las generalmente escasas posibilidades de recuperarlos al final de la reacción han hecho crecer el interés por aquellos procesos en los que la estereoselección se produce por parte de compuestos que se utilizan en cantidades catalíticas, llamados **catalizadores quirales**. En la Figura 1.39, se muestra un ejemplo de reacción en la que interviene un catalizador quiral que actúa diferenciando caras o posiciones enantiotópicas.

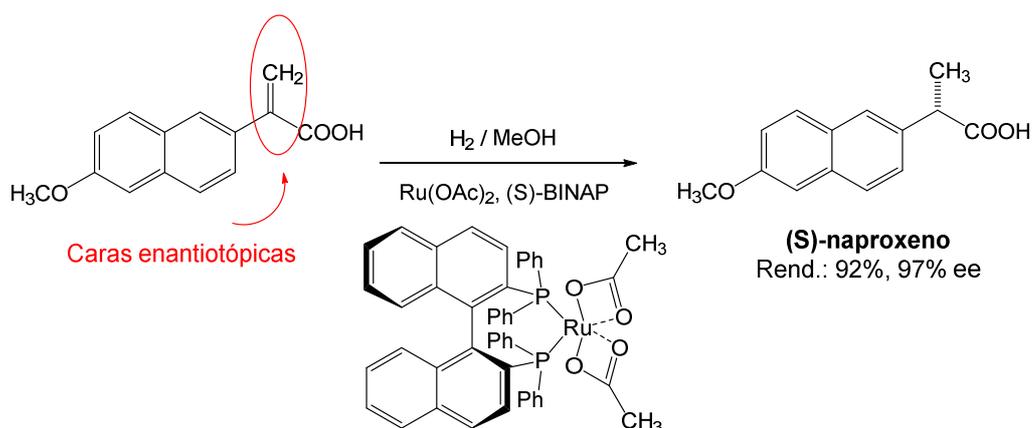


Figura 1.39. Inducción asimétrica asistida por catalizadores quirales.

Por definición, un catalizador acelera las reacciones, es decir, se involucra en los estados de transición. El proceso de catálisis es dinámico, en la reacción se forma un complejo catalizador-sustrato y en ese momento tiene lugar la reacción de formación del nuevo estereocentro bajo la influencia del catalizador. Luego el complejo catalizador-sustrato se disocia dando el producto enantioméricamente puro y el catalizador. Este último puede ser reutilizado iniciando un nuevo ciclo.

Para que la catálisis asimétrica sea eficaz la reacción debe ser altamente diastereoselectiva.

Las diferencias principales entre el uso de auxiliares, reactivos o catalizadores quirales se encuentra en el modo de operación, aunque comparten una gran similitud en dos aspectos:

- i. Su método de obtención, la gran mayoría son de origen natural, aunque también los hay de origen sintético.
- ii. La función que desempeñan, ya que evidentemente son diseñados para generar quiralidad en sustratos proquirales.

Ciertamente sus diferencias pueden ser muy sutiles, pero la manera en que actúan definen claramente sus características; por ejemplo, los auxiliares quirales deben recuperarse, como se dijo anteriormente, pero incluso con su estereoquímica original sin ningún grado de racemización. El reactivo quiral no siempre se recupera en su estado original luego del proceso de inducción, ya que en el proceso mismo sufre transformaciones químicas que modifican su estructura, porque una porción de ella, o toda, formará parte de una nueva molécula quiral. Como se dijo anteriormente los catalizadores, al igual que los auxiliares, se deben recuperar al final del proceso, pero estos inducen quiralidad a concentraciones más bajas dado que el ciclo catalítico se genera en el proceso (Figura 1.40).

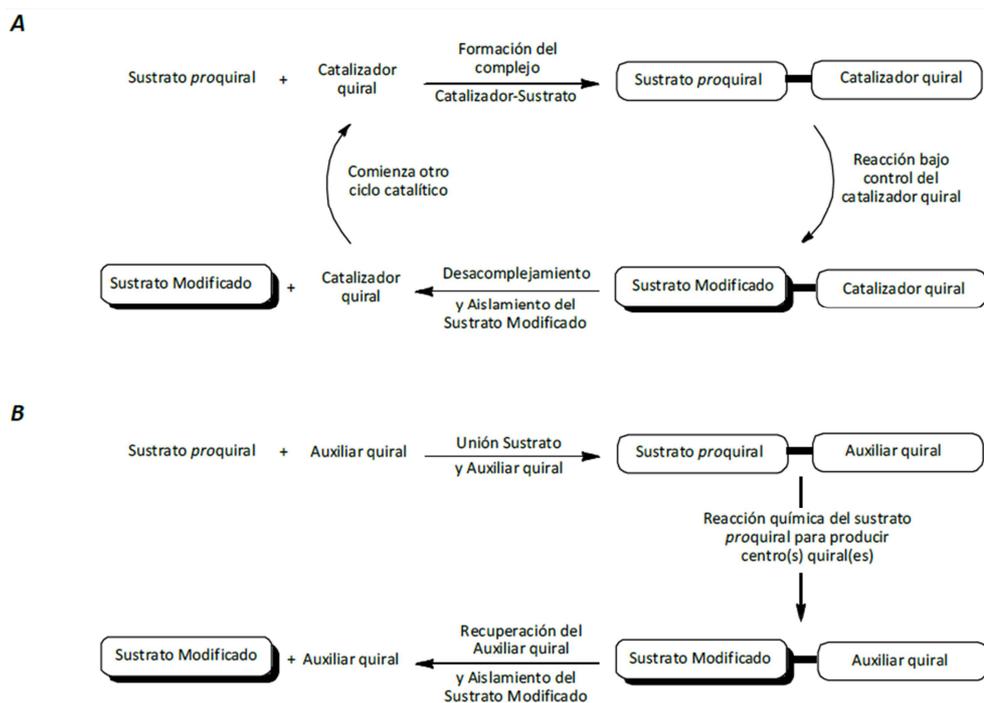


Figura 1.40. Estrategia global del curso de reacción al emplear: A) catalizadores quirales o B) auxiliares quirales.

A pesar de las ventajas que presentan los catalizadores quirales, debido a razones económicas, para realizar varias transformaciones, los auxiliares presentan la única ruta viable, ya que los altos niveles de selectividad y confiabilidad son sus principales características, las cuales permiten la síntesis rápida y eficaz de los compuestos quirales deseados. Además, incluso en casos de selectividad nula, la unión de un auxiliar quiral al sustrato *proquiral* permite el enriquecimiento de la diastereoselectividad, y en consecuencia también de la enantioselectividad al remover posteriormente el auxiliar por las diversas técnicas de separación estándar.

1.4.2. Auxiliares quirales

El empleo de auxiliares quirales ha sido una de las principales herramientas, especialmente en la década pasada, debido a la creciente demanda de la síntesis de compuestos enantioméricamente puros (CEP). Los auxiliares quirales (**Xc**) son moléculas enantiopuras que están asociadas a los sustratos e influyen en la stereoquímica de la reacción. Tanto el sustrato *proquiral* como el **Xc** deben tener grupos funcionales reactivos

entre sí, de tal manera que sea factible formar el complejo sustrato-auxiliar quiral logrando así que la posterior etapa sea estereocontrolada (Figura 1.41).

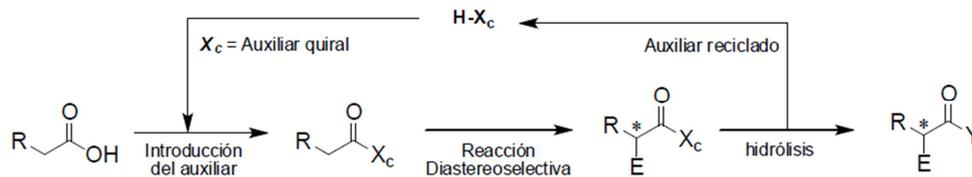


Figura 1.41. Síntesis diastereoselectiva con auxiliares quirales.

Los auxiliares quirales son, entonces, entidades químicas que se unen covalentemente a un sustrato proquiral de manera temporal, induciendo estereoselectivamente la creación de nuevos centros asimétricos.

1.4.3. Control de la estereoquímica

Una cetona, como la acetofenona, puede ser convertida, en un solo paso, en un alcohol secundario quiral a través de una reducción química (Figura 1.42).

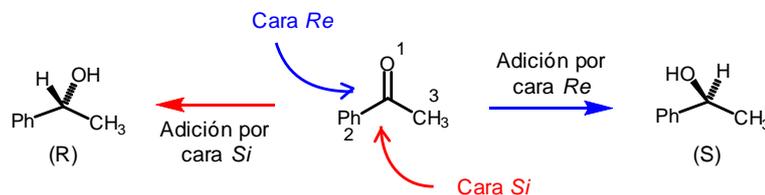
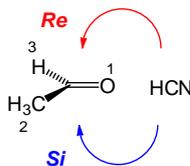


Figura 1.42. Selectividad diastereofacial.

El enantiómero del alcohol formado dependerá de la cara del grupo carbonilo por el cual se haya adicionado el hidruro, en donde para distinguir ambos lados de la cetona se utilizan los estereodescriptores *Re* y *Si*⁴⁰ de acuerdo a las prioridades establecidas por

⁴⁰ La notación para centros proestereogénicos también se extiende a las caras de los centros tricoordinados. La cara cuyos ligandos se encuentran ordenados según el sentido de las agujas del reloj se denomina *Re* y aquella en la que se encuentran en sentido contrario *Si*.



Cahn-Ingold-Prelog.⁴¹ Comúnmente, cuando el sustrato no se encuentra en ningún entorno quiral con el cual se pueda inducir quiralidad sobre el mismo, la reacción debe proporcionar una mezcla racémica, puesto que los dos estados de transición son enantioméricos y por lo tanto de igual energía. Esto se debe a que la probabilidad de que el nucleófilo se acerque por una u otra cara es la misma. En cambio al utilizar un sustrato unido a un auxiliar quiral no racémico, producirá un exceso del enantiómero que provenga del estado de transición de menor energía, ya que los estados de transición que generan ambos enantiómero, son diastereoisoméricos, por lo que no necesariamente poseen la misma energía (Figuras 1.43 y 1.44).

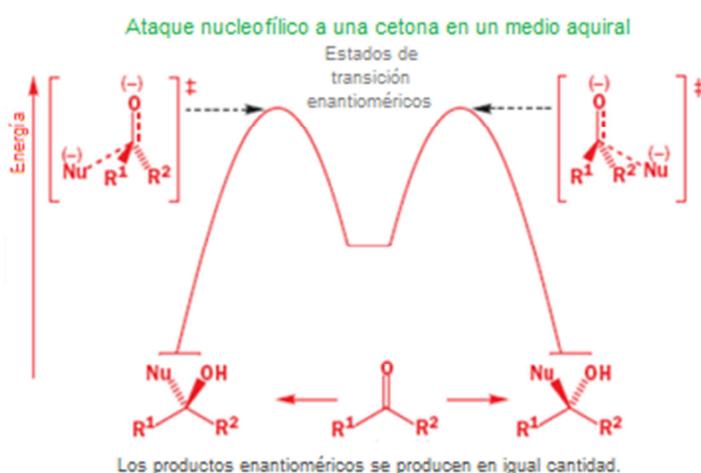


Figura 1.43. Estados de transición enantioméricos.

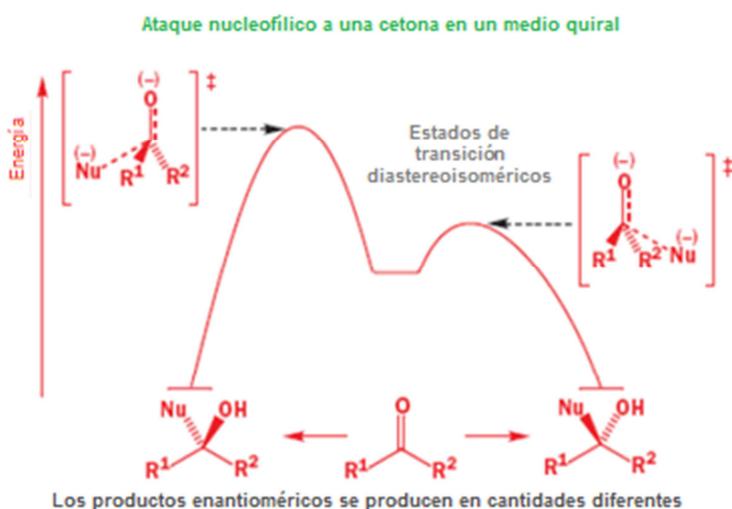


Figura 1.44. Estados de transición diastereoisoméricos.

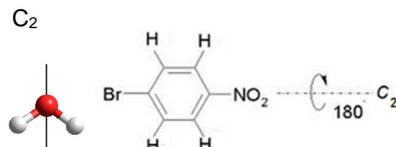
⁴¹ Cahn, R. S.; Ingold, C. K.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 385.

1.4.4. Auxiliares quirales con simetría C_2 ⁴²

En la mayoría de los escenarios para lograr un control absoluto de la estereoselectividad, la presencia de un eje de simetría C_2 dentro de un auxiliar quiral puede ser muy útil en función de reducir drásticamente el número de estados de transición diastereoisoméricos que se puedan formar. Se observa, casi en su totalidad, que los auxiliares con elementos de simetría C_2 actúan como directores de la estereoquímica de manera que proporcionan niveles muy altos de control absoluto de la estereoquímica, en comparación con los que carecen totalmente de simetría.

El ácido tartárico es uno de los pocos compuestos en la naturaleza de los que se puede disponer de ambos enantiómeros, haciendo que esta fuente de quiralidad, barata y fácilmente accesible, sea empleada como bloque de construcción quiral sintéticamente útil o como auxiliar quiral en muchas reacciones químicas enantioselectivas. Una de las primeras reacciones que utilizaron a esta molécula como auxiliar quiral fue la epoxidación de Sharpless. En este proceso el papel del tartrato de dimetilo como auxiliar quiral es muy importante ya que determina la enantioselectividad del proceso al seleccionar la cara enantiotópica de la olefina en la que se va a producir de forma preferente la adición del reactivo oxidante. Si el alcohol alílico se describe con el grupo hidroxilo orientado hacia abajo y a la derecha (Figura 1.45) la transferencia de oxígeno y, por tanto, la formación del epóxido ocurre por la cara inferior cuando se utiliza el (R,R)-(+)-tartrato de dialquilo y por la cara superior cuando el agente quiral utilizado es el correspondiente enantiómero (S,S).

⁴² Eje de simetría C_2 : se denomina eje de simetría C_2 , al eje en torno al cual una rotación de 180° nos da una imagen indistinguible de la molécula.



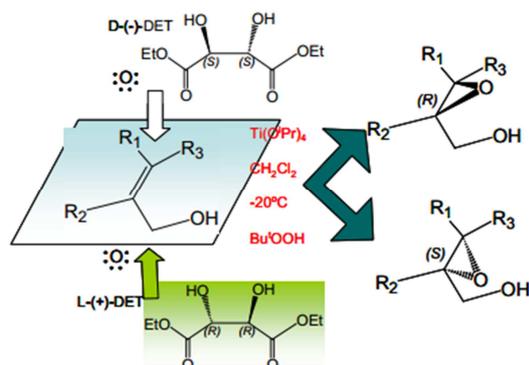


Figura 1.45. Enantioselectividad en el proceso de epoxidación de Sharpless.

1.4.5. TADDOL: estructura y algunos usos en síntesis orgánica

Debido a su gran abundancia y su relativamente bajo costo, el ácido tartárico ha desempeñado un papel destacado en la preparación de auxiliares y catalizadores quirales para uso en síntesis asimétrica. Uno de los representantes más conocidos como auxiliar eficiente en síntesis asimétrica es el TADDOL⁴³. El tetrafenil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol, introducido en 1987 por Seebach, contiene dos grupos difenilhidroximetilos adyacentes en una relación *trans*. El TADDOL, como así también sus derivados denominados genéricamente TADDOLes (Figura 1.46) son preparados fácilmente, a partir de acetónidos quirales, derivados del tartrato de dimetilo, seguido de la adición del reactivo de Grignard correspondiente (Figura 1.47).

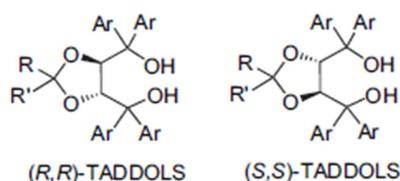


Figura 1.46. Estructura básica de los TADDOLes

El TADDOL y sus análogos han encontrado muchas aplicaciones sintéticas debido al hecho de que la estructura del TADDOL puede modificarse a partir de simples y múltiples variaciones estructurales. No sólo hay un gran número de reactivos de Grignard, y una variedad aún mayor de aldehídos y cetonas para formar el anillo dioxolano, sino también existe la posibilidad de modificar o sustituir los grupos OH originales de las unidades diarilmetanol por otras funcionalidades Y y Z (Figura 1.47).

⁴³ Zou, L.; Wang, B.; Mu, H.; Zhang, H.; Song, Y.; Qu, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3106.

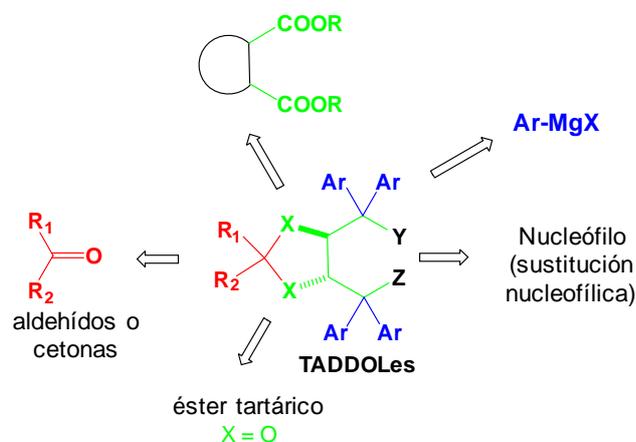


Figura 1.47. Variaciones en la estructura de los TADDOLes a partir de diferentes metodologías.

Dentro de la molécula de TADDOL, uno de los átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilo participa en un enlace puente de hidrógeno y el otro queda libre para interacciones intramoleculares. Esta característica única ha sido confirmada a partir del análisis por difracción de rayos X (Figura 1.48).

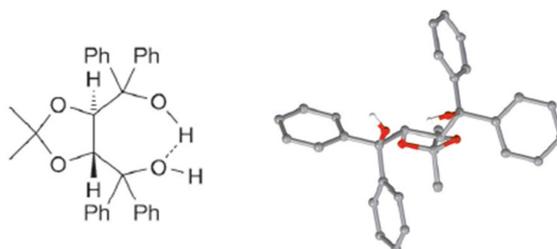


Figura 1.48. Representación estructural de la molécula de TADDOL.

El análisis de la estructura cristalina reveló que los heteroátomos de las unidades diarilmetanol están casi siempre próximas una de otra por la unión puente de hidrógeno, y predispuestos para formar complejos con centros metálicos.

El TADDOL y sus derivados son extremadamente versátiles ya que presentan innumerables aplicaciones en diferentes campos de la química. Se lo puede utilizar como aditivo quiral en cristales líquidos⁴⁴, para la resolución de enantiómeros⁴⁵ (a través de enlaces puente hidrógeno, formación de clatratos), resolución por cristalización o también como reactivo de desplazamiento en RMN⁴⁶; en síntesis orgánica se destaca como ligando

⁴⁴ Kuball, H. G.; Weiss, B.; Beck, A. K.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 2507.

⁴⁵ Toda, F.; Miyamoto, H.; Kanemoto, K.; Tanaka, K.; Takahashi, Y.; Takenaka, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2096.

⁴⁶ Christoph von dem Bussche-Hiinnefeld; Beck, A. K.; Lengweiler, U.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 438.

de centros metálicos^{47,48} en reacciones estereoselectivas, tanto en versión estequiométrica como catalítica (las reacciones estereoselectivas más importantes son, por ejemplo: adiciones nucleofílicas 1,2 y 1,4, cicloadiciones, metátesis, alilaciones, etc.) y como reactivo quiral estequiométrico (por ejemplo, para reacciones de protonación y oxidaciones) y más recientemente como organocatalizador quiral.⁴⁹

Para citar alguno de los tantos ejemplos que se encuentran mencionados en la bibliografía de las distintas aplicaciones del TADDOL y sus derivados en síntesis orgánica³⁶, las alilaciones de aldehídos y cetonas son un interesante ejemplo de stereocontrol. Esta clase de reacciones dan productos con un máximo de dos nuevos estereocentros y con funcionalidades versátiles que pueden ser transformadas fácilmente. En este contexto, el TADDOL ha demostrado ser un excelente auxiliar quiral en alilaciones asimétricas de aldehídos. Un ejemplo de ello fue reportado por Cossy y colaboradores en 2002, para desarrollar la síntesis total de dos alcaloides piperidínicos, la (+)-Sedamina y (-)-Prosofilina.⁵⁰

La alilación fue realizada en presencia de un complejo de aliltitanio derivado del TADDOL. En la síntesis de (+)-Sedamina, el paso clave fue la alilación del benzaldehído, el cual proporcionó la formación del correspondiente alcohol homoalílico con un excelente rendimiento y elevada enantioselectividad (Figura 1.49).

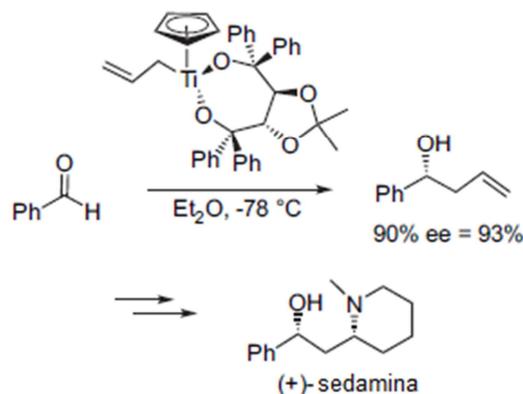


Figura 1.49. Síntesis total de (+)-Sedamina.

⁴⁷ Seebach, D.; Jaeschke, G.; Gottwald, K.; Matsuda, K.; Formisano, R.; Chaplin, D. A.; Breuning, M.; Bringmann, G. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 7539.

⁴⁸ a) Heldmann, D. K.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1096. b) Pichota, A.; Pregosin, P. S.; Valentini, M.; Würle, M.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 153.

⁴⁹ Pellissier, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 10279.

⁵⁰ Cossy, J.; Willis, C.; Bellosta, V.; BouzBouz, S. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1982.

El factor clave de esta enantioselectividad fue la presencia de un único ligando ciclopentadienilo en el complejo de titanio, el cual proporciona una disposición estérica estable y una apropiada reactividad.

Usando la misma metodología, llevaron a cabo la síntesis total de (-)-Prosofilina, donde la alilación estereoselectiva fue realizada en presencia de un acetónido del D-gliceraldehído, donde se obtuvo como producto, nuevamente, el alcohol homoalílico con muy buena diastereoselectividad (Figura 1.50).

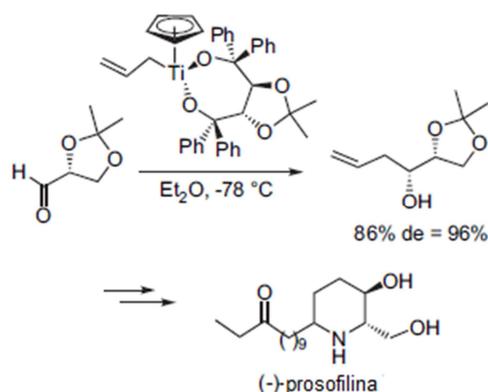


Figura 1.50. Alilación estereoselectiva como etapa clave en la síntesis de (-)-Prosofilina.

Si se sigue la evolución de la síntesis asimétrica durante las últimas décadas, teniendo en cuenta la gran variedad de auxiliares quirales, aditivos, ligandos y catalizadores, uno se da cuenta que hay una similitud estructural en todos ellos: el grupo geminal diarilo unido a un carbono o heteroátomo⁵¹. Este grupo geminal, compuesto por dos unidades arilo idénticas, no es una unidad estereogénica por sí sola. Sin embargo, si se la incorpora en una molécula quiral, los dos anillos arilos se convierten en diastereotópicos, creando así un entorno quiral adicional.

Cronológicamente, el primer informe sobre el uso estequiométrico de reactivos conteniendo el grupo diarilalcoximetilo en su forma desprotonada fueron los reactivos de titanio reportados por Seebach en 1983.⁵² En dicho trabajo, se llevó a cabo la transferencia de un grupo metilo desde el reactivo de titanio **Ia** o **Ib** al benzaldehído de una manera enantioselectiva, obteniéndose como producto el 1-feniletanol (**II**) con excesos enantioméricos de 70 y 92% respectivamente (Figura 1.51).

⁵¹ Braun, M. *Angew. Chem.* **1996**, 108, 565; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 519.

⁵² a) Seebach, D.; Beck, A. K.; Schiess, M.; Widler, L.; Wonnacott, A. *Pure Appl. Chem.* **1983**, 55, 1807. b) Seebach, D. *Chimia* **2007**, 61, 51.

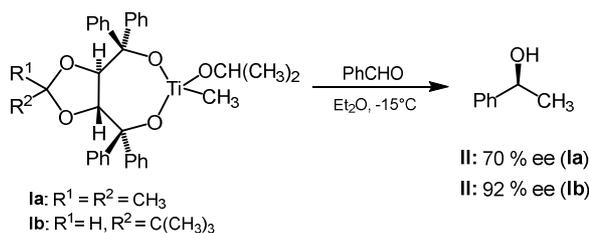


Figura 1.51. Transferencia enantioselectiva del grupo metilo utilizando TADDOLes de titanio.

Los resultados de la influencia del grupo geminal se muestran en la Tabla 1.4;⁵³ por razones de claridad la estructura del anillo dioxolano se omitió. Como se puede visualizar el benzaldehído puede ser atacado ya sea por su cara *Re* o *Si* dependiendo del patrón de sustitución geminal.

Tabla 1.4. Influencia de los sustituyentes de la unidad diarilalcoximetilo del TADDOL en la estereoquímica de adiciones nucleofílicas.

$\text{PhCHO} \xrightarrow[\text{tolueno, -70 a -10}^\circ\text{C}]{\text{CH}_3\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_3 \text{ (3 eq.)}, \text{TADDOL (1 eq.)}}$

(S)-II + (R)-II

Entrada	TADDOLato de Ti	1-feniletanol (II) Rend. [%] (R/S)
1		72 (99:1)
2		81 (94:6)
3		90 (24:76)
4		66 (48:52)

⁵³ Braun, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2550.

La enantioselectividad más alta fue lograda utilizando el derivado de titanio que tiene los dos grupos fenilos geminales (entrada 1). La importancia de los grupos fenilos en posición cuasi-axial se encuentra ilustrado en las entradas 2 y 3, la preferencia sustancial del ataque por la cara *Si* es mantenida, siempre que los grupos fenilos estén en la posición cuasi-axial, mientras que los cuasi-ecuatorial se sustituyen por grupos metilo (entrada 2).

Una comparación de las entradas 1 y 2 indica que la influencia de los efectos electrónicos (reemplazo de un sustituyente con efecto inductivo -I por uno +I) sobre la enantioselectividad es mínima. Sin embargo, cuando la configuración del centro carbinol es invertida, de modo que el grupo fenilo adopta la posición cuasi-ecuatorial y el metilo la cuasi-axial, el resultado de la estereoquímica se invierte y el (R)-1-feniletanol (II) se obtiene como producto principal (entrada 3). Claramente, el benzaldehído se acomoda de manera tal de evitar la interacción repulsiva entre el hidrógeno del grupo formilo y el grupo fenilo cuasi-ecuatorial. Por lo tanto, como consecuencia, el grupo carbonilo es atacado, con muy baja pero significativa selectividad, por la cara *Re*. Cuando todos los grupos fenilos son sustituidos por metilos, no hay preferencia por una coordinación en especial, de manera que se obtienen resultados con una estereoquímica al azar (entrada 4).

1.5. REACCIONES DE ESTERIFICACIÓN

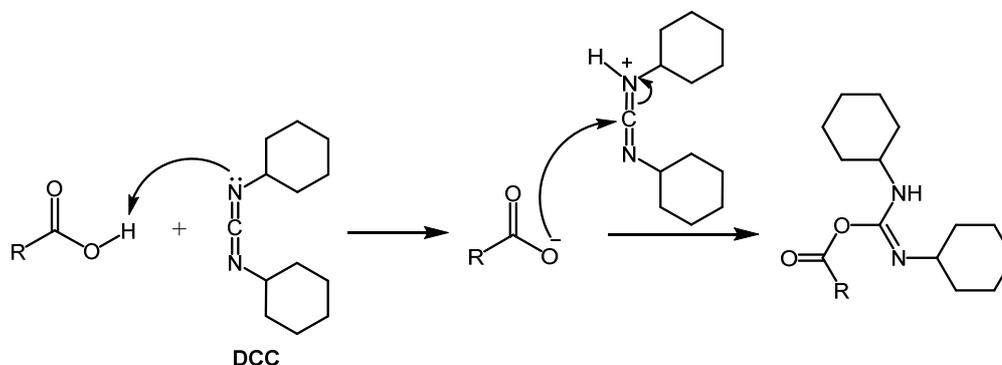
Las investigaciones sobre las reacciones de ciclohidroestannación que se están llevando a cabo actualmente en nuestro grupo usan como sustratos de partida diésteres insaturados ópticamente activos derivados de dioles quirales. Debido a que en la literatura hay pocos antecedentes sobre la síntesis de diésteres insaturados, consideramos de interés desarrollar una metodología adecuada y, en lo posible genérica, para la síntesis de los mismos. A continuación se describen los fundamentos de los métodos de esterificación utilizados.

1.5.1. Esterificación por el método de Steglich.

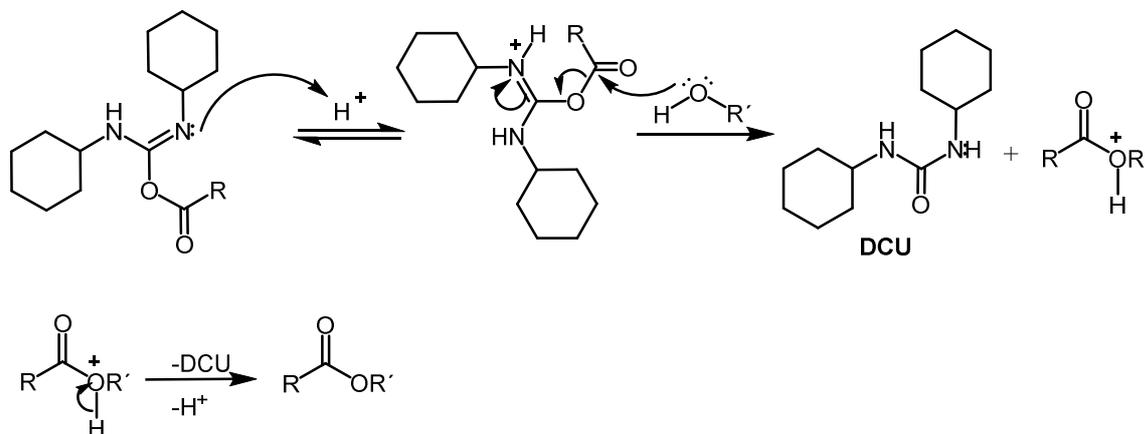
La esterificación de Steglich consiste en la reacción entre los ácidos carboxílicos y alcoholes en presencia de diciclohexilcarbodiimida (DCC), como deshidratante, y dimetilaminopiridina (DMAP) y ácido *p*-toluensulfónico como catalizadores.

El mecanismo de la esterificación de Steglich consta de varios pasos.

1) Inicialmente, la DCC (diciclohexilcarbodiimida) reacciona como base abstrayendo el hidrógeno ácido del correspondiente ácido carboxílico llevando a la formación de una acilurea como intermediario.



2) El alcohol ahora se adiciona a la acilurea activada conduciendo a la formación de la DCU (diciclohexilurea) y el correspondiente éster.



Por lo general, la adición de cantidades catalíticas de DMAP es crucial para la formación eficiente del éster. El DMAP actúa como un reactivo de transferencia del grupo acilo. La adición de una cantidad catalítica de DMAP a la acilurea conduce a una amida reactiva la cual, por posterior reacción con el alcohol, lleva al éster deseado. En la Figura 1.52 se describe el mecanismo correspondiente.

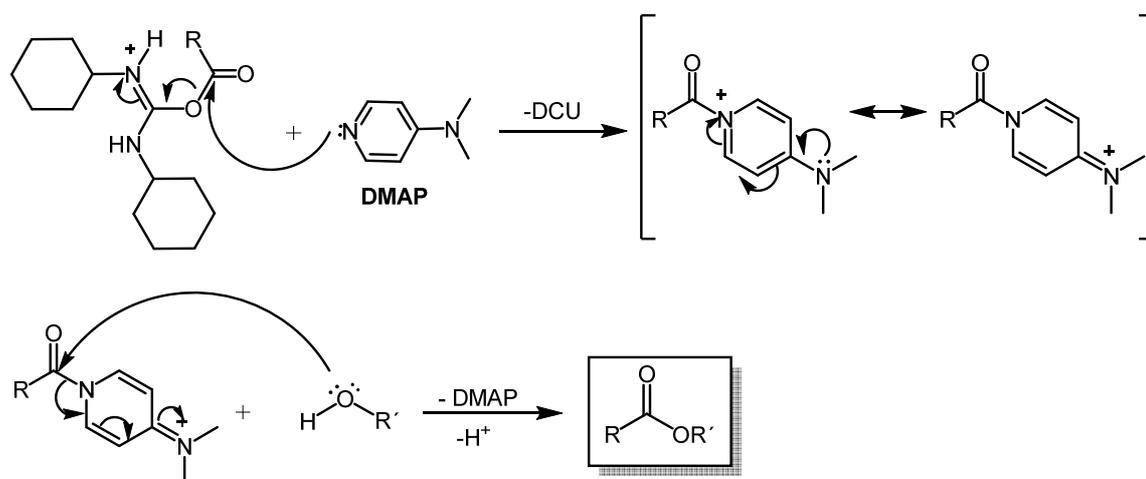


Figura 1.52. Mecanismo de esterificación de Steglich.

1.5.2. Reacción de Yamaguchi

La esterificación de Yamaguchi involucra la reacción de un ácido alifático con el cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (reactivo de Yamaguchi) para formar el anhídrido mixto 2,4,6-triclorobenzoilo.⁵⁴ La aislación del anhídrido mixto seguida de la reacción con el alcohol en presencia de DMAP genera el éster alifático de manera regioselectiva (Figura 1.53).

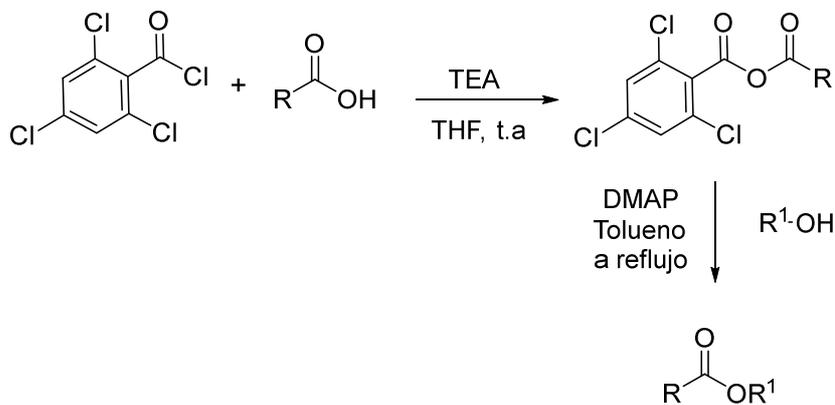


Figura 1.53. Reacción de esterificación de Yamaguchi.

A partir de diferentes estudios realizados sobre la selección del cloruro de ácido apropiado, Yamaguchi y colaboradores asumieron que la reacción entre el ácido alifático y

⁵⁴ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989.

el cloruro de ácido aromático debería proporcionar, de manera exclusiva, la formación del anhídrido mixto. (Figura 1.53).

El mecanismo postulado para la esterificación de Yamaguchi se ilustra en la Figura 1.54.

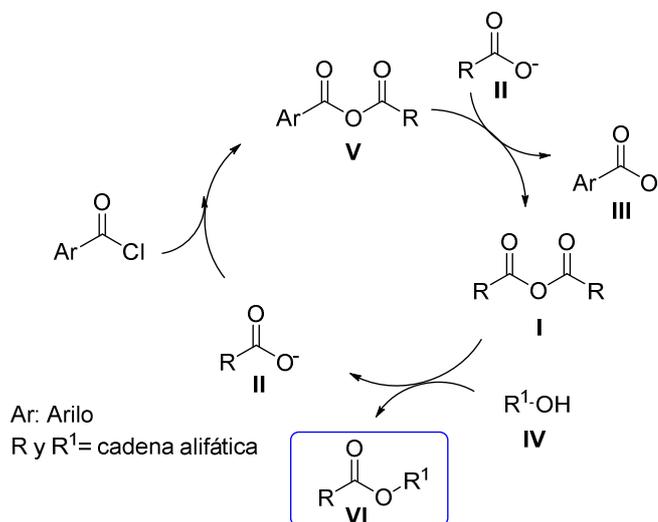


Figura 1.54. Mecanismo de reacción postulado.

El paso clave del proceso es la formación *in situ* del anhídrido simétrico alifático (I). Como se observa, todos los pasos son reversibles excepto el último en donde se produce la formación del éster (VI). El subproducto formado en este paso es el carboxilato alifático (II), que ingresa nuevamente al ciclo. Por lo tanto, hasta la finalización de la reacción regioselectiva siempre hay carboxilato alifático (II) restante, compitiendo con el carboxilato aromático (III) y el alcohol (IV). El mecanismo se basa en la suposición de que los carboxilatos alifáticos son mejores nucleófilos que los carboxilatos aromáticos y los alcoholes. Es importante tener en cuenta los efectos estéricos y electrónicos sobre la reactividad. Para que este procedimiento pueda tener éxito, el anhídrido alifático producido debe ser más electrófilo hacia el alcohol que el carbonilo aromático del anhídrido mixto alifático-aromático (V).

1.5.3. Reacción de Kaiser-Woodruff: Cloruro de ácido y *n*-butillitio

Esta metodología involucra la conversión de los alcoholes a sus correspondientes alcóxidos de litio por reacción con *n*-butillitio en hexano, para luego reaccionar con el correspondiente haluro de ácido para dar el éster deseado⁵⁵ (Figura 1.55).

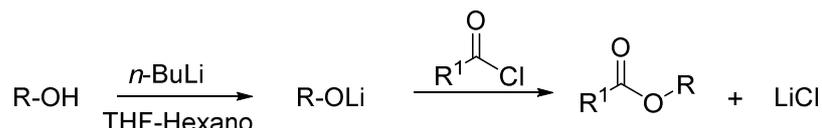


Figura 1.55. Reacción de Kaiser-Woodruff.

En trabajos anteriores, nuestro grupo de investigación reportó dicha metodología para la formación de diésteres derivados del TADDOL a partir de los correspondientes cloruros de ácido en THF seco, usando *n*-butillitio (*n*-BuLi) en hexano a 0°C, para dar los correspondientes alcóxidos⁵⁶. Este método dio como resultado en todos los casos la mezcla de di- y monoésteres insaturados los cuales fueron separados por cromatografía en columna (Figura 1.56).

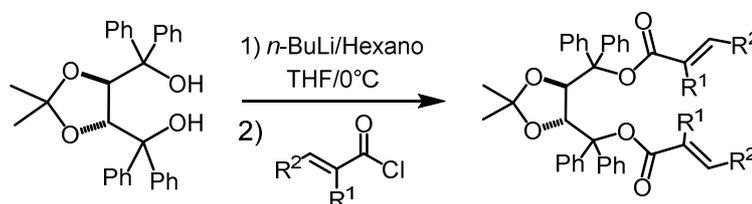


Figura 1.56. Síntesis de diésteres insaturados del TADDOL.

1.6. SÍNTESIS ESTEREOSELECTIVA DE MACRÓLIDOS PROMOVIDA POR HIDRUROS ORGANOESTÁNNICOS

El uso de grupos auxiliares quirales y bloques orgánicos cíclicos para el control de la selectividad en reacciones de ciclización radicalaria, se ha convertido en una herramienta muy poderosa para la síntesis diastereoselectiva de macrociclos y ciclopimerizaciones. Un detalle importante de resaltar es que, muchas de estas reacciones, previo a la etapa de

⁵⁵ Kaiser, E. M.; Woodruff, R. A. *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1198.

⁵⁶ Gerbino, D. C.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Synthesis* **2005**, 2491.

ciclización requieren, la preparación de moléculas de partida de cierta complejidad lo cual ocasiona rendimientos globales bajos aún cuando la ciclización en sí proceda con altos rendimientos.

En diversos estudios de nuestro grupo se ha demostrado que la adición radicalaria de hidruros organoestánicos a sistemas olefinicos activados tanto de cadena abierta como cíclicos tiene lugar con un alto grado de estereoselectividad y que la misma está relacionada con el volumen estérico de los ligandos orgánicos unidos al átomo de estaño. Recientemente, hemos desarrollado una nueva estrategia para la síntesis de macrodiólidos ópticamente activos, empleando como precursores diésteres insaturados de TADDOL.⁵⁷ En la Figura 1.52 se muestra el concepto estratégico empleado para la síntesis de macrodiólidos estannilados.

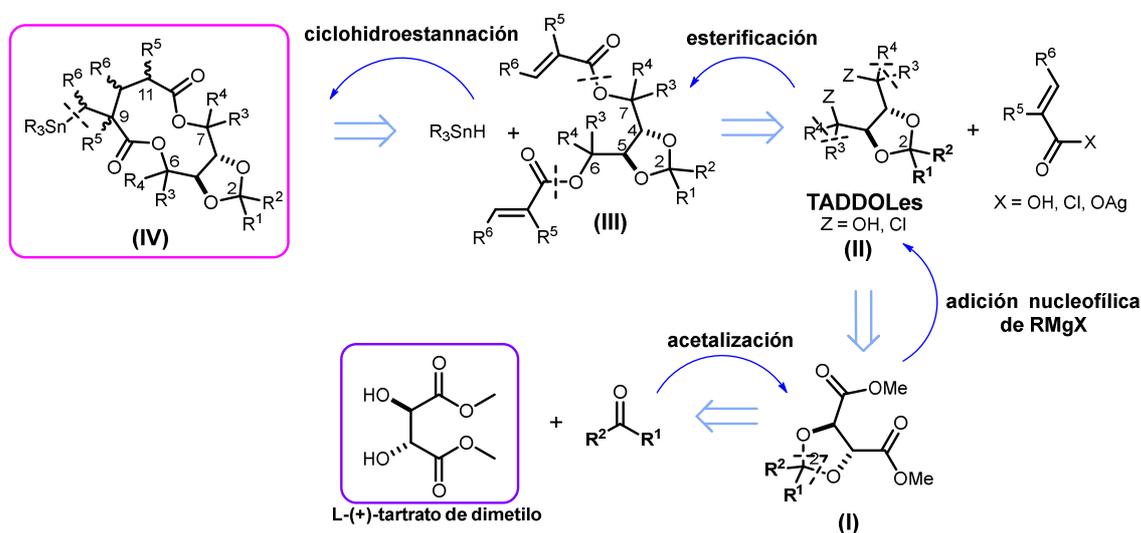


Figura 1.52. Análisis retrosintético conducente a macrodiólidos estannilados.

Estos estudios se iniciaron en el 2001 y se han ido profundizando a través de los años en nuestro grupo de investigación.⁵⁸

El estado del conocimiento del tema sobre la ciclohidroestannación de diésteres insaturados cuando se inició esta tesis era el siguiente:

(i) La adición radicalaria de hidruros de triorganoestánico (R_3SnH ; $R = CH_3, n-Bu, Neofilo, Ph$) a diésteres insaturados de TADDOL del tipo **III** (Figura 1.52), conduce exclusivamente a los correspondientes productos de ciclohidroestannación **IV** no

⁵⁷ a) Gerbino, D. C.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Organometallics* **2008**, *27*, 660. b) Gerbino, D. C.; Scoccia, J.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Organometallics* **2012**, *31*, 662.

⁵⁸ Gerbino, D. C. a) Tesis de Magister en Química, UNS, 2003, 58. b) Tesis de Doctor en Química, UNS, **2007**, 133 y referencias allí informadas.

detectándose la formación de productos de diadición radicalaria aun trabajando en relaciones R_3SnH / diésteres **III** = 2.2 / 1; los rendimientos de las reacciones fueron elevados: 75-90%.

(ii) Las ciclohidroestannaciones son altamente estereoselectivas; si bien las adiciones de los cuatro hidruros estudiados a diacrilato de TADDOL **III** ($R^1=R^2=CH_3$; $R^3=R^4=Ph$; $R^5=R^6=H$) conducen a los dos macrociclos diastereómeros esperados, los excesos diastereoméricos (e.d.) determinados por ^{119}Sn -RMN fueron elevados (76-99%) excepto en el caso de la adición del Ph_3SnH (25%); las adiciones al dimetacrilato de TADDOL **III** ($R^1=R^2=CH_3$; $R^3=R^4=Ph$; $R^5=CH_3$; $R^6=H$) condujeron a los cuatro diastereómeros esperados también con uno de ellos predominando netamente sobre los restantes; en el caso de los diésteres insaturados **III** ($R^1=R^2=CH_3$; $R^3=R^4=Ph$; $R^5=CH_3, Ph$; $R^6=Ph$) sólo el hidruro de trifenilestaño se adicionó a los mismos llevando a la formación de solamente 4 de los 16 diastereoisómeros esperados (creación de 4 nuevos centros estereogénicos); los otros hidruros condujeron a los productos de hidroestannólisis: TADDOL reducido **II** ($Z=H$) y los correspondientes α -metil- y α -fenilcinamatos de trialquilestannilo;

(iii) Las mezclas de diastereómeros **IV** no pudieron ser separadas ni por recristalización ni por cromatografía en columna.

(iv) Las adiciones iniciadas por ABIN a 75 °C en tolueno y sin solvente llevaron a los productos de ciclohidroestannación; en las iniciadas por trietilboro en tolueno a temperatura ambiente no se observó reacción alguna; utilizando como iniciadores $F_3B \cdot OEt_2$ (8 eq.) y BEt_3 (1 eq.) con diacrilato **III** ($R^1=R^2=CH_3$; $R^3=R^4=Ph$; $R^5=R^6=H$) y dimetacrilato de TADDOL **III** ($R^1=R^2=CH_3$; $R^3=R^4=Ph$; $R^5=CH_3$; $R^6=H$) se obtuvo el TADDOL reducido **II** ($Z=H$) y los correspondientes acrilato y metacrilato de trialquilestannilo;

(v) La adición de clorohidruro de di-*n*-butilestaño ($n-Bu_2SnClH$) a los diésteres insaturados del tipo **III** condujo a los macrociclos estannilados **V** (Figura 1.53) con buenos rendimientos entre 60 y 85% (reacciones fotoestimuladas) y 68-89% (ABIN, t.a.), y excelente estereoselectividad: con el diacrilato ($R^1=R^2=CH_3$; $R^3=R^4=Ph$; $R^5=R^6=H$) condujo a sólo uno de los 2 diastereómeros esperados; con el diéster **III** ($R^1=R^2=CH_3$; $R^3=R^4=Ph$; $R^5=CH_3$; $R^6=H$) se formaron 2 diastereómeros sobre 4 posibles y con los ésteres **III** ($R^1=R^2=CH_3$; $R^3=R^4=Ph$; $R^5=CH_3, Ph$; $R^6=Ph$) se formaron 4 diastereómeros (16 posibles); en las mezclas obtenidas siempre predominó claramente uno de los diastereómeros;

(vi) También se demostró la existencia de coordinación intramolecular entre el carbonilo del éster y el átomo de estaño del sustituyente clorodibutilestannilo unido al carbono β .

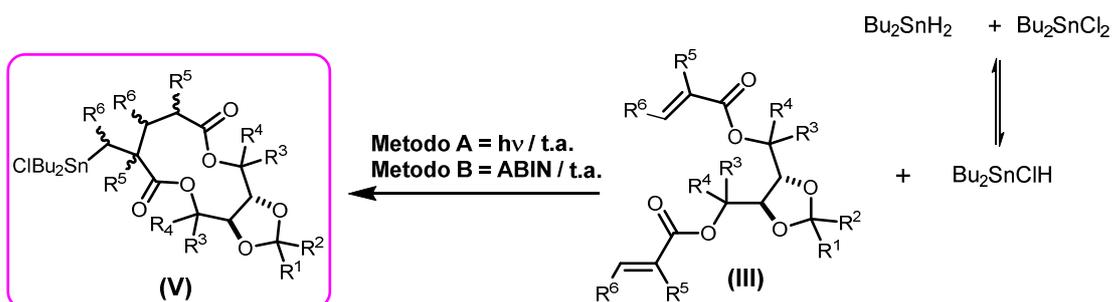


Figura 1.53. Adiciones de clorohidruro de di-*n*-butilestano a diésteres de TADDOL III.

Basados en estos resultados y a fin de poder establecer los aspectos estructurales que dirigen el curso estereoquímico en la síntesis de macrólidos a través de reacciones de ciclohidroestannación tandem, consideramos de interés evaluar los alcances y limitaciones de la metodología desarrollada llevando a cabo la adición de hidruros organoestánicos a nuevos sistemas insaturados quirales. Los resultados obtenidos en la presente Tesis se detallan en el Capítulo 3.

CAPÍTULO 2

OBJETIVOS DEL PRESENTE TRABAJO

Estudios previos de nuestro grupo de investigación permitieron establecer que la adición radicalaria de hidruros triorganoestánnicos (hidroestannación) a diésteres insaturados de TADDOL conduce, a través de una ciclohidroestannación tándem, a mezclas de macrodiólidos de 11 miembros ópticamente activos, con sustituyentes organoestánnicos, en excelentes rendimientos y con muy buena diastereoselectividad.

Teniendo en cuenta la importancia sintética de este método, el objetivo principal de la presente Tesis fue determinar el rango de aplicación y los límites del mismo. Para cumplir con este objetivo se planificaron investigaciones orientadas a determinar los factores estéricos, electrónicos y estructurales que gobiernan a estas reacciones.

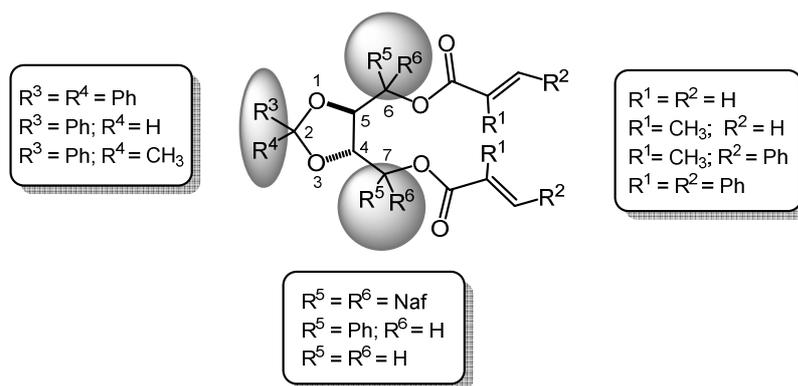
El primero de los objetivos específicos surgió de la necesidad de sintetizar los sustratos necesarios para estos estudios, esto es, diésteres insaturados de diversos dioles quirales con simetría C_2 . Hasta el año 2005 en que publicamos nuestros primeros estudios,

no eran muchos los ejemplos de síntesis de diésteres insaturados que figuraban en la literatura química. Teniendo en cuenta la cantidad y variedad de diésteres insaturados quirales necesarios para nuestras investigaciones, consideramos conveniente realizar un estudio para establecer un protocolo adecuado para la síntesis de los mismos que reemplazara ventajosamente al método publicado en 2005. Así, nos propusimos investigar específicamente las posibles ventajas de algunos de los métodos de esterificación actuales para la síntesis de nuestros sustratos. Los métodos seleccionados fueron el de Steglich, el de Yamaguchi, la acilación con anhídridos y las esterificaciones mediadas con *n*-BuLi en éter etílico a -50°C.

Otro objetivo específico fue la obtención de diversos acetónidos a partir del ácido tartárico y a partir de los mismos realizar la síntesis de dioles quirales con diferentes grados de complejidad estructural análogos del TADDOL, también necesarios para las investigaciones propuestas.

Con respecto a las reacciones de ciclohidroestannación de diésteres derivados de TADDOL, objetivo parcial, se completaron estudios previos que permitieron establecer la estereoquímica de las adiciones de clorohidruros diorganoestánnicos a estos sistemas.

Con el objeto de establecer el efecto que tienen variaciones en la estructura básica del núcleo del TADDOL sobre la estereoquímica de la hidroestannación de los diésteres insaturados, se propusieron estudios que involucraban el reemplazo de distintos sustituyentes en la estructura general. Los mismos están resumidos en la siguiente Figura, en la cual se indican los distintos sitios y las variaciones que se llevaron a cabo.



Variaciones estructurales en los diésteres derivados del TADDOL.

Se propuso estudiar el efecto sobre la reactividad y la estereoquímica por disminución del número de grupos fenilo unidos a los C-6 y C-7 del TADDOL por reemplazo de los mismos por dos y un átomo de hidrógeno. También se investigó el efecto sobre la

reactividad y la estereoselectividad de las ciclohidroestannaciones la sustitución de los grupos metilo unidos al carbono C-2 del acetónido por grupos fenilo y átomos de hidrógeno. Luego se propuso el estudio del efecto sobre la estereoselectividad del proceso radicalario del reemplazo de los sustituyentes fenilos de los carbonos C-6 y C-7 por grupos 1-naftilo de mayor volumen estérico.

Un último objetivo propuesto, fue evaluar el efecto *gem*-diarilo como aspecto estructural determinante en el control de la ciclización radicalaria.

CAPÍTULO 3

3. RESULTADOS OBTENIDOS Y DISCUSIÓN

En el Capítulo 1 (sección 1.6.) se describieron resumidamente los resultados obtenidos en la formación de macrólidos a través de reacciones de ciclohidroestannación resultantes de la adición de hidruros organoestánnicos (hidroestannación) sobre diésteres insaturados de TADDOL. Con el objeto de ampliar dichos estudios y determinar el rango de aplicación y los límites de este nuevo método, se consideró conveniente en primer lugar, estudiar las relaciones estructura/reactividad en función de variaciones estructurales en los diésteres insaturados de partida. El otro factor, considerado muy importante en los estudios a desarrollar, es el efecto de la variación estructural de los distintos tipos de hidruros organoestánnicos a utilizar [hidruros triorganoestánnicos (R_3SnH) y clorohidruros diorganoestánnicos (R_2SnClH)] especialmente sobre el curso estereoquímico de estas reacciones.

Con el objeto de aumentar el rendimiento global y la utilidad sintética de este nuevo método, se consideró conveniente iniciar las investigaciones llevando a cabo una optimización de la síntesis de los diésteres insaturados de partida.

Diésteres insaturados como el dimetacrilato de TADDOL **33** han sido sintetizados y utilizados con éxito en ciclopólimerizaciones estereoselectivas^{1,2} y también en la síntesis estereocontrolada de macrodiólidos ópticamente activos a través de reacciones de ciclohidroestannación.^{57a,b}

¹ Zheng, S.; Sogah, D. Y. *Tetrahedron* **1997**, 53, 15469.

² Wulff, G.; Matusek, A.; Hanf, S. G.; Lehmann, Ch.; Goddard, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2275.

Las investigaciones sobre las reacciones de ciclohidroestannación que se están llevando a cabo actualmente en nuestro grupo usan, como sustratos, diésteres insaturados ópticamente activos derivados de dioles con diferentes simetrías. Los diésteres insaturados utilizados en los primeros estudios fueron obtenidos a través de la reacción entre cloruros de ácido α,β -insaturados con TADDOL (**8**) (en THF) y *n*-BuLi en *n*-hexano a 0°C.⁵⁶ Si bien los rendimientos globales obtenidos son del orden de 70-94%, dado que estas reacciones conducen a mezclas de ésteres mono- y di-insaturados de TADDOL los rendimientos de diésteres puros son menores a lo deseable. Desde el punto de vista práctico, la separación de las mezclas en escala preparativa es llevada a cabo por cromatografía en columna, lo cual torna poco atractivo al método fundamentalmente por el tiempo que insume y el coste económico de la purificación. Por otra parte, todos los intentos realizados para lograr la esterificación de los ácidos insaturados con TADDOL usando el método de la *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 4-(dimetilamino)piridina (DMAP) fueron infructuosos.

Cabe mencionar que aunque la síntesis del dimetacrilato de TADDOL **33** fue informada en 1997,⁵⁹ la única referencia con relación a otros diésteres insaturados de TADDOL que pudimos encontrar en la literatura química fue la informada por nuestro grupo.⁶⁰

Dado que, para poder determinar los alcances y límites de aplicación de las reacciones de ciclohidroestannación era necesario contar con nuevos sistemas insaturados, consideramos de interés realizar estudios tendientes a establecer protocolos más adecuados y eficientes para la síntesis de los diésteres insaturados.

3.1. Síntesis de diésteres insaturados a partir de (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo (2**)**

El material de partida empleado para la obtención de los dioles primarios y secundarios derivados del (2*R*,3*R*)-tartrato de dimetilo (**1**) es el (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo (**2**). El mismo fue obtenido con un rendimiento del 74% por acetalización de **1** con acetona anhidra en presencia del complejo trifluoruro de boro-dietil éter, según el esquema de la Figura 3.1.⁵⁸

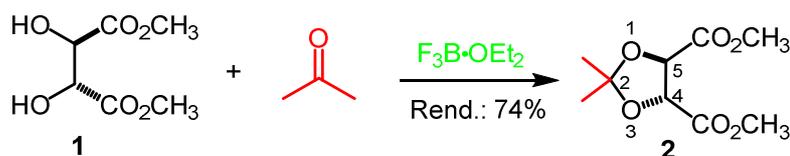


Figura 3.1. Síntesis del acetónido **2**.

A partir del dioxolano **2** se sintetizaron los dioles primario **3** y secundario **6** siguiendo el esquema de la Figura 3.2. Si bien en la técnica original para la obtención del diol primario **3** la reducción de **2** se llevaba a cabo en éter etílico seco como solvente,³ determinamos que realizando la reducción en THF anhidro fue posible obtener **3** con un rendimiento mayor. De acuerdo con esta modificación, el diol quiral **3** pudo ser aislado con un rendimiento superior en un 39% con respecto al informado en la literatura para la reacción en éter etílico. Asimismo, la pureza del producto obtenido por esta ruta permitió que en muchos casos el diol pudiera ser utilizado directamente sin purificar.

Por otra parte, el tratamiento del acetónido **2** con *N,N*-dimetilamina condujo a la diamida **4**, la cual por reacción con 3 equivalentes de bromuro de fenilmagnesio en THF proporcionó la dicetona **5**.⁴ La reducción de **5** con LiAlH_4 a temperatura ambiente en éter etílico seco como solvente condujo a la formación de una mezcla de tres alcoholes diastereoisoméricos de los cuatro estereoisómeros posibles debido a la creación de dos centros estereogénicos nuevos. Teniendo en cuenta la escasa estereoselectividad impuesta por las condiciones de reacción utilizadas, sumado a las dificultades inherentes a la separación cromatográfica de esta mezcla especialmente en escala preparativa (costo y tiempo), decidimos evaluar el posible incremento en la estereoselectividad de la reducción trabajando a baja temperatura y usando THF como solvente (Figura 3.2).

³ Mash, E.A.; Nelson, K.A.; Van Deusen, S.B. *Organic Syntheses Coll.* **1993**, 8, 155.

⁴ Ito, Y.; Ariza, X.; Beck, A. K.; Bohac, A.; Ganter, C.; Gawely, R. E.; Kühnle, F. N.; Tuleja, J. ; Wang, Y. M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 2071.

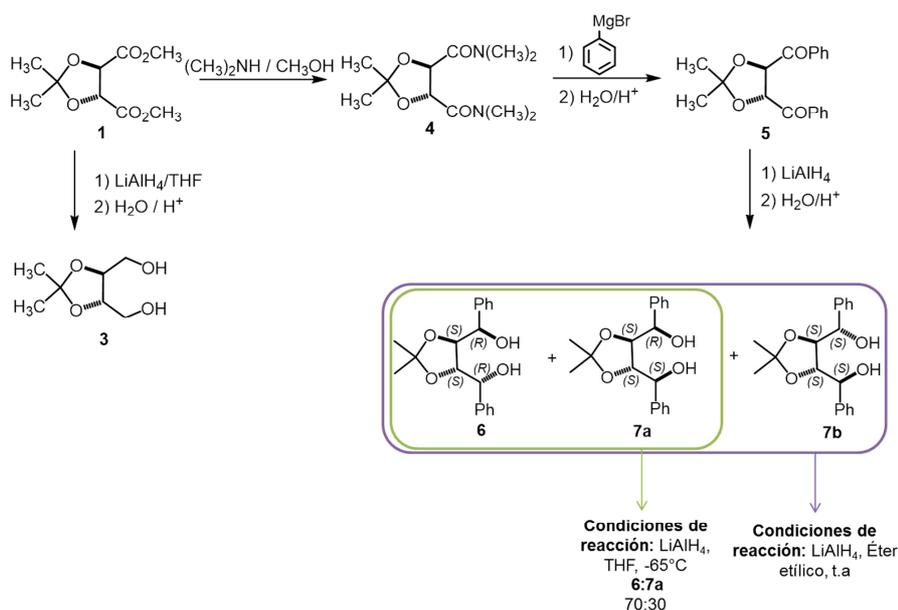


Figura 3.2. Síntesis diol primario **3** y diol secundario **6**.

Trabajos reportados por Prasad⁵ y su grupo de investigación informan estudios exhaustivos sobre la reducción de la dicetona **5** con varios agentes reductores, entre ellos, NaBH₄, NaBH₄ / CeCl₃·7H₂O, LiAlH₄, LiAlH₂(*t*-BuO)₂, LiAlH(*t*-BuO)₃, L-Selectrida, K-Selectrida, y K-Selectrida precomplejado con 18-corona-6 bajo diferentes condiciones de reacción. Estos estudios demostraron que el mejor método de la reducción de la dicetona **5** fue con K-Selectrida precomplejado con 18-corona-6 que conduce a la mezcla de los dioles diastereoméricos **6** y **7a** en una relación 92:8 con un rendimiento del 94% de compuestos puros, después de la separación cromatográfica. Sobre la base de estos resultados, se llevó a cabo la reducción de **5** en THF anhidro a -65°C. A partir de los espectros de RMN de ¹H del crudo de reacción se confirmó la presencia de sólo dos diastereoisómeros en una relación 70:30 (**6:7a**) con un rendimiento del 90%. A pesar de que la diastereoselectividad es menor que la informada por Prasad y colaboradores, por este método, usando un agente reductor barato bajo condiciones suaves de reacción y posterior purificación cromatográfica, se logró separar el diastereoisómero mayoritario **6** con un rendimiento del 35% (Figura 3.2). Por comparación con las propiedades físicas (punto de fusión y rotación óptica) de los dioles secundarios **6**, **7a** y **7b** informadas por Prasad,^{63b} se pudo deducir que la configuración absoluta del diastereoisómero mayoritario **6** era (4*S*, 5*S*, 6*R*, 7*R*).

Si bien el alcohol terciario correspondiente a esta serie, TADDOL (**8**), está disponible comercialmente, desde el punto de vista económico resulta más conveniente obtenerlo a

⁵ a) Prasad, K. R.; Chandrakumar, A., *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1897. b) ídem, *Synthesis* **2006**, 2159.

escala multigramo por adición de un exceso de bromuro de fenilmagnesio al acetónido **2**,⁵⁸ según el esquema de la Figura 3.3.

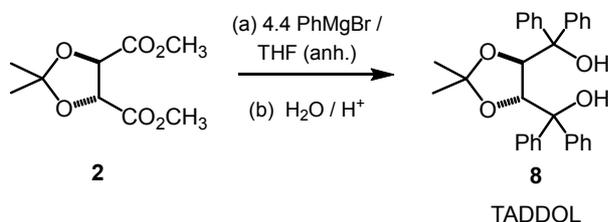


Figura 3.3. Síntesis de TADDOL (**8**).

3.1.1. Esterificación de los dioles **3**, **6** y **8** usando el método de Steglich.⁶ (Método A).

El **Método A**, como se mencionó en el Capítulo 1 (Sección 1.5.1), consiste en la reacción de los correspondientes ácidos α,β -insaturados en presencia de diciclohexilcarbodiimida (DCC) como deshidratante y dimetilaminopiridina (DMAP) y ácido *p*-toluensulfónico como catalizadores.

Las reacciones fueron realizadas bajo atmósfera inerte utilizando diclorometano seco como solvente. A la solución resultante del correspondiente diol en diclorometano se le adicionaron los reactivos nombrados anteriormente respetando el siguiente orden (DCC, DMAP y ácido *p*-toluensulfónico). La mezcla se enfrió a 0°C y luego se procedió al agregado del ácido carboxílico. La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Los crudos de reacción se filtraron por succión a través de una columna empaquetada con sílica gel y celita para lograr retener la DCU formada durante la reacción.

Los diésteres del diol primario **3** fueron obtenidos con rendimientos moderados como se puede observar en la Figura 3.4.

⁶ Otera, J. *Esterification, Methods, Reactions, and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2003**, 21.

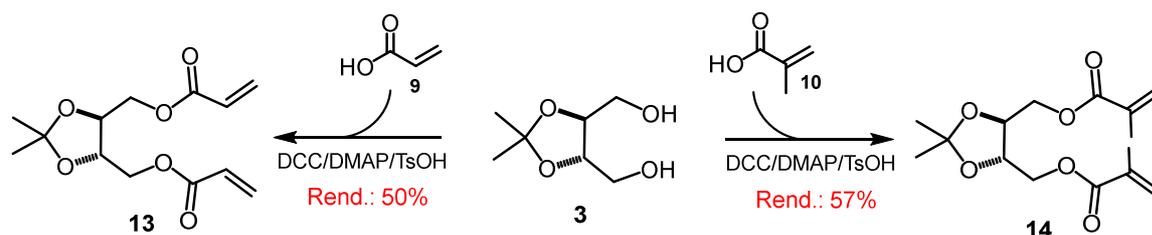


Figura 3.4. Obtención de diésteres insaturados derivados del diol primario **3**.

A pesar de los rendimientos moderados, la ventaja de la presente metodología radica en el uso de condiciones suaves de reacción y el empleo de ácidos carboxílicos asequibles económicamente. Solamente en el caso de la síntesis del diéster **13** se evidenció la formación de una pequeña cantidad de monoéster, el cual pudo ser separado por cromatografía en columna, utilizando sílica gel 60 como adsorbente.

A partir de este protocolo sólo fue posible la síntesis de los diésteres del diol **3**. Todos los intentos por obtener los diésteres de los dioles **6** y **8** resultaron infructuosos, debido, probablemente, a la tensión estérica ocasionada por las unidades diarilalcoximetilos presentes tanto en el diol secundario **6** como en el TADDOL (**8**).

3.1.2. Esterificación de los dioles **3**, **6** y **8** usando el método de Yamaguchi modificado⁷ (Método B).

Como se mencionó en el Capítulo 1 (Sección 1.5.2.), este método involucra dos pasos: (a) la reacción de un ácido alifático con cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (reactivo de Yamaguchi) y posterior aislamiento del correspondiente anhídrido mixto **A** (Figura 3.5); (b) acilación de un alcohol con el anhídrido mixto en presencia del catalizador nucleofílico 4-dimetilaminopiridina (DMAP) para dar el éster **B** regioselectivamente.

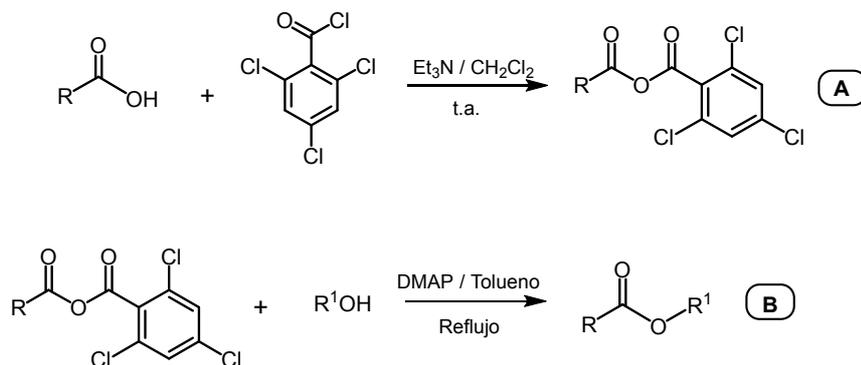


Figura 3.5. Reacción de esterificación de Yamaguchi.

⁷ Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 7, 1989.

Un estudio más reciente sobre el mecanismo de la esterificación de Yamaguchi determinó que, usando cloruro de benzoílo en lugar del cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo, estéricamente impedido, también es posible obtener los ésteres con rendimientos excelentes.⁸ En base a ello y teniendo en cuenta el elevado costo del reactivo de Yamaguchi, decidimos realizar nuestras investigaciones utilizando el cloruro de benzoílo mucho más económico. El protocolo general empleado, denominado Yamaguchi-SantaLucía fue el siguiente: el ácido carboxílico α,β -insaturado (3 mmol) y el cloruro de benzoílo (3 mmol) fueron disueltos en THF (anhidro) a temperatura ambiente. Luego se agregaron trietilamina (12 mmol), un 25% del catalizador (DMAP) y el diol (1.5 mmol).

Como se puede ver en el esquema de la Figura 3.6, estas reacciones condujeron a mezclas de diésteres simétricos del tipo I y de diésteres mixtos del tipo II a partir del diol primario 6. Desafortunadamente, no pudimos separar estas mezclas ni por cromatografía en columna ni por recristalización.

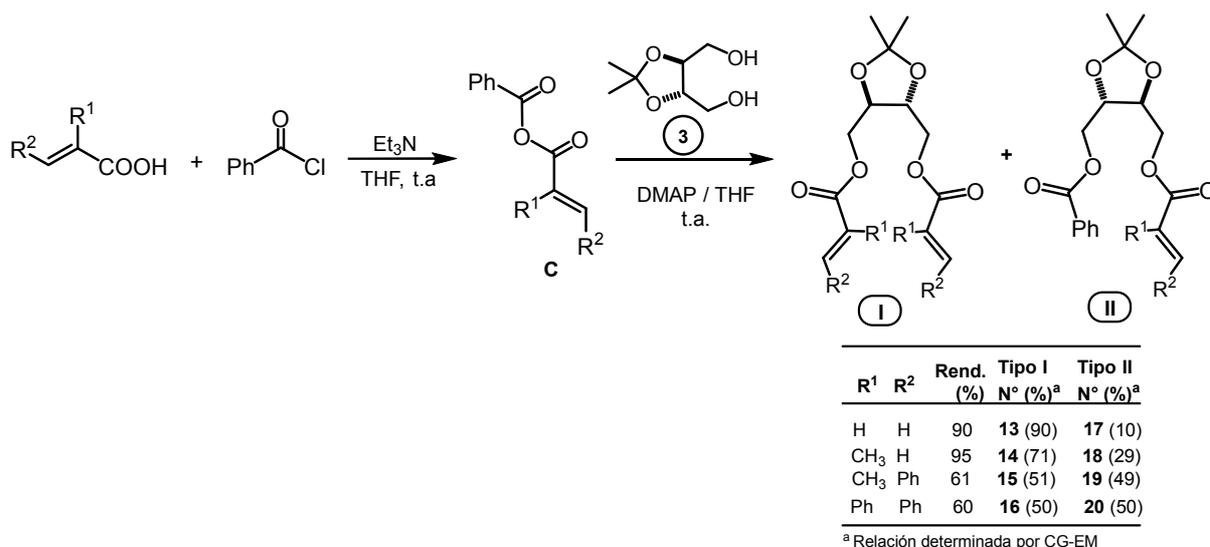


Figura 3.6. Síntesis diésteres derivados del diol 3 vía reacción de Yamaguchi.

Luego estudiamos la esterificación del diol secundario 6 con los ácidos carboxílicos α,β -insaturados 9-12 bajo las mismas condiciones experimentales. Los resultados obtenidos están resumidos en la Figura 3.7. Como se puede apreciar en esta Figura, la reacción entre el diol secundario 6, el ácido 9 y el cloruro de benzoílo, condujo

⁸ Dhimitruka, I.; SantaLucia Jr, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 47.

cuantitativamente al diéster simétrico **21**. Sin embargo, la reacción entre el diol **6** y los ácidos carboxílicos α,β -insaturados **10-12** condujo, en todos los casos, a mezclas de los diésteres simétricos del tipo **III** con los diésteres mixtos del tipo **IV** los cuales no fueron posibles de separar por las técnicas convencionales de purificación.

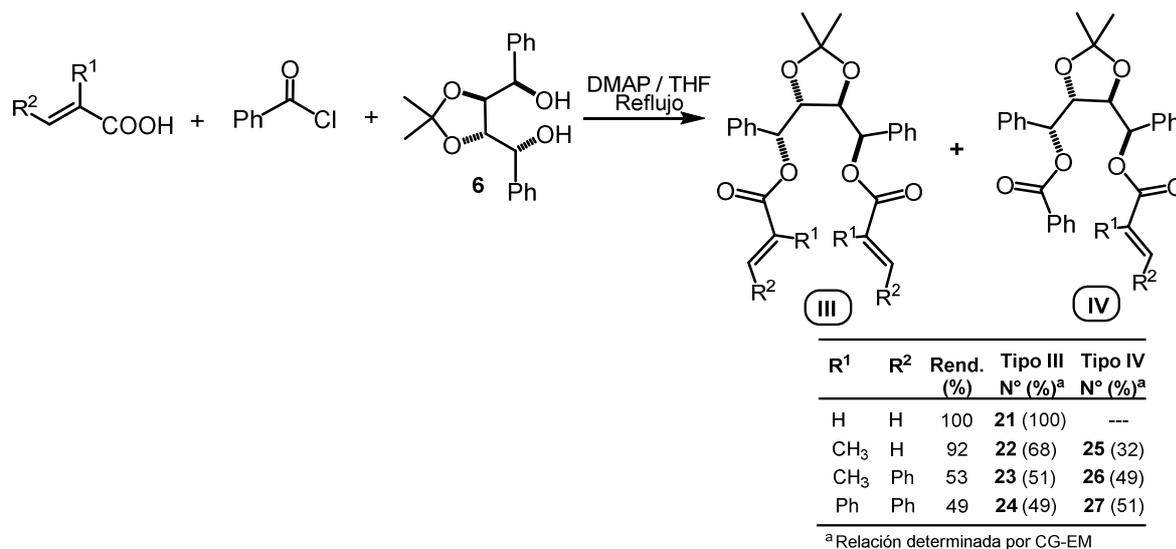


Figura 3.7. Síntesis diésteres derivados del diol **6** vía reacción de Yamaguchi.

El avance de las reacciones de Yamaguchi-SantaLucía fue monitoreado por TLC y espectroscopía IR, observándose en los crudos de reacción correspondientes a los ésteres derivados de los dioles **3** y **6** completa conversión de los materiales de partida. La composición y proporción de las mezclas de reacción se analizaron a partir de los espectros de masa de los productos crudos.

Todos los intentos de acilación de los grupos hidroxilos en el TADDOL (**8**) realizados por el método de Yamaguchi-SantaLucía fracasaron debido, probablemente, a razones estéricas.

Este último argumento está respaldado por los resultados obtenidos, según se muestra en la Tabla incluida en la Figura 3.7, en donde el grado de sustitución de los carbonos olefínicos determina la composición de las mezclas de productos. Así, mientras que el diacrilato **21** se forma cuantitativamente, en el caso del metacrilato **22** que contiene un sustituyente en α , se observa una importante disminución en la formación del diéster simétrico **22** al mismo tiempo que se forma un 32% del diéster no simétrico **25**. Esta

tendencia es confirmada por las reacciones con los ácidos α -metil- (**11**) y α -fenilcinámico (**12**). En este caso, independientemente de la naturaleza de los sustituyentes en α de estos derivados disustituídos, la formación de los diésteres simétricos **23** y **24** disminuye aún más, aproximadamente un 50%, observándose un incremento notable en la formación de los correspondientes diésteres no simétricos **26** y **27**.

Los resultados obtenidos indican claramente que el protocolo de Yamaguchi-SantaLucía no es el procedimiento a elegir para la síntesis de diésteres simétricos de ácidos acrílicos sustituidos. La mayoría de las reacciones condujeron a mezclas de diésteres simétricos y mixtos que no pudieron ser separadas por técnicas analíticas convencionales, y sólo el diéster insaturado simétrico **21** pudo ser obtenido puro. Esto último confirmaría que el factor estérico desempeña un rol importante ya que dicho éster es el derivado del ácido insaturado con menor volumen estérico: el ácido acrílico. Finalmente, podemos concluir que la reacción sólo tiene lugar con dioles primarios y secundarios con moderada selectividad.

3.1.3. Esterificaciones de los dioles **3** y **6** por acilación con anhídridos (Método C).

Normalmente la acilación de alcoholes es llevada a cabo por tratamiento de los mismos con anhídridos de ácido. En base a los resultados obtenidos con el método de Yamaguchi-SantaLucía un nuevo protocolo de esterificación fue evaluado. Para este propósito, una serie de anhídridos simétricos de los ácidos acrílico (**9**), metacrílico (**10**),⁹ 2-metil- (**11**) y 2-fenilcinámico (**12**) fueron sintetizados y tratados con el diol primario **3**, según se representa en el esquema de la Figura 3.8.

Los resultados obtenidos indican que sólo los diésteres insaturados simétricos **13** y **14** fueron formados con rendimientos muy bajos (menores al 20%). En las reacciones de los anhídridos **30** y **31** con el diol **3** el material de partida fue recuperado.

Con el objeto de mejorar la eficiencia de la acilación se decidió estudiar modificaciones en los parámetros experimentales llevando a cabo la reacción de los anhídridos **28-31** con el diol **3** bajo las mismas condiciones pero en presencia de DMAP como catalizador (Figura 3.9). Con esta innovación, observamos en todos los casos no solamente un notable

⁹ Brotherton, T. K.; Smith Jr., J.; Lynn, J. W. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 1283.

incremento en los rendimientos sino que también se obtuvieron los diésteres simétricos insaturados **13-16** correspondientes a los cuatro ácidos insaturados **9-12**.

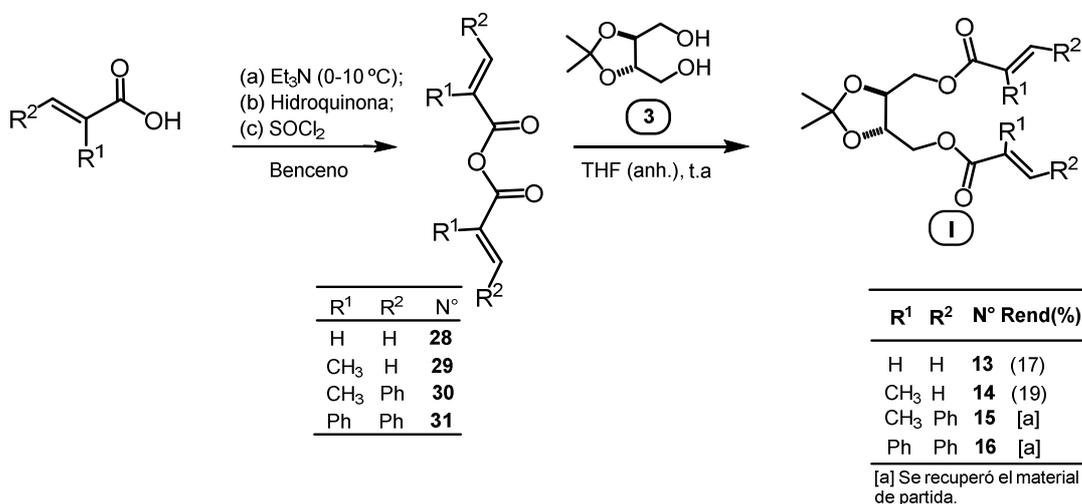


Figura 3.8. Síntesis de diésteres insaturados por acilación de **3** con anhídridos de ácido.

