



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR

TESIS DE DOCTOR EN QUÍMICA

SINTESIS ASIMÉTRICA. ADICIONES ESTEREOSELECTIVAS DE REACTIVOS ORGÁNICOS Y ORGANOMETÁLICOS A NUEVOS DIÉSTERES INSATURADOS DERIVADOS DE (S)-BINOL, (2R,3R)-TADDOL Y (3R,4R)-TTFOL. APLICACIÓN DE Rh-MAXPHOS EN SINTESIS ASIMETRICA

Bioq. Andrea Rosana Costantino

BAHIA BLANCA

ARGENTINA

2015

PREFACIO

Esta Tesis se presenta como parte de los requisitos para optar al grado Académico de Doctor en Química, de la Universidad Nacional del Sur y no ha sido presentada previamente para la obtención de otro título en esta Universidad u otra. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el ámbito del Departamento de Química durante el período comprendido entre el 7 de septiembre de 2010 y el 6 de agosto de 2015, bajo la dirección de la Dra. Mandolesi, Sandra Delia y la Co-Dirección de la Dra. Koll, Liliana Cristina.

Bioq. Costantino, Andrea Rosana



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR
Secretaría General de Posgrado y Educación Continua

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

AGRADECIMIENTOS

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

Agradezco al Departamento de Química por el apoyo brindado, y al CONICET por el otorgamiento de una Beca interna de formación doctoral y su posterior renovación.

Este trabajo de tesis realizado en el Laboratorio de Química Orgánica del Instituto de Química del Sur (INQUISUR) ubicado en Bahía Blanca y en el Laboratorio de Síntesis Asimétrica del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IRB) en Barcelona es un esfuerzo en el cual, directa o indirectamente participaron distintas personas, ya sea colaborando en el trabajo como acompañando en los momentos de crisis y felicidad. Este trabajo me ha permitido aprovechar la competencia y la experiencia de muchas personas que deseo agradecer en este apartado.

En primer lugar a mi Directora de tesis, Dra. Sandra Mandolesi y Co-Directora, Dra. Liliana Koll, quiero agradecer a ambas por haber confiado en mí y aceptarme en este proyecto, por su paciencia en todo este tiempo y fundamentalmente por el apoyo recibido en mi trabajo de laboratorio como en la capacidad para guiar mis ideas, han sido un aporte invaluable no solo en el desarrollo de esta tesis sino también para mi formación. Gracias a cada una por orientarme y compartir su experiencia durante todo este tiempo.

Al Prof. Dr. Antoni Riera, un especial agradecimiento, primero por recibirme en su grupo de investigación en la Universidad de Barcelona. Segundo, por los conocimientos brindados junto con el apoyo y animo ofrecidos durante mi estancia, donde he podido tener la oportunidad de aprender y culminar una parte de este trabajo.

A dos personas que también fueron de gran ayuda. A la Dra. Viviana Dorn, por su disposición, voluntad y contribución con los cálculos computacionales, colaborando de forma desinteresada en este trabajo. A la Dra. Olga Pieroni, por su apoyo en el análisis de las muestras por IR. Gracias a ambas por el aporte realizado junto con su amistad y apoyo a lo largo de estos años.

A la gente de España, Helea, Edgar, Silvia, Alex, Nuria y Xavier gracias por acompañarme durante mi estancia y por compartir su experiencia.

A mis compañeras de laboratorio, Gabi, Romi y Jime gracias por su amistad, ayuda, ánimo y consejos brindados. A Araceli, mi compañera de cátedra y comisiones, gracias por tu amistad y aliento. Gracias a los chicos del laboratorio D (Aye, Leo y

Marcos) y los del laboratorio A (Fabri y Cin), y toda la gente del instituto de química orgánica por el tiempo compartido, por las horas de trabajo y buenos momentos. A Darío por compartir su experiencia y por su ayuda en el laboratorio. A Gustavo, por su amistad, motivación y sugerencias recibidas.

A la gente del LIUC, Marcelo, Marcia, Magalí y Carlos por acompañarme, sobre todo en este último tiempo tan difícil de presentación de la tesis.

A mi familia y amigos, un agradecimiento muy especial por la comprensión, paciencia y el ánimo recibidos.

A mi compañero incondicional Fernando, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo felicidad. Gracias por llenar mi vida de alegría y amor cuando más lo he necesitado.

A Dios, por haber podido transitar todos estos años y arribar hoy, con satisfacción, a la meta fijada.

Finalmente, a todos los que de una u otra manera han colaborado para obtener este logro, MUCHÍSIMAS GRACIAS de todo corazón.

Esta tesis se ha dividido en dos capítulos bien diferenciados de acuerdo con el orden de exposición que se resume a continuación:

CAPITULO I: *“Adiciones estereoselectivas de reactivos orgánicos y organometálicos a nuevos diésteres insaturados derivados de (S)-BINOL, (2R,3R)-TADDOL Y (3R,4R)-TTFOL”*

1. Introducción y teoría
2. Objeto del presente trabajo
3. Resultados y Discusión
4. Experimental
5. Espectros

CAPITULO II: *“Síntesis y aplicación del complejo Rh-MaxPHOS en síntesis asimétrica”*

1. Introducción y teoría
2. Objeto del presente trabajo
3. Resultados y Discusión
4. Experimental
5. Espectros

INDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
ABREVIATURAS	5

CAPITULO I: “Adiciones estereoselectivas de reactivos orgánicos y organometálicos a nuevos diésteres insaturados derivados de (S)-BINOL, (2R,3R)-TADDOL Y (3R,4R)-TTFOL”

1. Introducción y teoría

1.1.	Elementos y Operaciones de Simetría	15
1.1.1.	Simetría C ₂	16
1.2.	Síntesis de moléculas quirales	16
1.2.1.	Síntesis asimétrica	17
1.2.1.1.	Auxiliares y catalizadores quirales derivados del ácido tartárico	19
1.2.1.2.	Estructura y propiedades de 1,1,4,4-tetrafenilbutanotetraol (TBTOL)	21
1.2.1.3.	Estructura y propiedades de $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolan-4,5-dimetanoles (TADDOLes)	23
1.2.1.4.	Estructura y propiedades del BINOL	30
1.3.	Reacciones de Esterificación	36
1.4.	Hidroestannación de enlaces múltiples	38
1.4.1.	Hidroestannación radicalaria de alquenos	39
1.5.	Macrólidos	41
1.5.1.	Síntesis de macrólidos	42
1.6.	Reacciones de Epoxidación de ésteres	45
1.7.	Derivados de Ácido Cafeico	49
1.8.	Derivados de Ftalimida y Sacarina	52
1.9.	Reacciones Químicas en microondas	55

2. Objeto del presente trabajo

Objeto del trabajo	61
--------------------	----

3. Resultados y Discusión

3.1.	Síntesis de ésteres insaturados derivados del TADDOL y TTFOL	65
3.2.	Síntesis de ésteres saturados e insaturados derivados de BINOL	83
3.3.	Síntesis de diésteres de BINOL y TTFOL derivados del ácido cafeico	93
3.4.	Adición de hidruros triorganoestánicos a diésteres insaturados de TADDOL	101
3.5.	Adición de hidruros triorganoestánicos a diésteres insaturados de BINOL	108
3.6.	Formación de derivados bisiododifenilestannilados a partir de derivados de los diésteres de (<i>S</i>)-BINOL bistrifenilestannilados	119
3.7.	Adición de clorohidruros diorganoestánicos a diésteres insaturados de BINOL	123
3.8.	Reacciones de formación de productos de hidroxiestannación	128
3.8.1.	Epoxidación de ésteres α,β insaturados	132
3.8.2.	Epoxidación de diésteres derivados de BINOL y TADDOL	135
3.9	Adición Aza-Michael a diésteres insaturados derivados de BINOL, TADDOL y TTFOL enantioméricamente puros	143

4. Experimental

4.1.	Materiales y Métodos	155
4.1.1.	Cromatografía	155
4.1.2.	Instrumentos y equipos	156
4.2.	Síntesis de Cloruros de ácido	157
4.2.1.	Cloruro de 2-propenoílo (1a)	157
4.2.2.	Cloruro de 2-metil-2-propenoílo (1b)	158
4.2.3.	Cloruro de 2-metil-3-fenil-2-propenoílo (1c)	158
4.2.4	Cloruro (<i>E</i>)-2,3-difenilpropenoílo (1d)	159
4.3.	Síntesis de (<i>R,R</i>)-1,3-dioxolan-2,2-dimetil-dicarboxilato de dimetilo ((<i>R,R</i>)-2)	160
4.4.	Síntesis de (<i>4R,5R</i>)-2,2-dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (TADDOL) ((<i>R,R</i>)-3)	161
4.5.	Síntesis de diésteres insaturados de TADDOL	162
4.5.1.	(<i>4R,5R</i>)-5-difenil(vinilcarboxi)metil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-difenilmetilacrilato ((<i>R,R</i>)-4)	162

4.5.2.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-isopropenilcarboxi(difenil)metil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-difenilmetil-2-metilacrilato ((<i>R</i> , <i>R</i>)-5)	165
4.5.3.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimetil-5-[(<i>E</i>)-1-metil-2-fenil-1-etenilcarboxi(difenil)metil]-1,3-dioxolan-4-il(difenil)metil (<i>E</i>)-2-metil-3-fenil-2-propenoato ((<i>R</i> , <i>R</i>)-6)	166
4.5.4.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-5-[(<i>E</i>)-1,2-difenil-1-etenilcarboniloxi(difenil)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il(difenil)metil (<i>E</i>)-2,3-difenil-2-propenoato ((<i>R</i> , <i>R</i>)-7)	167
4.6.	Síntesis de diésteres insaturados derivados de (3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diol (TTFOL)	168
4.6.1.	(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-diacrilato ((<i>R</i> , <i>R</i>)-9)	168
4.6.2.	(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-dimetacrilato ((<i>R</i> , <i>R</i>)-10)	169
4.6.3.	(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-(<i>E</i>)-2-metil-3-fenil-2-propenoato ((<i>R</i> , <i>R</i>)-11)	169
4.6.4.	(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-(<i>E</i>)-2,3-difenil-2-propenoato ((<i>R</i> , <i>R</i>)-12)	170
4.6.5.	(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-(<i>E</i>)-3-fenil-2-propenoato ((<i>R</i> , <i>R</i>)-13)	171
4.7.	Síntesis de ± 1,1'-BI-2-naftol (BINOL) (<i>rac</i> -14)	172
4.8.	Resolución de BINOL	174
4.9.	Síntesis de diésteres saturados derivados del BINOL	175
4.9.1.	1,1'-binaftalen-2.2'-diil-diacetato (<i>rac</i> -16)	175
4.9.2.	1,1'-binaftalen-2.2'-diil-dibenzoato (<i>rac</i> -17)	180
4.10.	Síntesis de diésteres insaturados derivados del BINOL	183
4.10.1.	1,1'-binaftalen-2.2'-diil-diacrilato (<i>rac</i> -18)	183
4.10.2.	1,1'-binaftalen-2.2'-diil-dimetacrilato (<i>rac</i> -19)	186
4.10.3.	1,1'-binaftalen-2.2'-diil-bis[(<i>E</i>)-2-metil-3-fenil-2-propenoato] (<i>rac</i> -20)	189
4.10.4.	1,1'-binaftalen-2.2'-diil-(<i>E</i>)-2,3-difenil-2-propenoato (<i>rac</i> -21)	191
4.11.	Síntesis de diésteres insaturados enantioméricamente puros del BINOL	194
4.11.1.	(<i>S</i>)-1,1'-binaftalen-2.2'-diil diacrilato. (<i>S</i>)-18	194
4.11.2.	(<i>S</i>)-1,1'-binaftalen-2.2'-diil dimetacrilato. (<i>S</i>)-19	194
4.11.3.	(<i>S</i>)-1,1'-binaftalen-2.2'-diil-(<i>E</i>)-2-metil-3-fenil-2-propenoato. (<i>S</i>)-20	194
4.11.4.	(<i>S</i>)-1,1'-binaftalen-2.2'-diil-(<i>E</i>)-2,3-difenil-2-propenoato. (<i>S</i>)-21	195
4.11.5.	(<i>S</i>)-1,1'-binaftalen-2.2'-diil-(<i>E</i>)-3-fenil-2-propenoato. (<i>S</i>)-22	195
4.12.	Síntesis de derivados del ácido cafeico	196

1.12.1.	Ácido (<i>E</i>)-3-(3,4-diacetoxifenil)acrílico (23)	196
4.12.2.	(<i>E</i>)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato de metilo (24)	196
4.12.3.	Ácido (<i>E</i>)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrílico (25)	198
4.13.	Síntesis de diésteres de BINOL y TTFOL derivados del ácido cafeico	199
4.13.1.	(<i>S</i>)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[(<i>E</i>)-3-(3,4-diacetoxifenil)-2-propenoato] ((<i>S</i>)-26)	199
4.13.2.	(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-bis[(<i>E</i>)-3-(3,4-diacetoxifenil)-2-propenoato] ((<i>R</i> , <i>R</i>)-27)	200
4.13.3.	(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-(<i>E</i>)-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-propenoato ((<i>R</i> , <i>R</i>)-29)	201
4.14.	Síntesis de Reactivos Organometálicos	201
4.14.1.	Bromuro de fenilmagnesio	201
4.14.2.	<i>n</i> -Butillitio	202
4.14.3.	Síntesis de hidruros de estaño	203
4.14.3.1.	Hidruro de tri- <i>n</i> -butilestaño	203
4.14.3.2.	Dihidruro de di- <i>n</i> -butilestaño	204
4.14.3.3.	Hidruro de trifenilestaño	204
4.14.3.4.	Dihidruro de difenilestaño	205
4.14.3.5.	Hidruro de trineofilestaño	206
4.14.3.5.1	Cloruro de neofilmagnesio	206
4.14.3.5.2.	Cloruro de trineofilestaño	206
4.14.3.5.3.	Reducción del cloruro de trineofilestaño	207
4.14.3.6.	Clorohidruro de di- <i>n</i> -butilestaño	207
4.14.3.7.	Clorohidruro de difenilestaño	208
4.15.	Reacciones de Hidroestannación de Diésteres α,β - insaturados de TADDOL con hidruros triorganoestánnicos	208
4.15.1.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimetil-6,6,14,14-tetrafenil-9-tributilestannilmetilperhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicoundecino-8,12-diona (30a-b)	208
4.15.2.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimetil-6,6,14,14-tetrafenil-9-trifenilestannilmetilperhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicoundecino-8,12-diona (31a-d)	209
4.15.3.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimetil-6,6,14,14-tetrafenil-9-trineofilestannilmetilperhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicoundecino-8,12-diona (32a-b)	210
4.15.4.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2,9,11-tetrametil-6,6,14,14-tetrafenil-9-tributilestannilmetilperhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicoundecino-8,12-diona (33a-d)	211
4.15.5.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2,9,11-tetrametil-6,6,14,14-tetrafenil-9-trifenilestannilmetilperhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicoundecino-8,12-diona (34a-d)	212

4.15.6.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2,9,11-tetrametil-6,6,14,14-tetrafenil-9-trineofilestannilmetil perhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicloundecino-8,12-diona (35a-d)	213
4.15.7.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2,9,11-tetrametil-9-fenil(trifenil)estannilmetil-6,6,10,14,14-pentafenilperhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicloundecino-8,12-diona (36a-d)	214
4.15.8.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimetil-9-fenil(trifenil)estannilmetil-6,6,9,10,11,14,14-heptafenil perhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicloundecino-8,12-diona (37a-d)	215
4.16.	Reacciones de Hidroestannación de Diésteres α,β -insaturados de BINOL con hidruros triorganoestánicos	216
4.16.1.	(<i>S</i>)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(tributilestannil)propanoato] (<i>S</i>)-39	218
4.16.2.	(<i>S</i>)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(trifenilestannil)propanoato] (<i>S</i>)-40	218
4.16.3.	(<i>S</i>)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[2-metil-3-(tributilestannil)propanoato] (42a-b)	219
4.16.4.	(<i>S</i>)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[2-metil-3-(trifenilestannil)propanoato] (43a-d)	219
4.17.	Iodación de los aductos bistrifenilestannilados derivados de diacrilato y dimetacrilato de (<i>S</i>)-BINOL	220
4.17.1.	(<i>S</i>)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(iododifenilestannil)propanoato] (<i>S</i>)-45	220
4.17.2.	(<i>S</i>)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(iododifenilestannil)-2-metilpropanoato] (46a-d)	221
4.18.	Reacciones de Adición de Clorohidruro de di- <i>n</i> -butilestaño a Diésteres α,β -insaturados	221
4.18.1.	(<i>S</i>)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(dibutilcloroestannil)propanoato] (<i>S</i>)-48	221
4.18.2.	(<i>S</i>)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(clorodifenilestannil)propanoato] (<i>S</i>)-49	222
4.18.3.	(<i>S</i>)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(dibutilcloroestannil)-2-metilpropanoato] (50a-d)	223
4.18.4.	(<i>S</i>)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(clorodifenilestannil)-2-metilpropanoato] (51a-d)	224
4.19.	Métodos de epoxidación	225
4.19.1.	Oxirano-2-carboxilato de metilo (52)	227
4.19.2.	Oxirano-2-carboxilato de isobutilo (53)	227
4.19.3.	2-metiloxirano-2-carboxilato de metilo (54)	227

4.19.4.	2-metil-3-feniloxirano-2-carboxilato de metilo (55)	228
4.19.5.	3-feniloxirano-2-carboxilato de metilo (56)	228
4.19.6.	2,3-difeniloxirano-2-carboxilato de metilo (57)	228
4.19.7.	2,3-dimetiloxirano-2-carboxilato de metilo (58)	229
4.20.	Síntesis de catalizadores de SHI	229
4.20.1.	1,2:4,5-di-O-isopropiliden- β -D-fructopiranososa (59)	229
4.20.2.	1,2:4,5-Di-O-isopropiliden- β -D-eritro-2,3-hexodiulo-2,6-piranososa (60)	230
4.20.3.	1,2-O-Isopropilinden- β -eritro-2,3-hexodiulopiranososa (61)	231
4.20.4.	4,5-Di-O-acetil-1,2-O-isopropilinden-D-eritro-hexos-2,3-diulo-2,6-piranososa (62)	231
4.21.	Adición de Aza-Michael de ftalimida y sacarina a diésteres insaturados derivados de BINOL, TADDOL Y TTFOL enantioméricamente puros	232
4.21.1.	1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propanoato ((S)-63)	233
4.21.2.	1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis(3-(1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)propanoato ((S)-64)	233
4.21.3.	(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)-2-metilpropanoato (65a-d)	234
4.21.4.	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diil)bis(difenilmetilen)-bis(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propanoato (66)	234
4.21.5.	(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-bis(3-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)propanoato) ((<i>R</i> , <i>R</i>)-67)	235
4.21.6.	(3 <i>R</i> ,4 <i>R</i>)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-bis(3-(1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)propanoato) (68)	236
4.21.7	(2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)- 1,1,4,4-tetrafenilbutano-1,2,3,4-tetraol (TPBOL ó TBTOL, (<i>R</i> , <i>R</i>)-69)	236

4. Espectros

Espectros	241
-----------	-----

CAPITULO II: "Síntesis y aplicación del complejo Rh-MaxPHOS en síntesis asimétrica"

1. Introducción y teoría

1.1	Hidrogenaciones asimétricas	355
1.1.1.	Hidrogenación Asimétrica de <i>N</i> -acilenaminas	364
1.1.2.	Mecanismo de Hidrogenación	367
1.2.	Reacción de Pauson Khand	371
1.2.1.	Reacción de Pauson-Khand Intermolecular	372
1.2.2.	Reacción de Pauson-Khand Intramolecular	374
1.2.3.	Versiones asimétricas de la PKR	375
1.2.4.	La reacción de Pauson-Khand catalizada por Rodio	378
1.2.5.	Mecanismo de la reacción de Pauson-Khand catalizada por rodio	381

2. Objeto del presente trabajo

Objeto del trabajo	387
--------------------	-----

3. Resultados y Discusión

3.1.	Hidrogenaciones asimétricas catalizadas por Rh-MaxPHOS	391
3.1.1.	Estudio del alcance del catalizador Rh-MaxPHOS sobre distintos sustratos	394
3.1.1.1.	Elección de los sustratos	394
3.1.2.	Reacciones de hidrogenación	399
3.1.2.1.	Hidrogenación de 2-acetamidoacrilato de metilo (MAA, 2)	400
3.1.2.2.	Hidrogenación de (<i>Z</i>)-2-acetamido-3-fenilpropanoato de metilo (<i>Z</i> -MAC) (3)	404
3.1.2.3.	Hidrogenación de (<i>Z</i>)-2-acetamido-3-mesitilacrilato de metilo (4)	407
3.1.3.	Estudio de la estereoselectividad obtenida en las hidrogenaciones de las acetamidas (2-4)	411
3.2.	Reacciones de Pauson-Khand	414
3.2.1.	Síntesis de los sustratos seleccionados	415
3.2.2.	Reacción de Pauson-Khand (PKR) intramolecular con sustratos <i>N</i> -tosilados	417
3.2.2.1.	Reacción de Pauson-Khand intramolecular sobre otros sustratos	428

4. Experimental

4.1.	Materiales y Métodos	433
4.1.1.	Condiciones de reacción	433
4.1.2.	Equipos	433
4.1.3.	Recipientes a presión	434
4.1.4.	Análisis y purificaciones cromatográficas	434
4.2.	Síntesis del catalizador utilizado	435
4.2.1.	Síntesis de [Rh(S-MaxPHOS)(cod)] BF ₄ ((S)-1)	435
4.3.	Hidrogenaciones Asimétricas	436
4.3.1.	Síntesis de los sustratos utilizados	436
4.3.1.1.	2-acetamidoacrilato de metilo (MAA, 2)	436
4.3.1.2.	(Z)-2-acetamidocinnamato de metilo (Z-MAC, 3)	436
4.3.1.3.	2,4,6-trimetiliodobenceno	437
4.3.1.4.	(Z)- 2-acetamido-3-mesitilacrilato de metilo (4)	437
4.3.2.	Condiciones generales de hidrogenación	439
4.3.2.1.	(S)- 2-acetamidopropanoato de metilo (5)	439
4.3.2.2.	(S)-2-acetamido-3-fenilpropanoato de metilo (6)	440
4.3.2.3.	(S)-2-acetamido-3-mesitil-propanoato de metilo (7)	441
4.4.	Reacciones de Pauson-Khand.	442
4.4.1.	Síntesis de compuestos de partida	442
4.4.1.1.	<i>N</i> -tosilpropargilamina (8)	442
4.4.1.2.	<i>N-p</i> -toluensulfonil-(2-propinil)-2-propenamina (9)	443
4.4.1.3.	1-fenil-3-bromopropino (10)	443
4.4.1.4.	<i>N</i> -(3-fenil-2-propinil)-2-propenilamina (11)	444
4.4.1.5.	<i>N-p</i> -toluensulfonil-(3-fenil-2-propinil)-2-propenilamina (12)	445
4.4.1.6.	<i>N-p</i> -toluensulfonil-alilamina (13)	445
4.4.1.7.	<i>N-p</i> -toluensulfonil-(2-butinil)-2-propenilamina (14)	446
4.4.1.8.	3-(Aliloxi)-1-fenil-1-propino (15)	447
4.4.1.9.	2-alil-2-(2'-butin-1'-il)-malonato de dietilo (16)	448
4.4.2.	Reacción de Pauson-Khand intramolecular	449
4.4.2.1.	Condiciones generales para la formación de los productos racémicos	449
4.4.2.2.	Condiciones generales para las reacciones enantioselectivas de Pauson-Khand	450
4.4.2.3.	7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (17)	450
4.4.2.4.	2-fenil-7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (18)	451

4.4.2.5.	2-metil-7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (19)	452
4.4.2.6.	2-fenil-7-oxabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (20)	452
4.4.2.7.	2-metil-7,7-bis(etoxicarbonil)bicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (21)	453

5. Espectros

Espectros	457
-----------	-----

APENDICE

Códigos y estructuras de los productos sintetizados	479
Rayos X	483
Publicaciones	497
Presentaciones a Congreso	498

RESUMEN

La presente Tesis Doctoral se encuentra dividida en dos Capítulos.

En el Capítulo 1 se presentan los estudios realizados sobre la síntesis de ésteres insaturados derivados de BINOL, TADDOL y TTFOL y su aplicación en reacciones de hidroestannación radicalaria. El empleo de TFAA/H₃PO₄ no sólo provocó la apertura del diacetónido sino que además se observó una reorganización estructural selectiva, con retención de la configuración. Los nuevos diésteres obtenidos con simetría C₂ lograron sintetizarse bajo condiciones suaves de reacción, con excelentes rendimientos y tiempos cortos. Asimismo, teniendo en cuenta antecedentes previos junto con un estudio por RMN dinámica, se realizó un estudio del mecanismo involucrado. La ruta sintética desarrollada resulta atractiva para la generación de derivados del tetrahidrofuran-3,4-diol, importantes en síntesis estereoselectiva. También, dada la importancia de los diésteres de BINOL en diversos campos, se buscó una ruta sintética adecuada para la generación de los mismos. Se estableció nuevamente que el uso de TFAA/H₃PO₄ dio los mejores resultados en lo que respecta a tiempos y rendimientos de reacción. Este mismo método se utilizó para la síntesis de ésteres del ácido cafeico, los cuales son de interés por su actividad biológica.

En relación a los estudios de hidroestannación sobre diésteres insaturados derivados de TADDOL, se desarrollaron dos nuevos métodos que permitieron la síntesis estereoselectiva de macrolidos con variaciones en las condiciones de reacción respecto al método de referencia. Se observó que, según el diéster y el hidruro utilizado, se produjeron cambios sustanciales en la diastereoselectividad, los tiempos de reacción y los rendimientos obtenidos. La misma reacción fue estudiada para los nuevos diésteres insaturados de BINOL. En este caso, la hidroestannación radicalaria no tuvo lugar con ciclación intramolecular sino que se observó la existencia de aductos de mono y diadición. Asimismo, debido a la actividad catalítica que presentan ciertos haluros de trialquilestaño o dialquilestaño, se generaron los derivados bisiododifenilestannilados y bisclorodialquilestannilados, ambos con excelentes rendimientos y moderada diastereoselectividad.

Finalmente, dada la importancia biológica de los β-amino derivados, se estudió la generación de los mismos por reacción de Aza-Michael sobre los diésteres enantioméricamente puros derivados de TADDOL, BINOL y TTFOL.

En el Capítulo 2, los estudios que se presentan se desarrollaron bajo el marco de una Beca para Jóvenes Docentes de la UNS en el Instituto de Investigaciones Biomédicas (IRB, Barcelona, España). Se realizaron reacciones de hidrogenación y Pauson-Khand asimétricas catalizadas por el complejo Rh-MaxPHOS. Se hicieron medidas cinéticas de la

velocidad de hidrogenación sobre los sustratos MAA y Z-MAC las cuales dieron resultados comparables a los obtenidos con el catalizador de referencia. Además, se logró disminuir la carga de catalizador para MAA. Así, la hidrogenación asimétrica de una serie de *N*-acil enamidas ocurrió con excelente grado de conversión y enantioselectividad. Posteriormente, se estudió el catalizador frente a reacciones de Pauson-Khand intramoleculares, siendo eficaz para la ciclización de varios 1,6-eninos con excesos enantioméricos de buenos a muy buenos. En ambos casos los productos generados son de potencial importancia biológica.

ABSTRACT

The present Doctoral Thesis is divided in two chapters.

In Chapter 1, the studies about the synthesis of unsaturated esters derived from BINOL, TADDOL and TTFOL and their application in radical hydrostannation reactions is presented. The use of TFAA/H₃PO₄ caused not only the opening of the diacetone but a selective structural reorganization with retention of the configuration too. The new diesters with C₂ symmetry were synthesized under mild reaction conditions, excellent yields and in short time. The involved mechanism is proposed taking into account previous results together with a dynamic NMR study. The synthetic developed route is attractive for the generation of derivatives of tetrahydrofuran-3,4-diol, important in stereoselective synthesis.

Also, and given the increasing interest in BINOL diesters in many fields, the search of new synthetic routes was studied. It was established that, again, the system TFAA/H₃PO₄ gave the best results in relation to yields and reaction time. Following with the esterification procedures, the excellent results obtained with the employment of this system, for the synthesis of caffeic acid esters due to the wide scope of biological applications.

In the research about hydrostannation reactions of unsaturated esters of TADDOL, two new methods were developed that allowed the stereoselective synthesis of macrolides with variations on the reaction conditions in comparison with the reference method. It was observed that, according with the diester and the hydride used, substantial changes occurred related with diastereoselectivity. The same procedure was used for the new BINOL unsaturated diesters. In this case, the radical hydrostannation did not take place with intramolecular cyclization but the existence of mono- and diaddition products was determined. Also, and due to the catalytic activity that some trialkyl- and dialkyltin halides present, the corresponding bis-iododiphenylstannyl and bis-chlorodialkylstannyl derivatives were obtained, with both excellent yields and moderate diastereoselectivity. Finally, and

because of the potential biological applications of the β -amino derivatives, the synthesis of this type of compounds by means of the Aza-Michael reaction was accomplished.

In Chapter 2 are presented the studies made in the Biomedical Research Institute, (IRB, Barcelona, Spain) under a Young Researchers Fellowship (UNS). The asymmetric hydrogenation and Pauson-Khand reactions catalyzed by Rh-MaxPHOS complex were achieved. Kinetic measures on the rate of the hydrogenation reaction over MAA and Z-MAC substrates were done. The results observed here were comparative to those obtained with the reference catalyst. Besides, it was possible to reduce the catalyst charge for MAA. Thus, the asymmetric hydrogenation of a variety of N-acyl enamides happened with excellent conversion and enantioselectivity. Afterwards, the catalyst was studied in the intramolecular Pauson-Khand reactions and probed to be very efficient for the cyclization of some 1,6-enynes with good to very good enantiomeric excess.

Abreviaturas y Símbolos

°C	grados celsius
1,2-DCE	1,2-dicloroetano
ABIN	azo-bis-isobutironitrolo
Ac	acetilo
acac	acetilacetoacetato
AcOEt	acetato de etilo
AcOH	ácido acético
Ar	arilo
ARN	ácido ribonucleico
atm	atmósfera
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil
BINAPHOS	4-((<i>R</i>)-2'-(difenilfosfanil)-[1,1'-binaftalen]-2-il)oxi)dinafto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxafosfina
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
BISP	1,2-bis(<i>t</i> -butil(metil)fosfanil)etano
BuLi	<i>n</i> -butillitio
c	concentración
CamPHOS	(2 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 8 <i>aR</i>)-9,9-dimetiltetrahidro-4 <i>H</i> , 5 <i>H</i> , 4 <i>a</i> , 7-metanobenzo(1,3)oxatin difenilfosfonato
Cat.	catalizador
CDCl ₃	cloroformo deuterado
CG	Cromatografía Gaseosa
ChiralPHOS	((2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-Butano-2,3-diil)bis(difenilfosfano)
COD/cod	1,5-ciclooctadieno
conv.	conversión
DCC	diciclohexilcarboimida
DCM	diclorometano
DCU	<i>N,N'</i> -diciclohexilurea
DEPT	Distortionless Enhancement of Polarization Transfer
DET	tartrato de dietilo
DFT	teoría de funcionales de la densidad
DiFluorPHOS	(<i>R</i>)-(-)-5,5'-Bis(difenilfosfino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxole
DIOP	2,3-O-isopropilideno-2,3-dihidroxi-1,4-bis(difenilfosfino)butano
DIPAMP	etilen bis(2-metoxifenil)fenilfosfina

DIPT	(2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-Tartrato de diisopropilo
DMAP	dimetilaminopiridina
DME	dimetoxietano
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DTMB-MeO-BIPHEP	2,2'-Bis[bis(3,5-di- <i>tert</i> -butil-4-metoxifenil)fosfino]-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenil
DuanPHOS	di- <i>t</i> -butil-2,3,2',3'-tetrahidro-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> (1,1')bi-isofosfindolil
DuPHOS	1,2-bis[(2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)2,5-dimetilfosfolano]benceno
ee	exceso enantiomérico
EI	impacto electrónico
EM	Espectrometría de Masas
eq.	equivalentes
ESI-HRMS	Espectrometría de Masas de Alta Resolución con Ionización por Electrospray
Et	etilo
Et ₂ O	eter etílico
Et-DuPHOS	1,2-bis-2,5-dietilfosfolanobenceno
EtOH	etanol
EWG	grupo aceptor de electrones
g	gramos
HIV	Virus de Inmunodeficiencia Humana
HMQC	Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation-RMN por correlacion heteronucler multiple cuántica
HOMO	High Occupied Molecular Orbital, orbital molecular ocupado de mayor energía
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Performance
HRMS	High Resolution Mass Spectroscopy, espectroscopia de masa de alta resolución
Hz	hertz
<i>i</i> -OHPr	isopropanol
<i>i</i> -Pr	isopropilo
IR	espectroscopia Infrarroja
JAK	Janus Quinasa
LHMDS	Litio H exa M etil D iSilazida
LUMO	Low Unoccupied Molecular Orbital, orbital molecular desocupado de menor energía
M	moles/litro
MAA	(<i>Z</i>)-acetamido acrilato de metilo

MAOS	síntesis orgánica asistida por microondas
MaxPHOS	(<i>t</i> -butilmetilfosfino)(di- <i>t</i> -butilfosfino)metano
MC	cafeato de metilo
<i>m</i> -CBA	ácido <i>meta</i> -clorobenzoico
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
Me	metilo
Me-BPE	1,2-bis(2,5-dimetilfosfolano)etano
MeCN	acetonitrilo
Me-DuPHOS	1,2-bis-2,5-dimetilfosfolanobenceno
MeO-BIPHEP	(6,6'-Dimetoxibifenil-2,2'-diil)bis(difenilfosfina)
MeOH	metanol
MiniPHOS	(<i>t</i> -butil(metil)fosfanil)(<i>t</i> -butil(metil)fosfanil)metano
mmol	milimol
MS	molecular sieves
MS	Espectrometria de Masas
MsOH	ácido metansulfónico
MW	Microondas
<i>n</i> -Bu	butilo normal
ndb	norbordadieno
Neof	neofilo
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
O- <i>i</i> Prop	isopropóxido
OMs	orbitales moleculares
OTf	grupo triflato
P.E.	punto de ebullición
P.F.	punto de fusión
PCC	clorocromato de piridonio
PCSO	ligandos Sulfonilmetil fosfina
PEC	cafeato de 2-feniletilo
PEDMC	dimetilcafeato de 2-feniletilo
Ph	fenilo
PKR	Reacción de Pauson-Khand
PNSO	ligandos <i>N</i> -fosfino sulfonamida
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluen sulfónico

TTFOL	2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diol
PuPHOS	(2 <i>S</i> , 4 <i>aR</i> , 8 <i>aR</i>)-Hexahidro-4,4,7-trimetil-4H-benzoxatin-2-il)difenilfosfina
R	Sustituyente alquílico
<i>rac</i>	racémico
Rend.	rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
S/C	relación sustrato/catalizador
SIPHOS	<i>N</i> -Dimetil-[(<i>R</i>)-1,1'-spirobiindano-7,7'-diil]fosforamidita
SYNPHOS	(5,6),(5',6')-bis(etilenedioxi)bifenil-2,2'-diil]bis(difenilfosfina)
TA	temperatura ambiente
TADDOL	(4 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2,2-dimetil- <i>a,a,a',a'</i> -tetrafenil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>ter</i> -butildifenilsilil
TBS	<i>ter</i> butildimetilsilil
TBTOL o TPBOL	1,1,4,4-tetrafenilbutanotetraol
<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -butilo
<i>t</i> -BuOOH	<i>ter</i> -butil hidroperóxido
TCFP	trichikenfootPHOS= (<i>t</i> -butilmetilfosfino)(di- <i>t</i> -butilfosfino)metano
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhidrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsilil
TLC	cromatografía en capa fina
TMS	tetrametilsilano
TOF	<i>Turn-Over frequency</i>
TON	<i>Turn-Over Number</i>
Tos/Ts	tosilo
TrK/PTK	tirosin quinasa
TsCl	cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo
TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico o ácido tosílico
TTFOL	2,2,5,5-tetrafenil tetrahidrofuran-3,4-diol
Z-MAC	(<i>Z</i>)-2-acetamido cinamato de metilo
δ	desplazamiento químico en RMN

Abreviaturas utilizadas para RMN

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

Capítulo I

“Adiciones estereoselectivas de reactivos orgánicos y organometálicos a nuevos diésteres insaturados derivados de (S)-BINOL, (2R,3R)-TADDOL Y (3R,4R)-TTFOL”

1. Introducción y Teoría

1. Introducción y teoría

1.1. Elementos y Operaciones de Simetría¹

La palabra simetría tiene origen griego y significa “con medida”. La misma tiene un claro sentido estético dado que proporciona una idea de equilibrio y armonía. Para los científicos, la simetría constituye un método para describir rigurosamente ciertas propiedades geométricas de un objeto dado. Como veremos más adelante, para especificar la clase de simetría a la que pertenece o que posee una molécula dada se hace uso de una notación resumida especial.

El tipo de simetría que posee o al cual pertenece una molécula y, en general, cualquier objeto, es conocido como su grupo puntual. El grupo puntual de una molécula “A” es el conjunto de operaciones de simetría que transforman a “A” en una molécula con la cual es superponible, esto es, totalmente indistinguible de la original. Estas operaciones de simetría se llevan a cabo haciendo uso de los llamados elementos de simetría, los cuales son simplemente elementos geométricos.

Se define como **elementos de simetría** a los:

- Ejes propios o simples de rotación, que son simbolizados con C_n
- Planos de simetría, simbolizados con la letra griega σ
- Centros de simetría o centros de inversión, simbolizados con la letra i
- Ejes de rotación-reflexión, llamados también ejes impropios o alternantes simbolizados con S_n

Por otra parte, las **operaciones de simetría** consisten en:

- Rotaciones (C_n)
- Reflexiones (σ)
- Inversiones (i)
- Rotaciones-reflexiones (S_n)

Un **grupo puntual de simetría** es una clasificación de las moléculas de acuerdo al tipo de simetría que presentan. Se define como el conjunto de elementos y operaciones de simetría que transforman a la imagen de una molécula en otra totalmente indistinguible de la original.

¹ (a) Jaffe, H. H.; Orchin, M. “*Simetría en Química*”, Editorial Alhambra, 1967; (b) Cotton, F. A. “*Chemical Application of Group Theory*”, Interscience Publishers, New York, 1963.

1.1.1. Simetría C_2

Las moléculas que poseen un eje de simetría C_2 , pertenecen al grupo puntual C_n . Las moléculas pertenecientes a este grupo sólo presentan simetría axial (rotacional) y pueden denominarse disimétricas,² pero no asimétricas, y poseen sólo un eje de simetría C_n . El eje de simetría C_2 es el más común y es aquél en torno al cual una rotación de 180° de la molécula da una imagen indistinguible de la molécula original. La presencia del mismo dentro de un auxiliar quiral, a menudo ofrece ventajas únicas en la inducción asimétrica. De hecho, el principal beneficio es que el número de estados de transición diastereoisoméricos que compiten se reduce considerablemente.³

En las últimas décadas, el uso de los reactivos con simetría C_2 ha recibido una atención importante en síntesis asimétrica como resultado de las altas selectividades obtenidas. Hasta la fecha, un gran número de moléculas han sido sintetizadas y utilizadas como auxiliares quirales y catalizadores. Algunos de los más comunes se ilustran en la **Figura 1.1**.⁴

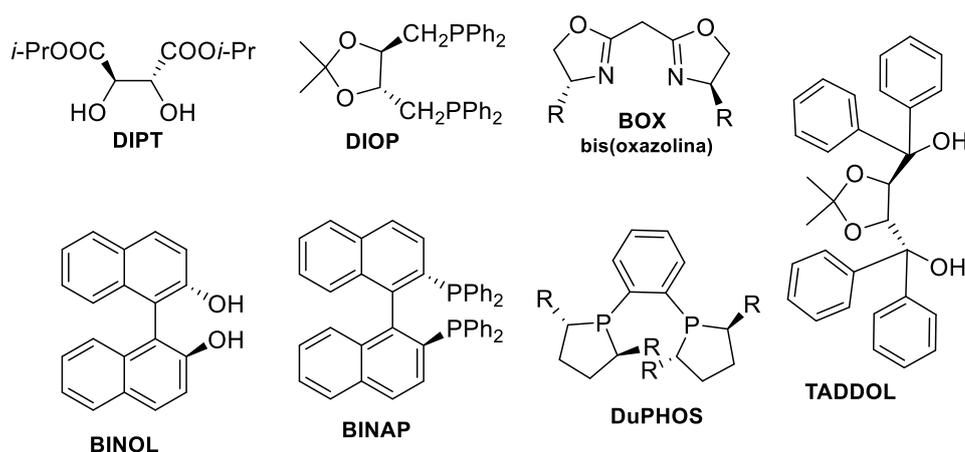


Figura 1.1. Ejemplo de reactivos con simetría C_2 comúnmente utilizados.

1.2. Síntesis de moléculas quirales

Muchas de las moléculas que constituyen los organismos vivos son quirales y, en la mayoría de éstas, la naturaleza ha seleccionado una única forma enantiomérica como

² Disimetría: Se aplica a moléculas carentes de un eje S_n de rotación reflexión. Una molécula disimétrica puede poseer un eje propio de simetría de rotación C_n (con $n > 1$).

³ Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024-2032.

⁴ (a) Pfaltz, A.; Drury III, W. J. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101*, 5723-5726; (b) Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science*, **2003**, *299*, 1691-1693.

por ejemplo: enzimas, receptores, proteínas e hidratos de carbono. La síntesis de compuestos ópticamente puros es muy útil desde el punto de vista industrial. Hoy en día, los productos farmacéuticos, vitaminas, productos agroquímicos, sabores y fragancias se producen cada vez más como compuestos enantioméricamente puros.

Para la obtención de compuestos enantioméricamente puros, los químicos orgánicos han desarrollado diversas estrategias. Las mismas pueden ser clasificadas en dos grandes grupos:

1. Síntesis asimétrica
2. Resolución de mezclas racémicas

Como ejemplos de resolución podemos mencionar, la cromatografía en fase líquida, la cristalización preferente, la formación de sales diastereoisoméricas y la resolución cinética. Sin embargo, en los últimos 25 años hubo un gran crecimiento en el campo de investigación de la síntesis asimétrica. Esta técnica constituye una de las principales estrategias para generar compuestos de forma estereoselectiva.⁵

1.2.1. Síntesis asimétrica

La síntesis asimétrica es un proceso en el cual una unidad aquiral es transformada en un compuesto quiral generando mezcla de enantiómeros en diferentes proporciones. En este proceso al menos uno de los componentes de la reacción ha de ser quiral y no racémico. Dentro de esta aproximación podemos distinguir tres grandes estrategias en función de cómo se produce el fenómeno de transferencia de quiralidad: 1) Uso de una fuente quiral, 2) el empleo de auxiliares quirales y 3) uso de reactivos o catalizadores quirales (Tabla 1).

- Método basado en el “**chiral pool**”,⁶ se refiere al conjunto de compuestos quirales que se pueden obtener de la propia naturaleza. Actúan como plantillas quirales determinando la estereoquímica de los nuevos centros creados pasando a formar parte de la estructura de la molécula objetivo;
- **Auxiliares quirales**,⁷ moléculas quirales capaces de transferir su quiralidad a sustratos aquirales al reaccionar con él de forma temporal, ya que el compuesto inductor o auxiliar quiral se recupera al final de la reacción;

⁵ Pellisier, H. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 10279-10317.

⁶ Blaser, H. U. *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 935-952.

⁷ Evans, D. A.; Helmchen, G.; Rueping, M. “*Asymmetric Synthesis—The Essentials, Part I. Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis*”, **2007**, (Wiley-VCH, Weinheim-Alemania).

- **Reactivos quirales**, compuestos que reaccionan con un sustrato proquiral dando el producto quiral deseado. El reactivo se consume estequiométricamente en el transcurso de la reacción;
- **Catalizadores quirales**,⁸ especie quiral que cataliza de forma estereoselectiva la reacción para obtener los productos quirales deseados. Los numerosos catalizadores conocidos hoy en día se pueden clasificar según diferentes criterios: estructura, composición, superficie de aplicación o estado de agregación. De acuerdo a los estados de agregación hay dos grandes grupos: los catalizadores heterogéneos⁹ y catalizadores homogéneos.¹⁰ La catálisis generalmente es organometálica (normalmente ligandos unidos a metales de transición), pero además se conocen tanto la organocatálisis y la biocatálisis. Esta última, utiliza enzimas y tiene la ventaja de poseer elevada selectividad.

Tabla 1.1. Ventajas y desventajas de los métodos utilizados en síntesis asimétrica

Método	Ventajas	Desventajas	Ejemplos
Chiral pool	100% de ee garantizado	A menudo sólo un enantiómero disponible, tortuosas rutas sintéticas	Aminoácidos, azúcares y derivados
Auxiliar quiral	A menudo excelentes ee, se puede recrystalizar para purificar a altos ee	Se requieren pasos extras para remover el Auxiliar quiral	Oxazolidinas
Reactivo quiral	A menudo excelentes ee, se puede recrystalizar para purificar con altos ee	Sólo unos pocos reactivos son exitosos y con frecuencia para pocos sustratos	Enzimas, CBS agente reductor
Catalizador quiral	Económica, sólo pequeñas cantidades de material reciclable utilizadas	Sólo unas pocas reacciones son realmente exitosas, recrystalización sólo mejora los ee elevados	Hidrogenación asimétrica, epoxidación, dihidroxilación

El rol de estos métodos es hacer que los estados de transición que llevan a las dos antípodas sean diastereoisoméricos, de modo que se forme uno de ellos de manera preferencial.¹¹ Las ventajas asociadas con la síntesis asimétrica son bien reconocidas, entre ellas podemos mencionar: a) la enantioselectividad depende del reactivo / auxiliar / catalizador quiral empleado, b) el uso de un sustrato aquiral fácilmente disponible y c) la

⁸ (a) Ranganath, K. V. S.; Glorius, F. *Catal. Sci. Technol.*, **2011**, *1*, 13-22; (b) Zagrebely, N. *Russ. Chem. Rev.* **2005**, *74*, 285-296; (c) Ma, J. A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566-4583; (d) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. "Comprehensive Asymmetric Catalysis", **1999**, (Vol. I-III; Springer, Berlin).

⁹ Presentes en una fase diferente que los reactivos y productos, normalmente en fase sólida.

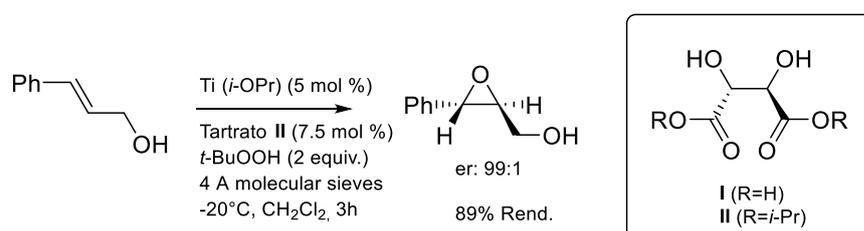
¹⁰ Presentes en la misma fase que los reactivos y productos, generalmente en fase líquida.

¹¹ Morrison, J. D.; Mosher, M.S. "Asymmetric Organic reactions", Ed. American Chemical Society, Washington, DC, **1977**, 35-49.

reducción al mínimo de los residuos normalmente asociados con los procesos de resolución.

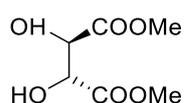
1.2.1.1. Auxiliares y catalizadores quirales derivados del ácido tartárico

Los auxiliares quirales con simetría C_2 presentan innumerables aplicaciones en procesos asimétricos.¹² Esto ha dado lugar a la preparación de un sinnúmero de sistemas conteniendo esta simetría con el objeto de investigar sus posibles usos como agentes de inducción asimétrica. Más precisamente, los dioles quirales 1,2 con simetría C_2 han recibido especial atención debido a la simplicidad en su preparación, generando una variedad de estructuras a partir del ácido tartárico **I** (**Esquema 1.1**, R=H), el cual es económico y comercialmente disponible en ambas formas enantioméricas. Se han utilizado directamente en síntesis asimétrica,¹³ o han servido como bloques de construcción para generar más reactivos, ligandos y auxiliares quirales. Por ejemplo, en la epoxidación asimétrica de Sharpless¹⁴ el L-(+)- ó (2*R*,3*R*)-(+)-tartrato de diisopropilo **II** forma una especie catalítica con isopropóxido de Ti(IV) epoxidando alcoholes alílicos, usando *t*-butil hidroperóxido como co-oxidante aquiral, con alto rendimiento y enantioselectividad (**Esquema 1.1**).



Esquema 1.1. Epoxidación asimétrica de Sharpless.

El L-(+)- ó (2*R*,3*R*)-(+)-tartrato de dimetilo (**III**) es un excelente material de partida para la preparación de auxiliares y ligandos quirales. También puede ser usado directamente como ligando quiral en catálisis asimétrica.



L-(+)- o (2*R*,3*R*)-(+)-tartrato de dimetilo (**III**)

P.F.: 57-60 °C (descomp.); P.E. 163 °C / 23 mmHg;
 $\delta = 1,238 \text{ g / cm}^3$; $[\alpha]_D^{23} = +21^\circ$ (c= 2.5, H₂O)

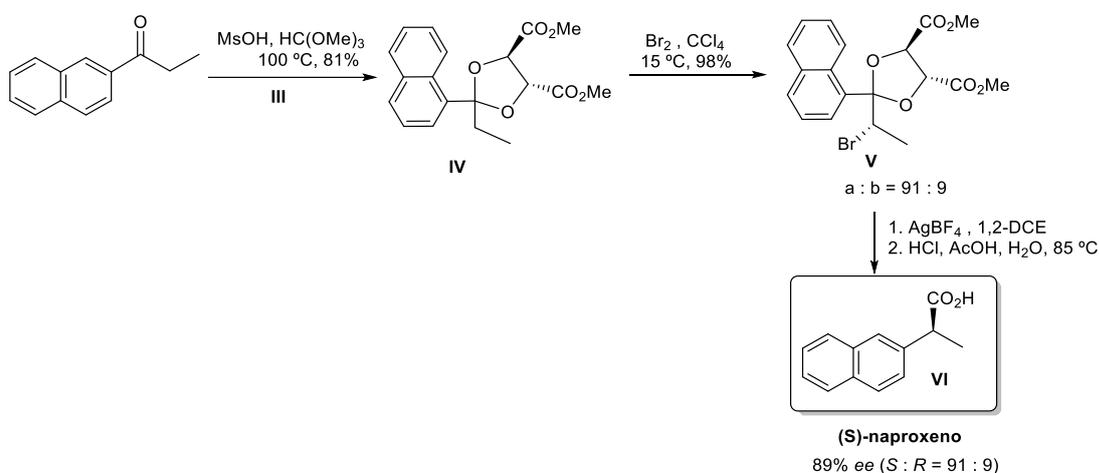
¹² Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6429-6433.

¹³ (a) Ojima, I. "*Catalytic Asymmetric Synthesis*", 2da ed.; Ed., Wiley-VCH: New York, **2000**; (b) Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*; John Wiley and sons: New York, **1995**.

¹⁴ Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S.Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765-5780.

Los acetales cíclicos pueden formarse por condensación simple catalizada por ácido entre un aldehído o cetona y un 1,2- ó 1,3-diol. Los dioxolanos y dioxanos así formados son estables frente a una gran variedad de condiciones de reacción. Se utilizan comúnmente como grupos protectores del grupo carbonilo de aldehídos y cetonas pero, además, si estos derivados son quirales podrían ser útiles para la preparación de una variedad de compuestos de forma enantioselectiva.¹⁵ Así, se ubican en la proximidad del centro proquiral para dirigir la transformación asimétrica.

En la síntesis a nivel industrial de (S)-naproxeno, un conocido agente antiinflamatorio, el acetal de la etil naftil cetona de L-tartrato de dimetilo (IV) es bromado con un rendimiento excelente para dar los correspondientes α -bromoderivados (V). La posterior migración 1,2 del arilo promovida por Ag(I) seguida de la hidrólisis del auxiliar tartrato (que es recuperado) conduce a los correspondientes ácidos 2-alkil-2-arilacéticos (VI), en donde el enantiómero (S) se obtiene con elevado exceso enantiomérico ($ee = 89\%$, **Esquema 1.2**).¹⁶ Por lo tanto, la subunidad acetal tiene la capacidad de proporcionar restricciones conformacionales dentro de un reactivo o sustrato y de reducir el número de estados de transición diastereoisoméricos en una transformación asimétrica.



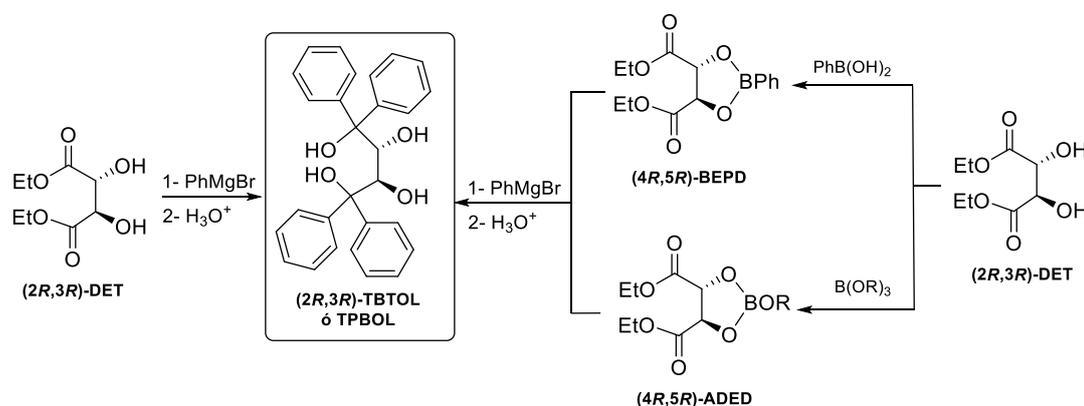
Esquema 1.2. Uso de L-(+)-tartrato de dimetilo (III) como auxiliar quiral en la síntesis asimétrica de (S)-naproxeno.

¹⁵ Alexakis, A; Mangeney, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, 1, 477-511.

¹⁶ (a) Giordano, C.; Coppi, L.; Restelli, A. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5400-5402; (b) Castaldi, G.; Cavicchioli, S.; Giordano, C.; Uggeri, F. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3018-3027.

1.2.1.2. Estructura y propiedades de 1,1,4,4-tetrafenilbutanotetraol (TBTOL)

En el año 1904, Frankland y Twiss sintetizaron la primer molécula quiral de (2*R*,3*R*) ó (2*S*,3*S*)-1,1,4,4-tetrafenilbutanotetraol (TBTOL ó TPBOL) con simetría C_2 .¹⁷ Debido al gran interés suscitado por este tipo de estructuras, cientos de análogos del TBTOL fueron descritos y alguno de ellos usados exitosamente como ligandos y auxiliares quirales en síntesis asimétrica¹⁸ como en química supramolecular.¹⁹ Dichos derivados normalmente se sintetizan a partir de dialquil tartratos enantioméricamente puros protegidos en las posiciones 2,3 por aldehídos o cetonas con reactivos de Grignard. Sin embargo, la desprotección de ellos para generar butanotetraol 1,1,4,4-tetrasustituídos ó 2,3-dioles es bastante difícil y se requieren reactivos más caros y condiciones rigurosas.²⁰ Así, el TBTOL se sintetiza convenientemente por arilación directa del (2*R*,3*R*) ó (2*S*,3*S*) tartrato de dietilo (DET) mediante el reactivo de Grignard (43-48% de rendimiento) o indirectamente a partir del derivado del ácido fenilborónico (BEPD) o del éster borónico (ADED) de DET (50% de rendimiento total) seguidos ambos de hidrólisis ácida, como se muestra en el **Esquema 1.3** (sólo se esquematiza la síntesis del enantiómero (*R,R*)).²¹



Esquema 1.3. Síntesis de (2*R*,3*R*)-1,1,4,4-tetrafenilbutanotetraol (TBTOL ó TPBOL).

¹⁷ Frankland, P. F.; Twiss, D. F. *J. Chem. Soc., Trans*, **1904**, 85, 1666-1667.

¹⁸ (a) Hu, X.; Shan, Z.; Song, S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, 25, 503-506; (b) Berg, C. A.; Eichenauer, N. C.; Pietruszka, J. *Pure Appl. Chem.* **2012**, 84, 2339-2416; (c) Synoradzki, L.; Ruskowski, P.; Bernas, U. *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, 37, 37-63; (d) Ghosh, A. K.; Koltun, E. S.; Bilcer, G. *Synthesis*, **2001**, 1281-1301; (e) Ilmarinen, K.; Kriis, K.; Paju, A.; Pehk, T.; Lopp, M. *Proc. Est. Acad. Sci., Chem.* **2001**, 50, 147-155; (f) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 92-138; (g) Beck, A. K.; Dahinden, R.; Kuhnle, F. N. M. *ACS Symp. Ser.* **1996**, 641, 52-69.

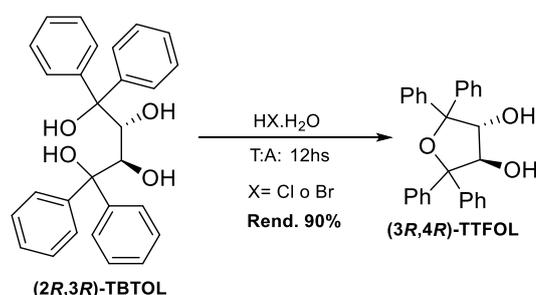
¹⁹ (a) Tanaka, K.; Takenaka, H.; Caira, M. R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 2216-2219; (b) Legrand, S.; Luukinen, H.; Isaksson, R.; Kilpelinen, I.; Lindström, M.; Nicholls, I. A.; Unelius, C. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, 16, 635-640; (c) Toda, F.; Miyamoto, H.; Tamashima, T.; Kondo, M.; Ohashi, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2690-2693.

²⁰ (a) Luithle, J. E. A.; Pietruszka, J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8287-8297; (b) Nakayama, K.; Rainier, J. D. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4165-4170.

²¹ Shan, Z.; Hu, X.; Zhou, Y.; Peng, X.; Li, Z. *Helv. Chim. Act.* **2010**, 93, 497-503.

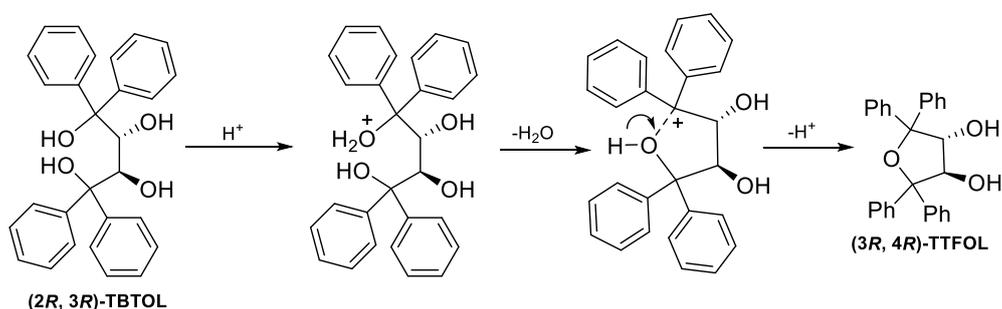
En condiciones apropiadas, compuestos derivados de TBTOL podrían sufrir una ciclocondensación 1,3,²² 1,4,²³ ó 2,3,²⁴ de forma altamente regioselectiva con la incorporación de grupos funcionales de P-, S- o B-, generándose de esta manera dioles altamente impedidos y funcionalizados, los cuales podrían ser usados como posibles catalizadores quirales para síntesis asimétrica y como anfitriones quirales en química supramolecular.

Con el objeto de generar nuevos derivados bifuncionales, el grupo de investigación de Xiaoyun Hu y colaboradores,²³ lograron la síntesis de (2*R*,3*R*)- y (2*S*,3*S*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diol (TTFOL). Como se observa en el **Esquema 1.4**, el mismo se sintetizó en condiciones heterogéneas mediante ciclocondensación intramolecular selectiva 1,4 de (2*R*,3*R*)-TBTOL en presencia de un hidrácido concentrado. Dado el impedimento estérico que poseen los compuestos 1,1,4,4-tetrasustituídos con simetría C₂, son útiles como ligandos o auxiliares quirales en síntesis asimétrica.



Esquema 1.4

Para la formación de TTFOL se postuló el siguiente mecanismo como posible ruta de síntesis (**Esquema 1.5**).



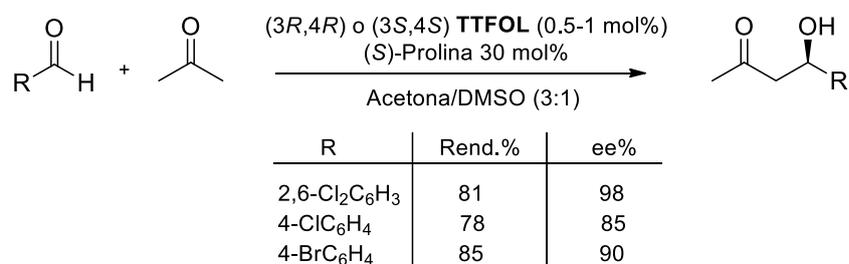
Esquema 1.5

²² Shan, Z.; Hu, X.; Zhou, Y.; Peng, X.; Yi, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 1445-1450.

²³ Hu, X.; Shan, Z.; Peng, X.; Li, Z. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 2474-2478.

²⁴ Shan, Z. X.; Song, S. J.; Hu, X. Y.; Wu, B. B.; Xia, G. X. "The 6th National Symposium on Organic Chemistry of Chinese Chemical Society", **2009**.

El TTFOL es de gran importancia en síntesis orgánica ya que puede ser convenientemente transformado en diaminas, difosfinas y en ésteres fosfóricos cíclicos. Además, se ha demostrado que el sistema TTFOL-(*S*)-prolina cataliza de forma asimétrica la condensación aldólica que se muestra en el **Esquema 1.6**, la cual ocurre con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos.²³



Esquema 1.6

1.2.1.3. Estructura y propiedades de $\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolan-4,5-dimetanoles (TADDOLes)

Los $\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolan-4,5-dimetanoles, (TADDOLes), contienen dos grupos diarilhidroximetilo adyacentes ubicados en una disposición *trans* en un anillo de 1,3-dioxolano (**Figura 1.2**).

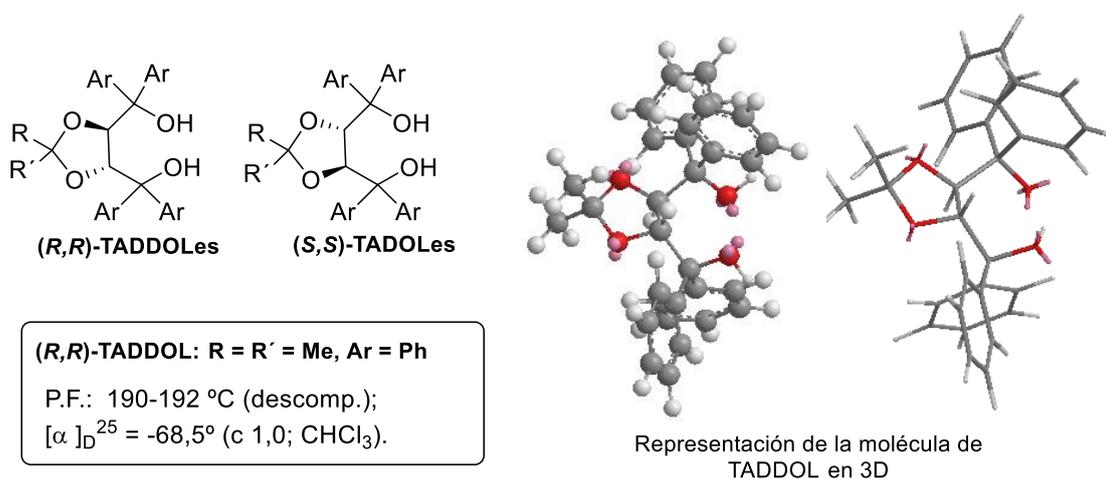


Figura 1.2

En la **Figura 1.3** se muestra la proyección de la molécula a lo largo del eje C₂ (izquierda) y en dos direcciones perpendiculares a dicho eje (central y derecha).

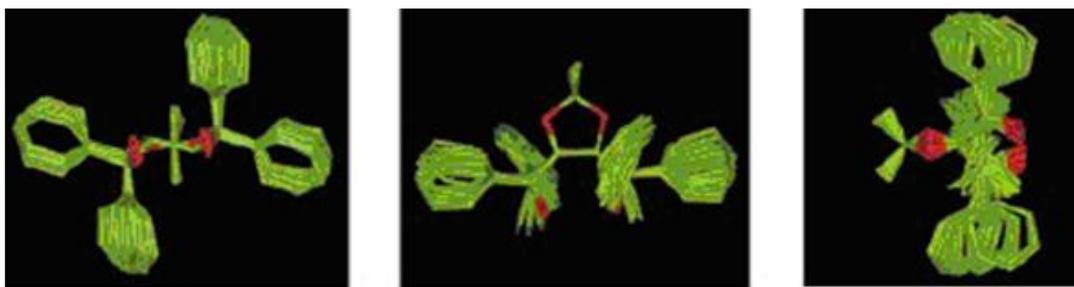


Figura 1.3. Estructuras cristalinas analizadas sobre un total de 35.

Los TADDOLes también presentan un arreglo antiperiplanar (ap) de las uniones C-O endo- y exocíclicas con una ubicación pseudo-axial y pseudo-ecuatorial de las dos unidades diarilmetanol, donde en un caso una conformación “edge-on”²⁵ es preferida y en el otro se prefiere una conformación “face-on”²⁶ cuando la molécula es observada a lo largo del eje C₂ (Figura 1.3).

Estos dioles quirales son capaces de formar una unión puente hidrógeno intramolecular entre los grupos OH, de manera que uno de los hidrógenos del OH queda disponible para generar uniones puente hidrógeno intermolecular (Figura 1.4). El anillo dioxolano y el anillo de siete miembros que resulta del enlace puente de hidrógeno están dispuestos en *trans* generando el biciclo fusionado [5.3.0]decano donde el átomo de hidrógeno puente está casi a lo largo del eje-C₂.

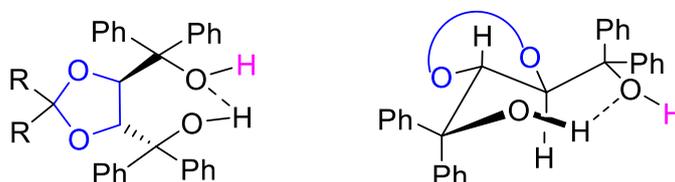


Figura 1.4

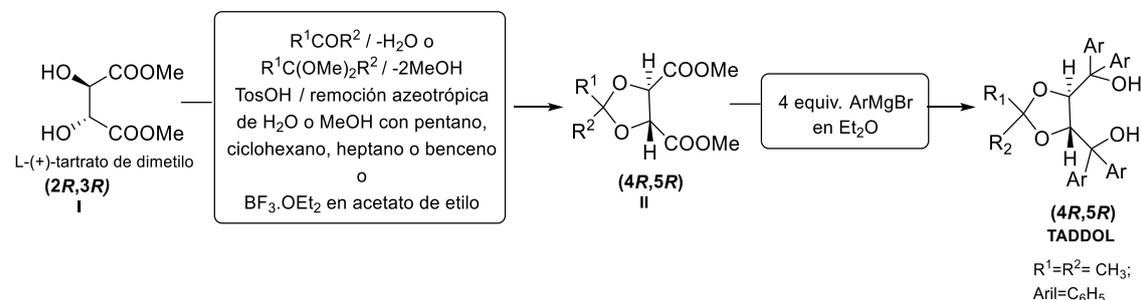
En la síntesis del (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (TADDOL) se puede optar entre utilizar el acetónido del tartrato (II),²⁷ comercialmente disponible, un derivado de 2,2-dimetil-1,3-dioxolano o precursores alternativos para la obtención del mismo, así como el tratamiento de dimetil (I) o dietil tartrato con acetona bajo catálisis ácida y con eliminación azeotrópica de agua. El derivado II se hace reaccionar luego con reactivos de Grignard derivados de haluros de arilo. Un método relacionado y, a menudo más eficaz, es la transacetalización catalizada por ácido, en la que el tartrato de dimetilo se trata con el dimetilcetal de la acetona con

²⁵ Conformación orientada en el espacio vista desde sus planos ecuatoriales.

²⁶ Conformación orientada en el espacio vista desde uno de sus polos.

²⁷ Los acetónidos del (*R,R*)- y (*S,S*)-tartrato de dimetilo o de dietilo son comercialmente disponibles en Acros, Aldrich, Fluka, Merck y TCI.

eliminación simultánea del metanol resultante. En lugar de recurrir a la destilación, se puede también separar el subproducto metanol o agua por el tratamiento con una cantidad equimolar de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (**Esquema 1.7**).²⁸

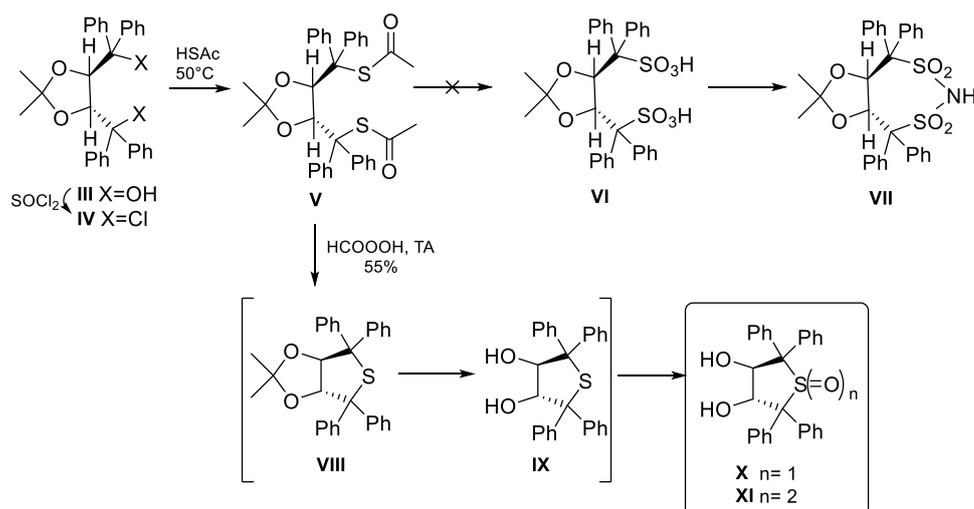


Esquema 1.7. Síntesis de TADDOL (sólo se esquematiza la formación de un enantiómero).

Normalmente, el grupo acetónido del TADDOL es bastante estable, sobreviviendo a muchos procedimientos químicos sin alteración.^{5,18f} Según lo reportado, el resto cetil se hidroliza sólo en condiciones de alta tensión torsional donde el anillo dioxolano sería más lábil a las reacciones de apertura comparado con lo que normalmente ocurre en los TADDOLes.²⁹ Este trabajo publicado por Waser y colaboradores en el año 2010 se realizó con el objeto de sintetizar nuevos organocatalizadores derivados de ácido tartárico y se centró en la síntesis en la disulfonimida **VII** (**Esquema 1.8**). Sin embargo, durante este procedimiento se observó la formación de óxidos de tetrahidrotiofeno **X** y **XI** formados en un solo paso de reacción junto con la hidrólisis del grupo acetónido bajo condiciones suaves. De estos resultados se pudo concluir que debe haber una disminución significativa en la estabilidad del anillo de dioxolano durante esta secuencia, siendo más sensible a la ruptura mediada por ácido. En el esquema se muestran además las transformaciones probables, monitoreadas a 0°C por espectrometría de masas de alta resolución con ionización por electrospray. El intermediario bicíclico **VIII** era apenas detectable a temperatura ambiente pero sí a baja temperatura, lo que indica la elevada inestabilidad de este compuesto en las condiciones ácidas de reacción.

²⁸ (a) Beck, A. K.; Gysi, P.; La Vecchia, L.; Seebach, D. *Org. Synth.* **1999**, *76*, 12-22; (b) Beck, A. K.; Bastani, B.; Plattner, D. A.; Petter, W.; Seebach, D.; Braunschweiger, H.; Gysi, P.; La Vecchia, L. *Chimia* **1991**, *45*, 238-244; (c) Seebach, D.; Beck, A. K.; Imwinkelried, R.; Roggo, S.; Wonnacott, A. *Helv. Chim. Acta*, **1987**, *70*, 954-974.

²⁹ Waser, M.; Haunschmidt, M.; Himmelsbach, M. *Monatsh Chem.* **2010**, *141*, 1347-1351.



Esquema 1.8. Intento de síntesis de la disulfonamida **VIII** llevó a la obtención del sulfóxido **X** y de la sulfona **XI**.

El aumento de la sensibilidad del anillo de dioxolano puede ser debido a la elevada tensión del esqueleto bicíclico[3.3.0] de configuración *trans* perteneciente a **VIII**, lo que produce una desestabilización del mismo y hace al anillo de dioxolano más lábil frente a las reacciones de apertura en comparación con los derivados monocíclicos de TADDOL. Estudios basados en cálculos moleculares apoyan esta hipótesis.²⁹

Se puede ver que tanto el TADDOL como sus análogos son muy fáciles de preparar. En la **Figura 1.5** se resumen los componentes necesarios para la síntesis de TADDOL y sus derivados, los cuales pueden ser ampliamente modificados permitiendo así el estudio de efectos tanto estéricos como electrónicos.

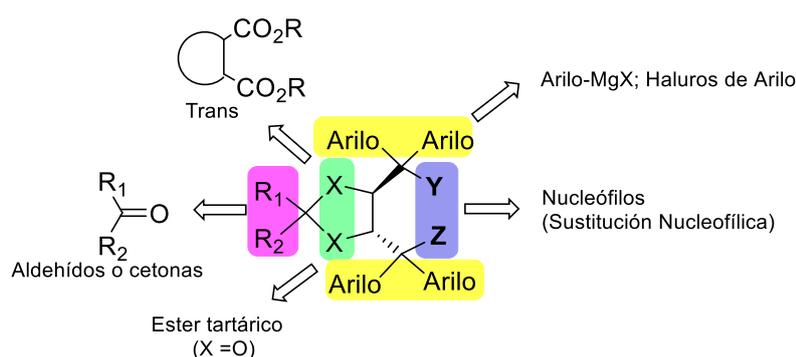


Figura 1.5

Seebach y colaboradores hicieron una revisión detallada de la química del TADDOL y sus derivados.^{18f} Éstos son auxiliares quirales extraordinariamente versátiles que pueden ser utilizados como reactivos o ligandos ya sea para reacciones asimétricas estequiométricas o catalíticas, y, más recientemente, como organocatalizadores. Se ha

investigado una serie de derivados y complejos de TADDOL con diversos metales como Li, B, Mg, Al, Si, Cu, Zn, Ce, Ti, Zr, Mo, Rh, Ir, Pd y Pt.

El H del grupo OH del TADDOL que no está involucrado en enlaces puente de hidrógeno intramoleculares (**Figura 1.4**) muestra una fuerte tendencia para asociarse intermolecularmente con aceptores de hidrógeno. En el proceso de cristalización esto conduce, de manera enantioselectiva, a la formación de compuestos de inclusión que son útiles en la separación de mezclas racémicas. No sólo los enantiómeros, sino también los diastereómeros e incluso compuestos diferentes en su constitución, podrían separarse por medio de compuestos de inclusión. El procedimiento para la separación de enantiómeros de esta manera es, en principio, muy simple. Por ejemplo, se puede comenzar mediante la generación de una solución que consta de dos equivalentes de un compuesto racémico y un equivalente de TADDOL (u otro derivado) disuelto en un disolvente inerte tal como tolueno o hexano. Los TADDOLes forman clatratos con una amplia variedad de compuestos orgánicos tales como moléculas con nitrógeno (aminas, nitrosaminas, *N*-heterociclos), oxígeno (alcoholes, fenoles, éteres, cetonas, ésteres, lactonas, anhídridos) y compuestos que contienen azufre (sulfóxidos), así como compuestos polifuncionales tales como ésteres de hidroxi o amino ácidos, cianohidrinás, alcoxilactonas y oxaziridinas. Este método de resolución de racematos a partir de la formación de compuestos de inclusión es extraordinariamente versátil y alcanza un grado de pureza enantiomérico (**pe**) superior o igual a 98%.^{18f} Incluso los altos puntos de fusión de los TADDOLes hacen posible la resolución de los racematos mediante destilación. Estos clatratos pueden ser usados tanto para la resolución de racematos como también para reacciones enantioselectivas en estado sólido.³⁰

Respecto a las reacciones asimétricas basadas en el uso de TADDOLes podemos citar: sustitución nucleofílica,³¹ (alílica, alfa-halogenación de compuestos carbonílicos), reacciones de cicloadición³² (Diels-Alder, hetero Diels-Alder), oxidaciones³³ (epoxidaciones, oxidación de Baeyer-Villiger), reducciones³⁴ (hidrogenación) y la adición enantioselectiva de reactivos organometálicos a aldehídos o cetonas.³⁵

³⁰ (a) Toda, F. *Top. Curr. Chem.*, **1998**, *149*, 211-238; (b) Toda, F.; Miyamoto, M.; Kikuchi, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 621-622; (c) Weber, E.; Dorpinghaus, N.; Wimmer, C.; Stein, Z.; Krupitsky, H.; Goldberg, I. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 6825-6833.

³¹ (a) Jiang, Z.-D.; Meng, Z.-H. *Chin. J. Chem.* **2007**, *25*, 542-545; (b) Mikhel, I. S.; Bernardinelli, G.; Alexakis, A. *Inorg. Chim. Acta* **2006**, *259*, 1826-1836.

³² (a) Gordillo, R.; Dudding, T.; Anderson, C. D.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 501-503; (b) Corminboeuf, O.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1735-1738; (c) Altava, B.; Burguete, M. I.; Garcia, J. I.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A.; Vicent, M. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1829-1835.

³³ Aoki, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 187-207.

³⁴ Marson, A. Freixa, Z.; Kamer, P. C. J.; van Lewen, P. W. N. M. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *345*, 308-323.

³⁵ (a) Sheen, W.-S.; Gau, H.-M.; *Inorg. Chim. Acta* **2004**, *357*, 2279-2284; (b) Seebach, D.; Bech, A. K.; Schmidt, B.; Wang, Y. M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363-4384.

La reacción de Diels-Alder juega un rol estratégico fundamental en la preparación de un gran número de bloques de construcción e intermediarios importantes en la síntesis total de productos naturales, siendo una herramienta versátil para la construcción de moléculas simples y complejas al permitir la formación de enlaces C-C, C-heteroátomo y heteroátomo-heteroátomo. Sin lugar a dudas, es uno de los métodos más eficientes para la construcción de anillos de 6 miembros.³⁶ Durante los últimos 20 años, los trabajos de investigación se enfocaron hacia el desarrollo de reacciones de Diels-Alder catalizadas de forma asimétrica. Además, el uso de ácidos de Lewis ha sido muy popular al emplearlos como catalizadores en estas reacciones de cicloadición [4+2], ya que permiten tanto acelerar la reacción como mejorar la selectividad.³⁷

Los catalizadores basados en complejos de metales de transición y enzimas fueron los más empleados hasta esta última década en donde se manifestó un crecimiento exponencial en el campo de la organocatálisis.³⁸ Hoy en día, estos catalizadores juegan un papel importante en la síntesis de compuestos orgánicos complejos permitiendo transformaciones más selectivas, económicas y amigables con el medio ambiente. Durante mucho tiempo, no se sabía qué organocatalizadores podrían ser usados para las reacciones de Diels-Alder. En este contexto, nuestro grupo de investigación estudió la síntesis de una variedad de derivados alilestannilados funcionalizados utilizando los organocatalizadores **I** a **III**, siguiendo varios métodos de reacción (**Esquema 1.9**).³⁹ La gran utilidad del método planteado reside en el hecho de que los alilestannanos generados (**C**) a partir de los dienófilos **B**₁, **B**₃ y **B**₄ desde el dieno organoestannilado **A**, son moléculas análogas a las precursoras de compuestos no esteroidales que actúan como moduladores selectivos de receptores trascendentales en el tratamiento de patologías tales como obesidad, diabetes y procesos inflamatorios. Luego, la remoción del resto estannilado se puede realizar a través de la reacción de acoplamiento de Stille, utilizando distintos haluros de arilo a fin de funcionalizar estas estructuras.⁴⁰

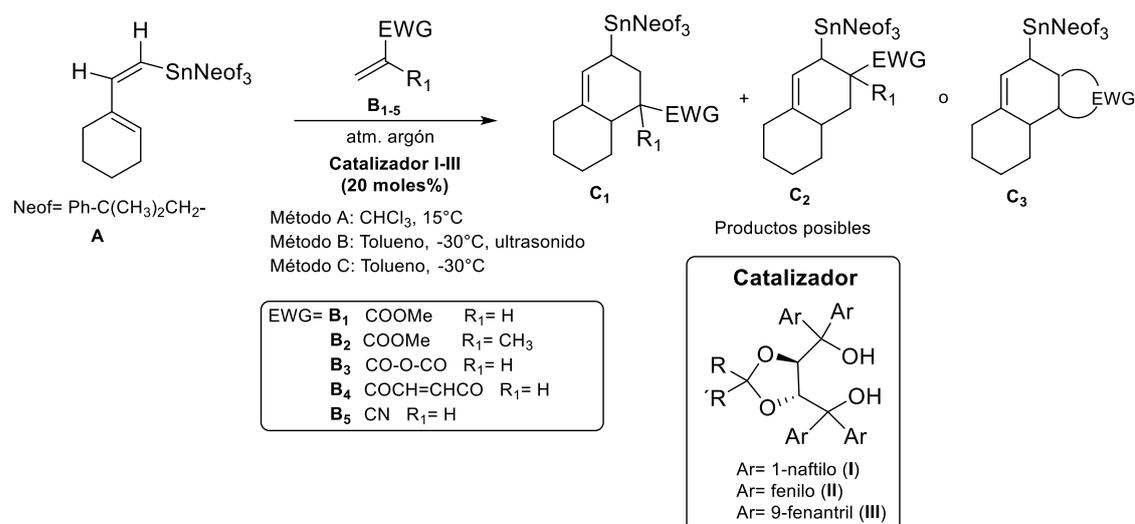
³⁶ (a) Tadano, K.-I. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 4381–4394; (b) Shen, J.; Tan, C.-H. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 3229–3236; (c) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668–1698; (d) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650–1667.

³⁷ (a) Gothelf, K. V.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4435–4436; (b) Narasaka, K.; Iwasawa, N.; Inoue, M.; Yamada, T.; Nakashima, J.; Sugimori, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5340–5345; (c) Chapuis, C.; Jurczak, J. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 436–440.

³⁸ (a) Seebach, D.; Bech, A. K.; Bichsel, H.-U.; Pichota, A.; Sparr, C.; Wünsch, R. W.B. Schweizer, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1303–1324; (b) Pellissier, H. “Recent developments in asymmetric organocatalysis”, RSC Publishing, London, **2011**; (c) Dalako, P. “Enantioselective organocatalysis reactions and experimental procedures”, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2007**.

³⁹ Ocampo, R. A.; Scoccia, J.; Costantino, A. R.; Montiel Schneider, M. G.; Gerbino, D. C.; Zuñiga, A. E.; Pereyra, M.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D. *Catal. Commun.* **2015**, *58*, 209–214.

⁴⁰ (a) Kazmaier, U.; Bayer, A.; Deska, J. *Synthesis*, **2013**, *45*, 1462–1468; (b) Nowogrodzki, M.; Malik, M.; S. Jarosz, *Tetrahedron Asymmetry*, **2012**, *23*, 1501–1511; (c) Carrera, N.; Salinas-Castillo, A.; Albéniz, A. C.; Espinet, P.; Mallavia, R. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 3316–3321; (d) Dow, R. L.; Liu, K. K.; Morgan, B. P.; Swick, A. G. US Patent 6699893, **2004**.



Esquema 1.9. Reacción Diels-Alder Organocatalizada por TADDOLes.

Los aductos cíclicos del tipo **C** se obtuvieron con muy buenos rendimientos, tiempos cortos de reacción y buena estereoselectividad. En la mayoría de los casos, el catalizador **I** mostró los mejores rendimientos y regioselectividades. Esto estaría dado por las interacciones estéricas entre los anillos aromáticos del catalizador y el grupo trineofilestaño del sustrato, junto con las fuertes interacciones π - π^* y el enlace puente de H entre el organocatalizador y el dienófilo, formando un complejo como se muestra en el **Figura 1.6 (a)**. En la **Figura 1.6 (b)** se observa el estado de transición posible con el organocatalizador **II** y los enlaces puente de hidrógeno inter- e intramoleculares entre el diol quiral y el dienófilo.

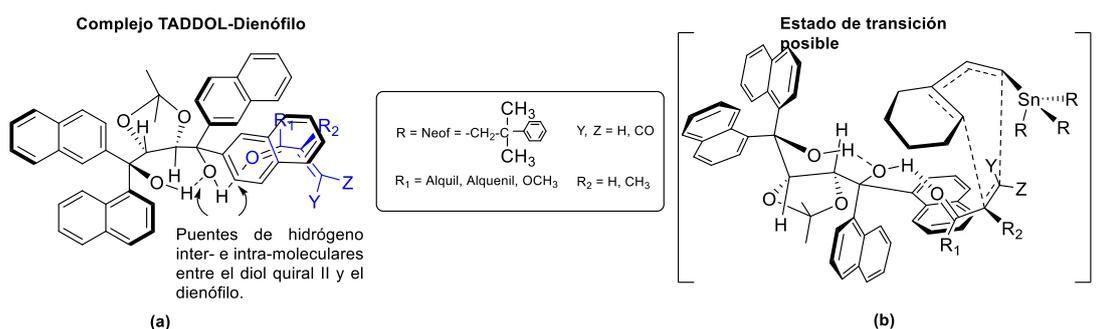


Figura 1.6

(e) Magdycz, M.; Jarosz, S. *Tetrahedron Asymmetry*, **2013**, *24*, 1402-1411.

1.2.1.4. Estructura y propiedades del BINOL

Cuando la quiralidad está relacionada con la rotación de un enlace sigma se habla de quiralidad conformacional, que es la que se presenta cuando la molécula exhibe al menos dos conformaciones diferentes enantioméricas que guardan relación objeto-imagen especular. El hecho de que aquí los dos enantiómeros estén definidos por diferentes conformaciones implica que el equilibrio entre los conformeros debe ser tal que la barrera energética sea lo suficientemente grande como para determinar la estabilidad de los mismos. La quiralidad conformacional también se denomina quiralidad axial o quiralidad helicoidal y los isómeros que la poseen se denominan *atropoisómeros*. En términos generales, el atropoisomerismo es una quiralidad axial en la que la rotación de un enlace σ sencillo está impedida y pueden aislarse dos rotámeros. Los atropoisómeros más comunes son los biarilos.

Los compuestos 1,1'-binaftílicos representan una clase especial de moléculas biarílicas. Mientras que la barrera de rotación para un bifenilo es de aproximadamente 1,4 Kcal/mol, para el 1,1'-binaftilo se observa un valor mucho más elevado de 23,5 Kcal/mol (Figura 1.7).

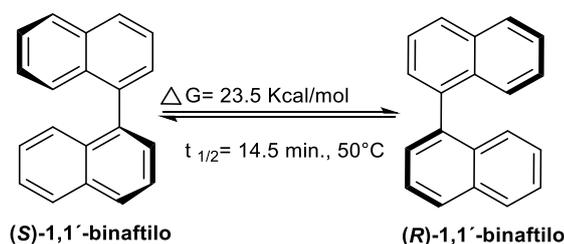


Figura 1.7

La cinética de racemización del 1,1'-binaftilo [(*R*) ó (*S*)] ópticamente activo fue estudiada por Cooke y Harris en 1963.⁴¹ La vida media de racemización es de 14.5 min a 50 °C. Los 1,1'-binaftilos tienen dos posibles vías de racemización: *syn* y *anti* (Figura 1.8). Cuando se aplican los modelos teóricos rígidos, la vía *anti* da menor impedimento estérico que la *syn*. Además, los cálculos muestran que se favorece la vía *anti* en el mecanismo de racemización del 1,1'-binaftilo.⁴²

⁴¹ Cooke, A. S.; Harris, M. M. *J. Chem. Soc.* **1963**, 2365.

⁴² (a) Pu, Lin, "1,1'-Binaphthyl-Based Chiral Materials Our Journey" **2009**, World Scientific Publishing Co. ISBN: 978-1-908978-37-0; (b) Kranz, M.; Clark, T.; Schleyer, P.; Von, R. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3317-3325; (c) Tsuzuki, S.; Tanabe, K.; Kagawa, Y.; Nakanishi, H. *J. Mol. Struct.* **1990**, *216*, 279-295.

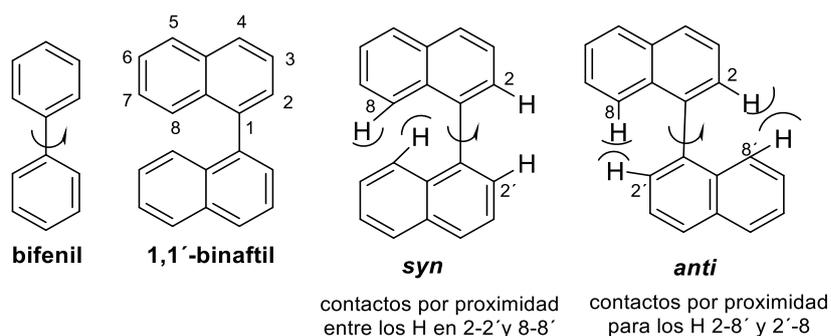


Figura 1.8

Cuando se introducen sustituyentes en las posiciones 2 y 2' del 1,1'-binaftilo, la configuración de estos compuestos se vuelve muy estable. Por ejemplo, el ácido-(S)-1,1'-binaftilo-2-2'-dicarboxílico no racemiza a 175 °C en DMF.⁴³

Estudios de Gottarelli, Mason y colaboradores⁴⁴ indican que una molécula de 1,1'-binaftilo ópticamente pura puede existir en dos conformaciones, *cisoide* y *transoide*, como se muestra en la **Figura 1.9**. En la conformación (S)-*cisoide*, el ángulo diedro entre los dos anillos de naftaleno es menor a 90°, mientras que en la (S)-*transoide*, el ángulo diedro es mayor a 90°.

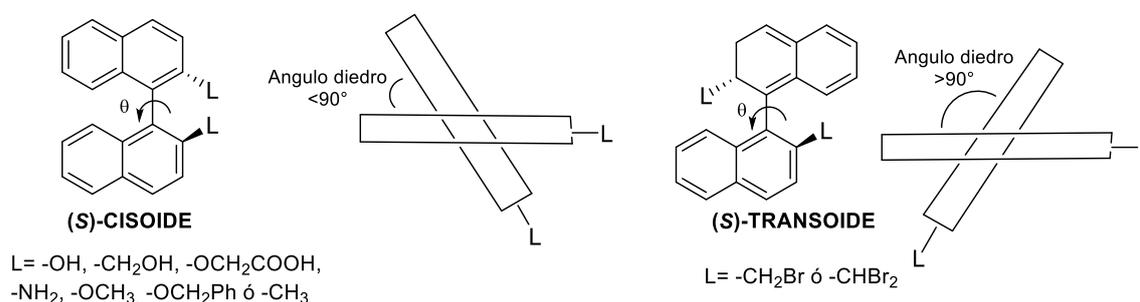


Figura 1.9. Conformación de 1,1'-binaftil-2,2'-disustituido

A través del estudio de varias moléculas 1,1'-binaftílicas 2,2'-disustituídas, se llegó a la conclusión de que cuando los sustituyentes (L) son pequeños o capaces de dar puente hidrógeno intramolecular (esto es cuando L = -OH, -CH₂OH, -OCH₂COOH, -NH₂, -OCH₃, -CH₃ ó -OCH₂Ph) la conformación preferida es la *cisoide*.^{44a,44b,44d} Por el contrario, cuando los sustituyentes son más grandes, L = -CH₂Br ó -CHBr₂, es preferida la conformación *transoide*.⁴⁴

⁴³ Hall, D. M.; Turner, E. E. *J. Chem. Soc.* **1955**, 1242-1251.

⁴⁴ (a) Gottarelli, G.; Hibert, M.; Samori, B.; Solladie, G.; Spada, G. P.; Zimmermann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7318-7321; (b) Gottarelli, G.; Spada, G. P.; Bartsch, R.; Solladie, G.; Zimmermann, R. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 589-592; (c) Mason, S. F.; Seal, R. H.; Roberts, D. R. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 1671-1682; (d) Kuroda, R.; Mason, S. F. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 1995-1999.

Debido a la alta estabilidad configuracional, los 1,1'-binaftilos-2,2'-sustituídos quirales se han empleado para controlar muchos procesos asimétricos.⁴⁵ La estructura rígida y la simetría C_2 de las moléculas quirales binaftílicas son los factores más importantes en el rol que cumplen en la inducción quiral que promueven.

Uno de los representantes de estas moléculas con quiralidad axial es el 1,1'-bi-2-naftol (**BINOL**), el cual fue preparado por primera vez de forma racémica en 1873 por Von Richter.⁴⁶ Desde esta fecha, la síntesis de BINOL racémico ha sido ampliamente estudiada. Un método bien conocido es el de acoplamiento oxidativo de 2-naftol, utilizando diversos reactivos, como se muestra en el **Esquema 1.10**.⁴⁷



Esquema 1.10

Estas reacciones requieren cantidades estequiométricas de diferentes sales metálicas. Unas pocas excepciones de acoplamiento ocurren de forma catalítica, por ejemplo con $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2 mol%) a 50°C asistido por microondas.⁴⁸

Varios de los más importantes ejemplos de atropoisómeros sintéticos son derivados del BINOL, cuyos atropoisómeros quirales (*R*) y (*S*) son estables a altas temperaturas y permiten numerosas reacciones asimétricas en diversas condiciones experimentales. En la **Figura 1.10** se representa el enantiómero (*R*). Los enantiómeros puros de la molécula de 1,1'-binaftilo son ampliamente usados en síntesis asimétrica y en particular, en catálisis asimétrica pudiendo actuar como precursor de ligandos como el BINAP, el primer atropo-ligando usado en hidrogenaciones catalizadas por rodio (**Figura 1.10**).⁴⁹

⁴⁵ (a) Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A.; Salvadori, P. *Synthesis* **1992**, 503-517; (b) Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405-2494; (c) Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155-3212; (d) Kocovsky, P.; Vyskocil, S.; Smrcina, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213-3245.

⁴⁶ Von Richter, V. *Chem. Ber.* **1873**, *6*, 1252-1253.

⁴⁷ Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, PR1-PR45.

⁴⁸ (a) Love, B. E.; Bills, R. A. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2067-2073; (b) Ji, S. J.; Lu, J.; Zhu, X.; Yang, J.; Lang, J. P.; Wu, L. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3069-3074; (c) Villemin, D.; Sauvaget, F. *Synlett* **1994**, 435-436.

⁴⁹ Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15-32.

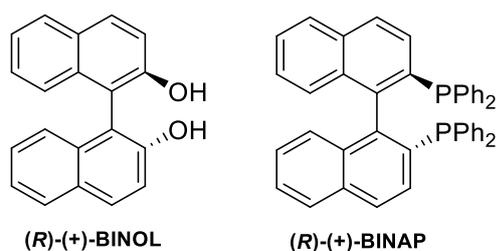


Figura 1.10

Asimismo, existen numerosas aplicaciones del uso de BINOL enantioméricamente puro como agente de solvatación quiral. Las especies solvatadas son diastereoisoméricas entre sí y por lo tanto presentan desplazamientos químicos diferentes en RMN. Debido a la alta anisotropía magnética que presenta el núcleo naftilo y a sus características estructurales y sus propiedades ácidas, el (*R*) ó (*S*) BINOL solvata efectivamente con moléculas con grupos funcionales básicos (amina, óxidos de fosfina) y con compuestos capaces de formar puente de hidrógeno (alcoholes, ésteres, lactonas) pudiéndose calcular luego por ^1H -RMN los excesos enantioméricos.⁵⁰ Esta metodología ha permitido determinar la pureza óptica de distintas drogas terapéuticas.⁵¹

El BINOL a menudo sirve como el material de partida para la obtención de compuestos quirales de binaftilo.⁵² Los grupos 2,2'-hidroxilo del BINOL se pueden convertir fácilmente en otros grupos funcionales. Además, las posiciones 3,3'-, 4,4'-, y 6,6'- pueden ser funcionalizadas selectivamente dando lugar a una gran variedad de derivados. Debido a la importancia de esta molécula, se ha dedicado mucho esfuerzo a la preparación de su forma enantiomérica pura^{45b} y, en los últimos años, se han logrado significativos avances. La misma se basa en dos métodos principales: enzimático⁵³ o químico, ya sea mediante resolución de BINOL racémico o directamente por acoplamiento asimétrico de 2-naftol.⁵⁴ Existe una amplia cantidad de reportes acerca de la resolución química de BINOL. Estos métodos se basan, en general, en la fácil separación del par de diastereoisómeros generados por reacción entre BINOL racémico con un auxiliar quiral, generalmente mediante recristalización o cromatografía, y con una buena recuperación del agente de resolución.⁴⁷ Otros se basan en la formación enantioselectiva de complejos

⁵⁰ Mikhalev, O. V.; Malyshev, O. R.; Vinogradov, M. G.; Chel'tsova-Bebutova, G. V.; Ignatenko, A. V. *Russ. Chem. Bull.* **1995**, *44*, 873-877.

⁵¹ (a) Borowiecki, P. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, *26*, 16-23; (b) Yuste, F.; Sánchez-Obregón, R.; Díaz, E.; García-Carrillo, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, *25*, 224-228.

⁵² (a) Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A.; Salvadori, P. *Synthesis*, **1992**, 503-517; (b) Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 977-991; (c) Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581-1590.

⁵³ (a) Love, B. E. *Curr. Org. Synth.* **2006**, *3*, 169-185; (b) Aoyagi, N.; Ogawa, N.; Izumi, T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4797-4801; (c) Juárez-Hernández, M.; Johnson, D. V.; Holland, H. L.; McNulty, J.; Capretta, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 289-291; (d) Takemoto, M.; Suzuki, Y.; Tanaka, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8499-8501.

⁵⁴ Osa, T.; Kashiwagi, Y.; Yanagisawa, Y.; Bobbitt, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2535-2537.

de inclusión frente a moléculas quirales donde la separación ocurre debido a interacciones estereoselectivas.⁵⁵

Los derivados de BINOL se han convertido en moléculas atractivas, con aplicaciones en el reconocimiento quiral supramolecular, ingeniería de cristales, materiales electro ópticos y polímeros, entre otros.⁵⁶ Por ejemplo, los diésteres derivados del BINOL presentan gran utilidad en diversos campos (**Figura 1.11**):

- **Odontología:** aumento en la resistencia o endurecimiento de materiales que se adhieren a la superficie del diente tales como adhesivos, cementos, selladores y coronas, los cuales están compuestos de monómeros de bifenilos sustituidos con acrilatos o metacrilatos o combinación de éstos, como por ejemplo el 1,1'-binaftil-2,2'-diil-dimetacrilato.⁵⁷
- **Estudios de la transmisión de ondas sonoras:** dada la estabilidad de los derivados 2,2'-disustituídos de 1,1'-binaftilo, estos compuestos se utilizan para el estudio de las propiedades fisicoquímicas de mezclas y soluciones. Dicho estudio se realizó utilizando 1,1'-binaftil-2,2'-diildiacetato (DBNA) midiendo distintos parámetros como la densidad, viscosidad, etc, los cuales dan información de interacciones moleculares o empaquetamiento molecular.⁵⁸
- **Modulación de quiralidad en nanopartículas:** la modulación de quiralidad ha sido una de las actividades de investigación más importantes, ya que juega un papel significativo en muchos campos como por ejemplo, en sistemas biológicos y dispositivos optoelectrónicos.⁵⁹ Para poder conocer el efecto del tamaño en la quiralidad utilizando nanopartículas de pequeñas moléculas orgánicas quirales, Jiannian Yao y colaboradores seleccionaron al (*R*)-1,1'-bi-2-naftol dibenzoato (*R*-BND) como compuesto modelo para extender dicho estudio.⁶⁰ Se observó que la quiralidad de los excitones⁶¹ muestra un comportamiento dependiente del tamaño de

⁵⁵ Shan, Z.; Xiong, Y.; Yi, J.; Hu, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9158-9160.

⁵⁶ (a) Heo, J.; Jeon, Y.-M.; Mirkin, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7712-7713; (b) Zhu, Y.; Gergel, N.; Majumdar, N.; Harriott, L. R.; Bean, J. C.; Pu, L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 355-358; (c) Koeckelberghs, G.; Verbiest, T.; Vangheluwe, M.; De Groof, L.; Asselberghs, I.; Picard, I.; Clays, K.; Persoons, A.; Samyn, C. *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 118-121; (d) Cui, Y.; Lee, S.-J.; Lin, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6014-6015; (e) Droz, A. S.; Neidlein, U.; Anderson, S.; Seiler, P.; Diederich, F. *Helv. Chim. Acta*, **2001**, *84*, 2243-228; (f) Droz, A. S.; Diederich, F. *J. Chem. Soc. Perkin I*, **2000**, 4224-4226; (g) Olenyuk, B.; Whiteford, J. A.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8221-8230; (h) Cram, D. J.; Hegelson, R. C.; Peacock, S. C.; Kaplan, L. J.; Domeier, L. A.; Moreau, P.; Koga, K.; Mayer, J. M.; Chao, Y.; Siegel, M. G.; Hoffman, D. H.; Sogah, G. D. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1930-1946.

⁵⁷ International Publication Number: WO 2010/027676 A2, Marzo de **2010**. PCT/US2009/054392.

⁵⁸ Adroja, P. P.; Gami, S. P.; Patel, J. P.; Parsania, P. H. *E-Journal of Chemistry*, **2011**, *8*, 762-766.

⁵⁹ (a) Hembury, G. A.; Borovkov, V. V.; Inoue, Y. *Chemical Reviews*, **2008**, *108*, 1-73; (b) Feringa, B. L.; van Delden, R. A.; Koumura, N.; Geertsema, E. M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1789-1816; (c) Schadt, M. *Annu. Rev. Mater. Sci.* **1997**, *27*, 305-379.

⁶⁰ Zhang, Y.; Yang, W.; Tian, Z.; Yao, J. *Talanta*, **2005**, *67*, 520-524.

⁶¹ Excitón: cuasipartícula (o excitación elemental) de los sólidos formada por un electrón y un hueco (ausencia de un electrón en la banda de valencia), ligados a través de la interacción coulombiana. Se da únicamente en semiconductores y aislantes.

las partículas. Esa quiralidad “*tamaño dependiente*” podría ser de potencial interés en el área informática.

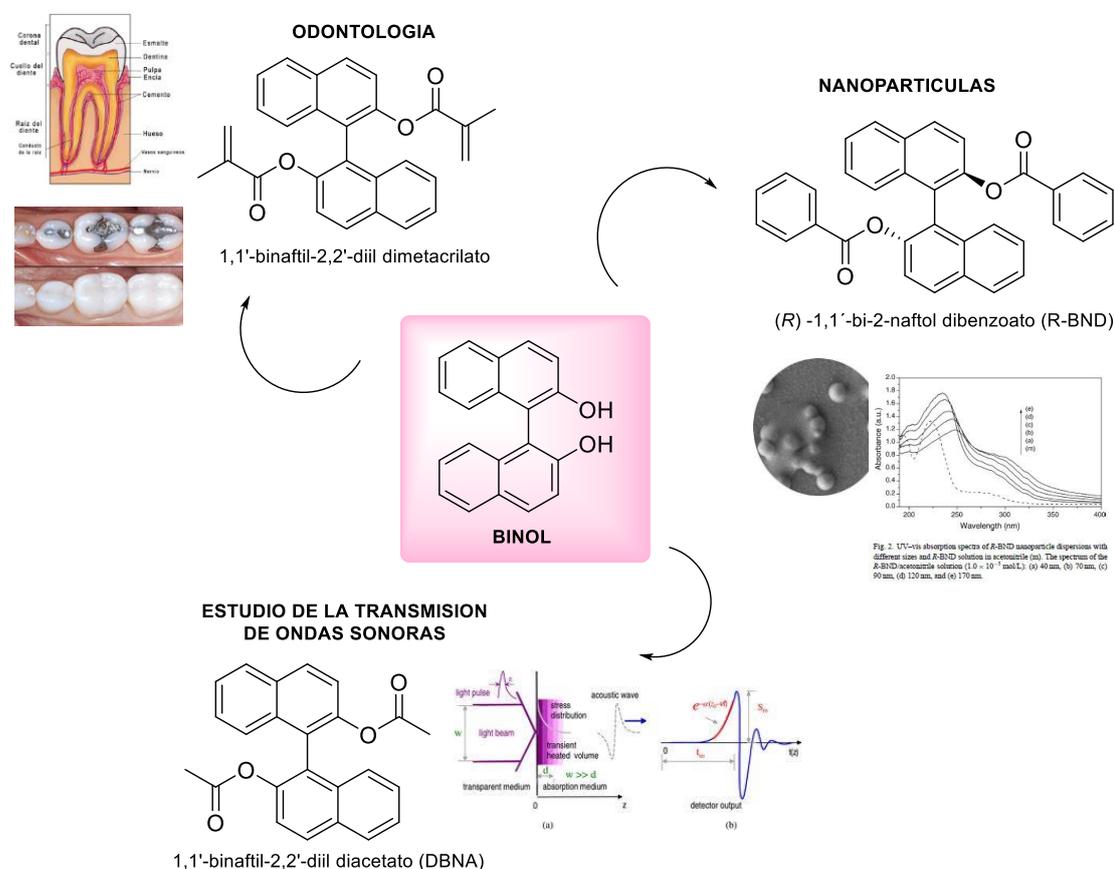


Figura 1.11

También se han utilizado derivados de BINOL en reacciones asimétricas de oxidación de olefinas y sulfuros, reducción de cetonas e iminas y en reacciones de formación de enlaces C-C como la reacción de Alder-Ene, reacciones de Diels-Alder y hetero Diels-Alder, reacciones aldólicas, alilaciones o alquilación de compuestos carbonílicos, actuando como: auxiliar, reactivo quiral o ligando en complejos con metales de transición en reacciones catalíticas.⁴⁷

Los metales de transición han sido ampliamente utilizados como ácidos de Lewis en combinación con ligandos que contienen oxígeno. El BINOL y sus derivados han generado un interés particular debido a la versatilidad con que pueden ser modificados. Estas variaciones podrían afectar la reacción al influir en las propiedades del centro metálico. La sustitución en los BINOLes puede incidir no sólo en el entorno espacial alrededor del centro de metal, sino también en las propiedades electrónicas de los átomos de oxígeno que son los constituyentes más comunes de los complejos de metales de ácidos de Lewis.

El potencial del BINOL como ligando para la catálisis asimétrica mediada por metales fue reconocido por primera vez en 1979⁶² en la reducción de aldehídos y cetonas aromáticos. Sin embargo, por sí solo no siempre da resultados satisfactorios y desde el descubrimiento de Noyori ha habido un interés permanente en ligandos de BINOL modificados. El resultado de una transformación asimétrica depende, en gran parte, de las propiedades estéricas y electrónicas del ligando quiral. Por lo tanto, la ubicación estratégica de los sustituyentes en el marco de un derivado de BINOL puede dar lugar a catalizadores mejorados (**Figura 1.12**).⁶³

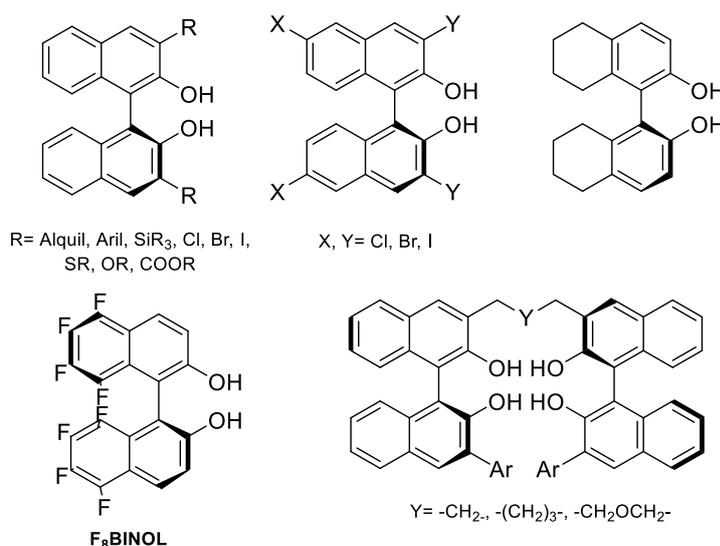


Figura 1.12. Ejemplo de binaftoles modificados.

1.3. Reacciones de Esterificación⁶⁴

La esterificación de ácidos carboxílicos o acilación de alcoholes es uno de los procesos fundamentales en síntesis orgánica. Aunque la reacción entre un alcohol y el ácido carboxílico es conducida generalmente por catálisis ácida o, menos común, básica, lo ideal es que se lleve a cabo libre de catalizador. Esto puede realizarse sólo en casos limitados y desplazando el equilibrio de la reacción utilizando excesos de alcohol o removiendo el éster formado mediante destilación o el agua generada por destilación azeotrópica, utilizando agente deshidratante, sílica gel o molecular sieves.

⁶² Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129-3131.

⁶³ Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155-3211.

⁶⁴ (a) Michael B. Smith; Jerry March *"MARCH'S, advanced organic chemistry: reactions, mechanisms and structure"*, **2007**, John Wiley and sons, Hoboken, New Jersey; (b) Junko, Otera *"Esterification: Methods, reactions and applications"*, **2003**, Wiley-VCH, verlag GmbH and Co, KGaA, Weinheim, ISBN: 3-527-30490-8.

La acilación directa de alcoholes o esterificación de ácidos es usualmente llevada a cabo en presencia de ácidos minerales u orgánicos.

Uno de los métodos más populares de esterificación, cuando el sustrato puede resistirlo, es la reacción catalizada por ácidos de Brønsted, por ejemplo: HCl, HBr, H₃PO₄, H₂SO₄, NaHSO₄, HBF₄, AcOH, H₂SO₃ ó TFA, entre otros. Los ácidos de Lewis son otra clase importante de catalizadores y generalmente son más suaves que los anteriores. Algunos ejemplos son el: BCl₃, BF₃.OEt₂, ZnO ó Fe(ClO₄)₃.9H₂O. Asimismo, existen ácidos en estado sólido como Amberlyst 15, Amberlite IR120, Zeolite, etc, aunque pueden utilizarse para determinados sustratos debido a la fuerza ácida. Estos tienen la ventaja de que se remueven fácilmente por filtración y pueden reutilizarse.

Sin embargo, esta reacción no puede ser utilizada para la síntesis de alcoholes terciarios, naftoles o fenoles y por lo tanto se requiere la activación correspondiente del ácido carboxílico utilizado. Esto puede lograrse a través de la conversión del ácido carboxílico a grupos funcionales más reactivos, como anhídridos o cloruros de ácido o por activación *in situ* en presencia de reactivos de acoplamiento. Como ejemplo de esta última podríamos mencionar: DCC/DMAP, TFAA (anhídrido trifluoroacético), reacción de Yamaguchi (cloruro de benzoílo, Et₃N, DMAP), silil ésteres, ioduro de 2-cloro-1-metilpiridinium, PPh₃/CCl₄, haluros de sulfonilo como TsCl, entre otros. Sin embargo, alguno de estos métodos posee ciertos inconvenientes como rendimientos moderados, largos tiempos de reacción, uso de reactivos costosos y el uso de solventes orgánicos volátiles y perjudiciales al medio ambiente. Por otra parte, el uso de agentes acilantes, como los cloruros de ácido, no sólo es dificultoso por ser sensibles a la humedad sino que causan contaminación ambiental, generando haluros de ácido como subproductos, y para su preparación se requiere usualmente de cloruro de tionilo u oxalilo. Otro método menos común es el uso de enzimas, particularmente lipasas, utilizadas en reacciones estereoselectivas. Por lo tanto, la selección de uno u otro método va a depender del tipo de alcohol utilizado, de la existencia de impedimentos estéricos y de los grupos funcionales presentes en los sustratos. Además, va a estar relacionada con la quimio, regio y estereoselectividad buscada.

Como hemos mencionado, existe un sinnúmero de técnicas de esterificación en química orgánica pero no todas pueden aplicarse cuando se trabaja con sistemas α,β -insaturados. Es muy importante seleccionar las condiciones de reacción adecuadas para no provocar la hidrólisis de los mismos ni productos de adición al doble enlace. Además, este tipo de esterificaciones está muy poco estudiado en dioles con un eje de simetría C₂, como el TADDOL y BINOL, que tienen importantes aplicaciones (**Figura 1.13**), por

ejemplo en las ciclopimerizaciones,^{45b,65} en la formación de dendrímeros (útiles en la fabricación de dispositivos ópticos y electrónicos a escala nanométrica para la nanotecnología),⁶⁶ en el campo de la nanociencia (la generación de nanotubos)⁶⁷ o como precursores de macrólidos.⁶⁸

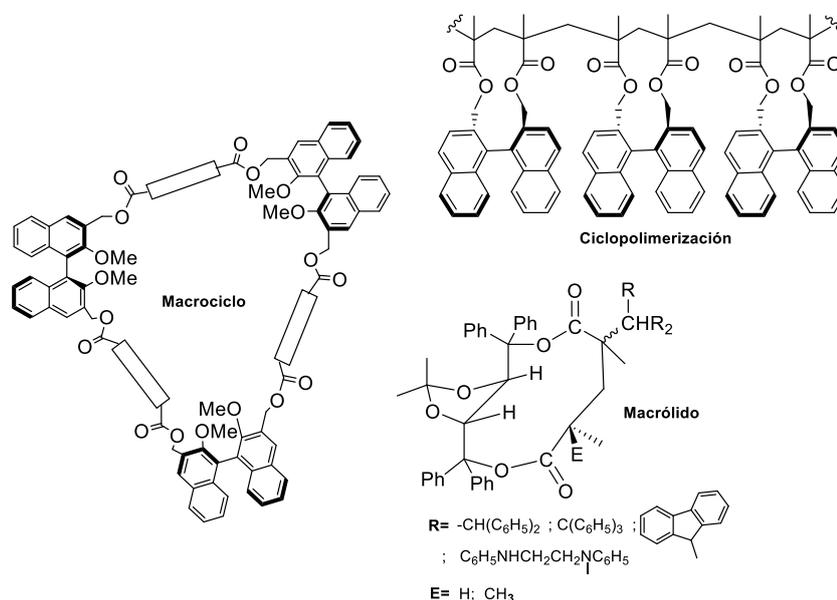


Figura 1.13

1.4. Hidroestannación de enlaces múltiples

La gran importancia de las reacciones de hidroestannación reside en la particular utilidad sintética de los productos organometálicos generados, proporcionando nuevos intermediarios sintéticamente útiles para la generación de estructuras orgánicas más complejas. La adición de hidruros organoestánnicos sobre enlaces múltiples es una ruta versátil para la preparación de derivados orgánicos de estaño que, a diferencia de otros métodos tradicionales de síntesis, tolera la presencia de una gran variedad de grupos funcionales.⁶⁹

⁶⁵ (a) Wulff, G.; Matusek, A.; Hanf, S. G.; Lehmann, Ch.; Goddard, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2275-2277; (b) Zheng, S.; Sogah, D. Y. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 15469-15485; (c) Nakano, T.; Sogah, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 534-535.

⁶⁶ Hu, Q.-S.; Pugh, V.; Sabat, M. Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7528-7536

⁶⁷ Coluccini, C.; Dondi, D.; Caricato, M.; Taglietti, A.; Boiocchi, M.; Pasini, D. *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 1640-1649.

⁶⁸ (a) Gerbino, D. C.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Organometallics*, **2008**, *27*, 660-665; (b) Gerbino, D. C.; Scoccia, J.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podesta, J. C. *Organometallics*, **2012**, *31*, 662-671.

⁶⁹ Smith, N. D.; Mancuso, J.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3257-3282; (b) Aoyagi, S.; Wang, T.-Ch.; Kibayashi, Ch. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11393-11409; (c) Yamamoto, M.; Izukawa, H.; Saiki, M. Yamada, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 560-561.

1.4.1. Hidroestannación radicalaria de alquenos

La hidroestannación de olefinas proporciona un método versátil para la síntesis de organoestannanos funcionalizados.

Durante mucho tiempo se consideró que las reacciones que procedían a través de radicales libres tenían muy poca quimioselectividad y escasa o nula estereoselectividad. Sin embargo, los resultados obtenidos en investigaciones realizadas durante las últimas dos décadas demostraron que, por el contrario, las reacciones radicalarias pueden tener lugar quimio- y estereoselectivamente. Las reacciones estereoselectivas de hidroestannación por radicales libres sobre alquenos han sido reportadas en un sinnúmero de ocasiones. Transcurren más fácilmente con olefinas deficientes en electrones lo cual es en gran medida una consecuencia del poder nucleofílico del radical estannilo. Bernd Giese⁷⁰ informó acerca de la influencia de los sustituyentes en la reactividad y selectividad en la adición de radicales libres a los alquenos. Los efectos electrónicos y el tamaño de los sustituyentes en el resto vinilo y en el radical libre, además de la presencia de grupos estabilizadores (Ar-), afectan la velocidad de la reacción. Por lo tanto, ya que los radicales de estaño son nucleofílicos, la presencia de sustituyentes aceptores de electrones activa a los alquenos para la adición de estos radicales. Aparte, como se mencionó anteriormente, los efectos estéricos también son críticos en determinar la facilidad de adición del radical a los alquenos, de modo que la sustitución en el sitio de ataque de los radicales en la olefina reduce la velocidad de adición. Por lo tanto, los radicales libres se unen preferentemente al Csp² menos sustituido del alqueno.⁷¹ Además, la presencia de quiralidad tanto en el radical como en el alqueno hacen que la reacción ocurra con elevada estereoselectividad,⁷² generando importantes intermediarios sintéticos que además podrían actuar como catalizadores.

Los compuestos orgánicos de estaño se pueden derivar fácilmente en haluros de trialkilestaño o dialquilestaño, algunos de ellos con actividad catalítica probable. Por ejemplo, ya que los haluros organoestánnicos se comportan como ácidos de Lewis, pueden ser utilizados como catalizadores en diferentes reacciones, tales como la cicloadición de Diels-Alder (Compuestos I-V, Figura 1.14)⁷³ y la acilación de alcoholes

⁷⁰ Bernd Giese, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, 22, 753-764.

⁷¹ (a) Walling, C. *Tetrahedron* **1985**, 41, 3887-3900; (b) Giese, B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1983**, 22, 753-764.

⁷² (a) Kavanagh, Y.; Ford, L.; Schiesser, C. H. *Organometallics*, **2011**, 30, 4387-4392; (b) Zúñiga, A. E.; Fidelibus, P. M.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *J. Organomet. Chem.* **2011**, 696, 1547-1555; (c) Mandolesi, S. D.; Koll, L. C.; Podestá, J. C. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 587, 74-80; (d) Mandolesi, S. D.; Koll, L. C.; Chopa, A. B.; Podestá, J. C. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 555, 151-159.

⁷³ (a) Gabriele, M.; Kuivila, H. G.; Cochran, J. C., *Main group metal synthesis*, **1998**, 21, 207-210; (b) Hoshi, T.; Shionoiri, H.; Katano, M.; Suzuki T.; Hagiwara, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 2167-2170.

(Compuestos **III** y **IV**, **Figura 1.14**).^{73a,74} Los compuestos **III** y **IV** catalizan de forma asimétrica las reacciones mencionadas, y se han preparado estratégicamente para que el centro catalítico de metal se encuentre cerca del resto quiral de binaftilo (**Figura 1.14**). Algunos autores han demostrado que los haluros diorganoestánnicos tienen mayor efecto catalizador en comparación con los haluros triorganoestannilados y efecto similar a un dihaluro organoestánnico geminal.^{73a} Recientemente, se ha reportado que el ioduro de dibutilestaño (**V**, **Figura 1.14**) demostró ser un catalizador efectivo en la cicloadición [3+2] entre 2-metilenaziridinas y varios 1,1-diciano alquenos.⁷⁵

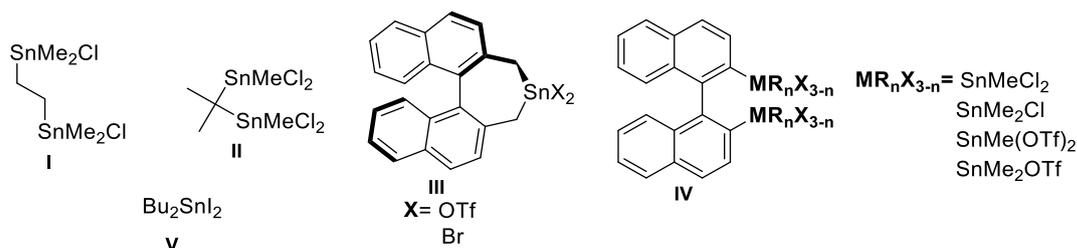


Figura 1.14. Ejemplo de catalizadores haluros organoestánnicos.

Los dibromuros de estaño quirales sustituidos en posición 3,3' del resto binaftílico (**VI**) han sido reportados como precatalizadores para generar alcóxidos de estaño (**VII**) que actúan como catalizadores quirales básicos utilizando un alcóxido de sodio como reactivo (**Esquema 1.11**). Estos derivados estannilados quirales generados *in situ* se transforman de manera eficiente en enolatos de estaño quirales. Actúan así como nucleófilos adecuados hacia diversos electrófilos y sufren transformaciones asimétricas, incluyendo la reacción aldólica,⁷⁶ la reacción de tipo Mannich,⁷⁷ la cicloadición 1,3-dipolar,⁷⁸ la síntesis de γ -lactonas, la reacción nitroso aldólica y la protonación enantioselectiva de trifluoroacetatos de alqueno cíclicos,⁷⁹ las cuales proceden a través de un enolato metálico quiral como intermediario. Estas reacciones proceden con *ee* elevados (94->99%) lo que las hace muy interesantes ya que los productos obtenidos son importantes sintones quirales versátiles para la síntesis de numerosos productos naturales biológicamente activos o drogas de síntesis.

⁷⁴ (a) Iwasaki, F.; Maki, T.; Onomura, O.; Nakashima, W.; Matsumura, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 996-1002; (b) Iwasaki, F.; Maki, T.; Nakashima, W.; Onomura, O.; Matsumura, Y. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 969-972; (c) Otera, J.; Sakamoto, K.; Tsukamoto, T.; Orita, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3201-3204.

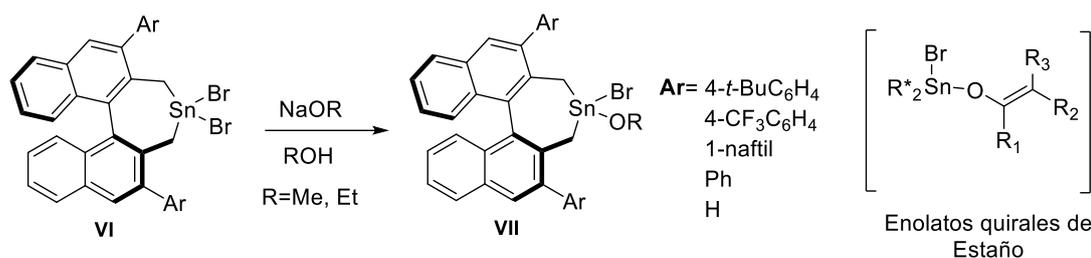
⁷⁵ Takahashi, H.; Yasui, S.; Tsunoi, S.; Shibata, I. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1192-1195.

⁷⁶ (a) Yanagisawa, A.; Kushihara, N.; Sugita, T.; Yoshida, K. *Synlett* **2012**, *23*, 1783-1788; (b) Yanagisawa, A.; Fujinami, T.; Oyokawa, Y.; Sugita, T.; Yoshida, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2434-2437; (c) Yanagisawa, A.; Kushihara, N.; Yoshida, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1576-1578; (d) Yanagisawa, A.; Satou, T.; Izumiseki, A.; Tanaka, Y.; Miyagi, M.; Arai, T.; Yoshida, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 11450-11453.

⁷⁷ Izumiseki, A.; Yoshida, K.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5310-5313.

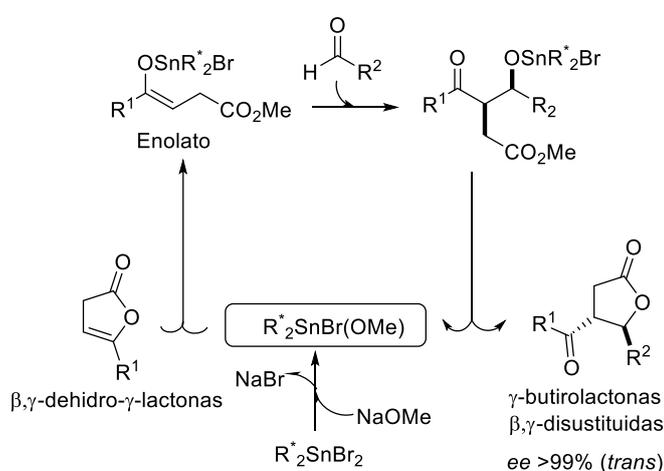
⁷⁸ Yanagisawa, A.; Izumiseki, A.; Sugita, T.; Kushihara, N.; Yoshida, Y.; Yanagisawa, A.; Izumiseki, A.; Sugita, T.; Kushihara, N.; Yoshida, K. *Synlett*, **2012**, *1*, 107-112.

⁷⁹ Yanagisawa, A.; Sugita, T.; Yoshida, K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16200-16203.



Esquema 1.11

En el **Esquema 1.12** se observa el ciclo catalítico probable para la reacción aldólica enantioselectiva de γ -butirolactonas.^{76c}



Esquema 1.12

1.5. Macrólidos

Las estructuras macrocíclicas que contienen una o más uniones éster son generalmente denominadas macrólidos. Los productos naturales que los contienen, es decir, las macrolactonas de ocho o más miembros, se encuentran en plantas, insectos y bacterias. Los macrólidos son un grupo de antibióticos que comparten estructura química, espectro antimicrobiano, farmacocinética y toxicidad. Como antibióticos bacteriostáticos inhiben la síntesis proteica ligándose de forma reversible al dominio V del ARN ribosómico 23S (componente de la subunidad 50S) con actividad peptidil transferasa. La unión se realiza mediante la formación de puentes de hidrógeno entre diferentes grupos hidroxilo del macrólido y determinadas bases del ARNr 50S, en tanto que los macrólidos de 16 miembros actúan en la fase del ensamblaje de los aminoácidos. Como bactericidas se utilizan en altas concentraciones, dependiendo del tipo de microorganismo, la fase de crecimiento y el inóculo o el pH del medio. Afectan principalmente cocos gram-positivos y

patógenos intracelulares tales como micoplasma, clamidia y legionella. El prototipo de este grupo es la eritromicina (14C).⁸⁰ En la **Figura 1.15** se observa la estructura general de los macrólidos de 14 carbonos junto con su mecanismo de acción.

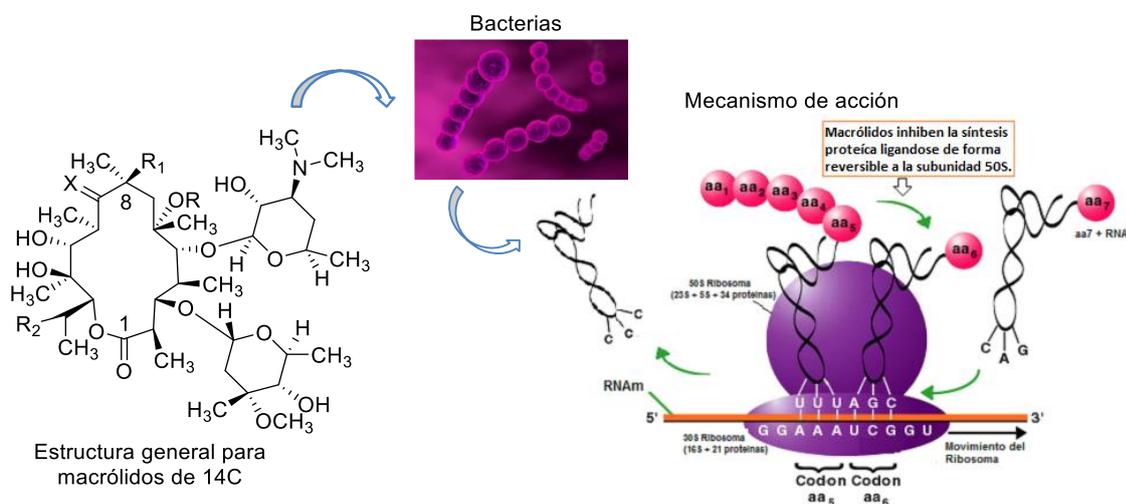


Figura 1.15

1.5.1. Síntesis de macrólidos

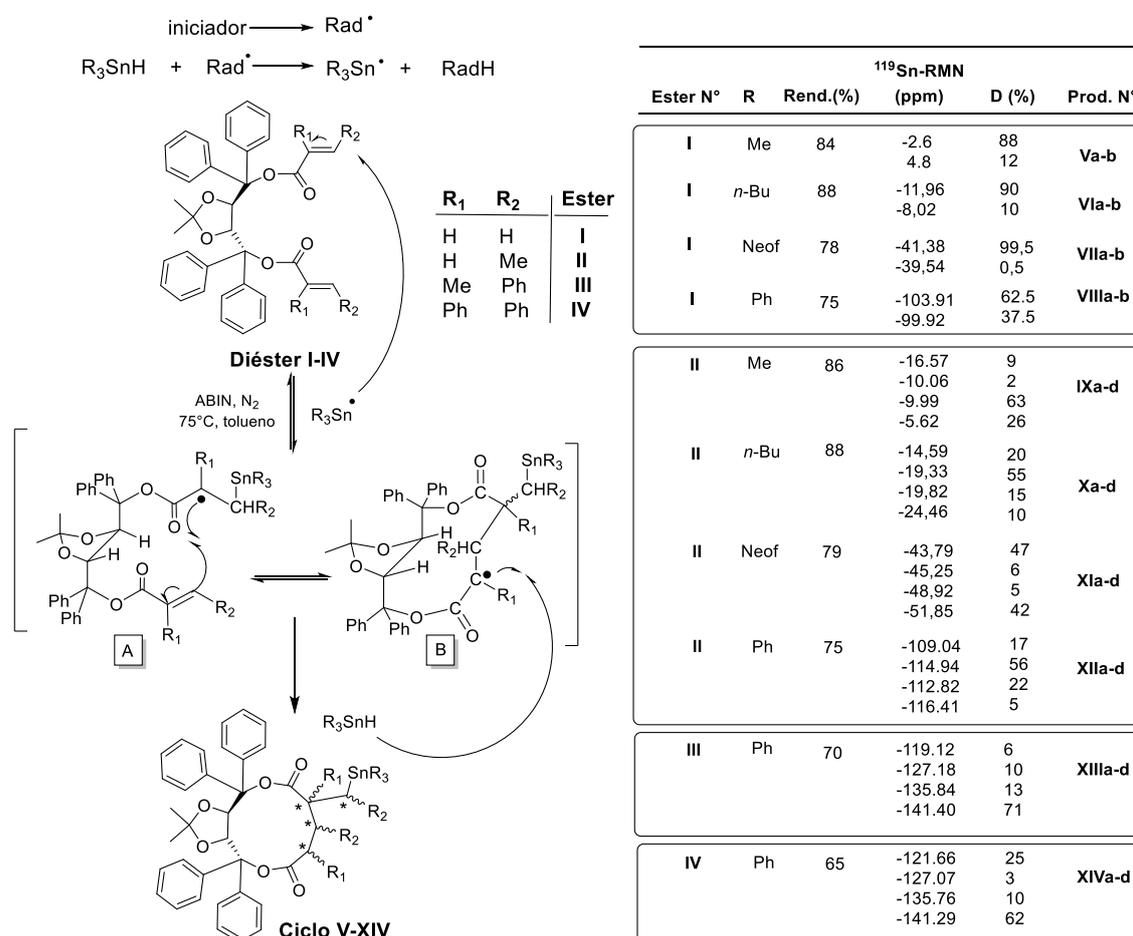
Debido a su actividad biológica y medicinal, los macrólidos son importantes moléculas diana en estudios sintéticos. Se ha desarrollado una variedad de estrategias y metodologías para su síntesis. Los macrociclos pueden ser preparados por tres estrategias principales: expansión, contracción y cierre intramolecular del anillo, siendo esta última la ruta más usada. Sin embargo, debido al hecho de que la mayoría implican muchos pasos de reacción, los rendimientos globales son muy bajos.⁸¹

Nuestro grupo de investigación ha estudiado ampliamente la reacción de hidroestannación o adición radicalaria sobre diésteres insaturados de TADDOL con cuatro hidruros de triorganoestaño (R_3SnH , $R = Me, n-Bu, Ph$ y Neofilo).^{68a} La misma tiene lugar a través de una ciclación intramolecular que da como producto los macrodiólidos correspondientes con alto rendimiento y diastereoselectividad, sin observarse polimerización o productos de diadición. La ciclohidroestannación observada se explicó asumiendo que el radical triorganoestannilo se adiciona a uno de los grupos insaturados, generando un radical alquilo A (**Esquema 1.13**), que a su vez se añade al carbono menos sustituido del otro grupo olefínico, generando el producto de endociclización, es decir, el radical B. El paso final es la transferencia de hidrógeno desde el hidruro de organoestaño al radical cíclico para dar el producto de ciclohidroestannación **V-XIV** (anillos de 11

⁸⁰ Rendon, J. C. *Rev Paceaña Med Fam*, **2007**, 4, 149-153.

⁸¹ Shindo, M. *Top. Heterocycl. Chem.* **2006**, 5, 179-254.

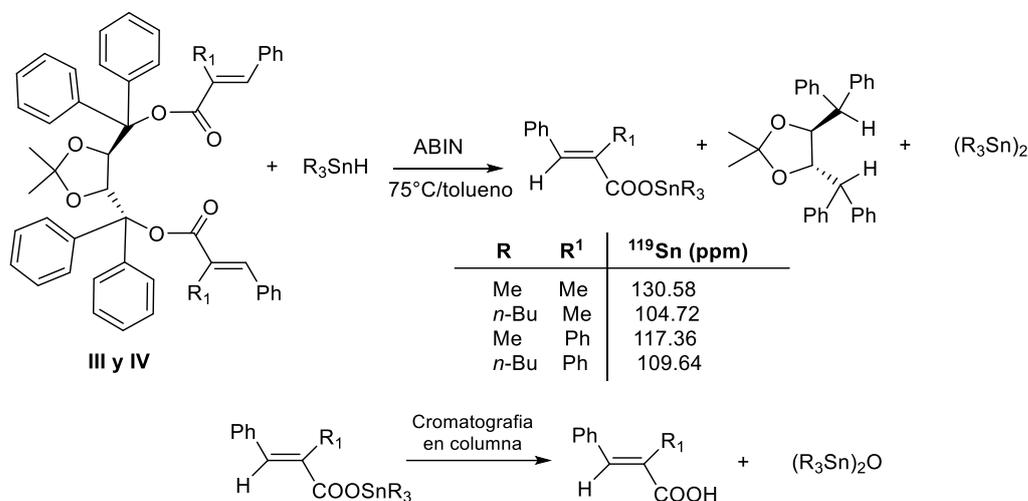
miembros). El hecho de que se formen exclusivamente productos de ciclización y que no se detecten los esperados productos de doble adición, aún trabajando con excesos de hidruro organoestánnico, sugiere que la adición intramolecular del radical **A** sería más rápida que la abstracción de un átomo de H del hidruro triorganoestánnico



Esquema 1.13. Síntesis de macrodialkyls basado en el cierre radicalario del anillo.

La ciclización y por lo tanto la velocidad de reacción, se ven afectadas por factores electrónicos y estéricos. En los ésteres **I** y **II**, el alqueno presenta un grupo atractor de electrones (grupo éster) y el carbono β al carbonilo no posee sustituyentes. Los ésteres **III** y **IV** siguen un patrón similar en la adición del hidruro de trifenilestaño, a pesar de que el carbono β está sustituido. El hidruro de trineofilestaño no se adiciona a los ésteres **III** y **IV** probablemente por factores estéricos, pero el hidruro de trifenilestaño sí lo hace ya que posee mayor reactividad y capacidad para donar el radical hidrógeno cosa que no sucede con los hidruros de trimetil y tributilestaño. Sumado a la presencia de sustituyentes en posición β al carbonilo en **III** y **IV** que obstaculiza el ataque del radical, la velocidad de adición de estos dos hidruros triorganoestánnicos es más lenta que la velocidad de la reacción competitiva, es decir, la hidroestannólisis. Esto conduce a los productos de

clivaje reductivo, con formación de los ésteres de trialquilestaño correspondientes, que sufren hidrólisis en contacto con silicagel (**Esquema 1.14**).



Esquema 1.14

Como vemos en la tabla del **Esquema 1.13**, salvo el caso del diéster de diacrilato (**I**) y dimetacrilato (**II**), el número de diastereoisómeros obtenidos es menor al esperado y además se observa un alto porcentaje de diastereoselectividad. Estos resultados claramente indican que la hidroestannación de diésteres insaturados de TADDOL es altamente regio y estereoselectiva. Se estudiaron también estas reacciones en ausencia de solvente obteniéndose el mismo resultado. Esto indicaría que la concentración de estannano no afecta la composición de los productos de reacción.

Continuando con los estudios,^{68b} se realizaron las ciclohidroestannaciones con clorohidruros de difenil-, dibutil- y dineofilestaño para los diésteres **I-IV** utilizando tres métodos: temperatura ambiente en irradiador (A), utilizando ABIN como iniciador radicalario (B) y a baja temperatura (-78°C) en presencia de trietilboro como iniciador radicalario (C). En la adición del clorohidruro de dibutilestaño, el método C dio mejor estereoselectividad, obteniéndose un solo aducto para los ésteres **I y II**. Para los clorohidruros de difenil- y dineofilestaño, el método A dio tiempos de reacción más cortos, dando un solo aducto por reacción de ambos con el éster **I**. En la formación de los macrociclos, el carbonilo de uno de los grupos éster coordina de forma intramolecular con el átomo de estaño del grupo clorodialquilestannilo unido al carbono β respecto a ese carbonilo, que se ha hecho más electropositivo por el vínculo estaño-cloro, como se muestra en la **Figura 1.16**. La existencia de esta coordinación intramolecular se demuestra por el hecho de que la frecuencia de tensión del carbonilo en los espectros IR de los macrociclos es la misma cuando se mide tanto en el estado sólido (KBr) como en

solución de acetonitrilo (10%). Esto impide la rotación de los enlaces involucrados en el intermediario cíclico y restringe el acceso del hidruro organoestánnico por una de las caras, lo cual ocasiona una disminución en el número de diastereoisómeros generados. El espectro de Rayos X de uno de los derivados muestra la configuración del carbono asimétrico.

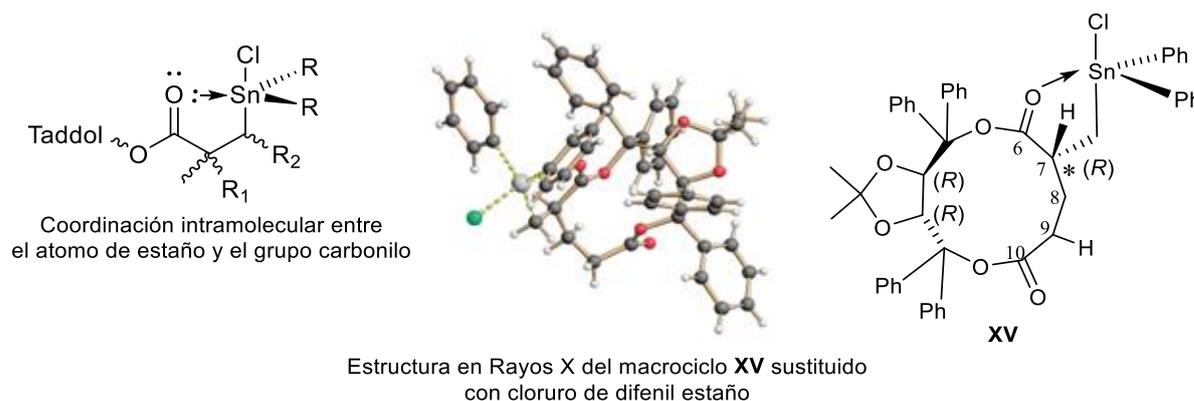


Figura 1.16

1.6. Reacciones de Epoxidación de ésteres

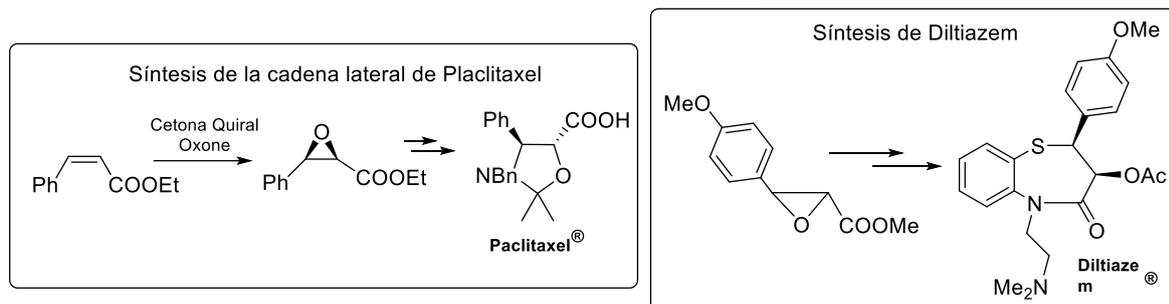
Los epóxidos son intermediarios sintéticos importantes en química medicinal además de ser bloques de construcción versátiles para la síntesis de compuestos biológicamente activos y de productos naturales.⁸²

Las reacciones de epoxidación de ésteres han sido objeto de numerosas investigaciones y se ha estudiado un gran número de metodologías, siendo los reactivos utilizados electrófilos que se adicionan preferentemente a olefinas ricas en electrones. De esta forma, los alquenos con grupos aceptores de electrones como los ésteres α,β -insaturados reaccionan de manera muy lenta y con bajos rendimientos.

Entre los α,β -epoxiésteres de importancia podemos citar el 3-fenil glicidato de etilo, intermediario en la síntesis de Paclitaxel, un inhibidor mitótico usado en la quimioterapia del cáncer y el 3-(4-metoxifenil) glicidato de metilo, intermediario clave para la síntesis de Diltiazem, antagonista de calcio utilizado para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares (**Esquema 1.15**).⁸³

⁸² (a) Imashiro, R.; Seki, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4216-4226; (b) Toda, F.; Takumi, H.; Tanaka, K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 1059-1062.

⁸³ Wong, O. A.; Shi, Y. *Chem Rev.* **2008**, *108*, 3958-3987.



Esquema 1.15

Entre los reactivos reportados para la oxidación de ésteres α,β -insaturados podemos mencionar los perácidos orgánicos como el ácido meta-cloroperbenzoico (*m*-CPBA),⁸⁴ el ácido peracético⁸⁵ y el ácido peroxitrifluoracético.⁸⁶ Existen otros como el H_2O_2 ,⁸⁷ el *t*-BuOOH,⁸⁸ el NaOCl⁸⁹ y el Oxone.⁸⁸ Estos últimos pueden combinarse con catalizadores de metales de transición o moléculas quirales (cetonas,⁹⁰ L-prolina⁹¹ o derivados sulfonamida de alcanfor⁹²) y participar en epoxidaciones asimétricas.

En 1909, Prilezhaev fue el primero en utilizar ácidos peroxicarboxílicos para oxidar dobles enlaces aislados a los oxiranos correspondientes. Esta transformación se conoce como la **reacción de Prilezhaev**. Las características generales son: 1) la reacción es estereoespecífica, ya que la estereoquímica del alqueno se retiene en el epóxido luego de una adición *syn* del oxígeno al doble enlace; 2) las velocidades de reacción aumentan si los sustituyentes en el alqueno son donadores de electrones y aceptores en el peroxiácido y 3) el peroxiácido más ampliamente utilizado es el *m*-CPBA.

Esta reacción ocupa un lugar notable en la historia de la catálisis asimétrica. El desarrollo de **Sharpless** de un sistema que pueda producir de manera eficiente y predecible cualquiera de los enantiómeros de un epóxido partiendo de un alcohol alílico y usando cantidades subestequiométricas de catalizador (tetraisopropóxido de titanio -Ti(O-*i*-Prop)₄ y tartrato de dietilo -DET), permitió grandes avances en el campo de la catálisis asimétrica.⁹³ A raíz de este descubrimiento, se han hecho muchos progresos en la

⁸⁴ (a) Moyna, G; Howard, J. W.; Scott, A. I. *Synthetic communications*, **1996**, 26, 2235-2239; (b) Marcel, S. F.; Lie, K. J.; Lam, C. K. *ultrasonics sonochemistry*, **1995**, 2, S11-S14; (c) Ho, W.; Tutwiler, G. F.; Cottrell, S. C.; Morgans, D. J.; Tarhan, O.; Mohrbacher, R. J. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 2184-2190.

⁸⁵ MacPeck, D. L.; Starcher, S. P.; Phillips, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 680-683.

⁸⁶ Emmons, W. D.; Pagano, A. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 89-92.

⁸⁷ Eissa, A. M. F. *Grasas y aceites*, **2006**, 57, 319-327.

⁸⁸ Yang, D.; Wong, M. K.; Yip, Y-C. *J. Org. Chem.* **1996**, 60, 3887-3889.

⁸⁹ Yu, J.; Li, M.; Yang, J.; Gu, Z.; Cao, W.; Feng, X. *Chinese Journal of polymer Science*, **2002**, 20, 177-180.

⁹⁰ Wu, X. Y.; She, X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8792-8793.

⁹¹ Marigo, M.; Franzén, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 6964-6965.

⁹² Meth-Cohn, O.; Moore, C.; Taljaard, H. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1988**, 2663-2674.

⁹³ Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. "Comprehensive Organic Synthesis", ed. B. M. Trost and I. Fleming, New York, **1991**, vol. 7.

epoxidación asimétrica de otro tipo de olefinas. En particular, los reactivos de Mn(III)-Salen de Jacobsen y Katsuki (**Figura 1.17**) funcionan admirablemente en olefinas no funcionalizadas y particularmente sobre sistemas conjugados de configuración (*Z*) y disustituídos.⁹⁴ Además, sustratos deficientes en electrones se oxidan con estos complejos Mn(III)-Salen. Por ejemplo, han resultado ser eficientes en la epoxidación enantioselectiva de ésteres de cinamato de configuración *cis*.⁹⁵

En la **Figura 1.17** vemos la estructura general de complejos Mn(III)-Salen de Jacobsen, los cuales presentan simetría C_2 , siendo **I** el más eficiente y más utilizado además de ser estable al aire lográndose almacenar durante largos períodos sin descomposición.⁹⁶ Tales complejos requieren la presencia de oxidantes como yodosobenceno (PhIO), hipoclorito de sodio (NaOCl), y ácido meta-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) y la elección de uno u otro depende de la temperatura de reacción.⁹⁷

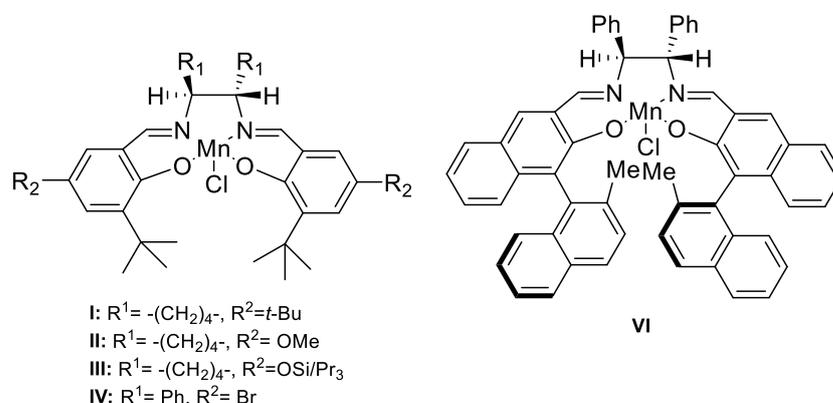


Figura 1.17

De acuerdo a lo informado en una serie de trabajos, se ha observado que los dioxiranos generados *in situ* a partir de cetonas quirales utilizando Oxone⁹⁸ son muy importantes como reactivos de epoxidación asimétrica para una amplia gama de alquenos.⁹⁹ En este caso, se diseñaron varias cetonas quirales, pero la cetona derivada de fructosa, llamada *catalizador de Shi* en honor a su descubridor Yian Shi en 1996,¹⁰⁰ (**VII, Figura 1.18**), ha demostrado ser un catalizador muy efectivo para la epoxidación asimétrica de olefinas respecto a otras cetonas quirales estudiadas.¹⁰¹ Al tener dos grupos

⁹⁴ Katsuki, T. *Coord. Chem. Rev.*, **1995**, *140*, 189-214.

⁹⁵ Jacobsen, E. N.; Deng, L.; Furukawa, Y.; Martinez, L. E. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4323-4334.

⁹⁶ Linker, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2060-2062.

⁹⁷ Gladiali, S., *Guidelines and Methodologies in Asymmetric Synthesis and Catalysis. C.R. Chimie*, **2007**, *10*, 220-231, ISSN 1631-0748.

⁹⁸ Oxone: Peroxomonosulfato de potasio, $\text{KHSO}_5 \cdot 0.5\text{KHSO}_4 \cdot 0.5\text{K}_2\text{SO}_4$.

⁹⁹ Wang, Z-X; Miller, S. M.; Anderson, O. P.; Shi, Y. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6443-6458.

¹⁰⁰ Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9806-9807.

¹⁰¹ (a) Wang, B.; Wu, X-Y; Wong, O. A.; Nettles, B.; Zhao, M. X.; Chen, D.; Shi, Y. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 3986-3989; (b) Nieto, N.; Molas, P.; Benet-Buchholz, J.; Vidal-Ferran, A. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 10143-10146.

acetato electroattractores, su reactividad se ve incrementada y posiblemente disminuya la vía de descomposición a través de una oxidación de Baeyer-Villiger en donde la cetona del catalizador se transforma en un éster.

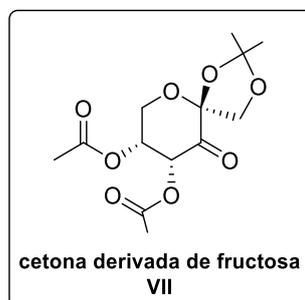


Figura 1.18

También se han obtenido altos valores de *ee* para una variedad de olefinas *trans* trisustituidas, para ésteres α,β -insaturados deficientes en electrones y para ciertas olefinas de configuración *cis*.⁹⁰

Otras cetonas como **VIII** y **IX** mostraron ser efectivas en la epoxidación asimétrica de ésteres α,β -insaturados (**Figura 1.19**).¹⁰² Es importante mencionar que la proximidad de los centros estereogénicos al grupo carbonilo (centro de reacción) optimiza la comunicación estereoquímica entre los sustratos de olefina y el catalizador durante la epoxidación. La introducción de anillos fusionados y el carbono cuaternario tiene por objetivo mantener los elementos quirales en las cetonas, reduciendo al mínimo la epimerización debido a la acidez de los protones α al carbonilo.¹⁰³ Además, deben ser considerados tanto factores electrónicos como estéricos en el diseño de un catalizador del tipo cetona para que éste sea eficiente.¹⁰⁴

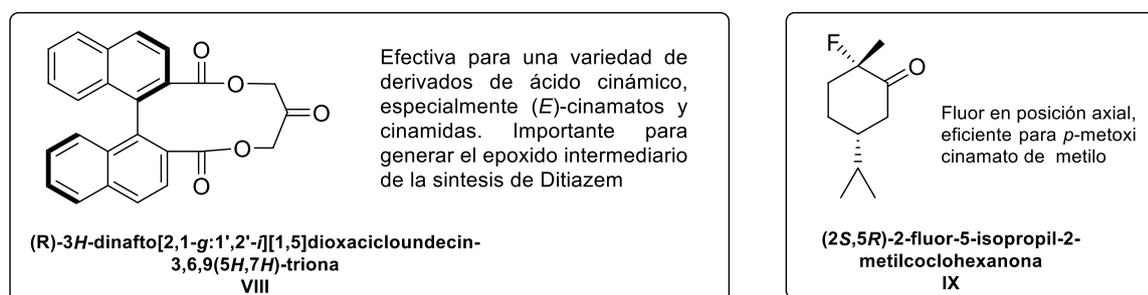


Figura 1.19

¹⁰² (a) Imashiro, R.; Seki, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4216-4226; (b) Solladié-Cavallo, A.; Bouérat, L. *Org. Lett.*, **2000**, 2, 3531-3534.

¹⁰³ Wang, Z-X.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8622-8623.

¹⁰⁴ Yang, D. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 497-505.

Respecto a los dioxiranos utilizados en epoxidaciones no asimétricas, los mismos han demostrado ser poderosos reactivos tanto con olefinas ricas como con olefinas deficientes en electrones, bajo condiciones neutras de reacción. A pesar del hecho de que los dioxiranos se pueden generar a partir de Oxone y la cetona correspondiente, los procedimientos para su aislamiento son bastante engorrosos, lo que limita su uso práctico (**X** y **XI**, **Figura 1.20**). Los dioxiranos generados *in situ* son más convenientes, pero dan bajas tasas de epoxidación cuando se utilizan como catalizadores, como ocurre por ejemplo con acetona, 2-butanona o ciclohexanona.⁸⁸

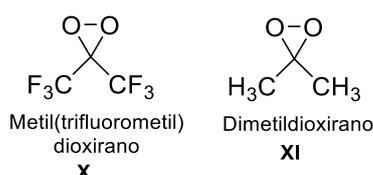


Figura 1.20

1.7. Derivados de Ácido Cafeico

El propóleo, un producto natural producido por las abejas, se ha utilizado durante miles de años en la medicina popular para varios propósitos. Contiene aminoácidos, ácidos fenólicos, ésteres de ácidos fenólicos, flavonoides, ácido cinámico, terpenos y ácido cafeico (ácido 3,4-dihidroxicinámico). Posee varias actividades biológicas tales como actividad antiinflamatoria, inmunoestimulante, inhibidor del crecimiento tumoral, antiviral y antibacteriana. El modo exacto de los mecanismos fisiológicos o bioquímicos responsables de los efectos médicos, sin embargo, aún no se ha determinado. Algunas de las actividades biológicas observadas pueden ser debidas a los ésteres del ácido cafeico que están presentes. Dentro de sus componentes, el cafeato de 2-feniletilo (CAPE) se ha identificado como un compuesto biológicamente activo con propiedades de quimio-prevención y antitumorales (**Figura 1.21**).¹⁰⁵

Los ésteres derivados del ácido cafeico (**Figura 1.21**) presentes en el extracto de propóleo son más lipófilos que el ácido que les da origen y de este modo, entran fácilmente en las células. Se requieren pequeñas cantidades para que su actividad inhibidora sea eficaz.¹⁰⁶

¹⁰⁵ Russo, A.; Longo, R.; Vanella, A. *Fitoterapia suppl. I* **2002**, *73*, S21-S29.

¹⁰⁶ Rao, Ch. V.; Desai, D.; Kaul, B.; Amin, S. Reddy, B. A. *Chem.-Biol. Interactions*, **1992**, *84*, 277-290.

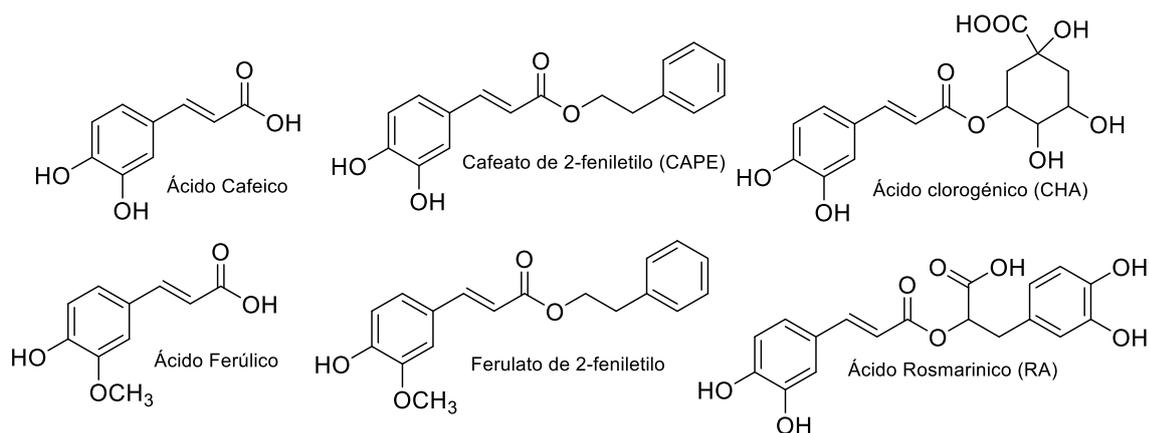


Figura 1.21. Estructuras de ciertos ácidos y ésteres hidroxicinámicos.

El uso potencial de los compuestos de ácidos hidroxicinámicos como antioxidantes naturales ha atraído mucho la atención debido a su presencia diversificada en la naturaleza.¹⁰⁷ Esta acción protectora parece ser debida al grupo propenil-benceno, el cual posee conocidas propiedades antioxidantes y actúa como un potente modulador de muchas actividades enzimáticas.

A partir de estas referencias, se han sintetizado nuevos ésteres derivados del ácido cafeico con el fin de estudiar sus propiedades biológicas. En la **Figura 1.22** se citan algunos ejemplos.

Entre ellos, tres ésteres del ácido cafeico han reportado actividad antimutagénica: el cafeato de metilo (MC, **1**), el cafeato de 2-feniletilo (PEC, **22**) y el dimetilcafeato de 2-feniletilo (PEDMC, **23**).¹⁰⁶ Los mismos se probaron sobre células de adenocarcinoma de colon HT-29 y demostraron una significativa inhibición del crecimiento celular frenando además la actividad enzimática de la ornitina decarboxilasa (ODC) y tirosin quinasa (PKT), previniendo de esta forma la actividad proliferativa.

¹⁰⁷ Chen, J. H.; Ho, Ch-T *J. Agric. Food Chem.* **1997**, *45*, 2374-2378.

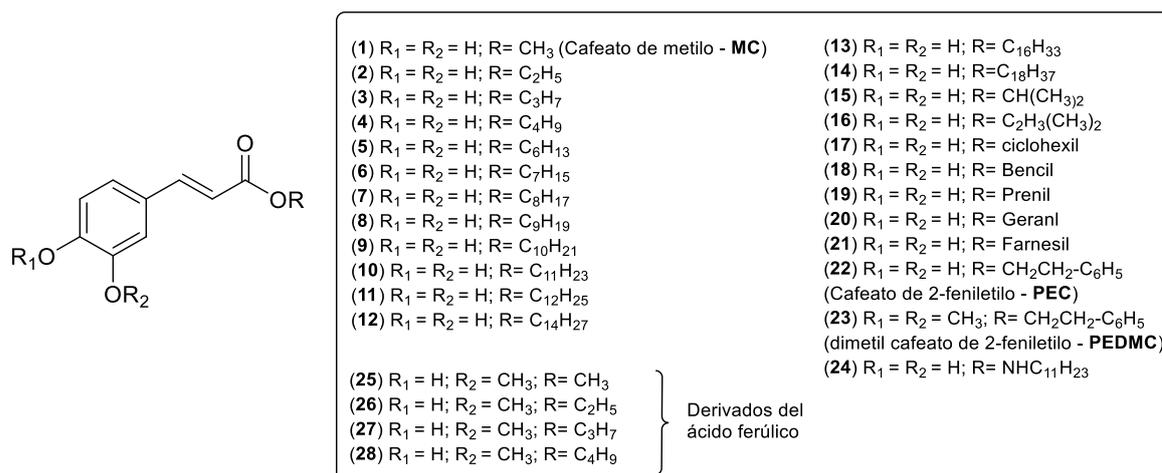


Figura 1.22

Asimismo, los ésteres del ácido cafeico de metilo, etilo, propilo, butilo (**1-4**, **Figura 1.22**) y ferúlico (**25-28**, **Figura 1.22**) poseen acción antioxidante y por lo tanto actúan como agentes contra las enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. De este estudio se extrajo que el cafeato de undecilo (**10**) fue el inhibidor más potente de la producción de óxido nítrico en células de macrófago murino RAW264.7 (acción antiinflamatoria).¹⁰⁸

En la **Figura 1.23** se muestran derivados del ácido cafeico en los cuales se probó actividad anti-integrasa-HIV. Se observó que la presencia de grupos esterificantes del tipo arilo o multi-anillo son importantes para inhibir la enzima mientras que los grupos alquilo no presentan actividad. Respecto al anillo aromático del ácido cafeico, la entidad catecol es importante y la sustitución del -OH en meta por el grupo -OCH₃ ocurre con pérdida de actividad mientras que la presencia del grupo -NO₂ en el anillo aumenta la actividad. Algunos de los compuestos fueron probados en su actividad antitumoral en diferentes líneas celulares y la mayoría de ellos dio buena respuesta.

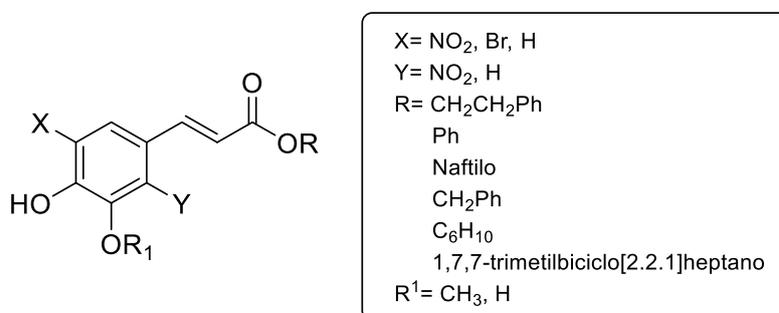


Figura 1.23

¹⁰⁸ Uwai, K.; Osanai, Y.; Imaizumi, T.; Kanno, S.; Takeshita, M.; Ishikawa, M. *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 7795-7803.

Las sustituciones en el anillo y grupos éster en la estructura son probablemente determinantes e importantes para potenciar ciertas actividades biológicas que valen la pena seguir investigando.¹⁰⁹

1.8. Derivados de Ftalimida y Sacarina

Ciertas ftalimidias se han aplicado en química medicinal como antipsicóticos,¹¹⁰ agentes anti-inflamatorios,¹¹¹ receptores¹¹² e hipolipémicos,¹¹³ al igual que la sacarina y sus derivados.¹¹⁴ Además, ésta última puede formar complejos con diversos iones metálicos tales como Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Pd^{2+} , Cu^{2+} , entre otros.¹¹⁵

La adición conjugada de ftalimida y sacarina a ésteres α,β -insaturados proporciona derivados carbonílicos β -amino sustituidos. Esta clase de compuestos son componentes esenciales de muchas estructuras bioactivas y esqueletos de varios fármacos, incluyendo β -péptidos,¹¹⁶ imeramina (**Figura 1.24, a**)¹¹⁷ (hipoglucémico y agente anticetogénico), vitamina B₃ (**Figura 1.24, b**),¹¹⁸ criptoficina¹¹⁹ (antitumoral) y TAN-1057 A (antibiótico).¹²⁰ Son intermediarios importantes para la síntesis de productos naturales como aminoalcoholes, diaminas, β -lactamas, derivados β -aminoácidos y otras moléculas que contienen nitrógeno en su estructura.

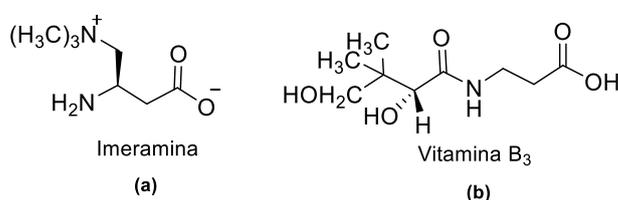


Figura 1.24

¹⁰⁹ Xia, Ch-N; Li, H. B.; Liu, F.; Hu, W. X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6553-6557.

¹¹⁰ Norman, M. H.; Minick, D. J.; Rigdon, G. C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 149-157.

¹¹¹ (a) Lima, L. M.; Castro, P.; Machado, A. L.; Fraga, C. A. M.; Lugnier, C.; de Moraes, V. L. G.; Barreira, E. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3067-3073; (b) Collin, X.; Robert, J. M.; Wielgosz, G.; Le Baut, G.; Grimaud, N.; Petit, J. Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 639-649.

¹¹² Raasch, A.; Scharfstein, O.; Trankle, C.; Holzgrabe, U.; Mohr, K. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3809-3812.

¹¹³ Chapman, J. M.; Cocolas, G. H.; Hall, I. H. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 243-246.

¹¹⁴ (a) Soler, L.; Cerrada, V.; Matía, M. P.; Novella, J. L.; Alvarez-Builla, J. *Arkivoc*, **2007** (iv) 312-319; (b) Güzel, Ö.; Salman, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7804-7815; (c) Filho, J. C.; Santini, A. O.; Nasser A. L. M. *Food chem.* **2003**, *83*, 297-301; (d) Weihrauch, M. R.; Diehl, V.; Bohlen, H. *Mediz. Klin.* **2001**, *96*, 670-675; (e) Price, M. J.; Biava, G. C.; Oser, L. B.; Vogin, E. E.; Steinfeld, J.; Ley, L. H. *Science* **1970**, *167*, 1131-1132.

¹¹⁵ Baran, E. J.; Yilmaz, V. T. *Coordination Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1980-1999.

¹¹⁶ Gellman, S. H. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180.

¹¹⁷ Shinagawa, S.; Kanamaru, T.; Harada, S.; Asai, M.; Okazaki H. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1458-1463.

¹¹⁸ Windholz, M.; Budavari, S.; Stroumstos, L. Y.; Fertig, M. N. *The Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals and Drugs*, 9th ed.; Merck, Rahway, NJ, **1976**, p. 909.

¹¹⁹ Shih, C.; Gossett, L. S.; Gruber, J. M.; Grossman, C. S.; Andis, S. L.; Schultz, R. M.; Worzalla, J. F.; Corbett, T. H.; Metz, J. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 69-74.

¹²⁰ Yuan, C.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11777-11784.

Los β -aminoácidos funcionalizados son muy comunes en productos naturales tales como alcaloides y policétidos. Además, son el componente clave de una variedad de moléculas bioactivas como el taxol, uno de los agentes antitumorales más activos.¹²¹

De acuerdo a lo informado, han sido reportados varios intentos de generación de estos compuestos. Hall y colaboradores¹²² realizaron un estudio sobre varios derivados de ftalimida y sacarina estudiando su actividad anti-hiperlipidémica donde los derivados **I** y **II** (**Figura 1.25**) fueron los más potentes. El ácido 5-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisotiazolin)pentanoico (**II**) es el derivado más activo en cuanto a la afectación de los niveles de triglicéridos, provocando una reducción del 56% y el ácido 3-(1,1-dioxido-3-oxo-1,2-benzisotiazolin)propanoico (**I**) fue el más efectivo reduciendo los niveles de colesterol sérico en un 53%.

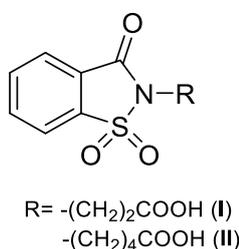


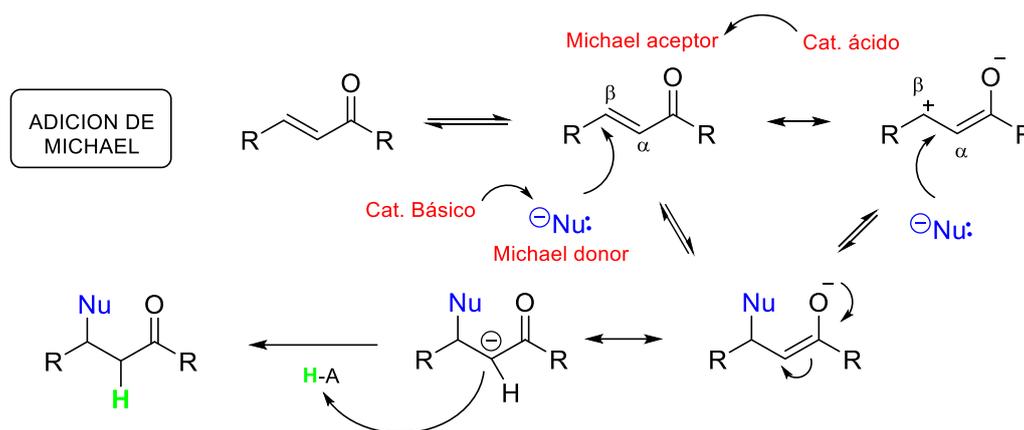
Figura 1.25

La síntesis de β -amino ésteres ha ganado considerable atención debido a sus propiedades ya mencionadas. Entre las diferentes metodologías sintéticas descritas en la literatura, una de las más simples y ampliamente utilizada es la adición conjugada de aminas a derivados de ésteres α,β -insaturados. La adición conjugada de Michael ha sido una herramienta útil en síntesis orgánica, medicina y bioquímica durante varias décadas. Esta transformación es una ruta eficaz y de uso común para la formación de enlaces C-C, C-O, C-N, y C-S y facilita, por ejemplo, la síntesis de importantes amino alcoholes e intermediarios versátiles para la generación de un gran número de productos naturales, heterociclos, péptidos y auxiliares quirales.¹²³ Aunque la adición conjugada de diversas aminas a ácidos α,β -insaturados no siempre es eficiente, se conoce su adición a nitrilos, ésteres y cetonas α,β -insaturadas.¹²¹ En el **Esquema 1.16** se muestra el mecanismo general de reacción involucrado.

¹²¹ Azizi, N.; Saidi, M. R. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 383-387.

¹²² Chapman, J. M.; Cocolas, G. H.; Hall, I. H. *J. Med. Chem.*, **1983**, *26*, 243-246.

¹²³ Fetterly, B. M.; Jana, K. N.; Verkade, J. G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 440-456.



Esquema 1.16

La reacción Aza-Michael, es decir, la adición de una amina a un alqueno deficiente en electrones y en particular a ésteres α,β -insaturados, es de mucha importancia sintética ya que proporciona una ruta simple y atractiva para obtener derivados β -amino carbonílicos además de ser un método eficiente y versátil para generar enlaces C-N. De hecho, es una de las reacciones más utilizadas en la síntesis orgánica moderna de compuestos biológicamente activos. Por otra parte, se han reportado reacciones Aza-Michael asimétricas, las cuales ocurren de forma estereoselectiva, que fueron aplicadas a la síntesis total de productos naturales.¹²¹ Se lleva a cabo generalmente en presencia de una base o un ácido para activar el nucleófilo o compuesto aceptor respectivamente, salvo en el caso de ciertas aminas, dada la capacidad que poseen de actuar como nucleófilo y base. Se han empleado una variedad de ácidos de Lewis¹²⁴ tales como metales de transición (por ejemplo, AlCl_3 , TiCl_4 o SnCl_4) y haluros de lantánidos, además de triflatos o de sílica gel, así como ciertos ácidos de Brønsted.¹²⁵ En forma conjunta se han utilizado sales sólidas heterogéneas como por ejemplo, $\text{Cu}(\text{acac})_2$ /líquido iónico, sal de amonio cuaternaria/líquido iónico/ H_2O , ácido bórico en H_2O y bis β -ciclodextrina en H_2O . Otros catalizadores que fueron empleados en estas reacciones son la pirrolidina-tiourea, Amberlist-15 y nanopartículas de Cu.¹²⁶ Asimismo, se han probado procedimientos libres de disolventes y sin catalizador a temperatura elevada.¹²⁷

Han sido establecidos diferentes métodos para la adición de Michael de varios nucleófilos en la generación de compuestos α,β -insaturados. Sin embargo, hay pocos informes sobre la adición de imidas. Generalmente, debido a su nucleofilicidad, se eligen las aminas aunque esto puede dar lugar a productos secundarios del tipo amida

¹²⁴ (a) Ranu, B. C.; Banerjee, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 141-143; (b) Mather, B. D.; Viswanathan, K.; Miller, K. M.; Long, T. E. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 487-531.