Teniendo en cuenta este auspicioso resultado, llevamos a cabo la reacción de los anhídridos **28-31** con el diol **6** en presencia de DMAP (Figura 3.9).

Sobre la base de estos resultados, desarrollamos una esterificación tricomponente “one pot”, generando los anhídridos simétricos **28-31** y haciéndolos reaccionar *in situ* con los dioles primario **3** y secundario **6**. En la Figura 3.9 están resumidos los resultados obtenidos.

En la Figura 3.9 se puede ver que, en todos los casos, las reacciones tanto del diol primario **3** como del diol secundario **6** condujeron exclusivamente a los diésteres insaturados simétricos con rendimientos de muy buenos a excelentes. Por otra parte, todos los intentos por obtener los diésteres derivados del diol terciario **8** fueron estériles.

En resumen, la acilación del diol primario **3** y del diol secundario **6** con anhídridos simétricos generados *in situ* en presencia de DMAP tiene lugar de manera eficiente, simple y práctica conduciendo a los correspondientes diésteres insaturados simétricos con rendimientos promedio muy altos.

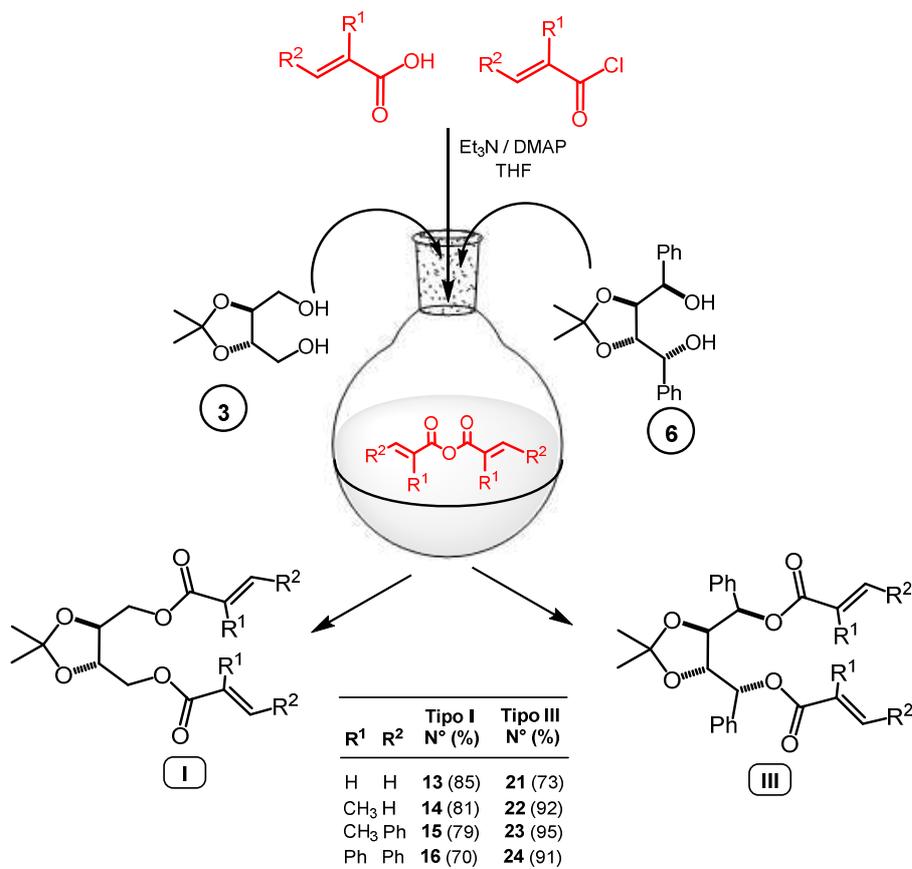


Figura 3.9. Síntesis de diésteres derivados de los dioles 3 y 6.

3.1.4. Esterificaciones mediadas con *n*-BuLi en éter etílico (Método D).

Como se mencionó anteriormente, los diésteres insaturados utilizados en los primeros estudios fueron obtenidos por esterificación de cloruros de ácido α,β -insaturados con TADDOL (**8**) en THF usando *n*-BuLi en hexano para generar los correspondientes alcóxidos, siguiendo el proceso desarrollado por Kaiser y Woodruff.⁷¹ El método condujo en todos los casos estudiados a mezclas de mono- y diésteres insaturados, siendo estos últimos los generados en mayor proporción. Estas mezclas fueron separadas con bastante dificultad por cromatografía en columna usando como adsorbente alúmina neutra.

Posteriormente, se determinó que llevando a cabo la acilación de TADDOL (**8**) con los mismos reactivos pero trabajando a -50°C y usando éter etílico como solvente se obtuvieron rendimientos superiores.⁵⁸ También, y más importante, los únicos productos de estas reacciones fueron los diésteres simétricos insaturados, objetivo de los estudios. Prosiguiendo estos estudios preliminares y luego de establecer las condiciones

experimentales óptimas del método, la esterificación con los dioles **3**, **6** y **8** condujo, exclusivamente, a los correspondientes diésteres insaturados simétricos, según los resultados resumidos en el esquema de la Figura. 3.10.

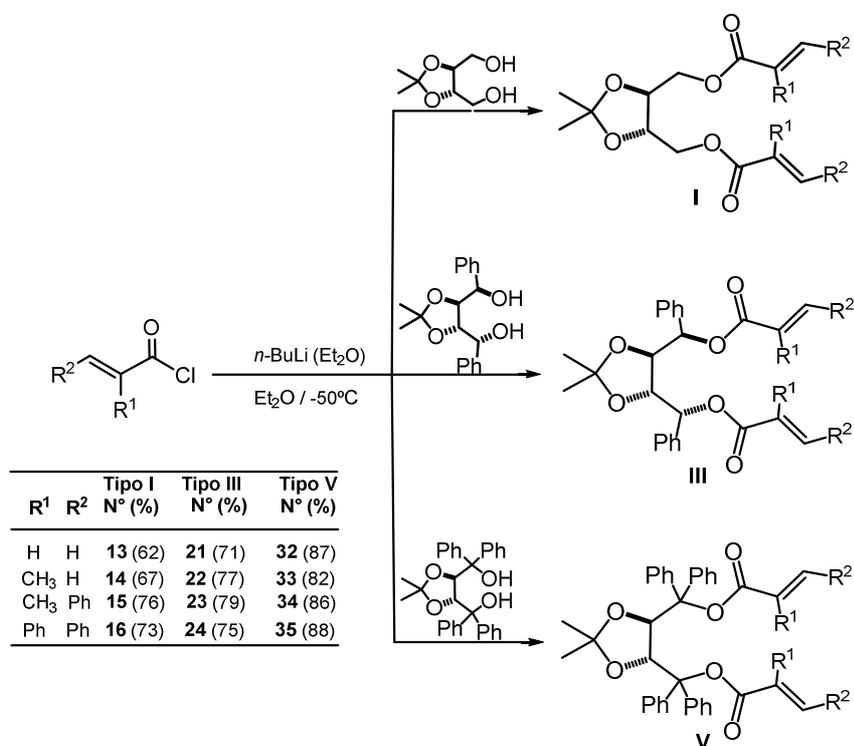


Figura 3.10. Síntesis de los diésteres insaturados derivados de los dioles **3**, **6** y **8**.

Dado que las soluciones de *n*-BuLi en éter etílico se descomponen rápidamente, las reacciones de alcoxilación se llevaron a cabo usando soluciones frescas (recientemente preparadas) del reactivo organolítico. Teniendo en cuenta los resultados resumidos en la Figura 3.10, podemos apreciar la generalidad del método, conduciendo en todos los casos a la síntesis de los diésteres simétricos deseados (**I**, **III** y **V**) a partir de los dioles derivados del acetónido **2** con rendimientos en el rango de muy buenos a excelentes.

En la Tabla 3.1 se incluye un resumen de los rendimientos obtenidos usando los cuatro métodos estudiados. Con el propósito de realizar comparaciones, en la Tabla 3.1 también se han incluido algunos resultados obtenidos previamente en las esterificaciones de TADDOL (**8**) con cloruros de ácidos insaturados en THF a 0°C y usando *n*-BuLi en *n*-hexano (**32-35**).⁵⁶

Tabla 3.1. Síntesis de ésteres insaturados de los dioles **3**, **6** y **8**.^a

Comp. N°	Método A ^b Rend. (%)	Método B ^c Rend. (%) ^d	Método C ^e Rend. (%)	Método D ^f Rend. (%)	Método E ^g Rend. (%)
13	50	90	85	62	62
14	57	71	81	67	--
15	--	51	79	76	67
16	--	50	70	73	--
21	--	100	73	81	--
22	--	68	92	78	
23	--	51	95	76	--
24	--	49	91	73	--
32	--	--	--	87	70 ^h
33	--	--	--	82	74 ^h
34	--	--	--	86	57 ^h
35	--	--	--	88	73 ^h

^a Sólo están incluidos los diésteres insaturados simétricos. Condiciones de reacción: ^b Diol, DCC, DMAP, TsOH en CH₂Cl₂. ^c Diol, ácido carboxílico y cloruro de benzoilo. ^d La mayoría de los compuestos no pudieron ser aislados puros; rendimientos determinados por CG usando estándar interno. ^e Anhídridos *in situ*, Et₃N y dioles en THF. ^f Dioles en Et₂O, *n*-BuLi (Et₂O) y cloruros de ácidos insaturados a -50°C. ^g Dioles en THF, *n*-BuLi (*n*-hexano) y cloruros de ácido insaturados. ^h Ver referencia 56.

En la columna correspondiente al método **E** también se han incluido algunas reacciones realizadas al inicio de nuestros estudios, conduciendo a la obtención de los diésteres insaturados **13** y **15** a partir del diol **3**.

Como se puede observar en la Tabla 3.1, el método **B**, es decir el protocolo de Yamaguchi-SantaLucía, solamente es útil para la síntesis del diacrilato **21** derivado del diol secundario **6**. Las reacciones con los otros sustratos conducen en todos los casos a mezclas de diésteres simétricos y mixtos de las cuales no pudimos separar los diésteres simétricos puros.

La acilación de dioles con los anhídridos de los ácidos insaturados, **Método C**, Tabla 3.1, demostró ser un método excelente para la obtención de diésteres insaturados de dioles primarios y secundarios. Desafortunadamente el mismo no pudo ser aplicado a la síntesis de diésteres derivados de dioles terciarios debido, probablemente, a razones estéricas. El rendimiento promedio de los ocho casos estudiados fue del 83%.

Por otra parte, el **Método D** (protocolo de Kaiser y Woodruff), esto es, la preparación de los alcóxidos a -50°C usando soluciones frescas de *n*-BuLi en éter seguida por la adición

de los cloruros de ácido insaturados, demostró ser el mejor de los cuatro métodos probados. Como se observa en la Tabla 3.1 el método fue aplicado exitosamente a la síntesis de los diésteres insaturados derivados de los dioles primario **3**, secundario **6** y terciario **8**. El rendimiento promedio de los doce casos estudiados fue del 78%.

Cabe mencionar que también evaluamos la esterificación de los dioles **3**, **6** y **8** con los ácidos **9-12** utilizando bencilazida, según el método de Staudinger⁶⁶ obteniéndose resultados negativos de dicha experiencia.

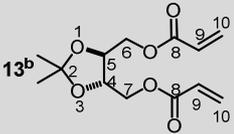
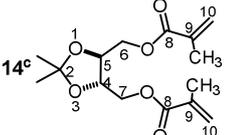
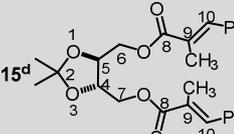
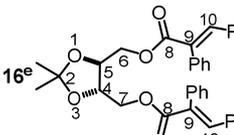
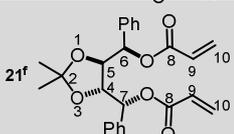
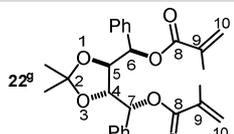
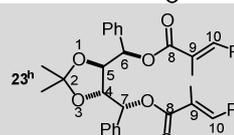
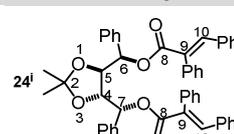
En las Tablas 3.2 y 3.3 están resumidas las características espectroscópicas ¹H- y ¹³C-RMN de los nuevos diésteres insaturados **13-16** y **21-24**. Otras propiedades físicas están incluidas en el Capítulo 4.

Tabla 3.2. Características ¹H-RMN de los compuestos **13-16** y **21-24**^a

Compuesto	Desplazamientos químicos (δ , ppm) ^a
13	1.34 (s, 3H); 1.35 (s, 3H); 4.04-4.33 (m, 6H); 5.76-5.81 (m, 2H); 6.02-6.12 (m, 2H); 6.32-6.39 (m, 2H).
14	1.43 (s, 6H); 1.96 (dd, 6H); 4.14-4.16 (m, 2H), 4.26-4.39 (m, 4H); 5.60 (dd, 2H, ² J _{H,H} : 1.5); 6.15 (dd, 2H, ² J _{H,H} : 1.5).
15	1.50 (s, 6H); 4.21-4.32 (m, 2H); 4.41-4.53 (m, 4H); 7.31-7.40 (m, 10H); 7.70-7.83 (m, 2H)
16	1.33 (s, 6H); 4.03 (s, 2H); 4.21-4.33 (m, 4H); 7.10-7.42 (m, 20H); 7.91 (s, 2H)
21	1.31 (s, 6H); 1.34 (s, 6H); 3.74-3.75 (m, 2H); 4.12-4.17 (m, 4H); 4.42-4.45 (m, 2H); 5.79 (dd, 2H, ³ J _{H,H} : 10.7, 1.4 Hz); 6.06-6.15 (m, 2H, ³ J _{H,H} : 10.7 Hz); 6.38 (dd, 2H, ³ J _{H,H} : 10.7, 1.4 Hz).
22	1.35 (s, 6H); 1.38 (s, 6H); 1.94 (s, 6H); 3.83-3.84 (m, 2H); 4.19-4.24 (m, 4H); 4.44-4.49 (m, 2H); 5.58 (s, 2H); 6.14 (s, 2H).
23	1.33 (s, 6H); 1.36 (s, 6H); 2.06 (s, 6H); 3.83-3.84 (m, 2H); 4.24-4.27 (m, 4H); 4.45-4.48 (m, 2H); 7.29-7.33 (m, 10H); 7.67 (s, 2H).
24	1.28 (s, 6H); 1.33 (s, 6H); 3.70-3.72 (m, 2H); 4.15-4.32 (m, 4H); 4.51-4.56 (m, 2H); 7.08-7.37 (m, 20H); 7.90 (s, 2H).

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ , en ppm con respecto a TMS; ⁿJ constantes de acoplamiento en Hz.

Tabla 3.3. Características ^{13}C -RMN de los compuestos **13-16** y **21-24**^a.

Compuesto	C (2)	C (4,5)	C (6,7)	C (8)	C (9)	C (10)
	109.91	75.65	63.53	165.16	127.60	131.03
	110.13	75.94	63.83	166.85	135.78	126.08
	110.21	76.16	64.21	168.2	127.81	139.66
	109.8	75.58	63.93	167.25	134.40	141.01
	110.86	75.16	79.40	164.71	127,43	130.42
	110.78	75.17	79.47	166.02	136.03	125.94
	111.05	79.73	75.60	168.4	127.36	139.63
	110.2	79.08	75.54	167.5	135.76	141.02

^a En CDCl_3 ; desplazamientos químicos, δ , en ppm con respecto a TMS. Otras señales: ^b 26,61. ^c 18,20. ^d 14,00; 27,02; 128,34; 128,43; 129,61; 135,70. ^e 14,03; 128,33; 128,41; 129,64; 135,66. ^f 26,68; 127,90; 128,19; 128,68; 129,19; 129,61; 130,67; 130,67. ^g 27,30; 127,14; 128,01; 128,38; 131,10; 136,43. ^h 18,17; 27,36; 127,16; 128,37; 128,42; 136,79. ⁱ 14,17; 27,59; 128,20; 128,36; 128,41; 128,54; 128,62; 129,71; 135,79. ^j 27,02; 127,26; 127,84; 128,18; 128,43; 128,67; 129,13; 129,84; 130,69; 132,35; 134,56; 136,95. ^k 27,30; 127,14; 128,01; 128,38; 131,10; 136,43. ^l 18,17; 27,36; 127,16; 128,37; 128,42; 136,79. ^m 17, 27,59; 128,20; 128,36; 128,41; 128,54; 128,62; 129,71; 135,79. ⁿ 27,02; 127,26; 127,84; 128,18; 128,43; 128,67; 129,13; 129,84; 130,69; 132,35; 134,56; 136,95.

3.2. Síntesis de diésteres insaturados a partir de 1,3-dioxolanos con diferentes sustituyentes en el C-2.

Con el objeto de estudiar el factor estructural del sustrato (diésteres insaturados) sobre la estereoselectividad de los estudios propuestos fue necesario sintetizar diversos precursores 1,3-dioxolanos y, a partir de los mismos, los correspondientes dioles quirales. A continuación se describe el procedimiento empleado para estas síntesis.

3.2.1. Síntesis de varios dioxolanos a partir de (2*R*,3*R*)-tartrato de dimetilo (1).

En la sección 3.1 se describió la síntesis del (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo (**2**) a partir del (2*R*,3*R*)-tartrato de dimetilo (**1**) y acetona en presencia del complejo trifluoruro de boro-dietil éter en muy buen rendimiento (Figura 3.11). Para poder realizar los estudios propuestos es necesario disponer de una variedad de dioxolanos con diferentes sustituyentes en el C-2. Si bien el método anterior es apropiado para la obtención del dioxolano **2**, encontramos que el mismo no es aplicable a todos los casos. Así, como se ilustra en la Figura 3.11 la reacción mediada por el complejo trifluoruro de boro-dietil éter entre acetofenona y el tartrato **1** permitió la formación del (4*R*,5*R*)-2-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo (**36**) con rendimiento bajo (32%).

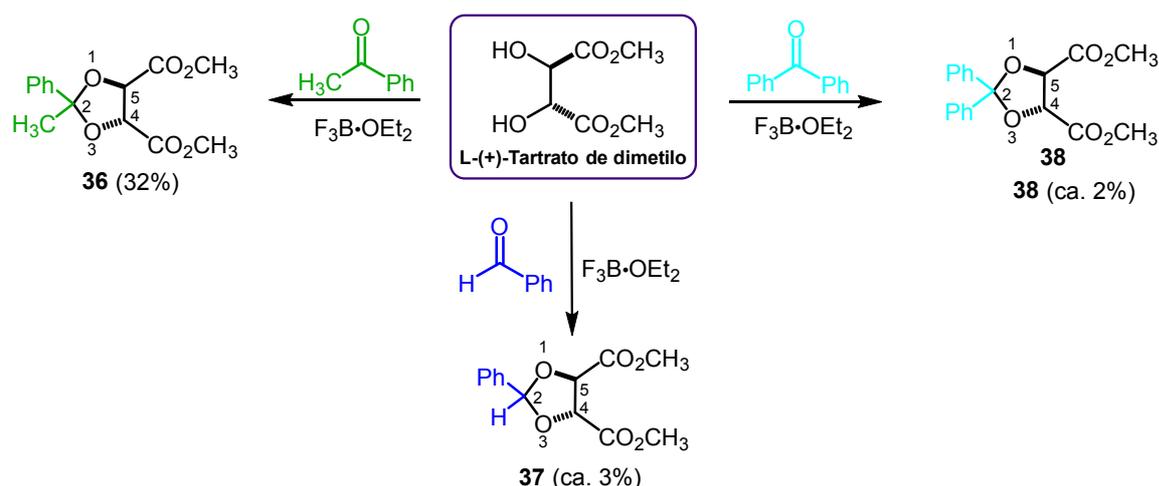


Figura 3.11. Obtención de acetales dioxolanos promovidas por $F_3B \cdot OEt_2$.

Como se puede ver en la Figura 3.11, el método no es aplicable a la síntesis de los dioxolanos con sustituyentes H y Ph en el C-2, como el (4*R*,5*R*)-2-fenil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo (**37**), ni con dos sustituyentes Ph en el C-2, (4*R*,5*R*)-2,2-difenil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo (**38**). En ambos casos los rendimientos son muy pobres.

Los bajos rendimientos en la síntesis de los compuestos **37** y **38** pueden atribuirse a la disminución de la electrofilicidad del carbono carbonílico debido a la presencia de los sustituyentes fenilo.

Finalmente la obtención del dioxolano **37** se realizó siguiendo el esquema de la Figura 3.12. La primera etapa de la síntesis consistió en la acetalización del benzaldehído con exceso de metanol en medio ácido. Posterior reacción del acetal con el L-(+)-tartrato de dimetilo (**1**) en solución de benceno y en presencia de cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico, condujo a la formación de **37** en rendimiento moderado (56%).¹⁰

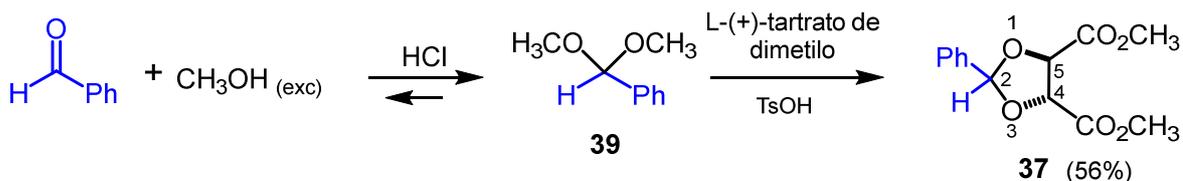


Figura 3.12. Síntesis del dioxolano **37**.

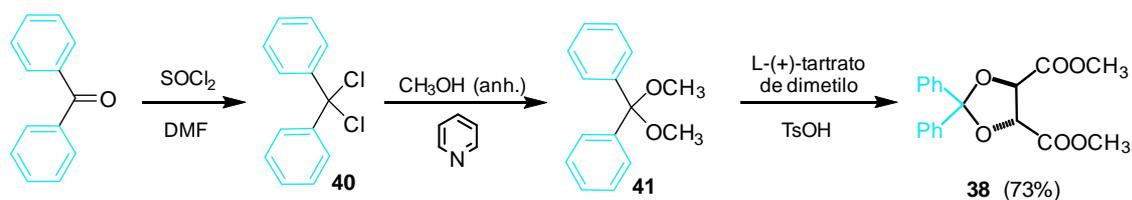
La técnica utilizada para la obtención del acetal **39** no pudo ser extendida a la síntesis del acetal derivado de la benzofenona. A pesar de las diversas variaciones de las condiciones experimentales, en ningún caso se logró la formación del mismo.

La síntesis del compuesto **38** se llevó a cabo siguiendo la ruta descrita en la Figura 3.13. La primera etapa de la misma consistió en la preparación del acetal correspondiente^{11,12} **41** por cloración de la benzofenona con cloruro de tionilo en dimetilformamida (DMF) y posterior reacción del derivado diclorado **40** formado con metanol absoluto en piridina. Luego, por tratamiento del acetal de la difenilcetona **41** con el L-(+)-tartrato de dimetilo (**1**) en solución de benceno en presencia de cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico condujo al (4*R*,5*R*)-2,2-difenil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo (**38**) con un rendimiento bueno (73%).

¹⁰ Irurre, J.; Alonso-Alija, C.; Piniella, J. F.; Alvarez-Larena, A. *Tetrahedron Asymmetry* **1992**, 3, 1591.

¹¹ Newman, M. S.; Sujeeth, P. K. *J. Org. Chem.* **1978**, 22, 4367.

¹² Papadakis, P. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 58, 665.


Figura 3.13. Síntesis del dioxolano **38**.

Estas metodologías tienen un mayor número de etapas y el segundo paso es especialmente tedioso debido a la realización de varias destilaciones azeotrópicas para eliminar el metanol. No obstante ello, la formación de los acetales derivados del benzaldehído (Figura 3.12) y benzofenona (Figura 3.13) de mayor reactividad que los compuestos carbonílicos de partida permitió incrementar notablemente el rendimiento de las reacciones conducentes a la obtención de los dioxolanos **37** y **38**.

En las Tablas 3.4 y 3.5 se resumen las características ^1H -RMN de los dioxolanos **36-38**.

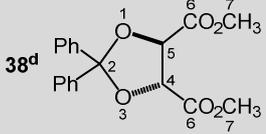
Tabla 3.4. Características ^1H -RMN de los compuestos **36-38**^a

Compuesto	Desplazamiento químico (δ , ppm)
36	1.88 (s, 3H); 3.62 (s, 3H); 3.93 (s, 3H); 4.90 (d, 1H); 4.97 (d, 1H); 7.36-7.62 (m, 5H).
37	3.94 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 4.98 (d, 1H); 5.10 (d, 1H); 6.26 (s, 1H); 7.50-7.71 (m, 5H).
38	3.60 (s, 6H); 4.89 (s, 2H); 7.22-7.46 (m, 10H).

^a En CDCl_3 ; desplazamientos químicos, δ , en ppm con respecto a TMS.

Tabla 3.5. Características ^{13}C -RMN de los compuestos **36-38**^a

Compuesto	C (2)	C (4,5)	C (6)	C (7)
	113.65	77.68 y 76.81	169.71 y 169.94	52.75 y 53.23
	107.15	77.86 y 77.61	169.83 y 170.46	53.25

	113.68	77.45	169.53	53.04
---	--------	-------	--------	-------

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ , en ppm con respecto a TMS. Otras señales: ^b 28.54; 125.85; 128.42; 128.80; 141.93. ^c 127.59; 128.80; 130.41; 135.70. ^d 127.10; 128.44; 129.14; 140.68.

3.2.2. Síntesis de dioles derivados del L-(+)-tartrato de dimetilo (1)

A partir del (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo (**2**) y los acetónidos **36-38** por reacción con exceso de bromuro de fenilmagnesio y posterior hidrólisis ácida se completó la serie de dioles necesarios para la preparación de los diésteres insaturados. En particular, el diol terciario **42** fue obtenido por adición de 4.4 equivalentes de 1-NafMgBr al acetónido **2** siguiendo técnicas citadas en la literatura (Figura 3.14).^{1,13}

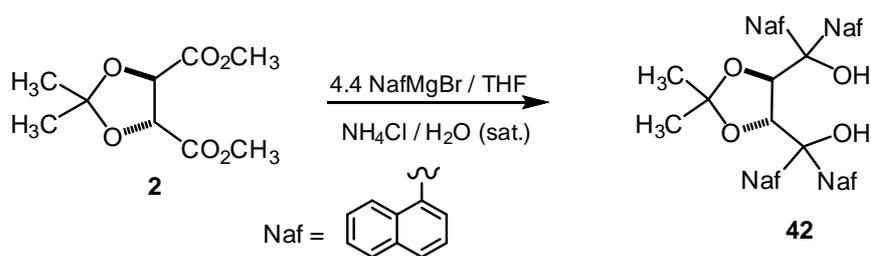


Figura 3.14. Síntesis del diol **39**

El diol quiral **42** fue purificado por recristalización en etanol y posterior lavado del sólido con tolueno para eliminar el clatrato formado. Mediante este procedimiento se logró mejorar los rendimientos informados en la literatura.

Por otra parte, la adición de un exceso de bromuro de fenilmagnesio en THF a los acetónidos **36-38** condujo a los correspondientes dioles terciarios **43-45**, según el esquema de Figura 3.15.

¹³ Beck, A. K.; Bastani, B.; Plattner, D. A.; Petter, W.; Seebach, D.; Braunschweiger, H.; Gysi, P.; La Vecchia, L. *Chimia* **1991**, *45*, 238.

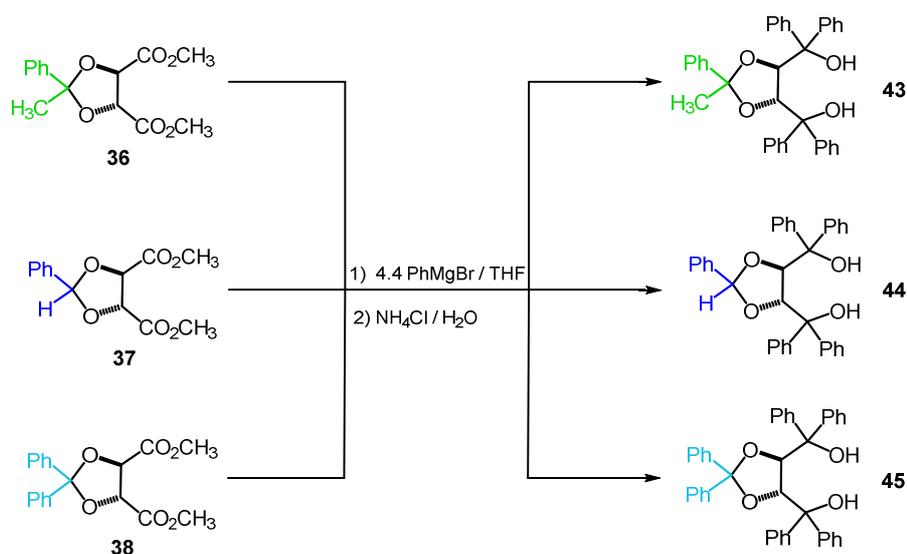


Figura 3.15. Síntesis de los dioles **43-45**

Algunos puntos interesantes relacionados con la química de los TADDOLes son los siguientes. En general los TADDOLes tienen tendencia a cristalizar en solventes con los cuales pueden formar puente de hidrógeno. Por ello, para la purificación de estos compuestos se usa normalmente etanol. Sin embargo, en estos casos se forman clatratos que incluyen un equivalente de alcohol, como lo demuestran los espectros de ¹H-RMN de los mismos.¹⁴

Para remover el etanol de los clatratos, los cristales son disueltos en tolueno a 70°C, y luego el solvente es eliminado en evaporador rotatorio. El proceso es repetido una vez más. El sólido resultante es disuelto nuevamente en tolueno a 80°C, se agrega hexano en caliente y luego se deja aproximadamente 15 h a temperatura ambiente, tiempo en el que normalmente se produce la formación del precipitado. A continuación se agrega sin agitación una mezcla de tolueno/hexano 1:1, y luego la suspensión se agita vigorosamente. El sólido es separado por filtración (Büchner) y lavado con la mezcla tolueno/hexano 1:1 y finalmente con hexano. De esta manera se obtiene el TADDOL como un sólido cristalino blanco libre de etanol.

Debido a que la purificación de los TADDOLes reportados en la literatura es bastante tediosa, en algunos casos realizamos algunas modificaciones del método de aislamiento para mejorar los rendimientos y acelerar la obtención de los mismos.

¹⁴ Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 92

Así, en el caso de los dioles terciarios **42** y **45** se empleó, en parte, la metodología citada para su purificación llevándose a cabo una recristalización en etanol y posteriormente un lavado del sólido con tolueno. En ambos casos se logró mejorar los rendimientos.

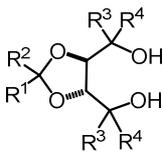
En el caso del diol **43**, dado que al llevar a cabo las digestiones en hexano no observamos la formación del precipitado, su purificación y aislamiento la realizamos por cromatografía en columna, usando silica gel 60 como fase estacionaria. Al igual que en los casos anteriores, logramos mejorar el rendimiento notablemente, ya que obtuvimos **43** con un rendimiento superior al 30% con respecto al informado en la literatura.¹⁵

En la obtención del diol **44** se logró no sólo mejorar en casi un 10% el rendimiento con respecto al reportado por Seebach y colaboradores,¹⁶ sino que además se disminuyó considerablemente la cantidad de pasos para su purificación. Ello fue posible realizando repetidas digestiones en hexano a temperatura ambiente, evitando de esta manera pérdidas del compuesto por sucesivas recristalizaciones.

En general los TADDOLes son sólidos blancos o levemente amarillos que, debido a la presencia de los grupos diarilo, se caracterizan por tener valores de rotación óptica elevados. En la Tabla 3.6 se incluyen las rotaciones ópticas de los dioles terciarios derivados de TADDOL obtenidos en nuestro laboratorio y su comparación con los valores informados en la literatura.

Tabla 3.6. Rotaciones ópticas de TADDOLes.^a

Compuesto	[α] _D ²⁵	
	(Observado)	(Literatura)
3	+4.1 (c, 5)	+4.1 (c, 5)
6	-3.9 (c, 1.3)	-3.8 (c, 1.3)
8^b	-60,3 (c, 1)	-68.5 (c, 1)

	Comp. N°	Sustituyentes
	3	R ¹ = R ² = CH ₃ , R ³ = R ⁴ = H
6	R ¹ = R ² = CH ₃ , R ³ = Ph, R ⁴ = H	
42	R ¹ = R ² = CH ₃ , R ³ = R ⁴ = 1-Nph	
43	R ¹ = Ph, R ² = CH ₃ , R ³ = R ⁴ = Ph	
44	R ¹ = Ph, R ² = H, R ³ = R ⁴ = Ph	
45	R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = Ph	

¹⁵ Seebach, D.; Dahinden, R.; Marti, R. E.; Beck, A. K.; Plattner, D. A.; Kuhnle, F. N. M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1788.

¹⁶ Christoph von dem Bussche-Hinnefeldl.; Beck, A. K.; Lengweiler, U.; Seebach, D. *Helv. Chem. Acta* **1992**, *75*, 438.

42 ^c	+292 (c,1)	+280 (c, 1)
43	+ 86.8 (c, 1)	+ 83 (c, 1)
44	+20.5 (c, 1)	+10.4 (c, 1)
45	+184.4 (c, 1)	+160 (c, 1)

^a En CHCl₃ ^b TADDOL. ^c AcOEt.

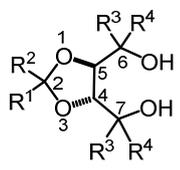
En las Tablas 3.7 y 3.8 se detallan los datos espectroscópicos de los dioles **3**, **6** y **42-45**.

Tabla 3.7. Datos espectroscópicos ¹H-RMN de los dioles **3**, **6** y **42-45** ^a

Compuesto	Desplazamientos químicos (δ, ppm)
3	1.35 (s, 6H); 3.66 (s, 6H); 3.87 (s, 2H)
6	1.46 (s, 6H); 2.79 (s, 2H); 4.09-4.17 (m, 4H); 7.71-7.29 (m, 10H)
42 ^b	1.42 (s, 6H); 5.40 (s, 2H); 6.83 (s, 2H); 6.95-8.07 (m, 28H)
43	1.26 (s, 3H); 2.23 (s, 1H); 2.35 (s, 1H); 5.05 (d, 1H); 5.09 (d, 1H); 7.01-7.48 (m, 25H)
44	2.51 (s, 1H); 3.65 (s, 1H); 5.43 (d, 1H); 5.47 (s, 1H); 5.61 (d, 1H); 7.46-7.78 (m, 25H)
45	1.96 (s, 2H); 5.46 (s, 2H); 6.80-7.40 (m, 30H)

^a En CDCl₃. ^b En DMSO-*d*₆ a 70°C.

Tabla 3.8. Características ¹³C-RMN de los dioles **3**, **6** y **42-45**.

	Comp. N°	Sustituyentes
	3	R ¹ = R ² = CH ₃ , R ³ = R ⁴ = H
6	R ¹ = R ² = CH ₃ , R ³ = Ph, R ⁴ = H	
42	R ¹ = R ² = CH ₃ , R ³ = R ⁴ = 1-Nph	
43	R ¹ = Ph, R ² = CH ₃ , R ³ = R ⁴ = Ph	
44	R ¹ = Ph, R ² = H, R ³ = R ⁴ = Ph	
45	R ¹ = R ² = R ³ = R ⁴ = Ph	

Comp. N°	C (2)	C (4) y C (5)	C (6) y C (7)
3 ^b	109.13	78.33	62.06

6 ^c	110.37	74.01	81.52
42 ^d	108.80	80.84	78.53
43 ^e	111.80	83.71 y 82.10	78.89 y 79.38
44 ^f	105.40	82.02 y 81.25	78.95 y 79.06
45 ^g	112.49	84.07	79.90

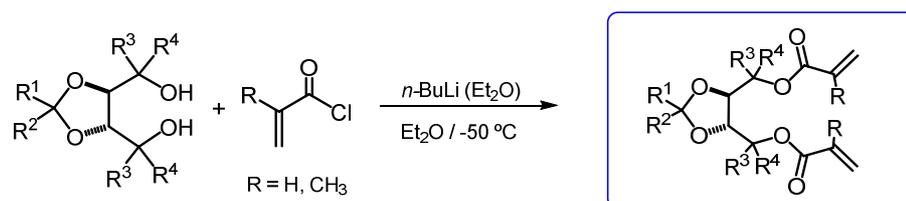
^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ , en ppm con respecto a TMS. Otras señales: ^b 26.80; 127.67. ^c 27.51; 126.66; 128.14; 128.49. ^d 25.68; 123.19; 123.50; 123.81; 124.02; 124.06; 124.43; 125.35; 126.16; 127.19; 127.47; 127.81; 128.19; 128.24; 131.01; 132.01; 133.50; 133.86; 139.53; 142.05. ^e 30.44; 125.17; 126.98; 127.23; 127.41; 127.46; 127.63; 127.66; 127.76; 127.90; 128.06; 128.41; 128.50; 128.52; 128.74; 128.94; 143.75; 143.91; 145.54. ^f 127.22; 127.35; 127.52; 127.65; 127.72; 127.83; 127.96; 128.17; 128.35; 128.61; 128.65; 128.69; 129.81; 137.44; 143.45; 144.69; 144.75; 146.59. ^g 125.38; 126.10; 126.85; 127.17; 127.52; 128.17; 128.36; 128.44; 128.94; 142.78; 145.05; 146.15.

3.2.3. Síntesis de diacrilatos y dimetacrilatos de los dioles 42-45.

Con el objeto de analizar el efecto de variaciones en la estructura de la unidad TADDOL sobre el control de la estereoselectividad de los estudios propuestos, una serie de nuevos diésteres insaturados fue sintetizada por acilación de los dioles **3**, **6** y **42-45**.

Las esterificaciones de los diésteres derivados de los dioles **42-45**, se llevaron a cabo usando el **Método D** (Kaiser y Woodruff), a partir de los correspondientes dioles en éter anhidro por tratamiento con una solución recién preparada de *n*-BuLi en Et₂O a -50°C y posterior adición del cloruro de ácido apropiado. Como se puede observar en la Figura 3.16, los rendimientos de los diésteres insaturados obtenidos son similares a los conseguidos para los diésteres **13-16** y **21-24** siguiendo este método.¹⁷

¹⁷ Scoccia, J.; Gerbino D. C.; Terraza, V. F.; Zúñiga A. E.; Podestá J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 20, 4418.



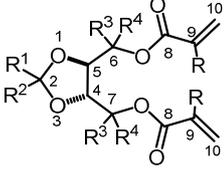
Comp. N°	Rend %	Sustituyentes
46	86	R = H; R ¹ = R ² = CH ₃ , R ³ = R ⁴ = Naf
47	50	R = CH ₃ ; R ¹ = R ² = CH ₃ , R ³ = R ⁴ = Naf
48	83	R = H; R ¹ = Ph; R ² = CH ₃ ; R ³ = R ⁴ = Ph
49	61	R = CH ₃ ; R ¹ = Ph; R ² = CH ₃ ; R ³ = R ⁴ = Ph
50	97	R = H; R ¹ = Ph; R ² = H; R ³ = R ⁴ = Ph
51	64	R = CH ₃ ; R ¹ = Ph; R ² = H; R ³ = R ⁴ = Ph
52	50	R = H; R ¹ = R ² = Ph; R ³ = R ⁴ = Ph
53	57	R = CH ₃ ; R ¹ = R ² = Ph; R ³ = R ⁴ = Ph

Figura 3.16. Síntesis de los diésteres **43-50** usando el método de Kaiser-Woodruff.

Tabla 3.9. Datos espectroscópicos ¹H-RMN de los diésteres insaturados **46-53**^a

Comp. N°	Desplazamientos químicos (δ, ppm)
46	1.47 (s, 6H); 5.46-5.53 (m, 1H); 5.97-5.95 (m, 3H); 6.39-6.43 (m, 1H); 6.55-6.64 (m, 2H); 6.91-7.02 (m, 4H); 7.12-7.16 (m, 2H); 7.30-7.84 (m, 20H); 7.91-7.94 (m, 1H); 8.22-8.25 (m, 2H).
47	1.76 (s, 3H); 1.79 (s, 3H); 1.94 (s, 6H); 5.50-5.58 (m, 2H); 6.31-6.41 (m, 2H); 6.81-7.08 (m, 4H); 7.16-8.22 (m, 20H); 8.28-8.97 (m, 6H).
48	1.95 (d, 3H); 3.99-4.01 (m, 2H); 5.38-5.42 (m, 2H); 5.91-6.28 (m, 4H); 6.65-7.43 (m, 18H).
49	0.81 (s, 3H); 1.67-1.69 (m, 6H); 5.77 (dd, 4H, ² J _{H,H} : 10.3 Hz); 5.92 (dd, 2H, ³ J _{H,H} : 6.0 Hz); 6.73-7.40 (m, 25H).
50	4.48 (s, 1H); 5.57 (dd, 1H, ³ J _{H,H} : 10.2, 1.3 Hz); 5.63 (dd, 1H, ³ J _{H,H} : 10.2, 1.3 Hz); 5.82-5.97 (m, 1H); 6.12 (dd, 2H, ² J _{H,H} : 3.9 Hz); 6.17 (dd, 1H, ³ J _{H,H} : 1.26 Hz); 6.17-6.18 (m, 1H); 6.65-6.68 (m, 1H); 6.97-7.40 (m, 25H)
51	1.70 (s, 3H); 1.74 (s, 3H); 4.55 (s, 1H); 5.41-5.44 (m, 2H); 6.18 (dd, 2H, ² J _{H,H} : 4.8 Hz); 6.40 (dd, 2H, ² J _{H,H} : 7.6 Hz); 7.02-7.37 (m, 25H)
52	5.80-5.85 (m, 4H); 6.13-6.24 (m, 2H); 6.42 (dd, 2H, ² J _{H,H} : 1.2, 17.1); 6.92-7.60 (m, 30H).
53	1.80 (s, 6H); 5.56 (s, 2H); 6.19 (s, 2H); 6.27 (s, 2H); 6.93-7.56 (m, 30H).

^a En CDCl₃.

Tabla 3.10. Características ^{13}C -RMN de los diésteres insaturados **46-53**^a


Comp. N°	Sustituyentes
46	R = H; R ¹ = R ² = CH ₃ ; R ³ = R ⁴ = Naf
47	R = CH ₃ ; R ¹ = R ² = CH ₃ ; R ³ = R ⁴ = Naf
48	R = H; R ¹ = Ph; R ² = CH ₃ ; R ³ = R ⁴ = Ph
49	R = CH ₃ ; R ¹ = Ph; R ² = CH ₃ ; R ³ = R ⁴ = Ph
50	R = H; R ¹ = Ph; R ² = H; R ³ = R ⁴ = Ph
51	R = CH ₃ ; R ¹ = Ph; R ² = H; R ³ = R ⁴ = Ph
52	R = H; R ¹ = R ² = Ph; R ³ = R ⁴ = Ph
53	R = CH ₃ ; R ¹ = R ² = Ph; R ³ = R ⁴ = Ph

Comp. N°	C (2)	C (4,5)	C (6,7)	C (8)	C (9)	C (10)
46 ^b	110.86	79.16	88.13	164.64	130.40	131.63
47 ^c	111.19	79.26	88.11	165.80	130.65	127.65
48 ^d	109.99	79.26	87.26	164.33	130.62	130.92
		79.72	87.37	164.53	130.75	131.06
49 ^e	110.82	78.61	87.80	166.14	137.89	126.90
		79.06	87.92	166.45	137.98	
50 ^f	103.97	78.03	86.67	164.44	130.34	130.69
		78.42	87.36	164.64	130.49	130.91
51 ^g	103.82	77.62	86.93	165.84	137.30	127.24
		77.10	87.63	166.09	137.43	
52 ^h	111.04	81.28	87.36	164.37	130.48	131.08
53 ⁱ	112.07	80.45	87.92	166.22	137.87	126.88

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ , en ppm con respecto a TMS. Otras señales: ^b 15.23; 123.95; 124.30; 124.37; 124.67; 124.91; 125.23; 125.76; 127.67; 127.81; 127.90; 127.97; 128.57; 128.76; 129.56; 129.73; 130.40; 130.56; 130.79; 133.24; 134.11; 134.35; 137.34; 137.95. ^c 18.44; 25.16; 123.99; 124.33; 124.44; 124.47; 124.74; 125.24; 126.12; 126.80; 127.45; 127.90; 128.03; 128.46; 128.86; 129.03; 129.28; 128.51; 129.72; 133.44; 134.18; 134.38; 136.26; 137.82; 138.07. ^d 28.82; 124.59; 126.27; 126.35; 126.96; 127.04; 127.20; 127.28; 127.44; 127.61; 127.75; 128.79; 129.07; 129.11; 130.02. ^e 18.27; 18.32; 124.60; 126.24; 127.04; 127.09; 127.46; 127.56; 127.67; 128.69; 129.12; 139.51; 141.1; 143.64; 144.12. ^f 126.56; 126.78; 127.38; 127.42; 127.50; 127.54; 127.78; 127.84; 128.17; 128.50; 128.99; 129.14; 129.35; 136.58; 139.70; 141.23; 142.87; 143.43. ^g 18.17; 126.82; 127.35; 127.51; 127.72; 127.85; 128.10; 128.27; 128.66; 129.12; 129.24; 129.44; 136.50; 140.37; 141.59; 143.10; 143.66. ^h 125.42; 126.43; 127.14; 127.20; 127.39; 127.46; 127.67; 128.97; 129.06; 138.07; 143.02; 143.75. ⁱ 18.28; 125.23; 126.30; 126.89; 127.42; 127.58; 128.95; 139.31; 143.89; 144.26.

3.3. Adición de hidruros organoestánicos a diésteres insaturados de TADDOLes: Síntesis de macrodiólidos.

El estado del conocimiento del tema de la hidroestannación de diésteres insaturados cuando se inició esta tesis fue expuesto en la **sección 1.6** del **Capítulo 1**. Informamos

trabajos de nuestro grupo de investigación⁵⁸ donde se habían iniciado estudios sobre la adición de clorohidruro de di-*n*-butilestaño (**54**) a diésteres insaturados derivados del TADDOL.

En general, las hidroestannaciones con los clorohidruros diorganoestánnicos tienen lugar con mejores estereoselectividades que las de los hidruros triorganoestánnicos.¹⁸ Dado que ello permitiría ampliar el rango de aplicación de las ciclohidroestannaciones, consideramos de interés profundizar y generalizar dichos estudios incluyendo en los mismos el uso de los clorohidruros de dineofil- (**55**) y difenilestaño (**56**).

3.3.1. Ciclohidroestannación radicalaria de ésteres insaturados del TADDOL (**8**) con clorohidruros de di-*n*-butil- (**54**), dineofil- (**55**) y de difenilestaño (**56**).

Los estudios previos sobre la hidroestannación de diésteres insaturados de TADDOL (**8**) fueron realizados exclusivamente con clorohidruro de di-*n*-butilestaño (**54**). El hidruro es generado *in situ* mezclando dicloruro y dihidruro de di-*n*-butilestaño en cantidades equimoleculares a temperatura ambiente. Las reacciones se llevaron a cabo usando dos métodos:

Método I: La mezcla del clorohidruro **54** y el diéster α,β -insaturado en agitación en tolueno seco y bajo atmósfera inerte, es irradiada hasta total reacción del sustrato a temperatura ambiente.

Método II: La mezcla en agitación del clorohidruro **54**, azobis(isobutironitrilo) como iniciador radicalario, y el diéster α,β -insaturado en tolueno seco y bajo atmósfera inerte, es dejada hasta total reacción del sustrato a temperatura ambiente.

Las reacciones irradiadas se realizaron en un reactor construido en nuestro laboratorio, compuesto por cuatro lámparas de mercurio (dos de 250 W y dos de 400 W). La temperatura dentro del irradiador es de aproximadamente 25 °C.

El avance de las reacciones fue monitoreado por TLC y espectroscopia IR, observando la desaparición de la banda de absorción correspondiente al enlace Sn-H ($\nu_{\text{Sn-H}}$ 1853 cm^{-1}). En todos los casos se determinaron los tiempos de reacción y la relación Bu_2SnClH /diéster óptimos para obtener los mejores rendimientos. La purificación y separación de los diastereoisómeros fue llevada a cabo por cromatografía en columna,

¹⁸ Thiele, M. C.; Mitchell, T. N. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 337.

utilizando silica gel 60 como fase estacionaria. La composición de las mezclas de aductos fue determinada por espectroscopia de ^{119}Sn -RMN.

En la Figura 3.17 se muestra el esquema general de las reacciones estudiadas incluyendo también las reacciones con los clorohidruros de dineofil- (**55**) y difenilestaño (**56**). Los resultados obtenidos con el clorohidruro **54** se encuentran resumidos en la Tabla 3.11.

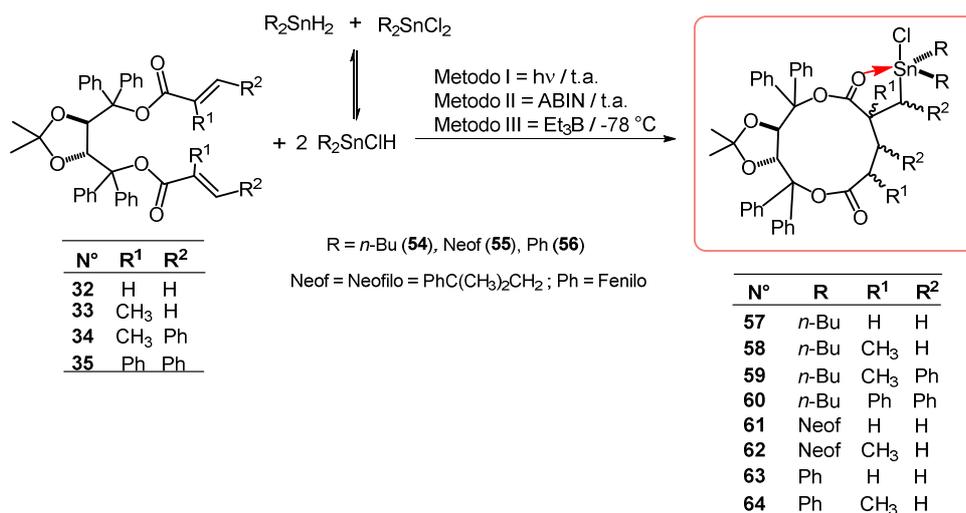


Figura 3.17. Reacciones de ciclohidroestannación de **32-35** promovidas por R_2SnClH .

Tabla 3.11. Adición de $n\text{-Bu}_2\text{SnClH}$ a los diésteres insaturados de TADDOL **32-35** bajo las condiciones de los **Métodos I y II^a**.

N°	Método	Tiempo (h)	Relación Ester/Sn-H ^b	Rend. (%) ^c	^{119}Sn -RMN (δ , ppm) ^d	D (%) ^e	$[\alpha]_D^{20}$ (c, g/mL) ^f
57	I	1	1:1.3	85	64.4	100	-79 ^g (0.76)
	II	48	1:1.5	89			
58ab	I	1	1:1.3	80	52.5 (58a) 47.5 (58b)	88 12	-87 ^g (0.77) ND ⁱ
	II	48	1:1.5	87	^g	^g	
59ad	I	12	1:1.3	60	32.7 (59a)	25	ND ^h
					32.4 (59b)	21	ND ^h
					31.3 (59c)	43	ND ^h
					25.3 (59d)	11	ND ^h
II	72	1:1.5	65	^g	^g		
60ad	I	12	1:1.3	62	36.7 (60a)	11	ND ^h
					29.6 (60b)	15	ND ^h

			27.5 (60c)	59	ND ^h
			26.1 (60d)	15	ND ^h
II	72	1:1.5	g	g	

^a **Método I**: se irradia la mezcla de *n*-Bu₂SnClH y diéster en tolueno a t.a. **Método II**: la mezcla de *n*-Bu₂SnClH, diéster y ABIN en tolueno se agita a t.a. ^b Relación éster (**32-35**) / *n*-Bu₂SnClH. ^c Después de la purificación cromatográfica. ^d En CDCl₃; en ppm con respecto a Me₄Sn. ^e D = % de diastereoisómero en la mezcla (a partir de los espectros de ¹¹⁹Sn-RMN). ^f En CHCl₃. ^g Mismas proporciones utilizando el **Método I**. ^h No determinada (mezcla de productos).

En la Tabla 3.11 vemos que las ciclohidroestannaciones utilizando el **Método I** y **II** conducen a los macrociclos con buenos rendimientos y excelente estereoselectividad. Así, con el diacrilato **32** la adición de **54** condujo a sólo uno de los 2 diastereómeros esperados, con el diéster **33** se formaron 2 diastereómeros sobre los 4 posibles y con los ésteres **34** y **35** se formaron 4 diastereoisómeros (16 posibles). En las mezclas obtenidas siempre predominó claramente uno de los diastereómeros. En cuanto a la composición de productos por los **Métodos I** y **II** si bien la misma es igual, las reacciones iniciadas por irradiación son notablemente más rápidas que las iniciadas a temperatura ambiente en presencia de ABIN (Tabla 3.11).

Considerando que era posible obtener mejores estereoselectividades trabajando a temperaturas más bajas, llevamos a cabo la ciclohidroestannación de los diésteres insaturados **32-35** con clorohidruro di-*n*-butilestaño (**54**) a -78°C usando trietilboro como iniciador radicalario (Figura 3.17, **Método III**). Los resultados obtenidos están resumidos en la Tabla 3.12. En la misma se puede ver que bajo estas condiciones se produce un incremento importante de la estereoselectividad.

Así, en las reacciones con los diésteres **32** y **33**, la ciclohidroestannación tuvo lugar con total diastereoselectividad formándose tan sólo un diastereómero en ambos casos: los compuestos **57** y **58a**, respectivamente.

En los otros dos casos (adiciones a los diésteres **34** y **35**) si bien no se observó diastereoselectividad total, se formaron cuatro macrociclos diastereómeros en cada caso, compuestos **59ad** y **60ad** respectivamente, con un incremento significativo de la diastereoselectividad ya que de los 16 estereoisómeros posibles sólo se formaron 4. Cabe hacer notar el neto predominio de uno de los cuatro estereoisómeros con respecto a los otros tres, el diastereómero **59c** (55%) producto de la adición al diéster insaturado **34** y el estereoisómero **60c** (72%) producto de la hidroestannación del diéster **35** en el segundo caso. Las mezclas de diastereómeros **59ad** y **60ad** no pudieron ser separadas por las técnicas de separación convencionales.

Tabla 3.12. Adición de *n*-Bu₂SnClH a los diésteres insaturados de TADDOL **32-35** por el **Método III**^a

N° ^b	Tiempo (h)	Relación Ester/Sn-H ^c	Rend. (%) ^d	¹¹⁹ Sn-RMN (δ, ppm) ^e	D (%) ^f	[α] _D ²⁰ (c, g/mL) ^g
57	12	1:1.4	79	67.4	100	-79° (0.76)
58a	12	1:1.4	75	52.5	100	-87° (0.77)
59ad	12	1:1.3	65	32.7 (59a)	21	ND ⁱ
				32.4 (59b)	15	ND ⁱ
				31.3 (59c)	55	ND ⁱ
				25.3 (59d)	9	ND ⁱ
60ad	12	1:1.3	68	36.7 (60a)	7	ND ⁱ
				29.6 (60b)	11	ND ⁱ
				27.5 (60c)	72	ND ⁱ
				26.1 (60d)	10	ND ⁱ

^a **Método III:** a la mezcla de *n*-Bu₂SnClH y diéster en tolueno a -78°C fue agregado Et₃B en hexano. ^b Las estructuras de los compuestos **57-60** están incluidas en la **Figura 3.17**. ^c Relación éster (**32-35**) / *n*-Bu₂SnClH. ^d Después de la purificación cromatográfica. ^e En CDCl₃; en ppm con respecto a Me₄Sn. ^f D = % de diastereoisómero en la mezcla (a partir de los espectros de ¹¹⁹Sn-RMN). ^g En CHCl₃. ⁱ No determinada (mezcla de productos).

Para determinar si el cambio del halohidruro organoestánnico podría afectar el curso estérico de la ciclohidroestannación, consideramos de interés realizar estudios similares sobre las adiciones de los clorohidruros de dineofil- (**55**) y de difenilestaño (**56**) a los diésteres insaturados de TADDOL **32-35**. Teniendo en cuenta que las adiciones por el **Método I** son más rápidas que por el **Método II**, y que ambos métodos conducen a productos brutos con igual composición de estereoisómeros en rendimientos similares, se decidió realizar los estudios bajo las condiciones del **Método I**. En la Tabla 3.13 se resumen los resultados obtenidos siguiendo el **Método I**, esto es, irradiación de la mezcla de clorohidruro y diéster en tolueno seco a temperatura ambiente.

Tabla 3.13. Adición de clorohidruros **55** y **56** a los diésteres **32** y **33** usando el **Método I**.

Ciclo N°	Hidruro N°	Diéster N°	¹¹⁹ Sn-NMR (δ, ppm) ^c	D (%) ^d	Rend. (%) ^e	[α] _D ²⁰ (c, g/mL) ^f
61	Neof (55) ^a	32	61	100	69	-92° (0.75)

62a	Neof	33	67	92	72	-97° (0.71)
	(55) ^a					
62b			53	8	^g	--
63	Ph	32	-65	100	73	-72° (0.75)
	(56) ^b					
64a	Ph	33	-72	60	71	-78° (0.73)
	(56) ^b					
64b			-61	40	^g	--

^a Tiempo de irradiación: 14h. ^b Tiempo de irradiación: 1h. ^c En CDCl₃; en ppm con respecto a Me₄Sn. ^d D = % de diastereoisómero en la mezcla (del espectro ¹¹⁹Sn-RMN). ^e Después de la purificación cromatográfica. ^f En CHCl₃. ^g No pudo ser obtenido puro.

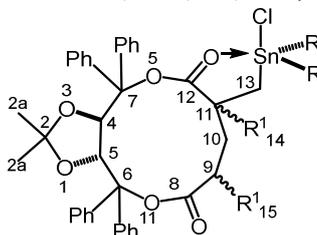
Los espectros de ¹¹⁹Sn-RMN de las mezclas crudas de los productos de las adiciones de los clorohidruros **55** y **56** al diacrilato de TADDOL **32** demostraron que en ambos casos sólo se formó uno de los dos diastereómeros posibles (compuestos **61** y **63**, Figura 3.17 y Tabla 3.13). Bajo estas condiciones, la adición de los clorohidruros **55** y **56** al dimetacrilato de TADDOL **33** condujo en ambos casos a mezclas de dos macrociclos diastereómeros, en el primer caso los compuestos **62a** (92%) y **62b** (8%), y en el otro a los macrociclos **64a** (60%) y **64b** (40%), Figura 3.17 y Tabla 3.13.

Por otra parte, determinamos que aún después de 48 h los clorohidruros de dineofilestaño (**55**) y de difenilestaño (**56**) no reaccionan con los sustratos **34** y **35** bajo las condiciones de los **Métodos I, II y III**.

Las características ¹H- y ¹³C-RMN de los nuevos aductos organoestánnicos obtenidos están resumidas en las Tablas 3.14 y 3.15, respectivamente. Los desplazamientos químicos de ¹³C-RMN (Tabla 3.15) fueron asignados a través del análisis de la multiplicidad de las señales mediante experimentos DEPT, en algunos casos, también HSQC, y teniendo en cuenta la magnitud de las constantes de acoplamiento ⁿJ(¹¹⁹Sn, ¹H) y ⁿJ(¹¹⁹Sn, ¹³C).

Tabla 3.14. Espectros ^1H -RMN de los compuestos **57**, **58a**, **61**, **62a**, **63**, y **64a**^a

Ciclo N°	R	R ¹
57	<i>n</i> -Bu	H
58a	<i>n</i> -Bu	CH ₃
61	Neof	H
62a	Neof	CH ₃
63	Ph	H
64a	Ph	CH ₃

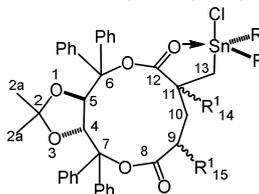


N°	Desplazamientos químicos (δ , en ppm) ^a [C-N°] ^b
57	0.12-0.40 (m, 2H) [C- α , <i>n</i> -Bu]; 0.59 (s, 3H) y 0.67 (s, 3H)[C-2a]; 0.79 (t, 3H) y 0.92 (t, 3H) [C- δ , <i>n</i> -Bu]; 1.00-1.90 (m, 12H) [C- α' , β , δ , y C-13]; 1.92-2.61 (m, 4H) [C-9 y 10]; 2.95 (m, 1H, $^3J_{\text{H,Sn}}$ 94.8 Hz,) [C-11]; 5.44 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.5 Hz,) [C-4 o C-5]; 5.51 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.5,) [C-4 o C-5]; 7.18-7.35 (m, 20H) [grupos fenilo].
58a	0.03-0.16 (m, 1H) y 0.21-0.35 (m, 1H) [C- α , <i>n</i> -Bu]; 0.46 (s, 3H) y 0.70 (s, 3H)[C-2a]; 0.75-0.97 (m, 10H) [C- δ , <i>n</i> -Bu, C-13, C-15]; 1.08 (s, 3H) [C-14]; 1.10-2.00 (m, 12H) [C- β y γ , <i>n</i> -Bu, C-10, C-13]; 2.35-2.75 (m, 2H) [C-9 y C-10]; 5.48 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.6 Hz,) [C-4 o C-5]; 5.56 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.6 Hz,) [C-4 o C-5].
61	0.61 (s, 3H) [C-2a]; 0.63 (s, 3H) [C-2a]; 0.81 (s, 4H) [Neof]; 1.37 (s, 12H) [Neof]; 1.58 (d, 2H) [C-13]; 1.60-2.10 (m, 4H); 2.57-2.60 (m, 1H, $^3J_{\text{H,Sn}}$ 102.4 Hz,)[C-11]; 5.53 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.6 Hz) [C-4 o C-5]; 5.56 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.6 Hz,) [C-4 o C-5]; 7.09-7.27 (m, 30H) [grupos fenilo].
52a	0.59 (s, 2H) [C-13]; 0.91 (s, 4H, $^2J_{\text{Sn,H}}$ 48.5 Hz,) [Neof]; 1.05 (d, 2H) [C-10]; 1.21 (s, 3H) [C-14]; 1.29 (s, 6H) [C-2a]; 1.34 (d, 3H) [C-15]; 1.37 (s, 12H) [Neof]; 2.69 (m, 1H) [C-9]; 5.21 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.3 Hz) [C-4 o C-5]; 5.35 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.3 Hz,) [C-4 o C-5].
63	0.50 (d, 2H) [C-13]; 1.22 (s, 6H) [C-2a]; 1.92 (t, 2H) [C-9]; 2.30-2.32 (m, $^3J_{\text{H,Sn}}$ 101.7 Hz, 1H) [C-11]; 2.81-3.05 (m, 2H) [C-10]; 5.25 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.1 Hz, 1H) [C-4 o C-5]; 5.42 (d, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.1 Hz, 1H) [C-4 o C-5]; 7.05-7.91 (m, 30H).
64a	0.55 (s, 2H) [C-13]; 0.91 (s, 3H) [C-14]; 1.05 (d, 3H) [C-15]; 1.29 (s, 3H) [C-2a]; 1.31 (s, 3H) [C-2a]; 2.61 (m, 2H) [C-10]; 2.92-3.03 (m, 1H) [C-9]; 5.42 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.2 Hz) [C-4 o C-5]; 5.61 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$ 7.2 Hz) [C-4 o C-5]; 6.95-7.92 (m, 30H).

^a En CDCl₃; la multiplicidad y los valores de las constantes de acoplamiento J en Hz se informan entre paréntesis. Los compuestos **57** y **58a** fueron obtenidos previamente (ref. 5b) y en el presente trabajo solo se confirman dichos datos. ^b Con C-N° entre corchetes se indica el número del carbono al cual están unidos los protones.

Tabla 3.15. Espectros ^{13}C -RMN de los compuestos **57**, **58a**, **61**, **62a**, **63**, y **64a**^a

Ciclo N°	R	R ¹
57	<i>n</i> -Bu	H
58a	<i>n</i> -Bu	CH ₃
61	Neof	H
62a	Neof	CH ₃
63	Ph	H
64a	Ph	CH ₃



Macrociclo N°	57^b	58a^c	61^d	62a^e	63^f	64a^g
C-2	110.45	110.55	110.13	110.15	110.50	110.23
C-2a	27.03	26.90	27.30	27.29	26.87	27.46 27.72
	27.10	27.34	27.33	27.33	26.90	
C-4 y C-5	76.04	75.92	76.81	76.81	76.78	75.88 77.11
	76.95	76.81	76.94	76.94	76.80	
C-6 y C-7	87.29	86.95	87.38	87.39	87.32	87.00 90.16
	89.66	90.17	87.42	87.43	90.00	
C-8	170.49	175.26	170.92	170.77	171.16	175.17
C-9	33.70	36.12	34.76	34.61	27.29	35.70
C-10 [³J(Sn,C)]	30.09 (39.2)	46.58	29.92	29.77	31.80	46.11 (76.8)
		(60.0)	(26.0)	(20.9)	(20.1)	
C-11 [²J(Sn,C)]	44.06 (25.1)	46.52	43.07	42.91	43.08	46.56 (29.2)
		(22.6)	(13.7)	(14.0)	(28.0)	
C-12 [³J(Sn,C)]	180.37	180.96 (11.4)	175.31	174.61	179.17	181.02
	(12.2)		(43.2)	(45.5)	(14.1)	(17.2)
C-13 [¹J(Sn,C)]	21.10	26.65 (423.3)	15.70	15.55	29.73	26.93
	(439.1)		(291.1)	(291.3)	(440.0)	(ND)
C-14 [³J(Sn,C)]	--	29.13	--	18.42	--	29.30 (13.6)
		(ND)		(15.9)		
C-15	--	18.79	--	27.08	--	19.07

^a En CDCl₃ desplazamientos químicos, δ , en ppm con respecto al pico central del cloroformo; constantes de acoplamiento $^n\text{J}(\text{Sn,C})$, en Hz (entre paréntesis); ND = no determinada. Otras señales: ^b 13.78; 14.03; 16.92; 19.77; 26.51 (417.9); 27.81 (28.9); 28.22 (29.4); 126.75; 126.81; 127.25; 127.51; 127.62; 127.67; 127.81; 127.85; 128.17; 128.72; 129.82; 129.91; 139.66; 140.41; 143.62; 144.71. ^c 13.61; 13.92; 18.01 (423.0); 18.89 (439.4); 27.72 (29.2); 28.13 (28.5); 29.61; 126.72; 127.12; 127.26; 127.51; 127.65; 127.81; 128.13; 129.60; 129.94; 139.81; 140.41; 142.73; 144.51. ^d 31.13 (316.0); 33.34 (34.7); 33.64 (36.3); 125.52; 125.66; 126.83; 127.27; 127.31; 127.55; 127.61; 127.64; 128.25; 128.61; 128.63; 130.36; 140.65; 140.90; 144.86; 144.94; 151.39 (18.5). ^e 30.97 (316.0); 33.18 (34.9); 33.47 (36.4); 38.13 (18.3); 125.53; 125.67; 126.83; 127.11; 127.16; 127.39; 127.45; 127.49; 128.09; 128.45; 128.48; 130.23; 140.49; 140.73 (27.0); 144.70; 144.78; 151.23 (18.6). ^f 125.66; 131.86; 133.00; 133.42; 135.63; 136.10; 136.68; 139.30; 139.75; 144.44; 144.48. ^g 126.86; 127.10; 127.25; 127.45; 127.72; 127.93; 128.35; 128.68; 129.03; 129.48; 135.43 (49.7); 136.68 (47.2); 139.83; 139.95; 140.84; 141.56; 143.02; 144.98.

En los macrociclos **57**, **58a**, **61**, **62a**, **63** y **64a**, el carbonilo de uno de los grupos éster (C-12) se coordina intramolecularmente con el átomo de estaño a través de la formación de un ciclo de 5 centros, debido al enlace Sn-Cl, el cual torna más electropositivo al centro metálico, según se representa en la Figura 3.18.¹⁹

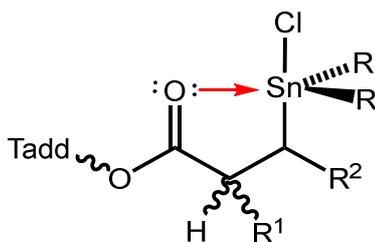


Figura 3.18. Coordinación intramolecular entre el átomo de estaño y el grupo carbonilo.

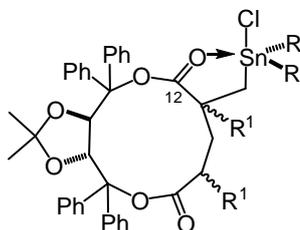
La existencia de coordinación intramolecular en estos compuestos es confirmada en primer lugar por las frecuencias de estiramiento del grupo carbonilo (C-12, Tabla 3.16) de los espectros IR de los macrociclos β -clorodiorganoestannilados **57**,⁵⁸ **58a**,²⁷ **61**, **62a**, **63**, y **64a**. Las mismas, en todos los casos aparecen desplazadas aproximadamente 70 cm^{-1} hacia frecuencias menores con respecto a las de los carbonilos de los correspondientes ciclos β -triorgeoestannilados (comparar columnas 4 y 6 de la Tabla 3.16).

Por otra parte, el hecho de que las frecuencias de estiramiento de los carbonilos de los compuestos β -clorodiorganoestannilados **57**, **58a**, **61**, **62a**, **63** y **64a** sea la misma tanto cuando es medida en estado sólido (KBr) como en solución (acetonitrilo, 10%, Tabla 3.16) también demuestra que la coordinación entre el C=O y el átomo de Sn es intramolecular.

Si bien los macrociclos **57**, **58a**, **61**, **62a** y **64a** fueron obtenidos como sólidos cristalinos, desafortunadamente los cristales obtenidos no fueron adecuados para realizar el análisis estructural por rayos X. Sin embargo, a partir de un cristal del compuesto **63** fue posible realizar el estudio de rayos X. El mismo permitió establecer que la estructura del macrociclo ópticamente activo **63** es la representada en la Figura 3.19. En la parte experimental (**Capítulo 4**) se incluyen todos los datos cristalográficos del mismo.

¹⁹ a) Podestá, J. C.; Chopa, A. B. *J. Organomet. Chem.* **1982**, 229, 223. b) Chopa, A. B.; Koll, L. C.; Savini, M.; Podestá, J. C.; Neumann, W. P. *Organometallics* **1985**, 4, 1036. c) Podestá, J. C.; Ayala, A. D.; Chopa, A. B.; Giagante, N. N. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 364, 39. d) Faraoni, M. B.; Koll, L. C.; Vitale, C. A.; Chopa, A. B.; Podestá, J. C. *Main Group Met. Chem.* **1999**, 22, 289. e) Zúñiga, A. E.; Fidelibus, P. M.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1547.

Tabla 3.16. Frecuencias de estiramiento del C=O coordinado con el Sn de los aductos, **57**, **58a**, **61**, **62a**, **63**, y **64a**.



Compuesto N°	R	R ¹	$\nu_{\text{C=O}}$ (cm ⁻¹) (correspondiente C-12)		
			Comp. Puro ^a	Comp. en Solución ^b	Ciclos con R ₃ Sn-
57 ^c	<i>n</i> -Bu	H	1676	1676	1745
58a ^c	<i>n</i> -Bu	CH ₃	1671	1671	1743
61	Neof	H	1675	1674	1743
62a	Neof	CH ₃	1673	1673	1745
63	Ph	H	1673	1674	1739
64a	Ph	CH ₃	1675	1676	1741

^a Pastilla de KBr. ^b Solución al 10% en acetonitrilo. ^c Los compuestos **57** y **58a** fueron obtenidos previamente (ref. 5b).

En la Figura 3.19 se puede ver la coordinación intramolecular existente entre el carbonilo y el átomo de Sn, y que el átomo de carbono asimétrico α (C-11) del compuesto **63** tiene la configuración (*R*).

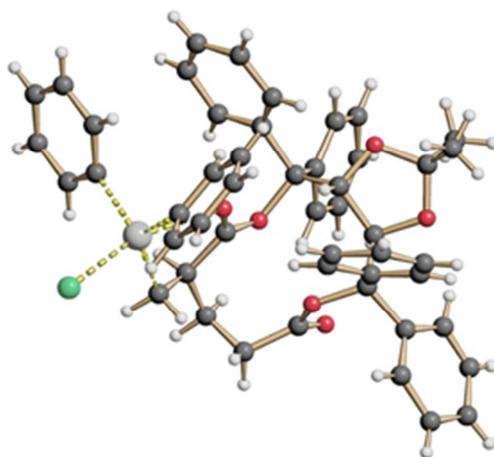


Figura 3.19. Estructura de rayos X del macrociclo clorodifenilestannilado **63**.

También los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN (Tablas 3.14 y 3.15) del compuesto **63** respaldan la estructura de la Figura 3.19. El uso de la relación tipo Karplus existente entre el ángulo diedro y el valor de las constantes de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$ y $^3J(^{119}\text{Sn}, ^1\text{H})$ ²⁰ nos permitieron confirmar la estructura de **63**.

Así, la constante de acoplamiento $^3J(\text{Sn}, \text{C}=\text{O})$ de **63** con un valor de 14.1 Hz (Tabla 3.15) está de acuerdo con la existencia de un ángulo diedro cercano a 60° entre el grupo $\text{C}=\text{O}$ y el grupo clorodifenilestaño.^{80b} De manera similar, la constante de acoplamiento $^3J(\text{Sn}, \text{C}-10)$ del compuesto **63** es 20.1 Hz (Tabla 3.15) lo cual indica un ángulo diedro cercano a 60° .

Por otra parte, el espectro de ^1H -RMN (Tabla 3.14) de **63** muestra que la constante de acoplamiento $^3J(\text{Sn}-\text{C}-\text{C}-\text{H})$ entre el protón unido al C-11 y el sustituyente organoestánnico tiene un valor de 101.7 Hz, el cual es consistente con un ángulo diedro de aproximadamente 160° . Teniendo en cuenta la discusión anterior, es posible sacar como conclusión que la estructura del compuesto **63** puede ser representada por la estructura **A** de la Figura 3.20.

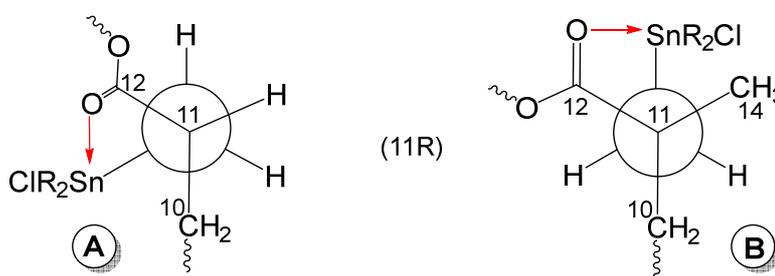


Figura 3.20. Configuración del C-11 resultante de los ángulos diedros obtenidos a partir del análisis de las constantes de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$ y $^3J(^{119}\text{Sn}, ^1\text{H})$ de los compuestos **57**, **58a**, **61**, **62a**, **63**, y **64a**.

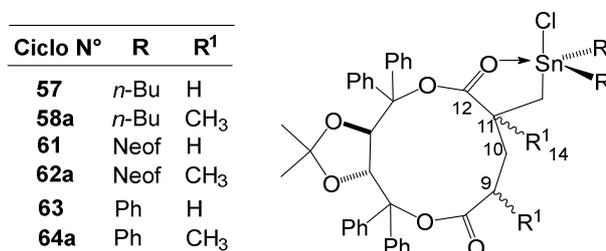
En el caso del compuesto **62a** el análisis de las constantes de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$ también ayuda a establecer la configuración absoluta del C-11. Así, la constante de acoplamiento $^3J(\text{Sn}, \text{C}=\text{O})$ de **62a** es 45.5 Hz lo cual corresponde a un ángulo diedro de 20° indicando que el sustituyente organoestánnico y el grupo $\text{C}=\text{O}$ se encuentran más cercanos

²⁰ a) Doddrell, D.; Burfitt, I.; Kitching, W.; Lee, C. H.; Mynott, R. J.; Considine, J. L.; Kuivila, H. G.; Sarma, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1640; b) Mitchell, T. N.; Podestá, J. C.; Ayala, A. D.; Chopra, A. B. *Mag. Reson. Chem.* **1988**, *26*, 497.

que en los otros casos. Los valores de las constantes ${}^3J(\text{Sn}, \text{C}-10)$ y ${}^3J(\text{Sn}, \text{C}-14)$ son 20.9 y 15.9 Hz, respectivamente, los cuales son consistentes con ángulos cercanos a 120° en ambos casos sugiriendo que la conformación es casi eclipsada. En base a lo anterior, la estructura del compuesto **62a** se aproximaría a la estructura **B** de la Figura 3.20.

En la Tabla 3.17 se resumen los ángulos diedros asociados a las constantes de acoplamiento ${}^3J({}^{119}\text{Sn}, {}^{13}\text{C})$ y ${}^3J({}^{119}\text{Sn}, {}^1\text{H})$ correspondientes a los compuestos **57**, **58a**, **61**, **62a**, **63** y **64a**.⁸⁷

Tabla 3.17. Ángulos diedros y constantes de acoplamiento ${}^3J({}^{119}\text{Sn}, {}^{13}\text{C})$ y ${}^3J({}^{119}\text{Sn}, {}^1\text{H})$ de los compuestos **57**, **58a**, **61**, **62a**, **63** y **64a**.^a



Macrociclos	δ (ppm) $[{}^3J(\text{Sn}, \text{R}^1), \text{Hz}]^b$	δ (ppm) $[{}^3J(\text{Sn}, \text{C}-12), \text{Hz}]$	δ (ppm) $[{}^3J(\text{Sn}, \text{C}-10), \text{Hz}]$
57	2.95 (94.8)	180.37 (12.2)	30.09 (39.2)
AD	0/150°	65/105°	35/130°
58a	29.13 (ND)	180.96 (11.4)	46.58 (60.0)
AD	---	65/105°	180°
61	2.59 (102.4)	175.31 (43.2)	29.92 (26.0)
AD	160°	20/140°	45/130
62a	18.42 (15.9)	174.61 (45.5)	29.77 (20.9)
AD	60/120°	20/140°	60/120°
63	2.32 (101.7)	179.17 (14.1)	31.80 (20.1)
AD	160°	60/110	60/120
64a	29.30 (13.6)	181.02 (17.2)	46.11(76.8)
AD	60/120°	60/120°	180°

^a Datos de las Tablas 3.14 y 3.15; AD = ángulos diedros extraídos de la ref. 87. ^b R¹ = H (compuestos **57**, **61** y **63**) y R¹ = CH₃ (**58a**, **62a** y **64a**) (C-14).

Usando los valores incluidos en la Tabla 3.17 se puede deducir mientras que las estructuras de los macrociclos derivados del diacrilato de TADDOL (**57**, **51** y **63**) están cercanas a la estructura **A**, las de los macrociclos derivados del dimetacrilato de TADDOL (**58a**, **62a** y **64a**) se aproximan más a la estructura **B** de la Figura 3.20.

La discusión anterior en conjunto con la información estructural de rayos X sugiere que la configuración absoluta del C-11 en los compuestos **57**, **58a**, **61**, **62a** y **64a** debería ser (R) como está representada en las estructuras **A** y **B** en la Figura 3.20. Cabe hacer notar que en el caso del compuesto **58a**, si bien el experimento HSQC muestra que el grupo metilo (C-14, Tabla 3.17) tiene un desplazamiento químico de 29.30 ppm, no pudimos detectar la correspondiente constante de acoplamiento $^3J(\text{Sn}, \text{C}-14)$. Sin embargo, teniendo en cuenta que las constantes de acoplamiento $^3J(\text{Sn}, \text{C}-12)$ y $^3J(\text{Sn}, \text{C}-10)$ del compuesto **58a**, 11.4 y 60.0 Hz respectivamente, indican ángulos diedros cercanos a 60 y 180°, se puede considerar que en este compuesto la configuración del C-11 también es (R) (estructura **B** de la Figura 3.20). Desafortunadamente, como se mencionara más arriba, no pudimos obtener las estructuras por rayos X de ninguno de estos macrociclos y por ello no resultó posible asignar la configuración absoluta del C-9 en los compuestos **58a**, **62a** y **64a**.

Se considera que estas reacciones tienen lugar a través de un mecanismo tándem como el representado en la Figura 3.21.

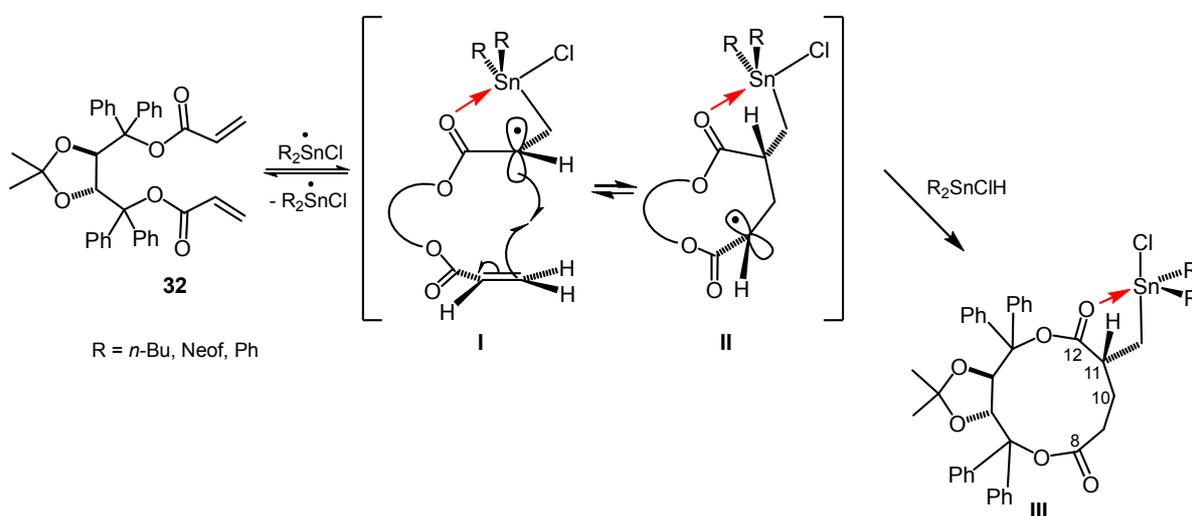


Figura 3.21. Mecanismo de la ciclohidroestannación del diéster **32** con los clorohidruros **54-56**.

En el caso de los diésteres insaturados **32-35** los dos factores que determinan la velocidad de adición a las olefinas son: los factores electrónico y estérico, ambos son favorables cuando: (a) el grupo éster sustituyente del alqueno atrae electrones y (b) el

carbono β de los ésteres insaturados no tiene sustituyentes (**32** y **33**) o está monosustituído (**34** y **35**) y, por lo tanto, no hay impedimento estérico o, al menos, el impedimento es menor que en el carbono α que está disustituído. En el esquema de la Figura 3.21 se representa el posible mecanismo de la ciclohidroestannación del diacrilato de TADDOL **32** y su estereoquímica, esta última sobre la base de la configuración absoluta del compuesto **63** (Figura 3.19).

Estos mismos argumentos serían válidos para la ciclohidroestannación de los diésteres **32** y **33** con los clorohidruros diorganoestánnicos **55** (R = neofilo) y **56** (R = fenilo).

La gran selectividad observada en estas reacciones podría ser explicada de la siguiente manera. La adición de los clorohidruros **54-56** al diacrilato de TADDOL **32** genera un nuevo centro estereogénico (C-11) lo cual debería conducir a la formación de dos macrociclos diastereómeros. La formación de sólo un macrociclo en cada caso, usando los **Métodos I, II** y **III** puede ser atribuida razonablemente a la existencia de la coordinación intramolecular. La misma favorecería la formación de un radical alquilo, (radical I, Figura 3.21) con una conformación preferida que se adiciona al otro grupo insaturado llevando a la formación del radical cíclico **II**.²¹ Luego los clorohidruros R_2SnClH (R = *n*-Bu, Neof y Ph) realizarían la transferencia de hidrógeno a **II** conduciendo a las correspondientes lactonas macrocíclicas con sustituyentes organoestánnicos **III**. Esto está confirmado por el hecho de que en el caso de la adición de hidruros triorganoestánnicos (R_3SnH , R = *n*-Bu, Neof y Ph) al diéster **32**, donde el radical intermediario no está estabilizado por coordinación intramolecular se obtienen dos macrociclos estereoisómeros.^{3b}

De manera similar, los hechos de que (a) la adición del clorohidruro de *n*-butilestaño (**54**) al diéster **33** conduce a una mezcla de dos diastereómeros (**58a** y **58b**) usando los **Métodos I** y **II**, y (b) que la adición al éster **33** de los clorohidruros **54** y **55** usando el **Método II** también conducen a mezclas de tan sólo dos diastereómeros, **62ab** y **64ab** respectivamente, puede estar asociado a la existencia de coordinación intramolecular entre el C=O del grupo éster y el átomo de estaño.

En estos casos, la coordinación intramolecular favorecerá la formación de un radical alquílico intermediario con una conformación preferida, el cual se adicionará al segundo grupo olefínico para dar el producto de ciclización *endo*, es decir, un radical alquílico similar a **II** (Figura 3.21). Luego los clorohidruros R_2SnClH (R = *n*-Bu, Neof y Ph) efectúan la transferencia de un átomo de hidrógeno a la conformación preferida del radical cíclico como

²¹ Porter, N. A.; Lacher, B.; Chang, V. H.; Magnin, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8309.

lo demuestra el hecho de que uno de los diastereómeros es formado en mucha mayor proporción (**58a**, **62a** y **64a**) que el otro (**58b**, **62b** y **64b**).

De acuerdo a lo informado anteriormente, la adición radicalaria de clorohidruro de di-*n*-butilestano (**54**) al diéster **33** iniciada por Et₃B a -78 °C (**Método III**) conduce a la formación del diastereómero **58a** como único producto de reacción. Este resultado puede explicarse por el hecho de que a esta temperatura la velocidad de transferencia del hidrógeno es más lenta que a temperatura ambiente y, por lo tanto, el ataque se hace mucho más selectivo.

Por otra parte, la formación a temperatura ambiente del segundo diastereómero (**58b**) puede ser atribuida al incremento de la velocidad de transferencia de hidrógeno desde el clorohidruro organoestánico al radical cíclico lo cual permitiría el ataque del hidrógeno sobre ambas caras del radical cíclico de tipo **II** (Figura 3.21).

La formación de mezclas de tan solo cuatro diastereómeros macrocíclicos cuando el clorohidruro **54** fue adicionado al di-(3-fenil-2-metil)- (**34**) y di-(2,3-difenil)acrilato (**35**) de TADDOL bajo las condiciones de los **Métodos I** (12 h), **II** (72 h) y **III** (12 h) también puede ser adjudicada a la existencia de coordinación intramolecular. Así, teniendo en cuenta la discusión previa sobre la hidroestannación de los diésteres **32** y **33** con el clorohidruro de di-*n*-butilestano (**54**), sería posible que también en estos casos la coordinación intramolecular pueda conducir a radicales cíclicos estabilizados en conformaciones privilegiadas que ataquen estereoselectivamente (*endo*) al C-β del segundo sistema olefínico. Luego los radicales sobre el C-9 resultantes pueden aceptar la transferencia de hidrógeno desde el hidruro **54** a cualquiera de sus dos caras. Finalmente, el hecho de que la hidroestannación de los diésteres insaturados **34** y **35** con los clorohidruros **55** (neofilo) y **56** (fenilo) no tenga lugar puede estar relacionado con factores estéricos.

3.3.1.1. Propiedades químicas de los nuevos macrociclos estannilados

Con el objeto de determinar algunas propiedades químicas de los nuevos macrociclos con sustituyentes organoestánicos, consideramos conveniente llevar a cabo una serie de transformaciones químicas.

En primer lugar, teniendo en cuenta que en los ésteres β-halodialquilestannilados la coordinación intramolecular impide la adición de reactivos de Grignard al C=O del grupo éster, permitiendo así la alquilación del átomo de Sn^{77e}, decidimos investigar las reacciones

entre algunos de los nuevos macrodiólidos con sustituyentes halodiorganoestannilos y reactivos de Grignard según el esquema de la Figura 3.22.

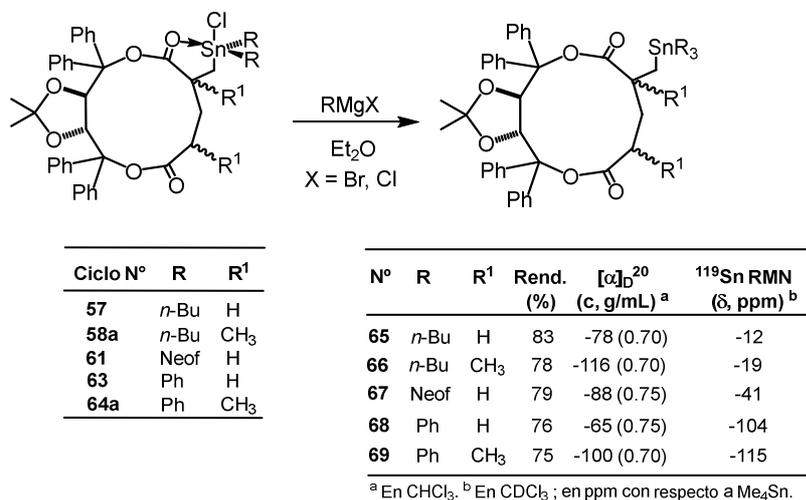


Figura 3.22. Adición de reactivos de Grignard a macrodiólidos con sustituyentes halodiorganoestannilos.

La alquilación se llevó a cabo con derivados organomagnesianos RMgX (R = *n*-Bu, Neof, Ph; X = Cl, Br) utilizando relaciones reactivo de Grignard / macrodiólidos = 1:1.1. Estas reacciones condujeron, con rendimientos muy buenos, a los nuevos macrodiólidos con sustituyentes triorganoestánnicos **65-67** y también a los conocidos **68** y **69** informados previamente,^{61a} demostrando de este modo la existencia de coordinación intramolecular en los sustratos de partida.

Las características espectroscópicas de estos macrodiólidos están incluidas en la sección experimental (**Capítulo 4**).

El análisis de los resultados obtenidos permitió además establecer dos puntos: primero que el espectro de ¹¹⁹Sn-RMN demuestra claramente que los compuestos **65-69** son los diastereómeros presentes en mayor proporción en las mezclas de macrociclos con sustituyentes triorganoestánnicos obtenidos previamente en las adiciones de hidruros triorganoestánnicos (R₃SnH; R = *n*-Bu, Neof, Ph) a los diésteres insaturados de TADDOL **32** y **35**.^{61a}

En segundo lugar, mientras que en el caso de la adición de reactivos de Grignard a ésteres β-diorganoestannilados de cadena abierta para evitar la formación de productos de

adición nucleofílica al grupo éster se debe tener el cuidado de usar una relación éster / reactivo de Grignard = 1:1.1,^{80d} en el caso de la alquilación de los ésteres halodiorganoestannilados **57**, **58a**, **61**, **63** y **64a** encontramos que aún usando relaciones éster / reactivo de Grignard = 1:5 la adición condujo en todos los casos únicamente a los productos de alquilación del átomo de estaño. Estos resultados podrían estar relacionados con la elevada congestión estérica generada por los grupos fenilo unidos a los carbonos C-6 y C-7 de los macrociclos.

Con el objeto de obtener los macrociclos desestannilados, llevamos a cabo la oxidación de los aductos **57**, **58a**, **61** y **62a** según el esquema de la Figura 3.23. La oxidación de estos macrociclos estannilados se realizó a temperatura ambiente en presencia de peróxido de hidrógeno al 30% y bicarbonato de potasio.²²

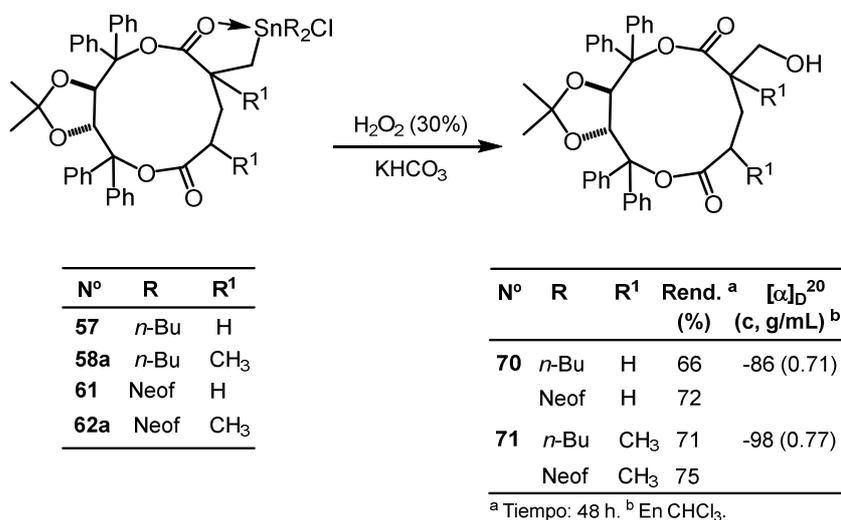


Figura 3.23. Oxidación de algunos macrólidos estannilados con peróxido de hidrógeno al 30%.

Utilizando este protocolo, pudimos obtener los macrodiólidos con anillos de 11 miembros libres de restos organoestánicos **70** y **71**. Los nuevos macrociclos ópticamente activos fueron obtenidos puros por cromatografía en columna (silica gel 60) con rendimientos entre 66 y 75% (Figura 3.23). Sus características espectroscópicas están resumidas en el **Capítulo 4**.

También ampliamos nuestros estudios a la reducción de los compuestos **66**, **68** y **69** según se resume en el esquema de la Figura 3.24. La misma se llevó a cabo con hidruro de litio y aluminio siguiendo el protocolo desarrollado anteriormente, el cual llevó a la obtención

²² a) Yamamoto, M.; Itoh, K.; Kishikawa, K.; Kohmoto, Sh. *Chem. Lett.* **1997**, 1035. b) Ochiai, M.; Iwaki, Sh.; Ukita, T.; Matsuura, Y.; Shiro, M.; Nagao, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4606.

de los dioles organoestannilados **72-74** relacionados estructuralmente con el ácido glutámico.^{61a} Estas reacciones también permitieron confirmar la estructura del compuesto organoestánico **73** informado previamente.^{61a}

Las mezclas de dioles ópticamente activos y TADDOL (**8**) resultantes de la reducción, fueron separadas por cromatografía en columna (silica gel 60) obteniéndose los dioles estannilados ópticamente activos **72-74** con rendimientos entre 56 y 75%. Las características espectroscópicas de estos dioles están incluidas en la parte experimental (**Capítulo 4**).

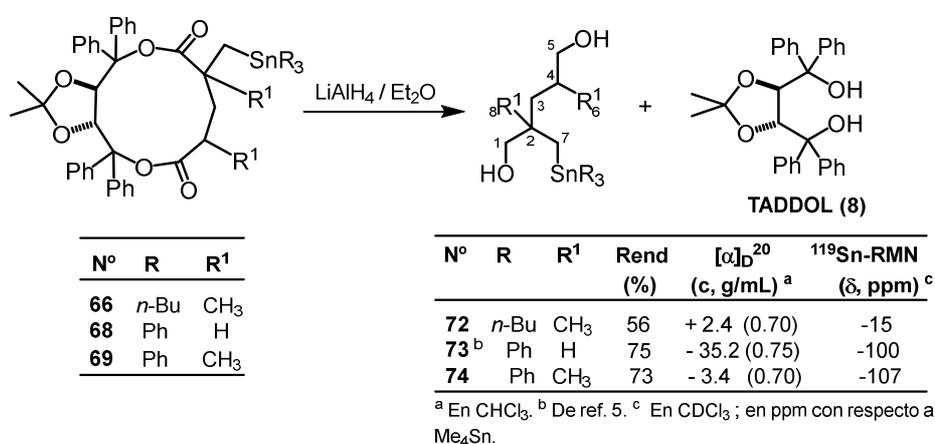


Figura 3.24. Reducción de los macrociclos **66**, **68** y **69** con hidruro de litio y aluminio.

3.4. Síntesis de diésteres insaturados con variaciones estructurales en la unidad TADDOL: efecto sobre la hidroestannación radicalaria.

Con el objeto de establecer el efecto que tienen variaciones en la estructura básica del núcleo del TADDOL sobre la estereoquímica de la hidroestannación de los diésteres insaturados, se llevaron a cabo estudios que involucraron el reemplazo de distintos sustituyentes en la estructura general representada en la Figura 3.25. En esta figura se indican los distintos sitios y las variaciones efectuadas en los mismos.

En primer lugar se estudió el efecto sobre la reactividad y la estereoquímica por disminución del número de grupos fenilo unidos a los C-6 y C-7 del TADDOL (**8**) a través del reemplazo de los mismos por dos átomos (diol **3**) y un átomo de hidrógeno (diol **6**).

Luego se evaluó la influencia que tiene sobre la reactividad y la estereoselectividad de las ciclohidroestannaciones la sustitución de los grupos metilo unidos al carbono C-2 del acetónido por grupos fenilo y átomos de hidrógeno.

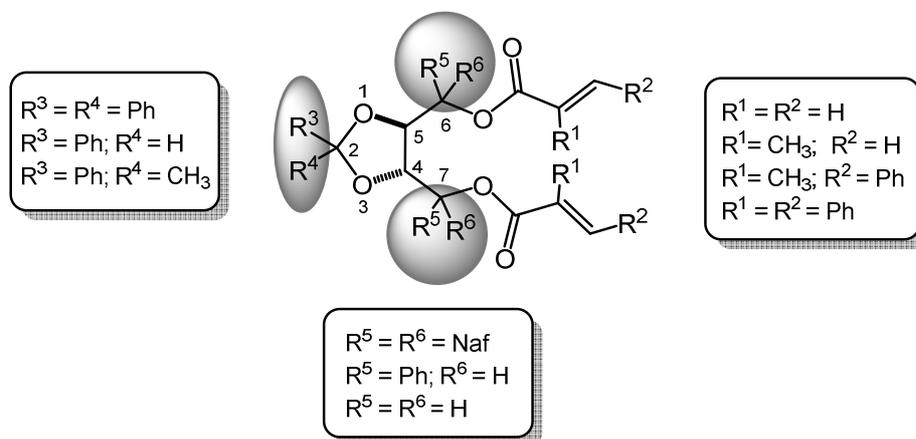


Figura 3.25. Variaciones estructurales en los diésteres insaturados derivados del TADDOL (8).

Finalmente estudiamos los efectos sobre la estereoselectividad del proceso radicalario al reemplazar los sustituyentes fenilos de los carbonos C-6 y C-7 por grupos 1-naftilo de mayor volumen estérico.

3.4.1. Hidroestannación de los diésteres 13-16 derivados del (4*S*,5*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (3)

El diol (4*S*,5*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (3), precursor de los diésteres 13-16, puede ser considerado como análogo del (4*R*,5*R*)- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol o TADDOL (8) por reemplazo de los fenilos unidos a los C-6 y C-7 por cuatro átomos de hidrógeno. En la Figura 3.26 se representan dichas moléculas modelo y la estructura general de los diésteres insaturados 13-16, que fueron utilizados para efectuar los estudios propuestos.

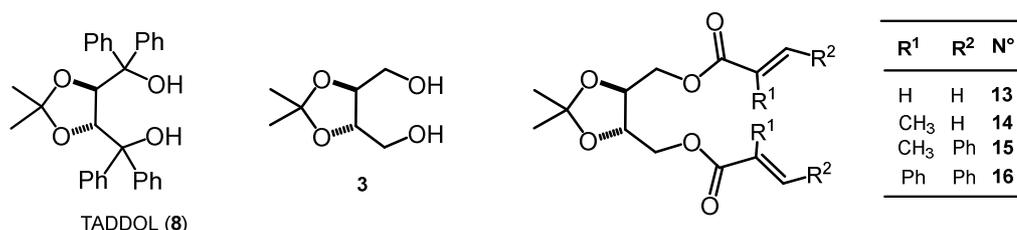


Figura 3.26. TADDOL (8), diol 3 y diésteres 13-16.

La adición de hidruros triorganoestánnicos al diacrilato **13** se llevó a cabo bajo condiciones que favorecen la formación de radicales libres, esto es, atmósfera inerte, a 75°C, en tolueno seco y usando ABIN como iniciador radicalario. Cabe señalar que en ninguna de las reacciones de hidroestannación que se realizaron en los estudios que se describen a continuación se observó la formación de productos de polimerización.

Los ligandos orgánicos unidos al átomo de estaño afectan la reactividad de los hidruros organoestánnicos y también la estereoquímica de las hidroestannaciones. Por esta razón los estudios fueron realizados con los hidruros de tri-*n*-butil- (**75**), trineofil- (**76**) y de trifenilestaño (**77**).

En el esquema de la Figura 3.27 se representa de manera genérica la adición de los hidruros triorganoestánnicos **75-77** al diéster insaturado **13**.

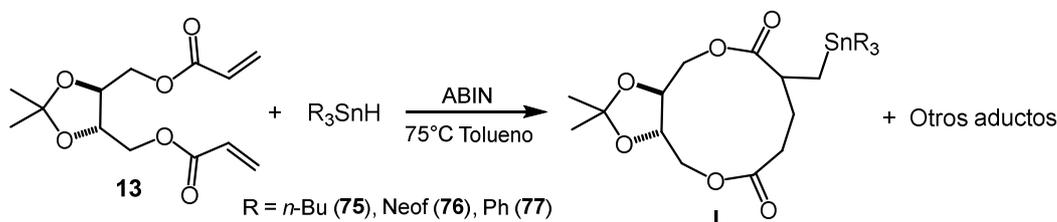


Figura 3.27. Plausible hidroestannación del diéster **13**.

Teniendo en cuenta nuestra experiencia previa, consideramos posible obtener macrólidos de 11 miembros del tipo **I**.

La adición del hidruro de tri-*n*-butilestaño (**75**) al diacrilato **13** se llevó a cabo bajo las condiciones radicalarias mencionadas anteriormente. Para los estudios iniciales se emplearon relaciones hidruro **75** / diéster **13** = 2.1:1.

Dado que en este caso la ciclohidroestannación tendría lugar con la creación de un nuevo centro estereogénico, esperábamos la formación de un número máximo de dos diastereómeros, esto es, la aparición de dos señales en el espectro de ¹¹⁹Sn-RMN. Sin

embargo, cuando realizamos el espectro de ^{119}Sn -RMN del producto bruto de reacción (Figura 3.28) se observó la formación de tres productos estannilados, apareciendo las señales correspondientes a los dos diastereómeros en mayor proporción (88%) a frecuencias mayores [-12.13 (51.04%) y -12.33 ppm (36.96%)] con respecto al producto minoritario [-6.67 ppm (12%)]. Es decir, una relación 4.25:3.08:1 entre los tres aductos. Estudios posteriores por espectroscopia ^1H - y ^{13}C -RMN nos permitieron establecer que las dos señales mayoritarias correspondían a los macrociclos **78ab** y la minoritaria al producto de doble adición **79**.

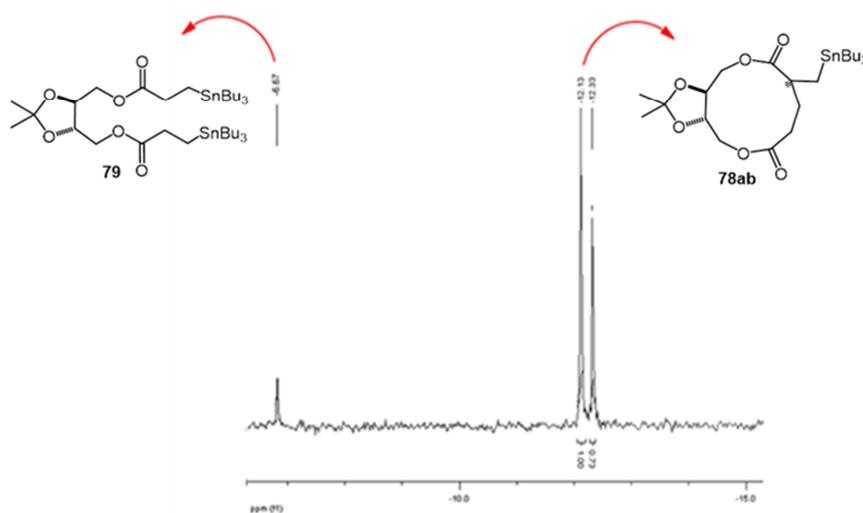


Figura 3.28. ^{119}Sn -RMN del crudo de reacción del diéster **13** con Bu_3SnH (**75**).

El compuesto de diadición **79** fue aislado por cromatografía en columna (silica gel 60) y su estructura fue determinada por espectroscopia de ^1H - y ^{13}C -RMN. Desafortunadamente, los dos diastereómeros cíclicos no pudieron ser separados puros por técnicas analíticas convencionales.

Este resultado marca la primera diferencia con los diacrilatos derivados del TADDOL.^{3a} Mientras que en todas las adiciones a dichos diésteres insaturados se observó únicamente la formación de productos de ciclohidroestannación, podemos apreciar que la eliminación de los dos grupos fenilo unidos a los C-6 y C-7 (Figura 3.26) de la estructura básica del TADDOL, como es el caso del diéster **13**, lleva a la formación no solamente de productos de ciclohidroestannación (**78ab**) sino también al producto de diadición **79**.

Así, mientras que para confirmar la formación de los macrociclos utilizamos las dos señales correspondientes a dos grupos $\text{C}=\text{O}$ (Figura 3.29, C-12 ubicado en β con respecto

al Sn, a campos menores, y el C-8 a campos mayores), en el caso del diéster diestannilado el análisis se hace en base a la aparición de la señal correspondiente al C=O que, por estar ubicado en β con respecto al Sn del grupo éster, presenta las señales satélite correspondientes a los acoplamientos $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$. En las Figuras 3.29 y 3.30 se muestran los espectros ^{13}C -RMN correspondientes a la mezcla de diastereómeros cíclicos **78ab** y al producto de diadición **79**, respectivamente.

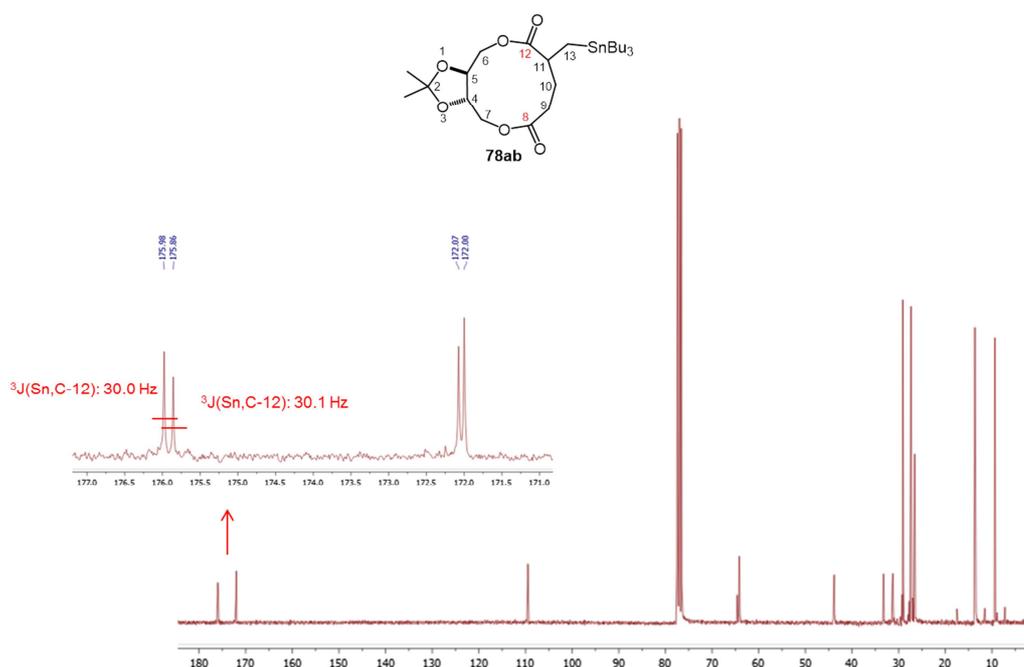


Figura 3.29. Mezcla de productos de macrociclación **78ab**.

En el espectro de la Figura 3.29, se pueden observar perfectamente diferenciadas las cuatro señales correspondientes a los dos grupos C=O de los grupos éster de cada diastereómero: el ubicado a campos bajos (C-12) y el segundo C=O posicionado a campos más altos (C-8). Las dos señales correspondientes a los carbonos carbonílicos (C-12), se encuentran a 175.98 y 175.86 ppm y sus constantes de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$ tienen valores de 30.0 y 30.1 Hz respectivamente.

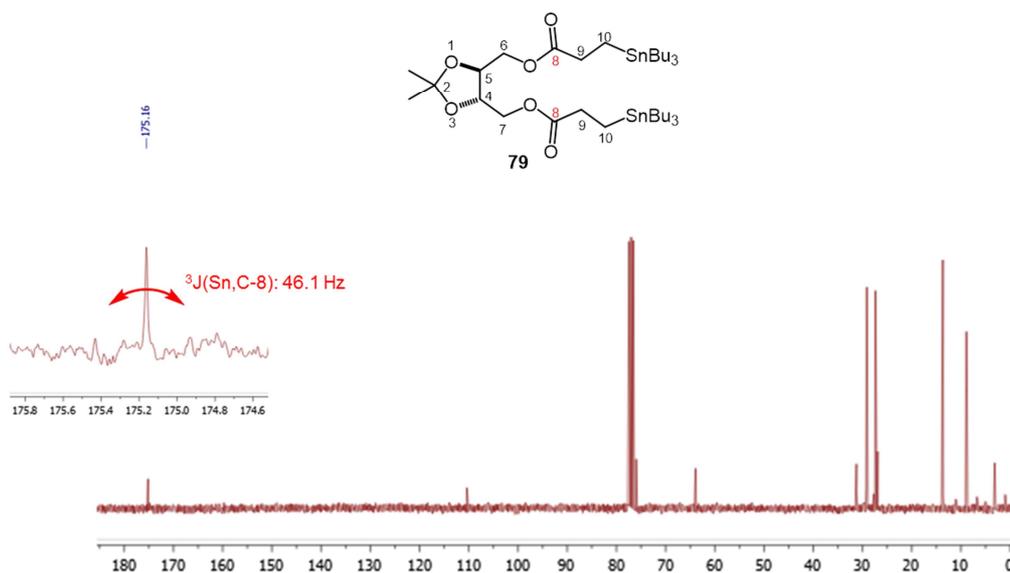


Figura 3.30. Espectro ^{13}C -RMN del producto de diadición **79**.

El espectro de la Figura 3.30 presenta una señal clave correspondiente a los carbonos carbonílicos (C-8) a 175.16 ppm cuya constante de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$ presenta un valor de 46.1 Hz. Estos datos concuerdan con la estructura propuesta para el compuesto **79** y son coincidentes con los datos extraídos de los espectros de masa y análisis elemental.

En el caso de la adición del hidruro de trineofilestaño (**76**) al diacrilato **13** usando una relación hidruro **76** / diéster **13** = 1.5:1, el espectro de ^{119}Sn -RMN (Figura 3.31) muestra la formación de tres compuestos organoestánicos: los dos macrociclos esperados (**80ab**) con resonancias a -42.75 y -43.07 ppm, y una tercera señal a -38.21 ppm.

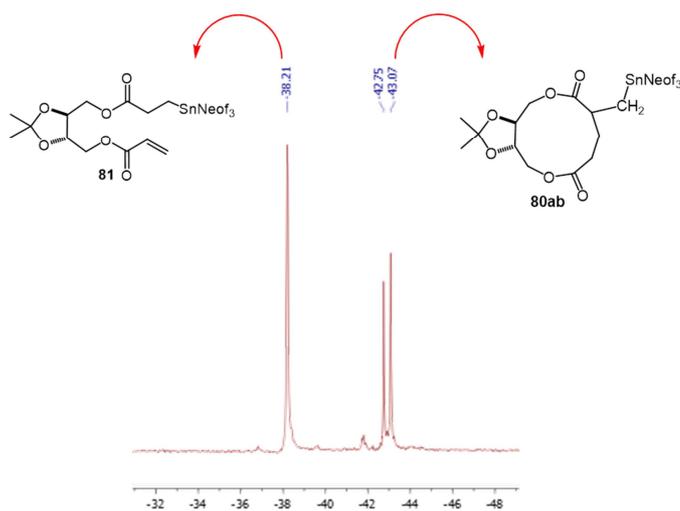


Figura 3.31. ^{119}Sn -RMN del crudo de reacción a partir del diéster **13** con Neof_3SnH (**76**)

Como se observa en el espectro de ^{119}Sn -RMN de la Figura 3.31, el aducto a -38.21 ppm se forma en mayor proporción que los ciclos **80ab**. No obstante ello y a pesar de numerosas cromatografías, sólo pudimos separar una pequeña fracción de un compuesto cuyo espectro de ^{13}C -RMN presenta dos grupos carbonilo. El carbonilo a campos menores (175.01 ppm) presenta las bandas satélites típicas de los acoplamientos $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$, no así el carbonilo ubicado a campos mayores. El desplazamiento químico de este último (165.71 ppm) es compatible con el de un $\text{C}=\text{O}$ conjugado con un doble enlace $\text{C}=\text{C}$. Finalmente, en el espectro de ^1H -RMN, Figura 3.32, se pueden observar las señales correspondientes a los protones vinílicos. La discusión anterior sugiere que la estructura **81** es la que corresponde a dicho compuesto.

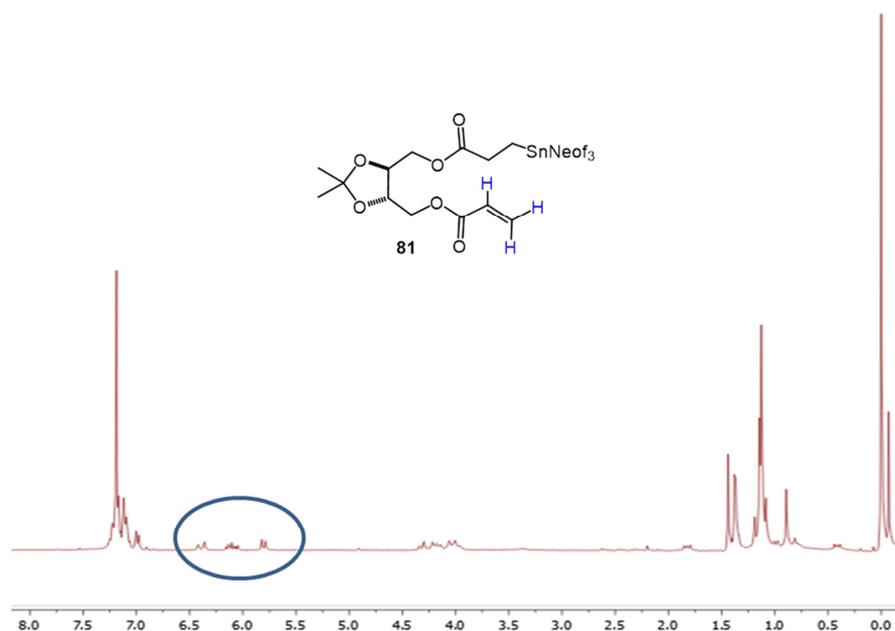


Figura 3.32. Espectro $^1\text{H-NMR}$ del producto de monoación **81**.

Por otra parte, de la cromatografía en columna (sílica gel) del producto bruto de reacción pudimos separar la mezcla de productos de ciclohidroestannación **80ab**, cuyo espectro de $^{13}\text{C-NMR}$ (Figura 3.33) permitió establecer la estructura de los macrociclos. Siguiendo el mismo razonamiento que el aplicado anteriormente fue posible determinar la estructura cíclica de los mismos debido a la presencia de dos pares de señales correspondientes a dos grupos C=O . El par ubicado a campos menores (175.58 y 175.38 ppm) presenta constantes de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$ de 22.5 y 22.1 Hz y el par de señales ubicadas a campos mayores corresponde al otro carbonilo del ciclo (C-8), respectivamente. En el mismo espectro de la Figura 3.33, se ha indicado otro par de señales diagnósticas para confirmar la estructura del ciclo. Las mismas se encuentran a 42.86 y 43.13 ppm y tienen constantes de acoplamiento $^2J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$ con valores de 14.7 y 15.8 Hz, respectivamente, las cuales corresponden al C-11 del macrociclo, esto es, el carbono del nuevo centro estereogénico.

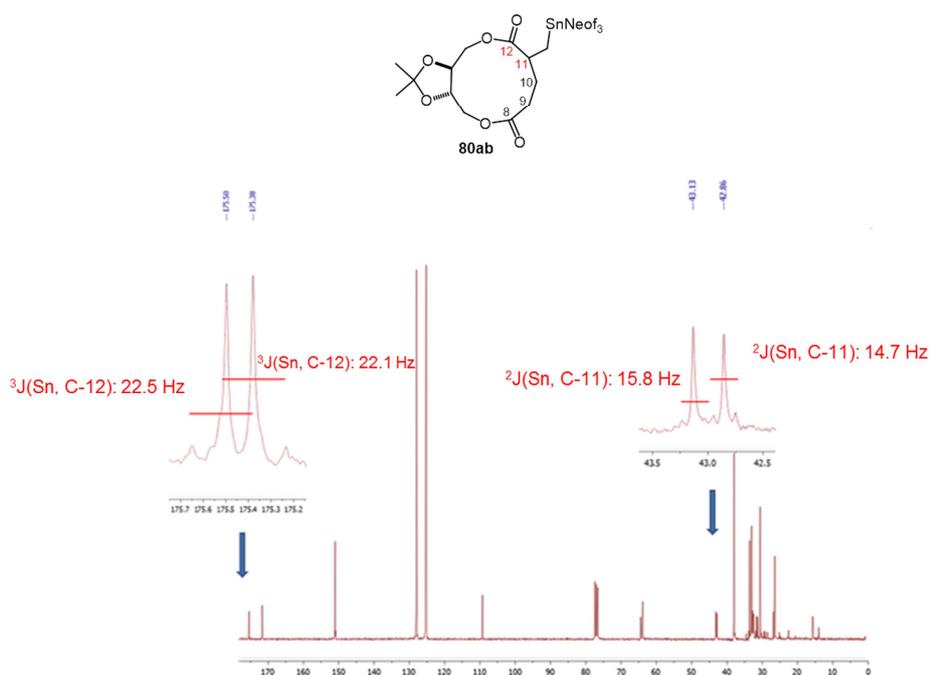


Figura 3.33. Espectro de ^{13}C -RMN de la mezcla de diastereoisómeros **80ab**.

Al realizar la adición del hidruro de trineofilestaño (**76**) al diacrilato **13** usando una relación hidruro **76** / diéster **13** = 2.1:1, el espectro de ^{119}Sn -RMN presentó un pico a -39.44 ppm indicando la formación de sólo un compuesto organoestánnico. El espectro de ^{13}C -RMN (ver **Capítulo 5**, espectro del compuesto **82**) indicó que la estructura del mismo correspondía a la del producto de diadición **82** (Figura 3.34) observándose la presencia de un solo grupo C=O con constante de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C}) = 17.2$ Hz.

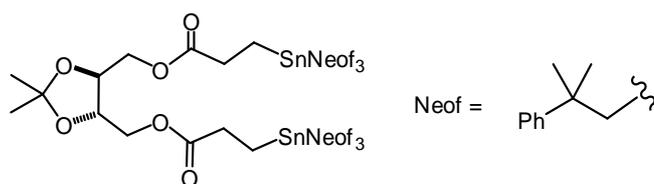


Figura 3.34. Producto de diadición **82**

La serie fue completada con la adición de hidruro de trifenilestaño (**77**) al diéster **13** usando una relación **77** / **13** = 2.1:1. El espectro de ^{119}Sn -RMN del producto bruto de esta reacción indicó la formación de sólo un compuesto organoestánnico con un desplazamiento químico de 98.84 ppm (Figura 3.35).

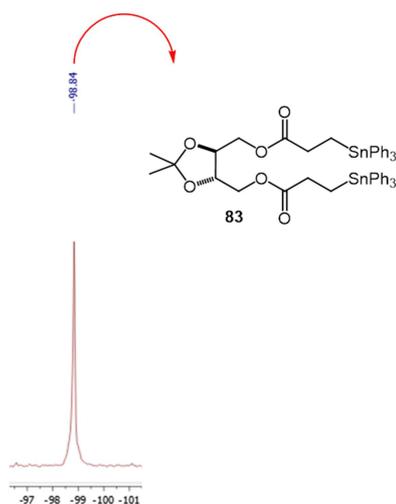


Figura 3.35. ^{119}Sn RMN del crudo de reacción del diéster **13** con Ph_3SnH (**77**).

Luego de la purificación cromatográfica, el espectro de ^{13}C -RMN demostró claramente que este compuesto era el producto de diadición **83** ya que presentaba sólo una señal de $\text{C}=\text{O}$ a 174.43 ppm con una constante de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C}) = 49.8$ Hz. El espectro de ^{13}C -RMN muestra un patrón muy similar al de la Figura 3.30 (producto de diadición **79**).

Es posible que la formación exclusiva del producto de diadición pudiera estar relacionado con la mayor reactividad del hidruro de trifenilestaño (**77**) con respecto a la de los hidruros de tri-*n*-butil- (**75**) y de trineofilestaño (**76**). Esta mayor reactividad se traduciría en un incremento en la velocidad de transferencia del hidrógeno al radical intermediario **I** (Figura 3.43) la cual en el caso del hidruro **77** superaría a la velocidad de ciclización intramolecular, formándose así en primer lugar el aducto de monoación (Figura 3.43, **IV**, R = Ph) el cual a través de la posterior adición radicalaria de otra molécula de hidruro de trifenilestaño (**77**) conduciría a la formación del diaducto **83**.

La segunda serie estudiada consistió en la adición de los hidruros triorganoestánicos **75-77** al dimetacrilato **14**. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la hidroestannación del diacrilato **13**, se utilizó una relación $\text{R}_3\text{SnH} / \mathbf{14} = 2.1:1$ en todos los casos.

El esquema general de las adiciones de los hidruros triorganoestánicos **75-77** al diéster **14** está ilustrado en la Figura 3.36.

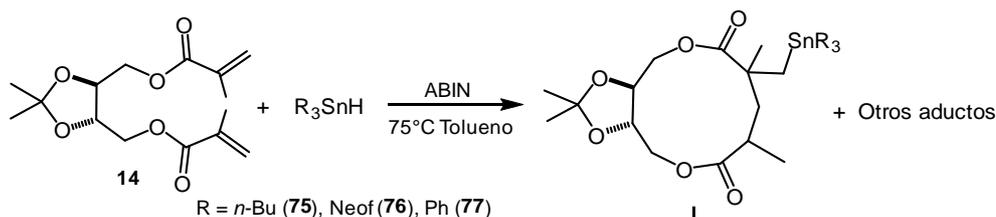


Figura 3.36. Reacciones de hidroestannación del diéster **14**.

En el espectro de ^{119}Sn -RMN del crudo de la reacción de hidroestannación del diéster insaturado **14** con el hidruro de tri-*n*-butilestaño (**75**) (Figura 3.37) se observó la formación tanto de los productos de ciclización **84ad** como de los productos de diadición **85ab**. En este caso, al contrario de lo observado en las anteriores hidroestannaciones, los productos de diadición **85ab** se formaron en mayor proporción que los de ciclización **84ad**.

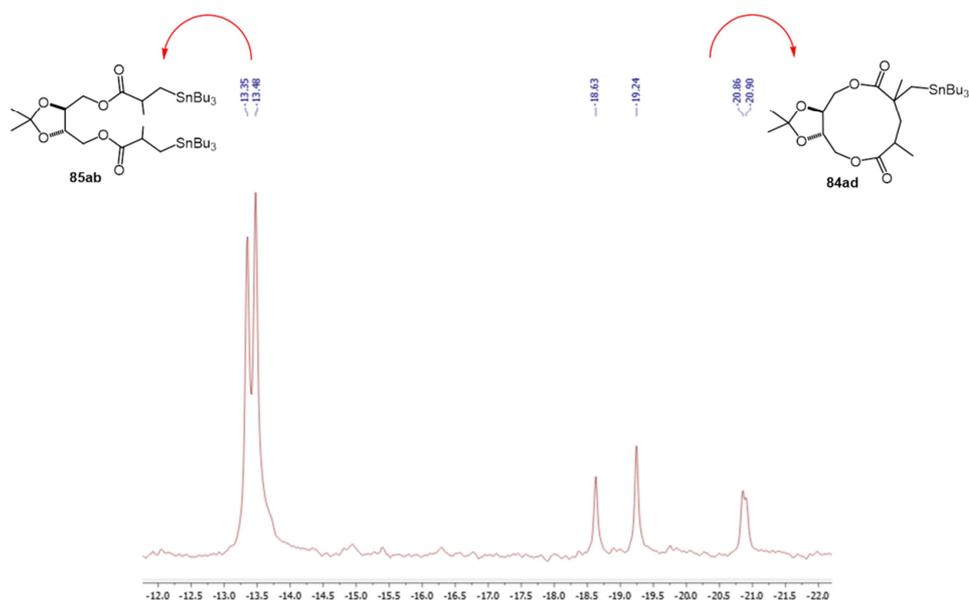


Figura 3.37. Espectro de ^{119}Sn -RMN del crudo de la adición de Bu_3SnH (**75**) al éster **14**.

En el espectro de la Figura 3.37 se observa la formación de los cuatro diastereómeros cíclicos **84ad** esperados como consecuencia de la creación de dos nuevos centros estereogénicos. La formación de tan sólo dos diastereómeros de diadición **85ab** se podría atribuir a la equivalencia de ambas cadenas alquílicas. Por cromatografía en columna (silica gel 60) del producto bruto de reacción, pudimos separar dos de los cuatro macrociclos diastereómeros (los formados en mayor proporción) a los que denominamos arbitrariamente **84ab** (espectro de ^{119}Sn -RMN, Figura 3.38)

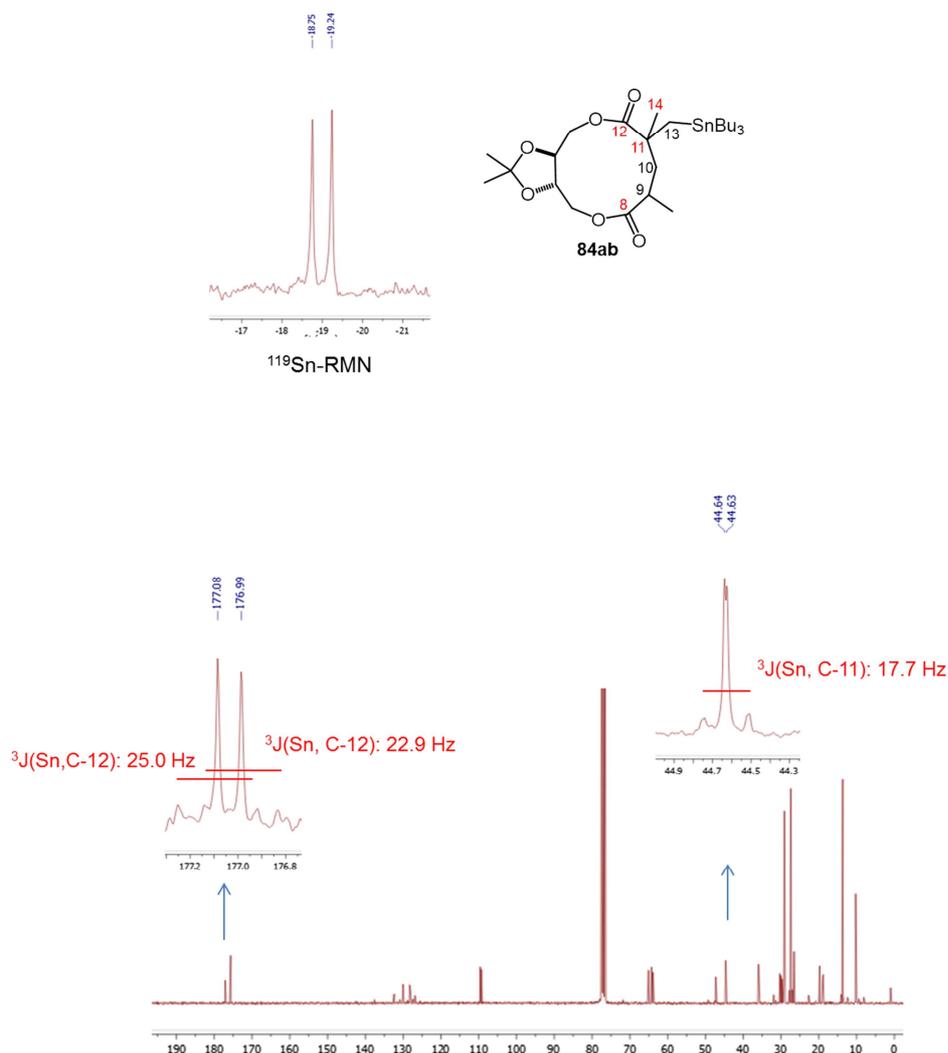


Figura 3.38. Espectro de ^{119}Sn -RMN y ^{13}C -RMN de la cromatografía: mezcla de macrociclos **84ab**.

El análisis del espectro de ^{13}C -RMN de esta mezcla (Figura 3.38) permitió establecer inequívocamente la estructura cíclica de los compuestos **84ab**.

Así, en el espectro de la Figura 3.38 podemos observar dos señales de grupo C=O a campos menores que presentan constantes de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$: a 177.08 (25.0 Hz) y 176.99 ppm (22.9 Hz). Las mismas corresponden al C-12 de estos ciclos. Hay una tercera señal a 175.79 ppm de mayor intensidad que correspondería a la superposición de los C=O (C-8) correspondientes a los dos diastereómeros. Por otra parte, a 44.64 y 44.63 ppm se encuentran dos señales que tienen la misma constante de acoplamiento $^2J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C}) = 17.7 \text{ Hz}$, correspondientes al carbono cuaternario producto del cierre del

anillo (C-11). Obviamente, estas señales no están presentes en el DEPT. Otras señales útiles para la elucidación estructural son las que aparecen a 47.26 y 47.32 ppm, las cuales presentan constantes de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C}) = 35.8$ y 36.8 Hz, y corresponden al grupo metilo unido al C-11.

En el caso del aducto de diadición **85ab**, el espectro de ^{13}C -RMN presenta a campos menores únicamente dos señales de C=O con constantes de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$ a 177.36 ppm (41.6 Hz) y 177.38 ppm (44.0 Hz) correspondientes al C=O de la cadena abierta de los dos diastereómeros (comparar con el espectro correspondiente al aducto de diadición **79**). Cabe mencionar que tampoco en este caso pudimos lograr la separación de los dos diastereómeros.

La adición de hidruro de trineofilestaño (**76**) al dimetacrilato **14** bajo las mismas condiciones de reacción condujo a la mezcla de los cuatro macrociclos diastereómeros posibles (creación de dos centros estereogénicos), sin detectarse productos de di- y monoación. En la Figura 3.40 se incluye el espectro de ^{119}Sn -RMN de la mezcla de diastereómeros.

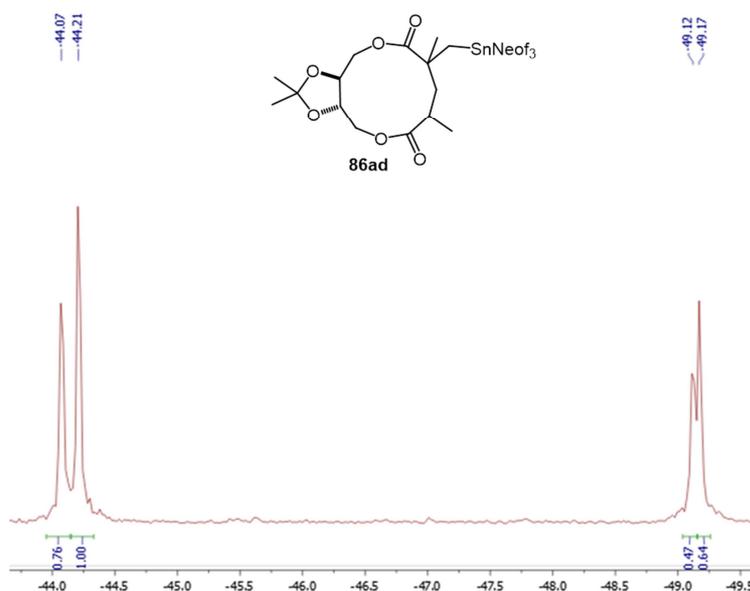


Figura 3.40. Espectro de ^{119}Sn -RMN de la cromatografía: mezcla de macrociclos **86ad**.

Estos estudios se completaron con la adición del hidruro de trifenilestaño (**77**) al diéster **14**. La hidroestannación de **14** con el hidruro **77** condujo a la formación predominante de los productos de diadición, los diastereómeros **87ad**, que a diferencia de la adición del hidruro **75** a **14**, no se evidencia simetría molecular en el producto de

diadición, detectándose los cuatro diastereómeros posibles. A partir del espectro de ^{119}Sn -RMN del producto crudo de reacción (Figura 3.41) pudimos establecer una relación entre productos de diadición (**87ad**) / macrociclización (**88ad**) = 10:1.

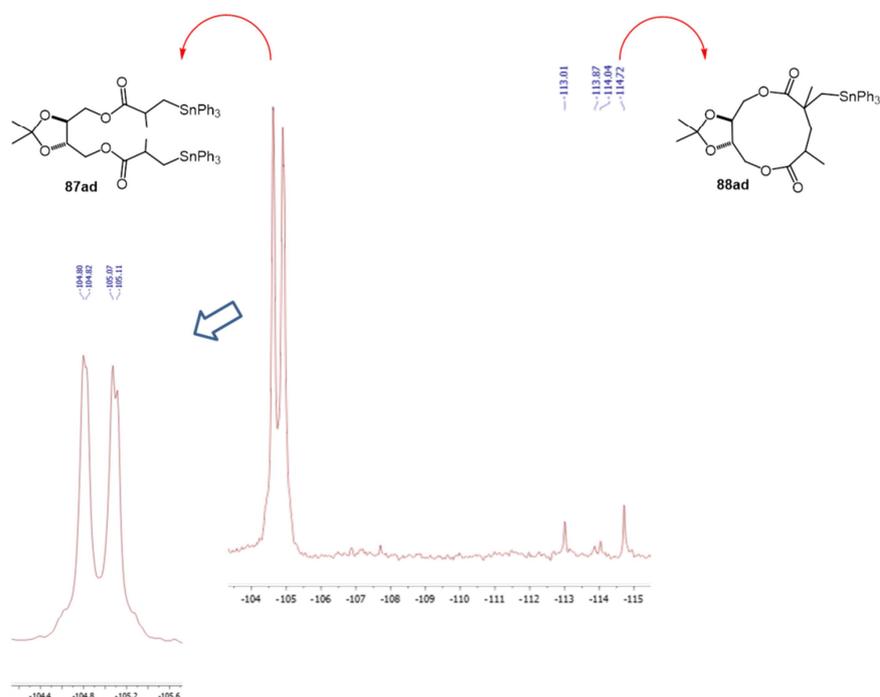
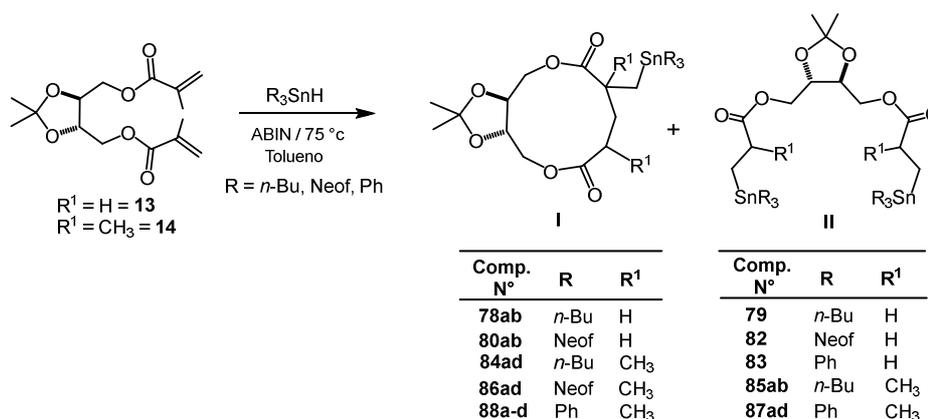


Figura 3.41. Espectro de ^{119}Sn -RMN del producto bruto de reacción **87ad** y **88ad**.

Debido a su baja proporción, no pudimos separar los macrociclos **88ad** de la mezcla. En cambio, sí pudimos separar del bruto de reacción la mezcla de productos correspondientes al aducto de diadición **87ad**. Su espectro de ^{13}C -RMN (Tabla 3.20 y **Capítulo 4**) demuestra claramente la estructura del mismo.

En la Tabla 3.18 se resumen los resultados obtenidos en las reacciones de los diésteres **13** y **14** con los hidruros de tri-*n*-butil- (**75**), trineofil- (**76**) y de trifenilestaño (**77**).

Tabla 3.18. Adición de los hidruros triorganoestánicos **75**, **76** y **77** a los diésteres **13** y **14**.



Diéster N°	R	Macrólido ^a (I)	¹¹⁹ Sn ^b (ppm)	D (%) ^c	Diadición ^a (II)	¹¹⁹ Sn ^b (ppm)	t (h)	Rend.(%) ^d (comp. N°)
13	<i>n</i> -Bu	88 % (78ab)	-12.13 -12.33	58 42	12% (79) ^e	-6.67	1	73 (78ab)
13	Neof	44 % (80ab)	-42.75 -43.07	52 48	56% (82)	-38.21	19	54 (80ab)
13	Ph	--	--	--	100% (83)	-98.84	1	41 (83)
14	<i>n</i> -Bu	34 % (84ad)	-18.63 -19.24 -20.86 -20.90	27 40 17 16	66% (85ab)	-13.35 -13.48	1	17 (84ab) ^f
14	Neof	100 % (86ad)	-44.07 -44.21 -49.12 -49.17	35 15 21 29	-	-	2	66 (86ad)
14	Ph	9 % (88ad)	-113.02 -113.38 -114.04 -114.72	31 12 13 44	91% (87ab)	-104.80 -104.82 -105.07 -105.11	2	50 (87ab)

^a Proporción del aducto cíclico y/o diadición en el crudo de reacción a partir del ¹¹⁹Sn-RMN. ^b En CDCl₃, con respecto a Me₄Sn. ^c D = % de diastereoisómero en la mezcla (a partir de los espectros de ¹¹⁹Sn-RMN). ^d Rendimiento de los aductos (macrólido o diadición) que fue posible aislar mayoritariamente de manera pura por cromatografía en columna. ^e Utilizando una relación hidruro **75** / éster **13** = 2.3 se obtuvo exclusivamente el diaducto **79**. ^f Se logró aislar como mezcla de dos diastereoisómeros.

En las Tablas 3.19-3.22 se resumen las características ¹H- y ¹³C-RMN de los compuestos obtenidos en esta sección. En las Tablas 3.19 y 3.20 están incluidas las

características espectroscópicas de los productos de diadición y en las Tablas 3.21 y 3.22 las de los macrodiólidos.

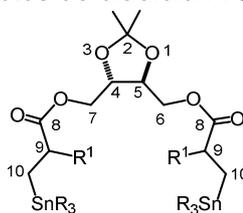
Tabla 3.19. Espectros ^1H -RMN de los productos de diadición **79**, **82**, **83**, **85ab** y **87ad**^a

Comp. N°	Desplazamientos químicos (δ , en ppm) ^a
79	0.76-0.84 (m, 28H); 1.17-1.29 (m, 17H); 1.35-1.43 (m, 18H); 2.36-2.48 (m, 5H); 3.97-4.26 (m, 6H).
82	0.40-0.45 (m, 3H); 0.88 (s, 12H, $^1J_{\text{Sn,H}}$: 48.3 Hz); 1.12 (s, 36H); 1.36-1.39 (m, 2H); 1.40 (2, 6H); 1.81-1.87 (m, 3H); 3.96-4.06 (m, 4H); 4.16-4.21 (m, 2H); 7.06-7.21 (m, 30H).
83	1.25 (s, 6H); 1.60 (t, 4H, $^3J_{\text{H,H}}$: 7.7 Hz); 2.63 (t, 4H, $^3J_{\text{H,H}}$: 7.3 Hz); 3.62-4.00 (m, 6H); 7.24-7.46 (m, 30H).
85ab	0.82 (t, 28H, $^3J_{\text{H,H}}$: 6.6 Hz); 1.12 (d, 8H); 1.19-1.26 (m, 20H); 1.36 (s, 12H); 2.58-2.74 (m, 1H); 3.99-4.27 (m, 8H).
87ad	1.41 (d, 6H); 1.49 (s, 6H); 1.74-1.97 (m, 4H); 3.06-3.07 (m, 2H); 3.72-4.25 (m, 6H); 7.47-7.70 (m, 30H).

^a En CDCl_3 ; la multiplicidad y los valores de las constantes de acoplamiento J en Hz se informan entre paréntesis.

Tabla 3.20. Espectros ^{13}C -RMN de los productos de diadición **79**, **82**, **83**, **85ab**, y **87ad**^a

Comp. N°	R	R ¹
79	<i>n</i> -Bu	H
82	Neof	H
83	Ph	H
85ab	<i>n</i> -Bu	CH_3
87ad	Ph	CH_3



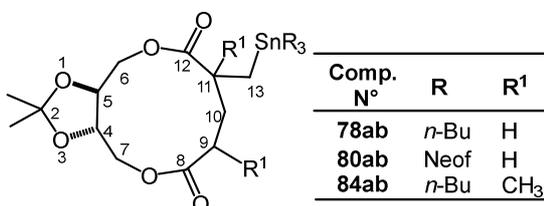
Comp. N°	R ¹	C(2)	C(4,5)	C(6,7)	C(8)	C(9)	C(10)
79^b	--	110.38	75.98	63.92	175.16 (46.1)	31.23 (14.2)	3.13 (278.7)
82^c	--	110.59	75.93	63.75	175.04 (17.2)	30.68 ^g	7.12 (245)
83^d	--	110.27	77.66	64.11	174.43 (49.8)	30.60 (20.4)	5.29 (391.1)
85ab^e	20.68 20.73	110.00	75.86 75.92	63.52 --	177.36 (41.7)	37.31 (15.5)	14.26 (236.7)
87ad^f	21.26 21.29	109.99 110.01 110.05	75.48 75.53 75.58	63.62 63.74 63.92 64.07	176.80 (33.1) 176.82 (35.1)	37.01 (17.1) 37.02 (14.5)	16.23 (391.5) 16.25 (390)

^a En CDCl₃; desplazamiento químico, ρ , en ppm con respecto a TMS; constantes de acoplamiento, ¹J(Sn,C) en Hz (entre paréntesis). ^b Otras señales: 8.89 (321.6); 13.68; 26.9 3; 27.36 (53.3); 29.13 (20.8). ^c Otras señales: 27.02; 30.68^a (319.9); 33.25 (36.1); 38.01 (18.0); 125.26; 125.52; 128.11; 151.19 (18.0). ^d Otras señales: 26.85; 128.42 (48.6); 128.86 (11.5); 136.97 (37.3); 138.40 (506.63). ^e Otras señales: 9.27 (322.5); 13.26; 26.84; 27.28 (53.0); 29.03 (19.9) ^f Otras señales: 21.26; 21.29; 26.87; 128.36 (47.8); 128.38 (48.0); 128.77; 128.80; 136.95 (36.0); 138.77 (504.5); 138.80 (501.2) ^g Superposición de señales.

Tabla 3.21. Espectros ¹H-RMN de los macrociclos **78ab**, **80ab** y **84ab**.^a

Comp. N°	Desplazamientos químicos (δ , en ppm) ^a
78ab	0.80-0.92 (m, 32H); 1.26-1.57 (m, 38H); 1.77-1.87 (m, 2H); 2.07-2.14 (m, 2H); 2.30-2.40 (m, 2H); 2.53-2.60 (m, 4H); 4.00-4.33 (m, 8H); 4.40 (d, 2H, ³ J _{H,H} : 3.6 Hz); 4.43 (d, 2H, ³ J _{H,H} : 3.6 Hz).
80ab	0.89-0.90 (m, 5H); 1.12-1.35 (m, 28H); 1.52-1.68 (m, 1H); 1.79-1.90 (m, 1H); 2.03-2.12 (m, 1H); 2.23-2.31 (m, 1H); 3.84-4.35 (m, 6H); 7.04-7.19 (m, 15H).
84ab	0.70-0.78 (m, 5H); 0.83 (t, 9H, ³ J _{H,H} : 7.0 Hz); 1.09-1.12 (m, 6H); 1.19-1.27 (m, 9H); 1.34 (s, 6H); 1.36-1.39 (m, 7H); 2.20-2.34 (m, 1H); 2.60-2.70 (m, 1H); 3.93-4.03 (m, 1H); 4.11-4.20 (m, 3H); 4.24 (dd, 1H, ² J _{H,H} : 10.5, 3.6 Hz); 4.30 (dd, 1H, ² J _{H,H} : 10.5, 3.6 Hz)

^a En CDCl₃; la multiplicidad y los valores de las constantes de acoplamiento *J* en Hz se informan entre paréntesis.

Tabla 3.22. Espectros ¹³C-RMN de los macrociclos **78ab**, **80ab** y **84ab**.^a


Comp. N°	C(4,5)	C(6,7)	C(8)	C(9)	C(10)	C(11)	C(12)	C(13)
78ab^b	76.96	64.16	172.00	33.22	31.24	43.81	175.86	13.44
	77.12	64.26	172.07	33.34	(17.9)	43.99	(30.1)	(264.9)
	77.31	64.61			31.37		175.98	
	77.54				(13.9)		(30.0)	
80ab^c	76.72	63.85	171.56	32.46	31.36	43.86	175.38	15.65
	76.95	63.95	171.69	32.73	(NO)	(14.7)	(14.7)	(284.5)
	77.16	64.45			31.60	43.13	175.58	15.17
	77.45				(26.28)	(15.8)	(22.5)	(264.4)
84ab^d	76.63	63.87	175.63	35.95	47.26	44.63	176.99	18.87
	76.96	64.28		36.02	(35.9)	(17.7)	(22.9)	(NO)
	77.40	64.32			47.32	44.64	177.08	19.02

77.51	65.07	(36.9)	(35.8)	(25.0)	(NO)
-------	-------	--------	--------	--------	------

^a En CDCl₃; desplazamiento químico, δ , en ppm con respecto a TMS; constantes de acoplamiento, ⁿJ(Sn,C) en Hz (entre paréntesis). ^b Otras señales: 9.36 (327.7); 13.65; 26.60; 27.35 (52.8); 29.10 (20.1); 109.48; 109.51. ^c Otras señales: 26.45; 26.50; 38.00 (19.3); 30.58 (308.7); 33.02 (34.0); 33.58 (38.5); 109.25; 109.27; 125.21; 125.35; 127.97 (54.9); 151.01 (17.1). ^d Otras señales: 10.18 (325.3); 10.25 (325.3); 13.67; 19.79; 19.92; 27.43 (57.7) 29.12 (19.72); 109.28; 109.59.

Con el objeto de evaluar si el proceso de adición radicalaria está controlado por el predominio de interacciones inter o intramoleculares, consideramos de interés llevar a cabo dos reacciones entre el diacrilato **13** y el hidruro de trineofilestaño (**76**) a diferentes concentraciones. En un primer caso, la reacción se llevó a cabo bajo las mismas condiciones pero en ausencia de solvente para determinar si se favorecía el proceso de ciclohidroestannación o el de diadición. El incremento de la concentración de los reactantes condujo exclusivamente al aducto de diadición **82**.

Posteriormente, estudiamos la misma reacción pero usando una mayor dilución. De este modo considerábamos posible favorecer la formación del producto de ciclización **80ab**, disminuyendo al mismo tiempo la formación del producto de diadición. Desafortunadamente, cuando se detectó la desaparición de la banda $\nu_{\text{Sn-H}}$ en el espectro IR, el análisis del espectro ¹¹⁹Sn-RMN del bruto de reacción indicó la formación exclusiva de productos organoestánicos de descomposición, fundamentalmente hexaneofildiestannano. Por otra parte, el espectro de ¹³C-RMN del producto crudo indicó que además del diestannano la mezcla contenía diéster **13** sin reaccionar.

En un intento por determinar si era posible aumentar la estereoselectividad de las reacciones de ciclohidroestannación y gobernar su curso, esto es, favorecer la formación de macrociclos o de productos de diadición, decidimos realizar las reacciones a baja temperatura. Para ello seleccionamos como iniciador radicalario trietilboro. Sin embargo, los intentos de ciclohidroestannación del diacrilato **13** con el hidruro de tri-*n*-butilestaño (**75**), en solución de tolueno 0.05M en presencia de Et₃B y a temperatura ambiente fueron infructuosos, recuperándose el diéster **13**.

Con el objeto de completar los estudios sobre la hidroestannación de diésteres insaturados derivados del diol **3**, se realizaron las reacciones de sus di-2-metil- (**15**) y di-2-fenil cinamatos (**16**) con los hidruros organoestánicos **75-77**, según el esquema de la Figura 3.42.

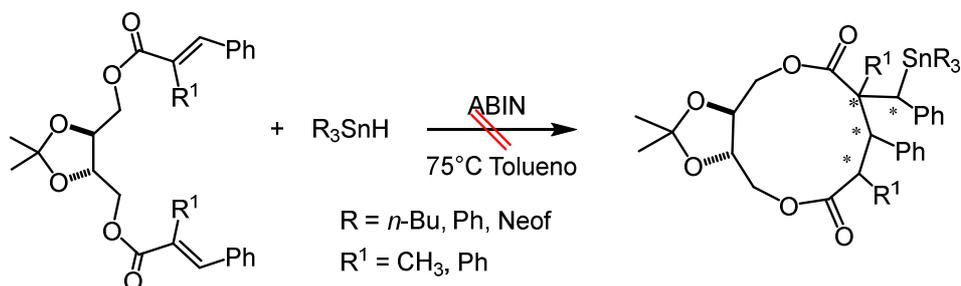


Figura 3.42. Propuesta de hidroestannación de los diésteres **15** y **16**.

En los estudios anteriores realizados con los diésteres insaturados del TADDOL, encontramos que de los tres hidruros solamente el hidruro de trifenilestaño (**77**) se adicionaba a los cinamatos.^{61a} En nuestro caso, según como se muestra en la Figura 3.42, ninguno de los hidruros se adicionó a los dicinamatos **15** y **16**, recuperándose en todos los casos los diésteres de partida.

El mecanismo general que explicaría la formación de los productos observados en las reacciones estudiadas, está desarrollado en la Figura 3.43.

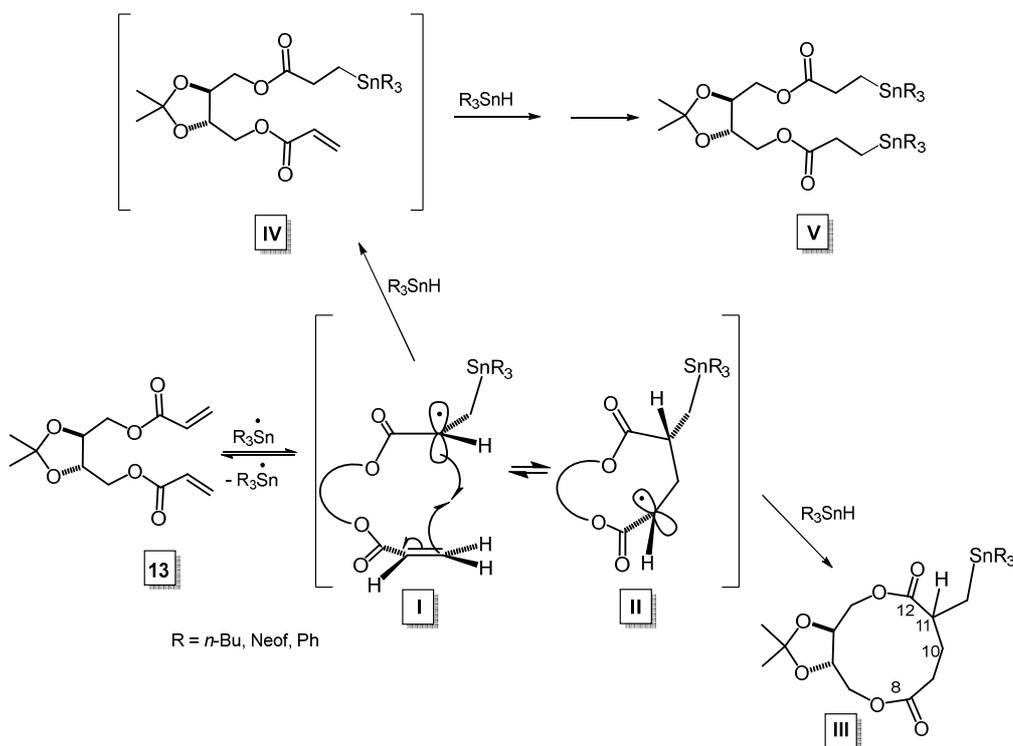


Figura 3.43. Mecanismo general de la adición de hidruros triorganoestánicos al éster **13**.

Del estudio de las reacciones de hidroestannación con los hidruros de tri-*n*-butil- (**75**), trineofil- (**76**) y trifenilestaño (**77**) a los diésteres insaturados **13** y **14** derivados del diol primario **3**, llevadas a cabo a 75°C en tolueno usando ABIN como iniciador, podemos obtener en principio las siguientes conclusiones.

Mientras que la hidroestannación de los correspondientes diacrilatos derivados del TADDOL conduce en todos los casos a los productos de ciclohidroestannación, en las adiciones estudiadas con este modelo de sustrato sólo en el caso de la hidroestannación del dimetacrilato **14** con hidruro de trineofilestaño (**76**) da lugar, exclusivamente, al macrociclo **86ad**. Las restantes adiciones conducen a mezclas de productos de ciclización y de diadición, en general con predominio de estos últimos e inclusive en un caso, la hidroestannación del éster **13** con hidruro de trifenilestaño (**77**), condujo a la formación exclusiva del producto de diadición **83**. Estos resultados indican una marcada disminución de la diastereoselectividad en la hidroestannación de los diésteres **13** y **14** con respecto a los diésteres del TADDOL, sumado al escaso control por parte del sustrato. En relación con este último punto, cabe hacer notar la baja diastereoselectividad lograda en la mezcla de los productos de ciclización obtenidos a partir de los diésteres **13** y **14** en comparación con la obtenida en la hidroestannación de los diésteres análogos del TADDOL.

Por otra parte, los rendimientos en productos puros de las reacciones con los derivados del TADDOL, fue en casi todos los casos superior a los obtenidos con los diésteres **13** y **14**, independientemente de la naturaleza de estos últimos (sean ciclos o diaductos).

Todas estas diferencias están indudablemente relacionadas con los sustituyentes, tanto en los grupos éster como en los carbonos C-6 y C-7 del TADDOL (**8**) (grupos fenilo), estos últimos reemplazados por átomos de hidrógeno en el caso de los derivados del diol **3**. Este resultado confirma diversas publicaciones relacionadas con el incremento de la estereoselectividad por acción del denominado efecto Thorpe-Ingold, también llamado efecto *gem*-dialquilo o *gem*-diarilo.²³ En nuestro caso, la desaparición de los dos grupos arilo presentes en los diésteres del TADDOL disminuye notablemente la diastereoselectividad reduciéndola a la ejercida por el auxiliar inductor derivado del diol primario **3**. Es decir, con este modelo de sustrato se ha empobrecido el control de la estereoselectividad del proceso radicalario.

²³ a) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1915**, 107, 1080. b) Jung, M. E.; Pizzi, G. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 1735.

En cuanto al efecto de los sustituyentes unidos a los grupos éster, el mismo se reduciría al efecto estérico y a la estabilización de los radicales intermedios (tipo I en la Figura 3.43 con el H unido al carbono radicalario reemplazado por un CH₃) ejercido por dichos grupos. Un ejemplo muy claro de esto es la reacción del hidruro de trineofilestaño (**76**) con los diésteres insaturados **13** y **14**. En la Tabla 3.18 se puede observar que mientras que la adición del hidruro **76** al éster **13** rinde sólo un 44% de producto de ciclohidroestannación, la adición al éster **14** conduce a la formación cuantitativa del correspondiente macrociclo. Esto indica que el impedimento estérico causado por el grupo metilo y la mayor estabilidad del radical alquílico intermedio (3°) formado (I, Figura 3.43) da tiempo al radical alquílico intermedio para que se adicione a la otra cadena insaturada o, lo que es lo mismo, para que la velocidad de adición del radical alquílico supere a la más lenta transferencia de H del hidruro **76** al radical alquílico intermedio.

Estas reacciones también dependen de la concentración del hidruro y de su reactividad. Así, utilizando relaciones **75** / diéster **13** mayor a 2 se logró la obtención exclusiva del producto de diadición **79**, lo cual indica visiblemente que en el caso del diéster **13** los productos son dependientes de la concentración del hidruro **75**, al contrario de lo observado en la adición del mismo hidruro al diéster análogo del TADDOL que conduce exclusivamente al producto de ciclización en un rango de relaciones muy amplio (relaciones hidruro / diéster = 1.5 a 5).⁵⁸ En cuanto a la reactividad de los hidruros, entendida en este caso como facilidad de transferencia del átomo de hidrógeno, su orden es **77** > **75** > **76**.²⁴ Esto se ve reflejado en la facilidad de formación de los productos de diadición en la Tabla 3.18. En el caso de la adición del hidruro de tri-*n*-butilestaño (**75**) al diacrilato **13** se debe tener en cuenta la formación exclusiva del diaducto al pasar a una relación **75** / diéster **13** = 2.2:1 y 2.3:1 informada al inicio de este párrafo.