¹²⁵ Wabnitz, T. C.; Spencer, J. B. *Organic Lett.* **2003**, *5*, 2141-2144.

¹²⁶ Imanzadeh, G.; Ahmadi, F.; Zamanloo, M.; Mansoori, Y. *Molecules*, **2010**, *15*, 7353-7362.

¹²⁷ Ranu, B. C.; Dey, S. S.; Hajra, A. *ARKIVOC*, **2002**, (vii), 76-81.

generadas a través de un ataque nucleofílico de la amina al grupo carbonilo del éster α,β -insaturado. Es importante recordar que las posibles condensaciones 1,2 y 1,4 de residuos β -amino con ésteres α,β -insaturados causan polimerización o formación de alquitrán. Por lo tanto, el inconveniente antes mencionado sumado al gran exceso de reactivos que se requiere hace que sea preferible el uso de imidas en lugar de aminas ya que el carácter nucleofílico inferior del nitrógeno reduce las cantidades de productos secundarios que puedan formarse.¹²⁸

De lo anterior, se puede inferir entonces que la adición de Michael de ftalimida y sacarina a ésteres α,β -insaturados es sumamente importante ya que esta reacción proporciona una ruta sencilla y atractiva hacia la síntesis de *N*-alquil derivados de estos sustratos.^{126,129}

1.9. Reacciones Químicas en microondas

El uso de radiación de microondas (MW) en síntesis orgánica se ha convertido en una técnica popular tanto en el área sintética industrial como académica dado que se trata de una nueva tecnología que permite la síntesis rápida y eficiente de una gran variedad de compuestos.¹³⁰ Se puede generar y optimizar la producción de bibliotecas de compuestos en tiempos muy inferiores a los obtenidos con los clásicos métodos térmicos, con un importante ahorro energético.

Desde los primeros reportes sobre transformaciones orgánicas aceleradas por MW por los grupos de Gedye, Giguere y Majetich en 1986,¹³¹ la aplicación del calentamiento dieléctrico para la síntesis orgánica asistida por microondas (MAOS) ha atraído una considerable atención en los últimos años. Existe una gran variedad de reacciones llevadas a cabo bajo estas condiciones por ejemplo: reacciones de acilación, alquilación, cicloadiciones, condensaciones, oxidaciones ó reducciones, reacciones organometálicas, polimerizaciones, química heterocíclica, de hidratos de carbono, catálisis homogénea y heterogénea, esterificaciones, reacciones en fase sólida, química medicinal, combinatoria y química verde.^{130b}

¹²⁸ Imanzadeha, G. H.; Khalafi-Nezhadb, A.; Zarec, A.; Hasaninejad, A.; Moosavi Zarea, A. R.; Parhamib, A.; *J. Iran. Chem. Soc.* **2007**, *4*, 229-237.

¹²⁹ Zare, A.; Hasaninejad, A.; Khalafi-Nezhad, A.; Moosavi Zare, A. R.; Parhami, A.; Nejabat, G. R. *ARKIVOC*, **2007**, (i), 58-69.

¹³⁰ (a) Hayes, B. L., "Microwave Synthesis"; CEM Publishing: Matthews, NC, **2002**; (b) Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9225-9283.

¹³¹ (a) Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279-282; (b) R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Ducan, G. Majetich, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4945-4948.

Las transformaciones orgánicas térmicamente impulsadas pueden tener lugar por dos caminos: calentamiento convencional o calentamiento acelerado por MW. En el primer caso los reactivos son lentamente activados por una fuente externa de calor convencional. El calor se traslada al interior de los compuestos, pasando primero por las paredes del balón, con el fin de alcanzar al disolvente y los reactivos, por lo que es un método ineficiente y lento de transferencia de energía al sistema reactante. En el segundo caso, la radiación de microondas interacciona directamente con las moléculas de la mezcla de reacción, provocando un rápido incremento en la temperatura. Como el proceso no está limitado por la conductividad térmica del recipiente de reacción, el resultado es un sobrecalentamiento localizado instantáneo de cualquier sustancia que responda a la rotación dipolar o a la conducción iónica (los dos mecanismos fundamentales de transferencia de energía de MW a la sustancia que se calienta).

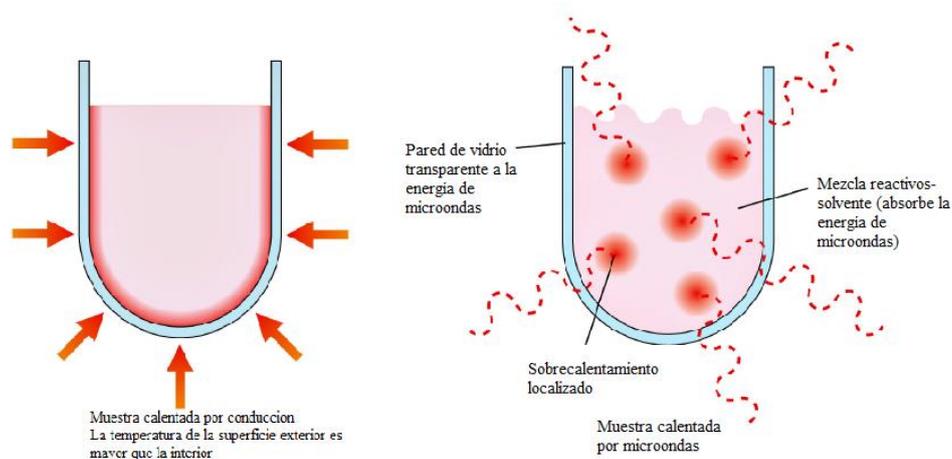


Figura 1.26. La irradiación de MW eleva la temperatura del total del volumen simultáneamente, mientras que en el tubo expuesto al baño de aceite, la mezcla de reacción en contacto con las paredes se calienta primero.

La velocidad de la reacción está determinada por la ecuación de Arrhenius ($k=A e^{-E_a/RT}$), donde T es la temperatura absoluta que controla la cinética de la reacción. En reacciones donde el calentamiento es tradicional, T es la temperatura del sistema (T_s). Las reacciones asistidas por MW son diferentes. La irradiación directamente activará a la mayoría de las moléculas que poseen un dipolo o son iónicas. Dado que la transferencia de energía se produce en menos de un nanosegundo (10^{-9} s), las moléculas son incapaces de relajarse completamente (10^{-5} s) o alcanzar el equilibrio. Esto crea un estado de desequilibrio que resulta en un aumento instantáneo (T_i) de la temperatura de las moléculas y es una función de la potencia de microondas establecida. La temperatura instantánea no es directamente medible, pero es mucho mayor que la T_s (medible). Por lo tanto, a mayor intensidad de potencia de microondas administrada a una reacción química, mayor y más consistente será la T_i ; este concepto se ha utilizado para explicar

reacciones que ocurren a una temperatura del sistema inferior a la esperada al aplicarse irradiación de microondas.¹³² La temperatura instantánea (T_i), no T_s , determina en última instancia la cinética de las reacciones de microondas.

En base a datos experimentales de numerosos estudios llevados a cabo en los últimos diez años, se descubrió que las reacciones químicas mejoradas por MW son más rápidas que cuando se aplican métodos convencionales de calentamiento, en más de mil veces.¹³³ Asumiendo que la velocidad de la reacción es de primer orden ($v=k[A]$), la ecuación de velocidad de Arrhenius se ha usado para calcular la temperatura instantánea necesaria para tener tres tipos diferentes de mejoras en la reacción en cuestión (se 10, 100 o 1000 veces). Estas temperaturas instantáneas son compatibles con las temperaturas esperadas en sistemas de microondas y son directamente responsables de las mejores velocidades y rendimientos de reacción.

Por lo tanto, la síntesis orgánica asistida por MW se caracteriza por producir aceleraciones espectaculares en muchas reacciones como consecuencia de la velocidad de calentamiento, que no pueden ser reproducidas por calentamiento clásico. Las ventajas de la irradiación por microondas incluyen la minimización de la descomposición térmica de los reactivos y productos por la eliminación de los posibles gradientes de temperatura y sobrecalentamiento localizado, que son comunes a los métodos de calentamiento convencionales. Por otra parte, la irradiación de microondas acelera en gran medida las velocidades de reacción utilizando condiciones suaves y típicamente proporciona mejores rendimientos con menos subproductos. También obtenemos mayor reproducibilidad y bajos costos de operación.¹³⁴

De esta manera, muchos procesos pueden ser mejorados. De hecho, incluso las reacciones que no se producen por calentamiento convencional se pueden realizar usando MW. Este efecto es particularmente importante en (i) la preparación de compuestos marcados isotópicamente que tienen una vida media corta (^{11}C , $t_{1/2}= 20$ min; ^{122}I , $t_{1/2}= 3,6$ min y ^{18}F , $t_{1/2}= 100$ min), (ii) en química de altos rendimientos (química combinatoria y síntesis paralela) y en (iii) catálisis, donde los tiempos de reacción cortos preservan el catalizador de la descomposición y aumentan su eficiencia.

Los resultados obtenidos no se pueden explicar sólo por el efecto del rápido calentamiento y esto ha llevado a varios autores a postular la existencia de un llamado

¹³² De Pomerai, D. I.; Smith, B.; Dawe, A.; North, K.; Smith, T.; Archer, D. B.; Duce, I. R.; Jones, D.; Candido, E. P. M. *FEBS lett.*, **2003**, *543*, 93-97.

¹³³ (a) Maynard, B. J. *Sonochemistry*, **2000**, 17-22; (b) Suslick, K. S. "The chemistry of Ultrasound: The year book of science and the future", **1994**, 138.

¹³⁴ (a) Ravichandran, S.; Karthikeyan, E. *Int.J. Chem. Tech. Res.* **2011**, *3*, 466-470; (b) Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Nature Rev. Drug Discov.* **2006**, *5*, 51-63; (c) Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250-6284.

"efecto microondas".¹³⁵ Por lo tanto, la aceleración o cambios en la reactividad y selectividad podrían explicarse por un efecto de la radiación específica y no simplemente por un efecto térmico.

El efecto de irradiación de MW en las reacciones químicas es una combinación del efecto térmico y los efectos no térmicos, es decir, de sobrecalentamiento, puntos calientes y calentamiento selectivo y efectos no térmicos del campo altamente polarizante, además de los efectos sobre la movilidad y la difusión que puede aumentar las probabilidades de contactos efectivos.

¹³⁵ (a) de la Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Moreno, A. *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 164-178; (b) Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9199-9223; (c) Jacob, J.; Chia, L. H. L.; Boey, F. Y. C. *J. Mater. Sci.*, **1995**, *30*, 5321-5327.

2. Objeto del Presente Trabajo

2- OBJETO DEL TRABAJO

El objetivo general del presente trabajo es desarrollar nuevos compuestos organometálicos para lograr, a través de los mismos, transformaciones y síntesis estereoselectivas dentro del contexto de las investigaciones que se vienen desarrollando en nuestro grupo de investigación. Los resultados a obtener suponen una contribución original al conocimiento y desarrollo de la Química Orgánica y Organometálica en sus aspectos sintéticos, estructurales y mecanísticos. Además, se reportan los estudios realizados para la síntesis de derivados de TADDOL y BINOL con posible actividad biológica. Los nuevos compuestos obtenidos se consideran de interés para su aplicación en laboratorios de productos químicos.

En primer lugar se planteó la necesidad de buscar un método alternativo de síntesis de los diésteres insaturados de TADDOL que permita evitar el uso de BuLi y de cloruros de ácido tratando de mejorar, además, los rendimientos y tiempos de reacción en su generación.

También se planteó la continuación de los estudios sobre la inducción asimétrica cuando las reacciones de hidroestannación se llevan a cabo variando las condiciones de las mismas y aplicando microondas.

Además, se estudió la síntesis de nuevos diésteres derivados de BINOL, alguno de ellos de gran utilidad en diversos campos como la odontología o la síntesis estereoselectiva de diversos fármacos, a fin de estudiar su comportamiento frente a diversos hidruros de trialquilestaño y/o sus correspondientes clorohidruros y evaluar las propiedades de los derivados organoestannilados quirales obtenidos.

Debido a que los ésteres del ácido cafeico poseen actividad biológica como antioxidante, inhibidor del crecimiento tumoral, antiviral y antibacteriana, se decidió estudiar la síntesis de nuevos derivados con simetría C_2 a partir de TADDOL, BINOL y TTFOL. El uso de este último es particularmente atractivo ya que se han reportado estructuras con heterociclos de cinco miembros con actividad inhibitoria frente a la HIV integrasa, donde el uso de moléculas restringidas conformacionalmente permite un mejor entendimiento de la actividad del fármaco.

Teniendo en cuenta que la adición conjugada de especies nucleofílicas al carbono β de sistemas α,β -insaturados es muy valiosa desde el punto de vista sintético dado el gran número de aplicaciones que existen, se evaluará el efecto de los nuevos diésteres derivados de TADDOL y BINOL frente a la adición de ftalimida y sacarina como reactivos orgánicos a través de la adición Aza-Michael.

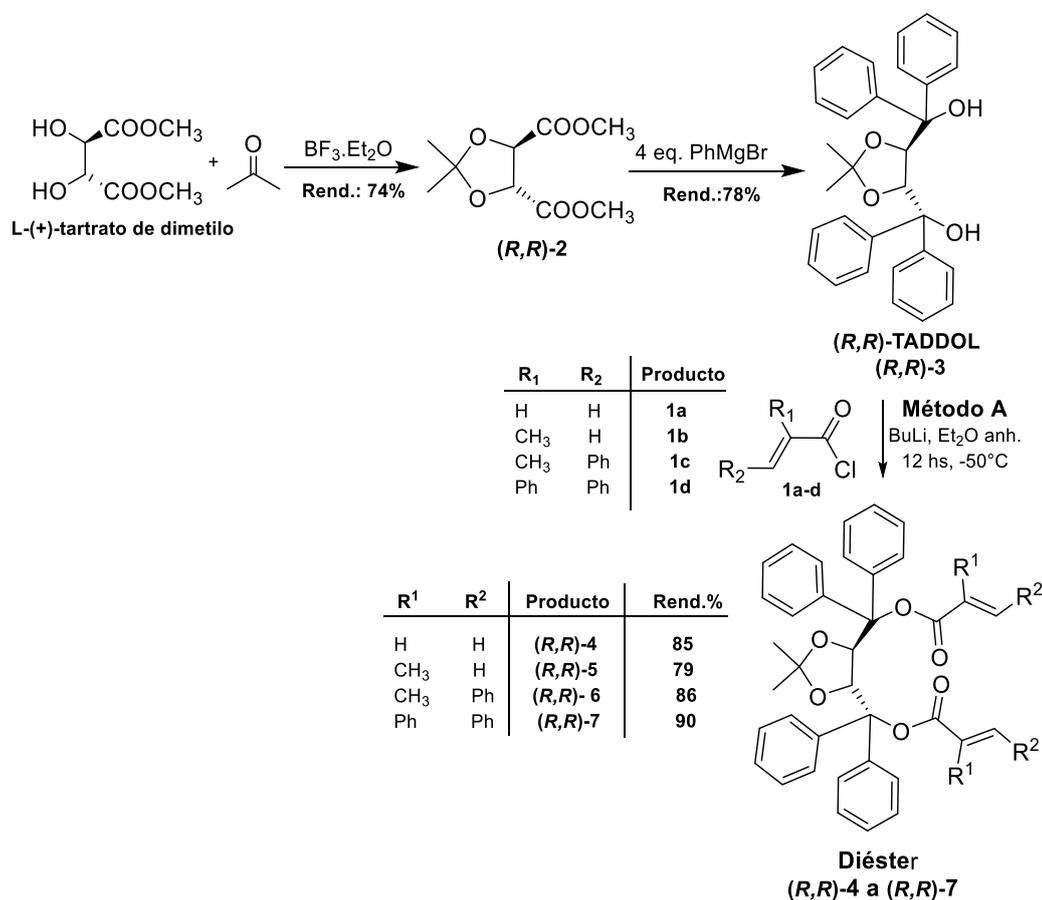
3. Resultados y discusión

3. Resultados y discusión

3.1 Síntesis de ésteres insaturados derivados del TADDOL y TTFOL

La transformación de un ácido carboxílico en un éster es una de las reacciones más importantes en síntesis orgánica. Existen numerosas aplicaciones de la reacción de esterificación, que van desde la síntesis de productos naturales hasta la generación de distintos compuestos a nivel industrial.¹

Si bien el (*R,R*)-TADDOL (**(*R,R*)-3**) es accesible comercialmente, su preparación es relativamente sencilla a partir de L-(+)-tartrato de dimetilo. Existen varios métodos de síntesis disponibles en la literatura, entre los que se seleccionó el que se muestra en el **Esquema 3.1**.



Esquema 3.1

Luego de obtener el dioxolano (**(*R,R*)-2**) por reacción entre L-(+)-tartrato de dimetilo y acetona seca en presencia de trifluoruro de boro-dietil éter con un 74% de rendimiento, se continuó la síntesis de (*R,R*)-TADDOL por reacción de (**(*R,R*)-2**) con 4

¹ Nahmany, M.; Melman, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1563-1572.

equivalentes de bromuro de fenil magnesio. Se obtuvo **(R,R)-3** con un 78% de rendimiento.

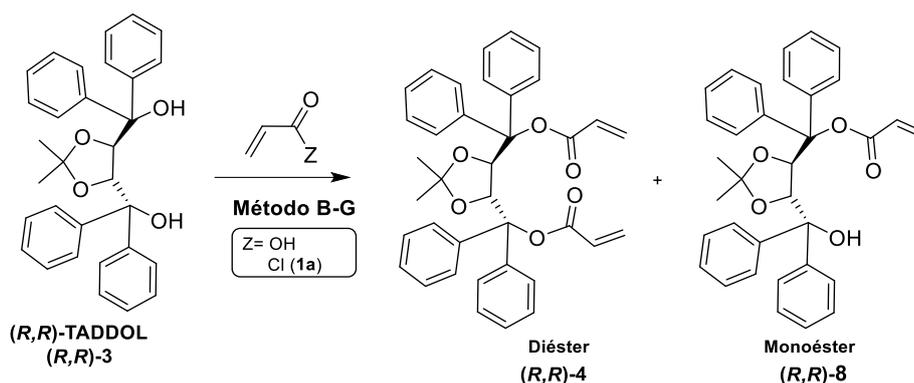
Posteriormente, se llevó a cabo la reacción entre *(R,R)*-TADDOL (**(R,R)-3**) y diferentes cloruros de ácido (**1a-d**) en presencia de *n*-butillitio (BuLi) generado en éter etílico anhidro a -10 °C de acuerdo al procedimiento (Método A) ya reportado por nuestro grupo de investigación.² De esta manera, se obtuvieron los diferentes diésteres insaturados enantioméricamente puros **(R,R)-4 a (R,R)-7** de forma exclusiva, con rendimientos globales de buenos a muy buenos, como se puede ver en el **Esquema 3.1**. Para su purificación se utilizó cromatografía en columna de silica gel 60.

Si bien se han informado muchos procedimientos para la preparación de ésteres, es persistente la necesidad de obtenerlos por métodos simples, eficientes y amigables con el medio ambiente. Por lo tanto, continuando con dicho estudio, se planteó la búsqueda de un método alternativo de síntesis que permita evitar el uso de *n*-BuLi, que, aunque es comercialmente disponible, no resulta económicamente accesible por los aranceles y restricciones del envío marítimo. Si bien puede ser sintetizado en forma sencilla, al tiempo que esto insume se agrega la desventaja de ser un reactivo inestable. Asimismo, para llevar a cabo las esterificaciones por estos métodos se requiere de cloruros de ácido, los cuales no son amigables con el medio ambiente e implican un paso extra de síntesis ya que, en general, no son comercialmente asequibles.

En primer lugar se estudió la síntesis del diacrilato de TADDOL (**(R,R)-4**) como compuesto modelo para analizar los distintos métodos a emplear. Se intentó llevar a cabo las esterificaciones de **(R,R)-3** con cloruro de acrilóilo en presencia de bases como NaH (Métodos B y C), LHMS (Litio HexaMetilDiSilazida, [(Me)₃Si]₂NLi, Método D) y también en presencia de magnesio metálico (Métodos E y F). Asimismo, se analizó la posibilidad de llevar a cabo la esterificación de TADDOL sin emplear cloruro de ácido, tratándolo con ácido acrílico en presencia de anhídrido trifluoroacético y cantidades catalíticas de ácido fosfórico (Método G), tomando como referencia los trabajos de Montiel-Smith y colaboradores.³ En el **Esquema 3.2** se indican las estructuras de los productos esperados y en la **Tabla 3.1** se resumen los resultados obtenidos.

² Gerbino, D. C.; Mandolesi, S. D.; Koll, L. C.; Podestá, J. C. *Synthesis*, **2005**, 15, 2491-2496.

³ Montiel-Smith, S.; Meza-Reyes, S.; Viñas-Bravo, O.; Fernández-Herrera, M. A.; Martínez-Pascual, R.; Sandoval-Ramírez, J.; Fuente, A.; Reyes, M.; Ruiz, J. A. *ARKIVOC* **2005** (vi), 127-135.



Esquema 3.2. Esterificación de TADDOL con ácido acrílico ó cloruro de acrilóilo mediante los Métodos B-G

Tabla 3.1. Esterificación de TADDOL con ácido acrílico ó cloruro de acrilóilo. Métodos B-G.

Entrada	Método (Z) ^a	Condiciones	Temp.	Tiempo	Producto (R,R)-4 % Rend. ^b	Producto (R,R)-8 % Rend. ^b	Producto (R,R)-9 % Rend. ^c
1	B (Cl)	NaH/THF	T.A.	12hs	-	48	-
2	C (Cl)	NaH/18-corona-6/THF	T.A.	12hs	-	51	-
3	D (Cl)	[(Me) ₃ Si] ₂ LiN (LHMDS)/THF	Reflujo	12hs	-	90	-
4	E (Cl)	Mg ⁰ /Tolueno	Reflujo	36hs	15	79	-
5	F (Cl)	Mg ⁰ /Tolueno, Sonicador, 12hs	30°C	12hs	-	-	-
6	G (OH)	TFAA/ H ₃ PO ₄	50°C	10 min.	-	-	93

^a Métodos B-F Z= Cl; Método G, Z=OH; ^b Rendimiento de producto aislado por cromatografía; ^c Rendimiento de producto aislado mediante recristalización.

Como se puede observar, la reacción entre (R,R) -TADDOL ((R,R) -3) e NaH, en THF a temperatura ambiente (Método B) da lugar únicamente a la formación del producto de monoesterificación. Teniendo en cuenta que si la base puede abstraer el protón del segundo grupo hidroxilo, podría establecerse coordinación entre el catión Na y el alcóxido junto con el grupo carboxilo del monoéster generado en la esterificación inicial (**Figura 3.1**), repetimos la reacción con el agregado de 18-corona-6 (Método C). Este éter corona debería solvatar al ion Na⁺ y así dejar libre al grupo alcóxido para una segunda esterificación. La experiencia resultó desfavorable, obteniéndose el mismo resultado que en el Método B.

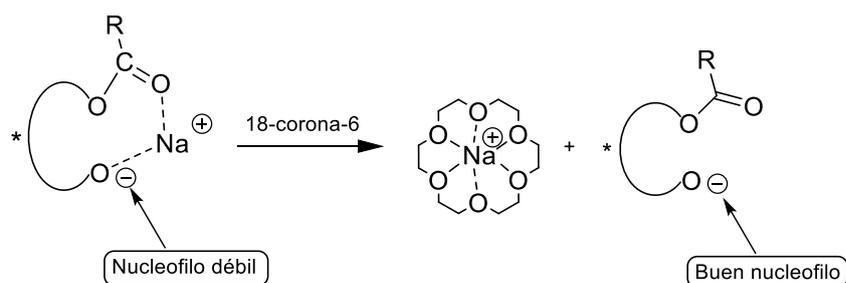


Figura 3.1

Ante estos resultados, se consideró que tal vez la imposibilidad de generar el diéster provocada por coordinación intramolecular con Na^+ , podría superarse cambiando el catión por Li^+ (como en el Método A, con *n*-BuLi), el que siendo de menor tamaño debería tener menor capacidad de coordinación. Es así que se repitió la reacción de (***R,R***)-**3** con cloruro de acrilóilo y bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS, Método D, **Tabla 3.1**, entrada 3). Esta base se utiliza a menudo en química orgánica como una base fuerte no nucleófila,⁴ con un $\text{pK}_a \sim 29.5$. También en este caso se obtuvo el monoéster y con mayor rendimiento. Esto podría deberse a su voluminosidad y a su menor fuerza como base, en relación al *n*-BuLi. Evidentemente, la hipótesis de coordinación intramolecular con el catión metálico es errónea ya que ninguna de estas bases es capaz de romper la coordinación intramolecular por puente H del TADDOL (**Figura 3.2**), que sí puede lograrse con *n*-BuLi.

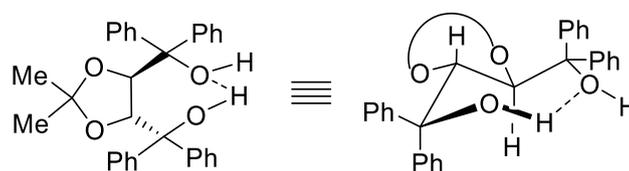


Figura 3.2

Finalmente, se estudió la esterificación de (***R,R***)-**3** con cloruro de acrilóilo en tolueno, en presencia de Mg metálico por calentamiento a reflujo ó por irradiación ultrasónica (Metodos E y F, **Tabla 3.1**, entradas 4 y 5) teniendo como antecedentes trabajos previos,⁵ y también el hecho de que alcoholes terciarios impedidos fueron esterificados de esta manera.⁶ Si bien con el Método E se obtiene el producto de diesterificación (***R,R***)-**4**, éste se encuentra en mezcla con el monoéster (***R,R***)-**8** y en menor proporción. Sin embargo, con el Método F no se observó formación de ningún producto bajo las condiciones utilizadas.

⁴ Wu, G.; Huang, M. *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2596–2616.

⁵ Gastaminza, A. E.; Ferracutti, N. N. *An. Asoc. Quim. Arg.* **1983**, *71*, 587-591.

⁶ Buehler, C. A.; Pearson, D. E. *Survey of Organic Synthesis*, Wiley-Interscience, **1970**, 801-830.

Como se puede observar, los resultados obtenidos no permitieron superar los logrados con *n*-BuLi. Para los Métodos B, C, y D, por tratarse de bases más débiles ⁷ sólo pudo lograrse la abstracción del protón más ácido del 1,4-diol terciario **(R,R)-3**, manteniendo el puente H intramolecular, lo que dio lugar a la formación del monoéster. Considerando que este último también puede mantener la unión por puente H entre el grupo carboxilo y el hidroxilo remanente, se hace necesario emplear una base mucho más fuerte que pueda romper esa coordinación y abstraer un protón para la segunda esterificación.

A fin de estudiar la posibilidad de llevar a cabo la esterificación de TADDOL evitando el empleo de cloruros de ácido, se probó la reacción de **(R,R)-3** con ácido acrílico y anhídrido trifluoroacético (TFAA) junto con cantidades catalíticas de ácido fosfórico, a 50°C (Método G, **Tabla 3.1**, entrada 6). Esta reacción no requiere atmósfera inerte y además tiene la ventaja de que ocurre en ausencia de solvente. El producto obtenido presentaba el mismo R_f que el producto esperado **(R,R)-4**, sin embargo, luego de aislarlo y purificarlo por recristalización en etanol, se determinó que se trataba de un nuevo compuesto. Analizando los espectros de ¹H-RMN y ¹³C-RMN, en principio se pensó que podría tratarse de los dioles (2*R*,3*R*)-1,4-dihidroxi-1,1,4,4-tetrafenilbutan-2,3-diil diacrilato (I) o (2*R*,3*R*)-2,3-dihidroxi-1,1,4,4-tetrafenilbutan-1,4-diil diacrilato (II), pero también que podía ser el compuesto (3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-diacrilato (**(R,R)-9**) (**Figura 3.3**). En primer lugar, las estructuras I-III se consideraron muy poco probables ya que implicarían la ruptura del anillo dioxolano del TADDOL, del cual se sabe que posee alta estabilidad termodinámica. Sin embargo, un análisis más minucioso a partir de un masas de alta resolución, nos permitió definir que el producto obtenido es el (3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-diacrilato (**(R,R)-9**).

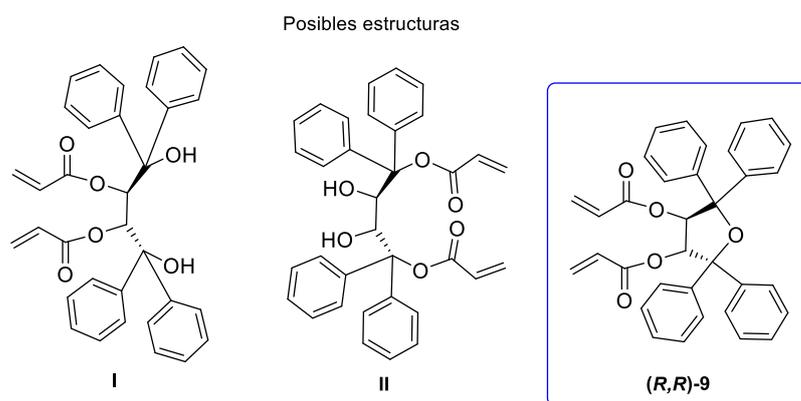
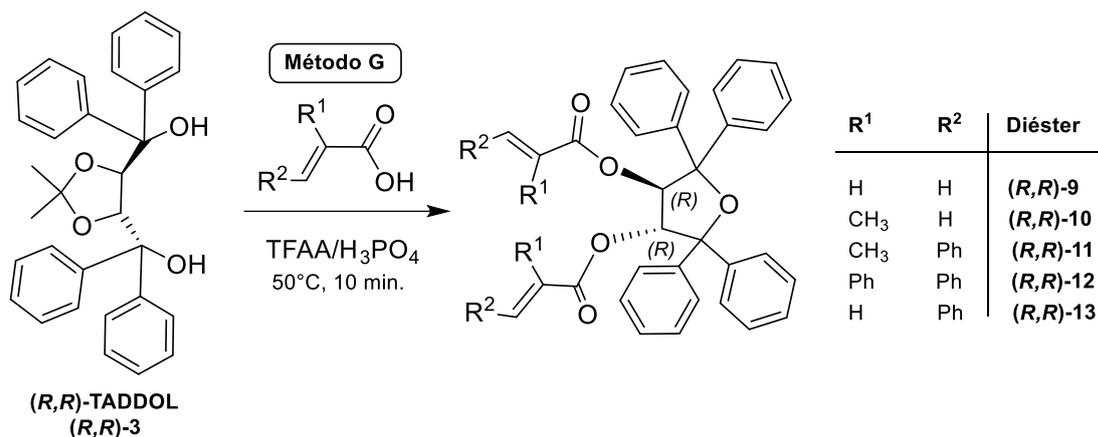


Figura 3.3

⁷ pKa, BuLi= 45; NaH= 37; LHMS= 29.5; TADDOL= 12.21.

La misma metodología se empleó para la esterificación de los ácidos acrílicos α,β -sustituídos, obteniéndose los correspondientes derivados **(R,R)-10 a (R,R)-13**, que junto con el producto **(R,R)-9** se muestran en la **Tabla 3.2** y el **Esquema 3.3**. Cabe aclarar que estas esterificaciones pueden también llevarse a cabo a temperatura ambiente, pero con mayor tiempo de reacción (del orden de 2-4 horas). Así, de manera “one pot” ocurre la apertura del acetal y la formación del diéster derivado del (3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diol (TTFOL, **II**, **Esquema 3.4**) en tan sólo diez minutos de reacción.



Esquema 3.3

Tabla 3.2. Esterificación de TADDOL con ácidos acrílicos sustituidos. Método G

Entrada	R ¹	R ²	Producto	Rend. % ^a	$[\alpha]_D^{25}$
1	H	H	(R,R)-9	93	-75,13 (c=0,010, CHCl ₃)
2	CH ₃	H	(R,R)-10	91	-114,88 (c=0,009, CHCl ₃)
3	CH ₃	Ph	(R,R)-11	89	-105.04 (c=0.011, CHCl ₃)
4	Ph	Ph	(R,R)-12	85	-99.53 (c=0.011, CHCl ₃)
5	H	Ph	(R,R)-13	93	+38.06 (c=0.010, CHCl ₃)

^a rendimiento de producto aislado luego de recristalizar con etanol.

La estructura del dimetacrilato de TTFOL (**(R,R)-10**) se confirmó mediante Espectroscopia de Masas de Alta Resolución (HRMS) y Rayos X. El esqueleto de la molécula se representa en la **Figura 3.4** con las disposiciones atómicas en elipsoide y sus etiquetas. El anillo de cinco miembros de furanosa (O5/C9/C6/C7/C11) adopta una conformación retorcida en los átomos C6-C7 como se indica según los parámetros de

Cremer y Pople: Q2 es 0,373 (2) Å y ϕ 2 es 275.7 (4)°.⁸ La distancia de enlace C9-O5 [1.446 (3) Å] coincide de manera satisfactoria con los enlaces similares en compuestos relacionados. El ángulo de torsión O4-C7-C6-O3, en **(R,R)-10**, es -166,82 (16)°. Todos los parámetros estructurales relevantes (distancias y ángulos de enlace) son los esperados y en concordancia con otras moléculas orgánicas.⁹

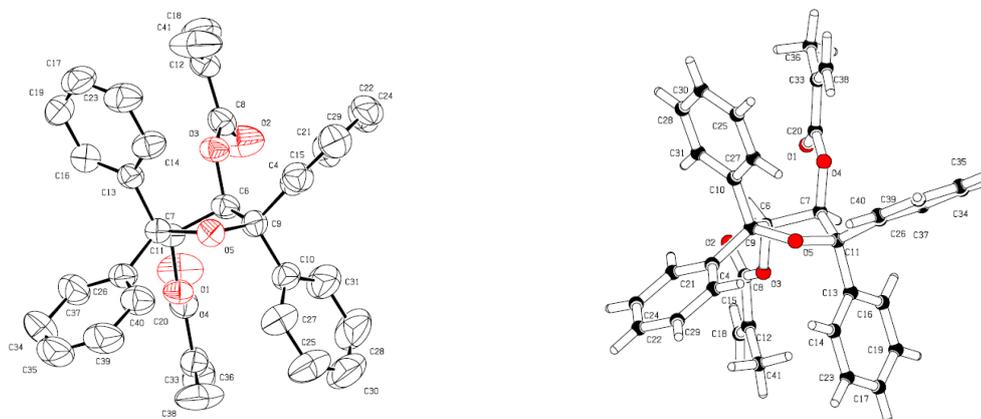


Figura 3.4. Representación ORTEP del compuesto **(R,R)-10**.

En el cristal de **(R,R)-10**, las moléculas están vinculadas por los contactos intermoleculares C-H...O=C y por interacciones intramoleculares C-H... π , formando una red supramolecular (**Figura 3.5**). El grupo carbonilo presenta una interacción intermolecular C24-H24..O1 [código de simetría: -1/2+x, 1/2-y, 1-z] con una distancia de 2,58 Å y un ángulo de 121.0°. Estas interacciones moleculares constituyen cadenas con un patrón descriptor gráfico C(10). La red se ve reforzada por interacciones intramoleculares C-H... π . El H41C está orientado hacia la cara de un anillo aromático. La distancia C41-H41C...Cg es de 2,66 Å y el ángulo de 174°. Cg es el centro de gravedad del anillo C13/C14/C16/C17/C19/C23, **Figura 3.5** (CCDC N°1058797).

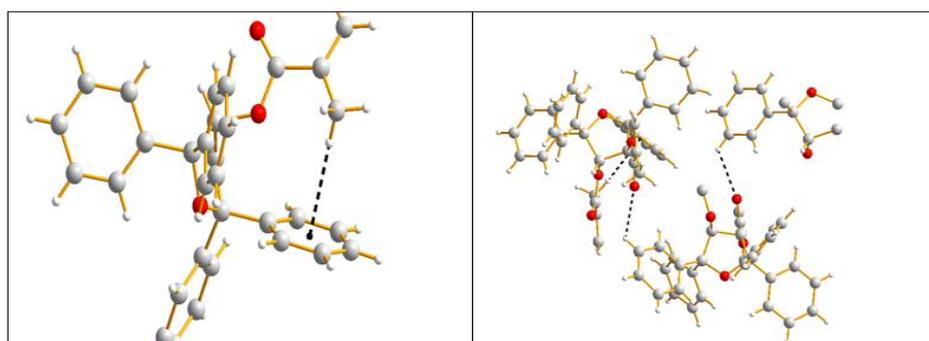
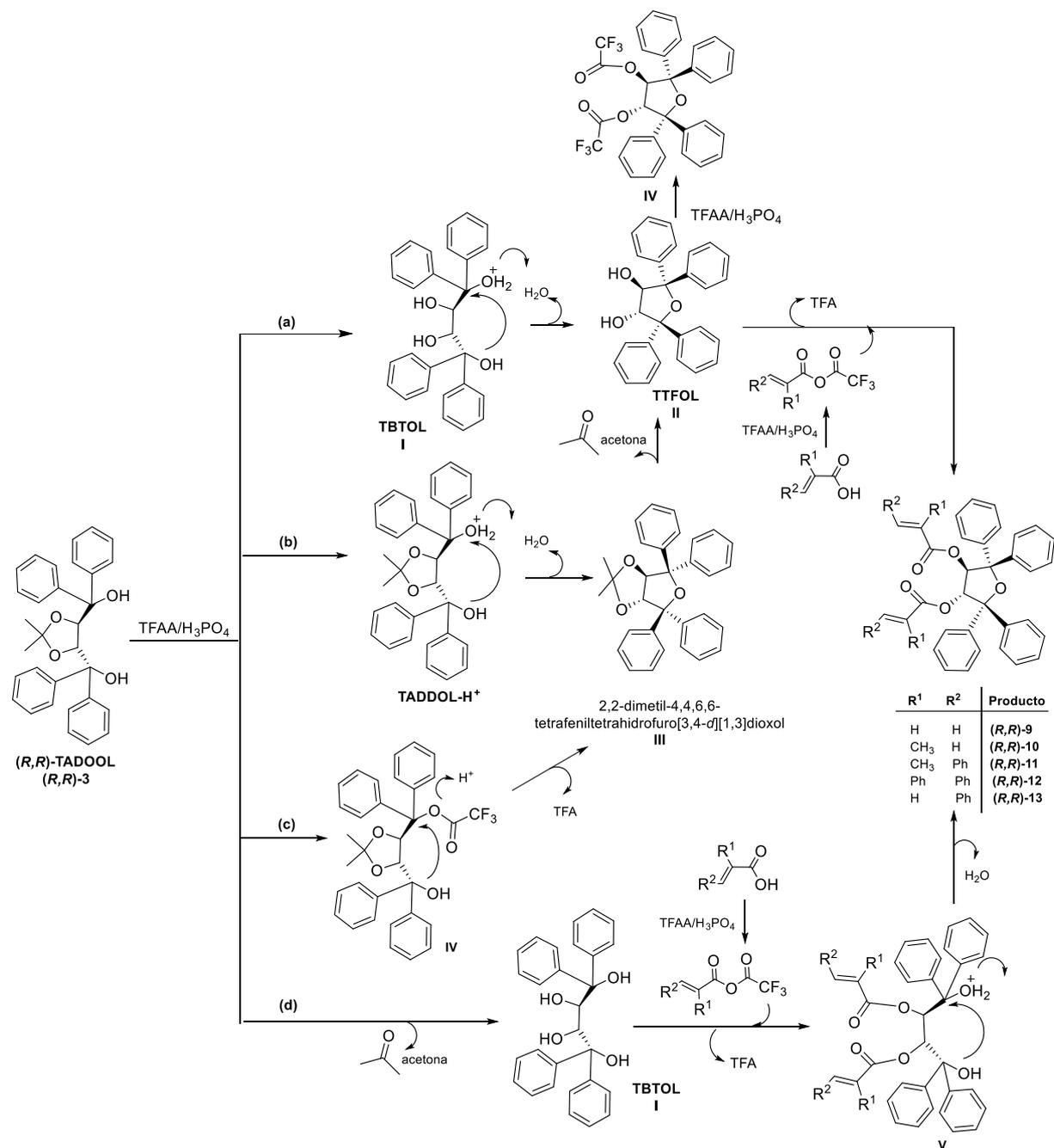


Figura 3.5. Interacciones intra- e intermoleculares.

⁸ Cremer, D.; Pople, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 1354-1358.

⁹ Allen, F. H.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; , R. *International Tables for Crystallography*, **2006**, Vol. C, ch. 9.5, 790-811.

En vista de los resultados obtenidos, se planteó un mecanismo de reacción probable. En el **Esquema 3.4** se muestran cuatro vías (a-d) que podrían conducir a los productos **(R,R)-9** a **(R,R)-13** obtenidos.



Esquema 3.4

Las vías **(a)** y **(d)** las consideramos poco factibles dada la extraordinaria estabilidad del anillo dioxolano del TADDOL,¹⁰ quedando las vías **(b)** o **(c)** como las más probables. Como se observa, éstas comparten el biciclo-*trans*-[3.3.0] intermediario **III**, el

¹⁰ Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92-138.

cual presenta una alta tensión torsional que, de acuerdo al análisis sobre un compuesto similar realizado por Waser y colaboradores en 2010,¹¹ permitiría la pérdida del acetal y, por consiguiente, su posterior esterificación. El grupo de Waser, en su estudio acerca de la síntesis de una disulfonamida a partir del bistioacetato de TADDOL, logró detectar la presencia de un biciclo análogo (dioxolano-tiofeno) monitoreando la reacción mediante el uso de Espectrometría de Masas de Alta Resolución con Ionización por Electro spray (ESI-HRMS) a 0°C. Observaron que dicho intermediario era apenas detectable a temperatura ambiente, lo que justifica su elevada inestabilidad en las condiciones de reacción.

En la **Figura 3.6** se puede ver que al comparar las energías mínimas mediante cálculos de mecánica molecular utilizando el programa **MMFF94** (Merck Molecular Force Field 94), el (*R,R*)-TADDOL (**(*R,R*)-3**), el (*R,R*)-TTFOL [(*3R,4R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diol, **II**] y el intermediario bicíclico **III**, no presentan grandes diferencias. En cambio, al reemplazar los sustituyentes fenilo por H- para generar derivados con menor energía, vemos que estas diferencias son más marcadas, siendo el intermediario **III'** significativamente más inestable. Este resultado se debe a la contribución de cada uno de los componentes, especialmente la distancia del enlace C-C y los ángulos de flexión y torsión. El enlace C-C entre los átomos cabeza de puente del dioxolano es relativamente más corto en los biciclos. Respecto a los ángulos diedros, ya sea de los enlaces C-C-C-C (**II** y **II'**) como de la unión O-C-C-O (**(*R,R*)-3** y **(*R,R*)-3'**), éstos son significativamente menores que para los compuestos **III** y **III'**, lo que indica una importante torsión para estos derivados. Al comparar además los ángulos de enlace exocíclicos, vemos que son mayores para las estructuras bicíclicas, lo que contribuye a su inestabilidad. Estos datos para el (*R,R*)-TADDOL coinciden con los obtenidos de su estructura de Rayos X.¹²

¹¹ Waser, M.; Haunschmidt, M.; Himmelsbach, M. *Monatsh Chem.* **2010**, *141*, 1347-1351.

¹² Beck, A. K.; Bastani, B.; Plattner, D. A.; Petter, W.; Seebach, D.; Braunschweiger, H.; Gysi, P.; Vecchia, L. *Chimia*, **1991**, *45*, 238-244.

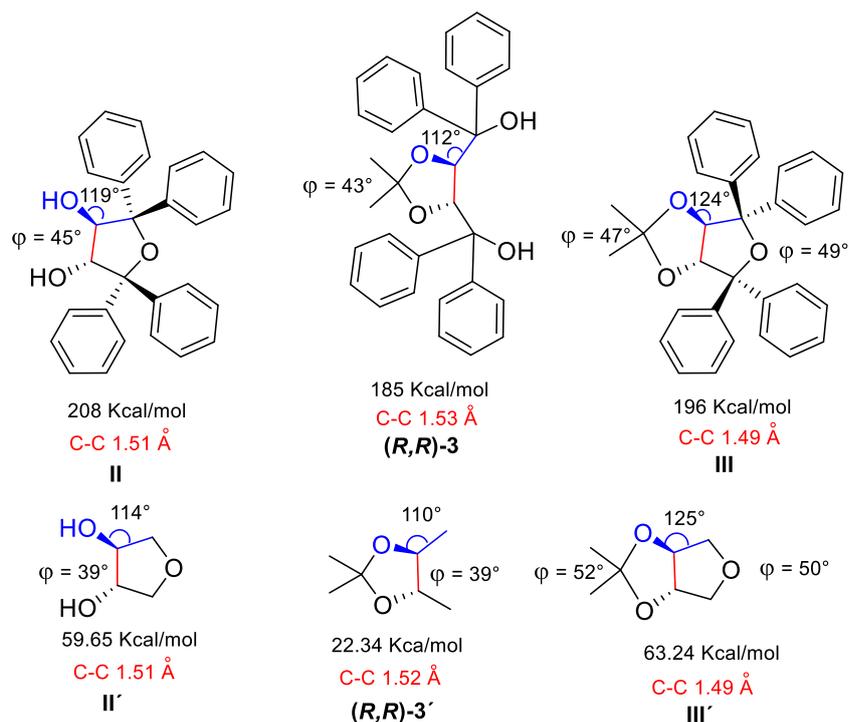


Figura 3.6

En la **Figura 3.7** se muestra la estructura 3D de ambos derivados donde pueden observarse los ángulos diedros y la elevada torsión.

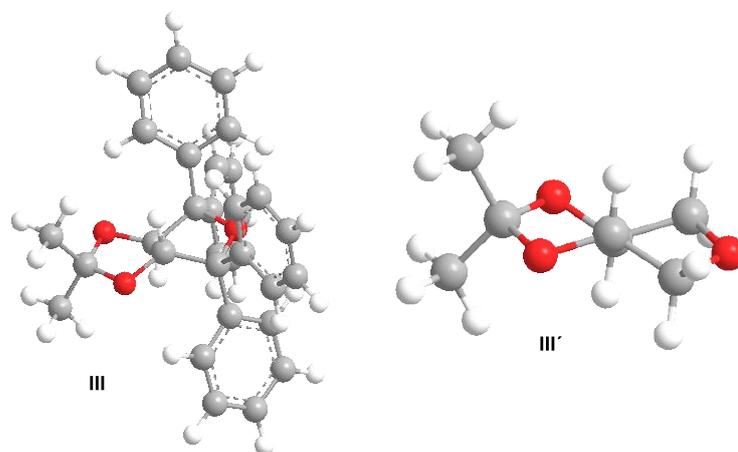
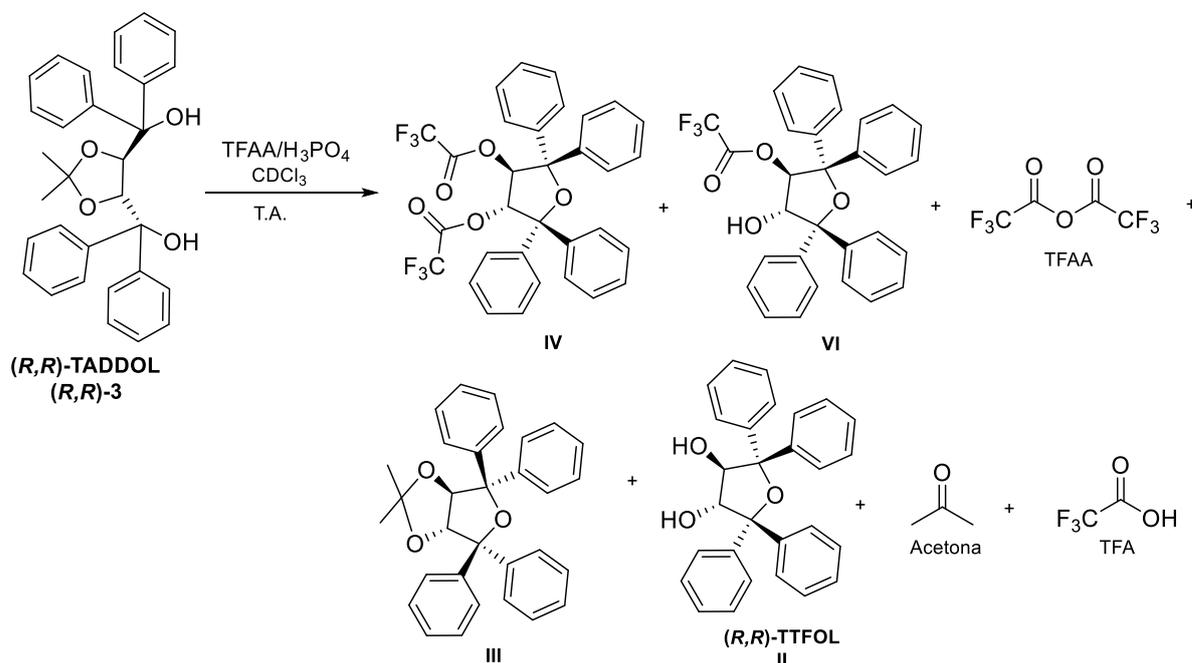


Figura 3.7

Para tratar de confirmar estos resultados, se realizó un análisis del progreso de la reacción mediante una serie de determinaciones por RMN dinámica (^{13}C -RMN). Para ello se cargó el tubo de RMN con una mezcla de (*R,R*)-TADDOL, TFAA y H_3PO_4 en CDCl_3 y se lo introdujo en la sonda del equipo. En el **Esquema 3.5** se representan todos los compuestos factibles de encontrar en esa mezcla de reacción. La desaparición del

TADDOL fue detectada casi inmediatamente de comenzada la reacción, la cual se estaba llevando a cabo a temperatura ambiente, a fin de que transcurra de forma más lenta.



Esquema 3.5

En la **Figura 3.8** se observa el ¹³C-RMN del bruto de reacción a los pocos minutos, y, como puede apreciarse, la señal de 109-110 ppm correspondiente al carbono cuaternario del acetal ha desaparecido y se aprecian las señales correspondientes a la acetona generada por apertura del dioxolano. También se observan señales características del grupo -CF₃ (113 ppm) y del -C=O propios al ácido trifluoroacético (TFA) generado en la reacción así como del reactivo TFAA (161 y 150 ppm respectivamente). Pero estas últimas señales también podrían corresponder tanto al diéster **(3R,4R)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahydrofuran-3,4-bistrifluoroacetato (IV)** como al monoéster **(3R,4R)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahydrofuran-3-hidroxi-4-trifluoroacetato (VI)**, aunque no son claramente apreciables las respectivas señales de los C *ipso*. Las señales a 77 y 84 ppm corresponden a los carbonos del tetrahydrofurano sustituido, que podrían atribuirse a **IV**, **VI** y también al **(R,R)-TTFOL (II)**.

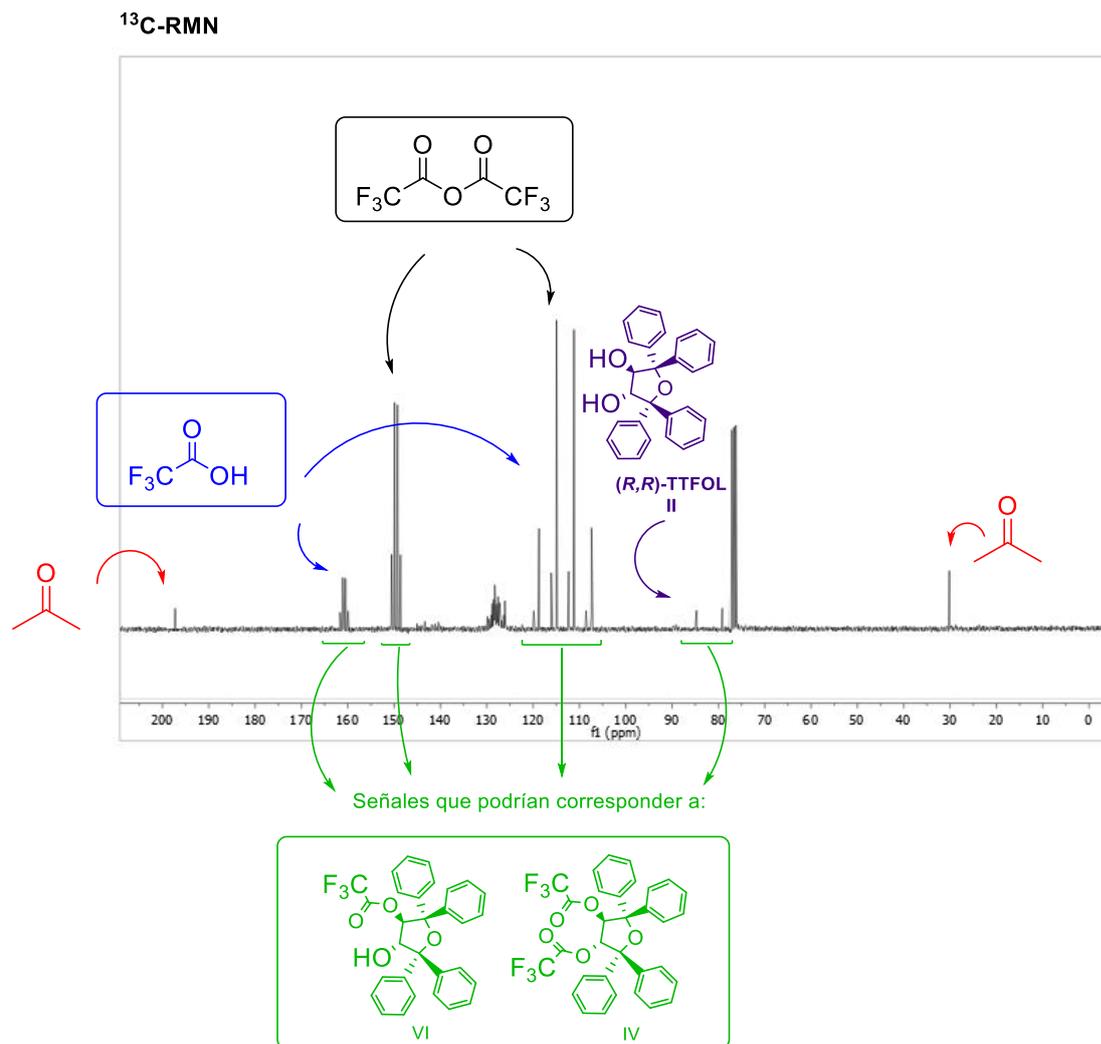


Figura 3.8

Finalizado el experimento de ¹³C-RMN dinámico, a fin de poder visualizar mejor las señales, se eliminaron los compuestos volátiles¹³ de la mezcla de reacción y se retomó en CDCl₃ para analizarla nuevamente por ¹³C- y ¹⁹F-RMN. En la **Figura 3.9** se observa en el espectro de ¹³C-RMN, la confirmación de la desaparición de TADDOL por la ausencia de la señal en 27.5 ppm del grupo metilo y en 109-110 ppm correspondiente al carbono cuaternario, ambos del acetal, y la presencia de señales correspondientes a los grupos –CF₃, –C=O y a carbonos aromáticos entre 120 y 150 ppm.

¹³ Punto de ebullición: TFAA: 39.5-40°C; TFA: 72.4°C; acetona: 56.0-56.5°C.

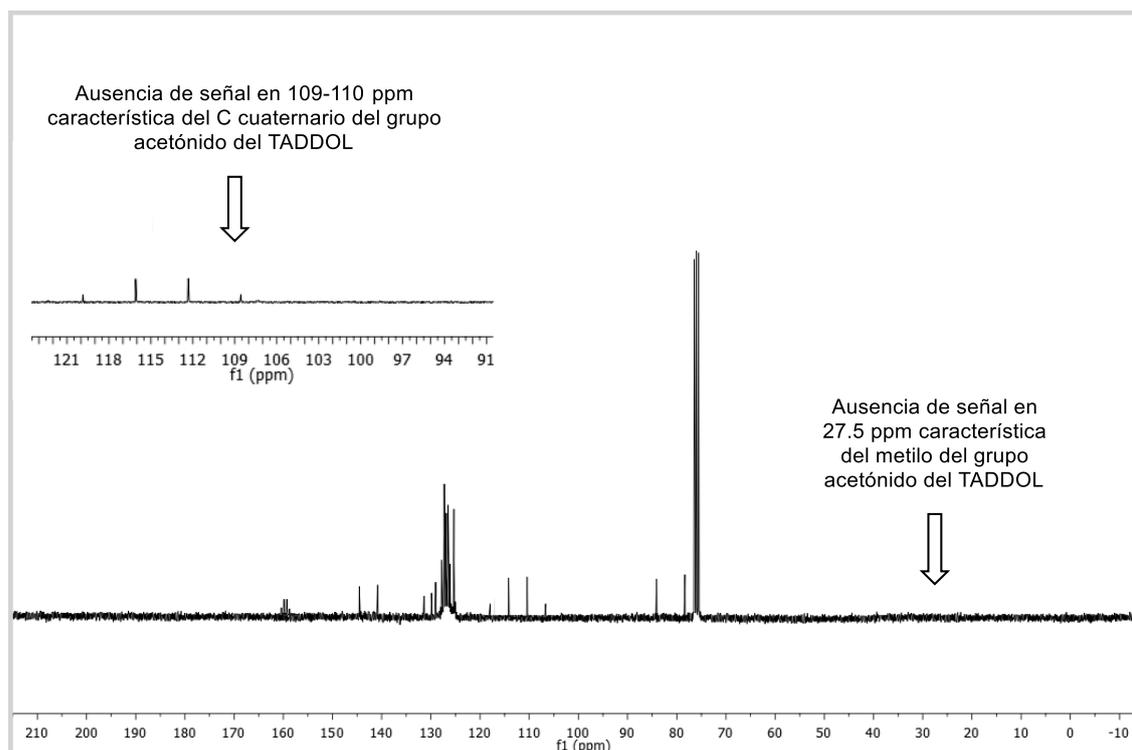


Figura 3.9

En la **Figura 3.10** se muestra el espectro de ^{19}F -RMN, donde se observa que están ausentes las señales a -76.03 ppm y -75.48 ppm correspondientes al TFAA y TFA, respectivamente y se encuentran dos señales a -75.06 ppm y -75.66 ppm, que se atribuyen a los derivados mono y bis trifluoroacetilados (se incluye en la misma figura el ^{19}F -RMN de una mezcla del reactivo TFAA y TFA). En el ^1H -RMN de la misma muestra se detectan señales que permiten confirmar la existencia de dichas estructuras. En la **Figura 3.11** se muestra ampliada la zona del espectro correspondiente a las señales de los H del anillo furano de ambos compuestos y del (*R,R*)-TTFOL. De todo este análisis se podría asumir que, a pesar de que no pudo aislarse, el (*R,R*)-TTFOL debe generarse efectivamente en la mezcla de reacción.

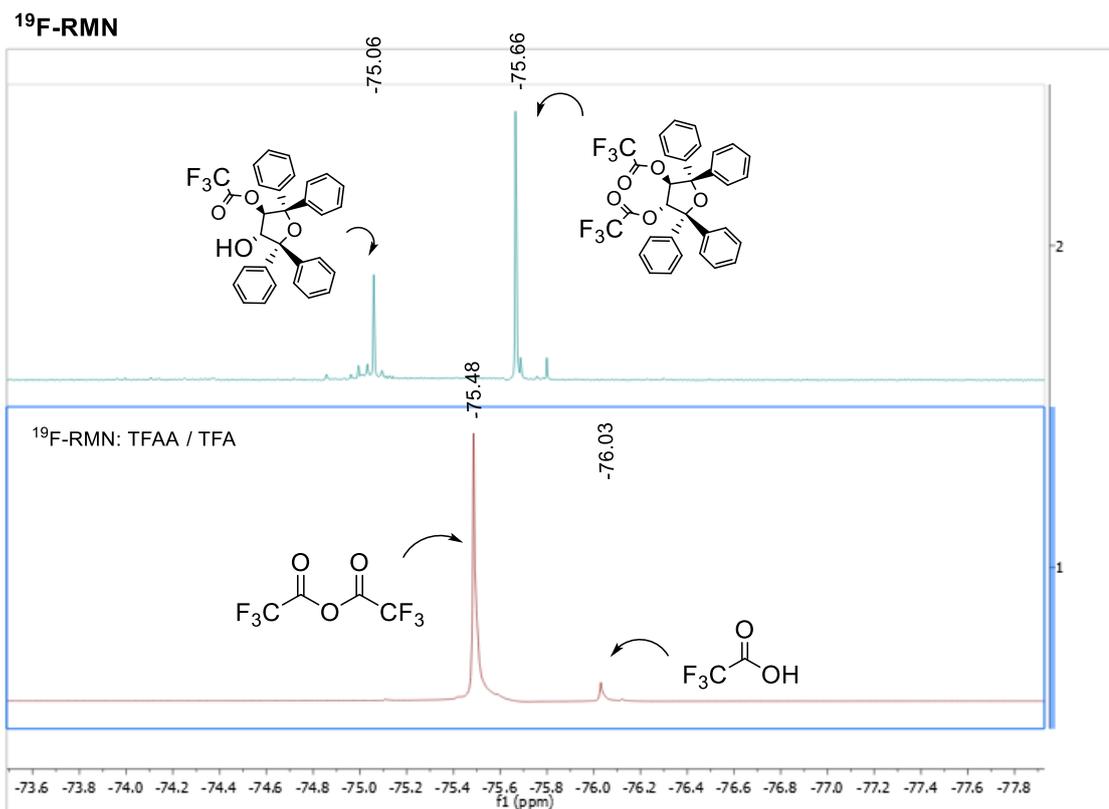


Figura 3.10

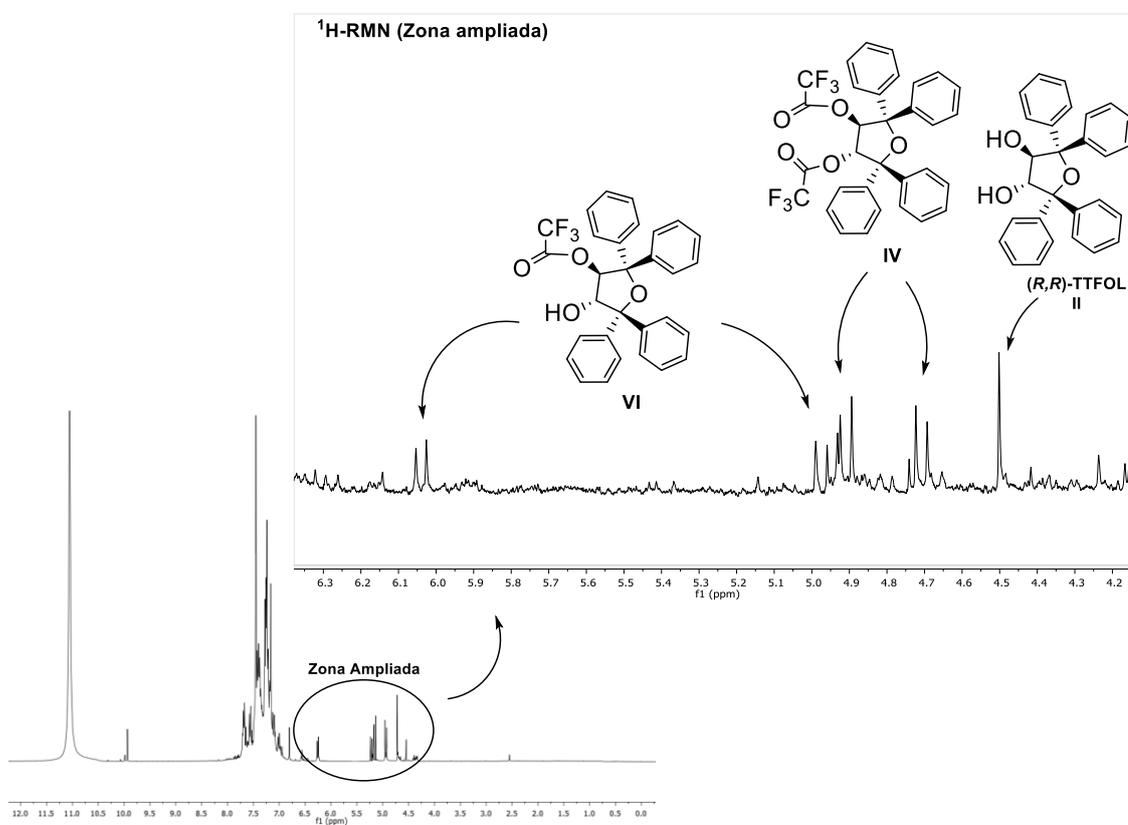
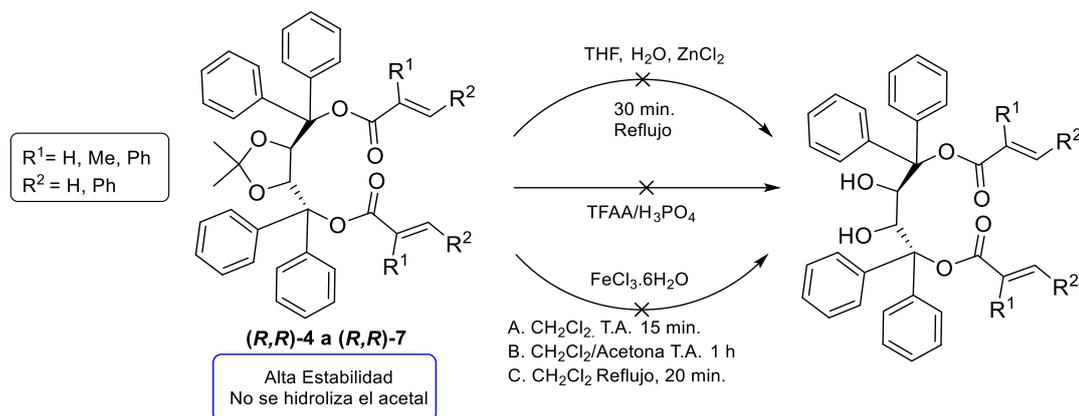


Figura 3.11

A continuación, se decidió evaluar la estabilidad de los diésteres de (*R,R*)-TADDOL previamente sintetizados. Como ya se mencionó en la introducción, el grupo acetónido del mismo es altamente estable, tolerando muchos tratamientos químicos. Si bien existen procedimientos mediante los cuales un grupo acetal puede sufrir reacciones de apertura,¹⁴ al tratar de reproducir estas técnicas con los diésteres (*R,R*)-4 a (*R,R*)-7 de TADDOL los resultados no fueron exitosos. Asimismo, en la reacción con TFAA / H₃PO₄ se vio que no hubo cambios (**Esquema 3.6**).

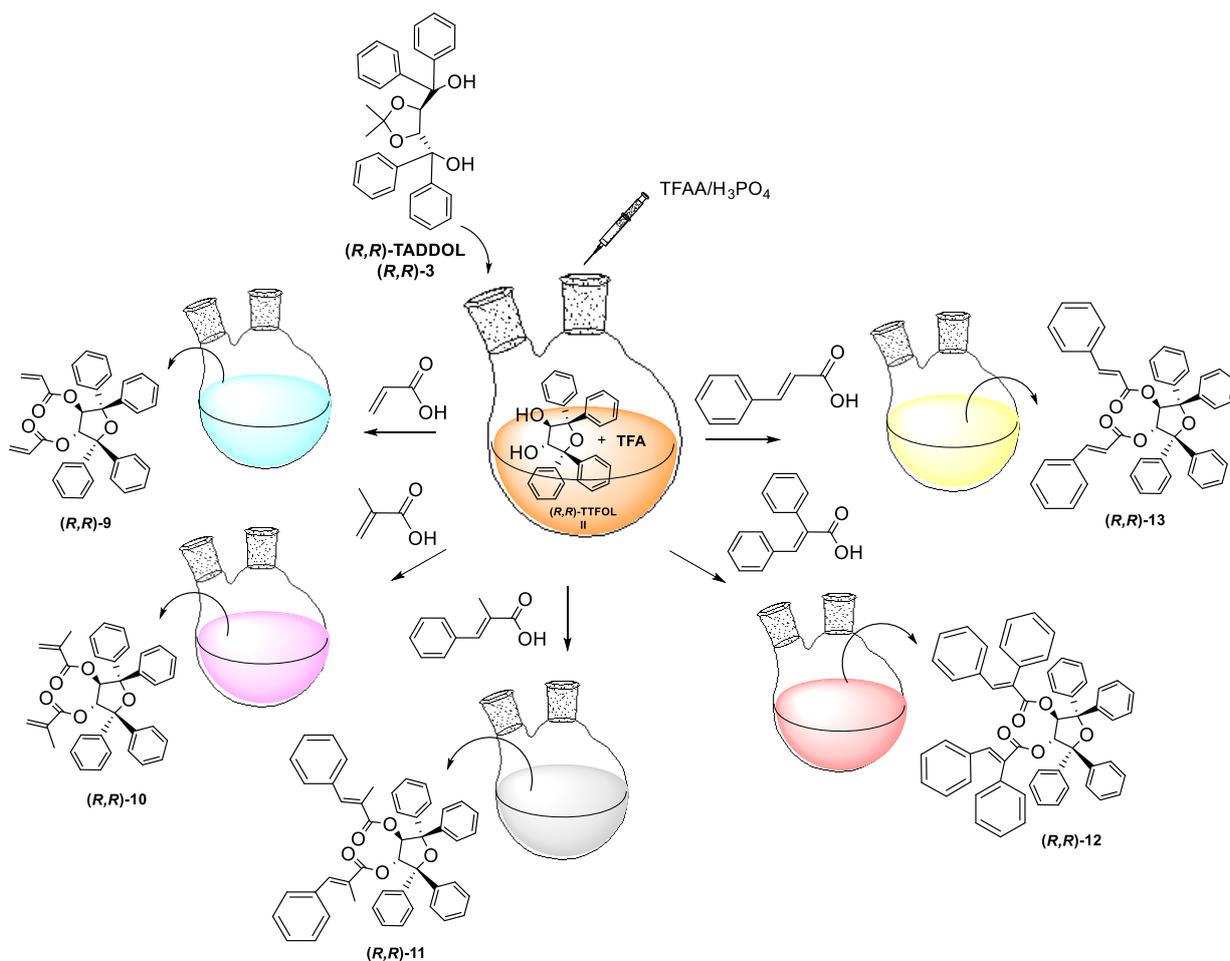


Esquema 3.6

De estos resultados, es posible asumir que a pesar de no haberse podido aislar o detectar el intermediario bicíclico propuesto, el estudio realizado permitió una aproximación hacia el mecanismo de reacción probable. De acuerdo a reportes previos, los cálculos de mecánica molecular y el análisis por RMN dinámico, se podría afirmar que, de las vías (**b**) o (**c**) planteadas en el **Esquema 3.4**, y dada la alta estabilidad del TADDOL en medio ácido, la más probable sería la (**c**). Cabe señalar que en el análisis de ¹H-RMN, que proviene del estudio dinámico, no se detectó la presencia de agua, liberada en la vía (**b**). El aspecto más interesante de esta reacción es que la apertura del diacetónido acompañado de reorganización estructural permite, de manera “one pot”, llegar a nuevos diésteres enantioméricamente puros derivados del (*3R,4R*)-TTFOL, [(2,2,5,5-tetrafeniltetrahydro-furan-3,4-diol)], otro importante diol con simetría C₂, que posee interesantes aplicaciones en síntesis orgánica estereoselectiva (**Esquema 3.7**).¹⁵

¹⁴ (a) Sen, E. S.; Roach, S. L.; Boggs, J. K.; Ewing, G. J.; Magrath, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6684-6686; (b) Prasad, K. R.; Chandrakumar, A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 1897- 1900; (c) Ou, L. G.; Bai, D. L. *Chin. Chem. Lett.*, **2000**, *11*, 95-96.

¹⁵ (a) Seebach, D.; Beck, A. K.; Hayakawa, M.; Jaeschke, G.; Kuhnle, F. N. M.; Nageli, L.; Pinkerton, A. B.; Rehiner, P. B.; Duthaler, R. O.; Rothe, P. M.; Weigand, W.; Wunsch, R.; Dick, S.; Nesper, R.; Worle, M.; Gramlich, V. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1997**, *134*, 315-331; (b) Hu, X.; Shan, Z.; Peng, X.; Li, Z. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 2474-2478.



Esquema 3.7

La metodología utilizada permitió obtener los diésteres **(R,R)-9** a **(R,R)-13** con excelentes rendimientos en cortos tiempos de reacción, a 50°C y sin necesidad de atmósfera inerte, a partir de **(R,R)-TADDOL** y de los ácidos insaturados correspondientes. La misma posee bajo impacto ambiental y procede en condiciones suaves de reacción. Además, el TFA formado como subproducto posee ventajas especiales sobre la mayoría de los ácidos minerales, porque al tener bajo punto de ebullición puede ser eliminado completamente luego de finalizada la reacción. Asimismo, no se observó la formación de los ésteres mixtos **VI** y **VII** (**Figura 3.12**), que es un inconveniente en la metodología empleada por Yamahuchi-Santa Lucia.¹⁶

¹⁶ (a) Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 1989-1993; (b) Dhimitruka, I.; SantaLucia Jr. J., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 47-50.

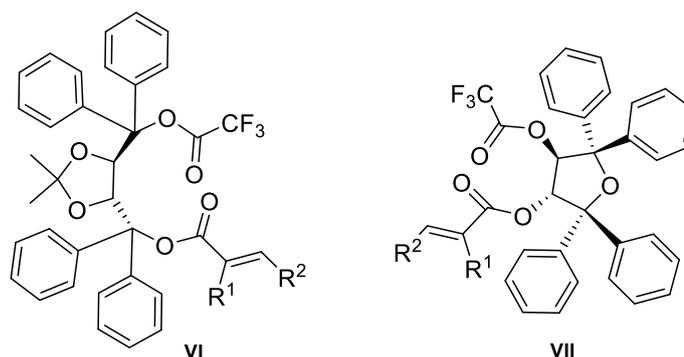


Figura 3.12

De todo lo anterior se deduce claramente que la ruta sintética desarrollada resulta atractiva para la generación de derivados del tetrahidrofuran-3,4-diol, los cuales, como dijimos, tienen importancia en síntesis estereoselectiva, por ejemplo en epoxidaciones¹⁷ e hidrogenaciones asimétricas.¹⁸ También, los derivados oxigenados de tetrahidrofurano no sólo son sintones quirales útiles en la síntesis enantioselectiva sino que a menudo se encuentran presentes en compuestos fisiológicamente activos (**Figura 3.13**).¹⁹

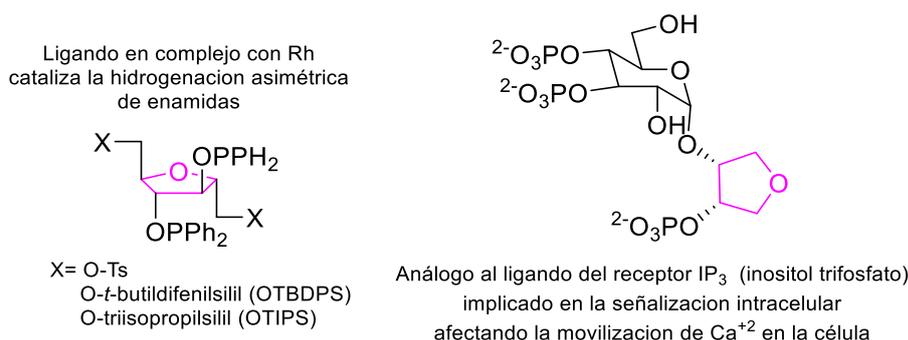


Figura 3.13

Los resultados de estos estudios se encuentran reportados en un trabajo enviado para su publicación.

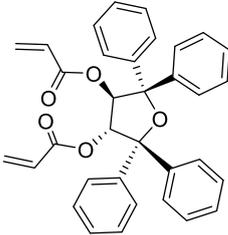
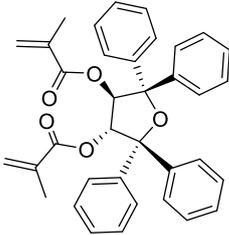
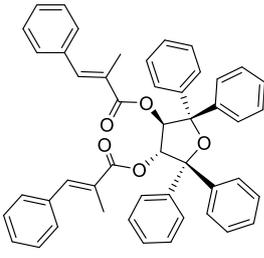
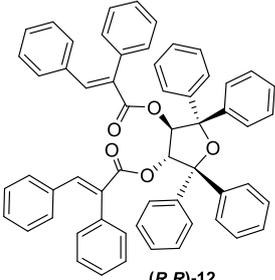
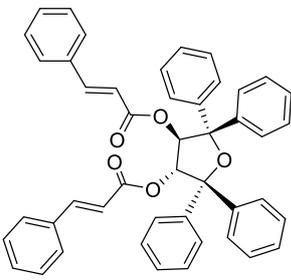
En la **Tabla 3.3**. se resumen las características espectroscópicas de ¹H- y ¹³C-RMN de los nuevos compuestos (**R,R**)-**9** a (**R,R**)-**13** obtenidos.

¹⁷ Bell, D.; Miller, D.; Attrill, R. P. WO 9403271, **1994**.

¹⁸ Terfort, A. *Synthesis*, **1992**, 6, 951–953.

¹⁹ (a) Recuero, V.; Brieva, R.; Gotor, V. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 1684–1688; (b) Wang, W.; Jin, H.; Fuselli, N.; Mansour, T. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 2567–2572; (c) Tatani, K.; Shuto, S.; Ueno, Y.; Matsuda, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5065–5068; (d) Hwang, D. J.; Kim, S. N.; Choi, J. H.; Lee, Y. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 1429–1437.

Tabla 3.3. Características espectroscópicas de ^1H - y ^{13}C -RMN de los compuestos (*R,R*)-9 a (*R,R*)-13.

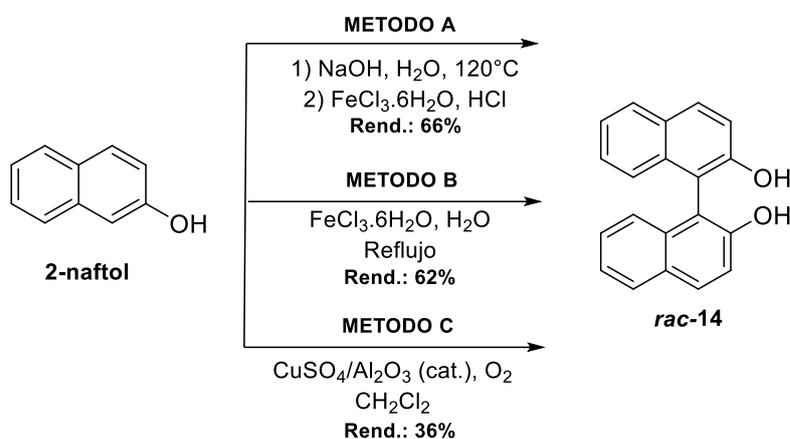
Compuesto	Desplazamientos químicos (δ , ppm) ^a
 <p style="text-align: center;">(<i>R,R</i>)-9</p>	<p>^1H-RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.37-5.66 (6H, m, 2 x CH_2 y 2 x CH), 6.35 (2H, s, 2 x CH), 6.98-7.18 (8H, m, H-Ar), 7.19-7.27 (8H, m, H-Ar), 7.57-7.63 (4H, m, H-Ar);</p> <p>^{13}C-NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 78.77, 89.90, 126.31, 126.79, 126.92, 127.11, 127.14, 127.60, 128.13, 131.93, 142.68, 144.63, 164.23.</p>
 <p style="text-align: center;">(<i>R,R</i>)-10</p>	<p>^1H-RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.25 (6H, s, 2 x CH_3), 5.13 (4H, dd, $^2J_{\text{H-H}} = 1.6$ Hz, 2 x CH_2), 6.42 (2H, s, 2 x CH), 6.94-7.16 (8H, m, H-Ar), 7.17-7.32 (8H, m, H-Ar), 7.60-7.67 (4H, m, H-Ar);</p> <p>^{13}C-RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 17.40, 79.29, 90.96, 126.24, 126.64, 126.67, 126.70, 126.90, 127.55, 128.11, 134.96, 142.79, 144.68, 165.63, 166.89.</p>
 <p style="text-align: center;">(<i>R,R</i>)-11</p>	<p>^1H-RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.43 (6H, s, 2 x CH_3), 6.57 (2H, s, 2 x CH), 6.67 (2H, s, 2 x CH), 6.88-7.49 (26H, m, H-Ar), 7.70-7.73 (4H, m, H-Ar);</p> <p>^{13}C-RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 13.33, 79.56, 91.63, 126.47, 126.69, 126.83, 127.04, 127.10, 127.61, 128.14, 128.29, 129.64, 135.65, 139.87, 142.93, 144.74, 166.89.</p>
 <p style="text-align: center;">(<i>R,R</i>)-12</p>	<p>^1H-RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.57-6.66 (6H, m, 2 x CH y H-Ar), 6.71 (2H, s, 2 x CH), 6.95-7.33 (32H, m, H-Ar), 7.69 (4H, m, H-Ar);</p> <p>^{13}C-RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 79.71, 90.50, 126.71, 128.28, 127.49, 127.71, 127.91, 128.16, 128.48, 128.97, 129.68, 130.64, 131.05, 134.39, 135.18, 141.13, 142.63, 144.45, 165.91.</p>
 <p style="text-align: center;">(<i>R,R</i>)-13</p>	<p>^1H-RMN (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.87 (2H, d, $^3J_{\text{H-H}} = 16.0$ Hz, 2 x CH), 6.51 (2H, s, 2 x CH), 6.67 (2H, d, $^3J_{\text{H-H}} = 16.0$ Hz, 2 x CH), 6.96-7.37 (26H, m, H-Ar), 7.65-7.70 (4H, m, H-Ar);</p> <p>^{13}C-RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 79.00, 90.29, 117.03, 126.45, 126.82, 127.02, 127.15, 127.65, 128.15, 128.75, 130.37, 134.16, 142.83, 144.90, 145.61, 164.83.</p>

^a En CDCl_3 ; desplazamientos químicos, δ en ppm con respecto a TMS; ⁿJ constantes de acoplamiento en Hz (entre paréntesis); multiplicidad (entre paréntesis): s = singulete, d = doblete, dd = doble doblete, m = multiplete.

3.2 Síntesis de ésteres saturados e insaturados derivados de BINOL

Debido a que muchos derivados binaftílicos con quiralidad axial se utilizan como ligandos o catalizadores quirales en síntesis estereoselectiva,²⁰ se intentó buscar una ruta sintética para la generación de diésteres derivados de BINOL partiendo de precursores comercialmente disponibles. Es importante tener en cuenta que lograr una síntesis adecuada para estos compuestos es de interés ya que los diésteres ópticamente puros derivados de BINOL tienen gran aplicación en diversos campos como la odontología²¹ o la síntesis diastereoselectiva de drogas antiinflamatorias.²²

En primer lugar, se llevó a cabo la síntesis de BINOL racémico (**rac-14**) por acoplamiento oxidativo del 2-naftol, a través de distintos métodos reportados previamente (**Esquema 3.8**).



Esquema 3.8

En general, estas reacciones no son procesos catalíticos y requieren cantidades del catión metálico superiores a las estequiométricas. Unas pocas excepciones son los acoplamientos que proceden catalíticamente como por ejemplo el uso de complejos Cu(II)-amina (1 mol%)²³ y sulfato de cobre(II) soportado en alúmina bajo condiciones aireadas.²⁴

²⁰ a) Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155–3211; (b) Kocovsky, P.; Vyskocil, S.; Smrcina, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213–3245; (c) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857–897; (d) Shibasaki, M.; Matsunaga, S. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 269–279; (e) Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405–2494.

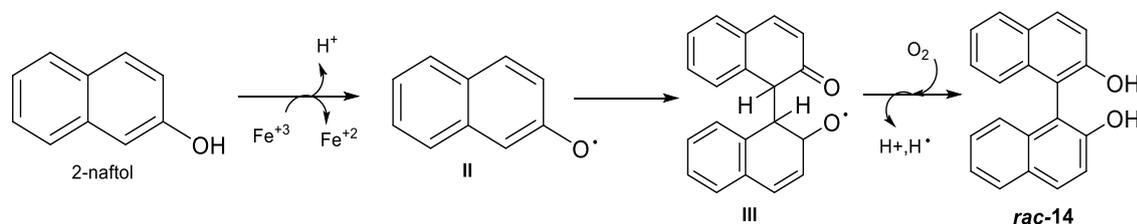
²¹ International Publication Number: WO 2010/027676 A2, Marzo de **2010**. PCT/US2009/054392.

²² Fujii, K.; Node, M.; Tanaka, F. *Tetrahedron Lett.* **31**, **1990**, 6553–6556.

²³ a) Hovorka, M.; Scigel, R.; Gunterova, J.; Tichy, M.; Zavada, J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9503–9516; b) Hovorka, M.; Zavada, J. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 9517–9530; c) Noji, M.; Nakajima, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7983–7984; d) Smrcina, M.; Lorenc, M.; Hanus, V.; Kocovsky, P. *Synlett* **1991**, 231–232.

²⁴ a) Sakamoto, T.; Yonehara, H.; Pac, C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3194–3199; b) Sakamoto, T.; Yonehara, H.; Pac, C. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6859–6861; c) Kantam, M. L.; Santhi, P. L. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 3075–3079.

La reacción entre β -naftol y $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en medio alcalino (Método A)²⁵ se produjo con un 66% de rendimiento, mientras que en medio acuoso, utilizando el mismo reactivo, se obtuvo **rac-14** con un 62% de rendimiento (Método B).²⁶ Respecto al Método C,²⁷ que utiliza 10% de CuSO_4 soportado sobre Al_2O_3 sintetizado previamente y en burbujeo de aire, dio lugar a **rac-14** pero en este caso con un 36% de rendimiento. En base a estos resultados, los Métodos A y B se eligieron para la generación del BINOL racémico. Uno de los mecanismos propuestos (**Esquema 3.9**) indica que la formación de una molécula de BINOL requiere un equivalente de Fe^{3+} . Esto sugiere que la especie radical **II**, resultante de la oxidación de 2-naftol por transferencia de un electrón al Fe^{3+} , se adiciona a otra molécula neutra de 2-naftol para formar una nueva unión C-C y generar el radical **III** que elimina H^+ y es luego oxidado por O_2 para liberar H^+ y recuperar así la aromaticidad.



Esquema 3.9

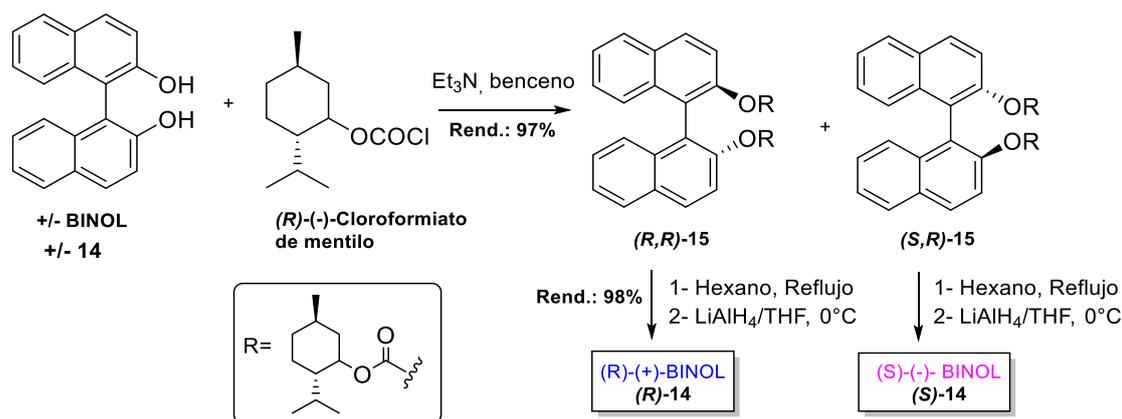
Respecto a la resolución del BINOL, se utilizó la metodología desarrollada por Fabri y colaboradores.²⁸ Este proceso tiene las ventajas de ser eficiente, práctico y económico. Se basa en la reacción de BINOL racémico con cloroformiato de (-)-mentilo junto con trietilamina como base, obteniéndose el par de diastereoisómeros (**R,R**)-**15** y (**S,R**)-**15** con un 97% de rendimiento, que se separan por recristalización en hexano. Por posterior reducción, se obtienen los enantiómeros puros (**R**)-**14** y (**S**)-**14** con un 98% de rendimiento (**Esquema 3.10**).

²⁵ Dewar, M. J. S.; Nakay, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7134-7135.

²⁶ Schanz, H.-J.; Linseis, M. A.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron Asymmetry*, **2003**, *14*, 2763-2769.

²⁷ Sakamoto, T.; Yonehara, H.; Pac, Ch. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6859-6861.

²⁸ Fabbri, D.; Delogu, G.; Lucchi, O.D.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6599-6601.



Esquema 3.10

Para llevar a cabo la síntesis de los diésteres derivados de BINOL, se tomaron como modelo de análisis los diésteres *rac-16* y *rac-17* (Esquema 3.11), derivados de los ácidos acético y benzoico respectivamente, por la simplicidad de su estructura y porque se utilizan precursores comercialmente disponibles. Se realizó este estudio sistemático con BINOL racémico, buscando el método más apropiado ya sea en costo, simplicidad y rendimiento para poder extenderlo luego a la obtención de derivados insaturados más complejos y enantioméricamente puros.

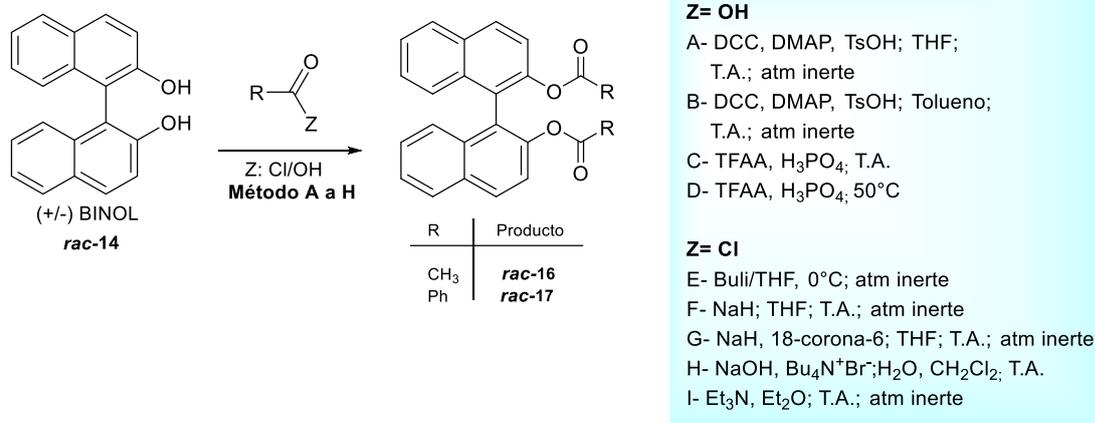
En primer lugar se analizó la esterificación de BINOL con ácidos carboxílicos siguiendo la técnica de Steglich,²⁹ en presencia de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) como agente deshidratante y 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP) como catalizador (Métodos A y B). Se optó por esta técnica ya que usualmente procede a temperatura ambiente, en condiciones suaves de reacción y se ha empleado sobre sustratos con varios grupos funcionales, sin verse afectada por el impedimento estérico.³⁰ En la optimización de las condiciones, en base a reportes previos³¹ y teniendo en cuenta la solubilidad de los compuestos, se probaron dos solventes de reacción como son el THF y el tolueno, siendo este último el más apropiado (Método B). Este método dio excelentes resultados para la síntesis de los diésteres estudiados y fue factible sólo cuando se lleva a cabo en presencia de cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico (TsOH). La separación del subproducto formado, *N,N'*-diciclohexilurea (DCU), fue llevada a cabo filtrando el crudo de reacción a través de un embudo Büchner con placa de vidrio sinterizado conteniendo dos capas de aproximadamente 1 cm de espesor cada una de sílica gel (inferior) y de celite (superior). En el Esquema 3.11 se observa la ruta sintética

²⁹ Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 522–524.

³⁰ Junko, Otera "Esterification: Methods, reactions and applications", **2003**, Wiley-VCH, verlag Gmbh and Co, KGaA, Weinheim, ISBN: 3- 527-30490-8.

³¹ Jiang, Y.; Kuang, Ch. *J. Chem. Sci.* **2009**, *121*, 1035-1040.

general junto con los métodos analizados y en la **Tabla 3.4** se resumen los resultados obtenidos.



Esquema 3.11

Tabla 3.4. Síntesis de los diésteres *rac-16* y *rac-17* bajo diferentes condiciones de reacción.

Entrada	Diéster	Agente acilante	Método	Condiciones	Tiempo (hs)	Rend. % ^a
1	<i>rac-16</i>	ácido acético	A	DCC, DMAP, TsOH, THF, T.A., atm inerte	1	90
2			B	DCC, DMAP, TsOH, Tolueno, T.A., atm inerte	1	92.5
3			C	TFAA, H ₃ PO ₄ , T.A.	0.40	58 ^b
4			D	TFAA, H ₃ PO ₄ , 50°C	0.25	98
5		cloruro de acetilo	E	BuLi /THF, atm inerte	12	59 ^c
6			F	NaH, THF, T.A., atm inerte	12	75 ^c
7			G	NaH, 18-corona-6, THF T.A., atm inerte	12	92
8			H	NaOH, Bu ₄ N ⁺ Br ⁻ , H ₂ O-CH ₂ Cl ₂ , T.A.	24	53 ^b
9			I	Et ₃ N, Et ₂ O, T.A. atm inerte	48	72 ^b

10	<i>rac-17</i>	ácido benzoico	A	DCC, DMAP, TsOH, THF, T.A., atm inerte	2	70 ^b
11			B	DCC, DMAP, TsOH, Tolueno, T.A., atm inerte	2	88
12			C	TFAA, H ₃ PO ₄ , T.A.	0.40	81 ^b
13			D	TFAA, H ₃ PO ₄ , 50°C	0.25	99
14		cloruro de benzoilo	E	BuLi /THF, atm inerte	12	64 ^c
15			F	NaH, THF, T.A., atm inerte	12	83 ^b
16			G	NaH, 18-corona-6, THF T.A., atm inerte	8	94
17			H	NaOH, Bu ₄ N ⁺ Br ⁻ , H ₂ O-CH ₂ Cl ₂ , T.A.	12	92
18			I	Et ₃ N, Et ₂ O, T.A. atm inerte	36	76 ^b

^a Rendimiento de producto aislado, ^b se observó presencia de monoéster (mediante CG-EM del bruto de reacción), ^c se observó monoéster y BINOL sin reaccionar (determinado mediante CG-EM del bruto de reacción).

En el caso de las esterificaciones con derivados de los ácidos carboxílicos (cloruros de ácido), los mejores resultados se lograron en condiciones de catálisis por transferencia de fases (Método H) o haciendo uso de NaH en presencia de éter 18-corona-6 (Método G). La solvatación del catión sodio por parte del éter corona aumenta el carácter nucleofílico del alcóxido, favoreciendo la esterificación en comparación con el Método F, donde se emplea el mismo reactivo pero sin agregado del éter corona (**Figura 3.14**). Si bien se detecta presencia de producto de monoesterificación (en el Método F), los rendimientos alcanzados son de buenos a excelentes, con tiempos de reacción relativamente cortos y condiciones suaves (temperatura ambiente).

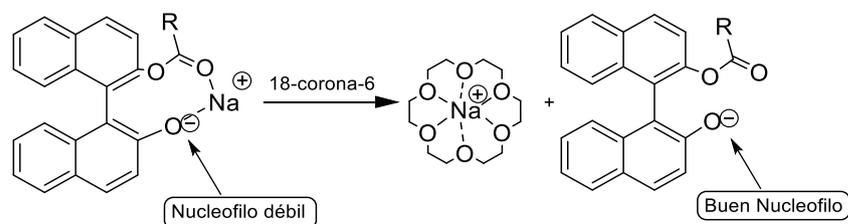


Figura 3.14

Con respecto a la utilización de *n*-BuLi como base (Método E), los resultados obtenidos fueron moderados, observándose la formación de monoéster y quedando BINOL sin reaccionar.

En el caso de las reacciones por transferencia de fase (Método H), los resultados fueron de buenos a muy buenos, dependiendo del diéster obtenido. En este caso, también se aisló monoéster como subproducto del diéster derivado de aceto (**rac-16**). Observando el mecanismo de la reacción, el Bu₄N⁺ actuaría transportando la base (OH⁻) desde una solución acuosa de NaOH a la fase orgánica para generarse así un ión alcóxido que reaccionaría con el haluro de ácido correspondiente, sin que tenga lugar la hidrólisis del mismo (**Figura 3.15**). El uso de NaOH es crucial para un buen rendimiento pero, si se emplea en alta concentración (aproximadamente un 30%), el rendimiento de la reacción disminuye, probablemente por hidrólisis del éster.³⁰

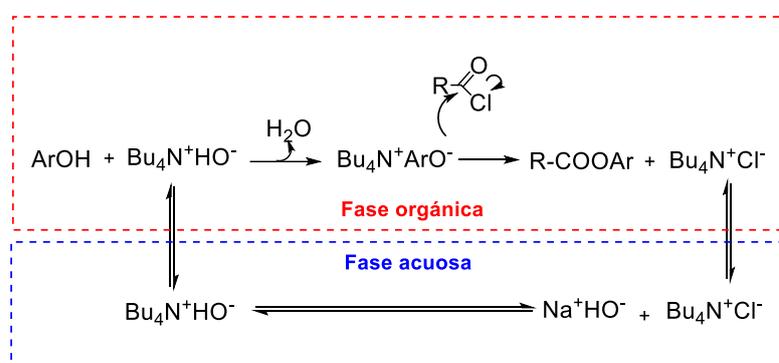
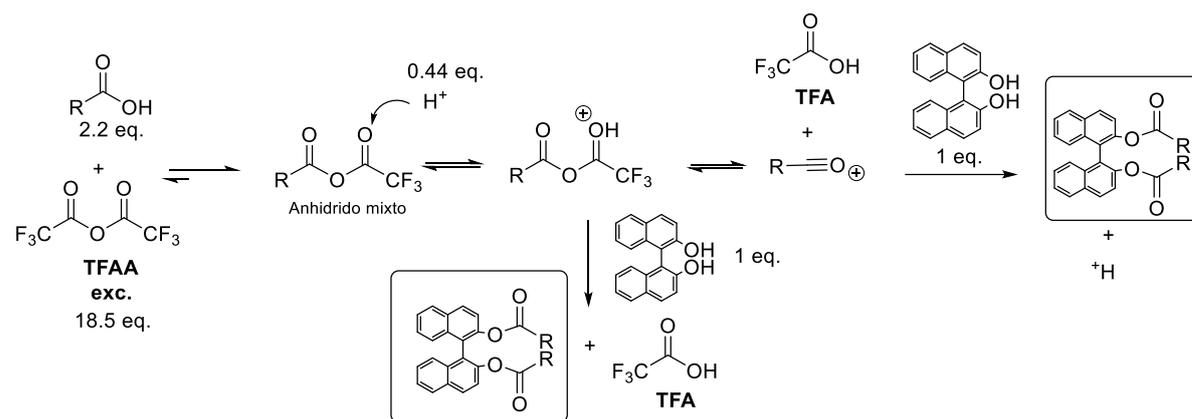


Figura 3.15

Otra de las técnicas que mostró muy buenos resultados fue la misma que se utilizó en la sección 3.1, TFAA/H₃PO₄, a temperatura ambiente (Método C) o calentando a 50°C (Método D). Como se observa, los rendimientos del producto aislado son del orden del 90% en la reacción a 50°C, sin formación del monoéster como subproducto. Además, tiene la ventaja de ser rápida, utilizando directamente el ácido carboxílico en la esterificación y en condiciones suaves de reacción, sin necesidad de atmósfera inerte ni de solvente, y libre de metales. El mecanismo de reacción propuesto se indica en el **Esquema 3.12**. El TFAA en medio ácido participa en varias reacciones en equilibrio,³² siendo el anhídrido mixto el mayor componente en solución. El exceso de TFAA, junto con el medio ácido y la liberación de TFA, llevan a la formación del producto deseado. En cada uno de los casos, los productos fueron purificados mediante cromatografía en Silica gel 60.

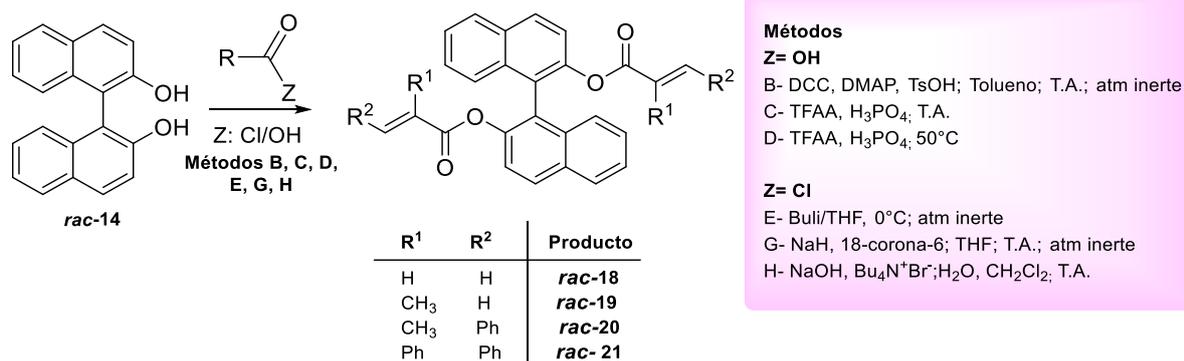
³² (a) Parish, R. C.; Stock, L. M. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 927-929; (b) Kankanala, K.; Reddy, V. R.; Mukkanti, K.; Pal, S. *J. Fluorine Chem.*, **2009**, *130*, 505-508.



Esquema 3.12

Dada la falta de homogeneidad de los resultados entre las reacciones con los ácidos y con los dos cloruros de ácido, se descartaron únicamente los métodos A, F e I para el estudio de la síntesis de los diésteres *rac-18* a *rac-21* (Esquema 3.13). A pesar de que el Método E había dado resultados moderados con ambos sustratos, se decidió utilizarlo para establecer una comparación adicional con los resultados de reportes previos de nuestro grupo de investigación en esterificaciones de cloruros de ácidos insaturados con TADDOL.²

En base a los resultados que se muestran en la **Tabla 3.5**, el Método B con DCC/DMAP demostró ser adecuado aunque, en general, dio resultados dispares en tiempos de reacción de acuerdo al ácido empleado. Para el caso de los diésteres *rac-18* y *rac-19* obtenidos según los Métodos G y H (NaH/18-corona-6/THF y NaOH/Bu₄N⁺Br⁻/H₂O/CH₂Cl₂ respectivamente), los rendimientos van de buenos a excelentes. Las mismas técnicas aplicadas a la síntesis de los diésteres *rac-20* y *rac-21*, dieron rendimientos algo menores pero en tiempos de reacción similares. Esto podría atribuirse al impedimento estérico que presentan estos productos por la presencia de sustituyentes en las posiciones α y β del cloruro de ácido. La misma razón justificaría la presencia del producto de monoesterificación junto al diéster en el bruto de reacción, al analizarlo por CG-EM. Respecto al Método E, los resultados obtenidos fueron moderados para los diésteres *rac-18* y *rac-19* y no resultó adecuado para los diésteres *rac-20* y *rac-21* ya que no se observó formación del producto bajo las condiciones utilizadas, recuperándose BINOL sin reaccionar.



Esquema 3.13

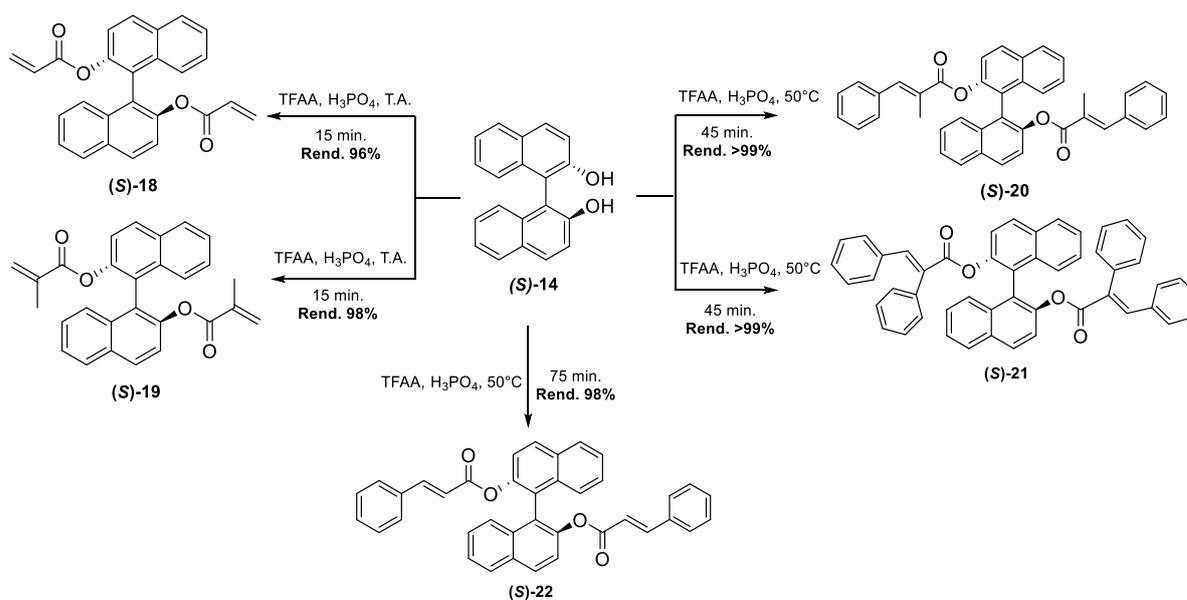
Tabla 3.5. Síntesis de los diésteres *rac-18*, *rac-19*, *rac-20* y *rac-21* bajo diferentes condiciones de reacción.

Entrada	Diéster	Agente acilante	Método	Tiempo (hs)	Rend. % ^a
1	<i>rac-18</i>	ácido acrílico	B	4	93 ^b
2			C	0.25	>99
3			D	0.25	98
4		Cloruro de acrilóilo	E	12	50 ^c
5			G	12	95
6			H	12	95
7	<i>rac-19</i>	ácido metacrílico	B	1	98
8			C	0.25	>99
9			D	0.25	96
10		Cloruro de 2-metil-2-propenoilo	E	12	67 ^b
11			G	12	80 ^b
12			H	12	78
13	<i>rac-20</i>	ácido 2-metilcinámico	B	2.5	84 ^d
14			C	0.75	63 ^b
15			D	0.75	85 ^b
16		Cloruro de 2-metil-3-fenil-2-propenoilo	E	12	- ^d
17			G	14	67 ^b
18			H	12	69 ^b
19	<i>rac-21</i>	ácido (<i>E</i>)-2,3-difenilpropenoico	B	3	81 ^b
20			C	0.75	65 ^b
21			D	0.75	70 ^b
22		Cloruro (<i>E</i>)-2,3-difenilpropenoilo	E	12	- ^d
23			G	12	75 ^b
24			H	12	80 ^b

^a Rendimiento de producto aislado, ^b se observó presencia de monoéster (mediante CG-EM del bruto de reacción), ^c se observó monoéster y BINOL sin reaccionar (mediante CG-EM del bruto de reacción); ^d se recuperó BINOL sin reaccionar.

Sin lugar a dudas, la metodología de preferencia para obtener estos nuevos diésteres es la que utiliza el sistema TFAA/H₃PO₄, especialmente cuando la reacción se realiza a 50°C (Método D), salvo para los diésteres **rac-18** y **rac-19** los cuales se llevaron a cabo a temperatura ambiente (Método C). En estos casos, los tiempos de reacción fueron muy buenos (15 a 45 minutos) y los rendimientos prácticamente cuantitativos. A esto se debe agregar que estas condiciones son altamente benévolas hacia el medio ambiente y no requieren de atmósfera inerte. Por lo tanto, fue la metodología seleccionada para obtener los derivados enantioméricamente puros. Se usó (S)-BINOL como material de partida para generar los productos y evaluar luego los rendimientos obtenidos.³³ Además, los derivados de (S)-BINOL son los menos estudiados.³⁴

Se generaron entonces los productos [(S)-18 a (S)-22], cuyas estructuras, tiempos y rendimientos de reacción se observan en el **Esquema 3.14**. Las características espectroscópicas de ¹H- y ¹³C-RMN pueden observarse en la **Tabla 3.6**.

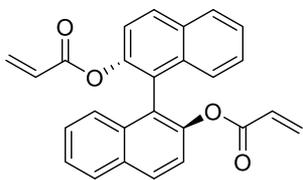
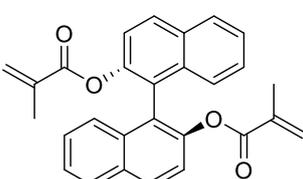
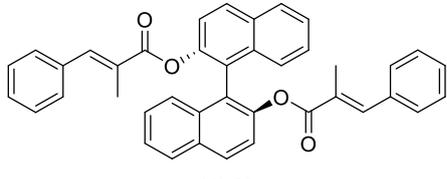
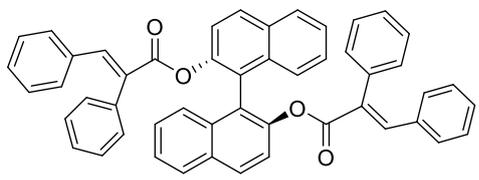


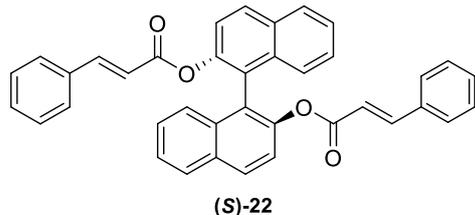
Esquema 3.14

³³ Costantino, A. R.; Ocampo, R. A.; Montiel Schneider, M.G.; Fernandez, G.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D. *Synth. Commun.* **2013**, *43*, 3192–3202.

³⁴ Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, PR1-PR5.

Tabla 3.6. Características espectroscópicas de ^1H - y ^{13}C -RMN de los compuestos (S)-18 a (S)-22.

Compuesto	Desplazamientos químicos (δ , ppm) ^a
 <p>(S)-18</p>	<p>^1H-RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5.68 (2H, dd, $^3J_{(H,H)}=16.8$, $^2J_{(H,H)}=2.1$ Hz, CH_2), 5.93 (2H, dd, $^3J_{(H,H)}=16.8$, $^3J_{(H,H)}=10.00$ Hz, CH), 6.06 (2H, dd, $^3J_{(H,H)}=10.0$, $^2J_{(H,H)}=2.1$ Hz, CH_2), 7.29-7.31 (4H, m, Ar-H), 7.41-7.57 (4H, m, Ar-H), 7.94-8.04 (4H, m, Ar-H);</p> <p>^{13}C-RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ 121.6, 123.4, 125.7, 126.1, 126.8, 127.4, 128.0, 129.5, 131.5, 132.2, 133.3, 146.6, 164.1.</p>
 <p>(S)-19</p>	<p>^1H - RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.48 (6H, d, $^4J_{(H,H)}=1.1$ Hz, 2 x CH_3); 5.19 (2H, d, $^2J_{(H,H)}=2.4$ Hz, 2 x CH), 5.54 (2H, d, $^2J_{(H,H)}=2.4$ Hz, 2 x CH); 7.19-7.27 (4H, m, AR-H); 7.31-7.41 (4H, m, Ar-H), 7.78, 7.96 (4H, m, Ar-H);</p> <p>^{13}C - RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ 16.80, 120.71, 122.56, 124.60, 125.02, 125.6, 125.67, 126.93, 128.32, 130.43, 132.35, 134.35, 145.89, 164.27.</p>
 <p>(S)-20</p>	<p>^1H - RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1.84 (6H, d, $^4J_{(H,H)}=1.0$ Hz, 2 x CH_3); 7.13-7.24 (6H, m, Ar-H); 7.25-7.56 (12H, m, Ar-H y 2 x CH); 7.62-7.71 (2H, m, Ar-H); 7.94-8.11 (4H, m, Ar-H);</p> <p>^{13}C - RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ 13.70, 122.18, 123.70, 125.70, 126.21, 126.80, 127.30, 128.11, 128.19, 128.37, 129.39, 129.68, 131.48, 133.54, 135.56, 140.05, 147.33, 166.74.</p>
 <p>(S)-21</p>	<p>^1H - RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6.67-6.88 (8H, m, Ar-H), 7.01 – 7.21 (12H, m, Ar-H), 7.24-7.36 (4H, m, Ar-H), 7.39 (2H, s, 2 x CH), 7.46-7.55 (2H, m, Ar-H), 7.58-7.66 (2H, d, $^3J_{(H,H)}=8.9$ Hz, Ar-H), 7.91-8.10 (4H, m, Ar-H);</p> <p>^{13}C - RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ 122.2, 123.7, 125.7, 126.1, 126.8, 127.4, 128.0, 128.2, 129.1, 129.2, 129.4, 130.7, 131.3, 131.6, 133.5, 134.4, 135.0, 141.6, 147.3, 165.8.</p>



^1H - RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 6.11-6.16 (2H, d, $^3J_{(H,H)}=16.0$ Hz, 2 x CH); 7.16-7.26 (16H, m, Ar-H); 7.21-7.35 (2H, m, 2 x CH); 7.45 – 7.48 (2H, m, Ar-H); 7.82-7.92 (4H, m, Ar-H);

^{13}C - RMN (75.4 MHz, CDCl_3): δ 116.93, 121.93, 123.51, 125.67, 126.21, 126.76, 128.04, 128.23, 128.75, 129.48, 130.42, 131.54, 133.42, 134.19, 146.22, 146.94, 164.94.

^a En CDCl_3 ; desplazamientos químicos, δ en ppm con respecto a TMS; ⁿJ constantes de acoplamiento en Hz (entre paréntesis); multiplicidad (entre paréntesis): s = singulete, d= doblete, m= multiplete.

3.3 Síntesis de diésteres de BINOL y TTFOL derivados del ácido cafeico

Los ésteres derivados del ácido cafeico (ácido (*E*)-3-(3,4-dihidroxifenil)prop-2-enoico) presentan una amplia variedad de actividades biológicas como por ejemplo la antiviral. Estudios recientes han demostrado que ciertos análogos con anillos de pirrolidina o furano presentan actividad inhibitoria de la HIV integrasa evitando de esta forma la replicación del virus.³⁵ Los derivados sintéticos comunes del ácido cafeico presentan como “*linker*” una cadena alifática, alicíclica o aromática.³⁶ El trabajo realizado por Hwang y colaboradores es el primer ejemplo de síntesis de derivados del ácido cafeico funcionalizado con heterociclos de cinco miembros como “*linker*” donde el uso de moléculas con restricción conformacional permite una mejor comprensión de la actividad del fármaco (**Figura 3.16**). Teniendo en cuenta que el uso de este tipo de moléculas es común en química medicinal para entender o mejorar la actividad, resulta muy interesante la posibilidad de poder sintetizar este tipo de compuestos que posean anillos de cinco miembros más rígidos como “*linkers*”.

³⁵ Hwang, D. J.; Kim, S. N.; Choi, J. H.; Lee, Y. S. *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 1429-1437.

³⁶ (a) King, P. J.; Ma, G.; Miao, W.; Jia, Q.; McDougall, B. R.; Reinecke, M. G.; Cornell, C.; Kuan, J.; Kim, T. R.; Robinson, W. E., Jr. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 497-509; (b) Lin, Z.; Neamati, N.; Zhao, H.; Kiyru, Y.; Turpin, J. A.; Abderham, C.; Strelbel, K.; Kohn, K.; Witvrouw, M.; Pannecouque, C.; Debysse, Z.; Clercq, E. D.; Rice, W. G.; Pmmier, Y.; Burke, T. R., Jr. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1401-1414.

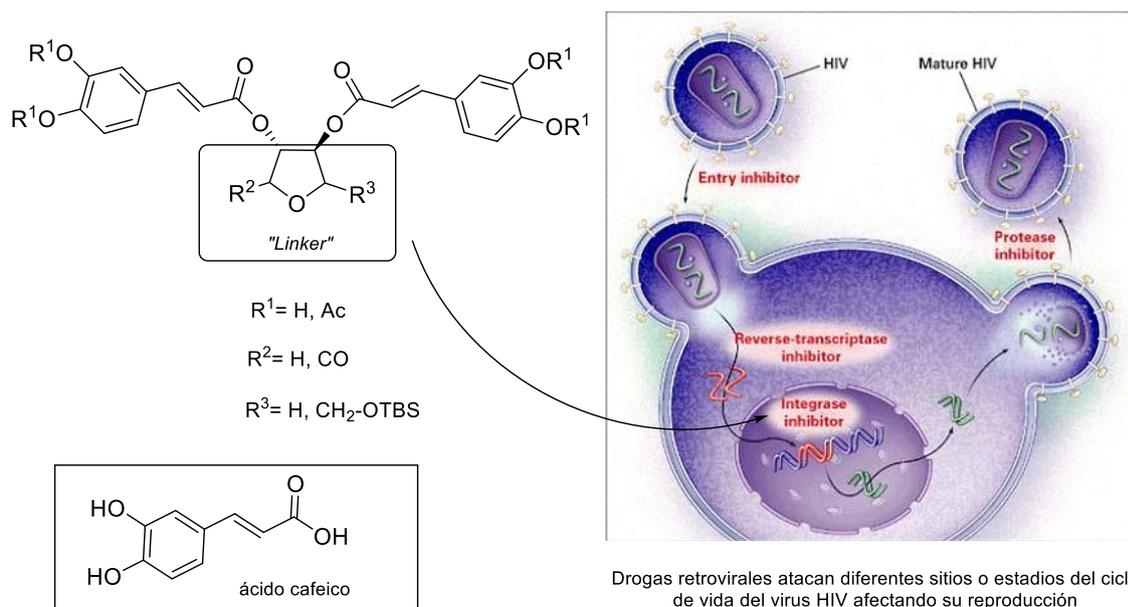


Figura 3.16. Ejemplo de anillos de cinco miembros derivados de furano y ácido cafeico inhibidores de HIV integrasa reportados por Hwang y colaboradores.

Dada la semejanza estructural del "linker" de estos fármacos con el TTFOL (intermediario II, sección 3.1) y sus ésteres derivados, se planteó llevar a cabo el estudio de la esterificación de ácido cafeico y sus derivados con TADDOL, en condiciones de reordenamiento estructural a TTFOL, aprovechando los excelentes resultados obtenidos anteriormente y utilizando la técnica de TFAA/ H_3PO_4 la cual, en un procedimiento simple y rápido, permite generar derivados del tetrahydrofurano estéricamente impedidos y enantioméricamente puros. También, decidimos sintetizar nuevos diésteres de BINOL por reacción con derivados del ácido cafeico, en virtud de que se ha reportado que los ésteres derivados de este ácido y naftol mostraron actividad antitumoral potente contra el cáncer de mama, específicamente frente al crecimiento de la línea celular MCF-7 causante de adenocarcinoma (**Figura 3.17**).³⁷

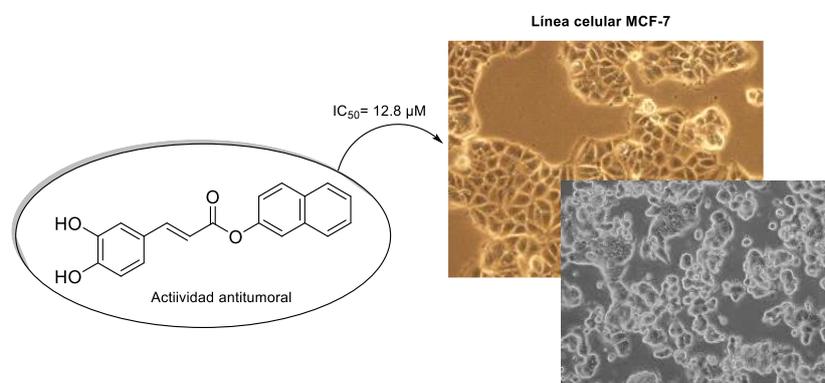
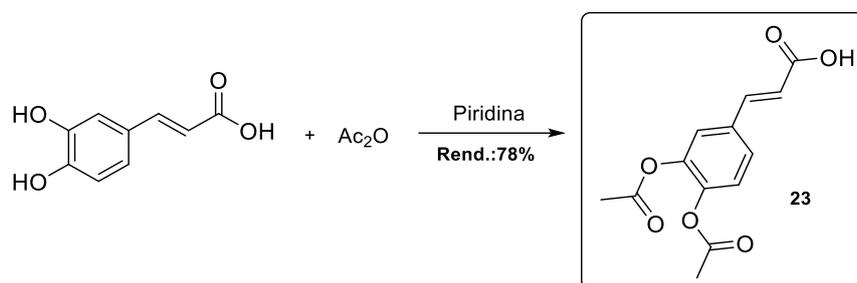


Figura 3.17

³⁷ Xia, C.; Li, H.; Liu, F.; Hu, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 6553-6557.

En estas reacciones es necesario proteger las funciones hidroxilo aromáticas del ácido cafeico, debido a que éstos pueden competir con los del BINOL o TTFOL en la esterificación y como consecuencia se podría generar mezcla de productos, con pérdida de quimioselectividad.³⁸

Por lo tanto, se decidió proteger esos grupos hidroxilo con metoxilo³⁹ y acetato.⁴⁰ La acetilación de grupos hidroxilo es una técnica de protección común debido a su fácil obtención así como las condiciones suaves de desprotección.⁴¹ La acetilación del ácido cafeico se llevó a cabo utilizando anhídrido acético y piridina como base, logrando un 78% de rendimiento del ácido (*E*)-3-(3,4-diacetoxifenil)acrílico (**23**) (**Esquema 3.15**).



Esquema 3.15

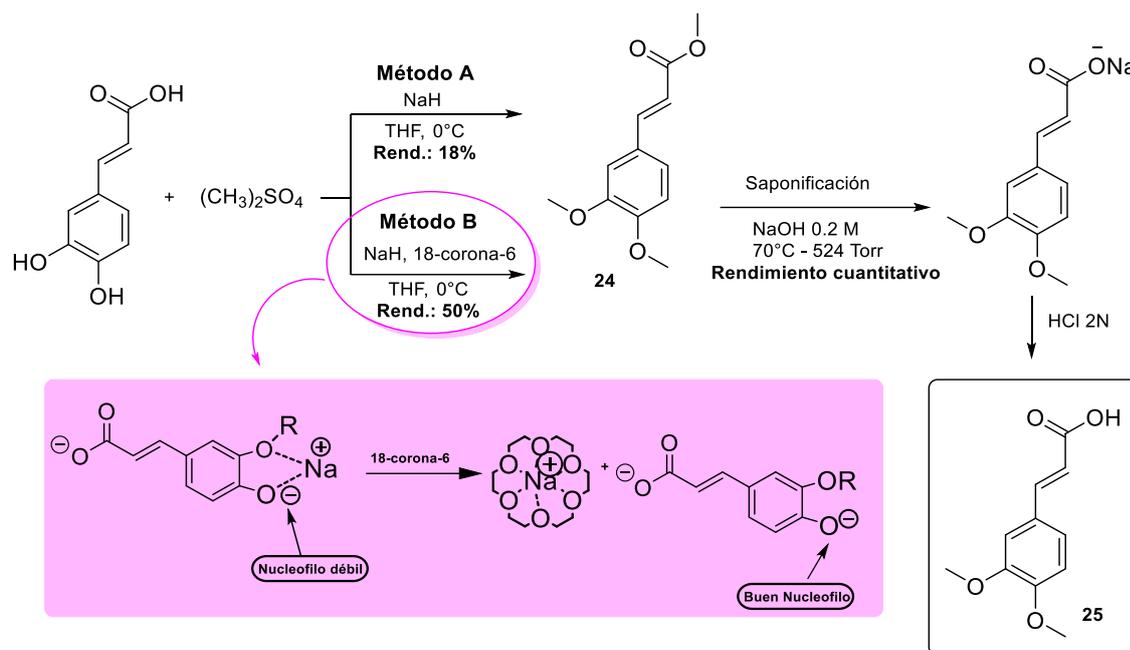
En relación a la protección con grupos metoxilo, se utilizó sulfato de dimetilo como agente metilante junto con hidruro de sodio como base en THF como solvente. En este caso la técnica requirió la presencia de 18-corona-6 (**Esquema 3.16**). Al igual que se postuló anteriormente (**Sección 3.1**), pensamos que el 18-corona-6 ayuda a solvatar el catión sodio mejorando el carácter nucleófilo del alcóxido y por ende los rendimientos, desde un 18% en ausencia de éter corona a 50% para el (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato de metilo (**24**). La saponificación de **24** con NaOH y posterior acidificación permite obtener el ácido (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrílico (**25**).

³⁸ Nahmany, M.; Melman, A.; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1563-1572.

³⁹ Modificación de: Nagy, K.; Redeuil, K.; Williamson, G.; Rezzi, S.; Dionisi, F.; Longet, K.; Destailats, F.; Renouf, F. *J. Chromatogr. A*, **2011**, *1218*, 491-497

⁴⁰ Akita, H.; Nosawa, M.; Ohsawa, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1375-1388.

⁴¹ Ghosh, R.; Swarupananda, M.; Chakraborty, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 147-151.



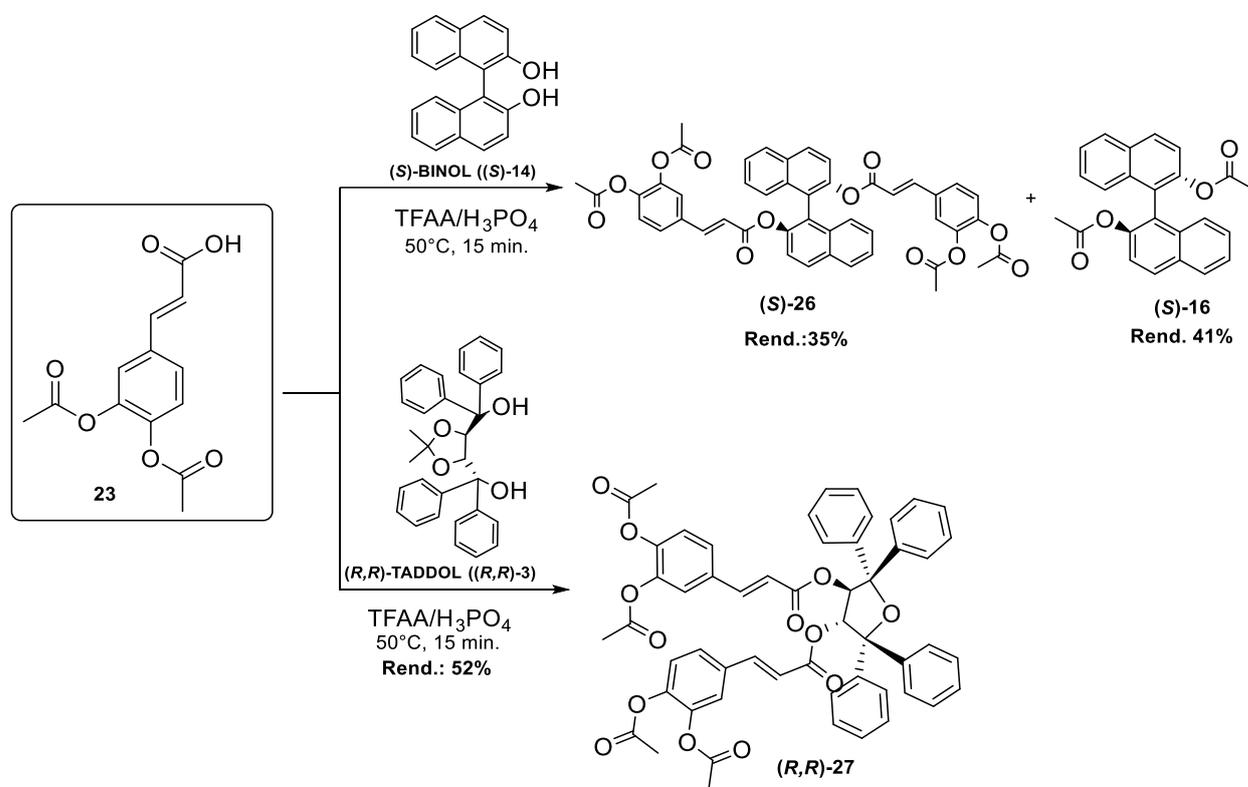
Esquema 3.16

Si bien el medio de reacción empleado en el procedimiento elegido para llevar a cabo las esterificaciones de BINOL y TADDOL (TFAA / H₃PO₄) puede resultar agresivo para las funciones protegidas, consideramos que, dada la velocidad de la reacción de esterificación y la baja temperatura a la que se lleva a cabo, ésta podría ocurrir antes que la desprotección. Una desprotección posterior a la esterificación no sería contraproducente dado que los compuestos conocidos de este tipo con mayor actividad biológica son los que tienen los hidroxilos aromáticos libres en la porción correspondiente al ácido cafeico. Por otro lado, existen referencias de reacciones de esterificación mediadas por TFAA / H₃PO₄ de ácidos carboxílicos y fenoles con sustituyentes tales como metoxilo o acetilo, que proceden sin afectar a esos grupos funcionales.^{32b,42}

A partir del ácido **23** obtenido, se continuó con la síntesis de los diésteres derivados de TADDOL y BINOL. Partiendo de (*S*)-BINOL, se observó la formación del diéster esperado ((*S*)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-(*E*)-3-(3,4-diacetoxifenil)-2-propenoato, (**S**)-**26**, Esquema 3.17), purificado por cromatografía con un rendimiento de 35% acompañado de diacetato de (*S*)-BINOL ((**S**)-**16**) como subproducto, el cual se detectó por CG-EM y se aisló mediante cromatografía en una proporción del 41%. Este último podría derivar de la reacción de (*S*)-BINOL con ácido acético liberado por desprotección del compuesto **23** en el medio ácido aunque, más probablemente, la desprotección ocurra sobre los grupos acetato de (**S**)-**26**, ya que no se observó formación de productos de esterificación en los hidroxilos libres del ácido cafeico hipotéticamente desprotegido y,

⁴² Kankanala, K.; Billur, R.; Reddy, V. R.; Mukkanti, K.; Pal, S. *Green Chemistry Letters and Reviews*, **2012**, 5, 421-432.

considerando los trabajos publicados por Kankanala y colaboradores,^{32b,42} el ácido cafeico mantiene la protección de sus hidroxilos en el medio de reacción empleado.

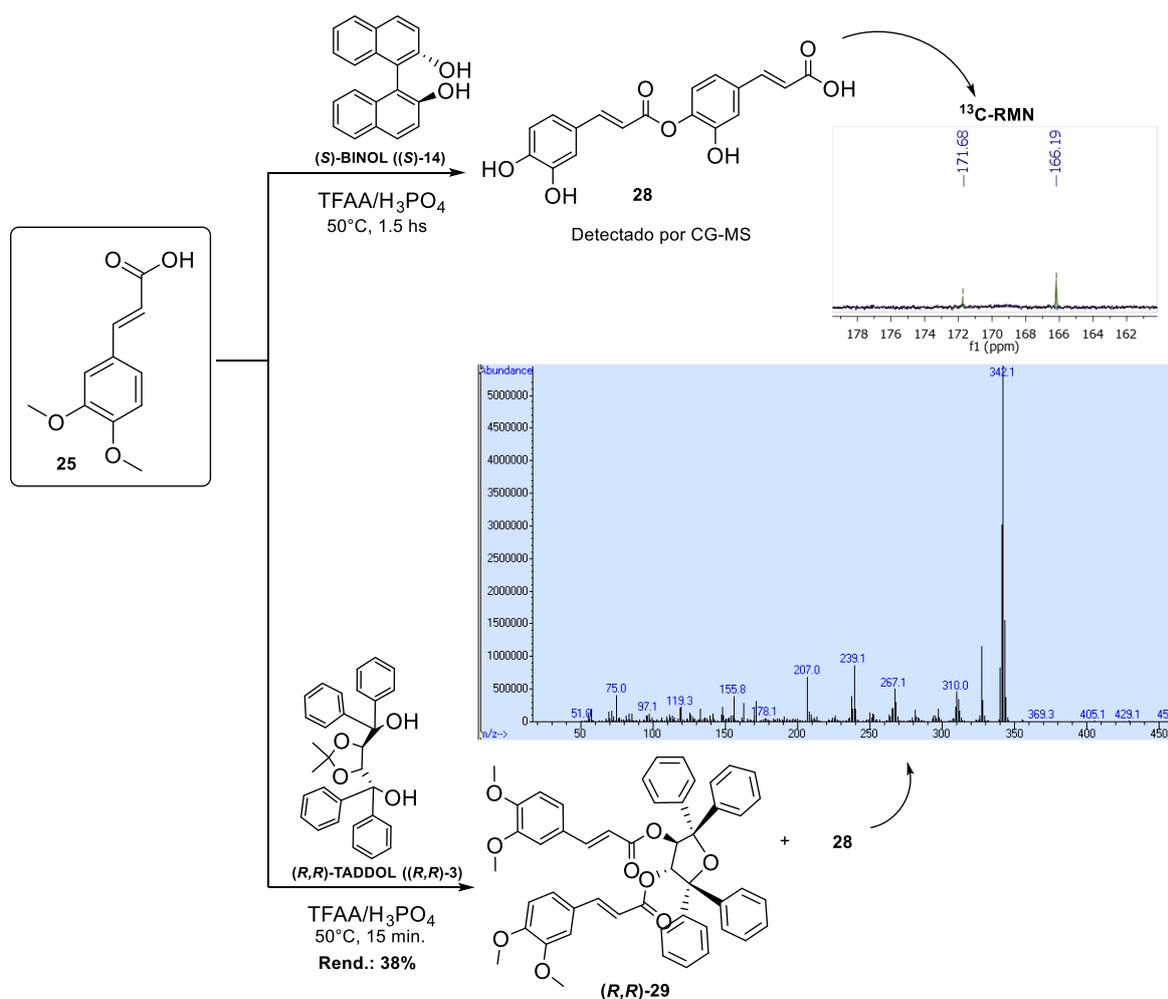


Esquema 3.17

Teniendo en cuenta que el TFAA está en exceso, éste puede reaccionar también con el AcOH liberado en la desprotección generándose así ambos anhídridos mixtos (TFA-acético y TFA-cafeico) y de este modo es factible que ocurra la acetilación tanto en los -OH del BINOL como en los derivados de la desprotección de **(S)-26**, dando como resultado que todos los -OH queden acetilados.

Por otro lado, en el caso de la síntesis del diéster derivado de TADDOL, la reacción procedió con el esperado reordenamiento a TTFOL, sin detectarse la formación del correspondiente diacetato, generándose *(3R,4R)*-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-(*E*)-3-(3,4-diacetoxifenil)-2-propenoato, **(R,R)-27**, con un rendimiento del 52% de producto purificado (**Esquema 3.17**). Los diésteres **(S)-26** y **(R,R)-27** se purificaron mediante cromatografía utilizando sílica flash como fase estacionaria.

A partir del ácido cafeico metoxilado (**25**) obtenido se llevó a cabo el estudio de la síntesis de los diésteres derivados del (S)-BINOL y (R,R)-TADDOL, según se indica en el **Esquema 3.18**.



Esquema 3.18

En el primer caso no se observó formación del diéster de BINOL esperado, aún con mayor tiempo de reacción (hasta 1.5 hs). Por CG-EM se detectó, en el bruto de reacción, la presencia de (S)-BINOL sin reaccionar junto con un pico correspondiente a otro compuesto, al que se designó **28**, el cual no pudo aislarse mediante cromatografía ni tampoco por recristalización, de ion molecular $m/z=342$. El análisis de las fragmentaciones observadas y del espectro ¹³C-RMN del bruto de reacción, que muestra dos señales a 166 y 171 ppm, sugiere la existencia de dos carbonilos diferentes, lo que llevaría a suponer que podría tratarse de un derivado de la reacción entre dos moléculas de ácido cafeico. La desprotección de **25** por la exposición prolongada al medio de reacción y su posterior esterificación con el anhídrido mixto (TFA-cafeico) daría **28**. Lamentablemente no se pudo aislar para confirmar su estructura. Dicho producto también se detecta, en menor proporción, en la formación del diéster derivado de TADDOL, ((3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-(*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-propenoato, (**R,R**)-**29**).

La justificación de los resultados observados podría atribuirse al efecto electrónico del sustituyente del sistema aromático generado en la protección, que influye sobre la

reactividad del ácido cafeico en este tipo de esterificaciones. El efecto mesomérico (+) del grupo metoxi disminuye la electrofilicidad del carbonilo del anhídrido mixto donde ocurre el ataque nucleofílico por parte del diol, haciendo más lenta la reacción de esterificación. Durante este tiempo puede ocurrir la desprotección de los grupos metoxilo de **25**, generándose entonces ácido cafeico y éste compite con prevalencia sobre el BINOL en la esterificación de los –OH aromáticos debido a su menor impedimento estérico (**Figura 3.18, a**). Este ácido cafeico generado, puede además formar el éster mixto donde los oxhidrilos tendrían el mismo efecto que los grupo metoxi (**Figura 3.18, a**).

Por otro lado, cuando el grupo protector es acetilo, el efecto mesomérico (+) es menor, por lo que la electrofilicidad del carbono carbonílico es suficiente como para que la esterificación con BINOL ocurra antes de la desprotección de los grupos acetato (**Figura 3.18, b**).

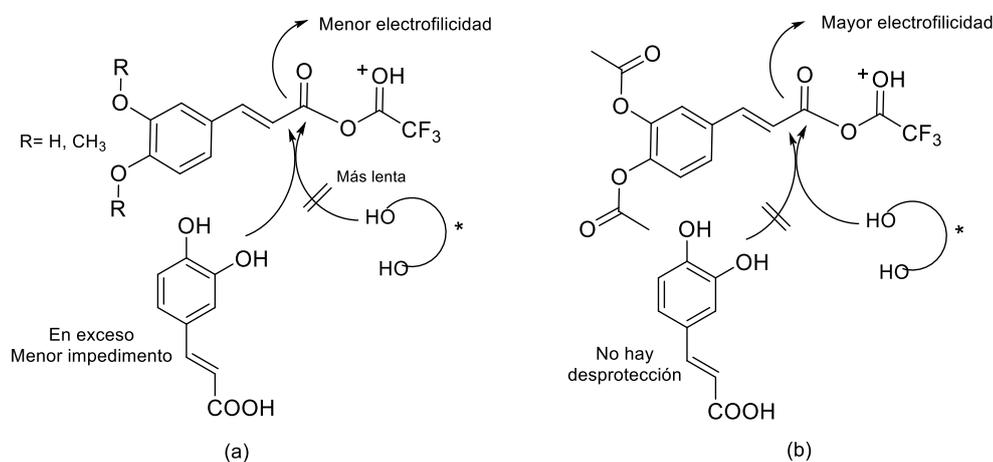


Figura 3.18

Como se observa, también en este caso la reacción de esterificación de TADDOL en presencia de TFAA/H₃PO₄ implica un reordenamiento molecular en la estructura del diol, llevando a la formación del diéster de TTFOL (***R,R***-**29**) ((3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-(*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-propenoato), que se aisló mediante cromatografía utilizando sílica flash como fase estacionaria, con un rendimiento de producto puro del 38%.

Se intentaron mejorar los rendimientos, aumentando los tiempos de reacción, variando la temperatura o utilizando acetonitrilo como solvente, teniendo en cuenta reportes previos donde se observó que su agregado permitía lograr una mejora en el rendimiento y disminución del tiempo de reacción.⁴² Sin embargo, los resultados no fueron alentadores especialmente en el caso del BINOL. La técnica del TFAA/H₃PO₄ es una alternativa de “química limpia” que evita el uso de cloruros de ácido inestables y permite llevarla a cabo en gran escala con una alta eficiencia atómica si se recupera el TFAA

empleado (de alto costo) destilando el TFA generado, el cual puede convertirse en TFAA por deshidratación.⁴³ Si bien los rendimientos son bajos, se logró la formación de nuevos diésteres que podrían presentar actividad biológica, en tiempos de reacción cortos. Se continuarán los estudios para mejorar los rendimientos del producto purificado.

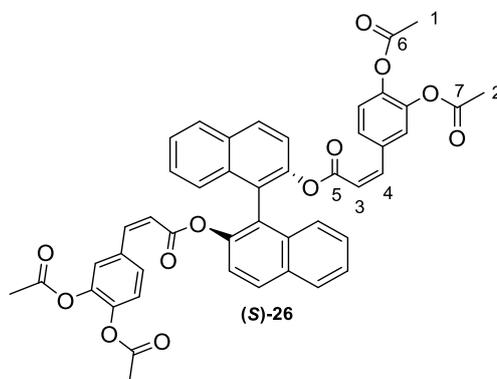
En las **Tablas 3.7-3.9** se resumen las características espectroscópicas de ¹H- y ¹³C-RMN de los compuestos **(S)-26**, **(R,R)-27** y **(R,R)-29** obtenidos, los cuales, hasta donde hemos podido investigar, son nuevos.

Tabla 3.7. Características ¹H-RMN de los compuestos **(S)-26**, **(R,R)-27** y **(R,R)-29**.

Compuesto	Desplazamientos químicos (δ, ppm) ^a
(S)-26	2.19 (6H, s, 2 x CH ₃); 2.20 (6H, s, 2 x CH ₃); 6.05 (2H, d, ³ J _(H,H) = 16Hz, 2 x CH); 6.98-7.57 (16H, m, Ar-H y 2 x CH); 7,93-7.83 (4H, m, Ar-H).
(R,R)-27	2.20 (6H, s, 2 x CH ₃), 2.22 (6H, s, 2 x CH ₃), 5.77 (2H, d, ³ J _(H,H) =16.0 Hz, 2 x CH), 6.45 (2H, d, ³ J _(H,H) =16.0 Hz, 2 x CH), 6.90 (2H, s, 2 x CH), 6.93-7.38 (22H, m, Ar-H), 7.62-7.74 (4H, m, Ar-H).
(R,R)-29	3.81 (6H, s, 2 x CH ₃), 3.82 (6H, s, 2 x CH ₃), 5.77 (2H, d, ³ J _(H,H) =16.0 Hz, 2 x CH), 6.47-6.80 (6H, m, Ar-H y 4CH), 6.99-7.38 (20H, m, Ar-H), 7.61-7.71 (4H, m, Ar-H)

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ en ppm con respecto a TMS; ³J constantes de acoplamiento en Hz (entre paréntesis); multiplicidad (entre paréntesis): s = singulete, d= doblete, m= multiplete.

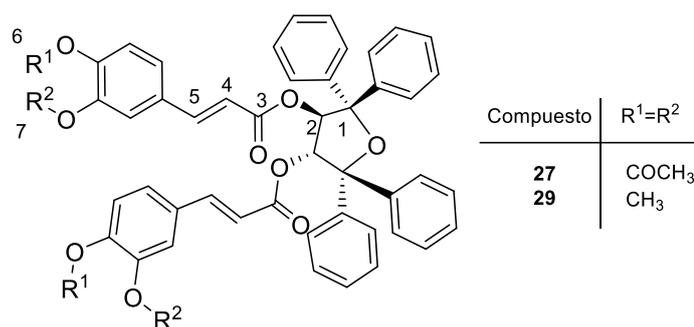
Tabla 3.8. Características ¹³C-RMN del compuesto **(S)-26**



Comp. N°	Desplazamientos químicos (δ, ppm) ^a				
	C ₁₋₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆₋₇
(S)-26^b	20.57 20.62	117.96	144.26	164.56	167.94 168.03

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ, en ppm con respecto a TMS. ^b Otras señales: 121.78, 122.80, 123.47, 123.78, 125.73, 126.12, 126.60, 126.79, 128.11, 129.62, 131.54, 132.97, 133.33, 142.30, 143.59, 146.77.

⁴³ Swarts, F *Bull. Cl. Sci. Acad. R. Belg.*, **1922**, 343-370.

Tabla 3.9. Características ^{13}C -RMN de los compuestos (*R,R*)-27 y (*R,R*)-29.

Comp. N°	Desplazamientos químicos (δ , ppm) ^a					
	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆₋₇
(<i>R,R</i>)-27 ^b	90.67	78.97	164.30	117.80	143.55	20.59-20.62 (CH ₃) 167.91-167.96 (CO)
(<i>R,R</i>)-29 ^c	89.81	78.61	165.01	114.50	145.58	55.87-55.97 (CH ₃)

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ , en ppm con respecto a TMS. ^b Otras señales: 122.73, 123.72, 126.37, 126.77, 127.68, 128.18, 132.93, 142.27, 142.65, 144.83. ^c Otras señales: 109.73, 110.91, 122.79, 126.52, 127.10, 127.60, 128.14, 142.92, 145.01, 149.08, 151.22.

3.4 Adición de hidruros triorganoestánicos a diésteres insaturados de TADDOL

Desde hace tiempo, nuestro grupo de trabajo se encuentra abocado al estudio del efecto del volumen estérico y la quiralidad de los ligandos orgánicos unidos al átomo de estaño en reacciones de adición radicalaria de hidruros organoestánicos a sistemas insaturados.⁴⁴

Durante la tesis doctoral del Dr. Darío Gerbino⁴⁵ se observó que cuando la reacción de hidroestannación tenía lugar sobre diésteres insaturados derivados de TADDOL ocurría la ciclohidroestannación radicalaria.⁴⁶ Se obtuvieron macrodiolidos de 11 miembros sustituidos con estaño, con alto rendimiento y buena diastereoselectividad, sin observarse la formación del aducto de diadición o polimerización. Recientemente, se

⁴⁴ (a) Chopa, A. B.; Koll, L. C.; Savini, M. C.; Podestá, J. C.; Neumann, W. P. *Organometallics*, **1985**, *4*, 1036-1041; (b) Podestá, J. C.; Chopa, A. B.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D. *J. Organomet. Chem.*, **1992**, *434*, 269-285; (c) Mandolesi, S. D.; Chopa, A. B.; Koll, L. C.; Podestá, J. C. *J. Organomet. Chem.*, **1998**, *555*, 151-159; (d) Mandolesi, S. D.; Koll, L. C.; Podestá, J. C. *J. Organomet. Chem.*, **1999**, *587*, 74-80; (e) Dodero, V. I.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *650*, 173-180; (f) Dodero, V. I.; Faraoni, M. B.; Gerbino, D. C.; Koll, L. C.; Zúñiga, A. E.; Mitchell, T. N.; Podestá, J. C. *Organometallics*, **2005**, *24*, 1992-1995; (g) Faraoni, M. B.; Dodero, V. I.; Koll, L. C.; Zúñiga, A. E.; Mitchell, T. N.; Podestá, J. C. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 1085-1091; (h) Ocampo, R. A.; Mandolesi, S. D.; Koll, L. C. *Arkivoc* **2011**, *vii*, 195-209.

⁴⁵ Tesis Doctor en química, Lic. Darío Gerbino, **2007**, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.

⁴⁶ Gerbino, D. C.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Organometallics*, **2008**, *27*, 660-665.

observó que la reacción de ciclohidroestannación de los mismos diésteres empleando clorohidruros de dialquilestaño mostró ser mucho más selectiva que los hidruros de trialquilestaño relacionados.⁴⁷

La importancia del desarrollo de nuevos métodos que permitan la síntesis estereoselectiva es crítica, por ejemplo, en la generación de productos farmacéuticos.⁴⁸ En los últimos años, el uso de irradiación de microondas y de ultrasonido en síntesis orgánica se ha convertido en una técnica muy difundida en la generación y optimización de la síntesis de una gran variedad de compuestos en un corto periodo comparado con los métodos clásicos.⁴⁹ Por esta razón, se decidió estudiar las reacciones de hidroestannación radicalaria de los diésteres de TADDOL y BINOL bajo condiciones de irradiación por microondas y por inducción sonoquímica.

Los efectos del ultrasonido observados durante las reacciones orgánicas son debidos a la cavitación, un proceso físico por el que se crean y luego imploran cavidades gaseosas y de vapor en un líquido irradiado. La cavitación induce muy altas temperaturas locales y presiones dentro de las burbujas (cavidades), dando lugar a un flujo turbulento del líquido y una mejor transferencia de masa. La técnica de microondas es un procedimiento simple que permite el uso de temperaturas en un amplio rango con una eficiencia energética mayor a los métodos convencionales. Asimismo, las reacciones presurizadas por microondas proporcionan “*atmósferas inertes*” para el uso de compuestos sensibles al aire y a la humedad.^{49a,50} Se ha reportado un pequeño pero creciente número de contribuciones relacionadas con el uso de microondas en el área de la química de los radicales libres.⁵¹ El grupo de Gallagher en el año 2000 ha desarrollado un método “*one pot*” eficiente, asistido por microondas, de hidroestannación y acoplamiento Stille.⁵²

Uno de los factores más significativos de estas técnicas son el solvente y su polaridad. Una mezcla de reacción más polar tiene mayor capacidad de interactuar con la energía. Esta interacción conduce a un rápido aumento de la temperatura en el seno de la mezcla de reactantes y, por lo tanto, de la velocidad de reacción. La constante

⁴⁷ Gerbino, D. C.; Scoccia, J.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Organometallics*, **2012**, *31*, 662-671.

⁴⁸ Kavanagh, Y.; Ford, L.; Schiesser, C. H. *Organometallics* **2011**, *30*, 4387-4392.

⁴⁹ (a) Hayes, B. L. *Microwave Synthesis*, ed. CEM publishing, Publishing: Matthews, NC, **2002**, ISBN: 0-9722229-0-1. (b) Lidstrom, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9225-9283; (c) Capelo-Martínez, J. L. *Ultrasound in Chemistry: Analytical Applications*; John Wiley & Sons, Weinheim, Germany, **2008**; (d) Cella, R.; Stefani, H. A. *Ultrasonic Reactions*, cap. 13 in *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry*, pag. 343-361; John Wiley & Sons, UK, **2012**.

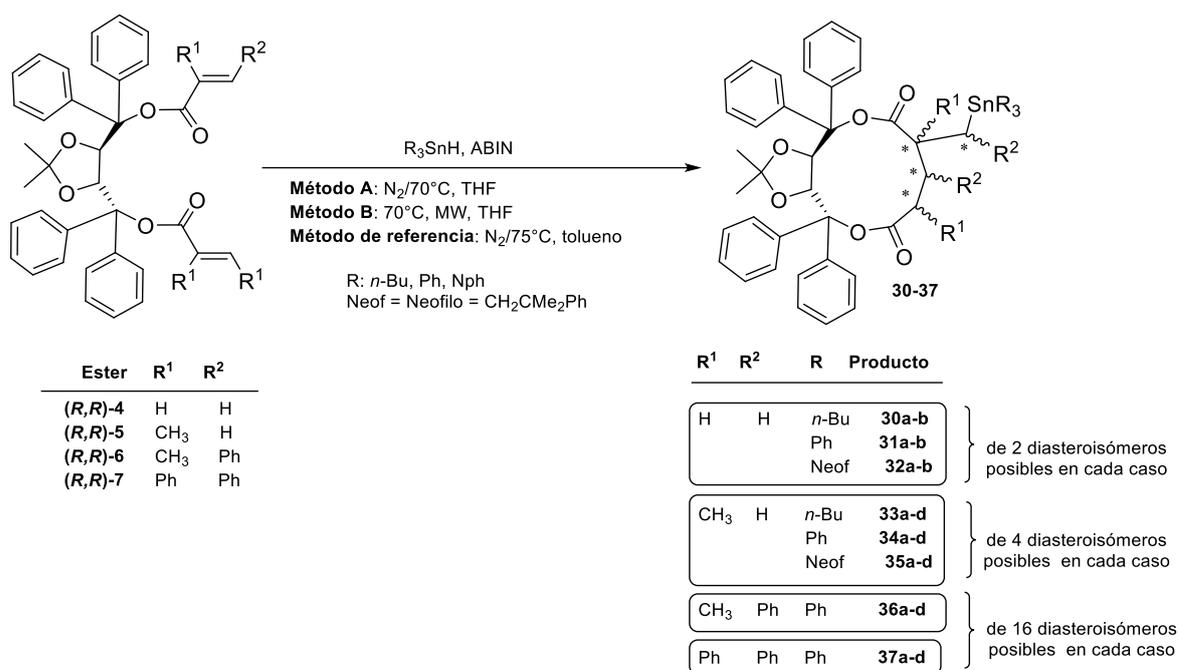
⁵⁰ Surati, M. A.; Jauhari, S.; Desai, K. R. *Arch. Appl. Sci. Res.*, **2012**, *4*, 645-666.

⁵¹ Caddick, S.; Fitzmaurice, R. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3325-3355.

⁵² Maleczka, R. E.; Lavis, J. M.; Clark, D. H.; Gallagher, W. P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3655-3658.

dieléctrica (ϵ'), momento dipolar, tangente delta (δ),⁵³ pérdida dieléctrica, y el tiempo de relajación dieléctrico son factores que caracterizan la polaridad del solvente y su capacidad de absorción de la energía. En este caso, la elección del solvente utilizado fue basada en reportes previos.⁵⁴ La constante dieléctrica (ϵ') y la tangente delta (δ) son mayores en THF que en tolueno, utilizado en el método de referencia.

Así, en primera instancia se analizó el efecto del cambio de solvente (Método A) y de la irradiación por microondas (Método B) en la adición radicalaria de diferentes hidruros de trialquilestaño R_3SnH ($R = n\text{-Bu, Ph, Neofilo}$), a los diésteres insaturados derivados de TADDOL enantioméricamente puros (**(R,R)-4** a **(R,R)-7**) utilizando THF como solvente, comparando los resultados con los obtenidos previamente en tolueno bajo condiciones térmicas (Método de referencia) a través de la evaluación del efecto sobre el curso regio y estereoquímico de estas hidroestannaciones (**Esquema 3.19**). En la sección 3.8 se estudiará el efecto del ultrasonido en la hidroestannación radicalaria de estos diésteres.



Esquema 3.19

Las reacciones se llevaron a cabo bajo condiciones radicalarias, esto es, bajo atmósfera inerte y en presencia de azobisisobutironitrilo (ABIN) como iniciador y utilizando 1.5 equivalentes del hidruro organoestánnico bajo condiciones térmicas y de microondas, respectivamente. Para evitar cualquier posible polimerización, se llevaron a cabo en

⁵³ Tangente delta (δ): disipación de calor de la muestra, la medida de eficiencia en que la energía de microondas es convertida en energía termal.

⁵⁴ Nakamura, E.; Imanishi, Y.; Machii, D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8178-8186.

solución diluída de THF, con una concentración final de hidruro organoestánnico de 0,085M. Por ambos métodos se obtuvieron los mismos productos de ciclohidroestannación que en el método de referencia. Los resultados obtenidos se resumen en la **Tabla 3.10**.

Tanto por el Método A como con el B, el análisis de los espectros de ^{119}Sn -RMN correspondiente a los brutos de reacción de la adición de los hidruros de trialquilestaño al diéster **(R,R)-4** (**Tabla 3.10**, entradas 1-6) mostraron dos señales que corresponden a los dos diastereoisómeros posibles, aunque en diferente proporción. En este caso, las condiciones utilizadas dieron lugar, en general, a mejores diastereoselectividades comparadas con las de referencia, particularmente en el caso de la adición de hidruro de trifenil estaño. Además, los tiempos de reacción son algo menores en el método térmico A, siendo significativamente cortos en el Método B, donde las reacciones se completaron tras 5 min de irradiación con microondas.

Para el diéster **(R,R)-5** (**Tabla 3.10**, entradas 7-12) también se obtienen los cuatro diastereoisómeros posibles (por formación de 2 centros estereogénicos) en diferente proporción, aunque, en este caso, los métodos utilizados dieron similares resultados al de referencia, salvo para la adición del Neof_3SnH donde se observa que uno de los cuatro diastereoisómeros obtenidos presenta un exceso (%D) mayor al utilizar el método A.

Respecto a los diésteres **(R,R)-6** y **(R,R)-7**, sólo hay ciclohidroestannación en la reacción con Ph_3SnH (**Tabla 3.10**, entradas 13, 14, 15 y 16) y, al igual que en el método de referencia, sólo se forman cuatro diastereoisómeros de los 16 posibles. Al evaluar el %D obtenido vemos que para el caso del diéster **(R,R)-6**, los métodos utilizados no mejoraron el resultado del método de referencia ($D\%= 6, 10, 13, 71$). Sin embargo, para el diéster **(R,R)-7** el método A dio excelente diastereoselectividad ($D\%= 1, 3, 1, 95$) con igual tiempo de reacción que el método de referencia, mientras que el método B sólo permitió acortar el tiempo de reacción de 6 a 1 hora. En la **Tabla 3.11** se comparan los rendimientos (Métodos A y/o B) con mejores D% (entradas 1-6, 11 y 15) respecto al reportado (de referencia).

Tabla 3.10. Resultado de las reacciones de ciclohidroestannación radicalarias sobre los diésteres (R,R)-4 a (R,R)-7 de TADDOL bajo los métodos A y B.

Entrada	R ¹	R ²	Diéster	R	Nuevas Metodologías				Método de referencia				
					Método ^a	¹¹⁹ Sn RMN ^b	D % ^c	Tiempo (min)	D %	Tiempo (min)			
1	H	H	(R,R)-4	n-Bu	A	-11.96 -8.02	89 11	60	90 10	60			
2					B		93 7	5					
3				Ph	A	-103.91 -99.92	94 6	90	62.5 37.5	120			
4					B		81 19	5					
5				Neof	A	-41.38 -39.54	99.8 0.2	60	99.5 0.5	90			
6					B		99.8 0.2	5					
7	H	Me	(R,R)-5	n-Bu	A	-14.59 -19.33 -19.82 -24.46	28 39 21 12	90	20 10 55 15	90			
8					B		21 50 14 15	5					
9				Ph	A	-109.04 -112.82 -114.94 -116.41	24 35 38 3	120	17 22 56 5	90			
10					B		19 23 51 7	25					
11				Neof	A	-43.79 -45.25 -48.92 -51.85	6 11 18 65	60	47 6 5 42	60			
12					B		40 6 6 48	25					
13				Me	Ph	(R,R)-6	Ph	A	-119.12 -127.18 -135.84 -141.40	10 14 18 58	360	6 10 13 71	360
14								B		16 16 12 56	60		
15				Ph	Ph	(R,R)-7	Ph	A	-121.66 -127.07 -135.76 -141.29	1 3 1 95	360	25 3 10 62	360
16								B		24 5 4 67	60		

^a Condición A: condiciones térmicas (70°C, THF como solvente); B: MW (75°C, 200W, THF como solvente). ^b En CDCl₃ desplazamientos químicos, δ , en ppm con respecto a Me₄Sn. ^c D=% de diastereoisómeros en la mezcla (obtenido del espectro de RMN-¹¹⁹Sn)

Tabla 3.11. Comparación de los rendimientos obtenidos en la hidroestannación de los diésteres **(R,R)-4**, **(R,R)-5** y **(R,R)-7** por los Métodos A ó B con el de referencia.

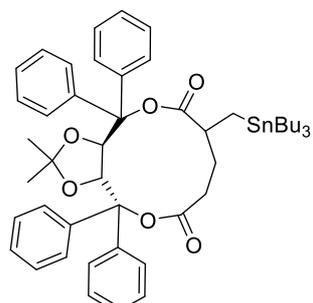
Entrada	Ester	R	Producto	Nuevas metodologías		Método de referencia
				Método ^a	Rend. % ^b	Rend. % ^b
1	(R,R)-4	n-Bu	30a-b	A	81	88
2				B	94	
3		Ph	31a-b	A	71	75
4				B	86	
5		Neof	32a-b	A	68	78
6				B	70	
7	(R,R)-5	Neof	35a-d	A	80	79
8	(R,R)-7	Ph	37a-d	A	70	65

^a A: Condiciones térmicas (70°C, THF como solvente); B: MW (75°C, 200W, THF como solvente); ^b Rendimiento de producto aislado.

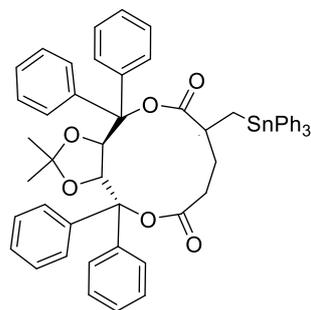
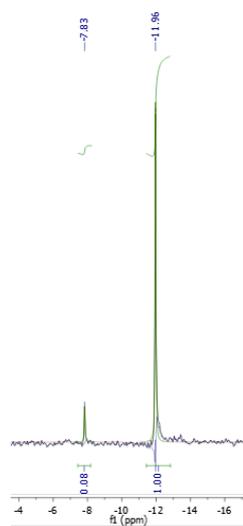
Como se puede observar, se obtienen resultados de excelentes a muy buenos en la síntesis de los aductos **30a-b** y **31a-b** respectivamente. Sin embargo, no se observaron mejoras en el rendimiento para la obtención de los compuesto **32a-b** así como tampoco se observaron diferencias sustanciales entre el método A y el de referencia para la síntesis de los compuestos **35a-d** y **37a-d**.

La diferencia entre los rendimientos obtenidos en la adición a **(R,R)-4** de hidruro de tri-*n*-butilestaño y de hidruro de trineofilestaño, puede atribuirse a la diferencia en los volúmenes estéricos de los ligandos orgánicos de uno y otro hidruro. El efecto estérico en los sustituyentes presentes en la porción olefínica también puede observarse al comparar la adición del hidruro de trifenilestaño a los cuatro diésteres, siendo **(R,R)-7** el más desfavorecido por presentar una mayor perturbación espacial.

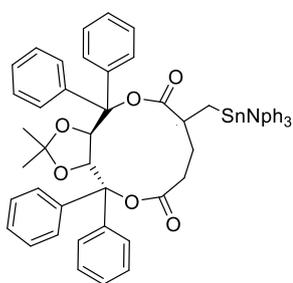
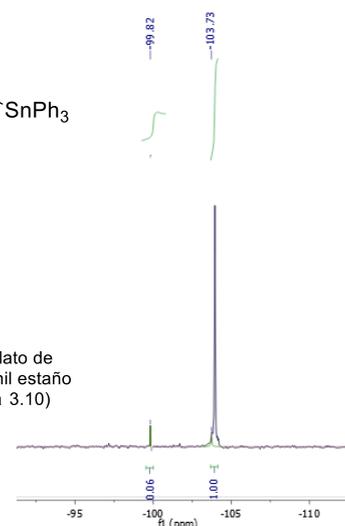
Para cada una de las mezclas, el espectro de ¹¹⁹Sn-RMN indicó la presencia de un solo grupo trialquilestannilo en cada uno de los diastereoisómeros obtenidos, tal como se aprecia en la **Figura 3.19**. La elevada estereoselectividad de la reacción se puede apreciar teniendo en cuenta que uno de los picos del espectro correspondiente a uno de los diastereoisómeros obtenidos se encuentra en mucha mayor proporción con respecto a los restantes.

**30a-b**

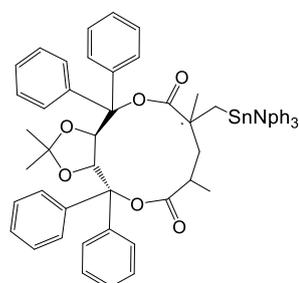
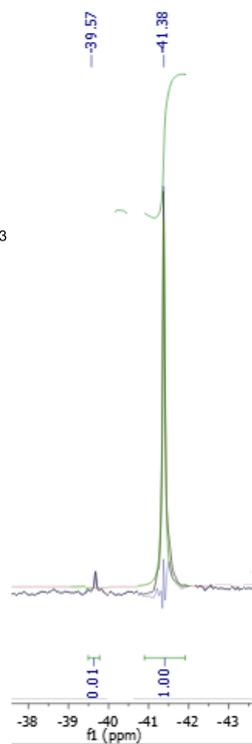
Reacción entre diéster diacrilato de TADDOL (4) e hidruro de tri-*n*-butil estaño . Método B (Entrada 2, Tabla 3.10)

**31a-b**

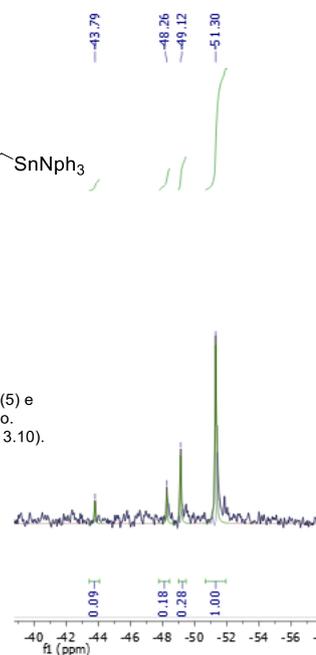
Reacción entre diéster diacrilato de TADDOL (4) e hidruro de tri-fenil estaño . Método A (Entrada 3, Tabla 3.10)

**32a-b**

Reacción entre diéster diacrilato de TADDOL (4) e hidruro de tri-neofil estaño. Método A y B (Entrada 5 y 6, Tabla 3.10).

**35a-b**

Reacción entre diéster dimetaacrilato de TADDOL (5) e hidruro de tri-neofil estaño. Método A (Entrada 11, Tabla 3.10).



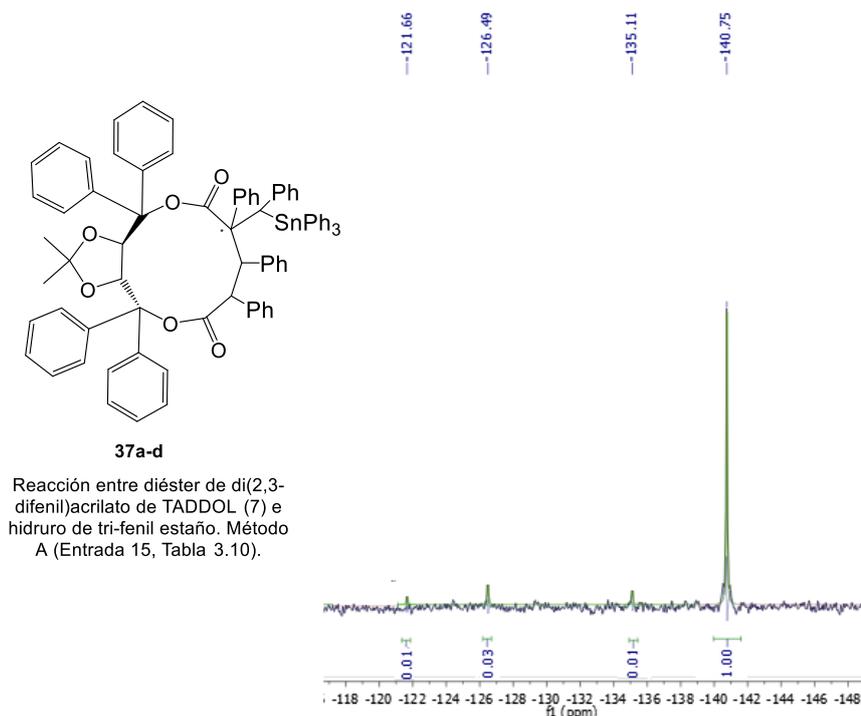


Figura 3.19

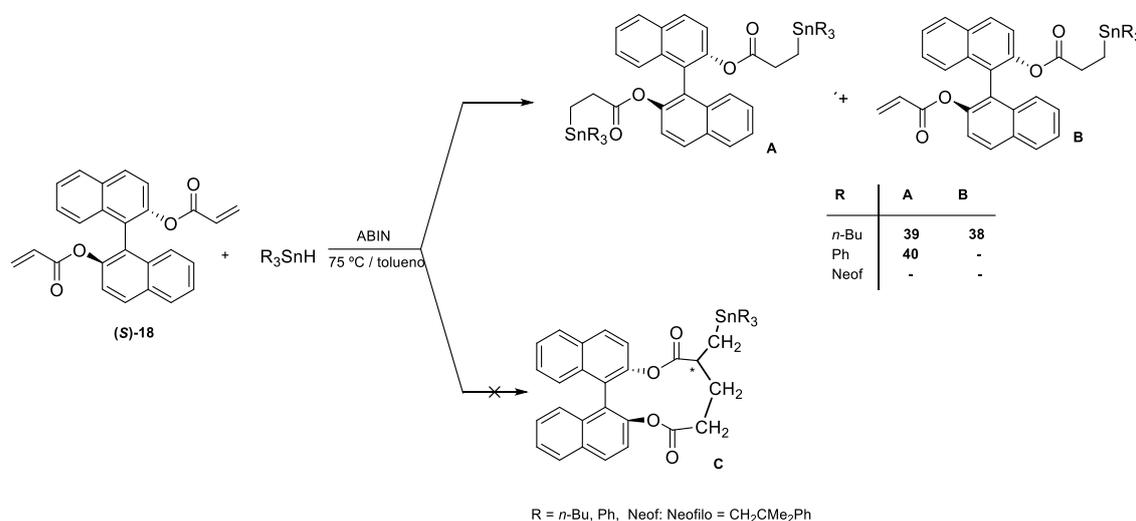
3.5 Adición de hidruros triorganoestánicos a diésteres insaturados de BINOL

Los antecedentes previamente reportados sobre adiciones radicalarias a sistemas insaturados derivados de compuestos con simetría C_2 como el (4*R*,5*R*)-TADDOL ((*R,R*)-**3**) y (11*R*,12*R*)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol,⁵⁵ demostraron que la hidroestannación radicalaria se produjo con ciclación intramolecular. Dado que se generaron macrociclos con alto rendimiento y diastereoselectividad sin observarse polimerización ni productos de doble adición, se decidió estudiar el efecto del cambio en la estructura del sistema quiral C_2 de los diésteres sobre la regio y estereoquímica de las hidroestannaciones radicalarias. La propuesta se basó en determinar si la adición de hidruros triorganoestánicos a diésteres insaturados de (*S*)-BINOL, como por ejemplo el diacrilato (**S**)-**18**, podría conducir a los correspondientes cicloaductos conteniendo un grupo trialquilestannilo (compuestos del tipo **C**, Esquema 3.20) o a productos de hidroestannación en cada uno de los sistemas olefínicos.

Luego de llevar a cabo la reacción en condiciones radicalarias (atmósfera inerte, ABIN, 75°C y con una relación 1: 2.4 sustrato: hidruro organoestannico) se observó en el

⁵⁵ Tesis Doctor en Química, Lic. Flavia C. M. Zacconi, 2009, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina.

producto la existencia de los aductos de mono y/o diadición del hidruro de estaño correspondiente (compuestos del tipo **A** y **B**, **Esquema 3.20**), sin que se obtenga el producto de ciclación **C**.



Esquema 3.20

La disposición espacial de la estructura del diéster podría explicar los resultados. El diéster de (*S*)-BINOL, una molécula con simetría C₂, adopta preferentemente la conformación *transoide*, donde los sustituyentes voluminosos en 2 y 2' se alejan mutuamente. De este modo, los grupos olefínicos de (**S**)-**18** se disponen uno opuesto al otro y, por lo tanto, la formación del macrociclo se ve desfavorecida. Como puede observarse en la estructura 3D del (*S*)-1,1'-binaftil-2-2'-diil diacrilato ((**S**)-**18**) (**Figura 3.20**), el ángulo diedro entre los dos anillos de naftaleno es mayor de 90°, lo que confirma la disposición *transoide* de la molécula.

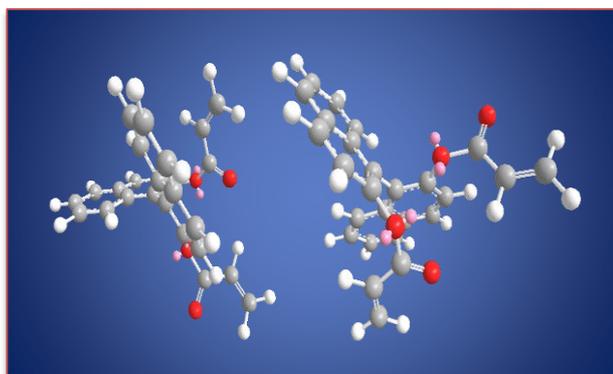


Figura 3.20. Estructura 3D del (*S*)-1,1'-binaftil-2-2'-diil diacrilato ((**S**)-**18**).⁵⁶

⁵⁶ El modelo molecular fue llevado a cabo con ChemBio 3D de ChemBioOffice Ultra® 12.0 (CambridgeSoft, Cambridge, MA, USA) utilizando MM2 (molecular mechanics algorithms) ejecutado en una plataforma Windows.