También la mayor flexibilidad de las cadenas de los diésteres al carecer de los grupos fenilo permitiría que los dobles enlaces C=C pudieran reaccionar de manera independiente facilitando así la diadición. En la Figura 3.44 se encuentra la representación 3D del dimetacrilato **14** en la cual se puede apreciar la distancia entre las cadenas del diéster.

²⁴ Faraoni, M. B.; Doderer, V. I.; Koll, L. C.; Zúñiga, A. E.; Mitchell, T. N.; Podestá, J. C. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1085.

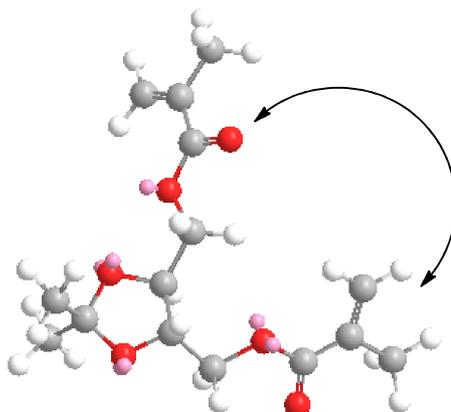


Figura 3.44. Representación 3D del diacrilato **13** derivado del diol **3**.

3.4.2. Hidroestannación de los diésteres **21-24** derivados del (4*S*,5*S*)-(6*R*,7*R*)-difeníl-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (**6**)

Al diol (4*S*,5*S*)-(6*R*,7*R*)-difeníl-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (**6**) se lo puede considerar derivado del TADDOL (**8**) por reemplazo de uno de los dos fenilos unidos a los C-6 y C-7 por un átomo de hidrógeno. En la Figura 3.45 están representadas las estructuras del diol **6** y de los diésteres insaturados **21-24** derivados del mismo que fueron utilizados en nuestros estudios.

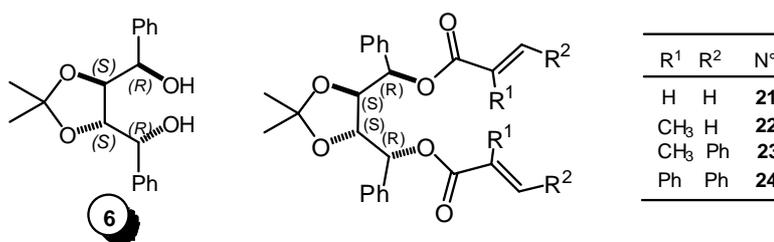


Figura 3.45. Estructuras del diol secundario **6** y de los diésteres **21-24**.

Las reacciones se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones favorables para el mecanismo radicalario utilizadas en los estudios anteriores, esto es, tolueno (seco), ABIN, argón, a 75°C y usando una relación hidruro / diéster = 2.1:1.

Los espectros de ¹¹⁹Sn-RMN (Figura 3.46) indican que las adiciones del hidruro de tri-*n*-butilestaño (**75**) tanto al diacrilato **21** como al dimetacrilato **22** conducen en ambos casos a los correspondientes productos de diadición **89** y **93ad**.

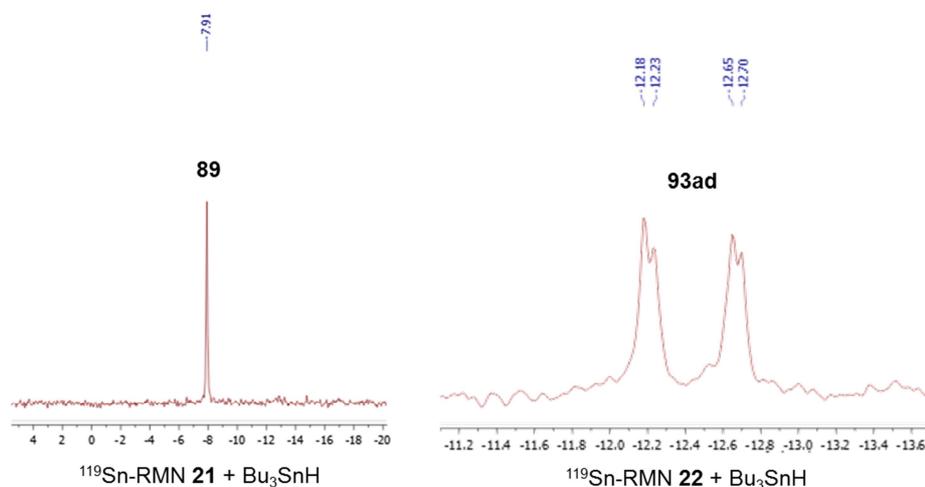


Figura 3.46. ^{119}Sn -RMN de los productos de la adición de Bu_3SnH **89** y **93ab**

Estos espectros demuestran la existencia de tan solo un compuesto organoestánico en el primer caso y de cuatro diastereómeros en el segundo. Posteriormente, los espectros de ^{13}C -RMN permitieron deducir las estructuras de los aductos **89** y **93ad**. Estas reacciones están representadas en la Figura 3.47.

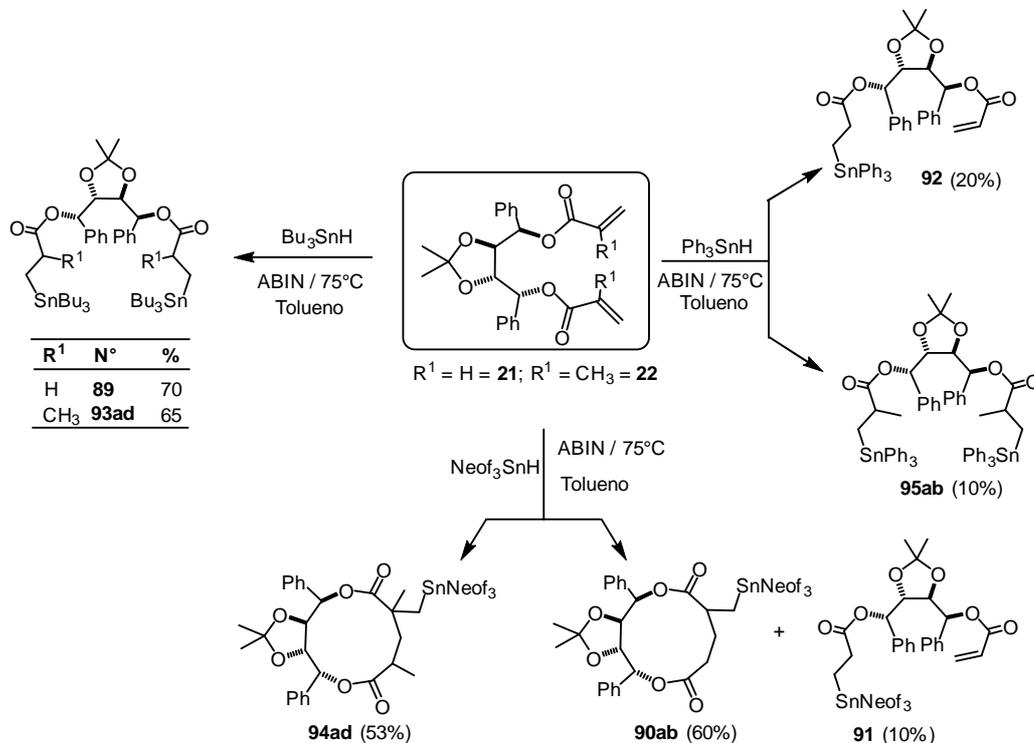


Figura 3.47. Hidroestannación de los diésteres **21** y **22** con los hidruros **75-77**.

En dicha Figura también vemos que las hidroestannaciones con hidruro de trineofilestaño (**76**) son las únicas que permiten obtener los ciclos **90ab** y **94ad** con rendimientos entre moderado y buenos. Cabe mencionar que trabajando con diferentes relaciones de Neof_3SnH (**76**) / **21**, se comprobó que la reacción de adición radicalaria no sólo conduce a la formación de productos de ciclohidroestannación sino también a la formación del aducto de monoación correspondiente, no observándose formación de aductos de diadición. Los espectros de ^{119}Sn -RMN de los macrociclos indican que los mismos en realidad son mezclas de dos **90ab** y cuatro **94ad** diastereómeros. El resultado incluido en la Figura 3.47 corresponde a la relación hidruro **76** / diacrilato **21** = 1.5:1 y el espectro de ^{119}Sn -RMN correspondiente a la misma está incluido en la Figura 3.48 (izquierda); el de la derecha es el correspondiente a la adición del hidruro **76** al dimetacrilato **22**.

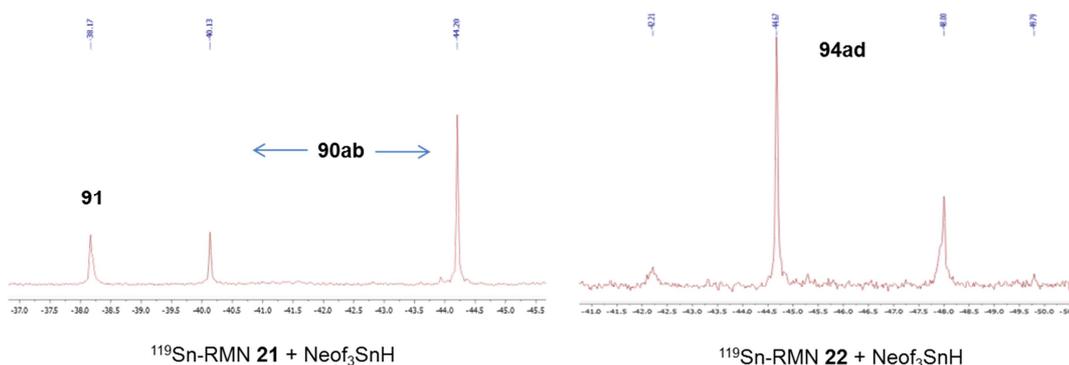


Figura 3.48. ^{119}Sn -RMN de los productos de la adición de Neof_3SnH (**76**) a los diésteres **21** (izquierda) y **22** (derecha), ciclos **90ab** y **94ad** respectivamente.

Las adiciones del hidruro de trifenilestaño (**77**) a los mismos diésteres siguieron un patrón diferente. Con el diacrilato **21** sólo pudimos separar un 20% de producto de monoación **92** y con el dimetacrilato **22** también obtuvimos sólo un 10% del producto de diadición **95ab**. Estas últimas adiciones requieren un párrafo aparte. Como mencionáramos anteriormente, el hidruro **77** es el más reactivo de los tres hidruros utilizados en estos estudios. Sin embargo, la desaparición en el espectro IR de la banda $\nu_{\text{Sn-H}}$ del hidruro, indicadora del final de la reacción, requirió largos tiempos: 12 h para la reacción con el diéster **21** y 5 h con el dimetacrilato **22**. Los espectros de ^{119}Sn -RMN (Figura 3.49) de los productos brutos de estas reacciones muestran la formación de una gran cantidad de

productos de descomposición del hidruro de trifenilestaño (**77**) entre los cuales pudimos identificar tetrafenilestaño y hexafenildiestannano

La obtención de los productos de descomposición se puede explicar teniendo en cuenta que los prolongados tiempos de calentamiento a 75°C pueden llevar a la descomposición térmica del hidruro **77**.²⁵ El análisis de los espectros de ¹³C- y ¹H-RMN de los productos de reacción permitió determinar en el bruto de ambas reacciones, además de los productos de descomposición del hidruro, la existencia de los diésteres de partida **21** y **22** y la formación de pequeñas cantidades de los productos de mono- **92** y diadición **95ab**, respectivamente. Las estructuras de estos últimos fueron confirmadas por los espectros de ¹³C- y ¹H-RMN de mezclas de compuestos enriquecidas en **92** y **95ab** separadas por cromatografía en columna. Cabe hacer notar que el hexafenildiestannano (Ph₆Sn₂) es eluído junto con los aductos lo cual nos impidió obtenerlos puros. Por otra parte, los bajos rendimientos de aductos pueden atribuirse a que la descomposición térmica del hidruro **77** disminuye de tal modo la concentración del mismo que sólo alcanza para formar únicamente los productos de mono- **92** y una baja proporción del aducto de diadición **95ab**.

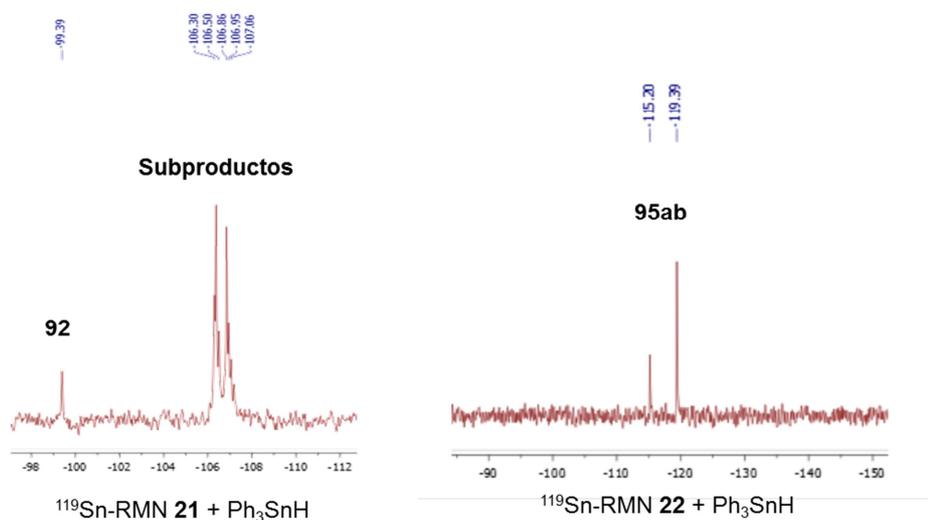
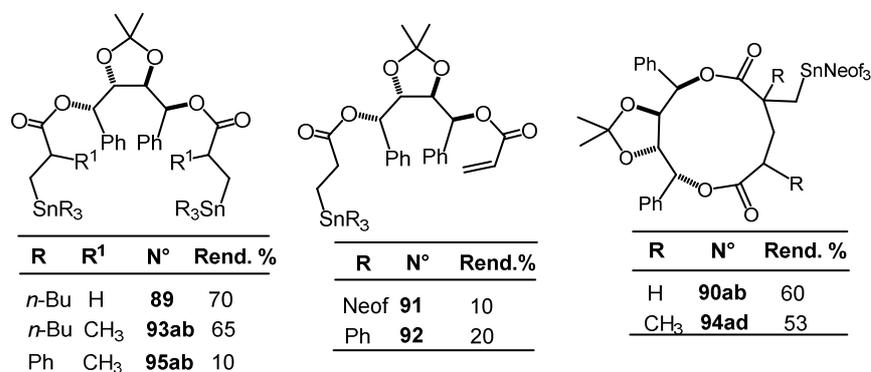


Figura 3.49. ¹¹⁹Sn-RMN de los aductos provenientes de la adición de Ph₃SnH (**77**) a los diésteres **21** (izquierda) y **22** (derecha).

Los resultados obtenidos en las adiciones de los hidruros de tri-*n*-butil- (**75**), trineofil- (**76**) y trifenilestaño (**77**) a los diésteres **21** y **22**, están resumidos en la Tabla 3.23.

²⁵ A. Davies, Organotin Chemistry, VCH, Weinheim, Germany, 2004.

Tabla 3.23. Adición de los hidruros triorganoestánnicos **75- 77** a los diésteres **21** y **22**.


R ¹	R	¹¹⁹ Sn ^a (ppm)	D (%) ^b	t (h)	Rend. (%) ^c (N°aducto)
H	<i>n</i> -Bu	-7.92	100	3	70 (89)
H	Neof	-40.23 -44.32	26 74	12	60 (90ab)
H	Ph	-99.40	100	12	20 (92)
CH ₃	<i>n</i> -Bu	-12.18 -12.23 -12.65 -12.70	23 30 23 24	3	65 (93ad)
CH ₃	Neof	-42.19 -44.68 -47.99 -49.79	11 55 32 2	12	53 (94ab) ^d
CH ₃	Ph ^e	-115.20 119.39	- 72	5	10 (95ab)

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ , en ppm con respecto a Me₄Sn; una relación hidruro / diéster = 2.1, excepto cuando se indica otra. ^b Porcentaje de diastereoisómeros en la mezcla. ^c En los casos en donde se obtuvo mezcla de aductos, se reportan los rendimientos del producto mayoritario. ^d Rendimiento correspondiente a dos diastereoisómeros aislados. ^e No se lograron resolver las señales de manera de poder observar los cuatro diastereoisómeros de los aductos de diadición.

En las Tablas 3.24-3.27 se resumen los espectros de ¹H- y ¹³C-RMN de los nuevos compuestos obtenidos.

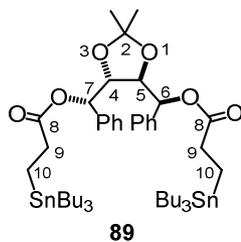
Tabla 3.24. Espectro ¹H-RMN del compuesto **89**.^a

Comp. N°	Desplazamientos químicos (δ , en ppm) ^a
89	0.73 (t, 12H, ³ J _{H,H} : 8.2 Hz); 0.80 (t, 18H, ³ J _{H,H} : 7.1 Hz); 1.14-1.26

(m, 16H); 1.36-1.38 (m, 10H); 1.42 (s, 6H); 2.33-2.53 (m, 4H); 3.92-3.95 (m, 4H); 4.27 (t, 2H); 5.45 (d, 2H); 6.99-7.21 (m, 10H).

^a En CDCl₃; la multiplicidad y los valores de las constantes de acoplamiento *J* en Hz (se informan entre paréntesis).

Tabla 3.25. Espectros ¹³C-RMN del compuesto **89**.^a



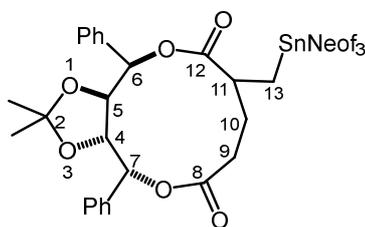
Comp. N ^o	C(4,5)	C(6,7)	C(8)	C(9)	C(10)
89^b	79.63 81.42	73.28 75.90	174.31 (54.6)	31.52 (14.9)	3.05 (289.0)

^a En CDCl₃; desplazamiento químico, δ , en ppm con respecto al pico central del CDCl₃; constantes de acoplamiento, ⁿ*J*(Sn,C) en Hz (entre paréntesis).^b Otras señales: 8.83 (326.3); 13.66; 27.26; 27.31 (53.7); 27.74; 29.09 (19.9); 110.78; 126.39; 127.43; 127.96; 128.43; 128.57; 136.64; 140.26.

Tabla 3.26. Espectro ¹H-RMN del compuesto **90ab**.^a

Comp. N ^o	Desplazamientos químicos (δ , en ppm) ^a
90ab	0.51-0.52 (m, 6H); 0.86-0.98 (m, 12H); 1.14-1.19 (m, 20H); 1.88-2.07 (m, 1H); 2.25-2.61 (m, 2H); 4.74-4.92 (m, 2H); 5.93-6.02 (m, 2H); 7.11-7.40 (m, 25H)

^a En CDCl₃; la multiplicidad y los valores de las constantes de acoplamiento *J* en Hz (se informan entre paréntesis).

Tabla 3.27. Espectro ^{13}C -RMN del compuesto **90ab**.^a

Comp. N°	C(8)	C(11)	C(12)	C(13)
90ab ^b	171.23	43.57	175.14	14.46
	171.94	(15.5)	(22.5)	(ND)
		43.92	176.42	
		(15.7)	(17.0)	

^a En CDCl_3 ; desplazamiento químico, δ , en ppm con respecto a TMS; constantes de acoplamiento, $^nJ(\text{Sn},\text{C})$ en Hz (entre paréntesis).^b Otras señales 14.21; 17.10; 22.58; 26.86 (12.1); 30.58; 30.86 (318.8); 32.91 (33.5); 34.15 (40.0); 34.80; 38.17; 38.22 (17.1); 73.57; 73.74; 74.66; 75.32; 75.61; 111.30; 111.34; 125.49; 125.57; 127.80; 128.00; 128.18; 128.80; 128.99; 134.81; 151.15 (16.9); 151.32 (16.6).

De los estudios realizados sobre las reacciones de hidroestannación de los diésteres **21** y **22** incluidos en la Figura 3.47 y en la Tabla 3.23, podemos extraer las siguientes conclusiones. La introducción de un grupo fenilo en los carbonos C-6 y C-7 tiene influencia tanto sobre la estructura como sobre la estereoselectividad con la que se obtienen los productos. Esto último es notable en los casos en los que se formaron los ciclos **90ab** y **94ad** especialmente si se la compara con la diastereoselectividad observada en los ciclos formados a partir de los diésteres **13** y **14**. También es notable el efecto que tiene sobre la naturaleza de los productos el tipo de hidruro organoestánico utilizado. Así, de los tres hidruros utilizados (**75**, **76** y **77**), únicamente el hidruro de trineofilestaño (**76**), el menos reactivo, conduce a la formación de macrociclos con rendimientos aceptables. El hidruro de tri-*n*-butilestaño (**75**), más reactivo que el anterior, conduce exclusivamente a la formación de productos de diadición tanto con el diacrilato **21** como con el dimetacrilato **22** con rendimientos buenos. El más reactivo de los tres hidruros, el hidruro de trifenilestaño (**77**), sólo conduce a productos de monoaddición con el diéster **21** y de diadición con el metacrilato **22**, en ambos casos en muy bajo rendimiento debido a la descomposición térmica del hidruro. En general, con este diseño estructural de los diésteres se logra un bajo control del sustrato sobre el curso estereoselectivo del proceso con respecto a las ciclohidroestannaciones de los diésteres insaturados derivados del TADDOL.

3.4.3. Hidroestannación de diésteres derivados de los dioles **3** y **6** con clorohidruros organoestánicos

Para completar los estudios anteriores y teniendo en cuenta los exitosos resultados informados en la sección 3.3.1., consideramos de interés llevar a cabo un estudio para determinar la posibilidad de realizar ciclohidroestannaciones de diésteres insaturados derivados de los dioles **3** y **6** con los clorohidruros de di-*n*-butil- (**54**) y difenilestaño (**56**).

Los clorohidruros R_2SnClH ($R = n\text{-Bu}$ y Ph), fueron generados *in situ* mezclando los correspondientes dicloruros y dihidruros de diorganoestánico en cantidades equimoleculares a temperatura ambiente. Al igual que en la sección 3.3.1., las reacciones se llevaron a cabo usando dos métodos:

Método I: La mezcla del clorohidruro (**54** o **56**) y el diéster α,β -insaturado en agitación en tolueno seco y bajo atmósfera inerte, fue irradiada hasta total reacción del sustrato a temperatura ambiente.

Método II: La mezcla en agitación del clorohidruro (**54** o **56**), azobis(isobutironitrilo) como iniciador radicalario, y el diéster α,β -insaturado en tolueno seco y bajo atmósfera inerte, fue dejada hasta total reacción del sustrato a temperatura ambiente.

Los métodos utilizados tanto para determinar las condiciones óptimas de reacción como la purificación de los productos, fueron descritos anteriormente (sección 3.3.1). Los estudios preliminares demostraron que ambos métodos de generación de radicales llevan a mezclas con la misma composición de productos. Por ello, teniendo en cuenta que las reacciones irradiadas son más rápidas y que requieren una relación R_2SnClH / diéster menor que las iniciadas por ABIN a temperatura ambiente, el **Método I** fue el utilizado en todos los estudios.

En la parte superior de la Figura 3.50 se resumen los resultados obtenidos en la hidroestannación del diacrilato **13** y en la inferior la del dimetacrilato **14** con los clorohidruros **54** y **56**.

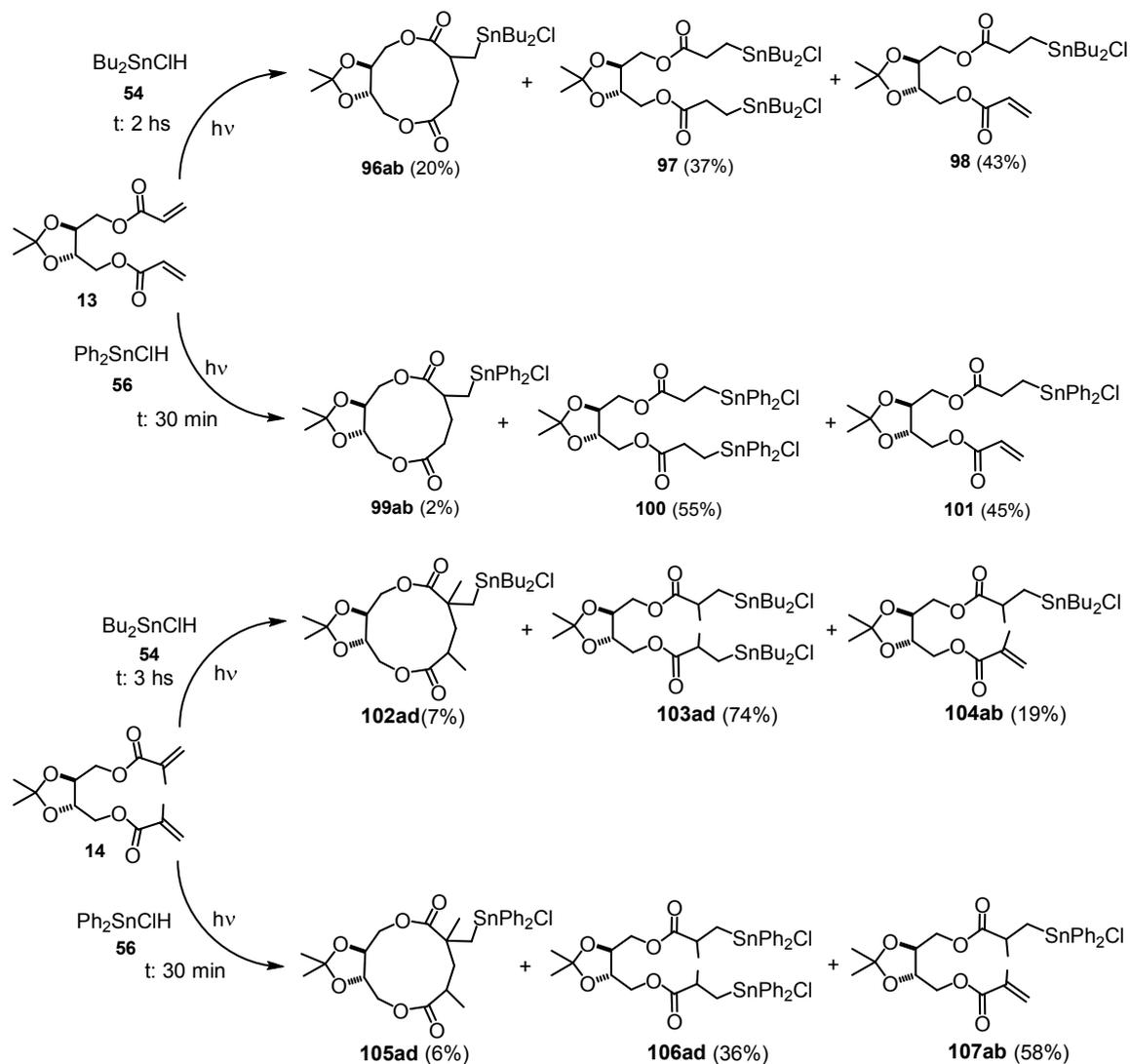


Figura 3.50. Hidroestannación de los diésteres **13** y **14** con los clorohidruros **54** y **56**.

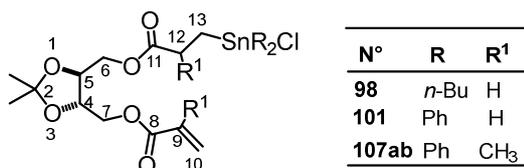
En la Figura 3.50 se puede observar que en la adición de los hidruros **54** y **56** a ambos sustratos se forman todos los productos posibles: los de ciclohidroestannación, de diadición y de monadición. En todos los casos, los aductos de ciclohidroestannación fueron los formados en menor proporción.

Los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN de los compuestos de la Figura 3.50 que pudieron ser aislados, se encuentran resumidos en la Tablas 3.28-3.31.

Tabla 3.28. Características ^1H -RMN de los productos de monoación **98**, **101** y **107ab**.

Comp. N°	Desplazamientos químicos (δ , en ppm) ^a
98	0.84 (t, 6H, $^3J_{\text{H,H}}$: 6.8 Hz); 1.20-1.36 (m, 18H); 1.52-1.63 (m, 2H); 2.76 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}}$: 7.0 Hz, $^1J_{\text{Sn,H}}$: 99 Hz); 4.01-4.35 (m, 6H); 5.83 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$: 10.4, 1.2 Hz); 6.09 (dd, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$: 17.2, 10.4 Hz); 6.39 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$: 17.3, 1.2 Hz).
101	1.26 (s, 3H); 1.30 (s, 3H); 1.67 (t, 2H, $^3J_{\text{H,H}}$: 7.0 Hz); 1.78 (s, 3H); 3.92-4.38 (m, 6H); 5.71 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$: 10.1 Hz); 5.99 (dd, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$: 16.9, 10.0 Hz); 6.30 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$: 17.1 Hz); 7.27-7.71 (m, 10H).
107ab	1.19 (d, 3H); 1.28 (s, 3H); 1.30-1.31 (m, 3H); 1.47-1.55 (m, 1H); 1.82 (s, 3H); 1.86-1.94 (m, 1H); 3.00-3.08 (m, 1H); 3.95-4.41 (m, 6H); 5.46-5.47 (m, 1H); 6.02 (s, 1H); 7.27-7.76 (m, 10H).

^a En CDCl_3 ; los valores de las constantes de acoplamiento J en Hz (entre paréntesis).

Tabla 3.29. Características ^{13}C -RMN de los productos de monoación **98**, **101** y **107ab**.


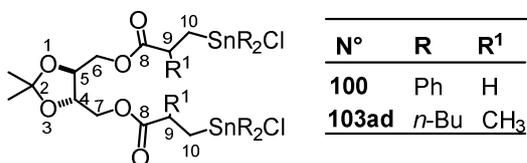
Comp. N°	C(4,5)	C(6,7)	C(8)	C(9)	C(10)	C(11)	C(12)	C(13)
98^a	75.91	63.94 65.81	165.75	127.93	132.21	180.38 (25.4)	30.12 (26.9)	11.93 (401.7)
101^b	75.26 75.35	65.98 63.40	165.38	127.38	131.68	180.89 (39.1)	29.57 (33.9)	13.20 (523.5)
107ab^c	75.19 75.23 75.42 75.61	63.49 63.54 65.76 65.86	166.68 166.69	135.46	126.34	183.26 (33.4)	36.72 (32.4)	23.77 (512.8)

Otras señales: ^a 13.77; 18.93 (431.8); 26.80 (75.8); 27.02; 28.05 (27.6); 30.12 (26.9); 30.48; 110.75. ^b 26.66; 110.36; 128.36 (67.4); 129.33; 135.87 (48.9); 140.29; 140.37. ^c 18.14; 20.10 (42.1); 26.76; 110.26; 128.36 (63.8); 128.42 (65.4); 129.31 (13.8); 135.83 (40.4); 135.86 (46.4); 140.59; 140.71; 140.92; 140.98.

Tabla 3.30. Características ^1H -RMN de los productos de diadición **100** y **103ad**.

Comp. N°	Desplazamientos químicos (δ , en ppm) ^a
100	1.23 (s, 6H); 1.65 (t, 4H, $^3J_{\text{H,H}}$: 6.9 Hz); 2.73 (t, 4H, $^3J_{\text{H,H}}$: 7.6 Hz); 3.83-4.24 (m, 6H); 7.27-7.70 (m, 20H).
103ad	0.84 (t, 12H, $^3J_{\text{H,H}}$: 7.5 Hz); 1.17-1.31 (m, 24H); 1.35 (s, 6H); 1.50-1.57 (m, 10H); 2.93-3.00 (m, 2 H); 4.01-4.33 (m, 6H).

^a En CDCl_3 ; la multiplicidad y los valores de las constantes de acoplamiento J en Hz se informan entre paréntesis.

Tabla 3.31. Características ^{13}C -RMN de los productos de diadición **100** y **103ad**.


Comp. N°	C(4,5)	C(6,7)	C(8)	C(9)	C(10)
100 ^a	74.91	65.71	180.70 (41.2)	29.61 (34.2)	13.19 (524.9)
103ad ^b	75.08	65.01	182.47	36.93	18.41
	75.10	65.23	(16.4)	36.99	19.62
	75.17	65.27	182.49		
	75.20		(16.9)		

Otras señales: ^a 26.66; 110.73; 128.48 (65.4); 129.50 (13.1); 135.89 (47.4); 140.24; 140.30. ^b 20.63 (35.8); 22.17; 26.67 (77.9); 26.83; 27.88 (27.4); 110.63; 110.64; 110.67.

En la Figura 3.51 se incluyen los espectros de ^{119}Sn -RMN de los productos brutos de la hidroestannación del diacrilato **13** con Bu_2SnClH (**54**), espectro de la izquierda, y Ph_2SnClH (**56**), espectro de la derecha.

En el espectro de ^{119}Sn -RMN de la derecha (Figura 3.51), podemos observar cuatro señales: dos correspondientes a la mezcla de macrociclos **99ab**, una al producto de diadición **100** y la otra al de monoación **101**.

Si bien en todas las reacciones se formaron mezclas complejas de productos, a partir de fracciones cromatográficas enriquecidas pudimos establecer, en algunos casos, sus estructuras por espectroscopia de RMN.

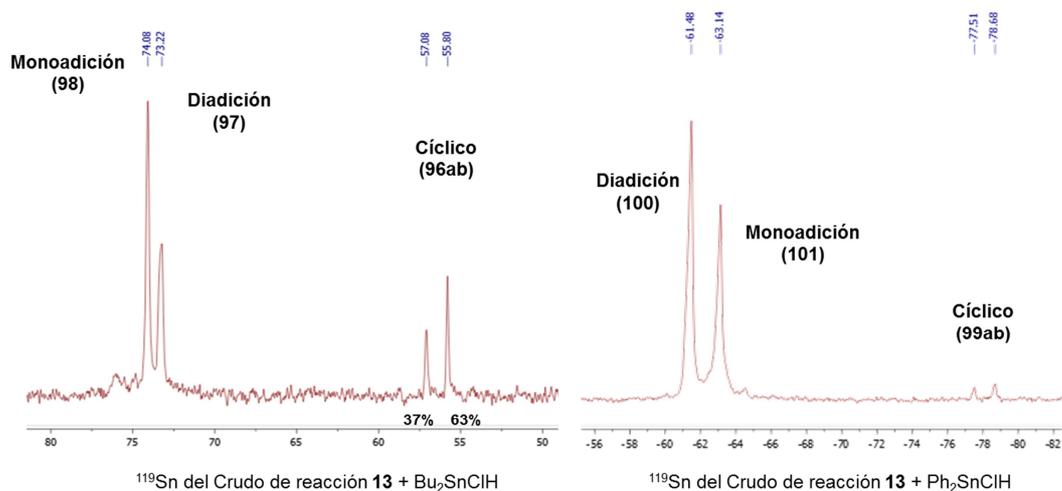


Figura 3.51. Espectros de ^{119}Sn -RMN de los crudos de reacción a partir del diéster **13**.

En una de las fracciones de la cromatografía del bruto de la hidroestannación de **13** con el clorohidruro **56**, el espectro de ^{119}Sn -RMN mostró una señal mayoritaria a -63.13 ppm correspondiente al producto de monoadición **101**. El espectro de ^{13}C -RMN de esta fracción está incluido en la Figura 3.52.

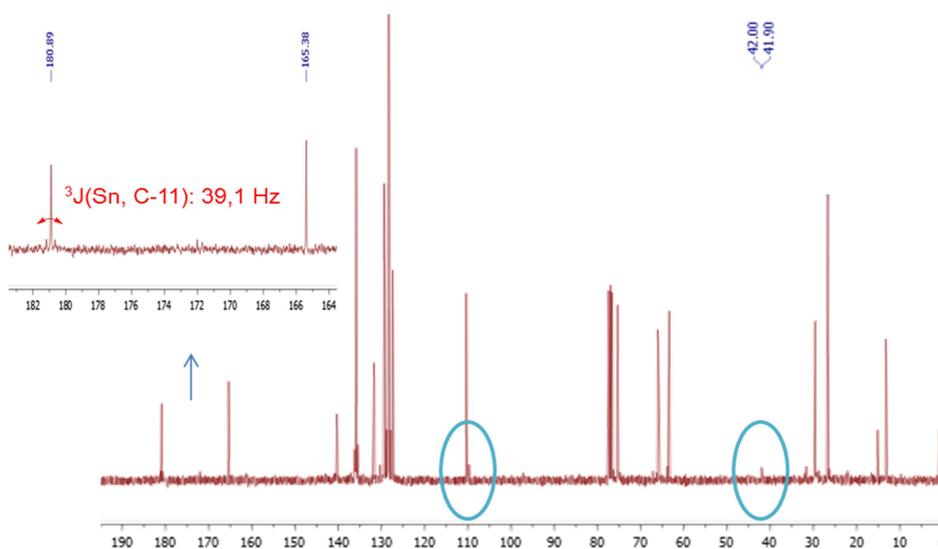


Figura 3.52. Espectro de ^{13}C -RMN del producto de monoadición **101**.

En este espectro se ven dos señales de grupos carbonilo: la que se encuentra a campos menores, 180.89 ppm, tiene una constante de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C}) = 39.1$ Hz. La segunda, a 165.38 ppm, es compatible con un carbonilo de éster conjugado con un

doble enlace C=C. Este compuesto está impurificado con el macrodiólido **99ab** como lo indica una pequeña señal en la zona del C-2 y, especialmente, las pequeñas señales a 41.90 y 42.00 ppm características de los carbonos C-11 del producto del cierre del anillo.

En otra de las fracciones obtenidas en la purificación cromatográfica se pudo identificar al producto de diadición **100**. En la Figura 3.53 están incluidos los espectros de ^{13}C - y ^1H -RMN correspondientes a esta fracción.

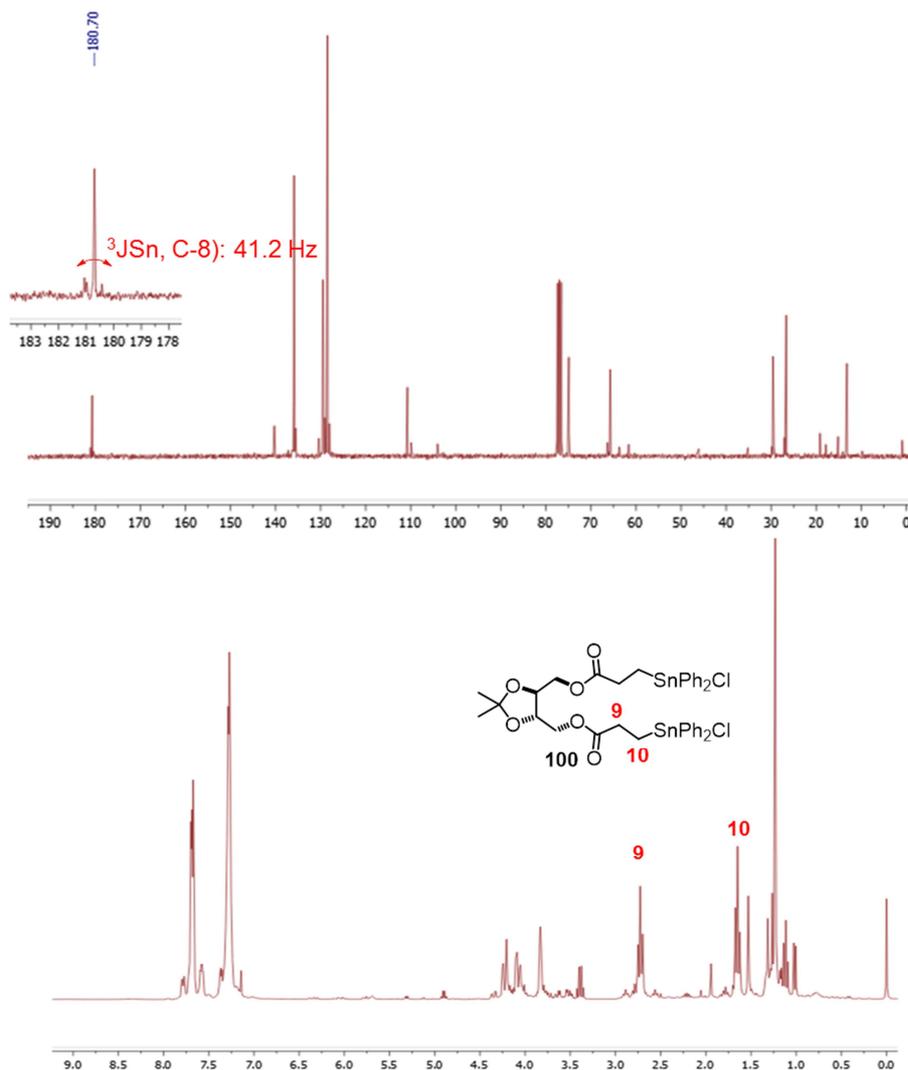


Figura 3.53. Espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN del producto de diadición **100**.

En el espectro de ^{13}C -RMN, parte superior de la Figura, se puede ver la señal correspondiente a sólo un grupo carbonilo a 180.70 ppm, acoplado con el átomo de estaño

$^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C}) = 41.2$ Hz, lo cual indica claramente que se trata del producto de diadición. Por otra parte, en el espectro de ^1H -RMN (parte inferior de la Figura 3.53) se pueden ver dos tripletes con desplazamientos químicos a 1.65 ppm y 2.63 ppm que corresponden a los metilenos de los carbonos C-9 y C-10. Todo lo anterior confirma la estructura **100** para el producto de diadición.

La existencia de los productos de ciclización de di- y monoación incluidos en los esquemas de la Figura 3.50, fue confirmada a través de estudios similares. Sin embargo, sólo en el caso de la hidroestannación del diacrilato **13** con el clorohidruro de di-*n*-butilestano (**54**) pudimos aislar puro el producto de monoación **98**. En la Figura 3.54 se incluyen los espectros de ^{13}C -RMN y el DEPT correspondiente que ayudaron en la determinación estructural del mismo.

En el espectro de ^{13}C -RMN de la parte superior de la Figura 3.54 se pueden ver varias señales testigo que confirman la estructura del compuesto **98**. El indicio más significativo lo constituye la presencia de dos señales correspondientes a grupos C=O: una a 180.38 ppm que tiene una constante de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C}=\text{O}) = 26.5$ Hz (carbono C-11), y la otra a 165.75 ppm correspondiente a un C=O conjugado con el doble enlace C=C (carbono C-8). El DEPT (parte inferior de la Figura 3.54) indica que la señal observada a 132.21 ppm es una señal par, es decir, la correspondiente al carbono C-10 del doble enlace C=C.

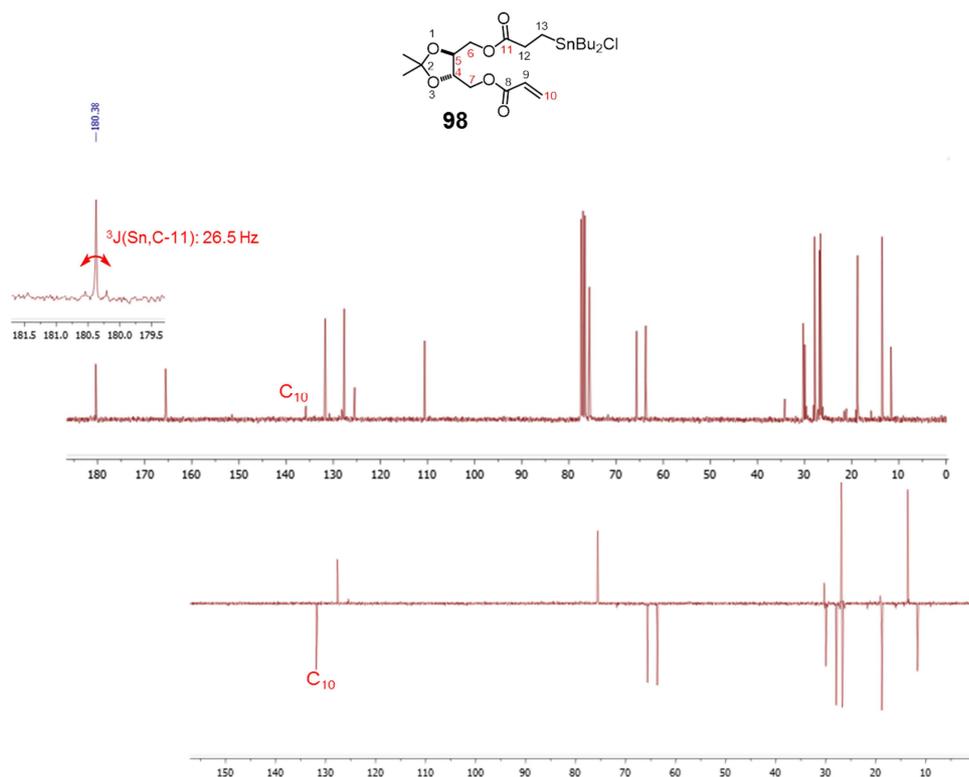


Figura 3.54. Espectro de ^{13}C -RMN y DEPT correspondientes al producto de monoación **98**.

En todos los casos la separación cromatográfica de los aductos de las hidroestannaciones resultó muy dificultosa. Si a lo anterior agregamos que los macrociclos derivados de las ciclohidroestannaciones de los diésteres insaturados **13** y **14** con los clorohidruros **54** y **56** fueron obtenidos en todos los casos con rendimientos muy bajos, es fácil explicar que ninguno de los macrociclos estannilados haya podido ser aislado puro. Por otra parte, las diastereoselectividades observadas en la formación de los macrociclos fueron muy bajas a pesar de trabajar con los clorohidruros.

Las hidroestannaciones del dimetacrilato **14** con los clorohidruros de di-*n*-butil- (**54**) y difenilestaño (**56**) siguieron un patrón similar a las del diacrilato **13** (Figura 3.50). Los espectros de ^{119}Sn -RMN de los productos brutos de estas reacciones están incluidos en la Figura 3.55.

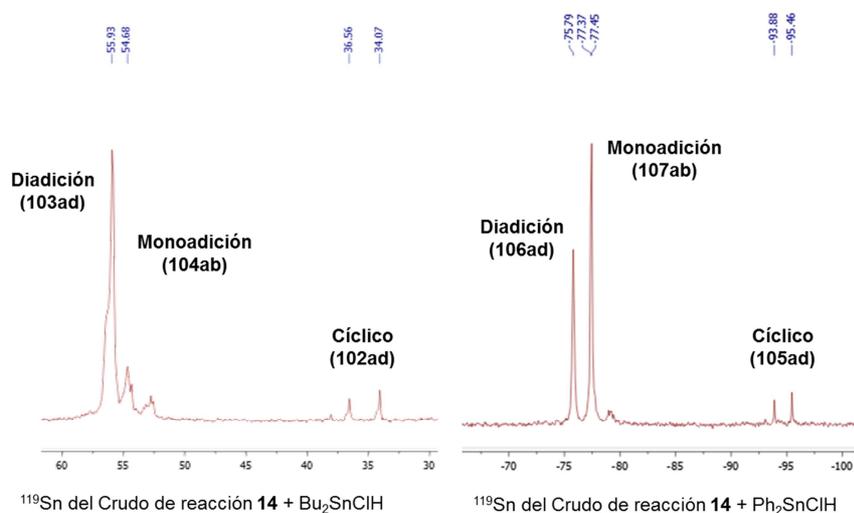


Figura 3.55. Espectros de ^{119}Sn -RMN correspondientes a la hidroestannación del dimetacrilato **14** con los clorohidruros **54** (izquierda) y **56** (derecha).

Si bien la hidroestannación del dimetacrilato **14** debería conducir a un máximo de cuatro macrociclos diastereómeros, en la Figura 3.55 se puede ver que tanto la adición del clorohidruro **54** (espectro de la izquierda) como del **56** (espectro de la derecha) conducen, aparentemente, a la formación de sólo dos estereoisómeros. No obstante ello, en el espectro de ^{13}C -RMN de una de las fracciones cromatográficas logramos observar las señales correspondientes a las cuatro macrolactonas posibles.

Teniendo en cuenta las bajas selectividades obtenidas, intentamos llevar a cabo las reacciones bajo condiciones radicalarias a baja temperatura para determinar si podíamos mejorar la estereoselectividad. Se estudió la hidroestannación del diacrilato **13** con clorohidruro de difenilestaño (**56**) a -78°C , utilizando como iniciador radicalario trietilboro (solución 1 M en hexano). En el esquema de la Figura 3.56 se resume este estudio.

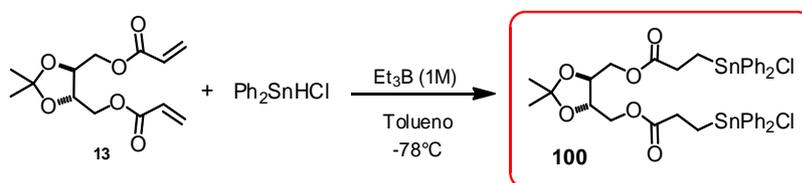


Figura 3.56. Hidroestannación del diacrilato **13** con el clorohidruro **56** a -78°C .

Bajo estas condiciones de reacción se formó exclusivamente el aducto de diadición **100** en rendimiento cuantitativo.

Usando la misma metodología y bajo las mismas condiciones de reacción, se estudió la hidroestannación del diacrilato **21** y el dimetacrilato **22** con Bu_2SnClH y Ph_2SnClH . En la Figura 3.57 se resumen los resultados obtenidos en estas reacciones.

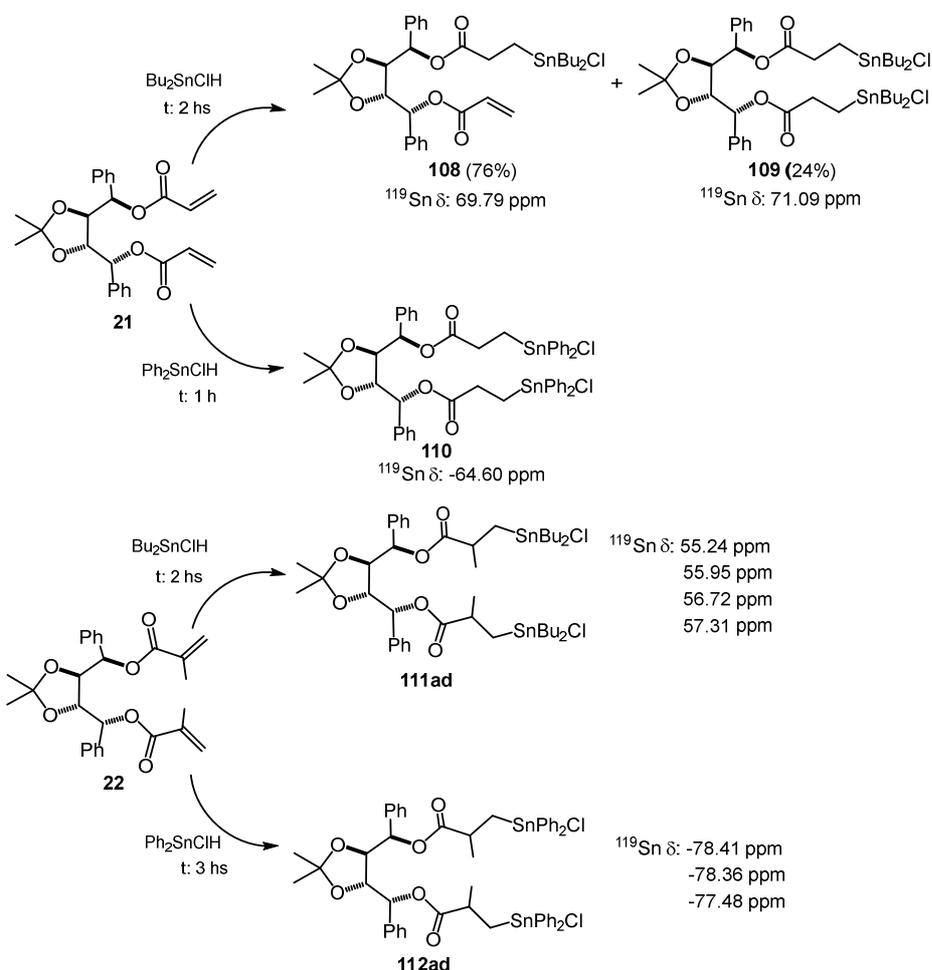


Figura 3.57. Hidroestannación del diacrilato **21** y el dimetacrilato **22** con los R_2SnClH **54** y **56**.

En la Figura 3.57 se puede ver que las hidroestannaciones conducen a productos de diadición, y que en sólo uno de los cuatro casos estudiados el diaducto está mezclado con el producto de monoación. Si bien los diésteres **21** y **22** conservan unidades fenilalcoximetilo y los clorohidruros diorganoestánnicos son muy reactivos, en estos casos no se detecta la formación de las macrolactonas productos de la ciclohidroestannación. En la Figura 3.58 están incluidos los espectros de ^{119}Sn -RMN correspondientes a los productos de estas reacciones.

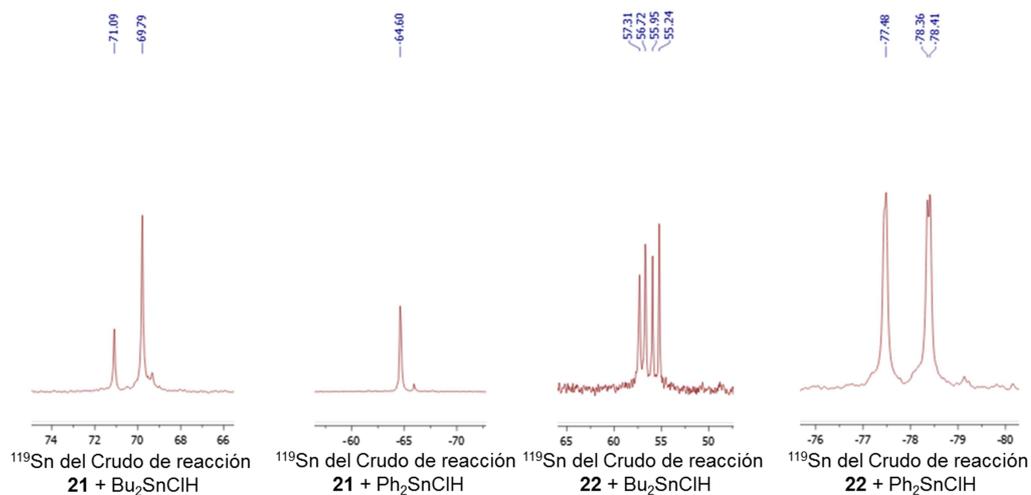


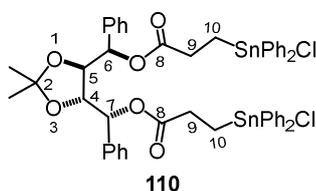
Figura 3.58. ^{119}Sn de los crudos de reacción de los diésteres **21** y **22** con los R_2SnClH **54** y **56**.

Al igual que en los casos anteriores, la herramienta más eficaz para establecer las estructuras de los nuevos aductos fue la espectroscopia de RMN, especialmente la correspondiente al ^{13}C -RMN. En las Tablas 3.32 y 3.33 están resumidas las características ^1H - y ^{13}C -RMN de los compuestos que pudieron aislarse puros.

Tabla 3.32. Características ^1H -RMN del compuesto **110**^a

Comp. N°	Desplazamientos químicos (δ , ppm)
110	1.28 (s, 6H); 1.47-1.56 (m, 2H); 1.63-1.70 (m, 2H); 2.55-2.67 (m, 2H); 2.79-2.90 (m, 2H); 4.05 (s, 2H); 5.16 (s, 2H); 7.06-7.35 (m, 30H)

^a En CDCl_3 ; desplazamientos químicos, δ en ppm con respecto al TMS.

Tabla 3.33. Características ^{13}C -RMN del compuesto **110**.^a

Comp. N°	C(4,5)	C(6,7)	C(8)	C(9)	C(10)
110^b	78.89 ^c	78.89 ^c	180.63 (41.9)	29.84 (34.0)	13.09 (521.2)

^a En CDCl_3 ; desplazamientos químicos, δ en ppm con respecto al TMS; constante de acoplamiento en Hz (entre paréntesis). Otras señales: ^b 27.53; 127.19; 128.35 (22.4); 128.91; 129.29; 134.88; 135.82 (47.8); 138.17 (11.7). ^c Superposición de señales.

En el caso de la hidroestannación del diacrilato **21** con clorohidruro de di-*n*-butilestano (**54**), la mezcla de productos de mono- (**108**, 76%) y diadición (**109**, 24%) no pudo ser separada por cromatografía en columna y la determinación estructural de ambos aductos fue realizada a partir de los espectros de mezclas de fracciones enriquecidas en alguno de ellos. Además, en el espectro de ^{13}C -RMN del crudo anterior, se pudo detectar la presencia de diéster **21** sin reaccionar observándose en la zona de los carbonilos cuatro señales. Las señales que se encuentran a campos mayores, 164.69 y 164.80 ppm, corresponden a los carbonilos del aducto de monoación **108** y del diéster **21** respectivamente. En cambio las señales a campos menores, 179.74 y 179.92 ppm, corresponden a los carbonilos de los aductos de di- **109** y monoación **108** respectivamente.

Por otra parte, en el espectro de ^{119}Sn -RMN del producto bruto de la hidroestannación del dimetacrilato **22** con clorohidruro de di-*n*-butilestano (**54**) (Figura 3.58, tercer espectro desde la derecha) se pueden observar cuatro señales bien diferenciadas que indicarían la existencia de cuatro diastereómeros. Teniendo en cuenta las estructuras de los posibles productos de esta reacción (macrocielo o productos de mono- y diadición) consideramos posible que las cuatro señales correspondan al producto de diadición **111ad**. En una de las fracciones de la purificación cromatográfica del producto crudo, pudimos detectar la presencia de cuatro grupos carbonilo alrededor de 180 ppm. Esto confirma que podría tratarse del diaducto **111ad**. No detectamos la formación del producto de monoación ni en el crudo inicial ni en las fracciones de la cromatografía.

Los resultados obtenidos en los estudios tanto con los hidruros de tri-*n*-butil- (**75**), trineofil- (**76**) y trifenilestano (**77**), así como con los clorohidruros de di-*n*-butil- (**54**) y

difenilestaño (**56**), indican claramente que en la hidroestannación de los diacrilatos **13** y **14** así como de los dimetacrilatos **21** y **22**, el esterocontrol ejercido por parte del sustrato quiral (diésteres insaturados) es muy pobre. Por otra parte, los estudios realizados demuestran notoriamente que la reducción de la cantidad de sustituyentes fenilo unidos a los carbonos C-6 y C-7 tiene como consecuencia directa la disminución de los productos de macrociclación.

3.5. Hidroestannación de diésteres insaturados análogos del TADDOL con diferentes sustituyentes en el C-2 del dioxolano

Con el objeto de investigar el efecto que tiene sobre la reactividad y la estereoselectividad de las ciclohidroestannaciones el reemplazo de los grupos metilo unidos al carbono C-2 del núcleo del dioxolano por grupos fenilo y átomos de hidrógeno se estudió la hidroestannación radicalaria de los diésteres insaturados **48-53** (Figura 3.59).

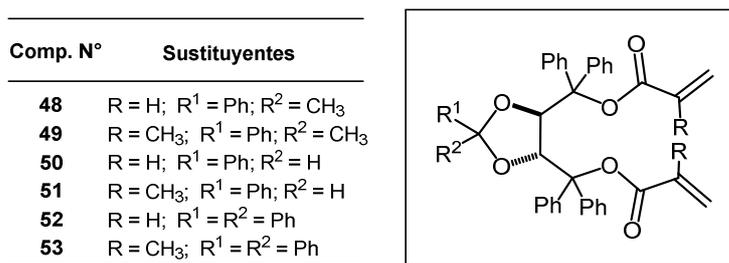


Figura 3.59. Diésteres con diferentes sustituyentes en el C-2 del dioxolano.

Para determinar la mejor relación hidruro / diéster a utilizar en estas hidroestannaciones, se realizó un estudio previo de la reacción usando como sustrato modelo el diacrilato **50** y el hidruro de trineofilestaño (**76**) bajo condiciones radicalarias, según se ilustra en el esquema de la Figura 3.60.

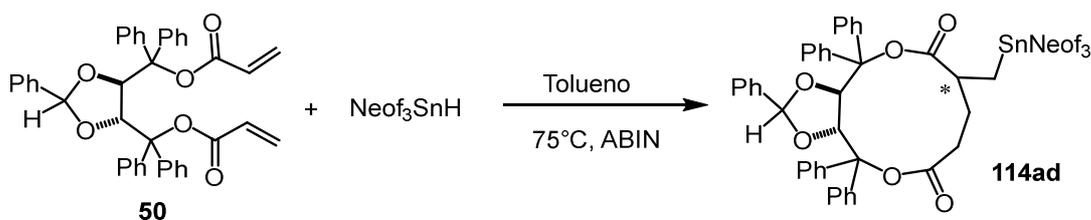


Figura 3.60. Hidroestannación del diéster **50** con Neof₃SnH (**76**)

Las reacciones se llevaron a cabo usando diferentes relaciones hidruro / diéster. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 3.34. En los tres casos, los únicos productos identificados por los espectros de ^{119}Sn - y ^{13}C -RMN a partir de los crudos de las reacciones fueron los de ciclohidroestannación, sin detectarse la formación de productos de mono- o diadición.

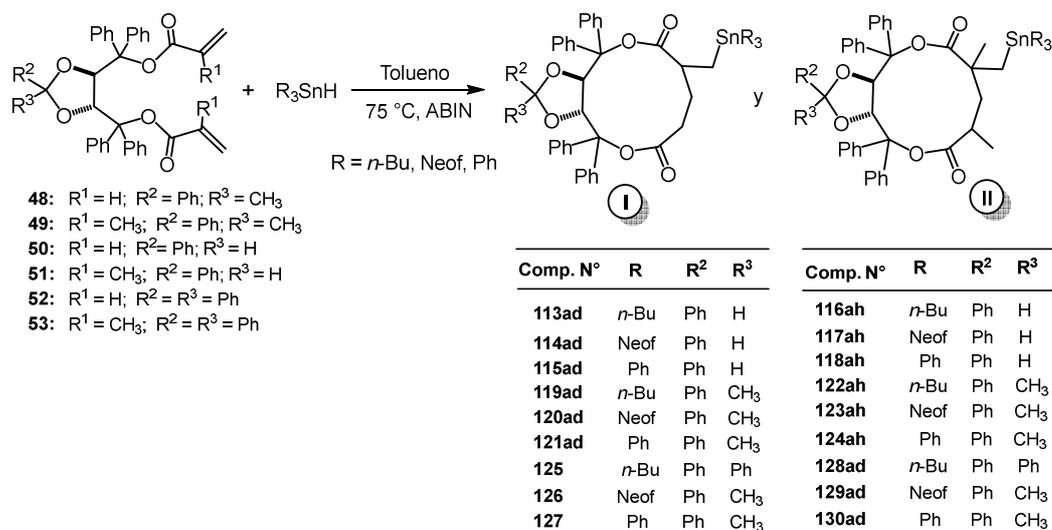
Tabla 3.34. Hidroestannación del diéster **50** con Neof_3SnH (**76**) con diferentes relaciones hidruro / diéster.

Entrada	Relación diéster / hidruro	Tiempo (h)
1	1:1.3	12 ^a
2	1:1.5	12 ^a
3	1:2.2	4

^a Después de doce horas de reacción, por TLC, se siguió observando diéster de partida sin reaccionar.

Los resultados incluidos en la Tabla 3.34 demuestran la importancia de la relación hidruro / diéster para lograr la mayor conversión del diéster **50**. Así, como se ve en las entradas 1 y 2 en las cuales la relación es menor, después de 12 h de reacción no sólo queda diéster **50** sin reaccionar si no que se comienzan a formar subproductos de descomposición del hidruro **76**. En la entrada 3, después de cuatro horas de reacción, se observó completa conversión del diéster **50**.

Una vez que determinamos que la mejor relación hidruro / diéster era 2.2, llevamos a cabo la hidroestannación de los diésteres **48-53** con esta relación, bajo las condiciones radicalarias utilizadas anteriormente: en tolueno, a 75°C, usando ABIN como iniciador y bajo atmósfera de argón. En la Figura 3.61 se representa el esquema general de estas reacciones.


Figura 3.61. Hidroestannación de los diésteres **48-53**.

En la Tabla 3.35 se resumen los resultados obtenidos.

Tabla 3.35. Adición de los hidruros de tri-*n*-butil- (**75**), trineofil- (**76**) y trifenilestaño (**77**) a los diésteres **48-53**.

Diéster N°	R ₃ SnH	¹¹⁹ Sn ^a (δ, ppm)	D (%) ^b	Tiempo (h)	Rend. (%) ^c	Producto N°	
48	<i>n</i> -Bu	-9.25	3	1	60	113ad	
		-9.42	6				
		-12.17	43				
		-13.90	48				
48	Neof ^d	-40.76	7	4	30	114ad	
		-40.90	4				
		-42.19	89				
48	Ph	-100.47	11	1	^e	115ad	
		-100.83	13				
		-104.76	36				
		-105.66	40				
49	<i>n</i> -Bu	-15.66	3	8	2	70	116ah
		-15.90	4				
		-20.47	32				
		-20.69	36				
49	Neof	-45.05	14	4	16	60	117ah

CAPÍTULO 3: RESULTADOS OBTENIDOS Y DISCUSIÓN

		-45.38	-50.36	13	2			
		-46.62	-52.72	1	29			
		-46.81	-52.85	1	36			
49	Ph ^d	-116.44		44		3	50	118ah
		-124.46		13				
		-129.10		24				
		-137.84		20				
50	<i>n</i> -Bu ^d	-8.98		42		4	50	119ad
		-12.96		23				
		-13.20		34				
50	Neof ^d	-42.16		32		4	60	120ad
		-42.23		68				
50	Ph	-101.02		8		4	30	121ad
		-101.18		13				
		-104.78		35				
		-105.12		44				
51	<i>n</i> -Bu ^d	-15.45	-22.81	21	7	2	77	122ah
		--	-22.94	--	8			
		-20.58	-24.84	24	5			
		-20.82	-24.90	28	7			
51	Neof	-44.87	-49.99	24	3	2	81	123ah
		-45.08	-50.15	22	3			
		-46.42	-52.90	3	18			
		-46.53	-53.02	3	23			
51	Ph ^d	-110.32	-115.75	27	21	2	83	124ah
		--	-116.22	--	22			
		-114.01	-117.05	12	2			
		-114.31	-117.12	13	3			
52	<i>n</i> -Bu	-13.21		100		1	80	125
52	Neof	-42.36		100		1	83	126
52	Ph	-105.13		100		2	^e	127
53	<i>n</i> -Bu	-15.58		26		1	54	128ad
		-20.70		46				
		-22.91		18				
		-25.11		10				
53	Neof	-44.99		48		16	42	129ad

		-46.56	6			
		-50.08	7			
		-53.02	39			
53	Ph	-110.64	23	1	47	130ad
		-114.66	30			
		-116.19	44			
		-117.28	3			

^a En CDCl₃; ppm con respecto a Me₄Sn. ^b D = % de diastereoisómero en la mezcla (calculados a partir del ¹¹⁹Sn-RMN del crudo de reacción). ^c Luego de la purificación por cromatografía en columna. ^d En estos casos no fue posible lograr en el espectro de ¹¹⁹Sn-RMN la resolución de todas las señales correspondientes al número teórico de diastereómeros. ^e A pesar de que se realizaron varios intentos, no pudimos obtener la mezcla de diastereómeros **115ad** ni del aducto **127** puros ya que en todos los casos se obtuvieron mezclas enriquecidas en el diestannano lo cual dificultó su caracterización.

Comparando los resultados obtenidos en la hidroestannación de los diésteres insaturados **13-16** y **21-22** en la cual hay escasa o nula formación de productos de ciclohidroestannación, con las hidroestannaciones de los diésteres **48-53** incluidas en la Tabla 3.35 que indican la formación exclusiva productos de macrociclación, vemos el efecto decisivo que tienen los grupos *gem*-diarilo unidos a los carbonos C-6 y C-7 en la promoción (por efecto Thorpe-Ingold) de la ciclización radicalaria de estos sistemas insaturados.

Los rendimientos obtenidos en la hidroestannación de los diésteres insaturados **48-53** oscilaron entre regulares a muy buenos (30-83%). Los rendimientos más bajos se obtuvieron en las hidroestannaciones con hidruro de trifenilestano (**77**). Esta evidencia experimental está relacionada con el hecho de que en las reacciones se forma una gran cantidad de hexafenildiastannano por descomposición térmica del hidruro **77**. En la columna cromatográfica, el diestannano eluye junto con los macrociclos estannilados (igual R_f) lo cual dificulta la purificación de estos últimos.

Cuando los sustituyentes en el carbono C-2 del 1,3-dioxolano son distintos (R¹ ≠ R²), aumenta la quiralidad molecular y el número de macrociclos estannilados resultantes de la hidroestannación también aumenta. Así, en el caso de la adición a los diésteres **48-51**, se formaron cuatro diastereómeros a partir de los diacrilatos y ocho a partir de los dimetacrilatos. Dos casos que ilustran lo anterior son la hidroestannación con hidruro de tri-*n*-butilestano (**75**) de los diésteres **50** (Figura 3.62) y **51** (Figura 3.63) que conducen a la mezcla de cuatro diastereómeros **119ad** y de ocho diastereómeros **122ah**, respectivamente.

En el espectro de ¹¹⁹Sn-RMN incluido en la Figura 3.62 se pueden observar los cuatro diastereómeros, dos de ellos formados en mucha mayor proporción.

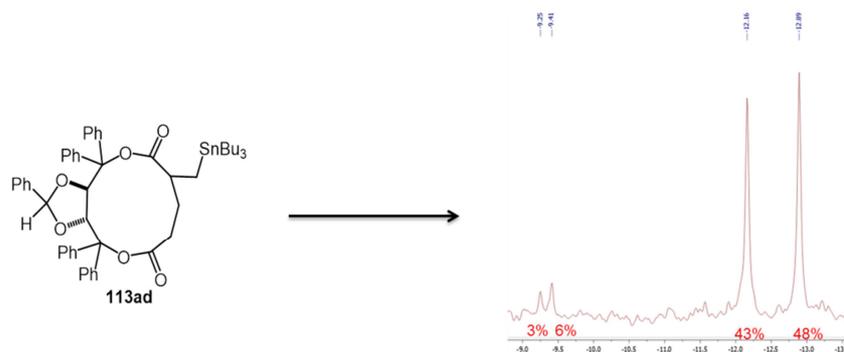


Figura 3.62. Espectro de ^{119}Sn -RMN de la mezcla de macrociclos tri-*n*-butilestannilados **119ad**.

Por otra parte, en el espectro de ^{119}Sn -RMN de la Figura 3.63 se pueden distinguir claramente los ocho diastereómeros **122ah** formados. También en este caso dos de ellos formados en mucha mayor proporción que los seis restantes.

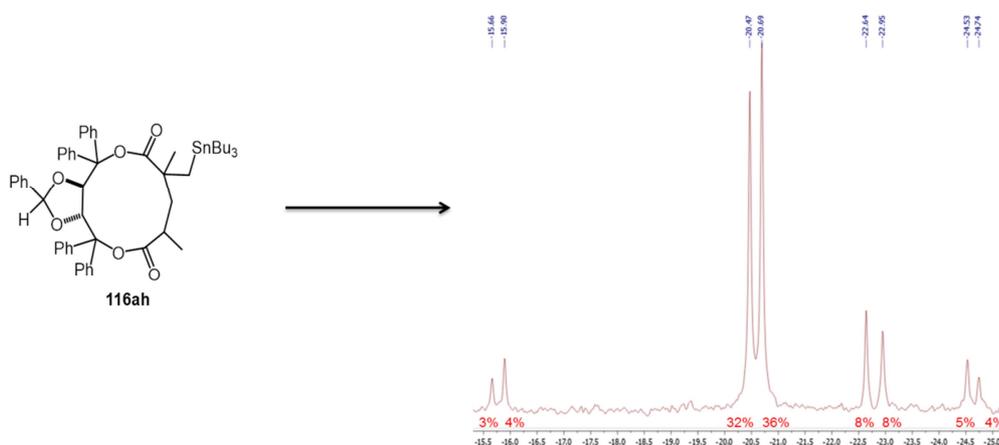


Figura 3.63. Espectro de ^{119}Sn -RMN de la mezcla de macrociclos tri-*n*-butilestannilados **116ah**.

Estos espectros demuestran la gran diastereoselectividad con la que tienen lugar estas reacciones, ya que en ambos casos es notoria la formación preferencial de un par de diastereómeros. En el primer caso, Figura 3.62, mientras dos de los diastereómeros representan el 91% de los productos, los dos restantes no logran alcanzar el 10%. De manera similar, en la Figura 3.63 se puede ver que mientras dos de los diastereómeros suman un 68% los seis restantes sólo llegan a un 32% del total.

La determinación estructural de estos nuevos macrociclos se realizó principalmente por espectroscopia de ^{13}C -RMN. Como en los casos anteriores, haciendo uso de señales claves pudimos confirmar la formación de los macrodiólidos estannilados. Así, los dos grupos $\text{C}=\text{O}$ de estos macrodiólidos tienen desplazamientos químicos distintos y, además, la señal del $\text{C}=\text{O}$ con el grupo trialquilestannilo en β presenta bandas satélite correspondientes a los acoplamientos $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$. Otras señales indicativas son las del carbono C-11 de los ciclos, reconocibles por presentar constantes de acoplamiento de segundo orden $^2J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$. En la Figura 3.64 están incluidos los espectros de ^{13}C -RMN y DEPT de la mezcla de diastereómeros **114ad**, producto de la hidroestannación del diéster insaturado **48** con hidruro de trineofilestaño (**76**).

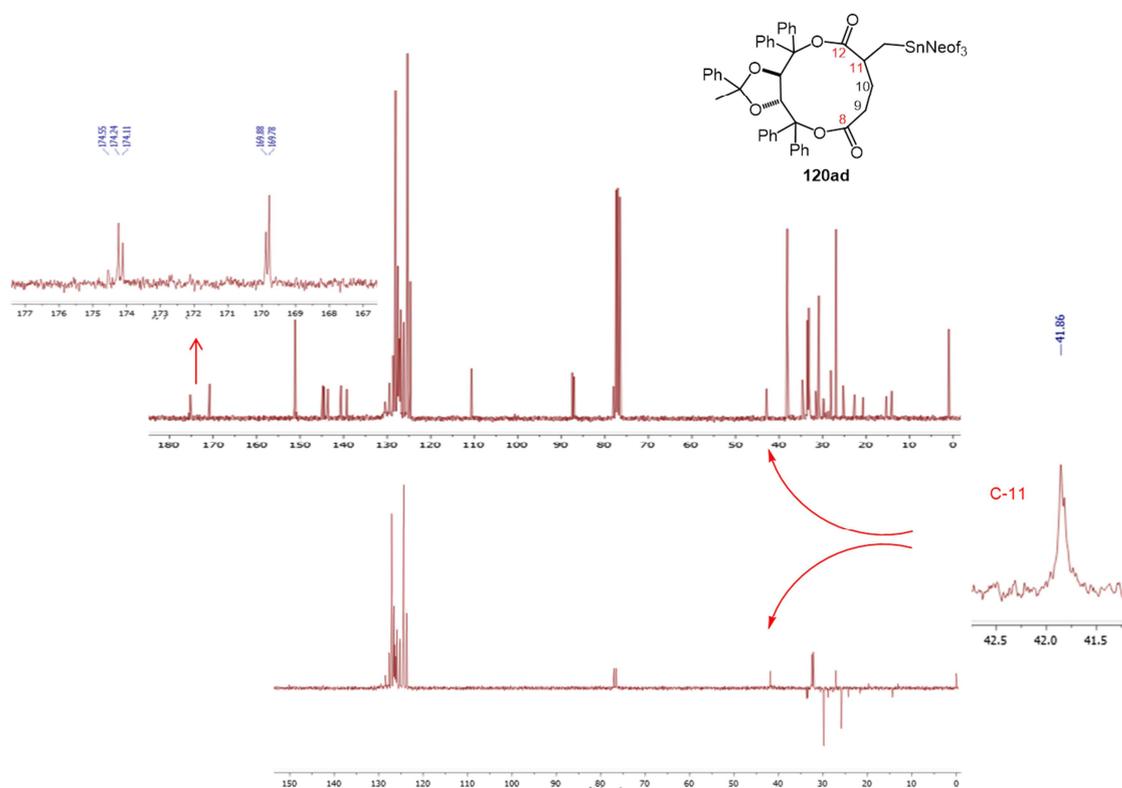


Figura 3.64. Señales diagnóstico en la mezcla de diastereoisómeros **120ad**.

En el caso de los dimetacrilatos la complejidad de los espectros se vio incrementada. En la Figura 3.65 se incluye el espectro de ^{13}C -RMN (parte superior) y el correspondiente DEPT (parte inferior) de la mezcla de diastereómeros obtenida por hidroestannación del diéster **49** con hidruro de trineofilestaño (**76**).

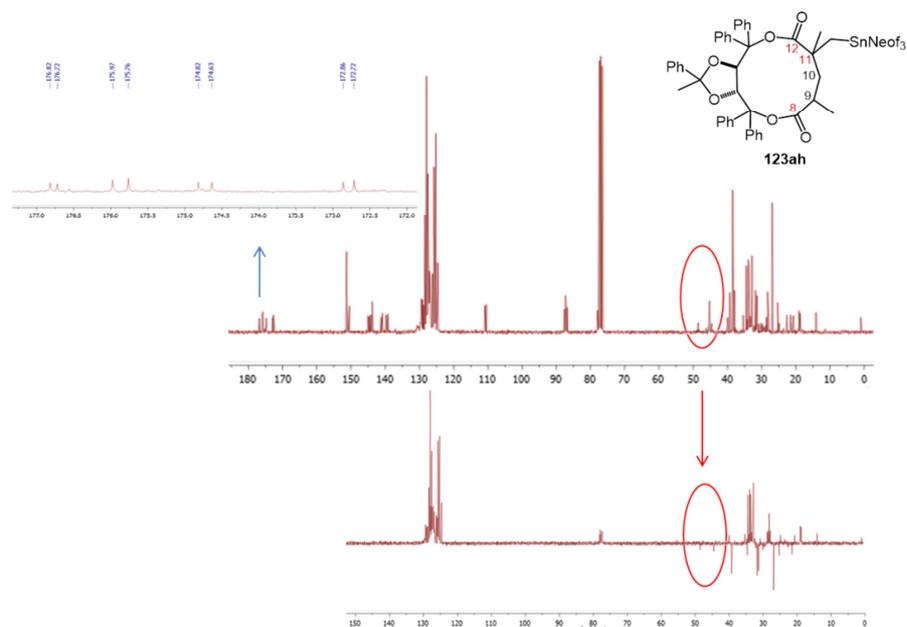


Figura 3.65. Señales diagnóstico en la mezcla de diastereoisómeros **123ah**.

En el espectro de ^{13}C -RMN se pueden observar las señales correspondientes a ocho grupos $\text{C}=\text{O}$. En el mismo espectro está marcada la señal correspondiente al carbono C-11 (aproximadamente a 45 ppm), la cual, por tratarse de un carbono cuaternario, está ausente en el DEPT (parte inferior).