Desafortunadamente no se pudo corroborar la disposición de dicho diéster ((**S**)-**18**) mediante difracción de rayos X ya que a pesar de poseer cristales sólidos, estos resultaron ser inadecuados para el análisis de la estructura mediante esta técnica. Lo mismo ocurrió para (**S**)-**19** a (**S**)-**21** pero en cambio pudo realizarse para el dicinamato (**S**)-**22**, cuyo resultado se muestra en la **Figura 3.21**.

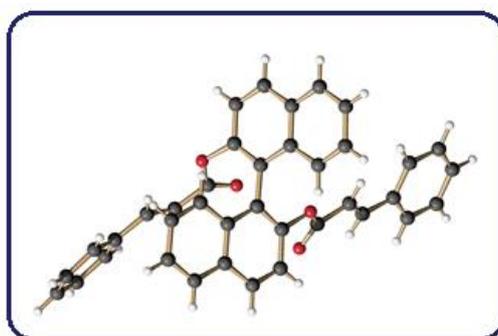
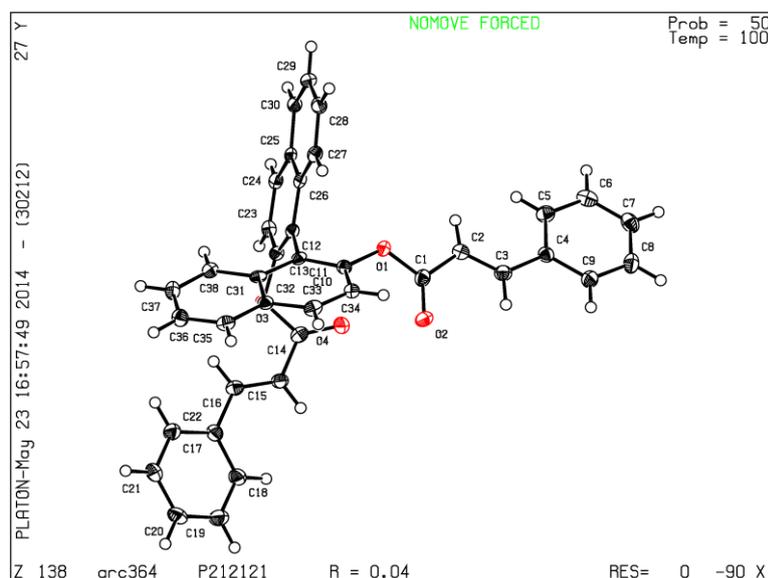
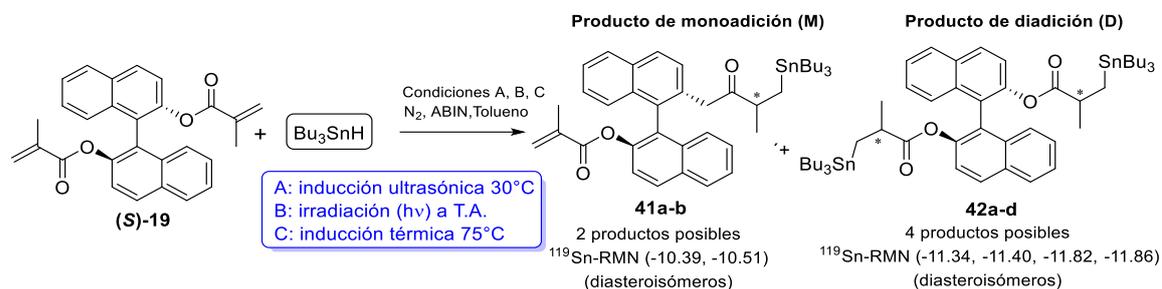


Figura 3.21. Estructura de Rayos X del diéster (**S**)-**22**.

En búsqueda de las mejores condiciones de reacción para estas hidroestannaciones radicalarias, llevamos a cabo un estudio sistemático utilizando como reacción modelo la adición de hidruro de tri-*n*-butilestano al dimetacrilato de BINOL (**S**)-**19**, comparando tres metodologías: Método A, por inducción ultrasónica; Método B, cuando la mezcla de reacción es irradiada a temperatura ambiente y Método C, por inducción térmica (**Esquema 3.21**). De los espectros de ^{119}Sn -RMN, se pudo determinar que los productos monoestannilados dieron dos señales (-10.39 y -10.53 ppm, correspondientes a los dos diastereoisómeros generados) a frecuencias más altas que

las cuatro señales observadas para los aductos diastereoisoméricos obtenidos por doble adición (-11.34, -11.40, -11.82 y -11.86 ppm).



Esquema 3.21

Se pudo confirmar la formación de los productos mono y diestannilados a partir de las señales de ¹¹⁹Sn-RMN y ¹³C-RMN, luego de separar los productos de adición de la mezcla de reacción (**Figura 3.22**). En todos los casos, la falta de resolución de las señales en el ¹¹⁹Sn-RMN hizo que resulte imposible determinar los excesos diastereoisoméricos obtenidos en cada caso. Por lo tanto, evaluamos la efectividad de cada método en función de los rendimientos de reacción alcanzados. Los resultados se resumen en la **Tabla 3.12**.

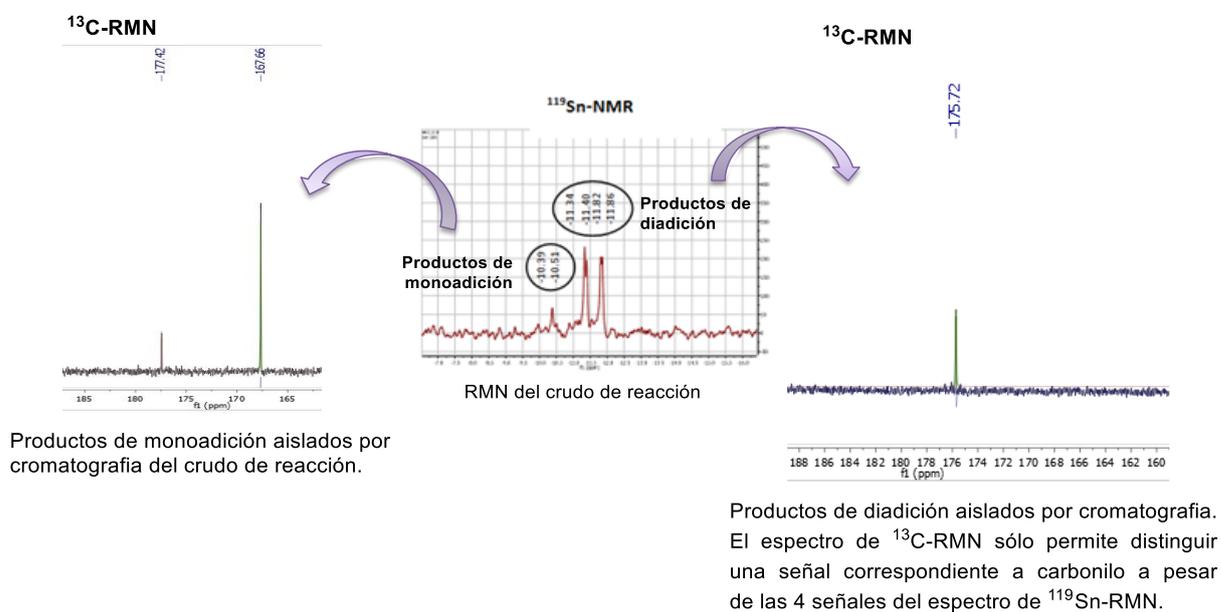


Figura 3.22

Tabla 3.12. Hidroestannación del diéster (**S**)-**19** bajo diferentes condiciones de reacción.

Entrada	Condición ^a	Hidruro	Tiempo (hs)	Relación Diéster: Hidruro	Rend. % ^d	Relación de productos M/D ^b
1	A	Bu ₃ SnH	5	1:1.2	- ^c	- ^c
2	B	Bu ₃ SnH	2	1:1.2	21 ^c	36/64
3	C.1	Bu ₃ SnH	2	1:1.2	39 ^c	28/72
4	C.2	Bu ₃ SnH	1	1:3	55	20/80
5	C.3	Bu ₃ SnH	1	1:2.4	67	0/100
6	C.4	Bu ₃ SnH Agregado Lento ^e	2	1:2.4	34 ^c	12/88

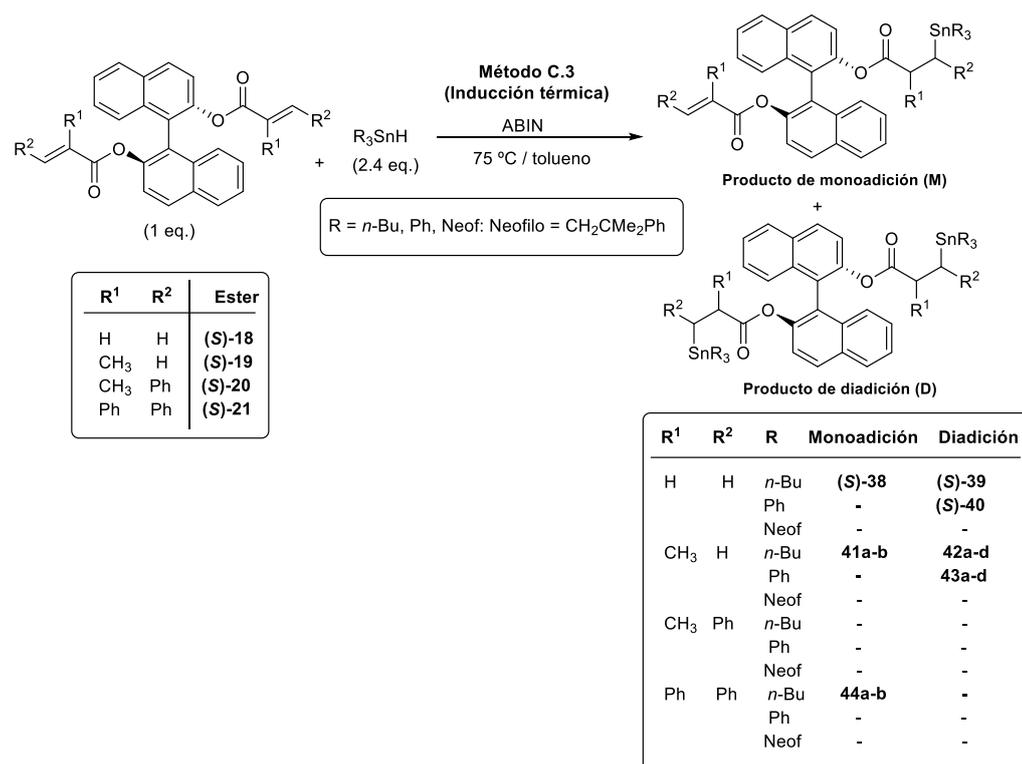
^a **Método A:** Inducción ultrasónica, **Método B:** Irradiación, **Método C:** Inducción Térmica, **C.1:** relación diéster:hidruro, 1:1.2, **C.2:** relación diéster:hidruro, 1:3, **C.3 y C.4** relación diéster:hidruro, 1:2.4 y **C.4** agregado lento del hidruro; ^b Obtenido por integración del espectro de ¹¹⁹Sn-RMN; ^c Se recuperó diéster sin reaccionar; ^d Rendimiento de producto aislado; ^e 0.57 mmoles en 20 min.

Con la intención de determinar las mejores condiciones para la formación preferencial de los productos de mono adición (y con la esperanza de poder forzar las condiciones para la formación del producto de ciclización intramolecular), se estudió la hidroestannación bajo las tres condiciones planteadas, empleando una relación sustrato:hidruro, 1:1.2 (**Tabla 3.12**, entradas 1-3). En ningún caso hubo ciclización ni tampoco exclusivamente producto de mono adición, sino mezclas con rendimiento nulo ó muy bajo, donde predomina la doble adición.

Como la inducción térmica resultó ser el método que dio mayor rendimiento de producto, se analizaron variaciones de la misma, aumentando la proporción de hidruro organoestánico en la mezcla de reacción (**Tabla 3.12**, entradas 4-6). Los mejores resultados y tiempos de reacción se obtuvieron con los métodos C.2 y C.3. Se evaluó también si el agregado lento del hidruro (entrada 6) influía en el curso de la reacción, observándose que no se producen diferencias significativas en la regioquímica, pero sí una disminución en el rendimiento.

Dado que el método C.3 es el más efectivo especialmente por la formación preferencial del producto de doble adición (**Tabla 3.12**, entrada 5), fue el seleccionado para llevar a cabo las hidroestannaciones de los diésteres de (**S**)-BINOL con los hidruros de trifenil- y trineofilestaño, además del tri-*n*-butilestaño.

En el **Esquema 3.22** se resumen las condiciones de reacción seleccionadas y en la **Tabla 3.13** se informan los resultados obtenidos.



Esquema 3.22

Tabla 3.13. Síntesis de derivados diestannilados (S)-18 a (S)-21.

Entrada	Diéster	-R ^f	Tiempo (hs)	¹¹⁹ Sn-NMR ^a		Relación de productos M/D ^d	Rend. % ^e	%D ^d	[α] _D ^{25f}
				Mono estannilado	Di estannilado				
1	(S)-18	<i>n</i> -Bu	1	-7.08	-7.39	31/69	7.2	- ^g	-11.33 (C=0.45, CDCl ₃)
2		Ph		- ^b	-99.05	0/100	75.5	- ^g	
3	(S)-19	<i>n</i> -Bu		- ^b	-11.34 -11.82	0/100	34 ^h	61 39	
4		Ph		- ^b	-103.24 -103.61 -103.74 -103.91	0/100	74	8 19 42 31	
5	(S)-20	<i>n</i> -Bu	10	- ^b	- ^b	- ^c	- ^c	- ^c	
6		Ph	4	- ^b	- ^b	- ^c	- ^c	- ^c	
7	(S)-21	<i>n</i> -Bu	10	-6.26 -7.02	- ^b	- ^c	- ^c	- ^c	
8		Ph	4	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	- ^b	

^a Determinado en CDCl₃ en ppm respecto a Me₄Sn; ^b No se observan señales; ^c No se observó reacción; ^d Obtenido por integración del espectro de ¹¹⁹Sn-RMN; ^e Rendimiento del producto de diadición aislado; ^f No se observó reacción con el Neof₃SnH para ninguno de los diésteres; ^g Formación de un único enantiómero de configuración (S); ^h Rendimiento de dos diastereoisómeros (-11.34 y -11.82) aislados mediante re-cromatografía.

De los resultados obtenidos en las reacciones estudiadas, se puede observar que el grupo trialquilestannilo se une al carbono terminal con alta regioselectividad. En el caso de los ésteres (S)-18 y (S)-19, los dos factores que determinan la velocidad de adición a

las olefinas, es decir los factores electrónico y estérico, son favorables ya que el alqueno presenta un grupo aceptor de electrones (grupo éster) y el carbono β está sin sustituir por lo que no hay impedimento estérico para la adición. Este último factor sí afecta a los diésteres **(S)-20** y **(S)-21**, ya que sólo reacciona **(S)-21** para dar exclusivamente el producto de mono adición (**Tabla 3.13**, entrada 7), sin formación de producto de di adición en ninguno de los dos casos. Los mejores rendimientos se observaron con Ph_3SnH , altamente reactivo y con mejor capacidad de donar el hidrógeno en comparación con los otros hidruros organoestannicos utilizados (**Tabla 3.13**, entradas 2 y 4). Por otro lado, el hidruro de trineofilestaño no dio reacción bajo las condiciones utilizadas. Esto no es sorprendente para los sustratos **(S)-20** y **(S)-21** ya que, como hemos informado anteriormente, debido a factores estéricos no se adiciona a propenoatos de metilo β -sustituídos.⁵⁷

Considerando la estructura de los diésteres, vemos que en **(S)-18** y **(S)-19** las reacciones transcurren favorablemente en 1 hora, pero para **(S)-21** se requiere mayor tiempo de reacción y **(S)-20** no reacciona. En la adición de Bu_3SnH , el diéster **(S)-18** dio lugar a la formación de productos de mono- y di adición, los cuales pudieron separarse mediante cromatografía, pero con bajo rendimiento final de aducto diestannilado puro. Todos los productos de doble adición obtenidos fueron aislados mediante cromatografía con sílica gel 60 y caracterizados. De esta forma, se pudieron separar los enantiómeros correspondientes a los aductos **(S)-39** y **(S)-40** (**Tabla 3.13**, entradas 1 y 2) y dos diastereoisómeros (que eluyeron juntos) de los cuatro productos posibles correspondientes a **42** mediante re-cromatografía en alúmina neutra (**Tabla 3.13**, entrada 3). No pudieron aislarse por cromatografía los cuatro diastereoisómeros del producto **43** (**Tabla 3.13**, entrada 4). El %D de **42** se determinó a partir del ^{119}Sn -RMN del producto obtenido en la re-cromatografía.

En las **Figuras 3.23-3.26** se muestran los espectros de ^{119}Sn -RMN de los diastereoisómeros aislados junto con los ^{13}C -RMN para cada uno de los aductos, en los cuales la presencia de una sola señal en la zona de carbonilos para **(S)-39** y **(S)-40** confirma la formación de productos de di adición. En la **Figura 3.25** el espectro de ^{119}Sn -RMN del producto aislado mediante cromatografía en sílica gel 60 en la síntesis de los aductos **42a-d**, muestra la formación de cuatro diastereoisómeros, junto a los espectros de los productos aislados por re-cromatografía en alúmina neutra.

⁵⁷ Chopa, A. B.; Zúñiga, A. E.; Podestá, J. C. *J. Chem. Res. (S)* **1989**, 234.

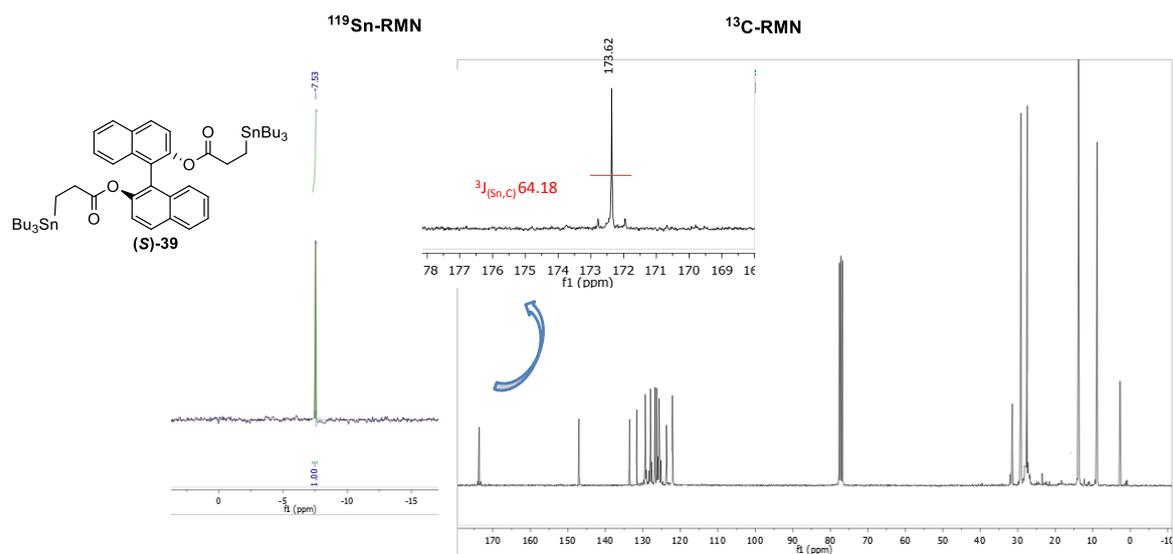


Figura 3.23

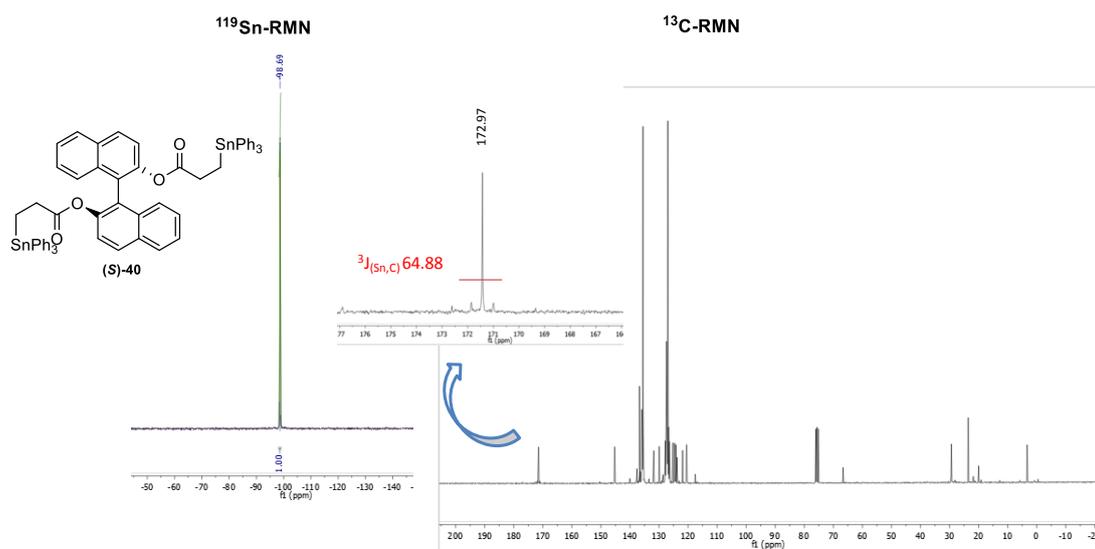


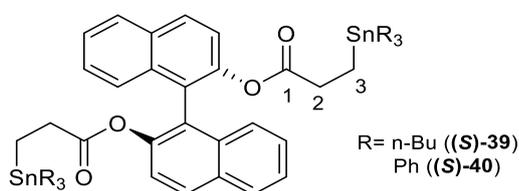
Figura 3.24

En las **Tablas 3.14** y **3.15** se informan los datos de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN correspondientes los compuestos **(S)-39** y **(S)-40**, mientras que en las **Tablas 3.16** y **3.17** se muestran los datos espectroscópicos para los compuestos **42a-d** y **43a-d**.

Tabla 3.14. Características ^1H -RMN de los compuestos **(S)**-39 y **(S)**-40.

Compuesto	Desplazamientos químicos (δ , ppm) ^a
(S) -39	0.71-0.88 (30H, m, 6 x CH ₂ y 6 x CH ₃), 0.86-1.00 (12H, m, 6 x CH ₂), 1.11-1.31 (12H, m, 6 x CH ₂), 1.40 (4H, t, $^2\text{J}_{(\text{H}, \text{Sn})} = 60.57$ Hz, $^3\text{J}_{(\text{H}, \text{H})} = 8.71$ Hz, 2CH ₂), 2.46 (4H, t, $^2\text{J}_{(\text{H}, \text{Sn})} = 11.82$ Hz, $^3\text{J}_{(\text{H}, \text{H})} = 8.71$ Hz, 2CH ₂), 7.03-7.12 (4H, m, Ar-H), 7.15-7.37 (6H, m, Ar-H), 7.77-7.99 (2H, m, Ar-H).
(S) -40	1.41 (4H, t, $^2\text{J}_{(\text{H}, \text{Sn})} = 61.83$ Hz, $^3\text{J}_{(\text{H}, \text{H})} = 7.42$ Hz, 2 x CH ₂), 2.51 (4H, t, $^3\text{J}_{(\text{H}, \text{H})} = 7.42$ Hz, 2 x CH ₂), 7.23 (2H, d, $^3\text{J}_{(\text{H}, \text{H})} = 8.9$ Hz, Ar-H), 7.36-7.45 (4H, m, Ar-H), 7.46-7.58 (22H, m, Ar-H), 7.62-7.65 (10H, m, Ar-H), 7.97-8.00 (4H, m, Ar-H).

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ en ppm con respecto a TMS; ⁿJ constantes de acoplamiento en Hz (entre paréntesis); multiplicidad (entre paréntesis): d= doblete, t= triplete, m= multiplete.

Tabla 3.15. Características ^{13}C -RMN de los compuestos **(S)**-39 y **(S)**-40.

Comp. N°	Desplazamientos químicos (δ , ppm) ^a			
	C ₁ $^3\text{J}_{(\text{Sn}, \text{C})}$	C ₂ $^2\text{J}_{(\text{Sn}, \text{C})}$	C ₃ $^1\text{J}_{(\text{Sn}, \text{C})}$	Otras señales
(S) -39	173.62 (64.18)	31.17 (16.45)	8.83 (323.17)	2.72 (468.85), 13.80, 27.39 (56.33), 29.14 (19.48), 110.82, 117.76, 124.04, 124.20, 127.48, 128.41, 129.45, 131.43, 133.39, 151.74
(S) -40	171.42 (64.88)	29.34 (18.4)	5.02 (390.15)	122.03, 123.44, 125.35, 125.72, 126.13, 126.74, 128.54, 128.85, 128.97, 129.06, 131.48, 133.36, 137.06 (35.35), 137.48, 138.28 (504.48), 146.81

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ , en ppm con respecto al TMS; ⁿJ_(Sn,C) constantes de acoplamiento, en Hz (entre paréntesis).

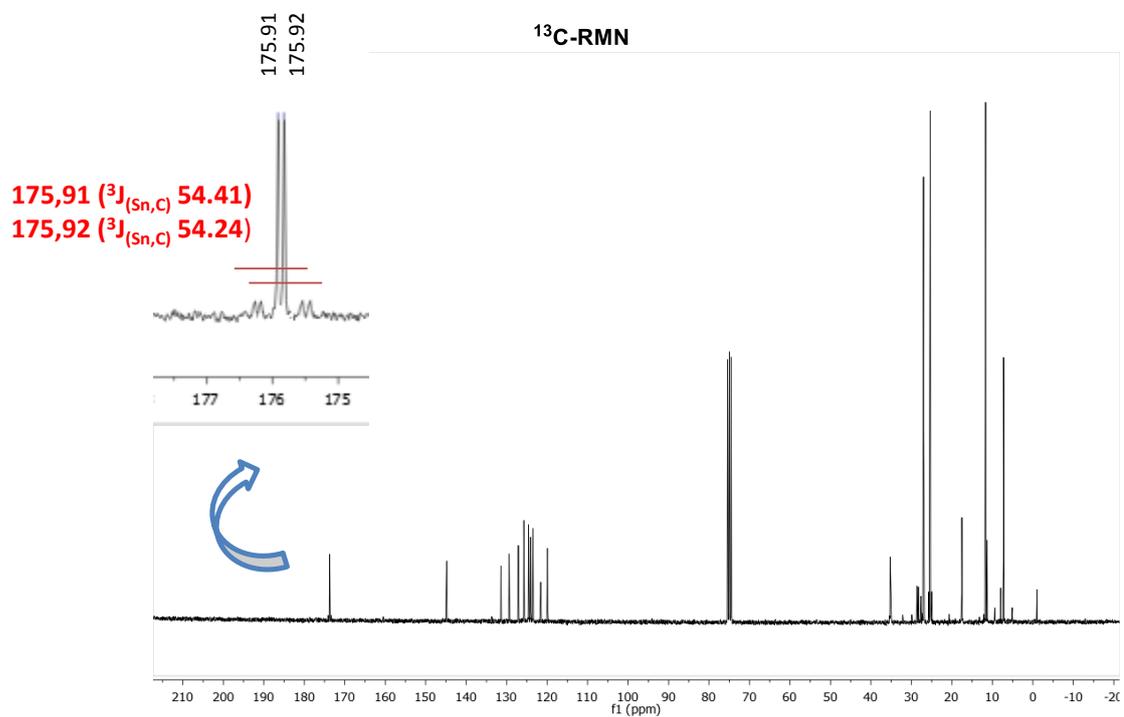
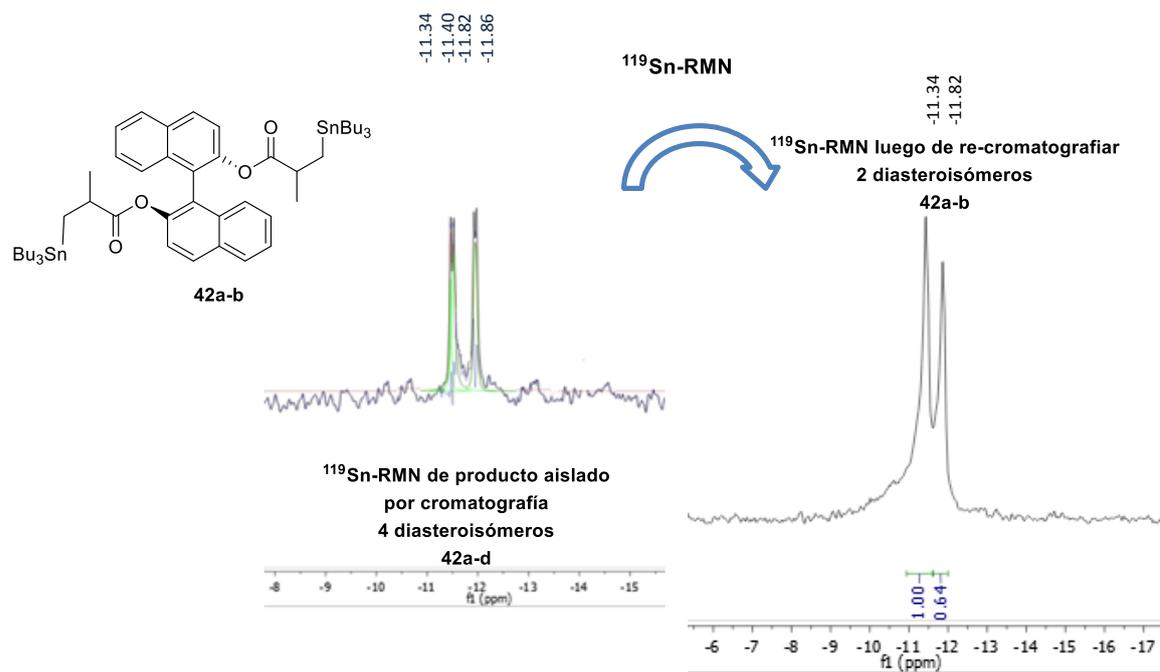


Figura 3.25

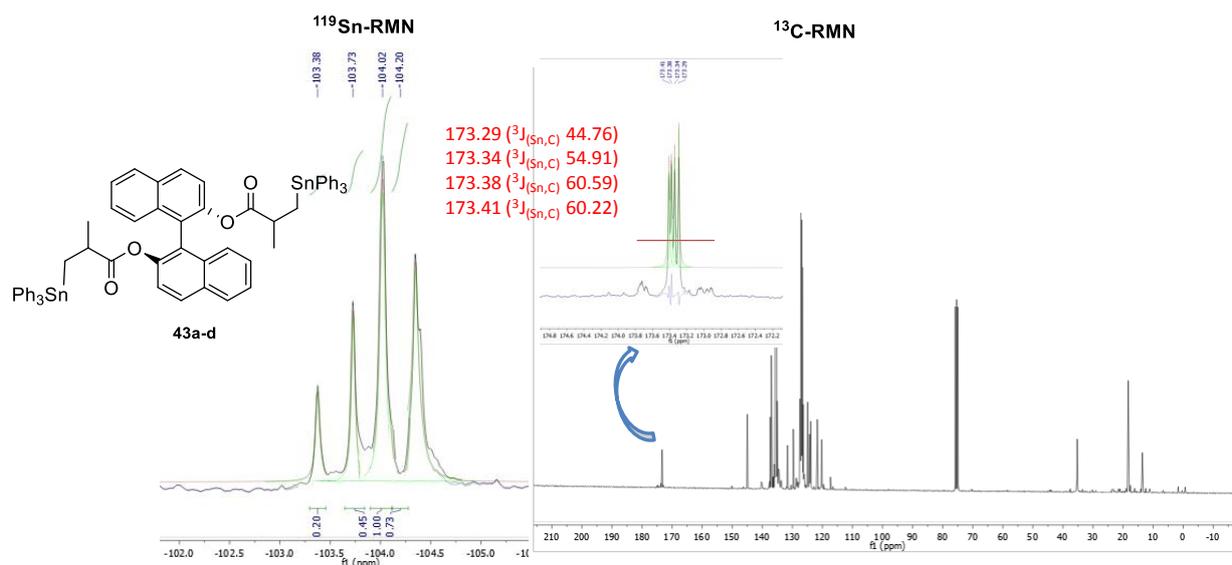
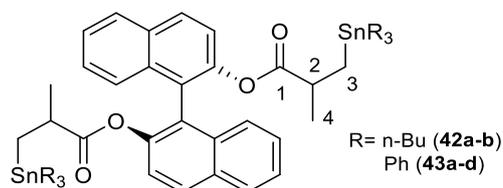


Figura 3.26

Tabla 3.16. Características ^1H -RMN de los compuestos **42** y **43**.

Compuesto	Desplazamientos químicos (δ , ppm) ^a
42a-b	0.46 (4H, dd, $^3J_{(H,H)}= 6.9$ Hz, $^2J_{(H,H)}= 2.3$ Hz, 2 x CH ₂), 0.60-0.67 (12H, m, 6 x CH ₂), 0.81 (18H, t, $^3J_{(H,H)}= 7.3$ Hz, 6 x CH ₃), 1.11-1.22 (18H, m, 2CH ₃ y 6CH ₂), 1.23-1.33 (12H, m, 6 x CH ₂), 2.23-2.42 (2H, m, 2 x CH), 7.21-4.23 (4H, m, Ar-H), 7.28-7.42 (4H, m, Ar-H), 7.77-7.93 (4H, m, Ar-H).
43a-d	0.44 (3H, dd, $^3J_{(H,H)}= 9.8$, 7 Hz, CH ₃), 0.58 (3H, dd, $^3J_{(H,H)}= 9.8$, 7 Hz, CH ₃), 0.86 (2H, dd, $^3J_{(H,H)}= 7.4$, 3.1 Hz, CH ₂), 1.06 (2H, dd, $^3J_{(H,H)}= 7.4$, 3.1 Hz, CH ₂), 2.39-2.66 (2H, m, 2 x CH), 6.92-7.12 (4H, m, Ar-H), 7.38-7.55 (16H, m, Ar-H), 7.59-7.70 (14H, m, Ar-H), 7.84-7.93 (8H, m, Ar-H)

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ en ppm con respecto a TMS; nJ constantes de acoplamiento en Hz (entre paréntesis); multiplicidad (entre paréntesis): dd= doble doblete, t= triplete, m= multiplete.

Tabla 3.17. Características ^{13}C -RMN de los compuestos **42a-b** y **43a-d**.

Comp. N°	Desplazamientos químicos (δ , ppm) ^a				
	C ₁ $^3J_{(\text{Sn,C})}$	C ₂ $^2J_{(\text{Sn,C})}$	C ₃ $^1J_{(\text{Sn,C})}$	C ₄ $^3J_{(\text{Sn,C})}$	Otras señales
42a-b	175.91 (54.41)	37.30 (23.58)	9.39 (309.90)	19.73 (22.80)	12.27 (281.55), 13.84, 27.32 (55.46), 29.20 (17.01), 122.11, 123.81, 123.83, 125.70, 126.27, 126.76, 127.93, 129.30, 129.34, 131.59, 131.61, 133.56, 133.60, 147.02
	175.92 (54.24)	37.33 (20.24)	9.41 (323.56)		

43a-d	173.29	35.34	13.72	18.29	120.22, 120.25, 120.29, 120.31, 121.72, 121.75,
	(44.76)	(16.30)	(360.32)	(34.60)	123.90, 123.94, 124.25, 124.26, 124.36, 124.90,
	173.34	35.29	13.70		124.92, 126.13, 126.18, 126.41, 126.39, 126.74,
	(54.91)	(16.45)	(364.61)		126.94, 126.99, 127.06, 127.11, 127.13, 129.68,
	173.38	35.27	13.62		129.71, 129.73, 131.54, 131.56, 131.61, 131.62,
	(60.59)	(16.50)	(393.12)		153..33 (29.16), 135.71, 136.98 (470.39), 137.01
	173.41	35.23	13.59		(496.72), 137.03, 137.36, 144.95, 144.09, 145.01
(60.22)	(21.55)	(398.73)			

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ , en ppm con respecto al TMS; ¹J_(Sn,C) constantes de acoplamiento, en Hz (entre paréntesis).

Basados en los resultados anteriores con derivados de TADDOL junto con reportes previos^{52,54} y a la gran capacidad de acelerar las reacciones mejorando tanto los rendimientos como la selectividad, se evaluará en futuros estudios el efecto del uso de microondas en la hidroestannación de los diésteres de BINOL.

3.6 Formación de derivados bisiododifenilestannilados a partir de derivados de los diésteres de (S)-BINOL bistrifenilestannilados

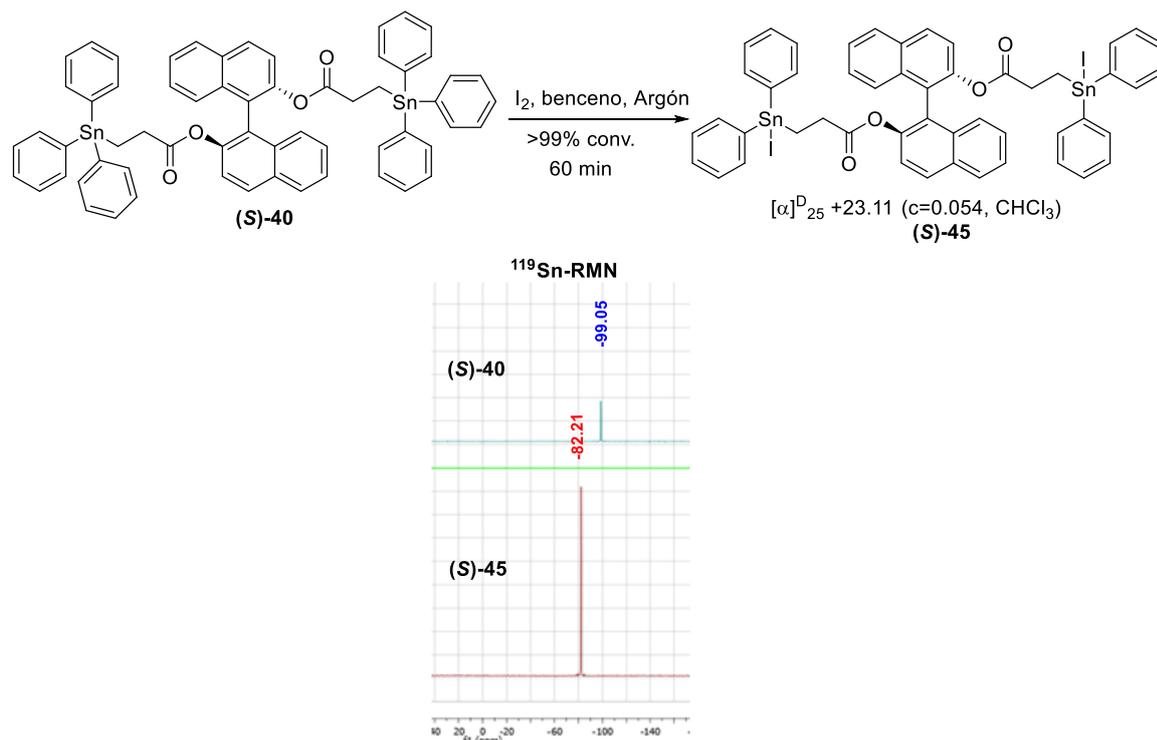
La unión de un halógeno a un átomo de estaño permite la síntesis de nuevos derivados reactivos y también la diferenciación de ciertas propiedades moleculares que ayudan a un estudio más exhaustivo de las mismas.⁵⁸ Teniendo en cuenta la actividad catalítica que presentan ciertos haluros de trialquil- o dialquilestaño,⁵⁹ se decidió preparar los derivados iodados de los compuestos bistrifenilestannilados de los diésteres insaturados de (S)-BINOL. Teniendo en cuenta antecedentes previos,⁶⁰ los mismos se generaron a partir de los aductos **(S)-40** y **43a-d** por reacción con dos equivalentes de yodo en agitación bajo atmósfera de argón y temperatura ambiente.

Como se observa en el **Esquema 3.23**, el derivado diiodado **(S)-45** muestra en el correspondiente espectro de ¹¹⁹Sn-RMN, una señal a campos más bajos que el compuesto de partida **(S)-40**. Lo mismo se observa para los diastereoisómeros iodados **46a-d** derivados de **43a-d** (**Esquema 3.24**). En ambos la conversión fue de >99%.

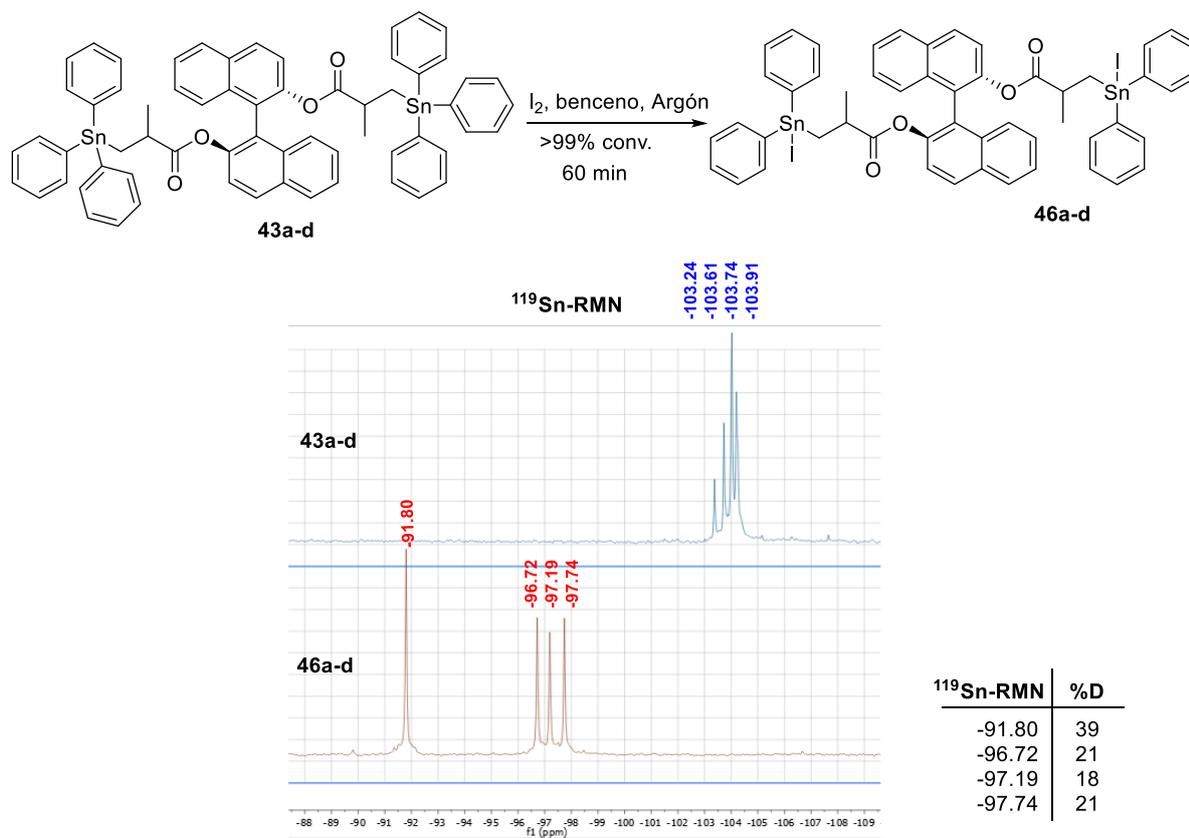
⁵⁸ Mitchell, T. N.; Podestá, J. C.; Ayala, A.; Chopa, A. B. *Mag. Res. Chem.*, **1988**, 26, 497-500.

⁵⁹ (a) Gabriele, M.; Kuivila, H. G.; Cochran, J. C., *Main Group Metal Synthesis*, **1998**, 21, 207-210; (b) Hoshi, T.; Shionoiri, H.; Katano, M.; Suzuki, T.; Hagiwara, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2002**, 13, 2167-2175; (c) Takahashi, H.; Yasui, S.; Tsunoi, S.; Shibata, I. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1192-1195.

⁶⁰ Clive, D. L. J.; Wave, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1192-1198.



Esquema 3.23



Esquema 3.24

La introducción del átomo de iodo como ligando unido al estaño torna más electropositivo a este último, lo que favorece su coordinación intramolecular con el carbonilo del grupo éster más cercano a través de un ciclo de cinco miembros (**Figura 3.27**). De acuerdo a estudios previos de nuestro grupo, ^{47,61} junto a la alta flexibilidad de los productos obtenidos, en estos derivados iodados existiría tal coordinación, lo que podría ser el factor determinante de las diferencias espectroscópicas de los mismos (**Figura 3.27**).

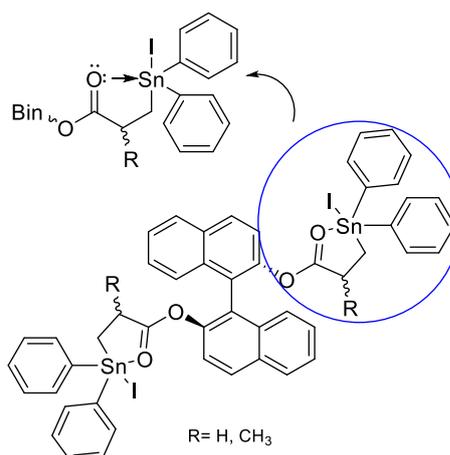


Figura 3.27

Una manera de determinar la existencia de coordinación intramolecular es estudiar la variación de la frecuencia de estiramiento del carbonilo de un compuesto en función de la dilución en acetonitrilo. El hecho de que este parámetro no varíe si se registra el espectro de la sustancia pura o en solución, demuestra dicha coordinación. Así, se llevó a cabo un estudio comparativo por espectroscopia infrarroja de **(S)-40** y **(S)-45**. Se registraron los espectros IR de estos compuestos sin diluir y en solución de acetonitrilo (al 10%), observándose en cada caso, la posición de la banda correspondiente al carbonilo. Se resumen los resultados en la **Tabla 3.18**.

Tabla 3.18. Frecuencias IR de los grupos carbonilo de los compuestos **(S)-40** y **(S)-45**.

Comp. N°	$\nu_{C=O}(cm^{-1})$	
	Comp. Puro ^a	Solución ^b
(S)-40	1756	1748
(S)-45	1703	1703

^a Pastilla de KBr; ^b Solución al 10% en acetonitrilo

El hecho de que los valores de la frecuencia de estiramiento de **(S)-45** no varían al registrarse el espectro de la sustancia pura o en un solvente polar como acetonitrilo

⁶¹ Podestá, J. C.; Chopa, A. B.; Ayala, A. D.; Koll, L. C. *J. Organomet. Chem.* **1987**, 333, 25-36.

demuestra que la coordinación es intramolecular. Por otro lado, la coordinación entre carbonilo y Sn reduce la frecuencia de estiramiento del carbonilo, lo que también se aprecia en este estudio al comparar **(S)-45** con **(S)-40**.

En las **Tablas 3.19** y **3.20** se muestran las características de ^1H - y ^{13}C -RMN de los compuestos **(S)-45** y **46a-d** obtenidos. Los cuatro diastereoisómeros de la mezcla **46a-d** pueden distinguirse tanto en ^1H y ^{13}C -RMN. La asignación de señales en el ^1H -RMN fue realizada a través de espectros de HSQC (**Figura 3.28**).

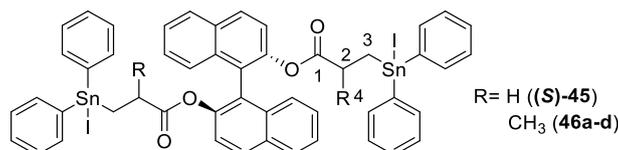


Tabla 3.19. Características ^1H -RMN de los compuestos **(S)-45** y **46a-d**.

Compuesto	Desplazamientos químicos (δ , ppm) ^a
(S)-45	1.29-1.51 (4H, m, 2 x CH ₂), 2.07-2.41 (4H, m, 2 x CH ₂), 6.77-7.06 (6H, m, Ar-H), 7.12-7.43 (14H, m, Ar-H), 7.48-7.69 (8H, m, Ar-H), 7.77-7.82 (4H, m, Ar-H);
46a-d	0.19 (6H, d, $^3J_{(H,H)}=7.2$ Hz, 2 x CH ₃), 0.30 (6H, d, $^3J_{(H,H)}=7.2$ Hz, 2 x CH ₃), 0.39 (12H, d, $^3J_{(H,H)}=7.2$ Hz, 2 x 2CH ₃), 1.27-1.60, (16H, m, 4 x 2CH ₂), 2.28-2.72 (8H, m, 4 x 2CH), 6.70-7.19 (16H, m, Ar-H), 7.20-7.40 (48H, m, Ar-H), 7.44-7.68 (32H, m, Ar-H), 7.76-7.83 (32H, m, Ar-H)

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ en ppm con respecto a TMS; ⁿJ constantes de acoplamiento en Hz (entre paréntesis); multiplicidad (entre paréntesis): d= doblete, m= multiplete.

Tabla 3.20. Características ^{13}C -RMN de los compuestos **(S)-45** y **46a-d**.

Comp. N°	Desplazamientos químicos (δ , ppm) ^a				Otras señales
	C ₁ $^3J_{(\text{Sn,C})}$	C ₂ $^2J_{(\text{Sn,C})}$	C ₃ $^1J_{(\text{Sn,C})}$	C ₄ $^3J_{(\text{Sn,C})}$	
(S)-45	177.45 (41.95)	30.18 (64.19)	15.34 (459.88)	-	121.02, 122.74 (17.04), 125.83, 126.27, 127.19, 127.52, 128.24, 128.39, 128.63, 129.79, 129.97, 130.31, 131.64, 132.88, 136.44 (48.10), 137.41, 146.23
46a-d	180.19 (33.51)	37.04 (16.23) 37.09 (16.26) 37.28 (13.58) 37.32 (13.60)	25.35 (394.58) 25.43 (370.57) 26.06 (301.35) 26.25 (369.39)	18.78 19.08 19.18 19.32	120.82, 12.096, 121.01, 121.05, 122.92 (32.83), 125.38, 125.57, 125.64, 125.67, 126.11, 126.27, 126.41, 126.44, 127.23, 127.30, 127.36, 127.53, 128.17, 128.25, 128.30, 128.57, 128.64, 129.11, 129.59, 129.67, 129.83, 129.89, 129.97, 130.32, 131.64, 132.87, 133.03, 136.50 (46.51), 137.54, 146.09, 146.14, 146.17, 146.20

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ , en ppm con respecto al TMS; ⁿJ_(Sn,C) constantes de acoplamiento, en Hz (entre paréntesis).

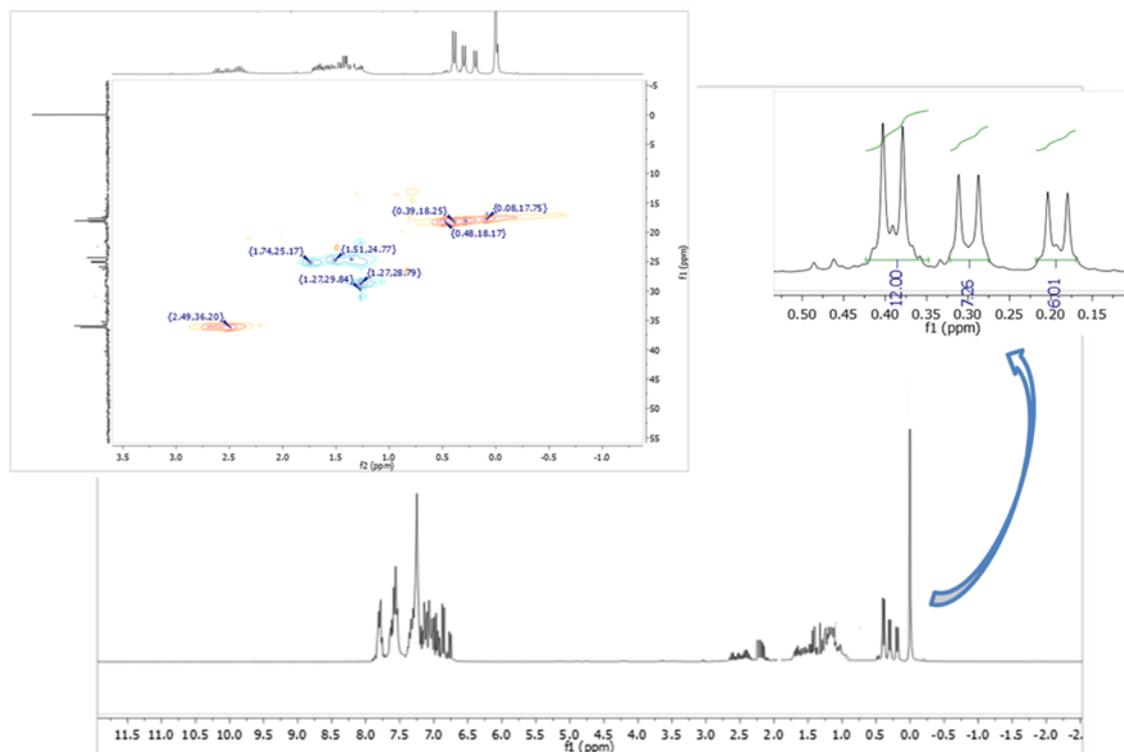


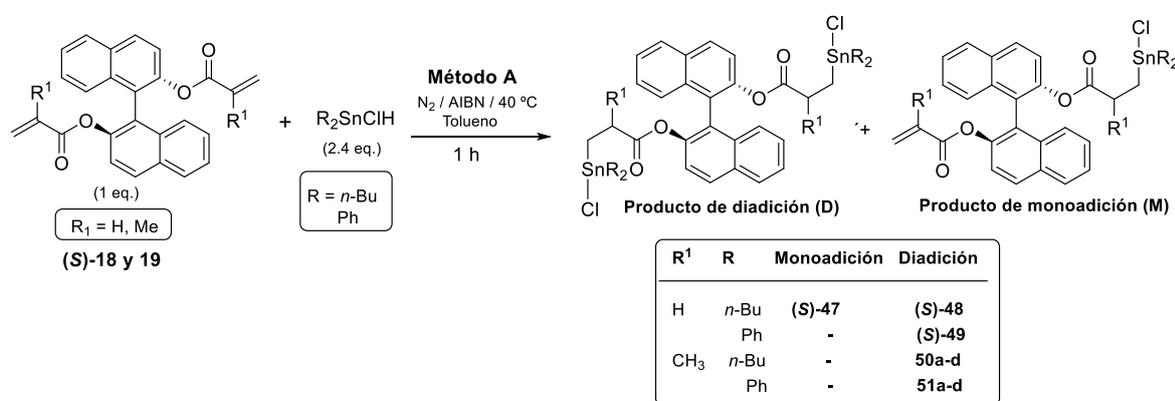
Figura 3.28

3.7 Adición de clorohidruros diorganoestánicos a diésteres insaturados de BINOL

Teniendo en cuenta que la coordinación intramolecular entre un átomo de estaño unido a halógeno y el carbonilo en β - determina una estructura cíclica de cinco miembros que provoca ciertas restricciones en el movimiento de la molécula, se llevó a cabo la adición de un clorohidruro de dialquilestaño a los diésteres insaturados de (S)-BINOL para luego analizar si ocurren cambios sustanciales en los productos obtenidos tanto en diastereoselectividad como en rendimiento.

Para este estudio se seleccionaron el dicloruro de di-*n*-butilestaño y el dicloruro de difenilestaño como compuestos de partida para la generación *in situ* de los clorohidruros por reacción de una mezcla equimolecular del dicloruro y dihidruro correspondientes, a temperatura ambiente y agregando a la mezcla de reacción un diéster insaturado de (S)-BINOL. Estas adiciones se llevaron a cabo bajo condiciones que favorecen el mecanismo radicalario, utilizando ABIN como iniciador y manteniendo la

temperatura a 40°C para evitar la descomposición de los clorohidruros.⁶² Teniendo en cuenta las reacciones anteriores, se utilizó tolueno como solvente y 2,4 equivalentes del clorohidruro organoestánico (Método A). El progreso de las reacciones fue monitoreado por espectroscopia IR, observando la desaparición de la banda correspondiente a la unión Sn-H ($\nu_{\text{Sn-H}} = 1853 \text{ cm}^{-1}$) y por TLC, determinando en todos los casos los tiempos de reacción y los rendimientos obtenidos. Todas las reacciones se completaron luego de una hora. La purificación y separación de los productos fue llevada a cabo por cromatografía en columna, utilizando silica gel 60 como fase estacionaria. Las características estructurales fueron determinadas por espectroscopia IR, resonancia magnética multinuclear de ^1H , ^{13}C - y ^{119}Sn . En el **Esquema 3.25** se muestra el esquema general de reacción y en la **Tabla 3.21** los resultados obtenidos.



Esquema 3.25

Tabla 3.21. Resultados de adición radicalaria de clorohidruros diorganoestánicos a diésteres insaturados de (S)-BINOL por inducción térmica (Método A).

Entrada	Diéster	-R	Relación de productos M/D ^a	^{119}Sn -RMN ^b				Rend. % ^d	%D ^e	$[\alpha]_D^{25}$
				Mono estannilado	N° Comp.	Di estannilado	N° Comp.			
1	(S)-18	<i>n</i> -Bu	8/92	87.46	(S)-47	85.88	(S)-48	55.4	- ^f	+170.80 ($c=0.020$, CHCl_3)
2	(S)-18	Ph	0/100	- ^c	-	-52.55	(S)-49	>99	- ^f	+36.32 ($c=0.038$, CHCl_3)
3	(S)-19	<i>n</i> -Bu	0/100	- ^c	-	72.95 70.09 69.68 68.72	50a-d	44	19 32 25 24	----
4	(S)-19	Ph	0/100	- ^c	-	-63.69 -66.73 -68.68 -70.39	51a-d	>99	22 29 25 24	----

^a Obtenido por integración del espectro de ^{119}Sn -RMN; ^b Determinado en CDCl_3 en ppm respecto a Me_4Sn ; ^c No se observan señales; ^d Rendimiento del producto de diadición aislado; ^e % de diastereoisómeros en la mezcla de reacción obtenido por integración del espectro de ^{119}Sn -RMN; ^f Formación de un único enantiómero de configuración (S).

⁶² Podestá, J. P.; Chopa, A. B.; *J. Organomet. Chem.* **1982**, 229, 223-228.

Excepto la adición de clorhidruro de di-*n*-butilestano a **(S)-18**, donde se detecta la presencia del producto de mono adición (**Tabla 3.21**, entrada 1), en todos los casos se obtuvieron en forma exclusiva los aductos de doble adición luego de una hora de reacción. Como se observa en la **Tabla 3.21** los rendimientos de producto aislado fueron >99% cuando se utilizó Ph₂SnClH (entradas 2 y 4). La reacción con Bu₂SnClH dio menores rendimientos, especialmente con el diéster **(S)-19**, posiblemente por el mayor impedimento estérico que éste presenta. Por otro lado, los derivados diestannilados diastereoisoméricos derivados de **(S)-19** no pudieron separarse.

Los rendimientos logrados en estas clorhidroestannaciones son mayores que los obtenidos en las adiciones de los hidruros de trialquilestano correspondientes (ver **Tabla 3.13**, entradas 1-4). Sin embargo, la diastereoselectividad obtenida en las adiciones a **(S)-19** es mucho menor, lo cual podría atribuirse a la mayor reactividad de los clorhidruros.

El efecto de la temperatura juega un rol importante en las reacciones estereoselectivas. Al igual que en otras transformaciones, las reacciones radicalarias a menudo aumentan su estereoselectividad con la disminución de la temperatura.⁶³ Por lo tanto, con el objeto de determinar si es posible mejorar la estereoselectividad de estas clorhidroestannaciones, se decidió llevar a cabo la adición a -78°C utilizando Et₃B como iniciador de radicales (Método B). Sin embargo, no se apreció un efecto significativo sobre la diastereoselectividad, disminuyeron los rendimientos y aumentaron los tiempos de reacción. Los resultados se resumen en la **Tabla 3.22**.

Tabla 3.22. Resultados de adición radicalaria de clorhidruros diorganoestánicos a dimetacrilato de (*S*)-BINOL, **(S)-19**, utilizando Et₃B como iniciador de radicales.

Entrada	-R	Relación de productos M/D ^e	¹¹⁹ Sn-RMN ^a			Rend. (%) ^d	Tiempo (hs)	%D ^c
			Mono estannilado	Di estannilado	Comp.			
1	<i>n</i> -Bu	0/100	- ^b	72.95	50a-d	40	8	34
				70.09				16
				69.68				26
				68.72				24
2	Ph	0/100	- ^b	-63.69	51a-d	65	10	22
				-66.73				29
				-68.68				17
				-70.39				31

^a Determinado en CDCl₃ en ppm respecto a Me₄Sn; ^b No se observan señales; ^c % de diastereoisómeros en la mezcla de reacción obtenido por integración del espectro de ¹¹⁹Sn-RMN; ^d Rendimiento del producto de diadición aislado; ^e Obtenido por integración del espectro de ¹¹⁹Sn-RMN.

⁶³ Dennis P. Curran, "Stereochemistry of Radical Reactions", 1996, VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, Alemania.

En la **Figura 3.29** se muestran los espectros de ^{119}Sn -RMN correspondientes a los enantiómeros **(S)**-**48** y **(S)**-**49** y las mezclas de diastereoisómeros **50a-d** y **51a-d**. En las **Tablas 3.23** a **3.26** se informan las características espectroscópicas de los productos **48** a **51** obtenidos.

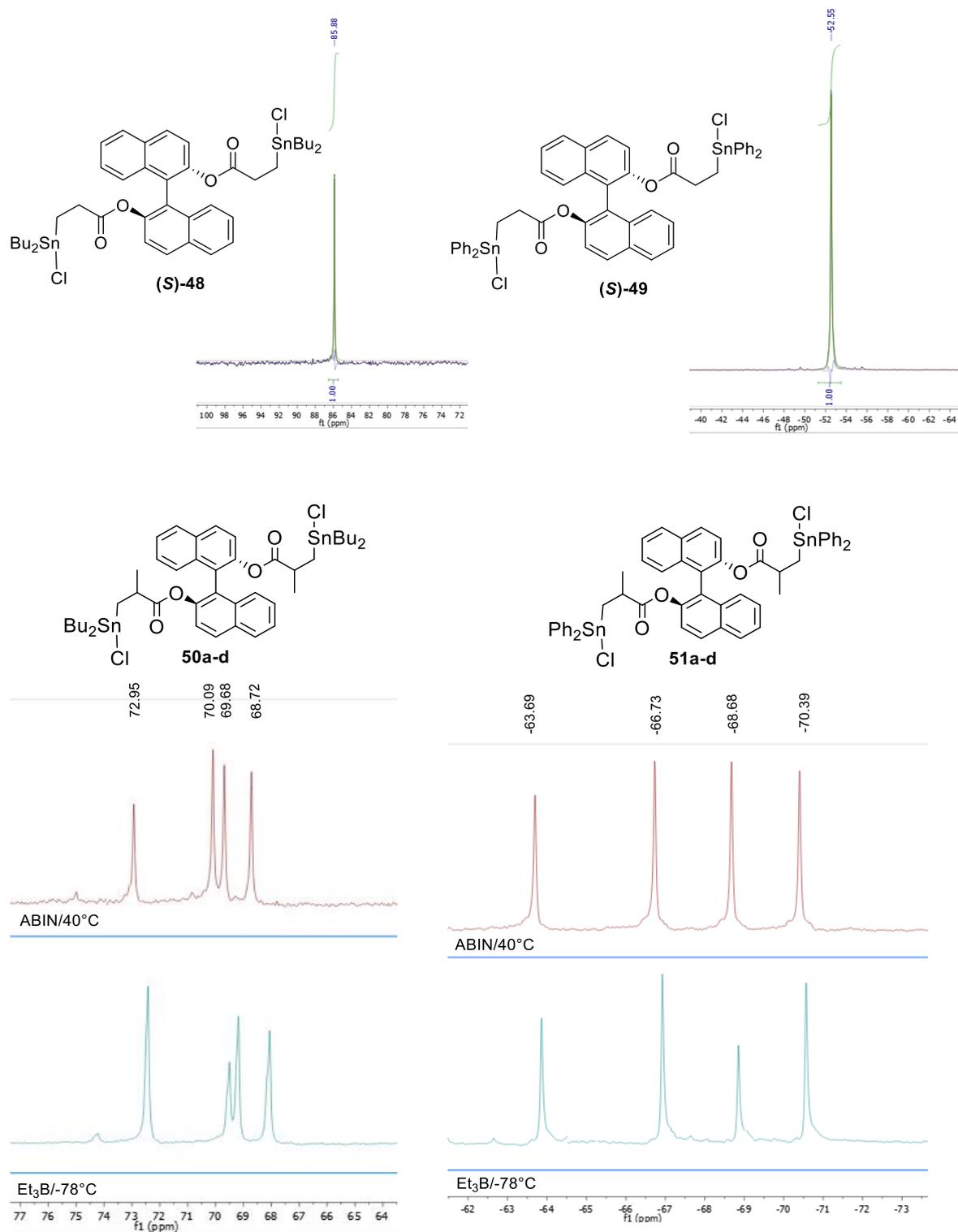
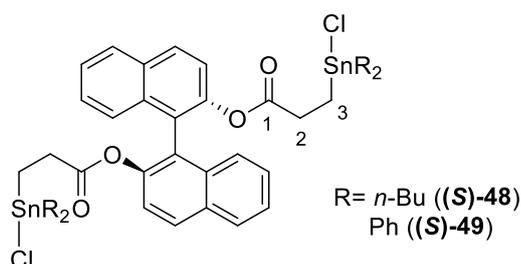
**Figura 3.29**

Tabla 3.23. Características ^1H -RMN de los compuestos (S)-48 y (S)-49.

Compuesto	Desplazamientos químicos (δ , ppm) ^a
(S)-48	0.77 (4H, dd, $^3J_{(H,H)}=7.3$ Hz, 2 x CH ₂), 0.83 (4H, dd, $^3J_{(H,H)}=7.3$ Hz, 2 x CH ₂), 1.06-1.39 (20H, m, 4 x CH ₃ , 4 x CH ₂), 1.43-4.56 (8H, m, 4 x CH ₂), 2.22-2.33 (4H, m, 2 x CH ₂), 2.49-2.60 (4H, m, 2 x CH ₂), 7.02-7.33 (6H, m, Ar-H), 7.43 (2H, dt, $^3J_{(H,H)}=8.2$ Hz, $^4J_{(H,H)}=1.8$ Hz, Ar-H), 7.89 (2H, d, $^3J_{(H,H)}=8.2$ Hz, Ar-H), 7.43 (2H, d, $^3J_{(H,H)}=8.2$ Hz, Ar-H),
(S)-49	1.26-1.30 (2H, m, CH ₂), 1.30-1.40 (2H, m, CH ₂), 2.16-2.28 (4H, m, 2 x CH ₂), 6.83-7.07 (8H, m, Ar-H), 7.21-7.42 (20H, m, Ar-H), 7.82-7.89 (4H, m, Ar-H)

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ en ppm con respecto a TMS; ⁿJ constantes de acoplamiento en Hz (entre paréntesis); multiplicidad (entre paréntesis): d= doblete, dd= doble doblete, dt= doble triplete, t= triplete, m= multiplete.

**Tabla 3.24.** Características ^{13}C -RMN de los compuestos (S)-48 y (S)-49.

Comp. N°	Desplazamientos químicos (δ , ppm) ^a			
	C ₁ $^3J_{(\text{Sn,C})}$	C ₂ $^2J_{(\text{Sn,C})}$	C ₃ $^1J_{(\text{Sn,C})}$	Otras señales
(S)-48	178.77 (24.45)	29.96 (27.20)	11.59 (388.59)	13.81, 18.11 (646.98), 26.88 (85.15), 27.86 (41.06), 120.83, 123.06, 126.24, 126.46, 127.40, 128.39, 130.48, 131.92, 133.06, 146.34
(S)-49	179.36 (43.57)	29.38 (32.82)	13.04 (513.05)	120.72, 122.57,, 125.30, 125.64, 126.38, 127.31, 128.22, 128.58, 129.10, 129.17, 129.65, 130.14, 130.49, 131.66, 132.723, 136.11 (45.31), 146.13

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ , en ppm con respecto al TMS; ⁿJ_(Sn,C) constantes de acoplamiento, en Hz (entre paréntesis).

Tabla 3.25. Características ^1H -RMN de los compuestos 50a-d y 51a-d.

Compuesto	Desplazamientos químicos (δ , ppm) ^a
50a-d	0.18 (6H, t $^3J_{(H,H)}=7.2$ Hz, 2 x CH ₃), 0.30 (6H, t $^3J_{(H,H)}=7.2$ Hz, 2 x CH ₃), 0.59 (6H, t $^3J_{(H,H)}=7.2$ Hz, 2 x CH ₃), 0.76-0.91 (22H, m, 2CH ₃ , 4 x 2CH ₂), 1.04-1.84 (144H, m, 4 x 12CH ₂ , 4 x 4CH ₃), 2.37-2.91 (8H, m, 4 x 2CH), 7.04-7.32 (24H, m, Ar-H), 7.40-7.45 (8H, m, Ar-H); 7.86-7.97 (16H, m, Ar-H);
51a-d	0.04 (6H, d, $^3J_{(H,H)}=7.2$ Hz, 2 x CH ₃), 0.19 (6H, d, $^3J_{(H,H)}=7.2$ Hz, 2 x CH ₃), 0.28 (6H, d, $^3J_{(H,H)}=7.2$ Hz, 2 x CH ₃), 0.44 (6H, d, $^3J_{(H,H)}=7.2$ Hz, 2 x CH ₃), 0.89-1.34 (16H, m, 4 x 2CH ₂), 2.32-2.78 (8H, m, 4 x 2CH), 6.61-7.22 (112H, m, Ar-H), 7.78-7.88 (16H, m, Ar-H)

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ en ppm con respecto a TMS; ⁿJ constantes de acoplamiento en Hz (entre paréntesis); multiplicidad (entre paréntesis): d= doblete, t= triplete, m= multiplete.

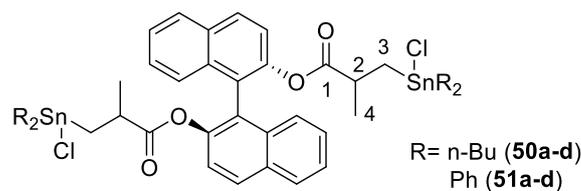


Tabla 3.26. Características ^{13}C -RMN de los compuestos **50a-b** y **51a-b**.

Comp. N°	Desplazamientos químicos (δ , ppm) ^a				
	C ₁ ³ J _(Sn,C)	C ₂ ² J _(Sn,C)	C ₃ ¹ J _(Sn,C) ^b	C ₄	Otras señales
50a-b	180.03 (18.70)	35.55 (43.08)	20.55 (287.01)	18.33 18.63	12.68, 25.43 (343.21), 25.57 (385.17), 26.08 (326.44), 26.28 (400.92), 31.27 (11.07), 31.87, 119.65, 121.97, 124.74, 125.32, 126.22, 127.20, 129.07, 130.71, 131.82, 145.12
	180.28 (19.96)	35.62 (49.29)	20.56 (285.00)	18.90 19.00	
	180.35 (25.48)	35.66 (47.02)	20.73 (295.45)		
	180.61 (25.49)	35.74 (46.90)	20.85 (292.12)		
51a-d	181.25 (13.23)	36.45 36.53	23.32 (484.74)	18.78 19.08	118.77, 118.93, 119.00, 120.74, 120.94, 121.28, 123.60, 123.71, 123.78, 123.83, 124.63, 124.73, 124.78, 125.60, 125.70, 126.81, 127.42, 127.85, 128.26, 128.75 (13.15), 129.91, 129.99, 130.11, 130.99, 131.01, 131.08, 134.41 (58.13), 144.20, 144.29, 144.31, 144.36
	181.63 (17.08)	36.60 36.73	23.40 (484.80)	19.18 19.32	
	181.75 (17.64)				
	181.85 (16.61)				

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ , en ppm con respecto al TMS; ⁿJ_(Sn,C) constantes de acoplamiento, en Hz (entre paréntesis); ^b superposición de señales para **51a-b**.

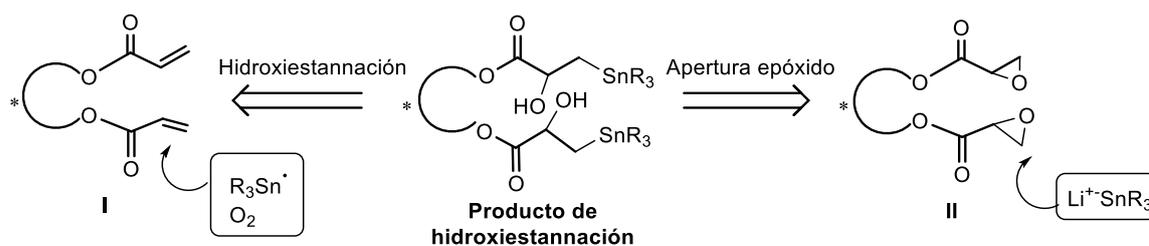
3.8 Reacciones de formación de productos de hidroxistannación

La síntesis asimétrica de α -hidroxi ésteres y derivados es de gran utilidad dado su interés biológico y sintético, así como su participación como intermediarios en la síntesis de productos farmacéuticos y ligandos quirales.⁶⁴ Una reacción de "hidroxistannación"

⁶⁴ (a) Omura, S. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **1986**, *44*, 127-129; (b) Hanessian, S. "Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach"; Pergamon: New York, **1983**; (c) Chapter 2. Mori, K. in "The Total Synthesis of Natural Products"; Apsimon, J., Ed.; Wiley Interscience: New York, **1981**; (d) Chapter I. Seebach, D.; Hungerbuhler, E. In Modern Synthetic Methods; Scheffold, R., Ed.; Otto Salle Verlag: Frankfurt am Mein, Germany, **1980**; (e) Davies, H. M. L.; Huby, N. J. S.; Cantrell, W.R.; Olive, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9468-9479; (f) Larsen, R. D.; Corley, E. G.; Davis, P.; Reider, P. J.; Grabowski, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7650-7651; (g) Patente: Deppenmeier, U.; Schweiger, P.; Gross, H. EP20090174805, **2011**, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn; (h) Moorlag, H.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5878-5881; (i) Ishihara, K.; Nishitani, M.; Yamaguchi, H.; Nakajima, N.; Ohshima, T.; Nakamura, K. *J. ferment. Bioeng.*, **1997**, *84*, 268-270.

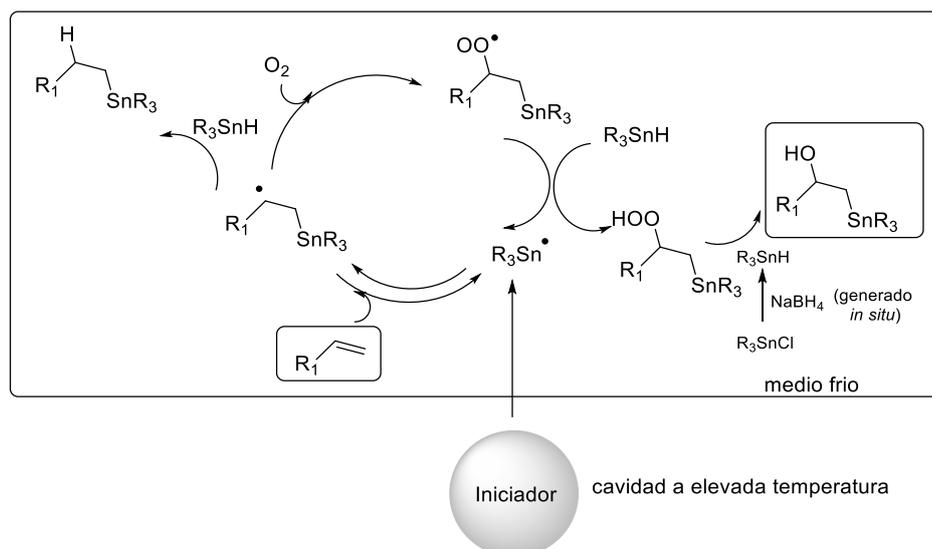
permite generar compuestos orgánicos de estaño hidroxilados mediante la adición de grupos hidroxilo y estannilo a una olefina.

Dada la importancia de los α -hidroxi ésteres y sumado esto a la versatilidad sintética que presentan los derivados de estaño, se planteó un análisis retrosintético para generar productos diestannilados altamente funcionalizados a partir de los diésteres insaturados de TADDOL y BINOL (**Esquema 3.26**).



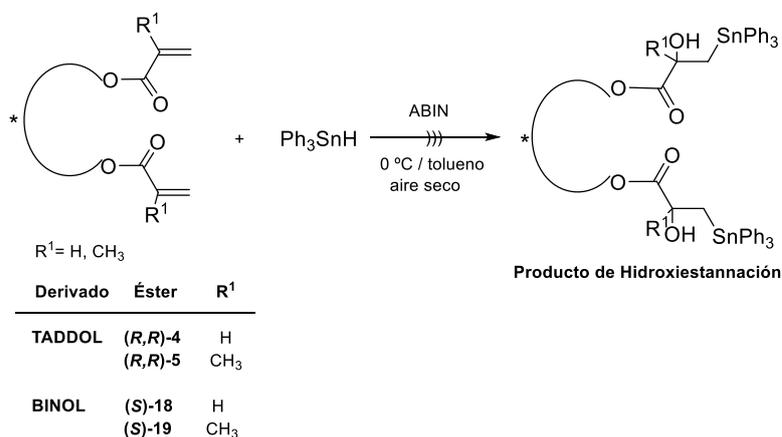
Esquema 3.26

Esta parte del trabajo se inició estudiando la adición de hidruros de trialquilestaño a los diésteres insaturados de (*R,R*)-TADDOL y (*S*)-BINOL más simples o menos impedidos, derivados del ácido acrílico ((*R,R*)-**4** y (*S*)-**18**) y del ácido metacrílico ((*R,R*)-**5** y (*S*)-**19**), en condiciones que favorezcan la formación de los productos de hidroxiestannación. Se tomó como referencia la técnica reportada por Nakamura y colaboradores,⁵⁴ la cual es llevada a cabo bajo condiciones de generación de radicales por ultrasonido, en presencia de aire. De esta manera, la sonicación promueve la formación de radicales derivados de hidruros de trialquilestaño (que pueden formarse *in situ*) en la región de las cavidades sonoquímicas, que son muy pequeñas, con altas temperaturas y de vida media muy corta. Estos radicales reaccionan con las olefinas en la fase líquida donde se generaron. En presencia de aire y a baja temperatura, se plantea que ocurre el atrapado intermolecular de O_2 del radical estannilado resultante, dando los correspondientes productos de hidroxiestannación (**Esquema 3.27**).



Esquema 3.27. Reacción sonoquímica de hidroxiestannación.

Teniendo en cuenta que la reacción con O_2 es muy rápida, ésta podría competir con la ciclización radicalaria intramolecular que lleva a la formación del macrólico o la generación de productos de diadición, para dar, en este caso, el producto de doble hidroxiestannación esperado (**Esquema 3.28**). La baja temperatura junto con el solvente orgánico disminuyen la solubilidad del oxígeno molecular y permitirían disminuir la probabilidad de que el radical de estaño ($R_3Sn\cdot$) reaccione con oxígeno. Asimismo, concentraciones de olefina entre 0.1-1 M favorecerían su reacción con el radical de estaño.⁶⁵

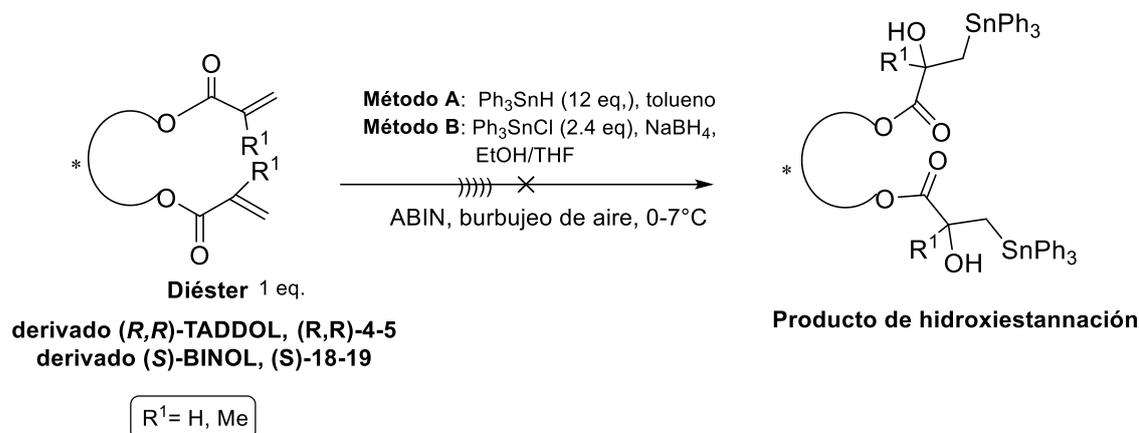


Esquema 3.28. Posibles productos de la reacción sonoquímica de adición de hidruro de trifenilestaño a diésteres insaturados de TADDOL y BINOL en presencia de O_2 .

Se llevaron a cabo estos estudios con los diésteres insaturados derivados de TADDOL y BINOL (**(*R,R*)-4**, **(*R,R*)-5**, **(*S*)-18** y **(*S*)-19**), utilizando el hidruro de trifenil

⁶⁵ Battino, R.; Rettich, T. R.; Tominaga, T. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1983**, 12, 163-178.

estaño, generado de forma previa (Método A) o *in situ* (Método B) a partir de cloruro de trifenilestaño en presencia de cianoborohidruro de sodio (**Esquema 3.29**).



Esquema 3.29

El agregado de hidruro organoestánnico en el caso del método A, se realizó lentamente a través de un inyector automático de acuerdo a lo reportado por Nakamura. Esto permitiría evitar o al menos minimizar la reacción entre el radical de estaño con el oxígeno. Así como en las reacciones de hidroestannación en atmósfera inerte informadas en las secciones anteriores, se trabajó en condiciones de alta dilución, para evitar la posibilidad de formación de polímeros.

Bajo estas condiciones, luego de 12 hs de reacción y en todos los casos estudiados, se recuperó el diéster sin reaccionar y sólo se observó la formación de diestannano.

Estimamos que, si bien se logró efectivamente la obtención de los radicales de estaño mediante el ultrasonido, las condiciones de alta dilución y lenta generación o agregado de los hidruros organoestánnicos fueron desfavorables a la reacción planteada y no pudieron superar las velocidades de formación irreversible de los correspondientes diestannanos (próximas al control por difusión, del orden de $2.8 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a 25°C para el $\text{Ph}_3\text{Sn}\cdot$) las cuales son superiores a las de adición reversible a olefinas (del orden de $2 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a 25°C) que, en caso de haberse iniciado la hidroestannación de los diésteres insaturados, los radicales β -trialquilestannilados pueden haber revertido a las olefinas más rápidamente que abstraer H de otra molécula de R_3SnH .⁶⁶

Es necesario hacer un estudio de las variables aplicadas para determinar si un aumento de la concentración del sustrato y/o del hidruro organoestánnico puede competir favorablemente. Posiblemente, considerando que la velocidad de formación de diestannano disminuye al aumentar el tamaño de los ligandos en el hidruro

⁶⁶ Davis, A. G. "Organotin Chemistry", Second Edition, 2004 Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

organoestánnico, el empleo de hidruros de estaño con ligandos más voluminosos, tal como Neof_3SnH , con una velocidad de formación de diestannano del orden de $2.98 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ a 25°C , favorezca la reacción de hidroxiestannación.

Se analizó entonces la posibilidad de estudiar otra vía retrosintética, donde se plantea la obtención de los derivados hidroxiestannilados a partir de los diésteres epoxidados por reacción con aniones de trialquilestaño, evaluando el curso estereoquímico de la misma y el efecto de TADDOL y BINOL como auxiliares quirales. Así, se decidió comenzar el estudio con ésteres simples α,β -insaturados, comercialmente disponibles, para seleccionar las condiciones óptimas para la epoxidación del doble enlace C-C y luego extenderlas a las moléculas deseadas.

3.8.1 Epoxidación de ésteres α,β insaturados

Los epóxidos son intermediarios sintéticos importantes en química medicinal y también bloques de construcción versátiles en la síntesis de compuestos biológicamente activos y productos naturales. Muchos de éstos poseen la unidad epóxido como estructura esencial para su actividad biológica.⁶⁷ Específicamente los α,β -epoxi ésteres, son intermediarios importantes para la síntesis de moléculas complejas de gran importancia.⁶⁸

Por tal razón, resulta interesante lograr un método apropiado de síntesis. Se estudiaron varios métodos de epoxidación de ésteres α,β -insaturados a fin de optimizar las condiciones de reacción e intentar mejorar los resultados previamente reportados. En el **Esquema 3.30** se muestran las diferentes condiciones utilizadas: NaOCl 5% con y sin bromuro de tetrabutilamonio, TBAB (**Métodos A**⁶⁹ y **B**⁷⁰); ácido *m*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) por asistencia con ultrasonido o microondas (**Métodos C**⁷¹ y **D**⁷²) y H_2O_2 con y sin TBAB o con agregado de L-Prolina (**Métodos E**,⁷³ **F**⁷⁴ y **G**⁷⁵).

⁶⁷ (a) Imashiro, R.; Seki, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4216-4226 ; (b) Toda, F. ; Takumi, H. ; Tanaka, K. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, *6*, 1059-1062.

⁶⁸ Wong, O. A.; Shi, Y. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3958-3987.

⁶⁹ Yua, J.; Lia, M.; Yanga, J.; Gub, Z-W; Caoa, W.; Fenga, X. *Chin. J. Polym. Sci.* **2002**, *20*, 177-180.

⁷⁰ Lygo, B.; To, D. C. M. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1343-1346.

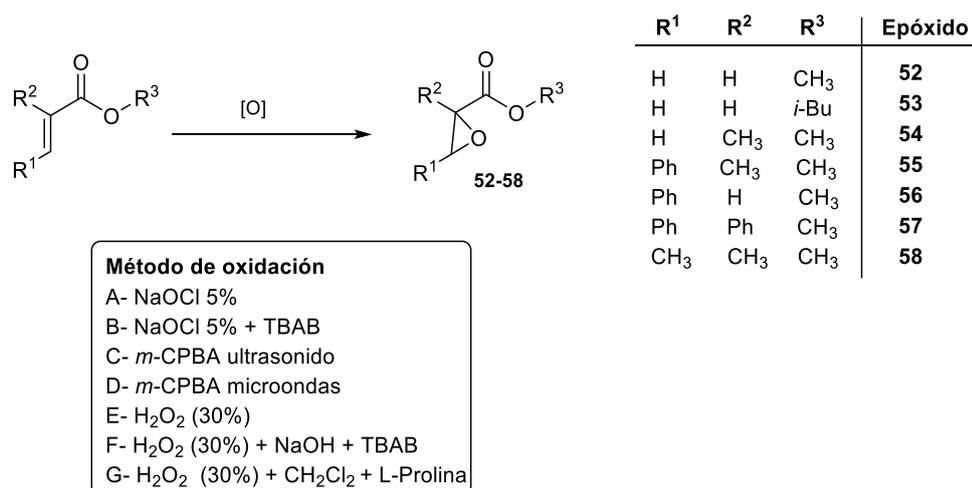
⁷¹ Moyna, G.; Williams, H.; Scott, A. I. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 2235-2239.

⁷² Benfatti, F.; Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Perciaccante, R.; Tolomelli, A. *Synlett*, **2005**, *14*, 2204-2208.

⁷³ Eissa, A. M. F. *Grasas y Aceites*, **2006**, *57*, 319-327.

⁷⁴ Li, J.-T.; Liu, X. F.; Yin, Y.; Du, Ch. *Org. Commun.* **2009**, *2:1*, 1-6.

⁷⁵ Marigo, M.; Franzén, J.; Poulsen, T. B.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6965-6965.



Esquema 3.30

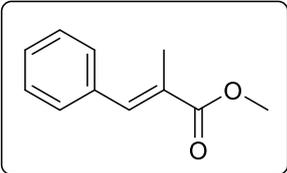
Es importante mencionar que el *m*-CPBA (85%) fue lavado con buffer de fosfato 0.2 M a pH 7.5 para eliminar el ácido *m*-clorobenzoico (*m*-CBA) y secado al vacío antes de realizar las reacciones de epoxidación. Este procedimiento se realiza para aumentar su pureza a >99%.⁷⁶ El NaOCl fue titulado con tiosulfato de sodio valorado para determinar la cantidad de cloro activo. Las condiciones de microondas y ultrasonido fueron optimizadas. En base a reportes previos,^{71,77} para el método C se utilizó como variante un sistema bifásico, donde la sal de sodio empleada (NaHCO₃) ayudaría a remover y neutralizar el *m*-CBA generado. No obstante, las condiciones estándar dieron mejores resultados. Para el método D se trabajó en primer lugar a una temperatura <40°C ya que a temperatura superior el *m*-CPBA comienza a ser inestable.⁷⁸ Sin embargo, ciertos reportes indican que su descomposición ocurre a >88°C, requiriendo la presencia de un inhibidor radicalario por encima de esta temperatura.⁷⁹ En la **Tabla 3.27**, se indican las condiciones seleccionadas para la reacción de (*E*)-2-metilcinamato de metilo por ambos métodos, los cuales fueron luego aplicados al resto de los sustratos.

⁷⁶ Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of Reagents for Organic Synthesis, Oxidizing and reducing Agents*, **1999**, 84-89.

⁷⁷ Lie, M. S. F.; Jie, K.; Lam, C. K. *Ultrason. Sonochem.*, **1995**, 2, S11-S14.

⁷⁸ Sigma Aldrich, Technical data sheet.

⁷⁹ (a) Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 2610–2618; (b) Burke, S. D.; Danheiser, R. L. *Handbook of reagents for Organic Synthesis*; (c) Thermo Fisher Scientific, Technical data sheet.

Tabla 3.27. Resultados de las reacciones de epoxidación de (*E*)-2-metil cinamato de metilo bajo condiciones de ultrasonido y microondas, Métodos C y D.


Método	Condid.	Relación		
		Sust/Oxid.	Tiempo	Rend. % ^c
C^a	CH ₂ Cl ₂	1:1.3	8 hs	61
	CH ₂ Cl ₂	1:2	6 hs	63
	CH ₂ Cl ₂ + NaHCO ₃	1:2	8 hs	53
D^b	37°C	1:1.3	5 hs	52
	37°C	1:2	4.5 hs	63
	45°C	1:2	3 hs	60
	55°C	1:2	1.5 hs	67
	65°C	1:2	1 h	70
	75°C	1:2	40 min	83
	85°C	1:2	15 min	96

^a baño de ultrasonido, 30°C +/- 1 ^b CH₂Cl₂ como solvente;

^c Rendimiento de producto aislado

Los resultados obtenidos por aplicación de los métodos A-D a todos los sustratos se resumen en la **Tabla 3.28**. Las reacciones no dieron resultados satisfactorios utilizando H₂O₂ (Métodos E-G) para ninguno de los ésteres estudiados, por lo que no se incluyen en la tabla.

De todos los métodos evaluados, los que corresponden al *m*-CPBA permitieron la epoxidación de los ésteres insaturados en tiempos cortos de reacción y buenos rendimientos (60-95%), especialmente bajo irradiación de microondas. Como se observa en la **Tabla 3.28**, la síntesis de **52**, **53**, **55** y **56** ocurre con rendimientos de muy buenos a excelentes. Es importante mencionar que hasta donde alcanza nuestro conocimiento, los derivados **53**, **55** y **57** no se encuentran reportados en bibliografía y que los métodos mencionados son de muy bajo impacto medioambiental.

El *m*-CPBA, además de ser comercialmente disponible, tiene la ventaja de ser un sólido relativamente estable con buena solubilidad en la mayoría de los disolventes orgánicos. En todos los casos, el producto se obtuvo puro ya que luego del *work-up* del bruto de reacción se eliminan el ácido benzoico generado como subproducto (mediante extracciones con una solución saturada de bicarbonato de sodio) y el exceso de *m*-CPBA (mediante extracciones con una solución de bisulfito de sodio al 10%), obteniendo de esta forma el epóxido puro sin observar en ningún caso la formación del producto de apertura del anillo de tres miembros.

Tabla 3.28. Resultados de las reacciones de epoxidación de ésteres α,β -insaturados bajo las condiciones correspondientes a los métodos A-D.

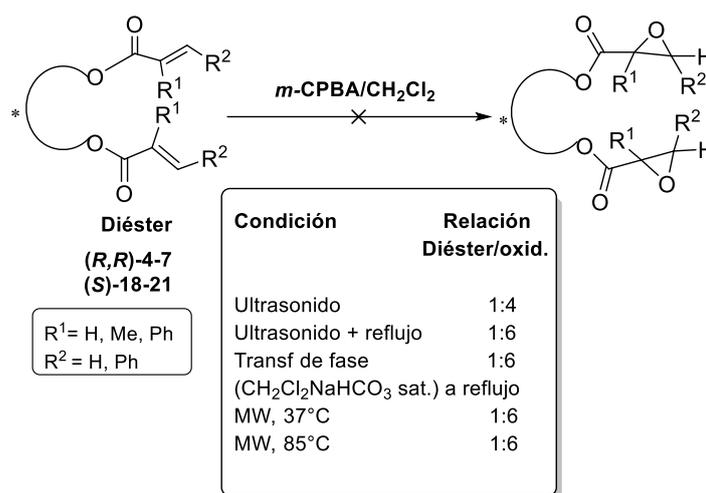
Entrada	R ₁	R ₂	R ₃	Producto	Método ^b	Tiempo	Rend.% ^a
1	H	H	CH ₃	52	A	3.5 hs	32
2					B	3.5 hs	3.5
3					C	7 hs	-
4					D	20 min	72
5	H	H	<i>i</i> -Bu	53	A	3.5 hs	12
6					B	3.5 hs	29
7					C	7 hs	40
8					D	10 min	80
9	H	CH ₃	CH ₃	54	A	3.5 hs	-
10					B	10 hs	-
11					C	12 hs	57
12					D	20 min	50
13	Ph	CH ₃	CH ₃	55	A	3.5 hs	-
14					B	10 hs	-
15					C	6 hs	63
16					D	15 min	96
17	Ph	H	CH ₃	56	A	3.5 hs	-
18					B	10 hs	-
19					C	5 hs	58
20					D	15 min	80
21	Ph	Ph	CH ₃	57	A	3.5 hs	-
22					B	10 hs	-
23					C	5 hs	56
24					D	15 min	58
25	CH ₃	CH ₃	CH ₃	58	A	5.5 hs	51
26					B	4.5 hs	56
27					C	18 hs	53
28					D	20 min	55

^a Rendimiento de producto aislado; ^b Método C: en CH₂Cl₂, relación 1:2 (Sust./Oxid.); Método D: 85°C, relación 1:2 (Sust./Oxid.).

3.8.2 Epoxidación de diésteres derivados de BINOL y TADDOL

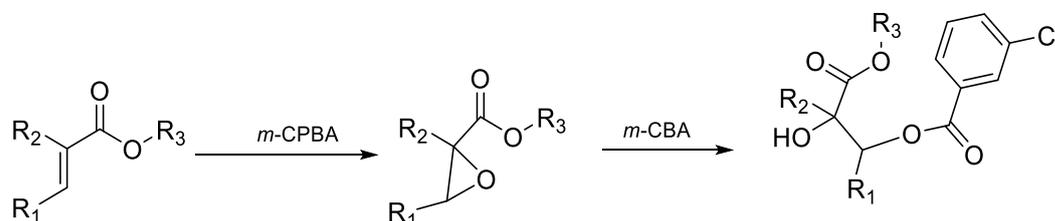
En base a los resultados obtenidos en el punto anterior referidos a la epoxidación de ésteres α,β -insaturados, se proyectó la síntesis de derivados di-epoxidados de los diésteres insaturados de (*R,R*)-TADDOL y (*S*)-BINOL. Hasta donde se ha podido investigar, no existen referencias bibliográficas que demuestren la formación de di-epóxidos a partir de diésteres α,β -insaturados.

Se evaluaron los métodos C y D, con *m*-CPBA como oxidante y bajo condiciones de ultrasonido y microondas, sin éxito, obteniéndose, en todos los casos, el diéster de partida. En el **Esquema 3.31** se resumen las condiciones utilizadas. Si bien las reacciones sonicadas o inducidas por microondas en el punto anterior se llevaron a cabo a 30°C o a 85°C, respectivamente, se evaluaron aquí también otras condiciones (MW/37°C y ultrasonido/reflujo), aunque los resultados nuevamente fueron infructuosos.



Esquema 3.31

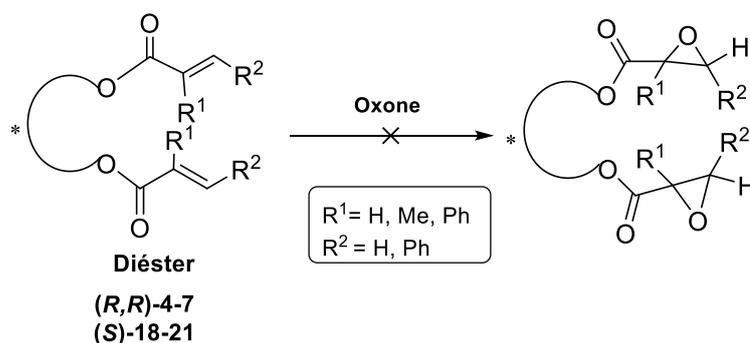
Se utilizó un sistema bifásico como variante para el método C (solución de NaHCO₃ acuoso saturado-CH₂Cl₂). Como se mencionó anteriormente, la sal de sodio utilizada ayudaría a remover y neutralizar el *m*-CBA generado el cual podría provocar la apertura del anillo (**Esquema 3.32**) en epóxidos sensibles a ácido, pero también su eliminación, aumentaría la velocidad de reacción.⁷¹ Sin embargo, este sistema tampoco resultó satisfactorio.



Esquema 3.32

En virtud de estos resultados, decidimos evaluar el curso de la reacción de epoxidación de los derivados de TADDOL y BINOL en presencia de Oxone®

(peroxomonosulfato de potasio: $\text{KHSO}_5 \cdot 0.5\text{KHSO}_4 \cdot 0.5\text{K}_2\text{SO}_4$).⁸⁰ En el **Esquema 3.33** se resumen las condiciones utilizadas.

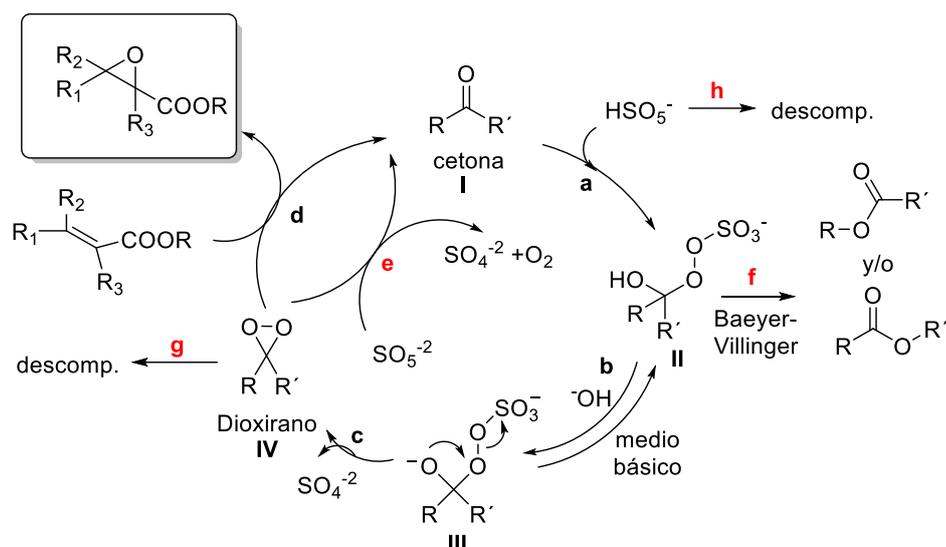


Cetona/Cat.	Condición	Relación Diéster/oxid.	Solv./Temp.
Acetona (11 eq.)	NaHCO_3	1:2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2/0^\circ\text{C}$
Acetona (11 eq.)	$\text{Na}_2\text{EDTA}/\text{NaHCO}_3$	1:5	Acetonitrilo/ 0°C
<i>Shi A</i> (60) (0.5 eq.)	$\text{Na}_2\text{EDTA}/\text{NaHCO}_3$ $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$	1:10	0°C
<i>Shi A</i> (60) (0.6 eq.)	$\text{Na}_2\text{EDTA}/\text{Borax}$ $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$	1:12	0°C
<i>Shi B</i> (62) (0.6 eq.)	$\text{Na}_2\text{EDTA}/\text{NaHCO}_3$ $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$	1:10	0°C
<i>Shi B</i> (62) (0.6 eq.)	$\text{Na}_2\text{EDTA}/\text{Borax}$ $\text{K}_2\text{CO}_3/\text{Bu}_4\text{N}^+\text{HSO}_4^-$	1:12	0°C

Esquema 3.33

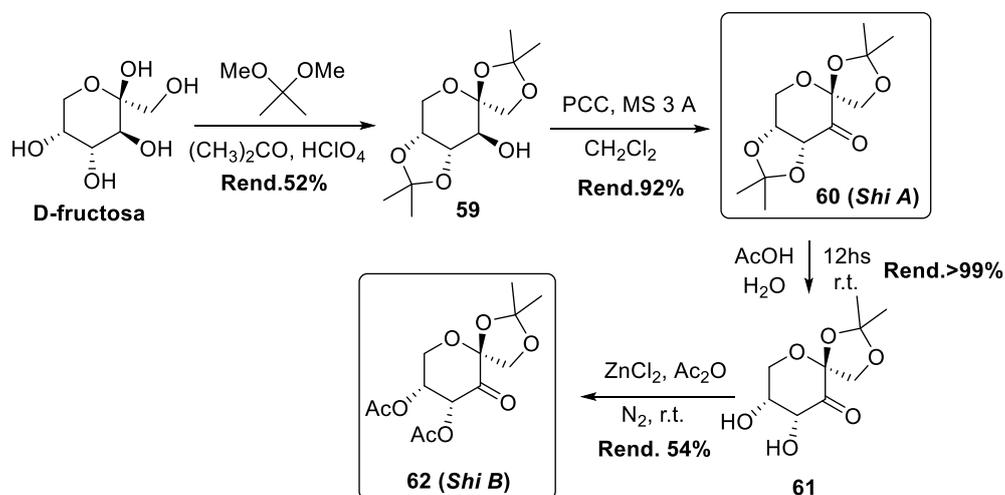
La utilización de Oxone® requiere la presencia de una cetona para generar *in situ* el dioxirano responsable de la oxidación. Por lo tanto la cetona puede usarse como un catalizador, que se regenera durante el proceso de epoxidación (**Esquema 3.34**).

⁸⁰ (a) Yang, D.; Wong, M.K.; Yip, Y.-Ch. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3887-3889; (b) Garate, H.; Mondragon, I.; Goyanes, S.; D'Accorso, N. B. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2002**, *49*, 4505-4513; (c) Wu, X.-Y.; She, X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792-9793; (d) Rodríguez-López, J.; Pinacho Crisóstomo, F.; Ortega, N.; López-Rodríguez, M.; Martín, V. S.; Martín, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3659-3662.



Esquema 3.34. Mecanismo de epoxidación de Oxone®. Vías alternativas indicadas en rojo.

En este caso se utilizaron como cetonas: acetona,⁸¹ y catalizadores quirales de Shi (**60** y **62**) derivados de fructosa debido a que en reportes previos se menciona su efectividad frente a ésteres α,β -insaturados.^{80c,82} Su ruta de síntesis es muy simple y ocurre con buenos rendimientos (**Esquema 3.35**).⁸³



Esquema 3.35. Catalizadores de Shi.

⁸¹ (a) Curci, R.; Dinoi, A.; Rubino, M. F. *Pure and Appl. Chem.* **1995**, *67*, 811-822; (b) Murray, R. W.; Singh, M. *Organic Syntheses*, **1998**, *9*, 288-293.

⁸² (a) Porter, M. J.; Skidmore, J. *Chem. Commun.*, **2000**, 1215-1525; (b) Shi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 488-496; (c) Yang, D. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 497-505; (d) Wang, B.; Wu, X.-Y.; Wong, O. A.; Nettles, B.; Zhao, M.-X.; Chen, D.; Shi, Y. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3986-3989.

⁸³ (a) Tu, Y.; Frohn, M.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *Organic Syntheses*, **2003**, *80*, 1-8; (b) Nieto, N.; Molas, P.; Benet-Buchholz, J.; Vidal-Ferran, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10143-10146.

Sin embargo, nuevamente los resultados no fueron alentadores. A pesar de que la epoxidación a partir de dioxiranos generados *in situ* es más conveniente, la misma muestra poca eficiencia en la epoxidación cuando se utiliza acetona, por ejemplo.⁸⁴ Seguramente esto estaría potenciado, en este caso, por el uso de olefinas desactivadas lo cual explicaría los resultados obtenidos.

Respecto al uso de catalizadores de *Shi*, se podría asumir que al ocurrir en estos sustratos la epoxidación de forma tan lenta, el dioxirano generado (**IV**) revierte a la cetona (**I**) por medio de Oxone® a través de la vía **e** y/o por auto-descomposición (vía **g**) resultando en una pobre conversión de los sustratos y en el consumo final del catalizador (cetona) a través de la vía **f** (**Esquema 3.34**). Por lo tanto, a pesar de existir antecedentes para estos sistemas, un catalizador del tipo cetona eficaz para esta clase de olefinas, debe requerir alta rigurosidad estructural para ser activo y selectivo.⁸⁵

Una alternativa que permitiría suprimir la oxidación de Baeyer-Villiger (vía **f**) sería la utilización de un medio alcalino, que facilite la formación del anión **III** y la posterior formación del dioxirano **IV**. Al mismo tiempo, también se esperaría que la cetona **I** sea lo suficientemente reactiva para anular la autodescomposición de Oxone® que ocurre a pH alto (vía **h**). Frente a estas condiciones, estas reacciones se llevan a cabo alrededor de pH 10.5, aunque el mismo varía con la cetona utilizada. Una forma de controlar este parámetro es mediante la adición de K₂CO₃ o KOH.^{82b} Teniendo en cuenta estos antecedentes, sería probable que la vía de descomposición fuera la **e**.

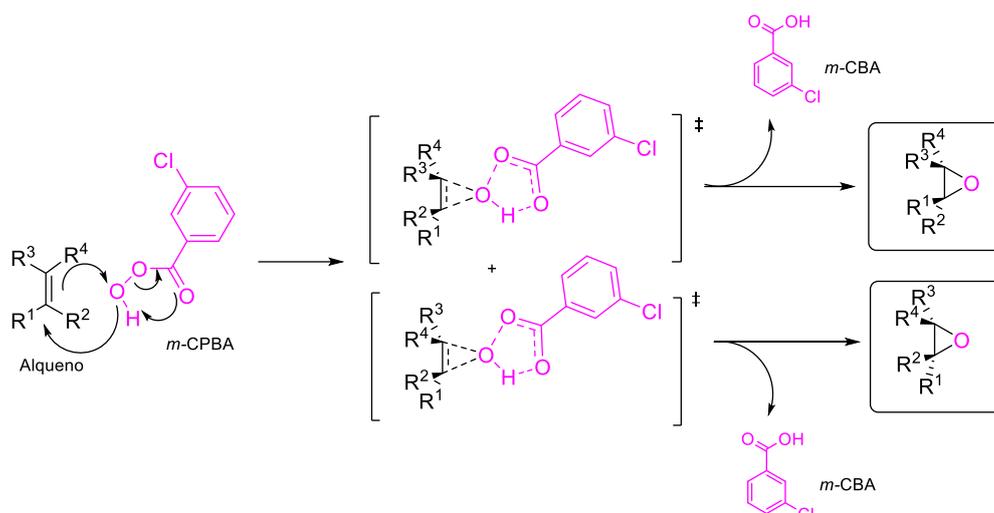
A partir de estos resultados se decidió hacer un estudio más exhaustivo que permita encontrar una respuesta a los mismos.

El mecanismo comúnmente aceptado en la epoxidación de alquenos por peroxiácidos fue propuesto por Barlett⁸⁶ e implica un proceso concertado. La reacción tiene lugar en el átomo de oxígeno terminal del peroxiácido, y el HOMO π (C=C) de la olefina se aproxima al LUMO σ^* (O-O) del oxidante (estado de transición planar del “tipo mariposa”) según se muestra en el **Esquema 3.36**.

⁸⁴ Yang, D.; Wong, M-K.; Yip, Y-C *J. Org. Chem.* **1996**, *60*, 3887-3889.

⁸⁵ Wu, X. Y.; She, X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 8792–8793.

⁸⁶ Bartlett, P. D. *Rec. Chem. Prog.* **1950**, *11*, 47-51



Esquema 3.36. Mecanismo de reacción de Prilezhaev con *m*-CPBA.

Utilizando la teoría del funcional de la densidad (DFT) y considerando la reactividad del *m*-CPBA, la reacción de epoxidación de olefinas se puede analizar por interacción de orbitales frontera.⁸⁷ Por lo tanto, se realizó un estudio teórico del *m*-CPBA junto con dos ésteres α,β -insaturados simples y los diésteres de acrilato de (*R,R*)-TADDOL y (*S,S*)-BINOL. Los cálculos fueron llevados a cabo con el método DFT⁸⁸ aplicando el funcional B3LYP⁸⁹ y la base 6-31G*, la cual es una metodología apropiada para el estudio teórico de este tipo de sistemas.⁸⁷

Teniendo en cuenta que la reacción se lleva a cabo a través de un mecanismo concertado donde el LUMO $\sigma^*(\text{O-O})$ del peroxiácido se acerca al HOMO $\pi(\text{C=C})$ del éster α,β -insaturado, se calcularon los OMs correspondientes de los compuestos involucrados en este proceso.

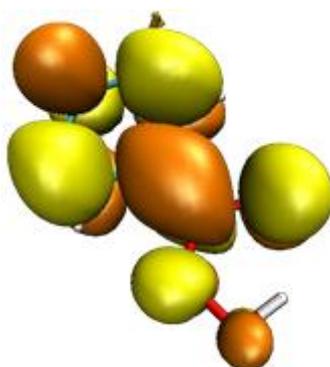


Figura 3.30. OM LUMO (naranja y amarillo) del *m*-CPBA.

⁸⁷ Gisdakis, P.; Rosch, N. *J. Phys. Org. Chem.* **2001**, *14*, 328-332.

⁸⁸ Kohn, W.; Sham, I. J. *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133-A1138.

⁸⁹ (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 785-789. (b) Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, *38*, 3098-3100. (c) Miehlich, E.; Savin, A.; Stoll, H.; Preuss, H. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, *157*, 200-206.

Como puede verse en la **Figura 3.30**, el OM LUMO del *m*-CPBA neutro tiene simetría- σ en enlace O-O. Posteriormente, se seleccionaron dos ésteres metílicos α,β -insaturados como representativos: el (*E*)-2-metil cinamato de metilo, con un resto fenilo unido directamente al enlace C=C, y el (*E*)-2-metil-2-butenato de metilo que es un derivado alquílico. El primero da el producto **55** casi cuantitativamente y el segundo genera **58** en menor rendimiento (**Tabla 3.28**). Como se esperaba, ambos poseen simetría- π en el enlace C=C (**Figura 3.31**). Además, ambos tienen un coeficiente orbital alto en el OM del enlace π (C=C) el cual se puede inferir a partir del tamaño de los lóbulos después de realizar el análisis orbital de Kohn-Sham.

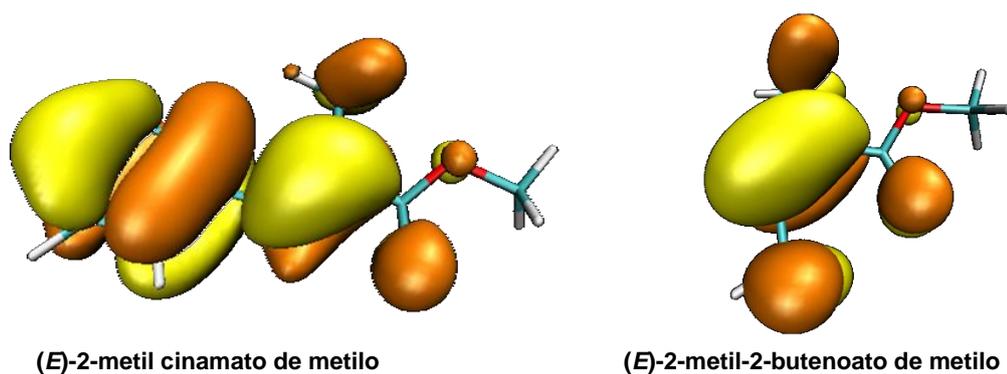


Figura 3.31. OMs HOMO (naranja y amarillo) de los ésteres α,β -insaturados.

Por otro lado, los cálculos computacionales mostraron diferencias significativas para los diésteres acrilato de (*R,R*)-TADDOL y (*S*)-BINOL los cuales no son reactivos frente a las condiciones estudiadas. En estas especies, los OMs HOMO muestran los mayores coeficientes en los sistemas aromáticos- π (**Figura 3.32**). Además, al comparar el enlace reactivo C=C de los ésteres metílicos α,β -insaturados con los derivados de (*R,R*)-TADDOL y (*S*)-BINOL correspondientes, el principal cambio observado es que, en los dos últimos compuestos, el coeficiente orbital está cerca de cero en este sistema- π , como se observa en la **Figura 3.32**. Teniendo en cuenta que la reactividad de epoxidación se ve fuertemente afectada por la interacción HOMO-LUMO en términos de interacción de orbitales, la falta de reactividad de los derivados de TADDOL y BINOL podría atribuirse a los pequeños (o nulos) coeficientes de orbitales en el HOMO a nivel del enlace π (C=C).⁹⁰

⁹⁰ Arvi Rauk, "Orbital Interaction Theory of Organic Chemistry" Second Edition, John Wiley & Sons, **2001**, Chapter 3.

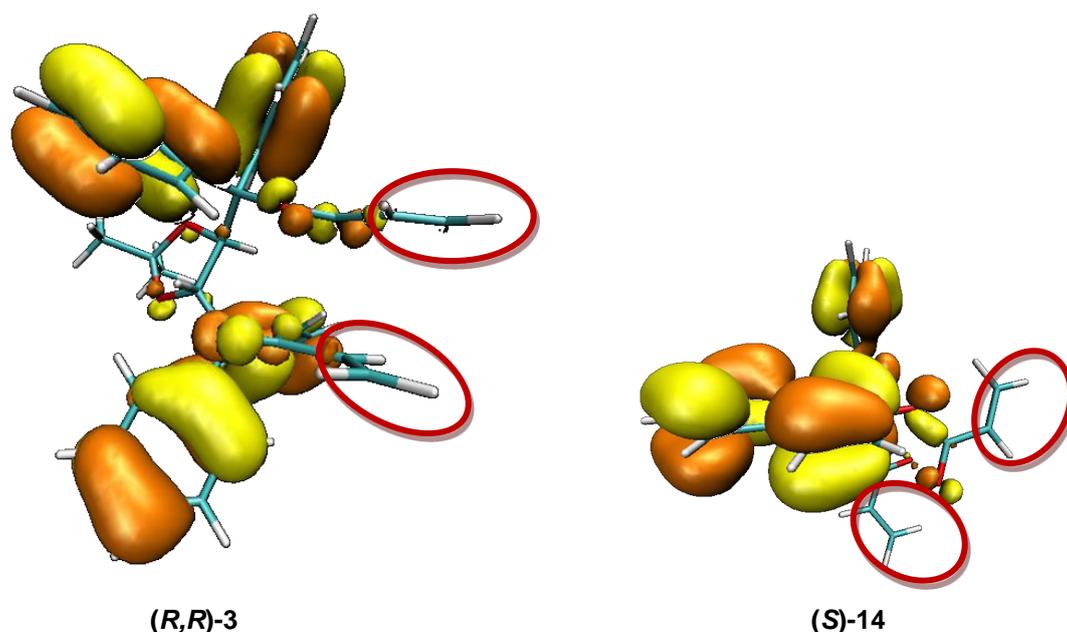


Figura 3.32. OMs HOMO MOs (naranja y amarillo) de derivados TADDOL ((*R,R*)-3) y BINOL ((*S*)-14).

Como puede verse en la **Tabla 3.28**, en el caso de los productos **52**, **53**, **55** y **56**, los rendimientos son de buenos a excelentes (72% a 96%). Los mejores rendimientos se obtuvieron con *m*-CPBA en microondas o con ultrasonido (Métodos C y D). Por otro lado, los cálculos DFT realizados bajo estas condiciones, permiten ofrecer una justificación de la epoxidación de ésteres α,β -insaturados, así como para explicar la falta de reactividad de los derivados de TADDOL y BINOL en términos de interacciones de orbitales frontera. Por lo tanto, considerando que los cálculos simulan bien los resultados experimentales en estos sistemas, el mecanismo implicado sería el planteado en el **Esquema 3.36**.

Por otro lado, considerando que existen evidencias de que el mecanismo de ataque electrofílico del dioxirano (LUMO σ^* (O-O)) al doble enlace (HOMO π (C=C)) sería concertado,^{82b,91} se podría concluir que los cálculos antes propuestos explicarían los resultados obtenidos. En la **Figura 3.33** se muestran los estados de transición *spiro* y *planar* en la epoxidación de olefinas con dioxirano. El mismo tomará una u otra forma de acuerdo a la cetona utilizada y a la isomería de la olefina. Además, tanto su naturaleza electrónica como estérica determinan dicho proceso.⁸²

⁹¹ Adam, W.; Paredes, R.; Smerz, A. k.; Veloza, L. A. *Liebigs Ann. Recueil*, **1997**, 3, 547-551.

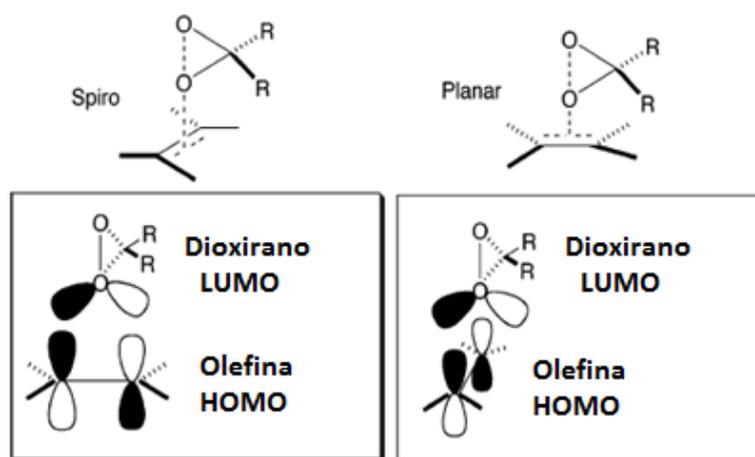


Figura 3.33. Estados de transición en la epoxidación de olefinas por dioxirano.

3.9 Adición Aza-Michael a diésteres insaturados derivados de BINOL, TADDOL y TTFOL enantioméricamente puros

La adición conjugada de especies nucleofílicas al carbono- β de sistemas α,β -insaturados es muy valiosa desde el punto de vista sintético dado el gran número de aplicaciones que existen.⁹² Particularmente, la adición de aminas a estos sistemas genera β -amino derivados, los cuales son intermediarios claves en la síntesis de un gran número de compuestos biológicamente importantes tales como productos naturales, antibióticos, β -amino alcoholes y otras moléculas nitrogenadas de interés.⁹³ Se han informado varios procedimientos para la generación de estos derivados. Sin embargo, la reacción de adición Aza-Michael es ampliamente reconocida como la responsable de la formación de enlaces carbono-nitrógeno más importante, por ser una ruta sintética simple y ampliamente usada para la generación de *N*-alquil derivados. Así, ciertas ftalimidias se han aplicado como antipsicóticos,⁹⁴ agentes anti-inflamatorios,⁹⁵ receptores⁹⁶ e hipolipémicos,⁹⁷ mientras que la sacarina y sus derivados son importantes en la química

⁹² Perlmutter, P. "Conjugated Addition Reactions in Organic Synthesis"; Pergamon Press: Oxford, **1992**, 114.

⁹³ (a) Nicolau, K. C.; Dai, V.-M.; Guy, R. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 15-44; (b) Cardillo, G.; Tomasini, C. *Chem. Soc. Rev.* **1996**, *25*, 117-128; (c) Hagiwara, E.; Fujii, A.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474-2475; (d) Gellman, S. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 173-180; (e) Juaristi, E.; Lopez-Ruiz, H. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 983-1004; (f) Vicario, J.L.; Badia, D.; Carrillo, L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 773-776; (g) Frackenhohl, J.; Arridson, P. I.; Scriber, J. V.; Seebach, D. *Chem. Bio. Chem.* **2001**, *2*, 445-455; (h) Liu, M.; Sibi, S. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7991-8035.

⁹⁴ Norman, M. H.; Minick, D. J.; Rigdon, G. C. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 149-157.

⁹⁵ (a) Lima, L. M.; Castro, P.; Machado, A. L.; Fraga, C. A. M.; Lugnier, C.; de Moraes, V. L. G.; Barreiroa, E. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3067-3073; (b) Collin, X.; Robert, J. M.; Wielgosz, G.; Le Baut, G.; Grimaud, N.; Petit, J. Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 639-649.

⁹⁶ Raasch, A.; Scharfstein, O.; Trankle, C.; Holzgrabe, U.; Mohr, K. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3809-3812.

⁹⁷ Chapman, J. M.; Cocolas, G. H.; Hall, I. H. *J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 243-246.

medicinal.⁹⁸ Esta última puede formar complejos con diversos iones metálicos, tales como Mg^{2+} , Ca^{2+} , Sr^{2+} , Pd^{2+} , Cu^{2+} , entre otros.⁹⁹ La adición conjugada Aza-Michael de ftalimida y sacarina (**Figura 3.34**) a ésteres α,β -insaturados proporciona derivados β -amino carbonílicos. Teniendo en cuenta estos antecedentes y dada la utilidad de estos compuestos, se estudió el curso de la reacción aplicada a los diésteres α,β -insaturados de TADDOL y BINOL, enantioméricamente puros obtenidos previamente.

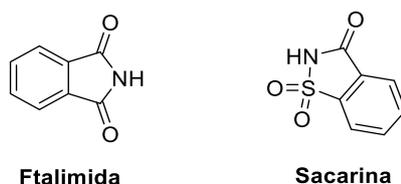


Figura 3.34

A fin de optimizar las condiciones, se seleccionó la reacción entre ftalimida y el (S)-1,1'-binaftil-2-2'-diil-diacrilato ((**S**)-**18**) como reacción modelo para la síntesis de (S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoato ((**S**)-**63**) (**Esquema 3.37**). La reacción de Michael involucra la adición de un nucleófilo, “*Michael donor*”, sobre un electrófilo del tipo olefina, “*Michael acceptor*”. La presencia de grupos aceptores de electrones activan a esta última para el ataque nucleofílico, pero sin perder de vista los factores estéricos.¹⁰⁰ Por lo tanto, se seleccionó como sustrato aceptor el sistema olefínico bis-acrilato de (S)-BINOL, (**S**)-**18** por ser el que posee menor perturbación estérica. Como donador se eligió ftalimida debido a su mayor fuerza nucleofílica respecto a la sacarina.¹⁰¹

Basados en estudios previos,¹⁰² decidimos analizar la reacción aza-Michael en presencia de óxido de zinc (ZnO) como catalizador y bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) en microondas (MW) (**Esquema 3.37**). Se evaluó el efecto de la variación de las cantidades de ftalimida empleada, solvente, ZnO y TBAB. Los resultados se resumen en la **Tabla 3.29**.

⁹⁸ (a) Soler, L.; Cerrada, V.; Matía, M. P.; Novella, J. L.; Alvarez-Builla, J. *Arkivoc* **2007** (iv) 312-319; (b) Güzel, Ö.; Salman, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 7804-7815; (c) Filho, J. C.; Santini, A. O.; Nasser A. L. M. *Food chemistry* **2003**, *83*, 297-301; (d) Price, M. J.; Biava, G. C.; Oser, L. B.; Vogin, E. E.; Steinfeld, J.; Ley, L. H. *Science* **1970**, *167*, 1131-1132; (e) Weihrauch, M. R.; Diehl, V.; Bohlen, H. *Mediz. Klin.* **2001**, *96*, 670-675.

⁹⁹ Baran, E. J.; Yilmaz, V. T. *Coordination Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1980-1999.

¹⁰⁰ Mather, B. D.; Viswanathan, K.; Miller, K. M.; Long, T. E. *Prog. Polym. Sci.* **2006**, *31*, 487-531.

¹⁰¹ Breugst, M.; Tokuyasu, T.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5250-5258.

¹⁰² (a) Zare, A.; Hasaninejad, A.; Beyzavi, M. H.; Parhami, A.; Moosavi Zare, A. R.; Khalafi-Nezhad, A.; Sharghi, H. *Can. J. Chem.* **2008**, *86*, 317-324; (b) Hosseini-Sarvari, M. “*Greener Solvent-Free Reactions on ZnO*”, cap. 6, 103-120 in *Green Chemistry - Environmentally Benign Approaches*, **2012**, Dr. Mazaahir Kidwai (Ed.), ISBN: 978-953-51-0334-9, InTech.



Esquema 3.37

En todos los casos se obtuvo el producto de diadición- β sin que se produzca el ataque del nitrógeno nucleófilico de la ftalimida al grupo carbonilo de los ésteres. Como se puede ver en la **Tabla 3.29**, entrada 7, se logró una mayor conversión a menor tiempo de reacción cuando se llevó a cabo la reacción empleando 3 eq. de ftalimida, 55% de ZnO, 1 eq. de TBAB y 1 mL de DMF, irradiando con microondas a 130°C.

Tabla 3.29. Reacción de adición Aza-Michael de ftalimida al diéster (S)-18 bajo distintas condiciones.

Entrada	eq. ftalimida	% ZnO	eq. TBAB	Solvente, mL ^a	Condiciones ^b	% Conversión ^c
1	2.2	40	0,6	2.5	60 min MW	64
2	2.2	40	0,6	1	60 min. MW	68
3	2.2	80	-	2.5	60 min. MW	25
4	2.2	80	0,6	2.5	60 min. MW	63
5	3	40	0,6	1	60 min. MW	71
6	3	55	1	1	60 min. MW	81
7	3	55	1	1	20 min. MW	80
8	3	-	-	1	60 min. MW	- ^d
9	3	55	1	1	96 hs T.A.	66
10	3	55	1	1	12 hs 130°C	69

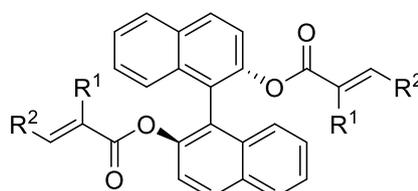
^a Para 0.25 mmoles de sustrato; ^b Irradiación de microondas (MW) o condiciones térmicas; ^c Determinado por ¹H-RMN del bruto de reacción; ^d No se observó reacción.

Es importante también considerar la importancia de la presencia del ZnO por desempeñar un doble rol en esta reacción. En primer lugar crea un medio polar para la catálisis por microondas (soporte polar sólido) y en segundo lugar, activa los compuestos adsorbidos (por su carácter anfotérico).¹⁰³ El ZnO activa el grupo -NH donde la desprotonación ocurre en presencia de O²⁻, y subsecuentemente el ácido de Lewis Zn⁺² interacciona con el grupo carbonilo activando el éster. Es un catalizador económico, estable, comercialmente asequible y reciclable (puede reusarse luego de un simple lavado con solvente orgánico). Como se puede ver en la entrada 7 de la **Tabla 3.29**, no sólo la presencia de ZnO como catalizador es importante sino que la de TBAB es absolutamente

¹⁰³ Hosseini-Sarvari, M.; Etemad, S. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5519-5523.

necesaria. A pesar de que siempre se requiere ZnO, la ausencia de TBAB dio bajos rendimientos incluso luego de un tiempo de reacción prolongado (entrada 3), ya que el mismo provoca un cambio en el medio de reacción actuando de forma semejante a los líquidos iónicos. Así, absorbe la radiación de microondas y genera calor *in situ* por lo que la temperatura aumenta a un valor superior a su punto de fusión.¹⁰⁴ Sin dudas, el mejor método es el de irradiación por microondas, lográndose mayor rendimiento en tiempos de reacción mucho menores que los de las entradas 9 y 10 de la **Tabla 3.29**.

Una vez determinadas las mejores condiciones de reacción, se usaron para estudiar el efecto de los sustituyentes en posiciones α y β en el aceptor Michael, por adición de ftalimida y sacarina a dos diésteres de BINOL representativos: **(S)-19** y **(S)-22**. Los resultados obtenidos se resumen en la **Tabla 3.30**, donde se incluyen también los obtenidos en la reacción con **(S)-18**.



(S)-18, (S)-19 y (S)-22

Tabla 3.30. Reacción de adición Aza-Michael de ftalimida y sacarina a los diésteres **(S)-18**, **(S)-19** y **(S)-22** derivados de BINOL.

Entrada	Sustrato	R ₁	R ₂	Nucleófilo	Producto	Tiempo	Rend.% ^d	[α] _D ²⁵
1	(S)-18	H	H	Ftalimida	(S)-63	20 min	55	-25.23 (C=0.22, CHCl ₃)
2				Sacarina	(S)-64	60 min.	34 ^b	-13.60 (c=0.85, CHCl ₃)
3	(S)-19	CH ₃	H	Ftalimida	65a-d	60 min.	14 ^c	-
4				Sacarina	- ^a	90 min.	- ^a	-
5	(S)-22	H	Ph	Ftalimida	- ^a	90 min.	- ^a	-
6				Sacarina	- ^a	90 min.	- ^a	-

^a No se observa reacción; ^b se observa formación de producto de monoadición; ^c se observa diéster sin reaccionar más producto de monoadición, ^d Rendimiento de producto purificado mediante cromatografía.

De las entradas 1 y 2 de la **Tabla 3.30**, se puede inferir que, cuando el doble enlace es terminal como en el caso de **(S)-18** y **(S)-19**, ambos sustratos son reactivos frente a ftalimida. La reacción de (S)-1,1'-binaftil 2,2'-diil-dimetacrilato (**(S)-19**) con ftalimida da

¹⁰⁴ (a) TBAB, P.F. 102-106°C; (b) Zare, A.; Hasaninejad, A.; Khalafi-Nezhad, A.; Moosavi Zare, A. R.; Parhami, A.; Nejabatc, G. R. *ARKIVOC* **2007** (i) 58-69.

bajos rendimientos y tiempos de reacción más largos. Para el (*S*)-1,1'-binaftil-2,2'-diil-(*E*)-3-fenil-2-propenoato (**(S-22)**), no se observó formación de producto al emplear cualquiera de los dos donores. Se pone de manifiesto además la menor nucleofilicidad de la sacarina en relación a la de la ftalimida (entrada 2).

La reacción de Michael puede ocurrir con elevada diastereoselectividad cuando el donador o aceptor de Michael poseen una estereoquímica definida.¹⁰⁵ Asimismo, se han reportado versiones asimétricas utilizando catalizadores del tipo ácidos de Lewis quirales¹⁰⁶ tales como el TiCl₂-BINOL.¹⁰⁷ Como se muestra en la **Tabla 3.30**, en la formación del producto **65** obtenido por reacción entre (**S-19**) y ftalimida, se generan dos estereocentros con cuatro diastereómeros posibles **a-d** los que pueden verse fácilmente en el RMN de ¹H y ¹³C-NMR (**Figura.3.36**). Se puede observar que, de acuerdo al espectro de ¹H-RMN, no existe preferencia por ningún diastereoisómero entre los cuatro posibles.

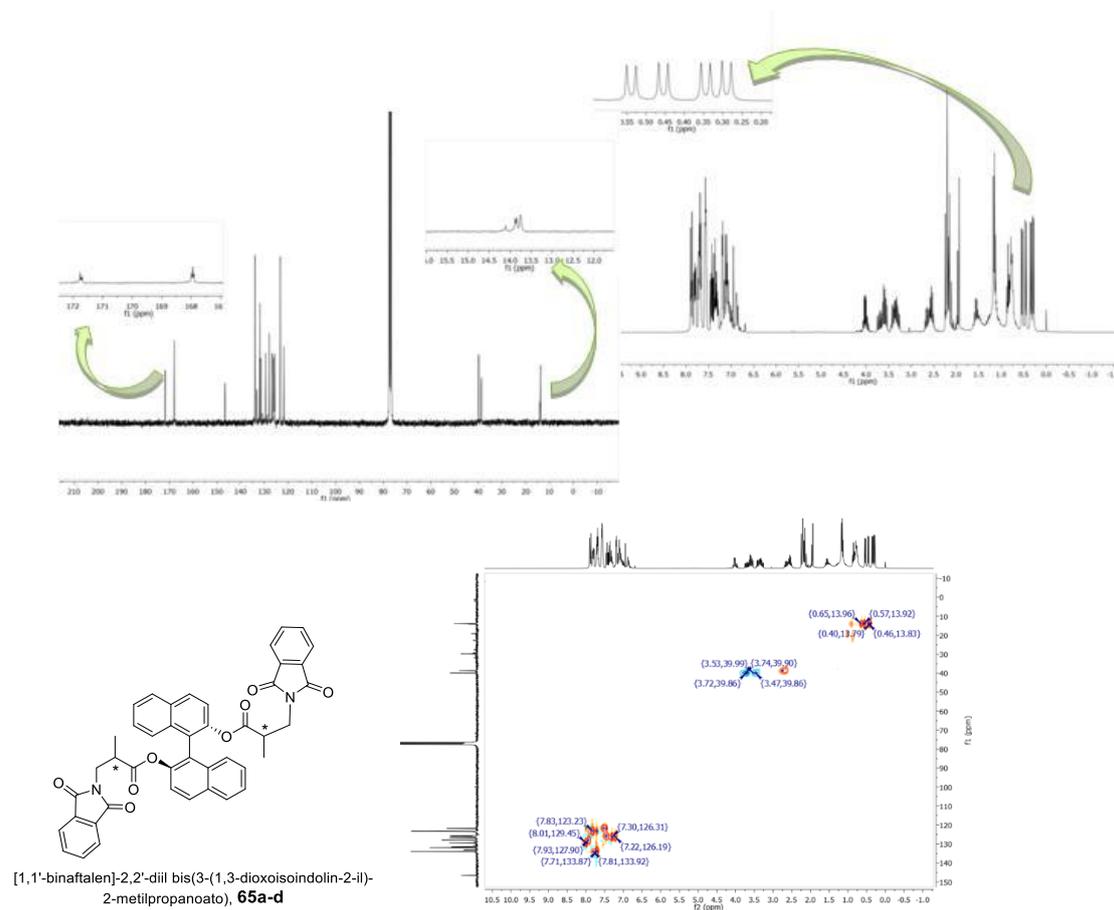


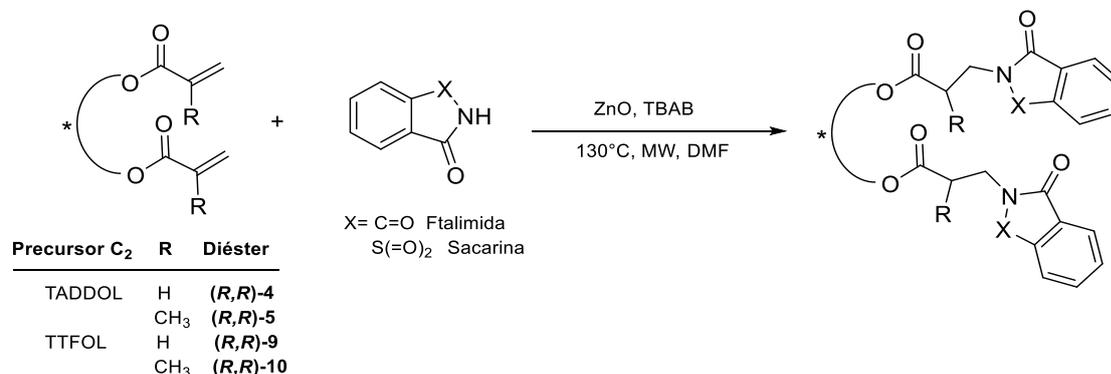
Figura 3.36

¹⁰⁵ (a) Angelo, J. D.; Cave, C.; Desmaele, D.; Dumas, F. *Trends in Organic Chemistry*, **1993**, *4*, 555-616; (b) Kanai, M.; Shibasaki, M. *Catal. Asymmetric Synth.* **2000**, 569-592.

¹⁰⁶ (a) Wabnitz, T. C.; Yu, J. Q.; Spencer, J. B. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 484-493; (b) Wabnitz, T. C.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2141-2144; (c) Liu, M.; Sibi, M. P. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 7991-8035.

¹⁰⁷ Falborg, L.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 Org. Bio. Org. Chem.* **1996**, *23*, 2823-2826.

Finalmente, se estudió la reacción de adición de ftalimida y sacarina a los diésteres derivados de (*R,R*)-TADDOL ((*R,R*)-4 y (*R,R*)-5) y de TTFOL ((*R,R*)-9 y (*R,R*)-10) obtenidos previamente, para evaluar la capacidad y versatilidad del método desarrollado (Esquema 3.38). En la **Tabla 3.31** se indican los nuevos derivados con simetría C_2 formados, junto con los correspondientes rendimientos, tiempos de reacción y rotaciones ópticas determinadas.



Esquema 3.38

Tabla 3.31. Reacción Aza-Michael sobre diésteres enantioméricamente puros derivados de (*R,R*)-TADDOL y (*R,R*)-TTFOL.

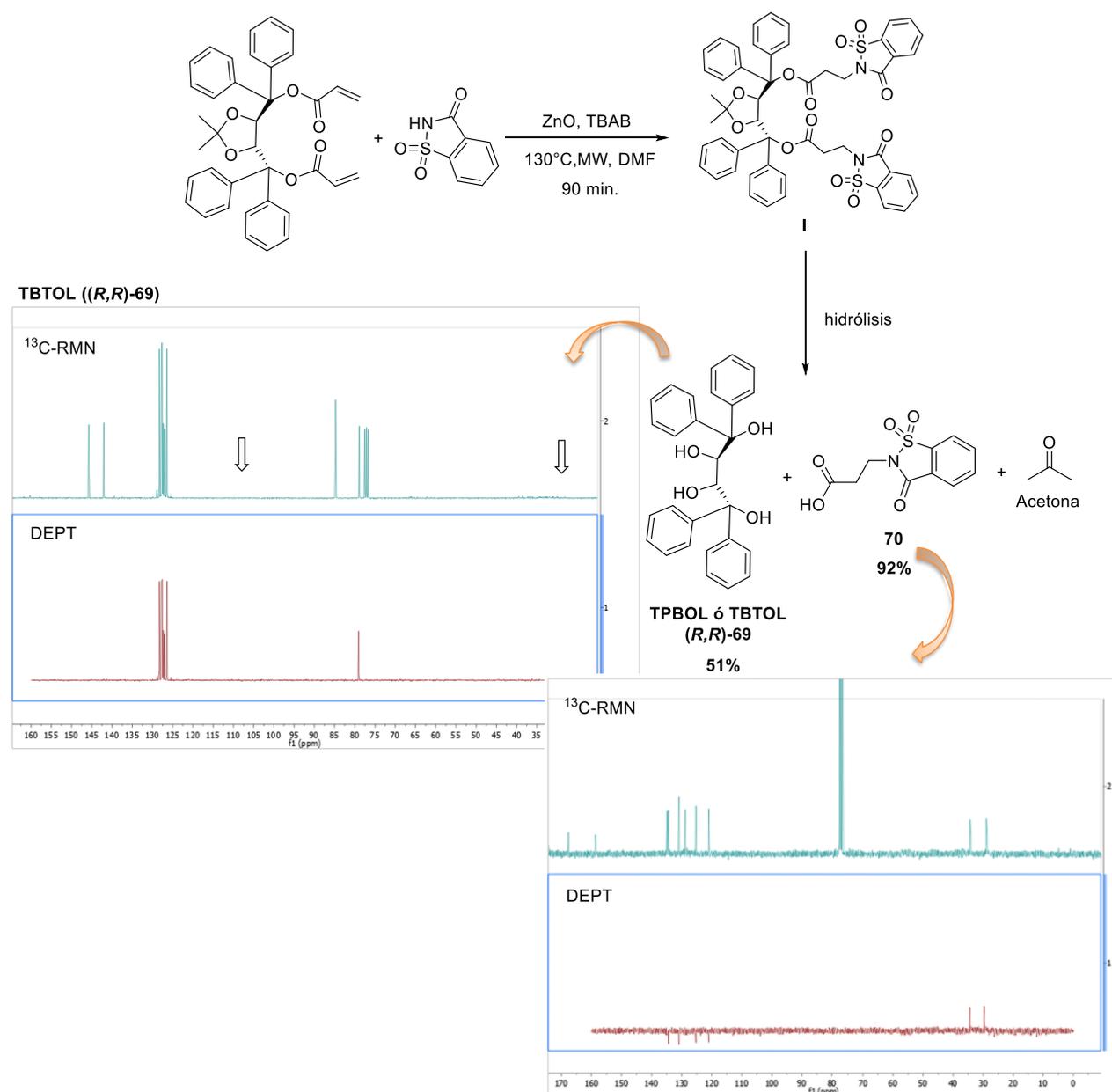
Entrada	Sustrato	R	Nucleofilo	Producto	Tiempo	Rend.%	$[\alpha]_D^{25}$
1	(<i>R,R</i>)-4	H	Ftalimida	(<i>R,R</i>)-66	60 min	52	-19.37 (c=1.44, CHCl ₃)
2			Sacarina	(<i>R,R</i>)-69 + 70	90 min.	51 + 92	-
3	(<i>R,R</i>)-5	CH ₃	Ftalimida	- ^a	90 min.	- ^a	-
4			Sacarina	- ^a	90 min.	- ^a	-
5	(<i>R,R</i>)-9	H	Ftalimida	(<i>R,R</i>)-67	40 min.	67	-60.91 (c=0.50, CHCl ₃)
6			Sacarina	(<i>R,R</i>)-68	70 min.	35 ^b	-42.47 (c=0.44, CHCl ₃)
7	(<i>R,R</i>)-10	CH ₃	Ftalimida	- ^a	90 min.	- ^a	-
8			Sacarina	- ^a	90 min.	- ^a	-

^a No se observa reacción; ^b se observa formación de producto de monoación.

En la **Tabla 3.31** se puede observar que para los derivados de metacrilato, (*R,R*)-5 y (*R,R*)-10 no hubo reacción, recuperándose el diéster de partida en ambos casos, seguramente esto se deba a factores estéricos presentes en estos compuestos.

Sin embargo, la adición de ftalimida a los diésteres de acrilato (**(R,R)**-4 y (**(R,R)**-9), ocurrió con buenos rendimientos (**Tabla 3.31**, entradas 1 y 5).

Respecto a la reacción entre el diéster acrilato de TADDOL (**(R,R)**-4) y sacarina (**Tabla 3.31**, entrada 2) pudieron aislarse mediante cromatografía dos productos mayoritarios, el TBTOL (**(R,R)**-69) y ácido 3-(1,1-dioxo-3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)propanoico (**70**), **Esquema 3.39**.



Esquema 3.39

El producto **70** podría generarse por hidrólisis del éster posterior a que ocurra la adición, ya que no existen reportes de adición de aminas sobre ácidos α,β -insaturados. La misma podría ocurrir de forma inmediata ya que no pudo aislarse el producto de di-

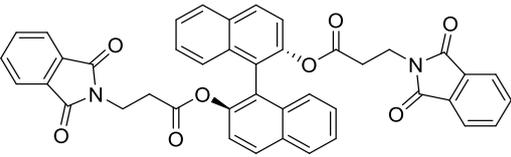
adición a pesar de que disminuyeron los tiempos de reacción en MW. Los β -amino ácidos poseen interesantes propiedades farmacológicas tales como las de la vitamina B₃ mencionada en la Introducción de este capítulo, con lo cual esta técnica podría ser interesante ya que permite obtener el ácido de forma directa.

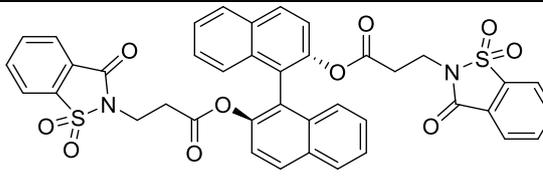
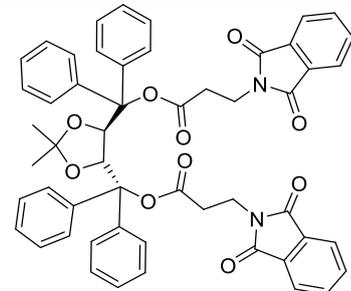
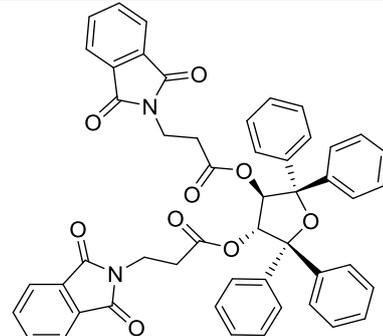
Sorprendentemente, esta reacción llevó además a la formación del producto **(R,R)-69** por hidrólisis del éster y apertura del acetal en el medio de reacción. Como se mencionó en la Introducción, el grupo acetónido del TADDOL es bastante estable, sobreviviendo a muchos procedimientos químicos y se hidroliza sólo en condiciones de alta tensión torsional donde el anillo dioxolano sería más lábil a las reacciones de apertura comparado a lo que normalmente ocurre en los TADDOLes. Sin embargo, bajo estas condiciones de MW se pudo aislar el compuesto **(R,R)-69** mediante cromatografía. La alta potencia y temperatura, junto con la necesidad de aumentar el tiempo de reacción comparado con la adición de ftalimida podrían llevar a su generación. La determinación estructural pudo realizarse por espectroscopía RMN. En los espectros de ¹³C-RMN se observa ausencia de las señales a 27 y 110 ppm (indicadas con flechas en el **Esquema 3.39**) correspondientes al resto acetónido.

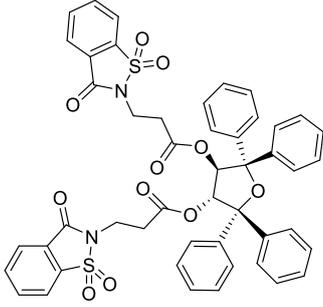
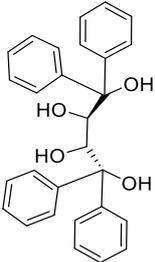
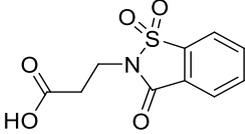
En la **Tabla 3.31**, entrada 6, se observa que por reacción entre **(R,R)-9** y sacarina no sólo existe la formación de producto esperado sino que además se aisló el producto de monoación. Asimismo, el bajo rendimiento observado hace pensar que podría ocurrir, además, la hidrólisis de **(R,R)-68**, tal como vimos anteriormente. Sin embargo, ni el TTFOL ni el ácido fueron aislados por cromatografía.

En la **Tabla 3.32** se informan las características espectroscópicas de los compuestos **(S)-63**, **(S)-64**, **(R,R)-66**, **(R,R)-67**, **(R,R)-68**, **(R,R)-69** y **70** obtenidos.

Tabla 3.32. Características ¹H y ¹³C-RMN de los compuestos **(S)-63**, **(S)-64**, **(R,R)-66**, **(R,R)-67**, **(R,R)-68**, **(R,R)-69** y **70**.

Compuesto	Desplazamientos químicos (δ , ppm) ^a
 <p style="text-align: center;">(S)-63</p>	¹ H-RMN (300 MHz, CDCl ₃) δ 2.29-2.50 (4H, m, 2 x CH ₂), 3.53-3.70 (4H, m, 2 x CH ₂), 7.02-7.20 (4H, m, Ar-H), 7.28-7.41 (4H, m, Ar-H), 7.60 (4H, dd, ³ J _(H,H) = 5.5 Hz, ⁴ J _(H,H) = 3.1 Hz, Ar-H), 7.71 (4H, dd, ³ J _(H,H) =5.4 Hz, ⁴ J _(H,H) = 3.1 Hz, Ar-H), 7.82 (2H, d, ³ J _(H,H) = 8.2 Hz, Ar-H), 7.89 (2H, ³ J _(H,H) = 8.9, Ar-H);

	<p>¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ 32.55, 33.23, 121.70, 123.70, 125.75, 126.07, 126.71, 128.05, 129.67, 131.55, 132.00, 133.14, 133.90, 146.48, 167.70, 169.09.</p>
 <p style="text-align: center;">(S)-64</p>	<p>¹H - RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2.50-2.67 (4H, m, 2 x CH₂), 3.48-3.83 (4H, m, 2 x CH₂), 7.07-7.26 (6H, m, Ar-H), 7.33-7.51 (4H, m, Ar-H), 7.69-7.90 (6H, m, Ar-H), 7.91-8.07 (4H, m, Ar-H);</p> <p>¹³C - RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ 32.87, 34.25, 121.04, 121.92, 123.36, 125.36, 125.58, 126.01, 126.18, 126.99, 127.35, 128.29, 129.94, 131.05, 131.78, 133.30, 134.41, 134.87, 135.41, 137.81, 139.64, 146.61, 158.61, 160.81.</p>
 <p style="text-align: center;">(R,R)-66</p>	<p>¹H - RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (6H, s, 2 x CH₃), 2.63-2.88 (4H, m, 2 x CH₂), 3.66-3.90 (4H, m, 2 x CH₂), 4.95 (2H, s, 2 x CH), 7.01-7.15 (6H, m, Ar-H), 7.17-7.34 (12H, m, Ar-H), 7.36-7.45 (3H, m, Ar-H), 7.55-7.61 (7H, m, Ar-H);</p> <p>¹³C - RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ 27.02, 33.49, 34.09, 78.97, 87.29, 108.25, 123.11, 127.04, 127.27, 127.43, 127.83, 129.09, 129.23, 132.12, 133.76, 138.65, 142.26, 167.86, 168.54.</p>
 <p style="text-align: center;">(R,R)-67</p>	<p>¹H - RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2.06 (4H, t, ³J_(H,H)= 7.64, 2 x CH₂), 3.29-3.42 (4H, m, 2 x CH₂), 6.34 (2H, s, 2 x CH), 6.96-7.16 (8H, m, Ar-H), 7.17-7.27 (8H, m, Ar-H), 7.54-7.67 (8H, m, Ar-H), 7.74 (4H, dd, ³J_(H,H)= 5.5 Hz, ⁴J_(H,H)= 3.1 Hz, Ar-H);</p> <p>¹³C - RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ 32.58, 32.92, 79.31, 90.45, 123.43, 126.48, 127.05, 127.11, 127.36, 127.43, 128.22, 128.97, 131.04, 132.14, 134.09, 142.61, 144.44, 167.80, 169.23.</p>

 <p style="text-align: center;">(R,R)-68</p>	<p>¹H - RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2.11-2.33 (4H, m, 2 x CH₂), 3.33 (4H, t, ³J_(H,H)= 7.6 Hz, 2 x CH₂), 6.41 (2H, s, 2 x CH), 6.92-7.40 (16H, m, Ar-H), 7.61 (2H, d, ³J_(H,H)= 7.7 Hz, Ar-H), 7.70-7.83 (8H, m, Ar-H), 7.94-7.97 (2H, m, Ar-H);</p> <p>¹³C - RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ 32.75, 33.70, 90.78, 121.09, 125.34, 126.47, 127.04, 127.20, 127.35, 127.57, 127.87, 128.32, 134.45, 134.92, 137.85, 142.54, 144.32, 158.53, 168.53.</p>
 <p style="text-align: center;">(R,R)-69 TPBOL o TBTOL</p>	<p>¹H - RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0.75 (2H, s, 2 x OH), 1.18 (2H, s, 2 x OH), 4.25 (2H, s, 2 x CH), 6.66-7.09 (10H, m, Ar-H), 7.16-7.32 (6H, m, Ar-H), 7.45-7.57 (4H, m, Ar-H);</p> <p>¹³C - RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ 78.95, 84.81, 126.47, 127.04, 127.42, 127.69, 127.75, 128.33, 142.08.</p>
 <p style="text-align: center;">70</p>	<p>¹H - RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2.89 (2H, t, ³J_(H,H)= 8.78 Hz, CH₂), 4.07 89 (2H, t, ³J_(H,H)= 8.78 Hz, CH₂), 7.18-7.23 (1H, m, Ar-H), 7.66-7.77 (2H, m, Ar-H), 7.80-8.02 (1H, m, Ar-H), 9.70 (1H, s, OH);</p> <p>¹³C - RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ 29.64, 34.40, 120.99, 125.26, 128.81, 130.89, 134.40, 134.88, 158.69, 167.69.</p>

^a En CDCl₃; desplazamientos químicos, δ en ppm con respecto a TMS; ⁿJ constantes de acoplamiento en Hz (entre paréntesis); multiplicidad (entre paréntesis): s = singulete, d= doblete, dd= doble doblete, t= triplete, m= multiplete.

En resumen, se ha desarrollado la síntesis de nuevos compuestos con simetría C₂ por adición de Aza-Michael, bajo condiciones de microondas, de ftalimida y sacarina a diésteres quirales derivados de ácido diacrílico, proporcionando *N*-alquil derivados de ftalimida y sacarina de potencial interés biológico. Sin embargo, no fue efectivo en todos los casos, por lo que se continuará con el estudio de esta reacción a fin de optimizar la técnica, particularmente para los derivados de TADDOL y para sustratos más impedidos como los derivados de metacrilato.

4. Parte experimental

4. EXPERIMENTAL

4.1. Materiales y Métodos

Los materiales de partida se prepararon usando reactivos de grado analítico de origen comercial. Los métodos de purificación sólo se indican en aquellos casos en que fueron requeridos. Los reactivos comerciales se adquirieron del mejor grado comercial y se usaron con o sin purificación previa según el caso.

Los solventes utilizados fueron de origen comercial y su purificación y secado se llevó a cabo según los procedimientos habituales.¹ 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 espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN), cromatografía en capa fina (TLC) y/o espectroscopia infrarroja (IR).

Aquellas reacciones que debieron ser protegidas de la humedad se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno seco o argón 4.8 o 5.0 ($O_2 < 4\text{ppm/V}$, $H_2O < 4\text{ppm/V}$). Asimismo, se secó el material de vidrio en estufa a 100°C antes de su empleo.

Para las mezclas frigoríficas a 0°C se empleó hielo picado/ agua y para las mezclas a -50°C se utilizó acetona/ nitrógeno líquido ó acetona/ hielo seco.

4.1.1. Cromatografía

Para las cromatografías en capa fina se utilizaron cromatofolios de sílica gel 60 GF₂₅₄ (20 x 20 cm de área y 0.2 mm de espesor) sobre soporte de aluminio. 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 al 5% en etanol.

Las columnas para cromatografía preparativa se realizaron compactando a presión una suspensión del adsorbente con el solvente adecuado en columnas de vidrio. En general se utilizó sílica gel 60 de tamaño de partícula 35-70 mesh como fase estacionaria.

En el caso de compuestos que presentaron inestabilidad frente a la sílica gel, las cromatografías se llevaron a cabo utilizando alúmina neutra. La relación de compuesto a

¹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. and Perrin, D. R. "Purification of Laboratory Chemicals". 2nd Edition, Pergamon Press, 1980.

separar con respecto a la cantidad de sílica gel o alúmina utilizada varió entre 1:15 y 1:80. Las fracciones fueron reunidas teniendo en cuenta los análisis efectuados por cromatografía en capa fina.

4.1.2. Instrumentos y equipos

La evaporación de solventes para concentrar mezclas de reacción se realizó en evaporador rotatorio a presión reducida marca Edmund Bühler.

Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato Büchi 530 y no están corregidos.

Las rotaciones específicas fueron medidas con un polarímetro Polar IBZ Messtechnik.

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.

Las reacciones que requirieron sonicación se realizaron utilizando un homogeneizador por ultrasonidos Cole Permer serie 4710 operado a 20 KHz (375 W), equipado con una sonda con aleación de titanio (25 mm de diámetro) sumergida en un baño de agua-detergente o un aceite según las condiciones de reacción. Se empleó como pulso óptimo 70 ciclos y una potencia del 70%. Las reacciones realizadas en baño de ultrasonido se llevaron a cabo en un equipo NDI ULTRASONIC 104X a 43-47 KHz a 30°C +/- 1°.

Las reacciones en microondas se realizaron en un horno CEM Discover® con “*stirring option*”, presión máxima de 300 psi y tubo de vidrio con 10 mL de volumen máximo. La potencia y temperatura se ajustó de acuerdo a la reacción llevada a cabo.

Los espectros IR se registraron con un espectrofotómetro FT-IR Nicolet-Nexus 470/670/870. Las muestras se prepararon en forma de película sobre cristales de cloruro de sodio, empleando el accesorio para muestras sólidas y bromuro de potasio ó en forma de pastillas de bromuro de potasio.

Los espectros de RMN: ^1H , ^{13}C , ^{119}Sn , ^{19}F fueron registrados con un espectrofotómetro Bruker ARX-300 de 300 MHz Multinuclear empleando como disolvente CDCl_3 , Me_4Sn y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna según corresponda.

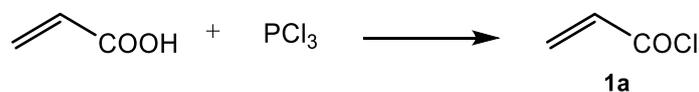
Los cromatogramas se registraron con un cromatógrafo de gases Shimadzu Masas GC-9; equipado con una columna 1.5% OV-17 9A SUS Chrom 103 80/1000 de 2 m de longitud, un detector FID, gas portador nitrógeno 5.0, 12 psi de presión en el inyector, 300°C de temperatura en los bloques de inyección y detección, 2 μl de

volumen de inyección de muestras y una velocidad de registro de 2 mm/min, con un integrador marca Shimadzu Chromatopac C-RGA. La temperatura utilizada en el inyector fue de 300°C. La muestra se solubilizó en acetona salvo que se indique lo contrario. El volumen de inyección fue de 1 µl. El programa de temperatura seleccionado se indica para cada caso.

Los análisis mediante espectrometría de masas se realizaron introduciendo la mezcla por inyección en un cromatógrafo de gases Hewlett Packard HP-5890 equipado con detector selectivo de masas HP-5972, provisto de una columna capilar HP5-MS (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm), en la modalidad de impacto electrónico a 70 eV. Los espectros de masa de alta resolución se llevaron a cabo en un equipo marca Finnigan Mat 900 (HR-EI-MS). La temperatura del inyector fue de 280°C, excepto que se indique lo contrario. El volumen de inyección fue de 1 µl y la muestra se solubilizó en acetona salvo se indique lo contrario. La temperatura del horno seleccionada se indica para cada caso.

4.2. SÍNTESIS DE CLORUROS DE ACIDO

4.2.1. Cloruro de 2-propenoilo (**1a**)²

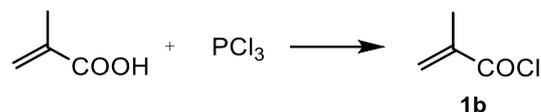


En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y agitador magnético, se colocaron 25 mL (24.5 g, 0.35 moles) de ácido acrílico recién destilado junto con cantidades catalíticas de bromuro cuproso para evitar la polimerización y protegiendo el balón de la luz cubriéndolo con papel aluminio. Luego se agregaron lentamente, a temperatura ambiente y desde ampolla, 10 mL (16.02 g, 0.12 moles) de tricloruro de fósforo. Finalizado el agregado, se calentó en baño de agua (60-70°C) durante 30 minutos, controlando rigurosamente la temperatura. El curso de la reacción fue monitoreado por espectroscopia IR, observándose la desaparición de la banda de absorción a 3070 cm⁻¹ correspondiente al grupo -OH. Luego se procedió a la separación de las fases, correspondiendo la superior al producto deseado. Una vez separada se agregaron cantidades catalíticas de bromuro de cobre y se destiló a presión reducida (40-43 °C a 220 mmHg) protegiendo el balón de la luz con papel aluminio. Se obtuvieron 15.64 mL (17.42 g, 0.19 moles, 55%) de **1a** como un líquido

² (a) Wang, Peixi; Ma, Yujiang; Zhang, Chunmei, *Zhongguo Lujian*, **2006**, 9, 23-25; (b) Grosius, P.; Croizy, J. F., *Eur. Pat. Appl.*, **1990**.

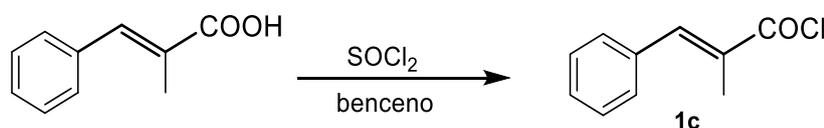
incolore de olor irritante. Se confirmó la estructura del producto por RMN contrastando con resultados previos.³ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 5.95 (1H, d, ³J_(H,H)= 10.1 Hz, CH), 6.11 (1H, dd, ³J_(H,H)= 10.1 Hz, ³J_(H,H)= 16.6 Hz, CH), 6.40 (1H, d, ³J_(H,H)= 16.6 Hz, CH).

4.2.2. Cloruro de 2-metil-2-propenoilo (**1b**)⁴



En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y agitador magnético, se colocaron 4.91 mL (4.99 g, 58 mmoles) de ácido metacrílico recién destilado. Luego se agregaron lentamente, a temperatura ambiente y desde ampolla, 2.65 g (1.69 mL, 19 mmoles) de tricloruro de fósforo. Finalizado el agregado se calentó en baño de agua (60-70°C) durante 30 minutos, controlando rigurosamente la temperatura. El curso de la reacción fue monitoreado por espectroscopia IR, observándose la desaparición de la banda de absorción a 3060 cm⁻¹ correspondiente al grupo -OH. Luego se procedió a la separación de las fases, correspondiendo la superior al producto deseado. Una vez separada se agregó 1 g de cloruro cuproso y se destiló a presión reducida (77-79 °C a 132 mmHg). Se obtuvieron 4.45 mL (4.81 g, 46 mmoles, 70%) de **1b** como un líquido incoloro de olor irritante. Se confirmó la estructura del producto por RMN contrastando con resultados previos.^{4b} **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 2.18 (3H, s, CH₃), 6.21 (1H, s, CH), 6.66 (1H, s, CH).

4.2.3. Cloruro de 2-metil-3-fenil-2-propenoilo (**1c**)⁵



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 2-metilcinámico en 4 mL de benceno seco. Desde ampolla se adicionaron lentamente 2.93

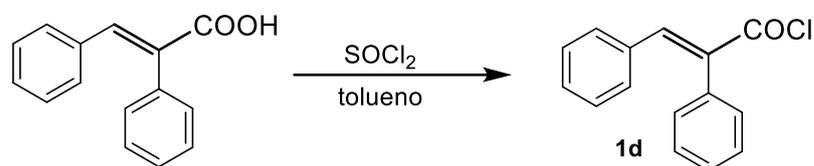
³ Bruegel, W. Bruegel Handbook of NMR Spectral Parameters (Advances in Nuclear Quadrupole Resonance) Hardcover, **1979**.

⁴ (a) Rehberg, C. E.; Dixon, M. B. and Fisher, C. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 208-210; (b) Kimura, S.; Kitagishi, N.; Yamamoto, K. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **1994**, JP 06063407 a 19940308.

⁵ Linstead, R. P.; Williams, L. T. *J. Chem. Soc.*, **1926**. 2735-2747.

mL (4.76 g, 40 mmoles) de cloruro de tionilo previamente destilado. Finalizado el agregado se calentó a reflujo durante dos horas, se dejó que alcance lentamente la temperatura ambiente y se lo mantuvo en agitación durante toda la noche. El solvente se removió a presión reducida y el producto de la reacción fue monitoreado por espectroscopia IR, observándose la desaparición de la banda de absorción a 3070 cm^{-1} correspondiente al grupo -OH. Se obtuvo el cloruro de ácido **1c** como un sólido amarillo de bajo punto de fusión (P.F.: $49\text{-}50\text{ }^{\circ}\text{C}$) con rendimiento cuantitativo. Se confirmó la estructura del producto **1c** por RMN contrastando con resultados previos.⁵ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl_3): δ 2.12 (3H, d, $^4J_{(H,H)} = 1.3\text{ Hz}$, CH_3), 7.11-7.51 (5H, m, Ar-H), 7.96 (1H, c, $^4J_{(H,H)} = 1.3\text{ Hz}$, CH).

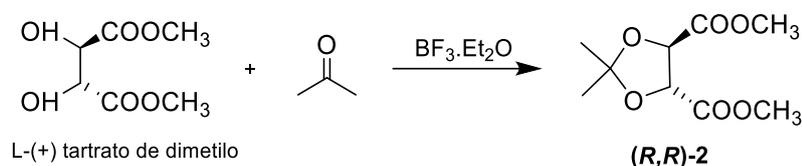
4.2.4. Cloruro (*E*)-2,3-difenilpropenoilo (**1d**)⁶



En un balón de dos bocas, provisto de un refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y en atmósfera de nitrógeno se colocaron 14.7 g (0.065 moles) de ácido (*E*)-2,3-difenilpropenoico y 13.8 mL (22.6 g, 0.19 moles) de cloruro de tionilo previamente destilado. A esta mezcla se adicionaron lentamente 26 mL de tolueno seco. Finalizado el agregado, se calentó a reflujo durante dos horas y luego se dejó que alcance lentamente la temperatura ambiente y se lo mantuvo en agitación durante toda la noche. El solvente se removió a presión reducida y el producto de la reacción fue monitoreado por espectroscopia IR, observándose la desaparición de la banda de absorción a 3070 cm^{-1} correspondiente al grupo -OH. El residuo obtenido como un sólido amarronado (P.F.= $90\text{-}33^{\circ}\text{C}$) correspondió al cloruro de ácido **1d** con un rendimiento cuantitativo. Se confirmó la estructura del producto **1d** por RMN contrastando con resultados previos.⁶ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl_3): δ 6.96-7.03 (2H, m, Ar-H), 7.07-7.24 (5H, m, Ar-H), 7.31-7.35 (3H, m, Ar-H), 8.03 (1H, s, CH).

⁶ Gastaminza, A. E.; Ferracutti, N. N. *An. Asoc. Quim. Arg.* **1983**, *71*, 587-588.

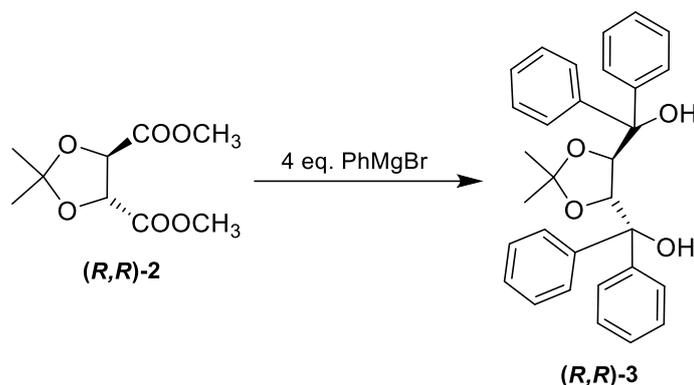
4.3. SÍNTESIS DE *(R,R)*-1,3-DIOXOLAN-2,2-DIMETIL-DICARBOXILATO DE DIMETILO (*(R,R)*-2)⁷



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 23 mL (solución al 48%, 10.59 g, 0,157 moles) de complejo trifluoro de boro-dietil éter. La mezcla se agitó durante 3 horas a 25 °C. Luego se llevó la reacción a pH= 7-9 con el agregado de 500 mL de una solución saturada de NaHCO₃, utilizando NaOH 2M si fuese necesario. Se agitó vigorosamente hasta que cesó el desprendimiento de CO₂. La solución se extrajo con acetato de etilo (3 x 220 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua destilada (2 x 400 mL). La solución se secó con MgSO₄ anhidro y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio, obteniéndose un líquido marrón claro. El bruto de reacción se destiló a presión reducida (125-127 °C a 4 mmHg), obteniéndose 36.18 g (0.17 moles, 74%) del acetal dioxolano *(R,R)*-2 como un líquido amarillo [α]_D²⁰ = - 42.1 (c 1.0; CHCl₃). Se confirmó la estructura del producto por RMN contrastando con resultados previos.⁷ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1.47 (6H, s, 2 x CH₃), 3.81 (6H, s, 2 x CH₃), 4.79 (1H, s, 2 x CH); **¹³C-RMN** (75MHz, CDCl₃): δ 26.42, 52.69, 77.21, 113.87, 170.15.

⁷ Beck, A. K.; Bastani, B.; Plattner, D. A.; Petter, W.; Seebach, D.; Braunschweiger, H.; Gysi, P.; La Vecchia, L. *Chimia*, **1991**, *45*, 238-244.

4.4. SÍNTESIS DE (4*R*,5*R*)-2,2-DIMETIL- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -TETRAFENIL-1,3-DIOXOLAN-4,5-DIMETANOL (TADDOL) ((*R,R*)-3)⁸



Preparación de PhMgBr: En un balón de dos bocas equipado con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se introdujeron 16.5 g (0.68 moles) de magnesio en virutas y unos cristales de yodo. Luego, se añadió 20 mL de una disolución de 67 mL ($\delta = 1.494$ g/ml, 100.1 g, 0.637 moles) de bromobenceno (recién destilado) en 325 mL de THF seco, se esperó que inicie la reacción (se observa calentamiento y reflujo de la mezcla de reacción) y se continuó agregando el resto de la disolución gota a gota desde la ampolla a una velocidad tal que la mezcla se mantuviera a reflujo. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. El producto de reacción tomó un color oscuro. La titulación del reactivo de Grignard obtenido siguiendo el método de Gilman dio 1.25 M.⁹

En un balón de dos bocas equipado con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se introdujeron 162 mL de bromuro de fenilmagnesio preparado de acuerdo a la técnica anterior (0.202 moles, 1.25 M). La solución se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota a través de ampolla igualadora de presiones una solución de 10 g (0.046 moles) de (*R,R*)-1,3-dioxolan-2,2-dimetil-dicarboxilato de dimetilo ((*R,R*)-2) en 100 mL de THF seco. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, tornándose de color verde oliva. Luego de dejar la solución en agitación durante toda la noche se observó la formación de una suspensión de color amarillo. Se colocó el balón de reacción en un baño de hielo y el exceso de reactivo de Grignard fue destruido por agregado lento de 125 mL de una solución saturada de cloruro de amonio. La solución pasa de color amarillo a blanco y luego marrón. Las dos fases fueron separadas, la capa acuosa se extrajo con éter etílico (3 x 200 mL). La combinación de los extractos orgánicos se lavó con una solución

⁸ Seebach, D.; Beck, A. K.; Imwinkelried, R.; Wonnacott, A. *Helv. Chim. Acta*, **1987**, *70*, 954-974.

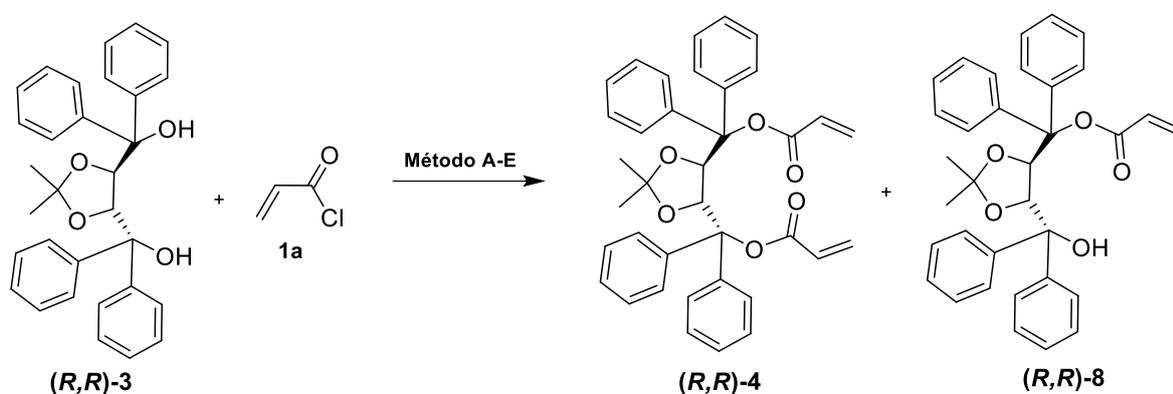
⁹ Gilman, H.; Wilkinson, P. D.; Fischel, W. P. and Meyers, C. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1923**, *45*, 150-158.

saturada de NaCl (2 x 100 mL). Luego se secó con MgSO₄ anhidro, se filtró y concentró en evaporador rotatorio. Al producto crudo de color amarillo se le realizaron dos digestiones en 100 mL de hexano destilado, agitando una hora a temperatura ambiente, observándose la aparición de un sólido color amarillo claro. Se obtuvieron 16.74 g (0.036 moles, 78%) de (*R,R*)-TADDOL ((*R,R*)-**3**). P.F.: 194-195 °C. P.F. Lit.⁸ 193-195°C, $[\alpha]_D^{25} = -60,3$ (c = 1,0, CHCl₃). Se confirmó la estructura del producto (*R,R*)-**3** por RMN contrastando con resultados previos.⁸ ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.03 (6H, s, 2 x CH₃), 4.00 (2H, s, 2 x OH), 4.60 (2H, s, 2 x CH), 7.20-7.37 (16H, m, Ar-H), 7.48-7.56 (4H, m, Ar-H); ¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃): δ 27.55, 78.58, 81.42, 109.96, 127.63, 127.68, 127.94, 128.01, 128.32, 128.50, 129.01, 143.15, 146.37.

4.5. SÍNTESIS DE DIESTERES INSATURADOS DE TADDOL

4.5.1. (4*R*,5*R*)-5-difenil(vinilcarboxi)metil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-difenilmetilacrilato ((*R,R*)-**4**)

Esquema General de Reacción



Método	Condiciones	Rend.% 4	Rend.% 8
A	BuLi, Eter Etílico, -50°C	85	-
B	NaH, THF, T.A.	-	48
C	NaH, 18-corona-6, THF, T.A.	-	51
D	[(Me) ₃ Si] ₂ LiN	-	90
E	Mg°, tolueno	15	79

METODO A¹⁰

En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno se disolvieron 2.50 g (5.36 mmoles) de (*R,R*)-TADDOL en 16 mL de éter etílico seco. Se enfrió a -50°C utilizando un baño de acetona/hielo seco, y

¹⁰ Gerbino, D. C.; Mandolesi, S. D.; Koll, L. C.; Podestá, J. C. *Synthesis*, **2005**, 15, 2491-2496.

se adicionaron lentamente con jeringa 8.04 mL (1.6 M, 12.86 mmoles) de una solución de *n*-butillitio en éter etílico. Finalizado el agregado se dejó en agitación a esa temperatura durante 1 hora y luego se agregaron lentamente con jeringa 1.30 mL (1.45 g, 16.08 mmoles) de cloruro de propenoilo, formándose un precipitado blanco de cloruro de litio inmediatamente después de finalizado el agregado. Se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente, permaneciendo la mezcla de reacción en agitación durante toda la noche. El avance de la reacción se siguió por TLC. Al finalizar la reacción, se hidrolizó por adición de 30 mL de solución saturada de NaHCO₃. Se separaron las capas, la fase acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 40 mL), los extractos orgánicos se juntaron y se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 40 mL) y una vez con agua destilada (30 mL) y solución saturada de NaCl (30 mL). Luego, la fase orgánica resultante se secó con MgSO₄ anhidro y se eliminó el solvente a presión reducida en evaporador rotatorio. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando alúmina neutra como adsorbente y una mezcla de hexano:AcOEt (98:2) como eluyente. Se obtuvieron 2.61 g (4.55 mmoles, 85%) del diéster insaturado (***R,R***-4 (único producto) como un sólido blanco P.F.:162-163°C, lit.¹⁰ P.F.:160-162°C, $[\alpha]_D^{25} = -129.2$ (c = 0.42, CHCl₃). Se confirmó la estructura de (***R,R***-4 por RMN contrastando con resultados previos.¹⁰ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (6 H, s, 2 x CH₃), 5.43 (2H, s, 2 x CH), 5.68 (2H, dd, $^3J_{(H,H)} = 10.1$ Hz, $^2J_{(H,H)} = 1.3$ Hz, 2 x CH), 5.98 (2H, dd, $^3J_{(H,H)} = 17.2$ Hz, $^3J_{(H,H)} = 10.1$ Hz, 2 x CH), 6.24 (2H, dd, $^3J_{(H,H)} = 17.2$ Hz, $^2J_{(H,H)} = 1.3$ Hz, 2 x CH), 7.12–7.36 (20 H, m, Ar-H); **¹³C-RMN** (75MHz, CDCl₃): δ 27.68, 78.50, 87.78, 109.81, 127.22, 127.74, 127.77, 127.99, 129.43, 130.37, 131.36, 131.40, 140.53, 143.99, 165.03.

METODO B¹¹

En un balón de dos bocas con atmósfera de argón se colocaron 0.062 g (2.57 mmoles) de NaH (suspensión al 60%) que es lavada con THF seco y luego, con jeringa, se agregó una solución de 0.30 g (0.64 mmoles) de (*R,R*)-TADDOL en 2 mL de THF seco. Finalizado este agregado el bruto de reacción toma un color amarillo. Se dejó con agitación vigorosa durante 20 min y finalmente se adicionaron 0.17 g (0.16 mL, 1.93 mmoles) de cloruro de acrilóilo, tomando la solución un color blanco opalescente. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina, hasta que finalizó a las 12 horas. Rápidamente se hidrolizó con 10 mL de solución saturada de NaHCO₃, se lavó la fase acuosa con éter etílico (3 x 10 mL) y se realizaron extracciones de la fase orgánica con solución saturada de NaHCO₃ (10 mL) y de NaCl (10 mL). Se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio. El

¹¹ Jha, S. C.; Joshi, N. N. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3897-3899.

producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando alúmina neutra como adsorbente y una mezcla de hexano:AcOEt (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.16 g (0.31 mmoles, 48%) del compuesto monoesterificado **(R,R)-8** como único producto sólido de color blanco, P.F.: 144-145°C, lit.¹⁰ P.F.: 144-146°C, $[\alpha]_D^{25} = -96.7$ (c = 0.30, CHCl₃). La estructura del compuesto se confirmó mediante RMN.¹⁰ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0.72 (3H, s, CH₃), 0.73 (3H, s, CH₃), 2.42 (1H, s, OH), 4.70 (1H, d, $^3J_{(H,H)} = 7.1$ Hz, CH), 5.55 (1H, d, $^3J_{(H,H)} = 7.1$ Hz, CH), 5.62 (1H, dd, $^3J_{(H,H)} = 10.3$ Hz, $^2J_{(H,H)} = 1.3$ Hz, CH), 5.99 (1H, dd, $^3J_{(H,H)} = 17.2$ Hz, $^3J_{(H,H)} = 10.3$ Hz, CH), 6.22 (1H, dd, $^3J_{(H,H)} = 17.2$ Hz, $^2J_{(H,H)} = 1.3$ Hz, CH), 7.14-7.38 (20H, m, Ar-H); **¹³C-RMN** (75MHz, CDCl₃): δ 27.41, 27.54, 79.01, 81.46, 86.55, 110.22, 127.04, 127.29, 127.46, 127.60, 127.63, 127.68, 128.34, 128.89, 129.16, 129.89, 130.09, 130.21, 140.47, 143.22, 143.66, 147.44, 164.05.

METODO C¹²

En un balón de dos bocas en atmósfera de argón se colocaron 0.062 g (2.57 mmoles) de NaH (suspensión al 60%) que es lavada con THF seco y luego, con jeringa, se agregó una solución de 0.30 g (0.64 mmoles) de (R,R)-TADDOL en 2 mL de THF. Se dejó con agitación vigorosa durante 20 min y luego se agregaron 0.34 g (1.29 mmoles) de 18-corona-6. La solución pasó de color amarillo a anaranjado y se dejó en agitación durante 20 min. Finalmente se agregan 0.17 g (0.16 mL, 1.93 mmoles) de cloruro de acrilóilo, adquiriendo un color blanco opalescente. La reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina, hasta que finalizó a las 12 horas. Rápidamente se hidrolizó con 10 mL de solución saturada de NaHCO₃, se lavó la fase acuosa con éter etílico (3 x 10 mL) y se realizaron extracciones de la fase orgánica con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 10 mL) y de NaCl (2 x 10 mL). Se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando alúmina neutra como adsorbente y hexano:AcOEt (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.17 g (0.33 mmoles, 51%) del compuesto monoesterificado **(R,R)-8** como único producto.

METODO D

En un balón de dos bocas, provisto de refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se disolvieron 0.20 g (0.43 mmoles) de (R,R)-TADDOL en 3 mL de THF seco, se llevó a 0°C y se agregaron 0.17 g (1.03 mmoles) de bis(trimetilsilil)amida de litio (LHMDS) en 1.30 mL de THF. La reacción se dejó en

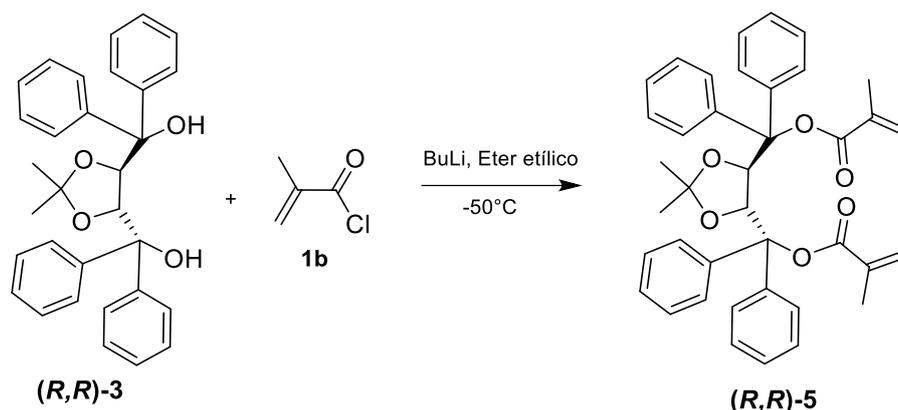
¹² Aspinall, H. C.; Greeves, N.; Lee, W-M; Mclver, E. G.; Smith, P. M. *Tetrahedron lett.*, **1997**, *38*, 4679-4682.

agitación 40 min a temperatura ambiente y luego se enfrió nuevamente a 0°C. Se adicionaron lentamente con jeringa 0.11 g (0.10 mL, 1.29 mmoles) de cloruro de acrilóilo. Se calentó a reflujo durante una hora y finalizado este tiempo, se dejó en agitación a temperatura ambiente. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina, hasta que finalizó a las 12 horas. Luego se hidrolizó con 1.5 mL de solución saturada de cloruro de amonio y la fase acuosa se extrae con éter etílico (3 x 2 mL). Los extractos orgánicos se juntan y se lava una vez con solución saturada de NH₄⁺Cl⁻ (2 mL) y con agua destilada (3 x 2 mL). Posteriormente, la solución orgánica resultante se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando alúmina neutra como adsorbente y hexano:AcOEt (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 0.20 g (0.39 mmoles, 90%) del compuesto monoesterificado **(R,R)-8** como único producto.

METODO E⁶

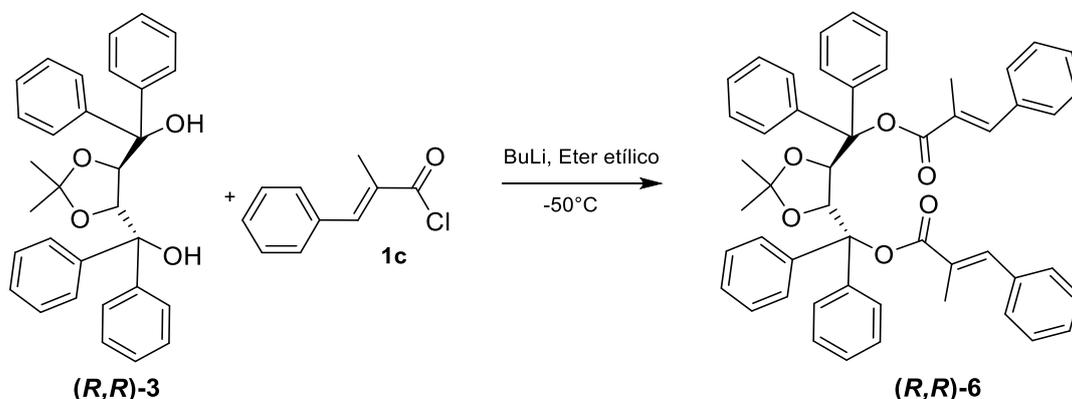
En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 0.50 g (1.13 mmoles) de (R,R)-TADDOL, 0.06 g (2.4 mmoles) de virutas de Mg en 1 mL de tolueno seco. A esta mezcla se agregó una solución fría de 0.21 g (0.19 mL, 2.37 mmoles) de cloruro de acrilóilo en 1 mL de tolueno seco y se mantuvo en agitación y con calentamiento a reflujo durante 36 horas. Finalizado este tiempo se separó el magnesio por decantación y se evaporó el solvente a presión reducida. El residuo se disolvió en éter (10 mL) y se lavó con agua (10 mL), solución saturada de HNaCO₃ (10 mL) y nuevamente con agua (10 mL). Se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio. Los productos obtenidos se aislaron mediante cromatografía en columna utilizando alúmina neutra como adsorbente. Se obtuvo 0.097 g (0.17 mmoles, 15%) del producto **(R,R)-4** utilizando hexano:AcOEt 92:8 como mezcla eluyente y 0.46 g (0.89 mmoles, 79%) del monoéster **(R,R)-8**, utilizando 90:10 de una mezcla de hexano:AcOEt.

4.5.2. (4R,5R)-5-isopropenilcarboxi(difenil)metil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il-difenilmetil-2-metilacrilato ((R,R)-5)



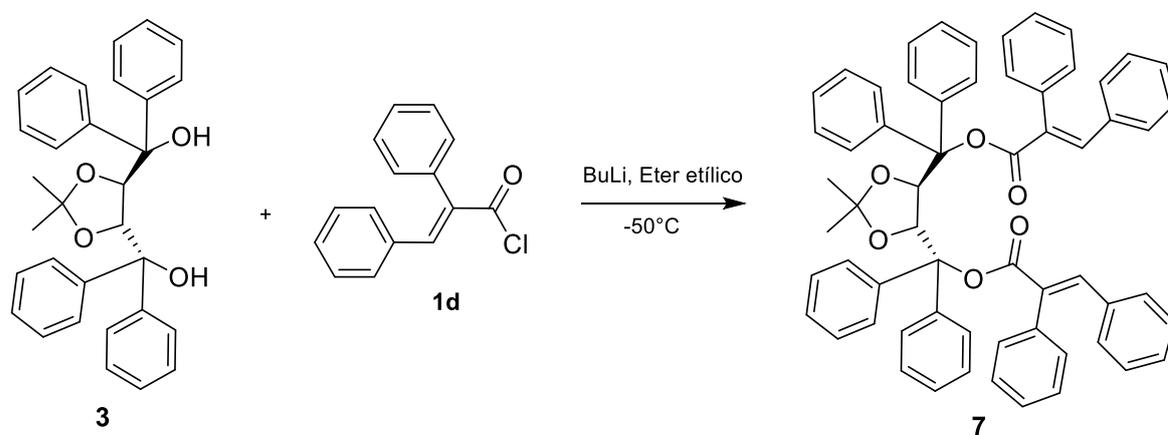
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.5.1 (Método A)** y a partir de 2.50 g (5.36 mmoles) de (R,R) -TADDOL en 23 mL de Et_2O seco, se agregaron 8.04 mL (1.6 M, 12.86 mmoles) de *n*-butillitio en éter etílico y 1.57 mL (1.68 g, 16 mmoles) de cloruro de 2-metil-2-propenoilo (**1b**). El bruto de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel como adsorbente y una mezcla hexano: Et_2O (98:2) como eluyente. Se obtuvo exclusivamente el diéster insaturado $(R,R)\text{-5}$ (2.55 g, 4.23 mmoles, 79%), como un sólido blanco, P.F.: 167-168°C, lit.¹⁰ P.F.: 166-169°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -103.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3). La estructura del compuesto se confirmó mediante RMN. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0.68 (6H, s, 2 x CH_3), 1.75 (6H, s, 2 x CH_3), 5.50 (2H, d, $^2J_{(H,H)} = 1.2$ Hz, 2 x CH), 5.79 (2H, s, 2 x CH), 6.13 (2H, d, $^2J_{(H,H)} = 1.2$ Hz, 2 x CH), 7.13–7.27 (20 H, m, Ar-H); ¹³C-RMN (75MHz, CDCl_3): δ 18.73, 27.83, 78.03, 88.20, 110.43, 127.23, 127.32, 127.76, 127.79, 127.88, 129.31, 130.79, 138.41, 141.57, 144.55, 166.74.

4.5.3. (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-5-[(*E*)-1-metil-2-fenil-1-etenilcarboxi(difenil)metil]-1,3-dioxolan-4-il(difenil)metil (*E*)-2-metil-3-fenil-2-propenoato ((*R,R*)-6)



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.5.1 (Método A)** y a partir de 5.0 g (10.7 mmoles) de (*R,R*)-TADDOL en 32 mL de Et₂O seco, se agregaron 16.05 mL (1.6 M, 25.7 mmoles) de *n*-butillitio en éter etílico y 5.77 g (32 mmoles) de cloruro de (*E*)-3-fenil-2-metilpropenoilo (**1c**) en 5 mL de éter etílico anhidro. El bruto de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel 60 como adsorbente y una mezcla de hexano:Et₂O (96:4) como eluyente. Se obtuvieron 6.95 g (9.2 mmoles, 86%) del correspondiente diéster insaturado (***R,R*-6**) como un sólido blanco cristalino, P.F.: 182-183°C, lit.¹⁰ P.F.: 181-183°C, $[\alpha]_D^{25} = -47.2$ (c = 0.43, CHCl₃). La estructura del compuesto se confirmó mediante RMN. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 0.85 (6H, s, 2x CH₃), 2.02 (6H, d, $^2J_{(H,H)} = 1.4$ Hz, 2 x CH₃), 6.10 (2H, s, 2 x CH), 7.26-7.44 (16H, m, Ar-H), 7.48-7.62 (14H, m, Ar-H), 7.80; (2H, d, $^2J_{(H,H)} = 1.6$ Hz, 2 x CH); **¹³C-RMN** (75MHz, CDCl₃): δ 14.62, 27.63, 77.88, 88.17, 110.33, 127.03, 127.48, 127.63, 128.36, 128.57, 129.03, 130.01, 130.16, 135.63, 140.06, 141.049, 144.36, 167.85.

4.5.4. (4*R*,5*R*)-5-[(*E*)-1,2-difenil-1-etenilcarboniloxi(difenil)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il(difenil)metil (*E*)-2,3-difenil-2-propenoato ((*R,R*)-7)

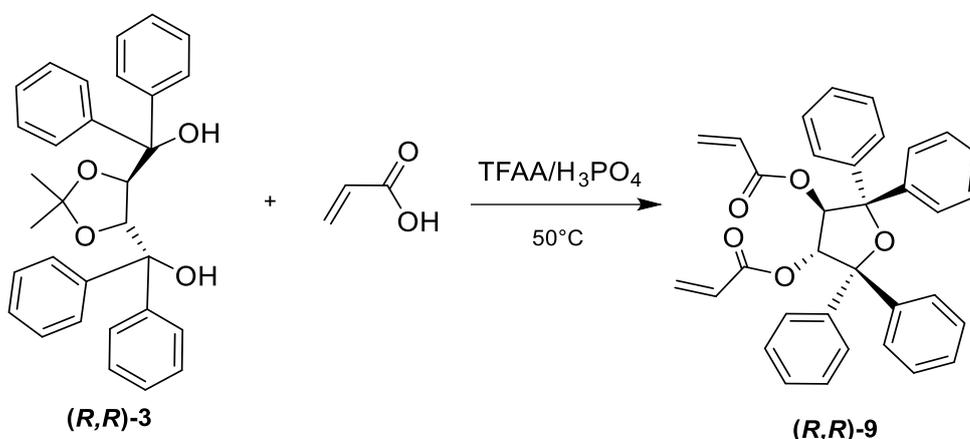


A través del mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.5.1 (Método A)**, a partir de 5.0 g (10.7 mmoles) de (*R,R*)-TADDOL en 32 mL de Et₂O seco, se agregaron 16.05 mL (1.6 M, 25.7 mmoles) de *n*-butillitio en éter etílico y 7.74 g (32 mmoles) de cloruro de (*E*)-2,3-difenil-2-propenoilo (**1d**) en 6 mL de éter etílico anhidro. El bruto de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando alúmina neutra como adsorbente y una mezcla de hexano:Et₂O (90:10) como eluyente. Se obtuvieron 8.45 g (9.63 mmoles, 90%) del correspondiente diéster insaturado (***R,R*-7**) como un sólido blanco, P.F.: 204-205 °C, lit.¹⁵ P.F.: 205-207 °C, $[\alpha]_D^{25} = -41.9$ (c = 0.41, CHCl₃). La estructura del compuesto se confirmó mediante RMN. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ

0.65 (6H, s, 2 x CH₃), 6.10 (2H, s, 2 x CH), 6.70–7.58 (40H, m, Ar-H), 7.95 (2H, s, 2 x CH); ¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃): δ 27.82, 78.54, 89.01, 110.88, 126.80, 127.49, 127.60, 127.64, 127.99, 128.44, 129.37, 129.90, 130.74, 130.95, 134.41, 135.76, 141.29, 141.90, 144.07, 167.33.

4.6. SÍNTESIS DE DIESTERES INSATURADOS DERIVADOS DE (3R,4R)-2,2,5,5-TETRAFENILTETRAHIDROFURAN-3,4-diol (TTFOL)

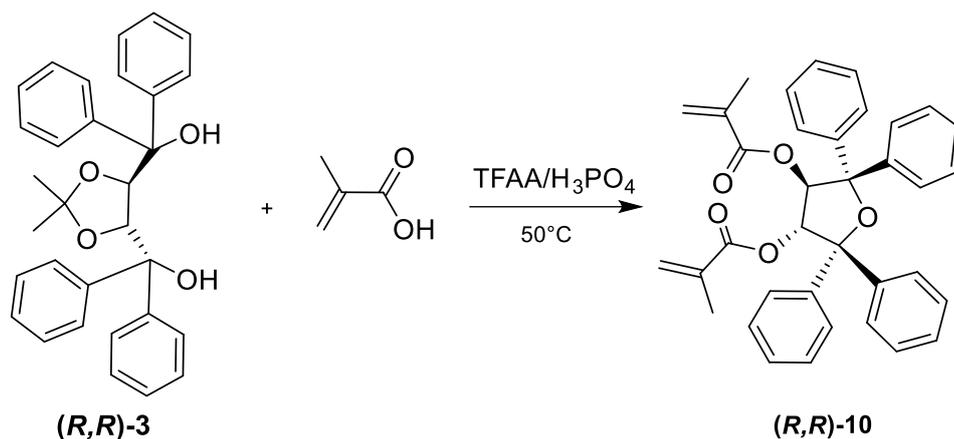
4.6.1. (3R,4R)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-diacrilato ((R,R)-9)



En un balón de dos bocas, limpio y seco, equipado con refrigerante a reflujo y agitador magnético se colocó (R,R)-TADDOL 0.5 g (1.07 mmoles) junto con 0.17 g (0.16 mL, 2.36 mmoles) de ácido acrílico y 0.046 g (0.027 mL, 0.47 mmoles) de ácido fosfórico. A esta mezcla de reacción se agregó anhídrido trifluoroacético 4.16 g (2.76 mL, 0.020 moles) gota a gota con jeringa. Con el agregado del anhídrido la reacción tomó temperatura y color marrón oscuro. La mezcla de reacción se dejó en agitación 10 minutos a 50°C. Posteriormente se agregó, con jeringa, agua fría (4 mL) al balón colocado sobre un baño de hielo y rápidamente se realizaron extracciones de la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 10 mL) y de la fase orgánica con una solución de NaOH 10% (2 x 10 mL) y luego con agua destilada (2 x 10 mL). Los extractos orgánicos se juntaron y se secaron con MgSO₄ anhidro, eliminándose el solvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por recristalización en etanol. Se obtuvieron 0.53 g (0.99 mmoles, 93%) del diéster insaturado (R,R)-9 como un sólido color amarillo claro. P.F.: 147-148°C, [α]_D²⁵ = -75.13 (c = 0.010, CHCl₃). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 5.37-5.66 (6H, m, 2 x CH₂ y 2 x CH), 6.35 (2H, s, 2 x CH), 6.98-7.18 (8H, m, H-Ar), 7.19-

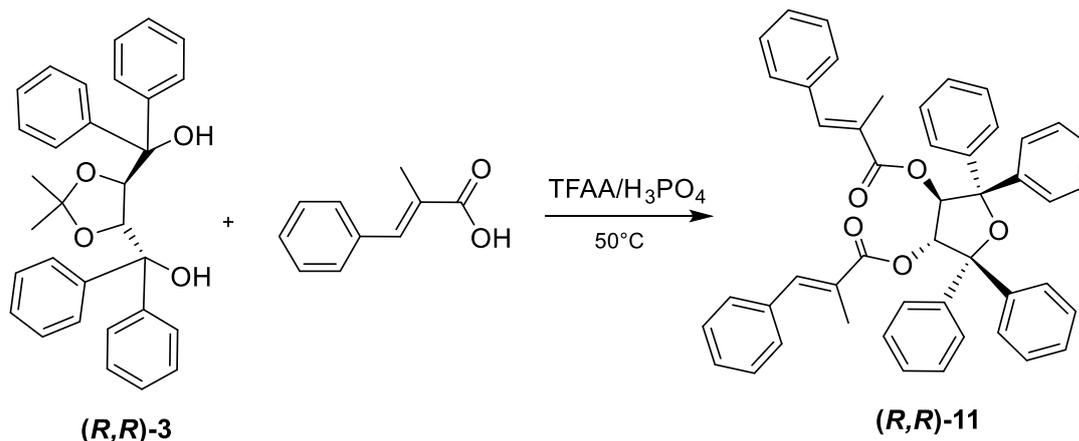
7.27 (8H, m, H-Ar), 7.57-7.63 (4H, m, H-Ar); $^{13}\text{C-NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 78.77, 89.90, 126.31, 126.79, 126.92, 127.11, 127.14, 127.60, 128.13, 131.93, 142.68, 144.63, 164.23. **ESI-HRMS** calcd. $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 539.1829; encontrado 539.1835, análisis calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{O}_5$: C, 79.05; H, 5.46, encontrado: C, 79.06; H, 5.47.

4.6.2. (3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-dimetacrilato ((*R,R*)-10)



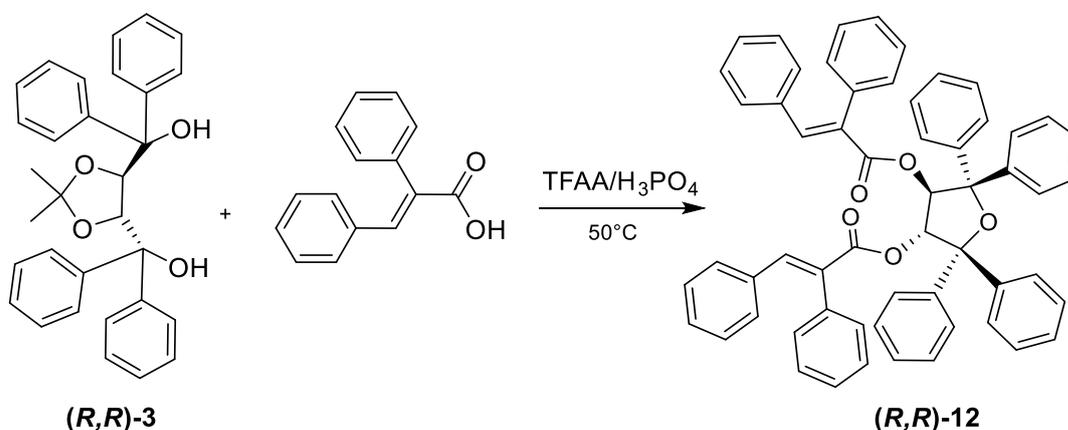
Se preparó siguiendo el mismo procedimiento detallado en el punto 4.6.1 a partir de (*R,R*)-TADDOL 0.5 g (1.07 mmoles), 0.20 g (0.20 mL, 2.36 mmoles) de ácido 2-metil-2-propenoico, 0.046 g (0.027 mL, 0.47 mmoles) de ácido fosfórico y 4.16 g (2.76 mL, 0.020 moles) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla de reacción se dejó en agitación 10 minutos a 60°C. El producto crudo se purificó por recristalización en etanol. Se obtuvieron 0.55 g (0.97 mmoles, 91%) de diéster insaturado (*R,R*)-10 como un sólido color blanco. P.F.: 128-130°C, $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -114.88$ ($c = 0.009$, CHCl_3). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.25 (6H, s, 2 x CH_3), 5.13 (4H, dd, $^2J_{(\text{H-H})} = 1.6$ Hz, 2 x CH_2), 6.42 (2H, s, 2 x CH), 6.94-7.16 (8H, m, H-Ar), 7.17-7.32 (8H, m, H-Ar), 7.60-7.67 (4H, m, H-Ar); $^{13}\text{C-RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 17.40, 79.29, 90.96, 126.24, 126.64, 126.67, 126.70, 126.90, 127.55, 128.11, 134.96, 142.79, 144.68, 165.63, 166.89. **ESI-HRMS** calcd. $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 567.2142; encontrado 567.2160, análisis calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{32}\text{O}_5$: C, 79.39; H, 5.92, encontrado: C, 79.42; H, 5.94.

4.6.3. (3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-(*E*)-2-metil-3-fenil-2-propenoato ((*R,R*)-11)



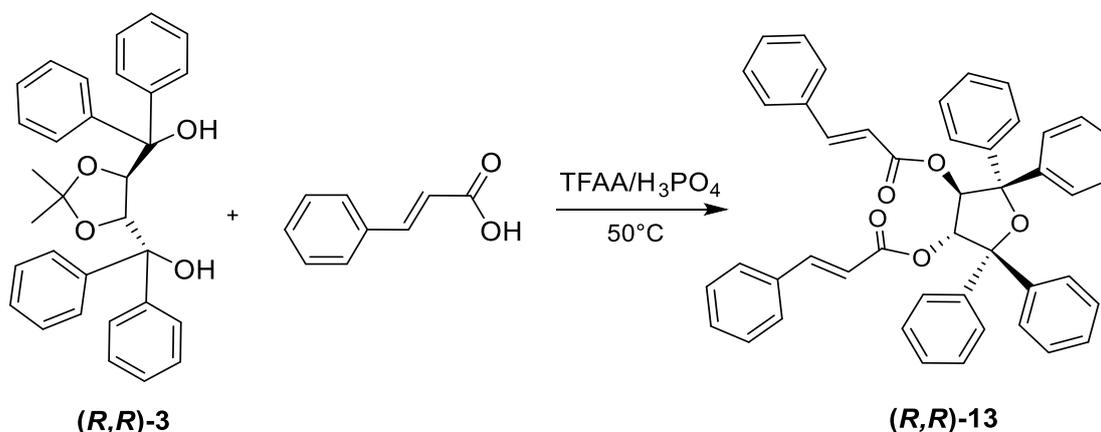
Se preparó siguiendo el mismo procedimiento detallado en el punto 4.6.1 a partir de *(R,R)*-TADDOL 0.5 g (1.07 mmoles), 0.38 g (2.36 mmoles) del ácido (*E*)-3-fenil-2-metilpropanoico, 0.046 g (0.027 mL, 0.47 mmoles) de ácido fosfórico y 4.16 g (2.76 mL, 0.020 moles) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla se dejó en agitación 10 min. a 60°C. El producto crudo se purificó por recristalización en etanol. Se obtuvieron 0,68 g (0.95 mmoles, 89%) del diéster insaturado *(R,R)*-11 como un sólido color blanco. P.F.: 158-160°C, $[\alpha]_D^{25} = -105.04$ ($c = 0.011$, CHCl_3). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 1.43 (6H, s, 2 x CH_3), 6.57 (2H, s, 2 x CH), 6.67 (2H, s, 2 x CH), 6.88-7.49 (26H, m, H-Ar), 7.70-7.73 (4H, m, H-Ar); $^{13}\text{C-RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 13.33, 79.56, 91.63, 126.47, 126.69, 126.83, 127.04, 127.10, 127.61, 128.14, 128.29, 129.64, 135.65, 139.87, 142.93, 144.74, 166.89. **ESI-HRMS** calcd. $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 719.2768; encontrado 719.2772, análisis calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{40}\text{O}_5$: C, 82.73; H, 5.79, encontrado: C, 82.75; H, 5.81.

4.6.4. (3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-(*E*)-2,3-difenil-2-propenoato ((*R,R*)-12)



Se preparó siguiendo el mismo procedimiento detallado en el punto **4.6.1** a partir de (*R,R*)-TADDOL 0.5 g (1.07 mmoles), 0.53 g (2.36 mmoles) de ácido (*E*)-3-2,3-difenil-2-propenoico, 0.046 g (0.027 mL, 0.47 mmoles) de ácido fosfórico y 4.16 g (2.76 mL, 0.020 moles) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla se dejó en agitación 10 minutos a 60°C. El producto crudo se purificó por recristalización en etanol. Se obtuvieron 0.76 g (0.91 mmoles, 85%) del diéster insaturado (***R,R***-12) como un sólido color anaranjado. P.F.: 73-75°C, $[\alpha]_D^{25} = -99.53$ ($c = 0.011$, CHCl_3). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 6.57-6.66 (6H, m, 2 x CH y H-Ar), 6.71 (2H, s, 2 x CH), 6.95-7.33 (32H, m, H-Ar), 7.69 (4H, m, H-Ar); **¹³C-RMN** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 79.71, 90.50, 126.71, 128.28, 127.49, 127.71, 127.91, 128.16, 128.48, 128.97, 129.68, 130.64, 131.05, 134.39, 135.18, 141.13, 142.63, 144.45, 165.91. **ESI-HRMS** calcd. $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 843.3081; encontrado 843.3090, análisis calculado para $\text{C}_{58}\text{H}_{44}\text{O}_5$: C, 84.85; H, 5.40, encontrado: C, 84.86; H, 5.41.

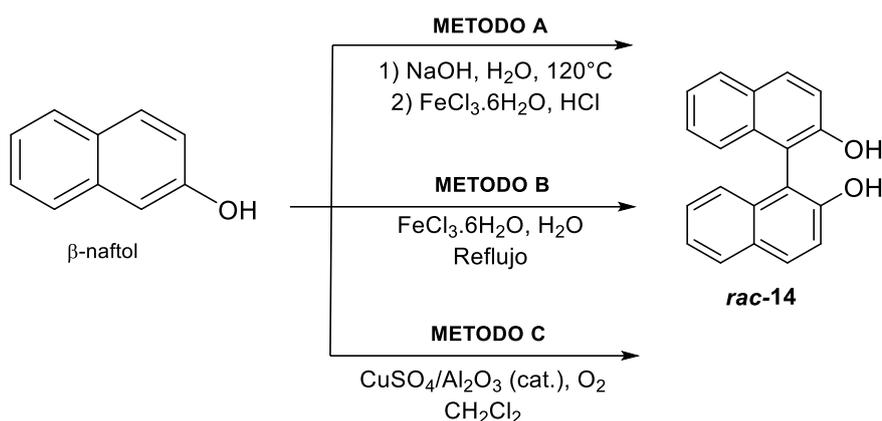
4.6.5. (3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-(*E*)-3-fenil-2-propenoato ((*R,R*)-13)



Se preparó siguiendo el mismo procedimiento detallado en el punto **4.6.1** a partir de (*R,R*)-TADDOL 0.5 g (1.07 mmoles), 0.35 g (2.36 mmoles) de ácido (*E*)-3-fenil-2-propenoico, 0.046 g (0.027 mL, 0.47 mmoles) de ácido fosfórico y 4.16 g (2.76 mL, 0.020 moles) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla de reacción se dejó en agitación 10 minutos a 60°C. El producto crudo se purificó por recristalización en etanol. Se obtuvieron 0.68 g (0.99 mmoles, 93%) del diéster insaturado (***R,R***-13) como un sólido color anaranjado. P.F.: 109-111°C, $[\alpha]_D^{25} = +38.06$ ($c = 0.010$, CHCl_3). **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 5.87 (2H, d, $^3J_{\text{H-H}} = 16.0$ Hz, 2 x CH), 6.51 (2H, s, 2 x CH), 6.67 (2H, d, $^3J_{\text{H-H}} = 16.0$ Hz, 2 x CH), 6.96-7.37 (26H, m, H-Ar), 7.65-7.70 (4H, m, H-Ar); **¹³C-**

RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 79.00, 90.29, 117.03, 126.45, 126.82, 127.02, 127.15, 127.65, 128.15, 128.75, 130.37, 134.16, 142.83, 144.90, 145.61, 164.83. **ESI-HRMS** calcd. [M + Na]⁺ 691.2563; encontrado: 691.2601, análisis calculado para C₄₆H₃₆O₅: C, 82.61; H, 5.43, encontrado: C, 82.60; H, 5.42.

4.7. SÍNTESIS DE \pm 1,1'-BI-2-NAFTOL (BINOL) (*rac*-14)



Método A¹³

En un balón de dos bocas de 100 mL limpio y seco, equipado con refrigerante a reflujo y ampolla igualadora de presiones, se colocaron 1 g de β -naftol, (6.94 mmoles) 0.36 g (9.0 mmoles) de NaOH y 30 mL de agua destilada. La mezcla se calentó a 120°C y cuando alcanzó la temperatura deseada, se agregó desde ampolla, gota a gota, una mezcla de 3 g (11.1 mmoles) de FeCl₃.6H₂O, 10 mL de H₂O destilada y 1 mL de HCl concentrado. Luego de una hora de calentamiento se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se colocó en un baño de hielo para favorecer la cristalización. Se colectó el sólido filtrando por vacío y se purificó por recristalización en tolueno, obteniéndose 1.3 g (4.58 mmoles, 66 % de rendimiento) de *rac*-14 como un sólido color amarillo claro, P.F.: 217-219°C, lit.¹⁴ P.F.: 218-219°C. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.14 (2H, s, OH); 7.25-7.51 (8H, m, Ar-H), 7.98-8.01 (2H, d, 2H, ³J_(H,H)= 8.0 Hz, Ar-H); 8.07-8.09 (2H, d, ³J_(H,H)= 8.8 Hz, Ar-H). ¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃): δ 111.18, 118.16, 124.47, 124.61, 127.92, 128.83, 129.86, 131.87, 133.79, 153.51.

Método B¹⁴

En un equipo provisto de balón de dos bocas y refrigerante a reflujo, se agregó 10 g (69.4 mmoles) de β -naftol en 400 mL de agua destilada. Se calentó a reflujo y luego desde ampolla igualadora de presiones se agregó, gota a gota y con agitación

¹³ Dewar, M. J. S.; Nakay, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 7134-7135.

¹⁴ Schanz, H.J.; Linseis, M. A.; Gilheany, D. G. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 2763-2769.

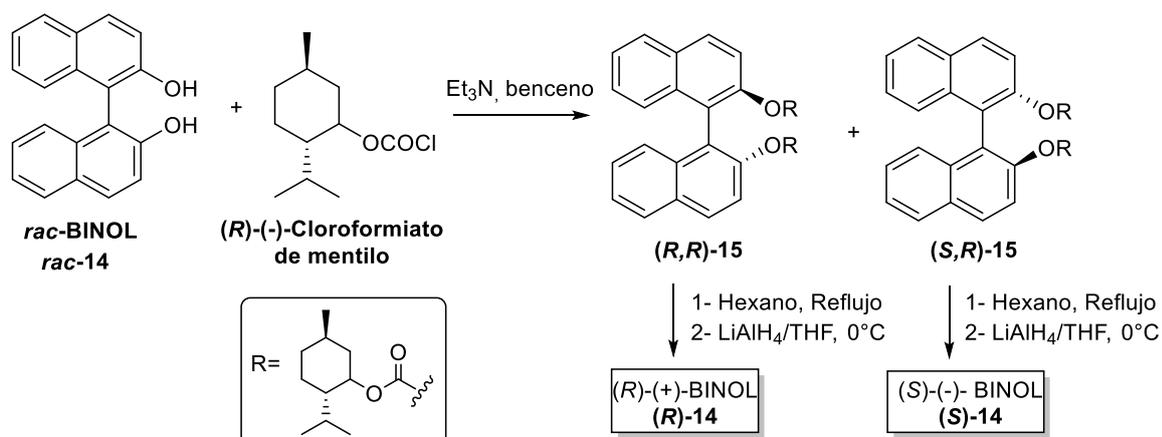
vigorosa, una solución de 20 g (74 mmoles) de $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en 40 mL de agua destilada. Se calentó a reflujo durante 30 minutos y se filtró en caliente en un embudo Buchner lavándose el filtrado con agua destilada a 90°C , observándose una pequeña pérdida de color del sólido. Se dejó secar aproximadamente una hora y luego se llevó a cabo la recristalización del producto obtenido, por agregado de 120 mL de tolueno. Se calentó a reflujo y luego se enfrió a 40°C en baño de agua y hielo. El sólido obtenido se filtró a través de un embudo Büchner y se repitió la recristalización con el mismo procedimiento. Se obtuvieron así 12.3 g de BINOL (0.043 moles, 62% de rendimiento) como un sólido amarillo claro.

Método C¹⁵

Preparación del catalizador: En un equipo provisto de un balón de una boca y agitador magnético, se colocó una solución de 7.8 g (31.3 mmoles) de $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ en 200 mL de H_2O destilada. A esta solución se le agregó 50 g de alúmina neutra dejando la suspensión agitando vigorosamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. Al cabo de este tiempo, se evaporó el agua en rotaevaporador. El sólido obtenido se secó usando una bomba de vacío a 4 torr de presión en un baño de glicerina a 150°C durante 8 horas. El catalizador así sintetizado se guardó en desecador.

En un balón de 3 bocas provisto de agitador magnético y refrigerante se colocaron 3.50 g del catalizador previamente sintetizado ($\text{CuSO}_4/\text{Al}_2\text{O}_3$), 1.44 g (10 mmoles) de β -naftol y 100 mL de clorobenceno como solvente. Para llevar a cabo la reacción catalítica de acoplamiento oxidativo del β -naftol, la mezcla se calentó a 140°C por 8 horas con burbujeo de aire a través de la misma. El sólido obtenido se recristalizó en tolueno, obteniéndose 1,04 g de **rac-14** (3.65 mmoles, 36,5% de rendimiento).

¹⁵ Sakamoto, T.; Yonehara, H.; Pac, Ch. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 6859-6861.

4.8. RESOLUCIÓN DE BINOL¹⁶

En un balon de dos bocas, equipado con refrigerante a reflujo y agitador magnetico bajo atmósfera de nitrógeno se colocó una solución de BINOL racémico (**rac-14**, 2.0 g, 6.98 mmoles) y trietilamina (4 mL, 28.6 mmoles) en benceno seco (10 mL). La mezcla de reaccion tomó un color anaranjado observandose además la formación de un precipitado color blanco. Luego, a temperatura ambiente, gota a gota y con agitación vigorosa se agregó desde ampolla igualadora de presiones una solución de (-)-cloroformiato de mentilo (3.05 g, 13.96 mmoles) en benceno seco (10 mL). El sólido comenzo a disolverse quedando finalmente una solución turbia color amarilla. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Finalizado este tiempo, se realizaron una serie de extracciones con una solución de HCl al 10% (50 mL), agua (2 x 50 mL) y benceno (3 x 25 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre Na₂SO₄ anhidro, el solvente se destiló a presión reducida en rotaevaporador obteniéndose una mezcla diastereoisomérica 1:1 de (**R,R**) y (**S,R**)-**15** como un sólido cristalino incoloro (4.23 g, 97% de rendimiento).

La mezcla diastereomérica 1:1 de **15** (2 g), se disolvió en hexano a reflujo (60 mL) y se dejó a temperatura ambiente. Luego de 72 horas, la solución se filtró separandose un sólido cristalino consistente en una mezcla enriquecida en el diastereoisómero (**R,R**)-**15** y el líquido madre contiene una mezcla enriquecida en el diastereoisómero (**S,R**)-**15**. La separación final de los diastereoisómeros se completó por cromatografía en columna de sílica gel 60 eluyendo ambos con una mezcla de hexano:eter (95:5) el diastereoisómero (**R,R**)-**15** eluyó primero, P.F.: 18,4-185°C, lit.¹⁶ P.F.: 186-188°C; $[\alpha]^{25}_D = -134.9$ (c = 1,1 CHCl₃), seguido del (**S,R**)-**15**, P.F.: 62-64°C lit.¹⁶ P.F.: 60-65°C; $[\alpha]^{25}_D = -19.1$ (c = 0.95, CHCl₃).

¹⁶ Fabbri, D.; Delogu, G.; Lucchi, O.D. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6599-6601.

Se confirmó la estructura de los productos **15** por RMN contrastando con resultados previos.¹⁶

(R,R)-15, ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.18 (6H, d, ³J_(H,H)= 6.94 Hz, 2 x CH₃); 0.56 (6H, d, ³J_(H,H)= 6.98 Hz, 2 x CH₃), 0.84-0.71 (4H, m, 2 x CH₂), 0.87 (6H, d, ³J_(H,H)= 6.98 Hz, 2 x CH₃), 0.97-1.20 (4H, m, 2 x CH₂), 1.25-1.41 (2H, m, 2 x CH), 1.46-1.67 (6H, m, 2 x CH y 2 x CH₂), 1.80-1.94 (2H, m, 2 x CH), 4.24 (2H, td, ³J_(H,H)= 10.9, 4.4 Hz, CH₂); 7.21-7.37 (4H, m, Ar-H), 7.44-7.54 (4H, m, Ar-H), 7.90-8.06 (4H, m, Ar-H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 15.83, 20.28, 21.92, 23.30, 25.78, 31.26, 33.94, 40.34, 46.67, 78.84, 121.43, 123.38, 125.73, 126.37, 126.77, 127.92, 129.82, 131.72, 133.47, 146.91, 152.88.

(S,R)-15, ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.66 (6H, d, ³J_(H,H)= 6.90 Hz, 2 x CH₃); 0.78 (6H, d, ³J_(H,H)= 6.90 Hz, 2 x CH₃), 0.84-0.71 (4H, m, 2 x CH₂), 0.87 (6H, d, ³J_(H,H)= 6.98 Hz, 2 x CH₃), 1.00-1.25 (4H, m, 2 x CH₂), 1.30-1.50 (2H, m, 2 x CH), 1.56-1.77 (6H, m, 2 x CH y 2 x CH₂), 1.85-1.98 (2H, m, 2 x CH), 4.20 (2H, td, ³J_(H,H)= 10.9, 4.2 Hz, CH₂); 7.20-7.50 (4H, m, Ar-H), 7.49-7.60 (4H, m, Ar-H), 7.90-8.06 (4H, m, Ar-H); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 15.96, 20.44, 23.00, 23.30, 25.68, 31.00, 33.77, 40.00, 46.23, 78.80, 121.33, 123.28, 125.60, 126.26, 126.87, 127.82, 129.73, 131.58, 133.00, 146.90, 152.61.

El diastereoisómero **(R,R)-15** puro (1.0 g, 1.59 mmol) se disolvió en THF anhidro (30 mL) y la solución fue enfriada a 0°C en atmósfera de argón. Luego se agregó LiAlH₄ (0.40 g, 10.60 mmol) en porciones, con agitación magnética vigorosa. Luego de dos horas, se agregaron cuidadosamente 50 mL de agua destilada y 50 mL de una solución de HCl al 10%. La solución acuosa ácida se extrajo con diclorometano (2 x 80 mL) y la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el solvente en rotaevaporador. El sólido incoloro obtenido fue purificado por cromatografía en columna para dar el enantiómero puro: **(R)-14** (0.44 g, 98% de rendimiento), P.F.: 207-208 °C, lit.¹⁶ P.F.: 209-210 °C; [α]²⁵_D = +34.0 (c = 1.0, THF).

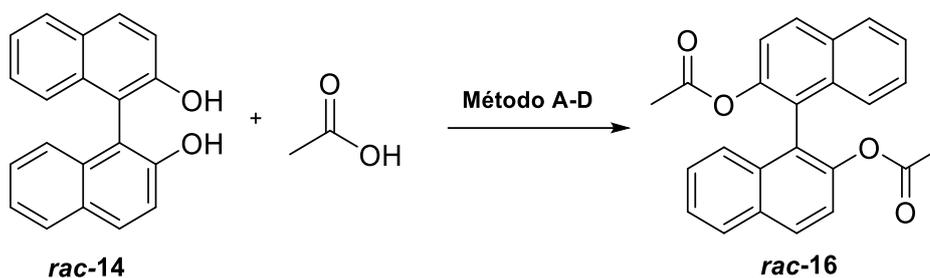
El diastereoisómero puro **(S,R)-15** se aisló siguiendo el mismo procedimiento anteriormente descrito rindiendo **(S)-14** (0.45 g, 98.5% de rendimiento), P.F.: 206-207 °C, lit.²⁰ P.F.: 209-210°C; [α]²⁵_D = -30.6 (c = 1.0, THF).

4.9. SÍNTESIS DE DIÉSTERES SATURADOS DEL BINOL

4.9.1. 1,1'-binaftalen-2,2'-diil-diacetato (*rac*-16)

POR REACCIÓN CON ÁCIDO ACÉTICO

Esquema General de Reacción



Método	Condición	Rend. %
A	DCC, DMAP, TsOH; THF; T.A.; atm inerte	90
B	DCC, DMAP, TsOH; tolueno; T.A.; atm inerte	92.5
C	TFAA, H ₃ PO ₄ ; T.A.	58
D	TFAA, H ₃ PO ₄ ; 50°C	98

METODO A¹⁷

En un balón de dos bocas, limpio y seco, equipado con refrigerante, agitador magnético y atmósfera de argón se colocaron 0.2 g (0.70 mmol) de BINOL y se lo disolvió en 7.3 mL de THF seco y a temperatura ambiente. Luego se agregaron consecutivamente 0.28 g (2.09 mmol) de DMAP, 0.045 g (0.28 mmol) de TsOH como catalizador y 0.22 g (0.22 ml, 2.09 mmoles) de ácido acético. Se agitó la mezcla de reacción 15 min a temperatura ambiente y luego se adicionaron 0.45 g (2.09 mmol) de DCC. El progreso de la reacción se siguió por TLC. Luego de una hora, el bruto de reacción se filtró sobre embudo con placa de vidrio sinterizada conteniendo sílica gel 60 y celita (aproximadamente 1 cm de altura de cada una) con el objeto de retener la diciclohexilurea (DCU) formada, realizándose luego lavados con tolueno (3 x 10 mL). El solvente se eliminó a presión reducida en rotaevaporador. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel 60 como adsorbente y una mezcla de hexano:acetato de etilo (97:3) como eluyente. Se obtuvieron 0.23 g (0.63 mmoles, 90%) del diéster insaturado **rac-16** como un sólido blanco. P.F.: 111-112 °C. Se confirmó la estructura del producto **rac-16** por RMN contrastando con resultados previos.¹⁸ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 1.96 (6H, s, CH₃), 7.25-7.48 (8H, m, Ar-H), 7.48-7.66 (4H, m, Ar-H); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 21.0, 122.3, 123.9, 126.1, 127.1, 128.4, 129.9, 131.9, 133.8, 147.2, 169.7. El análisis mediante CG-MS se realizó con el siguiente programa de calentamiento del horno: 90°C de temperatura inicial, velocidad de calentamiento 10°C/min y 280°C de temperatura final la cual se mantuvo durante 15 minutos. **MS (EI)**

¹⁷ (a) Liu, J.-H.; Yan, J. J.; Chen, E. Q.; Lam, J. W. Y.; Dong, Y. P.; Liang, D. H.; Tang, B. Z. *Polymer*, **2008**, *49*, 3366-3370; (b) Sakakura, A.; Kawajiri, K.; Ohkubo, T.; Kosugi, Y.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14775-14779.

¹⁸ Kadam, S. T.; Lee, H.; Kim, S. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2009**, *30*, 1071-1076.

m/z (intensidad relativa) 370 (M⁺,5), 328 (25), 286 (100), 268 (11), 257 (10), 255 (6), 239 (16), 228 (10), 226 (16), 215 (3), 202 (3), 115 (5).

METODO B¹⁹

Siguiendo el mismo procedimiento detallado en el **Método A** pero reemplazando el THF por tolueno, a partir de 0.2 g (0.70 mmol) de BINOL en 7.3 mL de tolueno seco, 0.28 g (2.09 mmol) de DMAP, 0.045 g (0.28 mmol) de TsOH, como catalizador y 0.22 g (0.22 mL, 2.09 mmoles) de ácido acético, se obtuvieron 0.24 g (0.65 mmoles, 92.5%) del diéster insaturado **rac-16** como un sólido blanco.

METODO C²⁰

En un balón de dos bocas, limpio y seco, equipado con refrigerante a reflujo y agitador magnético se colocó BINOL (0.5 g, 1.74 mmoles) junto con 0.23 g (0.22 mL, 3.83 mmoles) de ácido acético y 0.075 g (0.045 mL, 0.77 mmoles) de ácido fosfórico. A esta mezcla de reacción se agregaron 6.78 g de anhídrido trifluoroacético (4.4 mL, 0.032 moles) gota a gota con jeringa. La reacción tomó temperatura y se puso color marrón oscuro. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 25 minutos (tiempo monitoreado con TLC). Posteriormente se agregó con jeringa 1 mL de agua fría al balón colocado sobre un baño de hielo. Se realizaron lavados con una solución de NaOH 10% (2 x 3 mL) y agua destilada (2 x 3 mL). Se separaron las fases y rápidamente se realizaron extracciones de la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 3 mL). Los extractos orgánicos se juntaron y luego de secar con MgSO₄ anhidro se eliminó el solvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y una mezcla de hexano:Acetato de etilo (97:3) como eluyente. Se obtuvieron 0.37 g (1.01 mmoles, 58%) del diéster insaturado **rac-16**.

METODO D²⁰

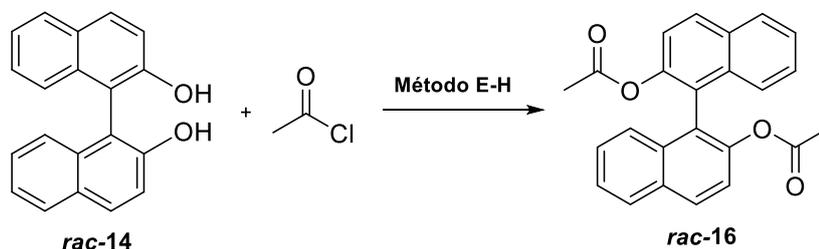
Siguiendo el mismo procedimiento detallado en el **Método C** pero calentando la mezcla de reacción a 50°C, a partir de 0.5 g de BINOL (1.74 mmoles), 0.23 g (0.22 mL, 3.83 mmoles) de ácido acético, 0.075 g (0.045 mL, 0.77 mmoles) de ácido fosfórico y 6.78 g de anhídrido trifluoroacético (4.4 mL, 0.032 moles), se obtuvieron 0.63 g (1.70 mmoles, 98%) del diéster insaturado **rac-16**.

¹⁹ Yubo, J.; Chunxiang, K. *J Chem Sci*, **2009**, 121, 1035-1040.

²⁰ (a) Kankanala, k.; Reddy, V. R.;Mukkanti, k.; Pal, s. *Journal of Fluorine Chemistry*, **2009**, 130, 505-508; (b) Parish, R. C.; Stock, L. M. *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 927-929; (c) Druzhinin, S. V.; Balenkova, E. S.; Nenajdenko G. V. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 7753-7808.

POR REACCIÓN CON CLORURO DE ACETILO

Esquema General de reacción



Método	Condición	Rend. %
E	Buli/THF, 0°C; atm inerte	59
F	NaH; THF; T.A.; atm inerte	75
G	NaH, 18-corona-6; THF; T.A.; atm inerte	92
H	NaOH, Bu ₄ N ⁺ Br ⁻ ; H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ ; T.A.	53
I	Et ₃ N, Et ₂ O; T.A.; atm inerte	72

METODO E¹⁰

En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se disolvieron 0.143 g (0,5 mmol) de BINOL en 3 mL de THF seco. La solución se enfrió a 0°C. Luego, con una jeringa se agregaron lentamente 0.60 mL (1.2 mmoles, 2.0 M) de *n*-butillitio en hexano. Finalizado el agregado se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y se enfrió a 0°C. Con jeringa se agregaron lentamente 0.12 g (0.11 mL, 1.50 mmol) de cloruro de acetilo observándose la formación de un precipitado blanco de cloruro de litio inmediatamente después de finalizado el agregado. Se calentó a reflujo durante una hora y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Luego de 12 hs de reacción, la mezcla se enfrió a 0°C y se hidrolizó por adición de 4.5 mL de solución saturada de NaHCO₃. Se realizaron extracciones con éter etílico (3 x 10 mL) y los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de NaHCO₃ (3 x 5 mL), una vez con agua destilada (5 mL) y finalmente con solución saturada de NaCl (5 mL). La solución se secó sobre MgSO₄ anhidro y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida en rotaevaporador. El producto crudo se purificó por cromatografía obteniéndose 0.11 g (0.29 mmoles, 59% de rendimiento) del diéster esperado **rac-16**.

METODO F¹²

Se preparó en una jeringa una solución de 0.286 g (1 mmol) de BINOL en 2 mL de THF anhidro. Por otro lado, en un balón de reacción de dos bocas equipado con

agitador magnético y atmosfera de argón se colocaron 0.12 g (5.00 mmoles) de NaH (suspensión al 60%, lavado con THF anhidro) en 4 mL de THF anhidro. El contenido de la jeringa se inyecta en el balón de reacción con agitación vigorosa y a temperatura ambiente. Se mantiene en agitación durante 15 minutos hasta que cesa el desprendimiento de burbujas y la solución tomó un color blanco opalescente. Luego se agregaron 0.214 mL (3 mmoles) de cloruro de acetilo, manteniendo la agitación y trabajando a temperatura ambiente. Se observó que la solución de color amarillo se tornó blanca y turbia. La reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina hasta que finalizó a las 12 horas. Se realizaron una serie de extracciones con solución saturada de NaCl (3 x 10 mL), agua (10 mL) y luego, de la fase acuosa, con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄ anhidro, eliminando el solvente a presión reducida con ayuda de un rotaevaporador. Finalmente se obtuvieron 0.28 g (0.75 mmoles, 75% de rendimiento) del diéster **rac-16**, luego de ser purificado por cromatografía en columna de silica gel.

METODO G¹²

Se preparó en una jeringa una solución de 0.286 g (1 mmol) de BINOL en 2 mL de THF anhidro. Por otro lado, en un balón de reacción de dos bocas equipado con agitador magnético y bajo atmosfera de argón, se colocaron 0.12 g (5 mmoles) de NaH (suspensión al 60%, lavado con THF anhidro) en 4 mL de THF anhidro. El contenido de la jeringa se inyectó en el balón de reacción con agitación vigorosa. Se mantiene en agitación durante 15 minutos hasta que cesa el desprendimiento de burbujas y la solución tomó un color blanco opalescente. Luego, se agregaron consecutivamente 0.396 g (1.5 mmoles) del éter 18-corona-6, y 0.214 mL (3 mmoles) de cloruro de acetilo de forma lenta, manteniendo la agitación y trabajando a temperatura ambiente. La reacción se monitoreo por cromatografía en capa fina, finalizando a las 12 horas. Se hidrolizó por agregado de 4 mL de una solución saturada de KBr continuando con una serie de extracciones de la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica resultante se secó con MgSO₄ anhidro eliminando el solvente a presión reducida con ayuda de un rotaevaporador. Finalmente se obtuvieron 0.34 g (0.92 mmoles, 92% de rendimiento) del diéster **rac-16** luego de ser purificado mediante cromatografía con sílica gel.

METODO H²¹

En un balón de 2 bocas equipado con agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 0.143 g de BINOL (0.5 mmol) en 2.5 mL de CH₂Cl₂. El balón de reacción se colocó en un baño de hielo y se agregó una solución fría, previamente preparada, de 0.183 g (4 mmol) de NaOH y 0.005 g (0.015 mmol) de (*n*-Bu)₄N⁺Br⁻ en 2.5 mL de agua destilada. Inmediatamente con una jeringa se añadieron 0.28 mL (0.31 g, 4 mmol) de cloruro de acetilo, gota a gota, con agitación vigorosa y bajo campana. A continuación se retiró el baño de hielo y se dejó que la reacción alcance lentamente la temperatura ambiente. Luego de 24 horas de reacción, se separaron las fases en ampolla de decantación y se lavó la fase acuosa con cloruro de metileno (3 x 4mL), y la fase orgánica con una solución de NaHCO₃ al 10% (4 mL) y con agua destilada (2 x 4 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, eliminando el solvente a presión reducida en rotaevaporador. Se obtuvieron 0.10 g (0.26 mmoles, 53% de rendimiento) del diéster **rac-16** luego de ser purificado mediante cromatografía en columna con sílica gel 60.

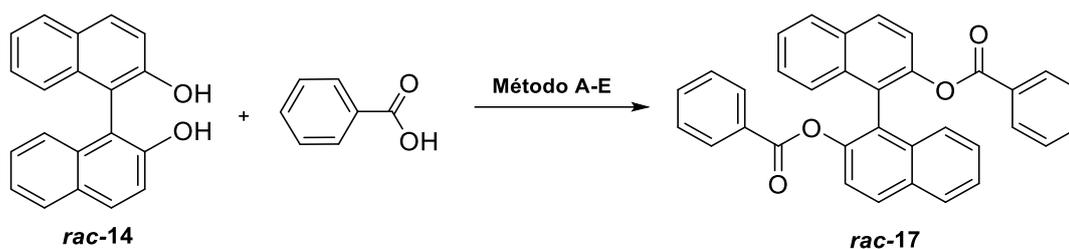
METODO I²²

En un balón de dos bocas, equipado con agitador magnético bajo atmósfera de nitrógeno se colocó una solución de BINOL racémico (**rac-14**, 0.20 g, 0.69 mmoles) y trietilamina 0.28 g (0.39 mL, 2.79 mmoles) en eter etílico (3 mL). La mezcla se agitó vigorosamente durante 20 min y luego, a temperatura ambiente, gota a gota y con agitación vigorosa se agregó con jeringa 0.12 g (0.11 mL, 1.52 mmoles) de cloruro de acetilo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Finalizado este tiempo, se realizaron una serie de extracciones con una solución de HCl al 10% (5 mL), agua (2 x 5 mL) y benceno (3 x 2.5 mL). La fase orgánica se separó y secó sobre Na₂SO₄ anhidro, el solvente se destiló a presión reducida en rotaevaporador. Se obtuvieron 0.18 g (0.49 mmoles, 72% de rendimiento) del diéster **rac-16** luego de ser purificado mediante cromatografía en columna con sílica gel 60.

4.9.2. 1,1'-binaftalen-2,2'-diil-dibenzoato (rac-17**)****POR REACCIÓN CON ÁCIDO BENZOICO****Esquema General de Reacción**

²¹ Liu, K. T.; Kuo, M. Y. *J. Chinese Chem. Soc.* **1981**, 28, 209-211.

²² Kazlauskas R. J.; *Organic Syntheses*, **1992**, 70, 60-64.



Método	Condición	Rend. %
A	DCC, DMAP, TsOH; THF; T.A.; atm inerte	70
B	DCC, DMAP, TsOH; Tolueno; T.A.; atm inerte	88
C	TFAA, H ₃ PO ₄ ; T.A.	81
D	TFAA, H ₃ PO ₄ ; 50°C	99

METODO A¹⁷

Este compuesto se preparó respetando las condiciones experimentales propuestas en el punto **4.9.1 (Método A)**, a partir de 0.10 g (0.35 mmol) de BINOL en 3.5 mL de THF, 0.14 g (1.05 mmol) de DMAP, 0.02 g (0.14 mmol) de TsOH, 0.13 g (1.05 mmoles) de ácido benzoico y 0.23 g (1.05 mmol) de DCC. Luego de dos horas de reacción el producto se purificó mediante recristalización en etanol. Se obtuvieron 0.12 g de **rac-17** (0.24 mmoles, 70 %) como un sólido blanco. P.F.: 164 -165°C. Se confirmó la estructura del producto **rac-17** por RMN. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 7.11-7.40 (12H, m, Ar-H), 7.45-7.53 (2H, m, Ar-H), 7.54-7.62 (4H, m, Ar-H), 7.77-7.94 (4H, m, Ar-H); ¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ 121.8, 123.7, 125.7, 126.1, 126.8, 128.0, 128.2, 129.2, 129.6, 129.8, 131.6, 133.2, 133.4, 147.0, 164.7. El análisis mediante CG-MS se realizó con el siguiente programa de calentamiento del horno: 250°C de temperatura inicial durante 7 min, 10°C/min hasta 290°C, 10°C/min hasta 300°C de temperatura final, la cual se mantuvo durante 10 minutos. **MS (EI)** m/z (intensidad relativa) 494 (M⁺, 12), 268 (4), 226 (8), 207(7), 105(100), 77(33), 51(4).

METODO B¹⁹

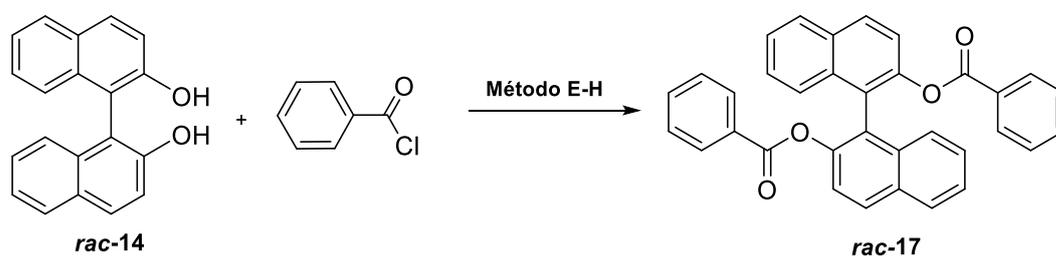
Este compuesto se preparó respetando las condiciones experimentales propuestas en el punto **4.9.1 (Método B)**, a partir de 0.10 g (0.35 mmol) de BINOL en 3.5 mL de tolueno, 0.14 g (1.05 mmol) de DMAP, 0.02 g (0.14 mmol) de TsOH, 0.13 g (1.05 mmoles) de ácido benzoico y 0.23 g (1.05 mmol) de DCC. Luego de dos horas de reacción el producto se purificó mediante recristalización en etanol. Se obtuvieron 0.15 g (0.31 mmoles, 88 %) del diester **rac-17**.

METODO C²⁰

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto 4.9.1 (Método C), a partir de 0.5 g (1.74 mmoles) de BINOL, 0.47 g (3.84 mmoles) de ácido benzoico, 0.075 g (0.045 mL, 0.77 mmoles) de ácido fosfórico y 6.78 g (4.49 mL, 0.032 mmoles) de anhídrido trifluoroacético. Luego de 25 minutos de reacción a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.70 g (1.40 mmoles, 81%) del diéster **rac-17**.

METODO D²⁰

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto 4.9.1 (Método D), a partir de 0.5 g (1.74 mmoles) de BINOL, 0.47 g (3.84 mmoles) de ácido benzoico, 0.075 g (0.045 mL, 0.77 mmoles) de ácido fosfórico y 6.78 g (4.49 mL, 0.032 mmoles) de anhídrido trifluoroacético. Luego de 15 minutos de reacción a 50°C se obtuvieron 0.85 g (1.72 mmoles, 99%) del diéster **rac-17**.

POR REACCIÓN CON CLORURO DE BENZOÍLO**Esquema General de Reacción**

Método	Condición	Rend.%
E	Buli/THF, 0°C; atm inerte	64
F	NaH; THF; T.A.; atm inerte	83
G	NaH, 18-corona-6; THF; T.A.; atm inerte	94
H	NaOH, Bu ₄ N ⁺ Br ⁻ ; H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ ; T.A.	92
I	Et ₃ N, Et ₂ O; T.A.; atm inerte	76

METODO E¹⁰

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto 4.9.1 (Método E), a partir de 0.143 g (0.5 mmol) de BINOL en 3 mL de THF seco, 0.60 mL (1.2 mmoles, 2.0 M) de *n*-butillitio en hexano y 0.21 g (0.17 mL, 1.5 mmoles) de cloruro de benzoílo. Luego de 12 horas de reacción se obtuvieron 0.16 g (0.32 mmoles, 64% de rendimiento) del diéster **rac-17** luego de ser purificado por recristalización en etanol.

METODO F¹²

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método F)**, a partir de 0.50 g (1.75 mmol) de BINOL en 3.5 mL de THF anhidro, 0.21 g (8.75 mmoles) de NaH (suspensión al 60%, lavado con THF anhidro) en 7 ml de THF anhidro y 0.61 mL (0.74 g, 5.25 mmoles) de cloruro de benzoílo. Luego de 12 horas de reacción se obtuvieron 0.72 g (0.45 mmoles, 83% de rendimiento) del diéster **rac-17** por recristalización en etanol.

METODO G¹²

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método G)**, a partir de 0.286 g (1 mmol) de BINOL en 2 mL de THF anhidro, 0.12 g (5.00 mmoles) de NaH (suspensión al 60%, lavado con THF anhidro) en 4 mL de THF anhidro, 0.396 g (1.5 mmoles) del 18-corona-6 y 0.35 ml (3 mmoles) del cloruro de benzoílo. Luego de 8 horas de reacción se obtuvieron 0.46 g (0.94 mmoles, 94% de rendimiento) del diéster **rac-17** obtenido luego de recristalización en etanol.

METODO H²¹

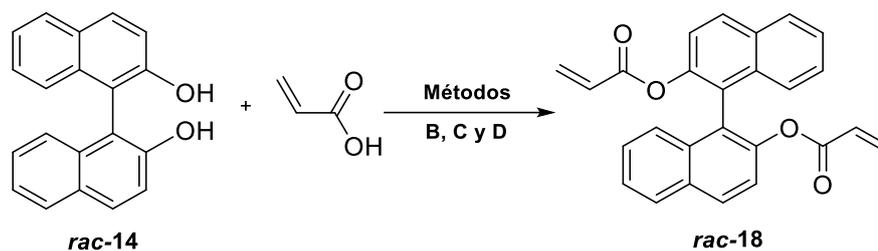
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método H)**, a partir de 0.143 g de BINOL (0.5 mmol) en 2.5 mL de CH₂Cl₂, 0.16 g (4 mmol) de NaOH, 0.005 g (0.015 mmol) de (CH₃CH₂CH₂CH₂)₄N⁺Br⁻ en 2.5 mL de agua destilada y 0.56 g (0.45 mL, 4 mmol) de cloruro de benzoílo. Luego de 12 horas de reacción se recristalizó el compuesto en etanol y se obtuvieron 0.23 g (0.46 mmoles, 92% de rendimiento) del diéster **rac-17**.

METODO I²²

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método H)**, a partir de 0.20 g (0.69 mmoles) de BINOL, 0.28 g (0.39 mL, 2.79 mmoles) de trietilamina, eter etílico (3 mL) y 0.21 g (0.18 mL, 1.52 mmoles) de cloruro de benzoílo. Luego de 36 hs de reacción a temperatura ambiente se recristalizó el compuesto en etanol y se obtuvieron 0.26 g (0.52 mmoles, 76%) del diéster **rac-17**.

4.10. SÍNTESIS DE DIÉSTERES INSATURADOS DE BINOL**4.10.1. 1,1'-binaftalen-2,2'-diil-diacrilato (*rac-18*)****POR REACCIÓN CON ÁCIDO ACRÍLICO**

Esquema General de Reacción



Método	Condición	Rend.%
B	DCC, DMAP, TsOH; Tolueno; T.A.; atm inerte	93
C	TFAA, H ₃ PO ₄ ; T.A.	>99
D	TFAA, H ₃ PO ₄ ; 50°C	98

METODO B¹⁹

Seguendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método B)**, a partir de 0.50 g (1.74 mmol) de BINOL en 18.3 mL de tolueno, 0.71 g (5.23 mmol) de DMAP, 0.11 g (0.7 mmol) de TsOH, 0.38 g (0.36 mL, 5.23 mmoles) de ácido acrílico y 1.13 g (5.23 mmoles) de DCC. La reacción finalizó luego de 4 hs. Se purificó el producto obtenido por cromatografía en columna de sílica gel 60 como adsorbente eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo (92:8). Se obtuvieron 0.64 g (1.62 mmoles, 93%) del diéster **rac-18** como un sólido blanco de P.F.: 109-111°C. El análisis mediante CG-MS se realizó con el siguiente programa de calentamiento del horno: 90°C de temperatura inicial, velocidad de calentamiento 10°C/min, 280°C de temperatura final que se mantuvo durante 15 minutos. Se confirmó la estructura del producto **18** por RMN. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.68 (2H, dd, ³J_(H,H)= 16.8, ²J_(H,H)= 2.1 Hz, CH₂), 5.93 (2H, dd, ³J_(H,H)= 16.8, ³J_(H,H)= 10.00 Hz, CH), 6.06 (2H, dd, ³J_(H,H)= 10.0, ²J_(H,H)= 2.1 Hz, CH₂), 7.29-7.31 (4H, m, Ar-H), 7.41-7.57 (4H, m, Ar-H), 7.94-8.04 (4H, m, Ar-H); **¹³C-RMN** (75.4 MHz, CDCl₃) δ 121.6, 123.4, 125.7, 126.1, 126.8, 127.4, 128.0, 129.5, 131.5, 132.2, 133.3, 146.6, 164.1. **MS (EI)** m/z (intensidad relativa) 394.1 (M⁺, 78), 341.0 (21), 340.0 (84), 287.0 (21), 286.1 (99), 282.0 (20), 268.1 (47), 255.0 (25), 239.0 (36), 228.0 (19), 227.0 (20), 226.1 (61), 225.0 (14), 224.0 (18), 200.1 (12), 55.0 (100); ESI-HRMS calcd. [M + Na]⁺ 417.1097; encontrado. 417.1228, análisis calculado para C₂₆H₁₈O₄: C, 79.17; H, 4.60, encontrado: C, 79.23; H, 4.68.

METODO C²⁰

Seguendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método C)**, a partir de 0.15 g (0.52 mmoles) de BINOL, 0.08 g (0.08 mL, 1.14 mmoles) de ácido acrílico, 0.02 g (0.013 mL, 0.23 mmoles) de ácido fosfórico y 2.02 g

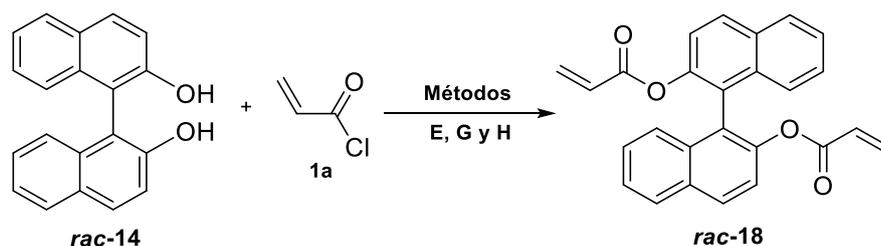
(1.34 mL, 9.62 mmoles) de anhídrido trifluoroacético. Luego de 15 minutos de reacción a temperatura ambiente se obtuvieron 0.21 g del diéster **rac-18** (0.52 mmoles) con un rendimiento cuantitativo.

METODO D²⁰

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método D)**, a partir de 0.15 g (0.52 mmoles) de BINOL, 0.08 g (0.08 mL, 1.14 mmoles) de ácido acrílico, 0.02 g (0.013 mL, 0.23 mmoles) de ácido fosfórico y 2.02 g (1.34 mL, 9.62 mmoles) de anhídrido trifluoroacético. Luego de 15 minutos a 50°C se obtuvieron 0.20 g del diéster **rac-18** (0.51 mmoles, 98%) purificado por cromatografía en columna con sílica gel 60.

POR REACCIÓN CON CLORURO DE ACRIOILO

Esquema General de Reacción



Método	Condición	Rend.%
E	Buli/THF, 0°C; atm inerte	50
G	NaH, 18-corona-6; THF; T.A.; atm inerte	95
H	NaOH, Bu ₄ N ⁺ Br ⁻ ; H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ ; T.A.	95

METODO E¹⁰

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método E)**, a partir de 0.15 g (0.52 mmol) de BINOL en 2.5 mL de THF seco, 0.62 mL (1.25 mmoles, 2.0 M) de *n*-butillitio en hexano y 0.14 g (0.13 mL, 1.57 mmoles) de cloruro de acrililo. Luego de 12 horas de reacción se obtuvieron 0.10 g (0.26 mmoles, 50%) del diéster **rac-18** aislado mediante cromatografía en columna.

METODO G¹²

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método G)**, a partir de 0.30 g (1.05 mmol) de BINOL en 2.1 mL de THF anhidro,

0.13 g de NaH al 60% (5.15 mmoles, lavado con THF anhidro) en 4.5 mL de THF anhidro, 0.42 g (1.57 mmoles) del éter 18-corona-6 y 0.25 g (0,23 mL, 3.14 mmoles) de cloruro de acrilóilo. Luego de 12 horas de reacción se obtuvo 0.39 g (1.0 mmoles, 95% de rendimiento) del diéster **rac-18**.

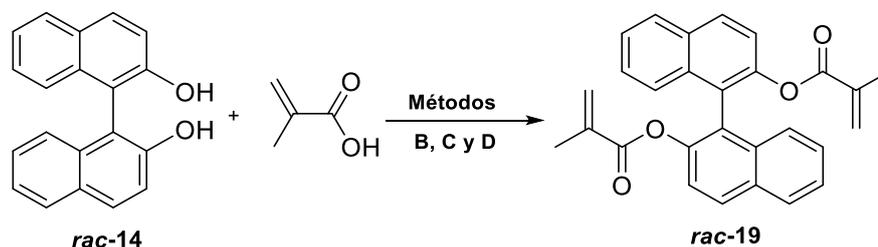
METODO H²¹

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método H)**, a partir de 0.3 g de BINOL (1.05 mmoles) en 5 mL de CH₂Cl₂, 0.38 g (8.38 mmoles) de NaOH, 0.010 g (0.0314 mmoles) de (*n*-Bu)₄N⁺Br en 5 mL de agua destilada y 0.75 mL (0.68 ml, 8.38 mmoles) de cloruro de acrilóilo. Luego de 12 horas de reacción se obtuvieron 0.39 g (1.0 mmoles, 95% de rendimiento) del diéster **rac-18**.

4.10.2. 1,1'-binaftalen-2,2'-diil-dimetacrilato (**rac-19**)

POR REACCIÓN CON ÁCIDO METACRÍLICO

Esquema General de Reacción



Método	Condición	Rend. %
B	DCC, DMAP, TsOH; Tolueno; T.A.; atm inerte	98
C	TFAA, H ₃ PO ₄ ; T.A.	>99
D	TFAA, H ₃ PO ₄ ; 50°C	96

METODO B¹⁹

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método B)**, a partir de 0.20 g (0.70 mmoles) de BINOL en 7.3 mL de tolueno seco, 0.28 g (2.09 mmol) de DMAP, 0.045 g (0.28 mmoles) de TsOH, como catalizador, 0.22 g (0.22 mL, 2.09 mmoles) de ácido metacrílico y 0.45 g (2.09 mmoles) de DCC. La reacción finalizó luego de 12 horas. Se purificó el producto obtenido por cromatografía en columna de sílica gel 60 eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo (92:8). Se obtuvieron 0.29 g (0.69 mmoles, 98% de rendimiento) del diéster **rac-19** como un sólido blanco, P.F.: 88-90°C. Se confirmó la estructura del producto **rac-19** por RMN. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (6H, d, ⁴J_(H,H) = 1.1 Hz, 2 x CH₃); 5.19 (2H, d, ²J_(H,H) = 2.4

Hz, 2 x CH), 5.54 (2H, d, $^2J_{(H,H)} = 2.4$ Hz, 2 x CH); 7.19-7.27 (4H, m, AR-H); 7.31-7.41 (4H, m, Ar-H), 7.78, 7.96 (4H, m, Ar-H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ 16.80, 120.71, 122.56, 124.60, 125.02, 125.6, 125.67, 126.93, 128.32, 130.43, 132.35, 134.35, 145.89, 164.27. El análisis mediante CG-MS se realizó con el siguiente programa de calentamiento del horno: 90°C de temperatura inicial, velocidad de calentamiento 10°C/min, 280°C de temperatura final que se mantuvo durante 15 minutos. **MS (EI)** m/z (intensidad relativa) 422.1 (M^+ , 100), 284.1 (1.8), 282.1 (13), 268.1 (40), 255.1 (15), 239.0 (19), 228.1 (8), 226.0 (37), 69.0 (87); ESI-HRMS calcd. $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 445.1410; encontrado. 445.1424, análisis calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_4$: C, 79.60; H, 5.25, encontrado: C, 79.57; H, 5.20.

METODO C²⁰

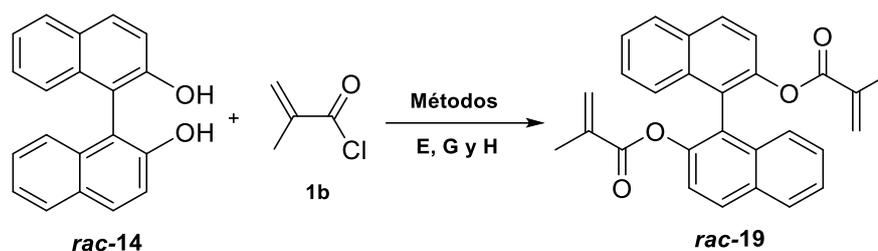
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método C)**, a partir de 0.15 g (0.52 mmoles) de BINOL, 0.10 g (0.10 mL, 1.15 mmoles) de ácido metacrílico, 0.02 g (0.013 mL, 0.23 mmoles) de ácido fosfórico y 2.02 g (1.34 mL, 9.62 mmoles) de anhídrido trifluoroacético. Luego de 15 minutos de reacción a temperatura ambiente se obtuvieron 0.22 g (0.52 mmoles) del diéster **rac-19** con rendimiento cuantitativo.

METODO D²⁰

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método D)**, a partir de 1.50 g (5.23 mmoles) de BINOL, 0.99 g (0.98 mL, 12 mmoles) de ácido metacrílico, 0.22 g (0.13 mL, 2.30 mmoles) de ácido fosfórico y 20.3 g (15.5 mL, 97 mmoles) de anhídrido trifluoroacético. Luego de 15 min de reacción a 50°C se obtuvieron 2.12 g (5.02 mmoles, 96%) del diéster **rac-19** purificado mediante cromatografía en columna con sílica gel 60.

POR REACCIÓN CON CLORURO DE METACRILÓILO

Esquema General de Reacción



Método	Condición	Rend.%
E	Buli/THF, 0°C; atm inerte	67
G	NaH, 18-corona-6; THF; T.A.; atm inerte	80
H	NaOH, Bu ₄ N ⁺ Br ⁻ ; H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ ; T.A.	78

METODO E¹⁰

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto 4.9.1 (Método E), a partir de 0.15 g (0.52 mmol) de BINOL en 2.5 mL de THF seco, 0.80 mL (1.25 mmoles, 1.6 M) de *n*-butillitio en hexano y 0.16 g (0.15 mL, 1.57 mmoles) de cloruro de metacrilóilo, se obtuvo **rac-19** luego de 12 horas de reacción. La purificación se realizó por cromatografía en columna de sílica gel 60 obteniéndose 0.15 g (0.35 mmoles, 67% de rendimiento) del diéster **rac-19**.

METODO G¹²

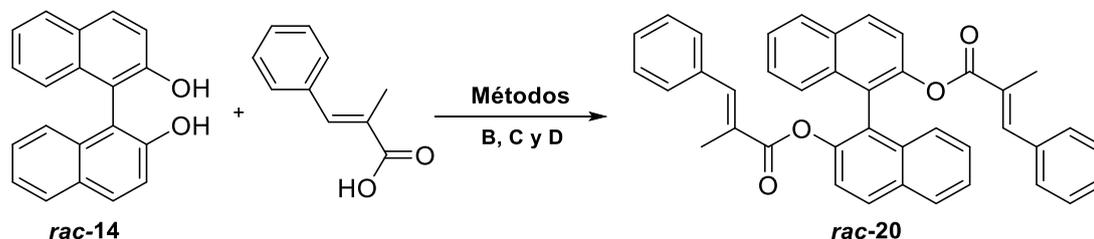
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto 4.9.1 (Método G), a partir de 0.20 g (0.70 mmol) de BINOL en 1.4 mL de THF anhidro, 0.084 g de NaH al 60% (3.50 mmoles, lavado con THF seco) en 3 mL de THF anhidro, 0.28 g (1.05 mmoles) del éter 18-corona-6 y 0.22 g, (0.20 mL, 2.09 mmoles) del cloruro de metacrilóilo, se obtuvo **rac-19** luego de 12 horas de reacción. La purificación se realizó por cromatografía en columna de sílica gel 60 obteniéndose 0.24 g (0.54 mmoles, 80% de rendimiento) del diéster **rac-19**.

METODO H²¹

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto 4.9.1 (Método H), a partir de 0.4 g (1.40 mmol) de BINOL en 7 mL de CH₂Cl₂, 0.45 g (0.011 moles) de NaOH y 0.013 g (0.042 mmol) de (*n*-Bu)₄N⁺Br⁻ en 7 mL de agua destilada y 1.17 g (1.09 mL, 0.011 moles) de cloruro de metacrilóilo. Luego de 12 horas de reacción se purificó el producto mediante cromatografía obteniéndose 0.46 g (1.09 mmoles, 78% de rendimiento) del diéster **rac-19**.

4.10.3. 1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[(*E*)-2-metil-3-fenil-2-propenoato] (*rac*-20)POR REACCIÓN CON ÁCIDO (*E*)-3-FENIL-2-METIL-2-PROPENOICO

Esquema General de Reacción



Método	Condición	Rend.%
B	DCC, DMAP, TsOH; Tolueno; T.A.; atm inerte	84
C	TFAA, H ₃ PO ₄ ; T.A.	63
D	TFAA, H ₃ PO ₄ ; 50°C	85

METODO B¹⁹

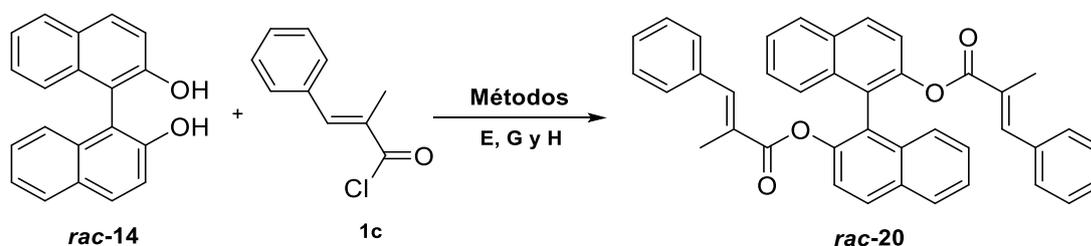
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto 4.9.1 (Método B), a partir de 0.20 g (0.70 mmoles) de BINOL en 7.3 mL de tolueno seco, 0.28 g (2.09 mmol) de DMAP, 0.045 g (0.28 mmoles) de TsOH, como catalizador, 0.34 g (2.09 mmoles) de ácido 3-fenil-2-metil-2-propenoico y 0.45 g (2.09 mmoles) de DCC. La reacción finalizó luego de 2 horas y media. Se purificó el producto obtenido por cromatografía en columna de sílica gel 60 como adsorbente eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo (92:8). Se obtuvieron 0.34 g (0.59 mmoles, 84% de rendimiento) del diéster **20** como un sólido blanco. P.F.: 132 – 134°C. El análisis mediante CG-MS se realizó con el siguiente programa de calentamiento del horno: 150°C de temperatura inicial, velocidad de calentamiento 10°C/min, 280°C de temperatura final la cual se mantuvo durante 1 h y la temperatura del inyector a 320°C. Se confirmó la estructura del producto *rac*-20 por RMN. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1.84 (6H, d, ⁴J_(H,H)=1.0 Hz, 2 x CH₃); 7.13-7.24 (6H, m, Ar-H); 7.25 – 7.56 (12H, m, Ar-H y 2 x CH); 7.62 – 7.71 (2H, m, Ar-H); 7.94 – 8.11 (4H, m, Ar-H); ¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ 13.70, 122.18, 123.70, 125.70, 126.21, 126.80, 127.30, 128.11, 128.19, 128.37, 129.39, 129.68, 131.48, 133.54, 135.56, 140.05, 147.33, 166.74. **MS (EI)**: m/z (intensidad relativa) 574.1 (M⁺, 4.4), 430.0 (2.9), 286.0 (1.2), 268.0 (3.5), 226.0 (3.5), 206.9 (4), 145.9 (11), 144.9 (100), 118.0 (5.6), 117.0 (56), 116.0 (8), 115.0 (36), 91.0 (16.3); ESI-HRMS calc. [M + Na]⁺ 597.2036; encontrado. 597.1934, análisis calculado para C₄₀H₃₀O₄: C, 83.60; H, 5.26, encontrado: C, 83.55; H, 5.30.

METODO C²⁰

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método C)**, a partir de 1 g (3.49 mmoles) de BINOL, 1.24 g (7.68 mmoles) de ácido 3-fenil-2-metil-2-propenoico, 0.15 g (0.089 mL, 0.15 mmoles) de ácido fosfórico y 13.56 g (9 mL, 0.064 moles) de anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el producto **rac-20** luego de 45 min de reacción a temperatura ambiente. La purificación del diéster **rac-20** se realizó mediante cromatografía en columna obteniéndose 1.26 g (2.20 mmoles, 63% de rendimiento).

METODO D²⁰

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método D)**, a partir de 1 g (3.49 mmoles) de BINOL, 1.24 g (7.68 mmoles) de ácido 3-fenil-2-metil-2-propenoico, 0.15 g (0.089 mL, 0.15 mmoles) de ácido fosfórico y 13.56 g (9 mL, 0.064 moles) de anhídrido trifluoroacético, se obtuvo el producto **rac-20** luego de 45 min a 50°C. El producto de reacción se purificó mediante cromatografía obteniéndose 1.70 g (2.69 mmoles, 85% de rendimiento) del diéster **rac-20**.

POR REACCIÓN CON CLORURO DE (E)- 3-FENIL-2-METIL-2-PROPENOILO**Esquema General de Reacción**

Método	Condición	Rend. %
E	Buli/THF, 0°C; atm inerte	-
G	NaH, 18-corona-6; THF; T.A.; atm inerte	67
H	NaOH, Bu ₄ N ⁺ Br ⁻ ; H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ ; T.A.	69

METODO G¹²

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método G)**, a partir de 0.50 g (1.74 mmol) de BINOL en 3.5 mL de THF anhidro, 0.21 g de NaH al 60% (8.74 mmoles, lavado con THF seco) en 4.5 mL de THF anhidro,

0.69 g (2.62 mmoles) del éter 18-corona-6 y 0.94 g, (5.24 mmoles) de cloruro de 3-fenil-2-metil-2-propenoilo disuelto en 3 mL de THF. La reacción finalizó luego de 14 horas. El bruto de reacción se cromatografió en columna de sílica gel 60 obteniéndose 0,67 g (1.16 mmoles, 67% de rendimiento) del diéster **rac-20**.

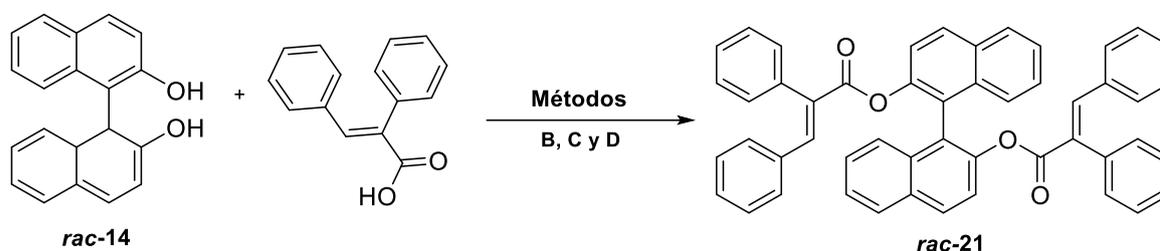
METODO H²¹

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método H)**, a partir de 0.15 g (0.52 mmol) de BINOL en 2 mL de CH₂Cl₂, 0.17 g (4.19 mmol) de NaOH y 0.005 g (0.0157 mmol) de (*n*-Bu)₄N⁺Br en 3 mL de agua destilada y 1 g (4.19 mmol) de cloruro de 3-fenil-2-metil-2-propenoilo disuelto en 1 mL de CH₂Cl₂ se obtuvo el diéster **rac-20** luego de 12 horas de reacción. Se purificó el producto mediante cromatografía en columna obteniéndose 0.21 g (0.36 mmoles, 69% de rendimiento) del diéster **rac-20**.

4.10.4. 1,1'-binaftalen-2,2'-diil-(*E*)-2,3-difenil-2-propenoato (**rac-21**)

POR REACCIÓN CON ÁCIDO (*E*)-2-FENILCINÁMICO

Esquema General de Reacción



Método	Condición	Rend.%
B	DCC, DMAP, TsOH; Tolueno; T.A.; atm inerte	81
C	TFAA, H ₃ PO ₄ ; T.A.	65
D	TFAA, H ₃ PO ₄ ; 50°C	70

METODO B¹⁹

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método B)**, a partir de 0.20 g (0.70 mmoles) de BINOL en 7.3 mL de tolueno seco, 0.28 g (2.09 mmol) de DMAP, 0.045 g (0.28 mmoles) de TsOH, como catalizador, 0.47 g (2.09 mmoles) de ácido (*E*)-2,3-difenil-2-propenoico y 0.45 g (2.09 mmoles) de

DCC. La reacción finalizó luego de 3 horas. Se purificó el producto obtenido por cromatografía en columna de sílica gel 60 eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo (95:5). Se obtuvieron 0.40 g (0.57 mmoles, 81% de rendimiento) del diéster **rac-21** como un sólido blanco. P.F.: 162-163°C. La estructura de **rac-21** se confirmó a partir de los espectros de RMN y HRMS junto con el análisis elemental. Se confirmó la estructura del producto **rac-21** por RMN. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 6.67-6.88 (8H, m, Ar.H), 7.01-7.21 (12H, m, Ar-H), 7.24 – 7.36 (4H, m, Ar-H), 7.39 (2H, s, 2 x CH), 7.46 – 7.55 (2H, m, Ar-H), 7.58 – 7.66 (2H, d, ³J_(H,H)= 8.9 Hz, Ar-H), 7.91 – 8.10 (4H, m, Ar-H); **¹³C-RMN** (75.4 MHz, CDCl₃): δ 122.2, 123.7, 125.7, 126.1, 126.8, 127.4, 128.0, 128.2, 129.1, 129.2, 129.4, 130.7, 131.3, 131.6, 133.5, 134.4, 135.0, 141.6, 147.3, 165.8. **ESI-HRMS** calc. [M + Na]⁺ 721.2349; encontrado 721.2375, análisis calculado para C₅₀H₃₄O₄: C, 85.94; H, 4.90, encontrado: C, 85.99; H, 4.97.

METODO C²⁰

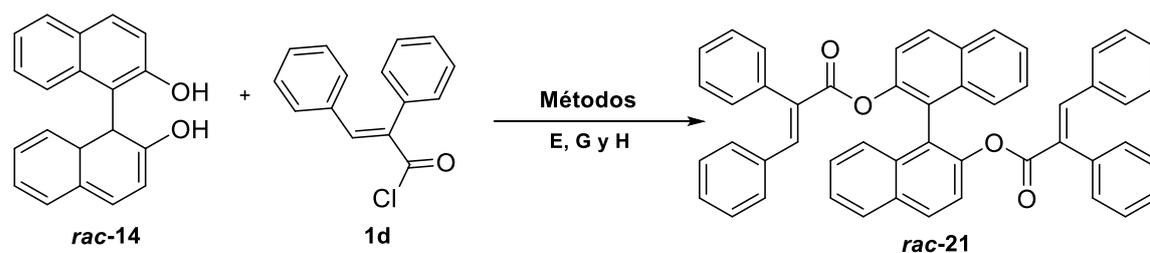
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método C)**, a partir de 0.15 g (0.52 mmoles) de BINOL, 0.26 g (1.15 mmoles) de ácido (*E*)-2.3-difenil-2-propenoico, 0.02 g (0.013 mL, 0.23 mmoles) de ácido fosfórico y 2.02 g (1.34 mL, 9.66 mmoles) de anhídrido trifluoroacético. Luego de 45 minutos de reacción a temperatura ambiente se obtuvieron 0.23 g (0.33 mmoles, 63% de rendimiento) del diéster **rac-21** luego de ser purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel 60.

METODO D²⁰

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método D)**, a partir de 1.5 g (5.24 mmoles) de BINOL, 2.58 g (11.5 mmoles) de ácido (*E*)-2.3-difenil-2-propenoico, 0.22 g (0.13 mL, 2.3 mmoles) de ácido fosfórico y 20.3 g (13.5 mL, 0.097 moles) de anhídrido trifluoroacético. Luego de 45 minutos de reacción 50°C se obtuvieron 2.56 g (3.67 mmoles, 70% de rendimiento) del diéster **rac-21** luego de ser purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel 60.

POR REACCIÓN CON CLORURO DE (*E*)-2,3-DIFENIL-2-PROPENOILO

Esquema General de Reacción



Método	Condición	Rend.%
E	Buli/THF, 0°C; atm inerte	-
G	NaH, 18-corona-6; THF; T.A.; atm inerte	75
H	NaOH, Bu ₄ N ⁺ Br ⁻ ; H ₂ O, CH ₂ Cl ₂ ; T.A.	80

METODO G¹²

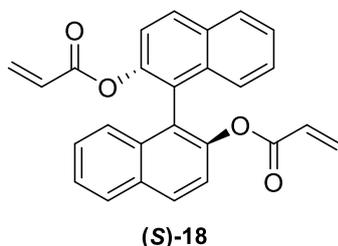
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método G)**, a partir de 0.30 g (1.05 mmol) de BINOL en 2 mL de THF anhidro, 0.12 g de NaH al 60% (5.23 mmoles, lavado con THF seco) en 1.5 ml de THF anhidro, 0.42 g (1.6 mmoles) del éter 18-corona-6 y 0.76 g, (3.14 mmoles) de cloruro de (*E*)-2,3-difenilpropenoílo disuelto en 3 mL de THF. Luego de 12 horas de reacción a temperatura ambiente se obtuvo 0,55 g del diéster de interés (0.79 mmoles, 75% de rendimiento) luego de ser purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel 60, como se indicó en la síntesis mediante el método B.

METODO H²¹

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método H)**, a partir de 0.15 g (0.52 mmol) de BINOL en 2 mL de CH₂Cl₂, 0.17 g (4.19 mmol) de NaOH, 0.005 g (0.0157 mmol) de (*n*-Bu)₄N⁺Br en 3 mL de agua destilada y 0.75 g (4.19 mmol) de cloruro de (*E*)-2,3-difenilpropenoílo disuelto en 1 mL de CH₂Cl₂. Luego de 12 horas de reacción a temperatura ambiente se obtuvieron 0,29 g del diéster **rac-21** (0.42 mmoles, 80% de rendimiento) luego de ser purificado mediante cromatografía en columna de sílica gel 60.

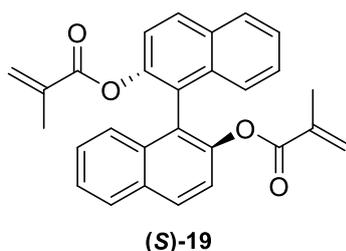
4.11 SÍNTESIS DE DIÉSTERES INSATURADOS ENANTIOMERICAMENTE PUROS DE BINOL

4.11.1. (S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil diacrilato. (S)-18



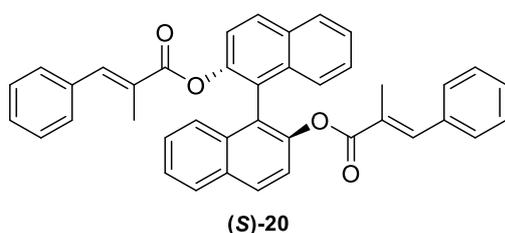
Se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el punto 4.9.1., **Método C**, a partir del (S)-14 y ácido acrílico luego de purificarse mediante cromatografía en columna de sílica gel 60 dando 0.20 g (0.50 mmoles, 96 % de rendimiento) de un sólido blanco. $[\alpha]_D^{25} = -25.6$ (c= 1.00, CHCl₃); P.F.: 71-73°C.

4.11.2. (S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil dimetacrilato. (S)-19



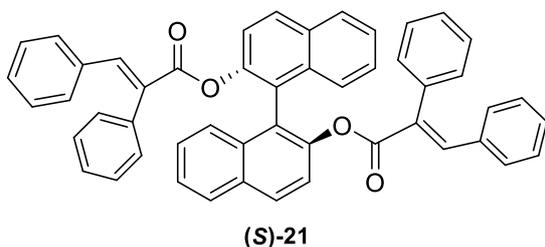
Se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el punto 4.9.1., **Método C**, luego de purificarse mediante cromatografía en columna de sílica gel 60 dando 2.16 g (5.12 mmoles, 98 % de rendimiento). $[\alpha]_D^{25} -56.1$ (c= 1.6, CHCl₃), P.F.: 54-56°C.

4.11.3. (S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-(E)-2-metil-3-fenil-2-propenoato. (S)-20



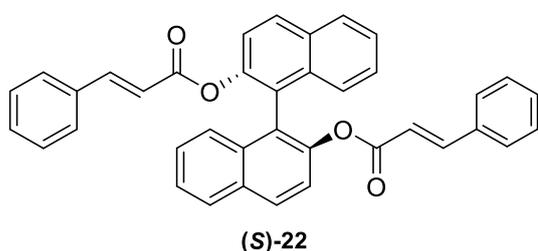
Se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el punto 4.9.1., **Método D**, luego de purificarse mediante cromatografía en columna de sílica gel 60 dando 2.0 g (3.49.mmoles), con rendimiento cuantitativo. $[\alpha]_D^{25} -34.9$ (c= 0.95, CHCl₃), P.F.: 100-102 °C.

4.11.4. (S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-(E)-2,3-difenil-2-propenoato. (S)-21



Se obtuvo siguiendo el procedimiento descrito en el punto 4.9.1, **Método D**, luego de purificarse mediante cromatografía en columna de sílica gel 60 dando 1.56 g (2.24 mmoles) con rendimiento cuantitativo. $[\alpha]_D^{25}$ -38.2 (c= 0.90, CHCl₃), P.F.: 90-92°C.

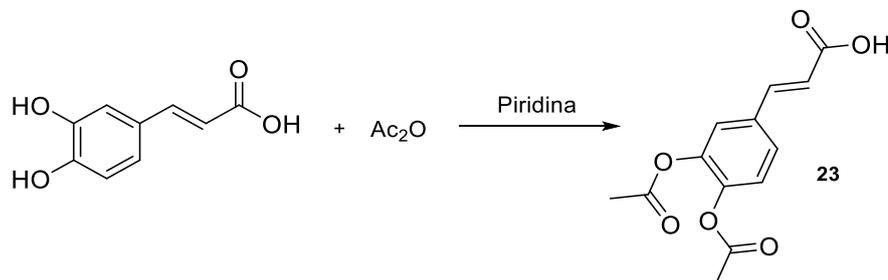
4.11.5. (S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-(E)-3-fenil-2-propenoato. (S)-22



Se preparó siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto 4.9.1 (**Método D**), a partir de 0.20 g (0.70 mmoles) de BINOL, 0.22 g (1.53 mmoles) de ácido cinámico, 0.018 mL (0.030 g, 0.31 mmoles) de ácido fosfórico y 1.79 mL (2.71g, 129 mmoles) de anhídrido trifluoroacético. La reacción se mantuvo a 50°C durante 75 minutos. Se purificó el producto obtenido por cromatografía en columna de sílica gel 60 como adsorbente eluyendo con una mezcla de hexano:acetato de etilo (95:5) obteniéndose 0.82 g (1.49 mmoles, 98 % de rendimiento) del diéster de interés como un sólido blanco. P.F.: 134-137°C. $[\alpha]_D^{25}$ = +38.63 (c= 1.17, CHCl₃). El análisis mediante CG-MS se realizó con el siguiente programa de calentamiento del horno: 150°C de temperatura inicial, velocidad de calentamiento 10°C/min, 280°C de temperatura final la cual se mantuvo durante 1 h y la temperatura del inyector a 320°C. Se confirmó la estructura del producto **(S)-22** por RMN. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 6.11-6.16 (2H, d, ³J_(H,H)= 16.0 Hz, 2 x CH); 7.16-7.26 (16H, m, Ar-H); 7.21-7.35 (2H, m, 2 x CH); 7.45-7.48 (2H, m, Ar-H); 7.82-7.92 (4H, m, Ar-H); **¹³C-RMN** (75.4 MHz, CDCl₃): δ 116.93, 121.93, 123.51, 125.67, 126.21, 126.76, 128.04, 128.23, 128.75, 129.48, 130.42, 131.54, 133.42, 134.19, 146.22, 146.94, 164.94. **MS (EI)**: m/z (intensidad relativa) 546.2 (M⁺, 100), 519.3 (8), 505.3 (27), 400.2 (18.5), 236.1 (11), 136.07 (6). ESI-HRMS calc. [M + Na]⁺ 569.1723; encontrado 569.1719, análisis calculado para C₃₈H₂₆O₄: C, 83.50; H, 4.79, encontrado: C, 83.52; H, 7.85.

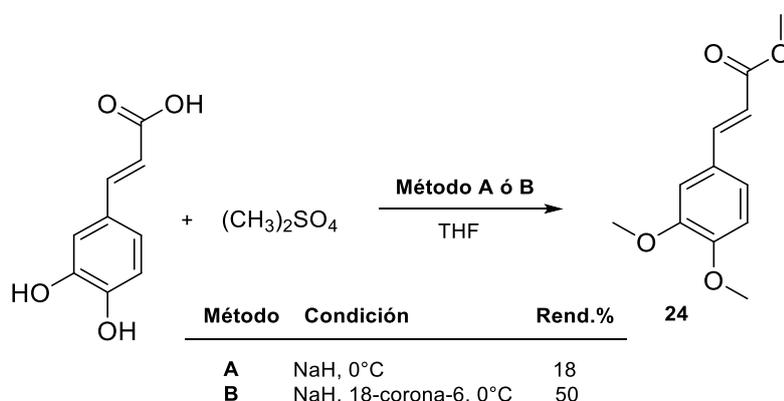
4.12. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE ACIDO CAFEICO

4.12.1. Ácido (*E*)-3-(3,4-diacetoxifenil)acrílico (**23**)²³



En un balón de una boca, sin atmosfera inerte, se colocó 1 g (5.5 mmoles) de ácido cafeico, 10 mL (9.78 g, 0.12 moles) de piridina y 2.62 mL (2.83 g, 27.7 mmoles) de anhídrido acético. La mezcla de reacción se dejó en agitación 1 hora a temperatura ambiente. Finalizado el tiempo de reacción, se agregó H₂O lentamente, cuidando de controlar el aumento de temperatura durante la descomposición. Luego se hicieron extracciones con éter etílico (2 x 10 mL). La fase etérea se lavó con HCl 2M (2 x 10 mL) y solución saturada de NaCl (2 x 10 mL). La solución orgánica resultante se secó con MgSO₄ anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida. Se obtuvieron 1.13 g (4.29 mmoles, 78%) del compuesto **23** como un sólido blanco. P.F.: 209-210, lit.²³ P.F.: 206-207°C. Se confirmó la estructura del producto **23** por RMN.²³ **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 2.23 (3H, s, CH₃), 2.24 (3H, s, CH₃), 6.321 (1H, d, ³J_(H,H)= 15.9 Hz, CH), 7.19 (1H, d, ⁴J_(H,H)= 0.9 Hz, Ar-H), 7.29-7.41 (2H, m, Ar-H), 7.62 (1H, d, ³J_(H,H)= 16 Hz, CH), 8.16 (1H, s, OH); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 20.59, 20.64, 118.44, 122.99, 124.01, 126.66, 132.89, 142.49, 143.84, 144.47, 167.92, 168.04, 171.35.

4.12.2. (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato de metilo (**24**)



²³ Akita, H.; Nozawa, M.; Mitsuda, A.; Ohsawa, H. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1375-1388.

METODO A

En un balón de dos bocas equipado con agitador magnético, refrigerante y atmósfera de argón se colocaron 0.55 g de NaH al 60% (0.023 moles, lavado con 3 mL de THF anhidro) en 10 mL de THF y se llevó la solución a 0°C. Luego, se agregaron 0.5 g (2.77 mmoles) de ácido caféico y se dejó en agitación 30 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción tomó un color amarillo fuerte. Finalizado este tiempo, se agregaron lentamente, a 0°C y con jeringa, 0.79 mL (1.05 g, 8.3 mmoles) de sulfato de dimetilo. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante toda la noche. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina, hasta que finalizó a las 12 horas. Rápidamente se hidrolizó con 7 mL de solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa de extrajo con éter etílico (3 x 5 mL). Los extractos orgánicos se juntaron y se lavaron con una solución de NH₄⁺OH al 10% en agua (5 mL). Luego se secó con MgSO₄ anhidro y se eliminó el solvente a presión reducida. El compuesto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel 60, eluyendo con una mezcla de hexano:AcOEt (80:20). Se obtuvieron 0.11 g (0.5 mmoles, 18%) del compuesto **24** como un sólido blanco. P.F.: 65-67°C, lit.²⁴ P.F.: 68-70°C. Se confirmó la estructura del producto **24** por RMN. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.72 (3H, s, CH₃), 3.83 (6H, s, 2CH₃), 6.24 (1H, d, ³J_(H,H)=16.0 Hz, CH), 6.79 (1H, d, ³J_(H,H)=8.4 Hz, Ar-H), 6.89-7.10 (2H, m, Ar-H), 7.56 (1H, d, ³J_(H,H)=15.9 Hz, CH); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 51.57, 55.87, 55.95, 109.67, 111.05, 115.49, 122.56, 127.36, 144.74, 149.21, 151.13, 167.61.

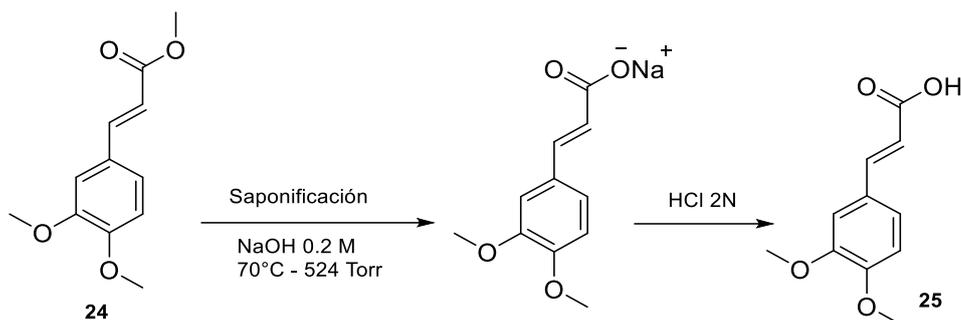
METODO B

En un balón de dos bocas equipado con agitador magnético, refrigerante y atmósfera de argón se colocaron 1.11 g de NaH al 60% (0.046 moles, lavado con 5 mL de THF anhidro) en 25 mL de THF y se llevó a 0°C. Luego se agregó 1 g (5.55 mmoles) de ácido caféico y se dejó en agitación 20 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción tomó un color amarillo fuerte. Pasado este tiempo, se agregó rápidamente 3.66 g (0.014 moles) de 18-corona-6 manteniendo la agitación a 0°C por 20 minutos. Finalizado este tiempo, se agregó lentamente, a 0°C y con jeringa, 1.57 mL (2.10 g, 0.017 mmoles) de sulfato de dimetilo. Se llevó a temperatura ambiente y se dejó la reacción en agitación durante toda la noche. La reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina, hasta que finalizó a las 12 horas. En este punto la mezcla de reacción tomó un color marrón. Rápidamente se hidrolizó con 14 mL de solución saturada de NaHCO₃ y se neutralizó con una solución de HCl 1 M controlando el pH con ayuda de

²⁴ Nagy, K.; Redeuil, K.; Williamson, G.; Rezzi, S.; Dionisi, F.; Longet, K.; Destailats, F.; Renouf, M. *J. Chromatogr. A*, **2011**, *1218*, 491-497.

tiras reactivas. Finalmente, se realizaron extracciones con AcOEt (5 x 10 mL), se secó con MgSO₄ anhidro y se eliminó el solvente a presión reducida. El compuesto obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de sílica gel 60, eluyendo con una mezcla de hexano:AcOEt (85:15). Se obtuvieron 0.62 g (2.77 mmoles, 50%) del compuesto **24** como un sólido blanco.

4.12.3. Ácido (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrílico (**25**)²⁴

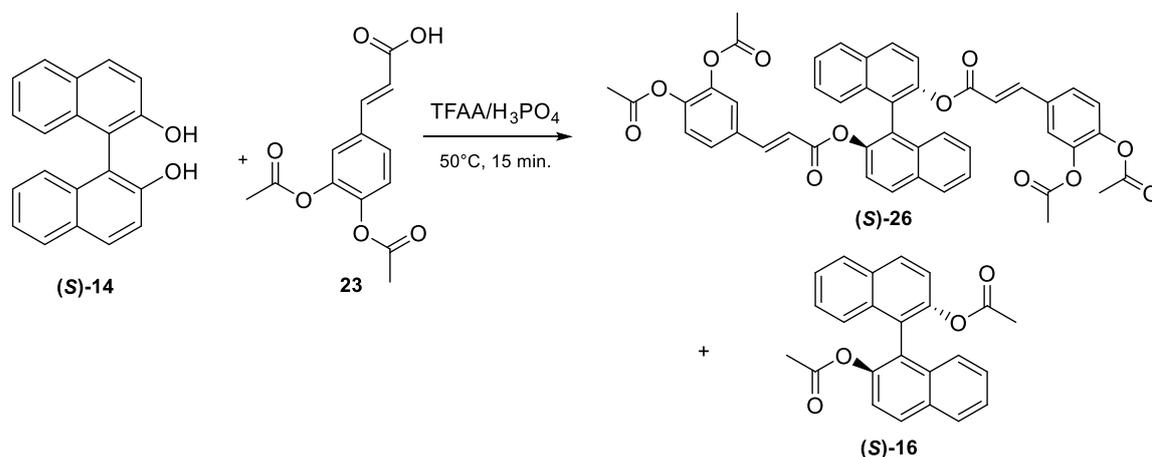


En un balón de una boca se colocaron 0.62 g (2.77 mmoles) de (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato de metilo (**24**) que se disolvieron en 100 mL de una solución de NaOH 0.2 M. La mezcla de reacción se calentó a 70°C y se la sometió a una presión de 524 torr durante 3 horas y media. Estas condiciones ayudan a eliminar el MeOH (Peb 64.7°C) liberado del éster. Finalizado este tiempo, se agregaron 100 mL de HCl 2N. Luego se realizaron una serie de extracciones con una mezcla de solventes AcOEt:Eter etílico (1:1) (3 x 100 mL), se secó con MgSO₄ anhidro y se eliminó el solvente a presión reducida. Se obtuvieron 0.57 g del ácido **25** con rendimiento cuantitativo como un sólido blanco, P.F.: 180-181°C, lit.²⁵ P.F.: 179-181°C. Se confirmó la estructura del producto **25** por RMN. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 3.85 (6H, s, 2 x CH₃), 6.25 (1H, d, ³J_(H,H)=15.9 Hz, CH), 6.81 (1H, d, ³J_(H,H)= 8.4 Hz, Ar-H), 6.96-7.11 (2H, m, Ar-H), 7.45 (1H, s, OH), 7.66 (1H, d, ³J_(H,H)= 15.8 Hz, CH); ¹³C-RMN (75 MHz, CDCl₃) δ 55.92, 56.00, 109.82, 111.07, 114.78, 123.10, 127.05, 146.96, 149.29, 151.55, 172.00.

²⁵ Li, X.; Wanga, Y.; Wub, J.; Li, Y.; Wang, Q.; Xu, W. *Bioorg. Med. Chem.*, **2009**, *17*, 3061–3071.

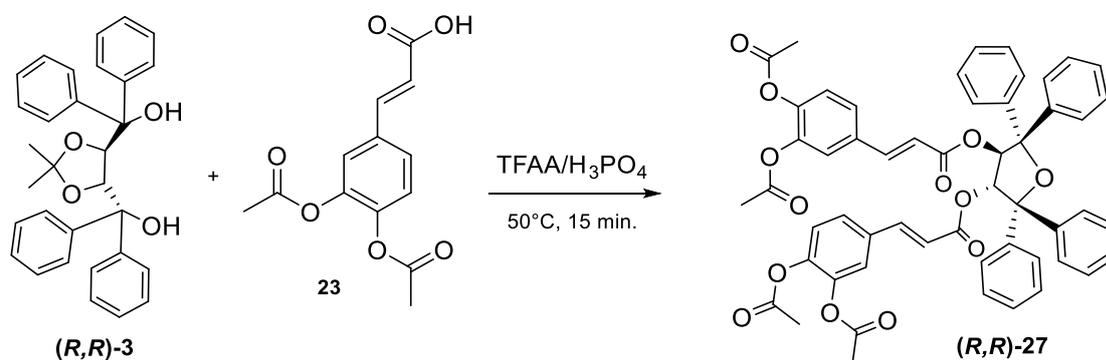
4.13. SÍNTESIS DE DIESTERES DE BINOL Y TTFOL DERIVADOS DEL ACIDO CAFEICO

4.13.1. (S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[(E)-3-(3,4-diacetoxifenil)-2-propenoato] ((S)-26)



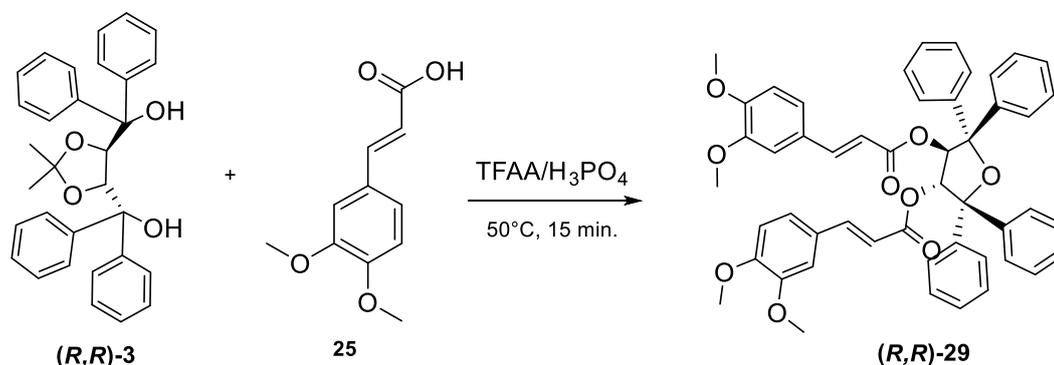
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método D)**, a partir de 0.20 g (0.70 mmoles) de (S)-BINOL, 0.40 g (1.53 mmoles) de ácido (E)-3-(3,4-diacetoxifenil)acrílico (**23**), 0.030 g (0.018 mL, 0.31 mmoles) de ácido fosfórico, 2.71 g (1.79 mL, 0.013 moles) de anhídrido trifluoroacético y luego de 15 minutos de reacción a 50°C se obtuvieron 0.19 g (0.24 mmoles, 35%) del diéster **26** purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash eluyendo con una mezcla de hexano:AcOEt (60:40) como un sólido color marrón claro P.F.: 69-82 °C; $[\alpha]_D^{25} = -37.2$ ($c = 0.90$, CHCl₃). La purificación cromatográfica también permitió la separación de 0.11 g (0.29 mmoles, 41%) del diéster (**S**)-**16** el cual eluyó con la misma mezcla de solventes pero en relación 80:20. Se confirmó la estructura del producto (**S**)-**26** por RMN. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 2.19 (6H, s, 2 x CH₃); 2.20 (6H, s, 2 x CH₃); 6.05 (2H, d, $^3J_{(H,H)} = 16\text{Hz}$, 2 x CH); 6.98-7.57 (16H, m, Ar-H y 2 x CH); 7.93-7.83 (4H, m, Ar-H); **¹³C-RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 20.57, 20.62, 117.96, 121.78, 122.80, 123.47, 123.78, 125.73, 126.12, 126.60, 126.79, 128.11, 129.62, 131.54, 132.97, 133.33, 142.30, 143.59, 144.26, 146.77, 164.56, 167.94, 168.03. **ESI-HRMS** calc. $[M + Na]^+$ 801.1942; encontrado. 801.1945, análisis calculado para C₄₆H₃₄O₁₂: C, 70.95; H, 4.40, encontrado: C, 70.94; H, 4.41.

4.13.2. (3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-bis[(*E*)-3-(3,4-diacetoxifenil)-2-propenoato] ((*R,R*)-27)



Seguindo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método D)**, a partir de 0.20 g (0.43 mmoles) de TADDOL, 0.25 g (0.94 mmoles) de ácido (*E*)-3-(3,4-diacetoxifenil)acrílico (**23**), 0.018 g (0.011 mL, 0.19 mmoles) de ácido fosfórico y 1.67 g (1.10 mL, 7.94 mmoles) de anhídrido trifluoroacético y luego de 15 minutos de reacción a 50°C, se obtuvieron 0.20 g (0.22 mmoles, 52%) del diéster (**R,R**)-**27** purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash eluyendo con una mezcla de hexano:AcOEt (60:40) como un sólido color amarillo, P.F.: 66-68°C; $[\alpha]_D^{25} = +45.5$ ($c = 0.27$, CHCl_3). Se confirmó la estructura del producto (**R,R**)-**27** por RMN. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 2.20 (6H, s, 2 x CH_3), 2.22 (6H, s, 2 x CH_3), 5.77 (2H, d, $^3J_{(\text{H-H})} = 16.0$ Hz, 2 x CH), 6.45 (2H, d, $^3J_{(\text{H-H})} = 16.0$ Hz, 2 x CH), 6.90 (2H, s, 2 x CH), 6.93-7.38 (22H, m, H-Ar), 7.62-7.74 (4H, m, H-Ar); **¹³C-RMN** (75.4 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 20.59, 20.62, 78.97, 90.67, 117.80, 122.73, 123.72, 126.37, 126.77, 127.68, 128.18, 132.93, 142.27, 142.65, 143.55, 144.83, 164.30, 167.91, 167.96. **ESI-HRMS** calc. $[\text{M} + \text{H}]^+$ 901.1285; encontrado. 901.1283, análisis calculado $\text{C}_{54}\text{H}_{44}\text{O}_{13}$: C, 71.99; H, 4.92, encontrado: C, 71.98; H, 4.91.

4.13.3. (3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-(*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-propenoato ((*R,R*)-29)



Seguendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.9.1 (Método D)**, a partir de 0.20 g (0.43 mmoles) de TADDOL, 0.19 g (0.94 mmoles) de ácido (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrílico (**25**), 0.018 g (0.011 mL, 0.19 mmoles) de ácido fosfórico y 1.67 g (1.10 mL, 7.94 mmoles) de anhídrido trifluoroacético y luego de 15 minutos de reacción a 50°C se obtuvieron 0.13 g (0.16 mmoles, 38%) del diéster (***R,R***-29) purificado mediante cromatografía en columna con sílica flash eluyendo con una mezcla de hexano:AcOEt (70:30) como un sólido color blanco, P.F.: 110-112°C, $[\alpha]_D^{25} = +67.34$ ($c = 0.011$, CHCl₃). Se confirmó la estructura del producto (***R,R***-29) por RMN. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 3.81 (6H, s, 2 x CH₃), 3.82 (6H, s, 2 x CH₃), 5.77 (2H, d, $^3J_{(H-H)} = 16.0$ Hz, 2 x CH), 6.47-6.80 (6H, m, 4 x CH y 2 x H-Ar), 6.99-7.38 (20H, m, H-Ar), 7.61-7.71 (4H, m, H-Ar); **¹³C-RMN** (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 55.87, 55.97, 78.61, 89.81, 109.73, 110.91, 114.50, 122.79, 126.52, 127.10, 127.60, 128.14, 142.92, 145.01, 145.58, 149.08, 151.22, 165.01; **ESI-HRMS** calcd. $[M + Na]^+$ 811.2877; found 811.2875. Elemental Anal. Calcd. for C₅₀H₄₄O₉: C, 76.13; H, 5.62. Found: C, 76.12; H, 5.60.

4.14. SÍNTESIS DE REACTIVOS ORGANOMETÁLICOS

4.14.1. Bromuro de fenilmagnesio²⁶

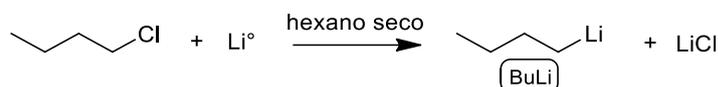


²⁶ Nesmeyanov y Kocheshkov, "Methods of Elements-Organic Chemistry", Vol. 2, North-Holland, Publishing Company, Amsterdam, 1967. pág. 10.

En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 6.91 g (0.284 moles) de magnesio y cristales de yodo para 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 40 minutos. Se obtuvo una solución oscura con una concentración 1.60 M (98%), titulada por el método de Gilman.⁹

4.14.2. *n*-Butillitio

A partir de cloruro de *n*-butilo en hexano²⁷



METODO A:

En un balón de dos bocas equipado con un refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se colocaron 23 mL de hexano seco y 0.58 g (0.083 moles) de Li⁰ (hilo con 0.5-1% Na) cortado finamente. Se calentó en un baño a 50° C. A través de ampolla se agregaron lentamente 4.3 mL (0,041 moles) de cloruro de *n*-butilo en el término de 2.5 horas. Una vez terminado el agregado, se dejó una hora más a 60° C. Se enfrió, se dejó decantar y se valoró por doble titulación aplicando el método de Gilman: 1 mL de la solución de *n*-butillitio se agregó sobre agua y se tituló con ácido clorhídrico 0.1 N. Otra alícuota se trató con 1,2-dibromoetano, se hidrolizó con agua y se tituló con ácido clorhídrico 0.1 N. La diferencia entre ambas titulaciones permitió calcular la concentración de *n*-BuLi. La concentración del *n*-butillitio así obtenido fue 1.3 M.

METODO B

En un recipiente Schlenk provisto de agitador magnético, ampolla igualadora de presiones y bajo atmosfera de argón, se suspendieron 0.99 g (144 mmoles) de Li⁰ (perdigones, con 0.02% Na) en 18.3 mL de hexano seco. Se calentó con un baño a 50°C, controlando la temperatura con termómetro de contacto, y luego se agregó a través de la ampolla, una solución de cloruro de *n*-butilo (6.1 g, 6.8 mL, 65.6 mmoles) en 6.7 mL de hexano seco muy lentamente y con agitación vigorosa. La solución adquirió

²⁷ Adaptada de: Bryce-Smith, D. and Turner, E. E. *J. Chem. Soc.*, **1953**, 861-867.

un color violáceo. Terminado el agregado se dejó la reacción 2 horas a 60°C y pasado este tiempo se dejó enfriar. Se dejaron decantar las sales hasta el día siguiente y luego se tituló el sobrenadante mediante una doble titulación empleando el método de Gilman, dando como resultado una concentración de 2.0 M de *n*-BuLi en hexano.

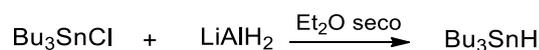
A partir de bromuro de *n*-butilo en éter etílico²⁸



En un recipiente Schlenk provisto de una ampolla igualadora de presiones y un agitador magnético, bajo atmósfera de argón, se agregaron 0.967 g (0.14 moles) de Li^o (perdigones con 0.02% Na) en 24 mL de éter etílico seco. Luego se adicionaron lentamente, a través de ampolla y en un baño a -10°C, 6.0 mL (7.66 g, 0.056 moles) de bromuro de *n*-butilo recién destilado disueltos en 11 mL de éter etílico seco. Una vez finalizado el agregado se reemplazó la ampolla por un septum. La temperatura de reacción se mantuvo entre 0°C y -10 °C durante 3 horas agitando vigorosamente. Finalizado este tiempo se dejó decantar y que la solución alcance una temperatura de 0° C. La molaridad se determinó por medio de la doble titulación de Gilman dando un valor de 1.6 M.

4.14.3. SÍNTESIS DE HIDRUROS DE ESTAÑO

4.14.3.1. Hidruro de tri-*n*-butilestaño²⁹



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 2.11 g (0.056 moles) de hidruro de litio y aluminio en 60 mL de éter etílico seco. Desde la ampolla se adicionó, lentamente y a 0°C, una solución de 10 mL (12 g, 0.037 moles) de cloruro de tri-*n*-butilestaño (recién destilado, P.E.: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, luego se descompuso por lenta adición de 4 mL de agua destilada. Posteriormente se agregaron 100 mL de una solución de tartrato de sodio y potasio al

²⁸ Semmelhack, M. L. *Organic Synthesis*, **1984**, 62, 4.

²⁹ Buschhaus, H. U.; Lehnig, M.; Neumann, W. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 129-130.

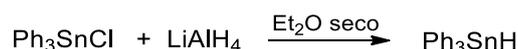
20 % para descomponer el exceso de hidruro de litio y aluminio. Se observó la formación de dos fases, la fase acuosa se retiró con pipeta, se colocó en balón de dos bocas bajo atmósfera inerte, se lavó con éter etílico seco (2 x 10 mL), y se agregó al contenido del balón con solvente orgánico. Se secaron las fases orgánicas combinadas, con MgSO₄ anhidro, se filtró a otro balón de dos bocas con corriente de nitrógeno y el solvente se removió a presión reducida rápidamente. Se obtuvo un líquido incoloro que se analizó por ¹¹⁹Sn-RMN (C₆D₆): δ -91 ppm e IR: 1808 cm⁻¹ y no se necesitó purificar por destilación. Se obtuvieron 8.46 mL (9.15 g, 0.031 moles, 85% de rendimiento) de Bu₃SnH. Se almacenó bajo atmosfera inerte en heladera.

4.14.3.2. Dihidruro de di-*n*-butilestaño³⁰



En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y cierre de nitrógeno, se preparó una suspensión de 0.15 g (3.95 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 4.5 mL de éter etílico seco. A través de la ampolla se adicionó lentamente una solución de 0.8 g (2.63 mmoles) de cloruro de di-*n*-butilestaño en 9 mL de éter etílico seco. Una vez finalizado el agregado, se calentó a reflujo durante 3 horas. Se dejó enfriar y luego se agregaron 6 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 pipeteando la fase acuosa para desecharla. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ anhidro. Todas estas operaciones fueron llevadas a cabo bajo atmósfera inerte. Se transfirió con pipeta la fase orgánica a otro balón y se eliminó el solvente con flujo de nitrógeno intenso y agitación vigorosa bajo campana. Se obtuvo un líquido incoloro opalescente que se analizó por ¹¹⁹Sn-RMN (C₆D₆): δ -202.4 ppm e IR: 1835 cm⁻¹ y no se necesitó purificar por destilación. Se obtuvieron 0.37 mL (0.43 g, 1.84 moles, 70% de rendimiento) de Bu₂SnH₂.

4.14.3.3. Hidruro de trifenilestaño^{29,31}



En un balón de dos bocas, provisto con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó un suspensión de 0.74 g (0.019

³⁰ (a) Sawyer, A. K.; Kuivila, H. G. *Chem. Ind.* **1961**, 260; (b) Pereyre, M.; Quintard, J.P.; rahm, A. "Tin in Organic Synthesis", **1987**, butterworth and Co. Ltd.

³¹ Modificación de técnica: Chopra, A. B.; Podestá, J. C. *An. Asoc. Qca. Arg.*, **1977**, 65, 181.

moles) de hidruro de litio y aluminio en 32.5 mL de éter etílico seco. Desde la ampolla se adicionó, lentamente y a 0°C, una solución de 5 g (0.013 moles) de cloruro de trifenilestaño en 60 mL de éter etílico seco. Una vez finalizado el agregado, se mantuvo a 50 °C durante 2 horas. La solución tomó color grisáceo. Se dejó enfriar, se dejó decantar y por IR se observó la banda característica correspondiente a $\nu_{\text{Sn-H}}$ a 1838 cm^{-1} . Se descompuso por lenta adición de 1.5 mL de agua destilada. Luego se trató con 35 mL de una solución de tartrato de sodio y potasio al 20 % para descomponer el exceso de hidruro de litio y aluminio. Las fases se separaron y la capa orgánica se tomó con pipeta y se colocó en otro balón de dos bocas bajo atmósfera inerte. La fase acuosa se lavó con éter etílico (2 x 4 mL) y se juntó con la anterior en el balón de dos bocas. Se secó con MgSO_4 anhidro, se filtró a balón de 2 bocas con corriente de nitrógeno y el solvente se removió a presión reducida rápidamente. Se obtuvo un líquido blancuzco que se analizó por $^{119}\text{Sn-RMN}$ (C_6D_6): δ -162 ppm e **IR**: 1838 cm^{-1} y no se necesitó purificar por destilación. Se obtuvieron 2.86 mL (3.92 g, 0.011 moles, 86% de rendimiento) de Ph_3SnH , P.E.: 140-144 °C / 0.1 mmHg. El compuesto se conservó en heladera (donde solidifica) bajo atmósfera inerte para su posterior uso.

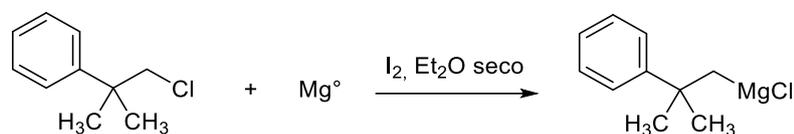
4.14.3.4. Dihidruro de difenilestaño



En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y cierre de nitrógeno, se preparó una suspensión de 0.20 g (5.33 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 4 mL de éter etílico seco. A través de la ampolla se adicionó, lentamente y a 0°C, una solución de 1.22 g (3.55 mmoles) de cloruro de difenilestaño en 4 mL de éter etílico seco. Una vez finalizado el agregado, la mezcla se dejó 30 minutos en agitación. Por espectroscopía IR se observó la banda característica correspondiente a $\nu_{\text{Sn-H}}$ a 1856 cm^{-1} . La solución presentó un color blanco opalescente. Se agregan, lentamente y con jeringa, 10 mL de agua destilada. Se eliminó la fase acuosa con pipeta y se secó la fase orgánica con MgSO_4 anhidro. Se trasvasó a un balón de dos bocas (sistema pesado en balanza analítica) bajo atmósfera inerte. El solvente se eliminó con flujo de nitrógeno intenso y agitación vigorosa bajo campana. Se obtuvo un líquido blancuzco que se analizó por $^{119}\text{Sn-RMN}$ (C_6D_6): δ -233 ppm e **IR**: 1856 cm^{-1} y no se necesitó purificar por destilación. Se obtuvieron 0.53 g (0.38 mL, 1.93 mmoles, 54% de rendimiento) de Ph_2SnH_2 .

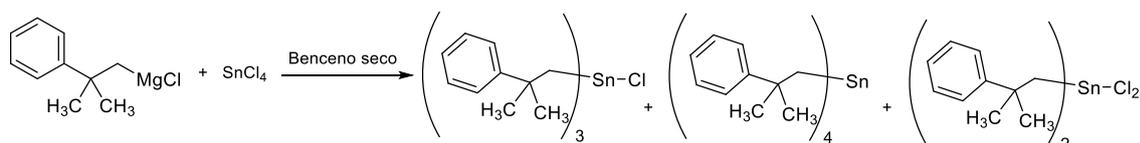
4.14.3.5. Hidruro de trineofilestaño

4.14.3.5.1. Cloruro de neofilmagnesio³²



En un balón de dos bocas equipado con refrigerante, agitador magnético y atmósfera de nitrógeno se colocaron 22.68 g (0.93 moles) de magnesio en 187.5 mL de éter etílico seco junto con una punta de espátula de yodo bisublimado para activar el magnesio. A través de la ampolla se agregaron 15 mL (15.67 g, 0.093 moles) de cloruro de neofilo. La reacción inició en aproximadamente 30 minutos. Una vez iniciada se agregó a través de la ampolla una solución de cloruro de neofilo (135 mL, 141.0 g, 0.84 moles) en 187.5 mL de éter seco. Se observó reflujo y calentamiento del balón. La solución tomó un color gris oscuro. Finalizado el agregado, se calentó a reflujo 30 minutos. Se obtuvo una solución de NeofMgCl con una concentración de 2.88 M, titulada por el método de Gilman.³³

4.14.3.5.2. Cloruro de trineofilestaño³⁴



En un balón de dos bocas equipado con refrigerante, agitador magnético y atmósfera de nitrógeno se colocaron 34 mL (75.55 g, 0.29 moles) de tetracloruro de estaño en 284 mL de benceno seco. El agregado de 304 mL (0.876 moles, 2.88 M) de cloruro de neofilmagnesio se hizo a través de ampolla igualadora lentamente y sumergiendo el balón de reacción en un baño de hielo con agua. Terminado el agregado se observó la aparición de un color blancuzco en la mezcla de reacción. Se calentó a reflujo 1 hora y luego se dejó agitando a temperatura ambiente toda la noche. Pasado este tiempo la reacción se descompone con 110 mL de agua destilada y 140 mL de una solución de HCl 10%. Se separaron las fases, se secó con sulfato de magnesio anhidro

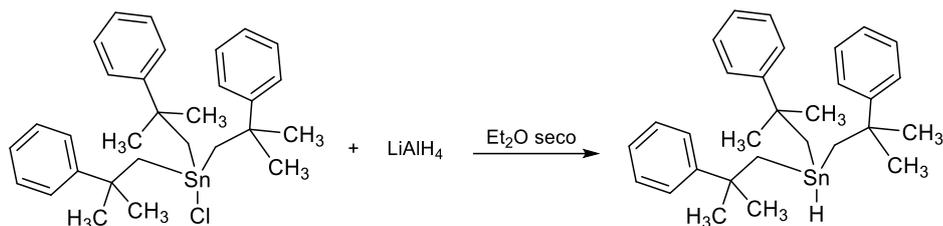
³² Chopa, A. B.; Zuñiga, A. E.; Podestá, J. C. *J. Chem. Res. (S)* **1989**, 234-235.

³³ Gilman, H.; Wilkinson, P. D.; Fishel, W. P.; Meyer, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1923**, 45, 150-158.

³⁴ Zimmer, H.; Homberg, O. A.; Jayawant, M. *J. Org. Chem.* **1999**, 31, 3857-3860.

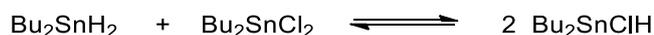
la fase orgánica, se eliminó el solvente a presión reducida obteniéndose un sólido blanco, que se recristalizó dos veces en hexano. Se obtuvieron 80.7 g (0.146 moles, 50% de rendimiento) del producto deseado. P.F.: 118-119°C, $^{119}\text{Sn-RMN}$ (C_6D_6): δ 118 ppm. Además se forma tetraneofilestaño P.F.: 93-96°C (5%) y dicloruro de dineofilestaño P.F.: 50-52°C (15%).

4.14.3.5.3. Reducción del cloruro de trineofilestaño²⁹



A una suspensión de 3.53 g (0.094 moles) de hidruro de litio y aluminio en 127 mL de éter etílico seco y bajo atmósfera de nitrógeno, se agregó gota a gota y desde ampolla igualadora una solución de 41.86 g (0.076 moles) de cloruro de trineofilestaño en 50 mL de éter seco. Una vez finalizado el agregado, se calentó a reflujo por 3 horas. Cumplido este tiempo se dejó que alcance lentamente la temperatura ambiente y se agregaron lentamente 127 mL de una solución saturada de cloruro de amonio y luego 370 mL de agua destilada. Se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con agua destilada (3 x 200mL) y se secó con MgSO_4 anhidro. Se eliminó el solvente a presión reducida obteniéndose 32 g (0.062 moles, 82 % de rendimiento) del producto deseado como un sólido blanco, P.F.: 50-51°C, P.F. lit.²⁹ 42-43°C, $^{119}\text{Sn-RMN}$ (C_6D_6): δ -153 ppm.

4.14.3.6. Clorohidruro de di-*n*-butilestaño³⁵

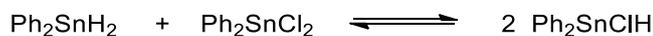


En un balón de dos bocas, equipado con refrigerante y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.098 mL (0.116 g, 0.49 mmoles) de dihidruro de di-*n*-butilestaño y 0.15 g (0.49 mmoles) de dicloruro de di-*n*-butilestaño en 2.7 mL de tolueno seco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente. Se controló la formación del producto deseado a los

³⁵ Neumann, W. P.; Pedain, J. *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 5, 2461-2465.

30 minutos mediante espectroscopía IR por aparición de la banda característica correspondiente a $\nu_{\text{Sn-H}}$ a 1842 cm^{-1} y se lo utilizó *in situ* e inmediatamente.

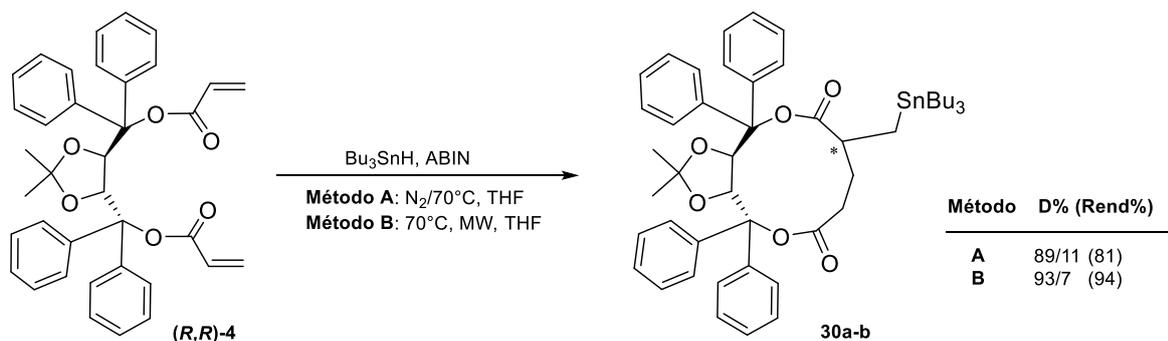
4.14.3.7. Clorohidruro de difenilestaño³⁵



En un balón de dos bocas, equipado con refrigerante y atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.23 g (0.17 mL, 0.85 mmoles) de dihidruro de di-fenillestaño y 0.29 g (0.85 mmoles) de dicloruro de di-fenillestaño disueltos en 1 mL de tolueno seco (la mínima cantidad como para solubilizar). Se dejó agitando a temperatura ambiente. Se controló la formación del producto deseado luego de 1 hora mediante espectroscopia IR por aparición de la banda característica correspondiente a $\nu_{\text{Sn-H}}$ a 1830 cm^{-1} y se lo utilizó *in situ* e inmediatamente.

4.15 REACCIONES DE HIDROESTANNACIÓN DE DIÉSTERES α,β - INSATURADOS DE TADDOL CON HIDRUROS TRIORGANOESTÁNNICOS

4.15.1. (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-6,6,14,14-tetrafenil-9-tributylestannilmetil-perhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicoundecino-8,12-diona (30a-b)



METODO A³⁶

En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron 0.20 g (0.35 mmoles) del diéster (*R,R*)-4 en 8.8 mL de THF anhidro, 0.14 mL (0.15 g, 0.52 mmoles) de hidruro de tri-*n*-butilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario. Se calentó a 70°C . La

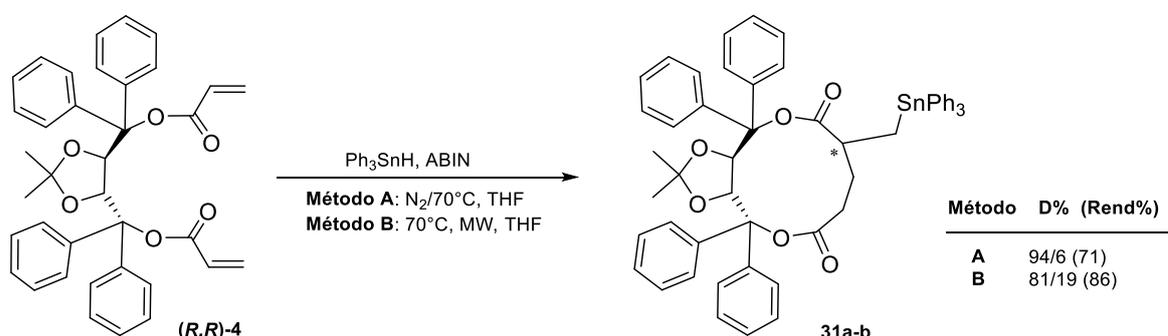
³⁶ Gerbino, D. C.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Organometallics*, **2008**, 27, 660-665.

reacción se monitoreó por TLC, pudiéndose constatar que luego de 1 hora se había consumido completamente el material de partida. El producto crudo mostró la formación de dos diastereoisómeros en una relación 89:11, analizados mediante espectroscopía de ^{119}Sn -RMN de la mezcla de reacción [e.d: 78%]. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y una mezcla de hexano:Et₂O (97:3) como eluyente. Se obtuvieron 0.24 g (0.28 mmoles, 81%) de **30a-b** como una mezcla de dos diastereoisómeros. ^{119}Sn -RMN (CDCl₃): δ -11.96, -8.02.

METODO B³⁷

En un tubo de microondas (MW) provisto de agitador magnético se colocaron 0.070 g (0.12 mmoles) del diéster (**R,R**)-**4** en 3 mL de THF anhidro, 0.049 mL (0.053 g, 0.18 mmoles) de hidruro de tri-*n*-butilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario. El mismo se llevó a un horno de MW a 70°C durante 5 minutos. La reacción se monitoreó por TLC, pudiéndose constatar que luego de 5 minutos se había consumido completamente el material de partida. El producto crudo mostró la formación de dos diastereoisómeros en una relación 93:7, según el ^{119}Sn -RMN de la mezcla de reacción [e.d: 86%]. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y una mezcla de hexano:Et₂O (98:2) como eluyente donde se obtuvieron 0.15 g (0.70 mmoles, 94%) de **30a-b** como una mezcla de dos diastereoisómeros.

4.15.2. (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-6,6,14,14-tetrafenil-9-trifenilestannilmetilperhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicoundecino-8,12-diona (**31a-d**)



³⁷ Maleczka, R. E.; Lavis, J. M.; Clark, D. H.; Gallagher, W. P. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3655-3658.

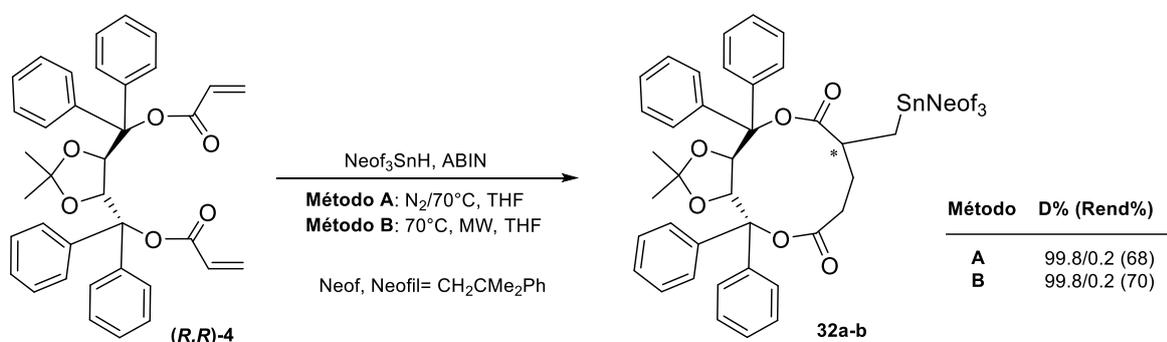
METODO A

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.15.1 (Método A)** y a partir de 0.20 g (0.35 mmoles) del diéster **(R,R)-4** en 6 mL de THF anhidro, 0.13 mL (0.18 g, 0.52 mmoles) de hidruro de trifenilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario se obtuvo el producto deseado luego de 1 hora y media de reacción. El producto crudo mostró la formación de dos diastereoisómeros en una relación 94:6, según el ^{119}Sn -RMN de la mezcla de reacción [e.d: 88%]. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y una mezcla de hexano:Et₂O (97:3) como eluyente. Se obtuvieron 0.23 g (0.25 mmoles, 71%) de **31a-b** como una mezcla de 2 diastereoisómeros. ^{119}Sn -RMN (CDCl₃): δ -103.91, -99.92.

METODO B

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.15.1 (Método B)** y a partir de 0.070 g (0.12 mmoles) del diéster **(R,R)-4** en 2 mL de THF anhidro, 0.046 mL (0.063 g, 0.18 mmoles) de hidruro de trifenilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario, luego de 5 minutos se constató la ausencia del material de partida. El producto crudo mostró la formación de dos diastereoisómeros en una relación 81:19, según el ^{119}Sn -RMN de la mezcla de reacción [e.d: 62%]. El crudo se purificó como se indicó en el método A para el mismo compuesto y se obtuvieron 0.095 g (0.10 mmoles, 86%) de **31a-b** como una mezcla de dos diastereoisómeros.

4.15.3. (4R,5R)-2,2-dimetil-6,6,14,14-tetrafenil-9-trineofilestannilmetil perhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicoundecino-8,12-diona (32a-b)



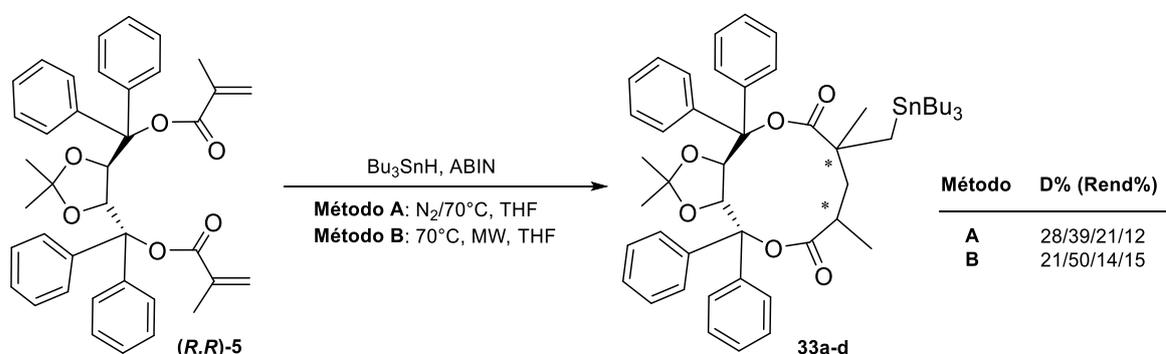
METODO A

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.15.1 (Método A)** y a partir de 0.20 g (0.35 mmoles) de diéster **(R,R)-4** en 10 mL de THF anhidro, 0.27 g (0.52 mmoles) de hidruro de trineofilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario se obtuvo el producto deseado luego de 1 hora de reacción. El producto crudo mostró la formación de dos diastereoisómeros en una relación 99.8:0.2, según el ^{119}Sn -RMN de la mezcla de reacción [e.d: >99%]. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y una mezcla hexano:Et₂O (97:3) como eluyente. Se obtuvieron 0.26 g (0.24 mmoles, 68%) de **32a-b** como una mezcla de dos diastereoisómeros. ^{119}Sn -RMN (CDCl₃): δ -41.38, -39.54.

METODO B

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.15.1 (Método B)** y a partir de 0.070 g (0.12 mmoles) de diéster **(R,R)-4** en 3.5 mL de THF anhidro, 0.093 g (0.18 mmoles) de hidruro de trineofilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario, luego de 5 minutos de reacción se constató la ausencia del material de partida. El producto crudo mostró la formación de dos diastereoisómeros en una relación 99.8:0.2, según el ^{119}Sn -RMN de la mezcla de reacción [e.d: >99%]. El crudo se purificó como se indicó en el método A para el mismo compuesto y se obtuvieron 0.092 g (0.084 mmoles, 70%) de **32a-b** como una mezcla de dos diastereoisómeros.

4.15.4. (4R,5R)-2,2,9,11-tetrametil-6,6,14,14-tetrafenil-9-tributilestannilmetil perhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicoundecino-8,12-diona (33a-d)



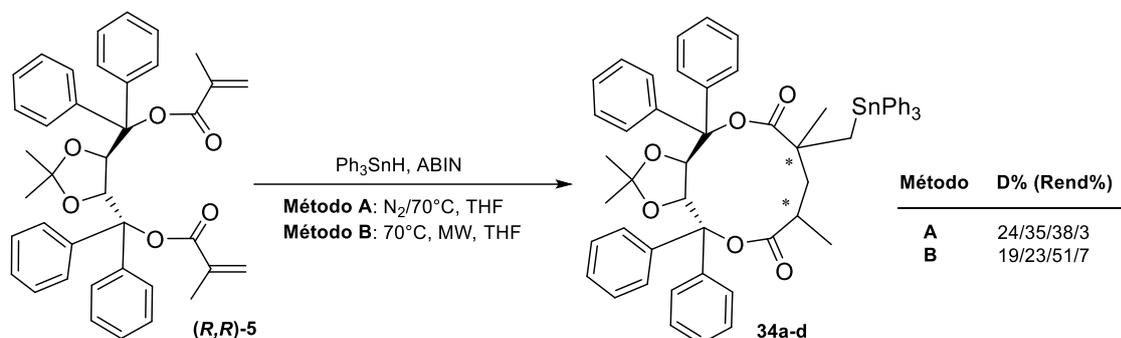
METODO A

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto 4.15.1 (**Método A**) y a partir de 0.21 g (0.35 mmoles) de diéster **(R,R)-5** en 10 mL de THF anhidro, 0.14 mL (0.15 g, 0.52 mmoles) de hidruro de tri-*n*-butilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario, se obtuvo el producto deseado luego de 1 hora y media de reacción. Se obtuvo una mezcla de 4 diastereoisómeros **33a-d** con una relación 39:28:21:12, los cuales se analizaron mediante espectroscopía de RMN de la mezcla de reacción. $^{119}\text{Sn-RMN}$ (CDCl_3): δ -14.59, -19.33, -19.82, -24.46.

METODO B

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto 4.15.1 (**Método B**) y a partir de 0.072 g (0.12 mmoles) de diéster **5** en 2.5 mL de THF anhidro, 0.048 mL (0.05 g, 0.18 mmoles) de hidruro de tri-*n*-butilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador, luego de 5 minutos de reacción se obtuvieron los cuatro diastereoisómeros **32a-d**. En este caso, la relación diastereoisomérica obtenida fue de 50:21:15:14 según lo analizado en el $^{119}\text{Sn-RMN}$ de la mezcla de reacción.

4.15.5. (4R,5R)-2,2,9,11-tetrametil-6,6,14,14-tetrafenil-9-trifenilestannilmetil perhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicoundecino-8,12-diona (34a-d)

**METODO A**

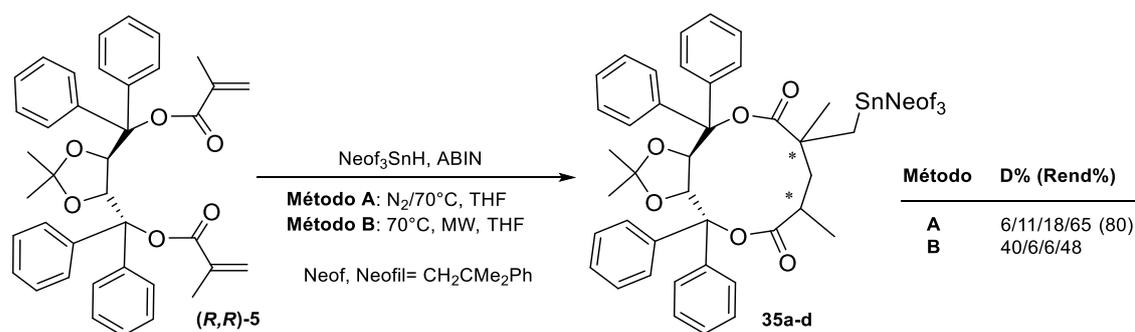
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto 4.15.1 (**Método A**) y a partir de 0.21 g (0.35 mmoles) de diéster **(R,R)-5** en 6 mL de THF anhidro, 0.13 mL (0.18 g, 0.52 mmoles) de hidruro de trifenilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario se obtuvo el producto deseado luego de 2 horas de reacción. Se obtuvo una mezcla de cuatro diastereoisómeros **34a-d** en una

relación 38:35:24:3 según el ^{119}Sn -RMN de la mezcla de reacción. ^{119}Sn -RMN (CDCl_3): δ -109.04, -112.82, -114.94, -116.41.

METODO B

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.15.1 (Método B)** y a partir de 0.072 g (0.12 mmoles) de diéster **(R,R)-5** en 2 mL de THF anhidro, 0.046 mL (0.063 g, 0.18 mmoles) de hidruro de trifenilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario, luego de 25 minutos de reacción se obtuvieron los productos **34a-d** como una mezcla de cuatro diastereoisómeros en una relación 51:23:19:7, según el ^{119}Sn -RMN de la mezcla de reacción.

4.15.6. (4R,5R)-2,2,9,11-tetrametil-6,6,14,14-tetrafenil-9-trineofilestannilmetil perhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicoundecino-8,12-diona (**35a-d**)



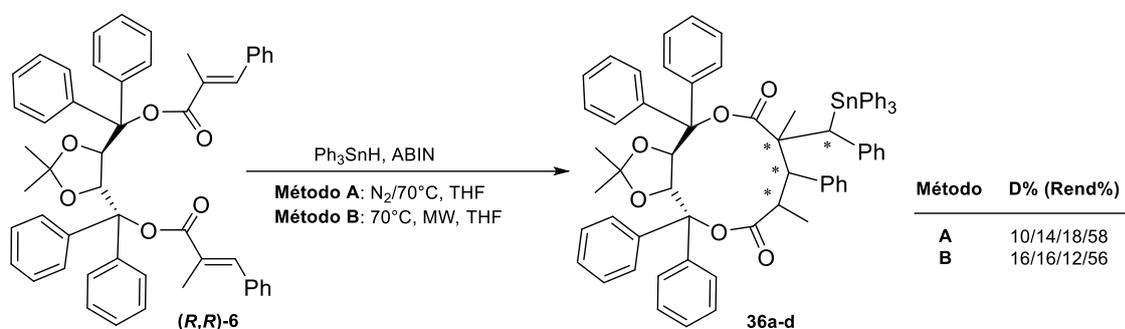
METODO A

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.15.1 (Método A)** y a partir de 0.21 g (0.35 mmoles) de diéster **(R,R)-5** en 10 mL de THF anhidro, 0.27 g (0.52 mmoles) de hidruro de trineofilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario se obtuvo el producto deseado luego de 1 hora de reacción. El producto crudo mostró la formación de dos diastereoisómeros en una relación 65:18:11:6, según el ^{119}Sn -RMN de la mezcla de reacción. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y una mezcla de hexano:Et₂O (94:6) como eluyente. Se obtuvieron 0.31 g (0.28 mmoles, 80%) de **35a-d** como una mezcla de cuatro diastereoisómeros. ^{119}Sn -RMN (CDCl_3): δ -43.79, -45.25, -48.92, -51.85.

METODO B

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto 4.15.1 (**Método B**) y a partir de 0.072 g (0.12 mmoles) de diéster (**R,R**)-5 en 3 mL de THF anhidro, 0.093 g (0.18 mmoles) de hidruro de trineofilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario, luego de 5 minutos de reacción se obtuvieron los productos **35a-d** como una mezcla de cuatro diastereoisómeros en una relación 48:40:6:6, según el ^{119}Sn -RMN de la mezcla de reacción.

4.15.7. (4*R*,5*R*)-2,2,9,11-tetrametil-9-fenil(trifenil)estannilmetil-6,6,10,14,14-pentafenilperhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicloundecino-8,12-diona (36a-d)

**METODO A**

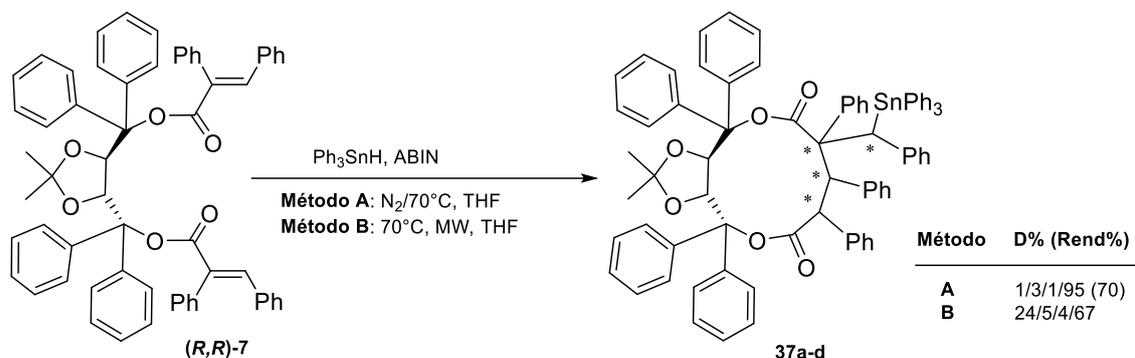
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto 4.15.1 (**Método A**) y a partir de 0.26 g (0.35 mmoles) de diéster (**R,R**)-6 en 7.5 mL de THF anhidro, 13 mL (0.18 g, 0.52 mmoles) de hidruro de trifenilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario se obtuvo el producto deseado luego de 6 horas de reacción. Se obtuvieron una mezcla de cuatro diastereoisómeros **36a-d**, en una relación 58:18:14:10, los cuales se analizaron mediante espectroscopía de RMN de la mezcla de reacción. ^{119}Sn -RMN (CDCl_3): δ -119.12, -127.18, -135.84, -141.40.

METODO B

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto 4.15.1 (**Método B**) y a partir de 0.090 g (0.12 mmoles) de diéster (**R,R**)-6 en 2 mL de THF anhidro, 0.046 mL (0.063 g, 0.18 mmoles) de hidruro de trifenilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario, luego de 1 hora de reacción se obtuvieron los productos **36a-d** como una mezcla de cuatro diastereoisómeros en una

relación 56:16:16:12, analizados mediante espectroscopía de ^{119}Sn -RMN de la mezcla de reacción.

4.15.8. (4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-9-fenil(trifenil)estannilmetil-6,6,9,10,11,14,14-heptafenil perhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicoundecino-8,12-diona (37a-d)



METODO A

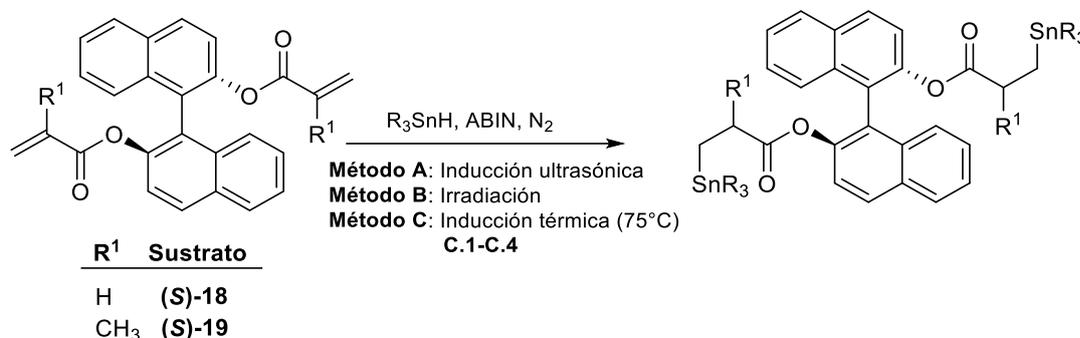
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto 4.15.1 (Método A) y a partir de 0.30 g (0.35 mmoles) de diéster (*R,R*)-7 en 7.5 mL de THF anhidro, 13 mL (0.18 g, 0.52 mmoles) de hidruro de trifenilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario se obtuvo el producto deseado luego de 6 horas de reacción. El producto crudo mostró la formación de dos diastereoisómeros en una relación 95:1:3:1, según el ^{119}Sn -RMN de la mezcla de reacción. La purificación del crudo de reacción se efectuó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (92:8) como eluyente. Se obtuvieron 0.27 g (0.24 mmoles, 70%) de **36a-d** como una mezcla de cuatro diastereoisómeros. ^{119}Sn -RMN (CDCl₃): δ -121.66, -127.07, -135.76, -141.29.

METODO B

Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto 4.15.1 (Método B) y a partir de 0.10 g (0.12 mmoles) de diéster (*R,R*)-7 en 2 mL de THF anhidro, 0.046 mL (0.063 g, 0.18 mmoles) de hidruro de trifenilestaño y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario, luego de 1 hora de reacción se obtuvieron los productos **36a-d** como una mezcla de cuatro diastereoisómeros, como una mezcla de cuatro diastereoisómeros en una relación 67:24:5:4, analizados mediante espectroscopía de ^{119}Sn -RMN de la mezcla de reacción.

4.16. REACCIONES DE HIDROESTANNACIÓN DE DIÉSTERES α,β -INSATURADOS DE BINOL CON HIDRUROS TRIORGANOESTÁNNICOS

Esquema General



METODO A³⁸

En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se agregaron 1 mmol del diéster, 24 mL de tolueno seco, 1.2 mmoles de hidruro organoestánnico y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario. El equipo de reacción se colocó en un baño de agua y se somete a la acción de una punta sonicadora monitoreando por TLC.

METODO B³⁹

En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se agregaron 1 mmol del diéster, 24 mL de tolueno seco, 1.2 mmoles de hidruro organoestánnico y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se sometió a irradiación monitoreando el curso de la reacción por TLC y espectroscopia IR. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O como eluyente.

METODO C.1³⁶

En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se agregaron 1 mmol del diéster, 24 mL de tolueno seco, 1.2 mmoles de hidruro organoestánnico y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario. Se calentó a 75 °C. La reacción se monitoreó por TLC. El solvente se

³⁸ Modificación: Nakamura, E.; Imanishi, Y.; Machii, D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8178-8186.

³⁹ Gerbino, D. C.; Scoccia, J.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Organometallics*, **2012**, *31*, 662-671.

eliminó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O como eluyente.

METODO C.2³⁶

En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se agregaron 1 mmol del diéster, 24 mL de tolueno seco, 3 mmoles de hidruro organoestánnico y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario. Se calentó a 75 °C. La reacción se monitoreó por TLC. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O como eluyente.

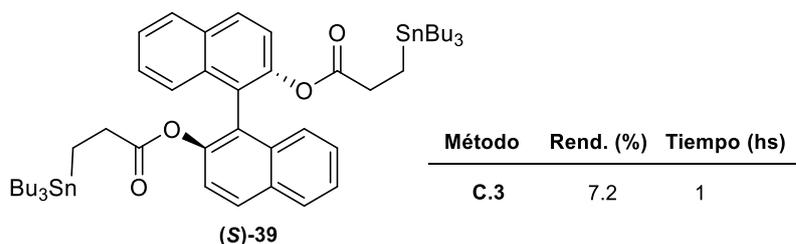
METODO C.3³⁶

En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se agregaron 1 mmol del diéster, 24 mL de tolueno seco, 2.4 mmoles de hidruro organoestánnico y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario. Se calentó a 75 °C. La reacción se monitoreó por TLC. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O ó AcOEt como eluyente.

METODO C.4³⁶

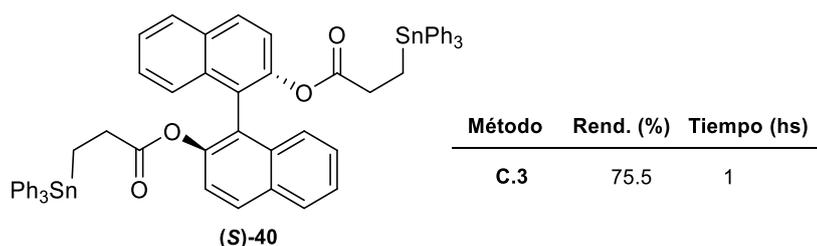
En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se agregaron 0.24 mmol del diéster en 5 mL de tolueno seco y ABIN como iniciador radicalario. La mezcla de reacción comenzó a calentarse a 75°C. Cuando se alcanzó la temperatura deseada se adicionaron lentamente en un lapso de 20 minutos a través de una bomba 0.57 mmoles de hidruro organoestánnico en 1 mL de tolueno seco. La reacción se monitoreó por TLC. El solvente se eliminó a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O como eluyente.

4.16.1. (S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(tributylestannil)propanoato] (S)-39



Se sintetizó siguiendo el procedimiento general indicado en **4.16**, Método C.3, por reacción de (S)-diacrilato de BINOL ((S)-18) y Bu₃SnH. El residuo crudo, con una relación de productos de mono:diadición de 69/31 respectivamente, se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel 60 como adsorbente y una mezcla hexano:acetato de etilo (98:2) como eluyente. Se obtuvo 0.070 g (0.072 mmoles, 7.2% de rendimiento) de (S)-39, como un óleo amarillo. $[\alpha]_D^{25}$ -11.33 (c = 0.45, CHCl₃). Se confirmó la estructura del producto (S)-39 por RMN. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 0.71-0.88 (30H, m, 6 x CH₂, 6 x CH₃), 0.86-1.00 (12H, m, 6 x CH₂), 1.11-1.31 (12H, m, 6 x CH₂), 1.40 (4H, t, ²J_(H, Sn) = 60.57, Hz, ³J_(H,H) = 8.71, 2 x CH₂), 2.46 (4H, t, ²J_(H, Sn) = 11.82, Hz, ³J_(H,H) = 8.71, 2 x CH₂), 7.03-7.12 (4H, m, Ar-H), 7.15-7.37 (6H, m, Ar-H), 7.77-7.99 (2H, m, Ar-H); ¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃) δ 2.72 (468.85), 8.83 (323.17), 13.80, 27.39 (56.33), 29.14 (19.48), 31.17 (16.45), 110.82, 117.76, 124.04, 124.20, 127.48, 128.41, 129.45, 131.43, 133.39, 151.74, 173.62 (64.18). ¹¹⁹Sn-RMN (CDCl₃): δ -7.39 ppm.

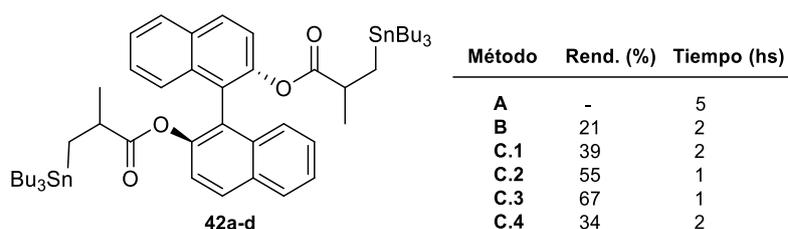
4.16.2. (S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(trifenylestannil)propanoato] (S)-40



Se sintetizó siguiendo el procedimiento general indicado en **4.16**, Método C.3, por reacción de (S)-diacrilato de BINOL ((S)-18) y Ph₃SnH. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel 60 como adsorbente y una mezcla hexano:acetato de etilo (90:10) como eluyente. Se obtuvo 0.83 g (0.75 mmoles, 75.5 % de rendimiento) del producto de diadición (S)-40 como un óleo color blanco $[\alpha]_D^{25}$ -11.09 (c=0.82, CHCl₃). Se confirmó la estructura del producto (S)-40 por RMN. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (4H, t, ²J_(H, Sn) = 61.83, Hz, ³J_(H,H) = 7.42 Hz, 2 x CH₂), 2.51 (4H, t,

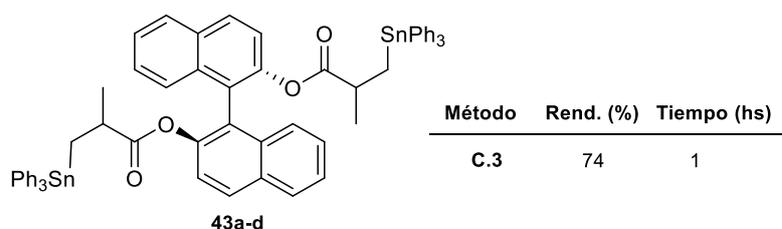
$^3J_{(H,H)} = 7.42$ Hz, 2 x CH₂), 7.23 (2H, d, $^3J_{(H,H)} = 8.9$ Hz, Ar-H), 7.36-7.45 (4H, m, Ar-H), 7.46-7.58 (22H, m, Ar-H), 7.62-7.65 (10H, m, Ar-H), 7.97-8.00 (4H, m, Ar-H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75.4 MHz, CDCl₃) δ 5.02 (390.15), 29.34 (18.4), 122.03, 123.44, 125.35, 125.72, 126.13, 126.74, 128.54, 128.85, 128.97, 129.06, 131.48, 133.36, 137.06 (35.35), 137.48, 138.28 (504.48), 146.81, 171.42 (64.88). $^{119}\text{Sn-RMN}$ (CDCl₃): δ -99.05 ppm.