Cuando los dos sustituyentes del carbono C-2 del dioxolano son grupos fenilo, el patrón de las hidroestannaciones cambia drásticamente. La hidroestannación del diacrilato **52** conduce exclusivamente a la formación de sólo uno de los dos diastereómeros posibles (creación de un centro estereogénico) con los tres hidruros organoestánicos, **75**, **76** y **77**, esto es, los macrociclos estannilados **125-127**. Es decir, estas reacciones tienen lugar con total diastereoselectividad. En la Figura 3.66 se incluyen los espectros de ^{119}Sn -RMN correspondientes a los brutos de estas reacciones.

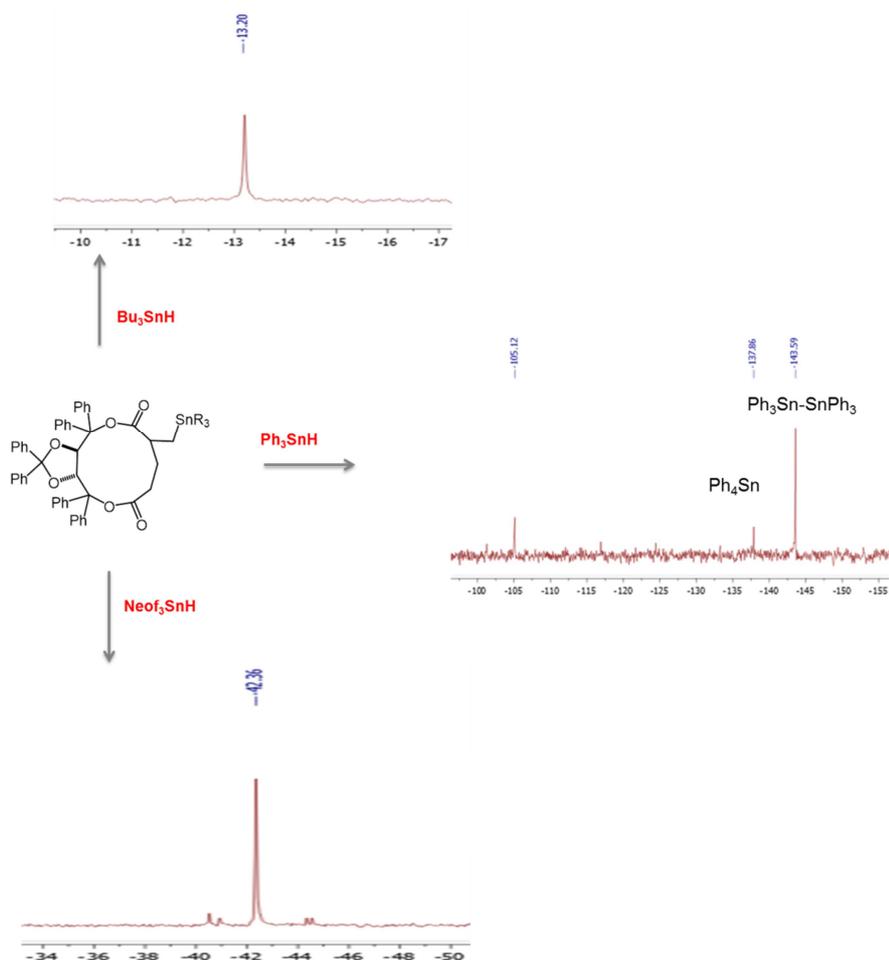


Figura 3.66. Espectros de ^{119}Sn -RMN de las hidroestannaciones del diacrilato **52** que llevan a los macrociclos **125-127**.

Por otra parte, la hidroestannación del dimetacrilato **53**, cuya ciclización implica la creación de dos nuevos centros estereogénicos, con los hidruros **75**, **76** y **77** conduce a las mezclas **128ad**, **129ad** y **130ad** de los cuatro diastereómeros esperados. Este cambio radical de diastereoselectividad en la ciclohidroestannación al pasar del diacrilato **52** al dimetacrilato **53** es realmente intrigante. En los productos crudos de las adiciones de los tres hidruros al dimetacrilato **53** se observó el predominio de uno de los cuatro diastereómeros con respecto a los tres restantes. En todos los casos los diastereómeros predominantes constituían aproximadamente el 45% de las mezclas.

Sin embargo, la ciclohidroestannación de **53** con el hidruro de trineofilestaño (**76**) es la que tiene lugar con mayor diastereoselectividad ya que dos de los diastereómeros suman

el 83% de la mezcla. Los dos restantes suman solamente el 13% (6 y 7%). En la Figura 3.67 se incluyen los espectros de ^{119}Sn -RMN correspondientes a los brutos de estas reacciones.

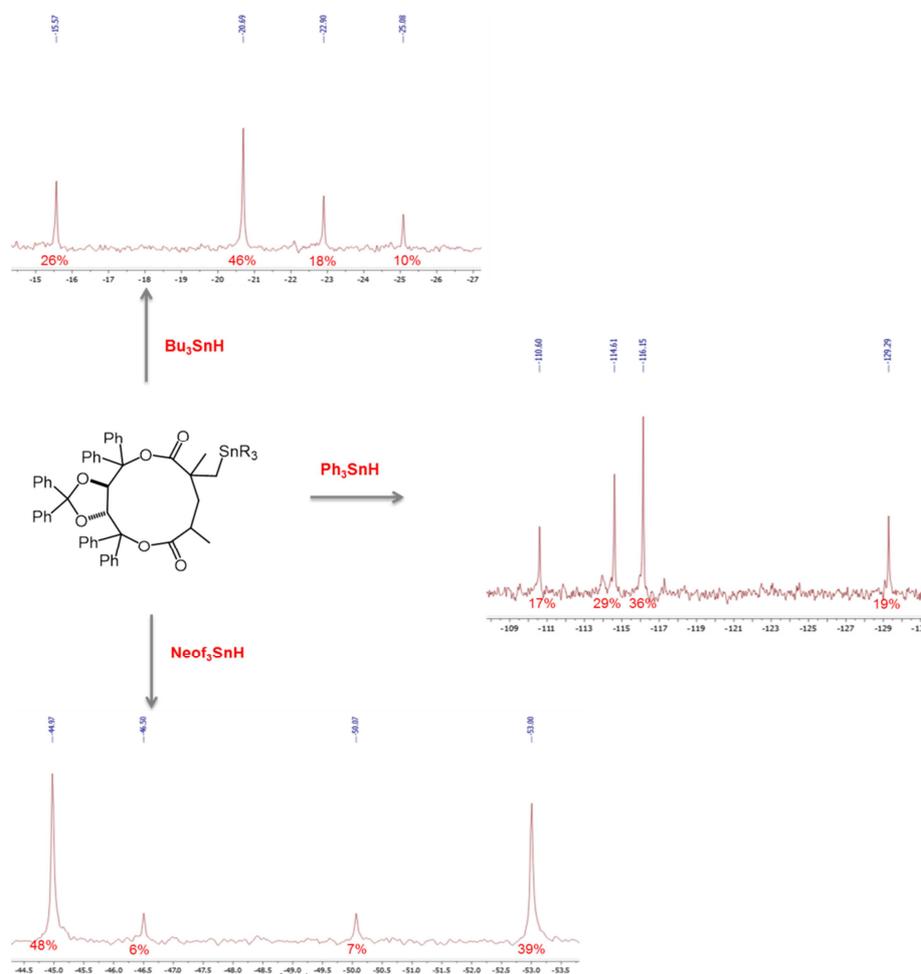


Figura 3.67. Espectros de ^{119}Sn -RMN de las mezclas brutas de los macrociclos **128ad**, **129ad** y **130ad**.

Este último resultado podría originarse en la mayor congestión provocada por la combinación de los volúmenes estéricos de los sustituyentes del hidruro **76** y del grupo metilo unido al carbono C-11 del macrociclo. Esto daría lugar a la formación preferencial de dos de los diastereómeros con respecto a los dos restantes.

Como se puede ver en la Tabla 3.36, cuando los dos sustituyentes unidos al carbono C-2 del acetónido son diferentes ($R^1 \neq R^2$) y desaparece la simetría C_2 de los diésteres insaturados **48-51**, la hidroestannación de los mismos conduce en todos los casos a la mezcla de diastereómeros estannilados teóricamente esperados (4 u 8 diastereómeros).

Debido a ello y al hecho de que no pudimos separar las mezclas de diastereómeros formados, los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN se hacen muy complejos dificultando la identificación individual de los distintos estereoisómeros. No obstante ello, en base fundamentalmente a las señales correspondientes a los grupos $\text{C}=\text{O}$ con constantes de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn},^{13}\text{C})$, a las del carbono C-11 correspondiente al cierre del ciclo $^2J(^{119}\text{Sn},^{13}\text{C})$ y en el caso de los aductos derivados de los dimetacrilatos **49** y **51** de las señales del metilo unido al carbono C-11 con $^3J(^{119}\text{Sn},^{13}\text{C})$ pudimos determinar la formación de los macrociclos.

La diastereoselectividad total observada en el caso de las ciclohidroestannaciones con los hidruros **75-77** al diacrilato **52** podría estar relacionada con la presencia de interacciones no-covalentes atractivas entre los dos fenilos unidos al carbono C-2 del dioxolano y a los grupos *gem*-difenilos unidos a los carbonos C-6 y C-7 del diéster **52**. Este es el efecto denominado π - π "stacking," el cual consiste en el alineamiento del potencial positivo sobre uno de los anillos con el potencial electrostático negativo de otro anillo aromático superponiéndose de manera balanceada (Figura 3.68). Debido a esta interacción, se generaría una estructura más rígida que obligaría al radical intermediario originado en la primera etapa del mecanismo (Figura 3.43) a adicionarse al segundo doble enlace de manera preferencial sobre una de las caras del mismo dando lugar a la diastereoselectividad observada.

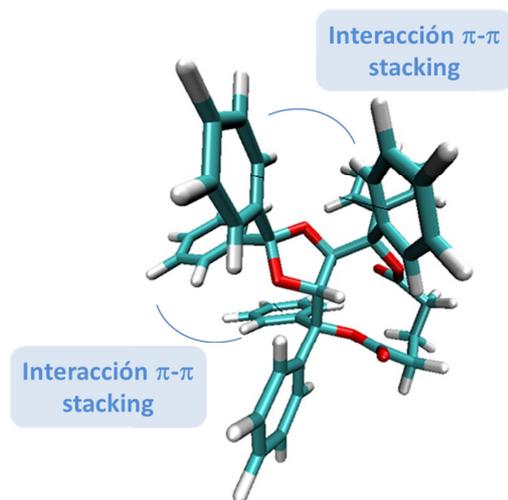


Figura 3.68. Simulación de interacciones π - π -stacking entre anillos aromáticos.

Para poder visualizar mejor las interacciones de interés, en la Figura 3.68 se suprimieron del aducto cíclico el átomo de estaño y sus ligandos.

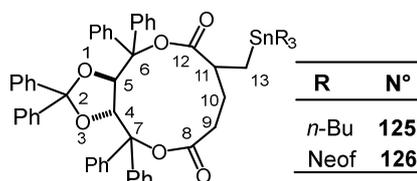
En las Tablas 3.36 y 3.37 se informan las características de ^1H - y ^{13}C -RMN, respectivamente, de los macrociclos derivados de las reacciones entre el diéster **52** y los hidruros de tri-*n*-butil- (**75**) y trineofilestaño (**76**), los macrociclos **125** y **126**. El producto de la hidroestannación con hidruro de trifenilestaño (**77**) no se pudo separar puro debido a la formación de una gran cantidad de hexafenildiastannano como subproducto de reacción, el cual eluye junto con el macrociclo estannilado **127**.

Tabla 3.36. Espectros ^1H -RMN de los compuestos **125** y **126**.^a

Comp. N°	Desplazamientos químicos (δ , en ppm) ^a
125	0.63 (t, 4H, $^3J_{\text{H,H}}$: 7.6 Hz); 0.81 (t, 9H, $^3J_{\text{H,H}}$: 6.9 Hz); 1.16-1.57 (m, 17H); 1.93-2.27 (m, 3H); 2.47-2.61 (m, 2H); 5.94 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$: 7.1 Hz); 6.00 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$: 7.1 Hz); 6.63-7.44 (m, 30H).
126	0.79 (s, 6H, $^2J_{\text{Sn,H}}$: 49.2 Hz); 1.07 (s, 9H); 1.13 (s, 9H); 1.65-1.68 (m, 2H); 2.01-2.15 (m, 4H); 2.22-2.30 (m, 1H); 5.92 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$: 7.3 Hz); 5.98 (d, 1H, $^3J_{\text{H,H}}$: 7.3 Hz); 6.80-7.21 (m, 45H).

^a En CDCl_3 ; la multiplicidad y los valores de las constantes de acoplamiento J en Hz (se informan entre paréntesis).

Tabla 3.37. Espectros ^{13}C -RMN de los compuestos **125** y **126**.^a



Comp. N°	C(2)	C(4,5)	C(6,7)	C(8)	C(9)	C(10)	C(11)	C(12)	C(13)
125^b	112.49	79.68 79.76	87.44 87.48	170.93	34.93	30.81 (25.1)	43.75 (16.7)	175.55 (33.2)	12.52 (293.9)
126^c	112.30	79.52 79.60	87.36 87.38	170.78	26.89	30.83 (18.9)	42.79 (13.7)	175.11 (45.7)	15.31 (179.5)

^a En CDCl_3 ; desplazamientos químicos, δ , en ppm con respecto a TMS; constantes de acoplamiento, $^nJ(\text{Sn,C})$ en Hz (entre paréntesis). ^b Otras señales: 9.82 (326.2); 12.52 (345.9); 14.06; 27.52 (55.2); 29.31 (19.7); 125.34; 126.18; 126.21; 126.83; 127.00; 127.17; 127.20; 127.45; 127.51; 127.55; 128.53; 128.65; 129.33; 138.86; 139.20; 144.05; 144.08; 144.55. ^c Otras señales: 32.81; 33.13; 33.50; 34.47; 37.86; 38.09; 39.30 (340.3); 125.22; 125.33; 125.49; 125.89; 125.19; 126.86; 127.00; 127.16; 127.21; 127.54; 128.06; 128.38; 128.50; 128.58; 128.30; 138.80; 139.02; 143.86; 143.90; 144.45; 144.50; 150.48 (21.2); 151.14 (18.0).

Para la determinación estructural se siguió el mismo razonamiento aplicado anteriormente. En primer lugar analizamos los espectros de RMN, particularmente los de ^{13}C -RMN. Así, en el caso del macrociclo **125** la ciclohidroestannación que conduce al mismo genera un CH (C-11), según la Tabla 3.37, el cual aparece a 43.75 ppm y tiene constantes de acoplamiento $^2J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C}) = 16.7$ Hz. También aparecen señales correspondientes a dos grupos carbonilo de éster. La ubicada a campos menores, 175.55 ppm tiene una constante de tercer orden, $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C}) = 33.2$ Hz, correspondiente al carbono C-12. En la Figura 3.69 están incluidos los espectros de ^{13}C -RMN y DEPT correspondiente al compuesto **125**.

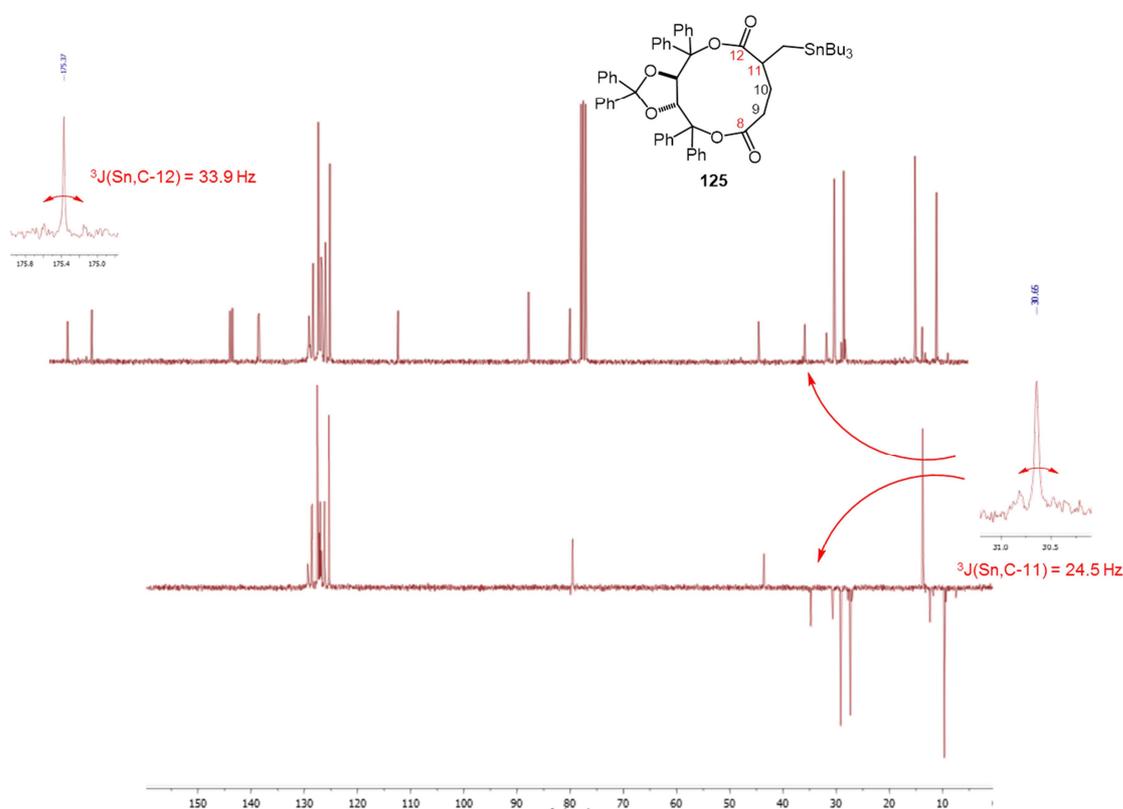


Figura 3.69. Espectros de ^{13}C -RMN y DEPT del macrociclo **125**.

Los datos anteriores sugieren que la estructura **125** propuesta para este macrociclo es la correcta.

El uso de la relación tipo Karplus existente entre el ángulo diedro y el valor de las constantes de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$,⁷⁸ nos permitió confirmar la estructura propuesta para **125**. Teniendo en cuenta los ángulos diedros asociados a las constantes de

acoplamiento ${}^3J({}^{119}\text{Sn}, {}^{13}\text{C})$ incluidos en la Tabla 3.38, es posible establecer las siguientes relaciones.

La constante de acoplamiento ${}^3J({}^{119}\text{Sn}, \text{C}=\text{O})$ de **125** con un valor de 33.2 Hz (Tabla 3.38) puede ser asociada con ángulos diedros de 20/140° entre el grupo C=O (carbono C-12) y el grupo tri-*n*-butilestannilo (Tabla 3.38). De manera similar, la constante de acoplamiento ${}^3J({}^{119}\text{Sn}, \text{C}-10)$ del compuesto **125** es de 25.1 Hz (Tabla 3.38) lo cual es compatible con ángulos diedros de 45/130°.

En el caso del compuesto **126**, la constante de acoplamiento ${}^3J({}^{119}\text{Sn}, \text{C}=\text{O})$ tiene un valor 45.7 Hz el cual es compatible con ángulos diedros también de 20/140°. La constante de acoplamiento ${}^3J({}^{119}\text{Sn}, \text{C}-10)$ es 18.9 Hz, la cual tiene asociados ángulos diedros de 60/120°.

En la Tabla 3.38 se incluyen los ángulos diedros asociados a las constantes de acoplamiento de tercer orden ${}^3J({}^{119}\text{Sn}, \text{C}=\text{O})$ y ${}^3J({}^{119}\text{Sn}, \text{C}-10)$.

Tabla 3.38. Ángulos diedros y constantes de acoplamiento ${}^3J({}^{119}\text{Sn}, {}^{13}\text{C})$ y ${}^3J({}^{119}\text{Sn}, {}^1\text{H})$ de los macrociclos **125** y **126**.^a

Macrociclos	δ (ppm) [${}^3J(\text{Sn}, \text{C}-12)$, Hz]	δ (ppm) [${}^3J(\text{Sn}, \text{C}-10)$, Hz]
125	175.55 (33.2)	30.81 (25.1)
AD^c	20/140°	45/130°
126	175.11 (45.7)	30.83 (18.9)
AD	20/140°	60/120°

^a Datos de la Tabla 3.37; AD = ángulos diedros extraídos de la ref. 85b.

En la Tabla 3.38, podemos ver que mientras que en los compuestos **125** y **126** los ángulos diedros posibles entre el Sn y los grupos C=O (C-12) coinciden (20/140° en ambos casos), los valores de los ángulos diedros entre el Sn y los C-10 no. Sin embargo, en este último caso los ángulos diedros con los mayores valores entre el Sn y el carbono C-10 en ambos compuestos son muy similares (120° y 130°).

A partir de estos valores, tratamos de hacer una aproximación a la configuración absoluta de los compuestos **125** y **126**.

En la Figura 3.70 están representados los seis conformeros que contribuyen a la estructura real de las moléculas **125** y **126**: los tres correspondientes a la configuración (R) y los tres de la (S). Para el análisis conformacional tuvimos en cuenta los siguientes

factores: las energías conformacionales de los grupos sustituyentes y, en el caso de los ésteres β -trioranoestannilados, el hecho de que los grupos trioranoestannilos tienden a ubicarse lo más próximo posible.

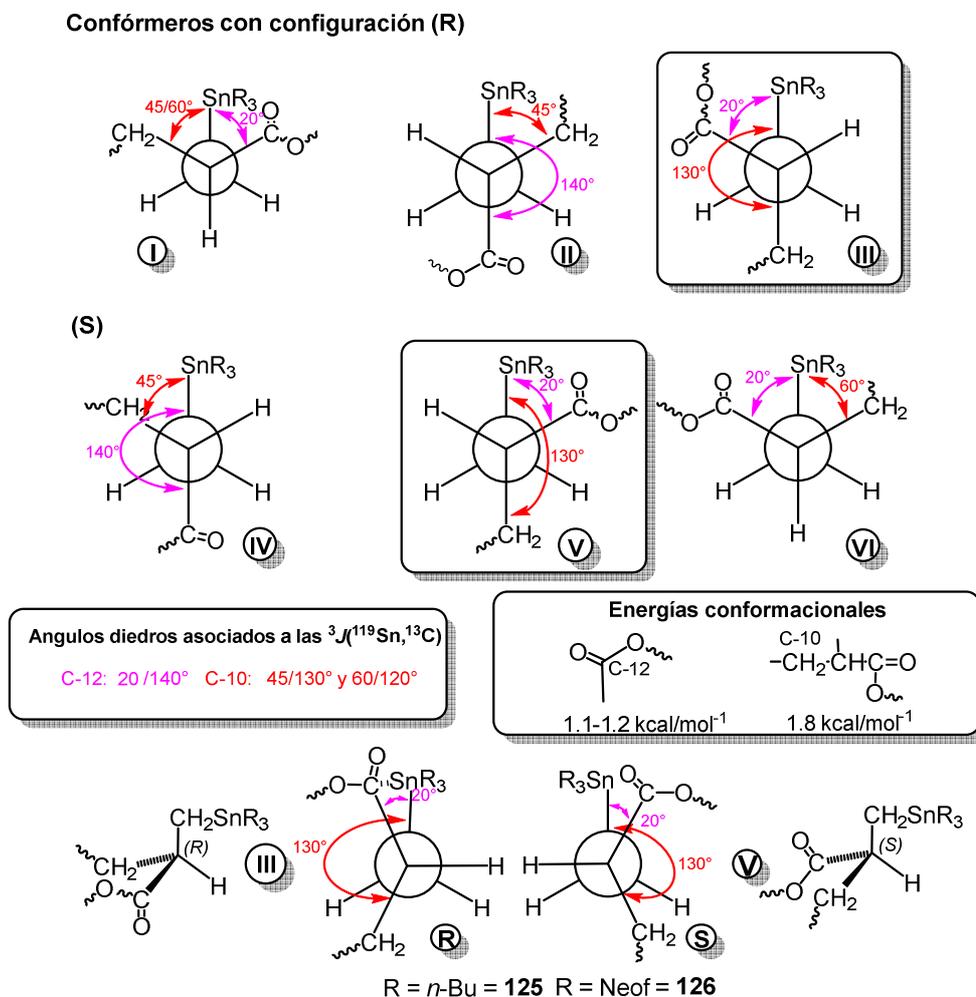


Figura 3.70. Configuración del carbono C-11 a partir de los ángulos diedros asociados a las constantes de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$ de **125** y **126**.

En base a este análisis, vemos que la conformación **III** de los confórmers con configuración (R) y la **V** de los con configuración (S), son las que cumplen con ambos requisitos. Así, ambas tienen menor contenido energético ya que los C=O tienen menor energía conformacional y, además, estos últimos están ubicados de manera ideal para interactuar con el átomo de estaño. En resumen, el análisis conformacional basado en la relación entre los valores de las $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$ de los carbonos C-10 y C-12 y los ángulos

diedros entre los mismos y el estaño obtenida de la curva de Karplus no nos permitió establecer la configuración de los compuestos **125** y **126**.

También intentamos establecer la configuración absoluta del carbono C-11 haciendo uso de técnicas de RMN bidimensional. Así, realizamos un experimento HSQC del compuesto **125** (incluido en la Figura 3.71) para determinar las correlaciones heteronucleares H, C del macrociclo de once miembros. Estos datos están incluidos en la Tabla 3.39.

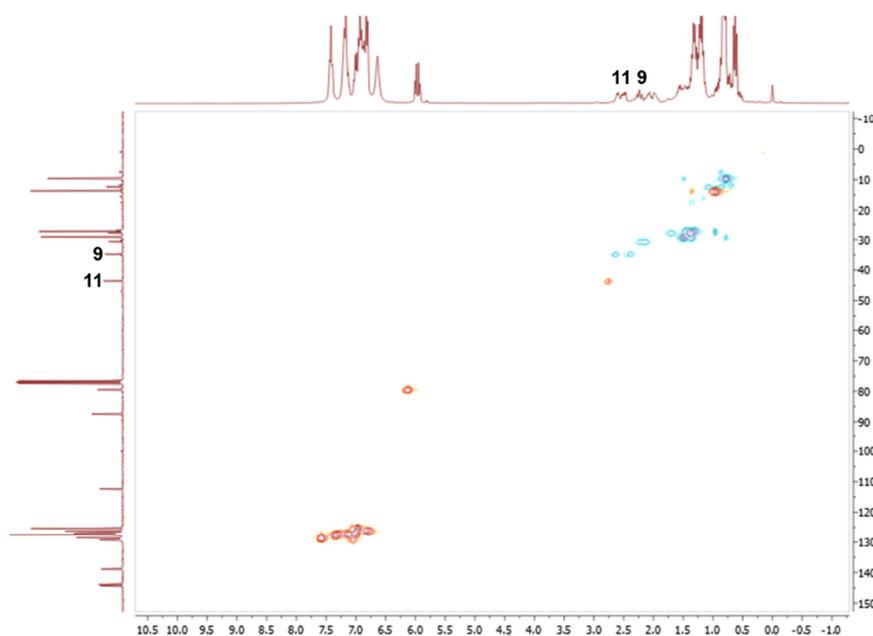
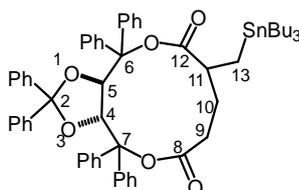


Figura 3.71. HSQC del compuesto **125**.

El análisis del espectro HSQC permitió determinar que el multiplete entre 2.47-2.61 ppm corresponde al protón unido al nuevo carbono asimétrico generado en la reacción o sea el carbono C-11 (43.59 ppm). Por otro lado, el triplete que tiene un desplazamiento químico de 2.24 ppm corresponde a los protones unidos al carbono C-9 (34.77 ppm) del macrociclo.

Tabla 3.39. Desplazamientos obtenidos a partir del espectro HSQC del macrociclo **125**.



Posición	¹ H	¹³ C
2	--	112.33
4 y 5	5.97 (d)	79.52 79.59
6 y 7	--	87.44 87.48
8	--	170.74
9	2.24 (t)	34.77
10	1.93-2.14 (m)	30.75
11	2.47-2.61 (m)	43.59
12	--	175.37
13	0.73 (t)	12.36

En la Figura 3.72 están representadas las geometrías de energía mínima correspondientes a los diastereómeros (11R) y (11S) del compuesto **125**.²⁶

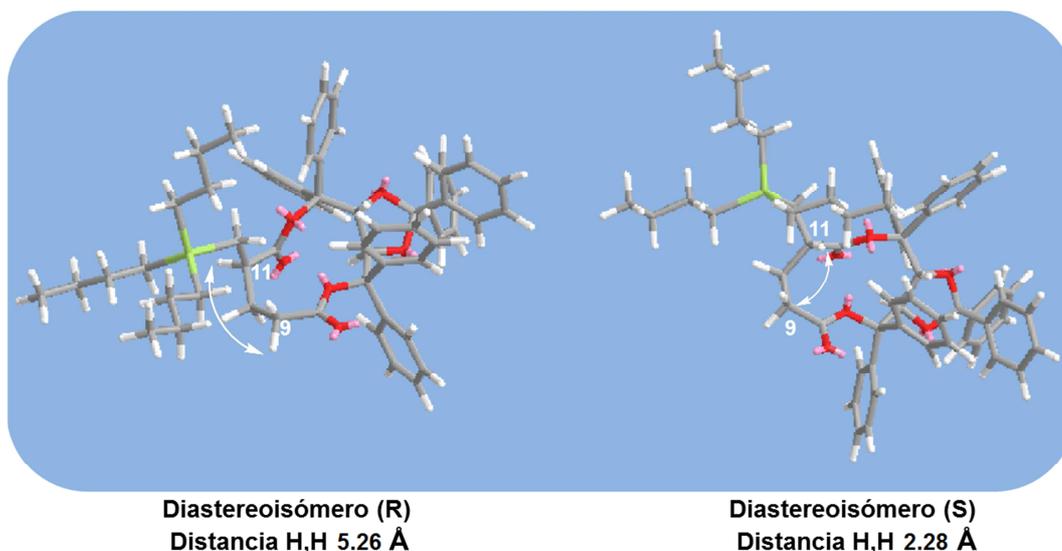


Figura 3.72. Representación tridimensional de los diastereómeros del macrociclo **125**.

En la parte derecha de la representación 3D de la Figura 3.72, se puede ver que el protón unido al carbono C-11 con la configuración (S) se encuentra del mismo lado que los protones unidos al carbono C-9. Estos hidrógenos se encuentran a cuatro enlaces y espacialmente próximos (distancia de 2.28 Å, según el cálculo realizado con el

²⁶ Los cálculos conformacionales se realizaron con el Software de aplicación *ChemBioOffice Ultra* 14.0, versión 2014.

programa ChemBio3D Ultra 14.0). A esta distancia se debería observar una interacción NOESY apreciable entre los protones en el carbono C-9 y el protón unido al carbono C-11.

En el caso del diastereómero (R) del macrociclo **125**, lado izquierdo de la Figura 3.72, los protones unidos al carbono C-9 y el protón unido al carbono C-11 se orientan a lados opuestos del espacio. La distancia calculada es de 5.26 Å, y por ello en este caso no debería observarse una interacción NOESY.

En la Figura 3.73 se incluye el espectro NOESY correspondiente al macrodiólido **125** diastereoméricamente puro.

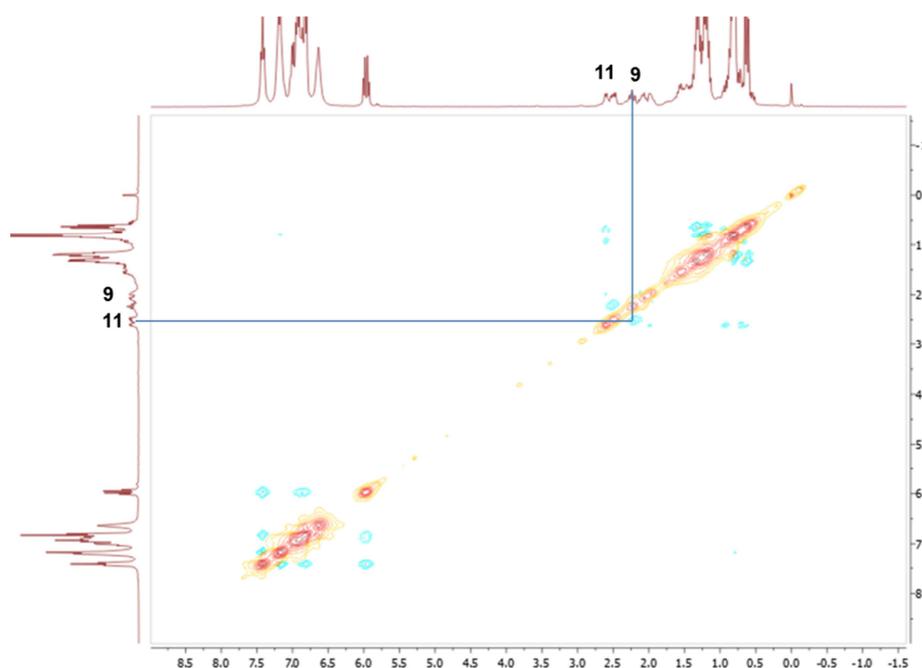


Figura 3.73. NOESY del compuesto **125**.

En el espectro NOESY de la Figura 3.73 se observan señales en la zona de los protones unidos a los carbonos C-9 y C-11, lo cual indicaría la existencia de interacciones NOESY entre dichos protones. Según los cálculos del ChemBioDraw 3D, estas interacciones sólo podrían existir en el caso del diastereómero (S) del macrociclo **125**, por lo tanto de este análisis podemos concluir que la ciclohidroestannación en este caso generaría un estereocentro con configuración absoluta (S).

En el caso de la ciclohidroestannación del dimetacrilato **53**, dado que la creación de un centro estereogénico adicional lleva a la formación de mezclas de los cuatro

diastereómeros posibles que no pudimos separar, impidió la realización de estudios similares.

3.6. Ciclohidroestannación de los diésteres insaturados **46** y **47** derivados del diol **42** (TADDOL-Naf).

Para completar el esquema de trabajo establecido al comienzo de la sección 3.4., realizamos el estudio de la hidroestannación de los diésteres insaturados **46** y **47** con los hidruros de tri-*n*-butil- (**75**), de trineofil- (**76**) y de trifenilestaño (**77**). El diacrilato **46** y el dimetacrilato **47** fueron obtenidos por esterificación del diol **42**, un análogo del TADDOL en el cual los cuatro grupos fenilo fueron reemplazados por grupos 1-naftilo. A los efectos de simplificar su nomenclatura al diol **42**, de ahora en adelante, se lo denominará TADDOL-Naf. El objetivo de los estudios fue determinar la relación entre el aumento del volumen estérico de los sustituyentes arilo en los carbonos C-6 y C-7 sobre la estereoselectividad de hidroestannación.

Las hidroestannaciones de los diésteres insaturados **46** y **47** se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones experimentales utilizadas anteriormente. En la Figura 3.74 se ilustra el esquema de estas reacciones.

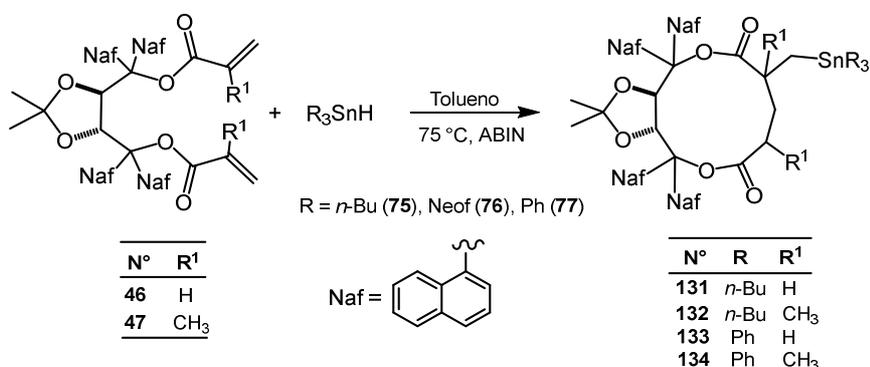


Figura 3.74. Reacciones de ciclohidroestannación de los diésteres **46** y **47**

Los resultados obtenidos están resumidos en la Tabla 3.40. La consideración más destacable a resaltar es la diastereoselectividad total con la que tiene lugar la ciclohidroestannación de estos sustratos. Esto demuestra que el mayor volumen estérico de los grupos 1-naftilo da lugar a una estereoselectividad muy superior a la lograda en la hidroestannación de los diésteres insaturados análogos del TADDOL.⁵⁷ Esto es particularmente notable en el caso de la hidroestannación del dimetacrilato **47** donde la

creación de dos nuevos centros estereogénicos debería dar lugar a la formación de cuatro diastereómeros y solamente se forma uno.

Por otra parte, todos los intentos de hidroestannación de los diésteres **46** y **47** con hidruro de trineofilestaño (**76**) fueron infructuosos. Después de 48 h de reacción, bajo condiciones térmicas, no se detectó avance de estas reacciones y se recuperó en ambos casos los sustratos de partida.

Tabla 3.40. Adición de los hidruros **74** y **76** a los diésteres **46** y **47**.

Ciclo N°	R ¹	R ₃ SnH N°	Diéster N°	Tiempo ^a (h)	¹¹⁹ Sn-NMR (δ, ppm) ^b	Rendimiento (%) ^c
131	H	<i>n</i> -Bu (75)	46	1	-13.61	63
132	CH ₃	<i>n</i> -Bu (75)	47	24	-20.39	50
133	H	Ph (77)	46	1	-102.71	78
134	CH ₃	Ph (77)	47	24	-116.02	77

^a Tiempo de reacción. ^b En CDCl₃; en ppm con respecto a Me₄Sn. ^c Después de la purificación cromatográfica.

Las reacciones tuvieron lugar con un rendimiento promedio del 67%. Los rendimientos de las ciclohidroestannaciones con hidruro de tri-*n*-butilestaño (**75**), en promedio 56%, fueron inferiores a las realizadas con el hidruro de trifenilestaño (**77**), promedio del 77%.

En la Figura 3.75 se incluyen los espectros de ¹¹⁹Sn-RMN de los productos brutos de las reacciones de ciclohidroestannación del dimetacrilato **47** con los hidruros **75** y **77**.

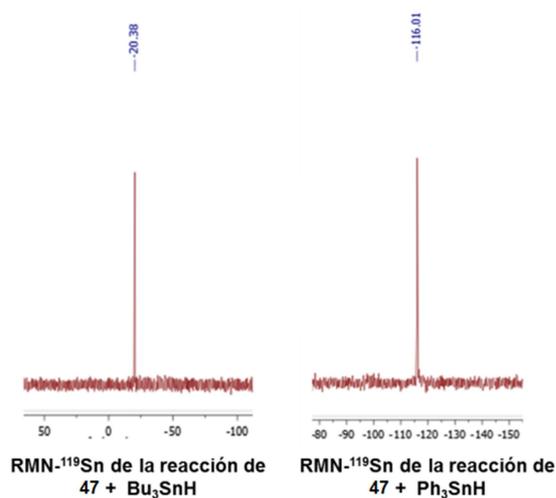


Figura 3.75. ¹¹⁹Sn-RMN de los brutos de la ciclohidroestannación del dimetacrilato **47**.

Las rotaciones ópticas específicas de los nuevos derivados son notablemente superiores a las de sus análogos de TADDOL. Así, la del macrociclo **132** es de -319° y la de su análogo de TADDOL **66** es -116° ; asimismo, la del macrocilo **134** es -136° y la de su análogo **69** es -100° .

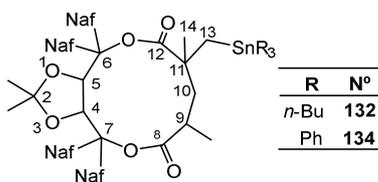
En las Tablas 3.41 y 3.42 se resumen los espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN, respectivamente, de los macrociclos obtenidos a partir del dimetacrilato **47**.

Tabla 3.41. Espectros ^1H -RMN de los compuestos **132** y **134**.

Comp. N°	Desplazamientos químicos (δ , en ppm) ^a
132	0.05 (s, 3H); 0.12 (s, 2H); 0.46-0.53 (m, 8H); 0.65 (s, 3H); 0.94 (t, 9H); 1.29-1.37 (m, 12 H); 1.47 (s, 3H); 1.56-1.67 (m, 2H); 2.55-2.67 (m, 1H); 2.77-2.88 (m, 1H); 6.38 (d, 1H); 6.-59-8.63 (m, 30H).
134	-0.23 (s, 3H); -0.10 (s, 3H); 0.19 (d, 3H); 0.63 (s, 3H); 1.28-1.31 (m, 1H); 1.56-1.60 (m, 1H); 2.18 (d, 1H); 2.40-2.49 (m, 1H); 2.67-2.73 (m, 1H); 6.24 (d, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H})$: 6.1 Hz); 6.54 (d, 1H, $^3\text{J}(\text{H,H})$: 6.1 Hz); 1.48-6.62 (m, 4H); 7.79-7.88 (m, 43H).

^a En CDCl_3 ; la multiplicidad y los valores de las constantes de acoplamiento J en Hz (se informan entre paréntesis).

Tabla 3.42. Espectros ^{13}C -RMN de los compuestos **132** y **134**.



Comp. N°	C-8	C-9	C-10	C-11	C-12	C-13	C-14
132^b	175.76	36.31	48.84 (11.6)	46.97 (21.6)	175.94 (13.3)	21.18 (334.3)	30.42 (13.7)
134^c	175.32	36.01	46.93 (17.1)	68.35 (26.7)	176.33 (14.5)	23.68 (ND ^d)	30.38 (15.0)

^a En CDCl_3 ; desplazamientos químicos, δ , en ppm con respecto a TMS; constantes de acoplamiento, $^n\text{J}(\text{Sn,C})$ en Hz (entre paréntesis). ^b 10.51 (327.7); 13.88; 18.89; 26.15; 26.63; 27.32 (56.5); 29.23 (18.2); 30.26; 77.83; 78.74; 87.95; 88.94; 110.44; 123.66; 123.99; 124.17; 124.23; 124.34; 124.40; 124.53; 124.61; 124.97; 125.25; 126.68; 127.58; 127.72; 127.94; 128.04; 128.28; 128.46; 128.81; 129.30; 129.65; 129.67; 129.73; 130.34; 130.63; 133.04; 133.54; 134.07; 134.24; 134.35; 134.38; 136.87; 136.91; 137.17; 139.22. ^c Otras señales: 18.13; 23.40; 26.12; 26.54; 77.76; 78.66; 88.17; 89.30; 110.33; 123.70; 123.87; 124.10; 124.31; 124.35; 124.45; 124.60; 124.66; 124.99; 125.16; 126.17; 127.54; 127.75; 128.01; 128.35; 128.54; 128.80; 129.31; 129.54; 129.70; 129.75; 130.27; 130.55; 132.93;

133.27; 134.08; 134.19; 134.35; 136.37; 136.78; 136.88; 137.01; 137.09; 137.25; 139.06; 139.88. ^d ND = no determinada.

Al igual que en casos anteriores, intentamos establecer la relación entre los ángulos diedro y las constantes de acoplamiento ${}^3J({}^{119}\text{Sn}, {}^{13}\text{C})$. En la Tabla 3.43 están resumidos los ángulos diedros atribuidos a las distintas constantes de acoplamiento ${}^3J({}^{119}\text{Sn}, {}^{13}\text{C})$ a partir de los valores determinados en la referencia 78b.

Tabla 3.43. Ángulos diedros y ${}^3J({}^{119}\text{Sn}, {}^{13}\text{C})$ de los macrociclos **132** y **134**.^a

Macrociclos	δ (ppm) [${}^3J(\text{Sn}, \text{C}-10)$, Hz]	δ (ppm) [${}^3J(\text{Sn}, \text{C}-12)$, Hz]	δ (ppm) [${}^3J(\text{Sn}, \text{C}-14)$, Hz]
132	48.84 (11.6)	175.94 (13.3)	30.42 (13.7)
AD^c	60°	60/110°	60/120°
134	46.93 (17.1)	176.33 (14.5)	30.38 (15.0)
AD	60/120°	60/110°	60/120°

^a Datos de la Tabla 3.42; AD = ángulos diedros extraídos de la ref. 85b.

Utilizando estos valores, intentamos establecer una aproximación a la configuración absoluta de los compuestos **132** y **134**. En la Figura 3.76 están representadas todas las conformaciones posibles para estos compuestos. Las mismas no contribuyen por igual a la molécula real: las más estables son las que más cooperan.

Tanto en los carbonos C-12 como en los C-14 de ambos compuestos los ángulos correspondientes a las ${}^3J({}^{119}\text{Sn}, {}^{13}\text{C})$ son iguales: 60/110° en el primer caso y 60/120° en el segundo. Teniendo en cuenta los volúmenes estéricos (energías conformacionales) de los sustituyentes, las estructuras con menor contribución serían la **II**, en el caso de los confórmeros con configuración (*R*), y la **IV** en los de configuración (*S*). Esto se debe a que en dichas conformaciones el grupo triorganoestannilo está ubicado entre los dos sustituyentes más voluminosos. Siguiendo el mismo razonamiento, podemos ver que de las conformaciones restantes, las que harían una mejor contribución serían la **III** y la **V** para las configuraciones (*R*) y (*S*), respectivamente. El otro requisito que deberían cumplir las estructuras que más contribuyen, es que el ángulo diedro entre el átomo de estaño y el grupo carbonilo sea lo menor posible (atracciones electrostáticas). Si observamos las estructuras, vemos que tanto la conformación **III** como la **V** cumplen con

este requisito. Cabe hacer notar que este requisito no se cumple en el caso de las estructuras menos probables **II** y **IV**.

Al igual que antes, si bien el análisis nos permite establecer las conformaciones que más contribuirían a la molécula real, el mismo no aporta información concluyente sobre la configuración absoluta del estereoisómero.

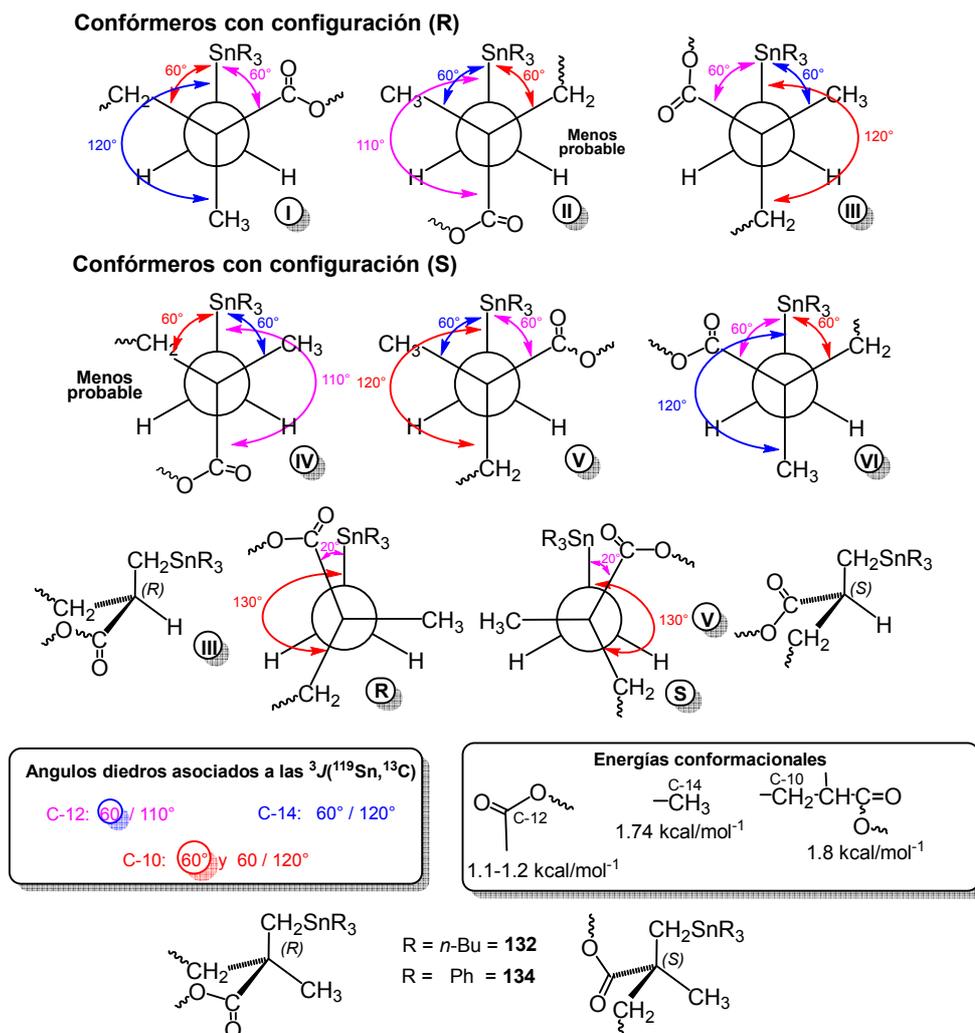
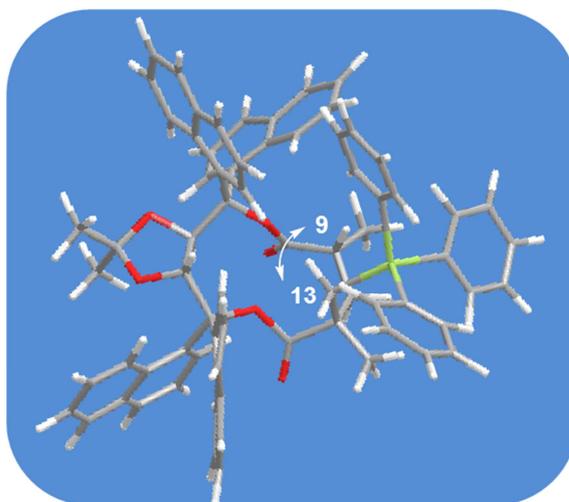


Figura 3.76. Conformaciones posibles de los aductos **132** y **134** usando las relaciones entre los ángulos diedros y las constantes de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$.

En principio, la formación de dos nuevos estereocentros involucra la formación de cuatro estereoisómeros. En el caso de la ciclohidroestannación del diéster **47**, dado que la misma conduce a sólo uno de los cuatro diastereómeros posibles, intentamos predecir la

configuración absoluta del diastereómero **134**. Realizando la simulación con el programa computacional ChemBio Draw 3D de las cuatro combinaciones de diastereómeros posibles, (*9R,11R*); (*9R,11S*); (*9S,11R*) y (*9S,11S*), observamos que en sólo una de ellas, la (*9R,11R*), podrían existir interacciones NOESY ya que la distancia de enlace entre los protones unidos a los carbonos C-9 y C-13 de la misma se ubicaría entre 2.34 y 3.85 Å (Figura 3.77). En los estereoisómeros restantes no se deberían observar señales en el espectro NOESY ya que las distancias de enlace H, H en esos casos superan los 5 Å.



Diastereoisómero (R,R)
Distancia H,H 2,34 y 3,85 Å

Figura 3.77. Representación tridimensional del diastereómero (*9R,11R*) del macrociclo **134**.

Mediante un experimento HSQC del compuesto **134** pudimos establecer las correlaciones heteronucleares a cada H y C del macrociclo de once miembros.

A partir del análisis del espectro bidimensional pudimos determinar que el multiplete entre 2.67-2.73 ppm (Tabla 3.41) se corresponde con el protón unido al C-9 (36.01 ppm, Tabla 3.42) y los dos dobletes ubicados a 1.58 y 2.18 ppm se corresponden con los dos protones unidos al C-13 (23.68 ppm) del macrociclo.

El NOESY correspondiente al compuesto **134** está incluido en la Figura 3.78.

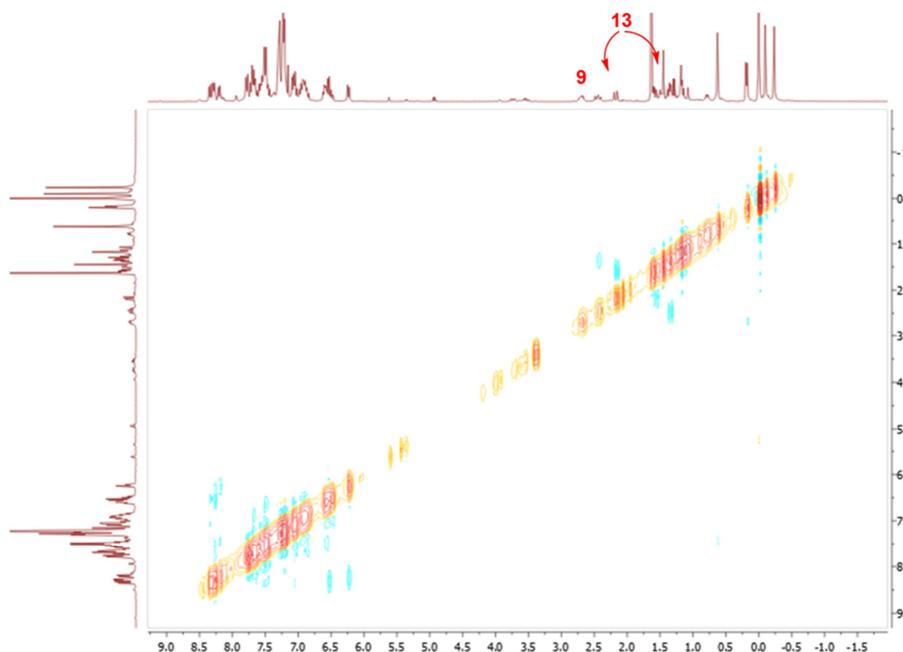


Figura 3.78. NOESY del compuesto **134**.

En el espectro NOESY no se observan las señales de los protones unidos a los carbonos C-9 y C-11, es decir, no hay interacciones H, H lo cual indicaría que el compuesto **134** no presentaría la configuración (9R,11R). Es decir que la molécula real podría tener cualquiera de las tres configuraciones restantes. A partir del análisis espectroscópico propuesto no es posible asignar la configuración absoluta de los estereocentros C-11 y C-9.

En el caso de los macrociclos **131** y **133** obtenidos por ciclohidroestannación del diacrilato **46**, si bien en los espectros de ^{119}Sn -RMN se observa una sola señal en la zona correspondiente a los mismos, no pudimos obtener espectros de ^1H y ^{13}C -RMN de buena calidad (probablemente atribuido a problemas de movilidad molecular) para determinar señales diagnósticas, multiplicidades y constantes de acoplamiento. Esto nos impidió poder confirmar por esta vía las estructuras cíclicas de los productos de hidroestannación y determinar las posibles conformaciones preferenciales de los macrociclos a través del análisis de la relación existente entre los ángulos diedro y las constantes de acoplamiento $^3J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$ y $^3J(^{119}\text{Sn}, ^1\text{H})$.

Las razones de la baja resolución de los espectros de ^1H y ^{13}C -RMN podrían estar asociadas a la gran cantidad de señales en la región de aromáticos (saturación de señal). Por otra parte, debido a la gran cantidad de grupos arilo cabría esperar restricciones en el movimiento de la molécula, obteniéndose señales anchas y con escasa resolución. Para

superar estas limitaciones se llevaron a cabo diversos experimentos que incluyeron la modificación de la concentración de la solución y naturaleza del solvente deuterado, la variación de la temperatura (70°C en DMSO- d_6) y la selección de las zonas de detección. Lamentablemente ninguno de estos cambios nos permitió obtener las señales diagnóstico deseadas.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, decidimos intentar determinar la estructura de estos compuestos usando uno de los primeros métodos utilizados a tal fin: la degradación, esto es, la fragmentación de moléculas complejas en moléculas más simples y fáciles de identificar

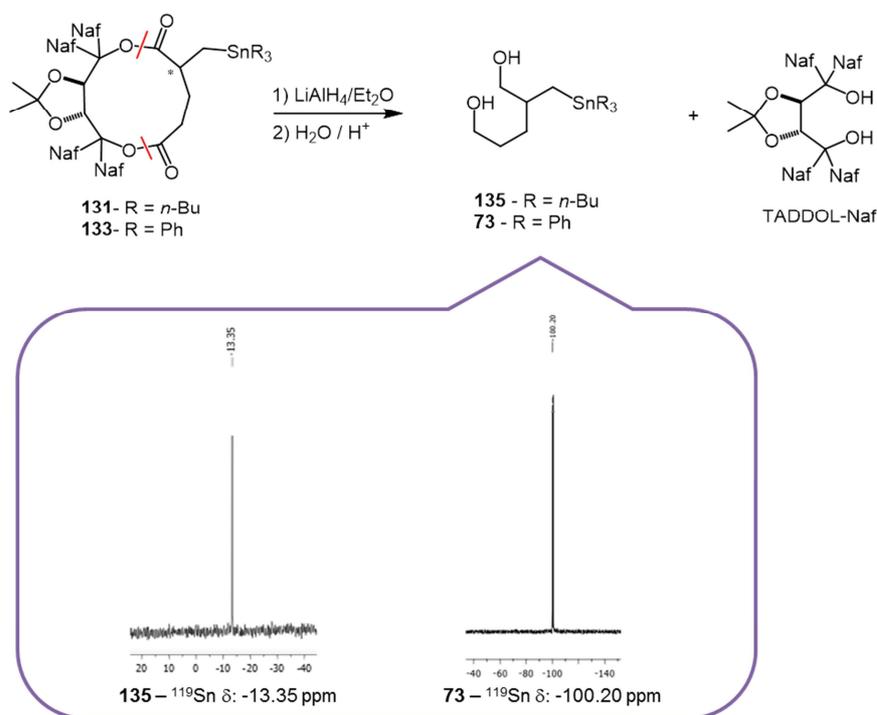


Figura 3.79. Apertura de los macrociclos **131** y **133**.

Las moléculas estudiadas fueron las macrolactonas **131** y **133**. Las mismas fueron reducidas con hidruro de litio y aluminio en éter anhidro a temperatura ambiente, conduciendo a la formación de los dioles triorganoestannilados quirales **135** y **73** y a la recuperación del auxiliar quiral **42**. Estas reacciones fueron monitoreadas por TLC y espectroscopia FT-IR, dejando las soluciones en agitación hasta desaparición de las bandas de absorción de los grupos carbonilo de las macrolactonas. En la Figura 3.79 se resumen estos estudios.

La estructura del diol quiral trifenilestannilado **73** se estableció por comparación con una muestra auténtica.^{61a} A partir de la misma se determinó fehacientemente la estructura del macrociclo **133**.

El diol **135** no pudo ser aislado puro de la cromatografía en columna, pero se logró su caracterización en fracciones enriquecidas en el mismo, determinando así también la estructura cíclica del macrociclo **131**.

3.7. CONCLUSIONES

El desarrollo de este trabajo de tesis involucró la realización de diversos estudios destinados a resolver incógnitas planteadas en investigaciones previas conducentes a la síntesis de macrodiólidos estannilados así como el desarrollo de las técnicas más adecuadas para la obtención de los sustratos de partida. A continuación se resumen algunas conclusiones de los resultados obtenidos en las distintas secciones en las que se dividieron estas investigaciones.

3.7.1. Síntesis de dioles y diésteres insaturados quirales

Los materiales de partida para los estudios propuestos fueron varios dioles quirales que fueron obtenidos a partir del (2*R*, 3*R*)-tartrato de dimetilo (**1**), materia prima barata y disponible comercialmente. A partir de **1** se sintetizaron siete dioles quirales primarios, secundarios y terciarios: **3**, **6**, **8** y **42-45**, utilizando en general técnicas conocidas y, en algunos casos, simplificando y optimizando los caminos sintéticos para su obtención.

En la bibliografía científica el único diéster insaturado utilizado en varios trabajos principalmente relacionados con química de polímeros, hasta nuestros estudios era el dimetacrilato de TADDOL (**33**). Dado que nuestras investigaciones requerían un número mucho mayor de diésteres insaturados, debimos realizar estudios para establecer protocolos más adecuados y convenientes para la síntesis de los mismos.

Se estudiaron en profundidad cuatro métodos de esterificación: el de Steglich, Yamaguchi-Santa Lucía, la acilación de dioles y la generación de alcóxidos de los dioles con *n*-BuLi en éter a -50°C.

La variación del método de Yamaguchi que utilizamos en la Tesis consiste en la preparación de un anhídrido mixto por reacción entre cloruro de benzoílo y ácidos propenoicos sustituidos y su posterior reacción con los dioles quirales. Los resultados

obtenidos indican claramente que el protocolo de Yamaguchi no es el método a elegir para la preparación de diésteres simétricos de ácidos acrílicos sustituidos. La mayoría de las reacciones condujeron a mezclas que no pudieron ser separadas de diésteres simétricos y mixtos, y sólo pudo ser obtenido puro un diéster simétrico. Esto indicaría que el factor estérico juega un rol importante ya que dicho éster es el derivado del ácido insaturado con menor volumen estérico: el ácido acrílico. Por esta razón es que la reacción sólo tiene lugar con dioles primarios y secundarios pero no con dioles terciarios.

La acilación de dioles con los anhídridos de los ácidos insaturados, demostró ser un método excelente para la obtención de diésteres insaturados de dioles primarios y secundarios. Desafortunadamente, el mismo no puede ser aplicado a la síntesis de diésteres derivados de dioles terciarios debido, presumiblemente, a factores estéricos. El rendimiento promedio de los ocho casos estudiados fue del 83%.

Por otra parte, el protocolo de Kaiser y Woodruff, esto es, la preparación de los alcóxidos a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ usando soluciones recién preparadas de *n*-BuLi en éter seguida por la adición de los cloruros de ácido insaturados, demostró ser el mejor de los cuatro métodos estudiados. Este método fue aplicado exitosamente a la síntesis de los diésteres insaturados derivados de los dioles **3**, **6**, **8** y **42-45**. El rendimiento promedio de estas reacciones fue de alrededor del 72%. Se obtuvieron 20 nuevos ésteres insaturados.

Los detalles de estos estudios están desarrollados en las secciones 3.1.1-3.1.4 y 3.2.3.

3.7.2. Hidroestannación de diésteres insaturados quirales con cloro-hidruros diorganoestánnicos

Trabajos previos de nuestro grupo de investigación revelaron que la adición de hidruros triorganoestánnicos, R_3SnH ($\text{R} = \text{CH}_3, n\text{-Bu}, \text{Neof}, \text{Ph}$), a diésteres insaturados de TADDOL conduce a la formación de macrodiólidos triorganoestannilados del tipo **I** (Figura 3.80). Para completar estas investigaciones, llevamos a cabo los estudios sobre la hidroestannación de los mismos diésteres con clorohidruros diorganoestánnicos del tipo R_2SnClH ($\text{R} = n\text{-Bu}, \text{Neof}, \text{Ph}$) incluidos en la sección 3.3.1 de la presente tesis. También se formaron macrociclos de 11 miembros pero en este caso del tipo **II**.

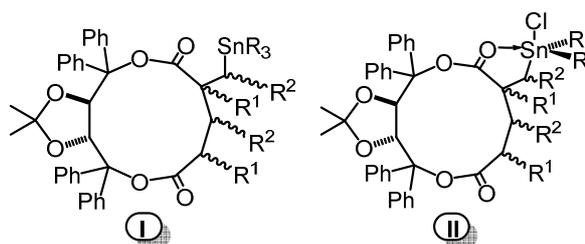


Figura 3.80. Macrodiólidos obtenidos a partir de diésteres insaturados de TADDOL.

La formación de los macrociclos tiene lugar a través de un mecanismo de ciclohidroestannación tándem. En comparación con las reacciones realizadas con los hidruros triorganoestánnicos, el uso de los clorohidruros diorganoestánnicos conduce a ciclohidroestannaciones mucho más estereoselectivas. En este caso pudimos aislar diastereómeros puros e inclusive obtener uno de ellos en su forma cristalina para la determinación de su estructura por difracción de Rayos X. Esto nos permitió establecer la configuración absoluta del mismo. Los estudios realizados demostraron la existencia de coordinación intramolecular entre el átomo de estaño y el carbonilo en β del éster en este tipo de compuestos. También que es, precisamente, la coordinación intramolecular una de las causas de la mayor estereoselectividad observada en estas reacciones. Como resultado de lo anterior, podemos concluir que hemos desarrollado una nueva síntesis estereoselectiva de macrodiólidos estannilados de 11 miembros en dos etapas a partir del TADDOL: paso (1) esterificación, y (2) ciclohidroestannación.

En la sección 3.3.1.1. se detallan investigaciones de las propiedades químicas de los nuevos macrociclos estannilados: reacciones de reducción, de oxidación y de alquilación con reactivos de Grignard. La más interesante, desde el punto de vista práctico, fue la oxidación con peróxido de hidrógeno de dichos macrociclos la cual conduce a los productos de desestannilación de los mismos, esto es, los correspondientes alcoholes macrocíclicos. La importancia de este resultado radica en que agregando sólo un paso más al nuevo camino sintético se logra la síntesis estereoselectiva de macrodiólidos de 11 miembros, en tres etapas y con un rendimiento global promedio del 43.4%. Es decir, una ruta sintética más corta y con rendimientos totales superiores a la mayoría de las síntesis de macrodiólidos reportadas en la literatura científica.

Los detalles de estos estudios están desarrollados en la sección 3.3.1.1.

3.7.3. Efecto de variaciones estructurales del núcleo del TADDOL sobre las reacciones de hidroestannación de diésteres insaturados

Con el objeto de determinar el efecto que sobre la estereoselectividad de las hidroestannaciones pueden ocasionar variaciones estructurales en el núcleo del TADDOL, se investigaron las adiciones a diversos diésteres insaturados. Las variaciones realizadas en dichos sustratos están resumidas en la Figura 3.25.

De los estudios realizados sobre la hidroestannación de diésteres insaturados derivados del diol primario **3** (R^3 y $R^4 = CH_3$ y R^5 y $R^6 = H$), podemos extraer las siguientes conclusiones. Mientras que la hidroestannación de los correspondientes diacrilatos derivados del TADDOL conduce en todos los casos a los productos de ciclohidroestannación, estas adiciones sólo en el caso de la hidroestannación del dimetacrilato **14** con hidruro de trineofilestaño (**76**) lleva exclusivamente al macrociclo **86ad**. Las restantes adiciones conducen a mezclas de productos de ciclización y de diadición, en general con predominio de estos últimos e inclusive, en un caso, la hidroestannación del éster **13** con hidruro de trifenilestaño (**77**), con formación exclusiva del producto de diadición **82**. Estos resultados indican que la diastereoselectividad de la hidroestannación de los diésteres derivados del diol **3** es sustancialmente inferior a la lograda en el caso de los diésteres del TADDOL y revelan el bajo control que tiene el sustrato quiral sobre la estereoselectividad. Por otra parte, la mayor flexibilidad de las cadenas de los diésteres facilita que los dobles enlaces C=C puedan reaccionar de manera independiente facilitando así la diadición. Los detalles de estos estudios están desarrollados en la sección 3.4.1.

De los estudios realizados sobre la hidroestannación de los diésteres derivados del diol secundario **6** se pueden sacar las siguientes conclusiones. La introducción de un grupo fenilo en los carbonos C-6 y C-7 tiene influencia tanto sobre la estructura como sobre la estereoselectividad con la que se obtienen los productos. Esto último es notable en los casos en los que se formaron los ciclos **90ab** y **94ad** especialmente si se la compara con la diastereoselectividad observada en los ciclos formados a partir de los diésteres **13** y **14**. También es notable el efecto que tiene sobre la naturaleza de los productos el tipo de hidruro organoestánnico utilizado. Así, de los tres hidruros utilizados (**75**, **76** y **77**), únicamente el hidruro de trineofilestaño (**76**), el menos reactivo, conduce a la formación de macrociclos con rendimientos aceptables. El hidruro de tri-*n*-butilestaño (**75**), más reactivo que el anterior, conduce exclusivamente a la formación de productos de diadición tanto con el diacrilato **21** como el metacrilato **22** con buenos rendimientos. El más reactivo de los tres

hidruros, el hidruro de trifenilestano (**77**), sólo conduce a productos de mono adición con el diéster **21** y de di adición con el dimetacrilato **22**, en ambos casos en muy bajo rendimiento debido a la descomposición térmica del hidruro. En general, al igual que en el caso de los ésteres derivados del diol primario **3**, también en estos casos el control del sustrato es menor que en el caso de las ciclohidroestannaciones de los diésteres insaturados del TADDOL. Los detalles de estos estudios están desarrollados en la sección 3.4.2.

Los resultados obtenidos en los estudios de la hidroestannación de los diésteres **13** y **14**, derivados del diol primario **3**, y los diésteres **21** y **22**, provenientes del diol secundario **6**, con los clorohidruros de di-*n*-butil- (**54**) y difenilestano (**56**), indican que en la hidroestannación de los diésteres no existe prácticamente el control estérico por parte de los sustratos quirales. Esto, en combinación con la mayor reactividad de los clorohidruros organoestánicos, lleva a un predominio neto de los productos de mono y di adición con respecto a los de ciclohidroestannación. Por otra parte, los estudios realizados demuestran que, al igual que en el caso de las adiciones de los hidruros triorganoestánicos, la reducción de la cantidad de sustituyentes fenilo unidos a los carbonos C-6 y C-7, además de la disminución del control estérico por parte del sustrato, tiene como consecuencia directa la disminución de los productos de macrociclización. Estos estudios se encuentran desarrollados en la sección 3.4.3.

Como se discutiera en el punto 3.5., la variación de los sustituyentes unidos al C-2 del dioxolano del TADDOL condujo a la formación de los correspondientes dioles, los cuales por esterificación dieron lugar a la formación de seis nuevos diésteres **48-53**. Las combinaciones de sustituyentes en los C-2 de los mismos fueron (Ph,H), (Ph,CH₃) y (Ph,Ph). Las hidroestannaciones fueron realizadas con los hidruros de tri-*n*-butil- (**75**), trineofil- (**76**) y trifenilestano (**77**). Estas reacciones condujeron en todos los casos a los productos de macrociclización. Sin embargo, la diastereoselectividad de la mayoría de las ciclohidroestannaciones fue baja ya que se obtuvieron 4 y hasta 8 diastereómeros. El caso del diacrilato **52**, en el cual la combinación de sustituyentes en el C-2 es (Ph,Ph), es excepcional: la ciclohidroestannación del mismo tuvo lugar con total diastereoselectividad en las reacciones con los tres hidruros. La conclusión general es que la variación de los sustituyentes unidos al C-2 del núcleo original del TADDOL no tiene mayor efecto benéfico sobre la estereoselectividad cuando los sustituyentes son diferentes. Sólo cuando los sustituyentes son iguales, como en los diésteres del TADDOL (CH₃, CH₃) y en el diéster **52** (Ph,Ph), se observa un marcado incremento de la diastereoselectividad.

La última variación estructural estudiada consistió en el cambio de los cuatro grupos fenilos unidos a los carbonos C-6 y C-7 del núcleo central TADDOL por cuatro grupos 1-naftilo (TADDOL-Naf), conduciendo a un drástico incremento sobre la estereoselectividad de la ciclohidroestannación de los diésteres insaturados **46** (diacrilato) y **47** (dimetacrilato). Tanto la hidroestannación con hidruro de tri-*n*-butil- (**75**) como con el de trifenilestaño (**77**) las reacciones tuvieron lugar con total diastereoselectividad obteniéndose en todos los casos un único producto. No se observó reacción con el hidruro de trineofilestaño (**76**) debido, probablemente a razones de impedimento estérico.

La conclusión final que comprende los estudios realizados es que los mismos confirman el rol principal que tiene el efecto Thorpe-Ingold, *gem*-dialquilo o *gem*-diarilo en nuestro caso, para determinar la estereoselectividad de estas reacciones. La desaparición de los grupos *gem*-diarilo disminuye notablemente la diastereoselectividad y la posibilidad de ciclización reduciendo la estereoselectividad del proceso al efecto ejercido por el grupo inductor asimétrico derivado del L-(+)-tartrato de dimetilo (**1**), es decir, se pierde prácticamente el estereocontrol de la reacción por parte del sustrato quiral.

CAPÍTULO 4

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Materiales y Métodos

Los materiales de partida se prepararon usando reactivos de grado analítico de origen comercial, los cuales se purificaron en casi todos los casos por destilación o por cristalización.

Los solventes utilizados fueron de origen comercial y su purificación y secado se llevó a cabo según los procedimientos habituales. Aquellos que fueron purificados por métodos específicos se describirán oportunamente.

Los agentes desecantes empleados también fueron de origen comercial y los desecantes reversibles se activaron por calentamiento en estufa.

El avance de las reacciones se controló por resonancia magnética nuclear de ^1H , 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 seco o argón.

Las reacciones iniciadas por irradiación fueron llevadas a cabo en un irradiador construido en nuestro laboratorio, compuesto por cuatro lámparas de mercurio (dos de 250W y dos de 400W) refrigeradas por agua.

La eliminación de solventes para concentrar mezclas de reacción se realizó en un evaporador rotatorio Edmund Bühler a presión reducida.

Para las cromatografías en capa fina se utilizaron cromatofolios de silica gel 60 F 254. El revelado de los cromatogramas en capa 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.

Las columnas para cromatografía preparativa se realizaron compactando una suspensión del adsorbente en el solvente adecuado. En general se utilizó silica gel 60 de tamaño de partícula 35-70 mesh.

La relación de compuesto a separar con respecto a la cantidad de silica utilizada vario entre 1:20 y 1:50. Las fracciones fueron reunidas teniendo en cuenta los análisis efectuados por cromatografía en capa fina.

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.

Los espectros IR se registraron con un espectrofotómetro FT-IR Nicolet Nexus 470/670/870. Las muestras se trituraron con KBr en polvo en una proporción 1:10. La mezcla se prensó bajo una alta presión para formar una pastilla homogénea.

Los espectros de ^1H - , ^{13}C - y ^{119}Sn -RMN fueron registrados con un equipo Bruker Avance ARX-300.

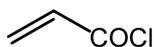
Los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron a 70 eV (EI) en un instrumento HP-5890 CG/ EM equipado con un detector selectivo de masas. La pureza de los compuestos volátiles y los análisis cromatográficos (CG) se determinaron con un cromatógrafo gaseoso Shimadzu (CG-14B) con un detector de ionización de llama provisto con una columna HP-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 m) utilizando nitrógeno como gas portador.

Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un espectrómetro Bruker micrOTOF Q II empleando Electrospray (ESI) como fuente de ionización.

Las mediciones por difracción de rayos X fueron realizadas en un difractor Nonius KappaCCD. Las estructuras se resolvieron mediante métodos directos (SHELXS-97, SHELXL-97).

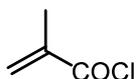
4.2. Síntesis de Reactivos Orgánicos

4.2.1. Cloruro de 2-propenoilo.¹



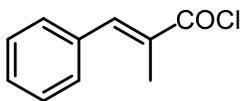
En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y agitador magnético, se colocaron 11.86 ml (140 mmoles) de ácido acrílico **9** previamente destilado. Luego se agregaron lentamente, a temperatura ambiente, con jeringa 7.88 g (5 ml, 60 mmoles) de tricloruro de fósforo. Finalizado el agregado se calentó en baño de aceite (60-70°C) durante 30 minutos. Luego se procedió a la separación de las fases, correspondiendo la superior al producto deseado. Una vez separada se agregó 1 g de bromuro cuproso y se destiló a presión reducida (75°C a 0.07 Torr). Se obtuvieron 5 ml (62 mmoles, 32%) de cloruro de acrililo como un líquido incoloro de olor irritante.

4.2.2. Cloruro de 2-metil-2-propenoilo.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el descrito en el punto anterior se obtuvo el cloruro de metacrililo a partir de 15 ml (180 mmoles) de ácido metacrílico **10** recién destilado y 7.42 g (4.70 ml, 54 mmoles) de tricloruro de fósforo. El producto puro fue aislado por destilación a presión reducida (50-52°C a 135 mmHg). Se obtuvieron 4.81 g (46 mmoles, 70%) de cloruro de metacrililo como un líquido incoloro de olor irritante.

4.2.3. Cloruro de (E)-3-fenil-2-metil-2-propenoilo.²



En un balón de dos bocas provisto de ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y refrigerante a reflujo, se disolvieron 6 g (37 mmoles) de ácido α -metilcinámico **11** en 4 ml de benceno seco. Desde la ampolla se adicionaron lentamente 2.93 ml (40

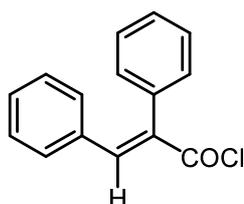
¹ Rehberg, C. E.; Dixon, M. B.; Fisher, C. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 208.

² Linstead R. P.; Williams, L. T. *J. Chem. Soc.* **1926**. 2735.

mmoles) de cloruro de tionilo previamente destilado. Finalizado el agregado se calentó a reflujo durante dos horas.

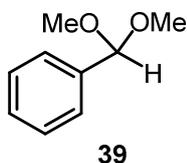
El producto se destiló a presión reducida (120-122°C a 6 mmHg). Se obtuvieron 5 g (28 mmoles, 75%) de cloruro de ácido como un sólido amarillo. P.f. = 49-50°C.

4.2.4. Cloruro (*E*)-2,3-difenilpropenoilo.



El método seguido fue desarrollado por la Dra. Gastaminza³. En un balón de dos bocas, provisto de refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron, 14.7 g (65 mmoles) de ácido (*E*)-2,3-difenilpropenoico **12** y 23.4 g (190 mmoles) de cloruro de tionilo previamente destilado. A esta mezcla se adicionaron, lentamente 26 ml de tolueno seco. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche. El curso de la reacción fue monitoreado por espectroscopia IR, observándose la desaparición de la banda correspondiente al grupo carboxilo. El solvente se removió a presión reducida. El residuo obtenido (sólido amarronado) correspondió al cloruro de ácido derivado del ácido (*E*)-2,3-difenilpropenoico con un rendimiento cuantitativo.

4.2.5. Síntesis de (dimetoximetil)benceno (**39**)

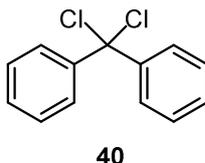


En un balón de dos bocas provisto de agitación magnética, se colocaron 4.8 ml (47 mmoles) de benzaldehído, 15 ml de metanol anhidro y 0.02 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante cinco días a temperatura ambiente. Luego de completada la reacción, se agregó una solución de metóxido de sodio

³ Gastaminza, A. E.; Ferracutti, N. N. *An. Asoc. Quim. Arg.* **1983**, *71*, 587.

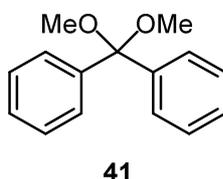
en metanol hasta lograr alcanzar un medio alcalino. El metanol fue removido a presión reducida en evaporador rotatorio. El producto crudo se destiló a presión reducida (71°C, 13 mmHg). Se obtuvieron 2.98 g (20 mmoles, 43%) de acetal **39** como un líquido incoloro.

4.2.6. Síntesis de diclorodifenilmetano (**40**).



En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético y refrigerante a reflujo se adicionaron 4 g (22 mmoles) de benzofenona, 20 ml de cloruro de tionilo (recién destilado) y 0.5 ml de DMF. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 16 horas. El crudo de reacción se destiló a presión reducida (136°C, 2 mmHg). Se obtuvieron 2.8 ml (13 mmoles, 58%) de producto deseado como un líquido de color amarillo.