4.16.3. (S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[2-metil-3-(tributilestannil)propanoato] (42a-b)



Se sintetizó siguiendo el procedimiento general indicado en 4.16, Método C.3, por reacción de (S)-dimetacrilato de BINOL ((S)-19) y Bu₃SnH. El espectro de $^{119}\text{Sn-RMN}$ del producto crudo mostró la formación de 4 diastereoisómeros 42a-d. $^{119}\text{Sn-RMN}$ (CDCl₃): δ -11.34, -11.40, -11.82, -11.86 ppm. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel 60 como adsorbente y hexano:Et₂O (97:3) como eluyente obteniendo la mezcla de 4 diastereoisómeros como un sólido blanco. Mediante re-cromatografía en alúmina neutra lograron separarse 2 de estos 4 diastereoisómeros utilizando hexano: Et₂O (96:4) con un 34% de rendimiento (0.34 g, 0.34 mmoles) de 42a-b, uno mayoritario del 61% y el otro con el 39% [e.d.: 22%]. $^{119}\text{Sn-RMN}$ (CDCl₃): δ -11.34, -11.82.

4.16.4. (S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[2-metil-3-(trifenilestannil)propanoato] (43a-d)

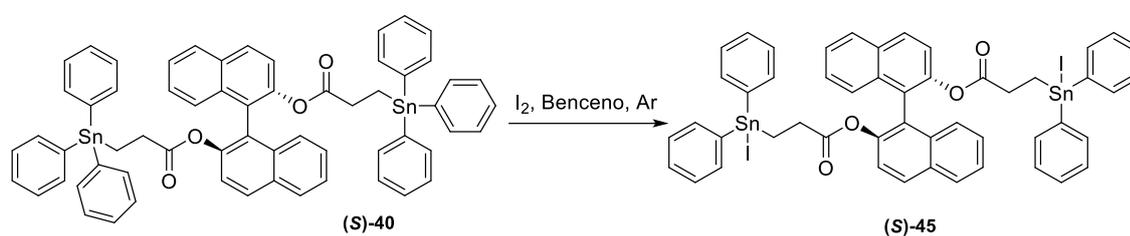


Se sintetizó siguiendo el procedimiento general indicado en 4.16, Método C.3, por reacción de (S)-dimetacrilato de BINOL ((S)-19) y Ph₃SnH. El residuo crudo se

purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (95:5) como eluyente. Se obtuvo 0.83 g (0.74 mmoles, 74 % de rendimiento) del producto de diadición **43a-d** como un sólido blanco. El espectro de ^{119}Sn -RMN del producto crudo mostró la formación de 4 diastereoisómeros en una relación 8:19:42:31. ^{119}Sn -RMN (CDCl_3): δ -103.24, -103.61, -103.74, -103.91.

4.17. IODACIÓN DE LOS ADUCTOS BISTRIFENILESTANNILADOS DERIVADOS DE DIACRILATO Y DIMETACRILATO DE (S)-BINOL⁴⁰

4.17.1. (S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(iododifenil)estannil]propanoato (S)-45

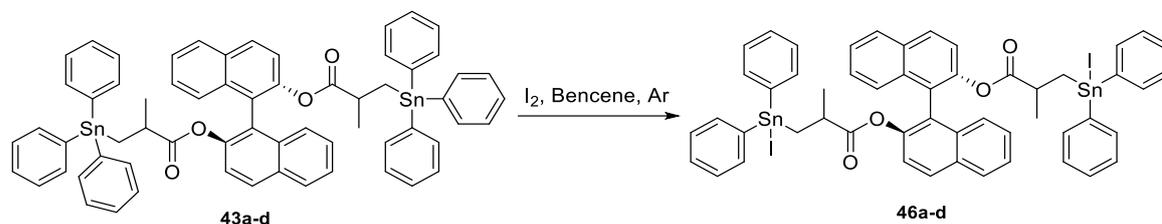


En un balón de dos bocas con refrigerante a reflujo y atmósfera de argón, en ausencia de luz protegido con papel aluminio, se colocaron 0.3 g (0.27 mmoles) del derivado estannilado (**S**)-40 en 4 mL de benceno seco. Desde ampolla se agregaron lentamente 0.14 g (0.55 mmoles) de yodo en 8 mL de benceno seco. El curso de la reacción se monitoreo mediante TLC, la que se completó luego de una hora. Se obtuvo el compuesto (**S**)-45 como un óleo amarillo con una conversión >99% y rendimiento cuantitativo. $[\alpha]_D^{25} +23.11$ ($c = 0.054$, CHCl_3). Se confirmó la estructura del producto (**S**)-45 por RMN. ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 1.29-1.51 (4H, m, 2 x CH_2), 2.07-2.41 (4H, m, 2 x CH_2), 6.77-7.06 (6H, m, Ar-H), 7.12, 7.43 (14H, m, Ar-H), 7.48-7.69 (8H, m, Ar-H), 7.77-7.82 (4H, m, Ar-H); ^{13}C -RMN (75.4 MHz, CDCl_3) δ 15.34 (459.88), 30.18 (64.19), 121.02, 122.74 (17.04), 125.83, 126.27, 127.19, 127.52, 128.24, 128.39, 128.63, 129.79, 129.97, 130.31, 131.64, 132.88, 136.44 (48.10), 137.41, 146.23, 177.45 (41.95); ^{119}Sn -RMN (CDCl_3): δ -82.21.

⁴⁰ Clive, D. L. J.; Wave, J. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 1192-1198.

4.17.2. (S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(iododifenilestannil)-2-metilpropanoato]

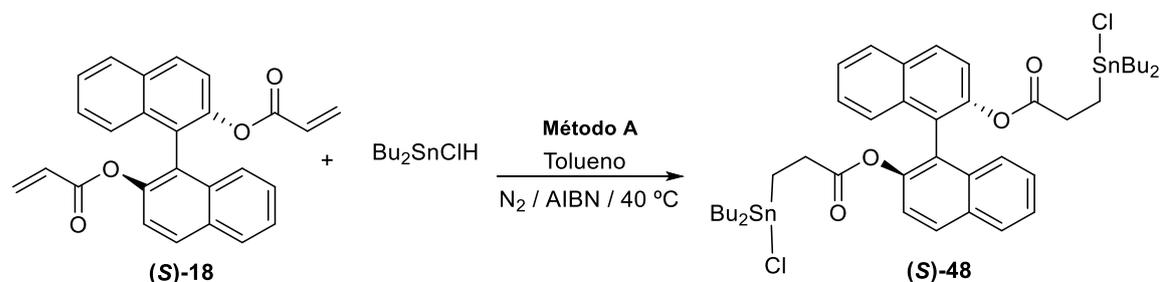
(46a-d)



Seguendo el mismo procedimiento detallado en 4.17.1, a partir de 0.6 g (0.53 mmoles) del derivado estannilado **43a-d** en 8.5 mL de benceno seco y 0.27 g (1.07 mmoles) de yodo en 17 mL de benceno seco se obtuvieron los derivados **46a-d** luego de una hora de reacción. El espectro de ^{119}Sn -RMN del producto crudo mostró la formación de cuatro diastereoisómeros en una relación 39:21:18:21. ^{119}Sn -RMN (CDCl_3): δ -91.80, -96.72, -97.19, -97.74. Se obtuvo la mezcla de diastereoisómeros **46a-d** como un óleo amarillo con una conversión de >99% y rendimiento cuantitativo.

4.18. REACCIONES DE ADICIÓN DE CLOROHIDRURO DE DI-*n*-BUTILESTAÑO A DIÉSTERES α,β -INSATURADOS

4.18.1. (S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(dibutilcloroestannil)propanoato] (S)-48

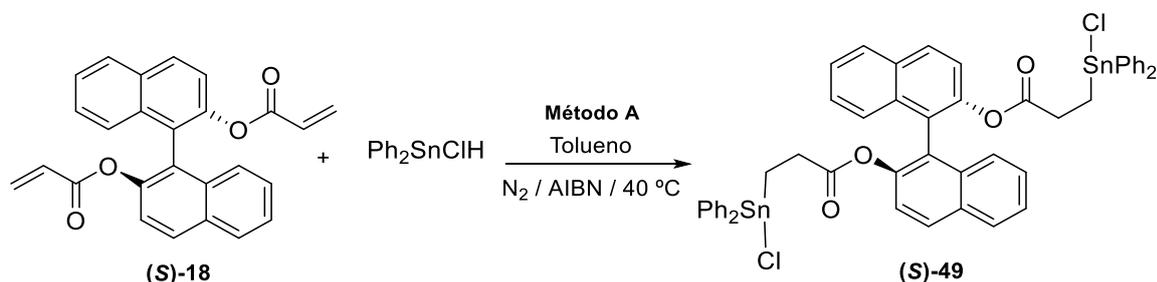
MÉTODO A^{39,41}

En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo y en atmósfera de nitrógeno se prepara *in situ*, como se indica en el punto 4.14.3.6, el clorohidruro de di-*n*-butilestaño. Se colocaron 0.12 mL (0.14 g, 0.61 mmoles) de dihidruro de di-*n*-butilestaño, 0.18 g (0.61 mmoles) de dicloruro de di-*n*-butilestaño y 3.4 mL de tolueno seco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y se constató por espectroscopía IR la formación del clorohidruro. Posteriormente, se adicionaron lentamente por medio de jeringa 0.20 g (0.51 mmoles) de diéster insaturado (S)-18 en 5.7 mL de tolueno seco junto con una cantidad catalítica de azo-bis-isobutironitrilo

⁴¹ Podestá, J. P.; Chopa, A. B.; *J. Organomet. Chem.* **1982**, 229, 223-228.

(ABIN) como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se calentó a 40°C. Se monitoreó por TLC y espectroscopia IR, finalizando luego de una hora. El solvente se removió a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como fase estacionaria eluyendo con una mezcla de solventes hexano:acetato de etilo (98:2). Se obtuvieron 0.26 g (0.28 mmoles, 55%) de **(S)-48** como un óleo amarillo. $[\alpha]_D^{25} +170.80$ ($c=0.020$, CHCl_3). Se confirmó la estructura del producto **(S)-48** por RMN. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl_3) δ 0.77 (4H, dd, $^3J_{(H,H)} = 7.3$ Hz, 2 CH_2), 0.83 (4H, dd, $^3J_{(H,H)} = 7.3$ Hz, 2 CH_2), 1.06-1.39 (20H, m, 4 x CH_3 , 4 x CH_2), 1.43-4.56 (8H, m, 4 x CH_2), 2.22-2.33 (4H, m, 2 x CH_2), 2.49-2.60 (4H, m, 2 x CH_2), 7.02-7.33 (6H, m, Ar-H), 7.43 (2H, dt, $^3J_{(H,H)} = 8.2$ Hz, $^4J_{(H,H)} = 1.8$ Hz, Ar-H), 7.89 (2H, d, $^3J_{(H,H)} = 8.2$ Hz, Ar-H), 7.43 (2H, d, $^3J_{(H,H)} = 8.2$ Hz, Ar-H); **¹³C-RMN** (75.4 MHz, CDCl_3) δ 11.59 (388.59), 13.81, 18.11 (646.98), 26.88 (85.15), 27.86 (41.06), 29.96 (27.20), 120.83, 123.06, 126.24, 126.46, 127.40, 128.39, 130.48, 131.92, 133.06, 146.34, 178.77 (24.45); **¹¹⁹Sn-RMN** (CDCl_3): δ 85.88 ppm.

4.18.2. **(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(clorodifenilestannil)propanoato] (S)-49**

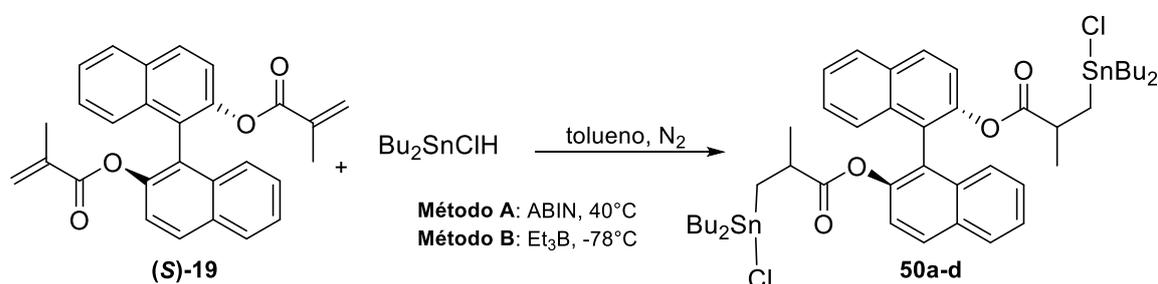


METODO A^{39,41}

Siguiendo el mismo procedimiento detallado en el punto 4.18.1 (Método A), a partir de 0.12 mL (0.17 g, 0.61 mmoles) de dihidruro de di-fenilestaño, 0.21 g (0.61 mmoles) de dicloruro de di-fenilestaño en 1 mL de tolueno seco, se prepara *in situ*, como se indica en el punto 4.14.3.7, el clorohidruro de difenilestaño. Luego de una hora de reacción, se constató por IR la formación del clorohidruro de difenilestaño. Posteriormente se adicionaron, gota a gota y por medio de jeringa, 0.20 g (0.51 mmoles) de diéster insaturado **(S)-18** en 5.7 mL de tolueno seco junto con una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se calentó a 40°C. El curso de la reacción se monitoreó por TLC y espectroscopia IR, finalizando luego de una hora. El solvente se removió a presión reducida. Se obtuvo el compuesto **(S)-49** como un óleo amarillo con rendimiento cuantitativo. $[\alpha]_D^{25} +36.32$ ($c=0.038$, CHCl_3). Se confirmó la

estructura del producto **(S)-49** por RMN. $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.26-1.30 (2H, m, CH_2), 1.30-1.40 (2H, m, CH_2), 2.16-2.28 (4H, m, 2 x CH_2), 6.83-7.07 (8H, m, Ar-H), 7.21-7.42 (20H, m, Ar-H), 7.82-7.89 (4H, m, Ar-H); $^{13}\text{C-RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3) δ 13.04 (513.05), 29.38 (32.82), 120.72, 122.57,, 125.30, 125.64, 126.38, 127.31, 128.22, 128.58, 129.10, 129.17, 129.65, 130.14, 130.49, 131.66, 132.723, 136.11 (45.31), 146.13, 179.36 (43.57); $^{119}\text{Sn-RMN}$ (CDCl_3): δ -52.55.

4.18.3. **(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(dibutilcloroestannil)-2-metilpropanoato] (50a-d)**



METODO A^{39,41}

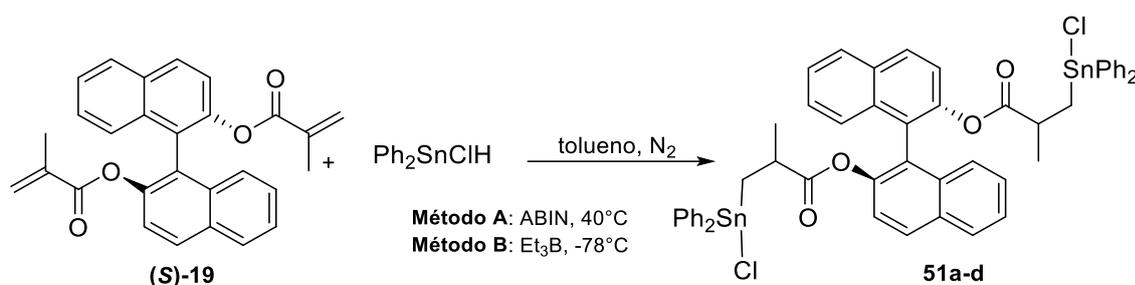
Siguiendo el mismo procedimiento detallado en el punto **4.18.1 (Método A)**, a partir de 0.11 mL (0.13 g, 0.56 mmoles) de dihidruro de di-*n*-butilestaño y 0.17 g (0.56 mmoles) de dicloruro de di-*n*-butilestaño en 3 mL de tolueno seco, se prepara *in situ*, como se indica en el punto **4.14.3.6**, el clorohidruro de di-*n*-butilestaño. Luego de 30 minutos se adicionaron lentamente y por medio de jeringa 0.20 g (0.47 mmoles) de diéster insaturado **(S)-19** en 5.3 mL de tolueno seco junto con una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se calentó a 40°C. El curso de la misma se monitoreó por TLC y espectroscopia IR, finalizando luego de una hora. El solvente se removió a presión reducida. El espectro de $^{119}\text{Sn-RMN}$ del producto crudo mostró la formación de cuatro diastereoisómeros en una relación 19:32:25:24. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como fase estacionaria eluyendo con una mezcla de hexano:acetato de etilo (90:10). Se obtuvieron 0.20 g (0.21 mmoles, 44%) de **50a-d** como un óleo amarillo.

METODO B³⁹

En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo y cierre de nitrógeno se preparó *in situ*, como se indica en el Punto **4.14.3.6**, el clorohidruro de di-*n*-butilestaño. Se colocaron 0.12 mL (0.14 g, 0.61 mmoles) de dihidruro de di-*n*-butilestaño, 0,18 g (0,61 mmoles) de dicloruro de di-*n*-butilestaño y 3.4 mL de tolueno

seco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y se constató por IR la formación del clorohidruro. Posteriormente, el balón de reacción se llevó a -78°C y se adicionaron, lentamente y por medio de jeringa, 0.21 g (0,51 mmoles) de diéster insaturado **(S)-19** en 5.7 mL de tolueno seco junto con una cantidad catalítica de trietilboro (0.10 mmoles, 0.0099 g, 0.011 mL) como iniciador radicalario. El curso de la reacción se monitoreó por TLC y espectroscopia IR, finalizando luego de ocho horas. El solvente se removió a presión reducida. El espectro de ^{119}Sn -RMN del producto crudo mostró la formación de cuatro diastereoisómeros en una relación 34:16:26:24. 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). Se obtuvieron 0.19 g (0.20 mmoles, 40%) de **50a-d** como un oleo amarillo.

4.18.4. **(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(clorodifenilestannil)-2-metilpropanoato]** **(51a-d)**

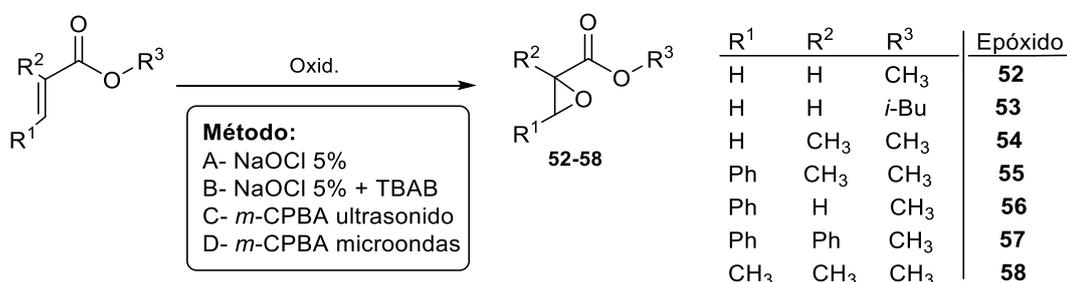


METODO A^{39,41}

Siguiendo el mismo procedimiento detallado en el punto **4.18.1 (Método A)** y a partir de 0.11 mL (0.16 g, 0.57 mmoles) de dihidruro de di-fenilestaño y 0.19 g (0.57 mmoles) de dicloruro de di-fenilestaño en 0.5 mL de tolueno seco, se prepara *in situ*, como se indica en el punto **4.14.3.7**, el clorohidruro de difenilestaño. Luego de una hora en agitación se adicionaron, lentamente y por medio de jeringa, 0.20 g (0.47 mmoles) de diéster insaturado **(S)-19** en 4.5 mL de tolueno seco junto con una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se calentó a 40°C . El curso de la misma se monitoreó por TLC y espectroscopia IR, finalizando luego de una hora. El solvente se removió a presión reducida. El espectro de ^{119}Sn -RMN del producto crudo mostró la formación de 4 diastereoisómeros en una relación 22:29:25:24. Se obtuvo la mezcla de diastereoisómeros **51a-d** como un óleo amarillo con rendimiento cuantitativo.

METODO B³⁹

Siguiendo el mismo procedimiento detallado en el punto **4.18.3 (Método B)** y a partir de 0.11 mL (0.16 g, 0.57 mmoles) de dihidruro de di-fenilestaño y 0,19 g (0,57 mmoles) de dicloruro de di-fenilestaño en 0.5 mL de tolueno seco, se prepara *in situ*, como se indica en el punto **4.14.3.7**, el clorohidruro de difenilestaño. Luego de una hora la mezcla de reacción se lleva -78°C. Se adicionaron, lentamente y por medio de jeringa, 0.20 g (0.47 mmoles) de diéster insaturado (**S**)-**19** en 4.5 mL de tolueno seco junto con una cantidad catalítica de trietilborano (0.094 mmoles, 0.0092 g, 0.010 mL) como iniciador radicalario. El curso de la reacción se monitoreó por TLC y espectroscopia IR, finalizando luego de diez horas. El solvente se removió a presión reducida. El espectro de ¹¹⁹Sn-RMN del producto crudo mostró la formación de 4 diastereoisómeros en una relación 22:29:17:31. Se obtuvieron 0.32 g (0.30 mmoles, 65%) de la mezcla de diastereoisómeros **51a-d** como un óleo amarillo.

4.19. METODOS DE EPOXIDACIÓN**Metodología General****METODO A⁴² (NaOCl 5%)**

En un balón de dos bocas equipado con refrigerante a reflujo se colocaron 1.1 mmoles de una solución de NaOCl al 5% y se lleva a 0°C. Luego se agregó, lentamente y con agitación vigorosa con jeringa, 1 mmol del éster. A los 30 min de permanecer a 0°C se colocó el balón en baño de agua a 20°C y se agita entre 3.5-5.5 horas según sustrato. Se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (5 x 5 ml). se juntaron los extractos orgánicos y se secaron con MgSO₄ anhidro. Se eliminó el solvente en evaporador rotatorio.

⁴² Yua, J.; Lia, M.; Yanga, J.; Gub, Z-W; Caoa, W.; Fenga, X. *Chin. J. Polym. Sci.*, **2002**, *20*, 177-180.

METODO B ⁴³ (NaOCl 5% + TBAB)

En un balón de dos bocas equipado con refrigerante se colocaron 2 mmoles de una solución de NaOCl al 5% junto con 0.009 mmoles de bromuro de tetrabutil amonio (TBAB), 2 mL de CH₂Cl₂, llevándose la mezcla a 0°C. Luego se agregaron, lentamente y con jeringa, 1 mmol del éster. Luego de 30 min a 0°C se colocó el balón en baño de agua a 20°C y se agitó por 3 horas y media. Finalizado este tiempo, se adicionaron 2 mL de agua destilada y se realizaron extracciones con CH₂Cl₂ (5 x 10 mL). Se juntaron los extractos orgánicos y se secaron con MgSO₄ anhidro. Se eliminó el solvente en evaporador rotatorio.

METODO C⁴⁴ (*m*-CPBA, ultrasonido)

En un balón de dos bocas se colocaron 2 mmoles de *m*-CPBA (previamente lavado con buffer fosfato 0.2 M y pH 7.5) y se disolvieron en 1 mL de CH₂Cl₂. Luego se colocó 1 mmol del éster en 2 mL de CH₂Cl₂. Se colocó el balón en baño de ultrasonido, monitoreándose la reacción mediante TLC. Finalizada la misma se pasó el crudo obtenido a través de celite. Se realizaron extracciones de la fase orgánica con NaHSO₃ 10% (2 x 8mL), solución saturada de NaHCO₃ (2 x 8mL) y de la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 8mL). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron con MgSO₄ anhidro, eliminándose el solvente bajo presión reducida.

METODO D (*m*-CPBA, MW)⁴⁵

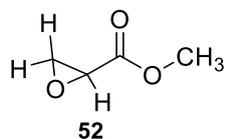
En un tubo de microondas se colocaron 2 mmoles de *m*-CPBA (previamente lavado con buffer fosfato 0.2 M y pH 7.5), se disolvieron en 3 mL de CH₂Cl₂ junto con 1 mmol del éster. Se fijaron los parámetros en el equipo de microondas en 85°C por 10, 15 o 20 min según el sustrato. Finalizado el tiempo de reacción se pasó el crudo por embudo con celite. Luego se realizaron extracciones de la fase orgánica con NaHSO₃ 10% (2 x 8mL), solución saturada de NaHCO₃ (2 x 8mL) y de la fase acuosa con CH₂Cl₂ (3 x 8mL). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron con MgSO₄ anhidro, eliminándose el solvente a presión reducida.

⁴³ Lygo, B.; To, D. C. M. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1343-1346.

⁴⁴ Moyna, G.; Williams, H.; Scott, A. I. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 2235-2239.

⁴⁵ Benfatti, F.; Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Perciaccante, R.; Tolomelli, A. *Synlett*, **2005**, *14*, 2204-2208.

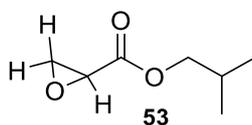
4.19.1. Oxirano-2-carboxilato de metilo (52)



Método	Rend.%	Tiempo
A	32	3.5 hs
B	3.5	3.5 hs
C	-	7 hs
D	72	20 min

Óleo amarillo, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.82 (1H, dd, $^3J_{(H,H)} = 7.8$ Hz, $^2J_{(H,H)} = 4.6$ Hz, CH), 3.21-3.46 (1H, m, CH), 3.53-3.93 (4H, m, CH y CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ 51.95, 46.77, 45.81, 169.41.

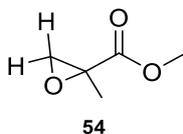
4.19.2. Oxirano-2-carboxilato de isobutilo (53)



Método	Rend.%	Tiempo
A	12	3.5 hs
B	29	3.5 hs
C	40	7 hs
D	80	10 min

Óleo amarillo, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.85 (6H, d, $^3J_{(H,H)} = 6.47$ Hz, 2 x CH_3), 1.74-2 (1H, m, CH), 2.86 (1H, dd, $^3J_{(H,H)} = 8.4$ Hz, $^2J_{(H,H)} = 3.9$ Hz, 3.35), (1H, $^3J_{(H,H)} = 9.1$ Hz, $^2J_{(H,H)} = 3.9$ Hz, CH), 3.82-3.93 (3H, m, CH y CH_2); $^{13}\text{C-RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ 18.81, 27.54, 46.08, 47.15, 71.34, 169.15.

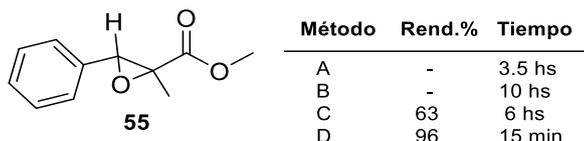
4.19.3. 2-metiloxirano-2-carboxilato de metilo (54)



Método	Rend.%	Tiempo
A	-	3.5 hs
B	-	10 hs
C	57	12 hs
D	50	20 min

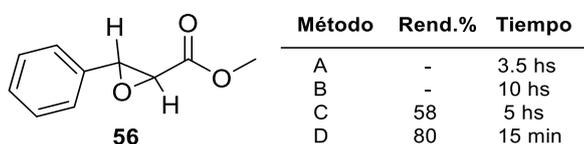
Óleo amarillo, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.51 (3H, s, CH_3), 2.70 (1H, d, $^2J_{(H,H)} = 4.4$ Hz, CH), 3.04 (1H, d, $^2J_{(H,H)} = 4.4$ Hz, CH), 3.69 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ 17.42, 53.72, 53.00, 52.60, 171.19.

4.19.4. 2-metil-3-feniloxirano-2-carboxilato de metilo (55)



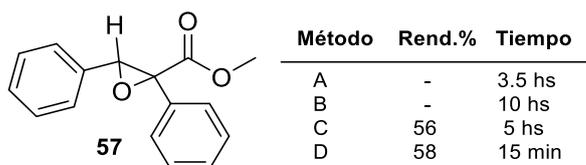
Óleo amarillo, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.15 (3H, s, CH_3), 3.64 (1H, s, CH), 4.18 (3H, s, CH_3), 6.97-7.87 (5H, m, H-Ar); $^{13}\text{C-RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ 12.66, 52.70, 59.87, 62.49, 126.81, 128.36, 133.84, 171.26.

4.19.5. 3-feniloxirano-2-carboxilato de metilo (56)



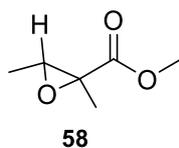
Óleo amarillo, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.35 (1H, d, $^3J_{(H,H)} = 5.7$ Hz, CH), 3.61 (3H, s, CH_3), 3.94 (1H, d, $^3J_{(H,H)} = 5.7$ Hz, CH), 7.12-7.27 (5H, H-Ar, m); $^{13}\text{C-RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ 52.45, 56.63, 57.96, 125.82, 128.63, 128.96, 130.31, 168.71.

4.19.6. 2,3-difeniloxirano-2-carboxilato de metilo (57)



Óleo amarillo, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 3.74 (3H, s, CH_3), 4.52 (1H, s, CH), 6.81-8.12 (10, m, H-Ar); $^{13}\text{C-RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ 12.78, 52.68, 59.83, 62.36, 126.67, 128.33, 129.73, 130.34, 133.79, 134.46, 135.09, 171.25.

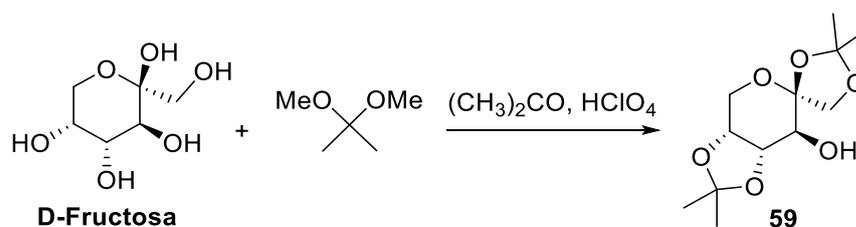
4.19.7. 2,3-dimetiloxirano-2-carboxilato de metilo (58)



Método	Rend.%	Tiempo
A	51	5.5 hs
B	56	4.5 hs
C	53	18 hs
D	55	20 min

Óleo amarillo, $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.26 (3H, s, CH_3), 1.38-1.54 (3H, m, CH_3), 3.23 (1H, c, $^3J_{(H,H)} = 5.3$ Hz, CH), 3.67 (3H, s, CH_3); $^{13}\text{C-RMN}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ 13.22, 13.38, 52.67, 57.44, 58.09, 172.38.

4.20. SÍNTESIS DE CATALIZADORES DE SHI

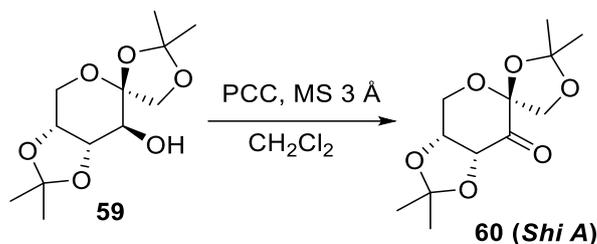
4.20.1. 1,2:4,5-di-O-isopropilideno- β -D-fructopiranososa (59)⁴⁶

En un balón de una boca equipado con agitador magnético se colocaron 9.0 g (0.049 moles) de D-fructosa y 3.1 g (3.7 mL, 0.027 moles) de 2,2-dimetoxipropano en 175 mL de acetona. El balón se colocó en un baño de hielo durante 15-20 minutos. Luego se agregaron de una sola vez 3.6 g (2.15 mL, 0.036 moles) de ácido perclórico, pasando la mezcla de reacción de opalescente a traslúcida. La suspensión resultante se agitó por 6 horas a 0°C . Finalizado este tiempo, se neutralizó por agregado de 2.4 mL de una solución saturada de NH_4^+OH . El solvente se removió con evaporador rotatorio a 25°C . El crudo resultante se disolvió en 100 mL de CH_2Cl_2 y se realizaron extracciones con solución saturada de NaCl (2 x 25 mL). Las fases orgánicas se juntaron y se secaron con MgSO_4 anhidro. Se filtró y se llevó a evaporador rotatorio a 25°C hasta alcanzar un volumen de 20 mL. Posteriormente se agregó hexano en ebullición (50 mL). El balón se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente. Luego se llevó a una temperatura de -25°C por 4 horas, donde comenzó a cristalizar un sólido. La solución se filtró y se lavó cuidadosamente con 10 mL de hexano a -25°C . Se obtuvieron 3.68 g (0.014 moles) del producto **59** como un sólido blanco. P.F.: $117\text{-}118^\circ\text{C}$, lit.⁴⁶ P.F.: 118.5-

⁴⁶ Tu, Y.; Frohn, M.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *Organic Syntheses*, **2003**, 80, 1-8.

119.5°C. Se confirmó la estructura del producto **59** por RMN. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (3H, s, CH₃), 1.45 (3H, s, CH₃), 1.53 (3H, s, CH₃), 1.55 (3H, s, CH₃), 1.99-2.14 (1H, m, OH), 3.68 (1H, ³J_(H,H)= 8.0 Hz, 6.8 Hz, ³J_(H,H)= 1.0, CH₂), 3.91-4.08 (2H, m, CH₂), 4.08-4.28 (4H, m, 2CH y CH₂).

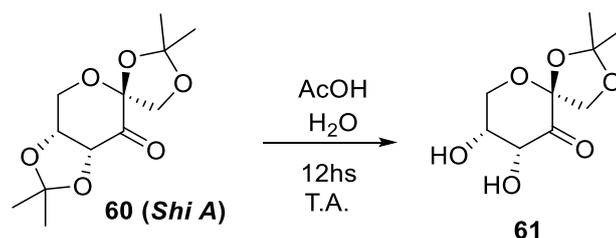
4.20.2. 1,2:4,5-Di-O-isopropiliden-β-D-eritro-2,3-hexodiulo-2,6-piranososa (**60**)⁴⁶



En un balón de dos bocas equipado con refrigerante, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se colocaron 3.0 g (0.012 moles) del alcohol **59** y 4.5 g de molecular sieves 3 Å (previamente secados y activados) en 39 mL de CH₂Cl₂ seco. Posteriormente se agregaron 6.47 g (0.03 moles) de clorocromato de piridinio (PCC), en porciones, en un tiempo de 10 minutos y la mezcla resultante se agitó por un periodo de 15 horas a temperatura ambiente. Finalizado este tiempo, se agregaron lentamente y con agitación vigorosa mediante ampolla igualadora, 60 mL de éter etílico. La mezcla se filtró con vacío mediante un embudo con placa sinterizada y 35 g de celite. El sólido que quedó en el balón se transfirió con 3 porciones de 15 mL de éter etílico. El filtrado resultante, turbio y de color marrón, se concentró con rotaevaporador dando un sólido color marrón. Se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash. El producto deseado eluyó con una mezcla hexano:éter 80:20. Se obtuvieron 2.83 g (0.011 moles, 92%) del compuesto **60** como un sólido blanco. P.F.: 100-102°C, lit.⁴⁶ P.F.: 101-103°C. Se confirmó la estructura del producto **60** por RMN.⁴⁷ ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.33 (6H, s, 2 x CH₃), 1.39 (3H, s, CH₃), 1.48 (3H, s, CH₃), 3.93 (1H, d, ²J_(H,H)= 9.5, CH₂), 4.05 (1H, dt, ²J_(H,H)= 13.5 Hz, ³J_(H,H)= 0.8 Hz, CH₂), 4.32 (1H, dd, ²J_(H,H)= 13.5 Hz, ³J_(H,H)= 2.2 Hz, CH₂), 4.48 (1H, ddd, ³J_(H,H)= 5.6 Hz, ³J_(H,H)= 2.2 Hz, ³J_(H,H)= 1.0 Hz, CH₂), 5.54 (1H, d, ²J_(H,H)= 9.5 Hz, CH), 4.66 (1H, d, ³J_(H,H)= 5.6 Hz, CH).

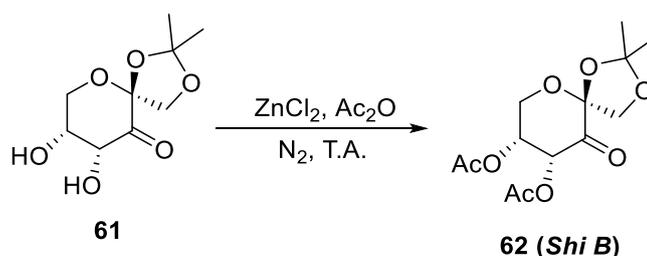
⁴⁷ Lichtenthaler, F. W.; Doleschal, W.; Hahn, S. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2454-2464.

4.20.3. 1,2-O-Isopropilinden-β-eritro-2,3-hexodiulopiranososa (**61**)⁴⁸



En un balón de dos bocas equipado con refrigerante y agitador magnético se colocaron 2.0 g (7.74 mmoles) de la cetona **60**, 16 mL de ácido acético y 4 mL de agua destilada. La mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. Finalizado este tiempo, el solvente se removió con evaporador rotatorio a 30°C. El residuo obtenido se disolvió en 10 mL de CH₂Cl₂, se secó con MgSO₄, se filtró, eliminándose el solvente a presión reducida. Se obtuvo el compuesto **61** como un sólido blanco con rendimiento cuantitativo. P.F.: 106-107°C, lit⁴⁹. P.F.: 107-110°C. Se confirmó la estructura del producto **61** por RMN.^{47,49} **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 1.32 (3H, s, CH₃), 1.47 (3H, s, CH₃), 2.02 (2H, s, 2 x OH), 3.67-4.01 (2H, m, CH₂), 4.24 (1H, dd, ²J_(H,H)= 12.8 Hz, ³J_(H,H)= 1.1 Hz, CH₂), 4.30-4.36 (1H, m, CH), 4.60 (1H, ³J_(H,H)= 9.6 Hz, CH₂), 4.67 (1H, ³J_(H,H)= 3.9 Hz, CH).

4.20.4. 4,5-Di-O-acetil-1,2-O-isopropilinden-D-eritro-hexos-2,3-diulo-2,6-piranososa (**62**)⁴⁸



En un balón de dos bocas equipado con refrigerante, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron 2.0 g (7.74 mmoles) de la cetona **61** y 3.16 g (2.93 mL, 30.96 mmoles) de anhídrido acético. Sobre la mezcla de reacción se agregaron 0.026 g (0.19 mmoles) de ZnCl₂. Se dejó en agitación a temperatura ambiente por 3 horas. Finalizada la reacción, el crudo se diluyó en 4 mL de AcOEt y se pasó por un embudo con placa sinterizada con 3 g de sílica gel, lavando con 20 mL de AcOEt. Los

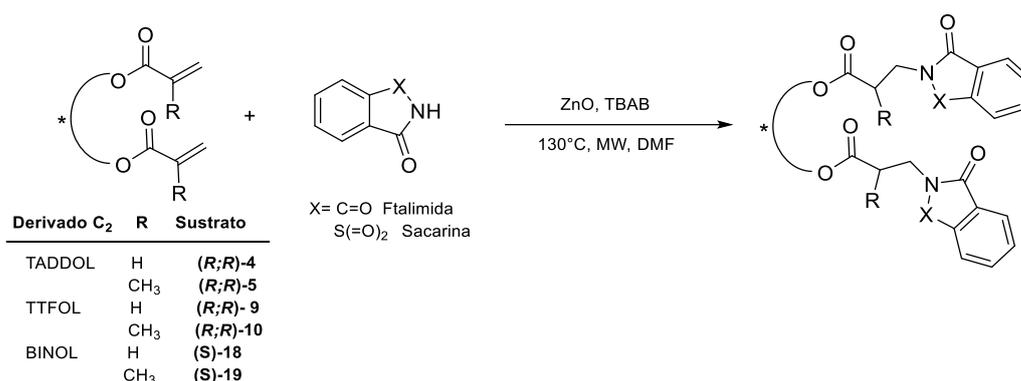
⁴⁸ Nieto, N.; Molas, P.; Benet-Buchholz, J.; Vidal-Ferran, A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10143-10146.

⁴⁹ Wu, X.-Y.; She, X.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792-8793.

extractos orgánicos se combinaron y el solvente fue eliminado a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante cromatografía en columna con sílica flash utilizando una mezcla hexano:AcOEt (95:5). El óleo obtenido después de evaporar el solvente se utilizó como catalizador de las reacciones de epoxidación sin ninguna purificación adicional 1.25 g (0.42 mmoles, 54%). Se confirmó la estructura del producto **62** por RMN.⁴⁹ ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (3H, s, CH₃), 1.48 (3H, s, CH₃), 2.19 (6H, s, 2 x CH₃), 3.96 (1H, d, ³J_(H,H)= 9.2 Hz, CH₂), 4.38 (1H, dd, ²J_(H,H)= 18.7 Hz, ³J_(H,H)= 4.4 Hz, CH₂), 4.57 (1H, d, ³J_(H,H)= 9.2 Hz, CH₂), 4.76 (1H, dd, ²J_(H,H)= 18.7, ³J_(H,H)= 1.9, CH₂), 6.65-6.69 (2H, m, 2 x CH).

4.21. ADICIÓN AZA-MICHAEL DE FTALIMIDA Y SACARINA A DIESTERES INSATURADOS DERIVADOS DE BINOL, TADDOL Y TTFOL ENANTIOMERICAMENTE PUROS

Esquema General de Reacción

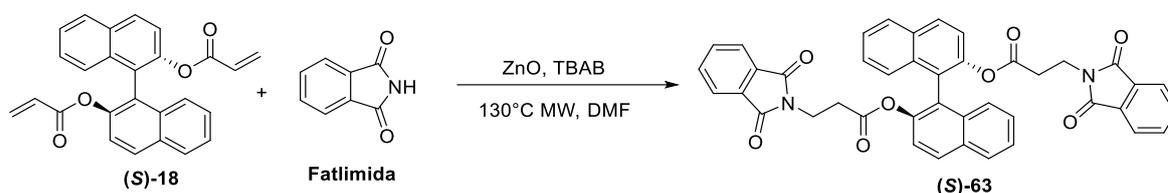


METODOLOGIA GENERAL⁵⁰

En un tubo de microondas se coloca 0.25 mmoles de diéster, 0.76 mmoles de sacarina o ftalimida, 55% de ZnO (0.14 mmol) y 0.25 mmoles de TBAB, el tubo es purgado con ciclos de vacío-nitrógeno y luego se agrega 1 mL de DMF seco para solubilizar. El tubo es colocado rápidamente en el microondas a 130°C en intervalos de 10 min, siguiendo el curso de la reacción mediante TLC. Finalizado el tiempo de reacción se realizan extracciones con acetato de etilo (3 x 10 ml) y con agua destilada (3 x 10 ml). Se juntan los extractos orgánicos, se secan con MgSO₄ anhidro y se elimina el solvente en evaporador rotatorio.

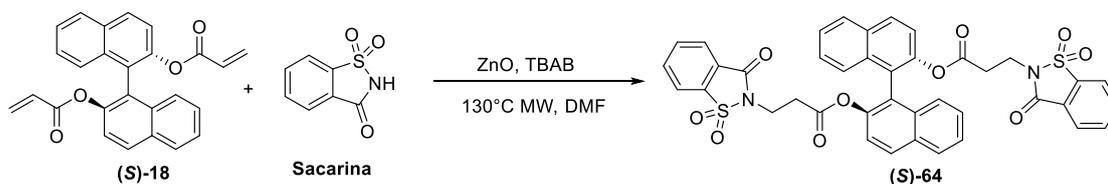
⁵⁰ (a) Zare, A.; Hasaninejad, A.; Khalafi-Nezhad, A.; Moosavi Zare, A. R. Parhami, A.; Nejabat, G. R. *ARKIVOC*, **2007**, (i) 58-69; (b) Imanzadeh, G.; Ahmadi, F.; Zamanloo, M.; Mansoori, Y. *Molecules*, **2010**, *15*, 7353-7362.

4.21.1. 1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis(3-(1,3-dioxisoindolin-2-il)propanoato ((S)-63)



Seguendo el mismo procedimiento detallado en el punto **4.21** se obtuvo el compuesto **(S)-63** como un sólido blanco luego de ser purificado mediante cromatografía en columna, utilizando sílica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla de hexano:AcOEt de (60:40) como eluyente con un 55% de rendimiento (0.094 g, 0.14 mmoles) luego de 20 min de reacción. P.F.: 77-80°C. $[\alpha]_D^{25} = -25.23$ (c= 0.22, CHCl₃). ESI-HRMS calcd. $[M + Na]^+$ 711.1737; encontrado. 711.1738, análisis calculado para C₄₂H₂₈N₂O₈: C, 73.25; H, 4.10, encontrado: C, 73.26; H, 4.11. Se confirmó la estructura del producto **(S)-63** por RMN. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 2.29-2.50 (4H, m, 2 x CH₂), 3.53-3.70 (4H, m, 2 x CH₂), 7.02-7.20 (4H, m, Ar-H), 7.28-7.41 (4H, m, Ar-H), 7.60 (4H, dd, $^3J_{(H,H)} = 5.5$ Hz, $^4J_{(H,H)} = 3.1$ Hz, Ar-H), 7.71 (4H, dd, $^3J_{(H,H)} = 5.4$ Hz, $^4J_{(H,H)} = 3.1$ Hz, Ar-H), 7.82 (2H, d, $^3J_{(H,H)} = 8.2$ Hz, Ar-H), 7.89 (2H, $^3J_{(H,H)} = 8.9$, Ar-H); **¹³C-RMN** (75.4 MHz, CDCl₃) δ 32.55, 33.23, 121.70, 123.70, 125.75, 126.07, 126.71, 128.05, 129.67, 131.55, 132.00, 133.14, 133.90, 146.48, 167.70, 169.09.

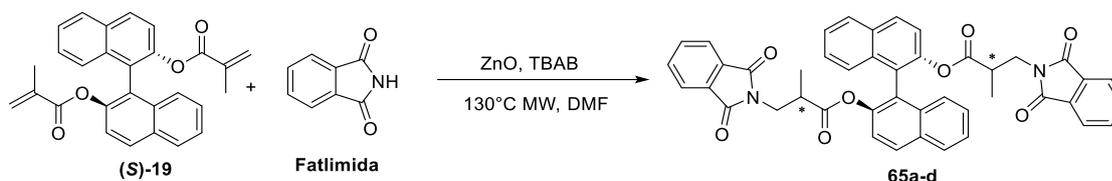
4.21.2. 1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis(3-(1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)propanoato ((S)-64)



Seguendo el mismo procedimiento detallado en el punto **4.21** se obtuvo el compuesto **(S)-64** como un sólido amarillo luego de ser purificado mediante cromatografía en columna, utilizando sílica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla de hexano:AcOEt de (60:40) como eluyente con un 34% de rendimiento (0.064 g, 0.085 mmoles) luego de 60 min de reacción. P.F.: 68-70°C. $[\alpha]_D^{25} = -13.6$ (c=0.85, CHCl₃). ESI-HRMS calcd. $[M + Na]^+$ 783.1077; encontrado. 783.1079, análisis calculado para C₄₀H₂₈N₂O₁₀S₂: C, 63.15; H, 3.71, encontrado: C, 63.17; H, 3.73. Se confirmó la estructura del producto **(S)-64** por RMN. **¹H-RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 2.50-2.67 (4H, m,

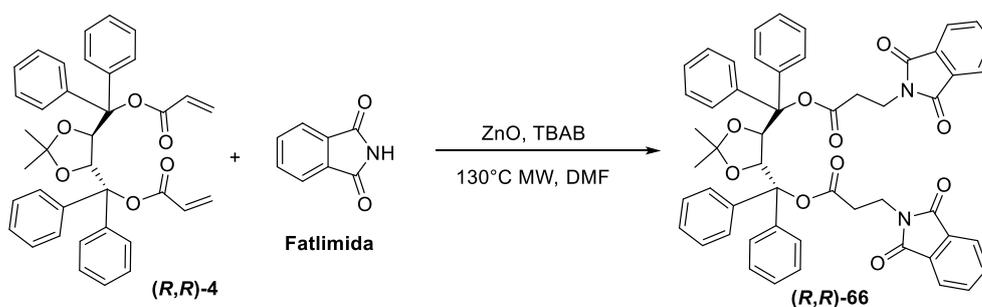
2 x CH₂), 3.48-3.83 (4H, m, 2 x CH₂), 7.07-7.26 (6H, m, Ar-H), 7.33-7.51 (4H, m, Ar-H), 7.69-7.90 (6H, m, Ar-H), 7.91-8.07 (4H, m, Ar-H); ¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ 32.87, 34.25, 121.04, 121.92, 123.36, 125.36, 125.58, 126.01, 126.18, 126.99, 127.35, 128.29, 129.94, 131.05, 131.78, 133.30, 134.41, 134.87, 135.41, 137.81, 139.64, 146.61, 158.61, 160.81.

4.21.3. (S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)-2-metilpropanoato (65a-d)



Si siguiendo el mismo procedimiento detallado en el punto 4.21 se obtuvo la mezcla de diastereoisómeros **65a-d** como un sólido blanco luego de ser purificado mediante cromatografía en columna, utilizando sílica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla de hexano:AcOEt de (70:30) como eluyente con un 14% de rendimiento (0.025 g, 0.035 mmoles) luego de 60 min de reacción.

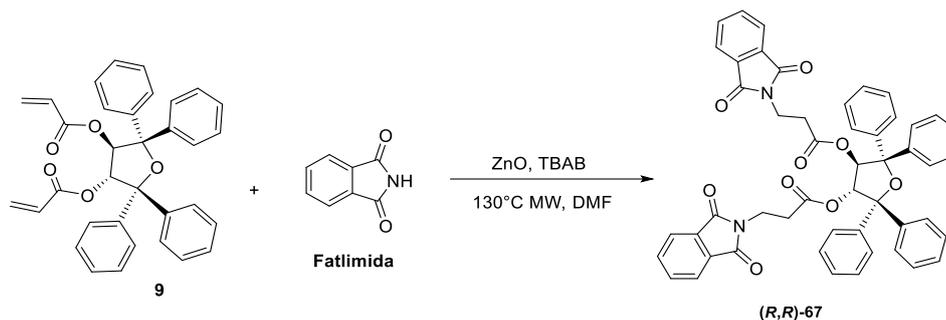
4.21.4. (4R,5R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diilbis(difenilmetileno)-bis(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoato (66)



Si siguiendo el mismo procedimiento detallado en el punto 4.21 se obtuvo el compuesto **(R,R)-66** como un sólido blanco luego de ser purificado mediante cromatografía en columna, utilizando sílica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla de hexano:AcOEt de (60:40) como eluyente con un 52% de rendimiento (0.11 g, 0.13 mmoles) luego de 60 min de reacción. P.F.: 92-94°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -19.37$ (c=1.44, CHCl₃). ESI-HRMS calcd. $[M + Na]^+$ 891.2888; encontrado. 891.2885, análisis calculado para C₅₅H₄₄N₂O₁₀: C, 73.26; H, 5.10, encontrado: C, 73.27; H, 5.13. Se confirmó la estructura del producto **(R,R)-66** por RMN.¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (6H, s, 2 x CH₃),

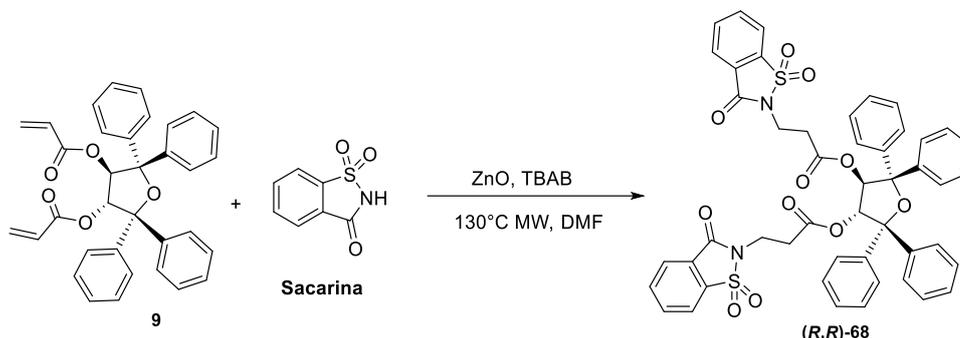
2.63-2.88 (4H, m, 2 x CH₂), 3.66-3.90 (4H, m, 2 x CH₂), 4.95 (2H, s, 2 x CH), 7.01-7.15 (6H, m, Ar-H), 7.17-7.34 (12H, m, Ar-H), 7.36-7.45 (3H, m, Ar-H), 7.55-7.61 (7H, m, Ar-H); ¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ 27.02, 33.49, 34.09, 78.97, 87.29, 108.25, 123.11, 127.04, 127.27, 127.43, 127.83, 129.09, 129.23, 132.12, 133.76, 138.65, 142.26, 167.86, 168.54.

4.21.5. (3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-bis(3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoato) ((*R,R*)-67)



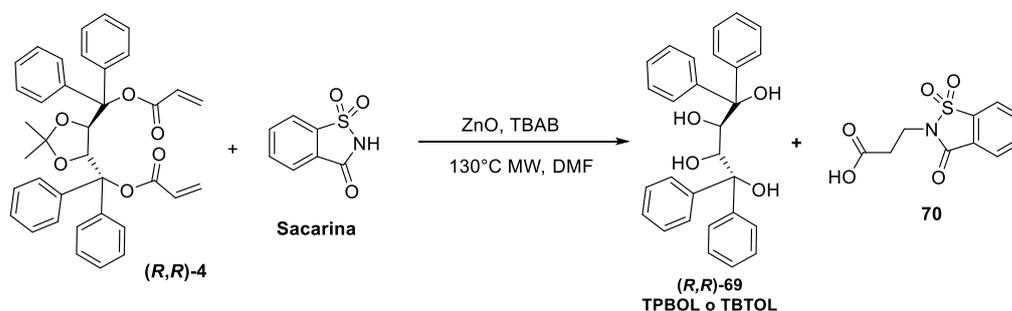
Seguendo el mismo procedimiento detallado en el punto 4.21 se obtuvo el compuesto (*R,R*)-67 como un sólido amarillo luego de ser purificado mediante cromatografía en columna, utilizando sílica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla de hexano:AcOEt de (70:30) como eluyente, con un 67% de rendimiento (0.13 g, 0.17 mmoles) luego de 40 minutos de reacción. P.F.: 177-180°C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -60.91$ (c = 0.50, CHCl₃). ESI-HRMS calc. $[M + \text{Na}]^+$ 833.2469; encontrado. 833.2475, análisis calculado para C₅₀H₃₈N₂O₉: C, 74.06; H, 4.72, encontrado: C, 74.00; H, 4.69. Se confirmó la estructura del producto (*R,R*)-67 por RMN.¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2.06 (4H, t, ³J_(H,H) = 7.64, 2 x CH₂), 3.29-3.42 (4H, m, 2 x CH₂), 6.34 (2H, s, 2 x CH), 6.96-7.16 (8H, m, Ar-H), 7.17-7.27 (8H, m, Ar-H), 7.54-7.67 (8H, m, Ar-H), 7.74 (4H, dd, ³J_(H,H) = 5.5 Hz, ⁴J_(H,H) = 3.1 Hz, Ar-H); ¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ 32.58, 32.92, 79.31, 90.45, 123.43, 126.48, 127.05, 127.11, 127.36, 127.43, 128.22, 128.97, 131.04, 132.14, 134.09, 142.61, 144.44, 167.80, 169.23.

4.21.6. (3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-bis(3-(1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3*H*)-il)propanoato) (68)



Siguiendo el mismo procedimiento detallado en el punto **4.21** se obtuvo el compuesto **(*R,R*)-68** como un sólido blanco luego de ser purificado mediante cromatografía en columna, utilizando sílica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla de hexano:AcOEt de (50:50) como eluyente, con un 35% de rendimiento (0.077 g, 0.087 mmoles) luego de 70 minutos de reacción. P.F.: 100-103°C. $[\alpha]_D^{25} = -42.47$ ($c=0.44$, CHCl_3). ESI-HRMS calc. $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 905.1809; encontrado. 905.1808, análisis calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}_2$: C, 65.30; H, 4.34, encontrado: C, 65.32; H, 4.36. Se confirmó la estructura del producto **(*R,R*)-68** por RMN. **$^1\text{H-RMN}$** (300 MHz, CDCl_3): δ 2.11-2.33 (4H, m, 2 x CH_2), 3.33 (4H, t, $^3J_{(\text{H,H})} = 7.6$ Hz, 2 x CH_2), 6.41 (2H, s, 2 x CH), 6.92-7.40 (16H, m, Ar-H), 7.61 (2H, d, $^3J_{(\text{H,H})} = 7.7$ Hz, Ar-H), 7.70-7.83 (8H, m, Ar-H), 7.94-7.97 (2H, m, Ar-H); **$^{13}\text{C-RMN}$** (75.4 MHz, CDCl_3): δ 32.75, 33.70, 90.78, 121.09, 125.34, 126.47, 127.04, 127.20, 127.35, 127.57, 127.87, 128.32, 134.45, 134.92, 137.85, 142.54, 144.32, 158.53, 168.53.

4.21.7. (2*R*,3*R*)-1,1,4,4-tetrafenilbutano-1,2,3,4-tetraol (TPBOL ó TBTOL, (*R,R*)-69)



Siguiendo el mismo procedimiento detallado en el punto **4.21** se obtuvo el compuesto **(*R,R*)-69** luego de ser purificado mediante cromatografía en columna, utilizando sílica gel 60 como fase estacionaria y una mezcla de hexano:AcOEt de (80:20) como eluyente, con un 51% de rendimiento (0.054 g, 0.13 mmoles) luego de 90

minutos de reacción. P.F.: 152-154°C, lit.⁵¹ P.F.:150-151°C, $[\alpha]_D^{25} = +132.47$ (c=0.94, CHCl₃). Por cromatografía se separó también el compuesto **70** {ácido 3-[1,1-dioxido-3-oxobenzodisotiazol-2(3H)-il]propanoico} como un sólido amarillo que eluyó con la misma mezcla de solventes en una relación de 50:50 y un 92% de rendimiento (0.058 g, 0.23 mmoles), P.F.: 150-153°C, lit.⁵² P.F.:155-156°C.

Se confirmó la estructura del producto **(R,R)-69** por RMN. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0.75 (2H, s, 2 x OH), 1.18 (2H, s, 2 x OH), 4.25 (s, 2H, 2 x CH), 6.66-7.09 (10H, m, Ar-H), 7.16-7.32 (6H, m, Ar-H), 7.45-7.57 (4H, m, Ar-H); ¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ 78.95, 84.81, 126.47, 127.04, 127.42, 127.69, 127.75, 128.33, 142.08.

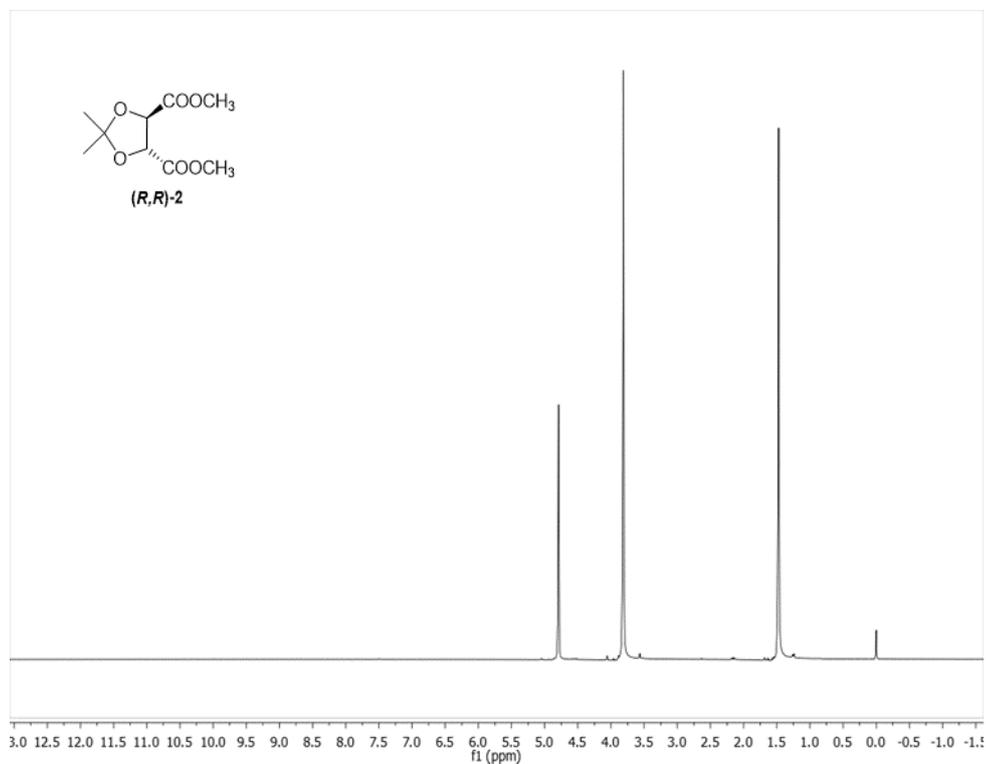
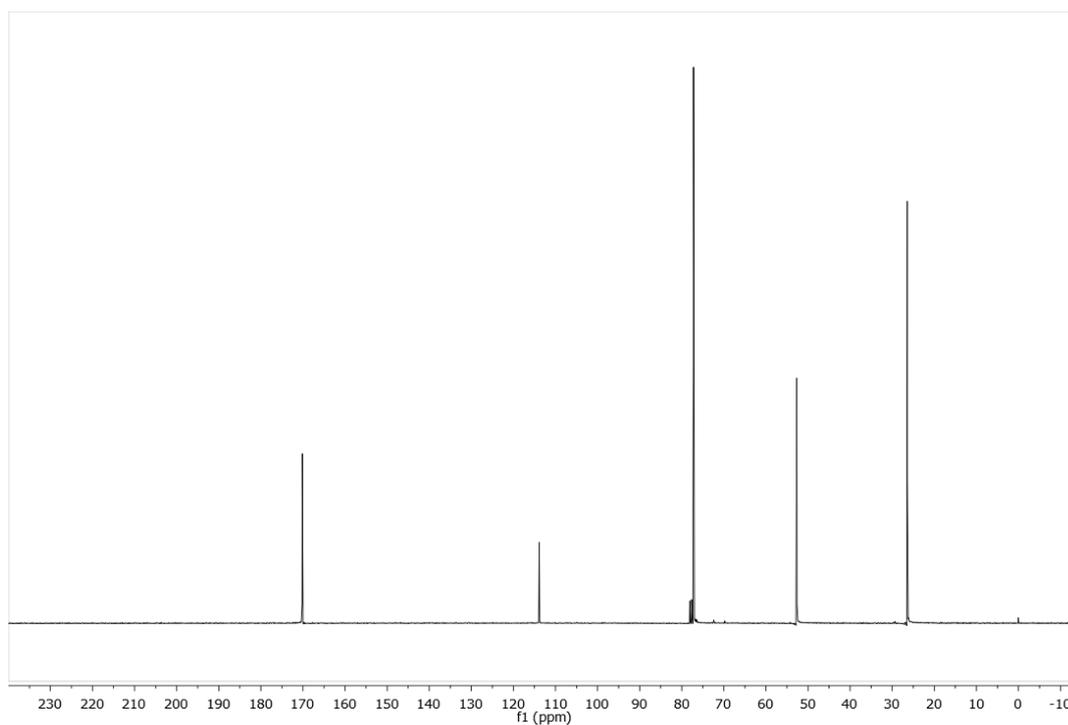
Se confirmó la estructura del producto **70** por RMN. ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 2.89 (2H, t, ³J_(H,H)= 8.78 Hz, CH₂), 4.07 89 (2H, t, ³J_(H,H)= 8.78 Hz, CH₂), 7.18-7.23 (1H, m, Ar-H), 7.66-7.77 (2H, m, Ar-H), 7.80-8.02 (1H, m, Ar-H), 9.70 (1H, s, OH); ¹³C-RMN (75.4 MHz, CDCl₃): δ 29.64, 34.40, 120.99, 125.26, 128.81, 130.89, 134.40, 134.88, 158.69, 167.69.

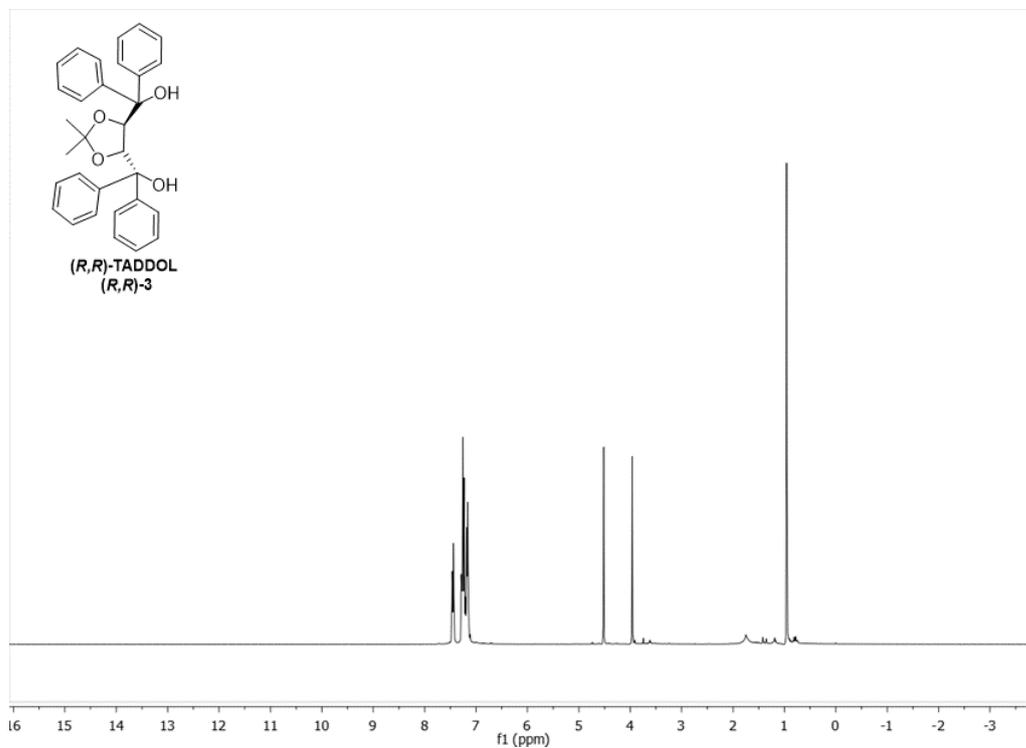
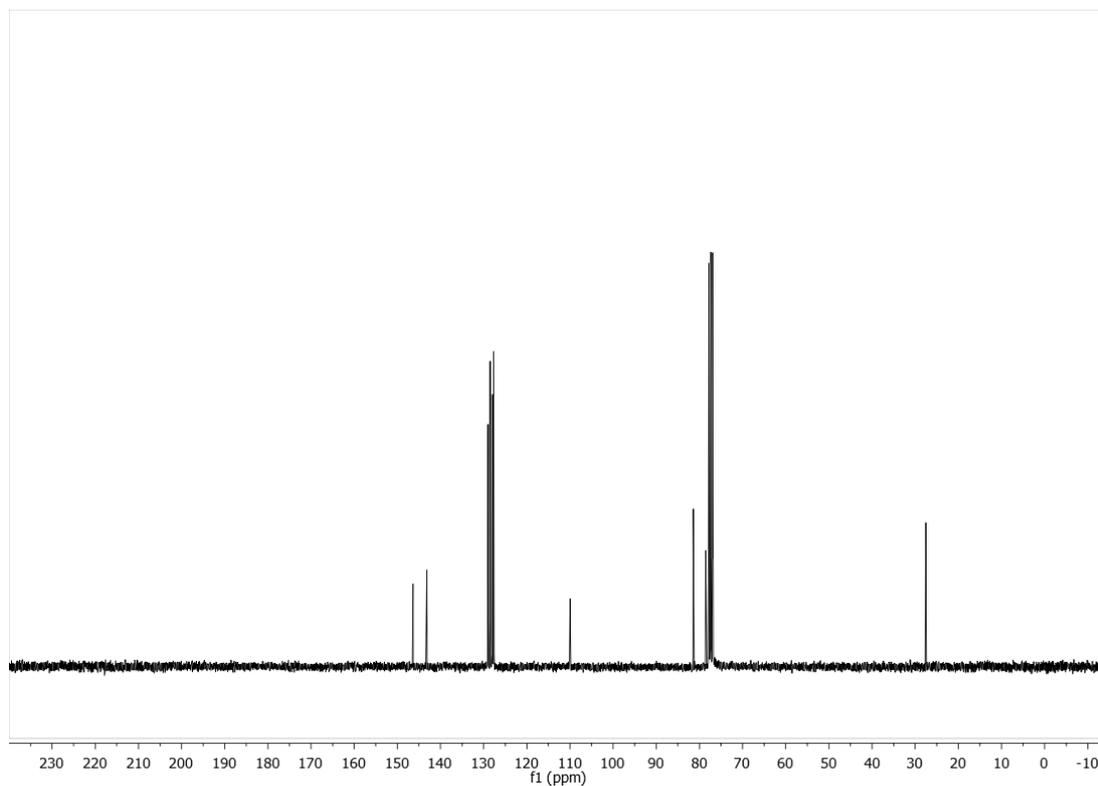
⁵¹ Shan, Z.; Hu, X.; Zhou, Y.; Peng, X.; Li, Z. *Helvetica Chimica Acta*, **2010**, 93, 497-503.

⁵² Chapman, J. M.; Jr., Cocolas, G. H.; Hall, H. I. *J. Med. Chem.* **1983**, 26, 243-246.

5. Espectros

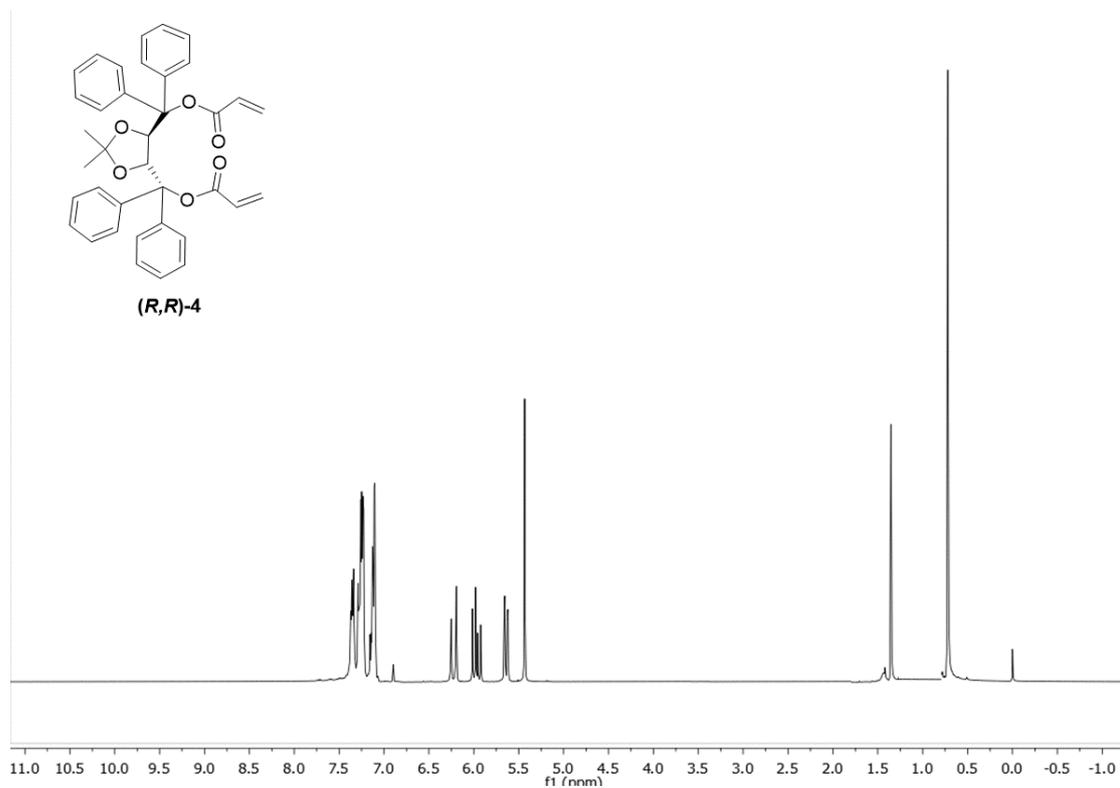
5. ESPECTROS

(R,R)-1,3-DIOXOLAN-2,2-DIMETIL-DICARBOXILATO DE DIMETILO ((R,R)-2)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

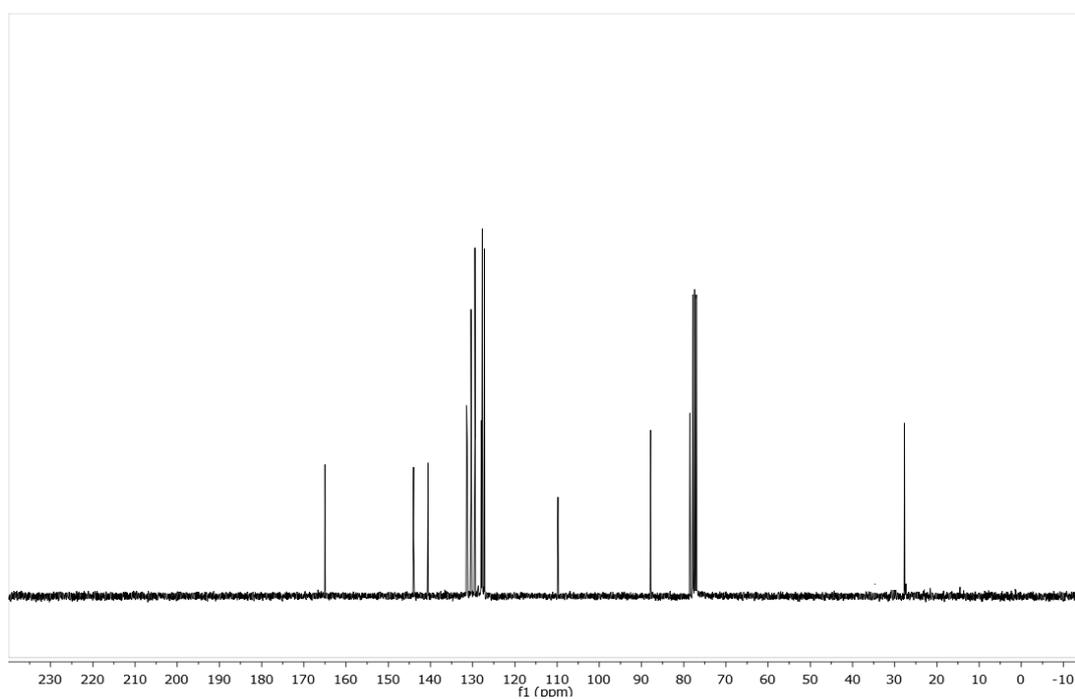
(4*R*,5*R*)-2,2-DIMETIL- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -TETRAFENIL-1,3-DIOXOLAN-4,5-DIMETANOL ((*R,R*)-TADDOL) ((*R,R*)-3)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

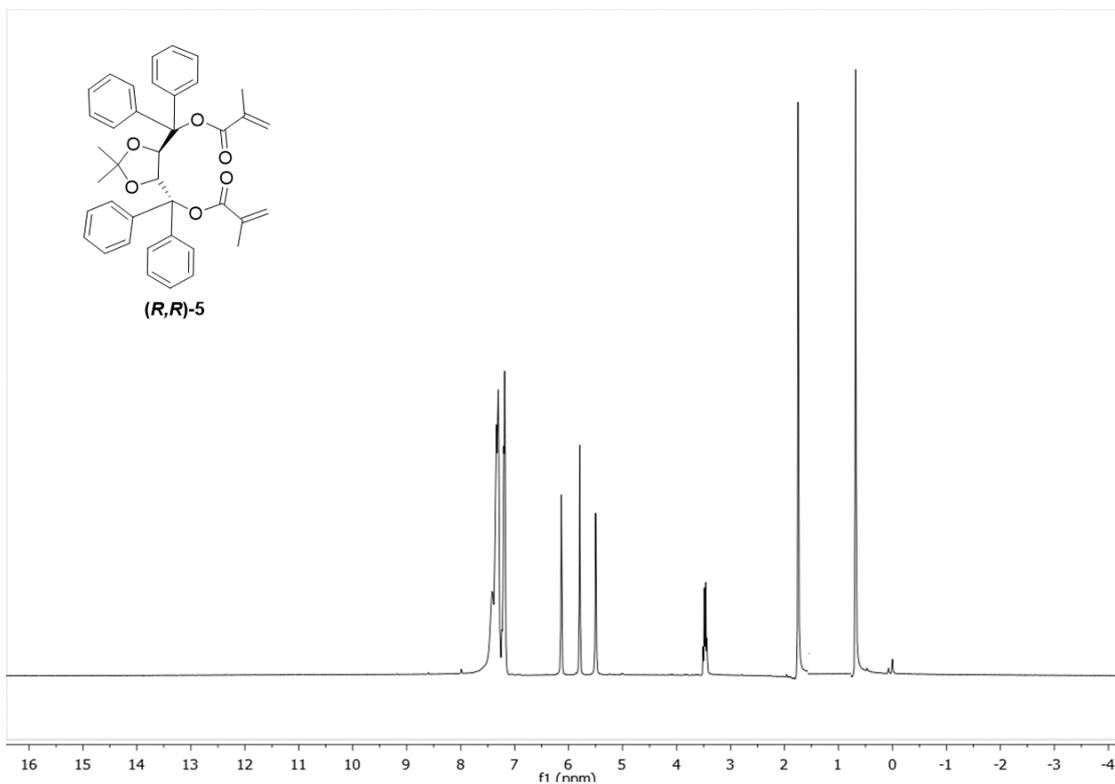
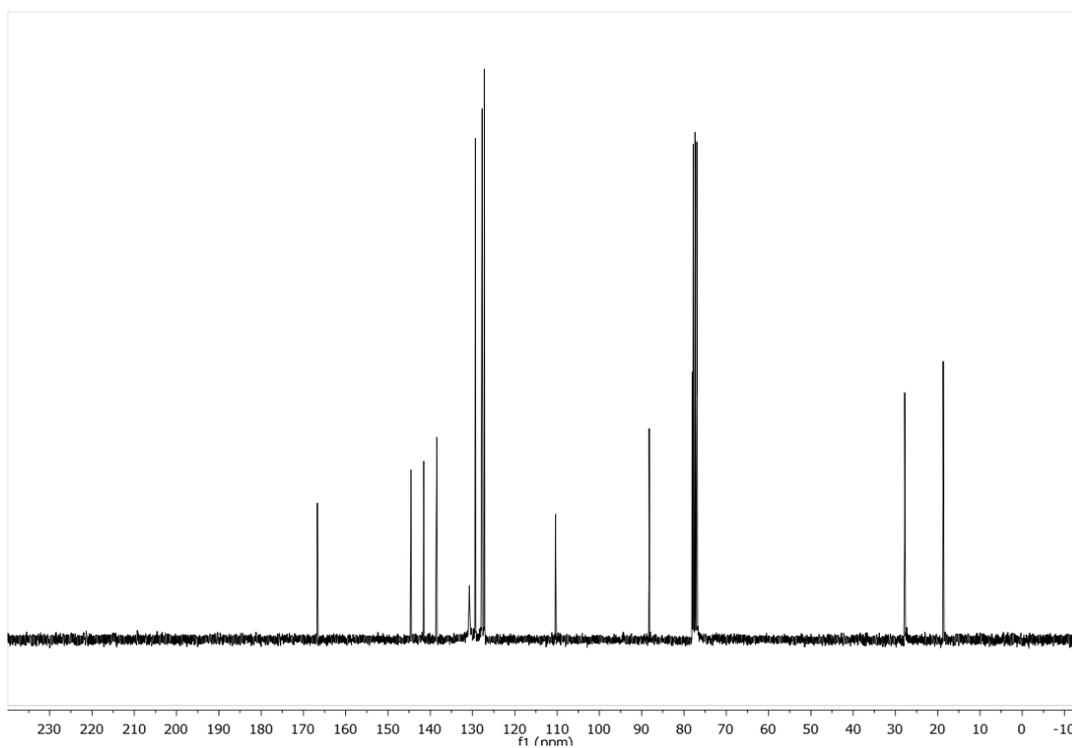
**(4*R*,5*R*)-5-difenil(vinilcarboxi)metil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il(difenil)metil-acrilato
(*R,R*)-4**

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)



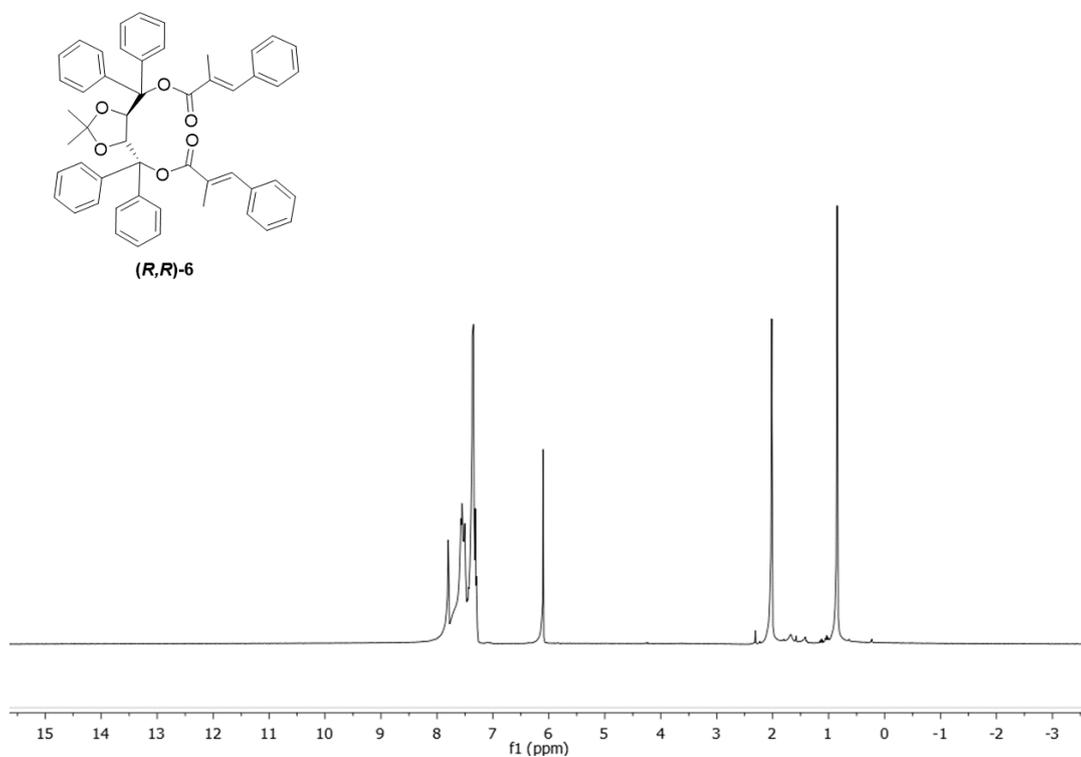
¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)



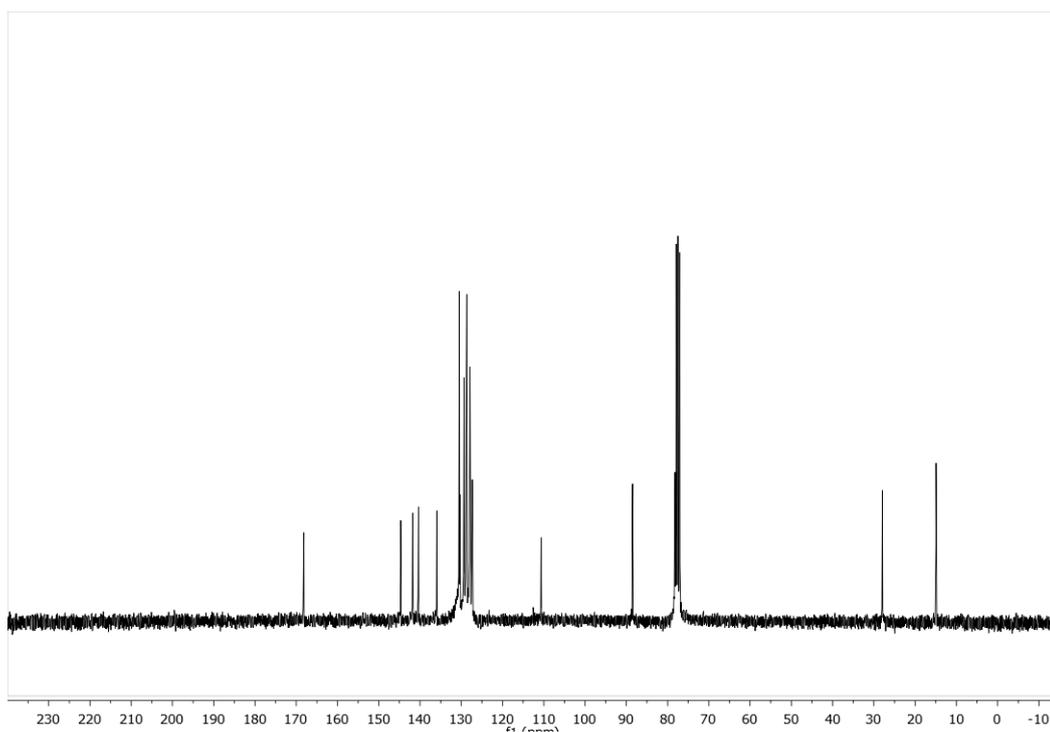
(4*R*,5*R*)-5-isopropenilcarboxi(difenil)metil-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il(difenil)- metil 2-metilacrilato ((*R,R*)-5)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

(4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-5-[(*E*)-1-metil-2-fenil-1-etenilcarboxi(difenil)metil]-1,3-dioxo--lan-4-il(difenil)metil (*E*)-2-metil-3-fenil-2-propenoato ((*R*,*R*)-6)

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)

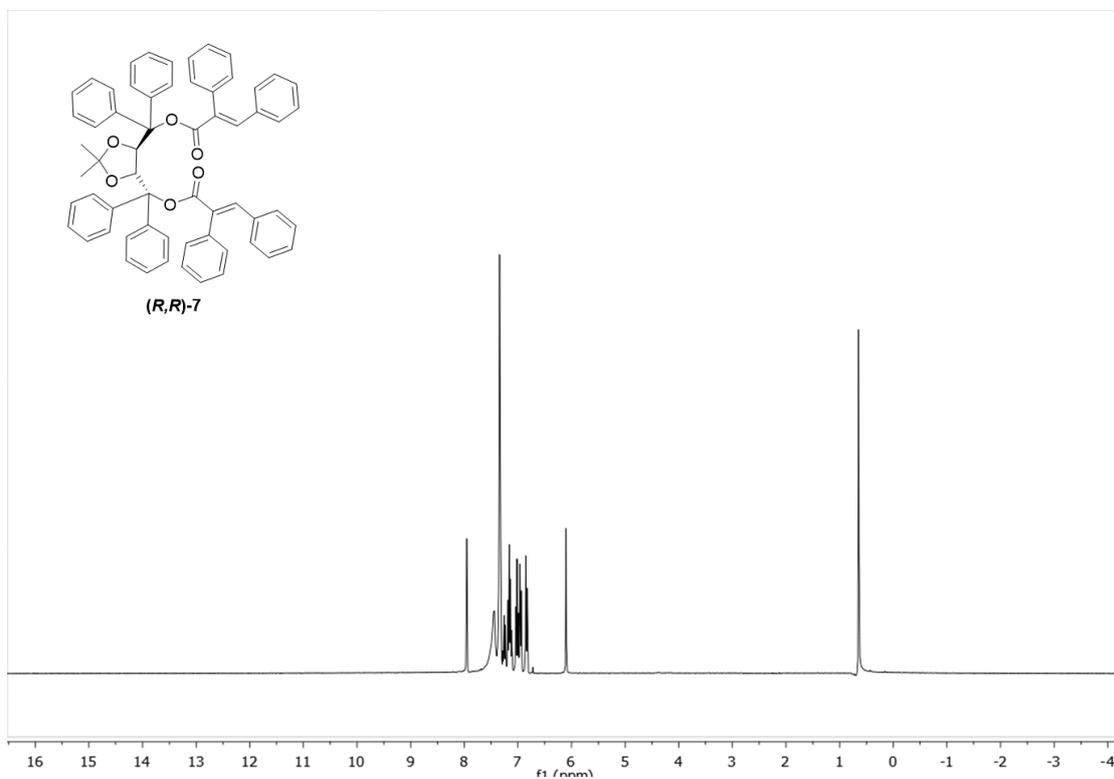


¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)

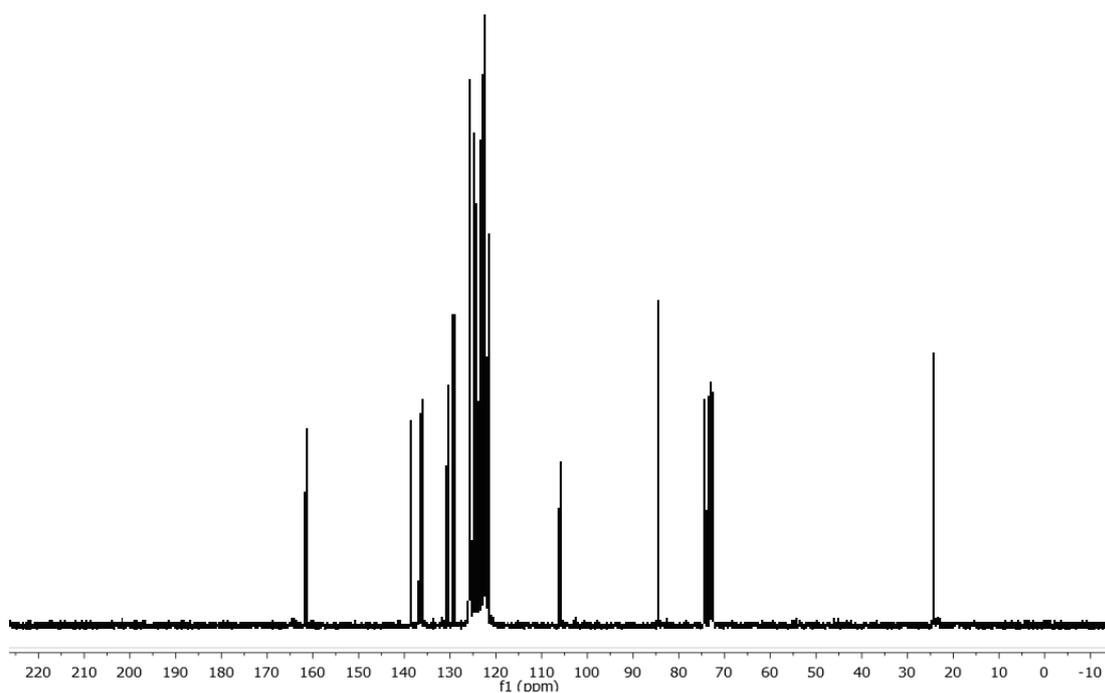


(4*R*,5*R*)-5-[(*E*)-1,2-difenil-1-etenilcarboniloxi(difenil)metil]-2,2-dimetil-1,3-dioxo-lan-4-il(difenil)metil (*E*)-2,3-difenil-2-propenoato ((*R,R*)-7)

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)

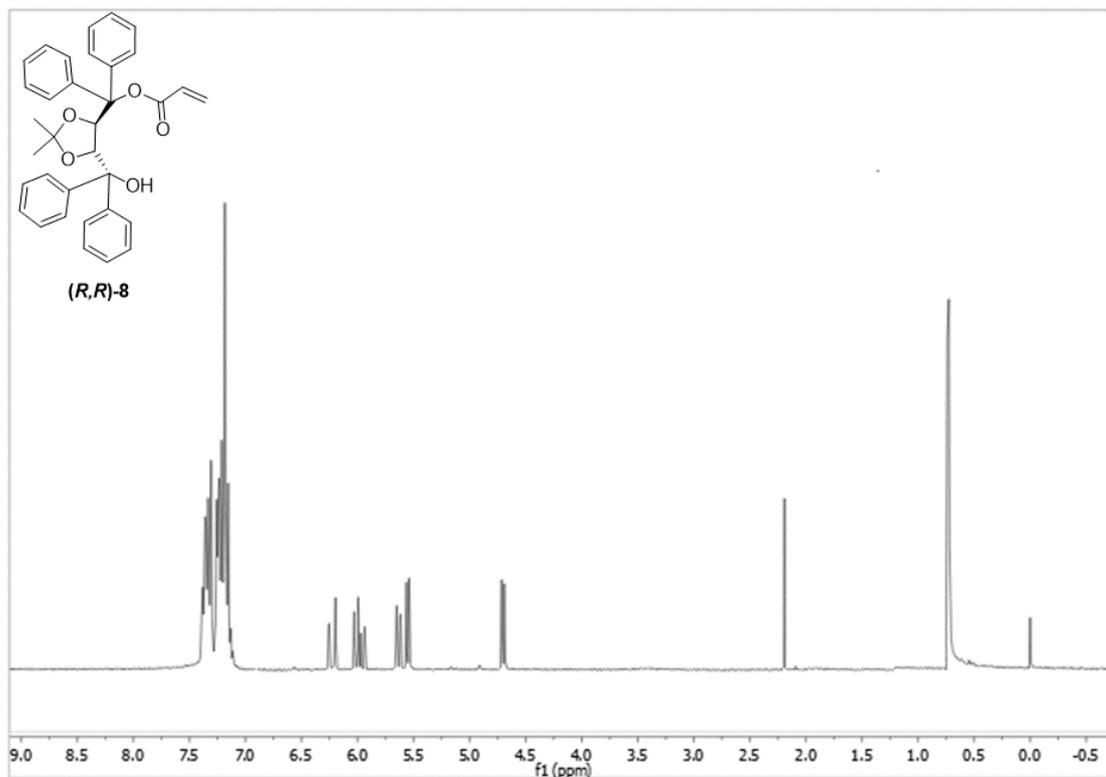


¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)

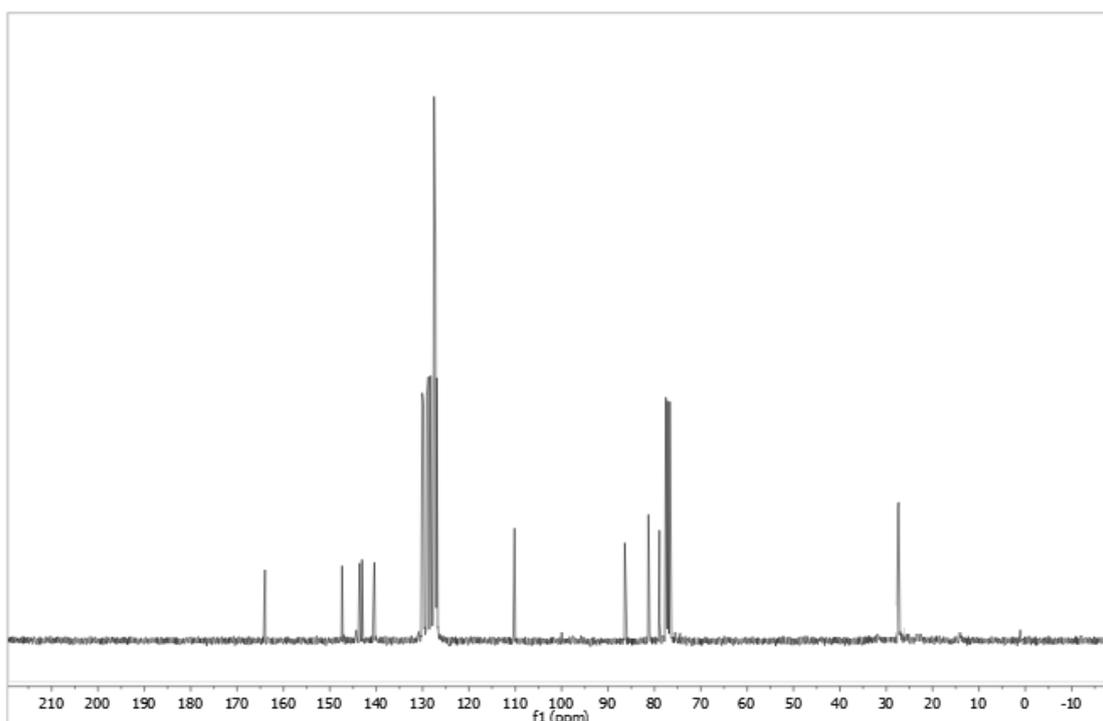


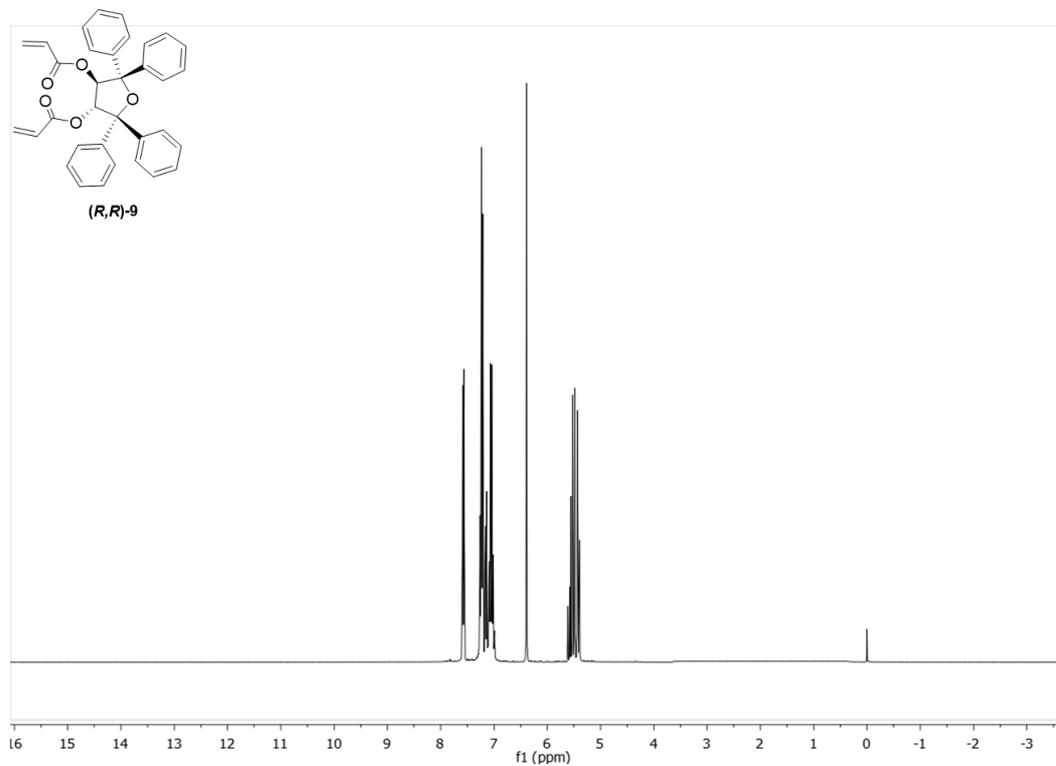
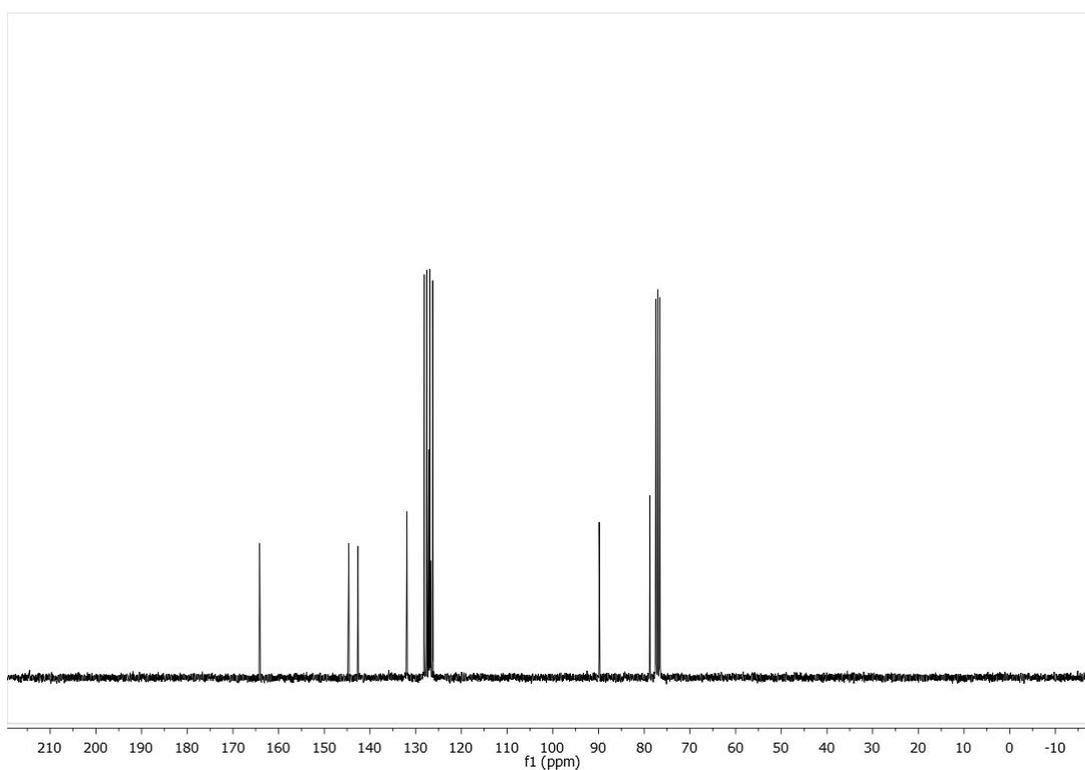
(*R,R*)-5-(hidroxidifenilmetil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)difenilmetilacrilato ((*R,R*)-8)

¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)

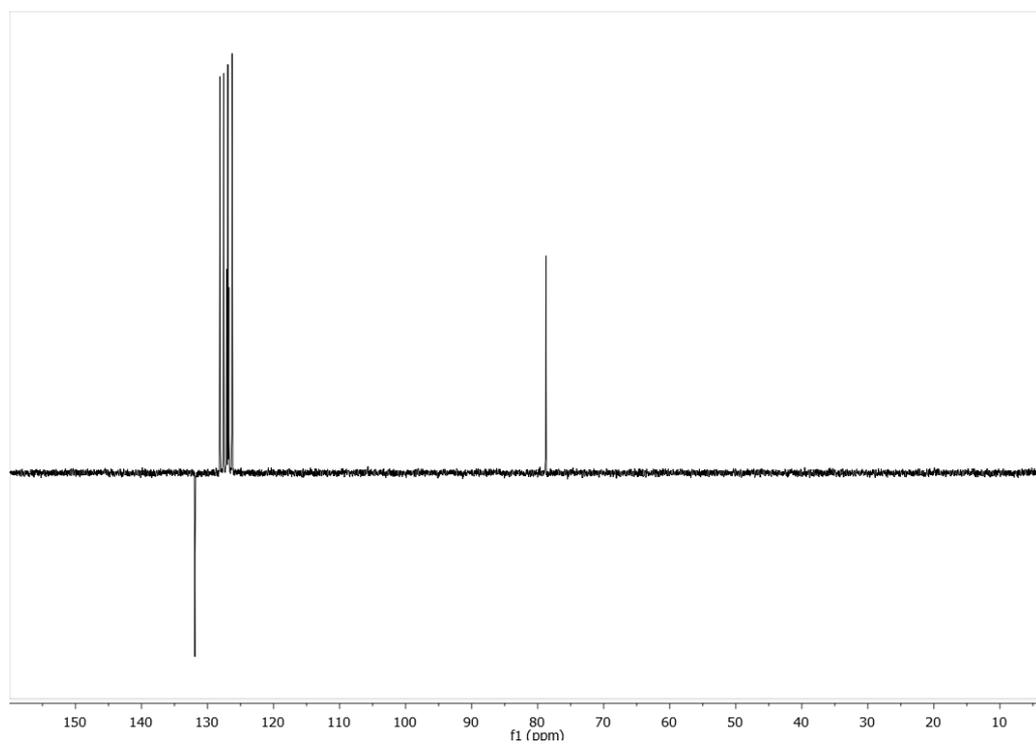
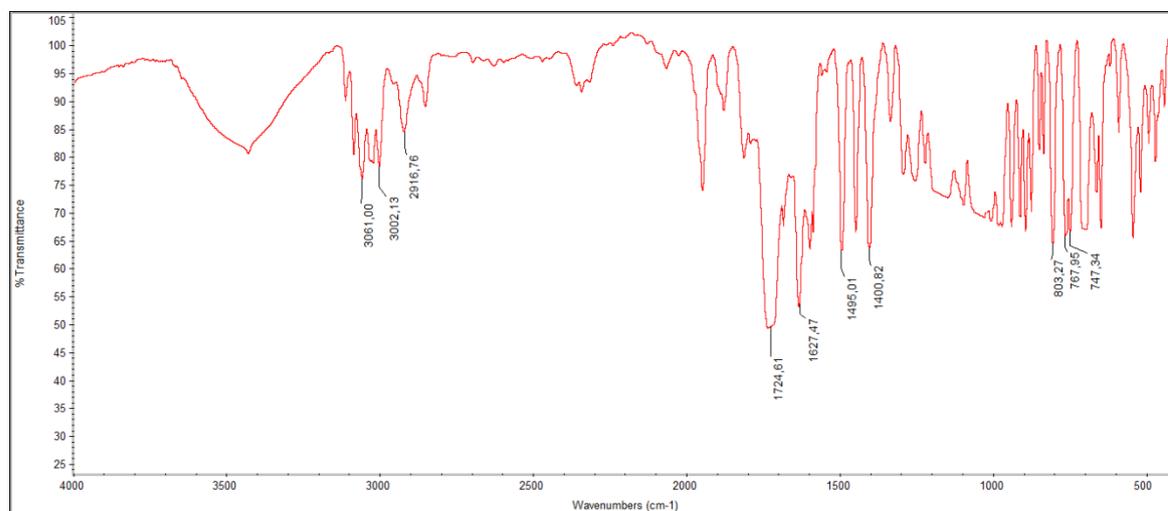


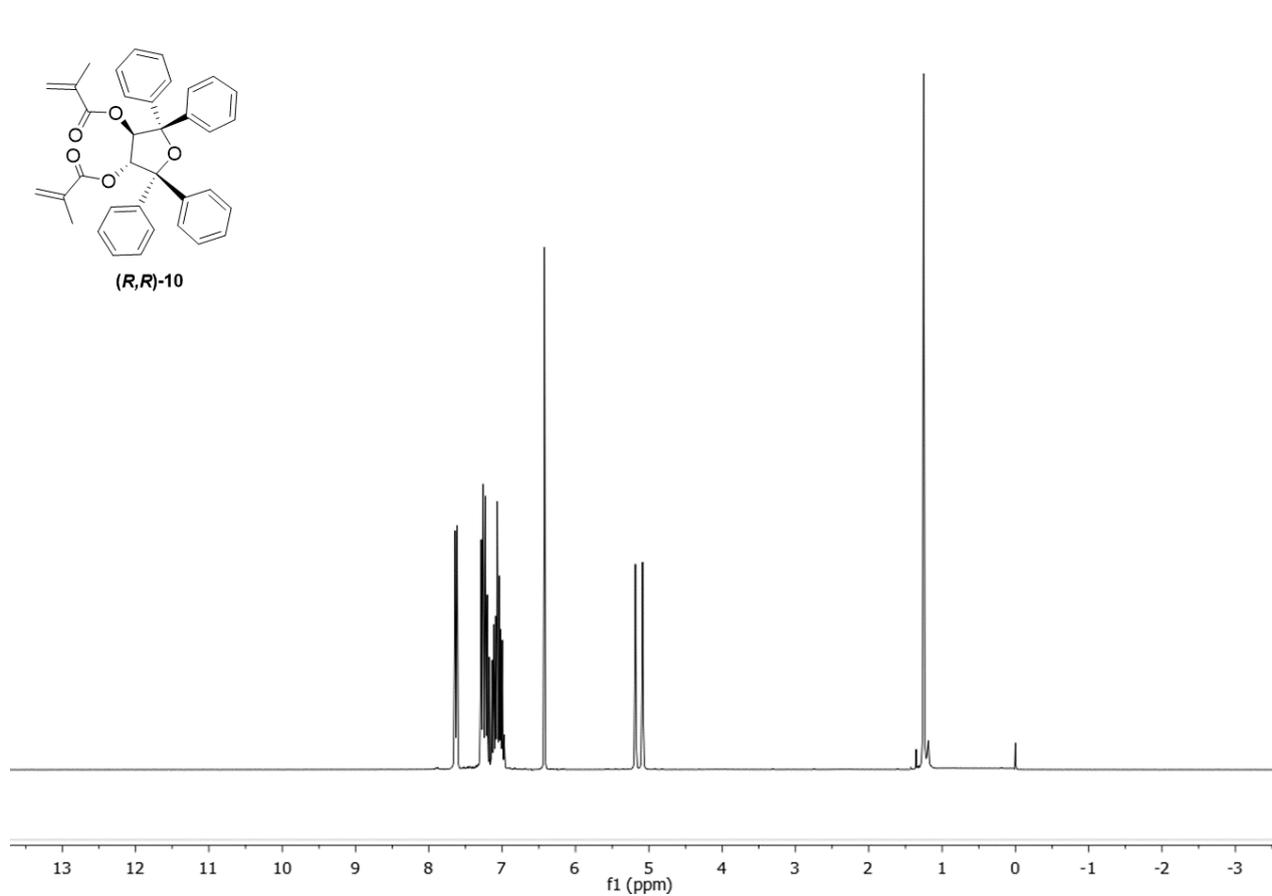
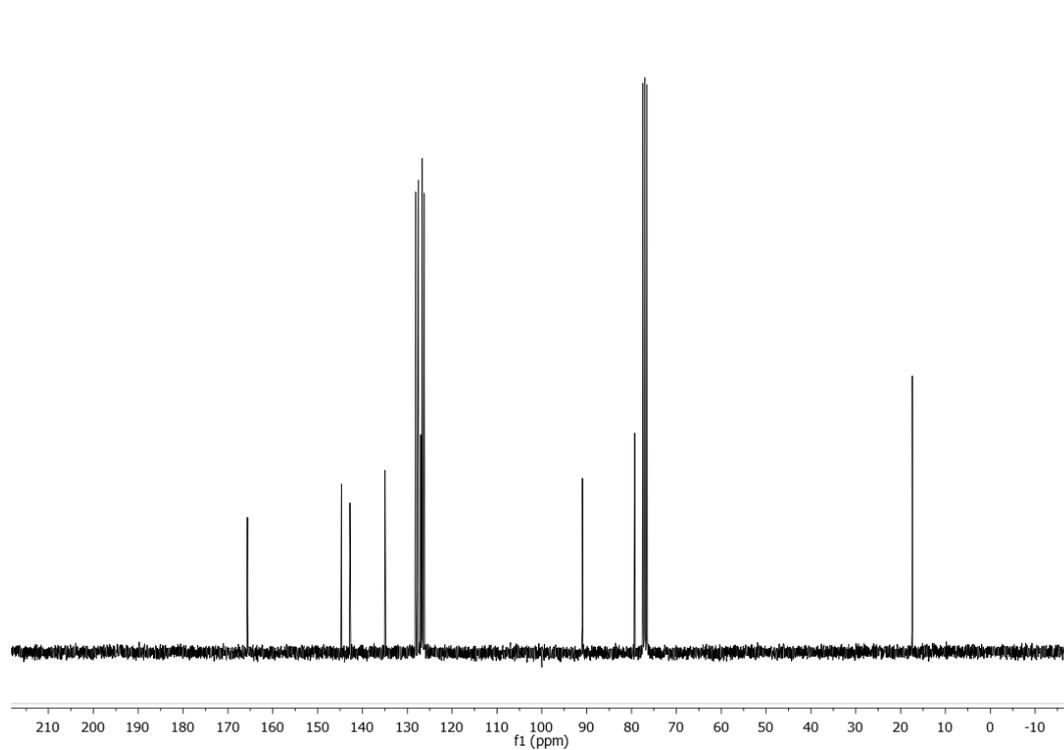
¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)



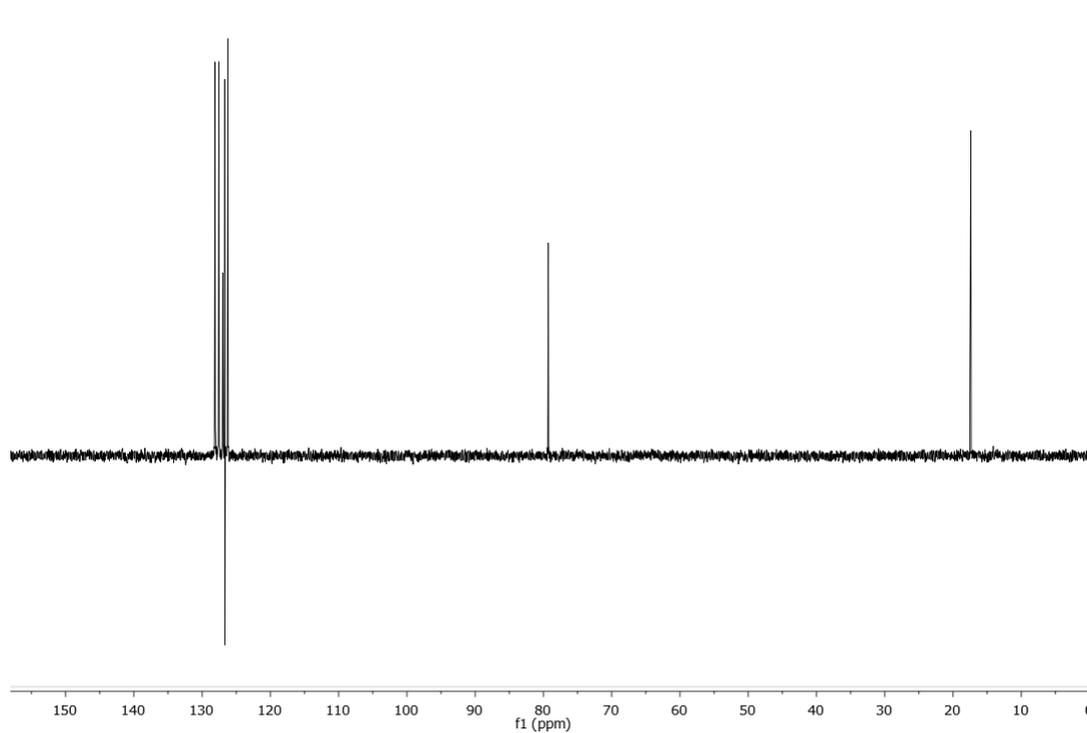
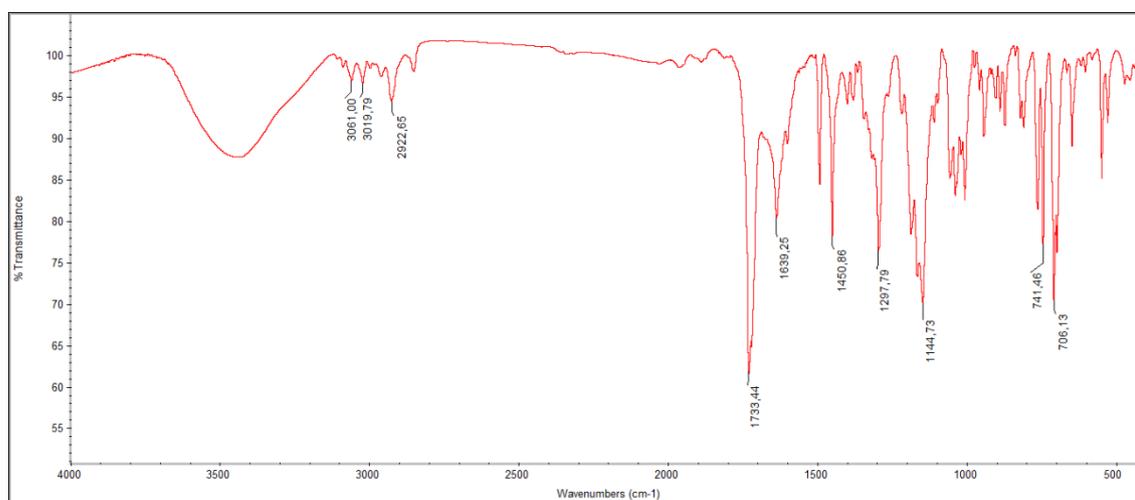
(3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diacrilato ((*R,R*)-9)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

DEPT-RMN

FT-IR (400-4000 cm^{-1})

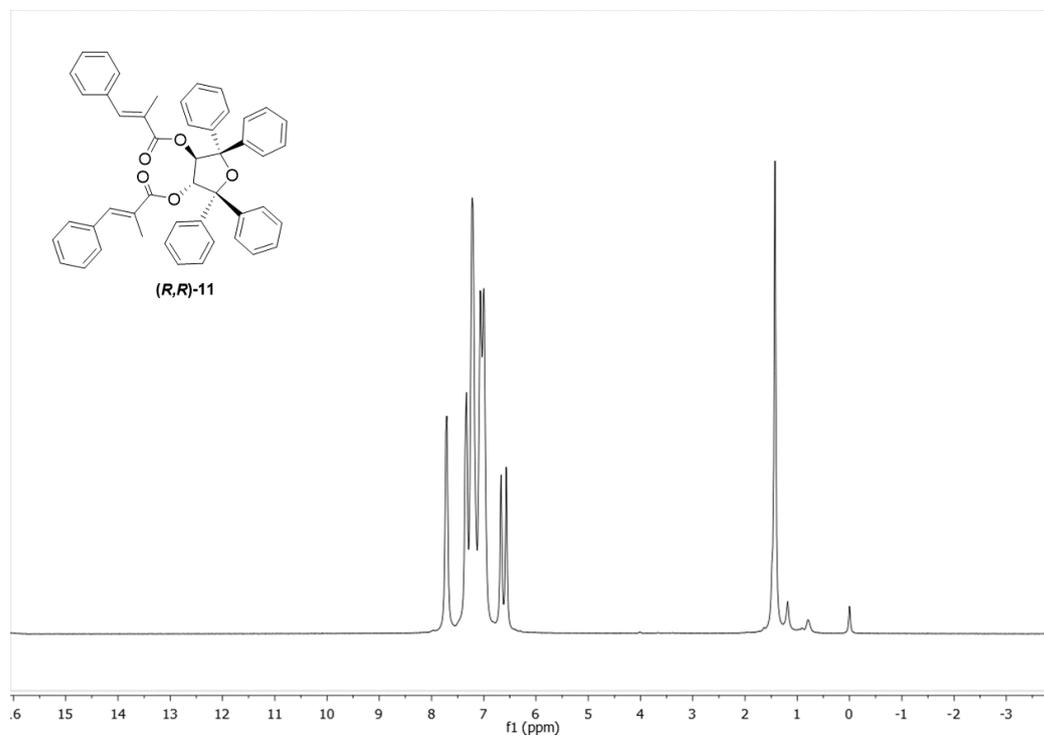
(3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-dimetacrilato ((*R,R*)-10)**¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

DEPT-RMN

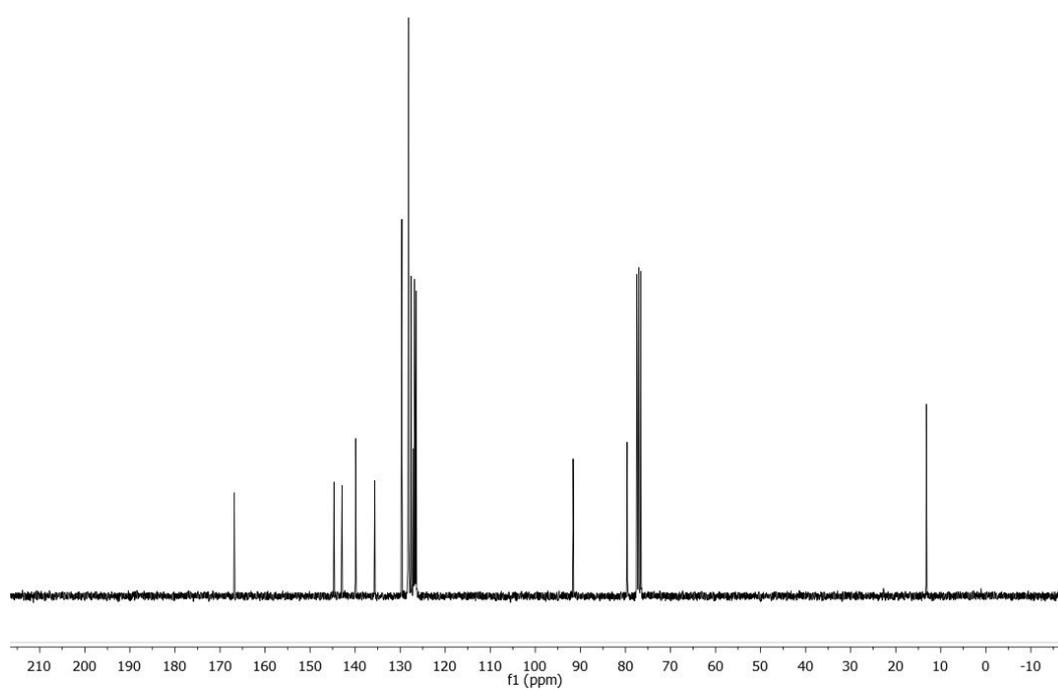
FT-IR (400-4000 cm^{-1})

**(3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-(*E*)-2-metil-3-fenil-2-propenoato
((*R,R*)-11)**

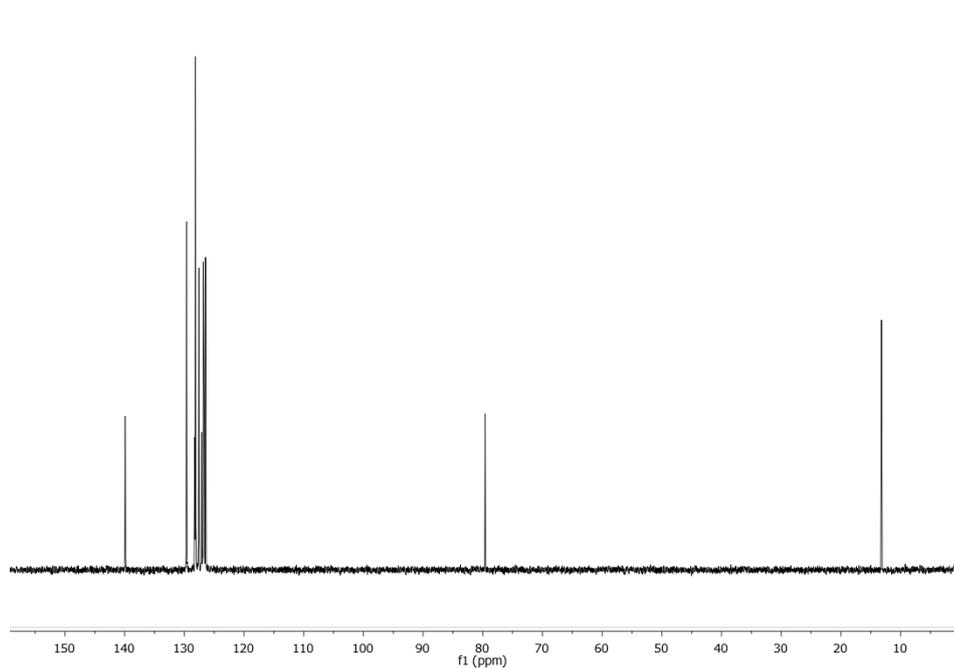
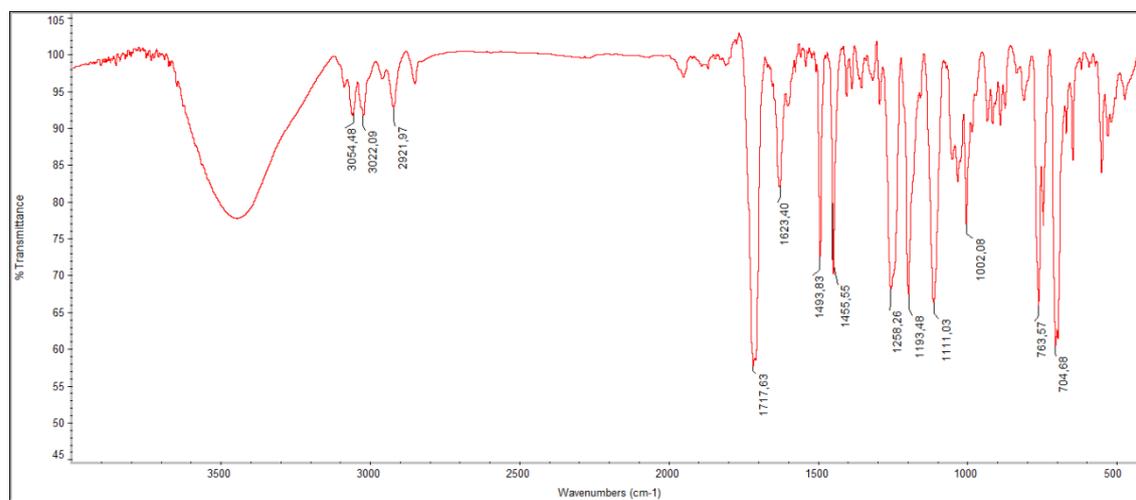
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)

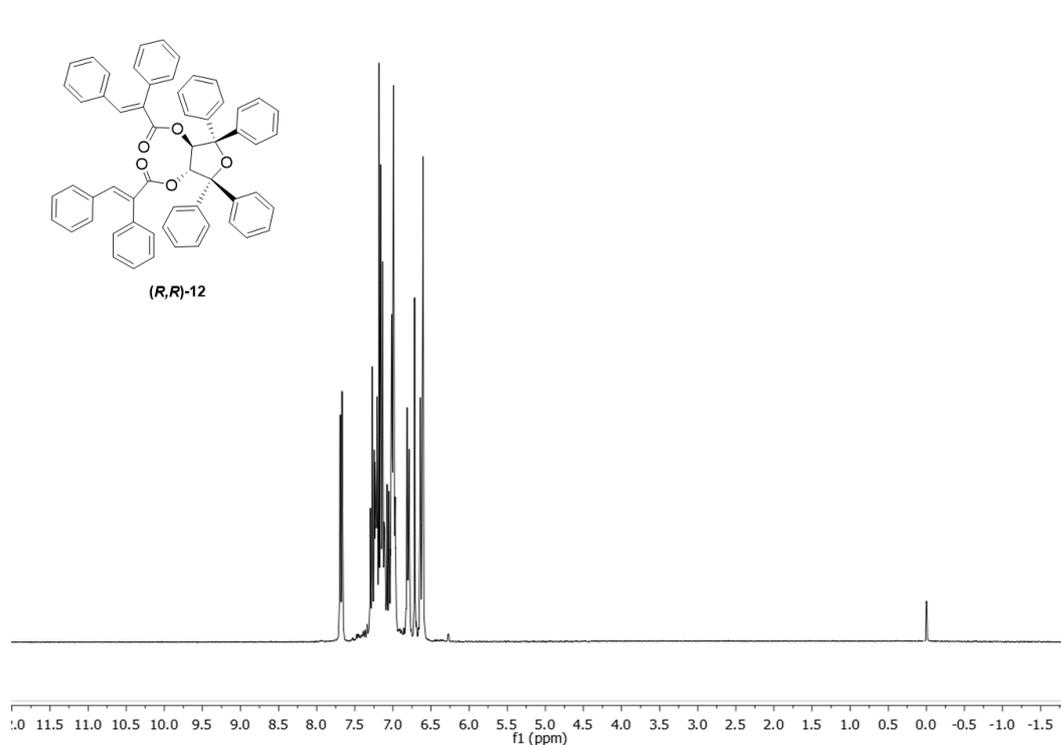
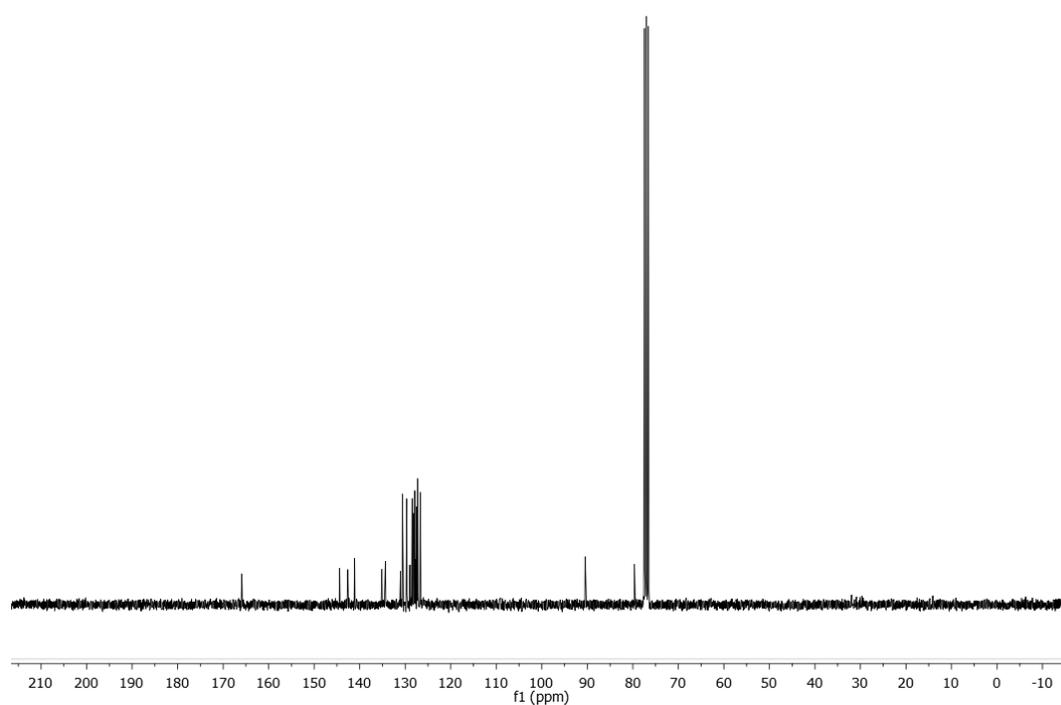


¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)

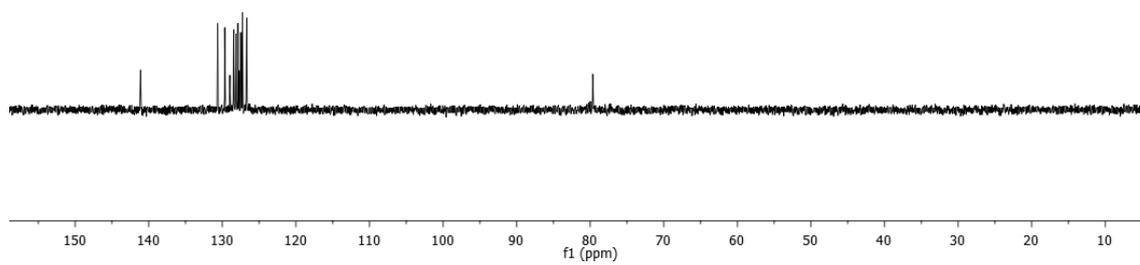
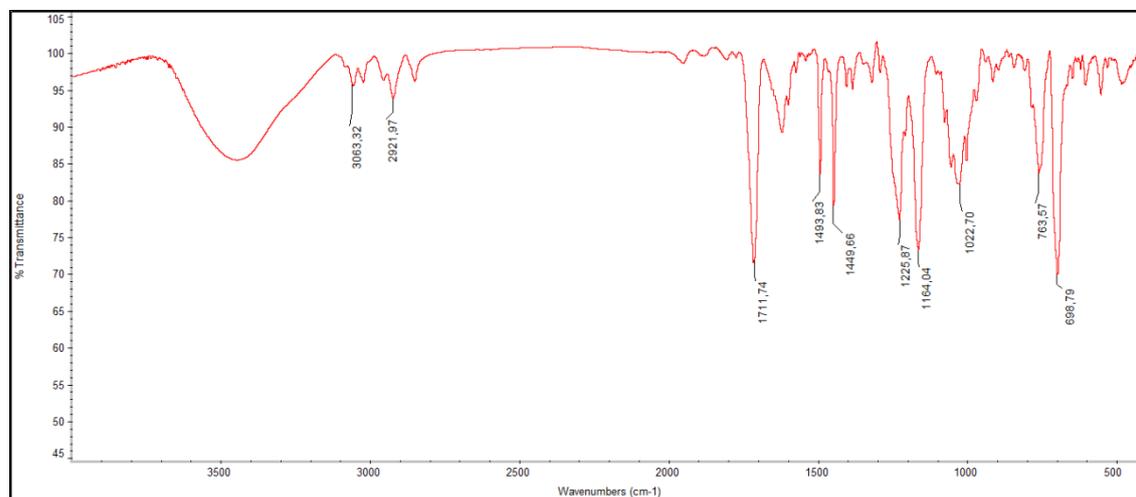


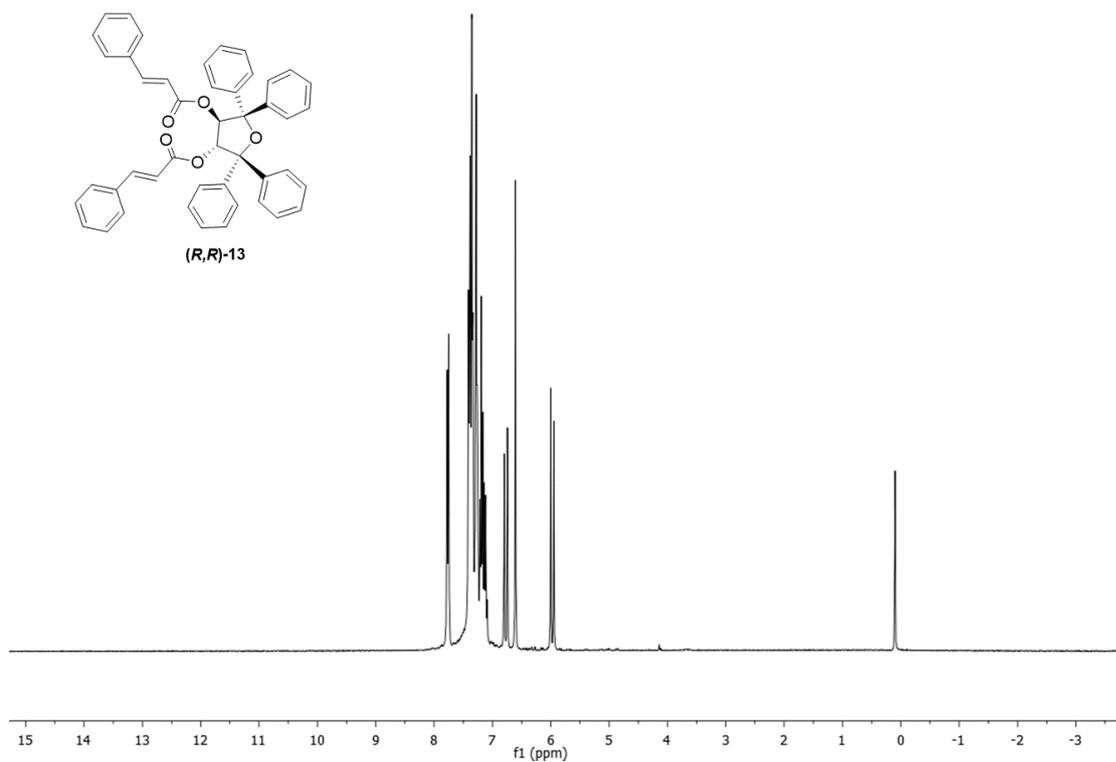
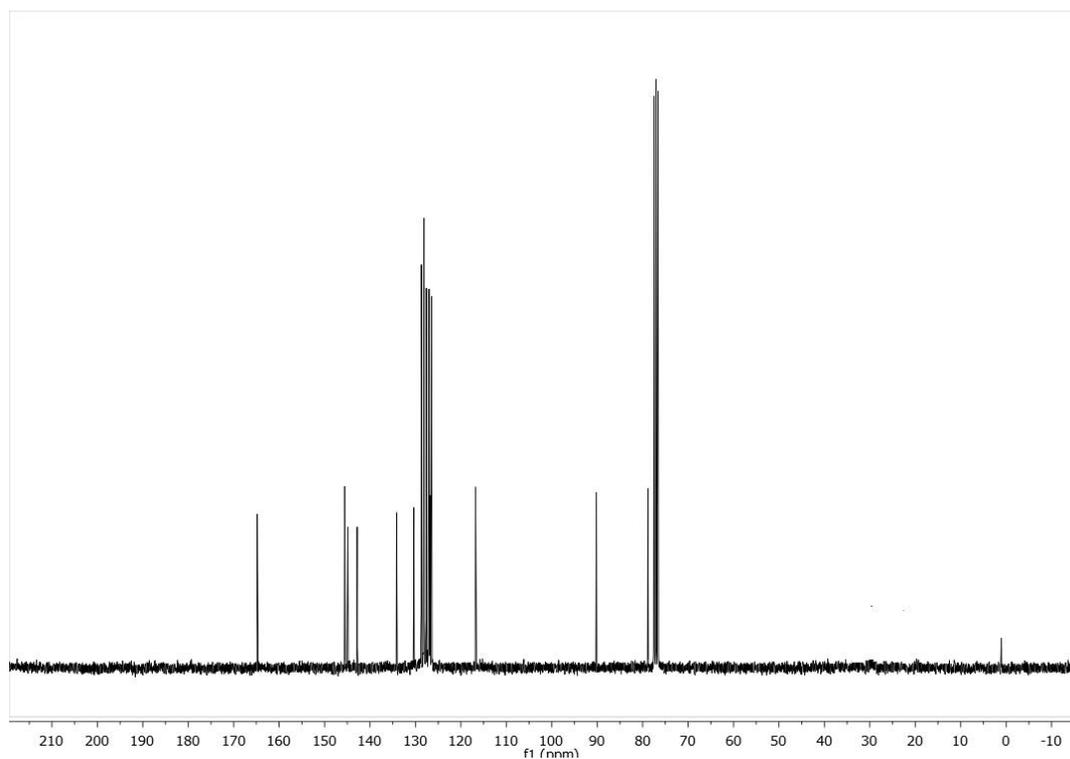
DEPT-RMN

FT-IR (400-4000 cm^{-1})

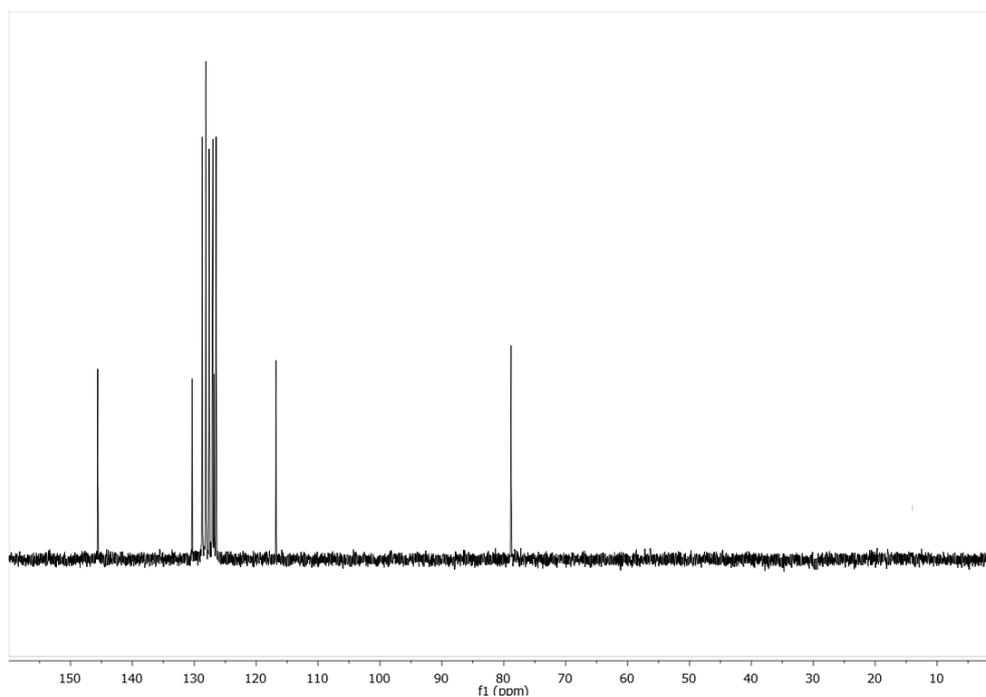
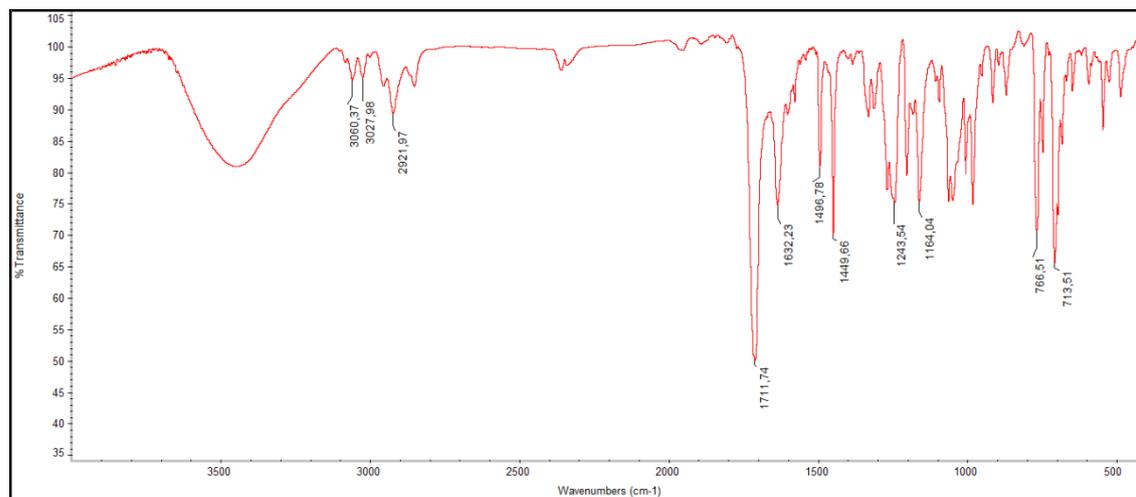
(3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-(*E*)-2,3-difenil-2-propenoato ((*R*,*R*)-12)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

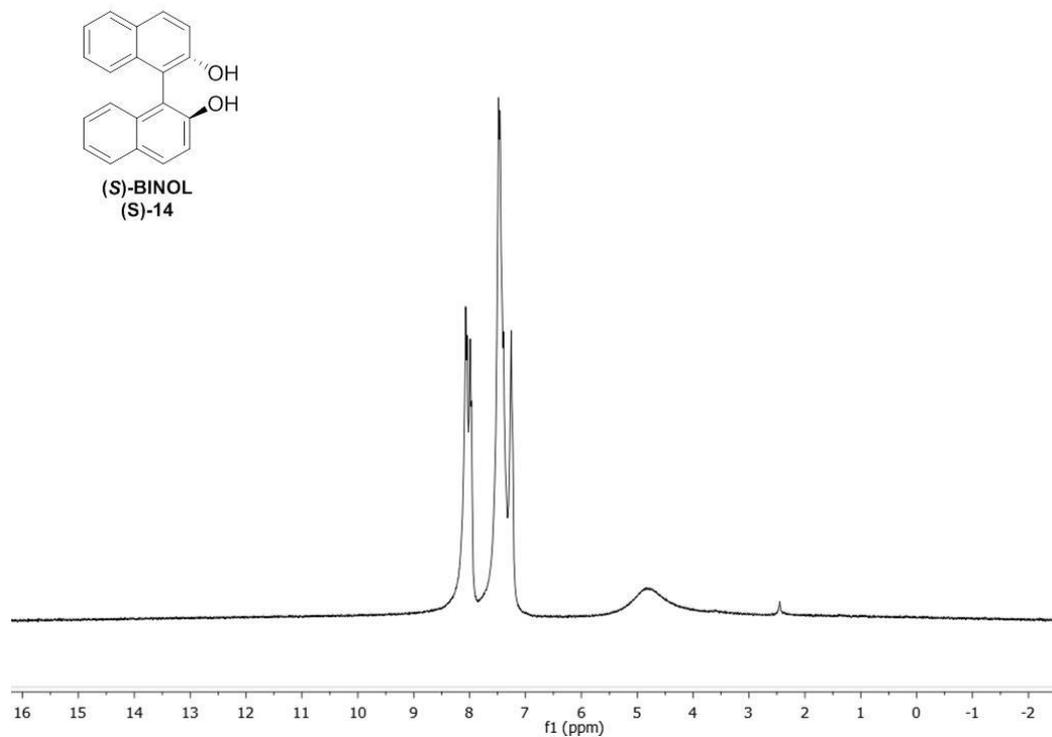
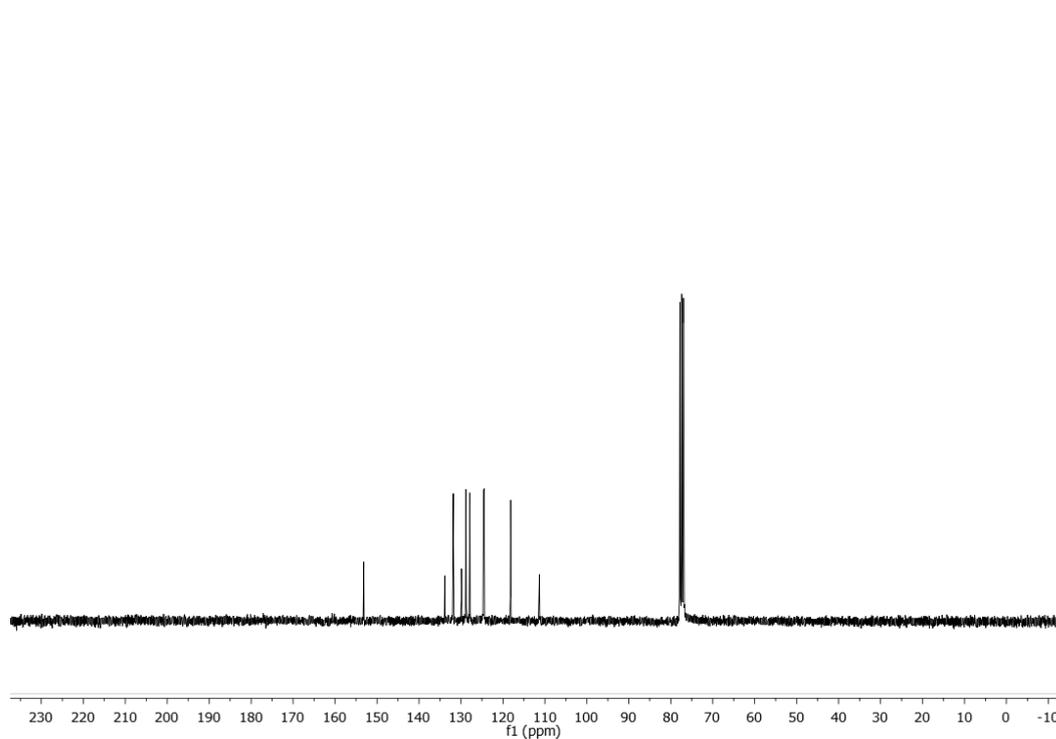
DEPT-RMN

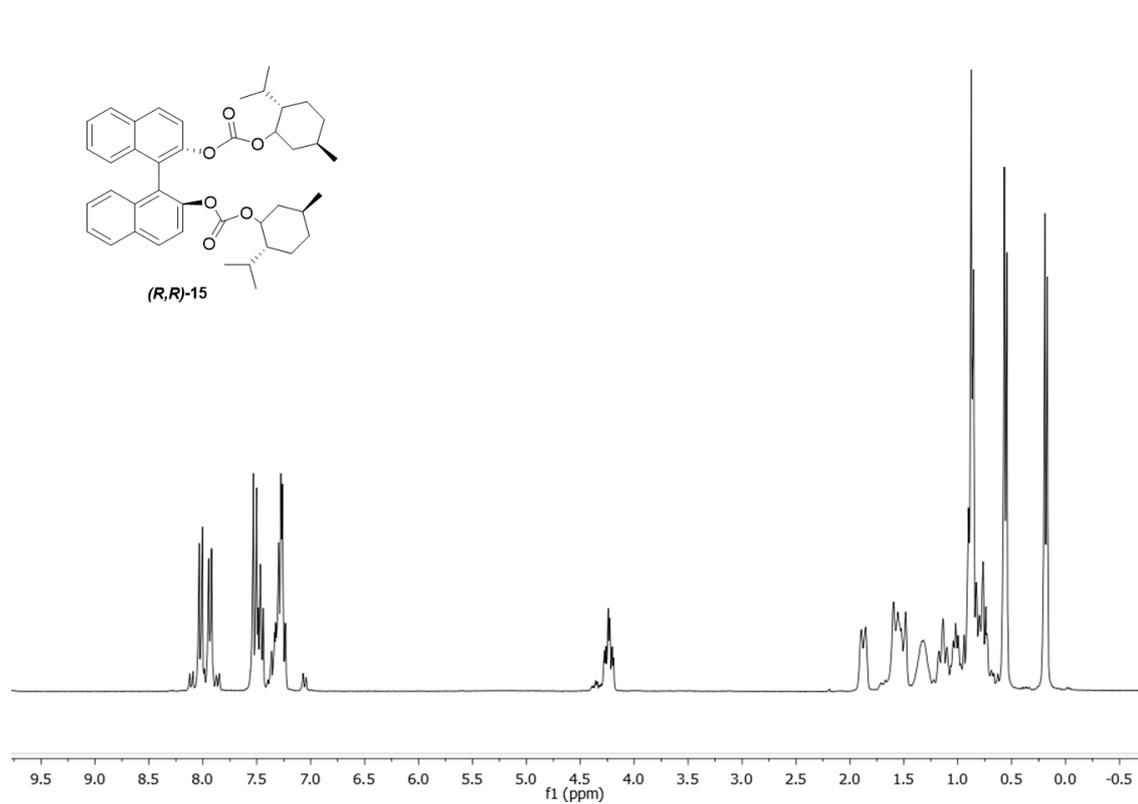
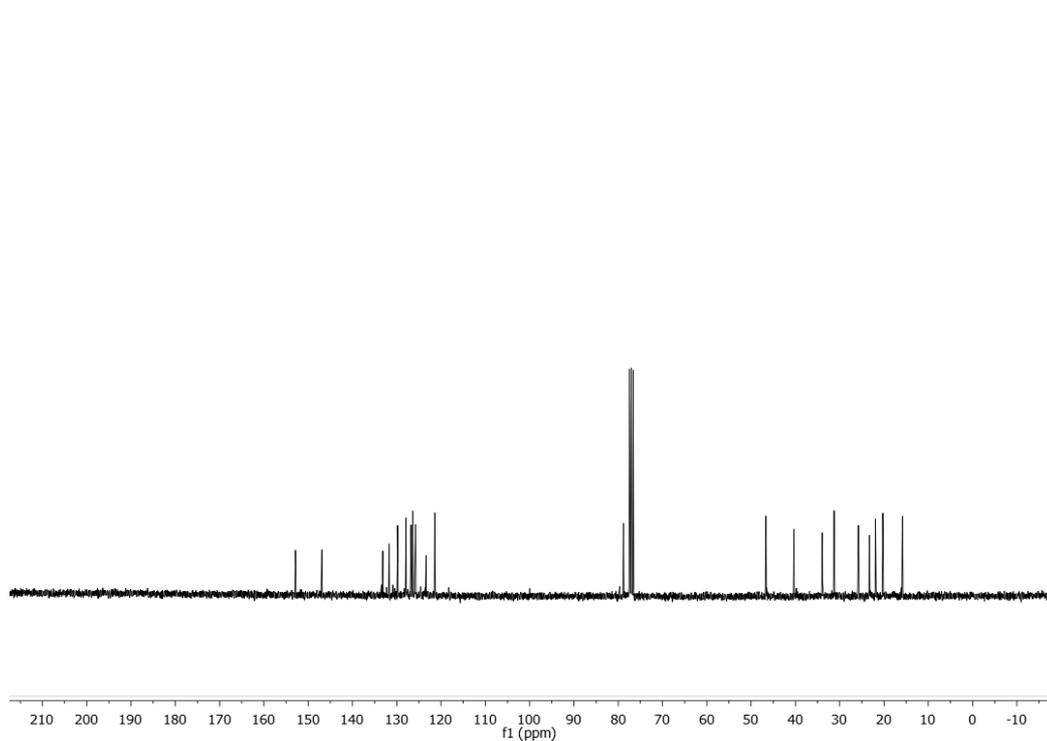
FT-IR (400-4000 cm^{-1})

(3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-(*E*)-3-fenil-2-propenoato ((*R,R*)-13)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

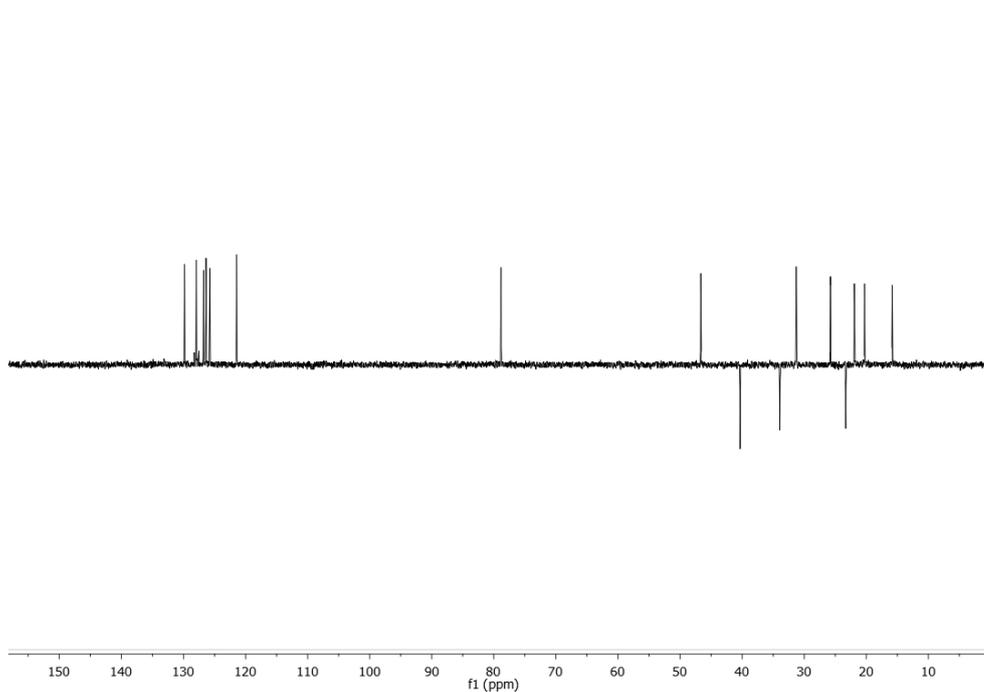
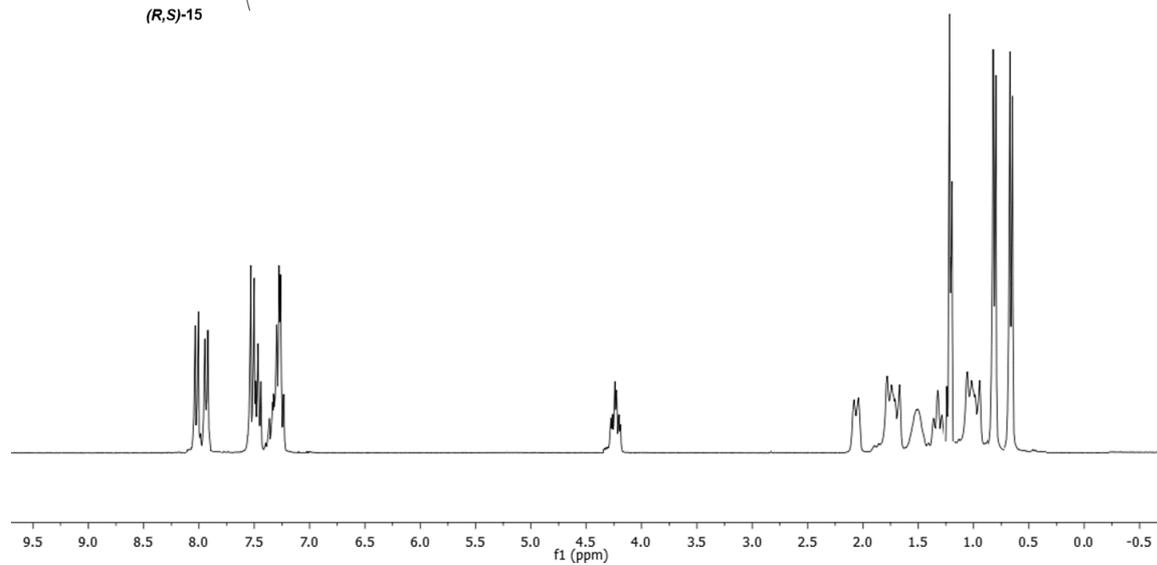
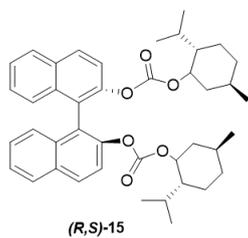
DEPT-RMN

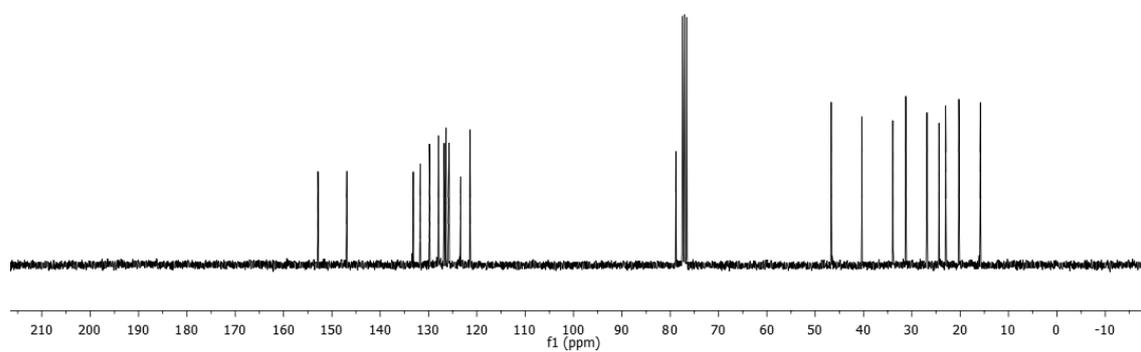
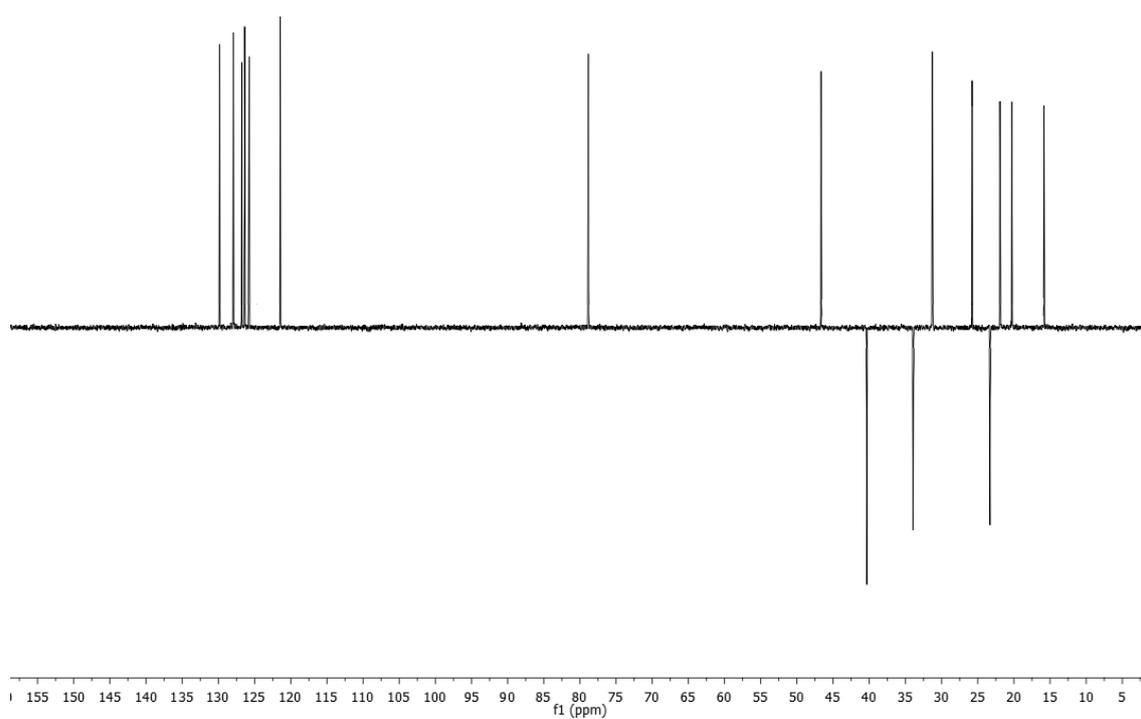
FT-IR (400-4000 cm^{-1})

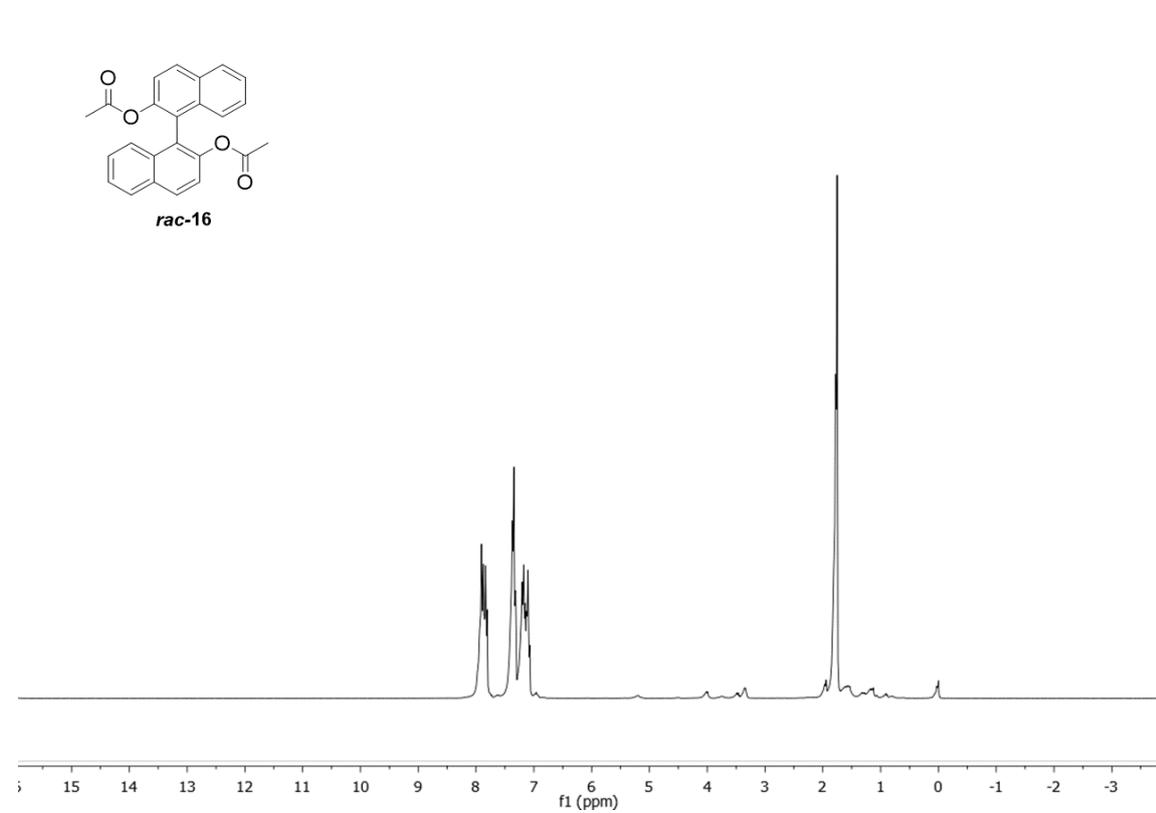
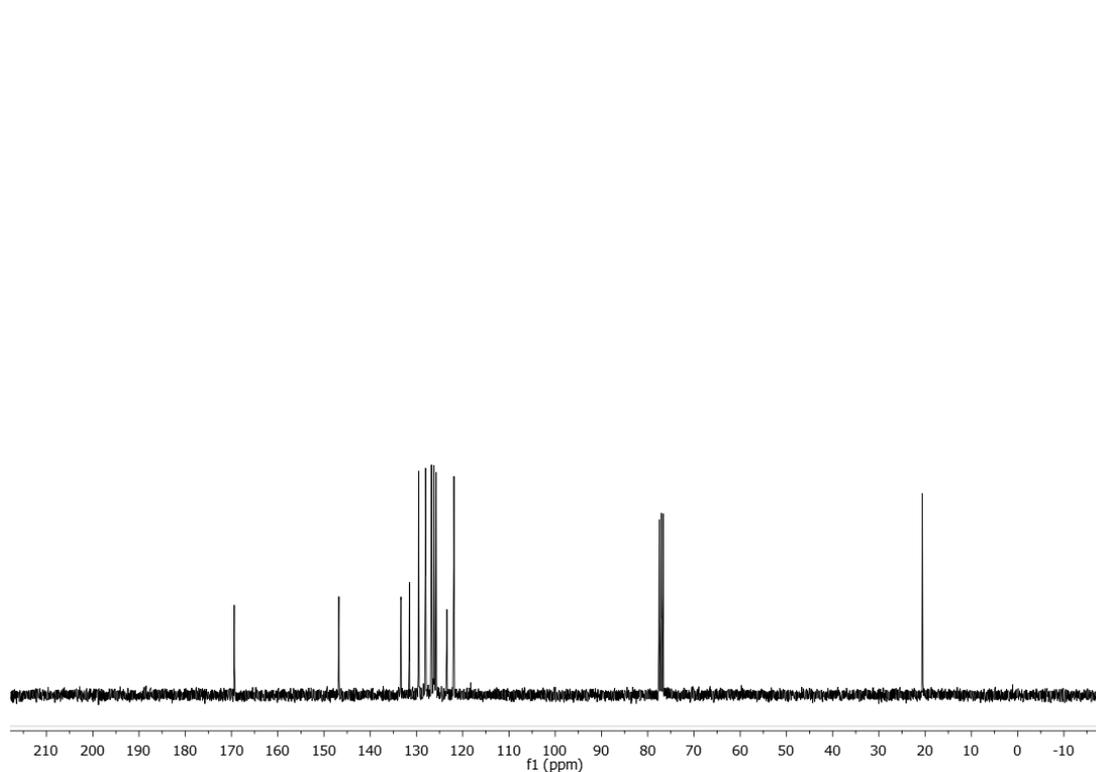
(S)-1,1'-BI-2-NAFTOL (BINOL) ((S)-14)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

(R,R)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-(2S,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil formato ((R,R)-15)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

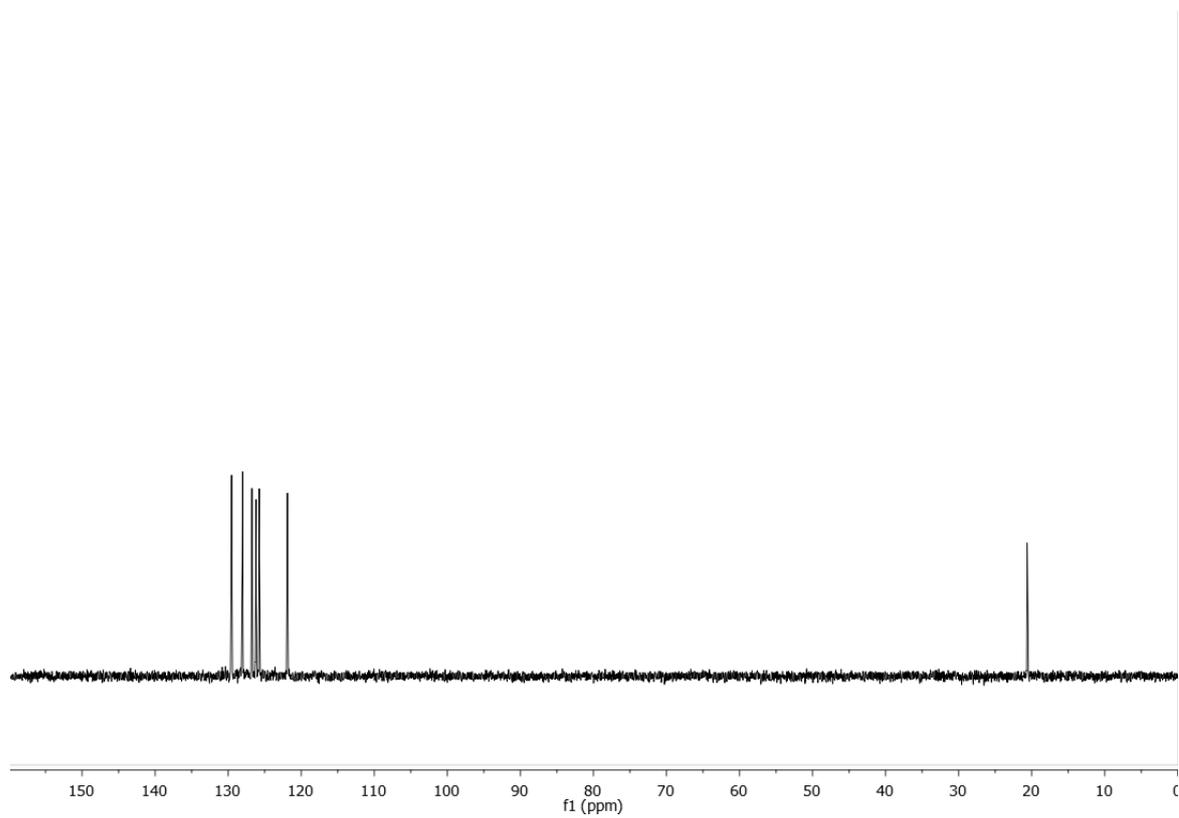
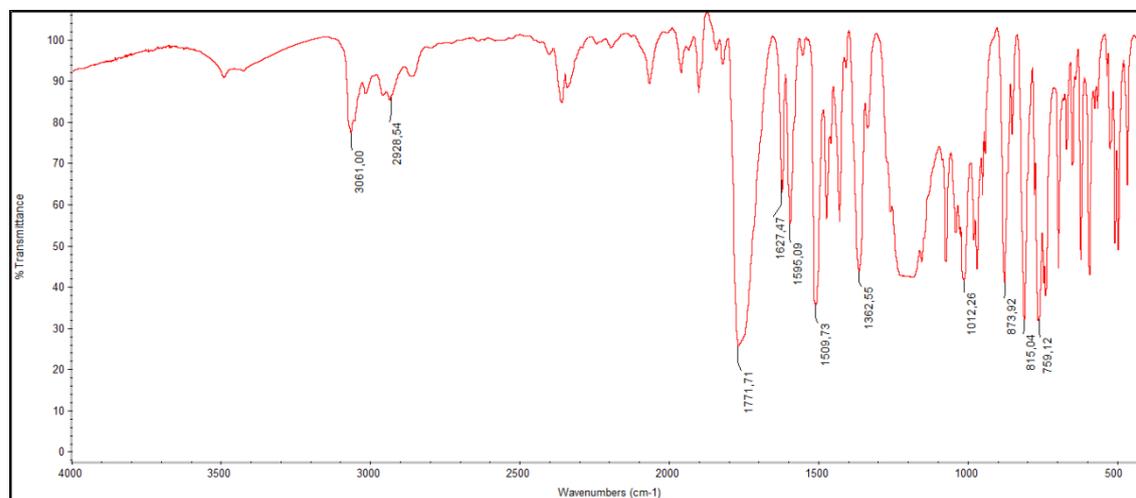
DEPT-RMN