4.2.7. Síntesis de dimetoxidifenilmetano (**41**).

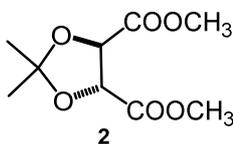


En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, sumergido en un baño con hielo y bajo atmósfera inerte se preparó una solución de 3.5 g (13 mmoles) de diclorodifenilmetano **40** en 1.54 ml (38 mmoles, $\delta = 0.792$ g/ml) de metanol anhidro y 3.07 ml (38 mmoles, $\delta = 0.978$ g/ml) de piridina anhidra a 0°C. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación a 0°C durante cinco horas. La aparición de cristales se observó luego del agregado de agua al medio de reacción. El sólido se aisló por filtración y la purificación se realizó por recristalización desde metanol.

Se obtuvieron 2.11 g (9.23 mmoles, 71%) de dimetoxidifenilmetano **41** como cristales en forma de agujas finas. P.f. = 100-102°C.

4.3. Síntesis de acetales dioxolanos.

4.3.1 (4*R*,5*R*)- 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo (**2**).⁷¹

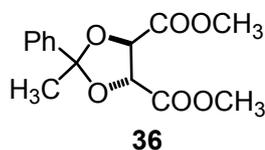


En un balón de tres bocas provisto con agitador magnético, refrigerante a reflujo y ampolla igualadora de presiones, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 40 g (0.22 moles) de L-(+)-tartrato de dimetilo y 400 ml (5.4 moles) de acetona seca. La mezcla se enfrió a 0°C con baño de hielo y se añadieron gota a gota a través de ampolla 37 ml (solución al 48%, 0.157 moles) de complejo trifluoruro de boro-dietil éter.

La mezcla se agitó durante 3 horas a 25°C, luego se volcó sobre 500 ml de una solución saturada de NaHCO₃, para llevar a un pH= 7-9 fue necesario agregar 30 ml de solución de NaOH 2M. Se agitó vigorosamente hasta que cesó el desprendimiento de CO₂. La solución se extrajo con 3 porciones de 220 ml de acetato de etilo.

Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con 400 ml de agua destilada. La solución se secó con sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio, obteniéndose un líquido marrón claro. El crudo de reacción se purificó por destilación fraccionada a presión reducida (128-130°C a 2 mmHg). Se obtuvieron 33.44 g (0.17 moles, 70%) de **2** como un líquido amarillo. $[\alpha]_D^{20} = -42.1$ (c 1.0, CHCl₃).

4.3.2. (4*R*,5*R*)-2-fenil-2-metil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo (**36**).



En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 15g (0.084 moles) de L-(+)-tartrato de metilo, 10.7 ml (0.09 moles) acetofenona y 75 ml de acetato de etilo.

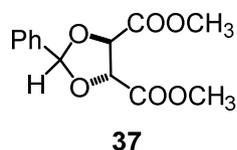
El balón de reacción se sumergió en un baño con hielo y desde ampolla se adicionó lentamente 21.0 ml (0.096 moles) de complejo trifluoruro de boro-dietil éter, en un período de 30 minutos. Finalizado el agregado se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche.

La mezcla de reacción se volcó sobre 150ml de solución saturada de NaHCO₃ observándose desprendimiento de CO₂, luego se agregó de a gotas una solución de 2M de NaOH de manera tal de llevar el pH de la solución cerca de la neutralidad.

Las capas fueron separadas; la acuosa se extrajo 2 veces con 40ml de acetato de etilo, los extractos orgánicos fueron lavados 2 veces con 20ml de solución de NaCl. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y el solvente se eliminó a presión reducida en un evaporador rotatorio.

El exceso de acetofenona se removió a presión reducida obteniéndose un residuo oleoso, el cual se purificó por cromatografía en columna, utilizando silica gel 60 y hexano: éter etílico (96:4) como eluyente. Se obtuvieron 8.8 g (0.033 moles, 37%) de **36** como un líquido amarillo. $[\alpha]_D^{20} = + 13.6$ (c 2.1, CHCl₃).

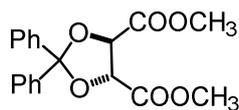
4.3.3. (4*R*,5*R*)-2-fenil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de metilo (**37**).



En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo y agitador magnético, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno, 3.2 g (0.018 moles) de L-(+)-tartrato de metilo, 2.8 g (0.018 moles) de (dimetoximetil)benceno (**39**), y cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico en 30 ml de benceno seco. La mezcla de reacción se calentó a 80°C. Una vez alcanzado el punto de ebullición del benceno se colocó en la boca lateral del balón, un destilador provisto de termómetro y colector de fracciones con el objeto de recoger el azeótropo benceno-metanol (60°C). A medida que avanzó la destilación se necesitó el agregado en porciones de benceno para ayudar a eliminar el metanol que se formó en el medio de reacción. El residuo obtenido se lavó dos veces con una solución saturada de NaHCO₃ (22ml) y otras dos veces con una solución saturada de NaCl (22 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ anhidro y el solvente fue removido bajo presión reducida en un evaporador rotatorio.

El sólido obtenido se recrystalizó en una mezcla binaria de solventes constituida por 25 ml de hexano y 4.7 ml de acetato de etilo. Se obtuvieron 2.7 g (0.010 moles, 56 %) de **37** como cristales blancos. P.f. = 67-69°C.

4.3.4. (4*R*,5*R*)-2,2-difenil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxilato de dimetilo (**38**).

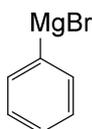


38

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el descrito en el punto anterior se obtuvo **38**, a partir de 1.64 g (9.2 mmoles) de L-(+)-tartrato de metilo, 2.1 g (9.2 mmoles) de dimetoxidifenilmetano (**41**) y cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico en 18 ml de benceno seco. El residuo sólido se purificó por recrystalización desde hexano. Se obtuvieron 2.1 g (6.07 mmoles, 66%) del acetónido **38** como cristales blancos. P.f. = 80-82°C. $[\alpha]_D^{20} = +54$ (c 1.02, CHCl₃).

4.4. Síntesis de Reactivos Organometálicos

4.4.1. Bromuro de fenilmagnesio.⁴



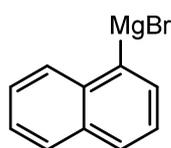
En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 6.91g (0.28 moles) de magnesio y unos cristales de yodo para ayudar a iniciar la reacción.

Se agregó desde la ampolla gota a gota una disolución de 28.7 ml (0.273 moles) de bromobenceno previamente destilado en 140 ml de THF seco de manera tal que la mezcla permaneciera a reflujo. Finalizada la reacción espontánea, se calentó a reflujo durante 40

⁴ Nesmeyanov y Kocheshkov, "Methods of Elements-Organic Chemistry", Vol. 2, North-Holland, Publishing Company, Amsterdam, 1967. pág. 10.

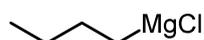
minutos. Se obtuvo una solución oscura con una concentración 1.60 M (98%), titulada por el método de Gilman⁵

4.4.2. Bromuro de 1-naftilmagnesio²⁰



En un balón de tres bocas, provisto de agitador magnético, refrigerante a reflujo, una ampolla igualadora de presiones, y bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron 4.58 g (0.19 moles) de magnesio, cristales de yodo y unas gotas de 1,2-dibromoetano en 5 ml de THF seco. Primeramente, se adicionó una porción concentrada de la solución de 1-bromonaftaleno en THF (10 ml), para favorecer el inicio de la reacción, luego se adicionó el resto de la solución (25.0 ml en 130 ml de THF seco). La reacción se calentó a reflujo durante una hora. Para proceder a la titulación fue necesario el agregado de 30 ml de benceno seco. La concentración de la solución fue 1.45 M, según el método de Gilman.

4.4.3. Cloruro de *n*-butilmagnesio

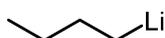


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el descrito en el punto 4.4.1 se obtuvo el cloruro de *n*-butilmagnesio, a partir de 0.80 g (0.033 moles) de magnesio, unos pocos cristales de yodo y 3.2 ml (0.033 moles) de 1-clorobutano en 6 ml de éter etílico seco. Se obtuvo una solución oscura con una concentración 1.80 M, según el método de Gilman

⁵ Gilman, H.; Wilkinson, P. D.; Fischel, W. P.; Meyers, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, *45*, 150.

4.4.4. *n*-butillitio

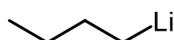
A partir de cloruro de *n*-butilo en hexano⁶



En un tubo Schlenk equipado con un refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se colocaron 30 ml de hexano seco y 1.6 g (0.22 moles) de litio en perdigones. Se calentó a 50°C y a través de ampolla se agregaron lentamente 10.4 ml (0.1 moles) de cloruro de *n*-butilo.

Una vez finalizado el agregado se dejó dos horas más a 60°C, luego se enfrió y se dejó decantar. La concentración del organolítico se determinó por doble titulación aplicando el método de Gilman: 0.5ml de la solución de *n*-butillitio se agregó sobre agua y se tituló con ácido clorhídrico 0.1 M, otra alícuota se trató con 1,2-dibromoetano, se hidrolizó con agua y se tituló con ácido clorhídrico 0.1 M. La diferencia entre ambas titulaciones permitió calcular la concentración de *n*-BuLi (1.5 M).

A partir de bromuro de *n*-butilo en de éter etílico⁷

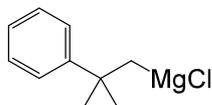


En un tubo Schlenk provisto de ampolla igualadora de presiones, septum, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una suspensión de 0.96 g (0.14 moles) de litio metálico en forma de perdigones en 24 ml de éter etílico seco. El tubo Schlenk se sumergió en un baño a -10°C (acetona/nitrógeno líquido). A través de ampolla se adicionaron lentamente una solución de 6.0 ml (7.70g, 0.056 moles) de bromuro de *n*-butilo en 11 ml de éter etílico seco. Finalizado el agregado se dejó alcanzar una temperatura de 0°C a fin de proceder a determinar la concentración de la solución. La molaridad de la solución de *n*-BuLi según la doble titulación de Gilman fue de 1.2 M.

⁶ Adaptada de: Bryce-Smith, D.; Turner, E. E. *J. Chem. Soc.* **1953**, 861.

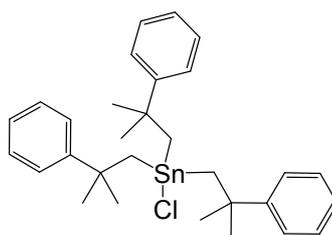
⁷ Semmelheck, M. L.; *Organic Synthesis*, **1984**, 62, 4.

4.4.5. Cloruro de neofilmagnesio⁸



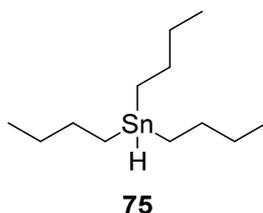
En un balón de dos bocas, provisto de agitador magnético, refrigerante a reflujo, una ampolla igualadora de presiones, y bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron 22.68g (0.95 moles) de magnesio y cristales de yodo. Desde ampolla igualadora de presiones se adicionó lentamente 15 ml de cloruro de neofilo para favorecer el inicio de la reacción, posteriormente se adicionó una solución de 135 ml de cloruro de neofilo en 187.5 ml de éter seco. Finalizado el agregado, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. La concentración de la solución oscura resultante fue 2.88 M, según el método de Gilman.

4.4.6. Cloruro de trineofilestaño

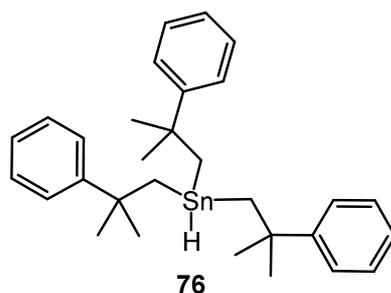


En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de nitrógeno se preparó una solución de 12.72g (5.72 ml, 0.049 moles) de tetracloruro de estaño en 46 ml de benceno seco. Desde ampolla se adicionó lentamente una solución de 52.5 ml (0.147 moles, 2.88 M) de cloruro de neofilmagnesio. Una vez finalizado el agregado, la mezcla se calentó a reflujo durante una hora y se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche. Luego se colocó un baño frío y se agregaron lentamente 40 ml de agua destilada y 40 ml de una solución de ácido clorhídrico al 10%. La capa orgánica se decantó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio. Al producto de reacción se lo purificó por recristalización desde hexano, este procedimiento se repitió dos veces, obteniéndose 9.53g (0.017 moles, 35.1%) de cloruro de trineofilestaño como un sólido blanco. P.f. = 118-119°C.

⁸ Zimmer, H.; Homberg, O.; Jayawant, M. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3859.

4.4.7. Hidruro de tri-*n*-butilestaño (75)⁹

En un balón de dos bocas, provisto con un refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de nitrógeno se preparó un suspensión de 1.41g (0.037 moles) de hidruro de litio y aluminio en 60 ml de éter etílico seco. Desde la ampolla se adicionó lentamente una solución de 10 ml (12g, 0.037 moles) de cloruro de tri-*n*-butilestaño (recién destilado, p.eb.:152°C/10 mmHg) en 25 ml de éter etílico seco. Una vez finalizado el agregado, se mantuvo a 50°C durante 2 horas. Se dejó enfriar, se agregaron 120mg de hidroquinona y luego se descompuso por adición lenta de 4 ml de agua destilada. La solución se trató con 100 ml de tartrato de sodio y potasio al 20 %. Las fases se separaron y la capa orgánica se retomó con 20 ml de éter etílico. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se filtró. El solvente se removió a presión reducida en evaporador rotatorio. Por destilación del residuo a presión reducida se obtuvieron 3.25g (3 ml, 0.011 moles, 30%) de hidruro de tri-*n*-butilestaño (**75**) como un líquido incoloro. P.eb. = 103-105°C / 1.1 mmHg.

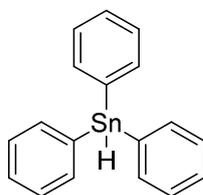
4.4.8. Hidruro de trineofilestaño (76)¹⁰

En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de nitrógeno, se suspendieron 0.86g (0.022 moles) de hidruro de litio y aluminio en 31 ml de éter etílico seco. Desde la ampolla se agregó gota a gota, una solución de cloruro de trineofilestaño (9.96g, 0.018 moles) en 70 ml de éter seco. Una vez finalizado el agregado, se calentó a reflujo durante tres horas. Se

⁹ Buschhaus, H. U.; Lehnig, M.; Neumann, W. P. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1977**, 129.

dejó llegar a temperatura ambiente y se agregaron lentamente 31 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y 50 ml de agua destilada. Se separaron las capas, la orgánica se lavó con agua destilada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se removió a presión reducida en evaporador rotatorio. La purificación del crudo de reacción se realizó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (94:6) como eluyente. Se obtuvieron 7.20g (0.014 moles, 77%) de hidruro **76** como un sólido blanco. P.f. = 50-52°C.

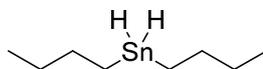
4.4.9. Hidruro de trifenilestaño (**77**)



77

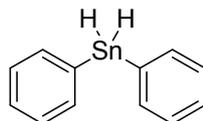
En un balón de dos bocas, provisto con un refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una suspensión de 1.48g (0.030 moles) de hidruro de litio y aluminio en 65 ml de éter etílico seco. Desde la ampolla se adicionó lentamente una solución de 10g (0.026 moles) de cloruro de trifenilestaño en 17.3 ml de éter etílico seco. Una vez finalizado el agregado, se mantuvo a 50°C durante 2 horas. Se dejó enfriar, se agregaron 100mg de hidroquinona y luego se descompuso por adición lenta de 3.5 ml de agua destilada. La solución se trató con 70 ml de tartrato de sodio y potasio al 20%. Las fases se separaron y la capa orgánica se retomó con 15 ml de éter etílico. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se filtró y el solvente se removió a presión reducida. Todas estas operaciones se llevaron a cabo en atmósfera inerte. Se obtuvieron 7.35g (0.021 moles, 80%) de hidruro **77** como un óleo blanco, el cual no requirió purificación. P.f. = 28-30°C. El compuesto se conservó en heladera bajo atmósfera inerte para su posterior uso.

4.4.10. Dihidruro de di-*n*-butilestaño



En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una suspensión de 1.05g (0.028 moles) de hidruro de litio y aluminio en 38 ml de éter etílico seco. A través de la ampolla se adicionó lentamente una solución de 7g (0.023 moles) de cloruro de di-*n*-butilestaño en 80 ml de éter etílico seco. Una vez finalizado el agregado, se calentó a reflujo durante 3 horas. Se dejó enfriar, y luego se agregaron 40 ml de una solución saturada de cloruro de amonio para descomponer el exceso de hidruro de litio y aluminio. Se separaron las capas por decantación aislando la capa etérea con ayuda de pipeta. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución se filtró por succión a través de una columna de vidrio, utilizando MgSO₄ anhidro como soporte. El solvente se removió a presión reducida. Todas estas operaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte. El residuo obtenido se purificó por destilación a presión reducida. Se obtuvieron 3.67g (0.015 moles, 68%) de hidruro de di-*n*-butilestaño como un líquido incoloro. P.eb. = 70-72°C / 12 mmHg.

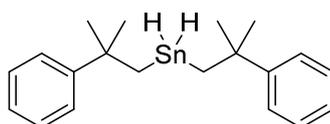
4.4.11. Dihidruro de difenilestaño



En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una suspensión de 0.05g (1.3 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 1 ml de éter etílico seco. A través de la ampolla se adicionó lentamente una solución de 0.44g (1.3 mmoles) de cloruro de difenilestaño en 1.4 ml de éter etílico seco. Una vez finalizado el agregado, se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Luego se agregaron 2.4 ml de agua destilada para descomponer el exceso de hidruro de litio y aluminio. Se separaron las capas por decantación aislando la capa etérea con ayuda de pipeta. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se removió a presión reducida. Todas estas operaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte. El éter etílico se eliminó por agitación y bajo corriente

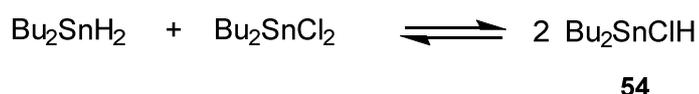
de nitrógeno. Se obtuvieron 0.32g (1.16 mmoles, 90%) de dihidruro de difenilestano sin necesidad de purificación.

4.4.12. Dihidruro de dineofilestano



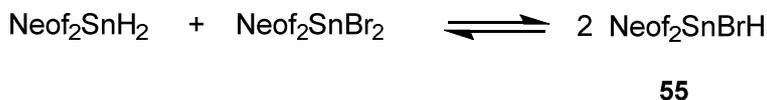
En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una suspensión de 0.4g (10.55 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 20 ml de éter etílico seco. A través de ampolla se adicionó lentamente una solución de 2.5g (4.59 mmoles) de dibromuro de dineofilestano en 25 ml de éter etílico seco. Una vez finalizado el agregado, se calentó a reflujo durante 3 horas. Se dejó enfriar, y luego se agregaron 15 ml de una solución saturada de cloruro de amonio para descomponer el exceso de hidruro de litio y aluminio. Se separaron las capas por decantación aislando la capa etérea con ayuda de pipeta. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió a presión reducida. Todas estas operaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte. Se obtuvieron 1.4g (3.63 mmoles, 79%) de dihidruro de dineofilestano sin necesidad de purificación.

4.4.13. Clorohidruro de di-*n*-butilestano (54)

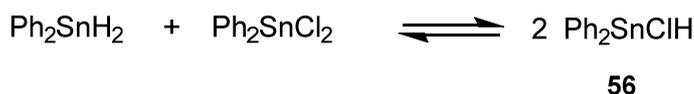


El clorohidruro de di-*n*-butilestano (**54**) se obtuvo por reacción de intercambio¹⁰ a partir de cantidades equimoleculares de dihidruro de di-*n*-butilestano y dicloruro de di-*n*-butilestano y se utilizó *in situ*. El progreso de la reacción se monitoreó por espectroscopia IR cuya banda de absorción $\nu_{\text{Sn-H}} = 1853 \text{ cm}^{-1}$ confirmó la formación del Bu_2SnClH .

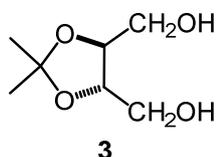
¹⁰ Neumann, W. P.; Pedain, J. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 2461.

4.4.14. Bromohidruro de dineofilestaño (55)

El bromohidruro de dineofilestaño (**55**) se obtuvo por reacción de intercambio a partir de cantidades equimoleculares de dihidruro de dineofilestaño y dibromuro de dineofilestaño y se utilizó *in situ*. El progreso de la reacción se monitoreó por espectroscopia IR cuya banda de absorción $\nu_{\text{Sn-H}} = 1855 \text{ cm}^{-1}$ confirmó la formación del $\text{Neof}_2\text{SnClH}$.

4.4.15. Clorohidruro de difenilestaño (56)

El clorohidruro de difenilestaño (**56**) se obtuvo por reacción de intercambio a partir de cantidades equimoleculares de dihidruro de difenilestaño y dicloruro de difenilestaño y se utilizó *in situ*. El progreso de la reacción se monitoreó por espectroscopia IR cuya banda de absorción $\nu_{\text{Sn-H}} = 1870 \text{ cm}^{-1}$ confirmó la formación del Ph_2SnClH .

4.5. Síntesis de dioles quirales y precursores de los mismos.**4.5.1. (4S,5S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (3).**

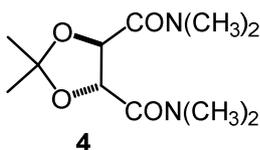
En un balón de dos bocas, provisto de ampolla igualadora de presiones, refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron 6.8g (0.18 moles) de hidruro de litio y aluminio en 75 ml de THF seco a 0°C.

A través de ampolla y manteniendo la temperatura a 0°C, se añadió lentamente una solución de 10g (0.046 moles) del acetónido **2** en 75 ml de THF seco, finalizado el

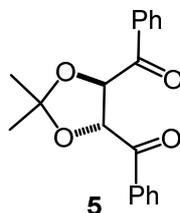
agregado, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas, luego se procedió a descomponer el exceso de LiAlH_4 con 30 ml de agua destilada y 15 ml de una solución de NaOH al 15% durante dos horas. El precipitado formado se filtró por succión y el sólido retenido se lavó con cuatro porciones de 100 ml de éter etílico, y luego se practicó una extracción en continuo con THF mediante un dispositivo Soxhlet.

Se retomó la separación de las fases, la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio. El óleo aislado se juntó con el residuo proveniente de la extracción por Soxhlet. La purificación se realizó por cromatografía en columna utilizando sílica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla hexano:acetato de etilo (60:40) como eluyente, Se obtuvieron 6.5g (0.040 moles, 87%) del diol puro **3** como un óleo amarillo claro. $[\alpha]_D^{20} = +4.1$ (c 5, CHCl_3).

4.5.2. (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-*N,N,N',N'*-tetrametil-1,3-dioxolan-4,5-dicarboxamida (**4**).



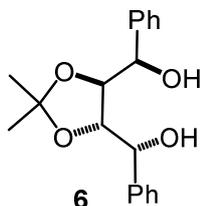
Una solución acuosa al 40% de *N,N*-dimetilamina (22.5g, 0.5 moles), destilada previamente a presión normal y colectada a baja temperatura en un vaso Dewar con nitrógeno líquido, se adicionó lentamente a través de ampolla a una solución constituida por 24g (0.11 moles) del acetónido **2** en 26 ml de metanol. Finalizado el agregado, se dejó en agitación a -78°C durante cuatro horas. El solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio, y el residuo obtenido se recristalizó en una mezcla de AcOEt / hexano. Se obtuvieron 22g (0.1 moles, 91%) de la diamida **4** como un sólido blanco. P.f. = $83-85^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{25} = +52.3$ (c 3.0, benceno).

4.5.3. (4*R*,5*R*)-6,7-difenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanona (5).

En un balón de dos bocas, provisto de ampolla igualadora de presiones, refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno se disolvieron 5g (20 mmoles) de la diamida **4** en 60 ml de THF seco, se enfrió a 0°C y a través de ampolla se adicionó lentamente 37.5 ml (0.06 moles, 1.60 M en THF) de bromuro de fenilmagnesio, finalizado el agregado se dejó en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. El exceso de reactivo de Grignard se descompuso por agregado de 100 ml de una solución saturada de NH₄Cl.

La fase acuosa se extrajo con Et₂O y la combinación de los extractos orgánicos fueron lavados con una solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro y el solvente fue removido a presión reducida en evaporador rotatorio.

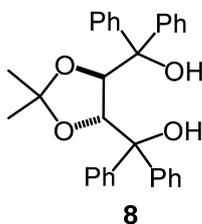
La purificación del producto fue lograda por recristalización en hexano/acetato de etilo. Se obtuvieron 5.31g (17 mmoles, 86%) del producto deseado **5** como cristales blancos. P.f. = 57-58°C.

4.5.4. (4*S*,5*S*)-(6*R*,7*R*)-difenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (6)

En un balón de dos bocas, provisto de ampolla igualadora de presiones, refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno se preparó una suspensión de 1.10g (0.03 moles) de LiAlH₄ en 16 ml de THF seco a -65°C. A través de ampolla se agregó gota a gota una solución de 1.5g (4.8 mmoles) de la dicetona **5** en 20 ml de THF seco. Se dejó en agitación a -65°C durante por 4 horas (monitoreo de la reacción por TLC hasta

observar desaparición de la diamida). El exceso de LiAlH_4 se descompuso por agregado de 38 ml de una solución saturada de NH_4Cl . Se separaron las fases, la capa acuosa se extrajo con Et_2O , la combinación de los extractos orgánicos fueron lavados con una solución saturada de NaCl , posteriormente secados sobre sulfato de magnesio anhidro, y finalmente el solvente fue eliminado a presión reducida en evaporador rotatorio. La purificación del producto se realizó por cromatografía en columna, utilizando silica gel 60 como fase estacionaria y hexano:acetato de etilo (85:15) como eluyente. Se obtuvieron 0.6g (1.87 mmoles, 39%) del diol quiral **6**, en forma diastereoméricamente puro, como un sólido blanco. P.f. = 108-111°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -3.9$ (c 1.3, CHCl_3).

4.5.5. (4*R*,5*R*)- 6,6,7,7-tetrafenil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (**8**).



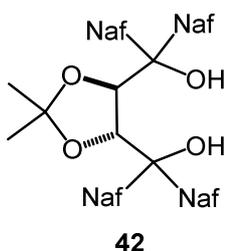
En un balón de dos bocas equipado con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se introdujeron 13.36g (0.56 moles) de magnesio y unos cristales de yodo. Luego, se añadieron gota a gota desde ampolla una disolución de 56.4 ml ($\delta = 1.494$ g/ml, 84.26g, 0.537 moles) de bromobenceno (recién destilado) en 282 ml de THF seco a una velocidad tal que la mezcla se mantuviera a reflujo. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 40 minutos. Se enfrió a 0°C y se adicionó gota a gota una solución de 25.5g (0.117 moles) del acetónido **2** en 256 ml de THF seco.

La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante dos horas. Se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche, observándose una suspensión color amarillento. Se colocó el balón de reacción en un baño de hielo y el exceso del reactivo de Grignard fue destruido por el agregado de 600 ml de solución saturada de cloruro de amonio.

Las fases fueron separadas; la acuosa se extrajo 4 veces con 20 ml de éter etílico. La combinación de los extractos orgánicos se lavó 2 veces con 20 ml de una solución saturada de NaCl . Luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró en evaporador rotatorio. Al producto crudo de color amarillo se le realizaron sucesivas digestiones en 200 ml de hexano, agitando una hora a temperatura ambiente. Se

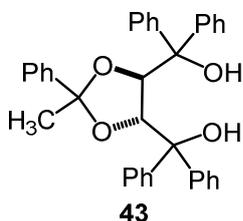
obtuvieron 43.39g (0.093 moles, 79.5%) de TADDOL **8** como un sólido blanco. P.f. = 193-195°C. $[\alpha]_D^{20} = -60.3$ (c 1.0, CHCl₃).

4.5.6. (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-6,6,7,7-tetra-1-naftil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (**42**).¹¹



En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó 1-NaphMgBr a partir de 4.58g (0.19 moles) de magnesio y 25 ml (0.18 moles) de 1-bromonaftaleno, según como se detalla en la sección **4.4.2**, en 130 ml de THF seco. Se enfrió a 0°C y se adicionó gota a gota a través de ampolla una solución de 4g (0.018 moles) del acetal **2** en 40 ml de THF seco. Finalizado el agregado se calentó a reflujo durante una hora y media. Se colocó el balón de reacción en un baño de hielo y el exceso de reactivo de Grignard se destruyó por el agregado de 130 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo 3 veces con 80 ml de acetato de etilo. La combinación de los extractos orgánicos se lavó 2 veces con 80 ml de una solución saturada de NaCl. Luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente fue removido en evaporador rotatorio. Al residuo obtenido se lo sometió a dos digestiones con hexano a temperatura ambiente. Se obtuvieron 9.8g (0.015 moles, 82%) de **42** como un sólido amarillo claro. P.f. = 197-198°C. $[\alpha]_D^{20} = +292$ (c 1, CHCl₃).

¹¹ Organic Syntheses, Coll. **2004**, 10, 349; **1999**, 76, 12.

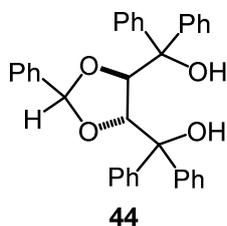
4.5.7. (4*R*,5*R*)-2, 6,6,7,7-pentafenil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (43).

En un balón de dos bocas equipado con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se adicionaron 1.73g (0.072 moles) de magnesio y unos cristales de iodo. Luego, se añadieron gota a gota desde ampolla una disolución de 7.36 ml ($\delta = 1.494$ g/ml, 10.99g, 0.07 moles) de bromobenceno en 40 ml de THF seco a una velocidad tal que la mezcla se mantuviera a reflujo. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 40 minutos. Se enfrió a 0°C y se adicionó gota a gota una solución de 4.0g (0.014 moles) del acetónido **36** en 40 ml de THF seco.

La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante dos horas. Se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche, observándose una suspensión de color verde claro. Se colocó el balón de reacción en un baño de hielo y el exceso de Grignard fue destruido por el agregado de 27 ml de solución saturada de cloruro de amonio.

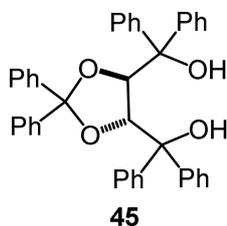
Las capas fueron separadas por el agregado de 10 ml de HCl 2M eliminando así la emulsión generada. La capa acuosa se extrajo 3 veces con 15 ml de acetato de etilo; los extractos orgánicos se lavaron con 20 ml de solución saturada de NaCl. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el solvente se removió a presión reducida en evaporador rotatorio. Al residuo oleoso obtenido se lo sometió a sucesivas digestiones en hexano, y posteriormente se purificó por cromatografía en columna, usando silica gel 60 como adsorbente y eluyendo con una mezcla binaria de hexano:éter etílico (80:20).

Se obtuvieron 5.84g (0.011 moles, 80%) de **43** como un sólido blanco amorfo. P.f. = 95-97°C. $[\alpha]_D^{20} = +86.8$ (c 1.0, CHCl₃).

4.5.8. (4*R*,5*R*)-2,6,6,7,7-pentafenil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (44).

En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó PhMgBr a partir de 1.2g (0.051 moles) de magnesio y 5.3 ml (0.05 moles) de bromobenceno, previamente destilado, en 25 ml de THF seco. Se enfrió a 0°C y se adicionó gota a gota una disolución de 2.6 g (9.9 mmoles) del acetal **37** en 22 ml de THF seco.

La mezcla de reacción se calentó a reflujo por un período de dos horas. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche, observándose la formación de una suspensión de color blanco pálido. Se colocó el balón de reacción en un baño de hielo y el exceso de reactivo de Grignard se destruyó por el agregado de 26 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo 4 veces con 10 ml de éter etílico. La combinación de los extractos orgánicos se lavó 2 veces con 10 ml de una solución saturada de NaCl. Luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se removió a presión reducida en evaporador rotatorio. Al producto crudo de color amarillo pálido, se le realizaron dos digestiones con hexano. Se obtuvieron 4.42g (8.61 mmoles, 87%) de **44** como un sólido blanco amorfo. P.f. = 194-196°C. $[\alpha]_D^{20} = +20.5$ (c 1.03, CHCl₃).

4.5.9. (4*R*,5*R*)-2,2,6,6,7,7-hexafenil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (45).

En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó PhMgBr a partir de 0.77g (0.032 moles) de magnesio y 3.15 ml (0.03 moles) de bromobenceno, previamente

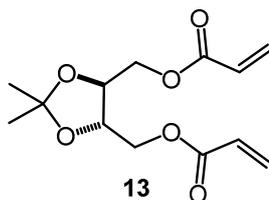
destilado, en 17 ml de THF seco. Se enfrió a 0°C y se adicionó gota a gota a través de ampolla una solución de 2.1g (6.10 mmoles) del acetónido **38** en 17 ml de THF seco. Finalizado el agregado se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche y luego se calentó a reflujo por dos horas. Se colocó el balón de reacción en un baño de hielo y el exceso de reactivo de Grignard se destruyó por el agregado de 12 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. La capa acuosa se extrajo 3 veces con 12 ml de acetato de etilo. La combinación de los extractos orgánicos se lavó 2 veces con 12 ml de una solución saturada de NaCl. Luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se removió en evaporador rotatorio. El residuo obtenido se recristalizó desde etanol, obteniéndose 2.37g del clartrato derivado como un sólido amarillo claro. Para eliminar el complejo de coordinación se disolvió el sólido en tolueno y se eliminó el solvente a presión reducida en evaporador rotatorio. Se obtuvieron 2.3g (3.9 mmoles, 64%) de **45** como un sólido espumoso de color amarillo claro. P.f. = 155-157°C, $[\alpha]_D^{20} = +184.4$ (c 1.0, CHCl₃).

4.6. Síntesis de diésteres α,β -insaturados

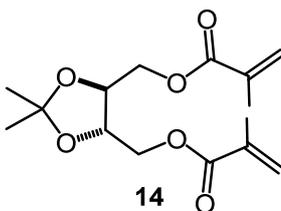
4.6.1. Método A: Esterificación de Steglich. Procedimiento general.¹²

En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de argón se adicionaron 6.17 mmoles de diol quiral, 36 ml de CH₂Cl₂ seco y 14 mmoles de ácido α,β -insaturado, luego se procedió al agregado de 3.92g (0.019 moles) de DCC, 0.47g (2.48 mmoles) de ácido *p*-toluensulfónico y 0.30g (2.48 mmoles) de DMAP a 0°C. Finalizado el agregado, la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. La separación de la DCU formada se llevó a cabo por percolación del crudo de reacción a través de una columna de vidrio con placa porosa empaquetada con silica gel y celita. El sólido retenido se lavó tres veces con 5 ml de CH₂Cl₂. El solvente orgánico se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente.

¹² Adaptada: Lam, J.; Dong, Y.; Cheu, K.; Tang, B. *Macromolecules*, **2003**, *36*, 7927.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.6.1**, a partir de 1.0g (6.17 mmoles) del diol primario **3** en 36.5 ml de CH₂Cl₂ y 0.96 ml (14 mmoles) de ácido acrílico **9** se obtuvo **13**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 y hexano:acetato de etilo (70:30) como eluyente. Se obtuvieron 0.75g (3.10 mmoles, 50%) del diéster **13** como un óleo de color amarillo pálido $[\alpha]_D^{20} = -9.95$ (c 0.51, CHCl₃). HRMS (ESI): calculado: C₁₃H₁₈O₆Na [M + Na]⁺ 293.1001; encontrado: 293.1007.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.6.1**, a partir de 1.0g (6.17 mmoles) del diol primario **3** en 36.5 ml de CH₂Cl₂ y 1.15 ml (14 mmoles) de ácido metacrílico se obtuvo **14**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 y hexano:acetato de etilo (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 1.05g (3.52 mmoles, 57%) del diéster **14** como un óleo de color amarillo pálido. $[\alpha]_D^{25} = -9.83$ (c 0.58, CHCl₃). HRMS (ESI): calculado: C₁₅H₂₂O₆Na [M + Na]⁺ 321.1314; encontrado: 321.1319.

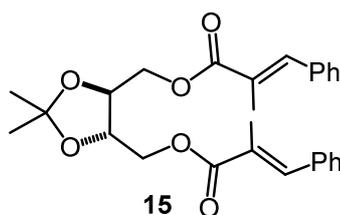
4.6.2. Método C: Esterificación de dioles por acilación con anhídridos. Procedimiento general

En un tubo Schlenk y bajo atmósfera de argón, se colocaron 18 mmoles de ácido α,β -insaturado, 9.1 mmoles de cloruro de ácido α,β -insaturado y 4.6 mmoles de diol quiral en 33 ml de THF seco. Luego, se adicionó lentamente a través de jeringa 37 mmoles de trietilamina, seguido de 1.10 mmoles de DMAP. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante tres horas. La reacción finalizó por el agregado de 150 ml

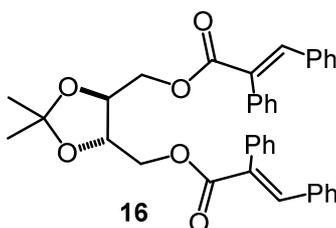
de una solución de HCl al 10%. La fase acuosa se extrajo tres veces con 50 ml de Et₂O. La combinación de los extractos orgánicos se lavó dos veces con una solución saturada de NaHCO₃, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y el solvente se removió a presión reducida en evaporador rotatorio. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente.

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.6.2**, a partir de 0.74g (4.60 mmoles) del diol **3** en 33 ml de THF seco, 1.3 ml (18 mmoles) de ácido acrílico **9**, 0.74 ml (9.1 mmoles) de cloruro de acrilóilo, 5.2 ml (37 mmoles) de trietilamina y 0.15g de DMAP se obtuvo **13**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 y hexano:acetato de etilo (70:30) como eluyente. Se obtuvieron 0.950g (3.5 mmoles, 77%) del diéster **13** como un óleo de color amarillo pálido.

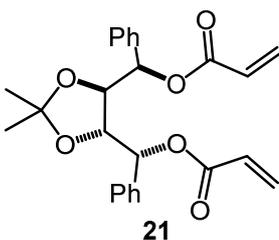
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.6.2**, a partir de 0.7g (4.32 mmoles) del diol **3** en 31 ml de THF seco, 1.7 ml (1.49g, 17 mmoles) de ácido metacrílico **10**, 0.84 ml (0.90g, 8.64 mmoles) de cloruro de metacrilóilo, 4.80 ml (3.49g, 34.56 mmoles) de trietilamina y 0.14g de DMAP se obtuvo **14**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 y hexano:acetato de etilo (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 1.1g (3.71 mmoles, 86%) del diéster **14** como un óleo de color amarillo pálido.



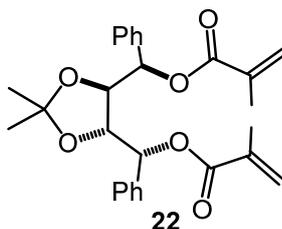
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.6.2**, a partir de 0.2g (1.23 mmoles) del diol primario **3** en 27 ml de THF, 0.80g (4.92 mmoles) de ácido α -metilcinámico **11**, 0.44g (2.46 mmoles) de cloruro de α -metilcinamoilo, 1.35 ml de trietilamina (0.99g, 9.84 mmoles) y 0.041g de DMAP se obtuvo **15**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 y hexano:acetato de etilo (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.44g (0.97 mmoles, 79%) del diéster **15** como un sólido blanco.³³ P.f. = 45-48°C. $[\alpha]_D^{25} = -9.83$ (c 0.58, CHCl₃). HRMS (ESI): calculado: C₂₇H₃₀O₆Na [M+Na]⁺ 450.2042; encontrado: 450.2047.



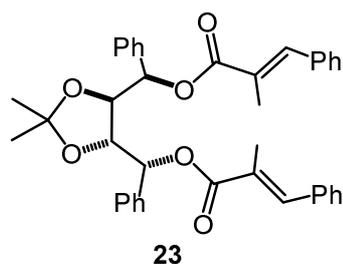
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.6.2**, a partir de 0.20g (1.20 mmoles) del diol **3** en 25 ml de THF seco, 1.12g (17 mmoles) de ácido α -fenilcinámico **12**, 0.60g (2.40 mmoles) de cloruro de α -fenilcinamoilo, 2.70 ml de trietilamina (1.98g, 9.60 mmoles) y 0.04g de DMAP se obtuvo **16**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 y hexano:acetato de etilo (90:10). Se obtuvieron 0.55g (0.96 mmoles, 80%) del diéster **16** como un sólido blanco. P.f. = 118-120°C. $[\alpha]_D^{25} = +94^\circ$ (c 0.17, CHCl_3). HRMS (ESI): calculado: $\text{C}_{37}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 597.2253; encontrado: 597.2259.



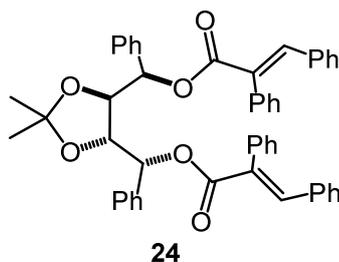
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.6.2**, a partir de 0.38g (1.21 mmoles) del diol **6**, 0.34 ml (0.35g, 4.84 mmoles) de ácido acrílico **9** y 0.20 ml (0.22g, 2.42 mmoles) de cloruro de acrililo en 9 ml de THF seco, 1.36 ml (1.0g, 9.68 mmoles) de trietilamina y 0.043g de DMAP se obtuvo **21**. La mezcla de reacción se calentó durante 3 horas a 80°C. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 y hexano:acetato de etilo (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.37g (0.88 mmoles, 77%) del diéster **21** como un sólido blanco. P.f. = 88-90°C $[\alpha]_D^{25} = -6.8$ (c 0.47, CHCl_3). HRMS (ESI): calculado: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 445.1627; encontrado: 445.1622.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.6.2**, a partir de 0.43g (1.40 mmoles) del diol **6**, 0.47 ml (0.48g, 5.60 mmoles) de ácido metacrílico **10**, 0.27 ml (0.29g, 2.8 mmoles) de cloruro de metacrilóilo en 10 ml de THF seco y luego de calentamiento durante 3 horas a 80°C se obtuvieron 0.63g (1.40 mmoles, 99%) del diéster **22** como un sólido blanco, sin necesidad de llevar a cabo ningún tipo de purificación,. P.f. = 48-50°C, $[\alpha]_D^{25} = -6.1$ (c 0.49, CHCl₃). HRMS (ESI): Calculado: C₂₇H₃₀O₆Na [M + Na]⁺ 473.1940; Encontrado: 473.1946.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.6.2**, a partir de 0.5g (1.60 mmoles) del diol **6**, 1.04g (6.40 mmoles) de ácido α -metilcinámico **11**, 0.58g (3.20 mmoles) de cloruro de α -metilcinamoílo, 1.78 ml (12.8 mmoles) de trietilamina y 0.053g de DMAP en 36 ml de THF seco y calentando durante 6 horas a 80°C se obtuvo **23**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60, hexano:éter etílico (94:6) como eluyente. Se obtuvieron 0.83g (1.38 mmoles, 86%) del diéster **23** como un sólido blanco. P.f. = 44-48°C, $[\alpha]_D^{25} = -6.0$ (c 0.50, CHCl₃). HRMS (ESI): calculado: C₃₉H₃₈O₆Na [M + Na]⁺ 625.2566; encontrado: 625.2570.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.6.2**, a partir de 0.7g (2.23 mmoles) del diol **6**, 2.0g (8.92mmoles) de ácido α -fenilcinámico **12**, 1.08g (4.46 mmoles) de cloruro de α -fenilcinamoilo en 54 ml de THF seco y calentamiento durante 6 horas a 80°C se obtuvo **24**. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 y hexano:acetato de etilo (96:4) como eluyente. Se obtuvieron 1.34g (1.85 mmoles, 83%) del diéster **24** como un sólido blanco. P.f. = 112-114°C, $[\alpha]_D^{25} = +9.5$ (c 0.85, CHCl₃). HRMS (ESI): calculado: C₄₉H₄₂O₆Na [M + Na]⁺ 749.2879; encontrado: 749.2885.

4.6.3. Método D: Cloruros de ácido en presencia de *n*-BuLi

En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de argón se disolvieron 6.17 mmoles de diol en 20 ml de éter etílico seco. La solución se enfrió a -50°C utilizando un baño de acetona/N₂ líquido, y luego se procedió al agregado lento con jeringa de 10.5 ml (14.8 mmoles, 1.4 M) de una solución de *n*-butillitio en éter etílico. Finalizada la adición se dejó en agitación a -50°C durante una hora, y luego se agregaron lentamente con jeringa 18.5 mmoles de cloruro de ácido, formándose un precipitado blanco de cloruro de litio inmediatamente después de finalizado el agregado. Se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente, permaneciendo la mezcla en agitación durante toda la noche. La reacción se hidrolizó por adición de 50 ml de una solución saturada de NaHCO₃. Se separaron las capas, la fase acuosa se extrajo tres veces con 25 ml de éter etílico, los extractos se juntaron y se lavaron tres veces con 25 ml de solución saturada de NaHCO₃, una vez con agua destilada y una con solución saturada de NaCl. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:éter etílico como eluyente.

Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 1.0g (6.17 mmoles) del diol **3** en 20 ml de Et₂O seco, 10.5 ml (14.8 mmoles, 1.4 M) de *n*-butillitio en éter etílico y 1.8 ml (18.5 mmoles) de cloruro de aciloilo se obtuvo **13**. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (70:30) como eluyente. Se obtuvieron 1.03g (3.83 mmoles, 62%) del diéster insaturado **13** como un óleo.

Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 1.0g (6.17 mmoles) del diol primario **3** en 20 ml de Et₂O seco, 10.5 ml (14.8 mmoles, 1.4 M) de *n*-butillitio en éter etílico y 1.8 ml (18.5 mmoles) de cloruro de 2-metil-2-propenoilo se obtuvo **14**. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 1.23g (4.13 mmoles, 67%) del diéster insaturado **14** como un óleo incoloro.

Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 0.20g (1.23 mmoles) del diol **3**, en 6 ml de Et₂O seco, 2.10 ml (2.95 mmoles, 1.4 M) de *n*-butillitio en éter etílico y 0.67g (3.69 mmoles) de cloruro de α -metilcinamoilo se obtuvo **15**. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.42g (0.93 mmoles, 76%) del diéster insaturado **15** como un sólido blanco.

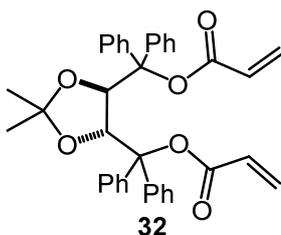
Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 0.50g (3.09 mmoles) del diol primario **3** en 16 ml de éter seco y 2.25g (9.26 mmoles) del cloruro de α -fenilcinamoilo se obtuvo **16**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 1.30g (2.26 mmoles, 73%) del diéster **16** como un sólido de color blanco.

Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 0.5g (1.59 mmoles) del diol secundario **6**, en 8 ml de Et₂O seco, 2.73 ml (3.82 mmoles, 1.4 M) de *n*-butillitio en éter etílico y 0.39 ml (4.78 mmoles) de cloruro de acrilóilo se obtuvo **21**. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.48g (1.13 mmoles, 71%) del diéster insaturado **21** como un sólido blanco.

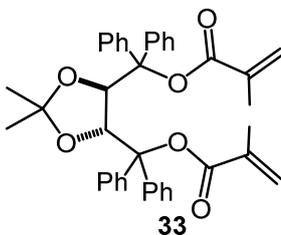
Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 0.50g (1.59 mmoles) del diol **6**, en 5 ml de Et₂O seco, 1.60 ml (2.22 mmoles, 1.4 M) de *n*-butillitio en éter etílico y 0.86g (4.77 mmoles) de cloruro de 2-metil-2-propenoilo se obtuvo **22**. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (95:5) como eluyente. Se obtuvieron 0.55g (1.22 mmoles, 77%) del diéster **22** como un sólido blanco.

Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 0.5g (1.60 mmoles) del diol **6**, en 5 ml de Et₂O seco, 1.60 ml (2.23 mmoles, 1.4 M) de *n*-butillitio en éter etílico y 0.87g (4.80 mmoles) de cloruro de α -metilcinamoilo se obtuvo **23**. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (94:6) como eluyente. Se obtuvieron 0.76g (1.26 mmoles, 79%) del diéster insaturado **23** como un sólido blanco.

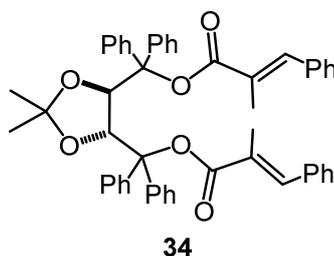
Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 0.50g (1.60 mmoles) del diol **6**, en 5 ml de Et₂O seco, 1.60 ml (2.23 mmoles, 1.4 M) de *n*-butillitio en éter etílico y 1.17g (4.80 mmoles) de cloruro de α -fenilcinamoilo se obtuvo **24**. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (96:4) como eluyente. Se obtuvieron 0.87g (1.20 mmoles, 75%) del diéster insaturado **24** como un sólido blanco.



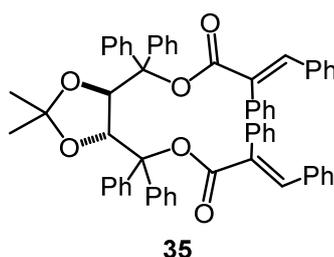
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 1.50g (3.21 mmoles) de TADDOL **8** en 9.5 ml de Et₂O seco, 5.92 ml (7.70 mmoles, 1.3 M) de *n*-butillitio en éter etílico y 0.78 ml (9.63 mmoles) de cloruro de acrilóilo se obtuvo **32**. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (70:30) como eluyente. Se obtuvieron 1.60g (2.79 mmoles, 87%) del diéster insaturado **32** como un sólido blanco espumoso. P.f. = 144-146°C. [α]_D²⁵ = -96.7 (c 0.30, CHCl₃). ESI-HRMS cald. para C₃₄H₃₂O₅ [M+Na]⁺ 543.2147; encontrado 543.2142.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 2.50g (5.36 mmoles) de TADDOL **8** en 23.5 ml de Et₂O seco, 9.2 ml (12.86 mmoles, 1.4 M,) de *n*-butillitio en éter etílico y 1.5 ml (16 mmoles) de cloruro de 2-metil-2-propenoilo se obtuvo **33**. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (98:2) como eluyente. Se obtuvieron 2.65g (4.39 mmoles, 82%) del diéster insaturado **33** como un sólido blanco espumoso. P.f. = 166-169°C. $[\alpha]_D^{25} = -103.2$ (c 1.0, CHCl₃).

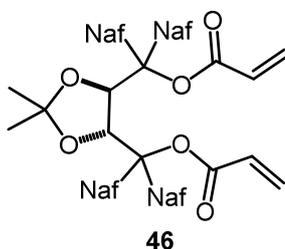


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 5.0g (10.7 mmoles) de TADDOL **8** en 32 ml de Et₂O seco, 17.3 ml (26 mmoles, 1.5 M,) de *n*-butillitio en éter etílico y 5.8 ml (32 mmoles) de cloruro de (E)-3-fenil-2-metilpropenoílo se obtuvo **34**. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 6.95g (9.2 mmoles, 86%) del diéster insaturado **33** como un sólido blanco espumoso. P.f. = 180-183°C. $[\alpha]_D^{25} = -47.2$ (c 0.43, CHCl₃).

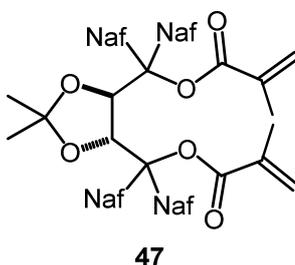


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 5.0g (10.7 mmoles) de TADDOL **8** en 32 ml de Et₂O seco, 17.3 ml (26 mmoles, 1.5 M,) de *n*-butillitio en éter etílico y 7.8 ml (32 mmoles) de cloruro de (E)-2,3-difenil-2-propenoílo se obtuvo **35**. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (90:10) como eluyente. Se

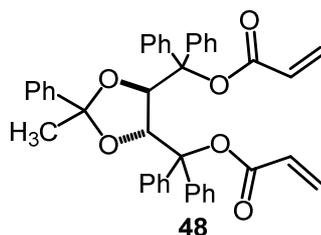
obtuvieron 8.27g (9.42 mmoles, 88%) del diéster insaturado **33** como un sólido blanco espumoso. P.f. = 205-207°C. $[\alpha]_D^{25} = -91.9$ (c 0.41, CHCl₃).



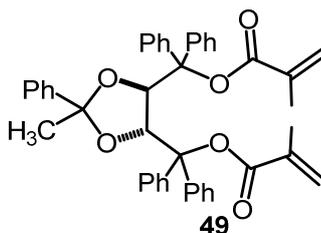
Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 1.0g (1.5 mmoles) del diol **42** en 7 ml de Et₂O seco, 3 ml (3.6 mmoles, 1.2 M) de *n*-butillitio en éter etílico y 0.37 ml (4.5 mmoles) de cloruro de acrilóilo se obtuvo **46**. Luego de realizar la descomposición de la reacción con 9 ml de solución saturada de NaHCO₃ el producto deseado precipitó en el medio de reacción como un sólido amorfo, el cual se aisló por filtración. Se obtuvieron 1.0g (1.3 mmoles, 86%) del diéster insaturado **46** como un sólido amarillo claro espumoso. P.f. = 145-149°C. $[\alpha]_D^{25} = -170.0$ (c, 0.5, CHCl₃).



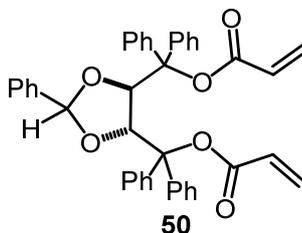
Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 2.0g (3 mmoles) del diol **42** en 28 ml de Et₂O seco, 7.2 ml (7.2 mmoles, 1.0 M) de *n*-butillitio en éter etílico y 0.93 ml (9 mmoles) de cloruro de 2-metil-2-propenoilo se obtuvo **47**. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (96:4) como eluyente. Se obtuvieron 1.2g (1.5 mmoles, 50%) del diéster insaturado **47** como un sólido blanco espumoso. P.f. = 157-160°C, $[\alpha]_D^{25} = -284.2$ (c 0.5, CHCl₃).



Seguendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 2.0g (mmoles) del diol **43** en 16 ml de Et₂O seco, 5.7 ml (9 mmoles, 1.6 M) de *n*-butillitio en éter etílico y 0.93 ml (10 mmoles) de cloruro de acrilóilo se obtuvo **48**. Luego de llevar a cabo la descomposición de la reacción con NaHCO₃ (20 ml) se eliminó el solvente y el sólido obtenido se correspondía con el diéster esperado. Se obtuvieron 2.0g (3.1 mmoles, 83%) del diéster insaturado **48** como un sólido blanco espumoso sin necesidad de purificación. P.f. = 138-140°C. $[\alpha]_D^{25} = -19$ (c 0.5, CHCl₃).

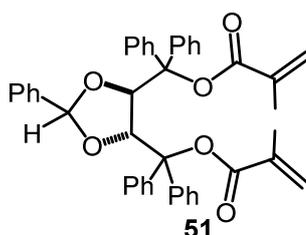


Seguendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 2.0g (3.8 mmoles) del diol **43** en 11 ml de Et₂O seco, 7.6 ml (9 mmoles, 1.2 M) de *n*-butillitio en éter etílico y 1.1 ml (11 mmoles) de cloruro de 2-metil-2-propenoilo se obtuvo **49**. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (95:5) como eluyente. Se obtuvieron 1.5g (2.3 mmoles, 61%) del diéster insaturado **49** como un sólido blanco espumoso. P.f.: 156-159°C, $[\alpha]_D^{25} = -67.2$ (c 0.5, CHCl₃). ESI-HRMS calcd. para C₄₄H₄₀O₆ [M+Na]⁺ 664.2825; encontrado 664.2820.

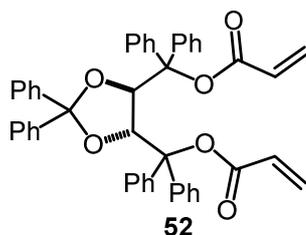


Seguendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 2.0g (3.89 mmoles) del diol **44**, en 45 ml de Et₂O seco, 5.2 ml (9.34 mmoles, 1.8 M) de

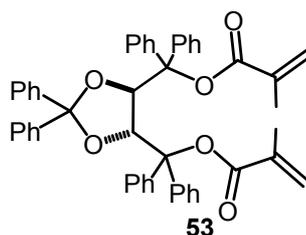
n-butillitio en éter etílico y 0.97 ml (12 mmoles) de cloruro de acrilóilo se obtuvo **50**. Se obtuvieron 2.34g (3.76 mmoles, 97%) del diéster insaturado **50** como un sólido blanco espumoso sin necesidad de llevar a cabo ningún tipo de purificación. P.f. = 129-132°C. $[\alpha]_D^{25} = -100.2$ (c 0.5, CHCl₃).



Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 2.0g (3.89 mmoles) del diol **44**, en 16 ml de Et₂O seco, 5.84 ml (9.34 mmoles, 1.6 M) de *n*-butillitio en éter etílico y 2.31 ml (1.25g, 12 mmoles) de cloruro de 2-metil-2-propenoilo se obtuvo **51**. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (93:7) como eluyente. Se obtuvieron 1.59g (2.46 mmoles, 64%) del diéster insaturado **51** como un sólido blanco espumoso. P.f. = 135-138°C. $[\alpha]_D^{25} = -72$ (c 0.5, CHCl₃).



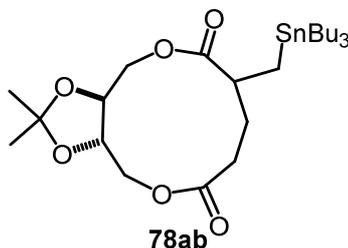
Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 1.5g (2.5 mmoles) del diol **45** en 12 ml de Et₂O seco, 3.8 ml (6 mmoles, 1.6 M) de *n*-butillitio en éter etílico y 0.62 ml (7.6 mmoles) de cloruro de acrilóilo se obtuvo **52**. Luego de llevar a cabo la descomposición de la reacción con 20 ml de solución saturada de NaHCO₃ el producto deseado precipitó en el medio de reacción como un sólido amorfo el cual se aisló por filtración. Se obtuvieron 0.88g (1.3 mmoles, 50%) del diéster insaturado **52** como un sólido blanco espumoso. P.f. = 180-183°C. $[\alpha]_D^{25} = -5.4$ (c 0.5, CHCl₃).



Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.6.3**, a partir de 1.0g (1.7 mmoles) del diol **45** en 16 ml de Et₂O seco, 2.5 ml (4.1 mmoles, 1.6 M) de *n*-butillitio en éter etílico y 0.53 ml (5.1 mmoles) de cloruro de 2-metil-2-propenoilo se obtuvo **53**. Luego de realizar la descomposición de la reacción con 20 ml de solución saturada de NaHCO₃ el producto deseado precipitó en el medio de reacción como un sólido amorfo, el cual se aisló por filtración. Se obtuvieron 0.70g (0.97mmoles, 57%) del diéster insaturado **53** como un sólido blanco. P.f. = 203-206°C. $[\alpha]_D^{25} = -4.8$ (c 0.5, CHCl₃).

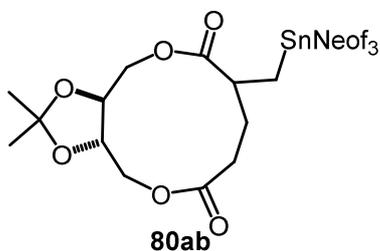
4.7. Hidroestannación de diésteres α,β -insaturados derivados de TADDOL con hidruros triorganoestánnicos. Procedimiento general.

En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se disolvió 1 mmol de diéster en 16 ml de tolueno seco. Posteriormente, se adicionaron 2 mmoles de hidruro de triorganoestánnico y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se calentó a 75°C (monitoreo de la reacción por TLC y espectroscopia IR). El solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente.

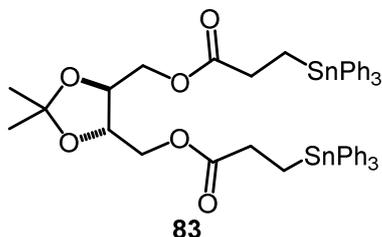


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.25g (1 mmol) del diéster **13** en 16 ml de tolueno seco y 0.54 ml (2 mmoles) de hidruro de tri-*n*-butilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario se obtuvo **78ab**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (85:15) como eluyente. Se obtuvieron 0.41g (0.73

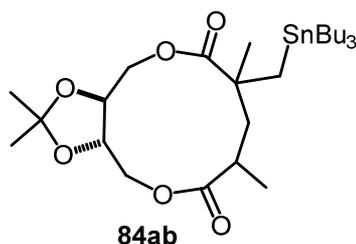
mmoles, 73%) de **78ab** como una mezcla de 2 diastereoisómeros [e.d.: 15%] como un óleo de color amarillo intenso.



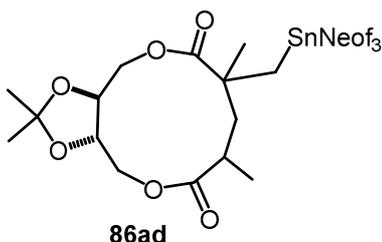
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.3g (1.1 mmoles) del diéster **13**, 12 ml de tolueno seco y 0.88 g (1.70 mmoles) de hidruro de trineofilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario se obtuvo **80ab**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (92:8) como eluyente. Se obtuvieron 0.47g (0.94 mmoles, 54%) de **80ab** como una mezcla de 2 diastereoisómeros. [e.d.: 4%] en forma de óleo incoloro.



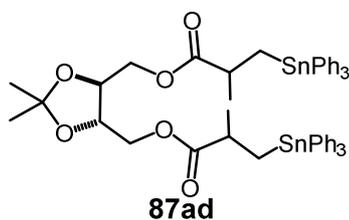
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.13g (0.48 mmoles) del diéster **13** en 8 ml de tolueno seco y 0.27 ml (0.37g, 1.06 mmoles) de hidruro de trifenilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario se obtuvo **83**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (70:30) como eluyente. Se obtuvieron 0.15g (0.24 mmoles, 50%) del aducto de diadición **83** como un óleo incoloro. $[\alpha]_D^{25} = -96.7$ (c 0.30, CHCl₃). ESI-HRMS calcd. para C₄₉H₅₀O₆Sn₂ [M+Na]⁺ 997.1551; encontrado 997.1546.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.30g (1.0 mmoles) del diéster **14** en 16 ml de tolueno seco, 0.60 ml (0.64g, 2.20 mmoles) de hidruro de tri-*n*-butilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario se obtuvo **84ab**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:éter etílico (98:2) como eluyente. Se obtuvieron 0.1g (0.17 mmoles, 17%) del macrociclo **84ab** como una mezcla de dos diastereoisómeros de los cuatro estereoisómeros formados en la reacción.

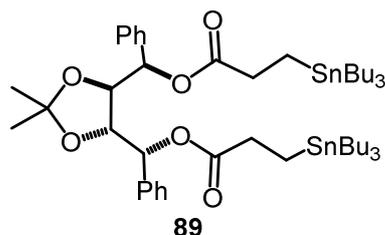


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.165g (0.55 mmoles) del diéster **14** en 16 ml de tolueno seco, 0.60g (1.16 mmoles) de hidruro de trineofilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario se obtuvo **86ad**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (97:3) como eluyente. Se obtuvieron 0.3g (0.37 mmoles, 66%) de **86ad** como una mezcla de 4 diastereoisómeros en forma de óleo de color marrón.

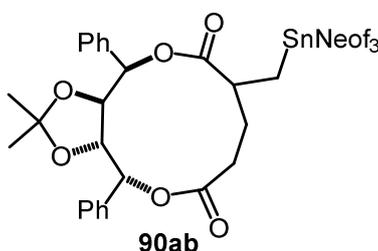


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.30g (1.0 mmoles) del diéster **14** en 16 ml de tolueno seco, 0.56 ml (0.77g, 2.20

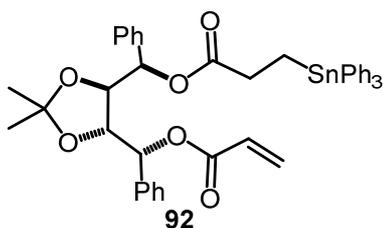
mmoles) de hidruro de trifenilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario se obtuvo **87ad**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (85:15) como eluyente. Se obtuvieron 0.316g (0.49 mmoles, 50%) del aducto de diadición **87ad** como una mezcla de 4 diastereoisómeros en forma de óleo incoloro.



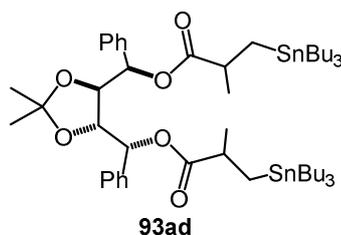
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.12g (0.28 mmoles) del diéster **21**, 5.0 ml de tolueno seco, 0.16 ml (0.17g, 0.60 mmoles) de hidruro de tri-*n*-butilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **89**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (98:2) como eluyente. Se obtuvieron 0.10g (0.10 mmoles, 35%) de **89** como un óleo amarillo pálido. $[\alpha]_D^{25} = -0.71$ (c 0.70, CHCl₃).



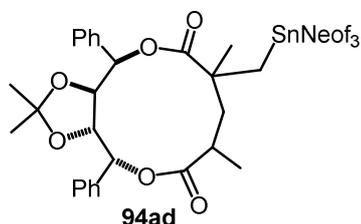
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.3g (0.71 mmoles) del diéster **21**, 12.4 ml de tolueno seco, 0.52g (0.99 mmoles) de hidruro de trineofilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **90ab**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (96:4) como eluyente. Se obtuvieron 0.35g (0.43 mmoles, 60%) de **90ab** como una mezcla de 2 diastereoisómeros [e.d: 50%] en forma de óleo de color amarillo claro.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.10g (0.24 mmoles) del diéster **21**, 4.0 ml de tolueno seco, 0.13 ml (0.17g, 0.50 mmoles) de hidruro de trifenilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **92**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (98:2) como eluyente. Se obtuvieron 0.09g (0.12 mmoles, 50%) de **92** como un sólido blanco.

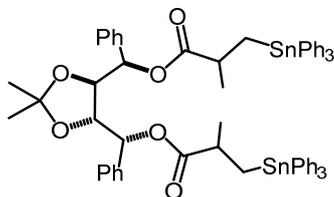


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.12g (0.26 mmoles) del diéster **22**, 5.0 ml de tolueno seco, 0.15 ml (0.16g, 0.56 mmoles) de hidruro de tri-*n*-butilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **93ad**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (98:2) como eluyente. Se obtuvieron 0.056g (0.054 mmoles, 20%) de **93ad** como una mezcla de 4 diastereoisómeros en forma de un sólido blanco.



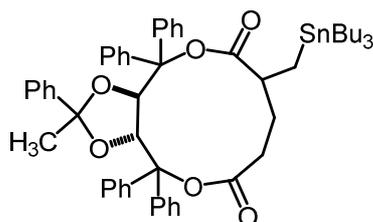
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.3g (0.67 mmoles) del diéster **22**, 11.7 ml de tolueno seco, 0.48g (0.93 mmoles) de hidruro de trineofilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **94ad**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y

hexano:Et₂O (96:4) como eluyente. Se obtuvieron 0.30g (0.35 mmoles, 53%) de **94ad** como una mezcla de 4 diastereoisómeros en forma de óleo incoloro.



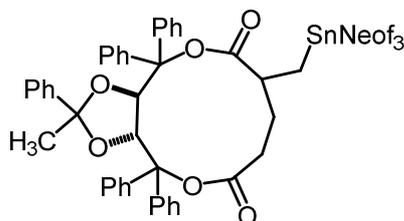
95ad

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.12g (0.27 mmoles) del diéster **22**, 5.0 ml de tolueno seco, 0.14 ml (0.20g, 0.56 mmoles) de hidruro de trifenilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **95ab**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (98:2) como eluyente. Se obtuvieron 0.031g (0.026 mmoles, 10%) de **95ab** en forma de un sólido blanco.



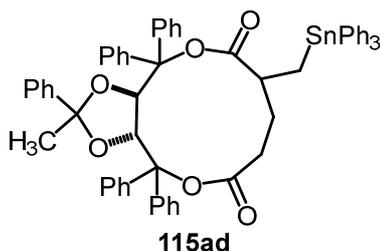
113ad

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.25g (0.39 mmoles) del diéster **48**, 7 ml de tolueno seco, 0.23 ml (0.25g, 0.86 mmoles) de hidruro de tri-*n*-butilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **113ad**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.182g (0.20 mmoles, 50%) de **113ad** como una mezcla de 4 diastereoisómeros en forma de sólido blanco.

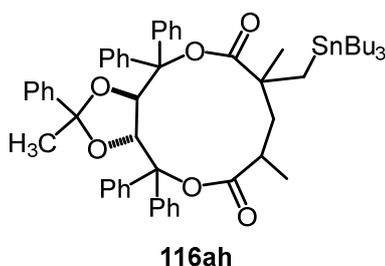


114ad

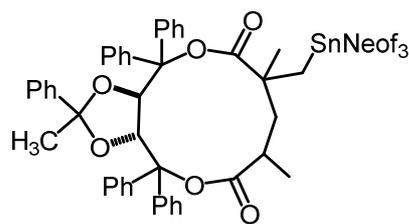
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.25g (0.39 mmoles) del diéster **48**, 7 ml de tolueno seco, 0.44 ml (0.86 mmoles) de hidruro de trineofilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **114ad**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (95:5) como eluyente. Se obtuvieron 0.272g (0.24 mmoles, 60%) de **114ad** como una mezcla de 4 diastereoisómeros en forma de sólido blanco.



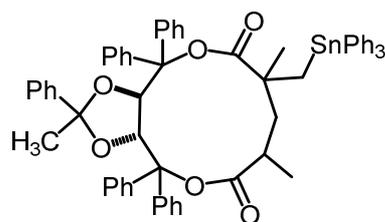
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.25g (0.39 mmoles) del diéster **48**, 7 ml de tolueno seco, 0.22 ml (0.30g, 0.86 mmoles) de hidruro de trifenilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **115ad**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (85:15) como eluyente. Se obtuvieron 0.10g (0.10 mmoles, 30%) de **115ad** como una mezcla de 4 diastereoisómeros en forma de sólido blanco.



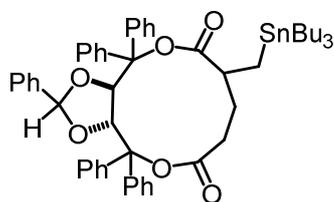
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.30g (0.45 mmoles) del diéster **49**, 12 ml de tolueno seco y 0.26 ml (0.29g, 1.0 mmoles) de hidruro de tri-*n*-butilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **116ah**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (95:5) como eluyente. Se obtuvieron 0.330g (0.35 mmoles, 77%) de **116ah** como una mezcla de 8 diastereoisómeros en forma de sólido blanco.

**117ah**

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.25g (0.38 mmoles) del diéster **49**, 10 ml de tolueno seco, 0.43g (0.83 mmoles) de hidruro de trineofilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **117ah**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.27g (0.31 mmoles, 81%) de **117ah** como una mezcla de 8 diastereoisómeros en forma de sólido blanco.

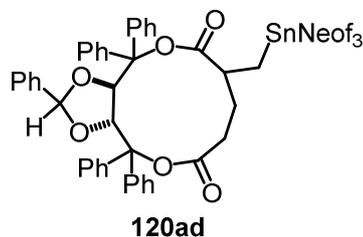
**118ah**

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.30g (0.45 mmoles) del diéster **49**, 12 ml de tolueno seco, 0.25 ml (0.35g, 1.0 mmoles) de hidruro de trifenilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **118ah**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (95:5) como eluyente. Se obtuvieron 0.26g (0.26 mmoles, 83%) de **118ah** como una mezcla de 8 diastereoisómeros en forma de sólido blanco.

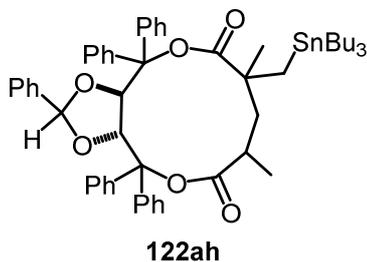
**119ad**

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.3g (0.48 mmoles) del diéster **50**, 8 ml de tolueno seco, 0.29 ml (0.31g, 1.06 mmoles) de hidruro de tri-*n*-butilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **119ad**.

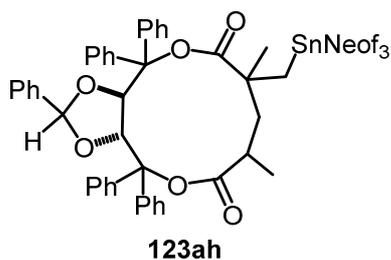
Los aductos formados se precipitaron por agregado de éter etílico en el medio de reacción. Se obtuvieron 0.26g (0.28 mmoles, 60%) de **119ad** como una mezcla de 4 diastereoisómeros.



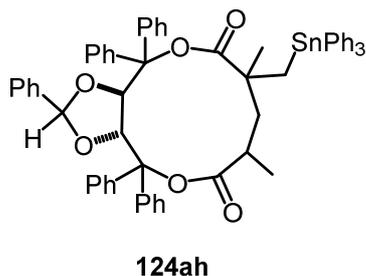
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.3g (0.48 mmoles) del diéster **50**, 8 ml de tolueno seco y 0.23g (1.06 mmoles) de hidruro de trineofilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **120ad**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (99:1) como eluyente. Se obtuvieron 0.123g (0.15 mmoles, 30%) de **120ad** como una mezcla de 4 diastereoisómeros en forma de sólido blanco.



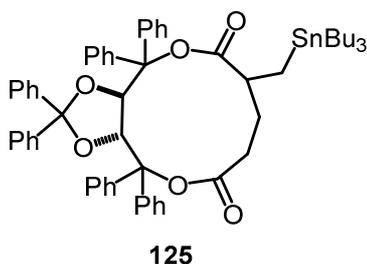
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.3g (0.46 mmoles) del diéster **51**, 12 ml de tolueno seco, 0.27 ml (0.30g, 1.06 mmoles) de hidruro de tri-*n*-butilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **122ah**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (99:1) como eluyente. Se obtuvieron 0.30g (0.32 mmoles, 70%) de **122ah** como una mezcla de 8 diastereoisómeros en forma de sólido blanco.



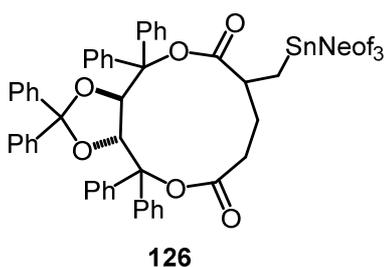
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.15g (0.23 mmoles) del diéster **51**, 4.5 ml de tolueno seco, 0.24g (0.46 mmoles) de hidruro de trineofenilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **123ah**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (97:3) como eluyente. Se obtuvieron 0.160g (0.14 mmoles, 60%) de **123ah** como una mezcla de 8 diastereoisómeros en forma de sólido blanco.



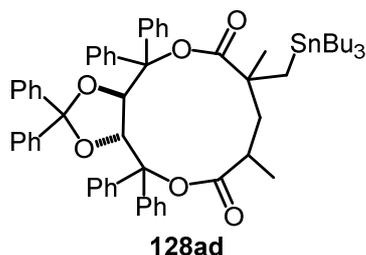
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.22g (0.34 mmoles) del diéster **51**, 9 ml de tolueno seco, 0.22 ml (0.30g, 0.86 mmoles) de hidruro de trifenilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **124ah**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano: Et_2O (85:15) como eluyente. Se obtuvieron 0.074g (0.074 mmoles, 50%) de **124ah** como una mezcla de 8 diastereoisómeros en forma de sólido blanco.



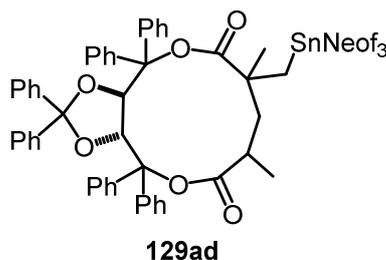
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.12g (0.17 mmoles) del diéster **52**, 5 ml de tolueno seco, 0.10 ml (0.11g, 0.34 mmoles) de hidruro de tri-*n*-butilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **125**. El producto crudo se purificó por recristalización en etanol. Se obtuvieron 0.135g (0.14 mmoles, 80%) de **125** diastereoisoméricamente puro como un sólido blanco. P.f.: 115-118°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -20.8^\circ$ (c 0.77, CHCl₃). ESI-HRMS calcd. para C₅₉H₆₆O₆Sn [M+Na]⁺ 1013.3787; encontrado 1013.3781.



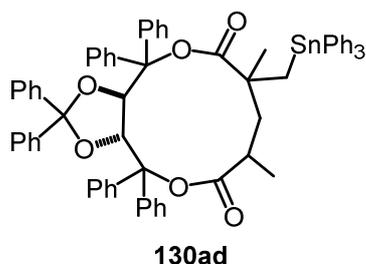
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.10g (0.14 mmoles) del diéster **52**, 5 ml de tolueno seco, 0.16g (0.32 mmoles) de hidruro de trineofilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **126**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.14g (0.12 mmoles, 83%) de **126** en forma diastereoméricamente pura. P.f.: 130-135°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -6.4^\circ$ (c 0.77, CHCl₃). ESI-HRMS calcd. para C₇₇H₇₈O₆Sn [M+Na]⁺ 1241.4720; encontrado 1241.4725.



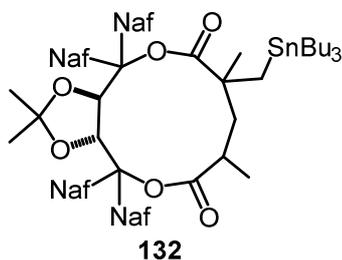
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.14g (0.19 mmoles) del diéster **53**, 5 ml de tolueno seco y 0.11 ml (0.12g, 0.42 mmoles) de hidruro de tri-*n*-butilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **128ad**. El producto crudo se purificó por recristalización en etanol. Se obtuvieron 0.105g (0.10 mmoles, 54%) de **128ad** como una mezcla de 4 diastereoisómeros en forma de sólido blanco.



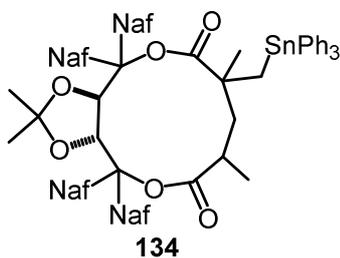
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.07g (0.09 mmoles) del diéster **53**, 2.5 ml de tolueno seco, 0.075g (0.15 mmoles) de hidruro de trineofilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **129ad**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (99:1) como eluyente. Se obtuvieron 0.50g (0.04 mmoles, 42%) de **129ad** como una mezcla de 4 diastereoisómeros en forma de sólido blanco.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.14g (0.19 mmoles) del diéster **53**, 5 ml de tolueno seco, 0.11 ml (0.15g, 0.42 mmoles) de hidruro de trifenilestaño y una cantidad catalítica de ABIN se obtuvo **130ad**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (98:2) como eluyente. Se obtuvieron 0.10g (0.093 mmoles, 47%) de **130ad** como una mezcla de 4 diastereoisómeros en forma de sólido blanco.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.15g (0.19 mmoles) del diéster **47**, 6.0 ml de tolueno seco y 0.11 ml (0.12g, 0.41 mmoles) de hidruro de tri-*n*-butilestaño. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.11g (0.10 mmoles, 54%) de **132** en forma diastereoisoméricamente pura, como un sólido blanco. P.f.: 122-125°C. $[\alpha]_{D}^{25} = -319.6^{\circ}$ (c 0.77, CHCl₃). ESI-HRMS calcd. para C₆₇H₇₄O₆Sn [M+Na]⁺ 1117.4407; encontrado 1117.4413.

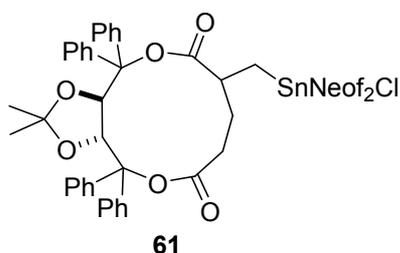


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.7**, a partir de 0.15g (0.19 mmoles) del diéster **47**, 6.0 ml de tolueno seco y 0.10 ml (0.14g, 0.41 mmoles) de hidruro de trifenilestaño. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (90:10) como eluyente. Se

obtuvieron 0.17g (0.15 mmoles, 77%) de **134** en forma diastereoisomericamente pura, como un sólido blanco. P.f.: 127-130°C. $[\alpha]_D^{25} = -136.0$ (c 0.77, CHCl_3). ESI-HRMS calcd. para $\text{C}_{73}\text{H}_{62}\text{O}_6\text{Sn}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 1154.3568; encontrado 1154.3572.

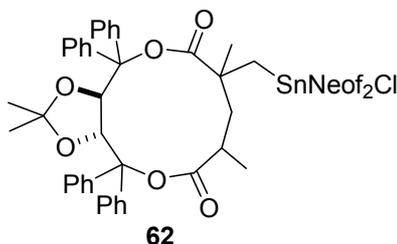
4.8. Adición de clorohidruros diorganoestánnicos a diésteres α,β -insaturados derivados de TADDOL. Procedimiento general.

En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo y bajo atmósfera de argón se colocaron 1 mmol de dihidruro de di-*n*-butilestaño, 1 mmol de dicloruro de di-*n*-butilestaño y 10 ml de tolueno seco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se adicionó lentamente por medio de jeringa 2 mmoles de diéster insaturado en 10 ml de tolueno seco junto con una cantidad catalítica de azo-bis-isobutironitrilo (ABIN) como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se mantuvo bajo irradiación (monitoreo de la reacción por TLC y espectroscopia IR). El solvente se removió a presión reducida en evaporador rotatorio. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla de hexano:éter etílico como eluyente.

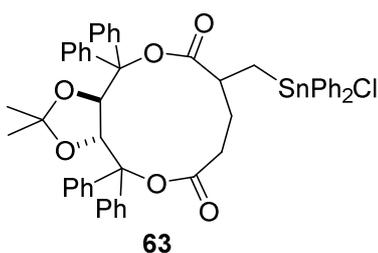


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.8**, a partir de 0.25g (0.65 mmoles) de dihidruro de dineofilestaño y 0.30g (0.65 mmoles) de dicloruro de dineofilestaño en 18 ml de tolueno seco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente se adicionó 0.55g (0.96 mmoles) del diéster **32** junto con una cantidad catalítica de azo-bis-isobutironitrilo (ABIN) como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se mantuvo bajo irradiación durante 1 hora. El aducto se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:éter etílico (85:15) como eluyente. Se obtuvieron 0.66g (0.66 mmoles, 69%) de **61**

diastereoisoméricamente puro, como un sólido blanco. P.f. = 151-153°C. $[\alpha]_D^{20} = -92$ (c 0.75, CHCl_3). HRMS (ESI): calcd. $\text{C}_{57}\text{H}_{61}\text{ClO}_6\text{Sn}$ 996.3179, encontrado.: $\text{C}_{57}\text{H}_{61}\text{ClO}_6\text{Sn}$ 996.3165.

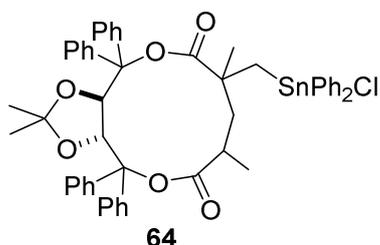


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.8**, a partir de 0.25g (0.65 mmoles) de dihidruro de dineofilestaño y 0.30g (0.65 mmoles) de dicloruro de dineofilestaño en 8 ml de tolueno seco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente se adicionó 0.55g (0.91 mmoles) del diéster **33** junto con una cantidad catalítica de azo-bis-isobutironitrilo (ABIN) como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se mantuvo bajo irradiación durante 1 hora. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:éter etílico (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.67g (0.65 mmoles, 72%) de **62** diastereoisoméricamente puro, como un sólido blanco. P.f. = 170-173°C. $[\alpha]_D^{20} = -97$ (c 0.71, CHCl_3). HRMS (ESI): calcd. $\text{C}_{59}\text{H}_{65}\text{ClO}_6\text{Sn}$ 1024.3492, encontrado.: $\text{C}_{59}\text{H}_{65}\text{ClO}_6\text{Sn}$ 1024.3487.

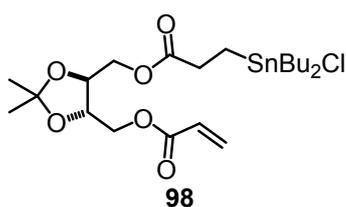


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.8**, a partir de 0.24 ml (0.33g, 1.21 mmoles) de dihidruro de difenilestaño y 0.42g (1.21 mmoles) de dicloruro de difenilestaño en 10 ml de tolueno seco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente se adicionó 0.20g (0.32 mmoles) del diéster **32** junto con una cantidad catalítica de azo-bis-isobutironitrilo (ABIN) como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se mantuvo bajo irradiación durante 1 hora. El producto

crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:éter etílico (93:7) como eluyente. Se obtuvieron 1.12g (1.27 mmoles, 73%) de **63** diastereosiméricamente puro, como un sólido blanco. P.f. = 107-109°C. $[\alpha]_D^{20} = -72$ (c 0.75, CHCl₃). HRMS (ESI): calcd. C₄₉H₄₄ClO₆Sn 883.1848, encontrado.: C₄₉H₄₄ClO₆Sn 883.1853.

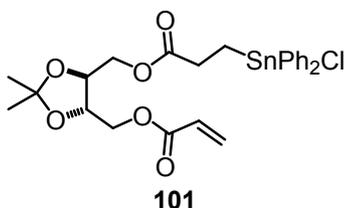


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.8**, a partir de 0.23 ml (0.32g, 0.65 mmoles) de dihidruro de difenilestaño y 0.40g (1.16 mmoles) de dicloruro de difenilestaño en 10 ml de tolueno seco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente se adicionó 1.0g (1.66 mmoles) del diéster **33** junto con una cantidad catalítica de azo-bis-isobutironitrilo (ABIN) como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se mantuvo bajo irradiación durante 1 hora. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:éter etílico (94:6) como eluyente. Se obtuvieron 1.07g (1.18 mmoles, 71%) de **64** diastereoisoméricamente puro, como un sólido blanco. P.f. = 115-117°C. $[\alpha]_D^{20} = -78$ (c 0.73, CHCl₃). HRMS (ESI): calcd. C₅₁H₄₈ClO₆Sn 911.2161, encontrado.: C₅₁H₄₈ClO₆Sn 911.2156.

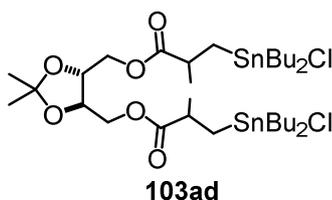


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.8**, a partir de 0.24g (1.02 mmoles) de dihidruro de di-*n*-butilestaño y 0.30g (1.02 mmoles) de dicloruro de di-*n*-butilestaño en 7 ml de tolueno seco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente se adicionó 0.33g (1.2 mmoles) de diéster insaturado **13** en 13.8 ml de tolueno seco junto con una cantidad catalítica de azo-bis-isobutironitrilo (ABIN) como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se mantuvo bajo irradiación durante 1.30 horas. El espectro de ¹¹⁹Sn-RMN del producto crudo mostró la

formación de los tres posibles productos. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla de hexano:acetato de etilo (96:4) como eluyente. Se obtuvieron 0.068g (0.13 mmoles, 10%) del producto de monoación **98** como un óleo incoloro.

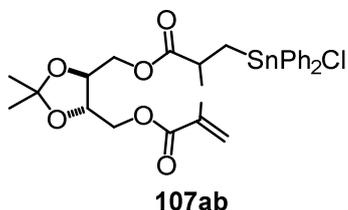


En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo y argón se colocaron 0.21g (0.78 mmoles) de dihidruro de difenilestaño, 0.27g (0.78 mmoles) de dicloruro de difenilestaño y 6.5 ml de tolueno seco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se adicionó lentamente por medio de jeringa 0.28g (1.04 mmoles) de diéster insaturado **13** en 12 ml de tolueno seco junto con una cantidad catalítica de azo-bis-isobutironitrilo (ABIN) como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se mantuvo en irradiador durante 30 minutos. El curso de la reacción se monitoreó por TLC y espectroscopia IR. El solvente se removió a presión reducida. El espectro de ^{119}Sn -RMN del producto crudo mostró la formación de los tres posibles productos. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla de hexano/éter etílico (80:20) como eluyente. Se obtuvieron 0.16g (0.28 mmoles, 27%) del producto de monoación **101** como un óleo incoloro.

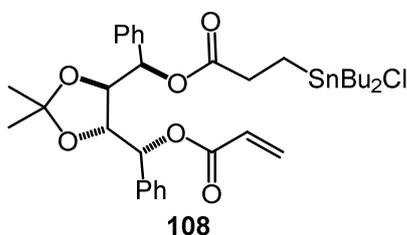


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.8**, a partir de 0.15g (0.63 mmoles) de dihidruro de di-*n*-butilestaño y 0.19g (0.63 mmoles) de dicloruro de di-*n*-butilestaño en 5 ml de tolueno seco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente se adicionó 0.25g (0.84 mmoles) de diéster insaturado **14** en 9 ml de tolueno seco junto con una cantidad catalítica de azo-bis-isobutironitrilo (ABIN) como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se mantuvo bajo irradiación durante 3 horas. El espectro de ^{119}Sn -RMN del producto crudo mostró la formación de los tres posibles productos. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla de hexano:éter

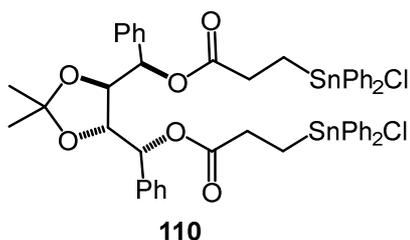
etílico (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.20g (0.24 mmoles, 30%) del producto de diadición **103ad** como un óleo incoloro.



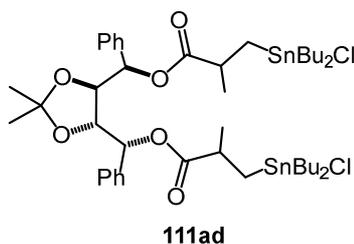
En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo y argón se colocaron 0.21g (0.76 mmoles) de dihidruro de difenilestaño, 0.26g (0.76 mmoles) de dicloruro de difenilestaño y 6.5 ml de tolueno seco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se adicionó lentamente por medio de jeringa 0.30g (1.0 mmoles) de diéster insaturado **14** en 12 ml de tolueno seco junto con una cantidad catalítica de azo-bis-isobutironitrilo (ABIN) como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se mantuvo en irradiador durante 30 minutos. El curso de la reacción se monitoreó por TLC y espectroscopia IR. El solvente se removió a presión reducida. El espectro de ^{119}Sn -RMN del producto crudo mostró la formación de los tres posibles productos. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla de hexano/acetato de etilo (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.55g (0.6 mmoles, 60%) del producto de monoación **107ab** como un óleo incoloro.



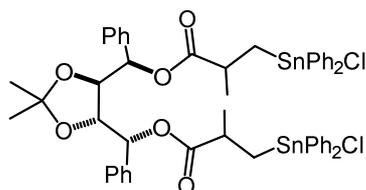
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.8**, a partir de 0.084g (0.18 mmoles) de dihidruro de di-*n*-butilestaño y 0.054g (0.18 mmoles) de dicloruro de di-*n*-butilestaño en 0.6 ml de tolueno seco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente se adicionó 0.10g (0.24 mmoles) de diéster insaturado **21** en 1 ml de tolueno seco junto con una cantidad catalítica de azo-bis-isobutironitrilo (ABIN) como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se mantuvo bajo irradiación durante 2 horas. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla de hexano:acetato de etilo (92:8) como eluyente. Se obtuvieron 0.05g (0.07 mmoles, 50%) del producto de monoación **108** impurificado con el diéster de partida que quedó sin reaccionar.



En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo y argón se colocaron 0.05g (0.18 mmoles) de dihidruro de difenilestaño, 0.062g (0.18 mmoles) de dicloruro de difenilestaño y 0.6 ml de tolueno seco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se adicionó lentamente por medio de jeringa 0.10g (0.24 mmoles) de diéster insaturado **21** en 1.0 ml de tolueno seco junto con una cantidad catalítica de azo-bis-isobutironitrilo (ABIN) como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se mantuvo en irradiador durante 30 minutos. El curso de la reacción se monitoreó por TLC y espectroscopia IR. El solvente se removió a presión reducida. Se obtuvo como único producto el aducto de diadición sin necesidad de purificar. Se obtuvieron 0.11g (0.10 mmoles, 31%) del producto de monoadición **110** como un sólido blanco.



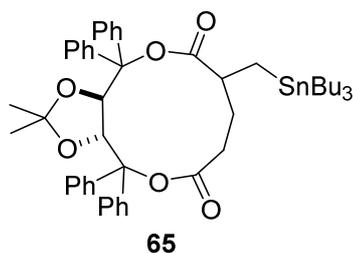
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.8**, a partir de 0.039g (0.17 mmoles) de dihidruro de di-*n*-butilestaño y 0.051g (0.17 mmoles) de dicloruro de di-*n*-butilestaño en 0.6 ml de tolueno seco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y posteriormente se adicionó 0.10g (0.22 mmoles) de diéster insaturado **22** en 1 ml de tolueno seco junto con una cantidad catalítica de azo-bis-isobutironitrilo (ABIN) como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se mantuvo bajo irradiación durante 1 hora. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla de hexano:éter etílico (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.20g (0.24 mmoles, 30%) del producto de diadición **111ad** como un óleo incoloro.

**112ad**

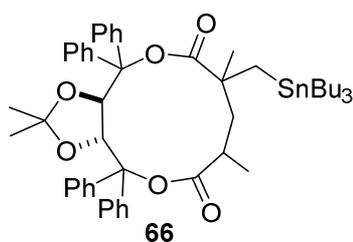
En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo y argón se colocaron 0.069g (0.25 mmoles) de dihidruro de difenilestaño, 0.086g (0.25 mmoles) de dicloruro de difenilestaño y 1.0 ml de tolueno seco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se adicionó lentamente por medio de jeringa 0.15g (0.33 mmoles) de diéster insaturado **22** en 1.2 ml de tolueno seco junto con una cantidad catalítica de azo-bis-isobutironitrilo (ABIN) como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se mantuvo en irradiador durante 3 horas. El curso de la reacción se monitoreó por TLC y espectroscopia IR. El solvente se removió a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla de hexano/éter etílico (80:20) como eluyente. Se obtuvieron 0.11g (0.10 mmoles, 31%) del producto de diadición **112ad** como un sólido blanco.

4.9. Adición de reactivo de Grignard a macrólidos β -clorodialquilestannilados. Procedimiento general.

En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, ampolla igualadora de presiones, refrigerante a reflujo y bajo atmósfera inerte, se adicionaron 1 mmol del macrólido, 14 ml de éter etílico seco y con agitación gota a gota a través de ampolla 5.55 ml (10 mmoles, 1.8 M en éter etílico) de cloruro de *n*-butilmagnesio. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y luego se procedió al agregado lento de 2 ml de agua destilada, y posteriormente 2 ml de una solución de ácido clorhídrico al 10 %. Se separaron las capas, la fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el solvente se removió a presión reducida en evaporador rotatorio. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente.

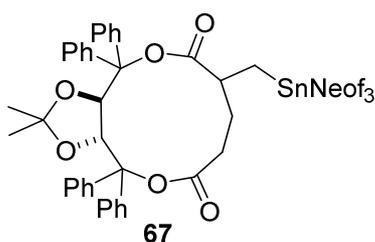


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9**, a partir de 0.25g (0.29 mmoles) del macrólido **57** en 4 ml de éter etílico seco y 0.17 ml (0.29 mmoles, 1.75 M en éter) de cloruro de *n*-butilmagnesio se obtuvo **65**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:éter etílico (97:3) como eluyente. Se obtuvieron 0.21g (0.24 mmoles, 83%) del macrociclo **65** como un sólido blanco. P.f. = 112-115°C. $[\alpha]_D^{20} = -78$ (c 0.70, CHCl₃). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 0.53 (s, 2H); 0.62-0.66 (m, 6H); 0.81 (t, 9H); 1.13-1.40 (m, 12H); 1.48 (s, 6H); 1.96-2.62 (m, 5H); 5.53 (d, 1H, ³J_{H,H} 7.6 Hz); 5.59 (d, 1H, ³J_{H,H} 7.6 Hz); 7.13-7.29 (m, 20H). ¹³C-RMN (CDCl₃): δ 9.82 (327.4); 12.51 (279.0); 13.98; 27.31; 27.50 (55.2); 29.32 (20.0); 30.69 (25.1); 35.07; 43.83 (15.5); 76.85; 76.90; 87.49; 87.51; 110.08; 126.82; 126.85; 127.28; 127.30; 127.53; 127.54; 127.58; 127.61; 128.61; 128.72; 130.43; 140.71; 140.87; 144.84; 144.87; 170.85; 175.61 (34.3). HRMS (ESI): Calc. C₄₉H₆₂O₆Sn 866.3568, Encont.: 866.3574.

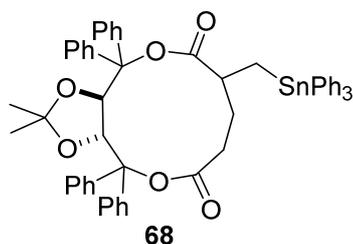


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9**, a partir de 0.38g (0.44 mmoles) del macrólido **58** en 6 ml de éter etílico seco y 2.40 ml (4.37 mmoles, 1.8 M en éter) de cloruro de *n*-butilmagnesio se obtuvo **66**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:éter etílico (99.1) como eluyente. Se obtuvieron 0.29g (0.34 mmoles, 78%) del macrociclo **66** como un sólido blanco. P.f. = 101-103°C. $[\alpha]_D^{20} = -116$ (c 0.70, CHCl₃). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 0.42-0.45 (m, 2H); 0.55-0.69 (m, 6H); 0.81 (s, 3H); 0.93 (t, 9H); 1.01 (d, 3H, ³J_{H,H} 6.8 Hz); 1.07 (s, 6H); 1.29-1.39 (m, 6H); 1.41-1.49 (m, 6H); 2.55-2.61 (m, 3H); 5.56 (d,

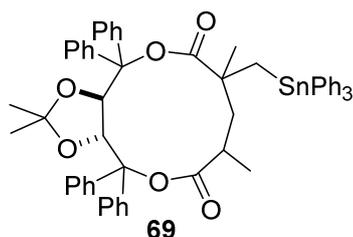
1H, $^3J_{H,H}$ 7.6 Hz); 5.83 (d, 1H, $^3J_{H,H}$ 7.6 Hz); 7.22-7.49 (m, 20H). ^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 13.51; 13.78; 18.17 (421.9); 18.96; 18.99 (441.1); 26.28 (83.4); 27.05 (15.7); 27.48; 27.90 (27.8); 28.33 (27.8); 36.25; 46.68 (23.0); 46.76 (60.7); 76.02; 77.01; 87.14; 90.27; 110.72; 126.88; 127.31; 127.34; 127.69; 127.75; 127.94; 128.26; 129.75; 130.03; 139.82; 140.52; 142.86; 144.67; 175.35; 181.12 (11.3). HRMS (ESI): calcd. $\text{C}_{51}\text{H}_{65}\text{O}_6\text{Sn}$ 893.3803, encontrado: 893.3808.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9**, a partir de 0.30g (0.30 mmoles) del macrólido **61** en 5 ml de éter etílico seco y 0.16 ml (0.30 mmoles, 1.8 M en éter) de cloruro de neofilmagnesio se obtuvo **67**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:éter etílico (99.1) como eluyente. Se obtuvieron 0.25g (0.23 mmoles, 79%) del macrociclo **67** como un sólido blanco. P.f. = 107-109°C. $[\alpha]_D^{20} = -88$ (c 0.75, CHCl_3). ^1H -RMN (CDCl_3): δ 0.19 (d, 1H); 0.24 (d, 1H); 0.61 (s, 3H); 0.64 (s, 3H); 0.81 (s, 6H, $^2J_{\text{Sn,H}}$ 49.0 Hz); 1.07 y 1.08 (superposición de picos, 18H); 1.60-1.79 (m, 2H); 1.98-2.22 (m, 2H); 2.24-2.40 (m, 1H); 5.52 (d, 1H, $^3J_{H,H}$ 7.8 Hz); 5.57 (d, 1H, $^3J_{H,H}$ 7.8 Hz); 7.04-7.31 (m, 35H). ^{13}C -RMN (CDCl_3): δ 15.61 (290.1); 27.26; 27.30; 29.92 (21.4); 31.07 (316.3); 33.32 (35.9); 33.62 (37.8); 34.63; 38.23 (18.7); 42.99 (13.9); 76.76; 76.90; 87.33; 87.38; 110.07; 125.47; 125.62; 126.78; 127.21; 127.27; 127.51; 127.55; 127.62; 128.20; 128.56; 128.60; 130.34; 140.60; 140.84 (27.5); 170.90; 175.18 (45.0). HRMS (ESI): calcd. $\text{C}_{67}\text{H}_{74}\text{O}_6\text{Sn}$ 1094.4507, encontrado.: 1094.4512.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9**, a partir de 0.40g (0.45 mmoles) del macrólido **63** en 1.5 ml de THF seco y 0.7 ml (2.7 mmoles, 1.60 M en THF) de bromuro de fenilmagnesio se obtuvo **68**. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:éter etílico etilo (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.32g (0.34 mmoles, 76%) del macrociclo **68** como un sólido blanco. P.f. = 96-98°C. $[\alpha]_D^{20} = -65$ (c 0.75, CHCl_3).

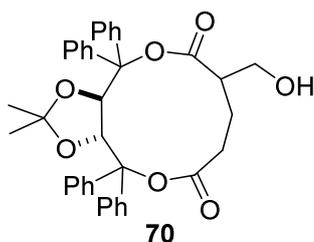


Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9**, a partir de 0.34g (0.307 mmoles) del macrólido **64** en 1 ml de THF seco y 1.4 ml (2.2 mmoles, 1.60 M en THF) de bromuro de fenilmagnesio se obtuvo **69**. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante toda la noche. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (96:4) como eluyente. Se obtuvieron 0.27g (0.28 mmoles, 75 %) del macrociclo **69** como un sólido blanco. P.f. = 106-110°C. $[\alpha]_D^{20} = -100$ (c 0.70, CHCl_3).

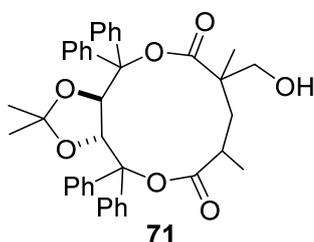
4.10. Ruptura oxidativa de macrólidos. Procedimiento general.

En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético se preparó una solución de 1 mmol de macrólido en una mezcla 1:1 metanol/THF, luego se adicionaron 3 mmoles de KHCO_3 y 5 mmoles de H_2O_2 al 30% a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 48 horas, posteriormente se adicionó una solución acuosa de sulfito de

sodio al 5%. Se separaron las capas, la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La combinación de los extractos orgánicos se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y el solvente se removió a presión reducida en evaporador rotatorio. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.10**, a partir de 0.19g (0.23 mmoles) del macrólido **57**, 1.5 ml de metanol, 1.5 ml de THF (1.5 ml), 70mg (0.70 mmoles) de KHCO₃ y 0.12 ml (1.15 mmoles) de H₂O₂ al 30% a temperatura ambiente se obtuvo **70**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (80:20) como eluyente. Se obtuvieron 0.089g (0.15 mmoles, 66%) de **70** como un sólido blanco. P.f. = 157-159°C. $[\alpha]_D^{20} = -86$ (c 0.71, CHCl₃). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1.21 (s, 6H); 2.23-2.31 (m, 4H); 2.60-2.72 (m, 1H); 3.61 (d, 2H); 4.10 (s, 1H); 5.43 (d, 1H, ³J_{H,H} 7.5 Hz); 5.51 (d, 1H, ³J_{H,H} 7.5 Hz); 7.12-7.33 (m, 20H). ¹³C-RMN (CDCl₃): δ 19.50, 26.22, 26.55, 33.41, 50.80, 62.12, 75.53, 76.81, 79.71, 108.42, 126.21, 126.65, 126.73, 127.85, 141.40, 142.01, 172.15, 173.72. HRMS (ESI): calcd. C₃₇H₃₆O₇ 592.2461, encontrado.: 592.2467.



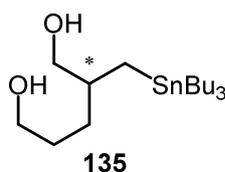
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.10**, a partir de 0.20g (0.23 mmoles) macrólido **58**, 1.5 ml de metanol, 1.5 ml de THF (1.5 ml), 70mg (0.70 mmoles) de KHCO₃ y 0.12 ml (1.15 mmoles) de H₂O₂ al 30% a temperatura ambiente se obtuvo **71**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna

utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (85:15) como eluyente. Se obtuvieron 0.098g (0.16 mmoles, 71%) de **71** como un sólido blanco. P.f. = 141-143°C. $[\alpha]_D^{20} = -98$ (c 0.77, CHCl₃). ¹H-RMN (CDCl₃): δ 1.12 (d, 3H); 1.21 (s, 3H); 1.28 (s, 6H); 1.63 (d, 2H); 2.71-2.82 (m, 1H); 3.74 (s, 2H); 4.31 (s, 1H); 5.35 (d, 1H, ³J_{H,H} 7.4 Hz); 5.41 (d, 1H, ³J_{H,H} 7.4 Hz); 7.08-7.18 (m, 20H). ¹³C-RMN (CDCl₃): δ 19.22; 22.50; 26.33; 26.81; 37.51; 38.22; 38.80; 75.50; 76.13; 78.41; 108.74; 126.13; 126.51; 126.74; 127.60; 140.52; 141.61; 174.13; 174.91). HRMS (ESI): calcd. C₃₉H₄₀O₇ 620.2774, encontrado.: 620.2769

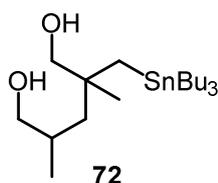
4.11. Reducción de macrólidos. Recuperación del auxiliar quiral.

Procedimiento experimental

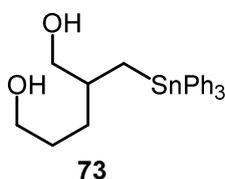
A una solución de 0.60 mmoles del aducto cíclico en 6.5 ml de éter etílico seco se adicionó lentamente 0.13g (3.60 mmoles) de hidruro de litio y aluminio a temperatura ambiente. Finalizado el agregado se continuó la agitación a dicha temperatura por un período de 4 horas. La descomposición de la mezcla de reacción se realizó por adición de una solución acuosa de HCl al 20% (1 ml). La capa acuosa se extrajo con éter etílico, la combinación de los extractos orgánicos se lavó con solución saturada de NaCl y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El solvente se removió a presión reducida en evaporador rotatorio. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como fase estacionaria y hexano:AcOEt como eluyente.



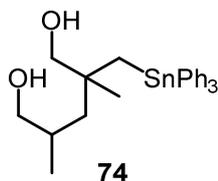
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.11**, a partir de 0.016g (0.42 mmoles) de LiAlH₄ en 0.5 ml de éter etílico, 0.074g (0.069 mmoles) de macrólido **131** en 1 ml de éter etílico a temperatura ambiente se obtuvo **135**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (92:8) como eluyente, obteniéndose el diol estannilado impurificado con el diol quiral **42**.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.11**, a partir de 0.055g (1.44 mmoles) de LiAlH_4 en 10 ml de éter étilico, 0.18g (0.22 mmoles) de macróido **66** en 3 ml de éter étilico a temperatura ambiente se obtuvo **72**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.052g (0.12 mmoles, 56%) del alcohol estannilado **72** como un óleo incoloro. $[\alpha]_D^{20} = +2.4$ (c 0.70, CHCl_3). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0.84-1.04 (m, 23H); 1.27-1.37 (m, 8H, $^2J_{\text{H,Sn}}$ 29.3 Hz); 1.45-1.51 (m, 6H, $^3J_{\text{H,Sn}}$ 31.2 Hz); 1.66-1.69 (m, 1H); 3.15-3.37 (m, 2H); 3.45-3.57 (m, 2H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 10.44 (316.3); 13.65; 19.93 (296.1); 20.09 (195.6); 27.45 (57.6); 27.78 (19.4); 29.19 (19.6); 30.84; 38.73 (18.0); 42.89 (30.0); 69.27; 70.99 (44.2). HRMS (ESI): calcd. $\text{C}_{20}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{Sn}$ 436.2363, encontrado.: 463.2358.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.11**, a partir de 0.072g (1.89 mmoles) de LiAlH_4 en 10 ml de éter étilico, 0.34g (0.31 mmoles) de macróido **68** en 5 ml de éter étilico a temperatura ambiente se obtuvo **73**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.11g (0.23 mmoles, 75%) como un óleo. $[\alpha]_D^{20} = -35.2$ (c 0.75, CHCl_3).



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.11**, a partir de 0.030g (0.76 mmoles) de LiAlH_4 en 1 ml de éter étilico, 0.12g (0.13 mmoles) de

macrólido **69** en 2 ml de éter etílico a temperatura ambiente se obtuvo **74**. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.053g (0.12 mmoles, 73%) del alcohol estannilado como un óleo incoloro. $[\alpha]_D^{20} = -3.4$ (c 0.70, CHCl_3). $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ 0.88 (d, 3H); 1.03 (s, 3H); 1.23-1.28 (m, 3H); 1.59 (s, 2H, $^2J_{\text{H,Sn}}$ 59.8 Hz); 3.24-3.32 (m, 2H); 3.38-3.47 (m, 2H); 7.38-7.39 (m, 9H); 7.59-7.61 (m, 6H). $^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): δ 19.75; 22.61 (291.9); 27.32 (89.0); 29.71; 38.93 (20.5); 42.90 (37.4); 71.22 (41.2); 69.23; 128.41; 128.63 (10.7); 136.90 (35.6). HRMS (ESI): calcd. $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{Sn}$ 496.1424, encontrado.: 463.1429.

4.12. Datos cristalográficos

El macrociclo **63** se cristalizó en cloroformo a temperatura ambiente durante varios días.

Identification code	dg2
Empirical formula	$\text{C}_{49}\text{H}_{44}\text{ClO}_6\text{Sn}$
Formula weight	893.00
Temperature	298(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, C_2
Unit cell dimensions	a = 42.819(3) Å alpha = 90 deg. b = 10.8001(9) Å beta = 93.107(4) deg. c = 10.2041(8) Å gamma = 90 deg.
Volume	4711.9(7) Å ³
Z, Calculated density	41.259 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.644 mm ⁻¹
F (000)	1836
Crystal size	.1 x .06 x .01 mm
Theta range for data collection	1.91 to 25.00 deg.
Limiting indices	-50 ≤ h ≤ 47, -12 ≤ k ≤ 8, -12 ≤ l ≤ 11

Reflections collected / unique 9590 / 5929 [R (int) = 0.0986]

Reflection observed [$I > 2 \sigma(I)$] 2648

Completeness to $\theta = 25.00$ 95.2 %

Absorption correction None

Refinement method Full-matrix least-squares on F^2

Data / restraints / parameters 5929 / 1 / 500

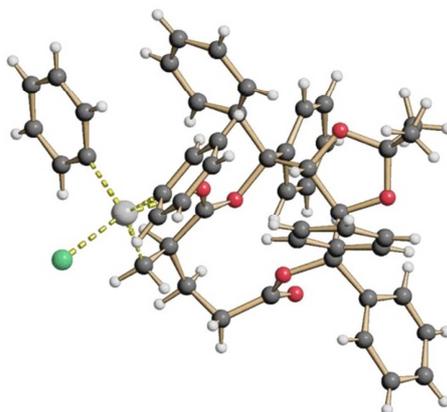
Goodness-of-fit on F^2 0.912

Final R indices [$I > 2 \sigma(I)$] R1 = 0.0667, wR2 = 0.1350

R indices (all data) R1 = 0.1918, wR2 = 0.1801

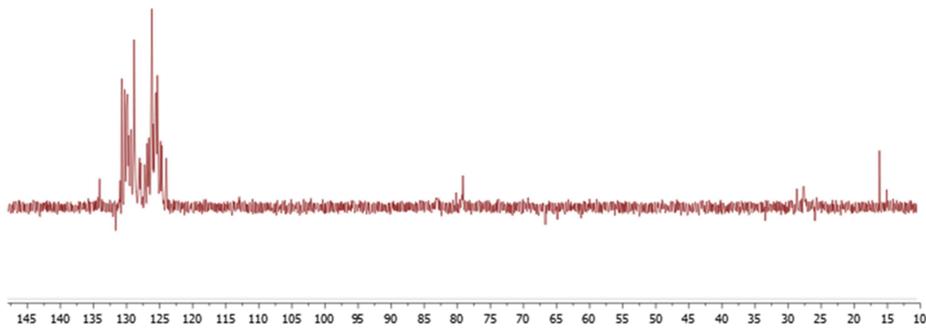
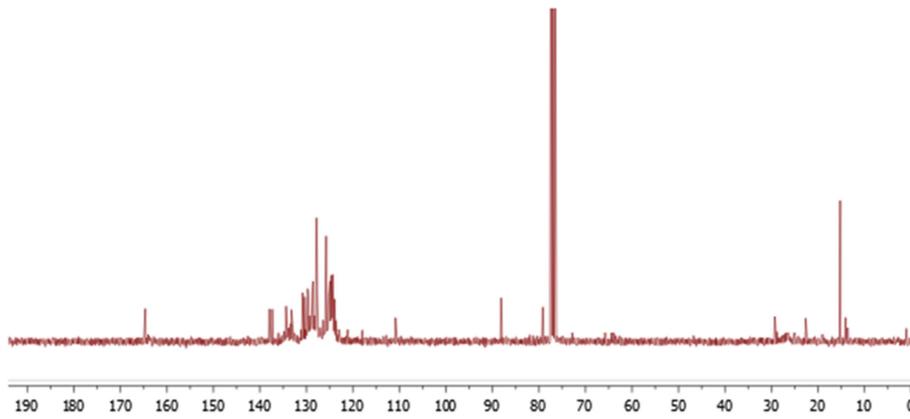
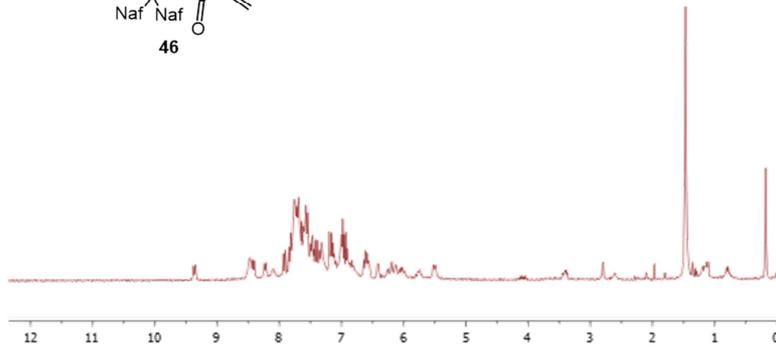
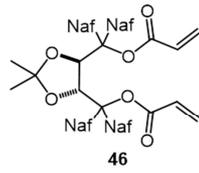
Absolute structure parameter 0.06(5)

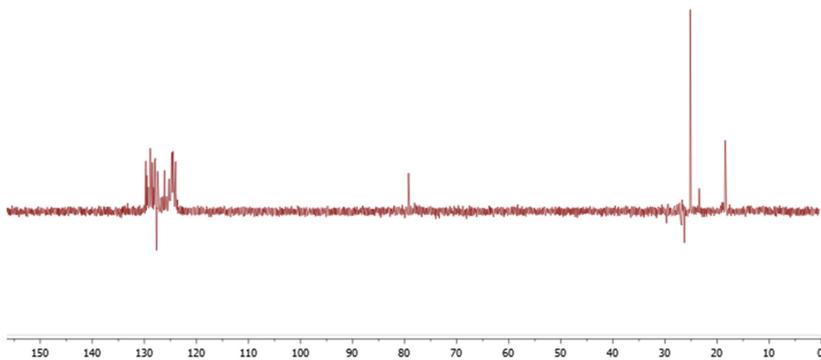
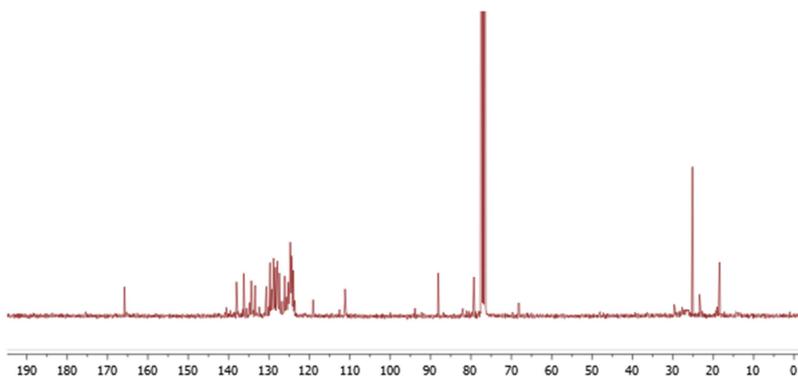
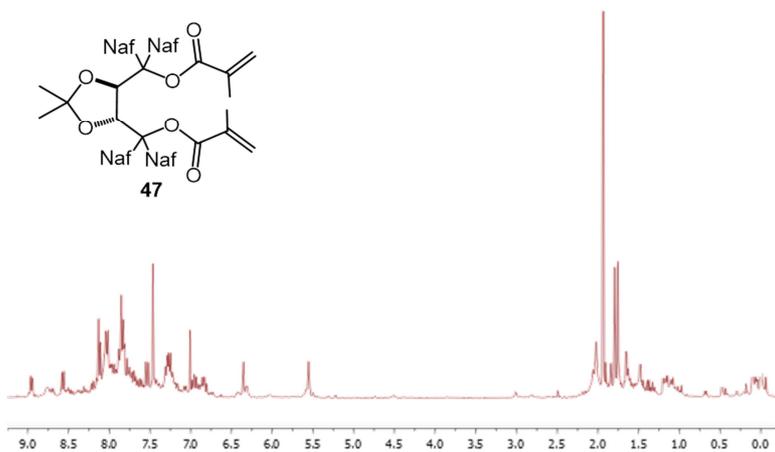
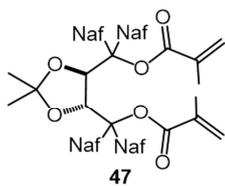
Largest diff. peak and hole 0.447 and -0.338 $e \cdot \text{\AA}^{-3}$

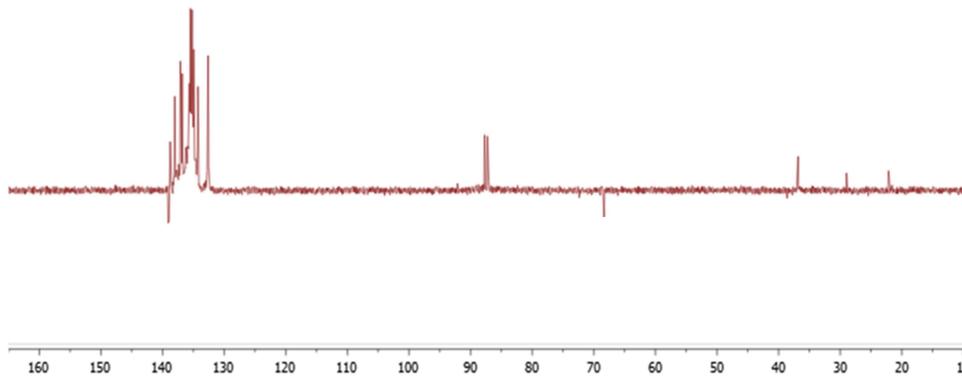
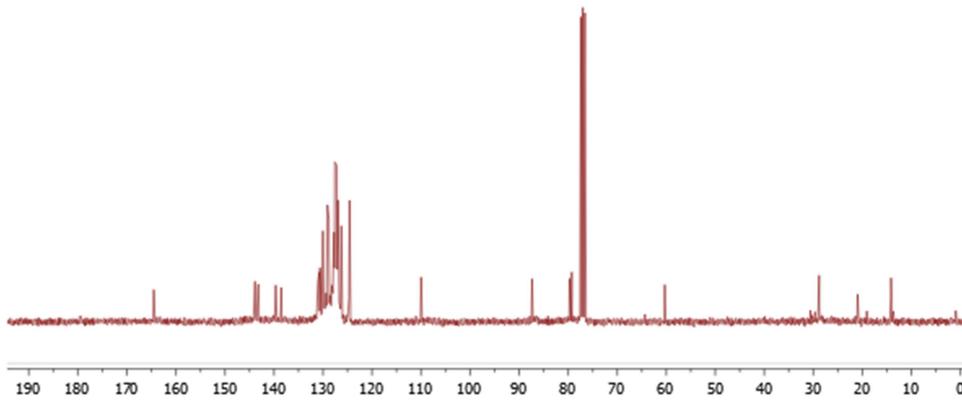
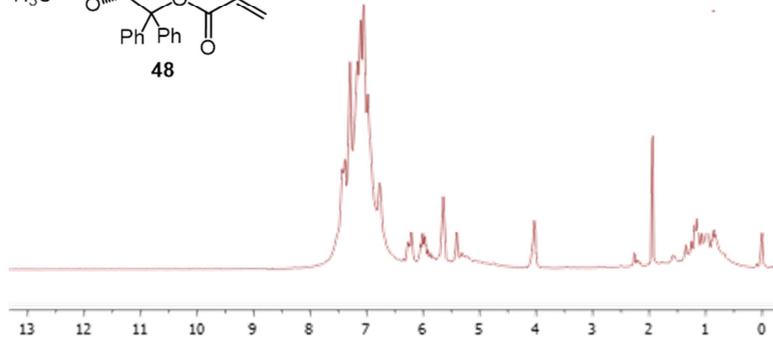
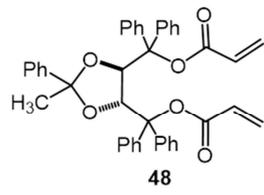


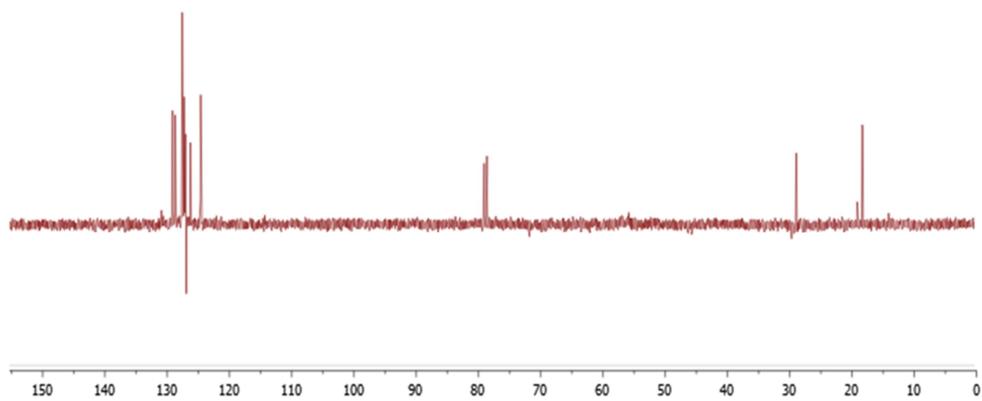
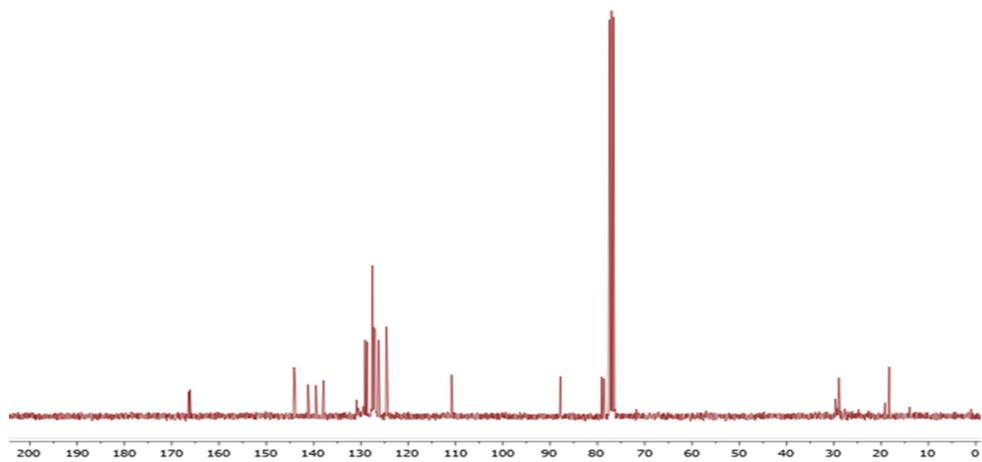
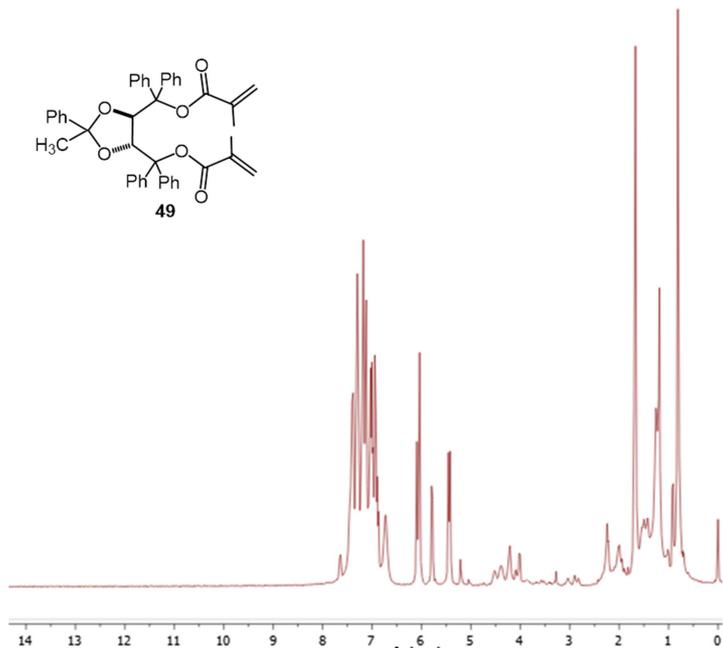
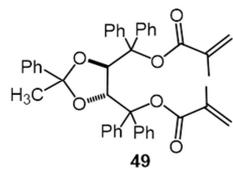
CAPITULO 5

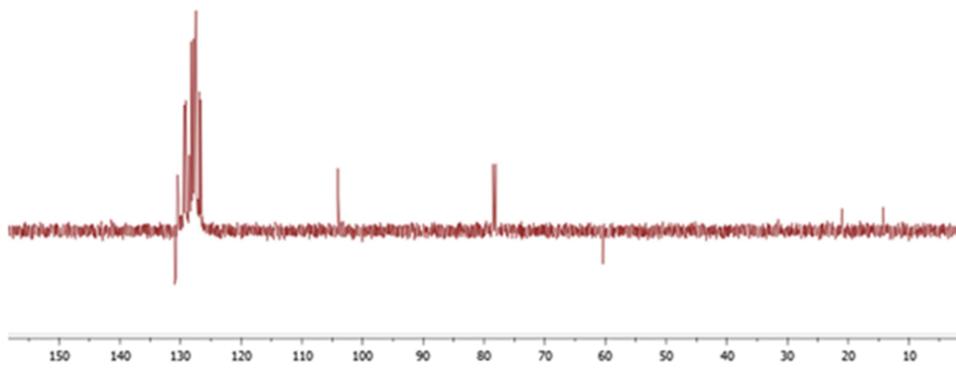
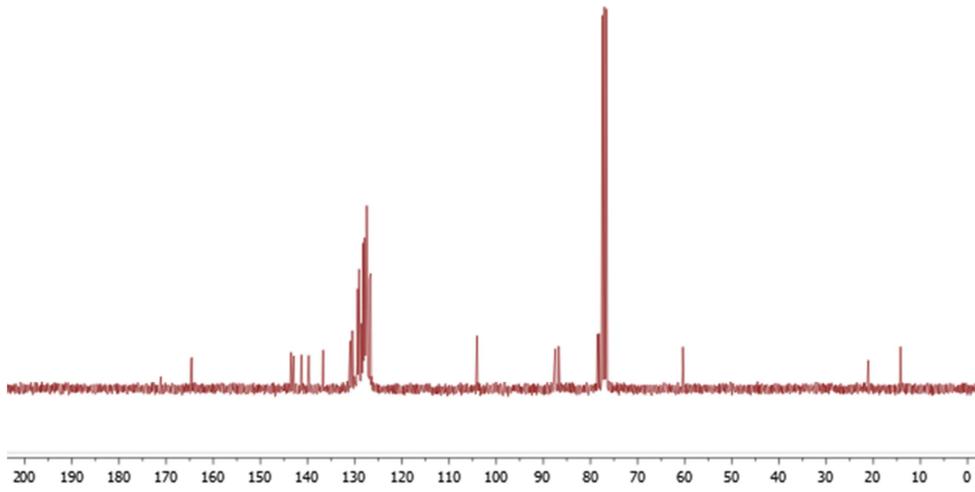
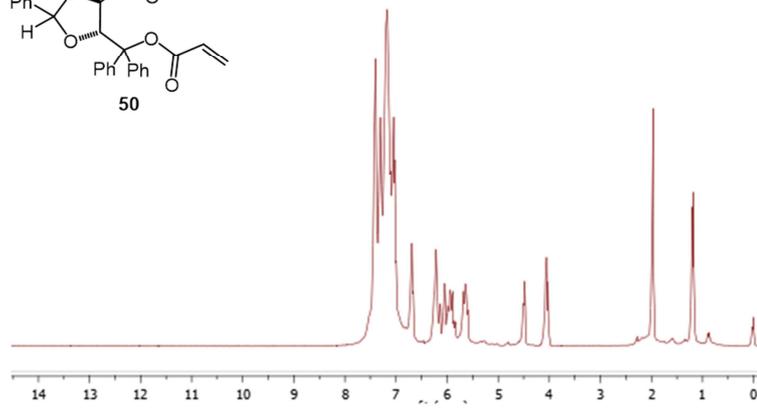
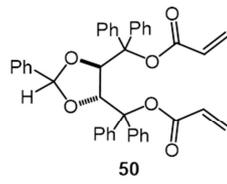
ESPECTROS DE COMPUESTOS NUEVOS

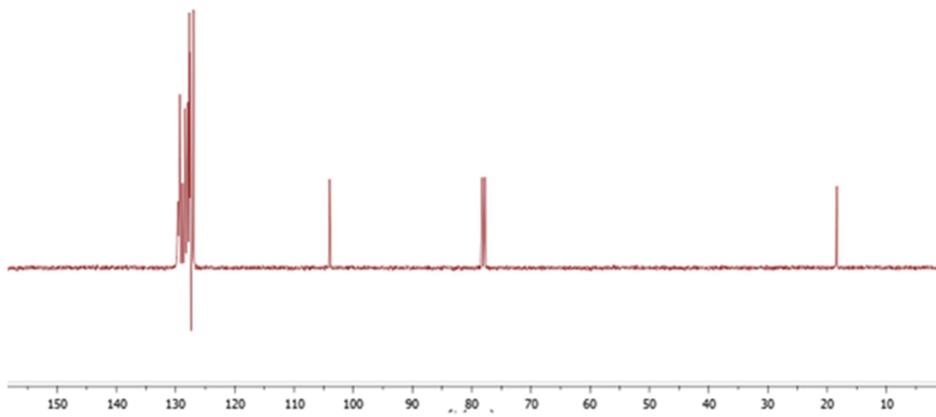
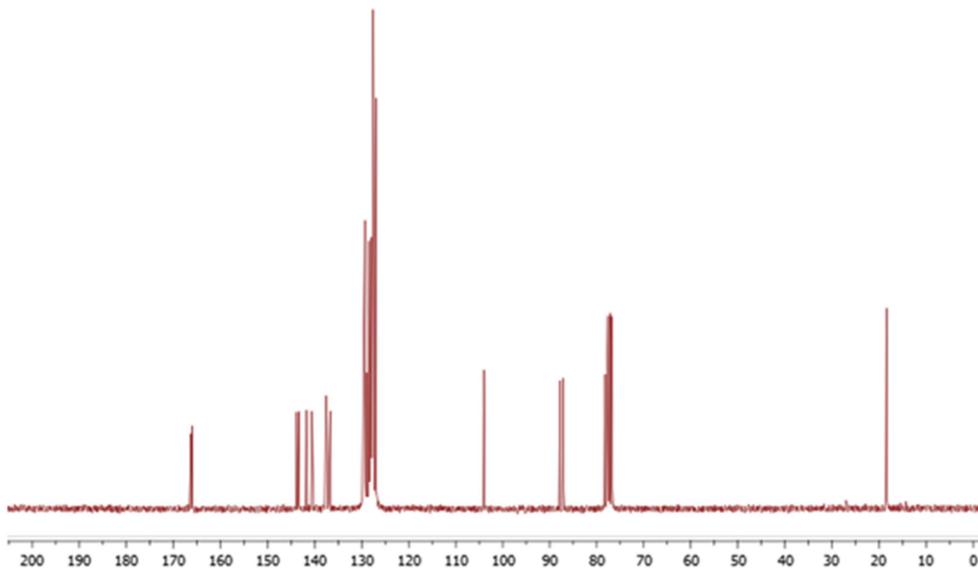
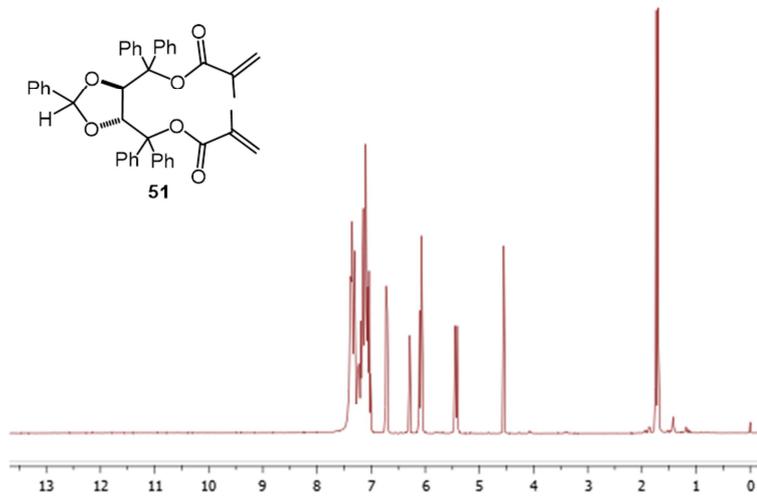


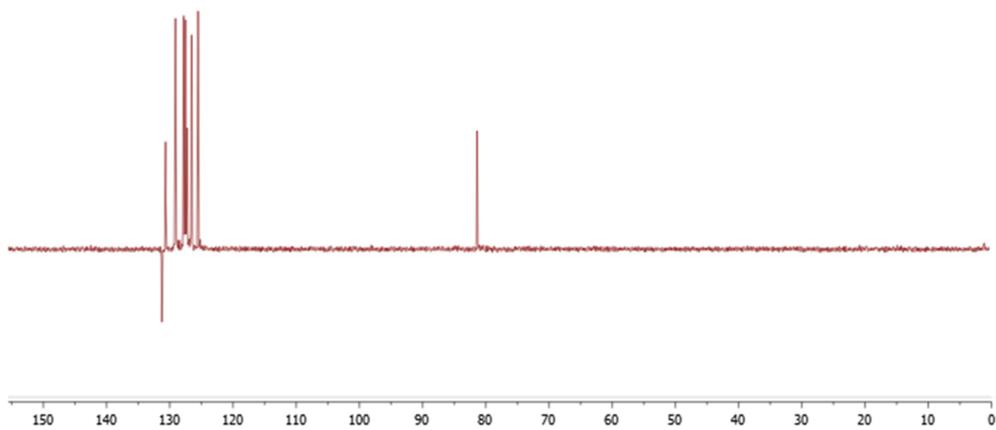
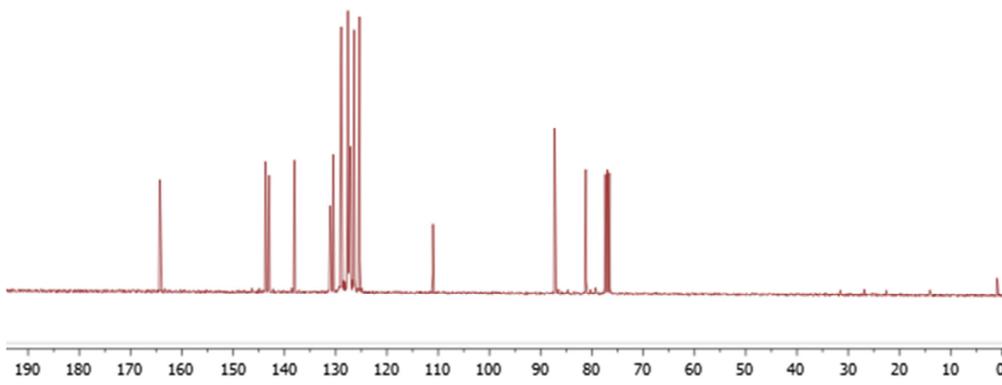
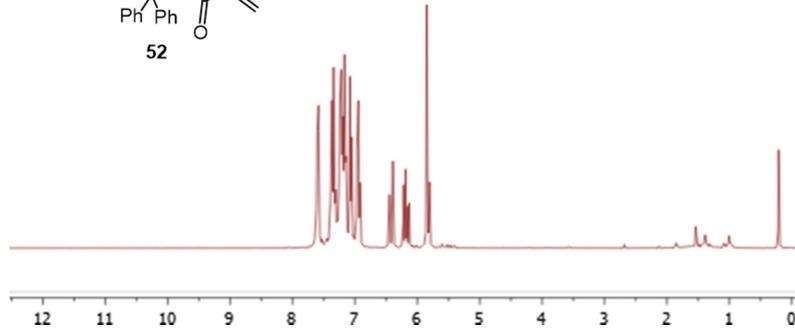
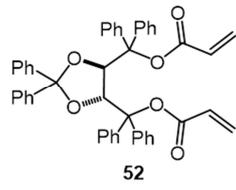


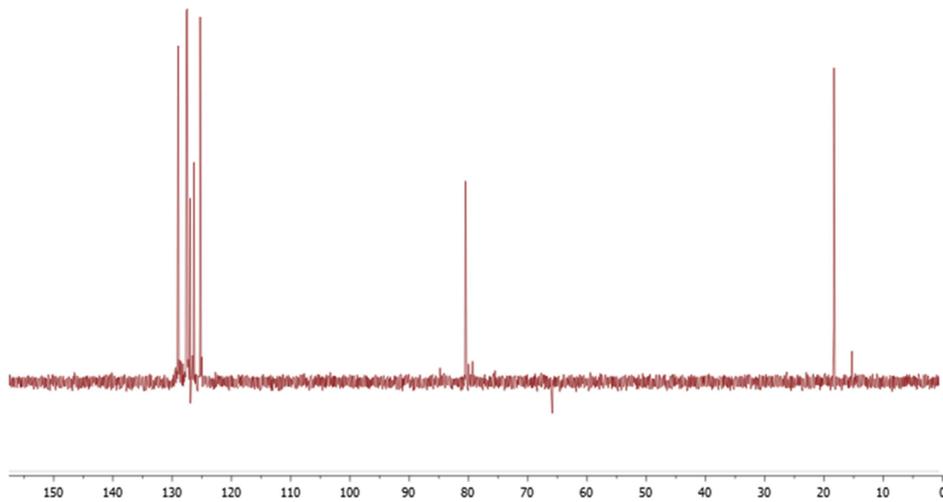
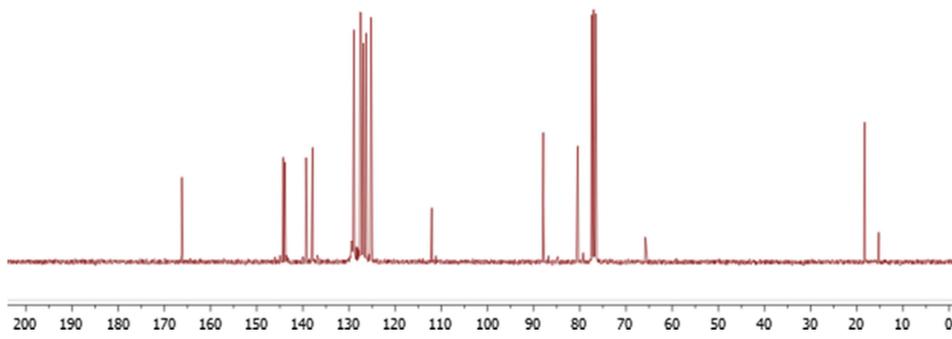
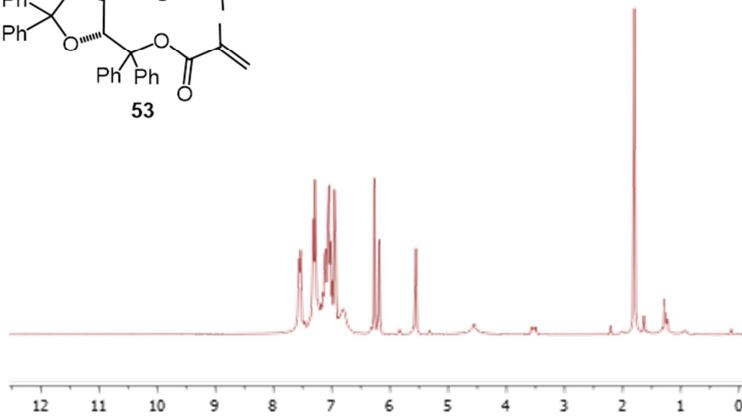
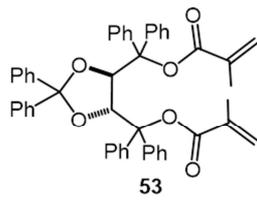


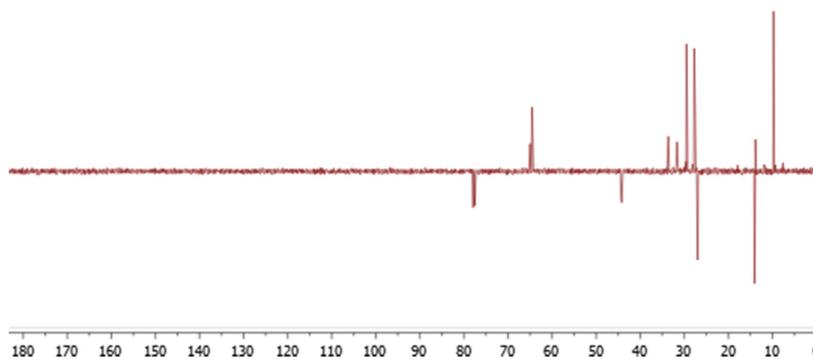
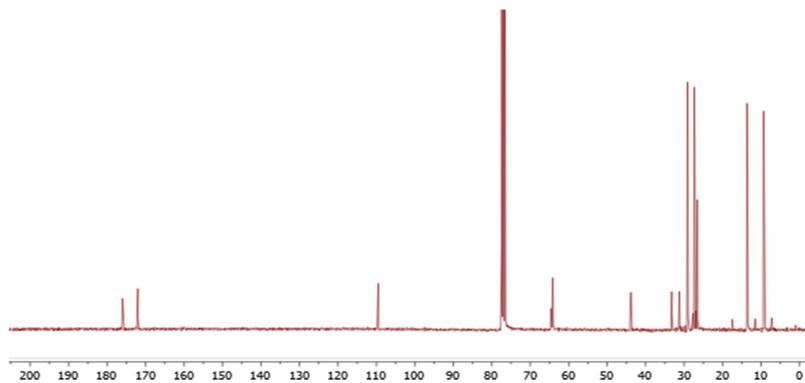
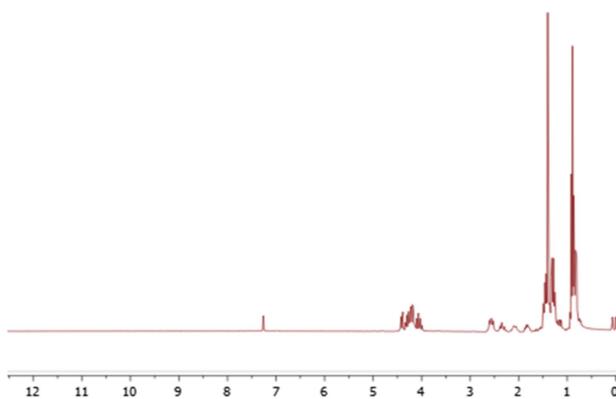
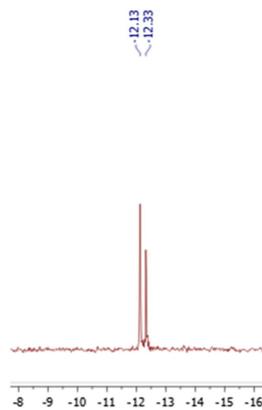
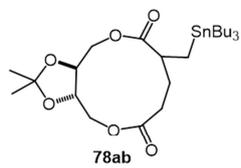


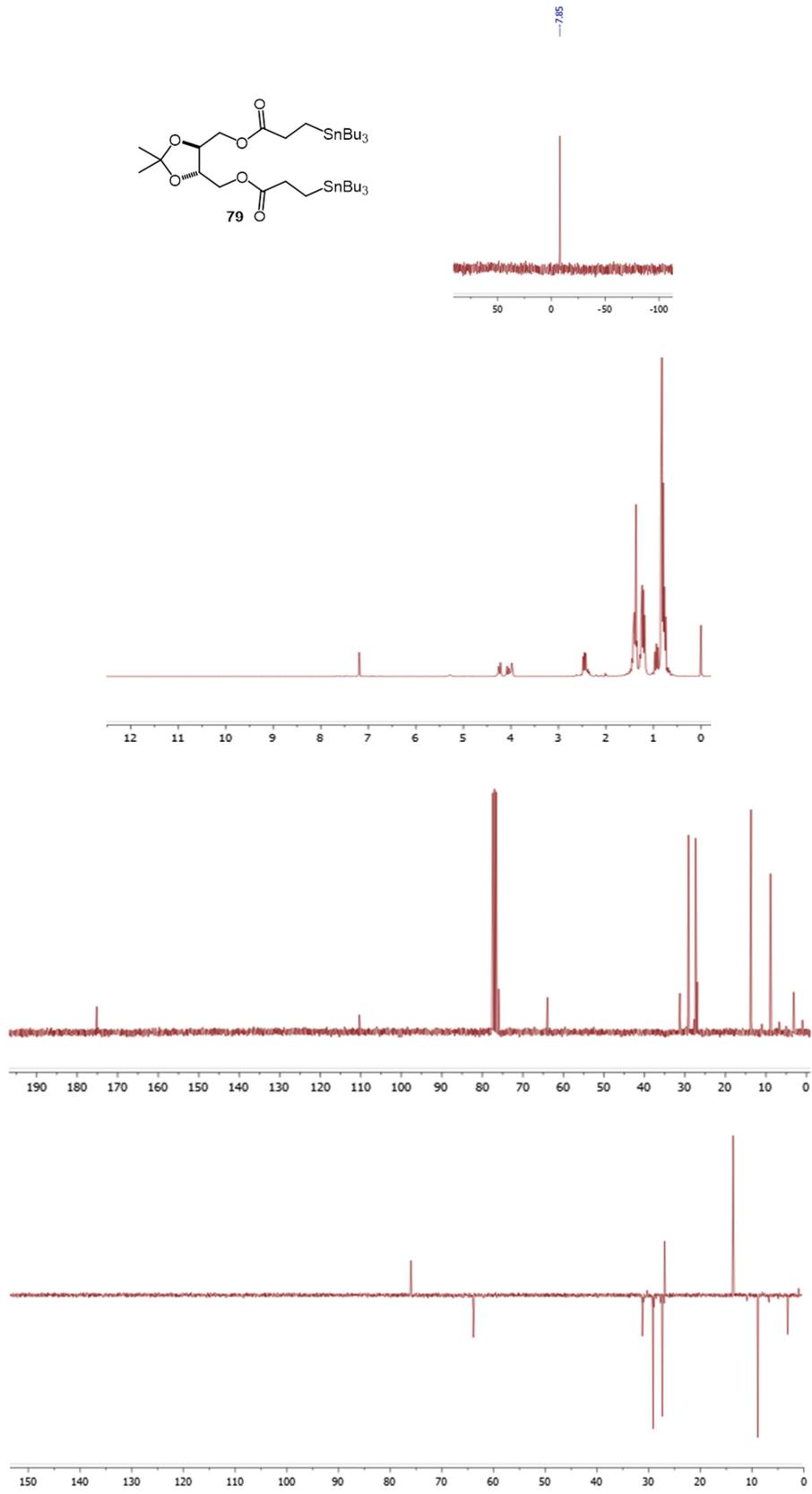


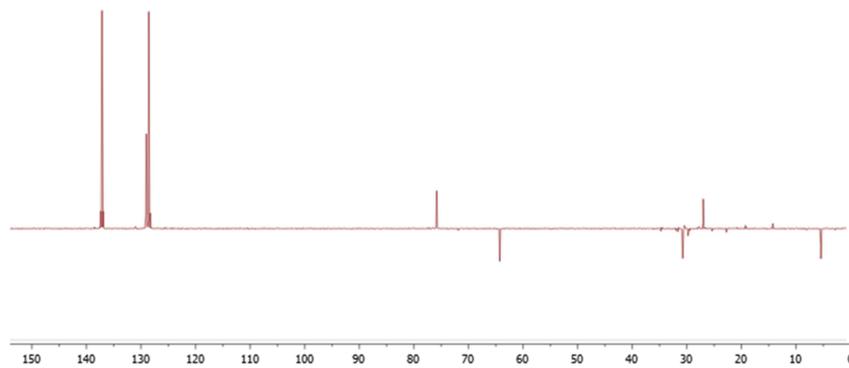
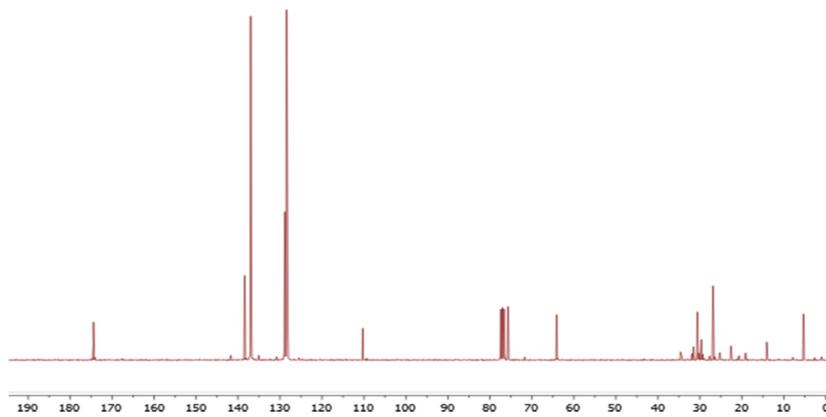
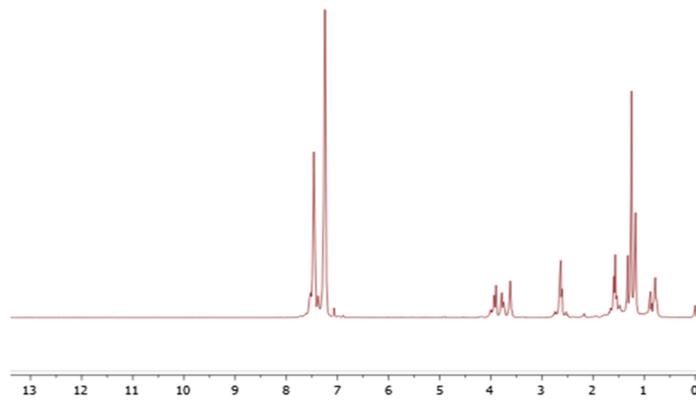
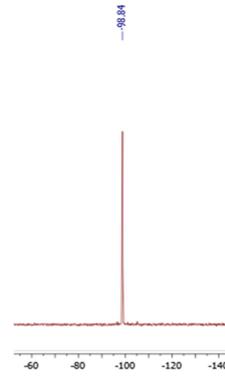
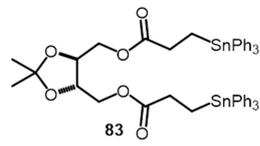