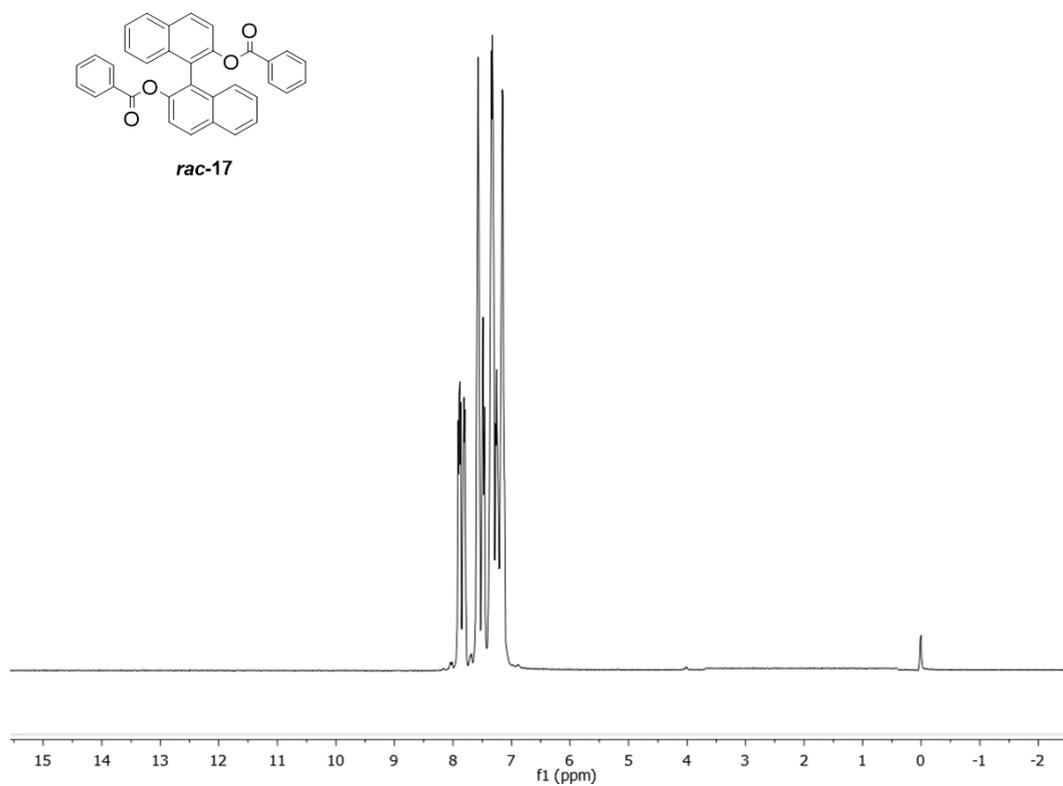
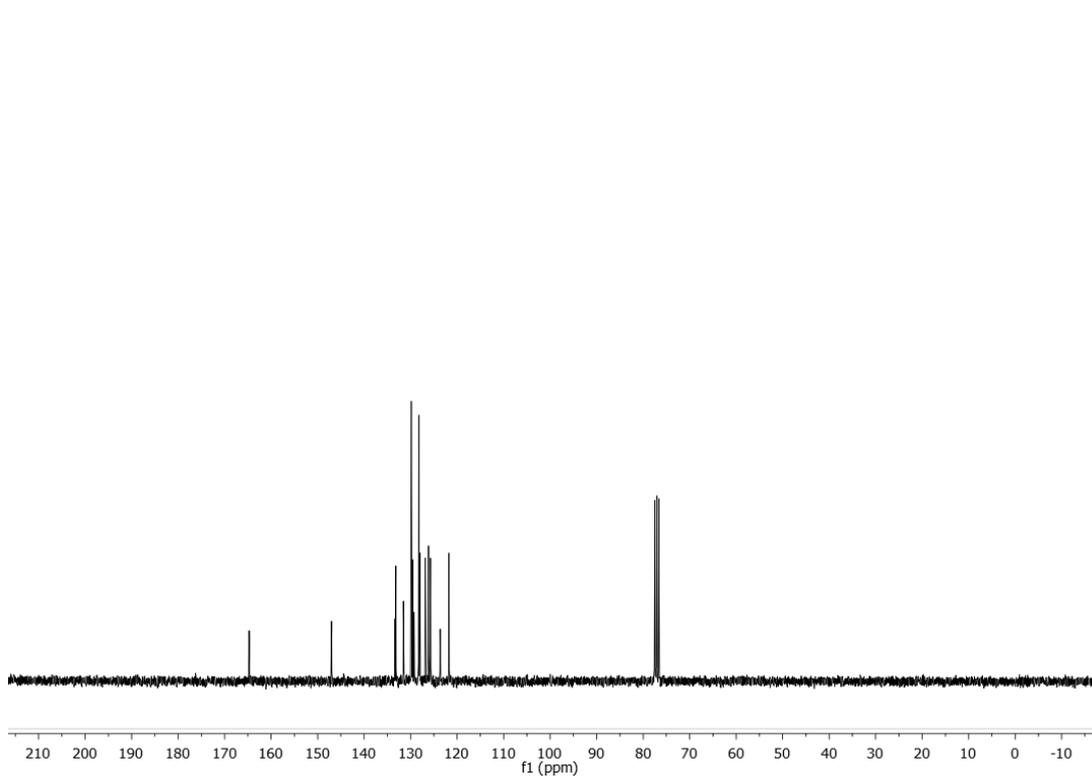
**(*R,S*)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-(2*S*,5*R*)-2-isopropil-5-metilciclohexil formato ((*R,S*)-15)**

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

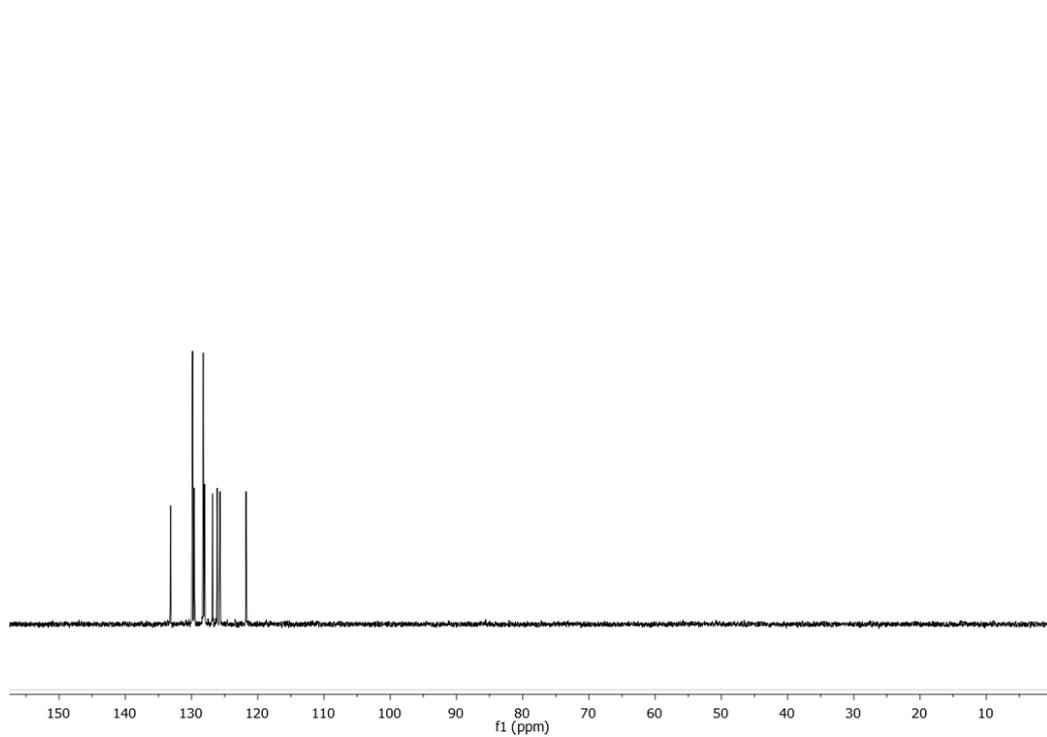
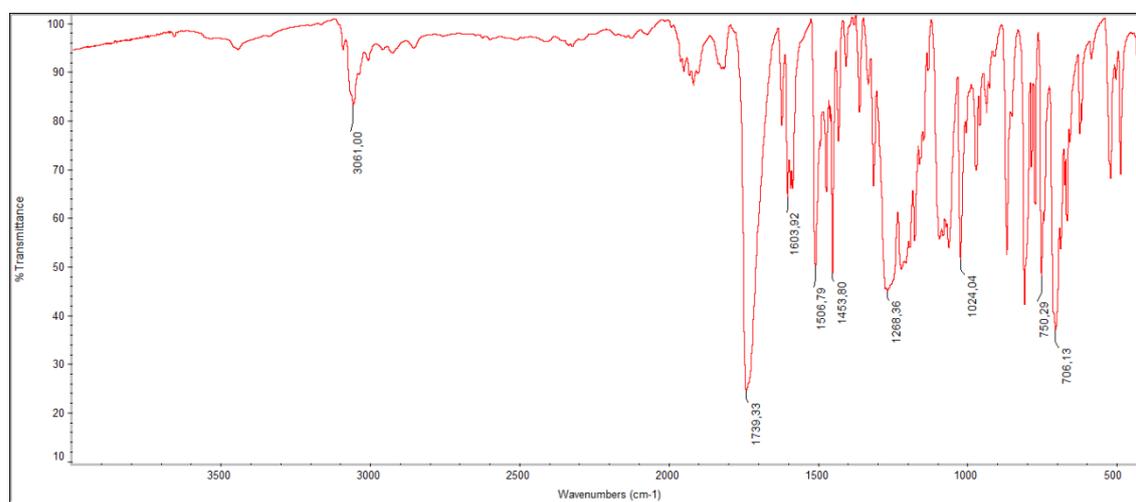
1,1'-binaftalen-2,2'-diil-diacetato (*rac*-16)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

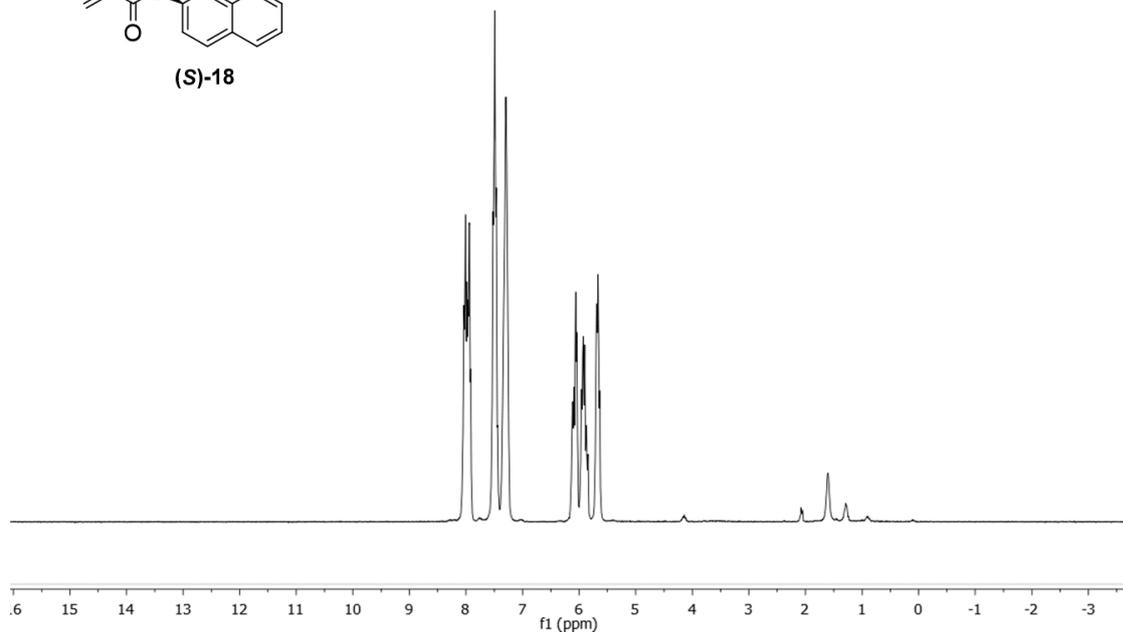
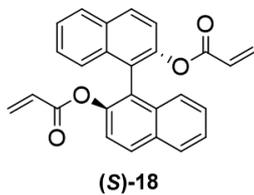
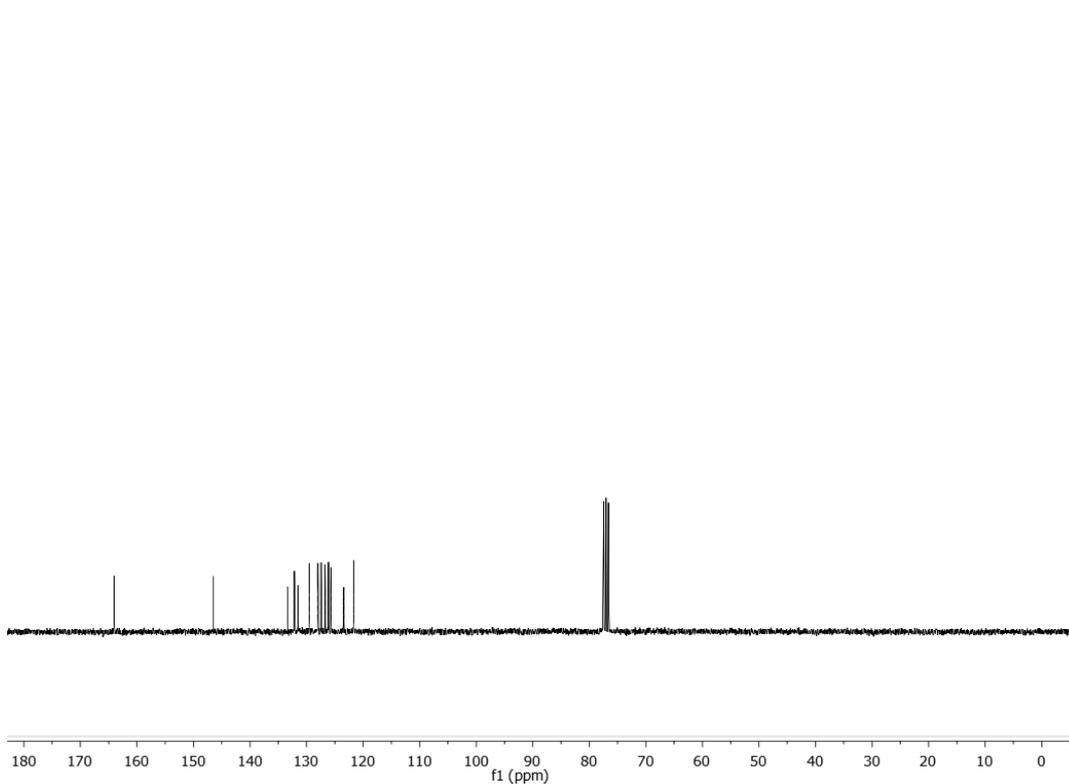
DEPT-RMN

FT-IR (400-4000 cm^{-1})

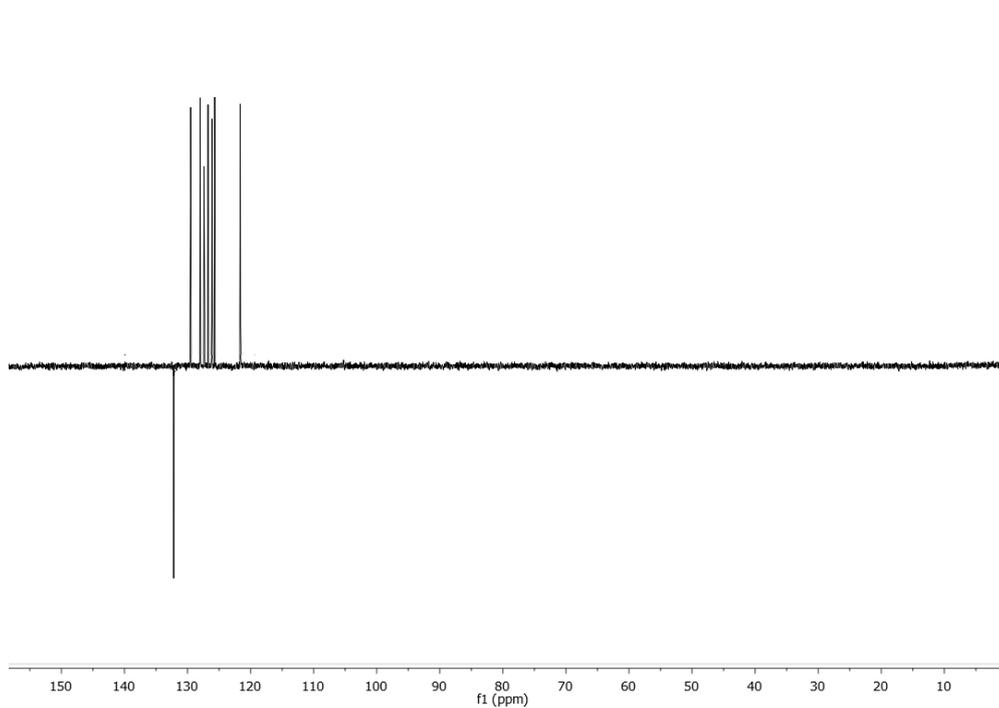
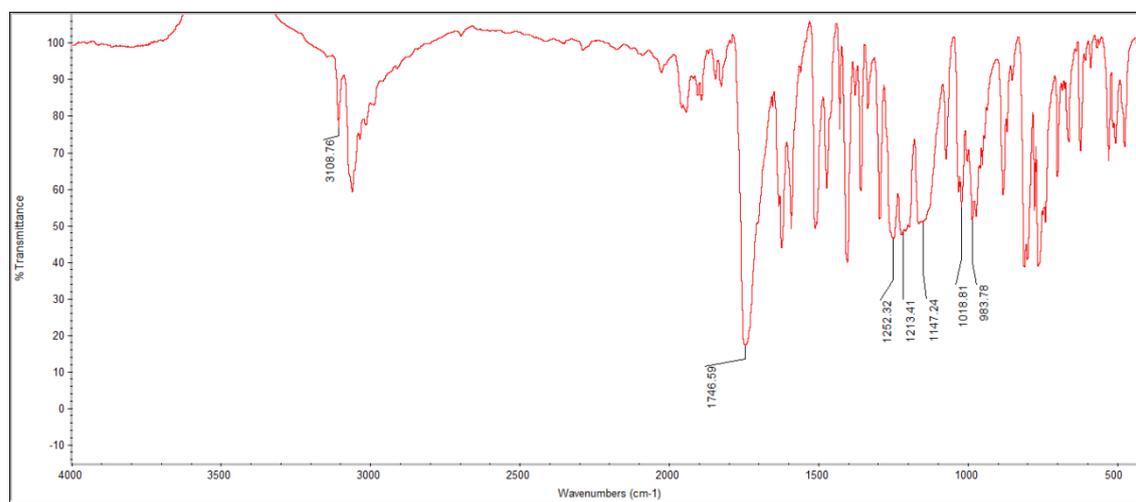
1,1'-binaftalen-2,2'-diil-dibenzoato (*rac*-17)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

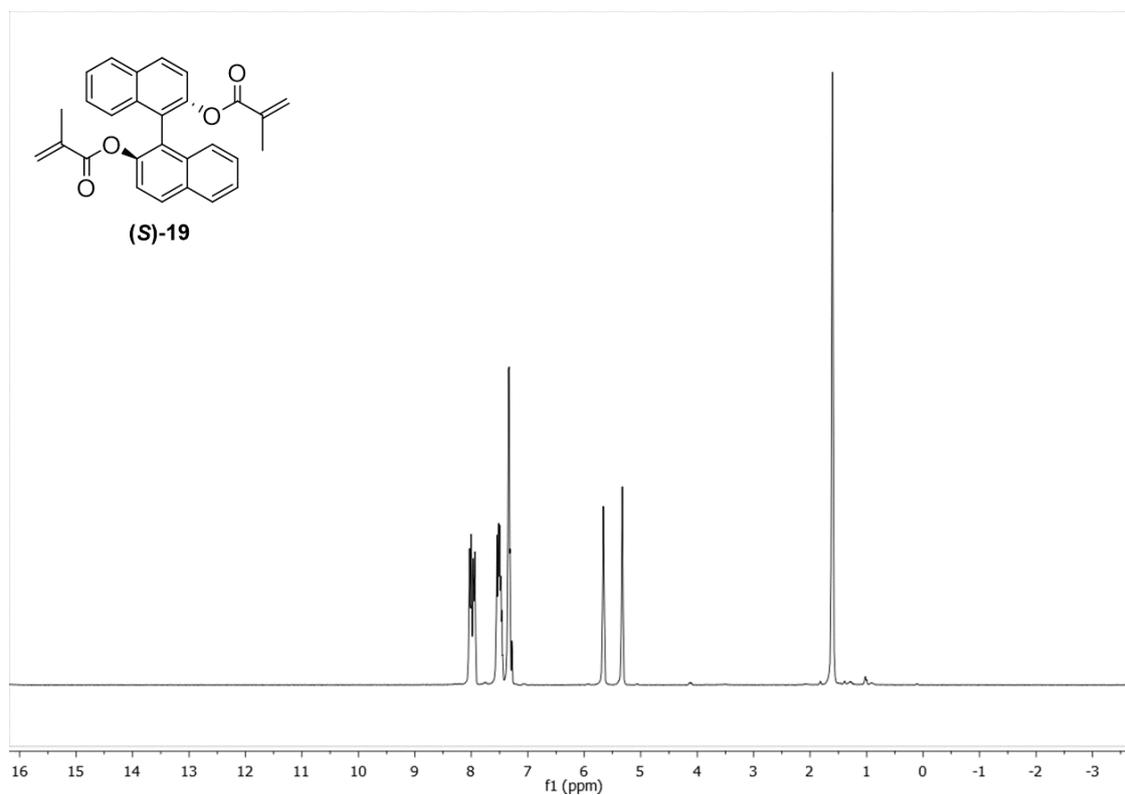
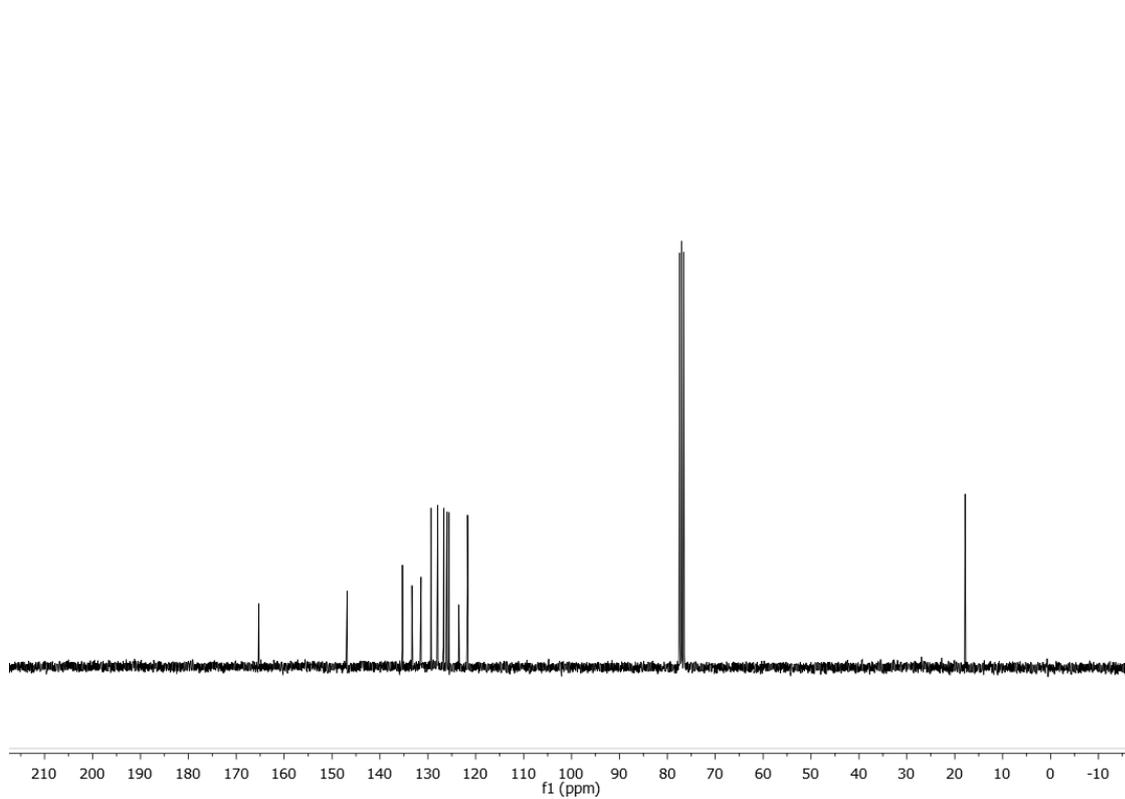
DEPT-RMN

FT-IR (400-4000 cm^{-1})

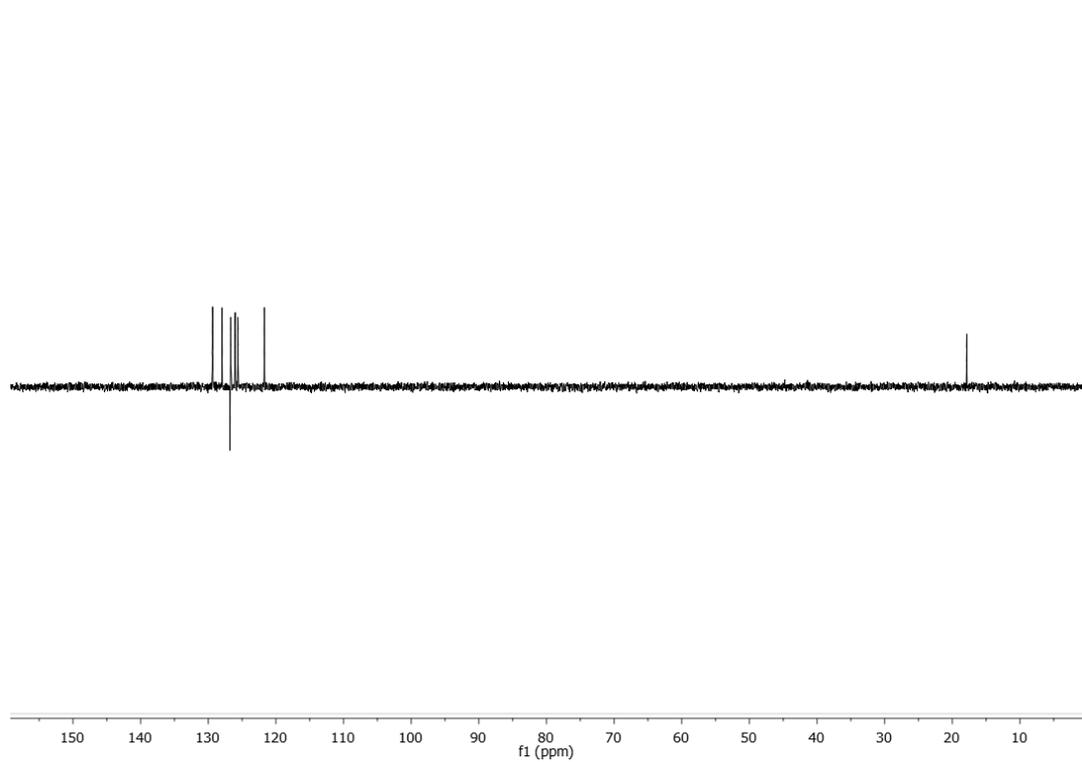
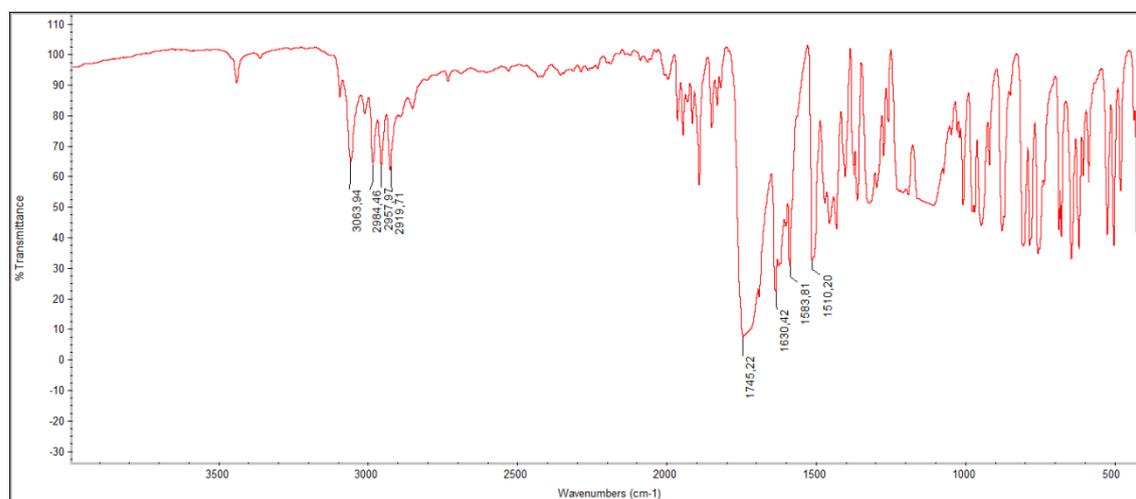
(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-diacrilato ((S)-18)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

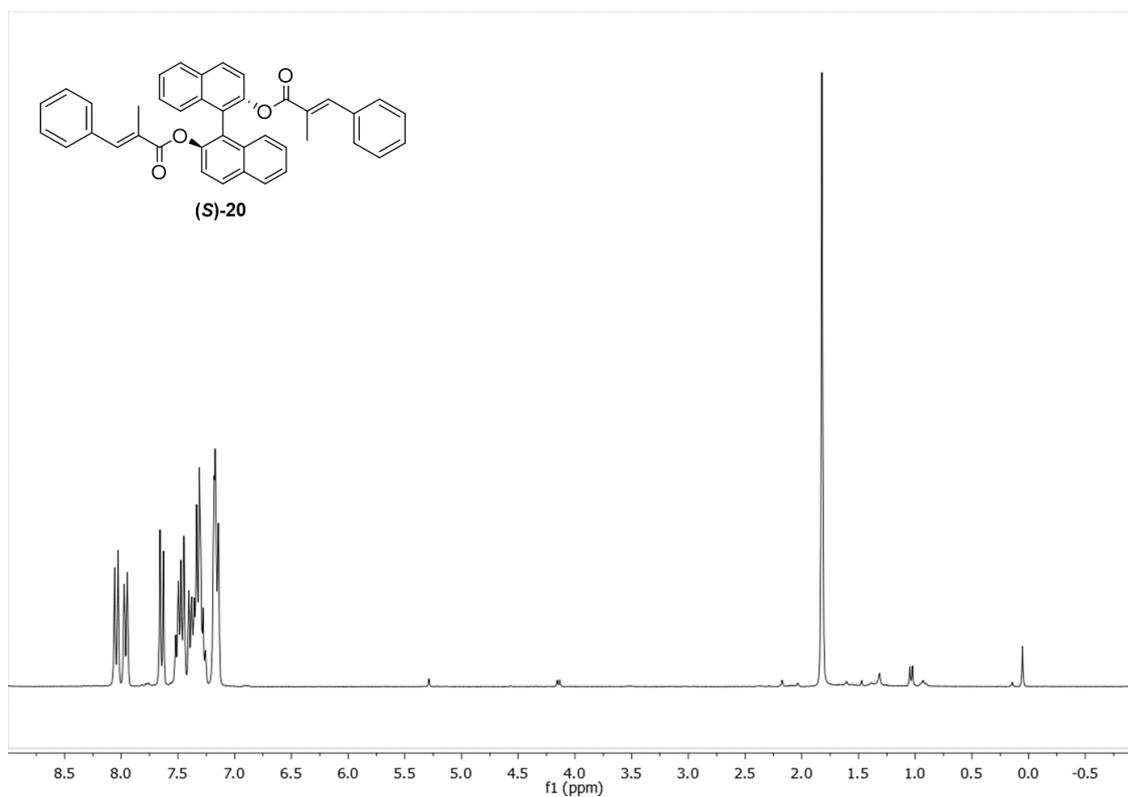
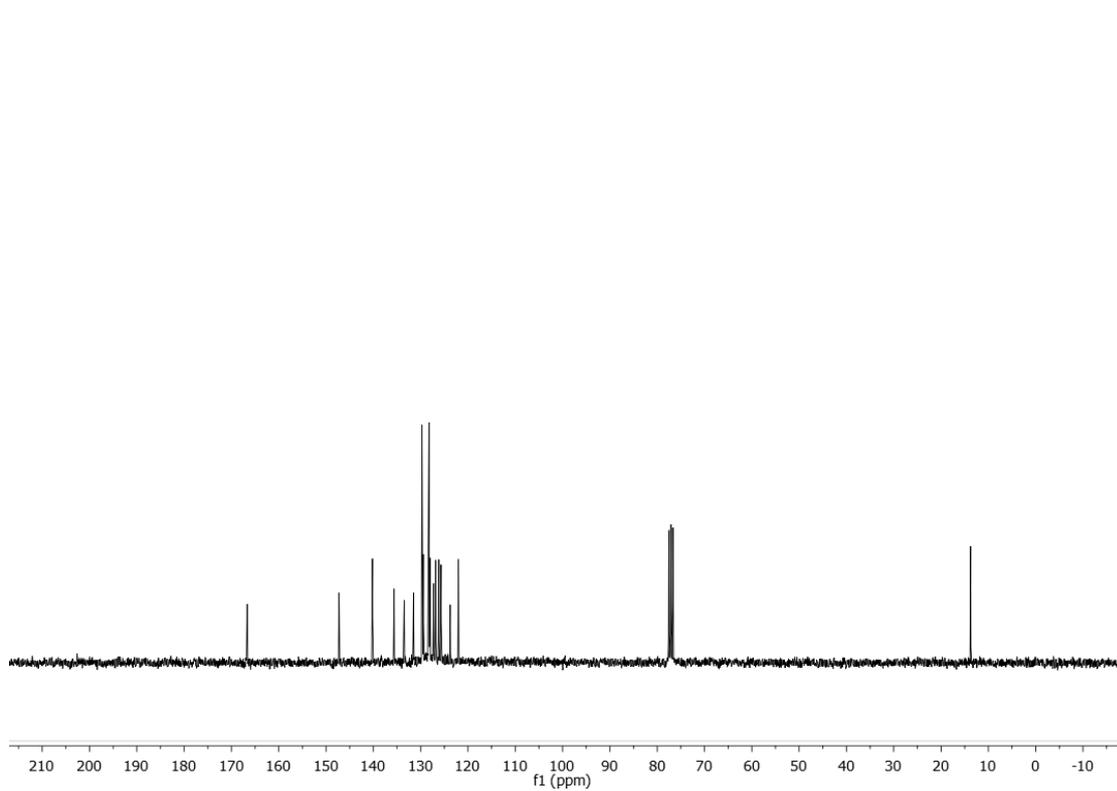
DEPT-RMN

FT-IR (400-4000 cm^{-1})

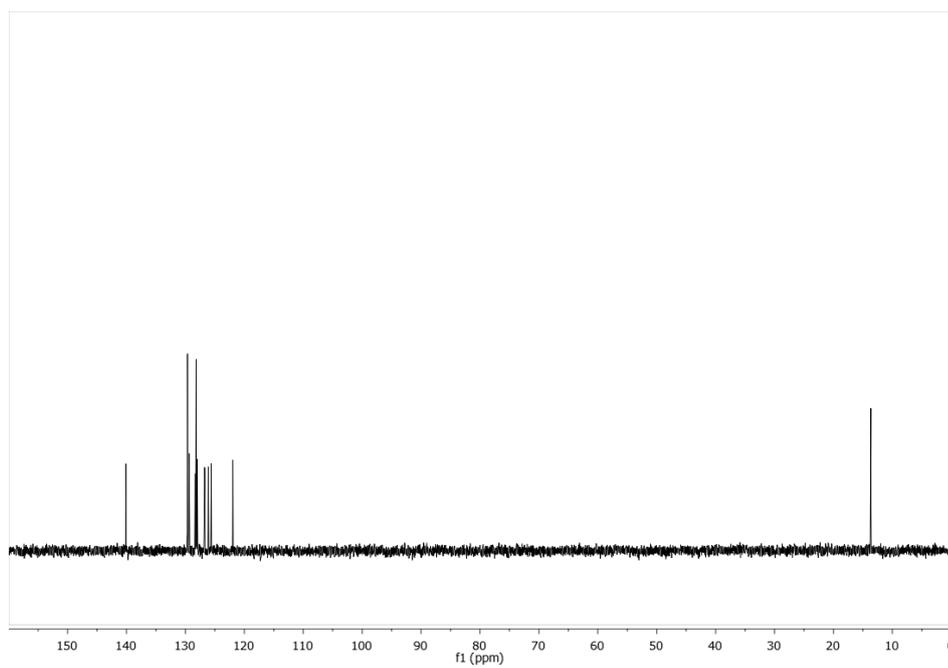
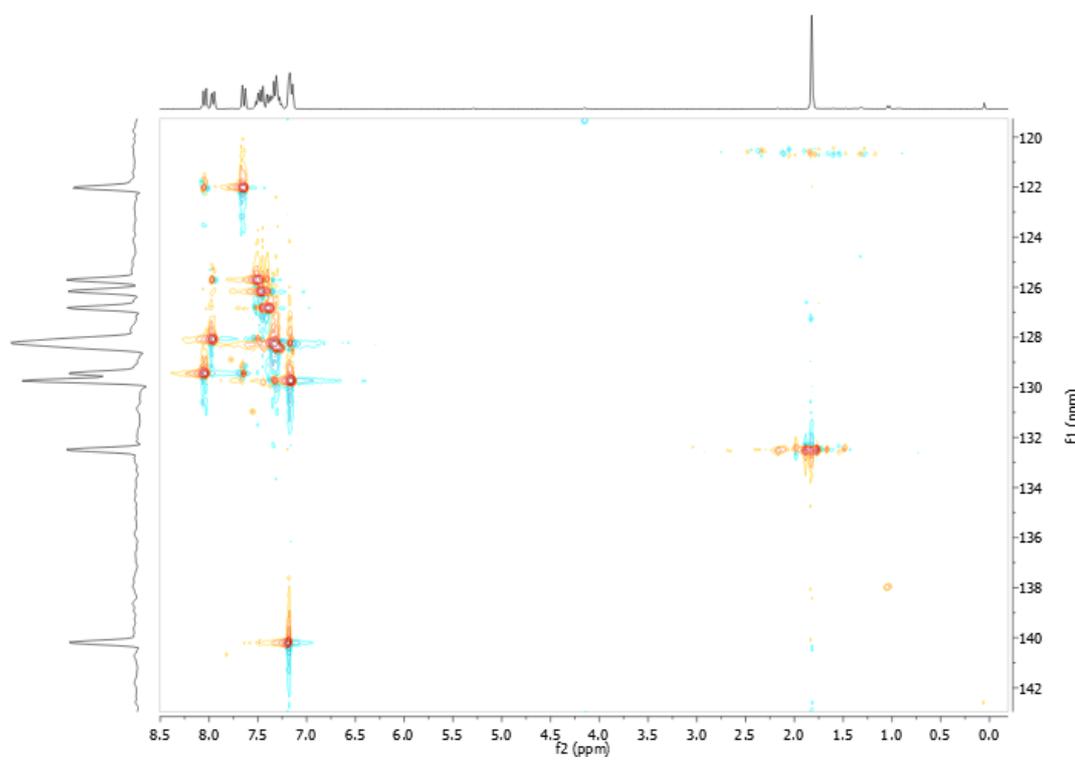
(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-dimetacrilato ((S)-19)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

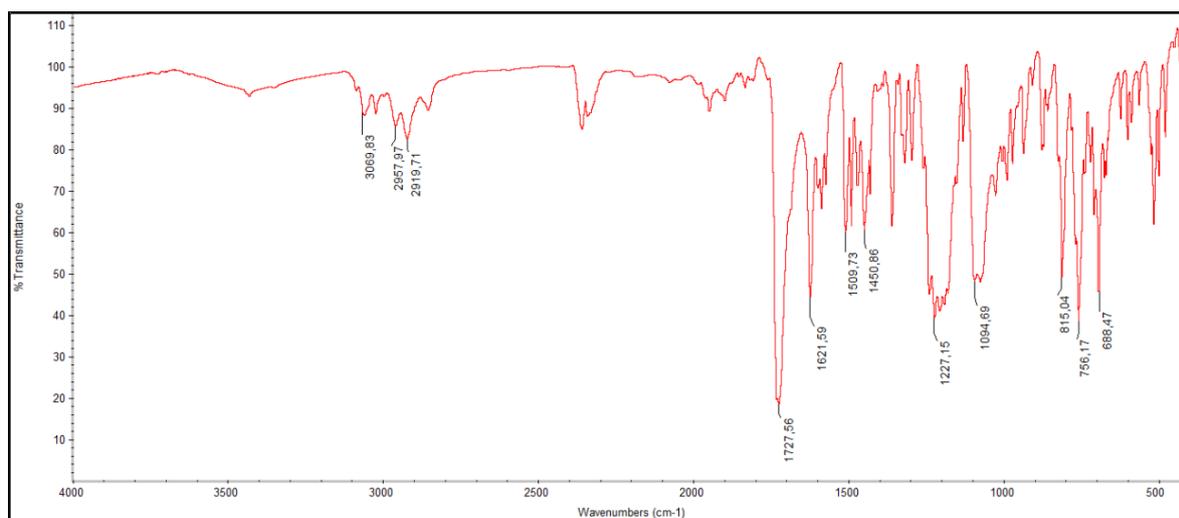
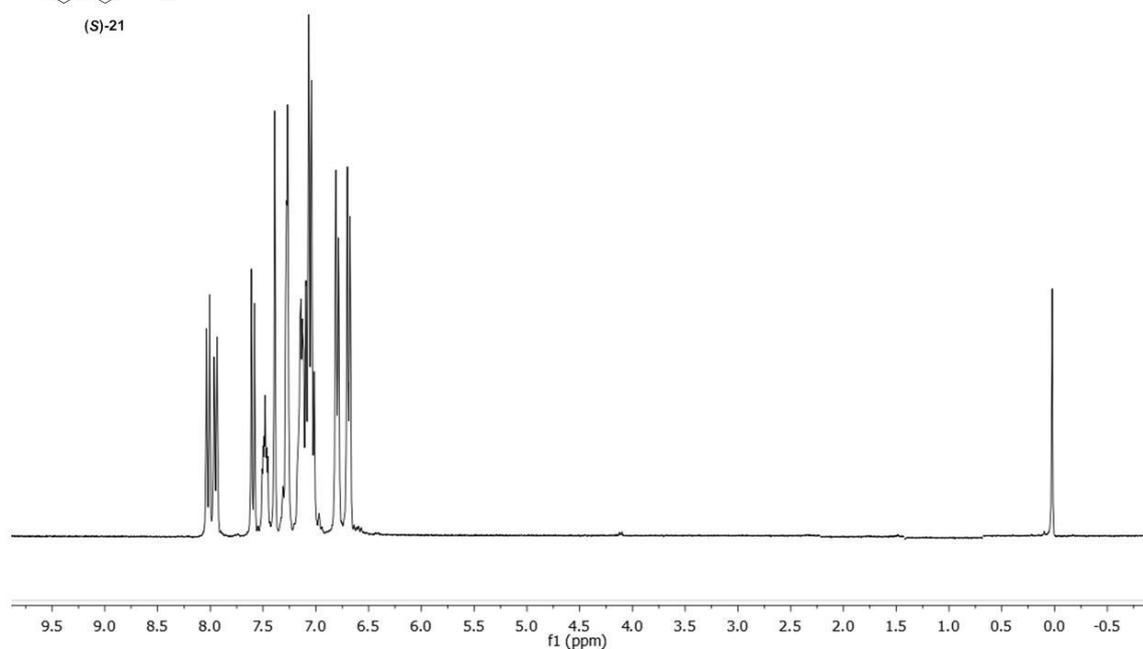
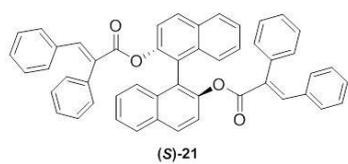
DEPT-RMN

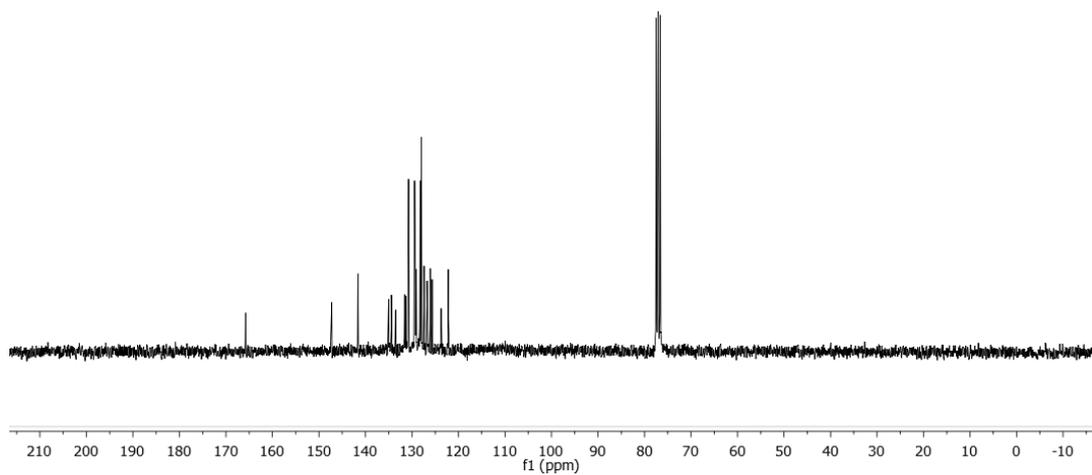
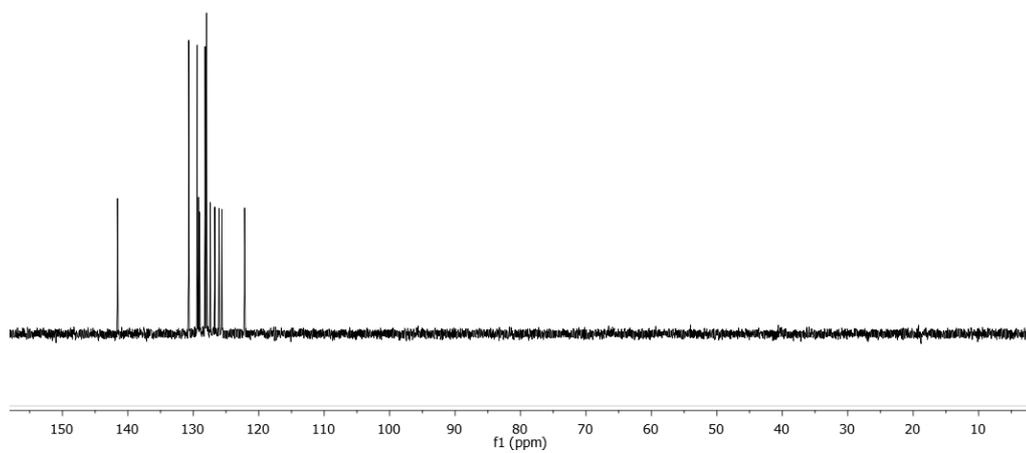
FT-IR (400-4000 cm^{-1})

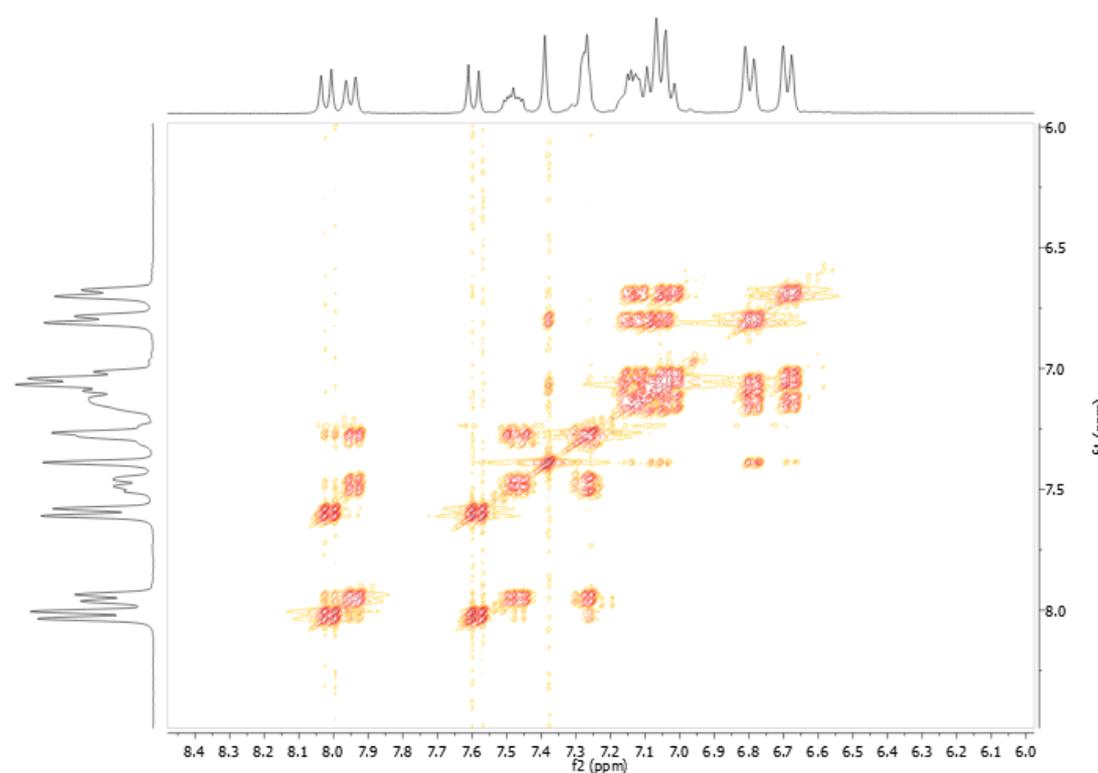
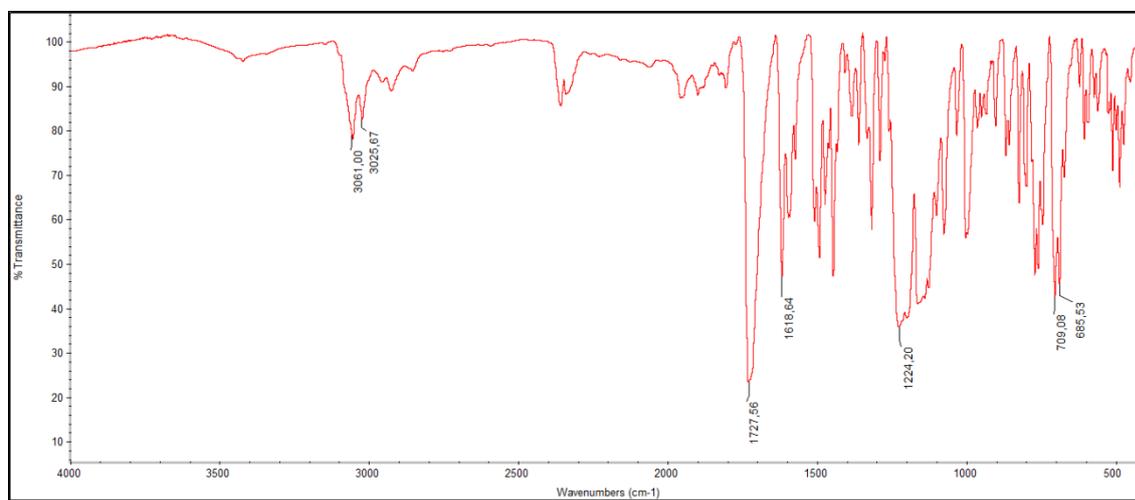
(S)-1,1'-binaftalen-2.2'-diil-(E)-2-metil-3-fenil-2-propenoato ((S)-20)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

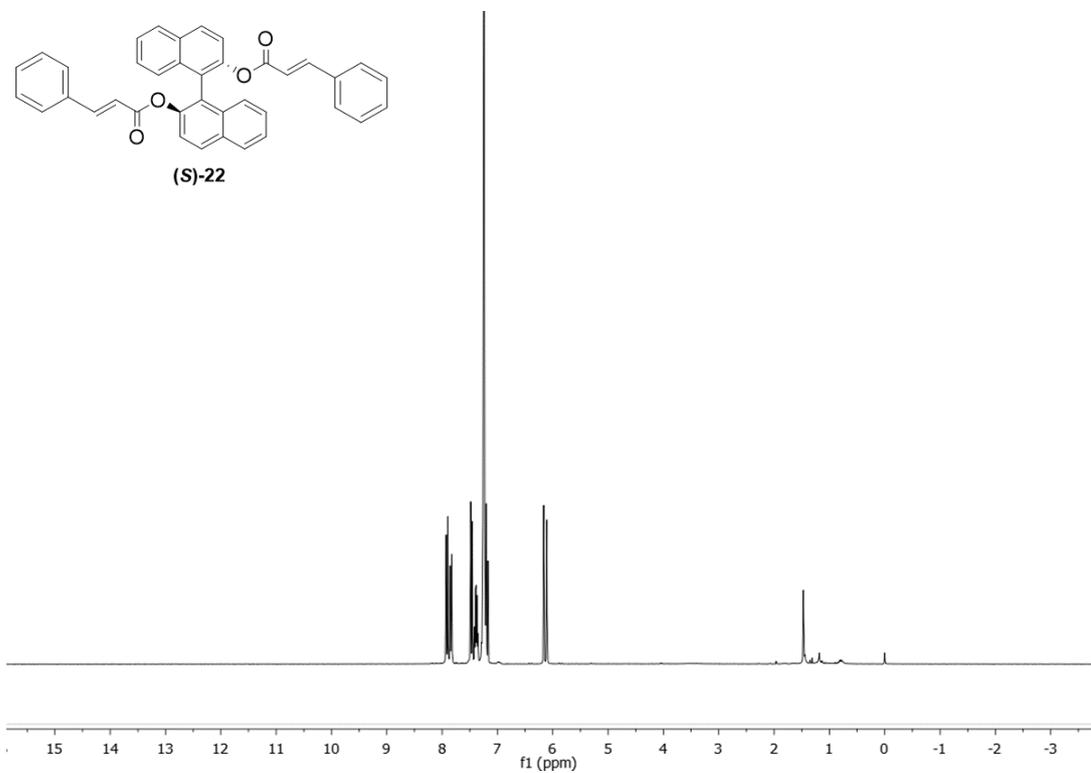
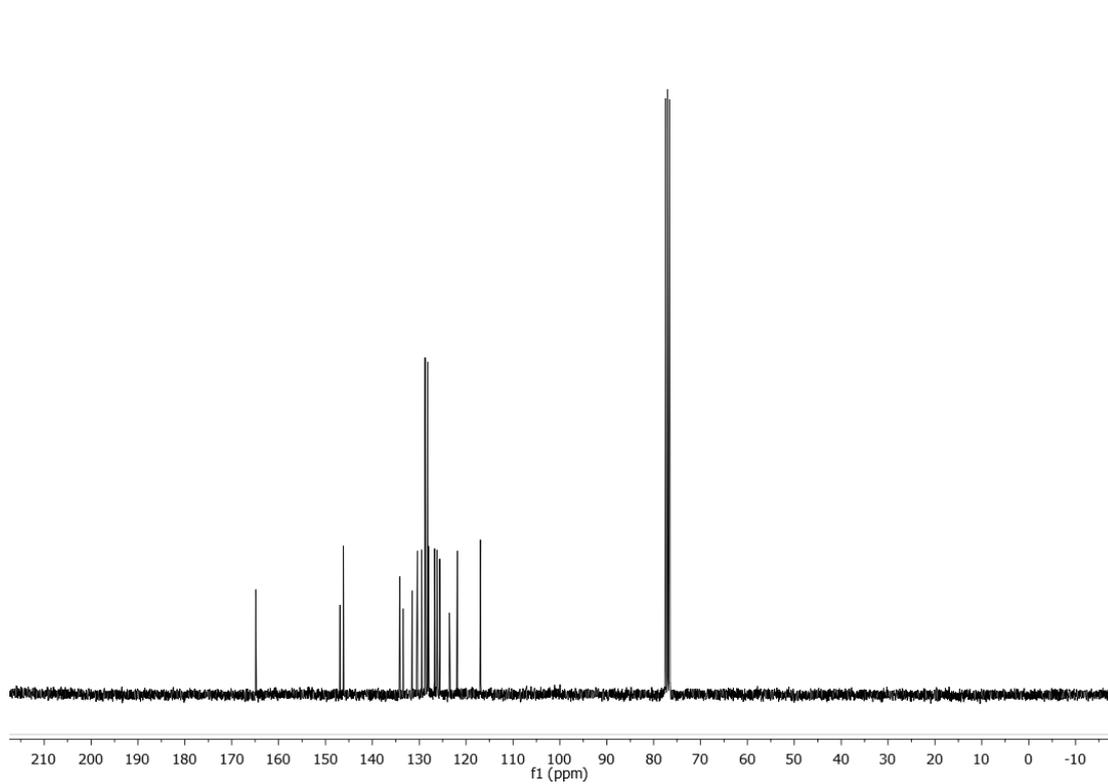
DEPT-RMN

2D ^1H - ^{13}C HSQC-RMN

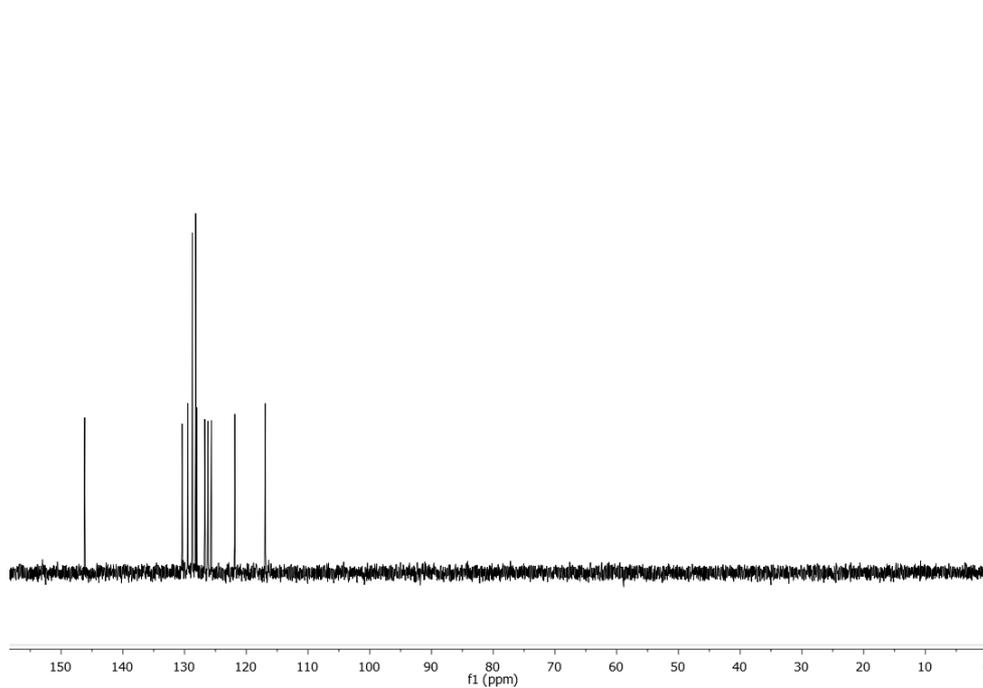
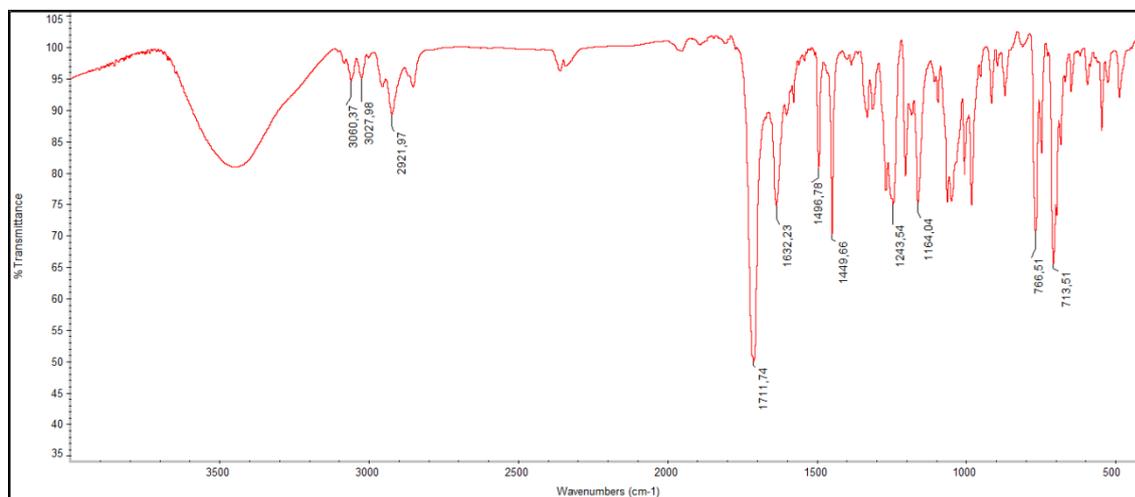
FT-IR (400-4000 cm^{-1})**(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-(E)-2,3-difenil-2-propenoato ((S)-21)** ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)

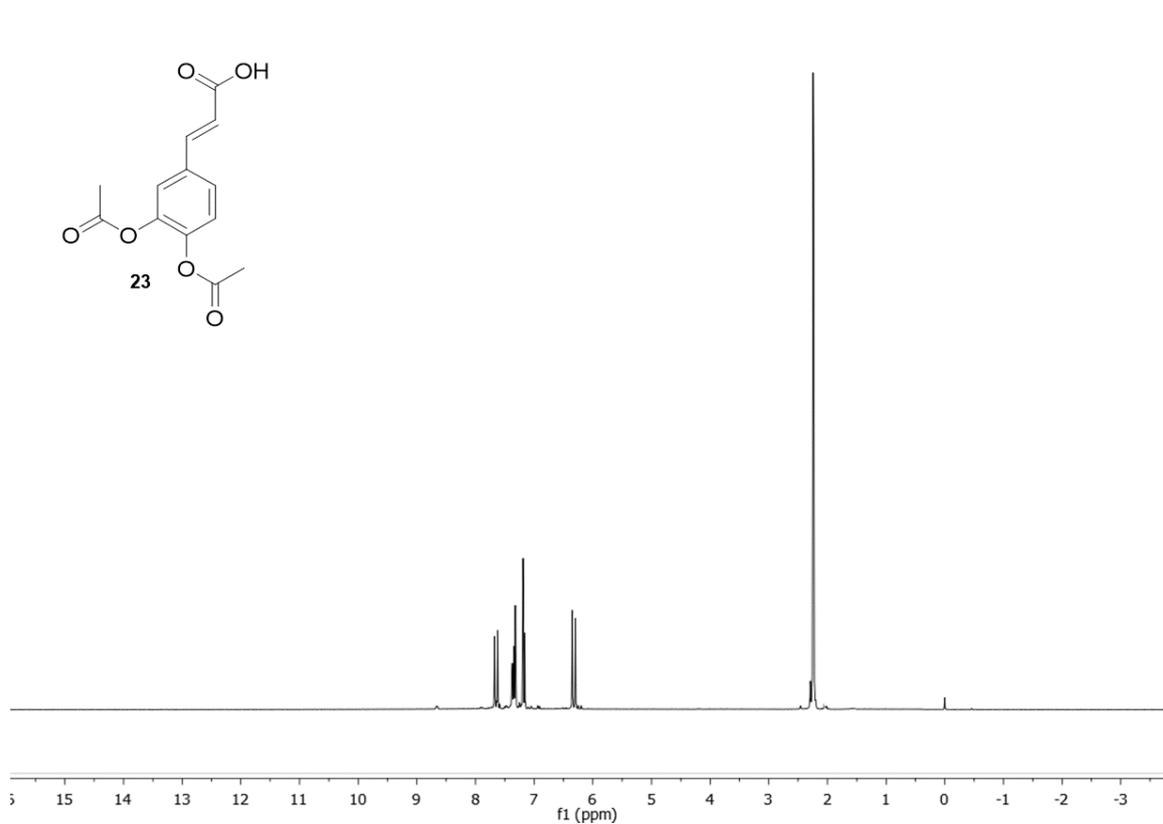
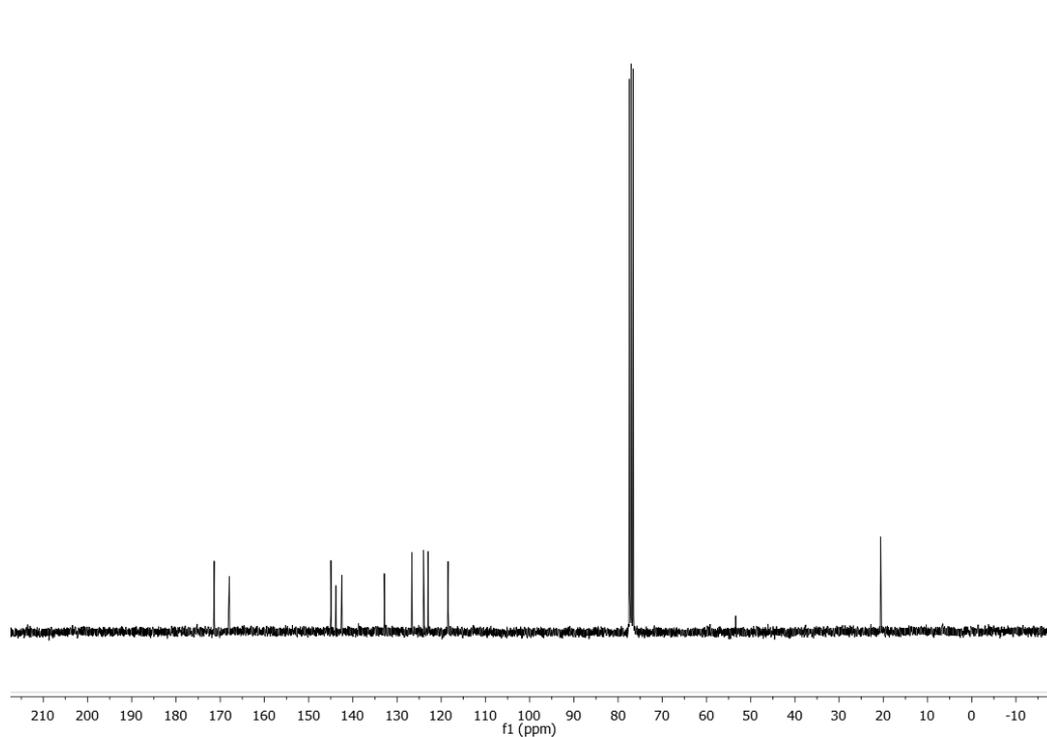
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

2D ^1H - ^{13}C HSQC-RMNFT-IR (400-4000 cm^{-1})

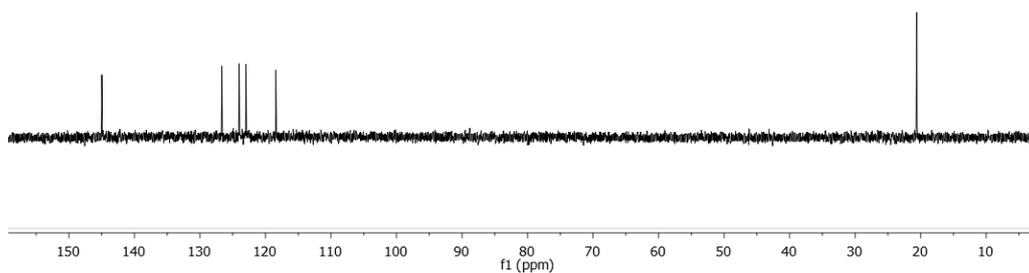
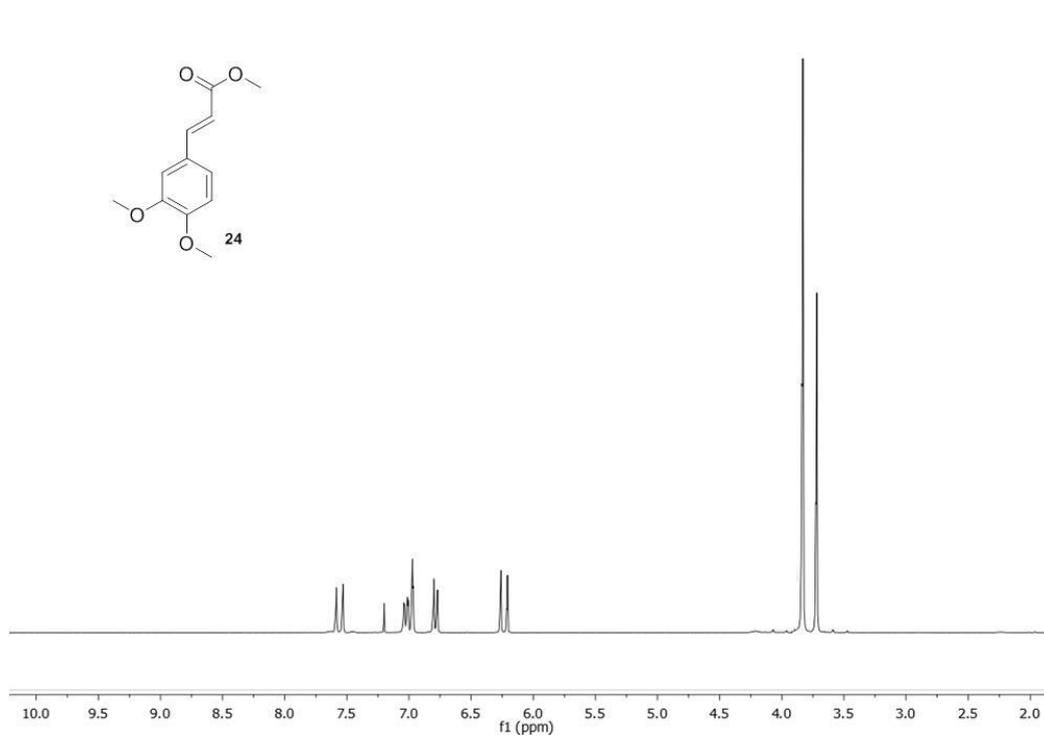
(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-(E)-3-fenil-2-propenoato ((S)-22)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

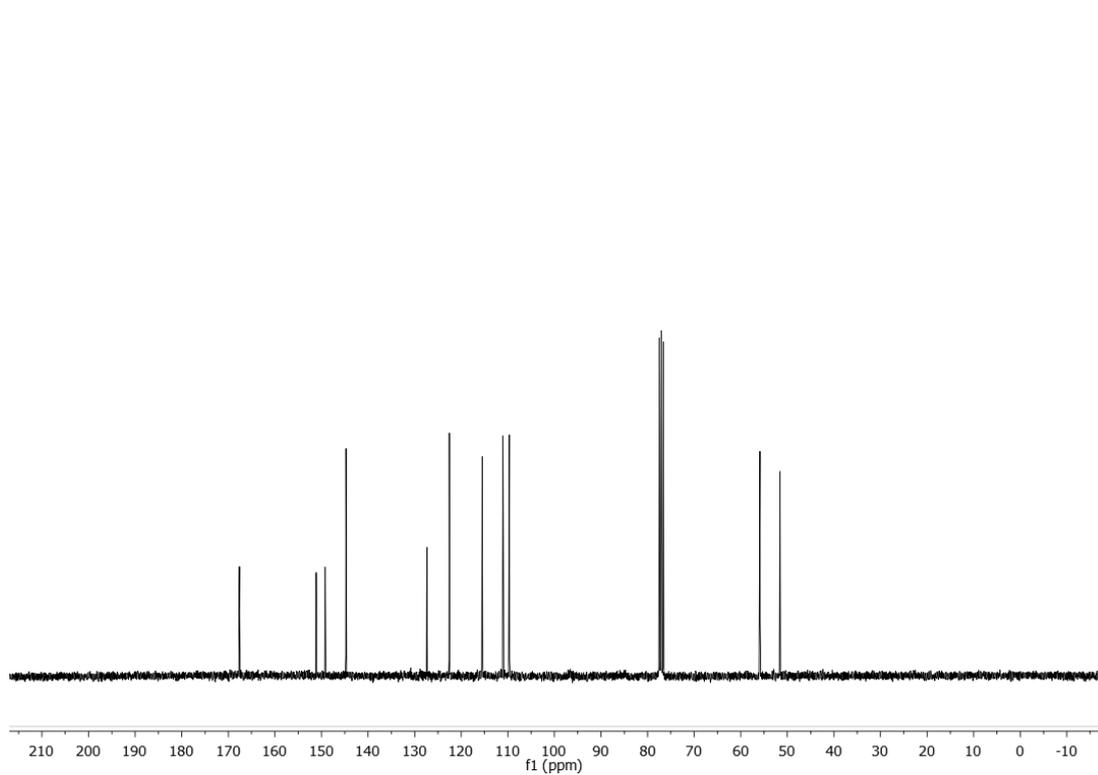
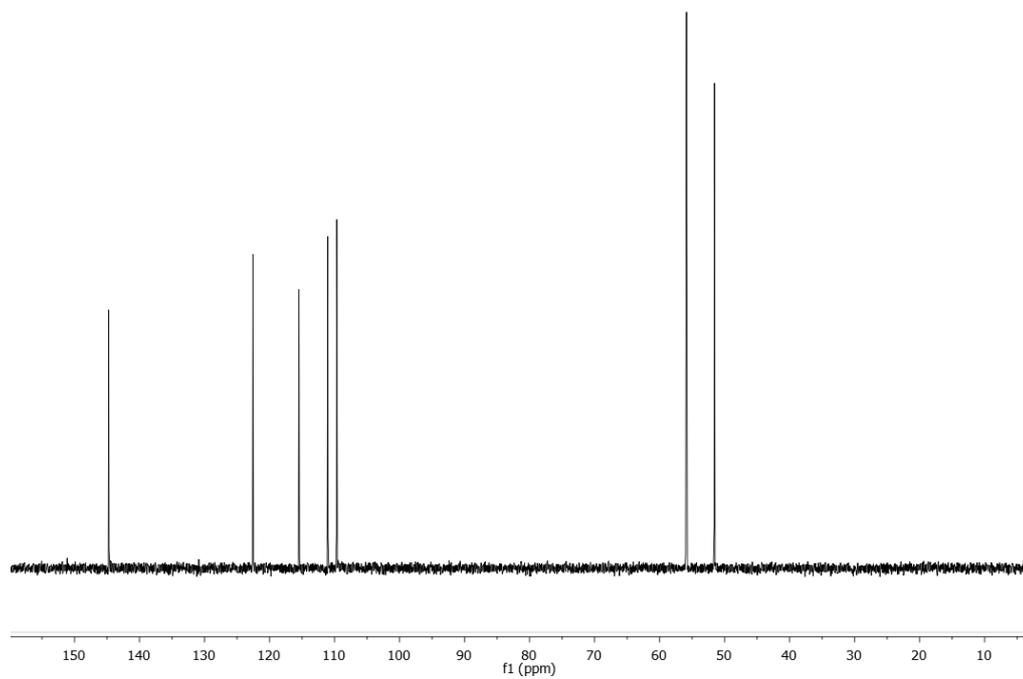
DEPT-RMN

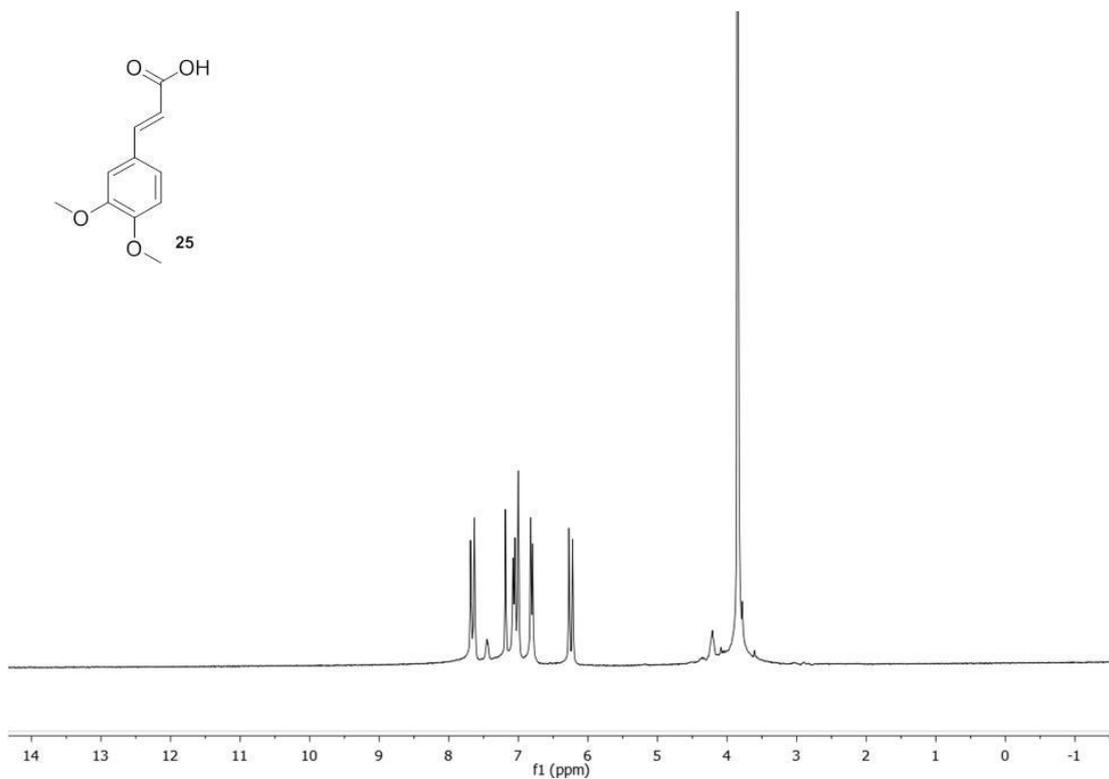
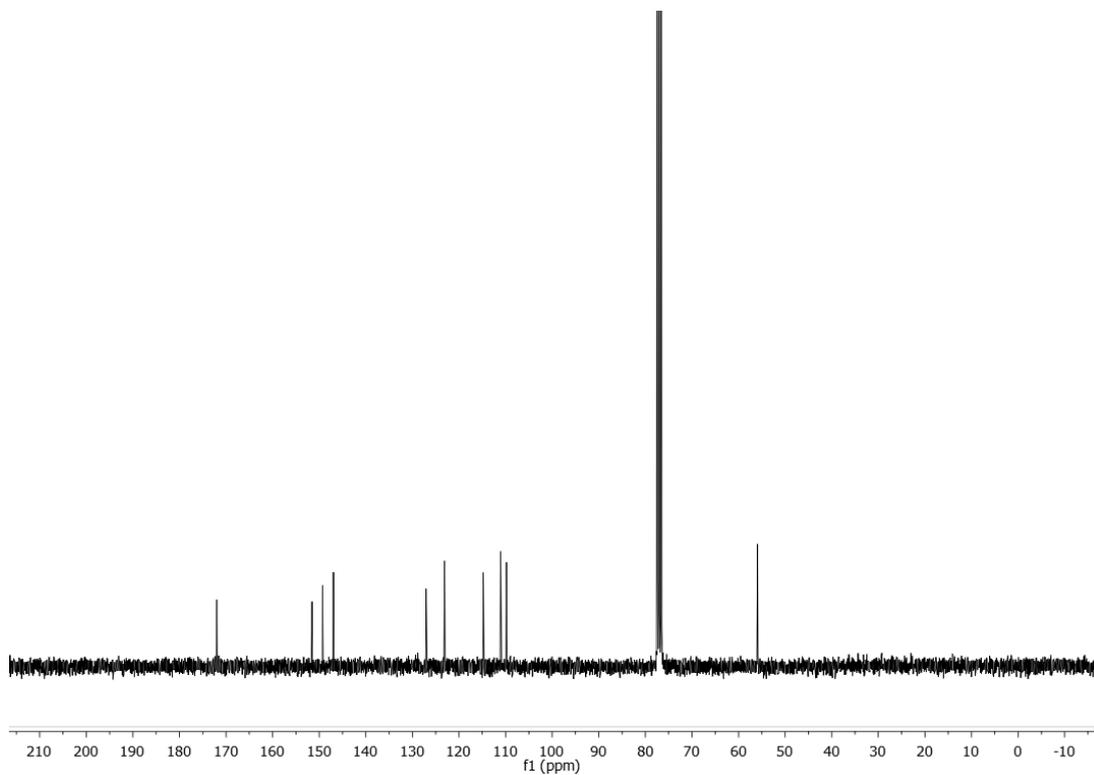
FT-IR (400-4000 cm^{-1})

Ácido (*E*)-3-(3,4-diacetoxifenil)acrílico (23)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

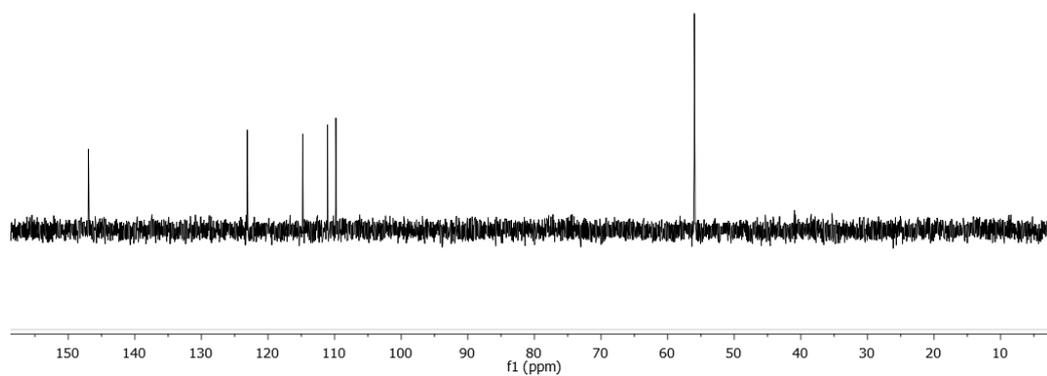
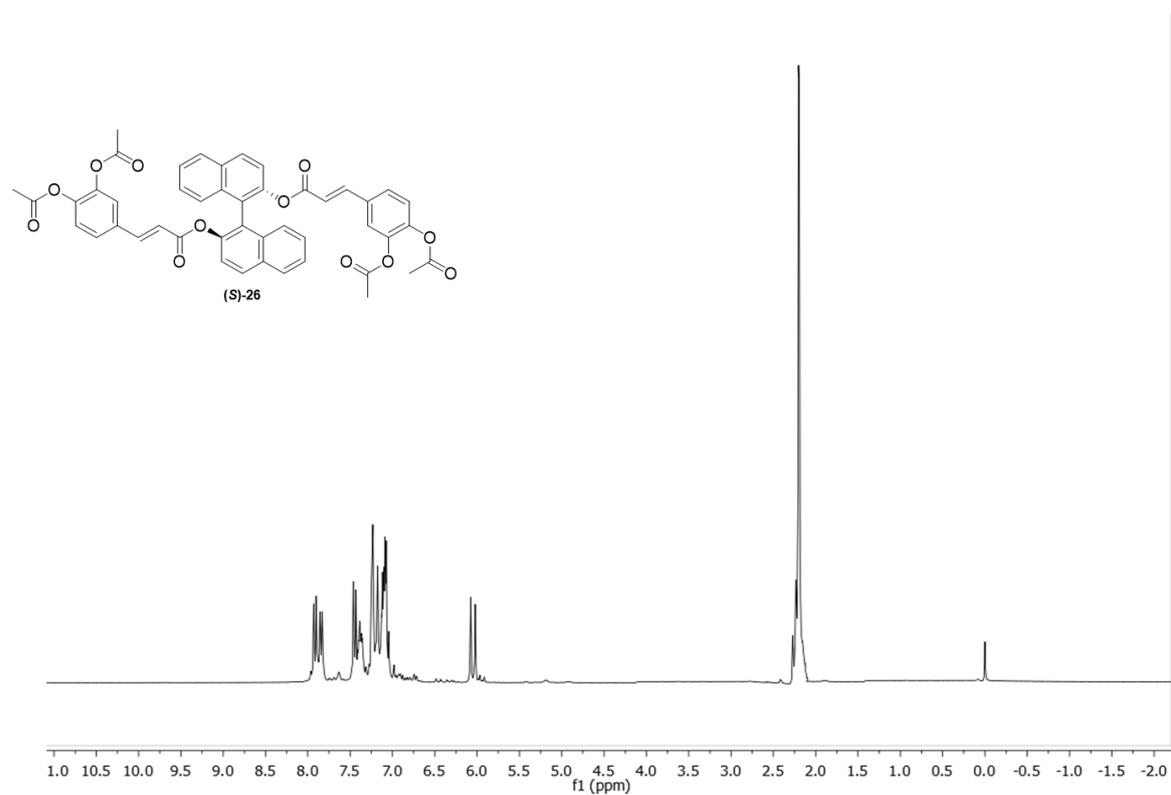
DEPT-RMN

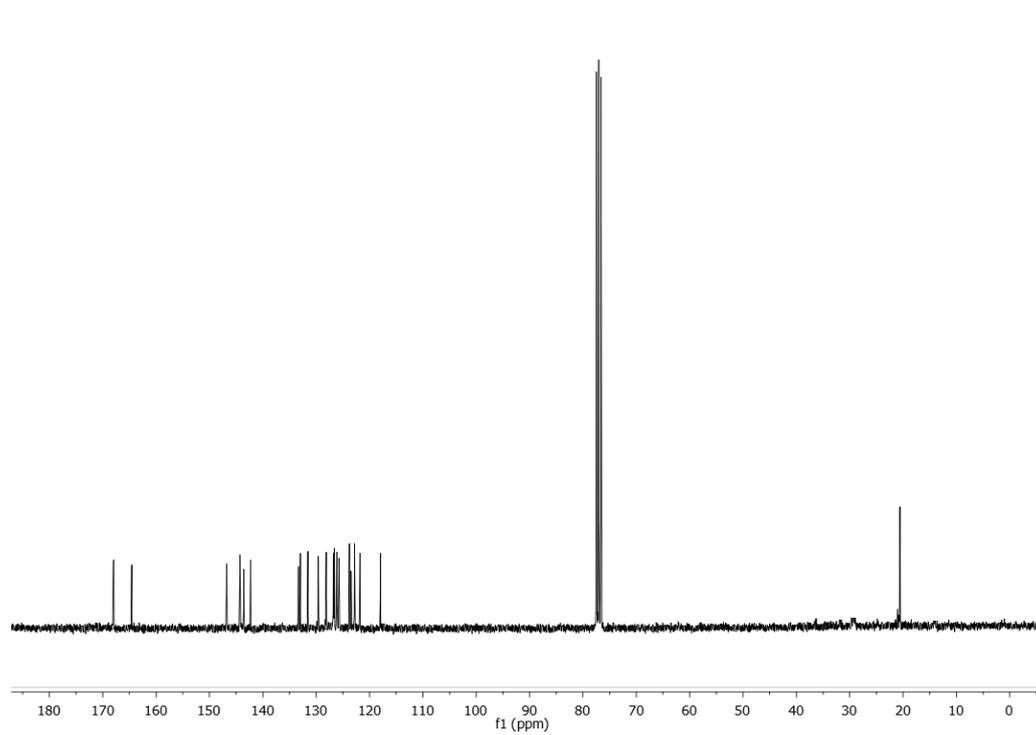
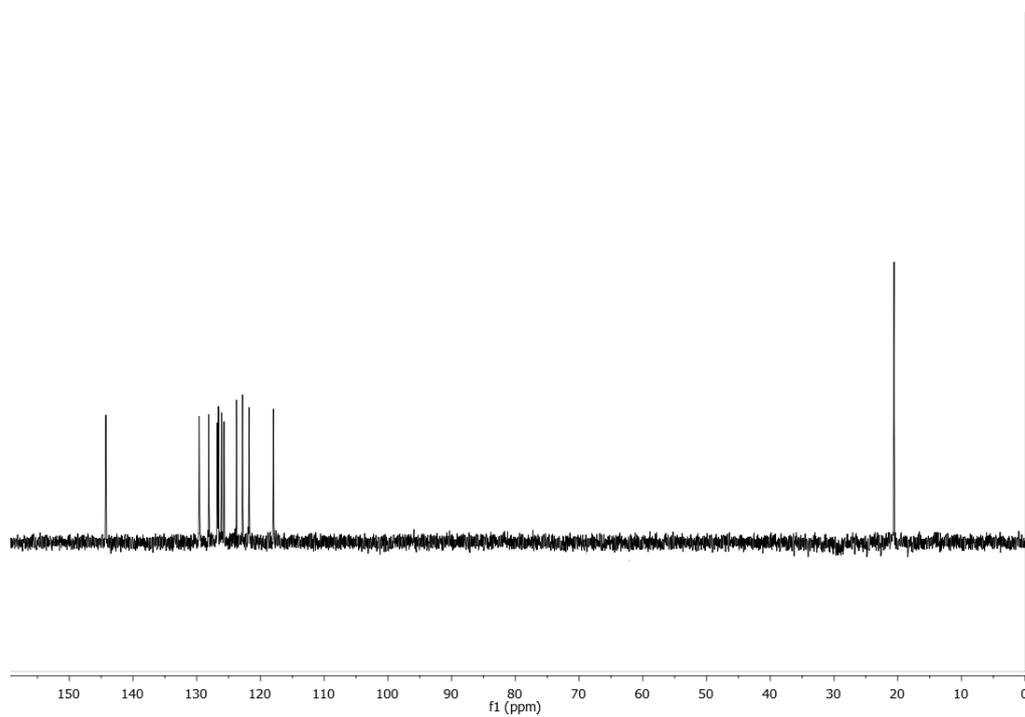
**(E)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrilato de metilo (24)****¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)**

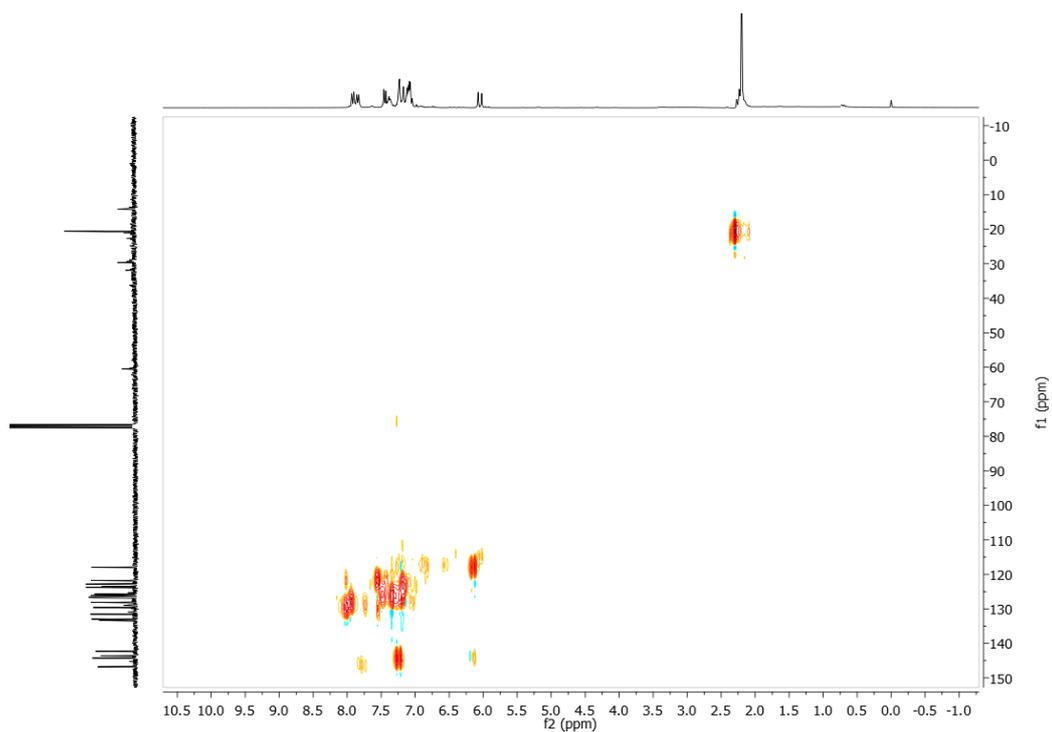
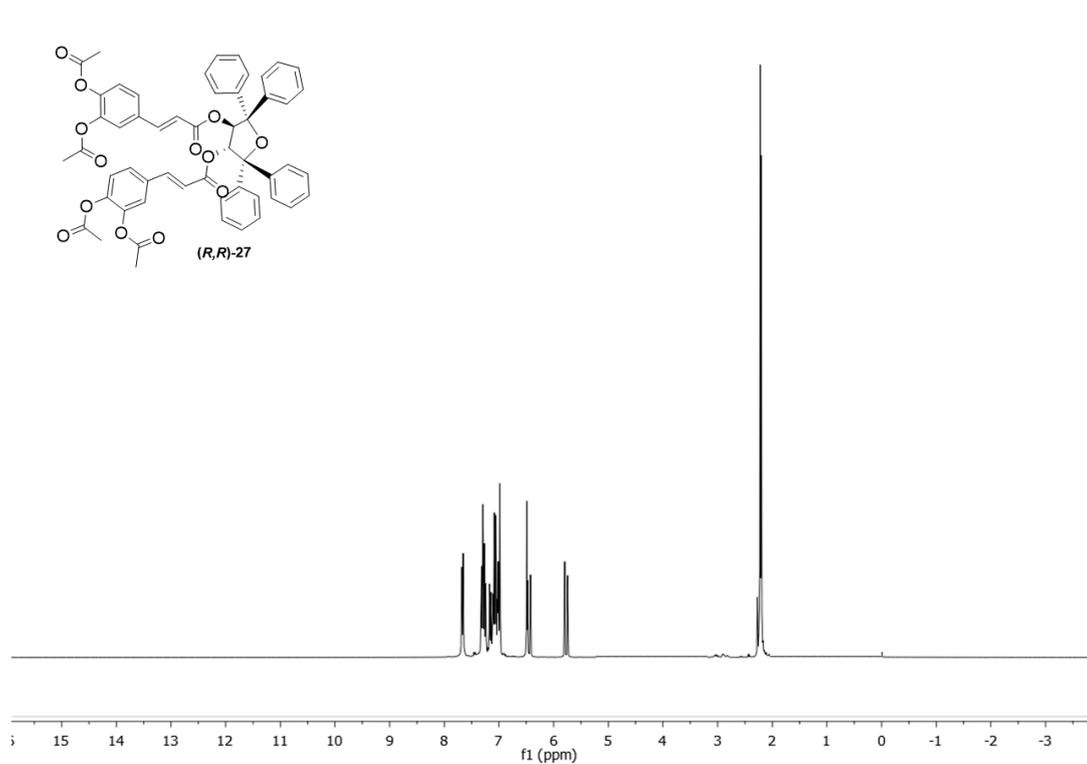
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

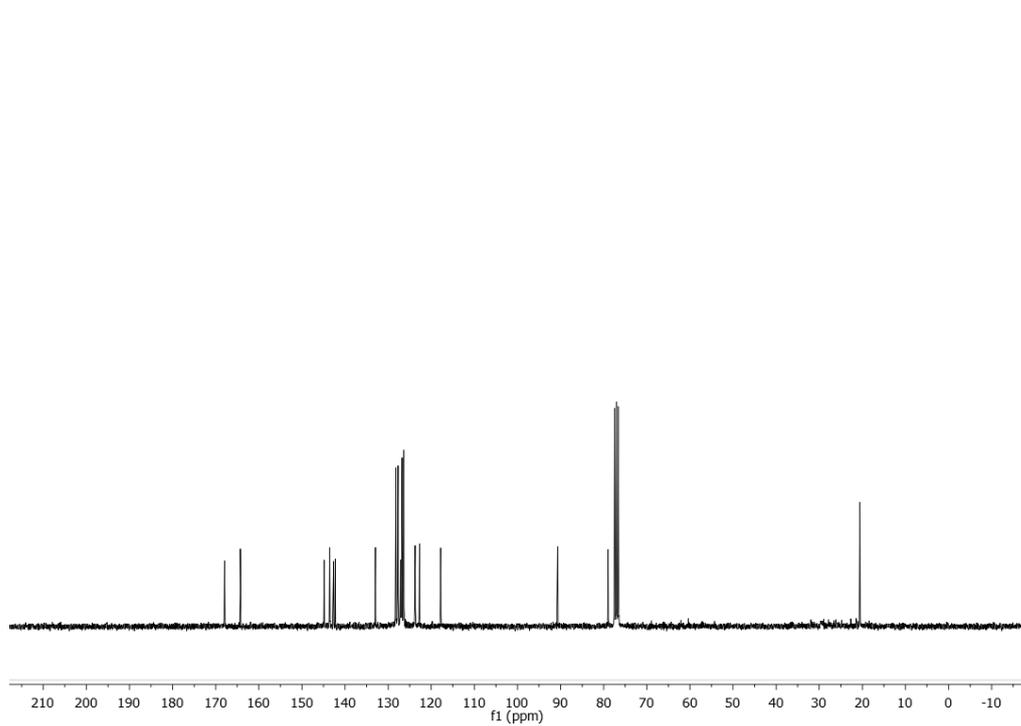
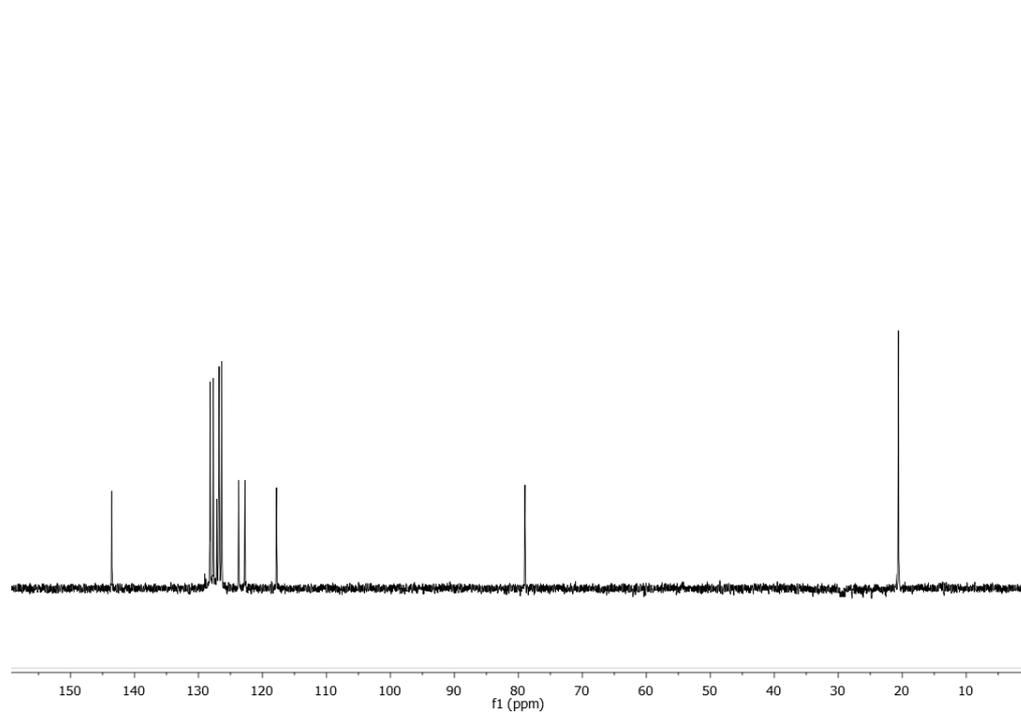
Ácido (*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)acrílico (25)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

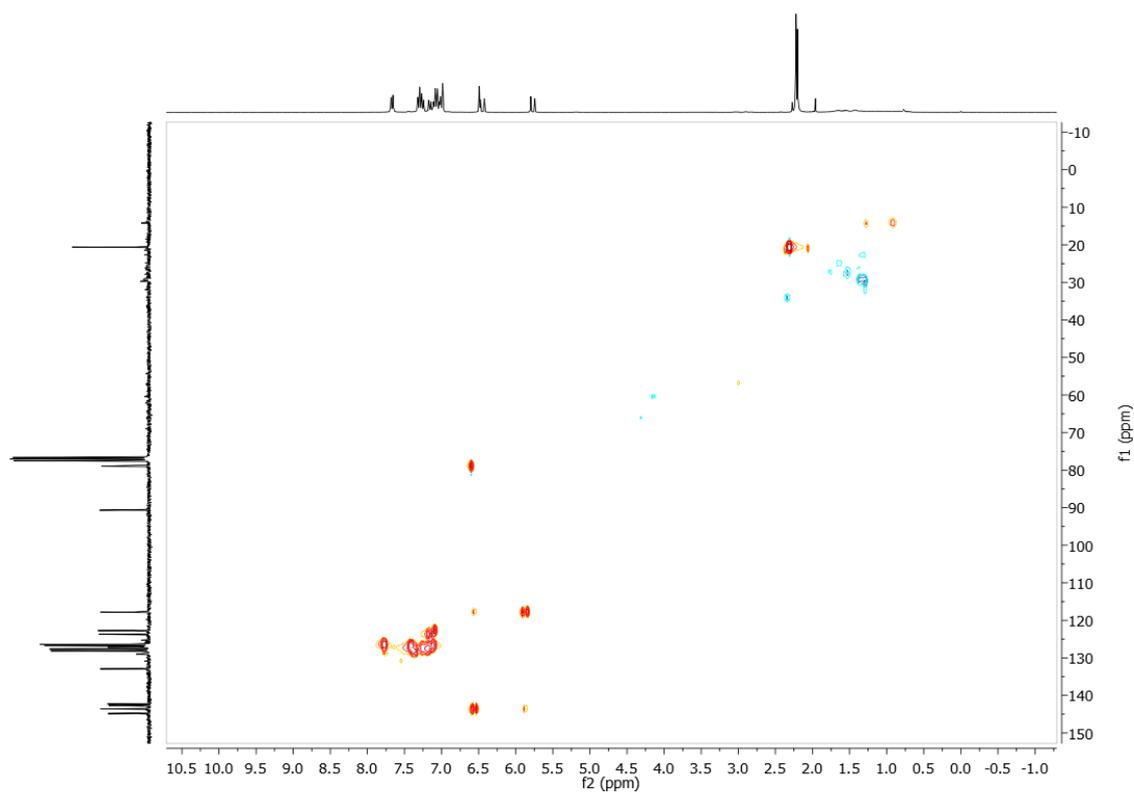
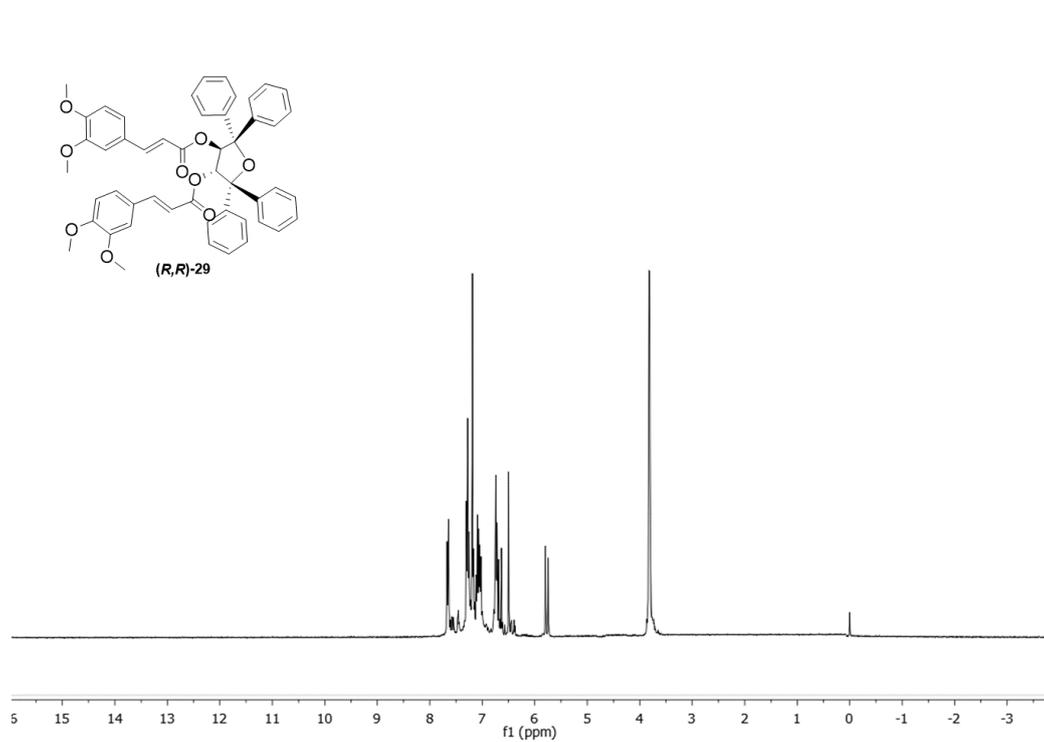
DEPT-RMN

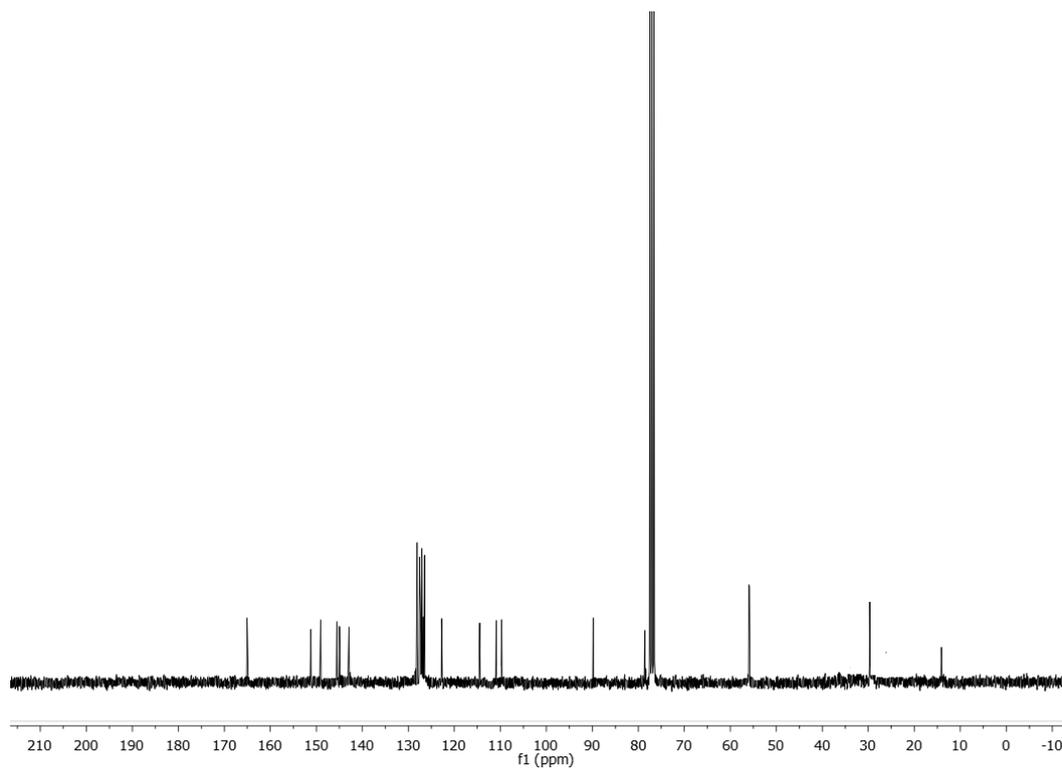
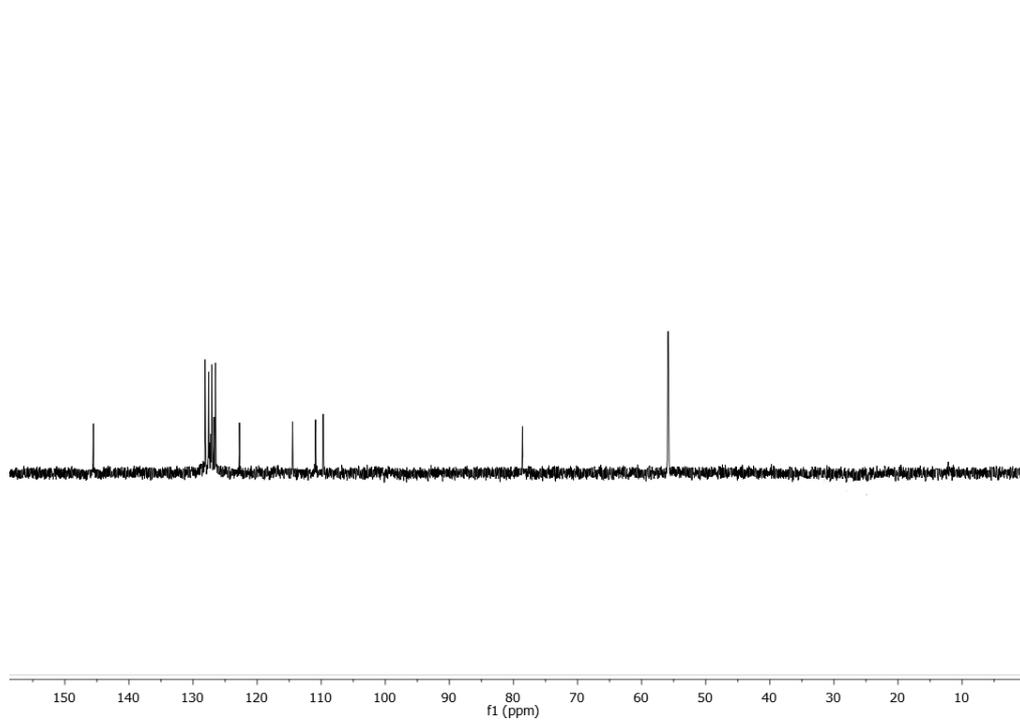
**(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-[(E)-3-(3,4-diacetoxifenil)-2-propenoato] ((S)-26)****¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)**

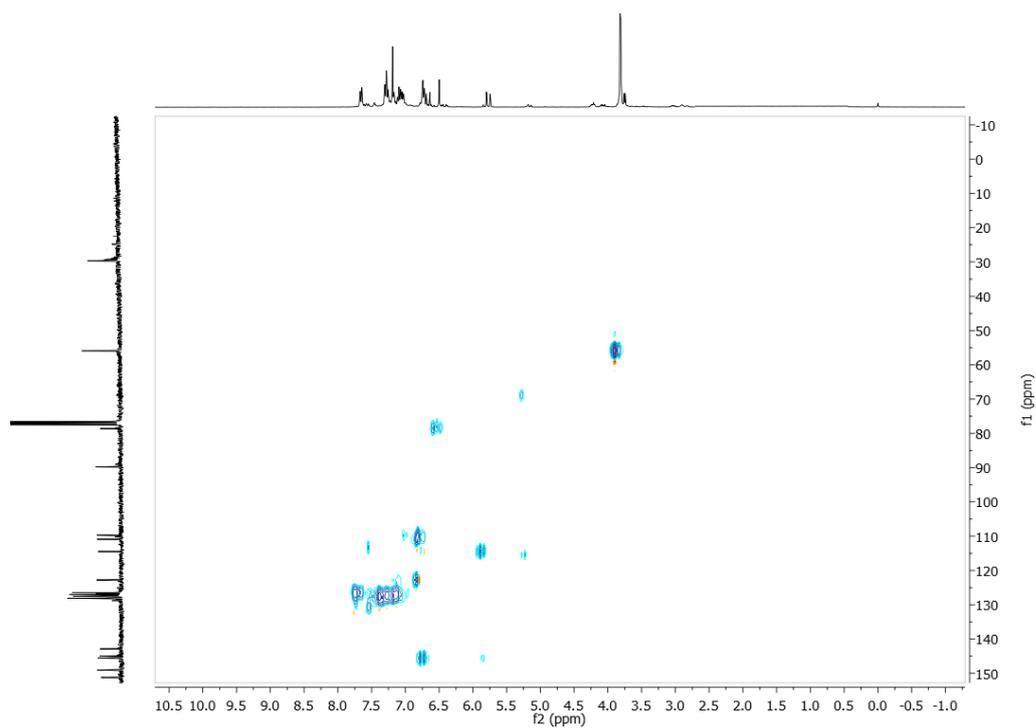
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

2D ^1H - ^{13}C HSQC-RMN**(3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-[(*E*)-3-(3,4-diacetoxifenil)-2-propenoato] ((*R*,*R*)-27)** **^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)**

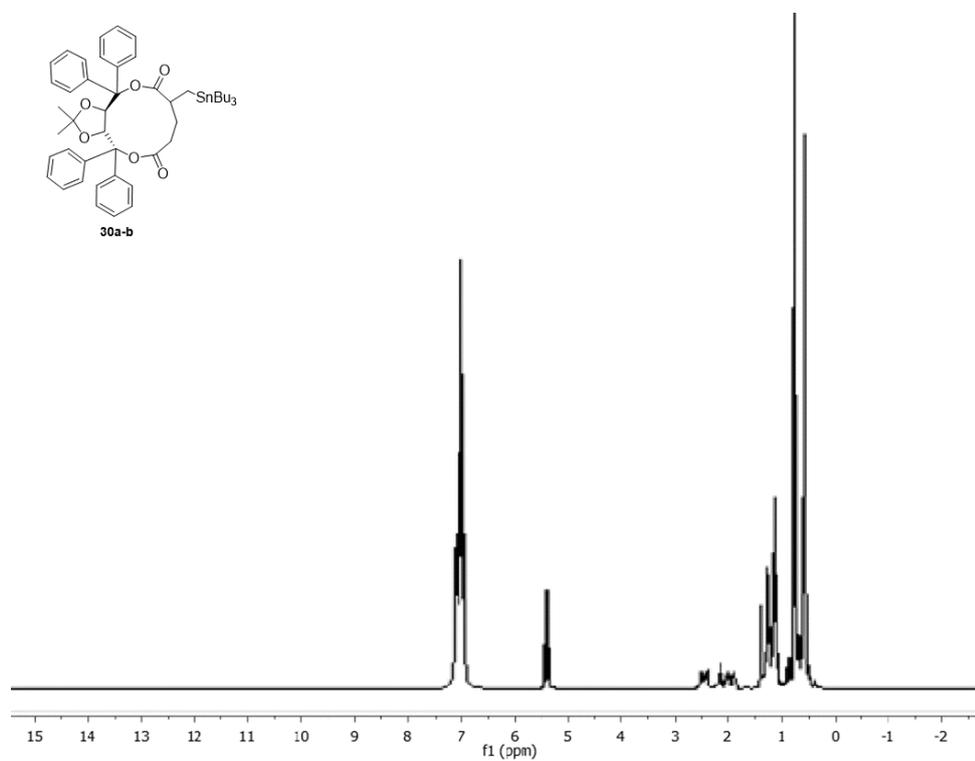
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

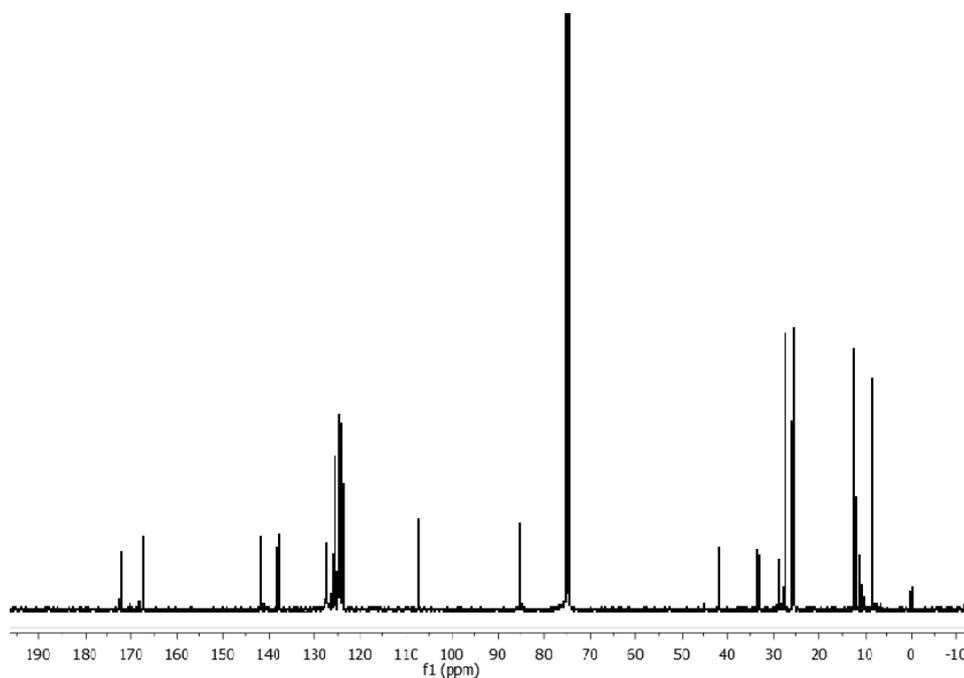
2D ^1H - ^{13}C HSQC-RMN**(3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-[(*E*)-3-(3,4-dimetoxifenil)-2-propenoato] ((*R*,*R*)-29)** **^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)**

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

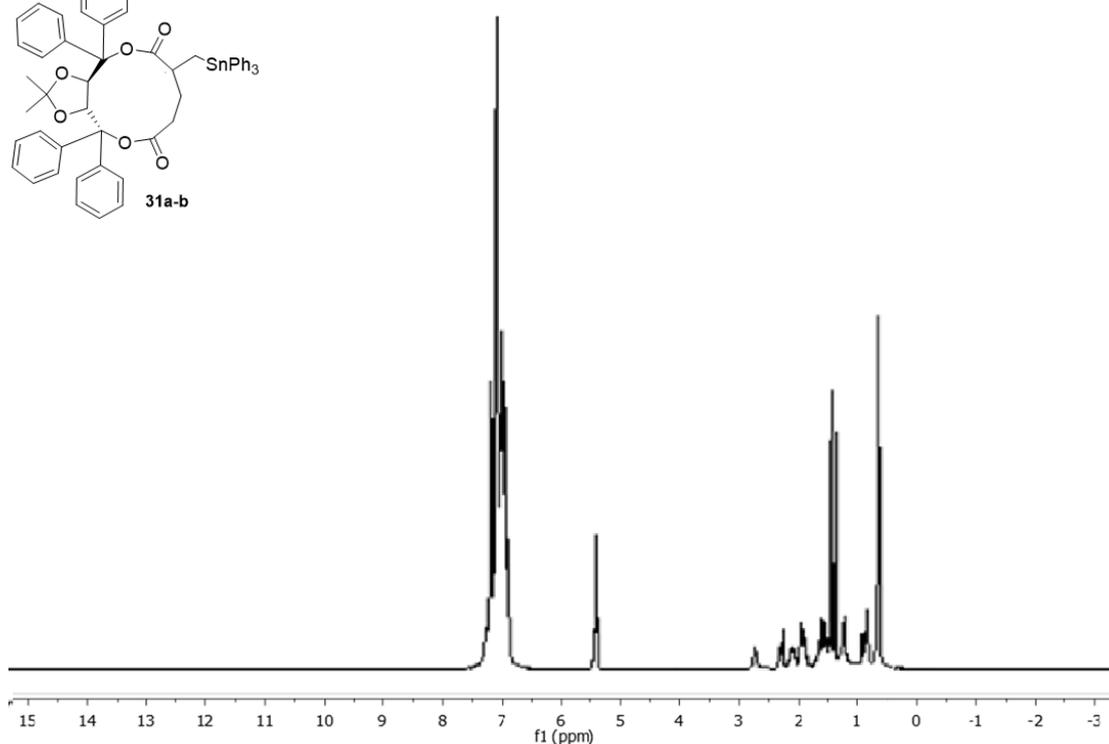
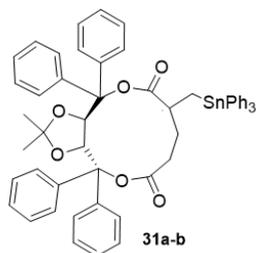
2D ^1H - ^{13}C HSQC-RMN

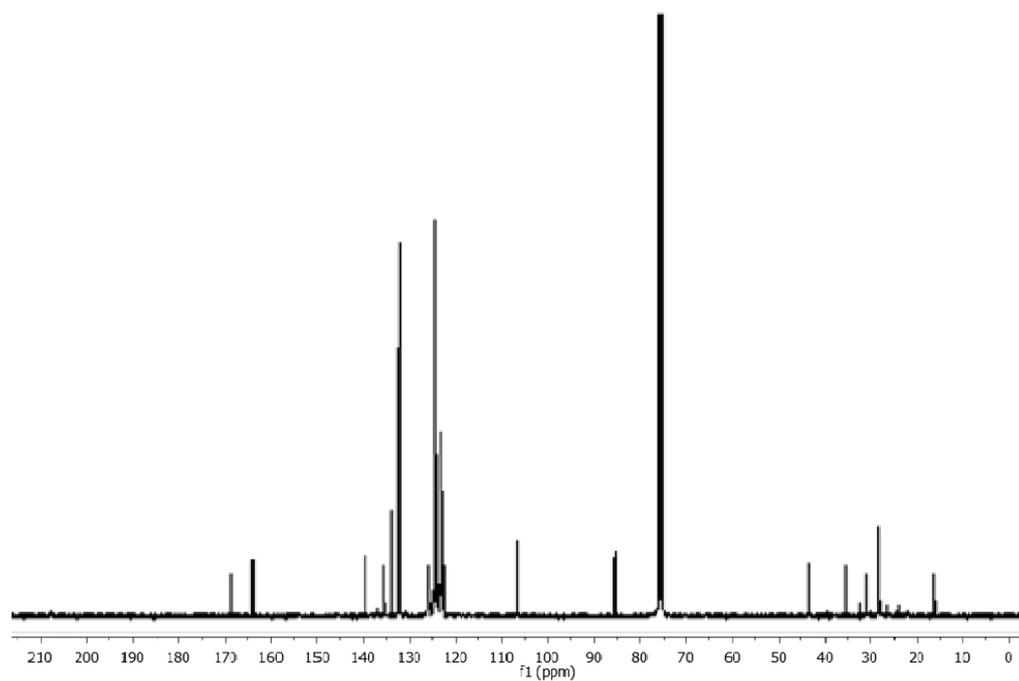
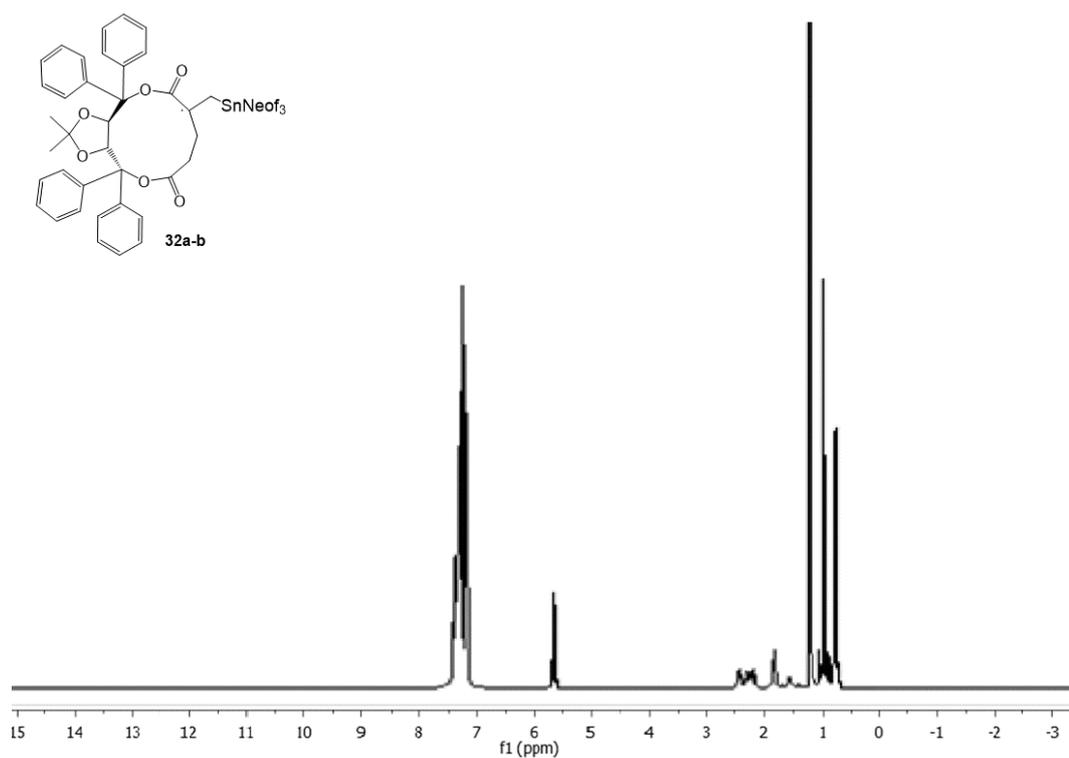
(4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-6,6,14,14-tetrafenil-9-tributilestannilmetil-perhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicoundecino-8,12-diona (30a-b)

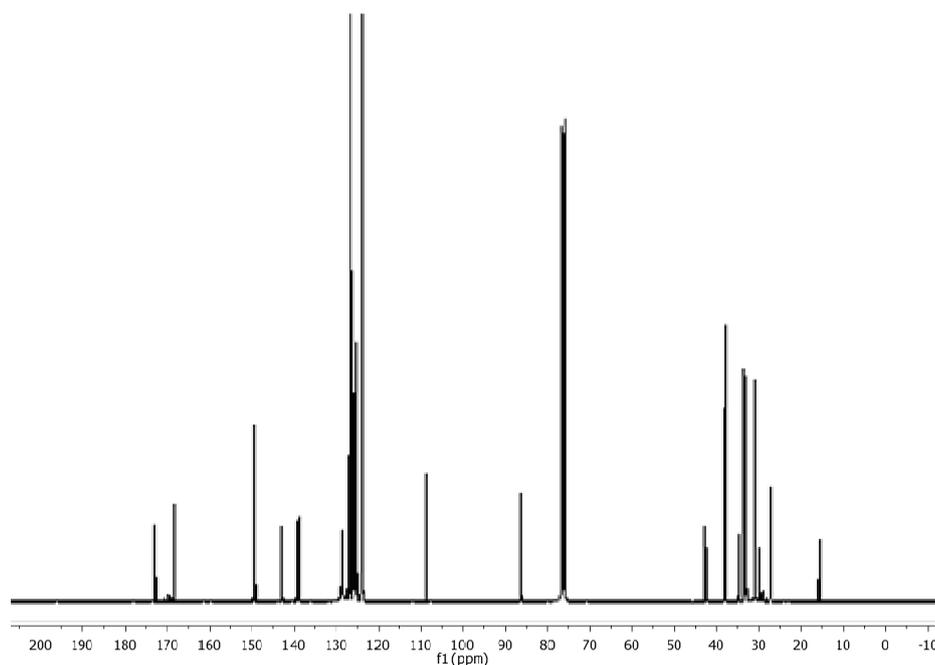
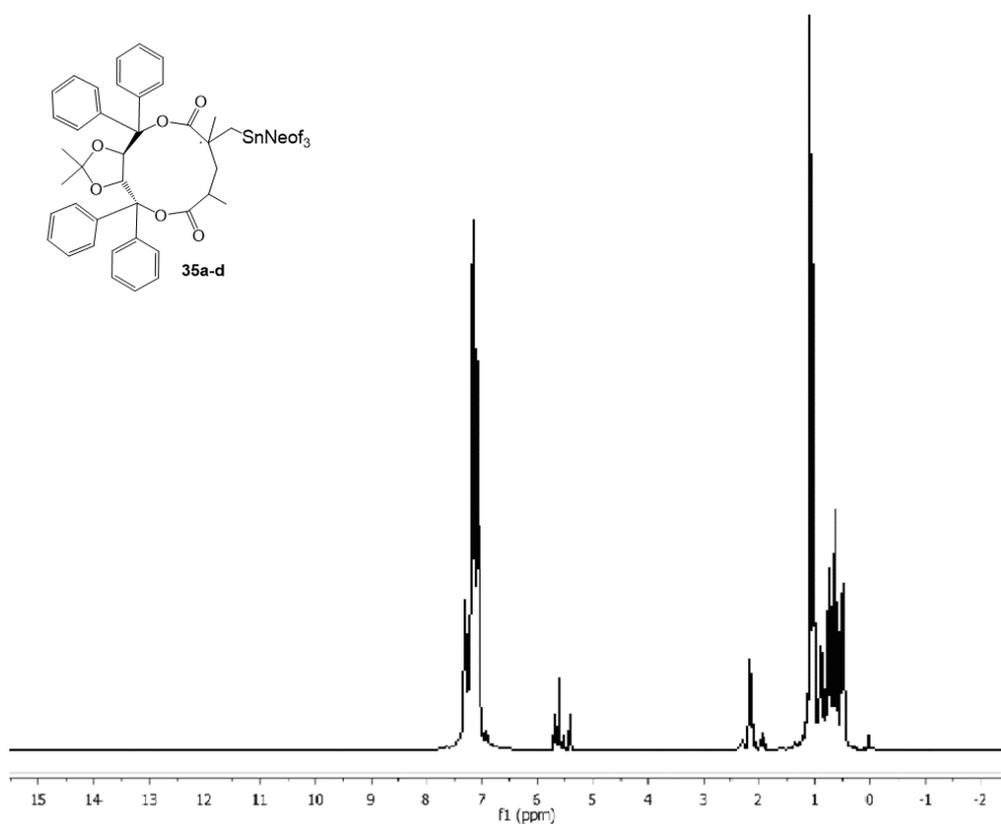
 ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)

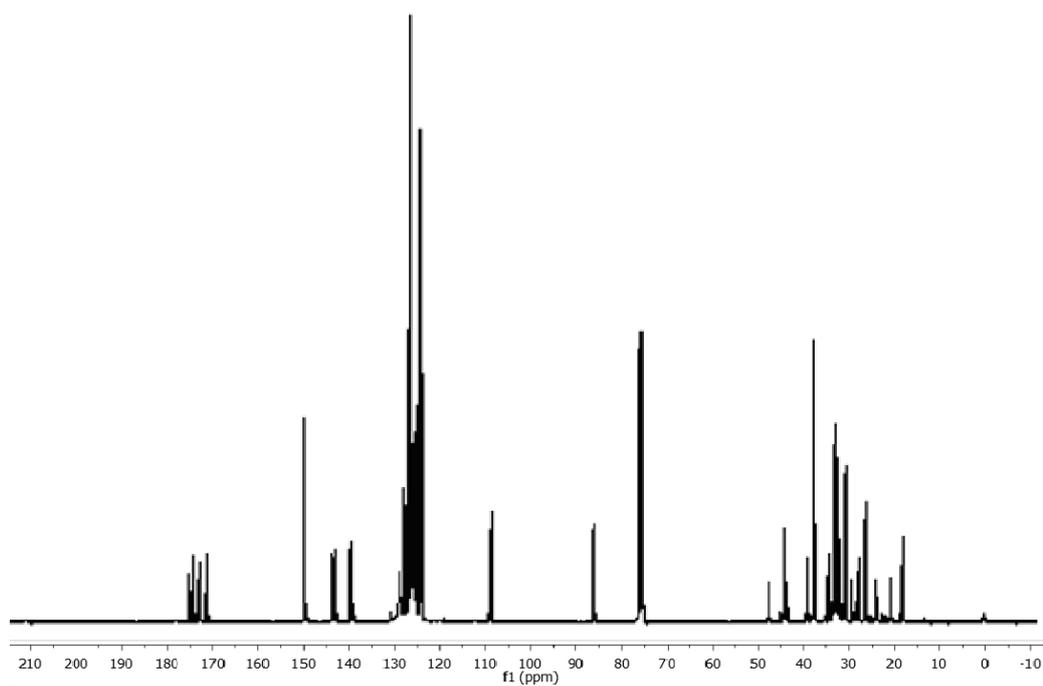
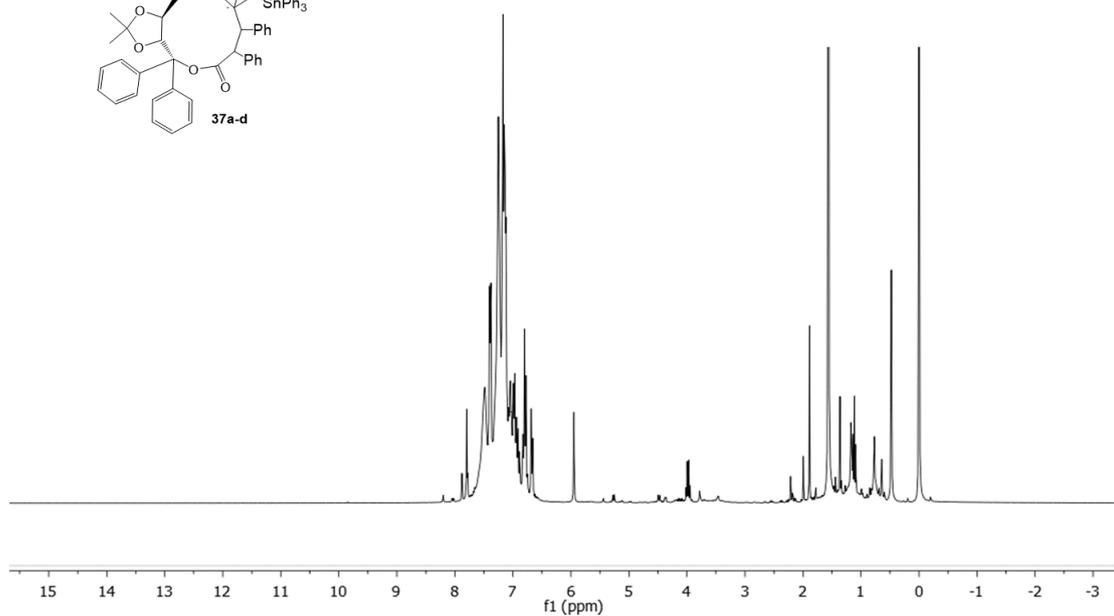
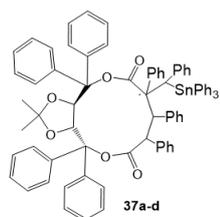
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)

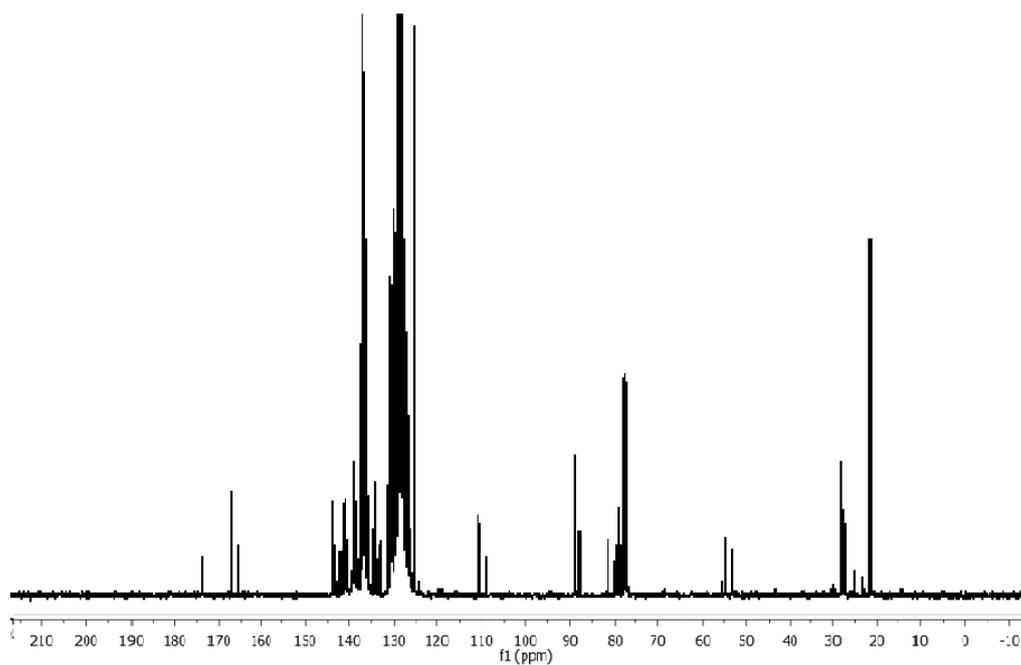
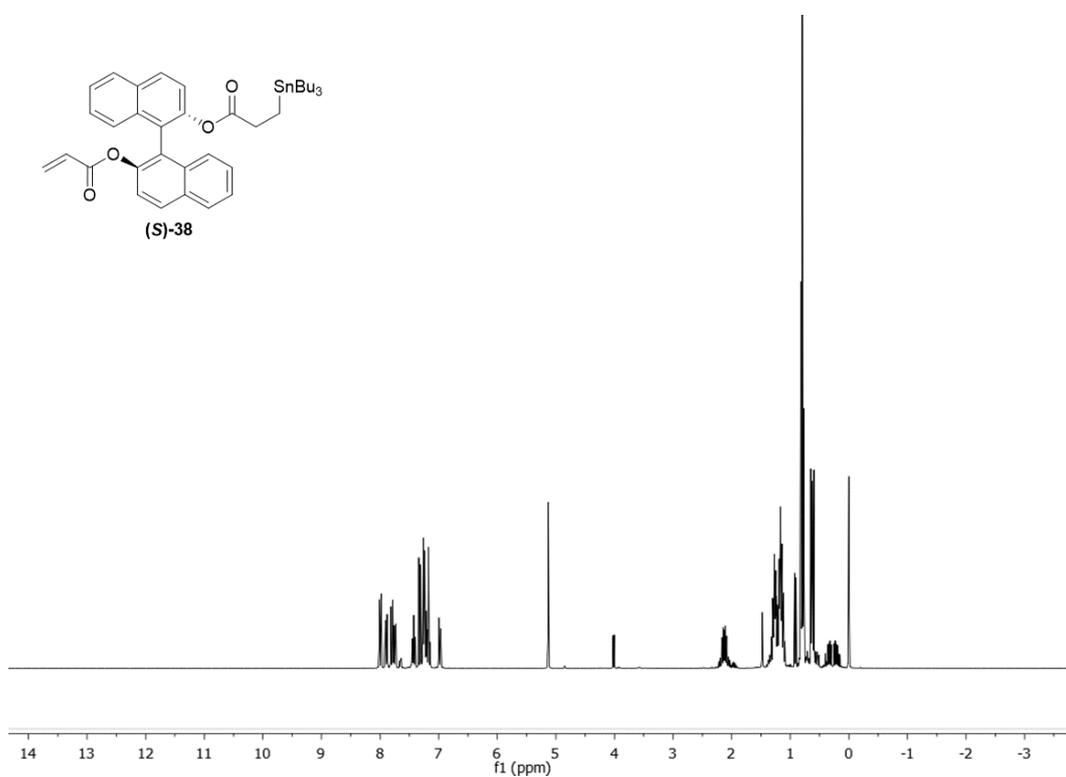
(4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-6,6,14,14-tetrafenil-9-trifenilestannilmetil-perhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicloundecino-8,12-diona (31a-b)

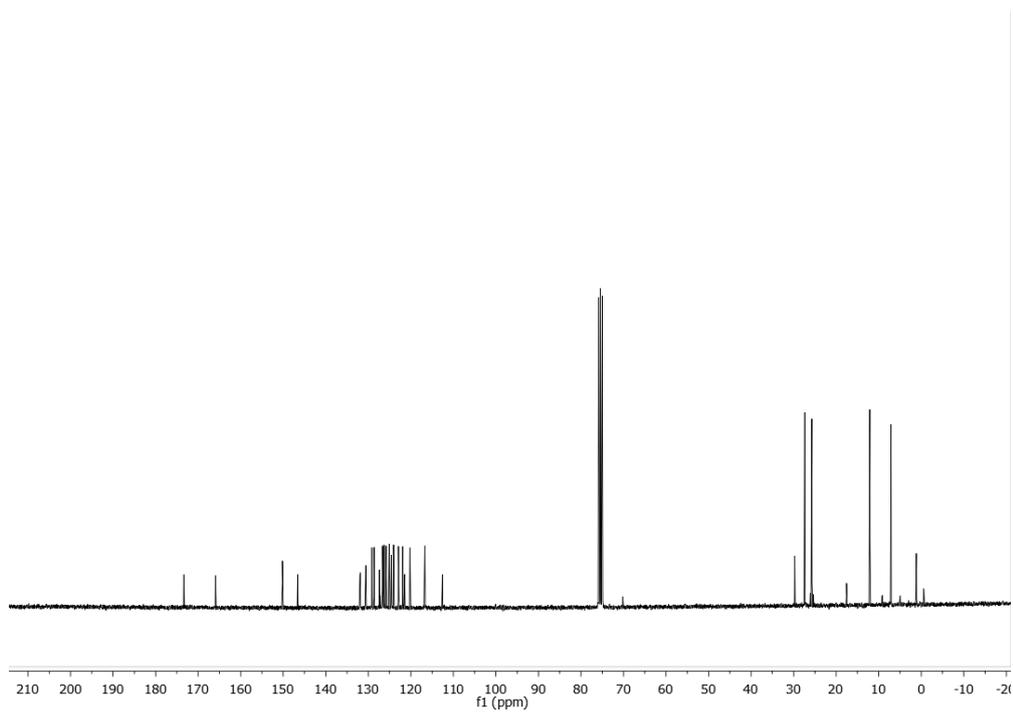
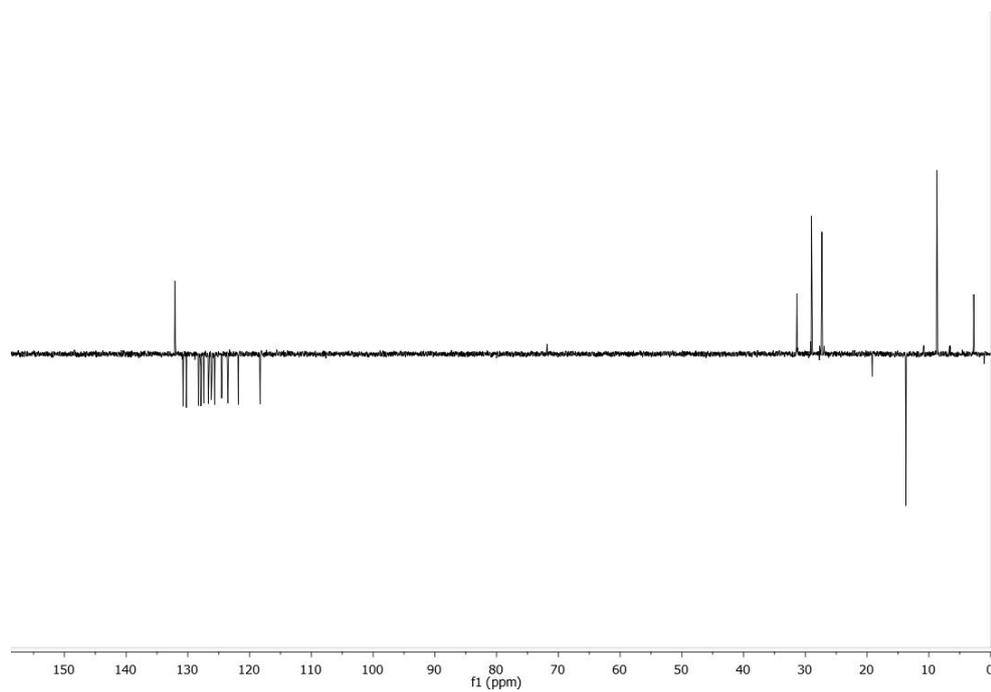
 ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)

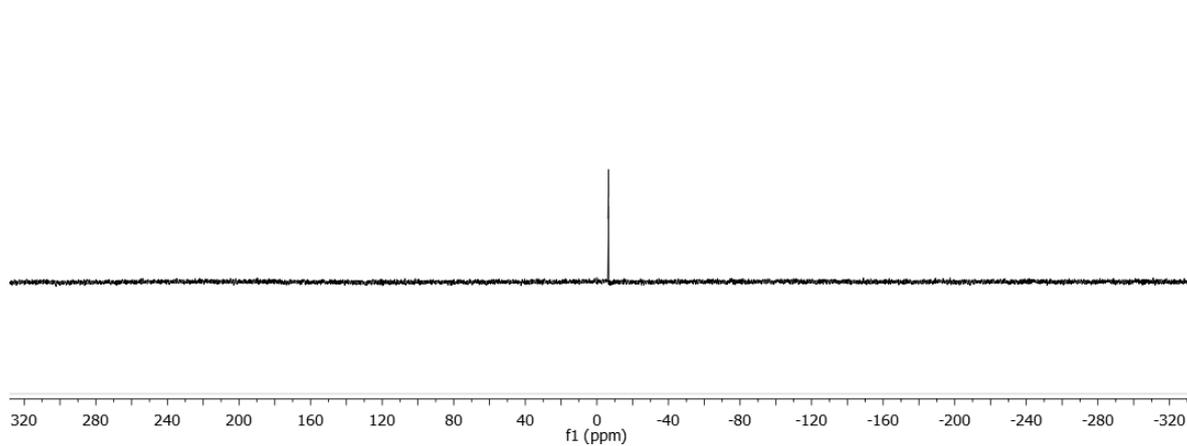
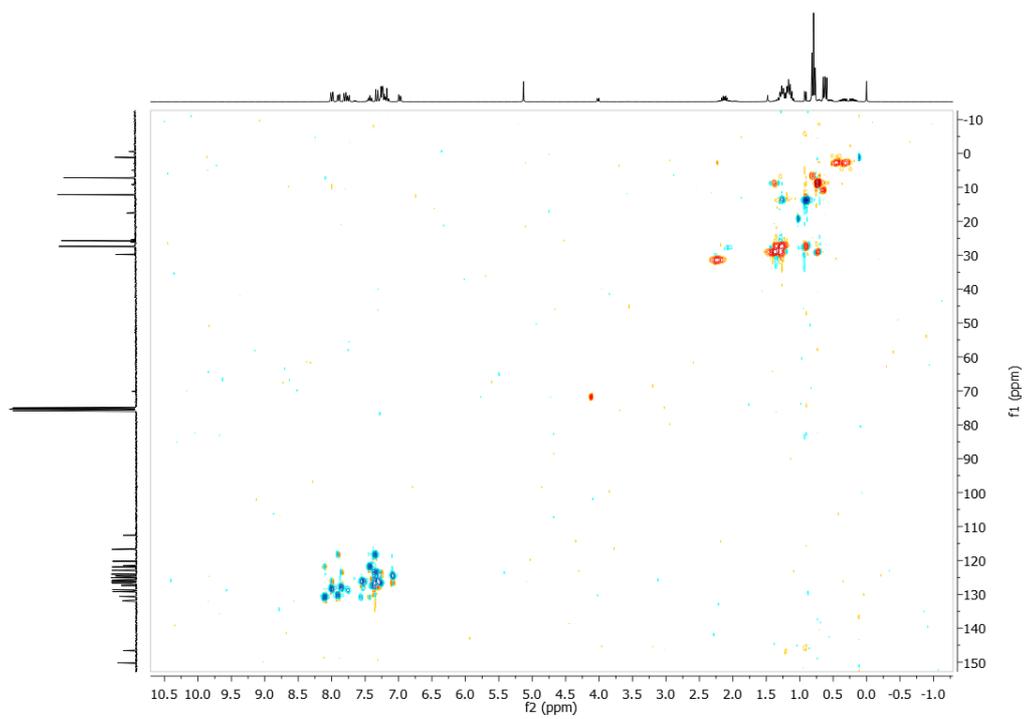
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**(4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-6,6,14,14-tetrafenil-9-trineofilestannilmetil-perhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicloundecino-8,12-diona (32a-b)** **^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)**

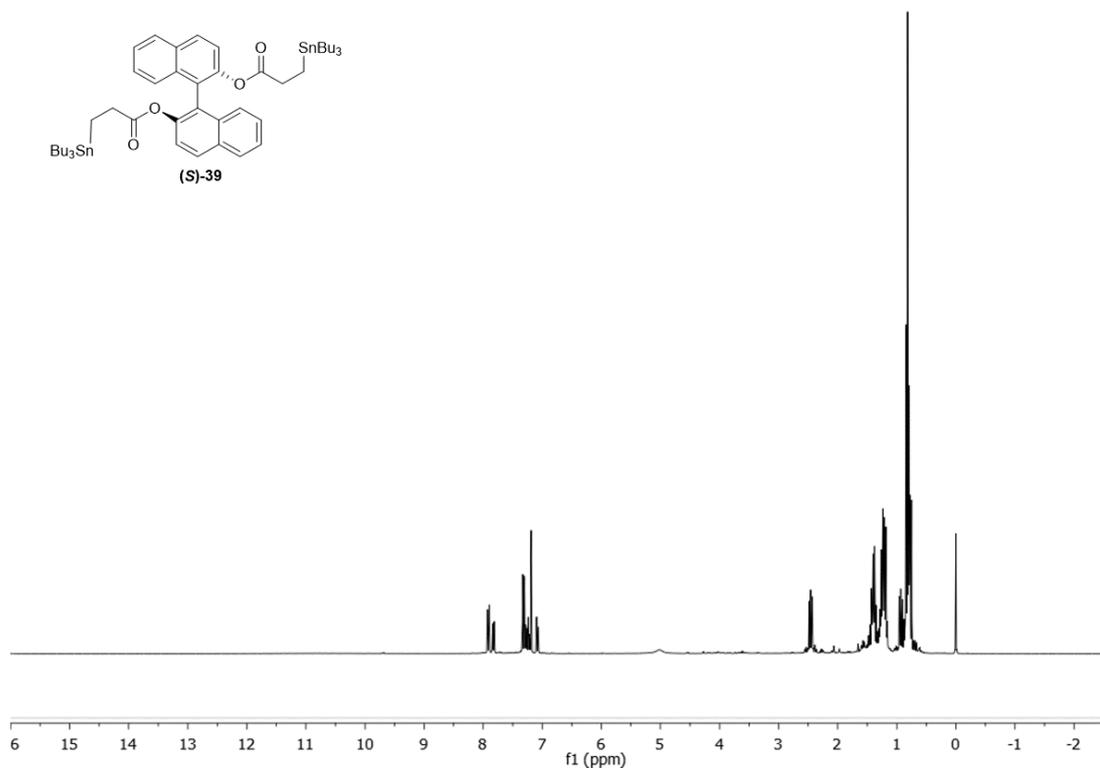
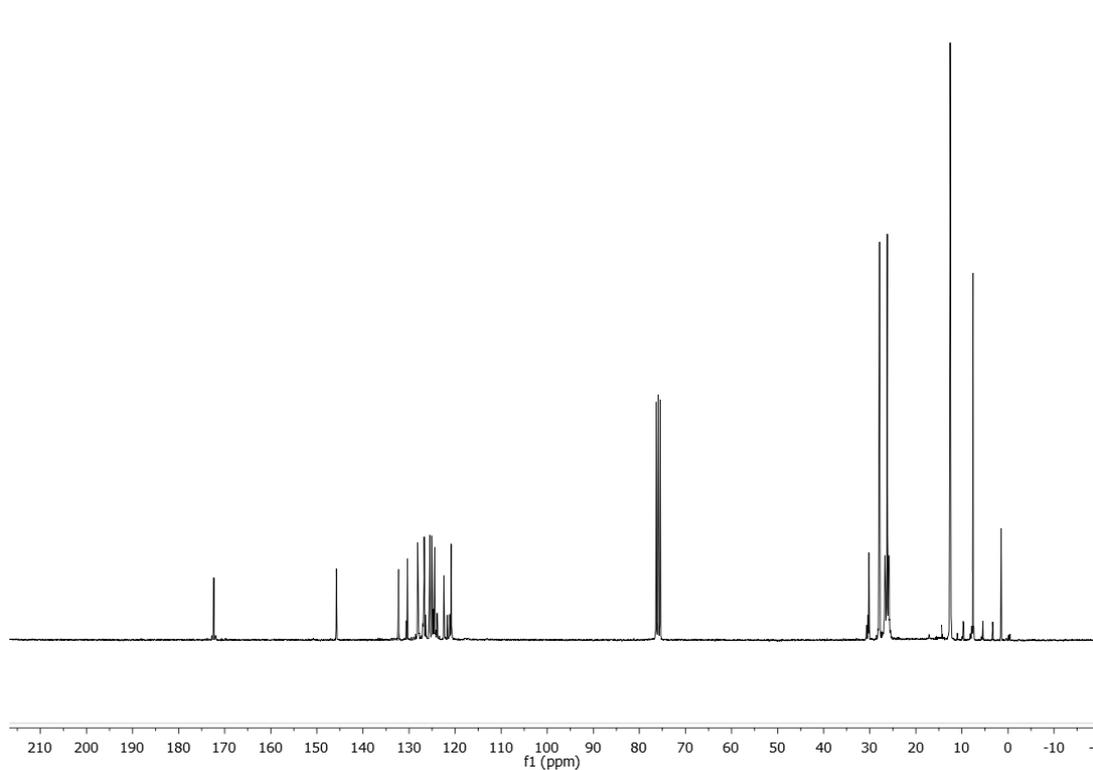
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**(4*R*,5*R*)-2,2,9,11-tetrametil-6,6,14,14-tetrafenil-9-trineofilestannilmetil-perhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicoundecino-8,12-diona (35a-d)** **^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)**

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**(4*R*,5*R*)-2,2-dimetil-9-fenil(trifenil)estannilmetil-6,6,9,10,11,14,14-heptafenil perhidro-[1,3]-dioxolo-[7,13]-dioxacicoundecino-8,12-diona (37a-d)** **^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)**

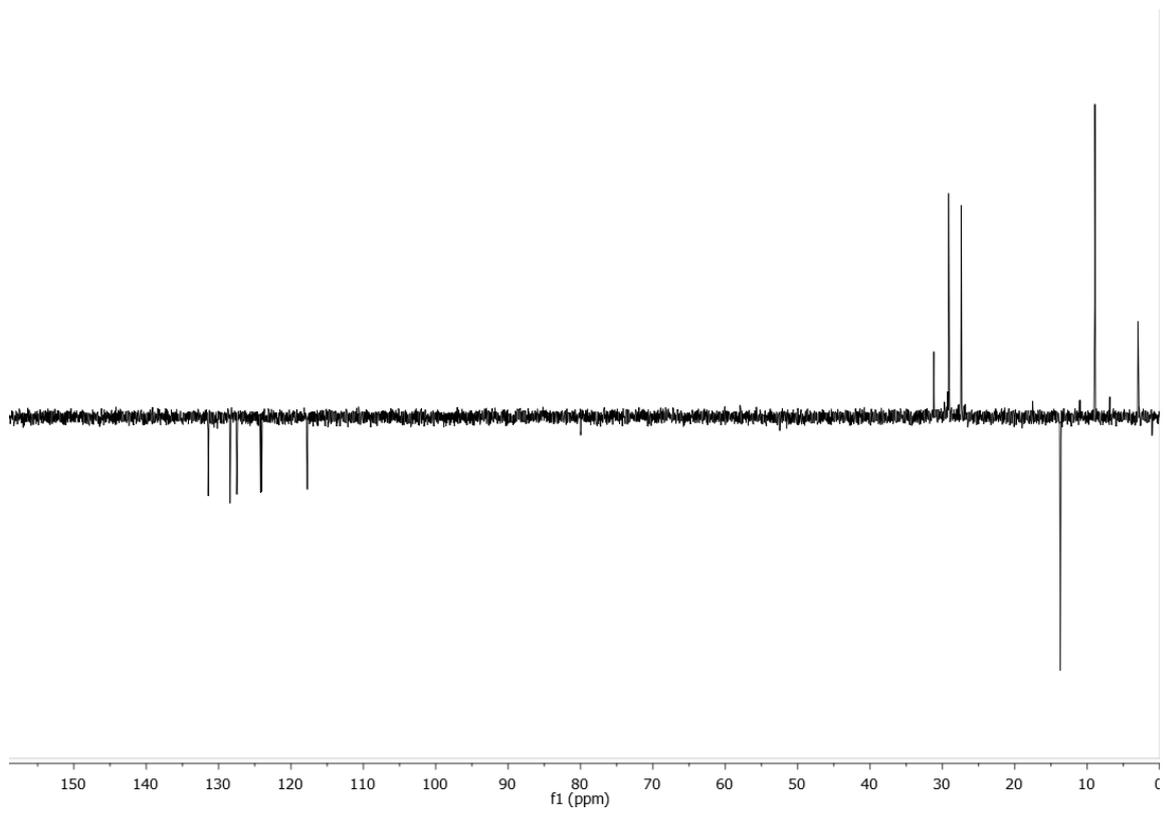
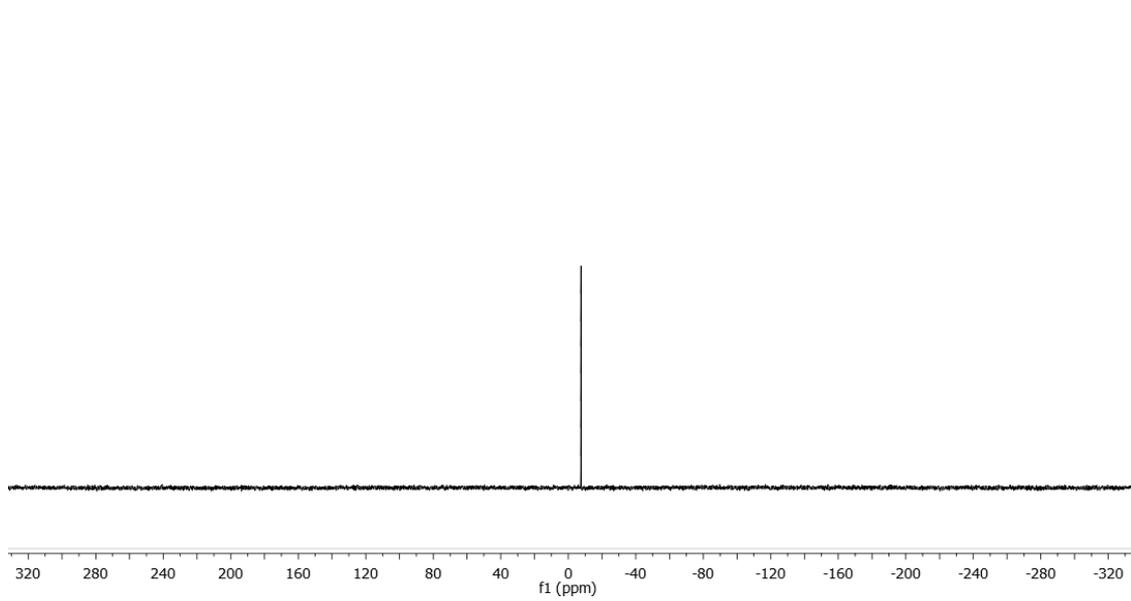
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**(S)-2'-[(3-(tributylestanil)propanoil)oxi]-[1,1'-binaftalen]-2-il acrilato ((S)-38)** ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)

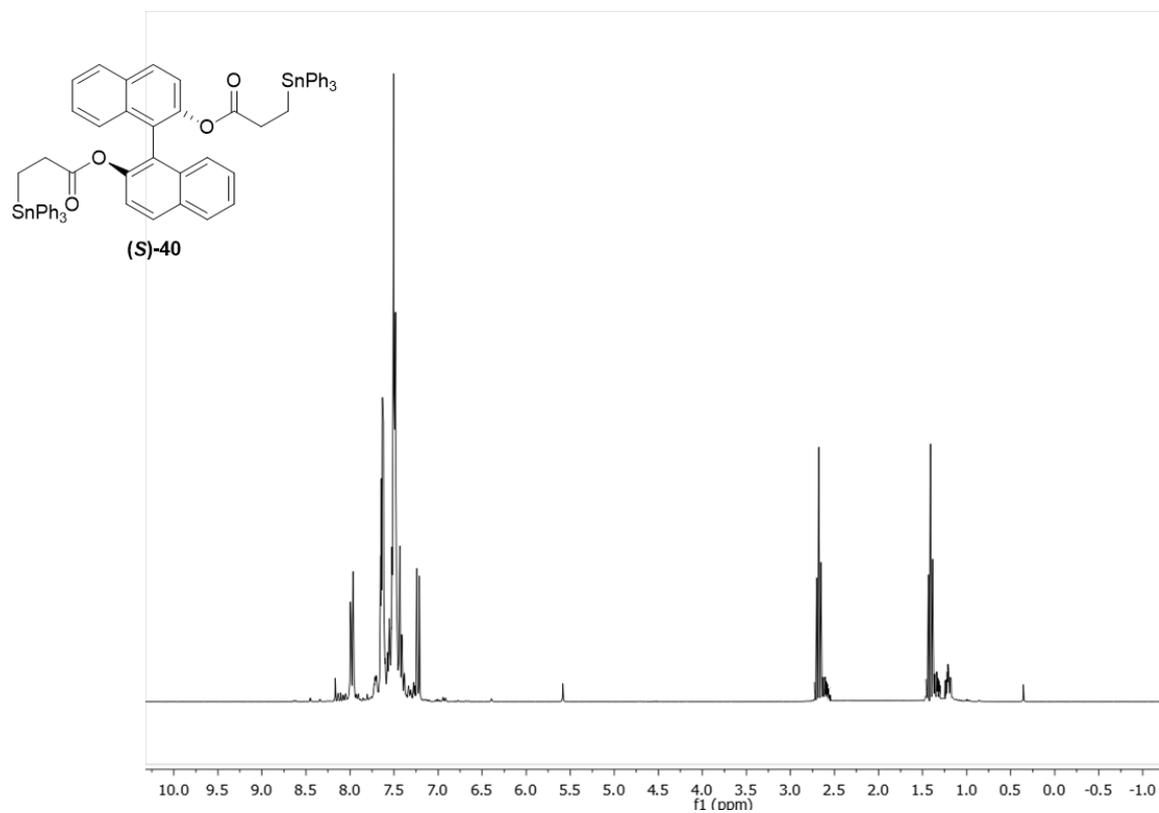
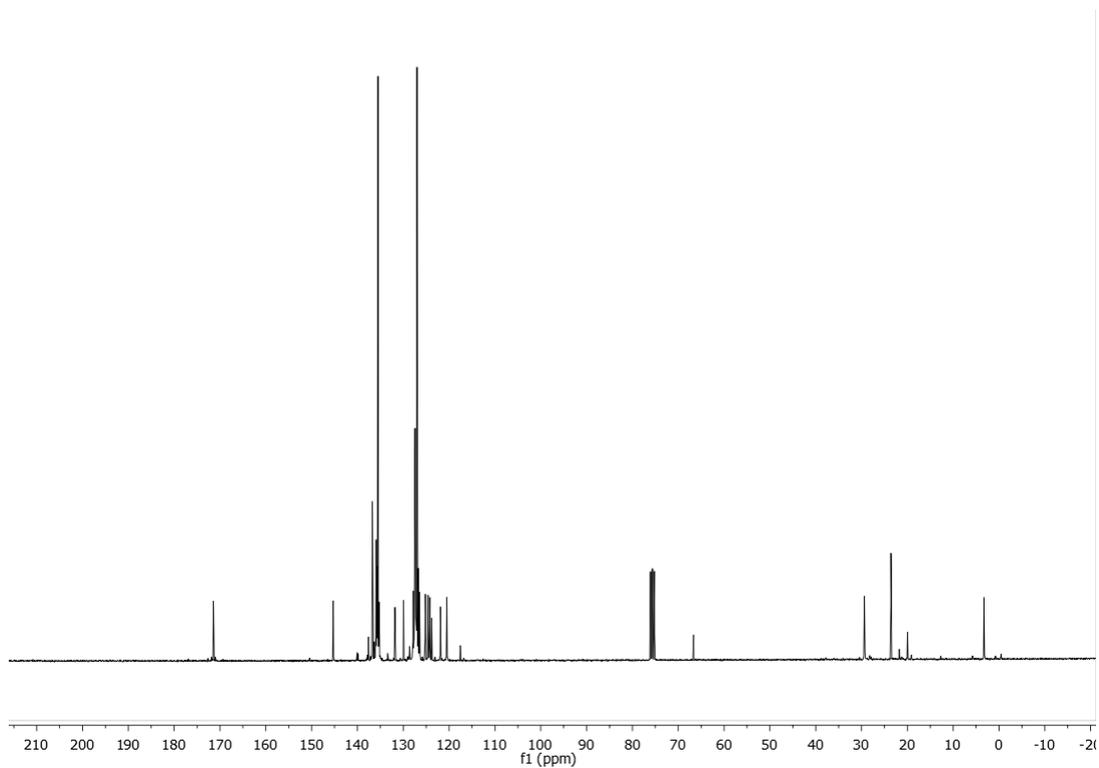
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

^{119}Sn -RMN**2D ^1H - ^{13}C HSQC-RMN**

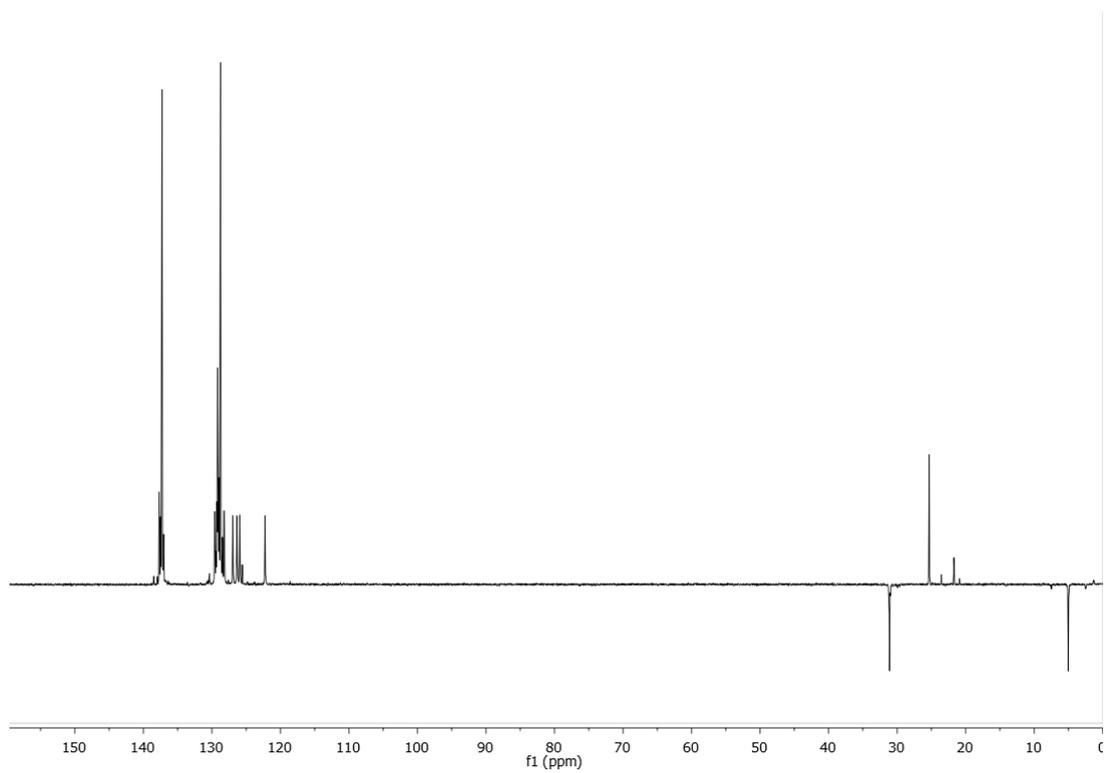
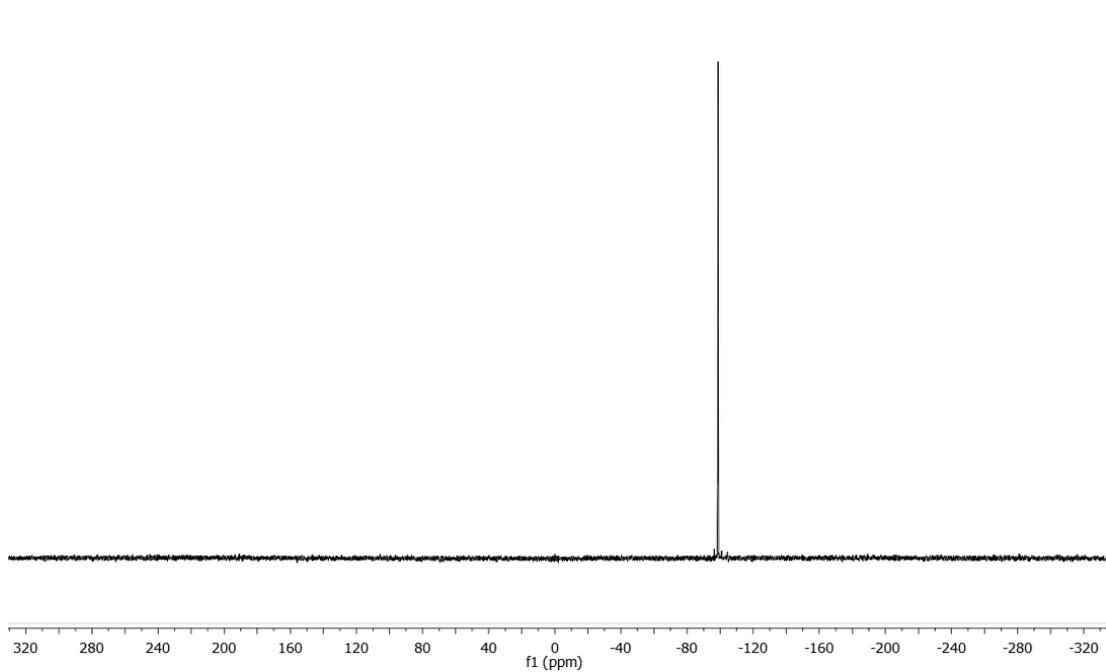
(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(tributylestannil)propanoato] ((S)-39)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

DEPT-RMN

 ^{119}Sn -RMN

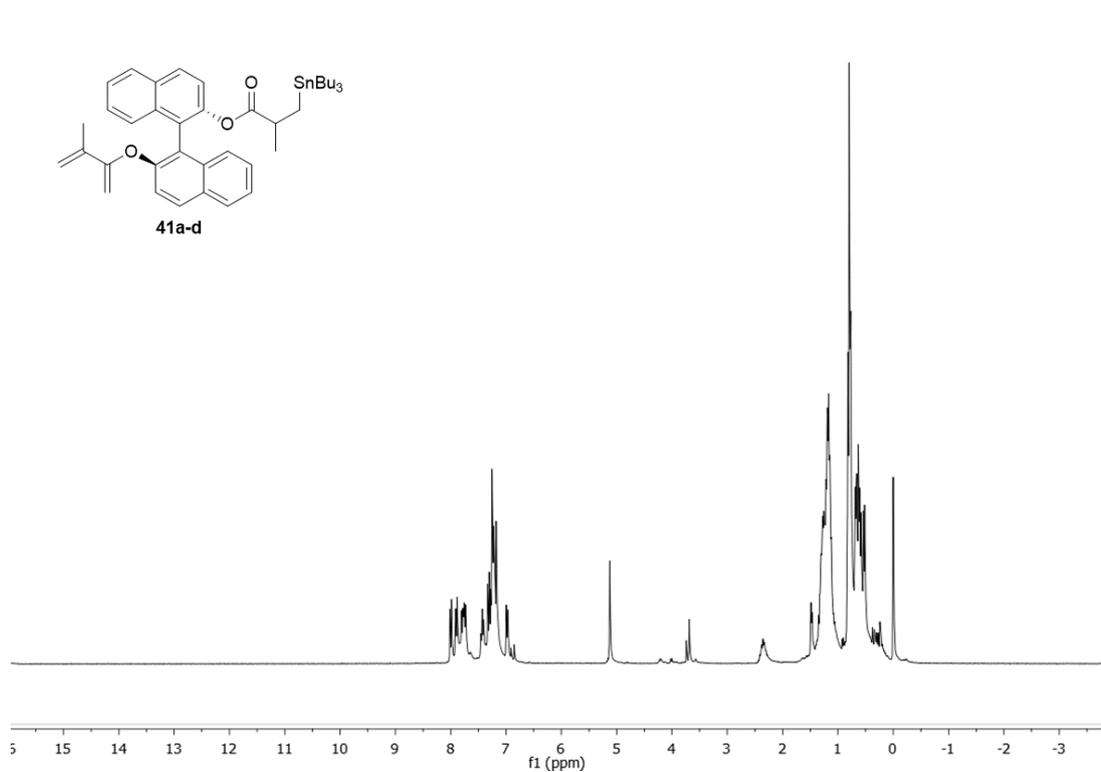
(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil bis[3-(trifenilestannil)propanoato] ((S)-40)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