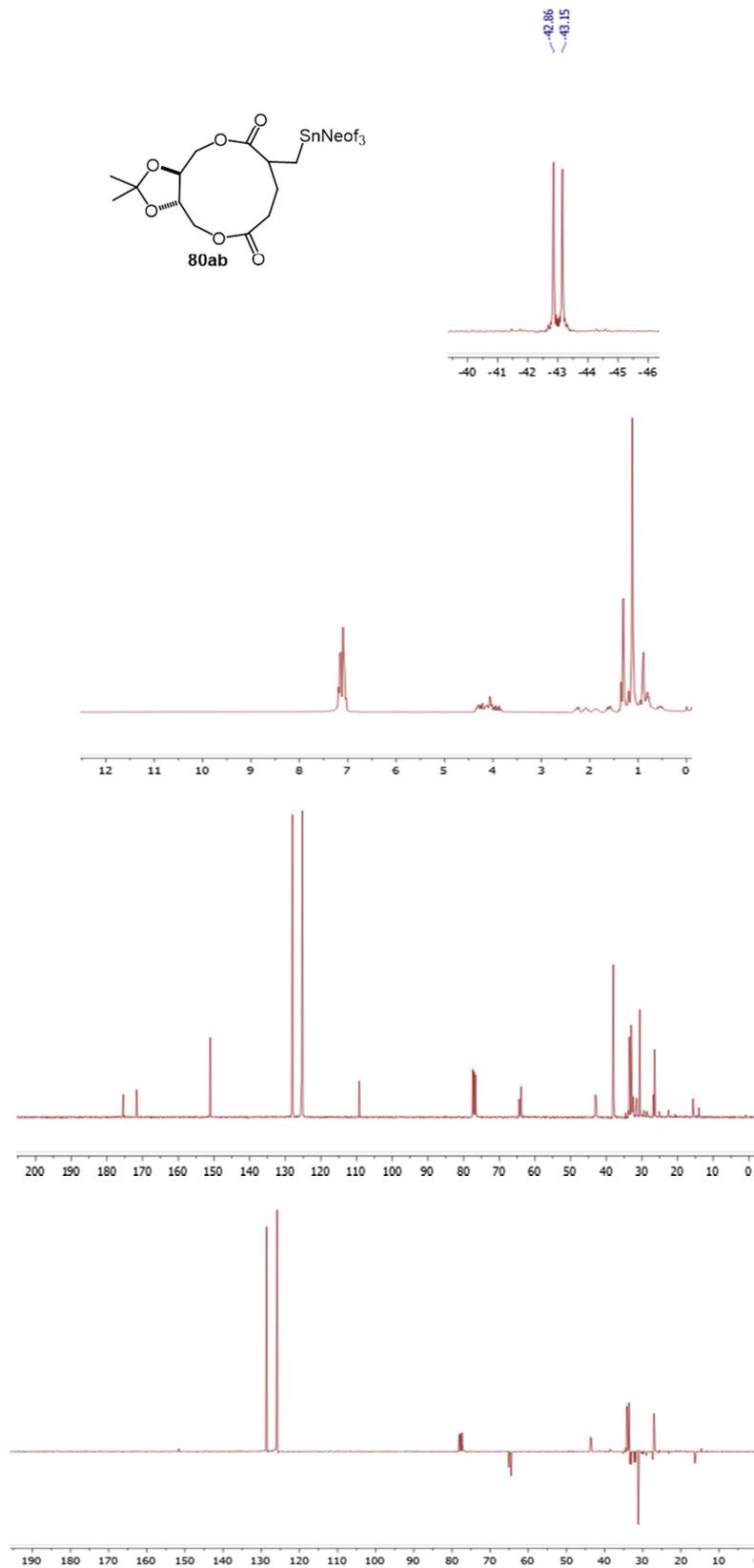


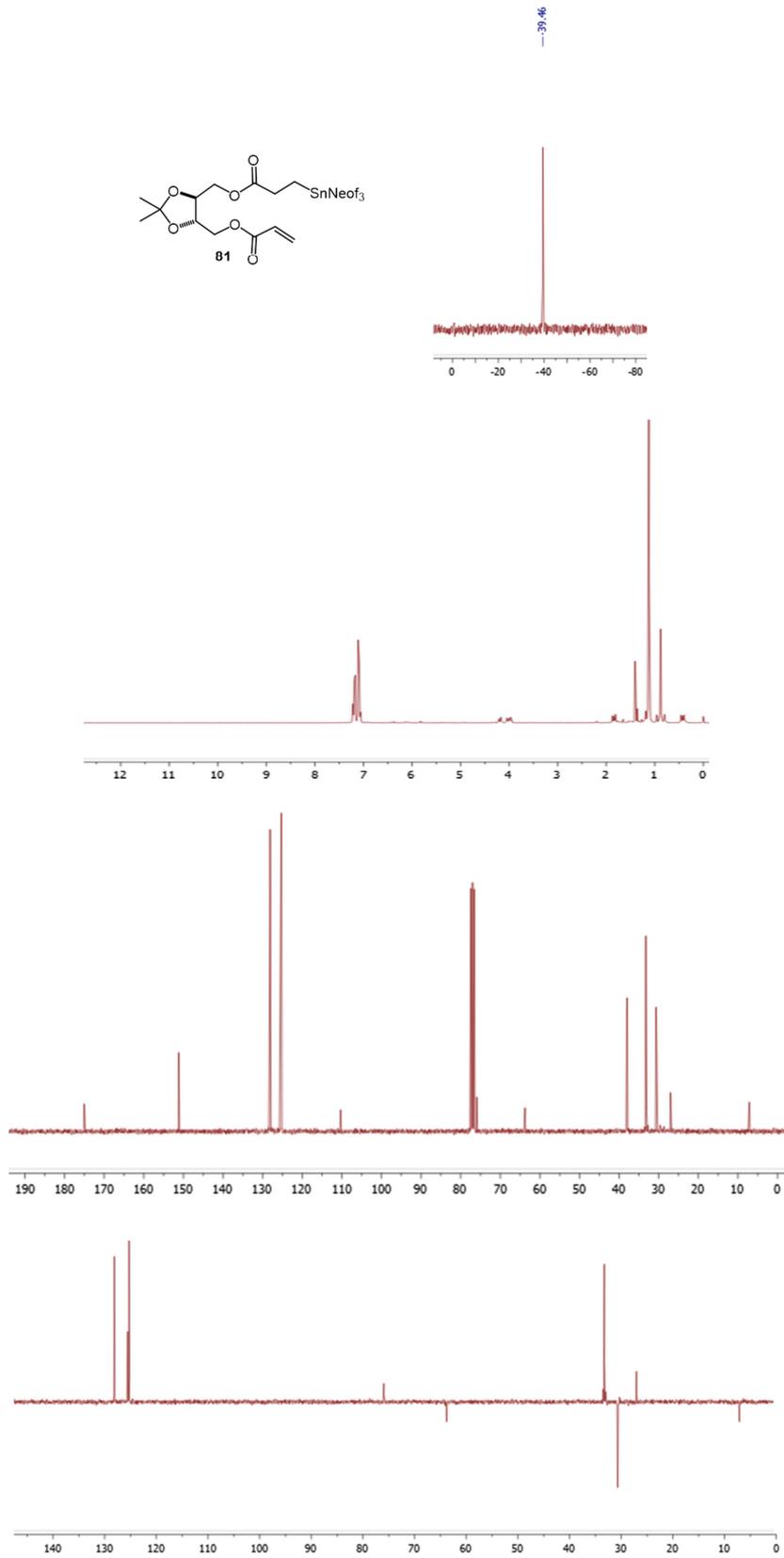


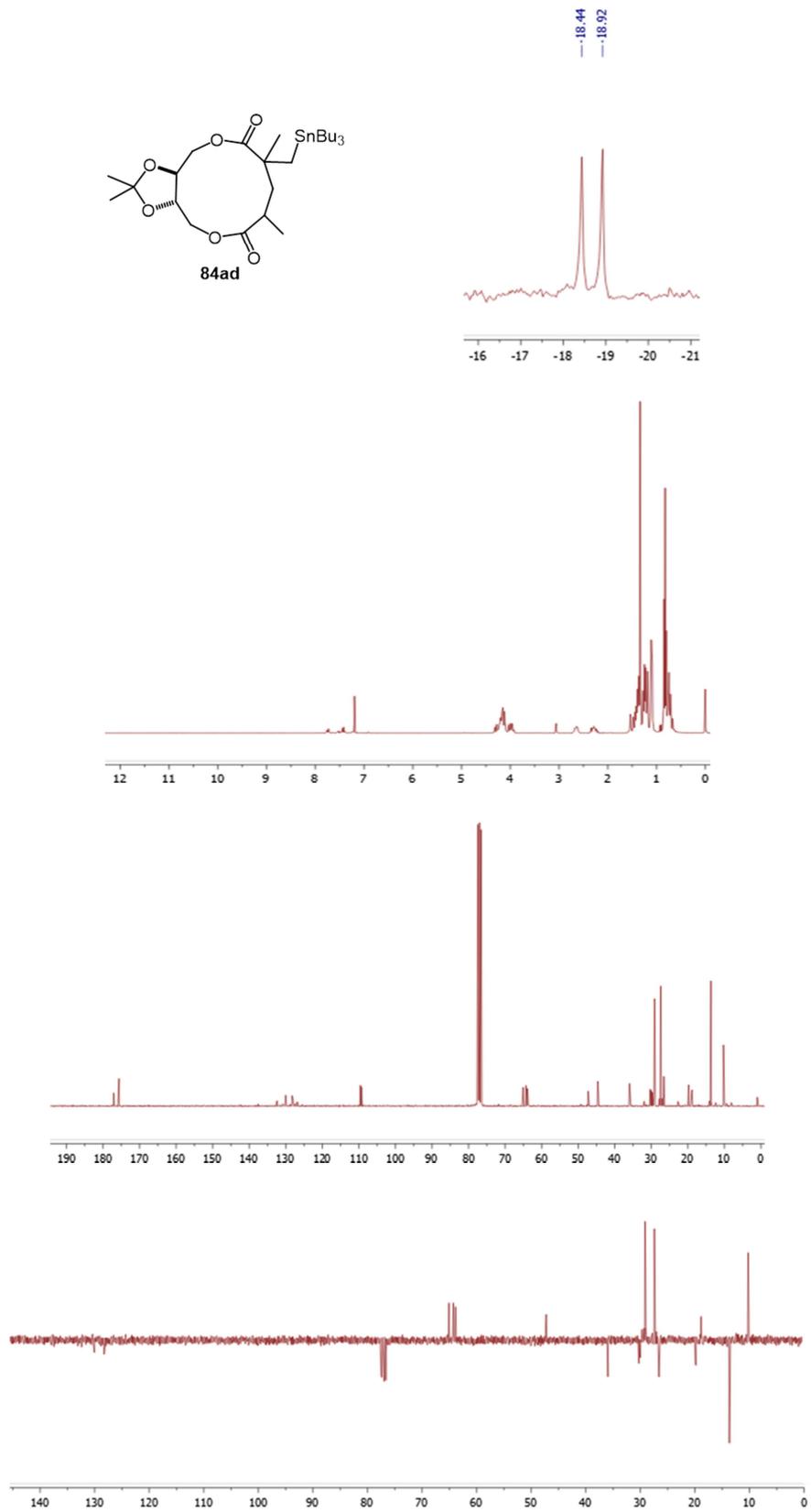


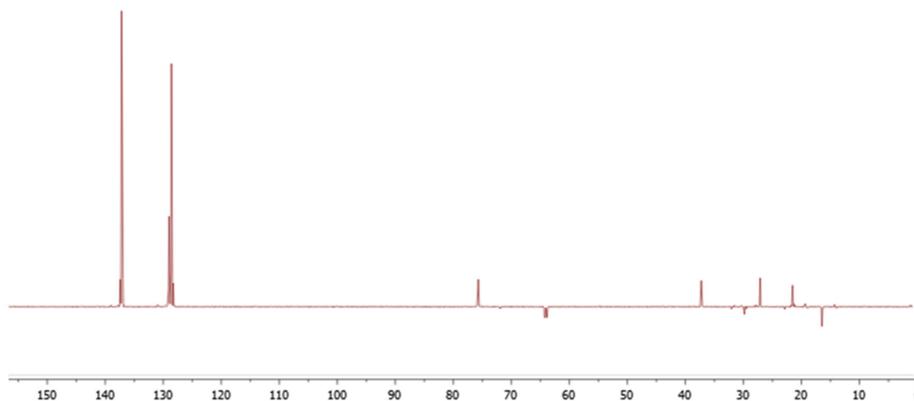
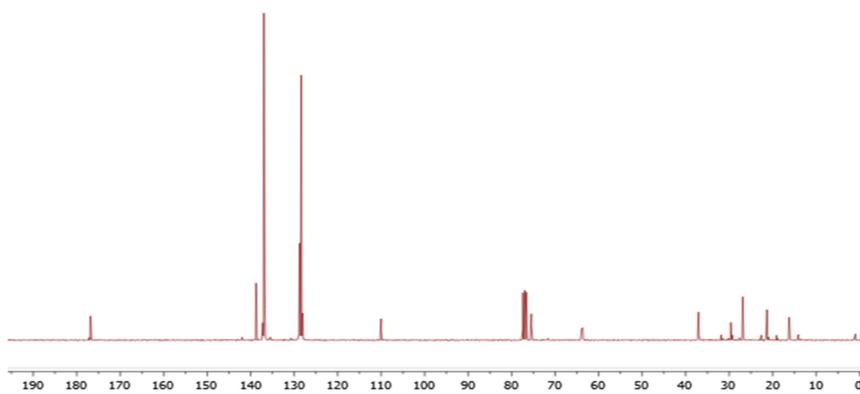
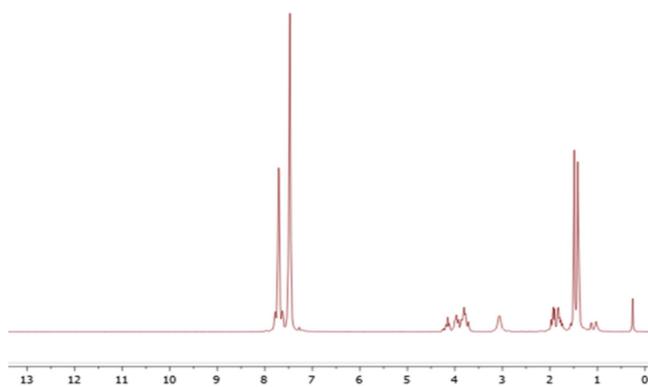
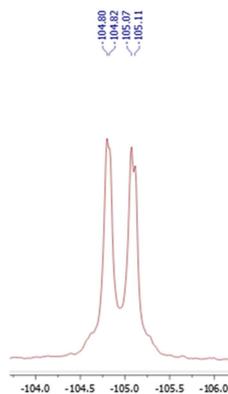
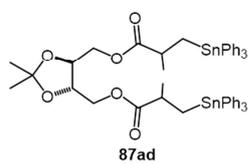


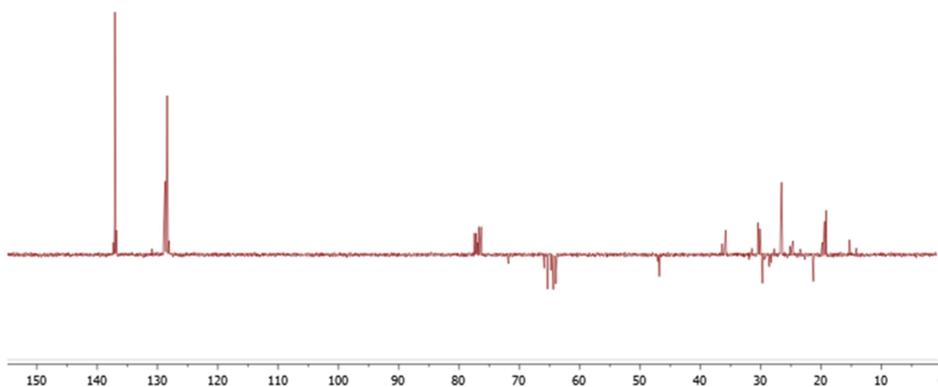
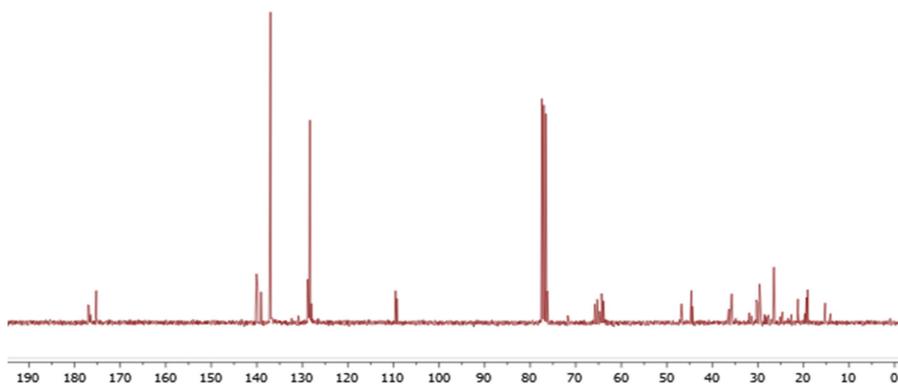
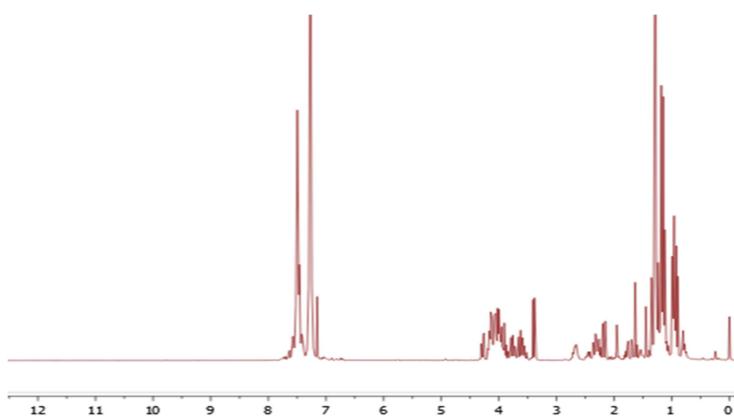
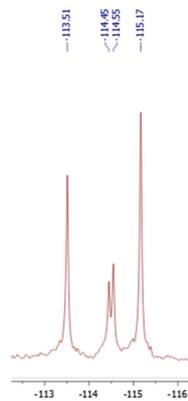
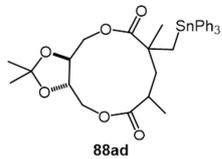


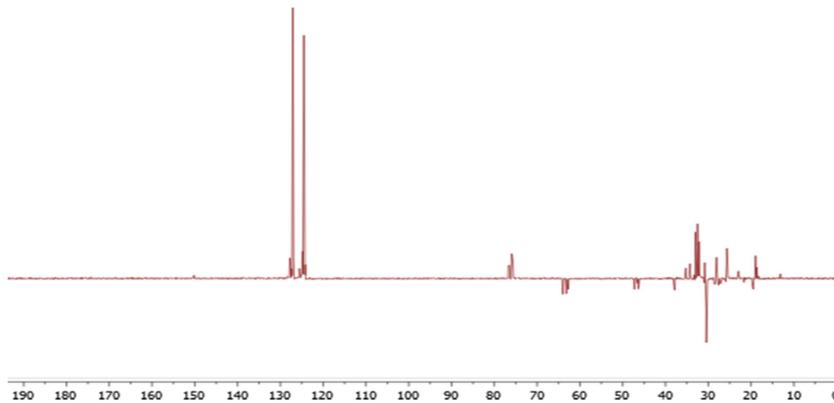
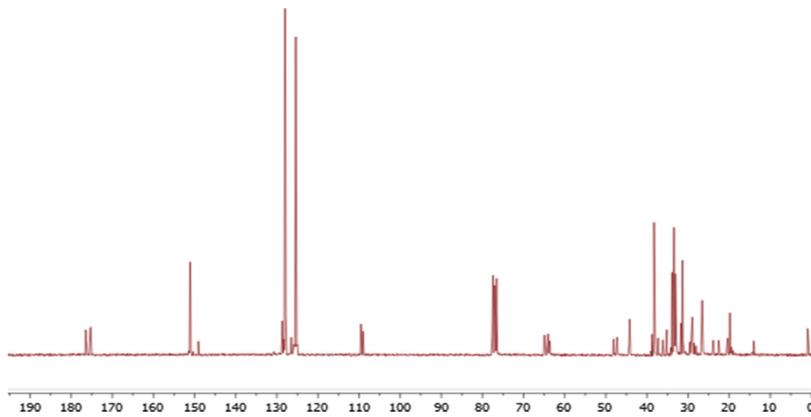
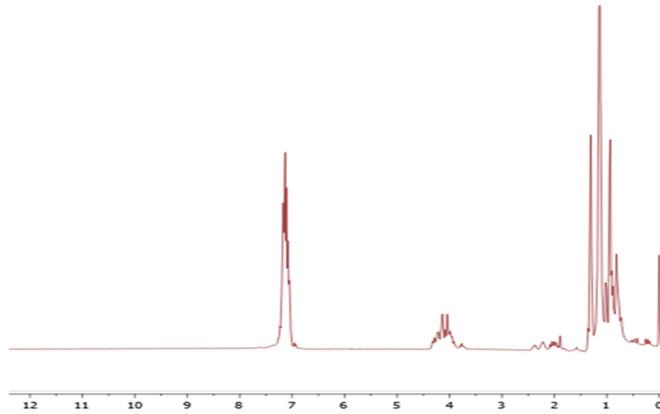
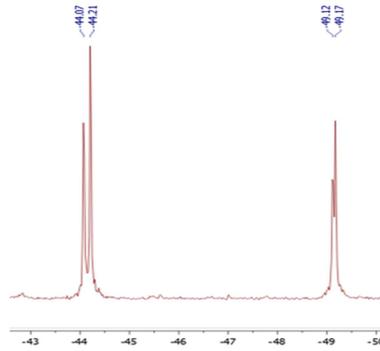
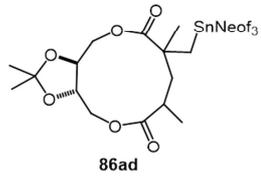


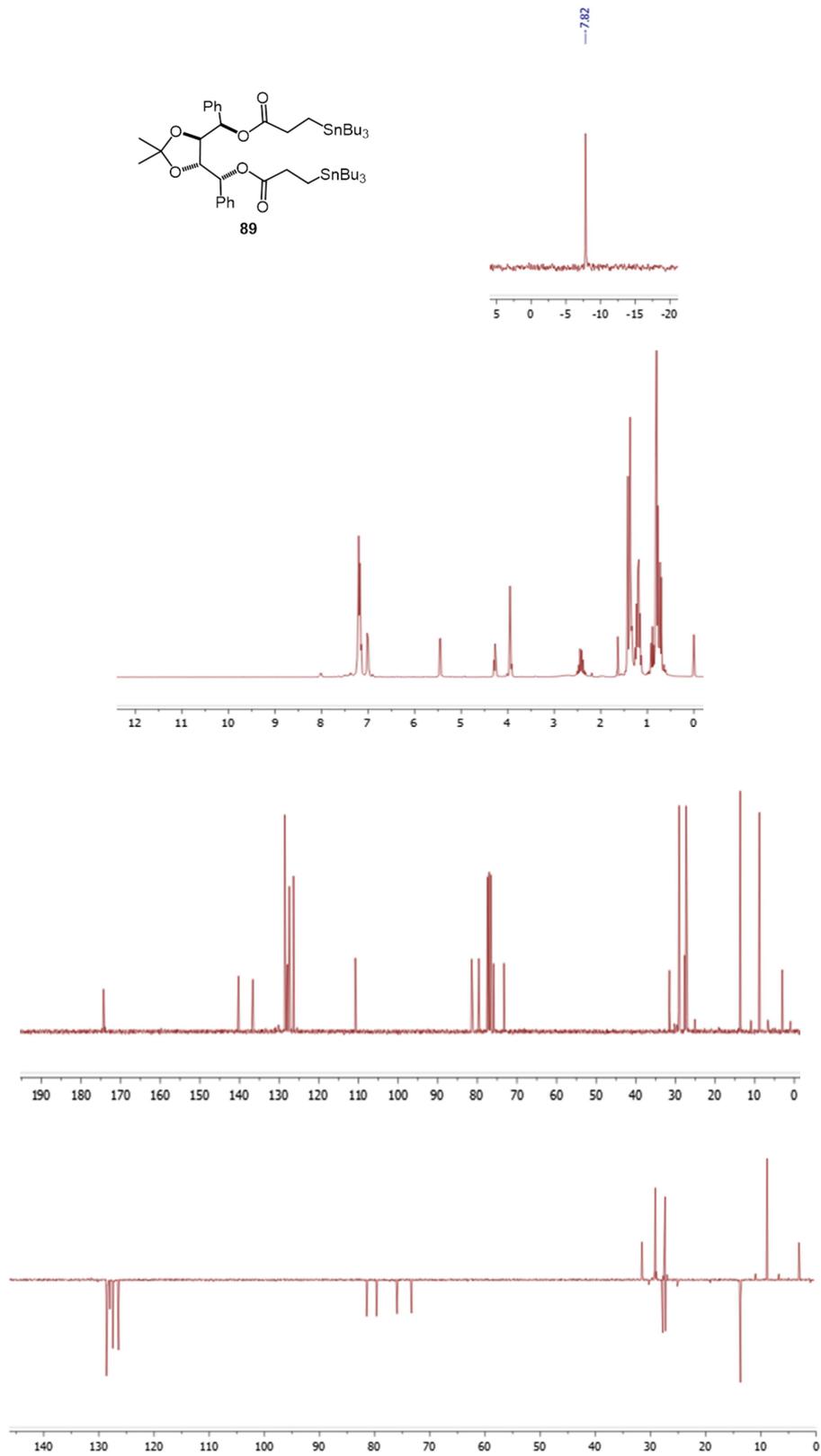


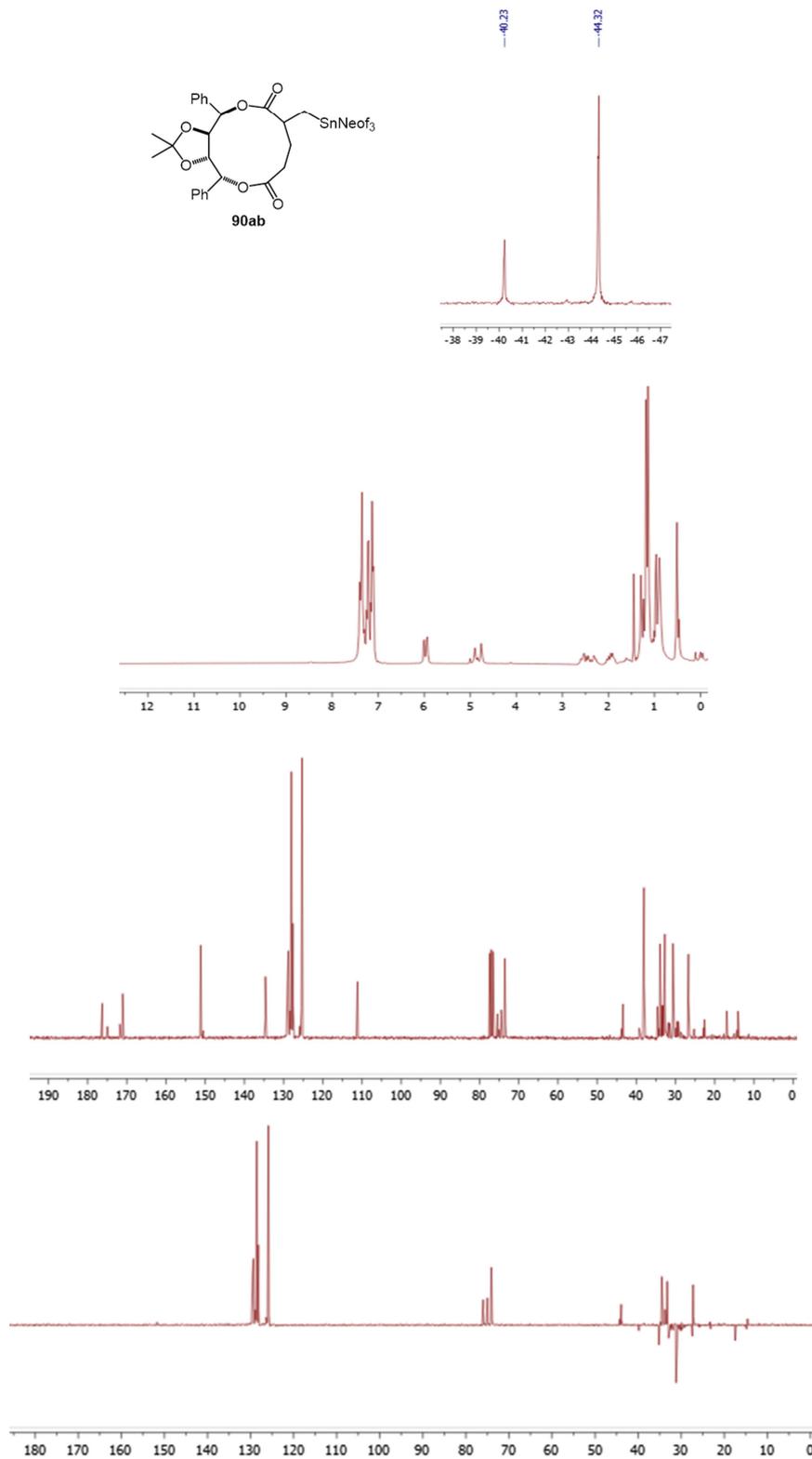


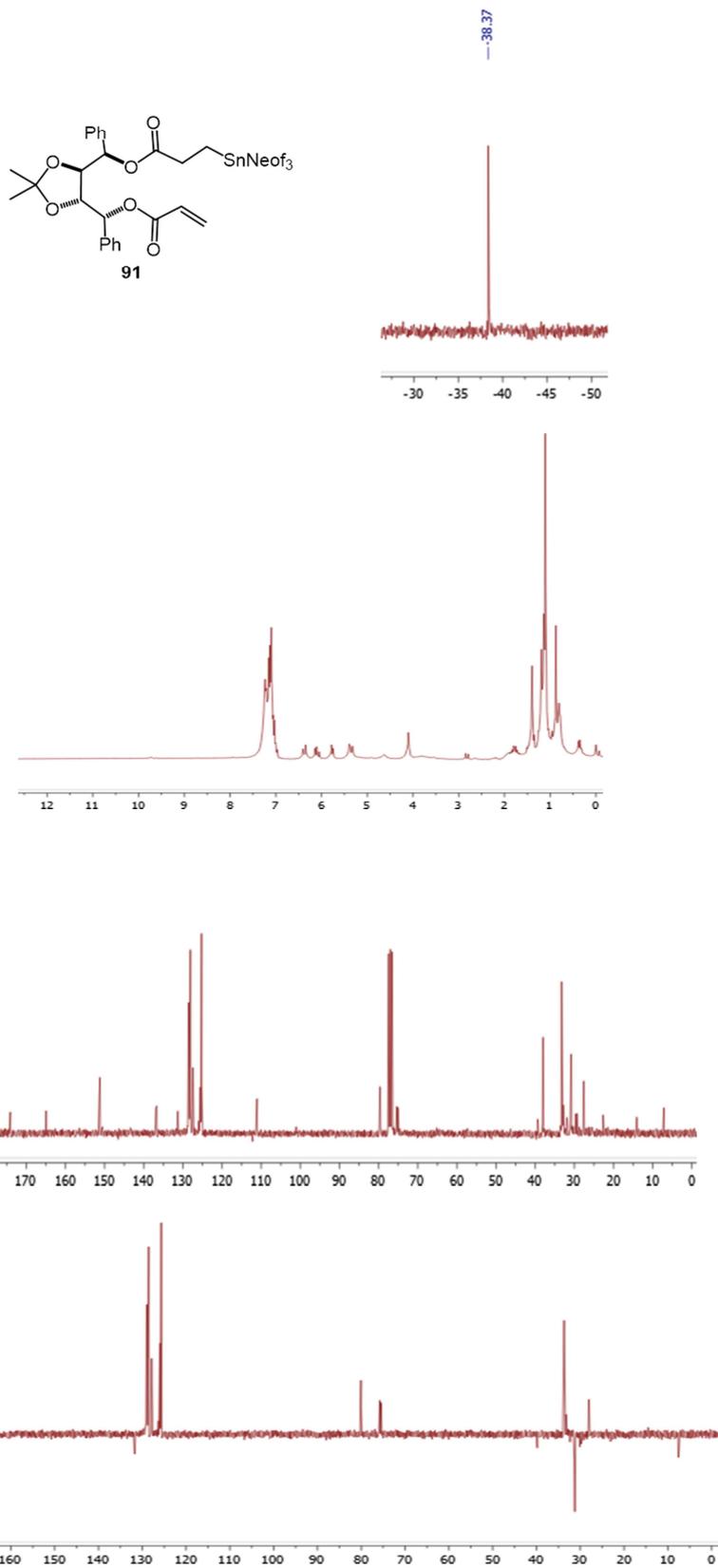


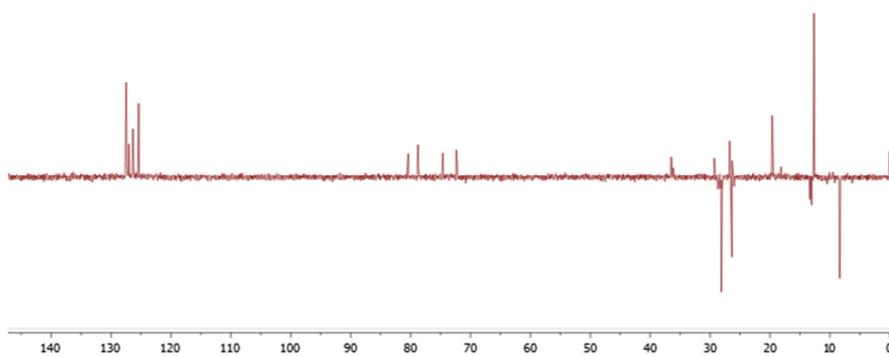
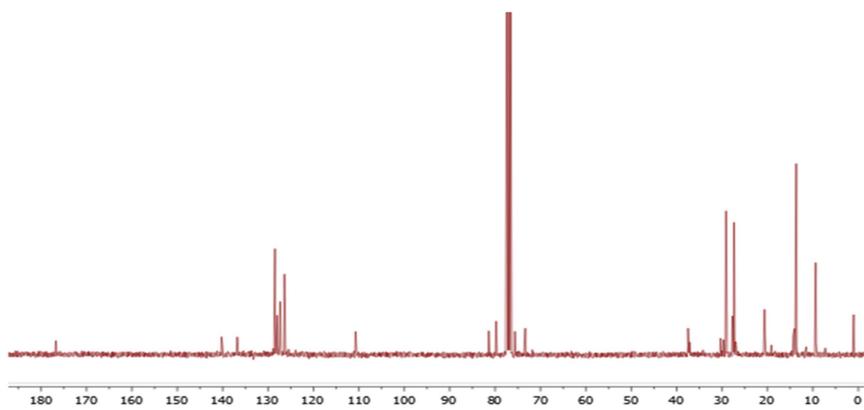
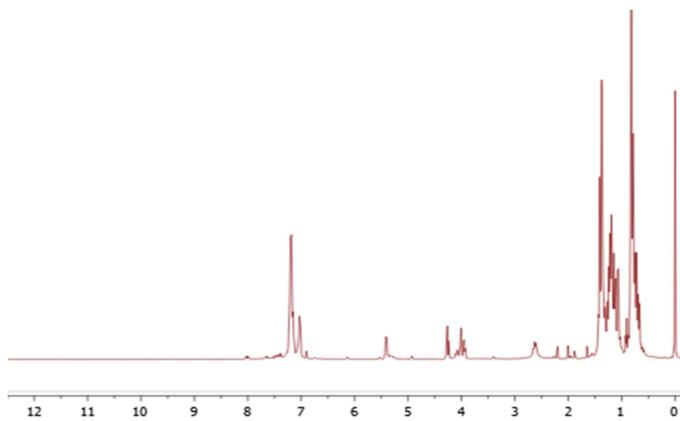
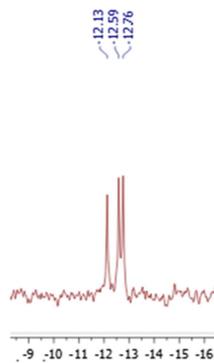
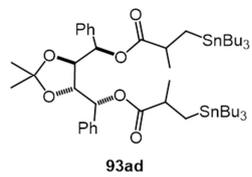


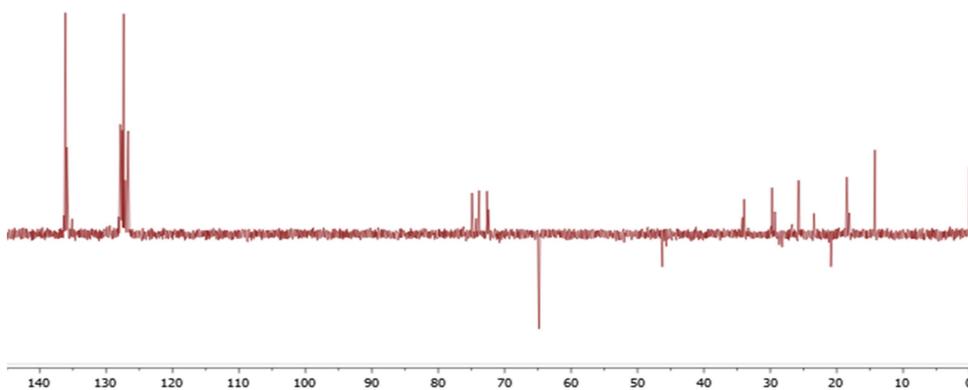
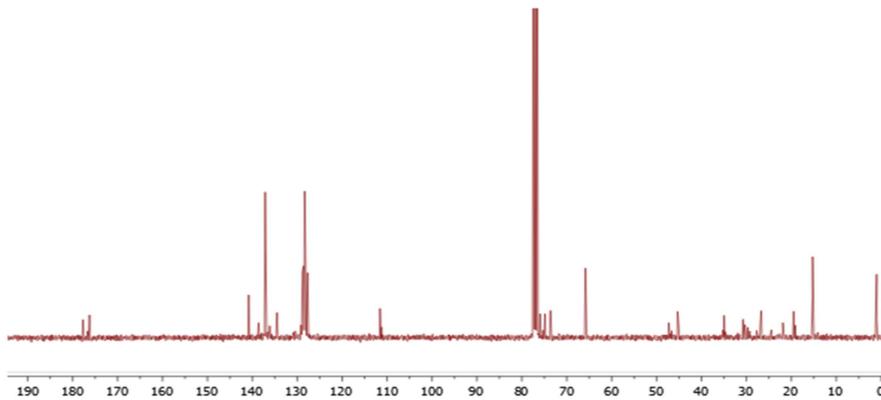
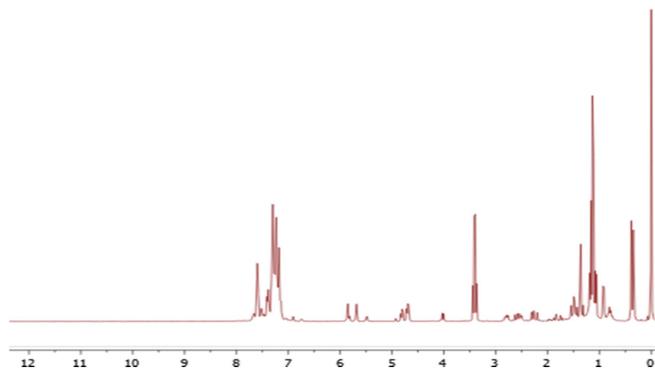
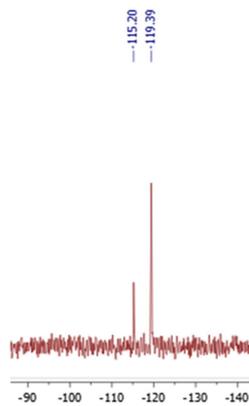
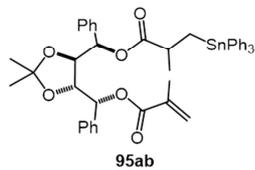


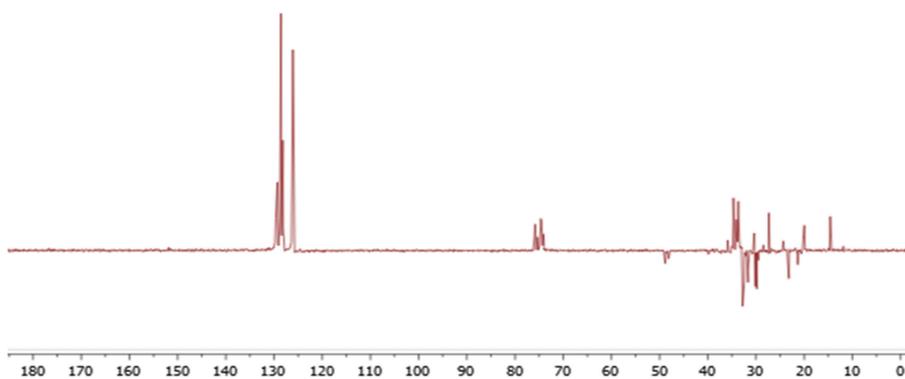
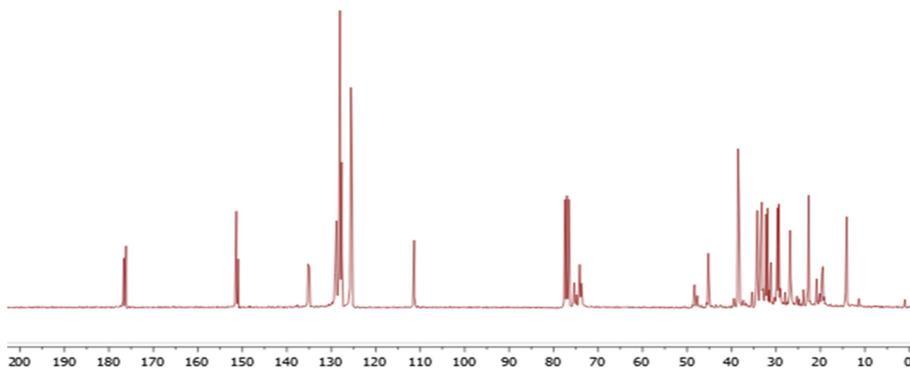
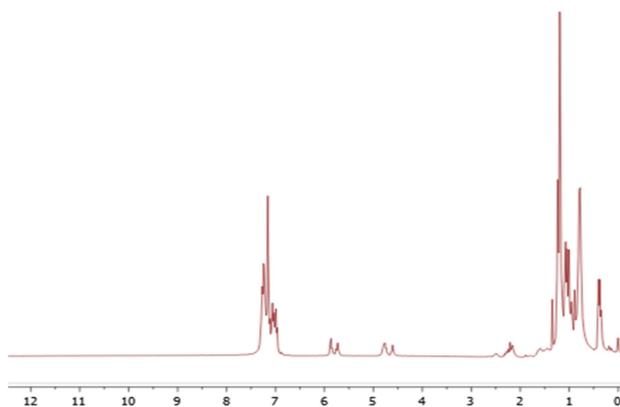
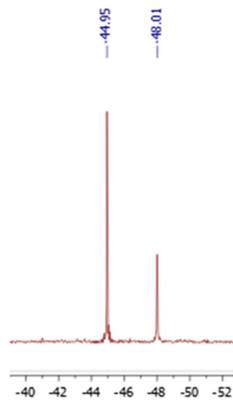
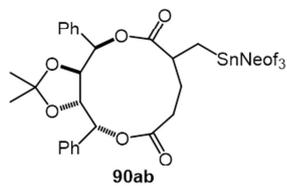


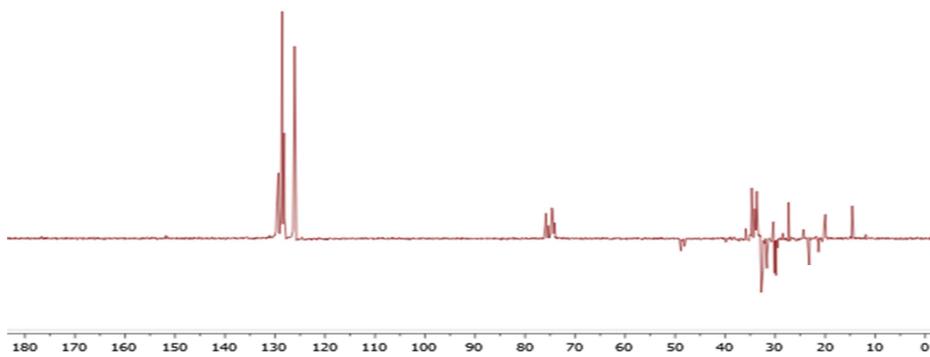
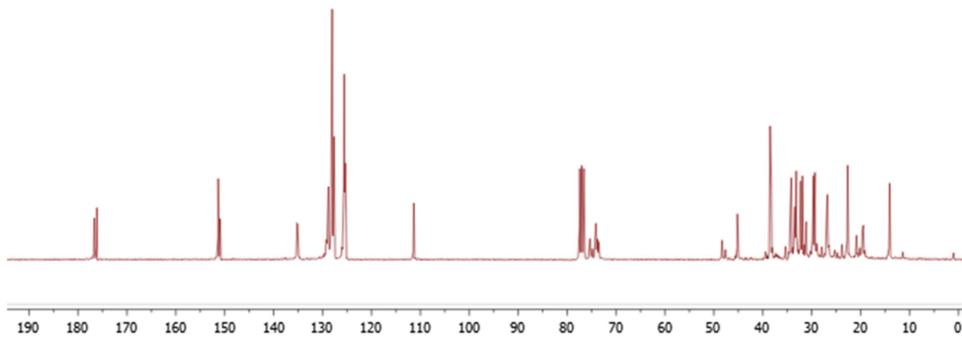
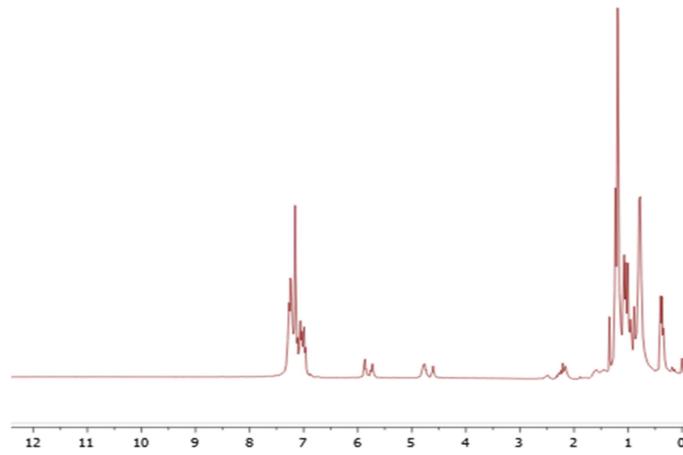
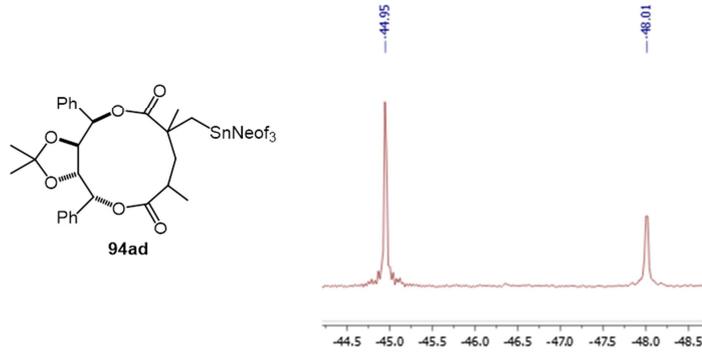


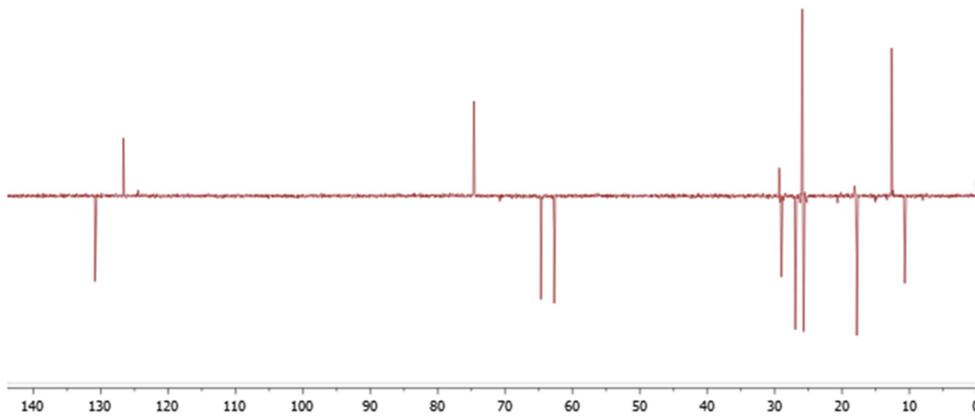
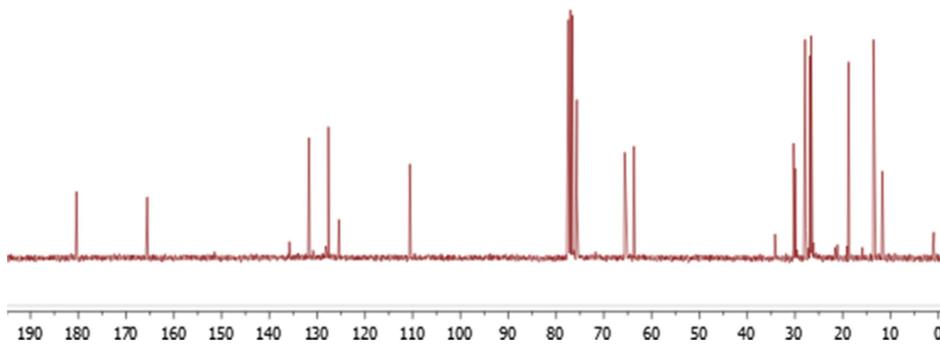
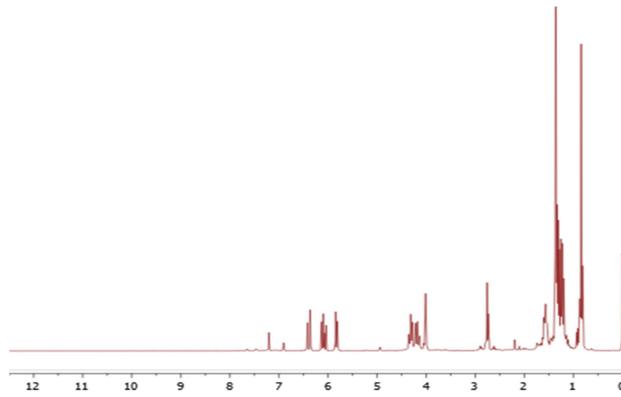
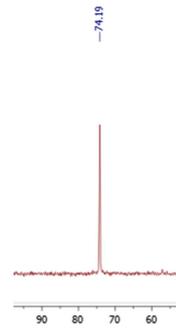
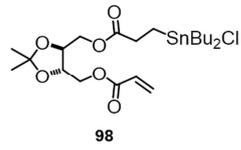


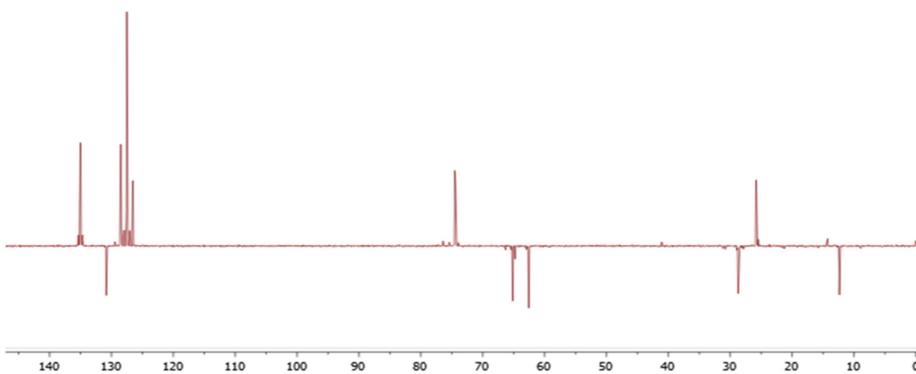
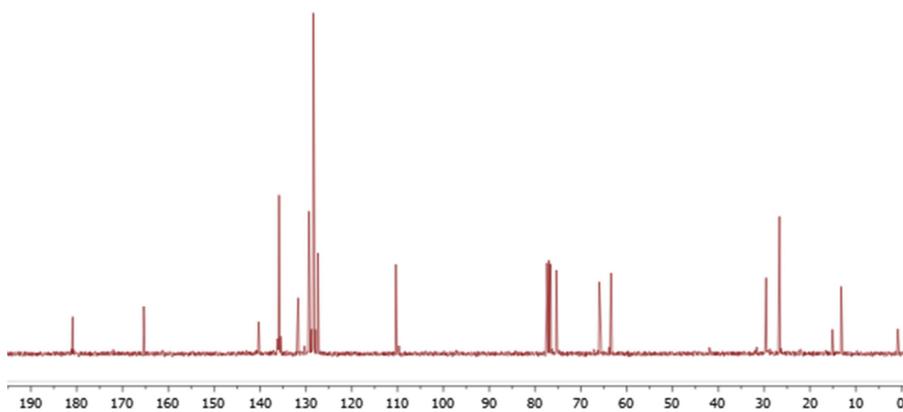
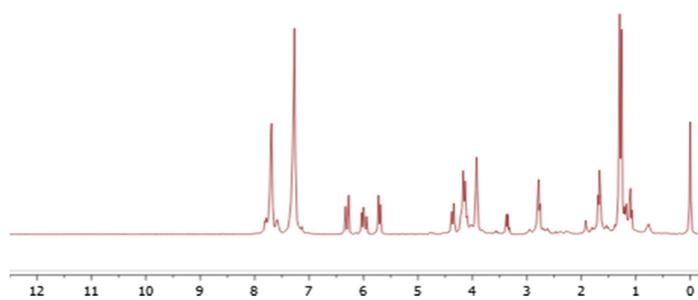
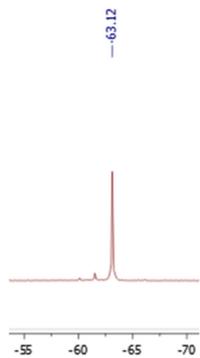
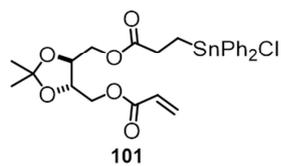


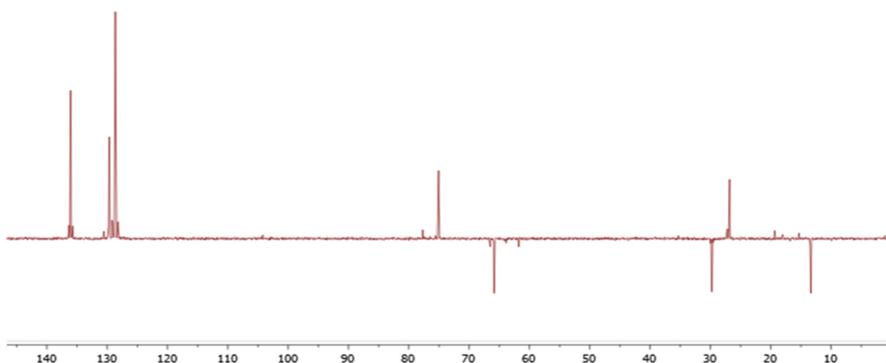
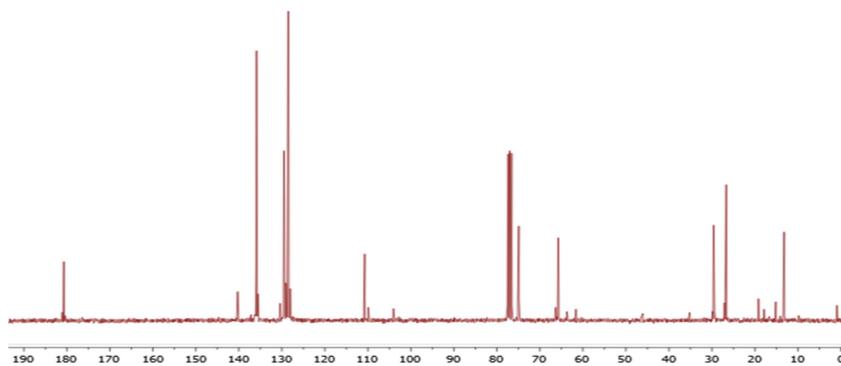
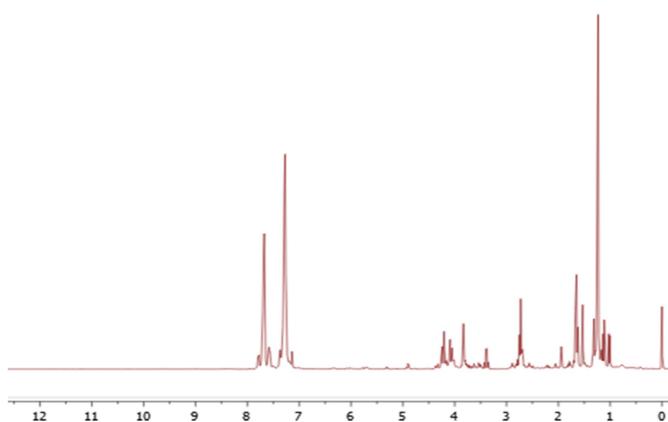
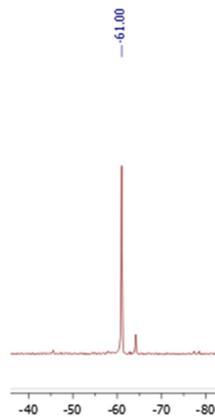
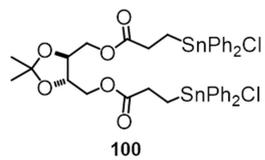


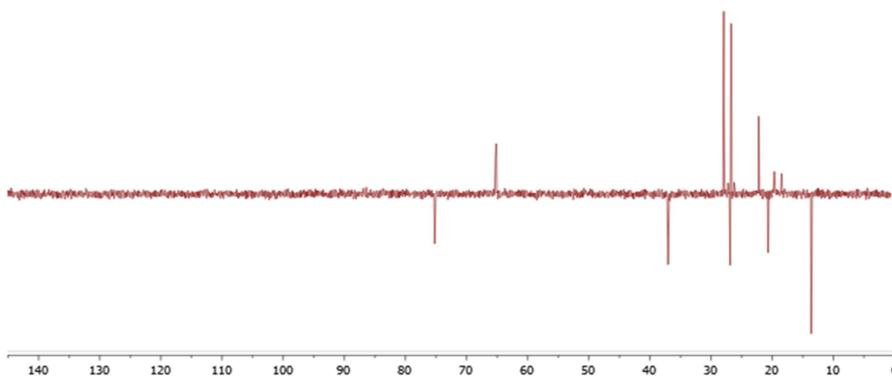
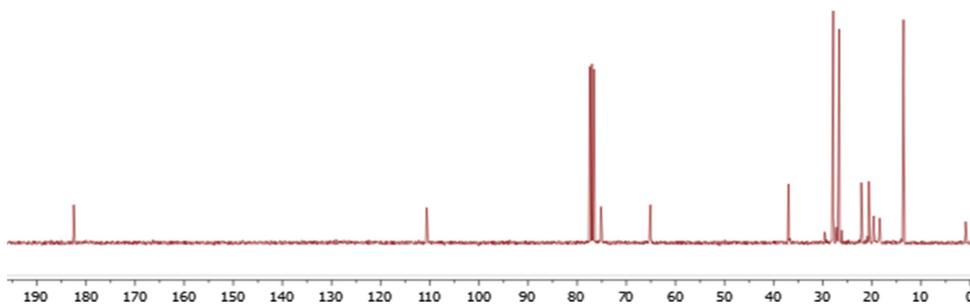
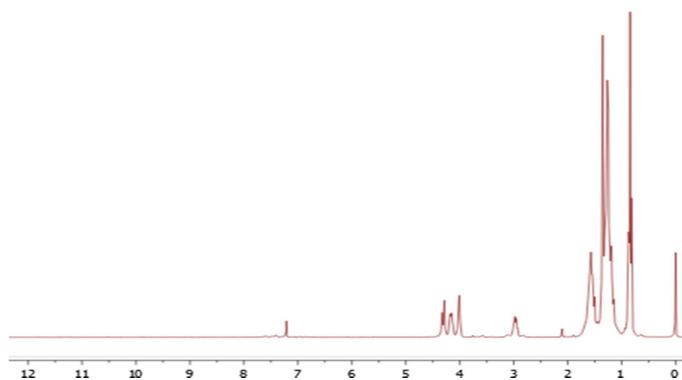
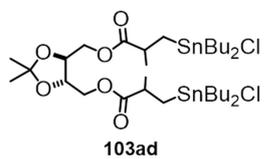


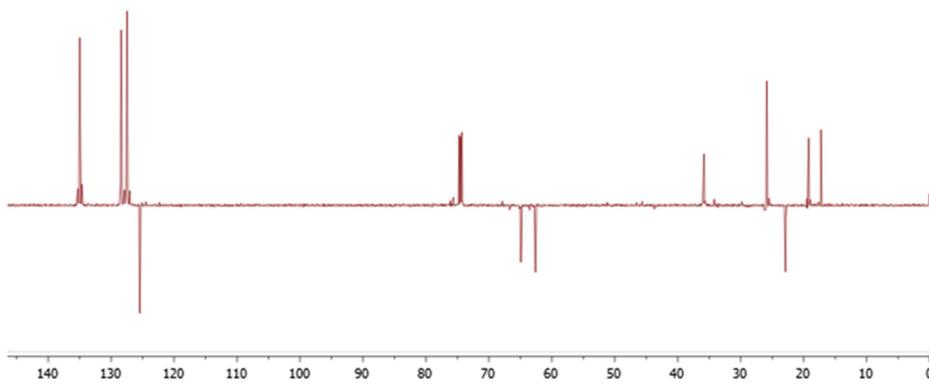
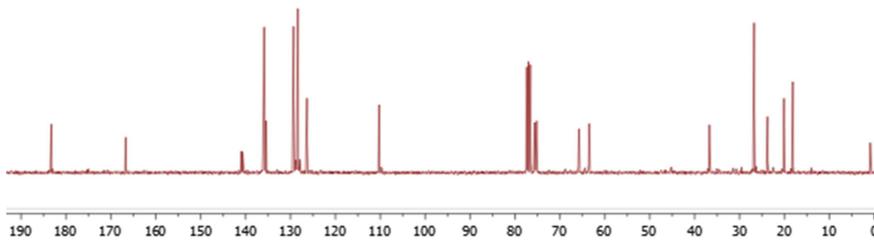
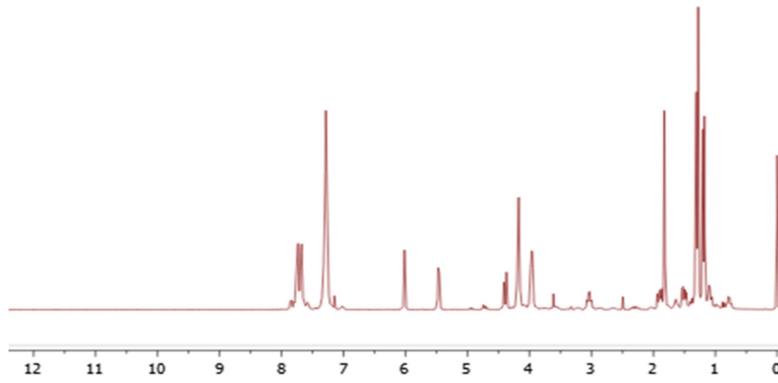
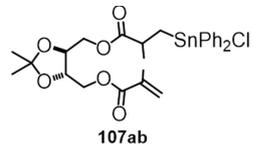


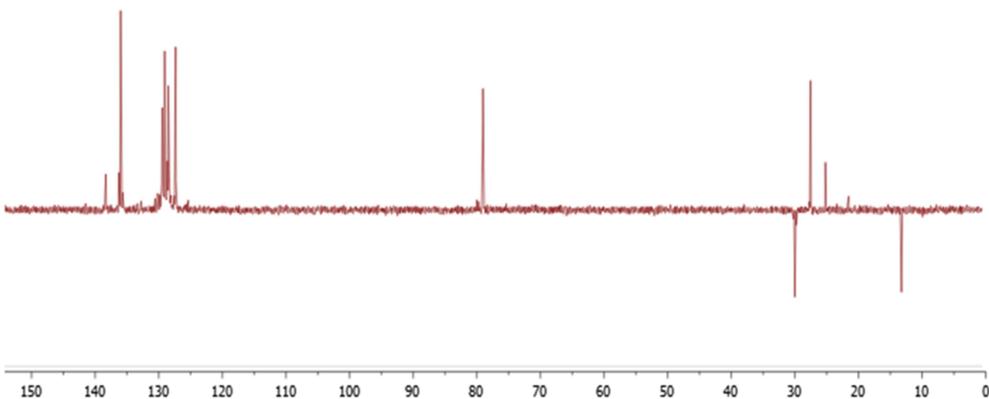
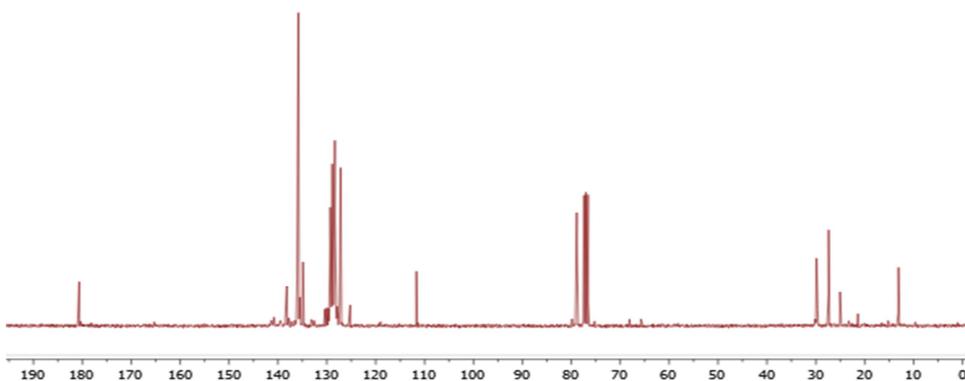
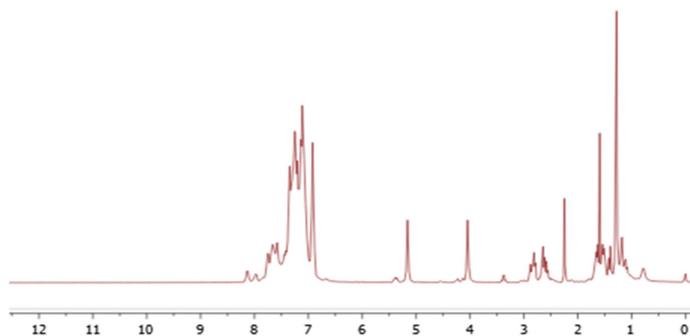
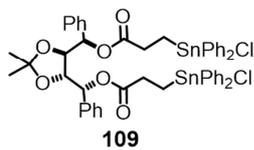


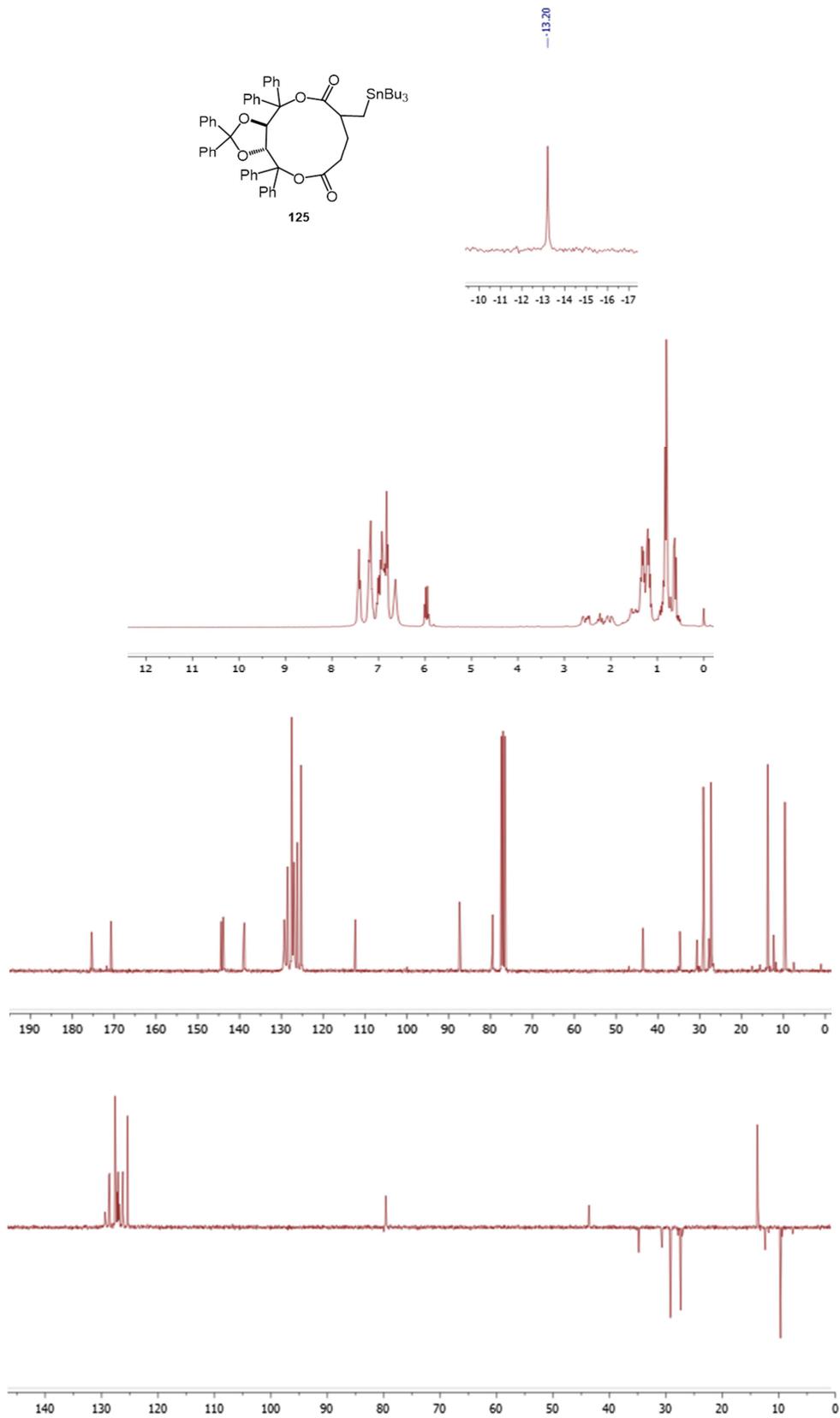


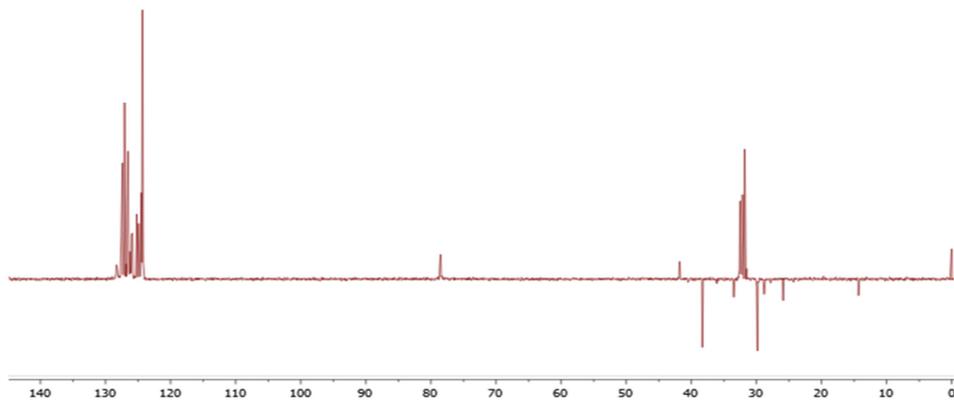
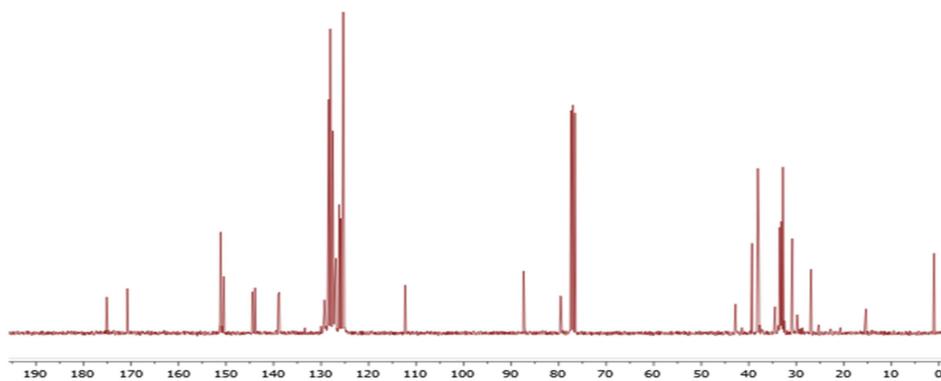
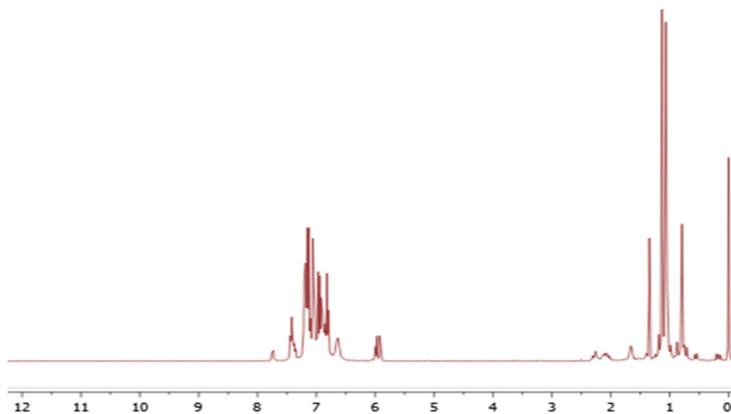
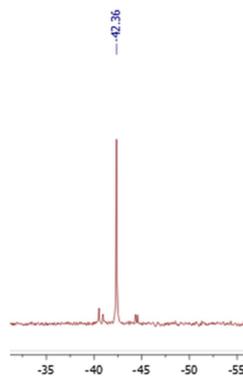
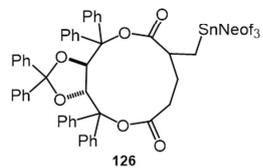


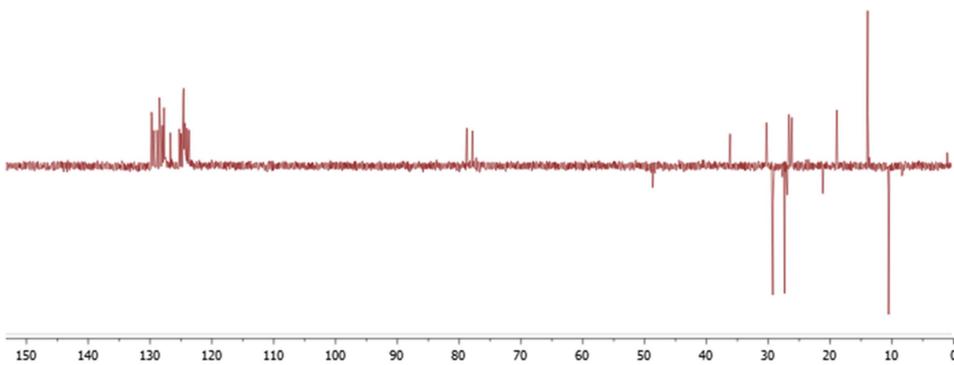
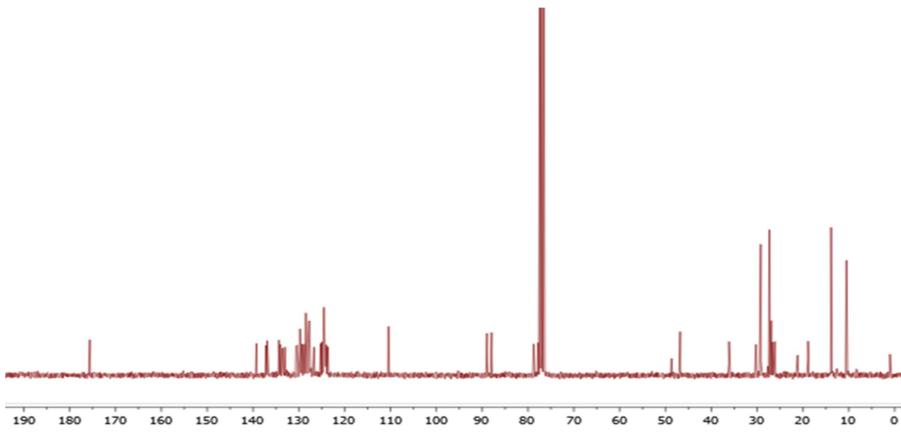
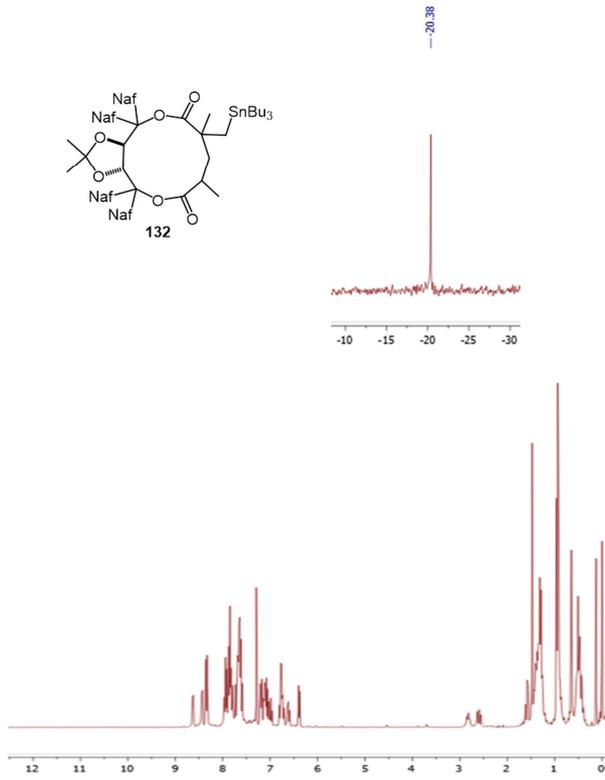
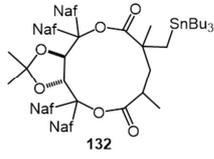


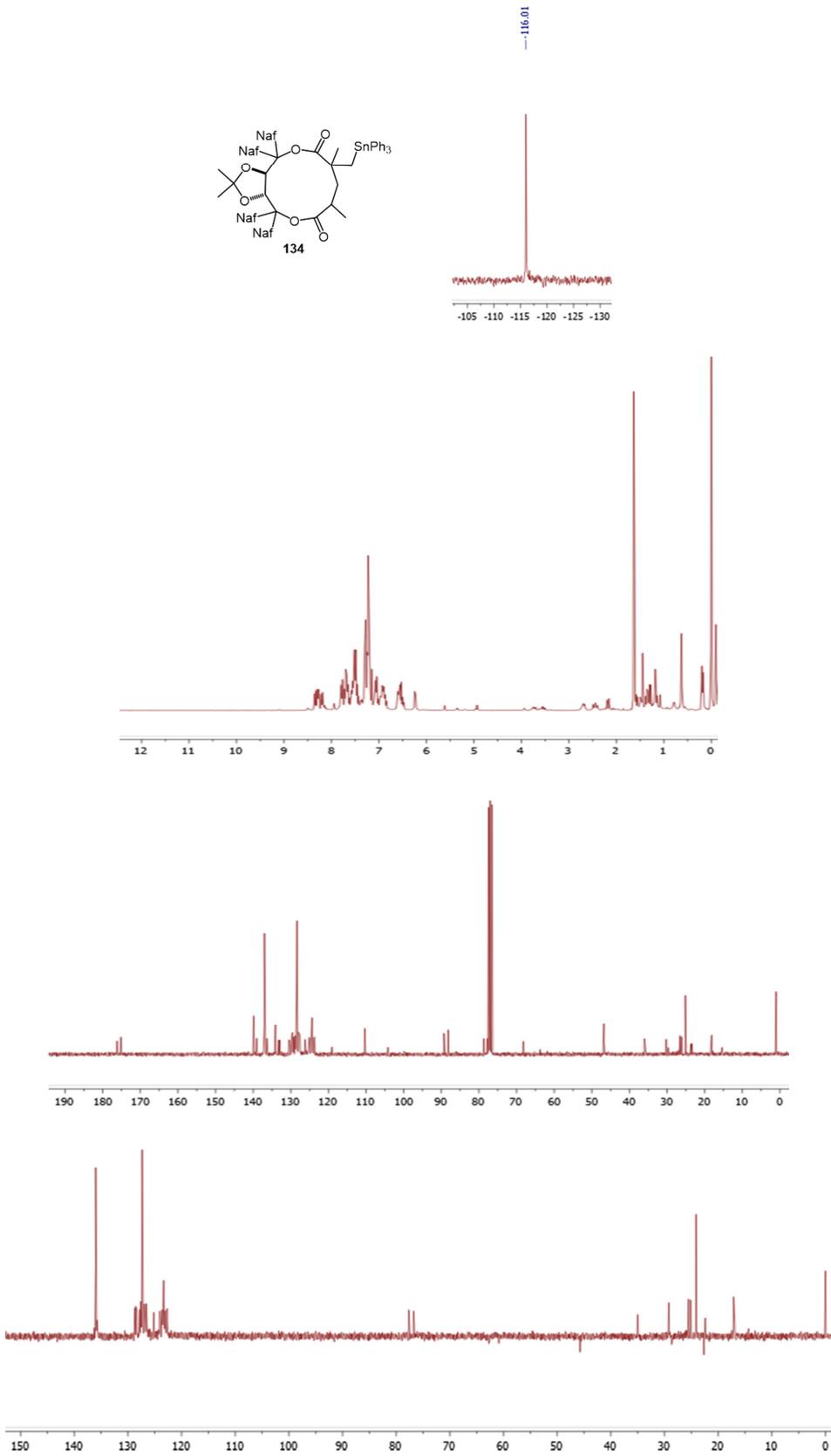












ANEXO

TRABAJOS ORIGINADOS A PARTIR DE LA TESIS

CONGRESOS

“Estereocontrol inducidos por grupos diarilalcoximetilo en reacciones de adición radicalaria”. Scoccia, Jimena, Gerbino, Darío C. Podestá, Julio C. XVII SINAQO, SAIQO, Mendoza, 15 al 18 de Noviembre de 2009.

“Ciclohidroestannación de diésteres insaturados de TADDOL con clorohidruro de difenilestaño: estereoquímica de la reacción”. Jimena Scoccia, Darío C. Gerbino, Liliana C. Koll y Julio C. Podestá. XVIII SINAQO, SAIQO, Villa Carlos Paz, Córdoba, 13 al 16 de Noviembre de 2011.

“Adición de reactivo de Grignard a macrólidos clorodiorganoestannilados”. Jimena Scoccia, Darío C. Gerbino y Julio C. Podestá. XVIII SINAQO, SAIQO, Villa Carlos Paz, Córdoba, 13 al 16 de Noviembre de 2011.

“Efecto de la variación de sustituyentes arilo del TADDOL sobre la diastereoselectividad en reacciones Diels-Alder”. Ocampo Romina A., Scoccia Jimena, Bonetto Gloria, Mandolesi Sandra D. y Koll Liliana C. XVIII SINAQO, SAIQO, Villa Carlos Paz, Córdoba, 13 al 16 de Noviembre de 2011.

“Síntesis de diésteres insaturados quirales con simetría C_2 mediante el protocolo de Yamaguchi”. Jimena Scoccia, Darío César Gerbino y Julio César Podestá. XXIX Congreso Argentina de Química. Mar del Plata, Buenos Aires, 3 al 5 de Octubre de 2012.

“Síntesis estereoselectiva de macrolactonas estanniladas a partir de TADDOLes”. Jimena Scoccia, Darío César Gerbino y Julio César Podestá. XIX Simposio Nacional de Química Orgánica. Mar del Plata, Buenos Aires, 16 al 19 de Noviembre de 2013.

“Estereoinducción en reacciones de adición radicalaria mediante el uso de unidades diarilalcoximetilo”. Jimena Scoccia, Darío César Gerbino y Julio César Podestá. XIX Simposio Nacional de Química Orgánica. Mar del Plata, Buenos Aires, 16 al 19 de Noviembre de 2013.

PUBLICACIONES

“Stereoselective Synthesis and some Properties of new Organotin Substituted 11-Membered Macrodilolides”. Gerbino D. C.; Scoccia, J; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Organometallics* 2012, 31, 662-671.

“Synthesis of Unsaturated Diesters of Primary, Secondary and Tertiary Diols derived from Dimethyl (+)-Tartrate and Galactaric Acid”. Jimena Scoccia, Darío C. Gerbino, Victor F. Terraza, Adriana E. Zúñiga, and Julio C. Podestá. *European Journal of Organic Chemistry*, **2013**, 20, 4418-4426. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA.ISSN: 1434-193X.