DEPT-RMN

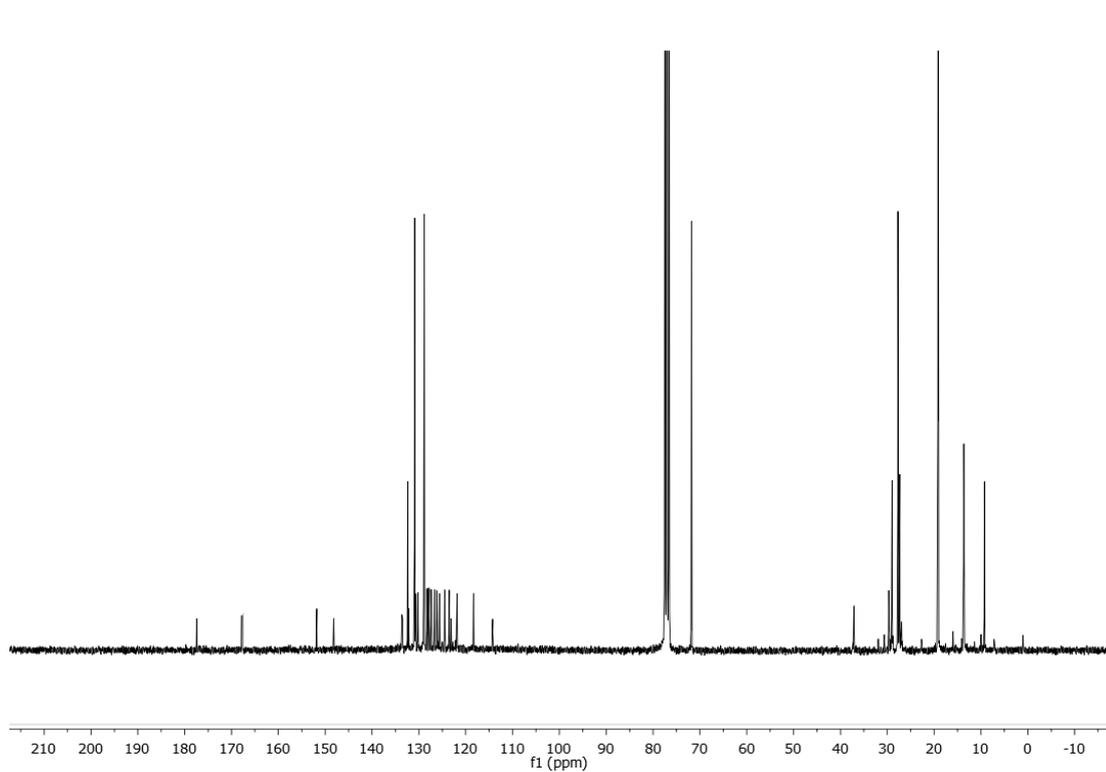
 ^{119}Sn -RMN

(S)-2'-[(3-metilbuta-1,3-dien-2-il)oxi]-[1,1'-binaftalen]-2-il-2-metil-3-(tributilestannil) propanoato (41a-b)

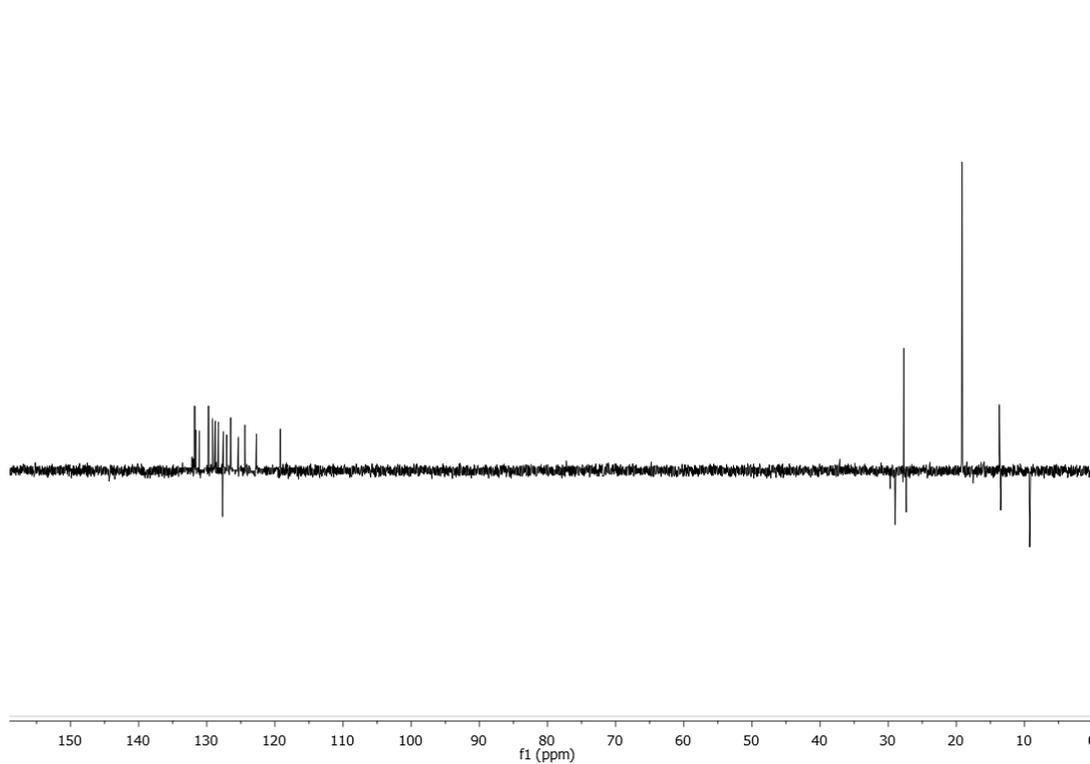
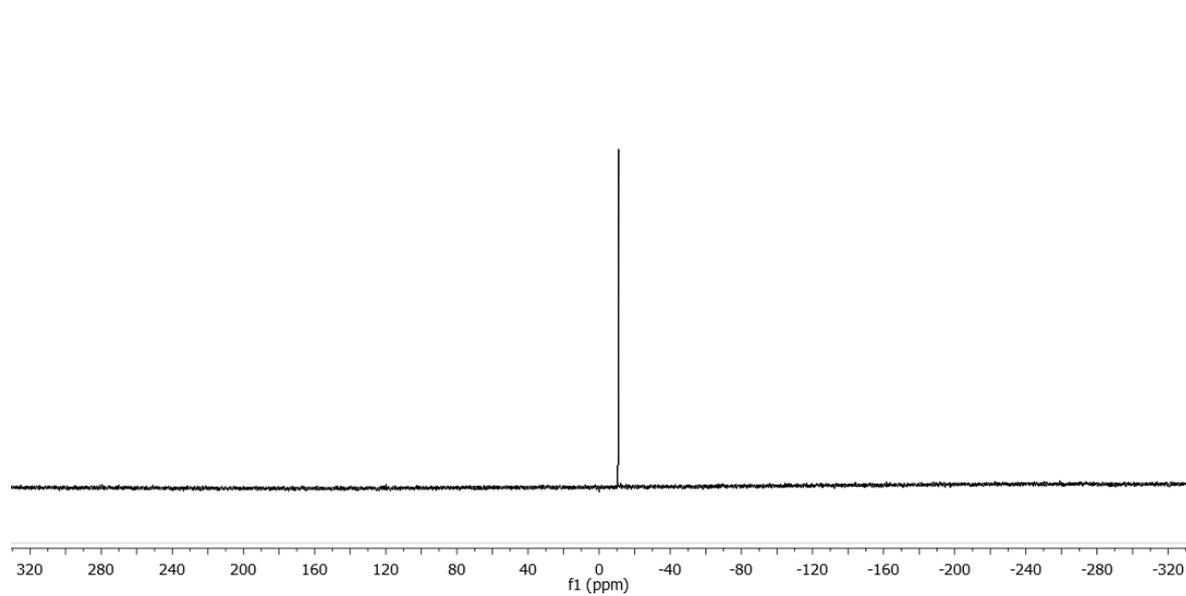
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)

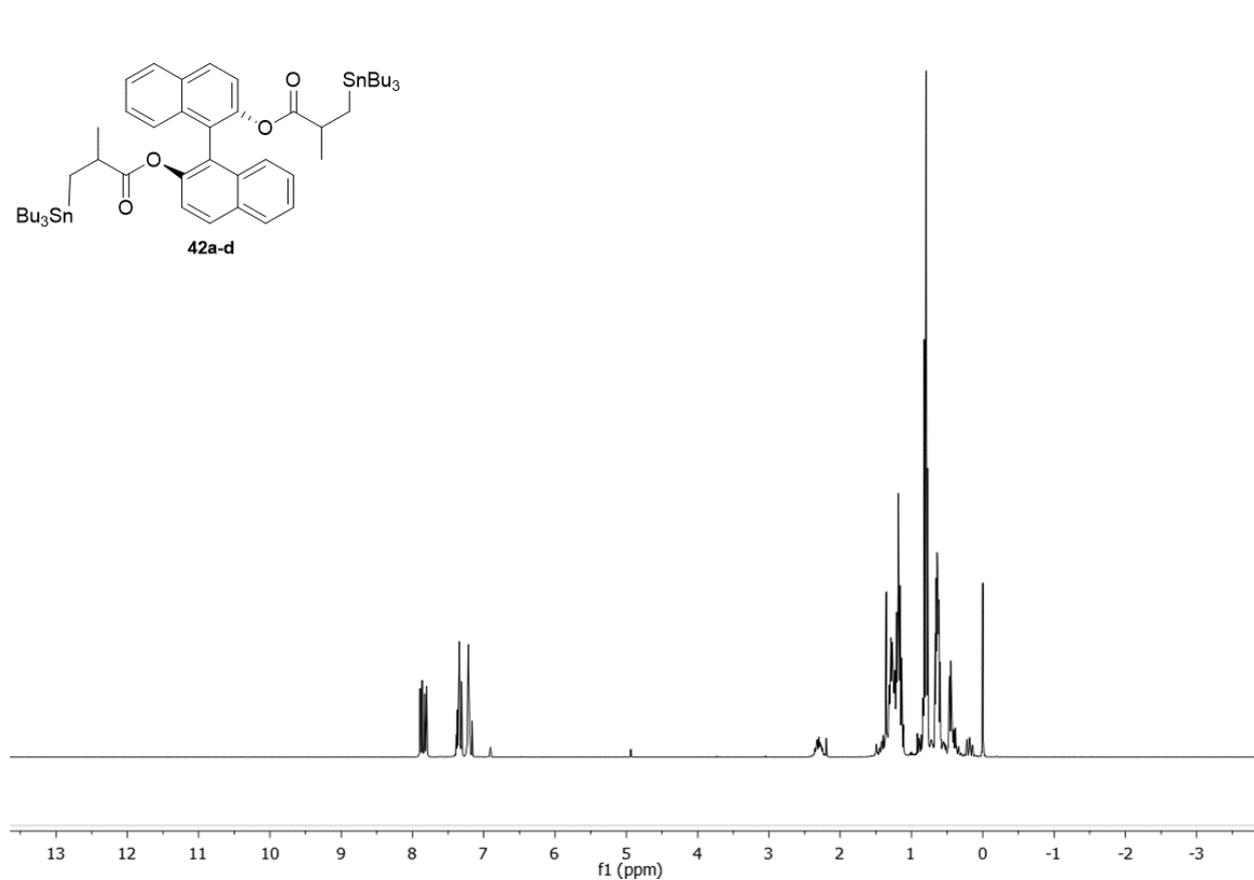
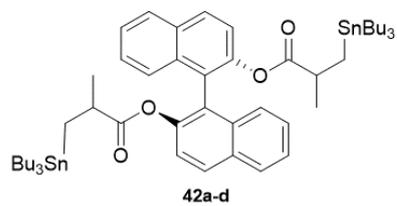
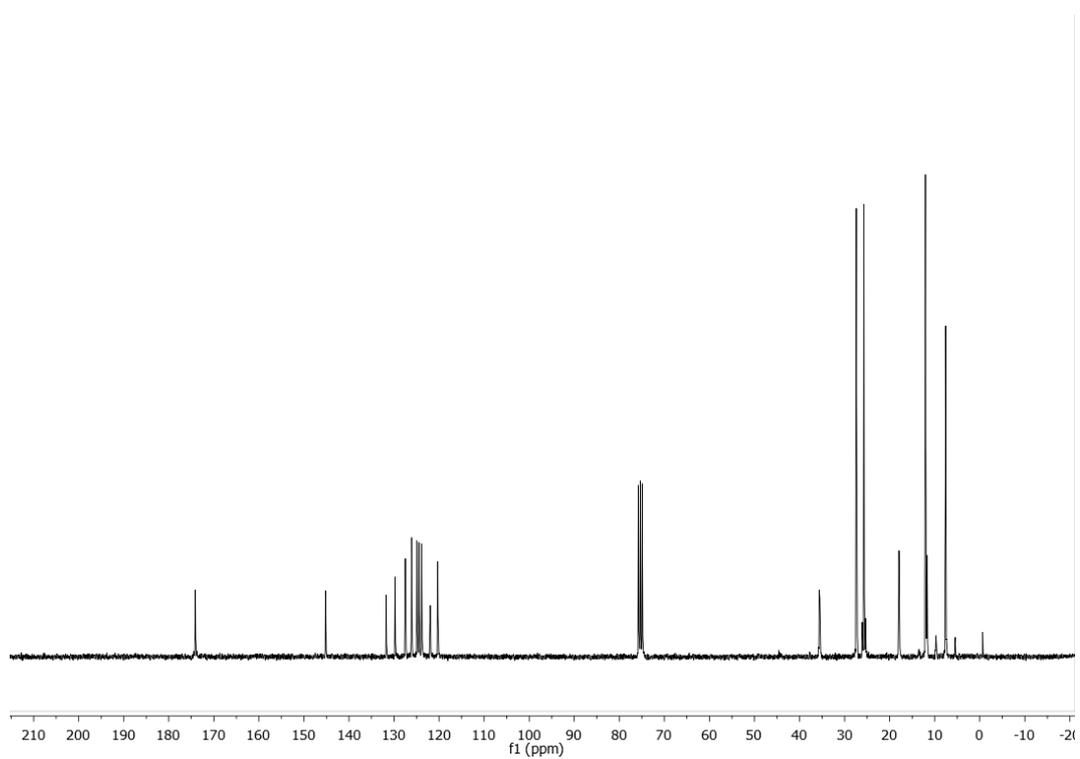


¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)

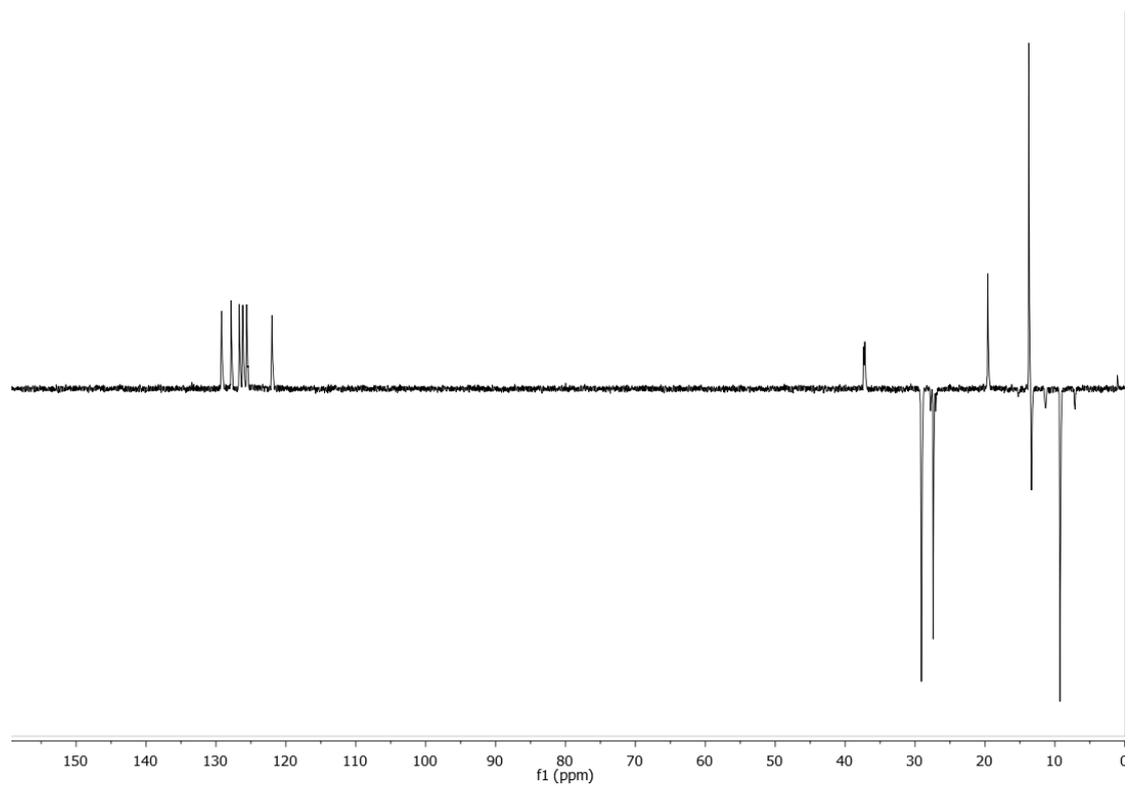
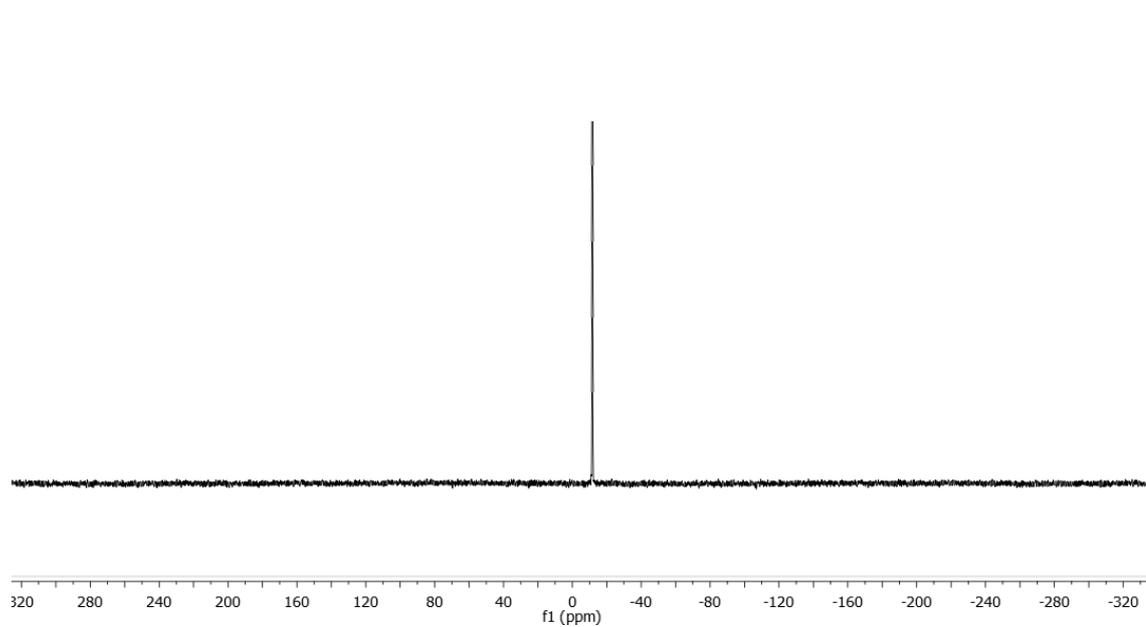


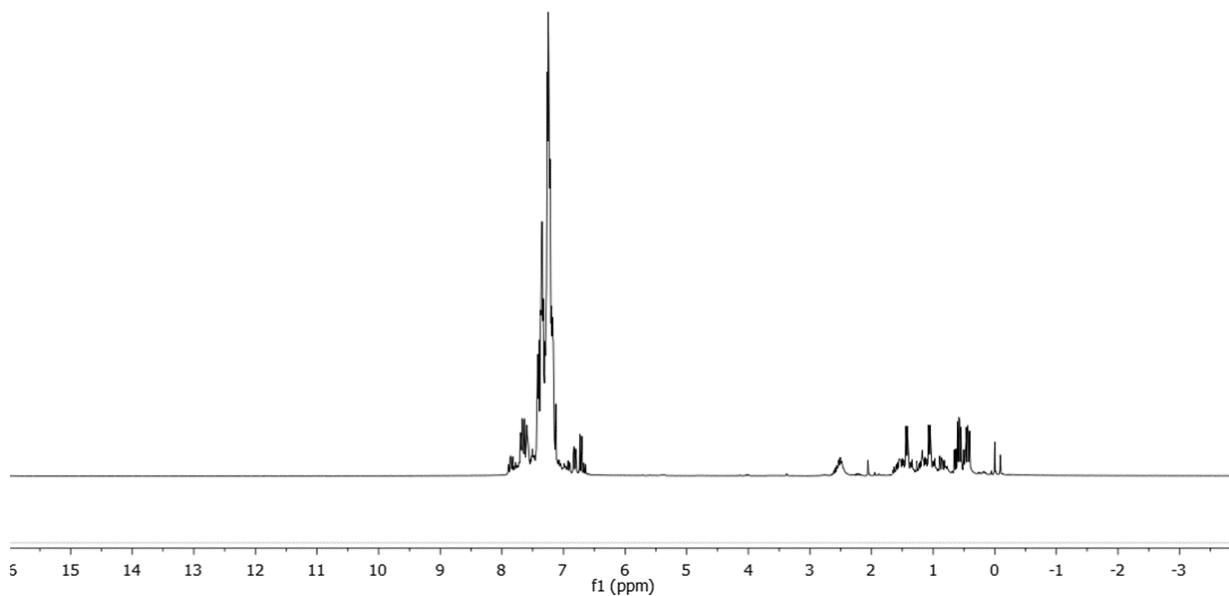
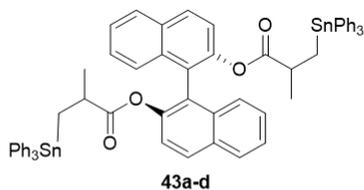
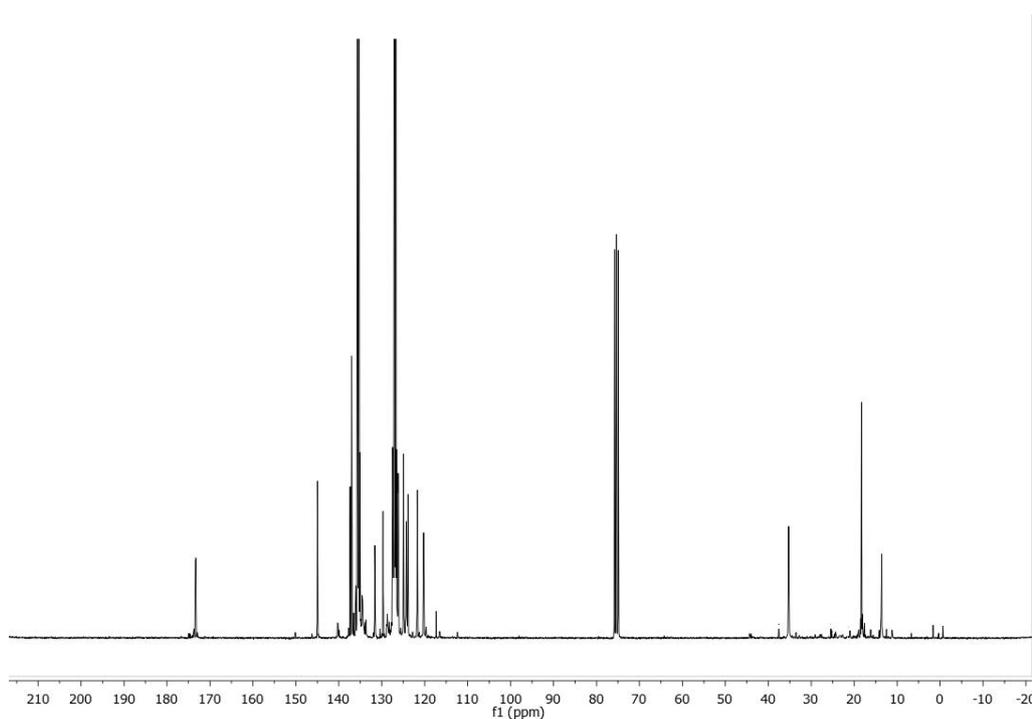
DEPT-RMN

 ^{119}Sn -RMN

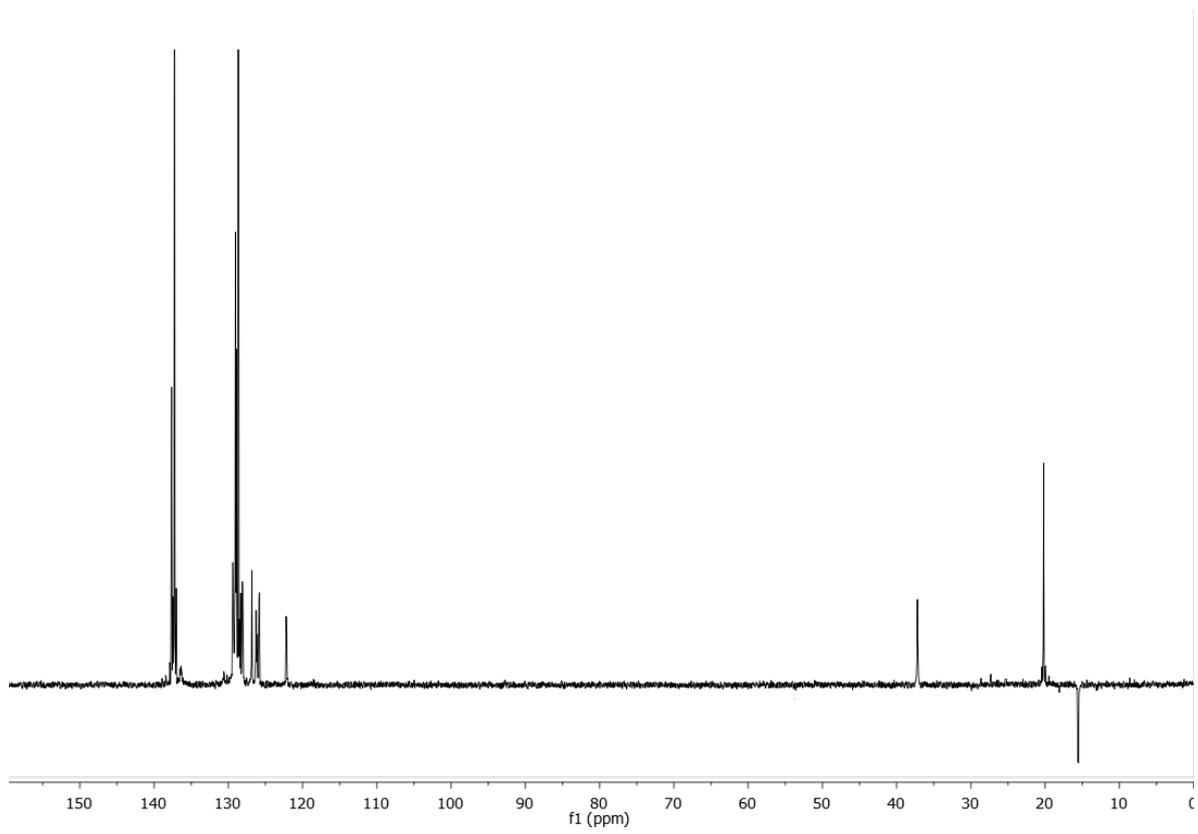
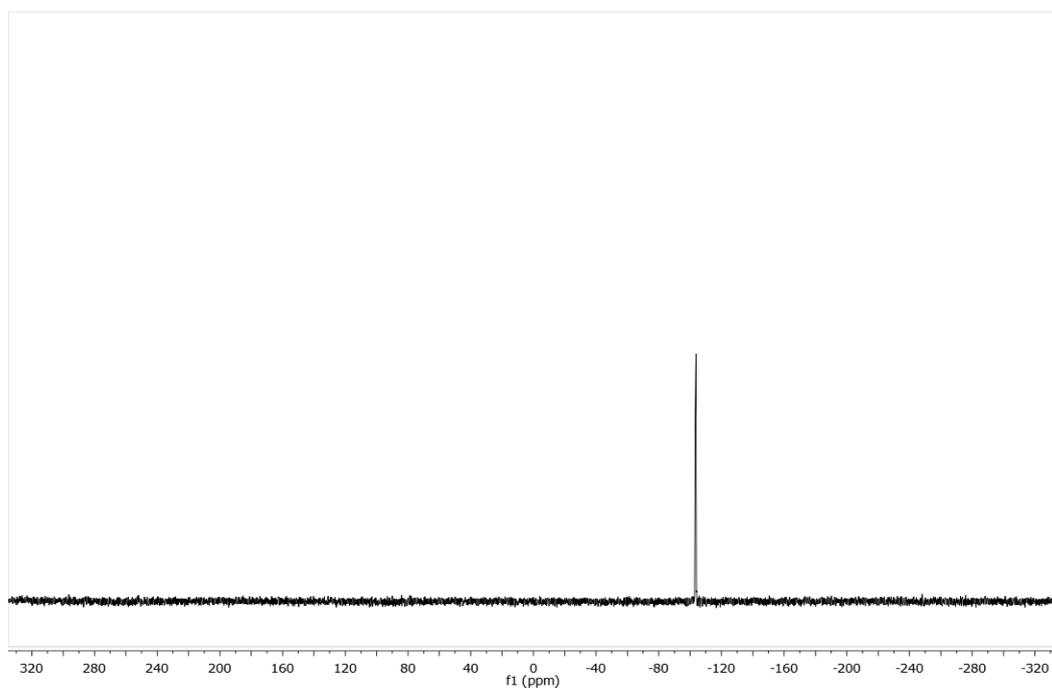
(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[2-metil-3-(tributilestannil)propanoato] (42a-d) **$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CDCl_3)** **$^{13}\text{C-RMN}$ (75MHz, CDCl_3)**

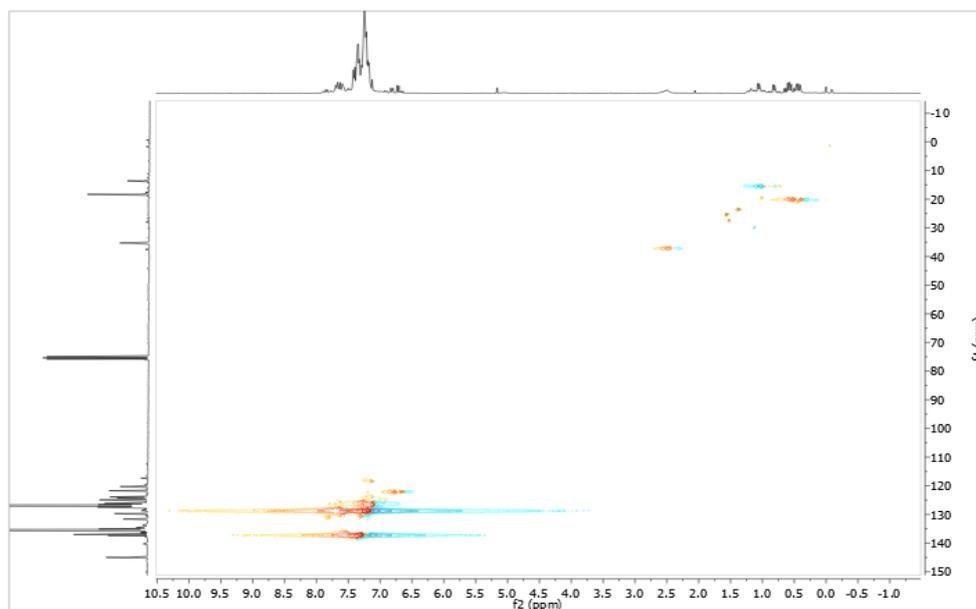
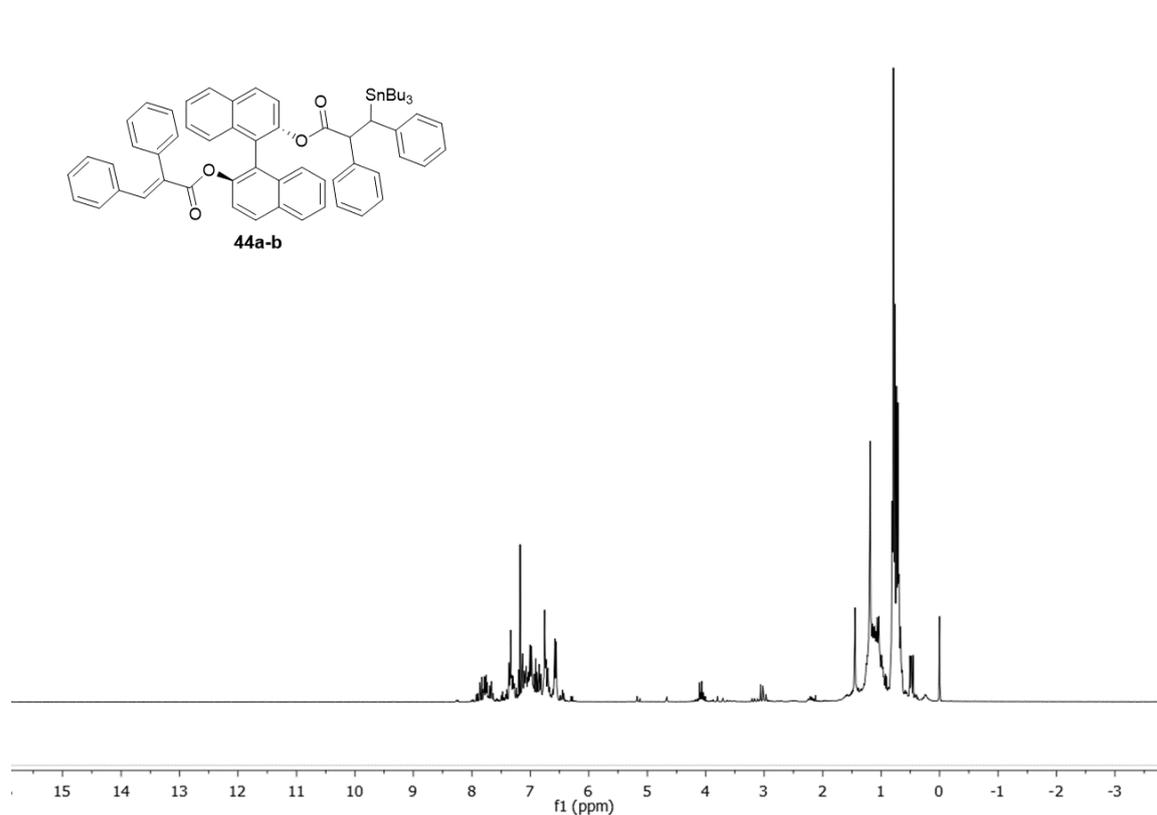
DEPT-RMN

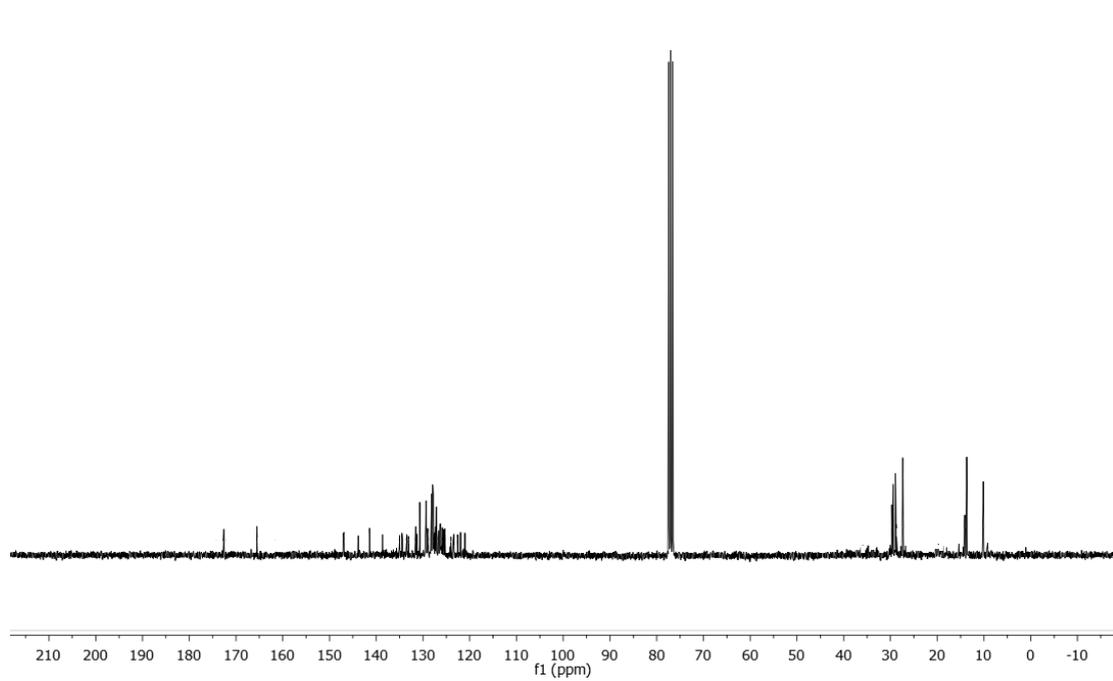
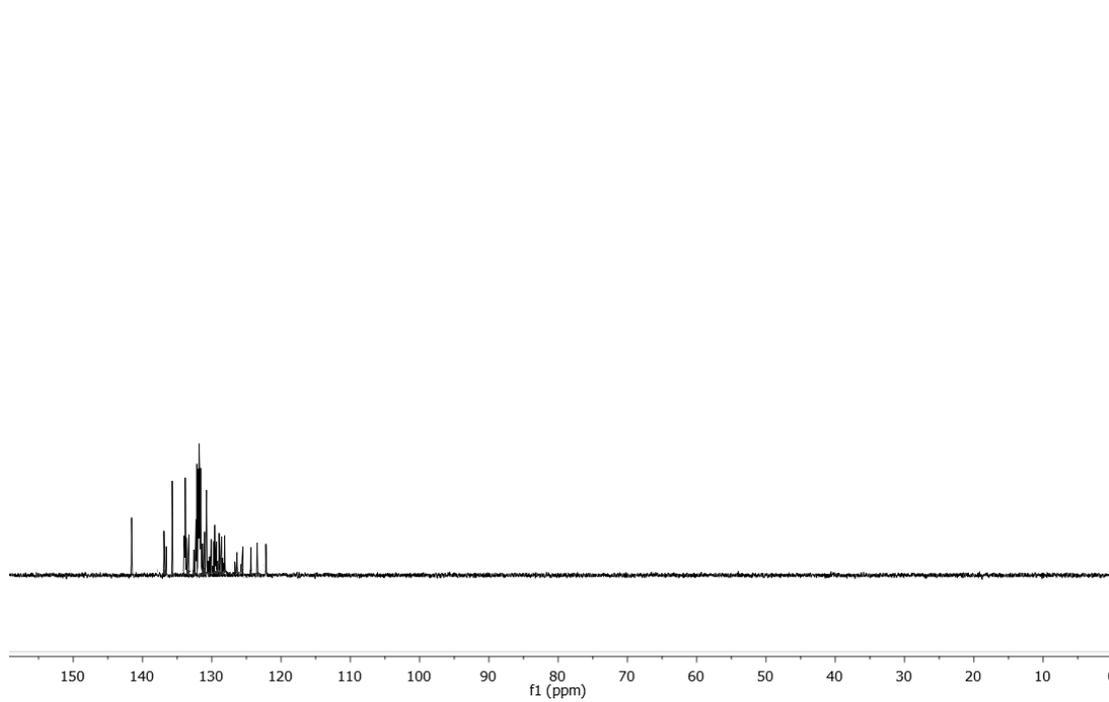
 ^{119}Sn -RMN

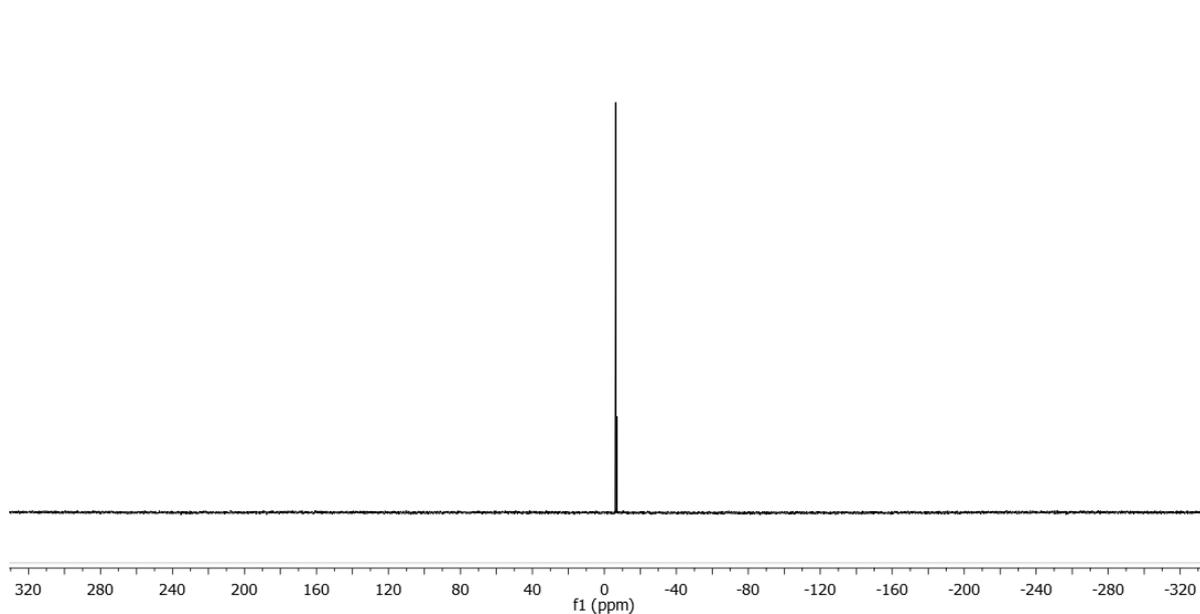
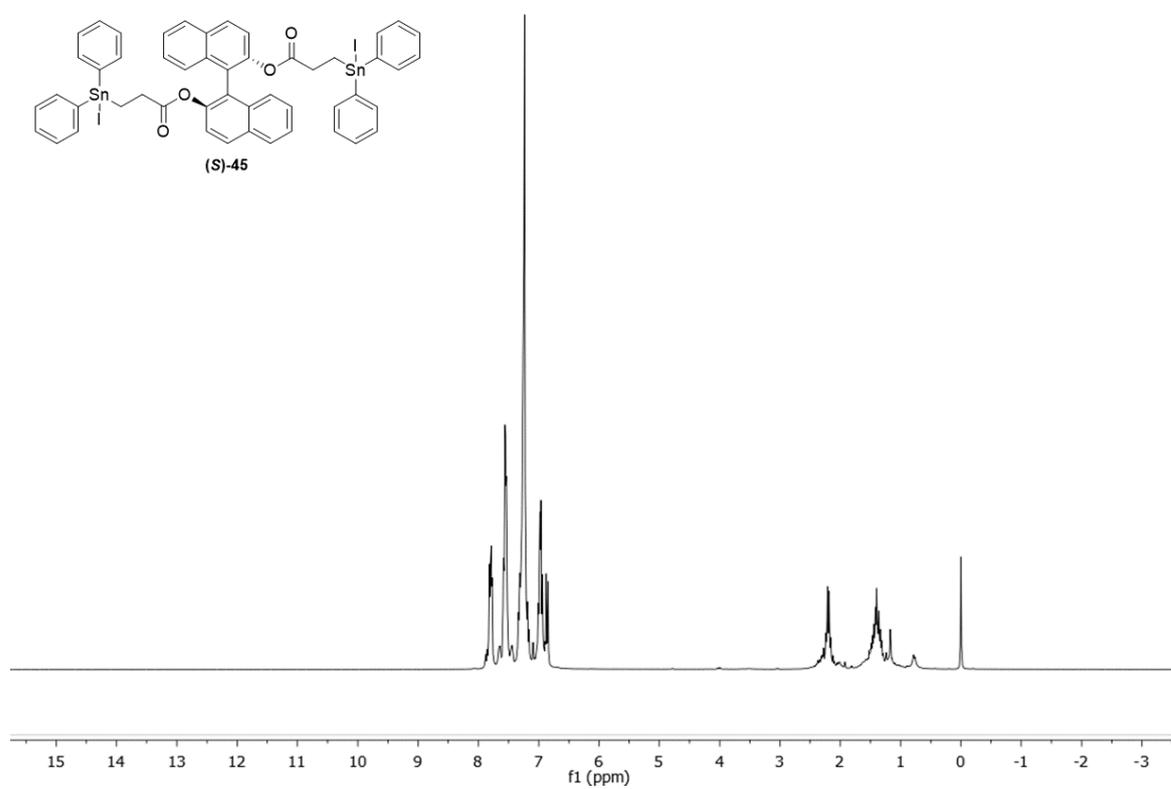
(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[2-metil-3-(trifenilestannil)propanoato] (43a-d)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

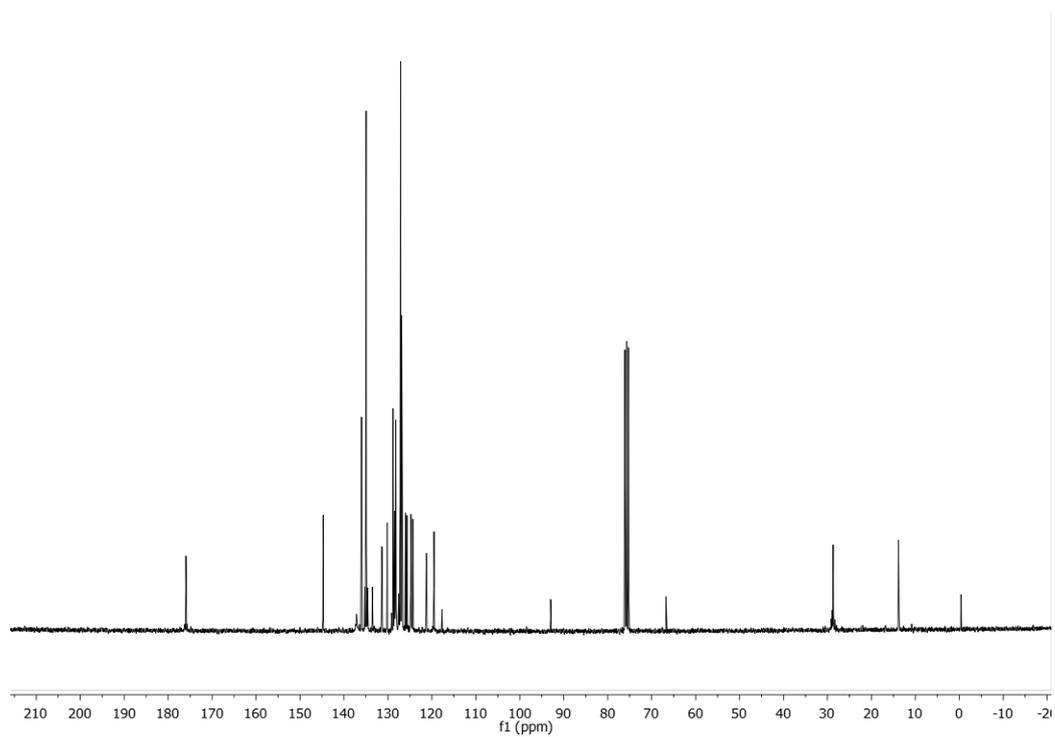
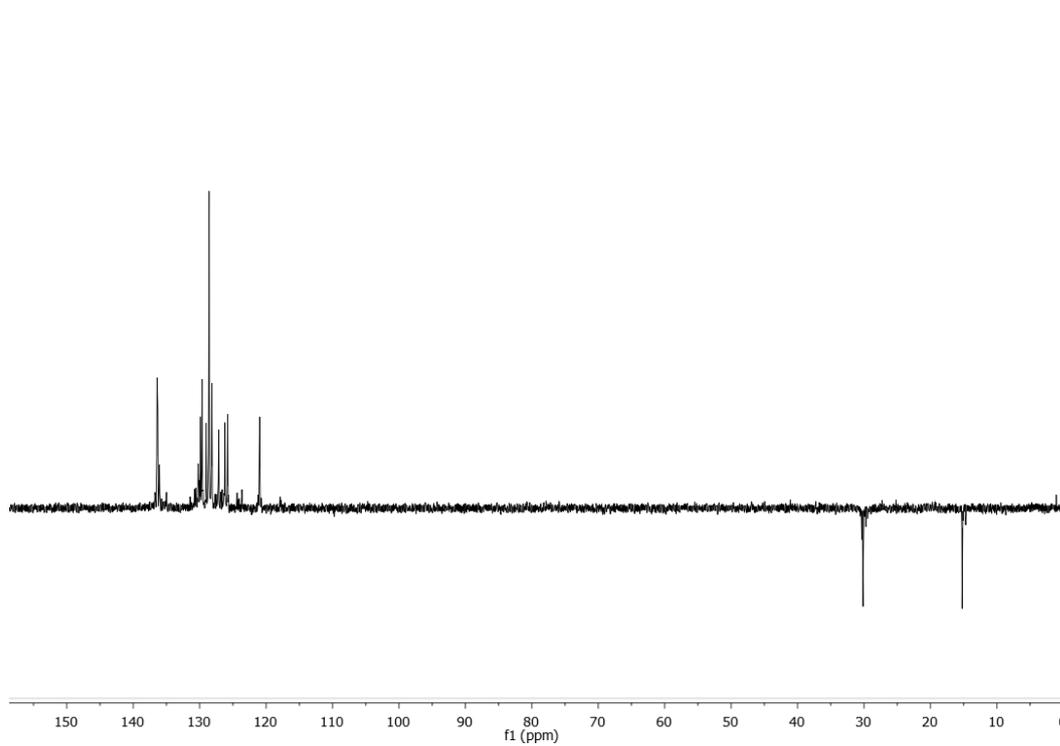
DEPT-RMN

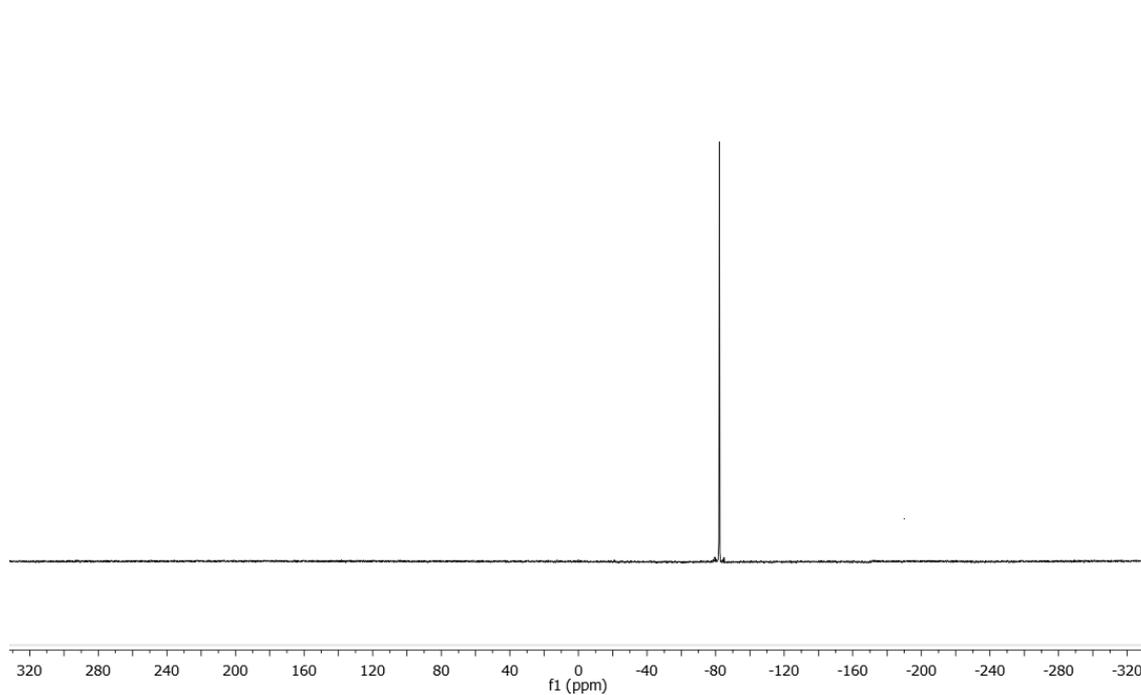
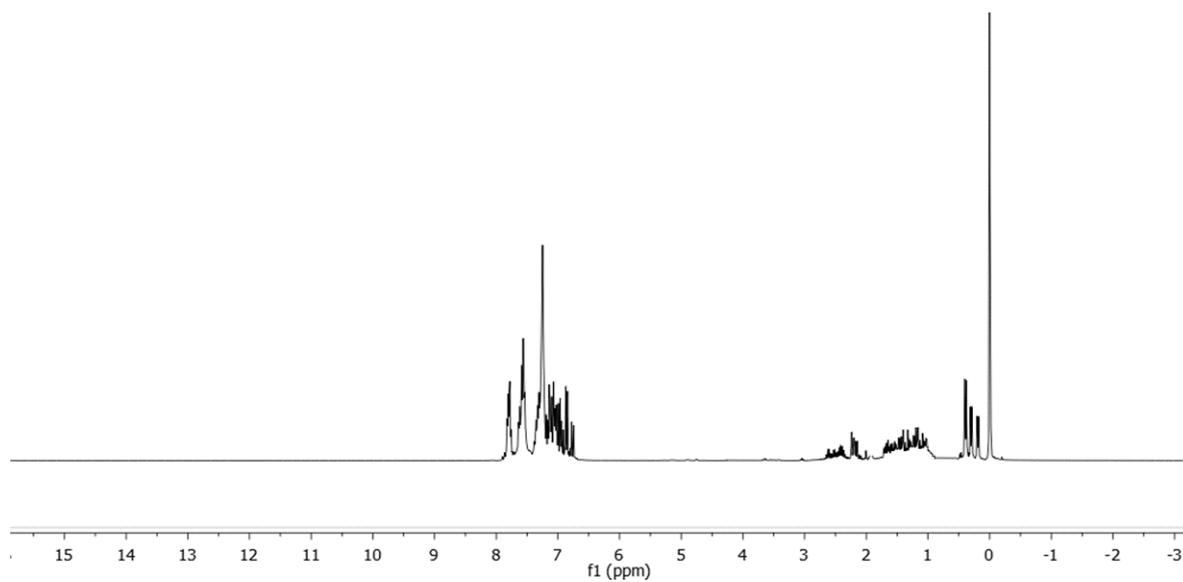
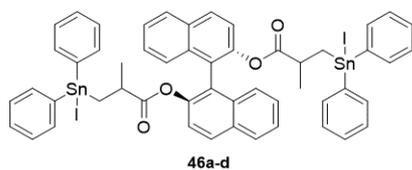
 ^{119}Sn -RMN

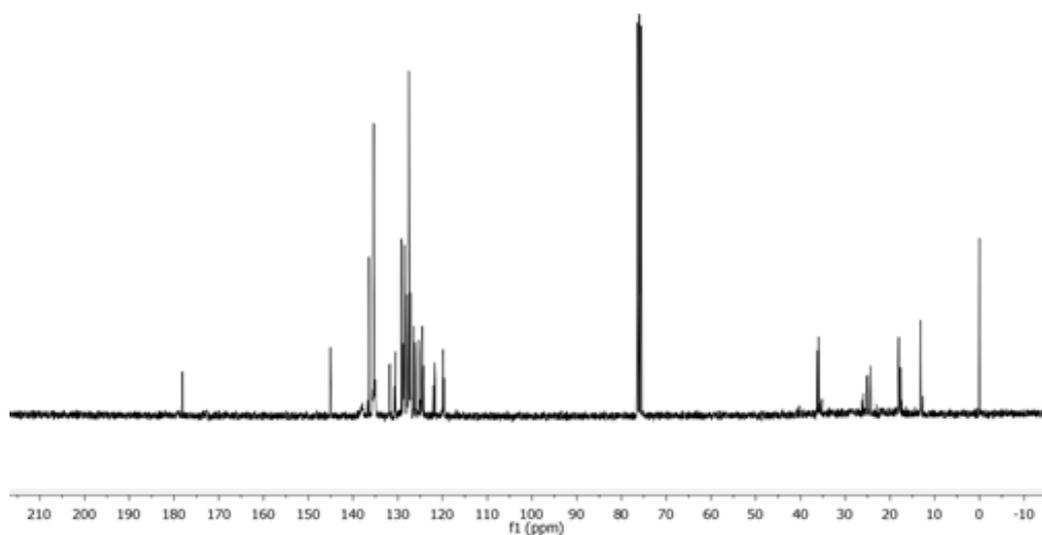
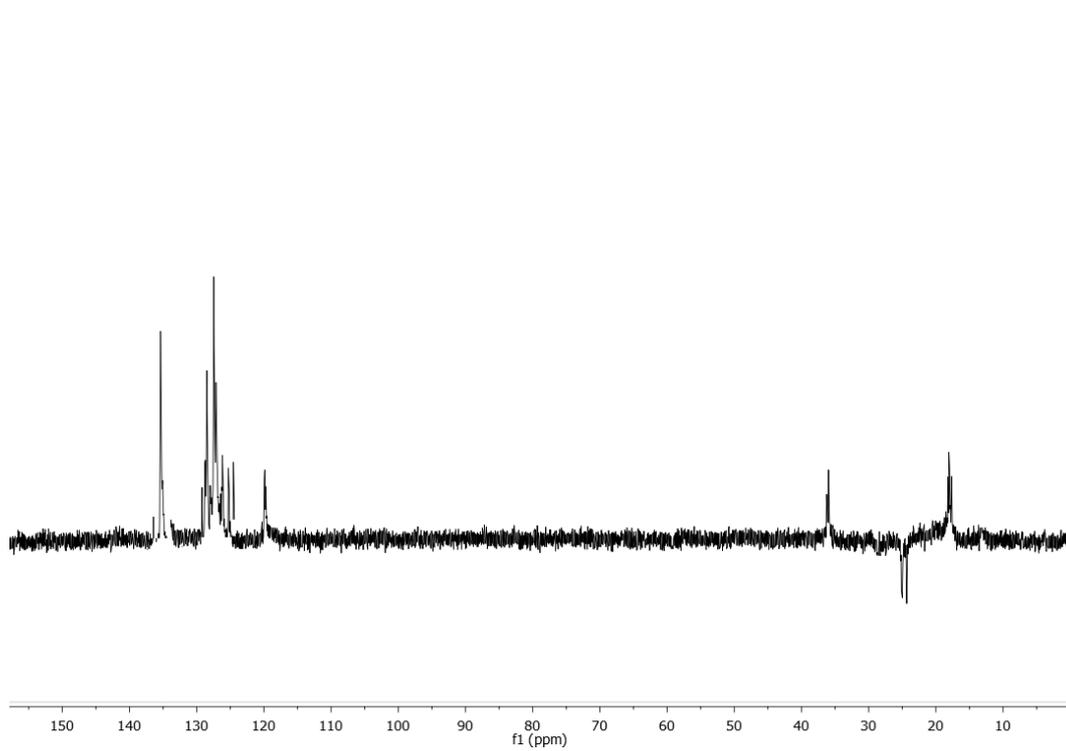
2D ^1H - ^{13}C HSQC-RMN**(S)-2'-[(2,3-difenil-3-(tributylstannyl)propanoyl)oxy]-[1,1'-binaphthalen]-2-yl-(E)-2,3-difenylacrylate (44a-b)** **^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)**

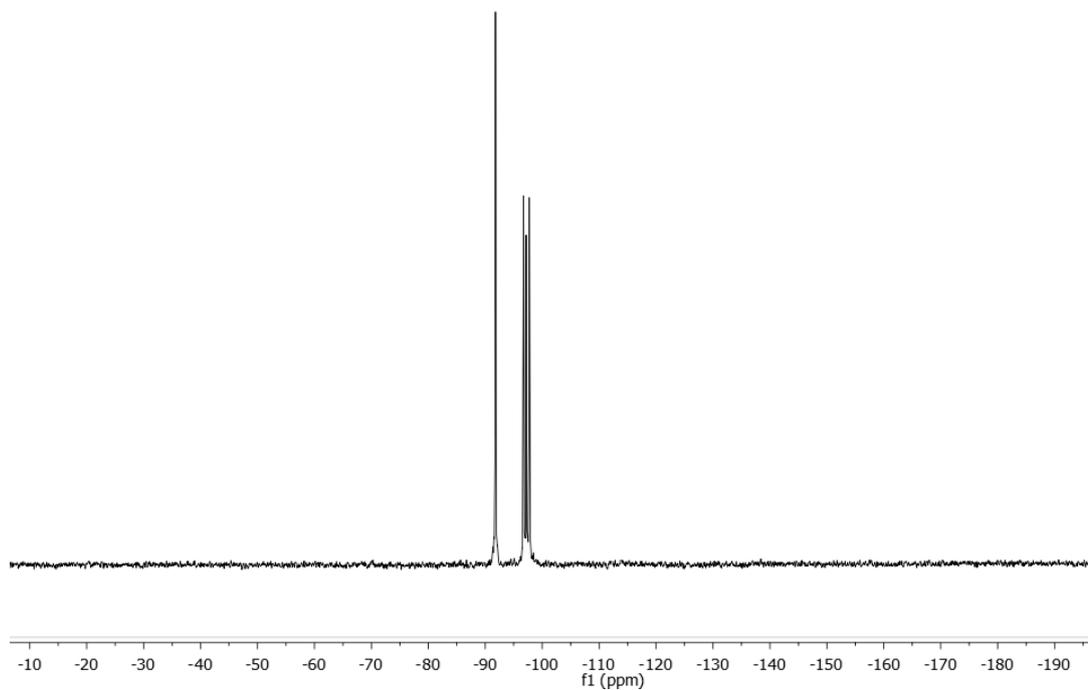
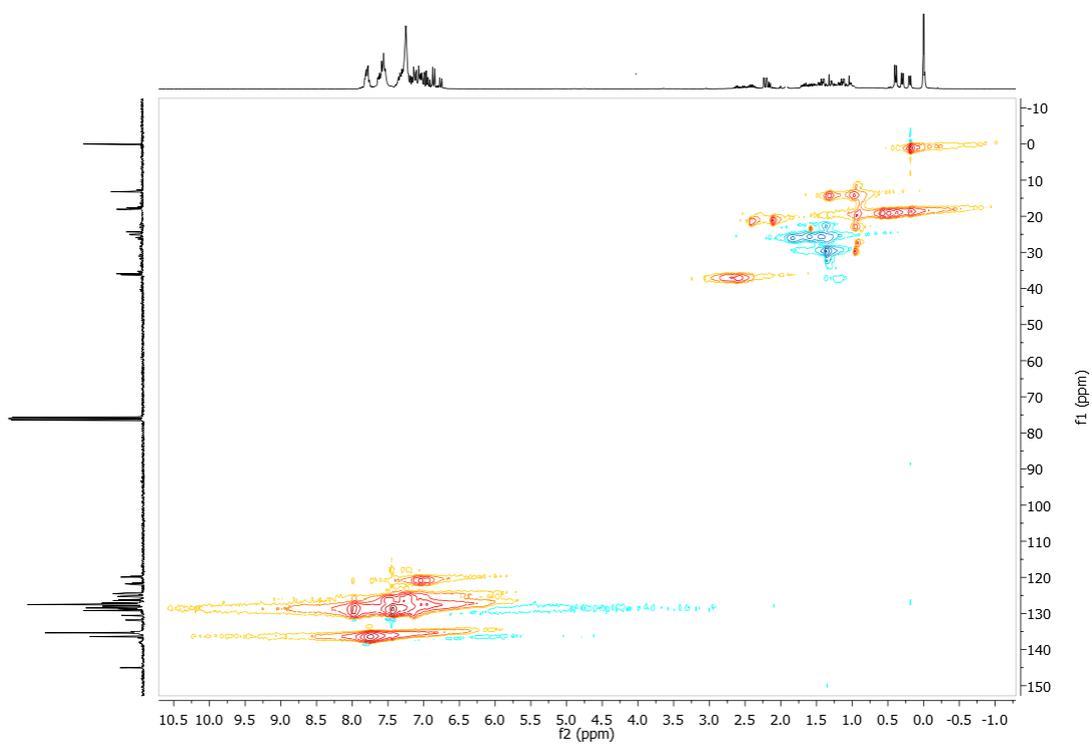
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

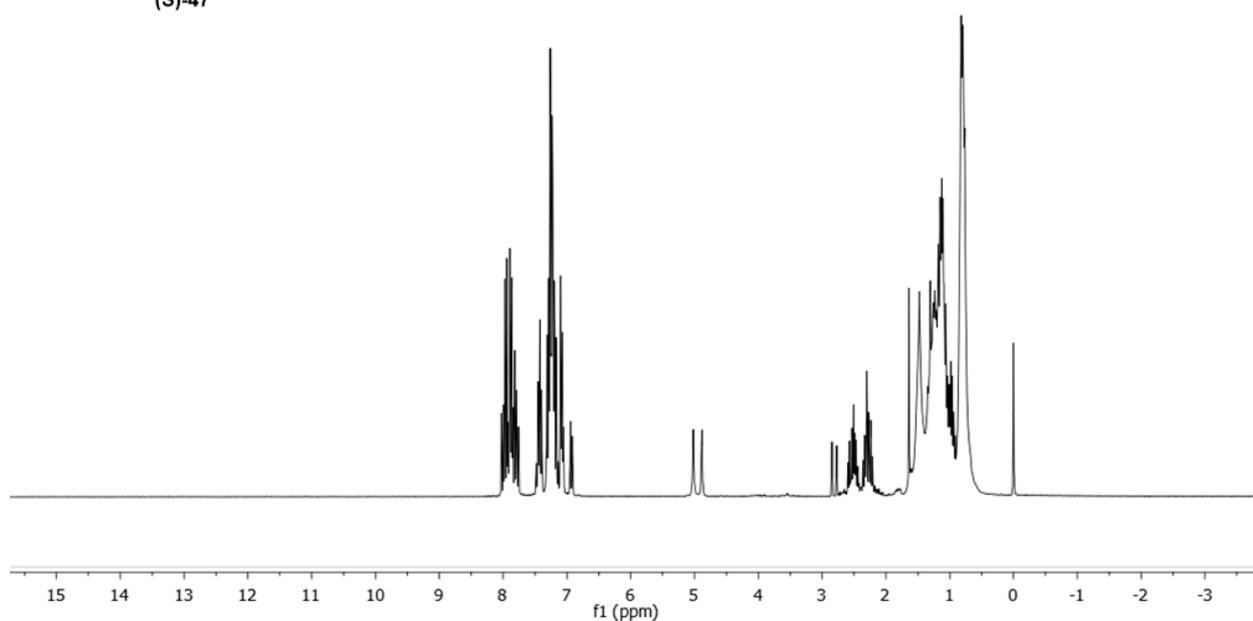
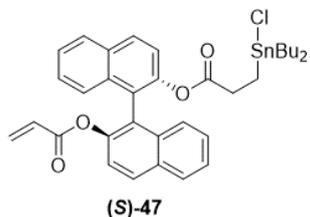
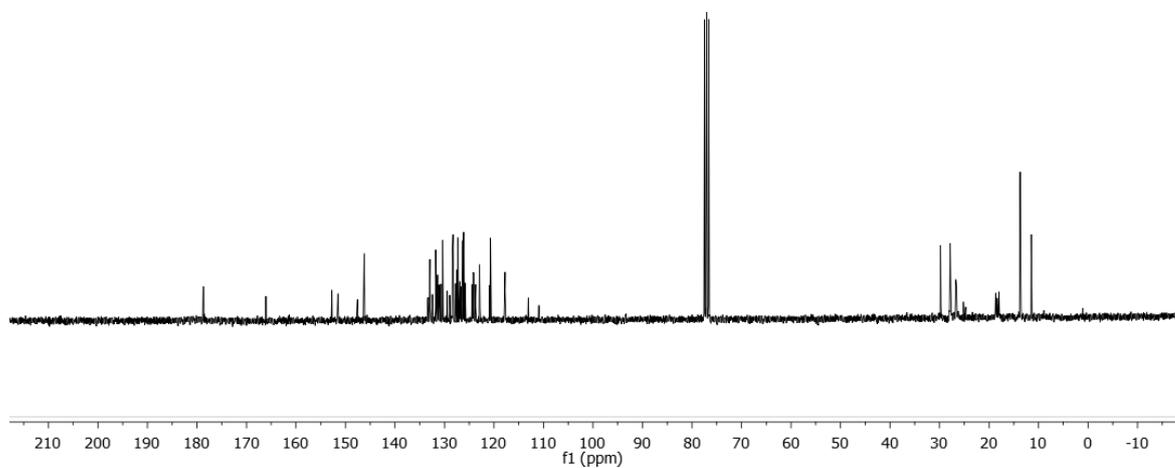
^{119}Sn -RMN**(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(iododifenil)estannil]propanoato ((S)-45)** ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

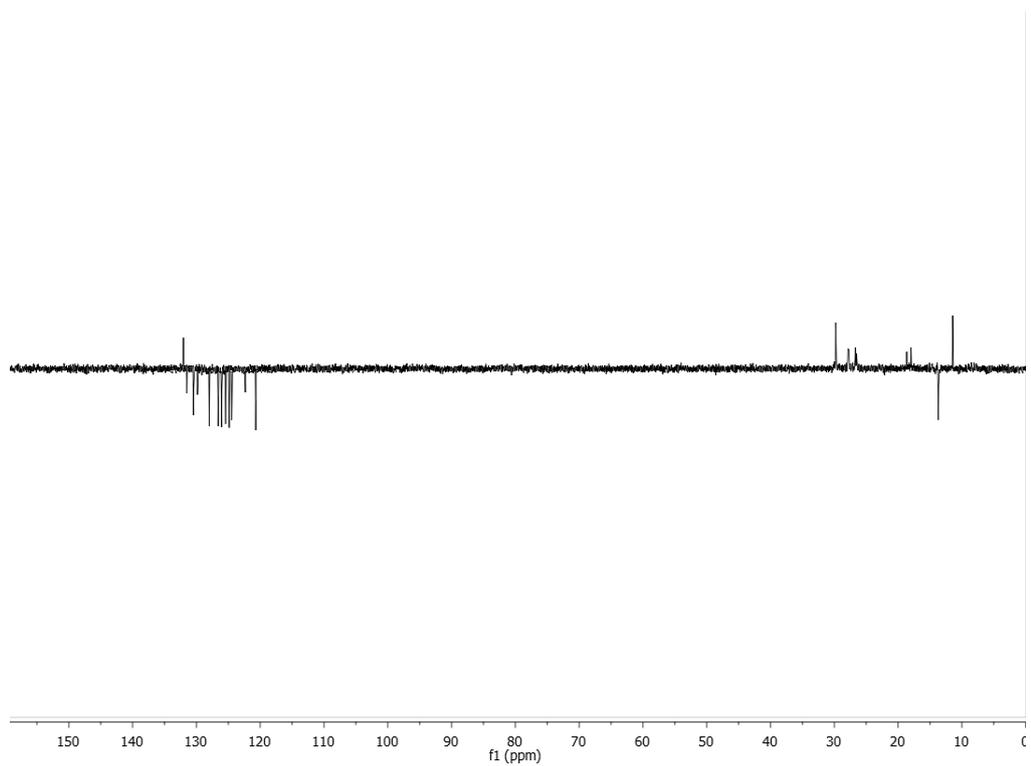
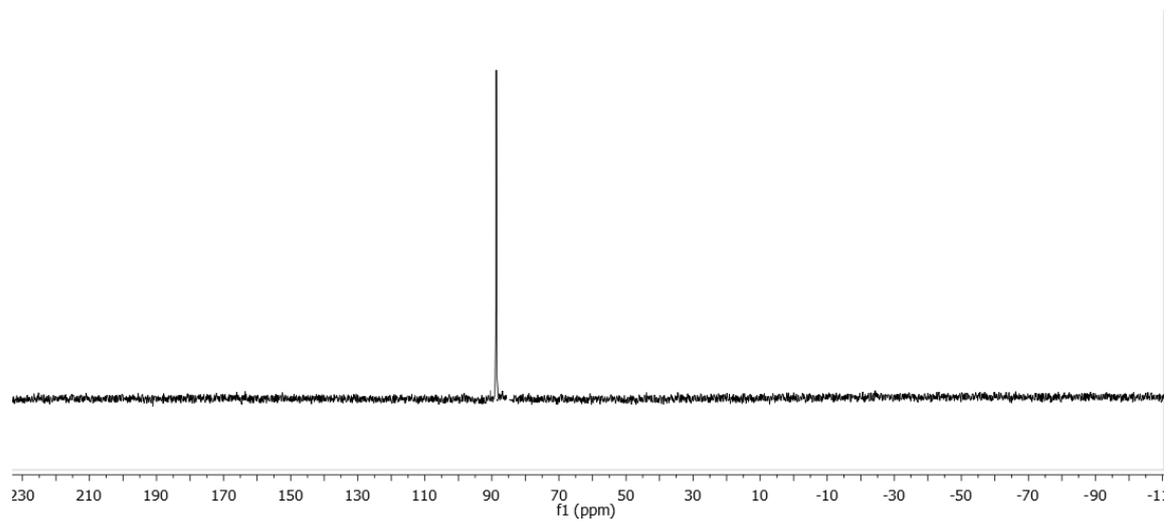
^{119}Sn -RMN**(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(iododifenilestannil)-2-metilpropanoato] (46a-d)** ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)

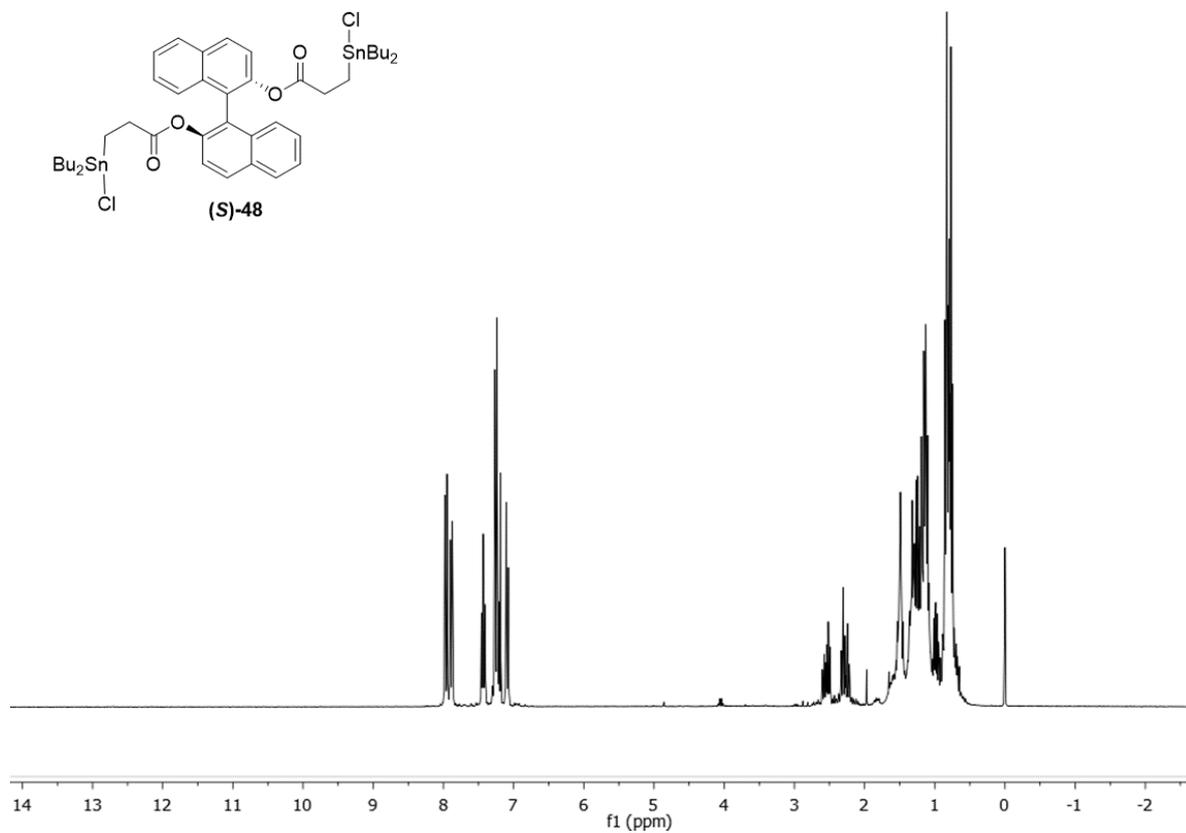
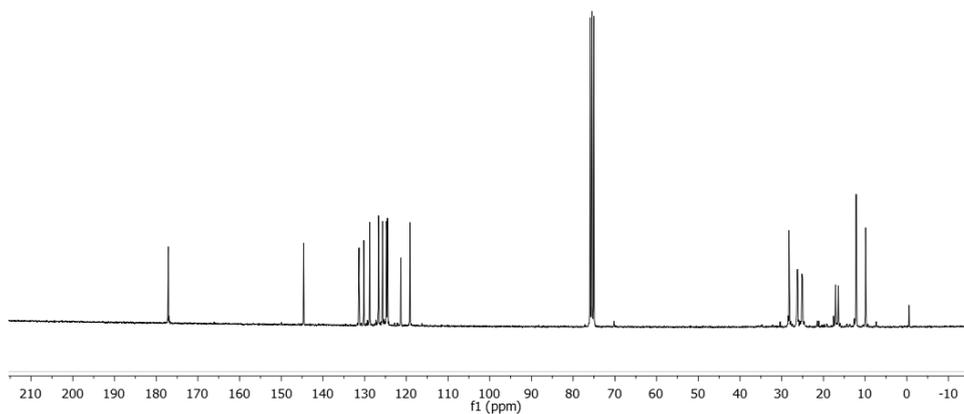
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

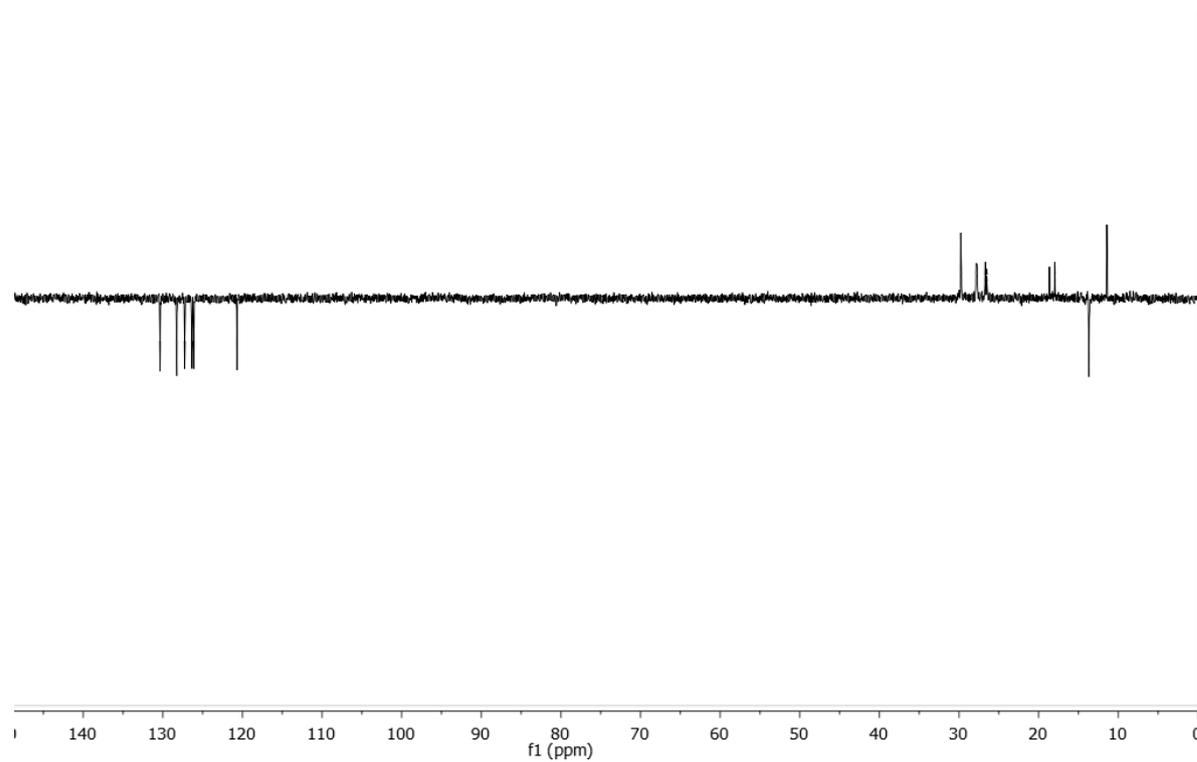
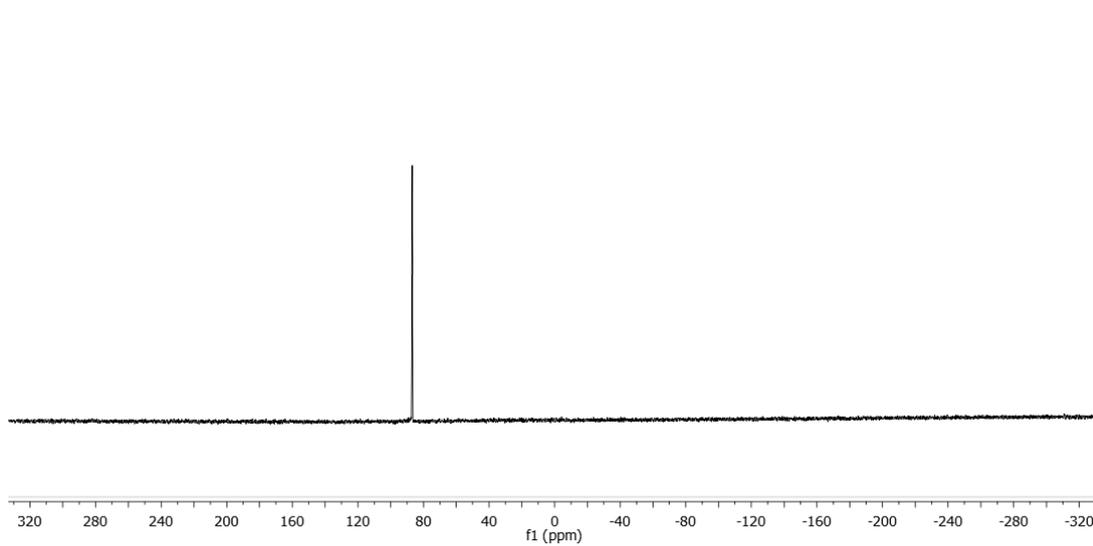
^{119}Sn -RMN2D ^1H - ^{13}C HSQC-RMN

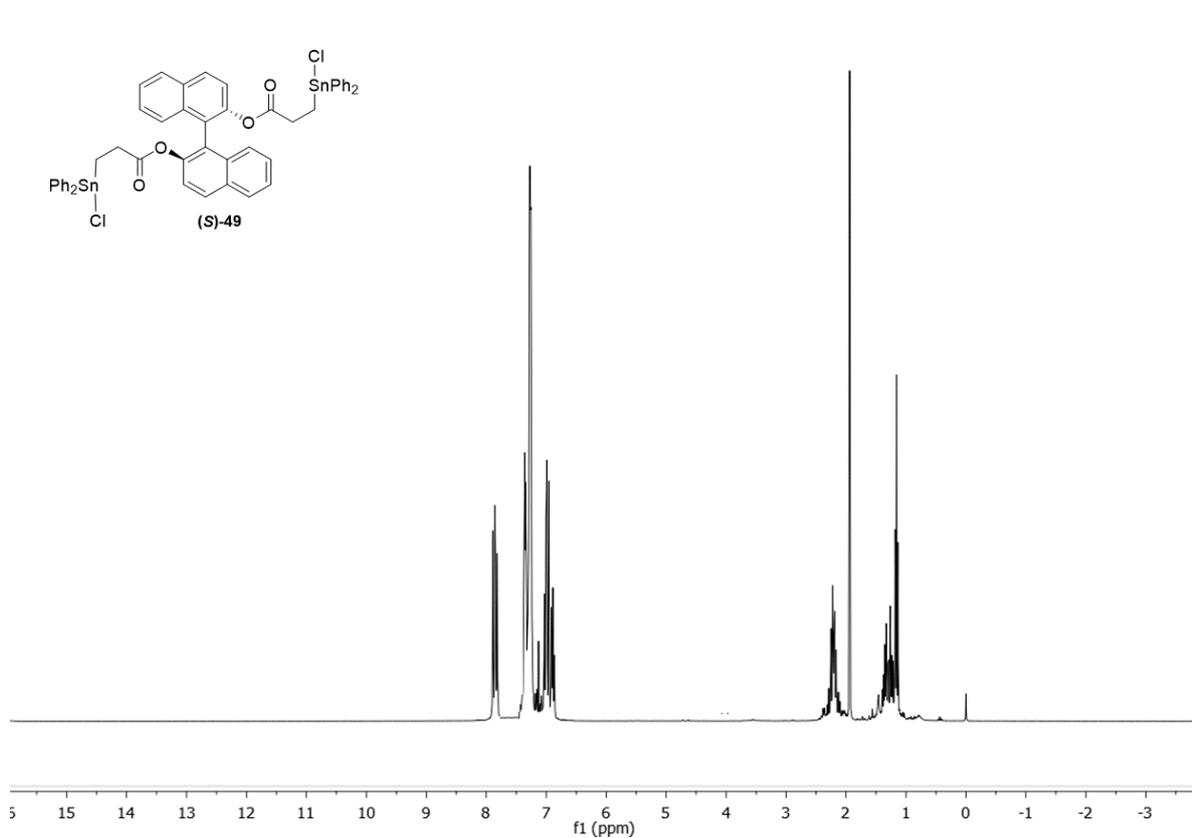
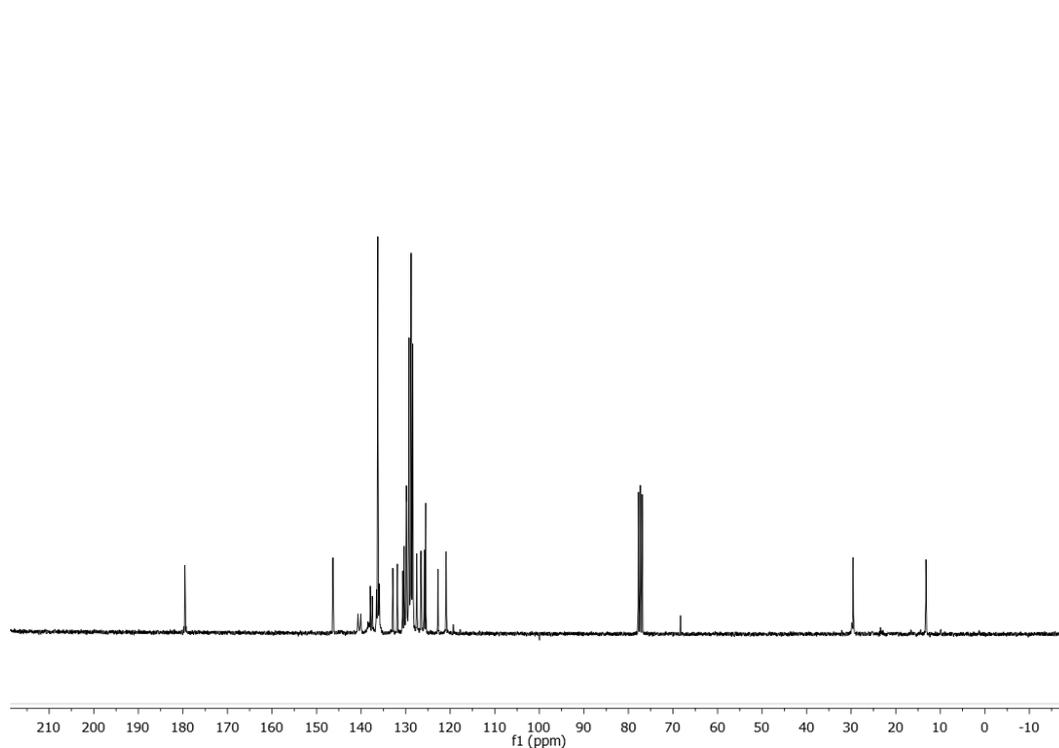
(S)-2'-[(3-(dibutilchloroestannil)propanoyl)oxi]-[1,1'-binaftalen]-2-il-acrilato ((S)-47)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

DEPT-RMN

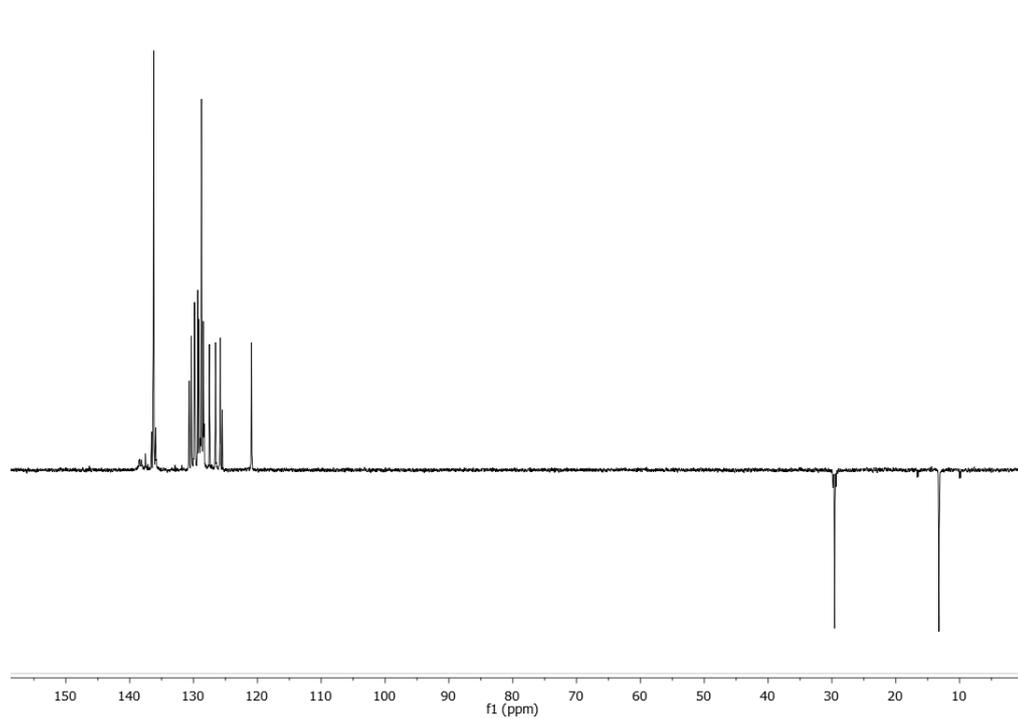
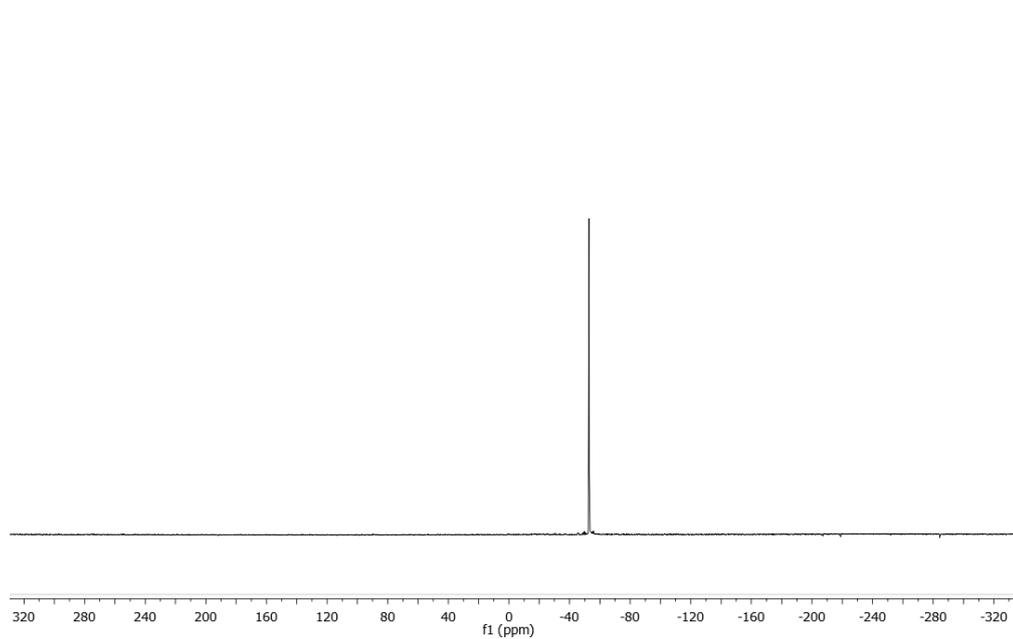
¹¹⁹Sn-RMN

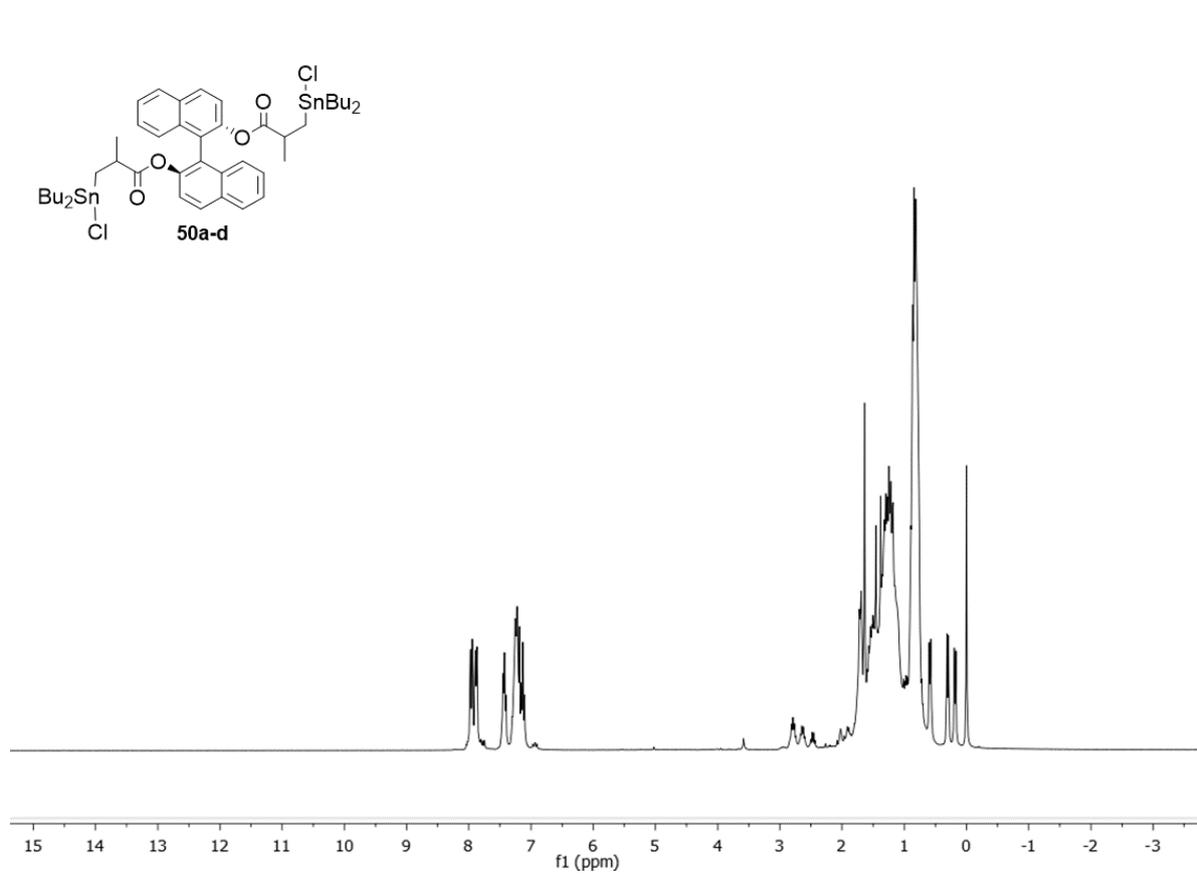
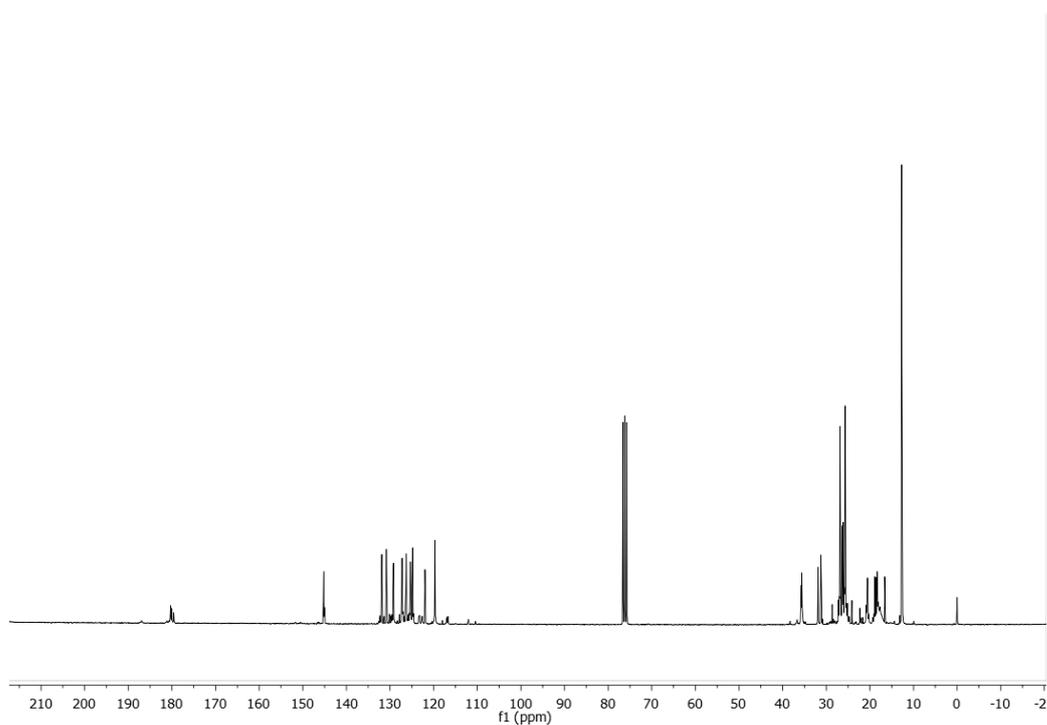
(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(dibutilcloroestannil)propanoato] ((S)-48)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

DEPT-RMN**¹¹⁹Sn-RMN**

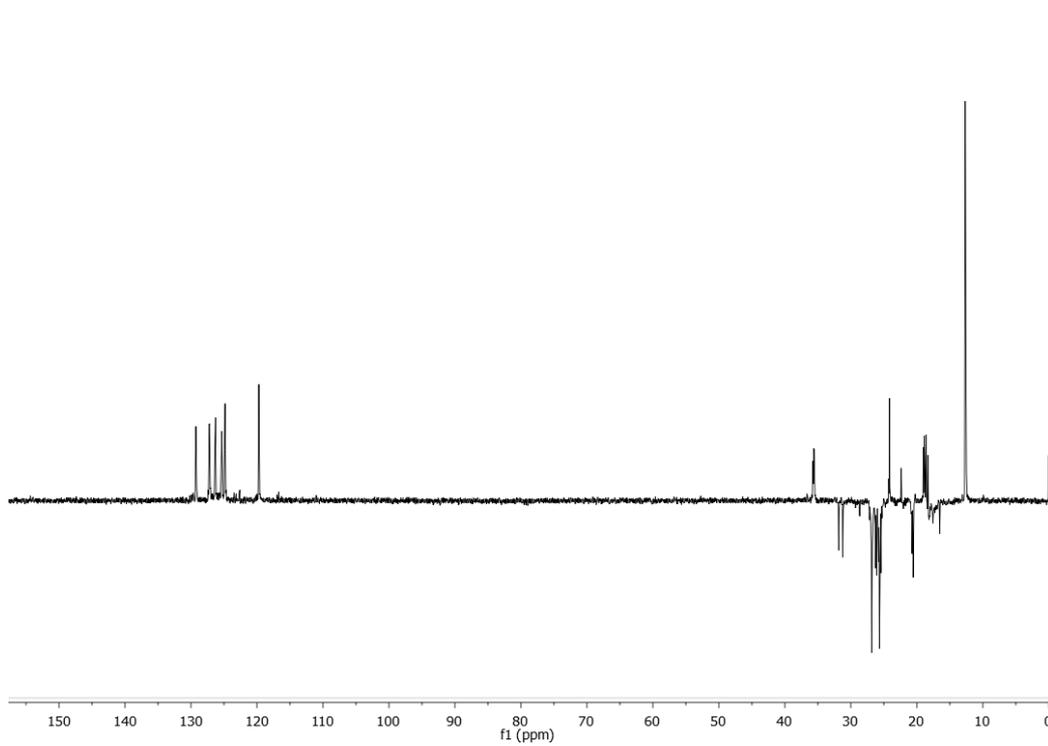
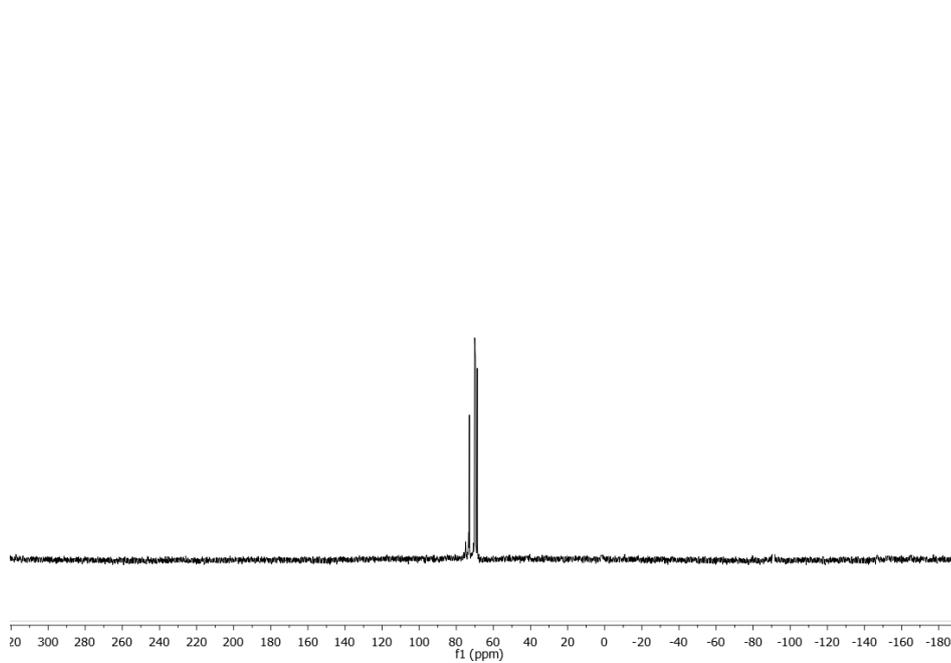
(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(clorodifenilestannil)propanoato] ((S)-49)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

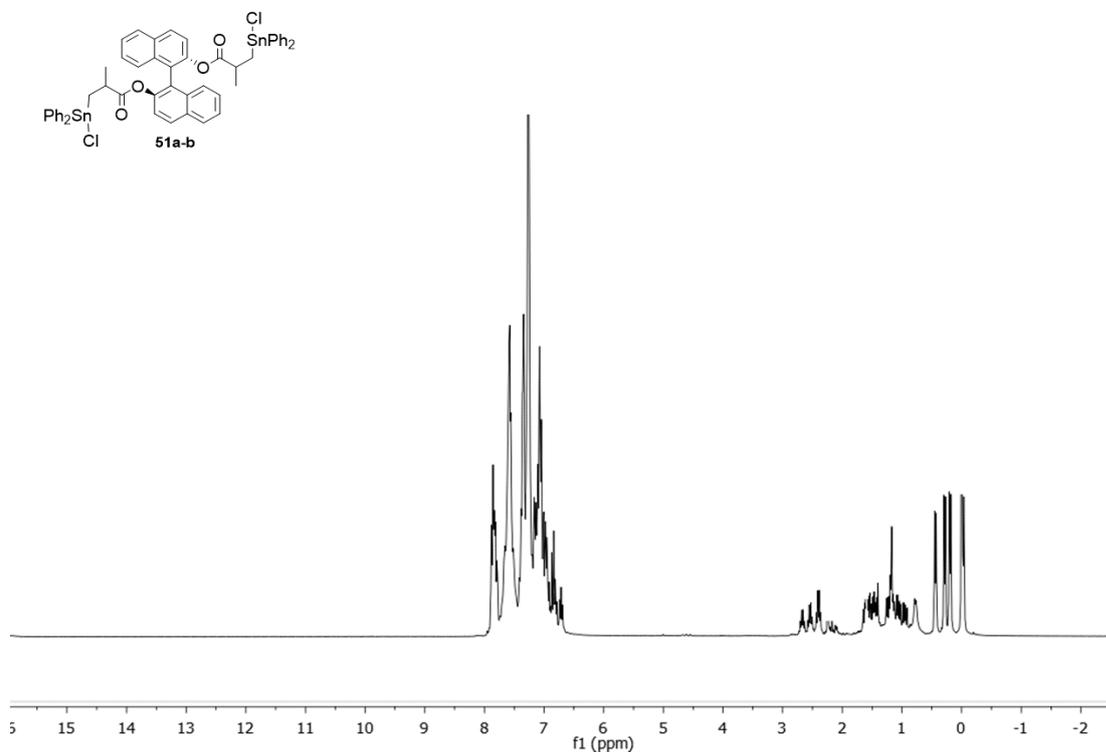
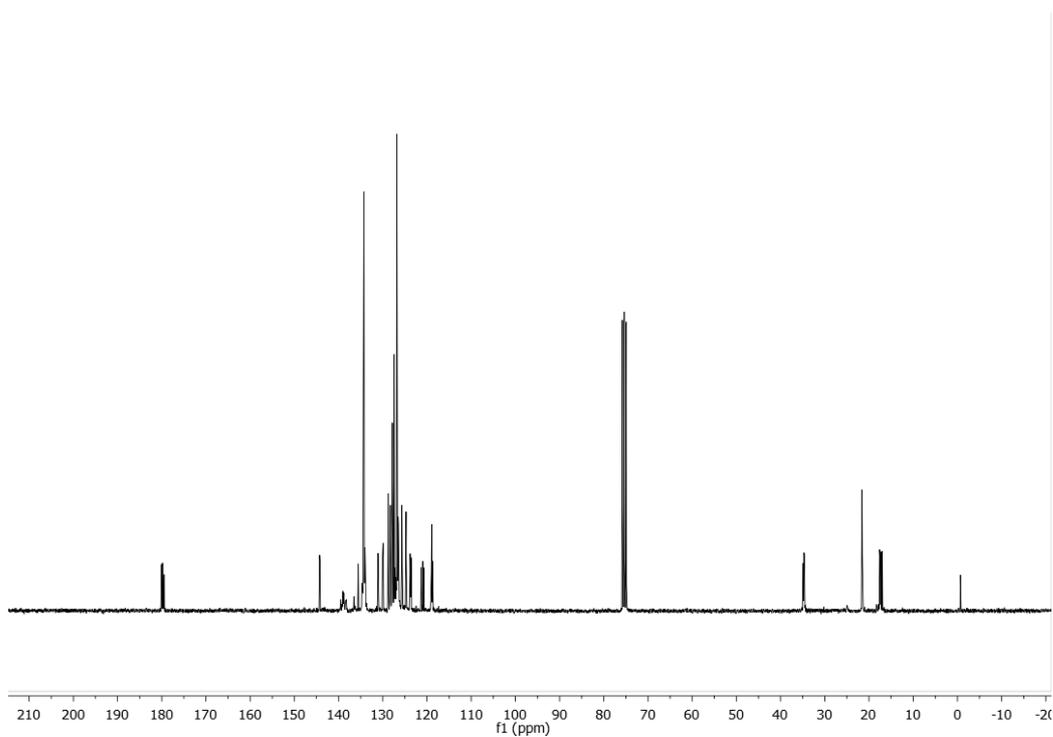
DEPT-RMN

¹¹⁹Sn-RMN

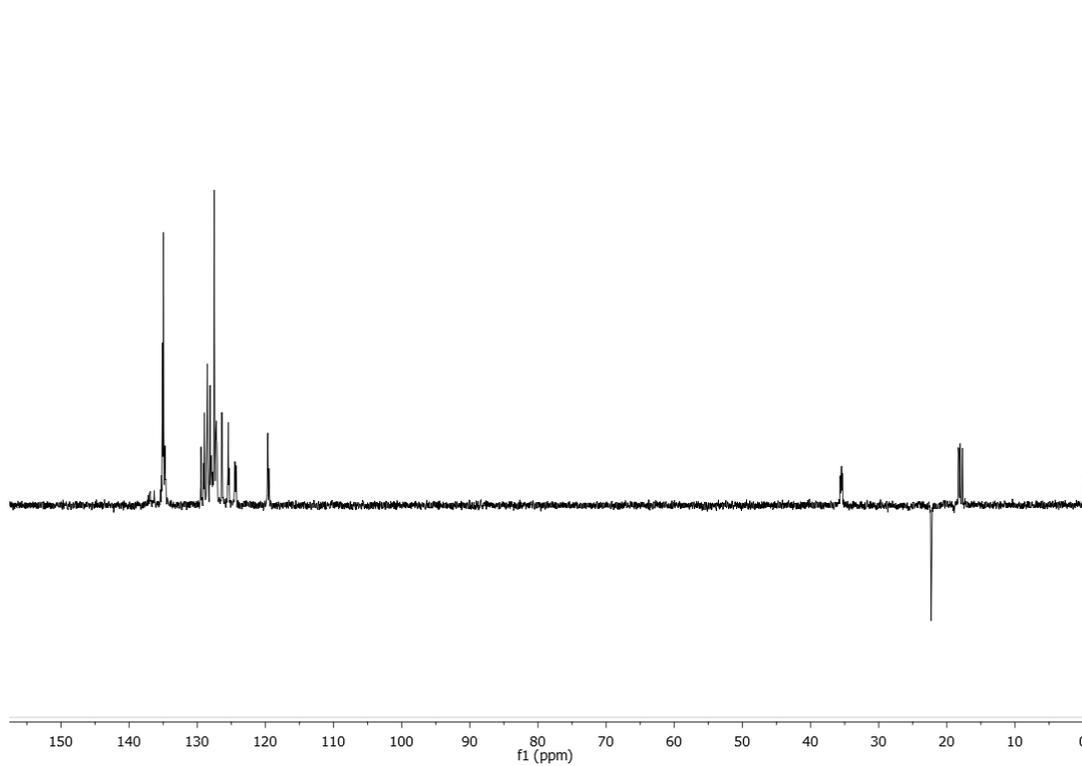
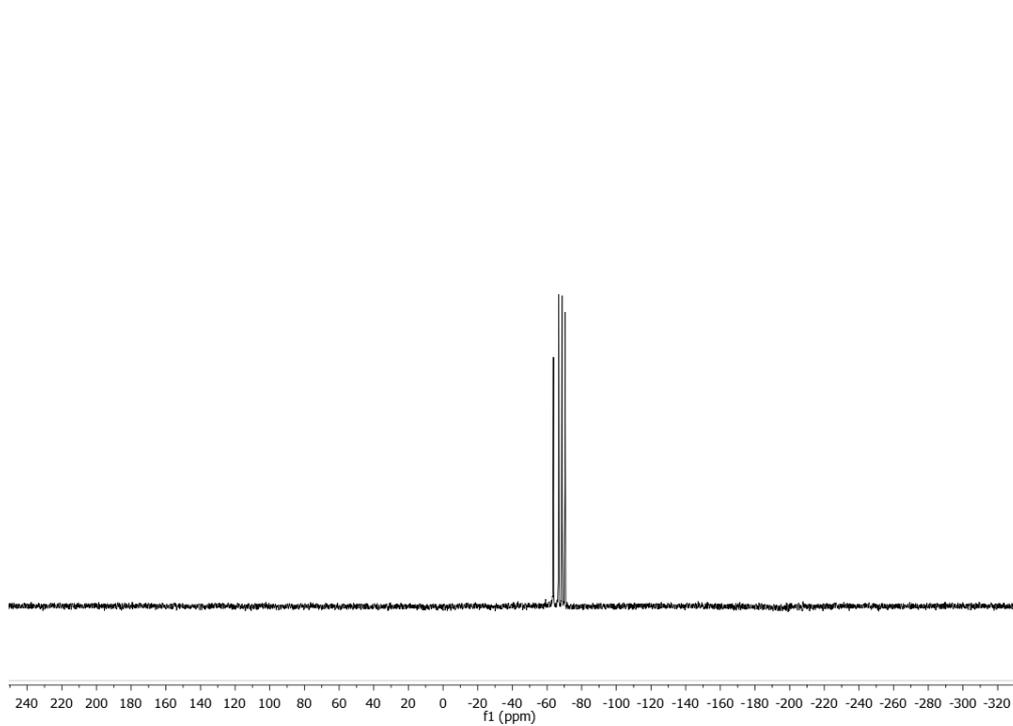
(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(dibutilcloroestannil)-2-metilpropanoato] (50a-d)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

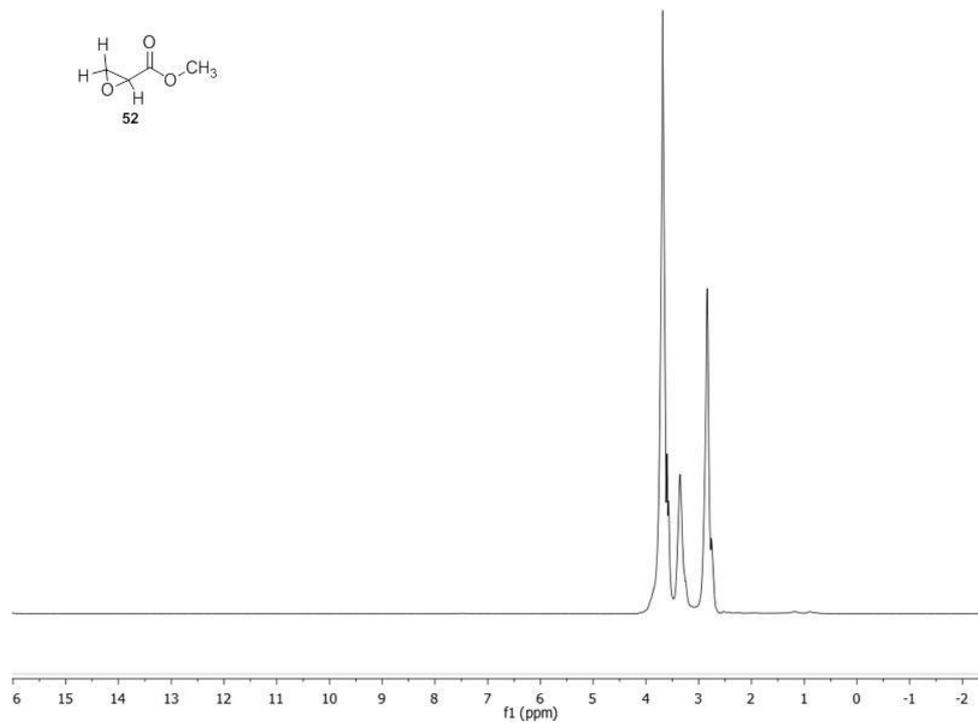
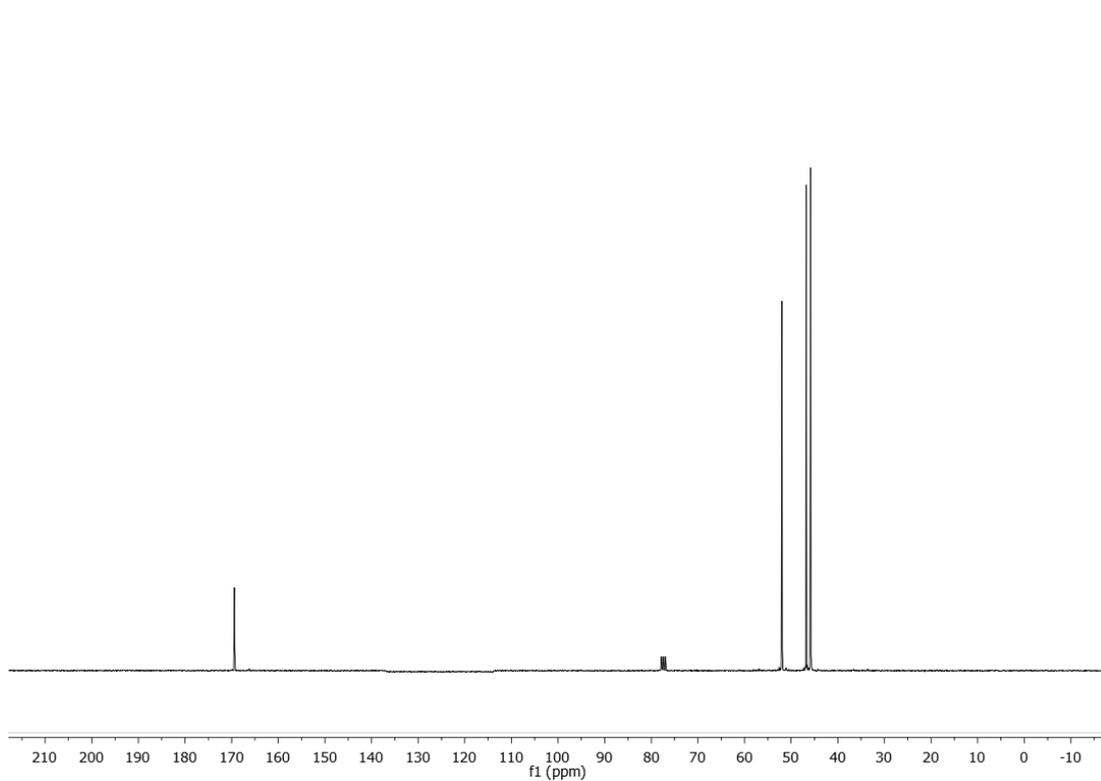
DEPT-RMN

 ^{119}Sn -RMN

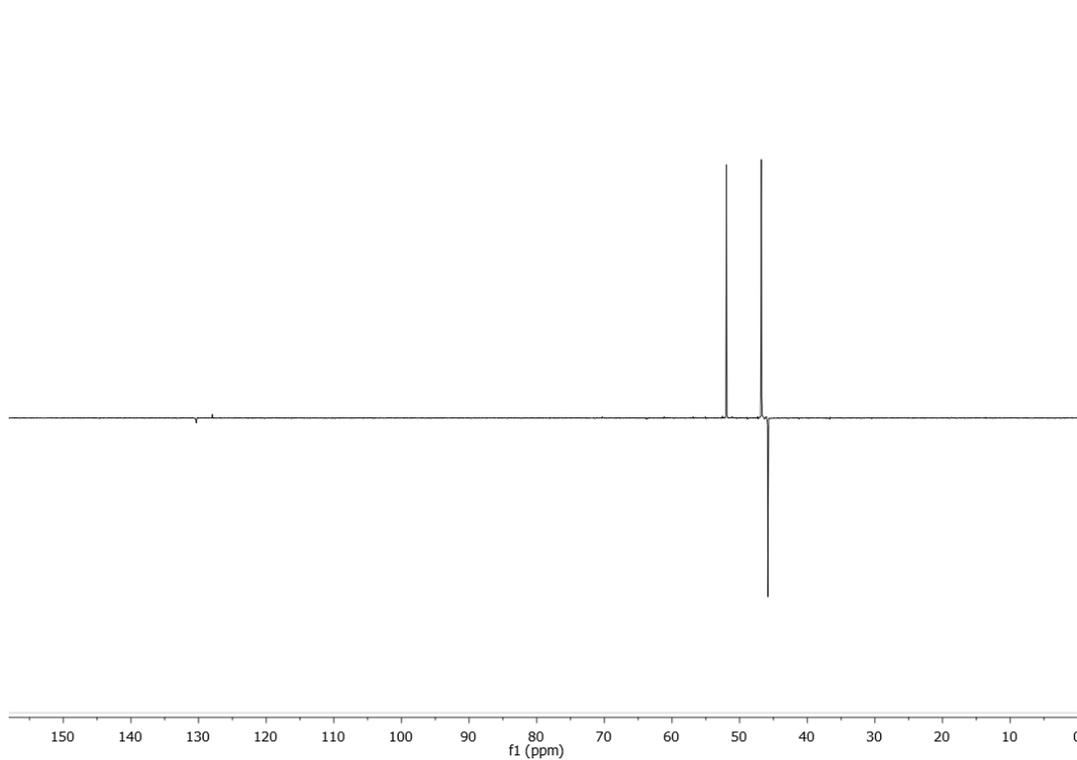
(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(clorodifenilestannil)-2-metilpropanoato] (51a-d)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****¹³C-RMN (75MHz, CDCl₃)**

DEPT-RMN

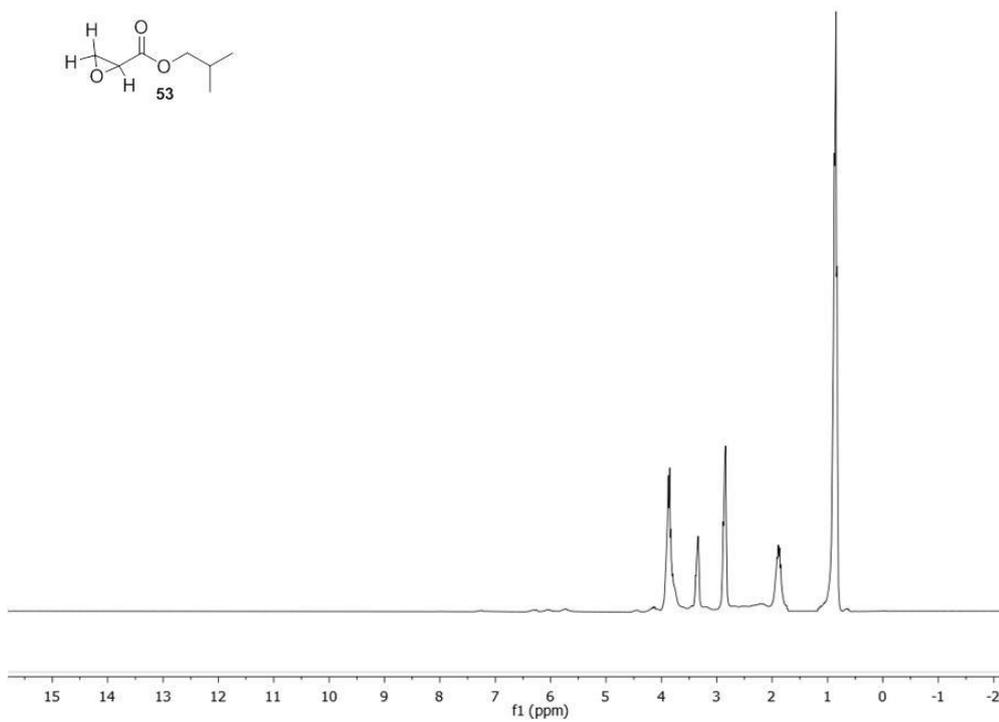
 ^{119}Sn -RMN

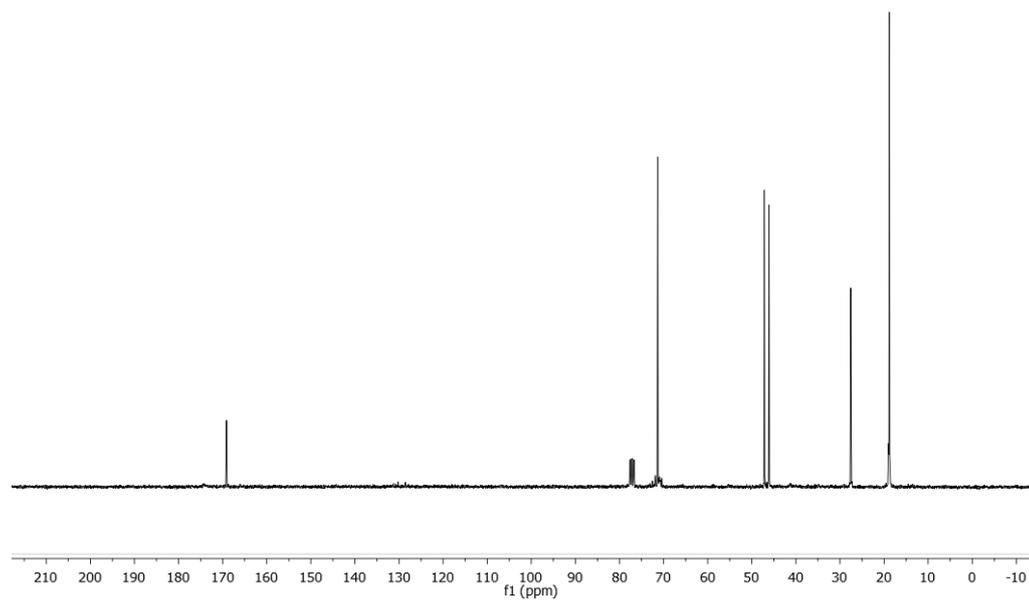
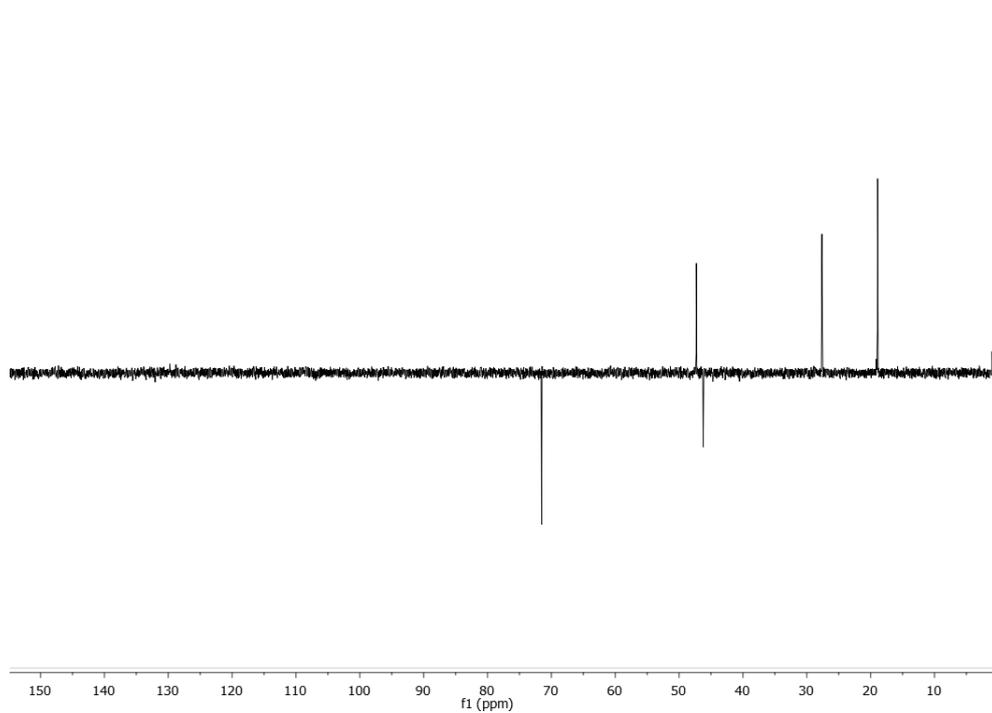
Oxirano-2-carboxilato de metilo (52) **^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)** **^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**

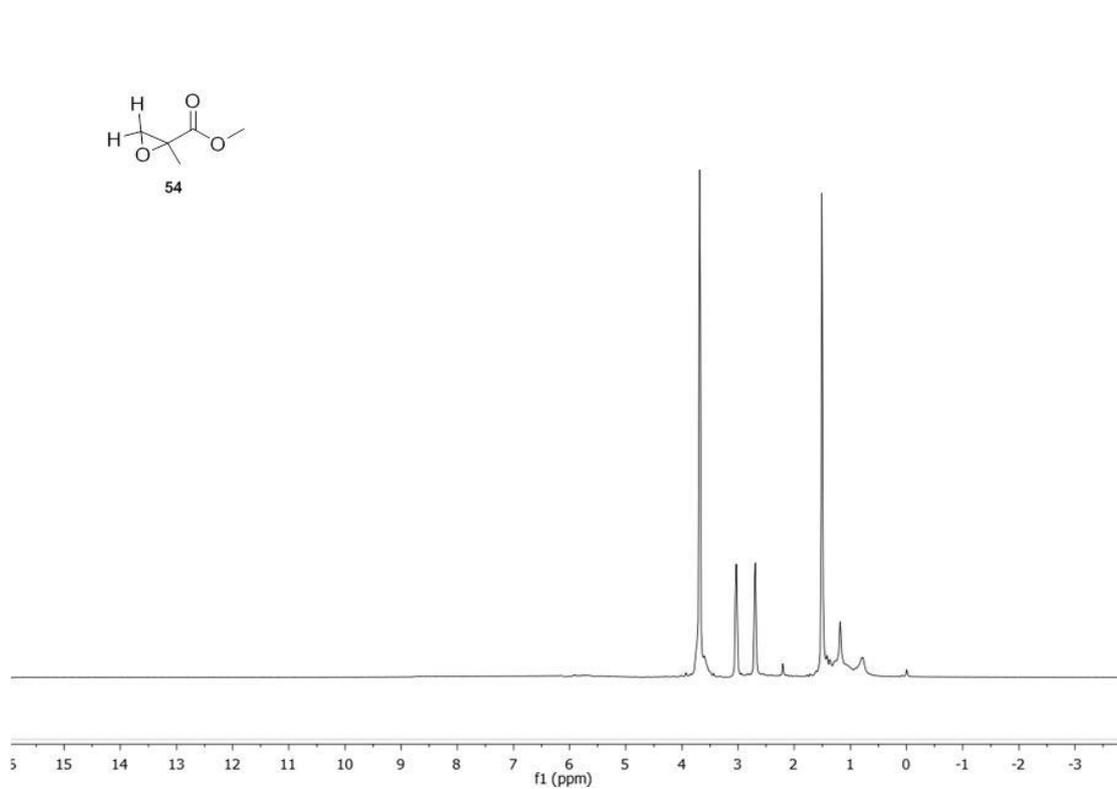
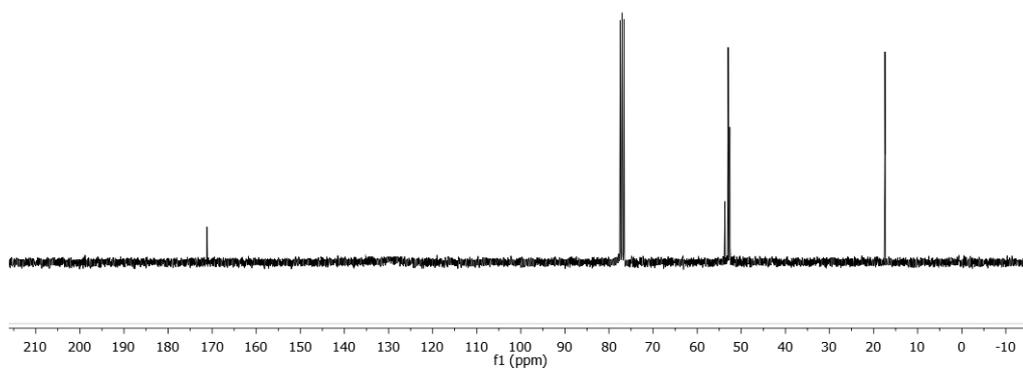
DEPT-RMN



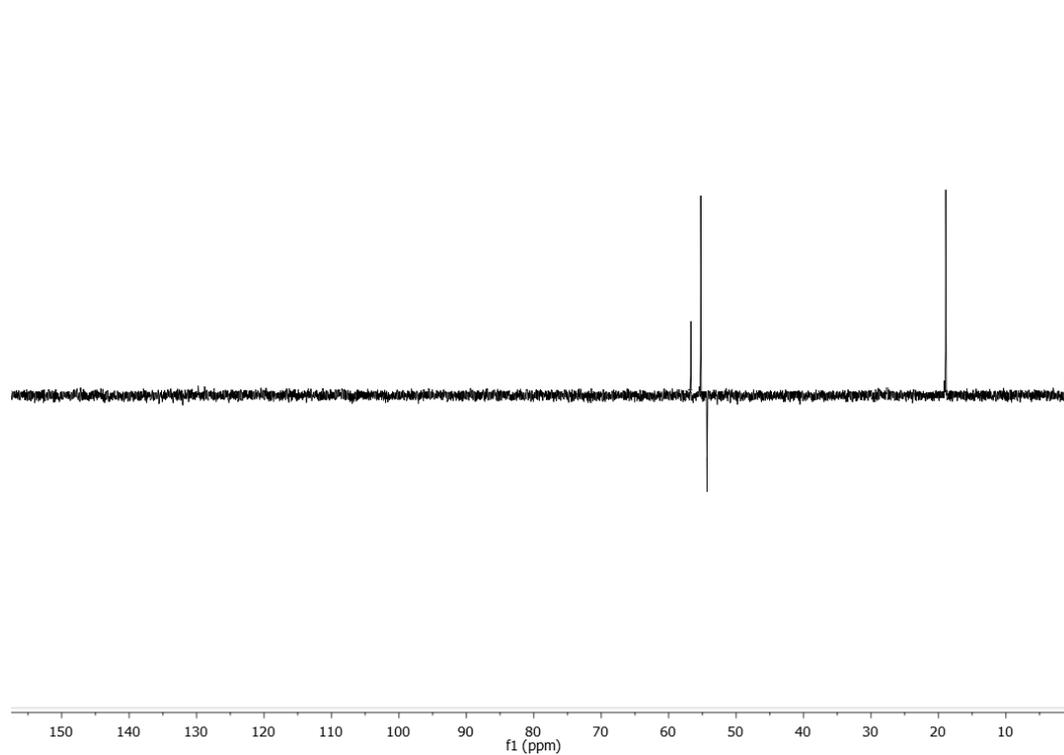
Oxirano-2-carboxilato de isobutilo (53)

 ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)

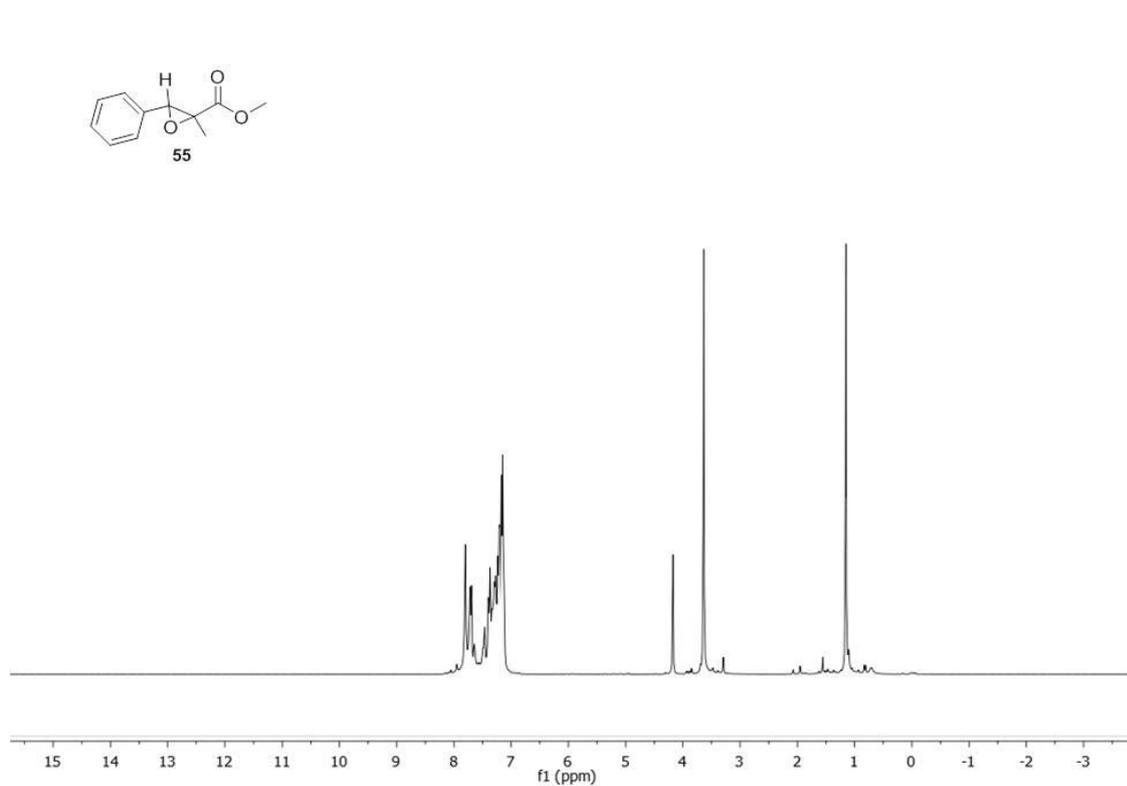
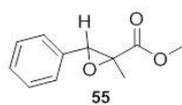
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

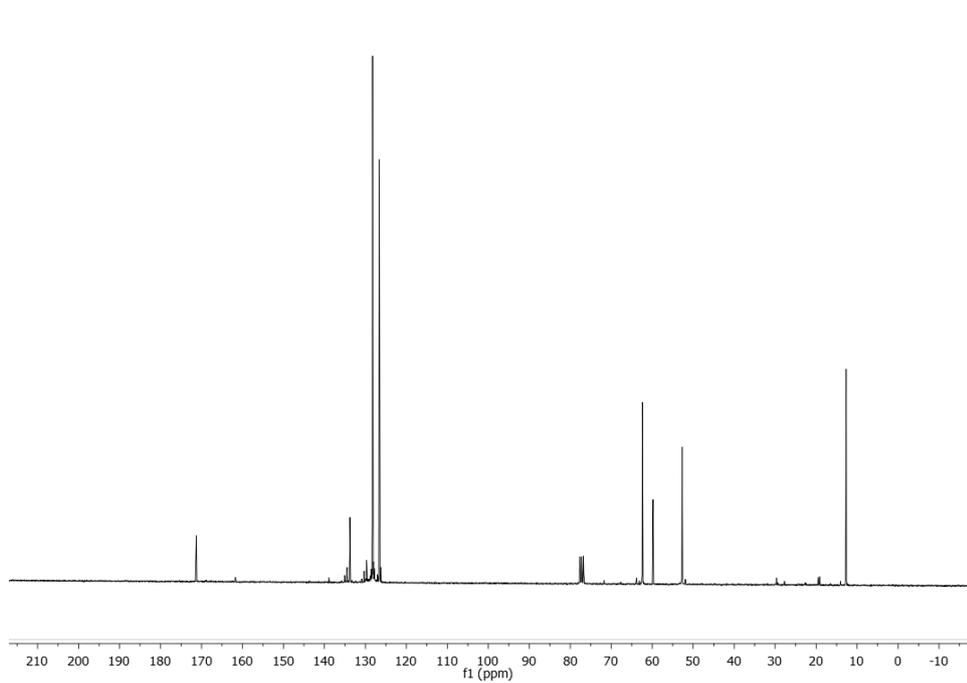
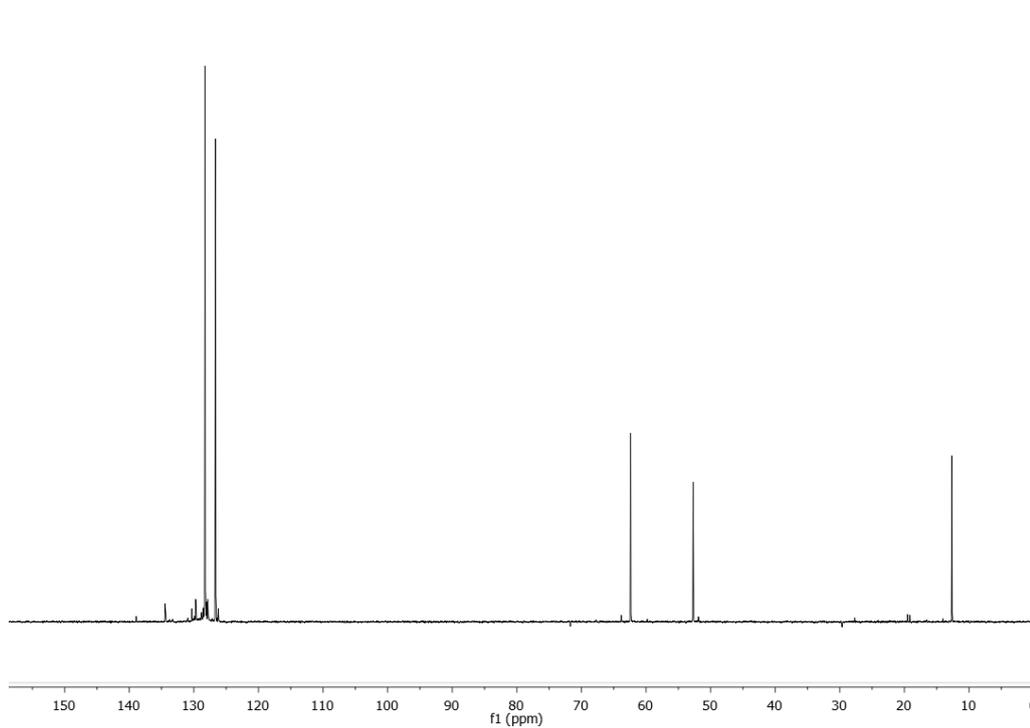
2-metiloxirano-2-carboxilato de metilo (54) **^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)** **^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**

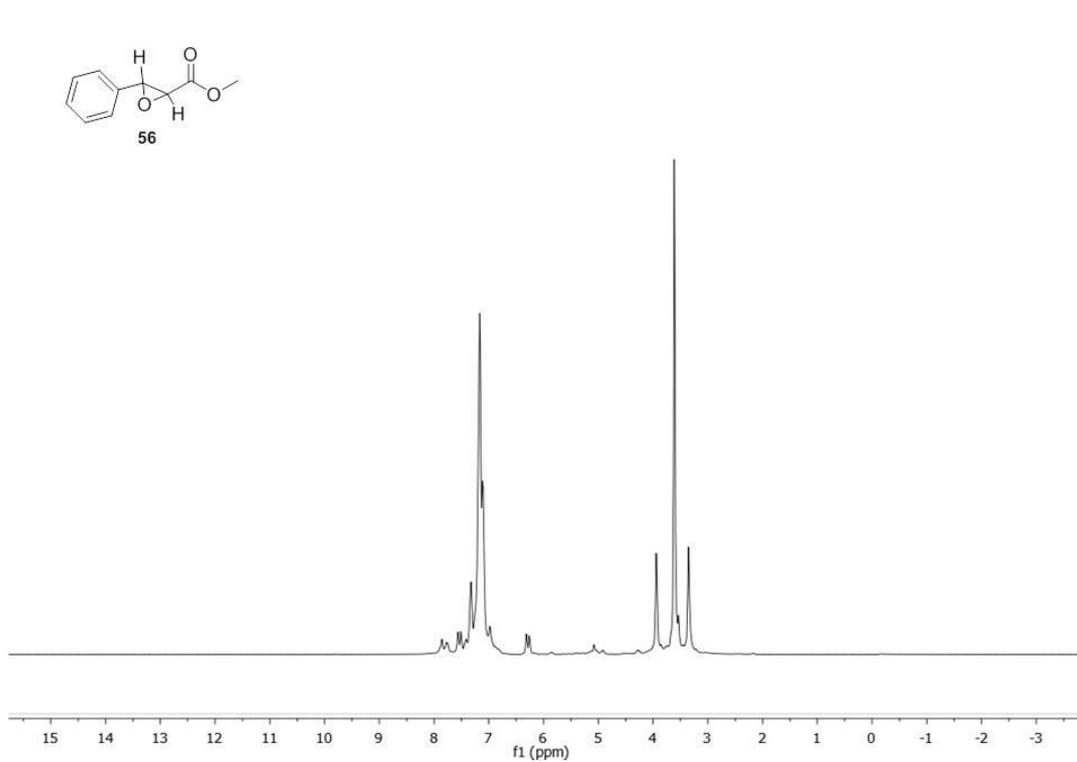
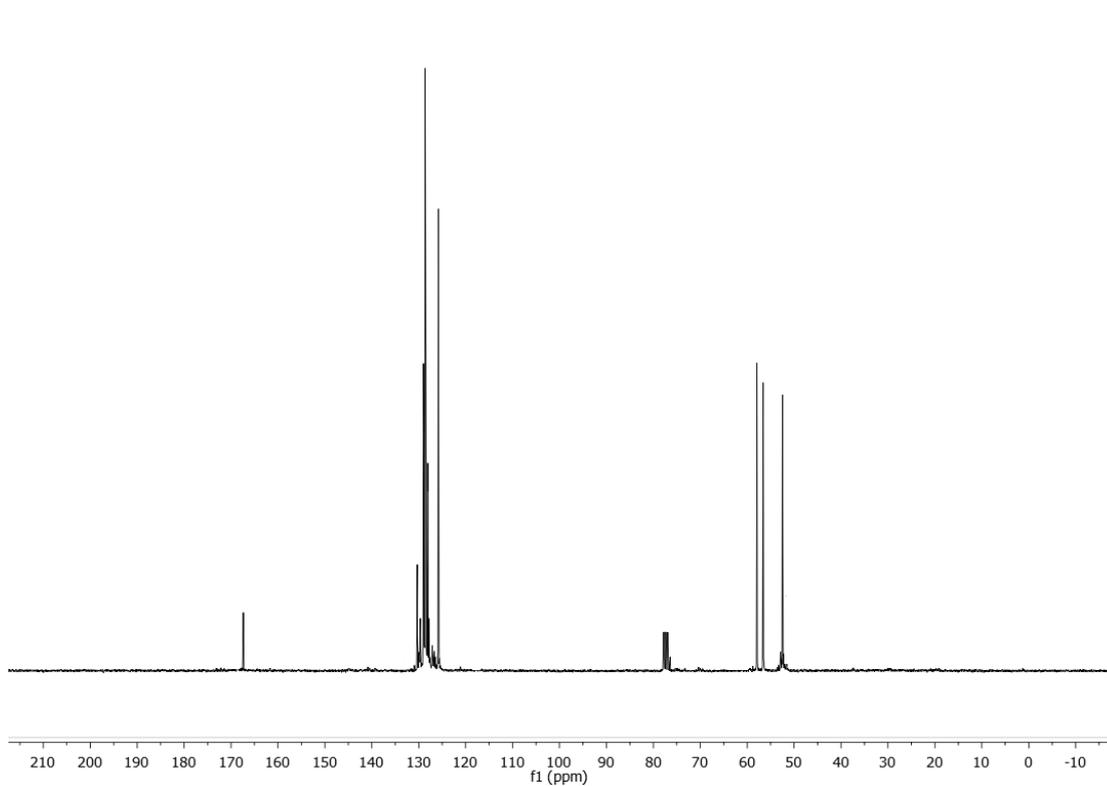
DEPT-RMN



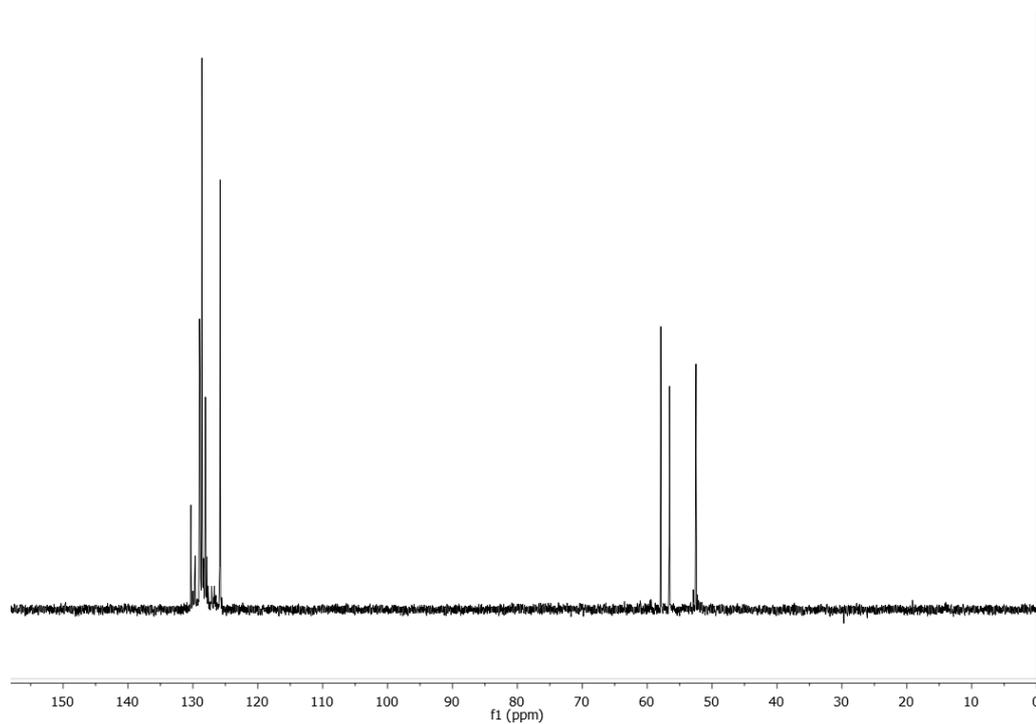
2-metil-3-feniloxirano-2-carboxilato de metilo (55)

 ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)

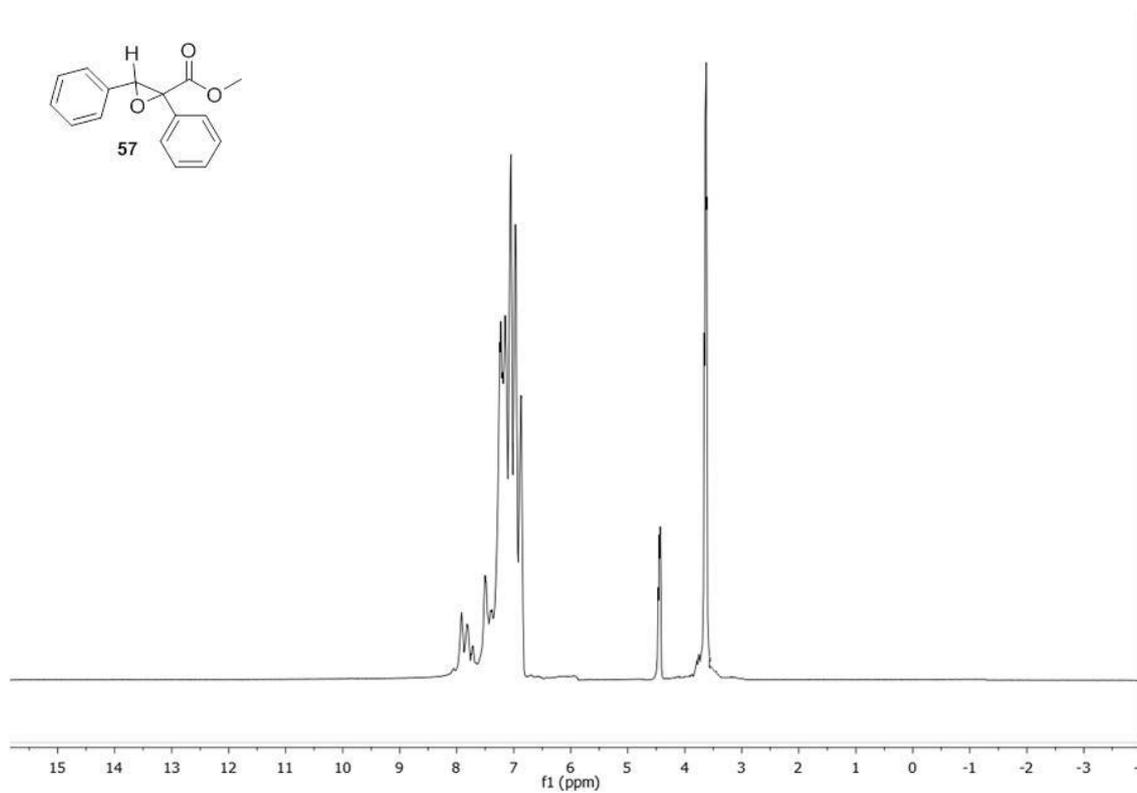
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

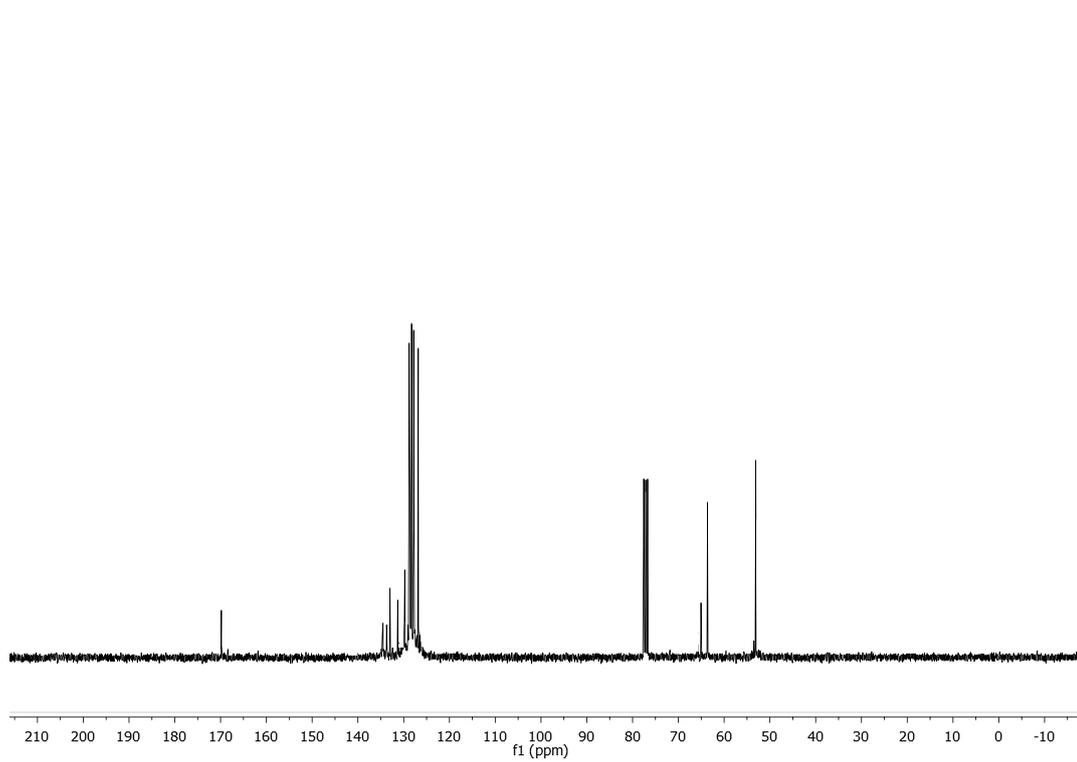
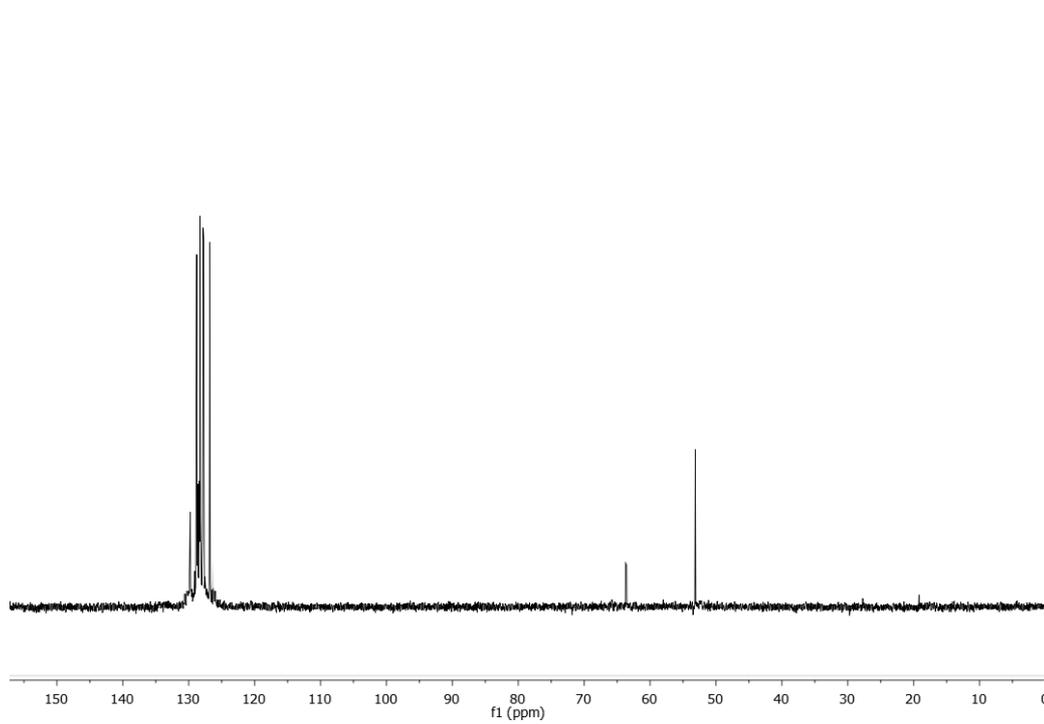
3-feniloxirano-2-carboxilato de metilo (56) **^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)** **^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**

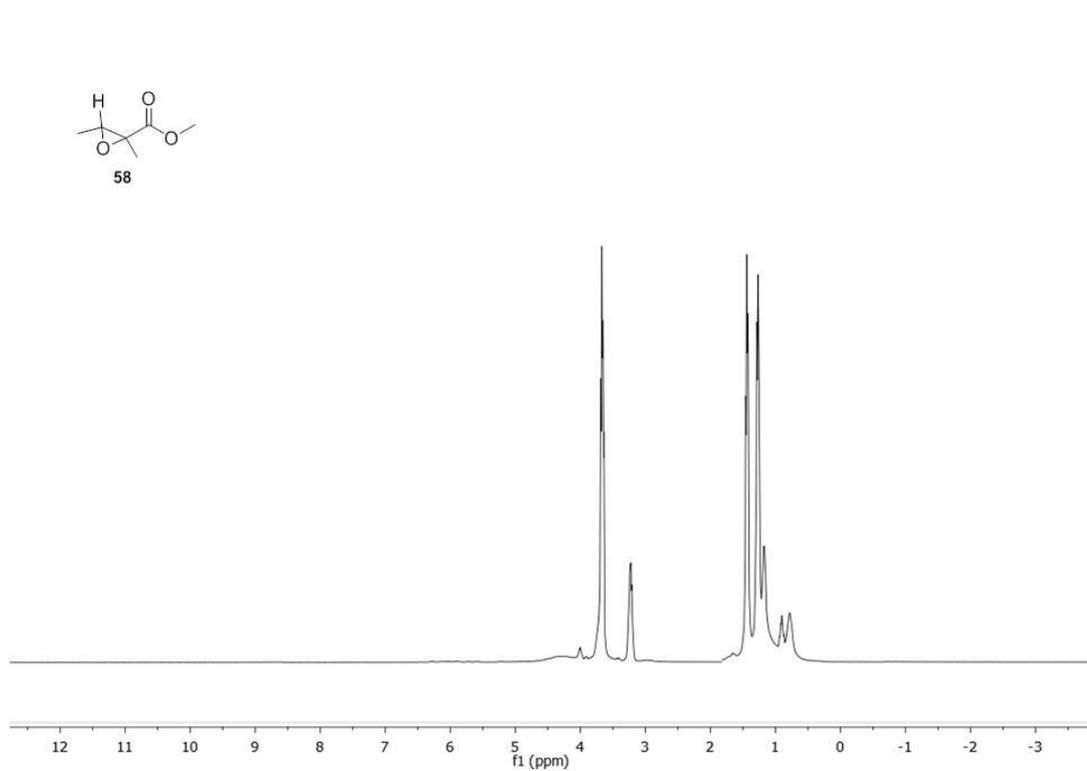
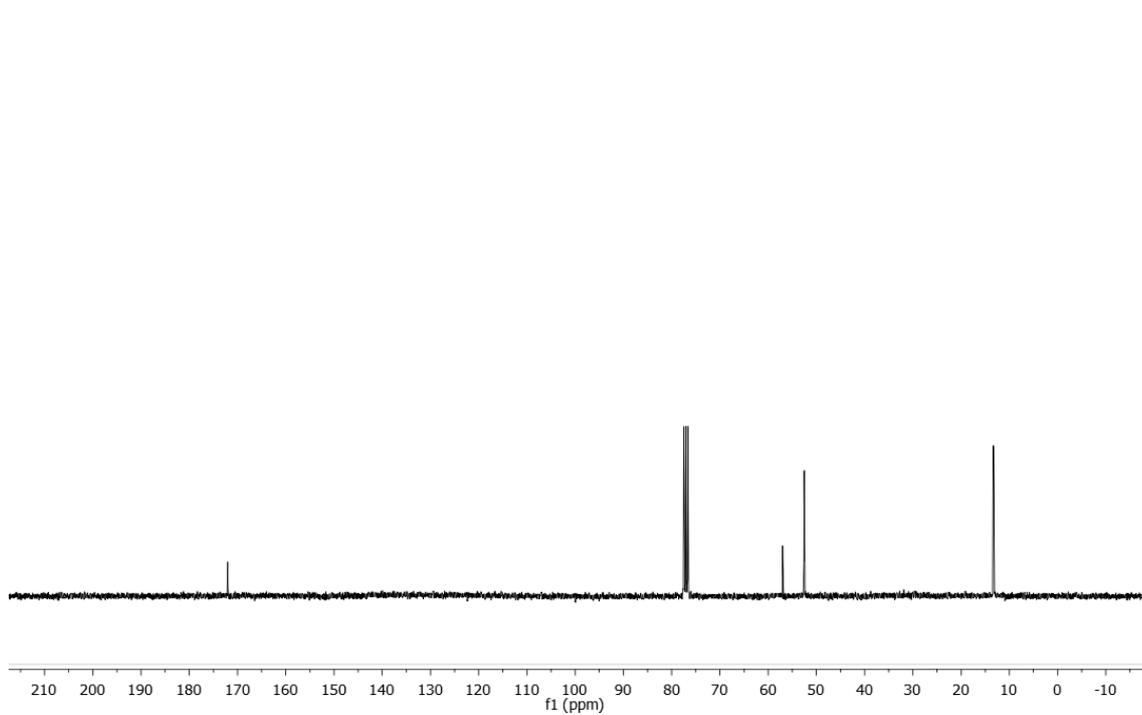
DEPT-RMN



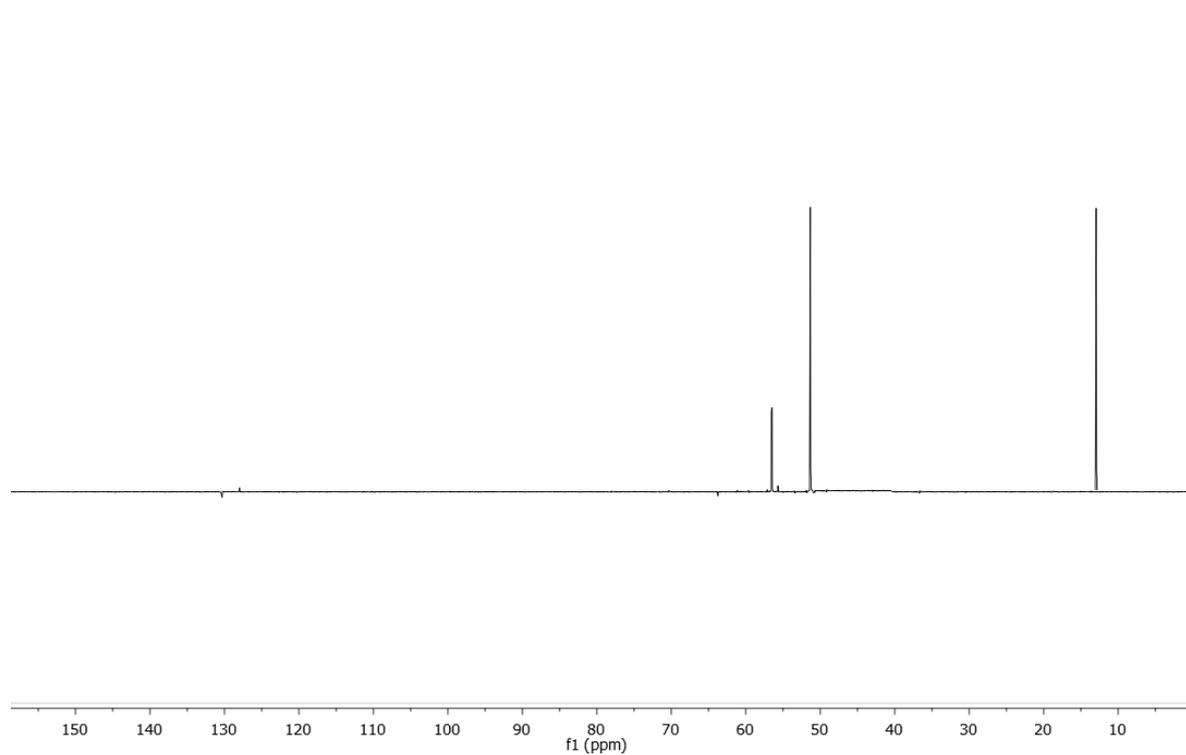
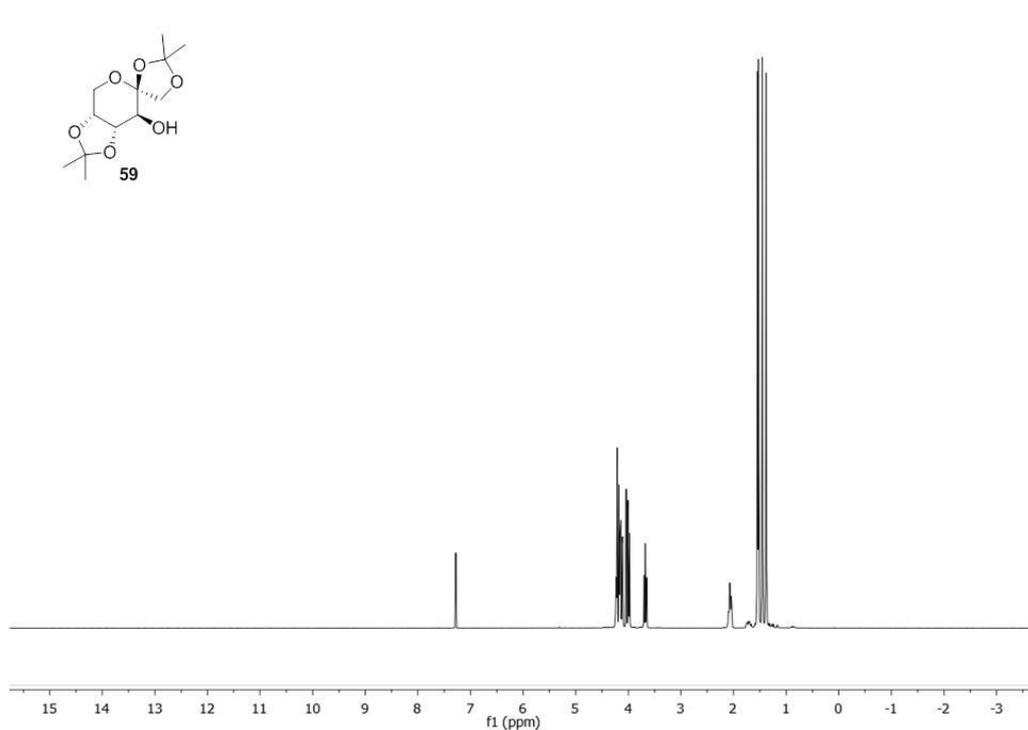
2,3-difeniloxirano-2-carboxilato de metilo (57)

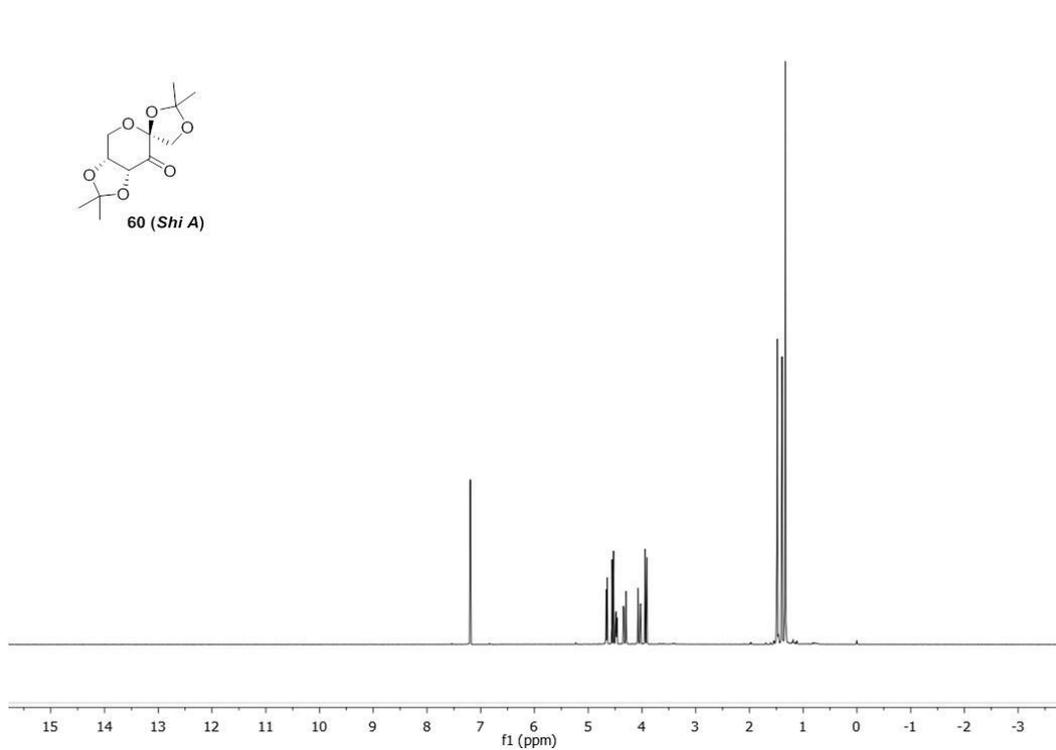
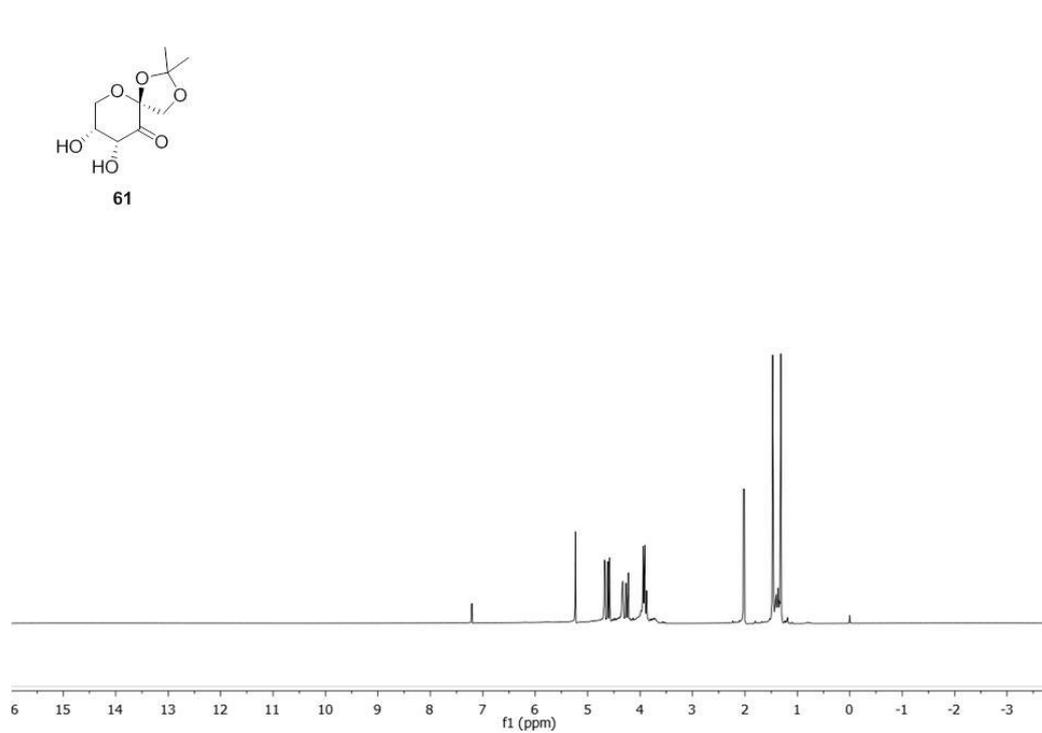
¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)

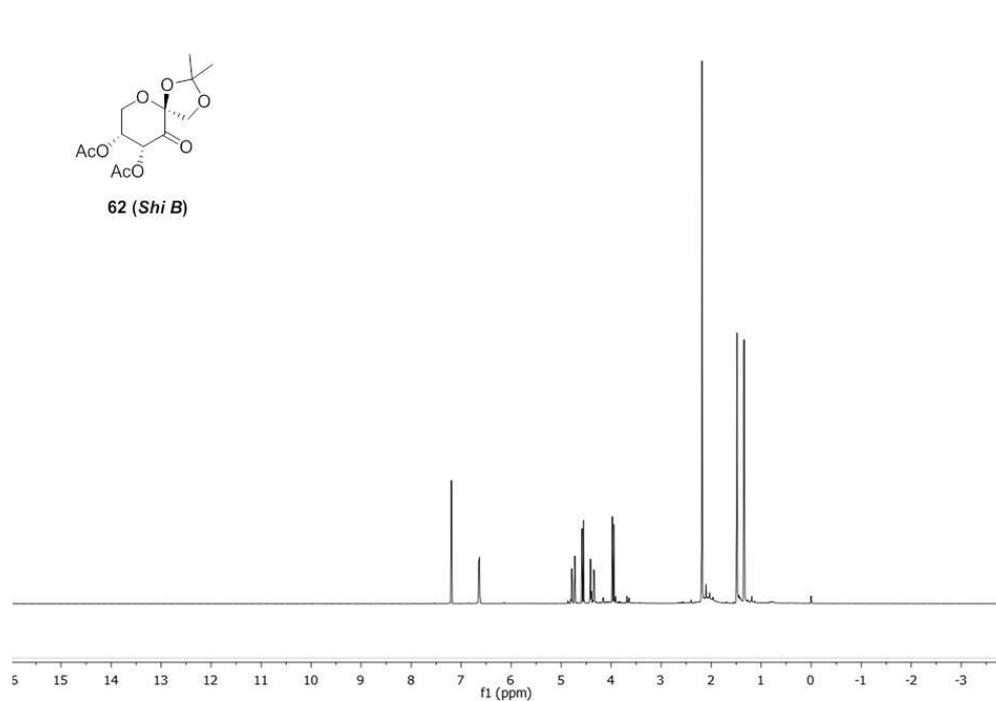
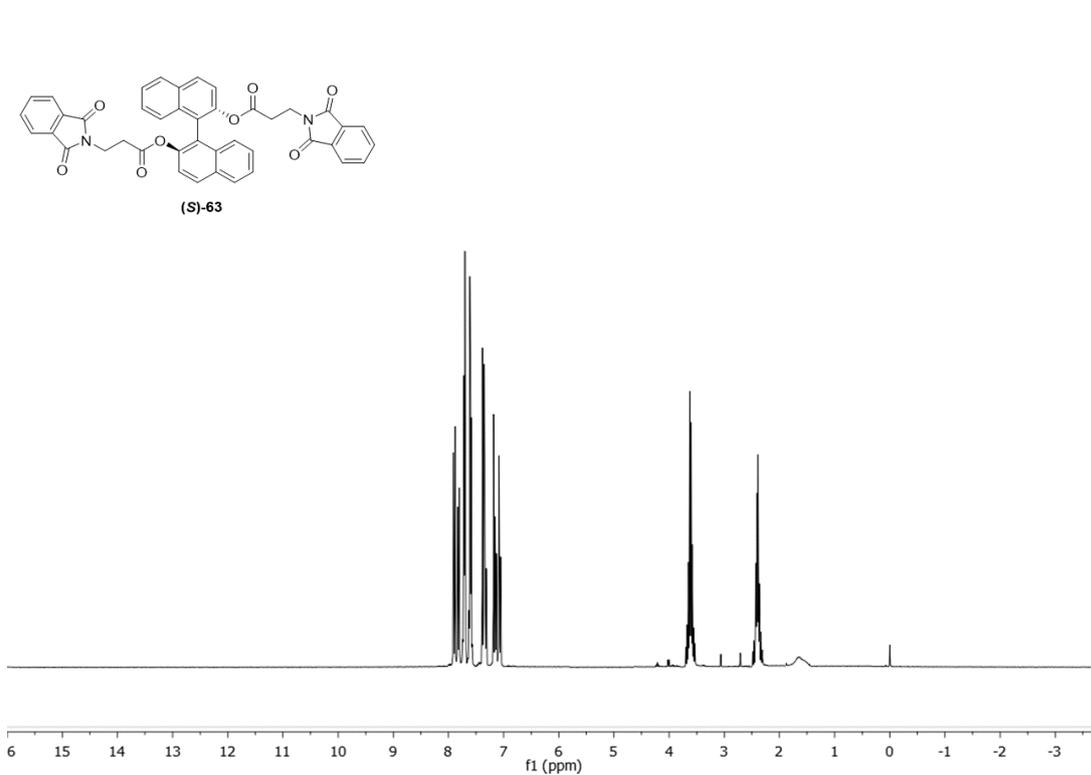
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

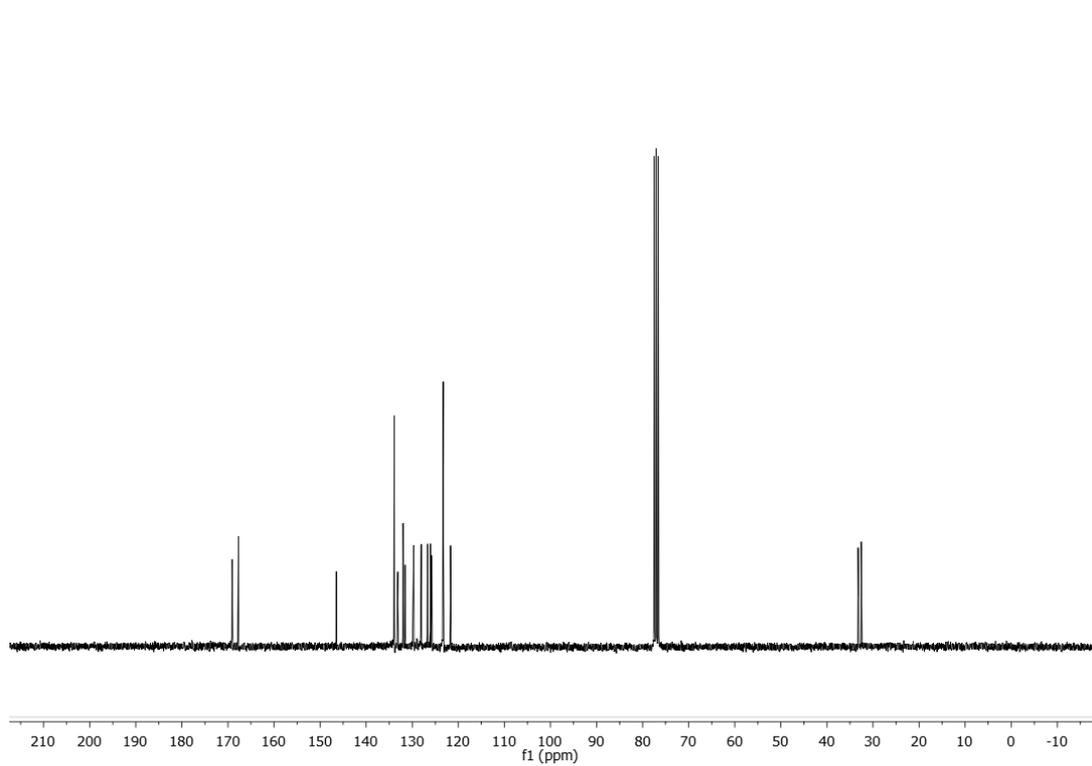
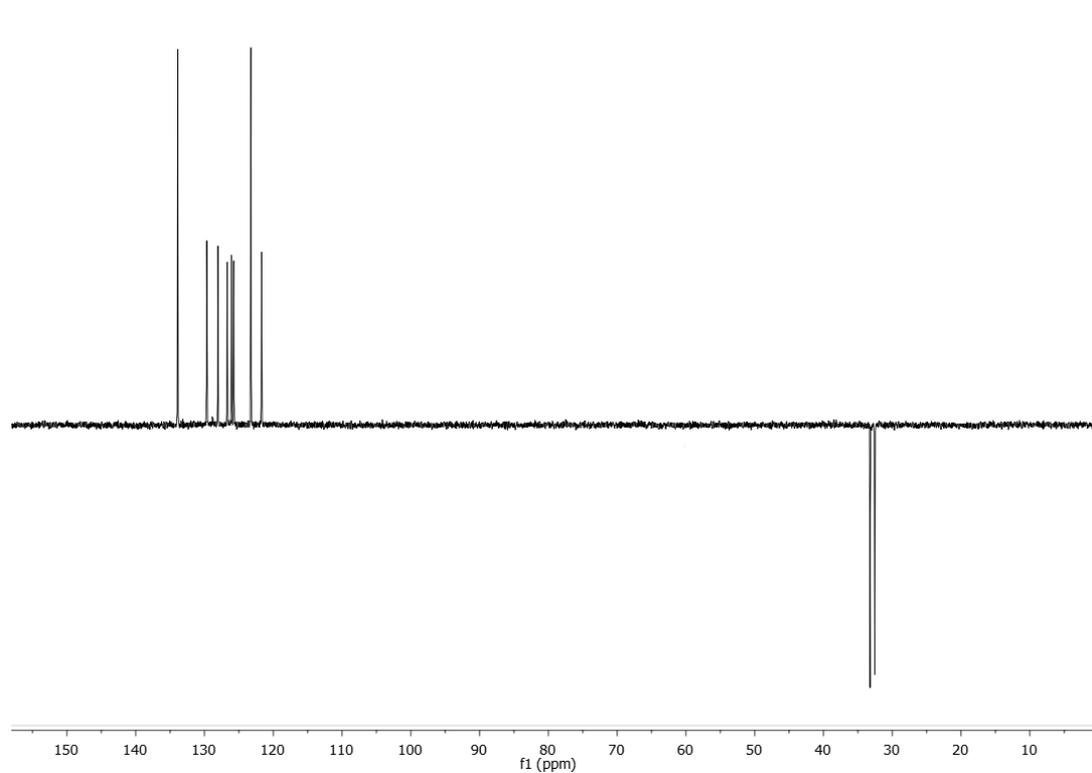
2,3-dimetiloxirano-2-carboxilato de metilo (58) **^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)** **^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**

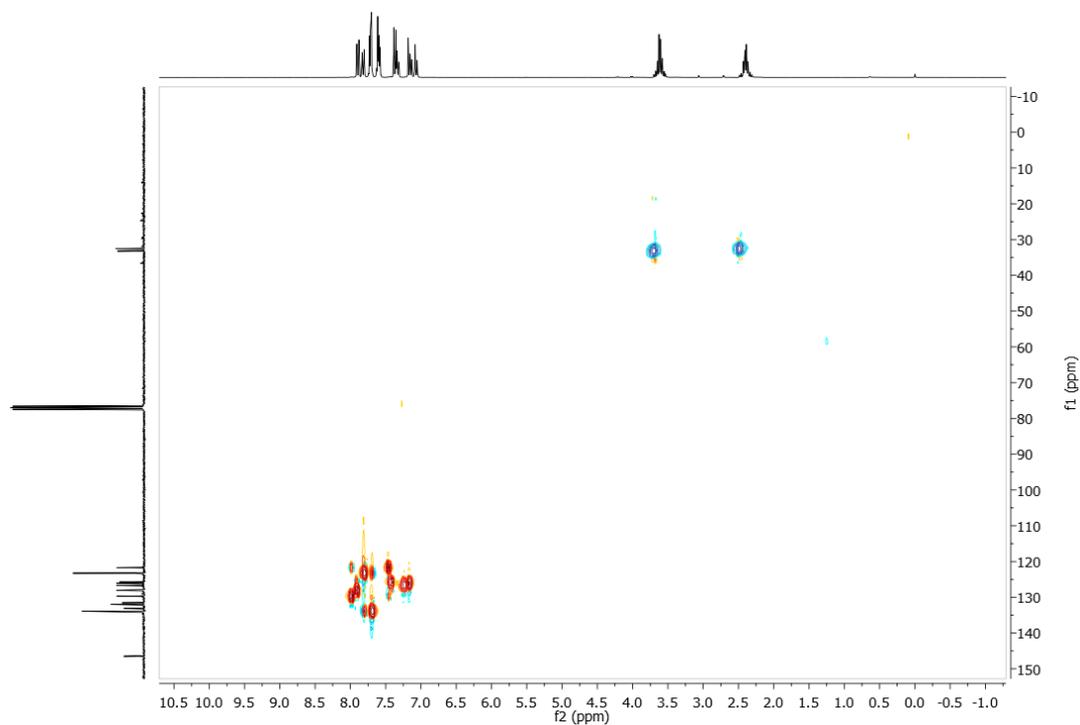
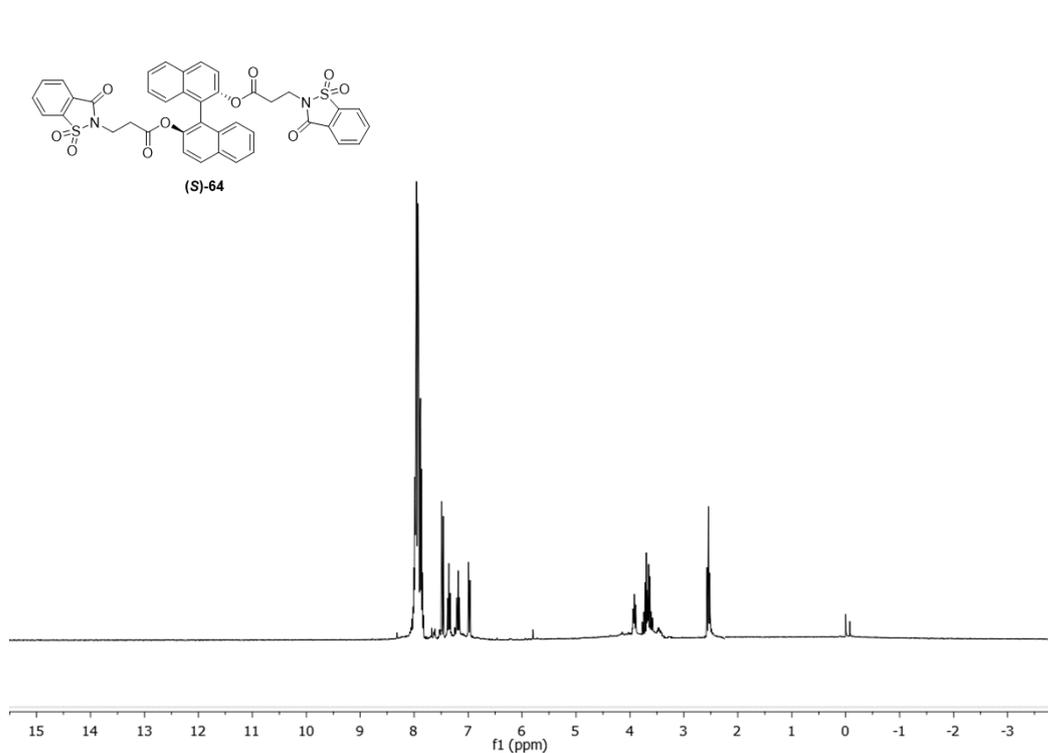
DEPT-RMN

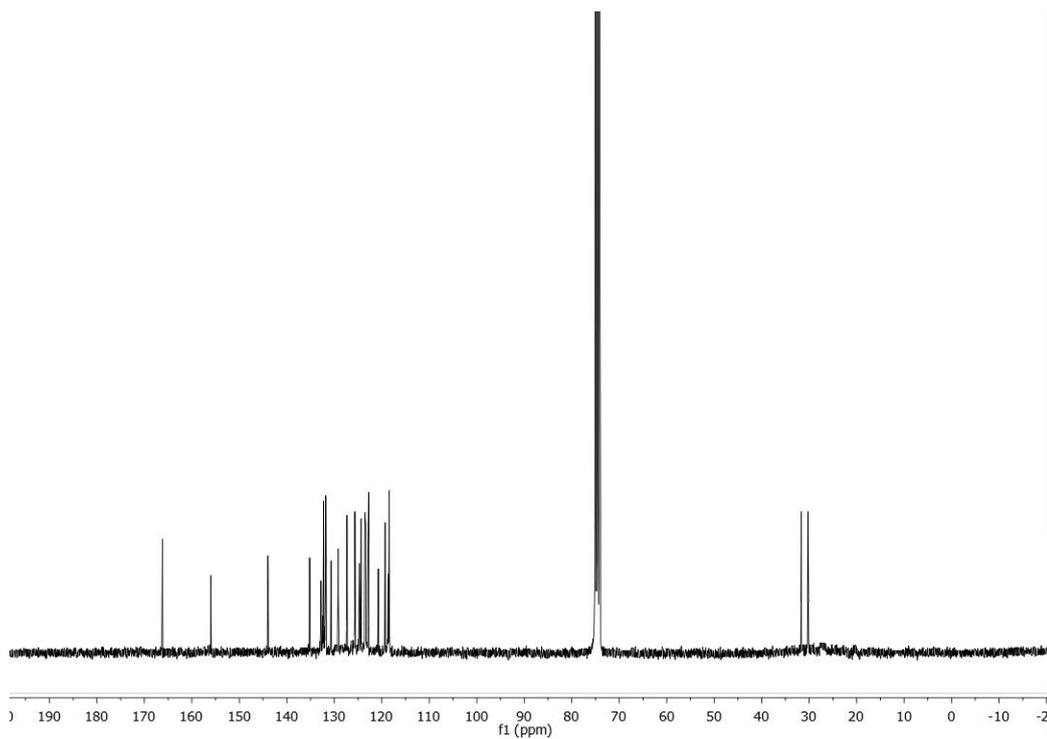
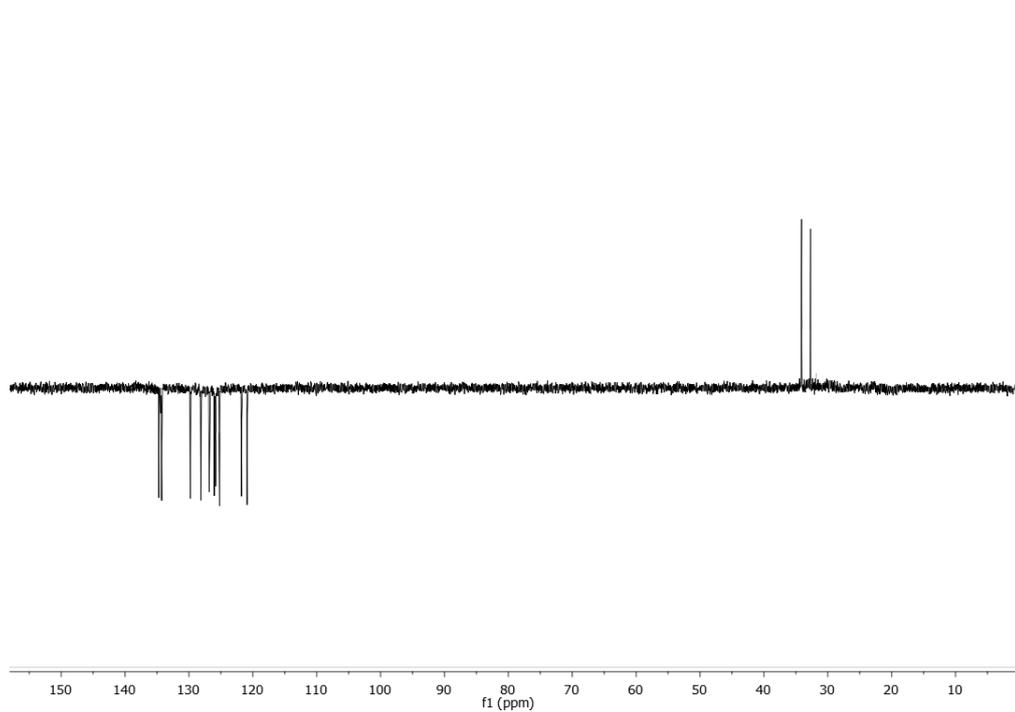
1,2:4,5-Di-O-isopropilinden- β -D-frutopiranososa (59) ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)

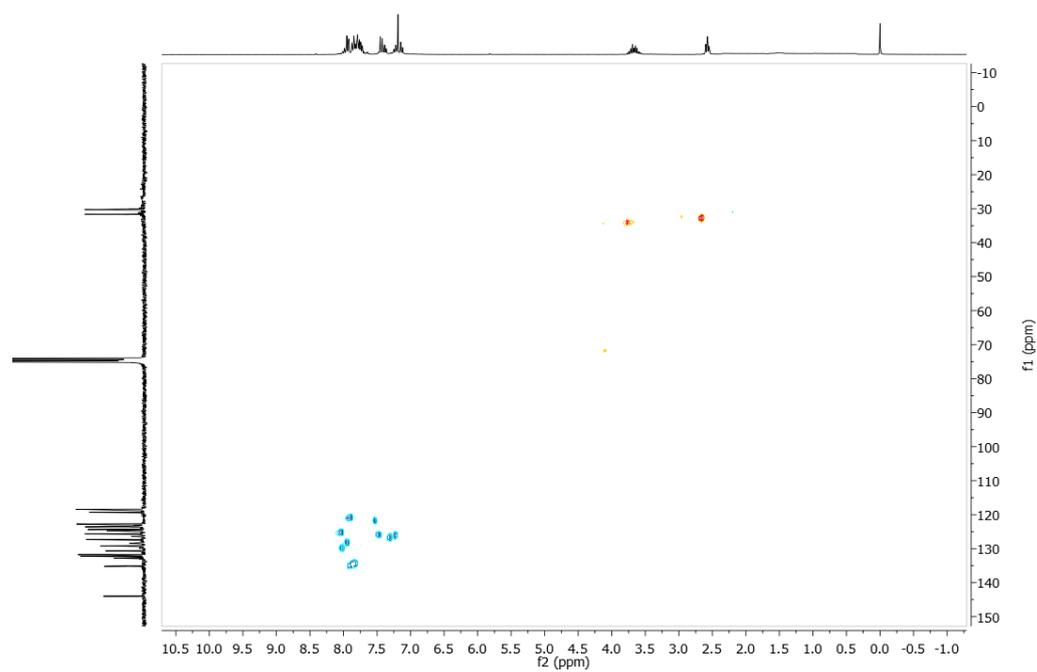
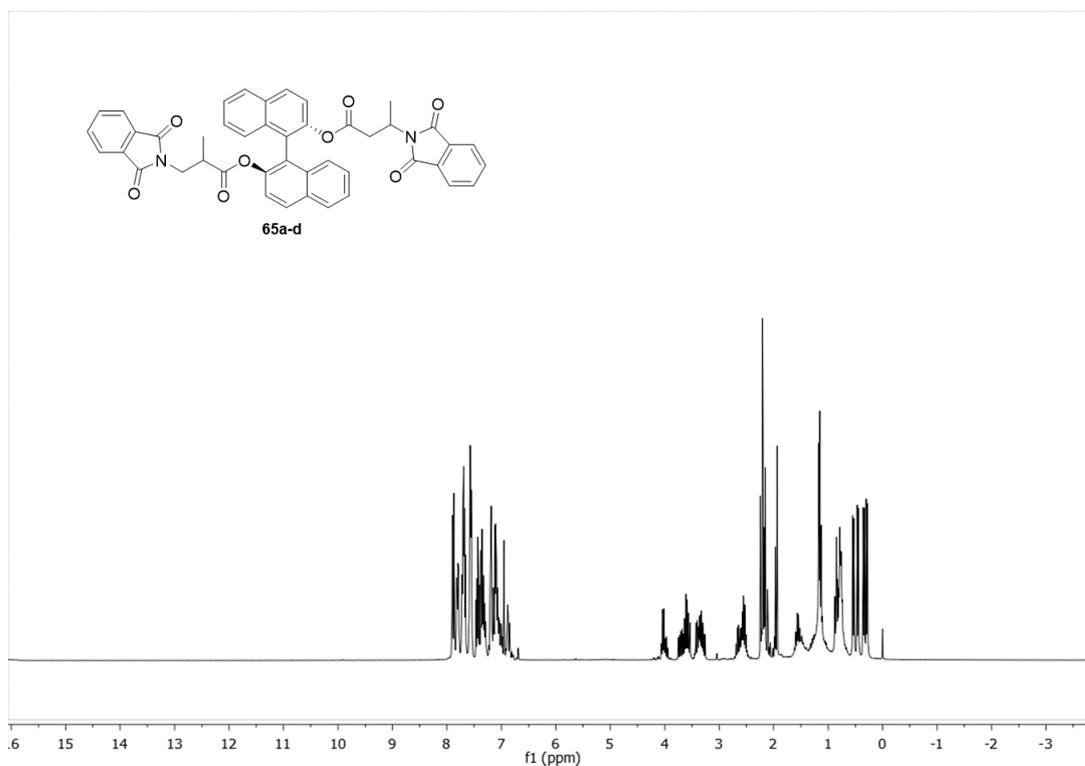
1,2:4,5-Di-O-isopropilinden- β -D-eritro-2,3-hexodiulo-2,6-piranososa (60) **^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)****1,2-O-Isopropilinden- β -eritro-2,3-hexodiulopiranososa (61)** **^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)**

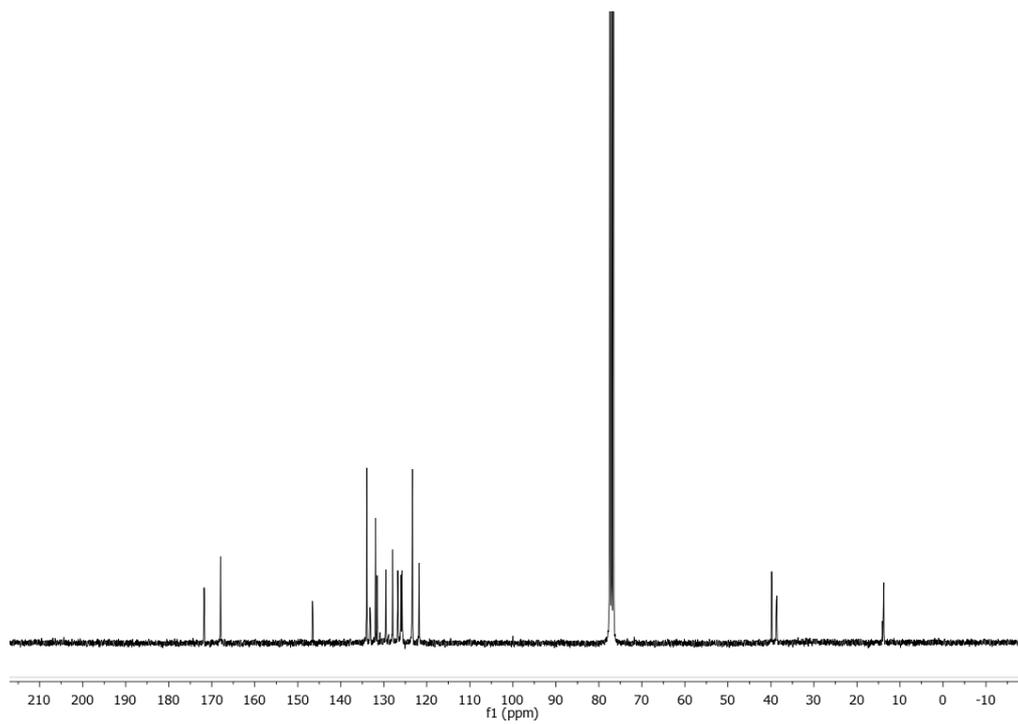
4,5-Di-O-acetil-1,2-O-isopropilinden-D-eritro-hexos-2,3-diulo-2,6-piranososa (62)**¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)****(S)-1,1'-binaftalene-2,2'-diil-bis[3-(1,3-dioxisoindolin-2-il)propanoato] ((S)-63)****¹H-RMN (300MHz, CDCl₃)**

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

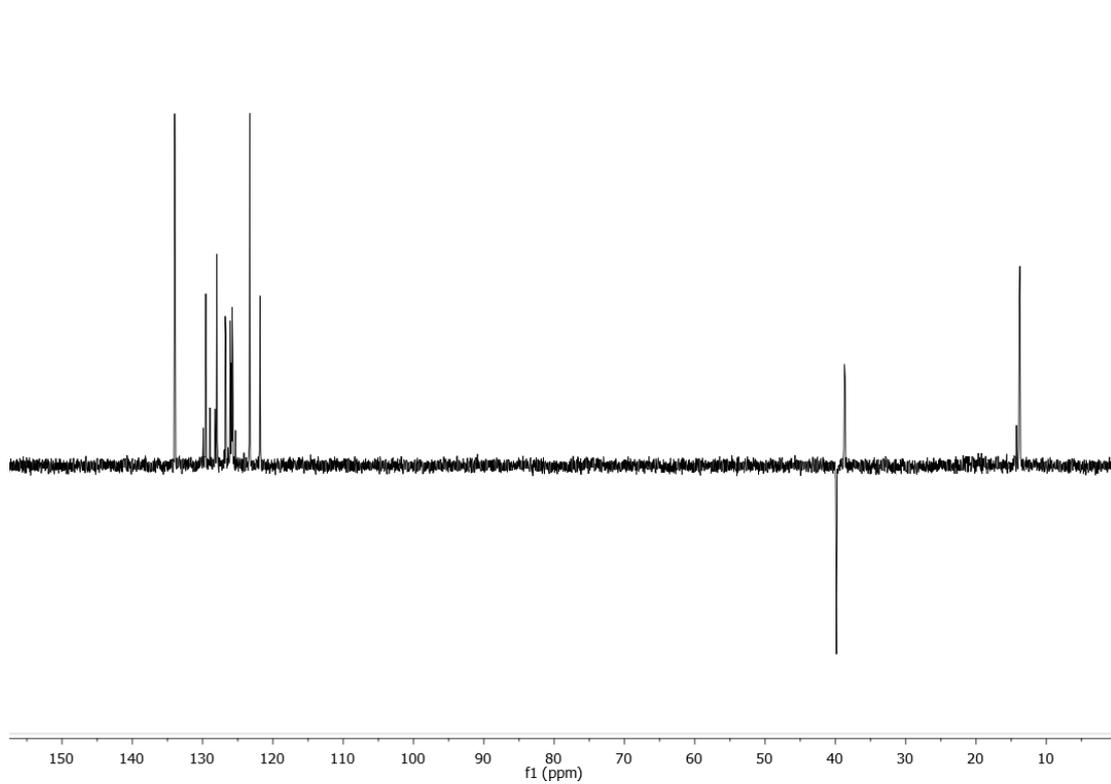
2D ^1H - ^{13}C HSQC-RMN**(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3H)-il)propanoato] ((S)-64)** **^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)**

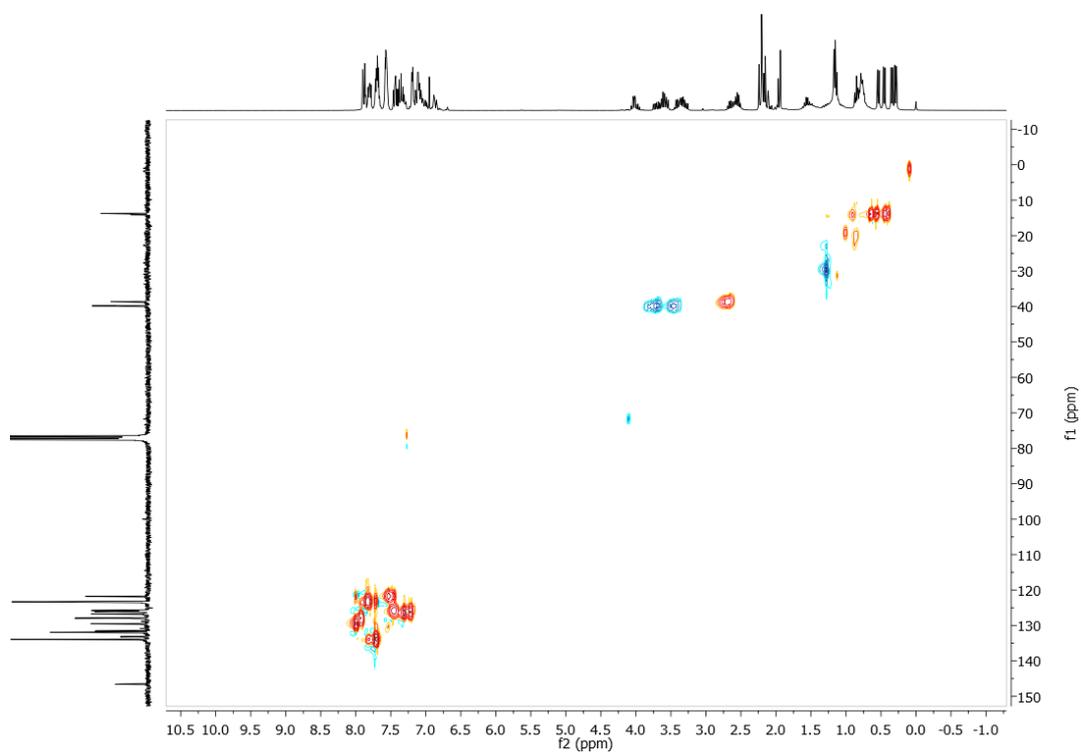
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

2D ^1H - ^{13}C HSQC-RMN**(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-bis[3-(1,3-dioxisoindolin-2-il)-2-metilpropanoato] (65a-d)** ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)

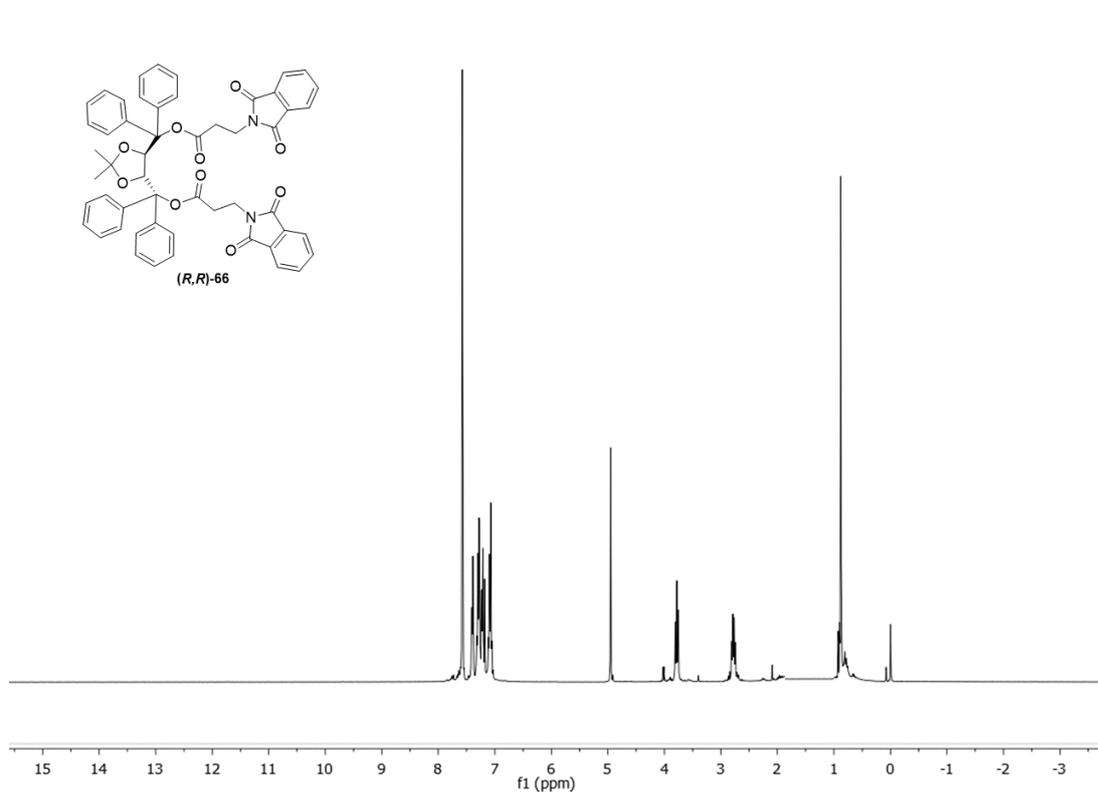
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)

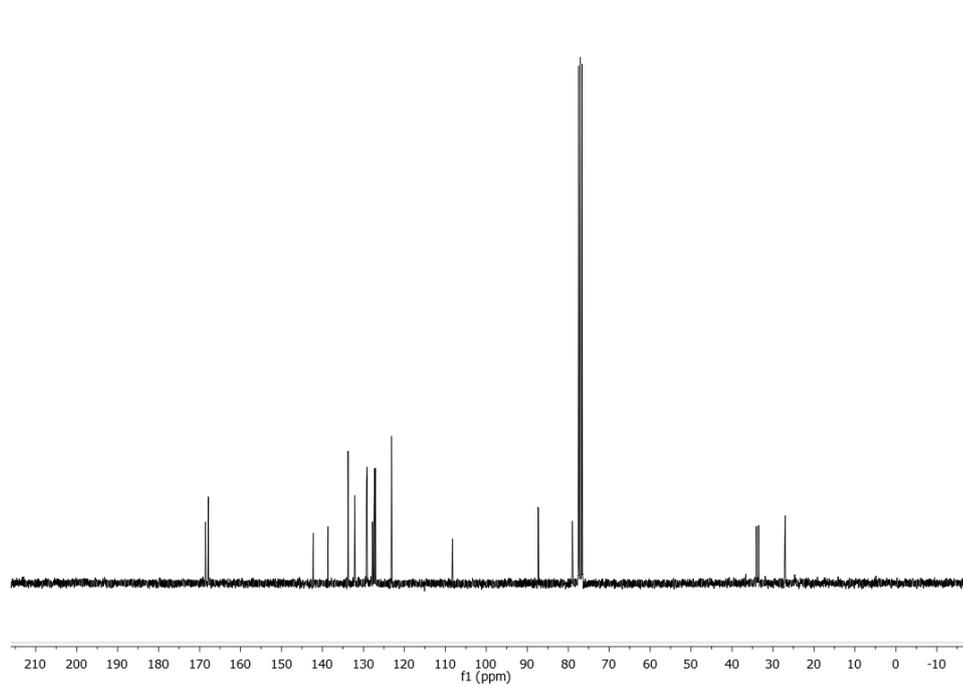
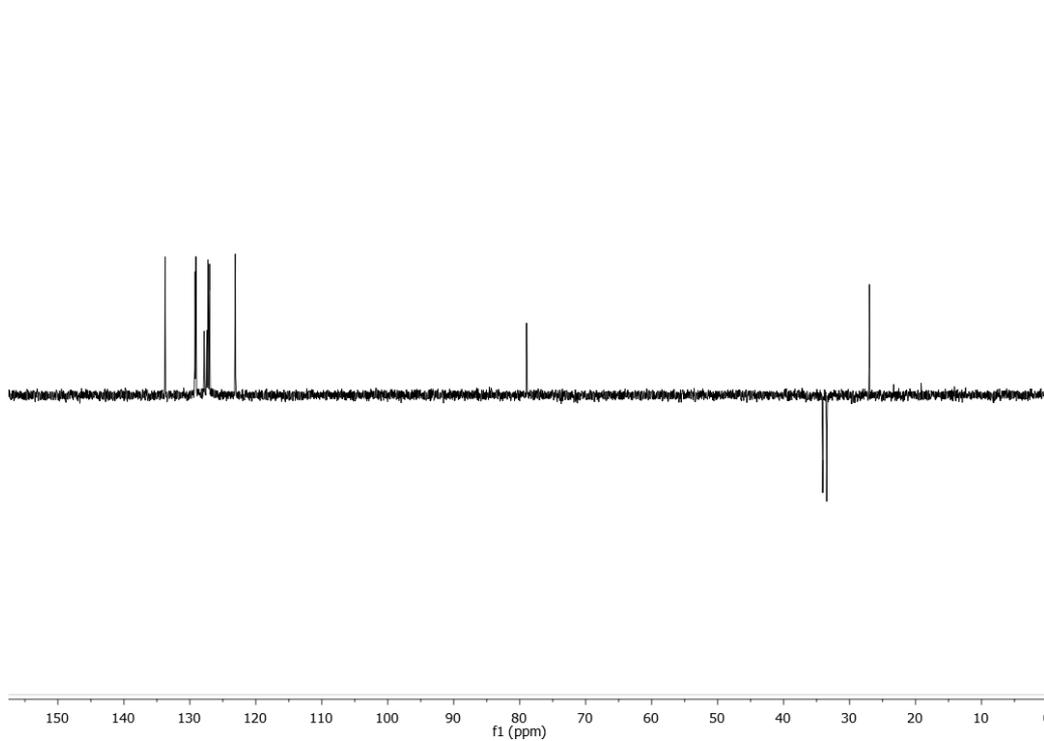
DEPT-RMN

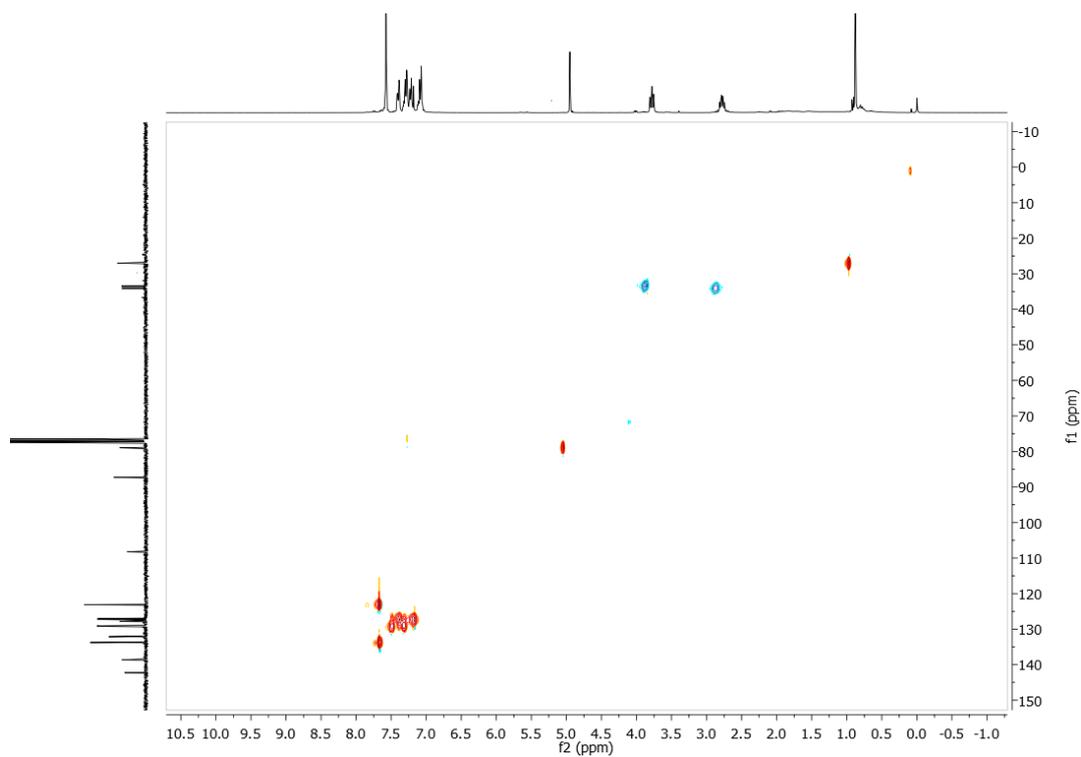
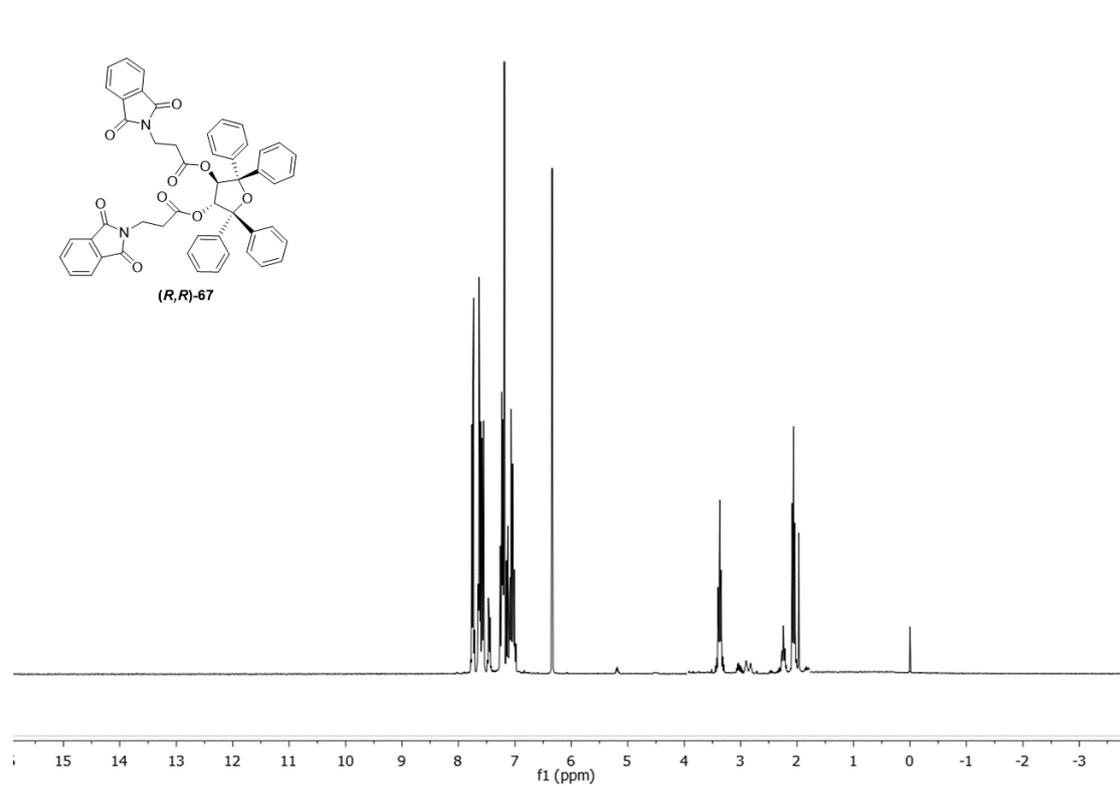


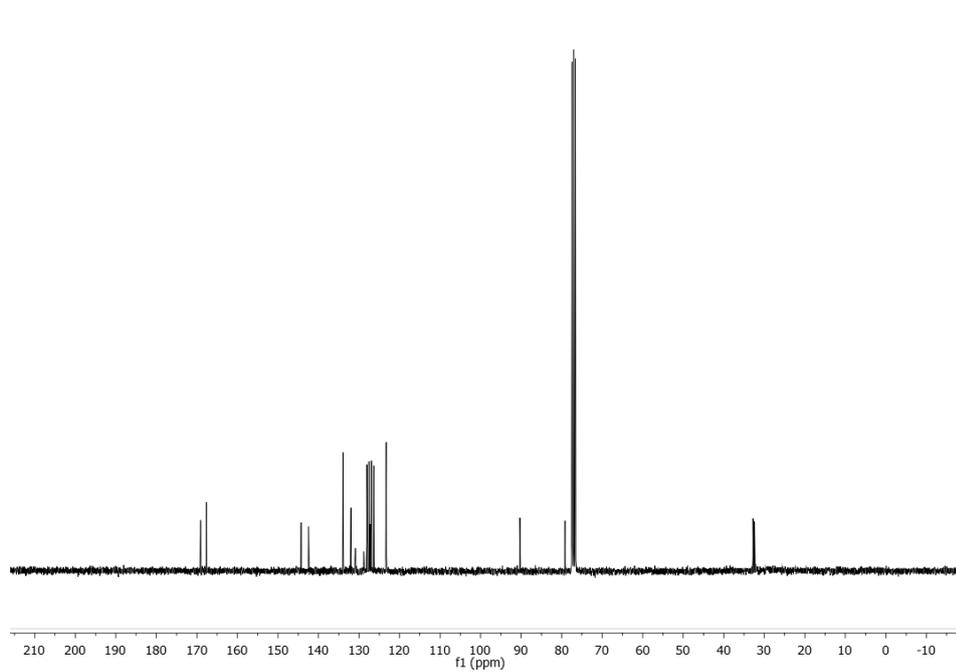
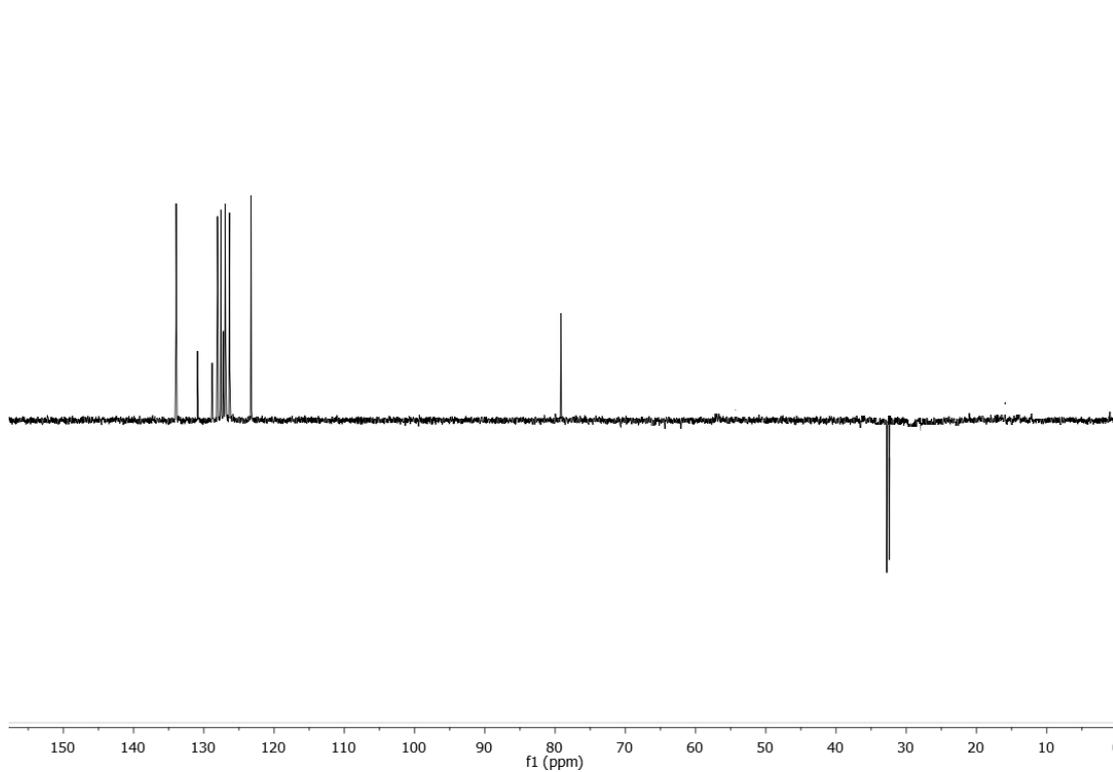
2D ^1H - ^{13}C HSQC-RMN

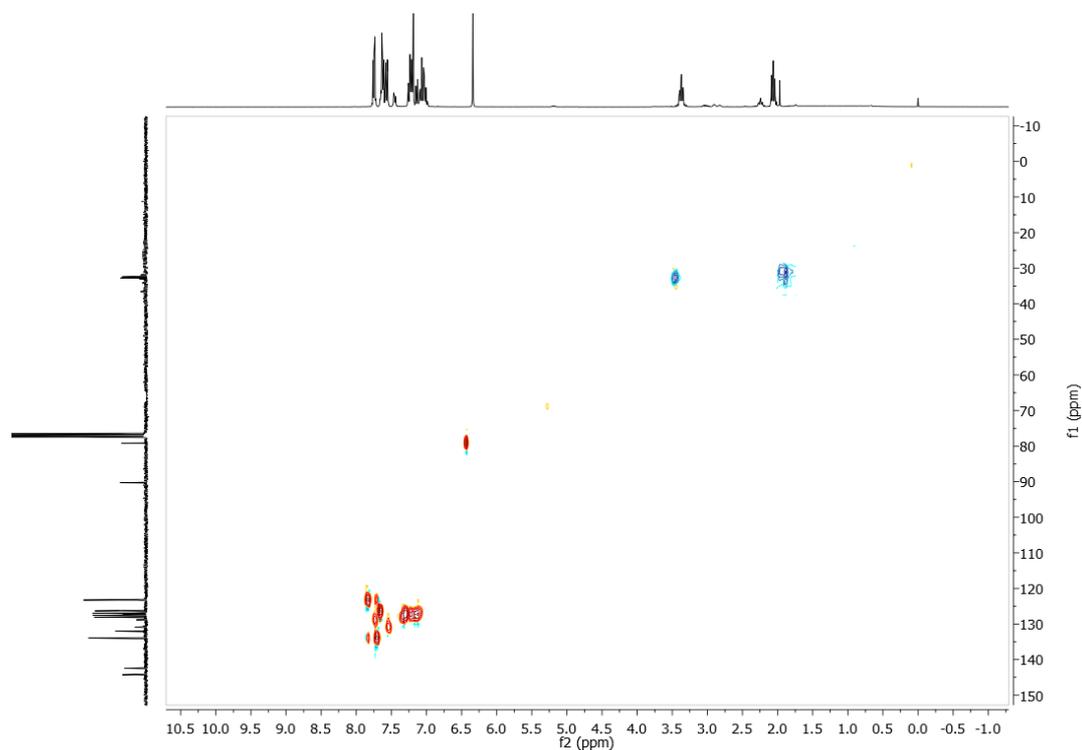
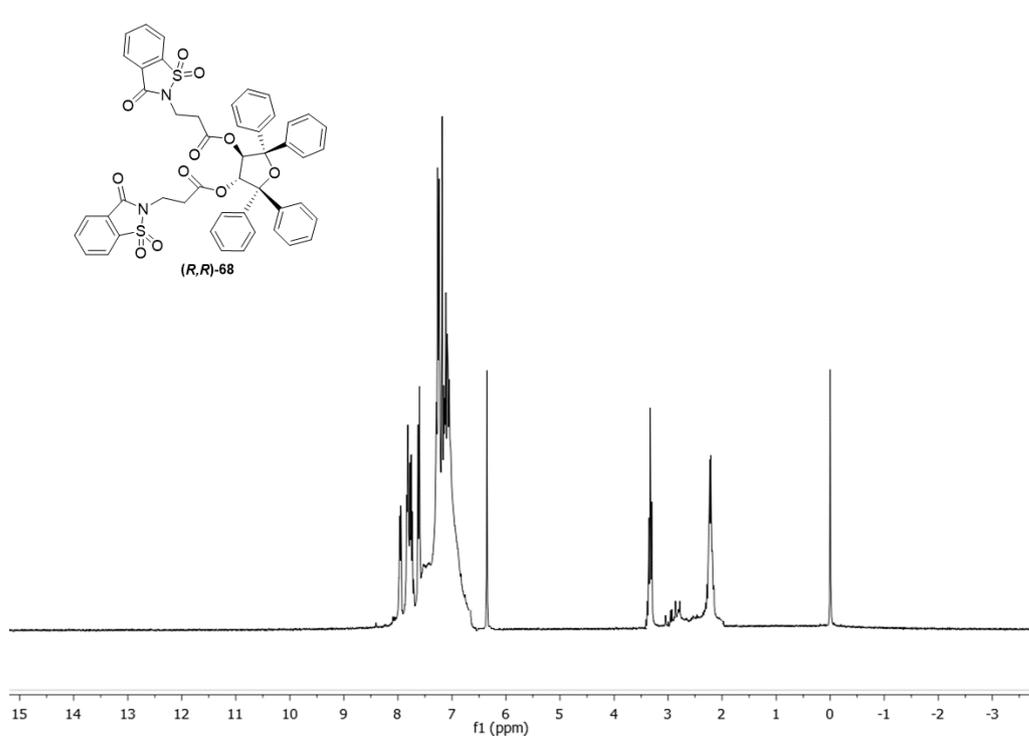
(4*R*,5*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5-diil-bis(difenilmetilen)-bis[3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoato] ((*R,R*)-66)

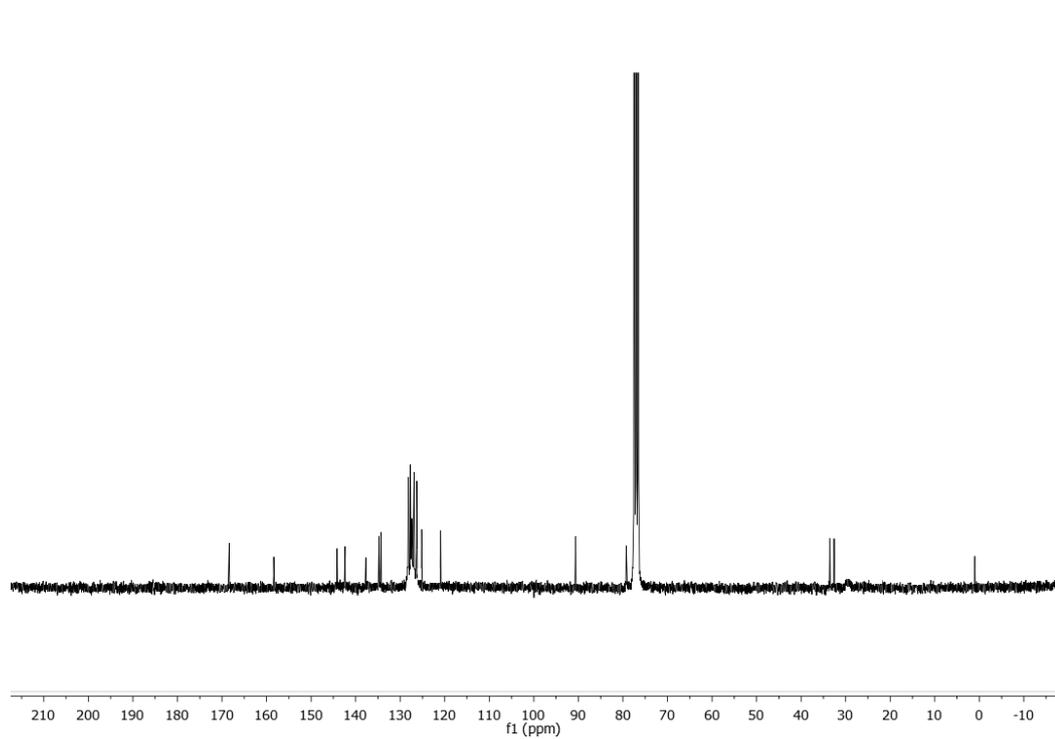
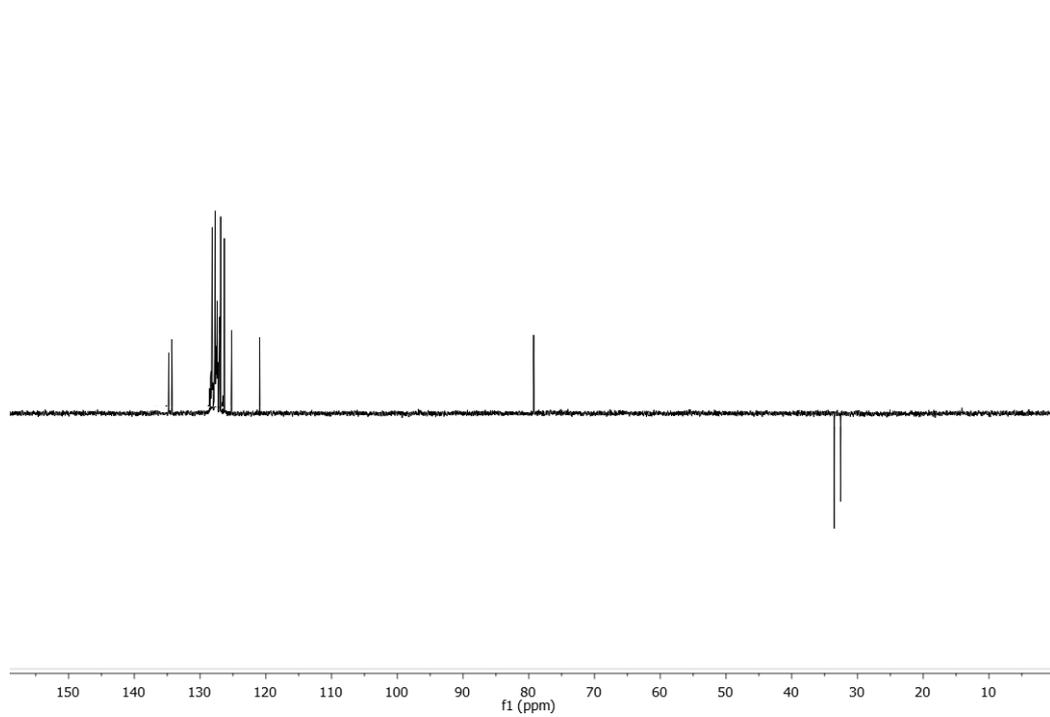
 ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)

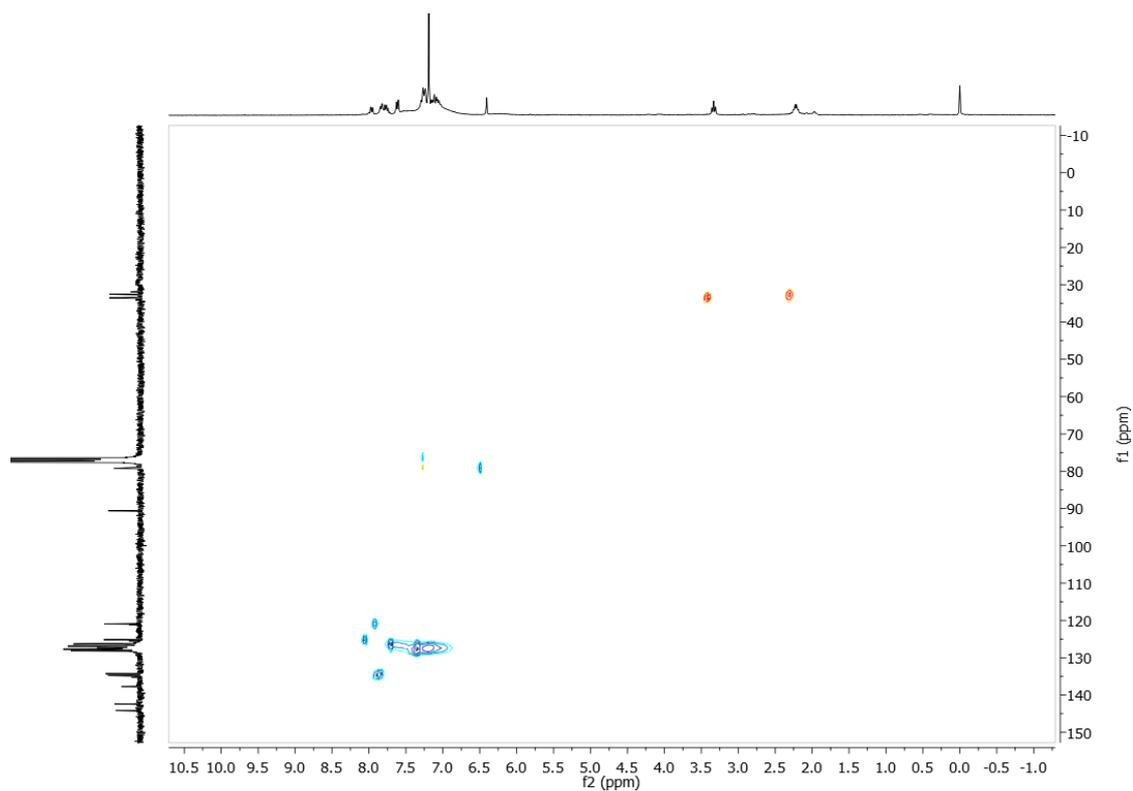
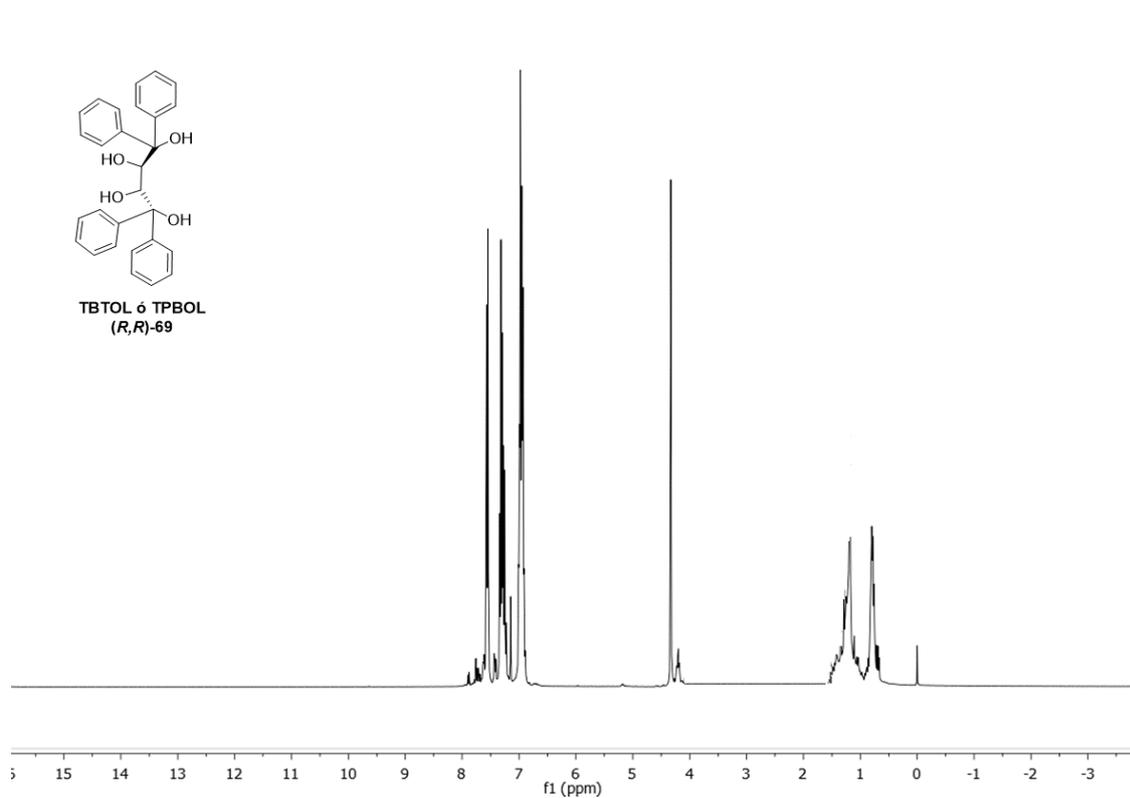
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

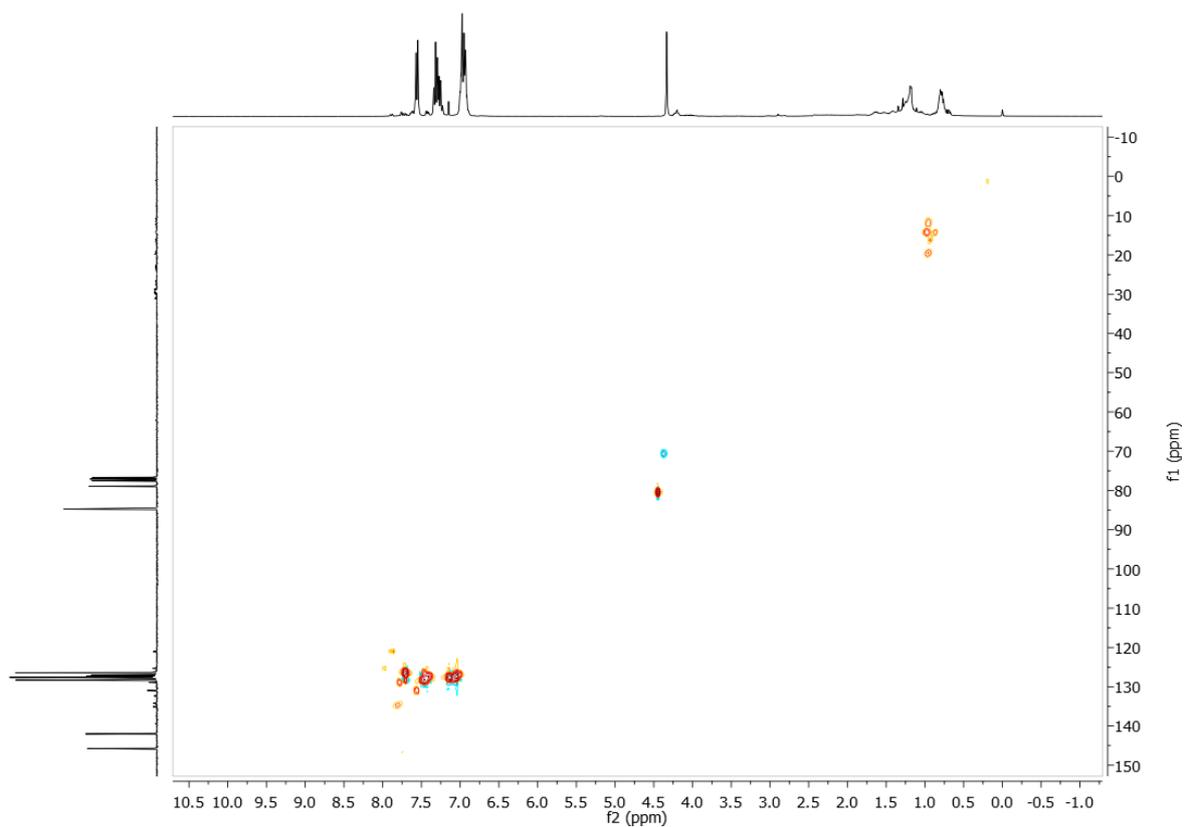
2D ^1H - ^{13}C HSQC-RMN**(3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-bis[3-(1,3-dioxoisindolin-2-il)propanoato] ((*R,R*)-67)** **^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)**

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

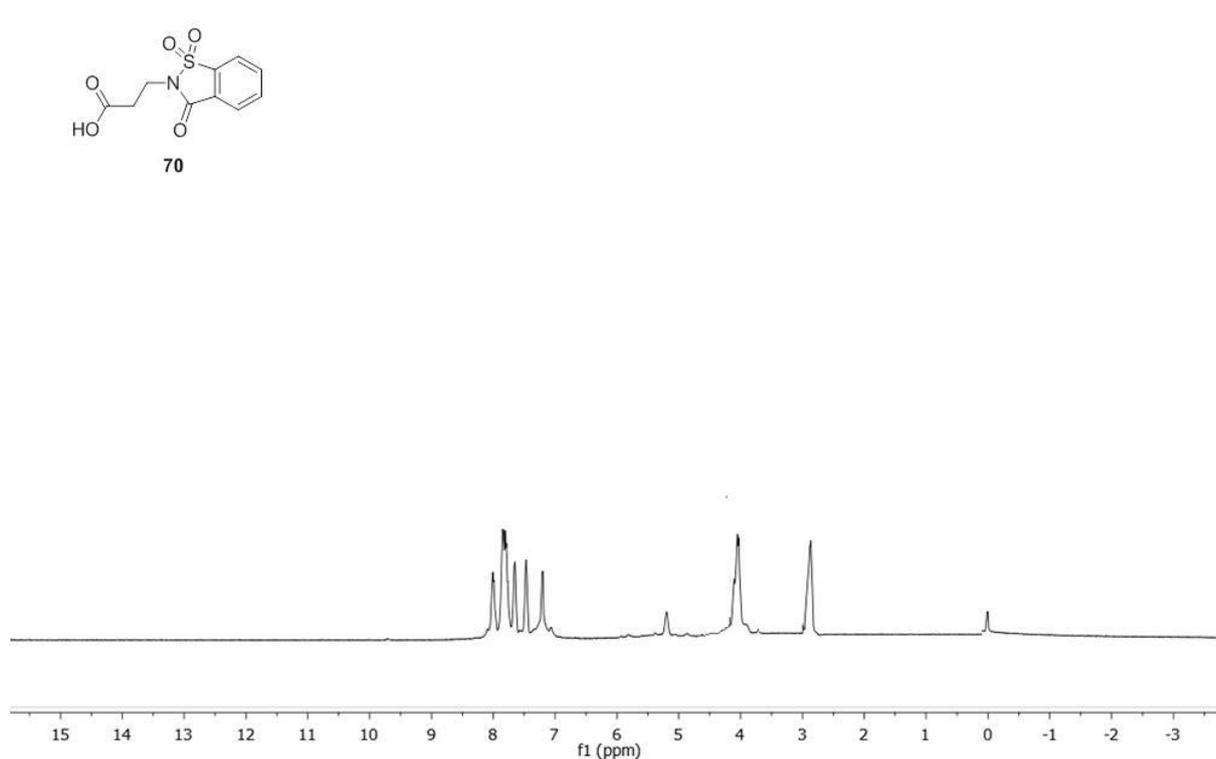
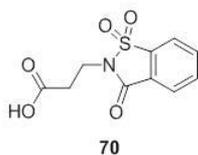
2D ^1H - ^{13}C HSQC-RMN**(3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-bis[3-(1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isotiazol-2(3*H*)-il)propanoato] ((*R*,*R*)-68)** **^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)**

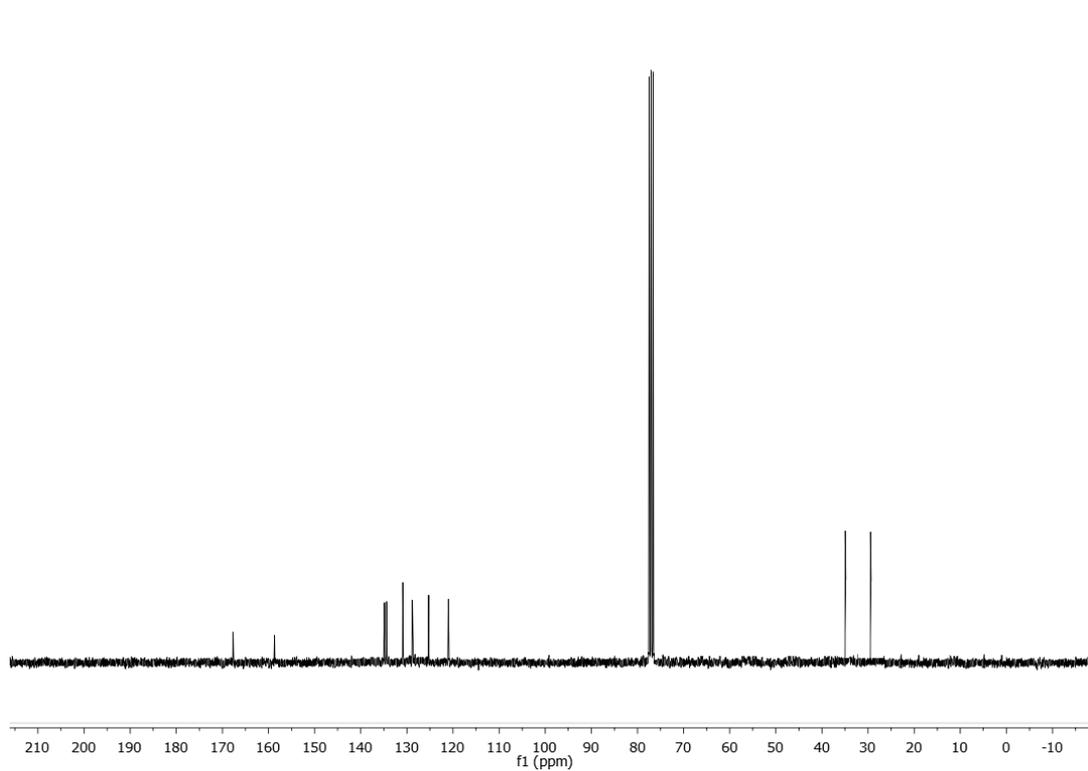
^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)**DEPT-RMN**

2D ^1H - ^{13}C HSQC-RMN**(2R,3R)- 1,1,4,4-tetrafenilbutano-1,2,3,4-tetraol (TPBOL o TBTOL, (R,R)-69)** **^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)**

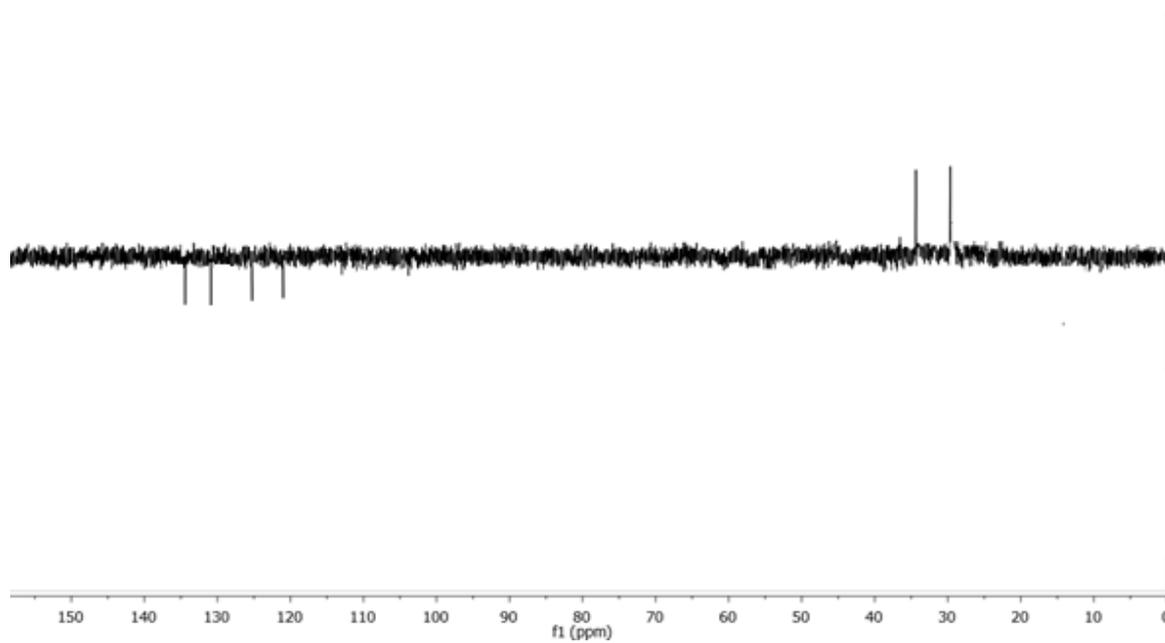
2D ^1H - ^{13}C HSQC-RMN

Ácido 3-(1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isothiazol-2(3H)-il)propanoico (70)

 ^1H -RMN (300MHz, CDCl_3)

^{13}C -RMN (75MHz, CDCl_3)

DEPT-RMN



Capítulo II

“Síntesis y aplicación del Complejo Rh- MaxPHOS en síntesis asimétrica”*

* Realizado en el Instituto de Investigaciones Biomédicas (IRB), Barcelona, España bajo la dirección del Dr. Antoni Riera, gracias al aporte de una Beca a Jóvenes Docentes de la UNS, durante el periodo comprendido entre los meses de Abril-Junio del 2013.

1. Introducción y Teoría

1. Introducción

1.1 Hidrogenaciones asimétricas

La hidrogenación asimétrica es la reducción de un doble enlace proquiral haciendo uso de hidrogeno y un catalizador quiral, aunque también en algunos casos se emplean aditivos. Durante las últimas décadas del siglo 20, fue dedicada una considerable atención al descubrimiento de nuevos catalizadores asimétricos. Entre éstos, los metales de transición unidos a ligandos quirales de fósforo han surgido como los de preferencia para la hidrogenación asimétrica, desarrollándose una gran variedad de estructuras muy eficientes. Ligandos de fosfinas ópticamente activas, juegan un rol importante en la hidrogenación enantioselectiva por sus propiedades electrónicas y su variabilidad estérica. Además al unirse directamente al metal, transfieren la quiralidad de forma más eficiente. De hecho, muchas participan en el paso clave de los procesos industriales para la preparación de compuestos enantioméricamente puros.¹

La hidrogenación enantioselectiva catalizada por rodio ha ganado importancia comercial debido, en gran parte, a la demanda de aminoácidos naturales y no naturales. Una de las principales síntesis empleadas en la industria para lograr L-fenilalanina enantiopura se basa en la hidrogenación asimétrica catalizada por rodio. Su importancia fue reconocida cuando se otorgó el Premio Nobel de Química del año 2001 a Knowles y Noyori por este trabajo (Otro premiado con el Nobel ese año fue Karl B. Sharpless pero en su caso pro epoxidaciones).² La reacción presenta “*economía atómica*” al obtener productos quirales con excelentes rendimientos y enantioselectividad, utilizando 100 ppm o menos de catalizador. Casi invariablemente se empleó un ligando de difosfina quiral para coordinar con el metal, inducir reactividad e inferir quiralidad a la reacción. Este ligando de difosfina es usualmente sintetizado.³

En 1968 aparece en la literatura una nueva síntesis de óxidos de fosfina ópticamente activos, haciendo uso de (-)-Mentol (**I**). Korpium y colaboradores⁴ demostraron que la reacción de **I** con la clorofosfina racémica **II** (cloruro metilfenilfosfinilo), con separación de la mezcla de diastereoisómeros resultantes **IIIa** y **IIIb** (metil(fenil)fosfinatos de (-)-mentilo) mediante una reducción con haluros de alquil o aril

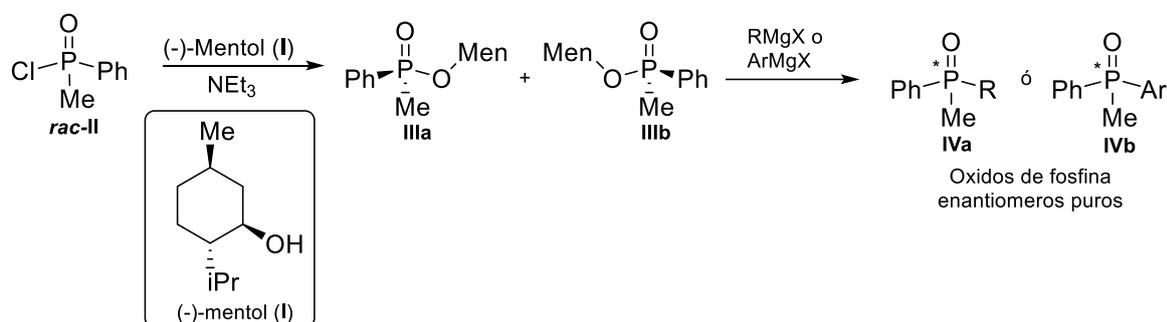
¹ Hu, X. P.; Wang, D. S.; Yu, Ch. B.; Zhou, Y. G.; Zheng, Z. *Top Organomet. Chem.*, **2011**, 36, 313-354.

² MLA style: "The Nobel Prize in Chemistry 2001". *Nobelprize.org*. Nobel Media AB **2014**. Web. 20 Nov 2014. <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2001/>

³ (a) Chi, Y.; Tang, W.; Zhang, X. “*Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*”, **2005** (Ed. Willey-VHC, Weinheim-Alemania); (b) Kamer, P. C. J.; Vann Leeuwen, P. W. N. M. “*Phosphorus (III) Ligands in Homogeneous Catalysis: Design and Synthesis*”, **2012**, Ed. John Wiley and sons, Ltd. United Kingdom.

⁴ (a) Korpium, O.; Lewis, R.A.; Chickos, J.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4842-4846; (b) Lewis, R. A.; Korpium, O.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4847-4853.

magnesio y posterior cromatografía y recristalización, daba como resultado los óxidos de fosfina ópticamente puros (**IVa** y **IVb**), como se muestra en el **Esquema 1.1**.



Esquema 1.1. Ruta de síntesis de fosfinas quirales usando (-)-mentol como agente de resolución.

Al mismo tiempo el grupo dirigido por Wilkinson⁵ descubrió la habilidad que posee el complejo de trifenilfosfina/rodio $[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$ para hidrogenar olefinas sustituidas. El así llamado catalizador de Wilkinson es muy sensible a la naturaleza del ligando fosfina y al tipo de alqueno. Se utiliza para síntesis orgánica a escala de laboratorio y de química fina.

Estas dos metodologías fueron combinadas de forma independiente por los grupos de Horner⁶ y Knowles⁷ para llevar a cabo la primera hidrogenación asimétrica, reemplazando el ligando trifenilfosfina del catalizador de Wilkinson por fosfinas quirales ópticamente enriquecidas en la reducción de la olefina **V** con el catalizador de Rh (**A**). El exceso enantiomérico (ee) obtenido fue bajo, pero demostró la factibilidad de la hidrogenación enantioselectiva (**Esquema 1.2**). Desde entonces, se profundizó la investigación de diferentes ligandos quirales y se llevó a cabo el desarrollo de catalizadores que proveen una enantioselectividad casi perfecta, así como altos TON⁸ y TOF.⁹

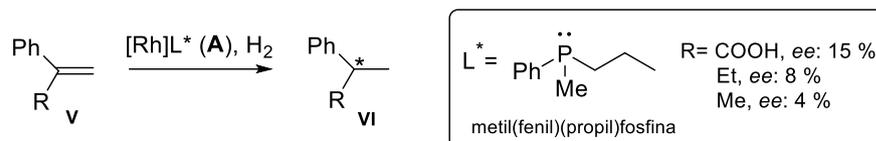
⁵ (a) Young, J. F.; Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Wilkinson, G. *Chem. Commun.* **1965**, 131-132; (b) Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711-1732.

⁶ Horner, L.; Siegel, H.; Buthe, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 942-943.

⁷ Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. *Chem Commun* **1968**, *22*, 1445-1446.

⁸ TON (*Turn-Over Number*): Ciclos que efectúa el catalizador antes de desactivarse. Conocido como el número de recambio. Especifica el máximo uso que puede hacerse de un catalizador (para una reacción especial y en condiciones determinadas) a través del número de reacciones moleculares o ciclos de reacción que ocurren en el centro reactivo hasta el decaimiento de la actividad.

⁹ TOF (*Turn-Over Frecuency*): Eficiencia intrínseca del catalizador. Cuantifica la actividad específica de un centro catalítico para una reacción especial en condiciones definidas por un número de reacciones moleculares o ciclos catalíticos que ocurren por unidad de tiempo. Como es una medida de la velocidad, depende de la temperatura. $\text{TOF} = \text{TON}/\text{tiempo de reacción}$.



Esquema 1.2. Primera reacción de hidrogenación asimétrica.

Los primeros alquenos reducidos con alta inducción asimétrica contenían un grupo de coordinación, como se muestra en la **Figura 1.1**. Éstos se unen al metal a través del carbonilo tal como sucede en la hidrogenación dirigida, lo cual mejora la rigidez del complejo alqueno-catalizador, que a su vez aumenta la discriminación quiral del sistema. Evidentemente, lo que se requiere es la capacidad de formar un quelato con el metal. Por lo tanto, el átomo de nitrógeno de las enamidas, usadas primeramente como sustratos, puede ser sustituido con un átomo de oxígeno o un grupo metileno.

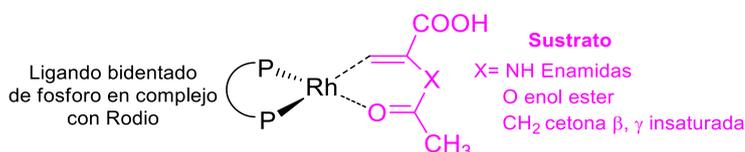


Figura 1.1

El uso de ligandos de difosfinas quirales en catálisis asimétrica ha sido enormemente exitoso.¹⁰ Dos ejemplos de estos ligandos con gran renombre son (S)-BINAP y (S,S)-DIPAMP.

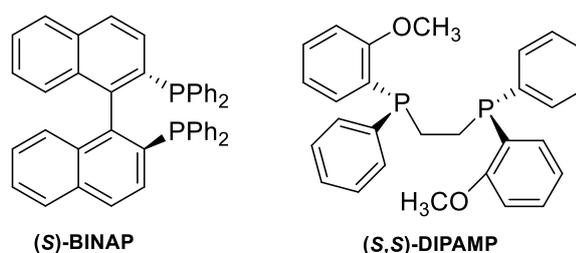


Figura 1.2. Fosfinas quirales destacadas.

El BINAP¹¹ es un ligando de difosfina que posee quiralidad axial gracias a su eje de simetría-C₂. Se aplica a transformaciones asimétricas utilizando una variedad de centros catalíticos metálicos¹² como por ejemplo iridio, paladio, rodio y rutenio. Fue

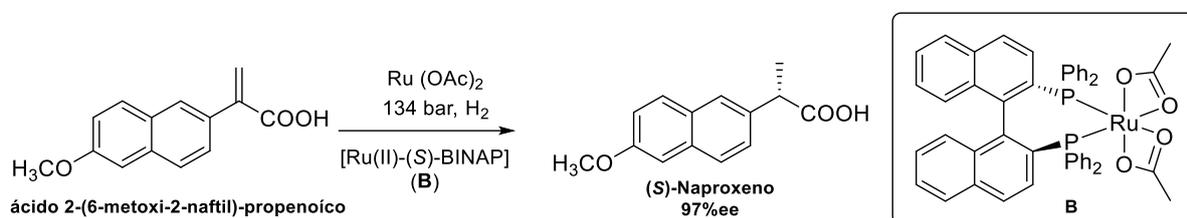
¹⁰ Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3031-3069.

¹¹ Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Oto, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.

¹² (a) Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345-350; (b) Kumobayashi, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, *115*, 201-210; (c) Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15-32.

desarrollado por el grupo de Noyori y desde entonces su versatilidad y aplicación en reacciones de hidrogenación catalizadas por rodio ha aumentado considerablemente.^{12c,13}

Diversos complejos de BINAP participan en la síntesis de un sinnúmero de moléculas de interés biológico, dentro de las cuales se encuentra la síntesis de naproxeno, miembro de la clase de ácidos 2-arylpropiónicos. El (*S*)-naproxeno, es uno de los medicamentos de mayor venta en el mundo. Se comercializa como fármaco el enantiómero puro de configuración (*S*) ya que el isómero (*R*) es hepatotóxico. Se lo puede obtener por resolución óptica convencional del racemato. Entre muchas rutas alternativas exploradas, la más favorable emplea la hidrogenación asimétrica del ácido 2-(6-metoxi-2-naftil)-propenoico utilizando un complejo de (*S*)-BINAP-Ru(II) (**B**). La reacción se lleva a cabo a 134 bar de H₂ para dar el producto con excesos enantioméricos del 97%, como se muestra en el **Esquema 1.3**.¹⁴



Esquema 1.3. Síntesis de (*S*)-Naproxeno por hidrogenación asimétrica.

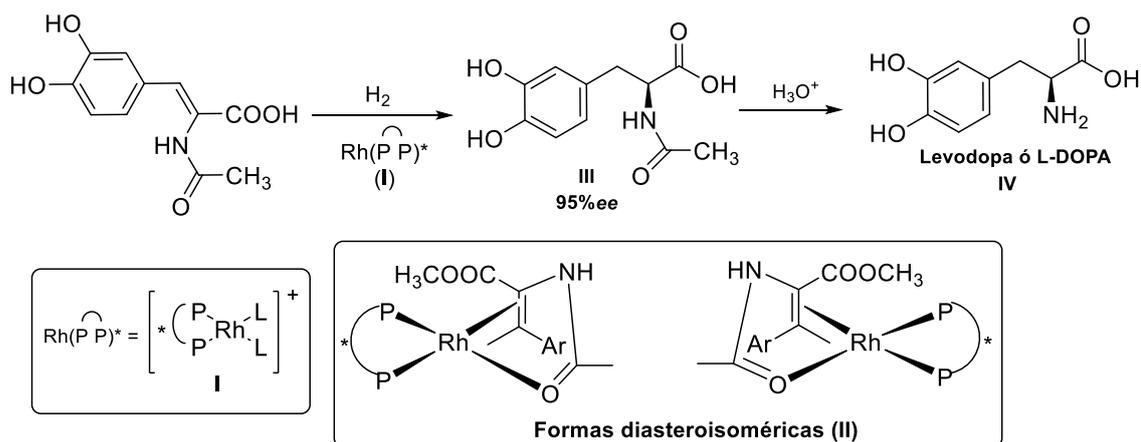
El DIPAMP fue desarrollado por la compañía Monsanto en 1970 en la búsqueda de una síntesis eficiente y estereoselectiva de levodopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina, **IV**).¹⁵ Este compuesto, también conocido como L-DOPA, es el precursor metabólico de la dopamina y es, hasta ahora, el medicamento aislado más eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Como se puede ver en el **Esquema 1.4**, la asimetría se introduce por un complejo de rodio catiónico (**I**) que contiene ligandos de fosfina ópticamente activos. El complejo resultante puede existir en dos formas diastereoméricas (**II**) que difieren en la forma en que es coordinado el alqueno. Los complejos diastereoisoméricos generalmente tienen diferentes estabilidades termodinámicas y cinéticas y, en casos favorables, uno de estos efectos puede conducir a la formación del producto de manera enantioselectiva.¹⁶ El DIPAMP es un ejemplo de la clase de difosfinas en donde la quiralidad del ligando es derivada del fósforo como centro quiral.

¹³ (a) Askin, D. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **1998**, *1*, 338-348; (b) Trost, B. M. *PNAS*, **2004**, *101*, 5348-5355.

¹⁴ (a) Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagau, K. Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174-3176; (b) Hagen, J. *Industrial Catalysis*, **2006** (Ed. Willey-VHC, Weinheim-Alemania).

¹⁵ (a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567-2568; (b) Knowles, S. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998-2007; (c) Knowles, S. W. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 3-13.

¹⁶ Hagen, J. *Industrial Catalysis*, **2006** (Ed. Willey-VHC, Weinheim-Alemania).



El uso de ligandos bidentados ofrece mejores resultados respecto al uso de ligandos monodentados como ligandos fosfina de coordinación (**Figura 1.3**).¹⁷

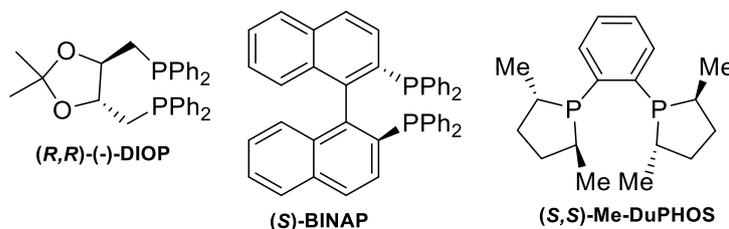


Figura 1.3. Fosfinas quirales altamente eficientes.

Con el desarrollo de las difosfinas con quiralidad en el esqueleto del ligando a través del trabajo de Imamoto¹⁸ y Hoge¹⁹ entre otros, resurgen, además de DIPAMP, ligandos quirales de difosfina con fósforo estereogénico como (*R,R*)-BisP, (*R,R*)-MiniPHOS y (*R*)-trichickenfootPHOS (**TCFP**) (**Figura 1.4**). Estos ligandos proveen excelente enantioselectividad en la hidrogenación asimétrica de una variedad de ácidos α -acetamido cinámicos.

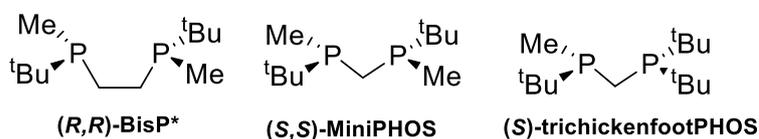


Figura 1.4. Fosfinas quirales altamente efectivas con P-estereogénico.

¹⁷ Gridnev, I. D.; Higashi, N.; Imamoto, T. *Organometallics* **2001**, *20*, 4542-4553.

¹⁸ Imamoo, T.; Watanabe, J.; Wada, Y.; Masuda, H.; Yamada, H.; Tsuruta, H.; Matsukawa, S.; Yamaguchi, K. *J. Am Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635-1636.

¹⁹ (a) Hoge, G.; Wu, H. P.; Kissel, W. S.; Pflum, D. A.; Greene, D. J.; Bao, J. *J. Am Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5966-5967; (b) Wu, H. P.; Hoge, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3645-3647.

La síntesis de ligandos con fósforo estereogénico a menudo puede ser compleja y dificultosa. Quizás por esta razón el desarrollo de este tipo de ligandos se ha colocado en gran medida en segundo plano.

En el año 2004 Hoge y colaboradores¹⁹ publicaron el hallazgo del TCFP, un ligando de difosfina con fósforo estereogénico y simetría C_1 que resultó efectivo en la catálisis de hidrogenaciones asimétricas de una variedad de α -acetamido-dehidroaminoácidos. En ese trabajo se reportó la utilidad del modelo “*diagrama en cuadrante*” para el diseño de nuevos ligandos, revelando que la presencia de tres cuadrantes obstaculizados en el ligando hace al diseño más atractivo a pesar de que dos cuadrantes obstaculizados no adyacentes fueran más frecuentes (**Figura 1.5**). Desde entonces, se sintetizaron una variedad de difosfinas con simetría C_1 y tres cuadrantes obstaculizados que han tenido mucho éxito.

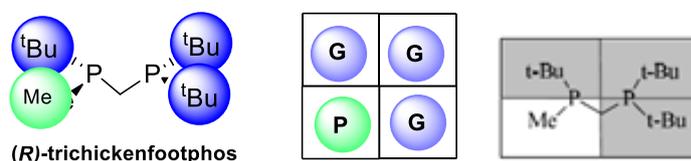


Figura 1.5. G: grupo voluminoso; P: grupo pequeño.

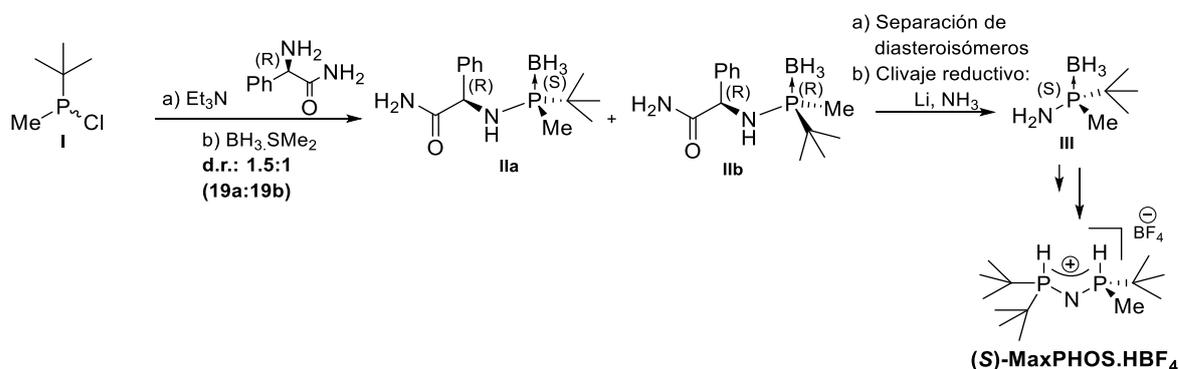
Uno de estos ligandos ha sido desarrollado por el Prof. Dr. Antoni Riera del Instituto de Investigaciones Biomédicas (IRB, Barcelona, España) y ha demostrado su éxito en hidrogenaciones asimétricas. Este ligando se conoce con el nombre de MaxPHOS y su primera síntesis²⁰ fue llevada a cabo durante la tesis del Dr. M. Revés.

El método fue ideado para formar una aminofosfina primaria de forma enantioméricamente pura basándose en el trabajo publicado por Kolodiazhnyi y colaboradores.²¹ Primero se llevó a cabo la resolución cinética dinámica de *t*-butilfenilclorofosfina (**I**), una fosfina clorada racémica, con una amina quiral como la (*R*)-2-amino-2-fenilacetamida como agente de resolución para formar los aductos aminofosfina secundaria-borano 2-(*t*-butil(metilfosfinamina)-2-fenil-acetamida)-borano **Ila** y **Ilb** diastereoisoméricos. Luego se realizó la separación de los diastereoisómeros mediante cromatografía y por último, en presencia de litio y amoniacó líquido, **Ila** se fragmentó por reducción. La aminofosfina primaria obtenida (complejo borano-(*S*)-*t*-butil(metil)aminofosfina, **III**) está lista para ser usada como “*building block*” en la

²⁰ Revés, M.; Ferrer, C.; Leon, T.; Doran, S.; Etayo, P.; Vidal-Ferran, A.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2010**, *49*, 9452-9455.

²¹ Kolodiazhnyi, O. I.; Gryshkun, E. V.; Andrushko, N. V.; Freytag, M.; Jones, P. G.; Shmutzler, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 181-183.

preparación de la familia de ligandos de difosfina PNP la cual incluye al MaxPHOS (**Esquema 1.5**).



Esquema 1.5. Síntesis de la sal MaxPHOS.HBF₄ vía resolución cinética dinámica.

Estos sintones aminofosfina P-estereogénicos (NP*, como **III**)²² son compuestos estables al aire y a la oxidación debido a que el átomo de fósforo está protegido por una unidad de borano. Además, el nitrógeno no tiene sustitución lo que le confiere una gran versatilidad sintética.

Los ligandos desarrollados por el grupo de investigación antes mencionado, con una función NH adyacente a la fosfina, dan lugar a tautomería PH/NH sin que la quiralidad del átomo de P se vea afectada (**Figura 1.6**). Este fenómeno tiene algunas ventajas, entre ellas el hecho de que el tautómero mayoritario sea la forma PH la cual es resistente a la oxidación. Sin embargo, cuando actúa como ligando su modo de coordinación más habitual es como P^{III}. Así por ejemplo, la sal de HBF₄ del ligando MaxPHOS (ligando del tipo PNP*) es un sólido estable al aire.

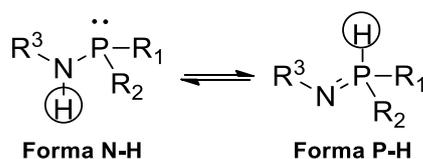


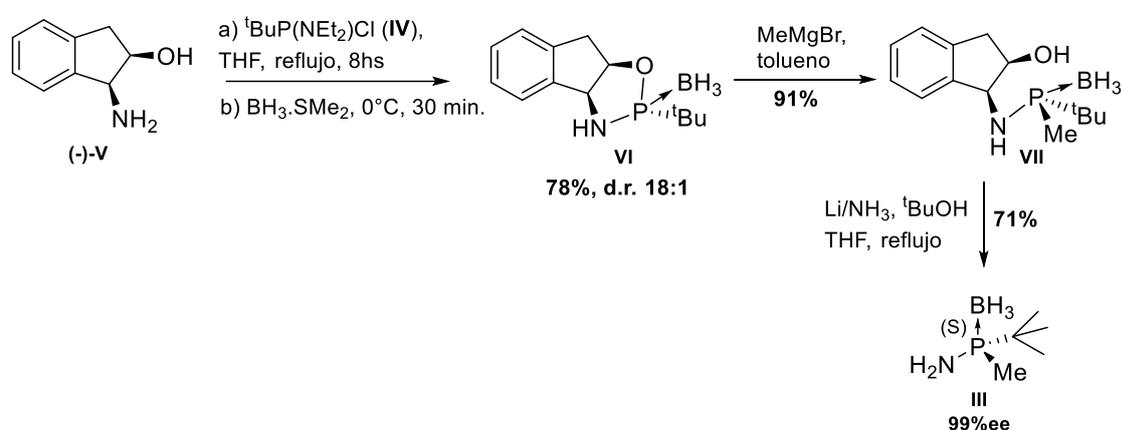
Figura 1.6. Tautomería PH/NH en iminofosforanos secundarios P-estereogénicos (SIPs).

Durante la tesis del Dr. T. León se optimizó la síntesis de MaxPHOS (**Esquema 1.6 y 1.7**).²³ La síntesis del **Esquema 1.5** estaba basada en la separación de una mezcla 1.5:1 de diastereoisómeros, pero se encontró que la aminofosfina primaria (**III**) enantioméricamente pura puede ser obtenida a partir de la condensación entre cloruro de

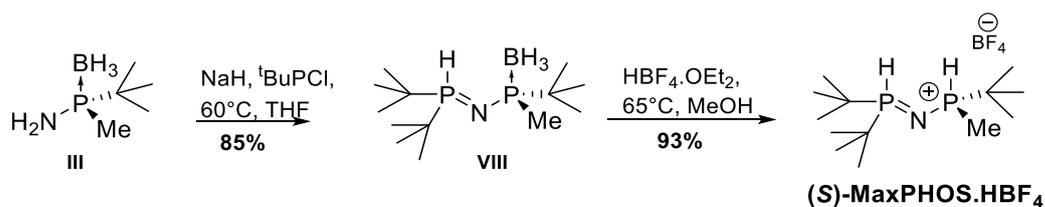
²² NP* = Enlace Nitrógeno-Fósforo estereogénico; PNP* = Enlace Fosforo-Nitrógeno-Fósforo estereogénico.

²³ León, T; Riera, A.; Verdaguer, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 5740-5743.

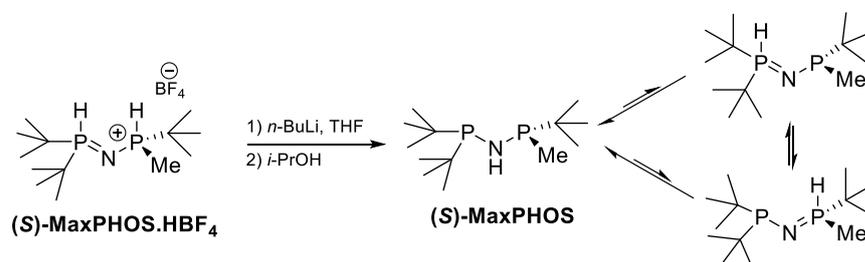
t-butil(dietilamino)fosfina racémico (**IV**) con (1*S*,2*R*)-*cis*-1-amino-2-indanol ((-)-**V**) dando dos diastereoisómeros cíclicos (**VI**) con alta diastereoselectividad (**Esquema 1.6**). El diastereoisómero mayoritario es fácilmente aislable por recrystalización. El producto cíclico (2*R*,3*aS*,8*aR*)-2-*t*-butil-3,3*a*,8,8*a*-tetrahidro-2*H*-indeno-(1,2-*d*)[1,3,2]oxafosfol (**VI**) puede ser abierto con excelentes rendimientos y de forma selectiva utilizando reactivos de Grignard. En el caso del ligando MaxPHOS se utilizó MeMgBr para dar (1*S*,2*R*)-1-[*t*-butil(metil)-fosfinoamino]-2,3-dihidro-1*H*-inden-2-ol (**VII**). Luego de una ruptura reductiva con litio en amoniaco líquido, como se describió previamente, se obtuvo la amino fosfina enantiopura (**III**), intermediario clave en la síntesis del ligando MaxPHOS, con buen rendimiento y ee elevado.



La reacción entre **III** y *t*-Bu₂PCl en presencia de NaH y a 60°C, forma la bisfosfinamina **VIII** (complejo monoborano de (*S*)-*N*-(*t*-butilmetilfosfin)-*N*-(di-*t*-butilfosfin)amina. Este compuesto existe exclusivamente como tautómero PH, el cual sirve para proteger el resto fosfina de la oxidación. Así, en presencia de ácido tetrafluorobórico a 65°C se remueve exitosamente el grupo borano y se forma la sal de fosfonio (*S*)-MaxPHOS-HBF₄ (sal tetrafluoroborato de (*S*)-*N*-(*t*-butilmetilfosfin)-*N*-(di-*t*-butilfosfin)amina que es un sólido cristalino estable al aire por la existencia de tautomería PH/NH con desplazamiento la forma PH (**Esquema 1.7**).

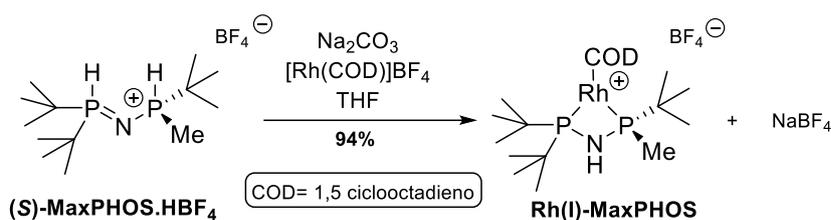


Recientemente,²⁴ la forma neutra de la sal MaxPHOS se preparó por degradación de la sal con *n*-BuLi a -78°C y tratamiento de la mezcla resultante con *i*-PrOH desoxigenado para asegurar la neutralidad de la aminofosfina, la cual es sensible al aire al existir como el tautomero NH (**Esquema 1.8**).



Esquema 1.8

La estabilidad de la sal MaxPHOS hace a este compuesto un precursor ideal para la preparación de complejos de Rh. El (S)-MaxPHOS.HBF₄ en presencia de Na₂CO₃ y [Rh(COD)₂]⁺BF₄⁻ en THF, forma el complejo Rh(I)-MaxPHOS como se observa en el **Esquema 1.9**.



Esquema 1.9. Síntesis del catalizador Rh(I)-(S)MaxPHOS.

En la **Figura 1.7** se puede observar que el ligando MaxPHOS es muy similar a la difosfina TrichickenfootPHOS (TCFP) desarrollada por Hoge,¹⁹ la cual en complejo con Rh, es uno de los catalizadores más efectivos en hidrogenaciones asimétricas.

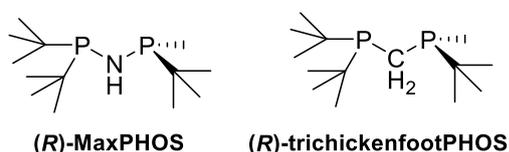


Figura 1.7. Aminodifosfina MaxPHOS y su análogo TCFP.

²⁴ Cristóbal-Lecina, E.; Etayo, P.; Doran, S.; Revés, M.; Martín-Gago, P.; Grabulosa, A.; Costantino, A. R.; Vidal-Ferran, A.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2014**, 356, 795-804.

Para examinar la eficacia del MaxPHOS.HBF₄ y teniendo en cuenta que un ligando de aminodifosfina coordinado con rodio podría ser efectivo en las hidrogenaciones asimétricas, se estudió el comportamiento del complejo con dos olefinas diferentes.²⁰ Estos estudios preliminares fueron muy prometedores para el complejo de Rh-(*R*)MaxPHOS al hidrogenar los sustratos elegidos con enantioselectividad casi completa (**Tabla 1.1**). Esto confirmó la hipótesis de que las aminodifosfinas pueden ser aplicadas exitosamente como ligandos en catálisis asimétrica.

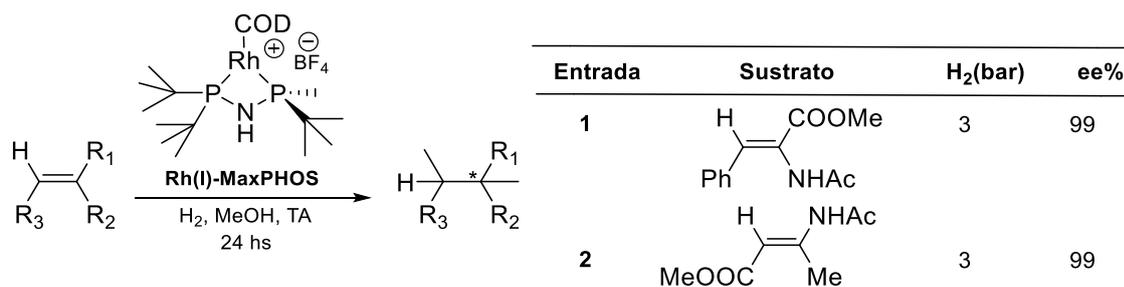
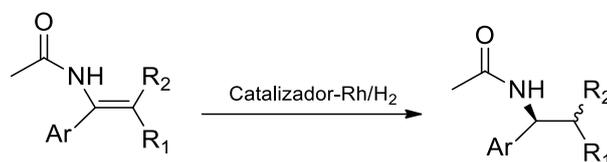


Tabla 1.1. Prueba inicial de (*R*)-MaxPHOS-Rh-COD como catalizador en la hidrogenación.

1.1.1. Hidrogenación Asimétrica de *N*-acilenaminas

La hidrogenación asimétrica de enamidas catalizada por complejos metálicos de transición que contienen ligandos quirales ha representado uno de los métodos más eficientes y convenientes para la preparación de aminas quirales (**Esquema 1.10**). La dificultad que presenta su preparación hace que esta ruta sintética sea muy interesante desde el punto de vista de su economía atómica. La introducción de un fragmento nitrogenado en un intermedio de reacción avanzado, mediante un procedimiento simple y preferiblemente en una única etapa con buena quimio-, regio-, diastereo- y enantioselectividad, resulta un reto interesante.



Esquema 1.10. Hidrogenación enantioselectiva de enamidas catalizada por rodio.

Las aminas quirales son una clase importante de compuestos ya que poseen un sinnúmero de aplicaciones, las mismas pueden ser utilizadas como agentes de resolución, auxiliares quirales e intermediarios para la síntesis de una gran variedad de moléculas biológicamente activas incluyendo productos naturales y no naturales.

Numerosos fármacos utilizados en tratamientos para la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, etc., contienen en su estructura restos nitrogenados asimétricos. Por otro lado, Los alcaloides naturales presentan aminas secundarias o terciarias ocultas generalmente como amidas. Por esta razón, la hidrogenación asimétrica de enamidas es de gran importancia ya que la obtención de estos fragmentos quirales representa una estrategia eficaz para lograr la síntesis de estos intermedios claves de un modo enantioselectivo en una única etapa de reacción. En la **Figura 1.8**, se muestran ejemplos de enamidas que pueden ser hidrogenadas de forma enantioselectiva.

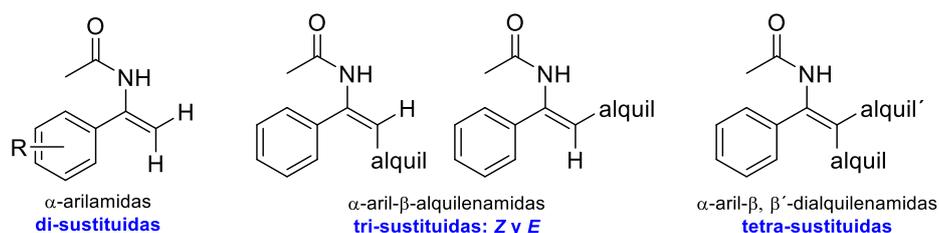


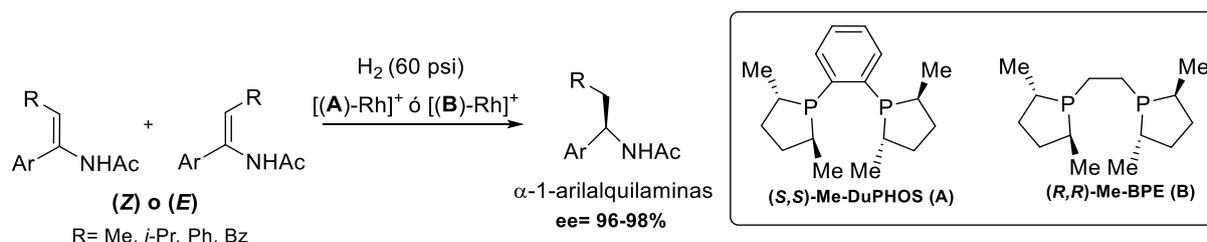
Figura 1.8. Tipos de enamidas.

El catalizador quiral utilizado en la hidrogenación de estos compuestos es el principal determinante de la reactividad y enantioselectividad. En 1972 Kagan y Dang publicaron la primera hidrogenación enantioselectiva de *N*-acil-enaminas empleando un complejo de Rh(I) y el ligando DIOP obteniéndose un 78% de ee de (*S*)-*N*-acetil-amino-1-fenil-1-propano.²⁵ Posteriormente, Noyori aplicó un complejo de rutenio con el ligando BINAP a distintas iso-quinolinas y mejoró sustancialmente los ee, llegando a 95-99%.²⁶ Sin embargo, únicamente pudo hidrogenar el isómero *Z*, quedando el isómero *E* sin reaccionar. Diez años más tarde, Burk y colaboradores²⁷ aplicaron nuevos catalizadores, empleando rodio como metal junto con los ligandos (*S,S*)-Me-DuPHOS (**A**) y (*R,R*)-Me-BPE (**B**) en la hidrogenación asimétrica de mezclas de isómeros *Z/E* de *N*-acil- α -arilenaminas sustituidas en la posición β , obteniendo excesos enantioméricos muy elevados (**Esquema 1.11**). Este hecho demostró que ambos isómeros podían ser reducidos sin necesidad de una separación previa. A partir de ese momento, diversas difosfinas quirales como ligandos en complejos de Rh(I) mostraron una elevada eficiencia en la reducción de *N*-acil-enaminas.

²⁵ Kagan, H. B.; Dang, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6429–6433.

²⁶ Noyori, R.; Ohta, M.; Hsiao, Y.; Kitamura, M.; Ohta, T.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7117–7119.

²⁷ Burk, M. J.; Wang, Y. M.; Lee, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5142–5143.



Esquema 1.11. Hidrogenación de *N*-acil- α -aril-enaminas con sustituyentes en posición β .

El primer ejemplo de hidrogenación enantioselectiva de *N*-acil-enaminas catalizadas por rodio con ligandos fosfina monodentados, fue publicado por Zhou y colaboradores²⁸ en el año 2002. En este trabajo se lograron excesos enantioméricos parecidos e incluso superiores a las difosfinas con algunos sustratos. Desde ese momento, fueron desarrollados varios ligandos monodentados de fósforo con distintas cadenas carbonadas y aplicados satisfactoriamente en la hidrogenación enantioselectiva de *N*-acil-enaminas.

Los derivados de dehidroaminoácidos *N*-acilados son precursores de α -aminoácidos quirales de gran importancia en química medicinal, farmacéutica, agricultura, industria alimentaria y ciencia como por ejemplo la biología molecular o la ingeniería de proteínas. Constituyen una herramienta para la síntesis de aminoácidos naturales y no naturales siendo estos últimos importantes para el desarrollo de proteínas y péptidos permitiendo estudiar su conformación, actividad y estabilidad.

La hidrogenación catalizada por rodio ha sido utilizada con éxito en la reducción enantioselectiva de derivados de α,β -dehidro aminoácidos y enamidas. Por lo tanto, a partir de la hidrogenación de alquenos con función amino se han obtenido α y β aminoácidos quirales y derivados de aminas secundarias enantioméricamente puros o enriquecidos. La eficiencia catalítica y enantioselectividad obtenida dependen en gran medida de los ligandos quirales y sustratos utilizados. En general, los ligandos ricos en electrones y estructuralmente rígidos, como DuPHOS, DuanPhos, Zhang Phos, QuinoxP*, y BenzP* proporcionan los productos correspondientes con enantioselectividad elevada o casi perfecta. Por otro lado, alquenos di- o tri-sustituido se hidrogenan fácilmente, pero los alquenos tetrasustituidos requieren una mayor presión de hidrógeno, una mayor carga del catalizador, y / o una temperatura de reacción más elevada para facilitar la reacción de hidrogenación.²⁹

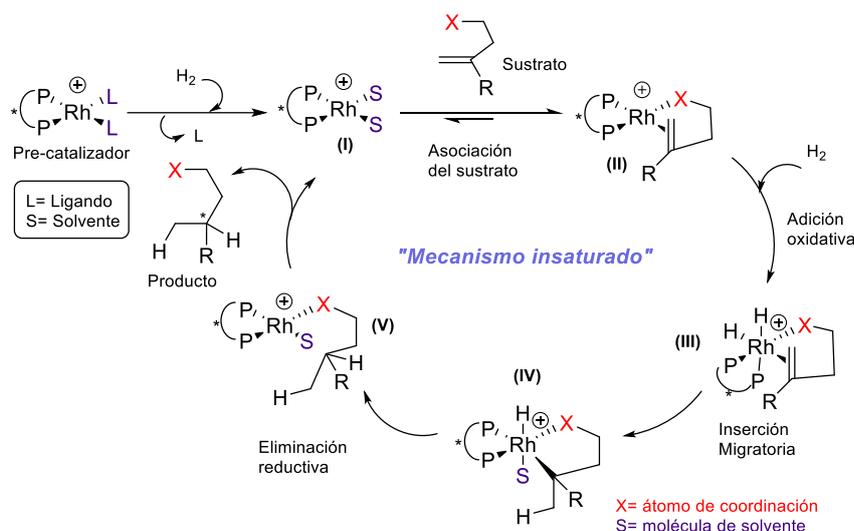
²⁸ Hu, A. G.; Fu, Y.; Xie, J. H.; Zhou, H.; Wang, L. X.; Zhou, Q. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2002**, *41*, 2348–2350.

²⁹ Imamoto, T. Chapter 1, **2012**, Inteach, <http://dx.doi.org/10.5772/48584>.

1.1.2. Mecanismo de Hidrogenación

El mecanismo de hidrogenación asimétrica catalizada por rodio ha sido ampliamente estudiado teórica y experimentalmente durante las últimas tres décadas, incluyendo el ciclo catalítico y la etapa clave que da origen a la enantioselectividad.

Halpern y Brown propusieron el primer mecanismo aceptado en la hidrogenación asimétrica catalizada por rodio conocido como “*mecanismo insaturado*” (*unsaturated mechanism*), donde la coordinación del sustrato tiene lugar antes de la adición oxidativa de hidrógeno.³⁰



Esquema 1.12. “*mecanismo insaturado*” propuesto para la hidrogenación asimétrica.

Como se ve en el **Esquema 1.12**, el complejo solvatado (I), formado por la hidrogenación del pre-catalizador (donde el ligando se hidrogena y se libera del complejo), reacciona con el sustrato proquiral generando dos especies diastereoméricas metal-sustrato en difosfinas que presentan simetría C_2 con elevada selectividad (II). La estereoselectividad de la reacción es debida a la diferente reactividad frente a hidrógeno de estos complejos sustrato-metal plano-cuadrados diastereoméricos. La mayor reactividad del diastereómero minoritario es la que marcará la estereoquímica del producto final.³¹ La enantioselectividad de la reacción ocurre antes del paso de adición

³⁰ (a) Brown, J. M.; Chaloner, P. A. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1877-1880; (b) Chan, A. S. C.; Halpern, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 838-840; (c) Chan, A. S. C.; Pluth, J. J.; Halpern, J. *Inorg. Chim. Acta* **1979**, *37*, L477; (d) Brown, J. M. Parker, D. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2722-2730; (e) Giovanetti, J. S.; Kelly, C. M.; Landis, C. R.; *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 4040-4057; (f) Bender, B. R.; Koller, M.; Nanz, D. Vonphilipsborn, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5589-5890; (g) Brown, J. M.; Chaloner, P. A. Morris, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, **1987**, 1583-1588; (h) Landis, C. R.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1746-1754.

³¹ (a) Brown, J. M.; Parker, D. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 342-344; (b) Chua, P. S.; Roberts, N. K.; Bosnich, B.; Okrasinski, S. J.; Halpern, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 1278-1280.

oxidativa cuando el sustrato coordina con el complejo. Por consiguiente, la adición oxidativa de hidrógeno al complejo sustrato-metal (**II**) es irreversible y determinará la enantioselectividad de la reacción. Este mecanismo fue considerado como único y distinto a otros mecanismos propuestos para procesos catalíticos asimétricos.

El desarrollo de nuevas fosfinas ricas en electrones y su posterior aplicación en la hidrogenación asimétrica catalizada por rodio de diversos dehidroaminoácidos y enamidas con enantioselectividades casi perfectas, impulsó a considerar nuevas opciones respecto al mecanismo de reacción.³²

En un trabajo realizado por Gridnev y colaboradores³³ en el año 2000, se llevó a cabo un estudio del mecanismo de la reacción de hidrogenación con el complejo [Rh(*t*-Bu-BisP*)(nbd)]BF₄ (**I**, pre-catalizador) en el cual se pudieron aislar los complejos de dihidruro y se postuló un nuevo mecanismo.

Este mecanismo, donde la coordinación del sustrato tiene lugar después de la adición oxidativa de H₂, se conoce como “*mecanismo de dihidruro*” (*dihydride mechanism*). En este trabajo se postuló que la etapa clave que determina la enantioselectividad de la reacción se establecía en la inserción migratoria ya que todos los intermediarios anteriores están en equilibrio. Una vez aislados y caracterizados estos complejos dihidruro, el camino mediante el “*mecanismo de dihidruro*” fue considerado una alternativa viable respecto al “*mecanismo insaturado*” (**Esquema 1.13**).³⁴

Estudiando otros complejos vieron que los sustituyentes sobre el fósforo influyen mucho sobre la estabilidad del complejo dihidruro donde los donores de electrones aumentan la afinidad del complejo de rodio por el dihidruro. Se probaron estos complejos en hidrogenaciones de distintos α-dehidroaminoácidos,³⁵ enamidas³⁶ y (*E*)-β-dehidroaminoácidos³⁷ bajo las mismas condiciones utilizadas por Gridnev y colaboradores,³⁷ obteniendo enantioselectividades idénticas a sus respectivas reacciones catalíticas (>98% ee). Esto prueba que la vía del dihidruro es un mecanismo viable (**Esquema 1.13**).

³² Imamoto, T. Chapter 1, **2012**, Inteach, <http://dx.doi.org/10.5772/48584>.

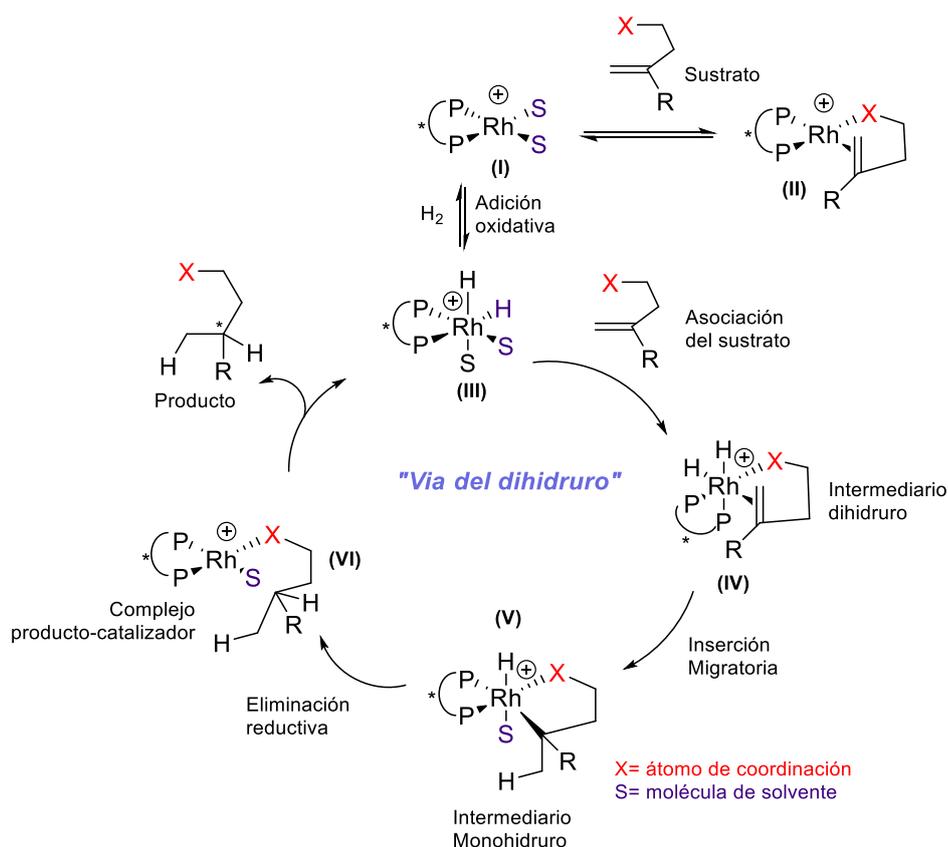
³³ Gridnev, I. D.; Higashi, N. Asakura, K. Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7183-7194.

³⁴ Gridnev, I. D.; Imamoto, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 633-644.

³⁵ Gridnev, I. D.; Yamanoi, Y.; Higashi, N.; Tsuruta, H.; Yasutake, M.; Imamoto, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 118-136.

³⁶ (a) Gridnev, I. D.; Higashi, N.; Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10486-10487; (b) Gridnev, I. D.; Yasutake, M.; Higashi, N. Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5268-5276.

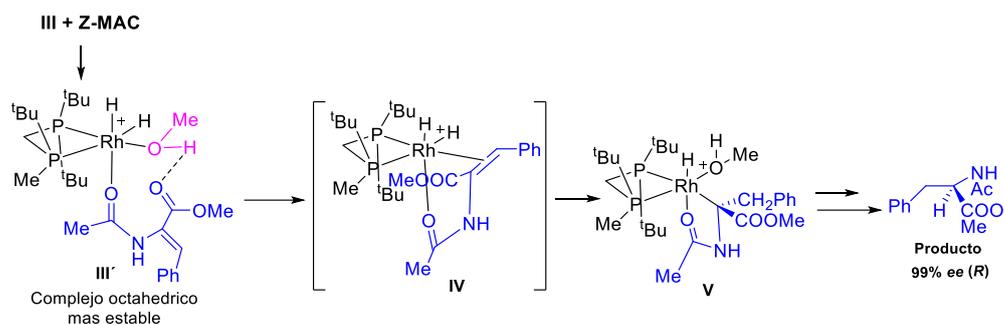
³⁷ Yasutake, M. Gridnev, I. D.; Higashi, N.; Imamoto, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1701-1704.



Esquema 1.13. Camino de "dihidruro" propuesto en hidrogenaciones asimétricas.

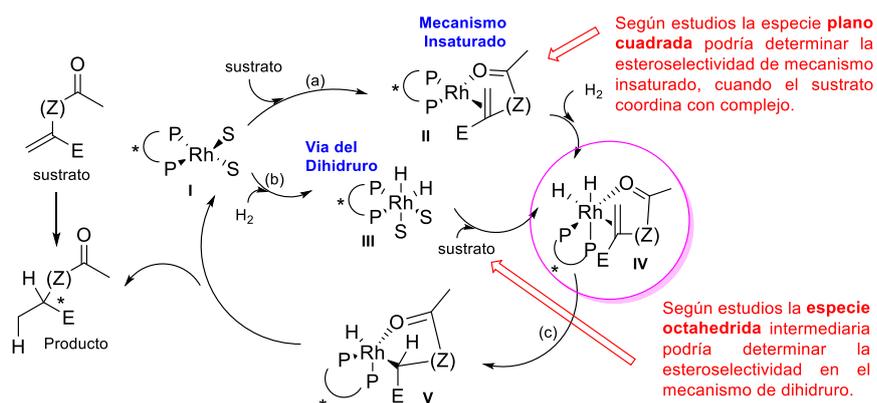
El descubrimiento de nuevos complejos dihidruro instó a continuar con los estudios sobre el proceso que origina la enantioselectividad en los distintos complejos del ciclo catalítico. En el año 2008, Gridnev, Imamoto y Hoge³⁸ llevaron a cabo un análisis detallado del mecanismo de la hidrogenación asimétrica catalizada por rodio con el ligando de configuración (*R*)-TrichickenfootPHOS (TCFP) y el sustrato *Z*-MAC. Las reacciones se realizaron a baja temperatura y se complementaron con estudios computacionales. Luego de esta investigación, la primera conclusión importante que confirmaron los estudios computacionales es que la mitad no quiral del catalizador no contribuye en el proceso catalítico ya que la aproximación de la olefina está bloqueada por ese lado. La segunda conclusión a la que se arribó fue que la adición oxidativa de hidrógeno no tiene lugar sobre especies plano-cuadradas ligando-sustrato, sino sobre especies parcialmente disociadas (más reactivas frente a H₂), creando diferentes isómeros octaédricos no quelados donde el sustrato queda unido al metal únicamente por el grupo carboxiamida. Así, la selectividad se origina durante la formación del complejo octaédrico, que precede a la inserción migratoria irreversible de la olefina (**Esquema 1.14**).

³⁸ Gridnev, I. D.; Imamoto, T.; Hoge, G.; Kouchi, M.; Takahashi, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 2560-2572.



Esquema 1.14. Observación experimental directa de la formación del complejo de “dihidruro” no quelado (III').

A partir de estos resultados, numerosos estudios computacionales y experimentales con di- o monofosfinas en complejos de rodio han aportado evidencias suficientes para creer que la selectividad tiene lugar en complejos de Rh(III) octaédricos en lugar de complejos de Rh(I) plano-cuadrados.³⁹ Es posible asumir que aunque previamente se pensaba que la diferencia entre ambos métodos no era significativa en la estereoselección ya que ambos se juntan en una vía común (c, intermediario IV) luego de distintos estudios se vio que la estereoselección de cada mecanismo ocurre en pasos previos a dicha vía (**Esquema 1.15**). La elección de uno u otro mecanismo depende de la estabilidad del complejo dihidruro, siendo mayor en ligandos ricos en electrones (*mecanismo de dihidruro*) o la fuerza de unión sustrato-catalizador (*mecanismo insaturado*). Por lo tanto, tanto el catalizador como el sustrato juegan un rol preponderante en la elección de uno u otro mecanismo.⁴⁰



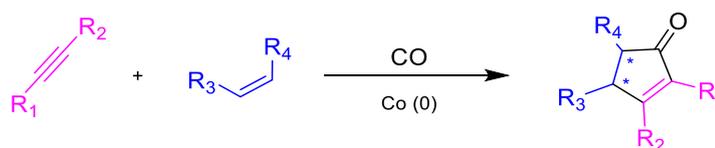
Esquema 1.15. Aspectos generales del mecanismo de hidrogenación catalizado por Rh.

³⁹ Gridnev, I. D.; Imamoto, T. *Chem. Commun.* **2009**, 48, 7447–7464.

⁴⁰ “*Modern Reduction Methods*”. Edited by Pher G. Andersson and Ian J. Munslow, **2008**, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. ISBN: 978-3-527-31862-9.

1.2. Reacción de Pauson Khand⁴¹

En 1973 P. L. Pauson e I. U. Khand,⁴² descubren una reacción de cicloadición [2+2+1] entre un alquino, un alqueno y una molécula de monóxido de carbono conocida luego como reacción de Pauson-Khand (PKR), la cual es promovida típicamente por un complejo de Co(0), en cantidad estequiométrica o catalítica. La reacción conduce a una ciclopentenona α,β -insaturada en un único paso, lo cual implica la formación de tres nuevos enlaces carbono-carbono y de uno o dos ciclos según se trate de la versión inter o intramolecular. La PKR convencional ocurre en presencia de cantidades estequiométricas de dicobalto octacarbonilo ($\text{Co}_2(\text{CO})_8$). Se conoce también la versión catalítica de la PKR de gran importancia no solo en la industria sino también en investigación. Asimismo, la PKR asimétrica sucede a través de una ciclización que tiene lugar de manera estereoselectiva. En el caso de una olefina disustituída se pueden generar dos nuevos estereocentros como se muestra en el **Esquema 1.16**.



Esquema 1.16. Reacción de Pauson-Khand (PKR).

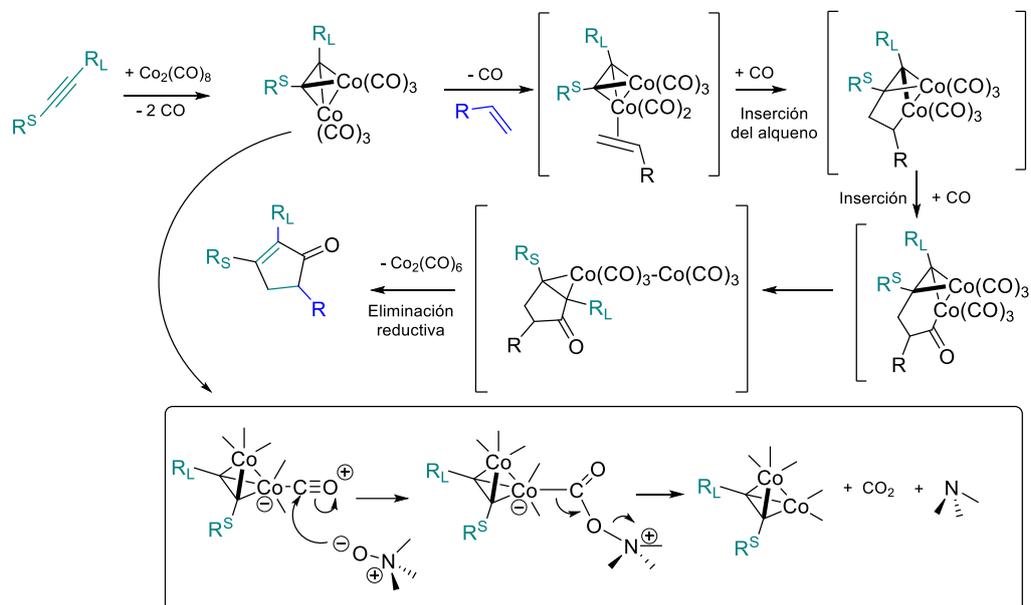
El mecanismo de reacción fue inicialmente propuesto por Magnus.⁴³ Esta reacción consta básicamente de dos pasos: la formación del complejo de dicobalto hexacarbonilo del alquino por reacción entre el acetileno y una fuente de cobalto, generalmente $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, y la posterior reacción de este complejo con una olefina. En este punto es importante mencionar que la disociación de CO del complejo alquino- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ para permitir la coordinación del alqueno con cobalto, es el paso determinante de la velocidad de reacción y puede ser acelerado empleando altas temperaturas o aditivos. El uso de aditivos o promotores permite utilizar condiciones suaves de reacción y de esta manera mejorar la selectividad. Los más exitosos y utilizados son las aminas *N*-óxido como la *N*-metilmorfolina (NMO) y la trimetilamina *N*-óxido (TMAO) las cuales oxidan CO a CO_2

⁴¹ Reviews: (a) Blanco-Urgoiti, J.; Anorbe, L.; Perez-Serrano, L.; Dominguez, G.; Perez-Castells, *J. Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 32-42; (b) Gibson, S. E.; Stevenazzi, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1800-1810; (c) Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3263-3283. (d) Keun Chung, Y. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *188*, 297-341; (e) Buchwald, S. L.; Hicks, F. A. In *Compr. Asymmetric Catal.* **1999**, I-III, 491-510; (f) Schore, N. E. "In *Comprehensive Organic Synthesis*", Trost, B. M., Ed.; Pergamon Press: Oxford, UK, 1991; Vol. 5, 1037-1064; (g) Chung, Y. K. *Coord. Chem. Rev.* **1999**, *188*, 297-341; (h) Laschat, S.; Becheanu, A.; Bell, T.; Baro, A. *SYNLETT*, **2005**, *17*, 2547-2570.

⁴² (a) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1973**, 977-981; (b) Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1973**, 975-977.

⁴³ Magnus, P.; Principe, L. M. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4851-4854.

provocando la disociación del mismo. Asimismo, existen otras bases de Lewis y procedimientos (ultrasonido, fotoquímicos) que permiten esta disociación. Se utilizan tanto en PKR inter como intramoleculares. (**Esquema 1.17**).



Esquema 1.17. Mecanismo de reacción de Pauson-Khand (R_L = Grupo grande y R_S = grupo chico).

Contrariamente, el uso de altas presiones de CO disminuye la velocidad de reacción al afectar la disociación del mismo. La selectividad también se ve afectada, disminuye, en estas condiciones.

En relación al mecanismo de reacción, el paso de gran importancia es el de inserción del alqueno ya que determina la regio y estereoquímica del producto.

La PKR es una de las metodologías más utilizadas para la construcción de anillos de cinco miembros ya que son sintéticamente útiles para generar un gran número de productos naturales de interés biológico que pueden derivar de una ciclopentenona como son las prostaglandinas, fitoprostano y los carbanucleósidos.⁴⁴

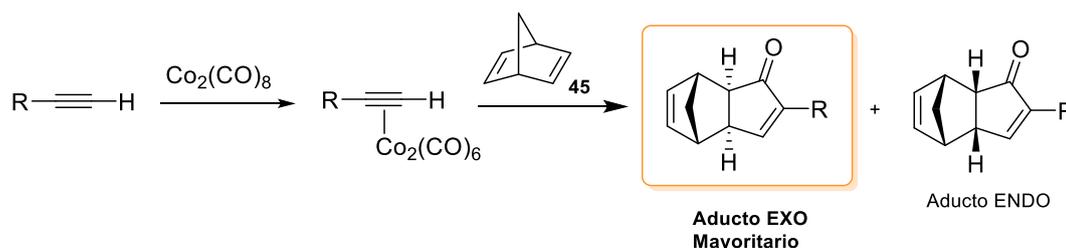
1.2.1. Reacción de Pauson-Khand Intermolecular

A pesar del enorme potencial sintético que ofrece esta reacción, existen ciertas limitaciones. Si bien fue descubierta en su versión intermolecular, su alcance ha estado

⁴⁴ (a) Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahia, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10242-10243; (b) Verdaguer, X.; Lledó, A.; Lopez-Mosquera, C.; Maestro, M. A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8053-8061; (c) Lledó, A.; Solà, J.; Verdaguer, X.; Riera, A.; Maestro, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2121-2128; (d) Solà, J.; Riera, A.; Verdaguer, X.; Maestro, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13629-13633; (e) Solà, J.; Riera, A.; Verdaguer, X.; Maestro, M. A. *Organometallics* **2006**, *25*, 5795-5799.

siempre limitado por la baja reactividad y selectividad obtenidas cuando se emplean olefinas simples, por lo cual se utilizan en general olefinas tensionadas como el norbornadieno, norborneno, ciclopropeno o ciclobuteno, las cuales reaccionan térmicamente con relativa facilidad.⁴⁵ Por el contrario, los ciclopentenos, los ciclohexenos y los dobles enlaces acíclicos requieren temperaturas de reacción muy elevadas,^{45a} que pocos grupos funcionales pueden soportar. Además el uso de alquenos estéricamente impedidos son desfavorables dando rendimientos moderados.^{45g} Sin embargo, alquinos terminales son más efectivos que los internos cuyos rendimientos son menores.

Con referencia a la estereoselectividad, ésta viene determinada en parte por el comportamiento de la olefina, la cual puede coordinarse por ambas caras dando lugar a los productos *exo* y *endo* (**Esquema 1.18**). En este sentido, se coordina por la cara menos impedida del enlace π con el complejo hexacarbonílico obteniéndose el aducto con estereoquímica *exo* de manera mayoritaria.⁴⁶ Además, la reacción es estereoespecífica respecto a la olefina obteniéndose por lo tanto ciclopentenonas sustituidas en *trans* o *cis* según se utilicen alquenos *E* ó *Z* respectivamente.⁴⁷



Esquema 1.18. Estereoselectividad de la reacción de Pauson-Khand intermolecular.

La regioselectividad de la reacción está relacionada tanto con el alquino como con el alqueno (**Esquema 1.19**). Los acetilenos terminales proporcionan únicamente ciclopentenonas con sustitución en α al carbonilo. En el caso de los alquinos internos, el grupo más voluminoso es el que ocupa mayoritariamente la posición adyacente al carbonilo. La regioselectividad será mayor cuanto más grande sea la diferencia de volúmen existente entre los dos sustituyentes del triple enlace. Sin embargo, existen ejemplos donde la inserción del alquino no puede explicarse por factores estéricos por lo que la regioquímica se explica por factores electrónicos (grupo aceptor de electrones se ubican beta al carbonilo). Por otro lado, el empleo de alquinos internos asimétricos puede conducir a la obtención de mezclas de regioisómeros.⁴⁸ Las olefinas son

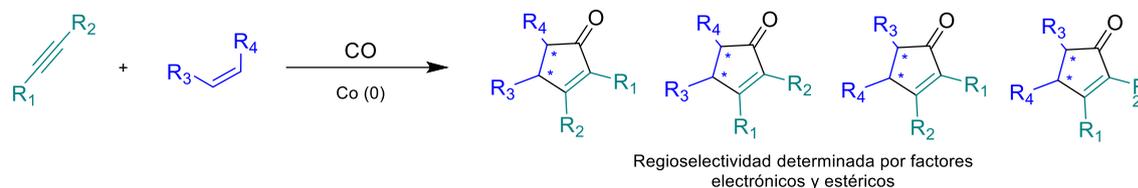
⁴⁵ (a) Gibson, S. E.; Mainolf N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3022-3037; (b) Marchueta, I.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3193-3196.

⁴⁶ Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, *23*, 36.

⁴⁷ Solà, J.; Riera, A.; Pericàs, M. A.; Verdaguer, X.; Maestro, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5387-5390.

⁴⁸ Rios Torres, Ramón; *The pasuson-Khand reaction: Scope, Variations and Applications*, **2012**, Ed. John Wiley and Sons, Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, United Kingdom.

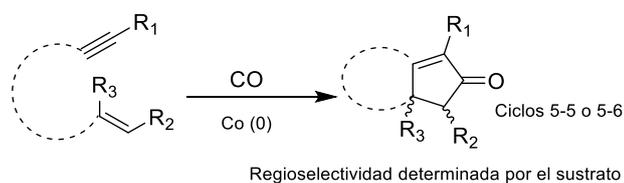
regioselectivamente más complejas que los acetilenos ya que confluyen efectos estéricos y electrónicos, y por lo tanto, la regioselectividad es menos predecible.⁴⁹ En general, los grupos arilo ó vinilo tienden a situarse en α al grupo carbonilo. La regioquímica de la reacción de Pauson-Khand depende de los factores estéricos y electrónicos de los sustituyentes presentes tanto en los alquinos como en las olefinas de partida.⁴⁸



Esquema 1.19

1.2.2. Reacción de Pauson-Khand Intramolecular

La PKR intramolecular, ha sido ampliamente estudiada ya que la misma permite la formación de un sistema bicíclico condensado y por lo tanto la síntesis total de moléculas complejas que serían difícilmente accesibles por vías convencionales. Esta reacción fue desarrollada de forma posterior a la versión intermolecular y presenta una serie de ventajas respecto a esta, como es el hecho de que requiere condiciones de reacción más suaves, se evita el problema de la regioselectividad ya que ésta vendrá determinada por la estructura del enino y, por lo general, las diastereoselectividades son muy altas, generándose dos ciclos en una sola etapa (**Esquema 1.20**). Este último punto es muy relevante a la hora de realizar síntesis de sistemas policíclicos condensados ya que permite obtener moléculas de gran complejidad estructural.



Esquema 1.20

Un buen ejemplo es la síntesis estereoselectiva del sesquiterpeno citotóxico, quadrone⁵⁰ y de precursores naturales de coriolin y ácido hirsúctico.⁵¹

⁴⁹ Laschat, S.; Becheanu, A.; Bell, T.; Baro, A. *Synlett*, **2005**, 17, 2547-2570.

⁵⁰ Magnus, P.; Principe, L. M.; Slater, M. J. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1483-1486.

⁵¹ Magnus, P.; Exon, C.; Albaugh-Robertson, P. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 5861-5869.

Mediante esta reacción se pueden preparar también un gran número de estructuras bicíclicas. Se han publicado ciclaciones de eninos de cadena carbonada,⁵² de eninos que contienen un heteroátomo puente entre el alquino y el alqueno⁵³ y de precursores de sistemas espiránicos, obteniéndose estructuras del tipo de las que se muestran en la **Figura 1.9**.⁵⁴ Esta adaptabilidad a diferentes grupos funcionales contrasta con la gran restricción existente en la distancia entre el doble y el triple enlace. En general, solo ciclan con buenos rendimientos los eninos cuyas insaturaciones están separadas por tres o cuatro átomos de carbono, obteniéndose así sistemas biciclo[3.3.0]octánicos (**II**) ó biciclo[4.3.0]nonánicos (**III**). El resto de los sistemas no reaccionan ó lo hacen con mucha dificultad (**Esquema 1.21**).

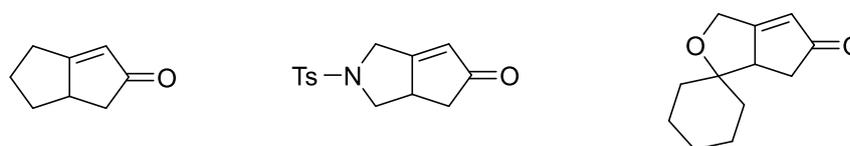
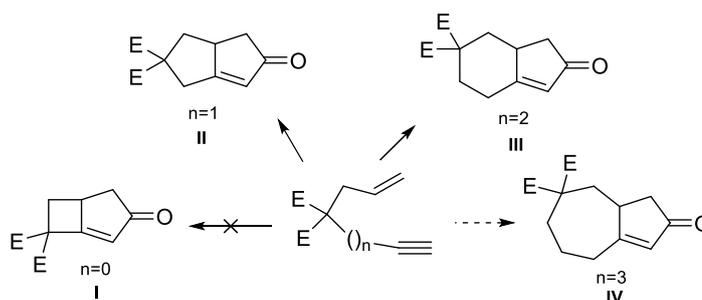


Figura 1.9. Estructuras bicíclicas obtenidas por PKR intramolecular.



Esquema 1.21. Alcance de la PKR intramolecular en relación al tamaño del anillo.

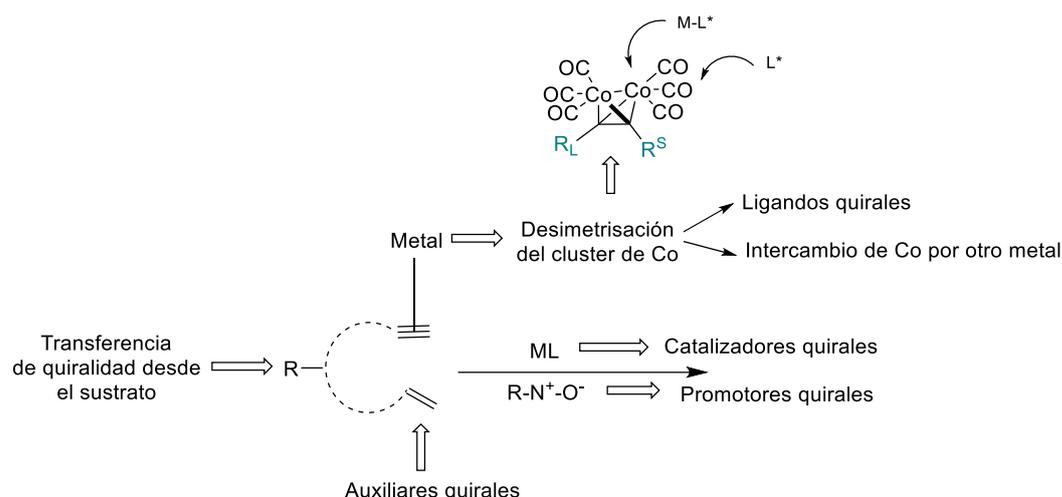
1.2.3. Versiones asimétricas de la PKR

Como se ha comentado anteriormente, la PKR conduce en un único paso a una ciclopentenona α,β -insaturada que tendrá dos nuevos estereocentros si la olefina de partida es disustituída. Se han dirigido numerosos esfuerzos al desarrollo de versiones estereoselectivas de la reacción. Existen seis posibles alternativas para introducir quiralidad en la molécula (**Esquema 1.22**).

⁵² Schore, N. E.; Croudace, M. C. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5436-5438.

⁵³ (a) Smit, V. A.; Simonyan, S. O.; Tarasov, V. A.; Mikaelyan, G. S.; Gybin, A. S.; Ibragimov, I. I.; Caple, R.; Froen, D.; Kreager, A. *Synthesis*, **1989**, 472-476; (b) Jeong, N.; Yoo, S.; Lee, S. J.; Lee, S. H.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2137-2140.

⁵⁴ Smit, W. A.; Gybin, A. S.; Shashkov, A. S.; Strychkov, Y. T.; Kyz'mina, L. G.; Mikaelian, G. S.; Caple, R.; Swanson, E. D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1241-1244.



Esquema 1.22. Alternativas para inducir asimetría en PKR.

La primera se basa en el uso de **auxiliares quirales** ya sea en la molécula de alqueno o en la molécula de alquino.⁵⁵ La segunda, y más atractiva por la eliminación de los pasos de introducción y separación del auxiliar quiral, se centra en el uso de **ligandos quirales** sobre el cluster de cobalto. La tercera, se basa en el uso de **precursores quirales** y la cuarta en el uso de **aditivos quirales** como las aminas quirales *N*-óxido.^{45g} En relación a la quinta alternativa, la misma sería por desimetrización del cluster de cobalto por intercambio metálico.⁵²

En referencia al uso de ligandos quirales, los ligandos fosforados tienen un papel determinante y se han desarrollado diversas estructuras para su estudio. El grupo del Prof. Antoni Riera tiene gran experiencia con ligandos fosfina quirales que poseen átomos de *S*-estereogénico y *P*-estereogénico como PuPHOS, CamPHOS y la familia de ligandos de PNSO y PCSO, los cuales fueron utilizados exitosamente en las reacciones asimétricas de Pauson-Khand (**Figura 1.10**).^{48a,56} Éstos acoplan con complejos de $Co_2(CO)_6$ -alquino y fueron utilizados en PKR intermoleculares con norbordadieno para formar ciclopentanonas sustituidas con altos rendimientos y elevada enantioselectividad.

⁵⁵ (a) Rivero, M. R.; De la Rosa, J. C.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14992-14993; (b) Areces, P.; Duran, M. A.; Plumet, J.; Hursthouse, M. B.; Light, M. E. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3506-3509; (c) Carretero, J. C.; Adrio, J. *Synthesis* **2001**, *12*, 1888-1896; (d) Marchueta, I.; Montenegro, E.; Panov, D.; Poch, M.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6400-6409; (e) Verdaguer, X.; Vazquez, J.; Fuster, G.; Bernardes-Genisson, V.; Greene, A. E.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7037-7052; (f) Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7411-7412; (g) Fonquerna, S.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10225-10226; (h) Tormo, J.; Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14021-14040; (i) Verdaguer, X.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Greene, A. E.; Piniella, J. F.; Alvarez-Larena, A. *J. Organomet. Chem.* **1992**, *433*, 305-310; (j) Castro, J.; Sorensen, H.; Riera, A.; Morin, C.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9388-9389.

⁵⁶ (a) Verdaguer, X.; A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Maestro, M.A.; Mahia, J. *Organometallics* **2003**, *22*, 1868-1877; (b) Solà, J.; Revés, M.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5020-5023; (c) Revés, M.; Achard, T.; Solà, J.; Riera, A.; Verdaguer, X. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7080-7087.

Esta aproximación abre la perspectiva de desarrollar una versión asimétrica y catalítica de la reacción intermolecular de Pauson-Khand.

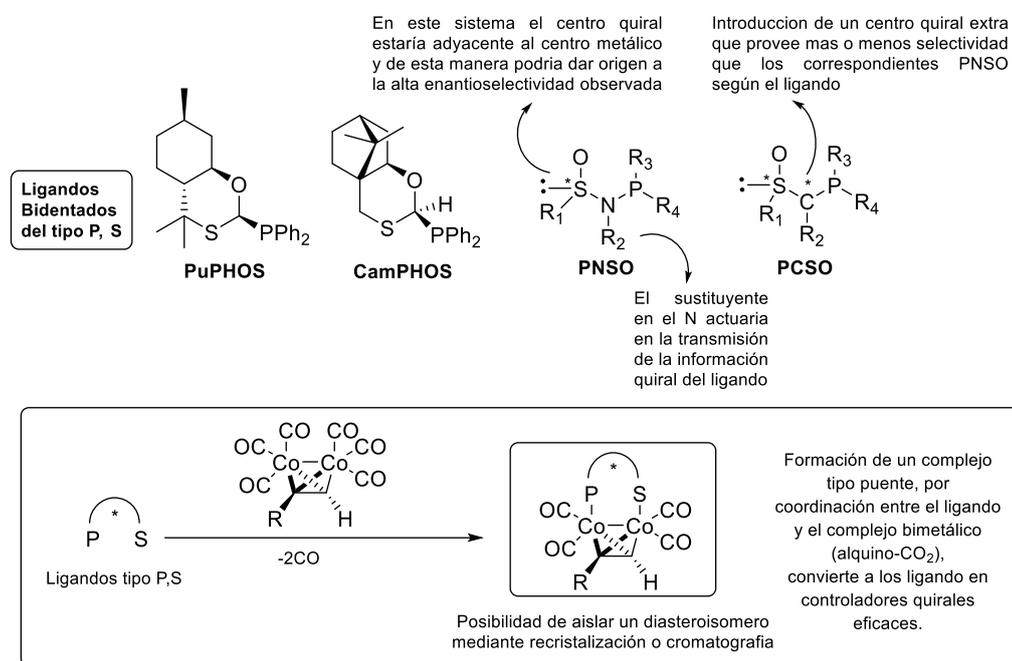


Figura 1.10. Ligandos bidentados con átomos de S-estereogénico y P-estereogénico y el correspondiente complejo con Co₂-Alquino.

Por último, como consecuencia de la mayor conciencia medioambiental actual y a raíz de la necesidad del uso de cantidades no estequiométricas de metales, debido a su toxicidad y elevado costo a nivel industrial, ha surgido la sexta alternativa que es la **versión catalítica**. Al igual que en las reacciones de hidrogenación asimétrica, la cicloadición de Pauson-Khand asimétrica se encuentra mediada por metales de transición. Los primeros ejemplos de ciclización catalítica no asimétrica, fueron descritos por Pauson, empleando Co₂(CO)₈ y una fuente continua de acetileno.^{46a} Aun así, la mayoría de las aplicaciones de la PKR están centradas en la versión estequiométrica. En los últimos años, se han desarrollado metodologías más novedosas y prometedoras para la reacción catalítica. Así, en catálisis asimétrica, se han diseñado nuevos catalizadores de cobalto alternativos más prácticos al original Co₂(CO)₈^{45g,57} y se han explorado otros

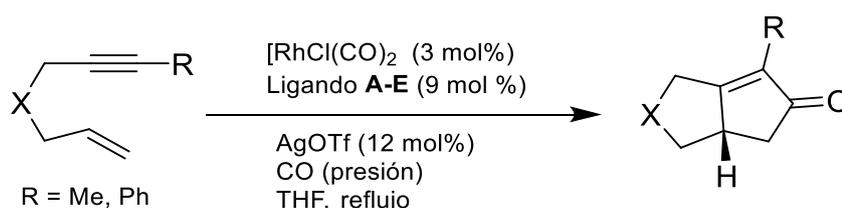
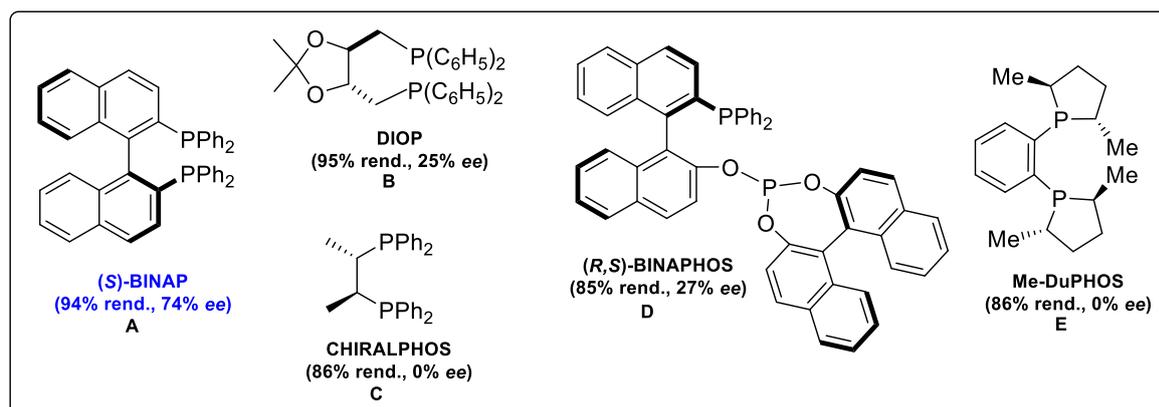
⁵⁷ (a) Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 891-895; (b) Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 797-808; (c) Sturla, S. J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3398-3403.

basados en otros metales de transición tales como titanio,⁵⁸ rodio,⁵⁹ rutenio⁶⁰ e iridio.⁶¹ Además de los compuestos antes mencionados, la presión y el tipo de solvente juegan un rol importante tanto en el rendimiento como en la estereoselectividad de las PKR.⁶² Los catalizadores con ligandos de fósforo son ampliamente utilizados.

Los ejemplos descritos de la reacción catalítica y asimétrica que siguen a continuación están limitados a la forma intramolecular ya que actualmente no existen antecedentes exitosos de la versión intermolecular catalítica asimétrica.

1.2.4. La reacción de Pauson-Khand catalizada por Rodio

De todos los ligandos estudiados en estos casos, el (S)-BINAP (**A**) demostró ser el más activo, obteniéndose buenos excesos enantioméricos aunque con ciertas limitaciones para algunos sustratos (**Esquema 1.23**). Otras difosfinas quirales utilizadas, también con simetría C₂, ofrecieron selectividades mucho más bajas o nulas (DIOP (**B**), ChiralPHOS (**C**), BINAPHOS (**D**) o Me-DuPHOS (**E**).



Esquema 1.23. Primera reacción de Pauson-Khand catalizada por un complejo de rodio (I).

⁵⁸ (a) Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11688-11689; (b) Hicks, F. A.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5881-5898; (c) Sturla, S. J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5547-5550.

⁵⁹ Kim, D. E.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Jeong, N. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2032-2040.

⁶⁰ (a) Morimoto, T.; Chatani, N.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3762-3765; (b) Kondo, T.; Suzuki, N.; Okada, T.; Mitsudo, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6187-6188; (c) Paolillo, R.; Gallo, V.; Mastroilli, P.; Nobile, C. F.; Rosé, J.; Braunstein, P. *Organometallics* **2008**, *27*, 741-746.

⁶¹ (a) Shibata, T.; Takagi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9852-9853; (b) Shibata, T.; Toshida, N.; Yamazaki, M.; Maekawa, S.; Takagi, K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9974-9979. N; (c) Jeong, D. H. Kim, J. H. Choi, *Chem. Commun.* **2004**, 1134-1135.

⁶² Jeong, N.; Sung, B. K.; Choi, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6771-6772.

Es importante mencionar que se diseñaron diversos estudios con el objeto de eliminar el uso de monóxido de carbono en la PKR catalizada por rodio, debido a su elevada toxicidad. El grupo de Morimoto⁶³ logró utilizar aldehídos como fuente de monóxido de carbono, acompañado del uso de disolventes menos nocivos como el agua. Otros grupos de investigación continuaron aplicando esta metodología, aunque no alcanzaron a mejorar los resultados conseguidos previamente mediante el uso tradicional de monóxido de carbono y disolventes orgánicos⁶⁴.

En el año 2007, los grupos de Jeong y Ratovelomanana-Vidal,⁶⁵ realizaron un estudio más detallado sobre los ligandos de fosfinas más adecuados para la PKR catalizada por Rh(I). Se analizó la influencia de los efectos estéricos y electrónicos en ligandos quirales de diarildifosfinas así como la influencia del ángulo diedro de las mismas y la densidad electrónica de los 1,6-eninos de partida. Una familia de ligandos de tipo BINAP (**A**, **F** y **G**) juntamente con las difosfinas SynPHOS (**H**) y DifluorPHOS (**I**) fueron seleccionados y aplicados por primera vez para este trabajo y han sido los que mejores resultados mostraron hasta la fecha (**Figura 1.11**).

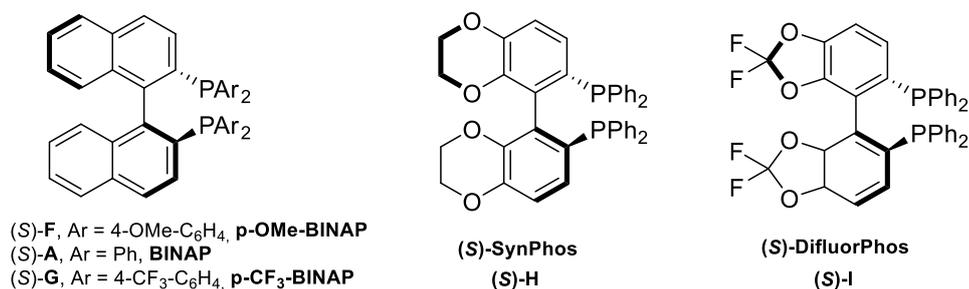


Figura 1.11. Nuevas difosfinas aplicadas a la primera PKR catalizada por complejos de Rh (I).

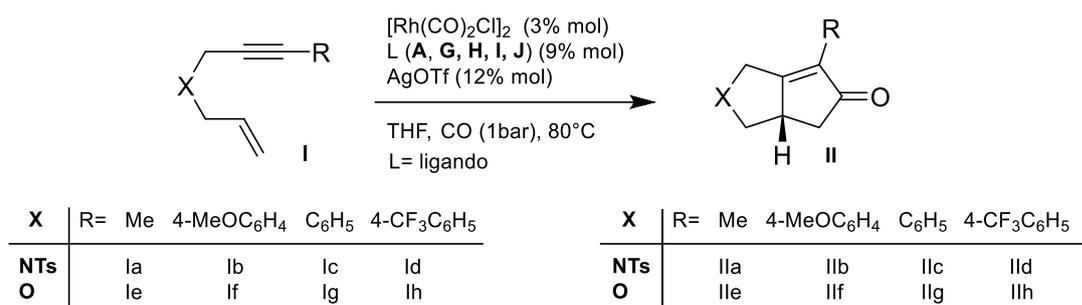
A partir de este trabajo se obtuvieron distintas conclusiones. La primera de ellas es que se observó que de los tres ligandos de tipo BINAP con distintos grupos funcionales (**A**, **F** y **G**), los de mayor deficiencia electrónica, como por ejemplo **G**, ofrecían una enantioselectividad ligeramente más elevada (entre un 2-5% mayor). La segunda fue que los ligandos con ángulos diedros más pequeños ofrecían mejores selectividades, siendo **H** y **I** los más destacados. Finalmente, del análisis de varios sustratos se determinó que la adecuación electrónica entre el sustrato y el ligando resultó ser un punto crucial para

⁶³ (a) Fuji, K.; Morimoto, T.; Tsutsumi, K.; Kakiuchi, K. *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2003**, *42*, 2409–2411; (b) Fuji, K.; Morimoto, T.; Tsutsumi, K.; Kakiuchi, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9163–9166.

⁶⁴ Kwong, F. I.; Li, I. M.; Lam, W. H.; Qiu, L.; Lee, H. W.; Yeung, C. H.; Chan, K. S.; Chan, A. S. C. *Chemistry* **2005**, *11*, 3872–3880.

⁶⁵ Kim, D. E.; Choi, C.; Kim, I. S.; Jeulin, S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J. P.; Jeong, N. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1999–2006.

obtener alta enantioselectividad. Alquinos ricos en electrones (**la**, **lb**, **le** y **lf**) fueron convertidos con moderados rendimientos (42-74%) pero excelentes *ee* (89-98%) usando el complejo **H** también rico en electrones. Por el contrario, eninos deficientes en electrones (**lc**, **ld**, **lg** y **lh**) dan los mejores rendimientos (80-90%) y enantioselectividad (70-90% *ee*) con los complejos **G** y **I** como inductores quirales, esencialmente debido a que poseen baja densidad electrónica en el átomo de fósforo (**Esquema 1.24**).



Esquema 1.24

A continuación, en el año 2010, Ratovelomanan-Vidal y colaboradores⁶³ realizaron una mejora sustancial a los resultados antes reportados. La aplicación de un ligando derivado del MeO-BIPHEP (**J**) pero con sustituyentes altamente impedidos y con un ángulo diedro menor al de la difosfina **K**, (**Esquema 1.25**) mejoró la selectividad en algunos sustratos, especialmente aquellos con sustituyentes arilo en el alquino (**Tabla 1.2**).

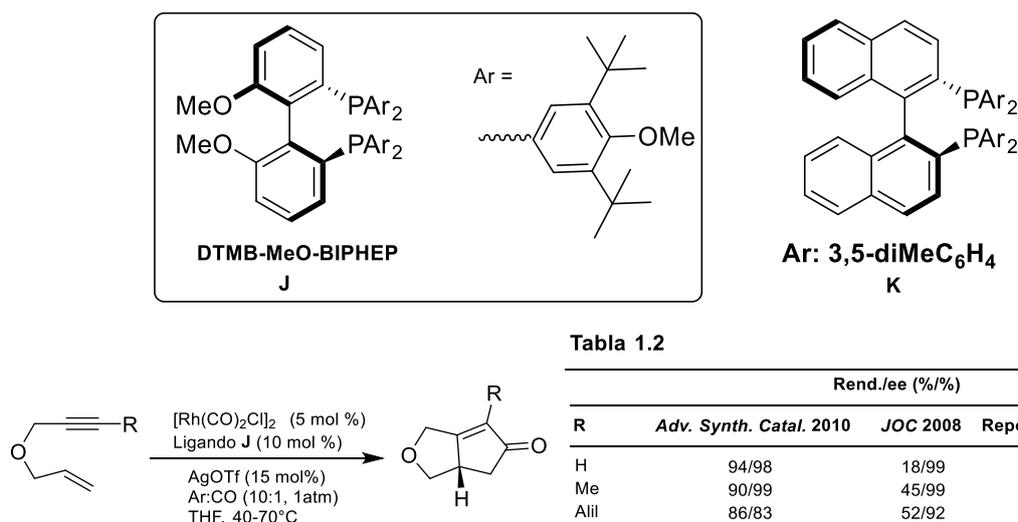


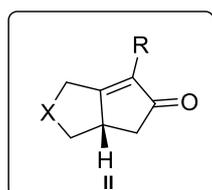
Tabla 1.2

R	Rend./ <i>ee</i> (%/%)		
	<i>Adv. Synth. Catal.</i> 2010	<i>JOC</i> 2008	Reportes anteriores ^a
H	94/98	18/99	
Me	90/99	45/99	85/86
Alil	86/83	52/92	
(CH ₂) ₄ CH ₃	78/60	64/91	
4-MeOC ₆ H ₄	92/95	82/92	93/93
C ₆ H ₅	92/92	99/92	90/90
4-CF ₃ C ₆ H ₄	95/84	99/84	80/90

^a Los mejores resultados seleccionados de la literatura que fueron reportados previamente para los sustratos correspondientes en términos de la enantioselectividad por complejos de Rh (I).

Esquema 1.25. PKR intramolecular con el ligando **DTMB-MeO-BIPHEP** catalizada por Rh(I).

En el caso de los 1,6-eninos con uniones tipo *N*-tosilo (*N*-Ts) y malonato se consiguieron mejores resultados (**Tabla 1.3**).



X=*N*-Ts

X=(EtO₂C)₂C

Tabla 1.3

R	Rend./ee (%/%)		
	<i>Adv. Synth. Catal.</i> 2010	<i>JOC</i> 2008	Reportes anteriores ^a
H	94/60	27/99	
Me	90/99	96/98	98/88
Alil	94/84	91/90	
(CH ₂) ₄ CH ₃	96/72	96/90	
4-MeOC ₆ H ₄	90/93	99/75	74/89
C ₆ H ₅	96/91	99/72	58/91
4-CF ₃ C ₆ H ₄	96/99	99/70	90/71
H	82/91	60/99	53/98
Me	55/70	50/96	47/91
Alil	62/75	52/95	
(CH ₂) ₄ CH ₃	84/41	55/80	
4-MeOC ₆ H ₄	91/91	98/74	89/92
C ₆ H ₅	98/93	99/72	83/81
4-CF ₃ C ₆ H ₄	99/87	96/63	88/93

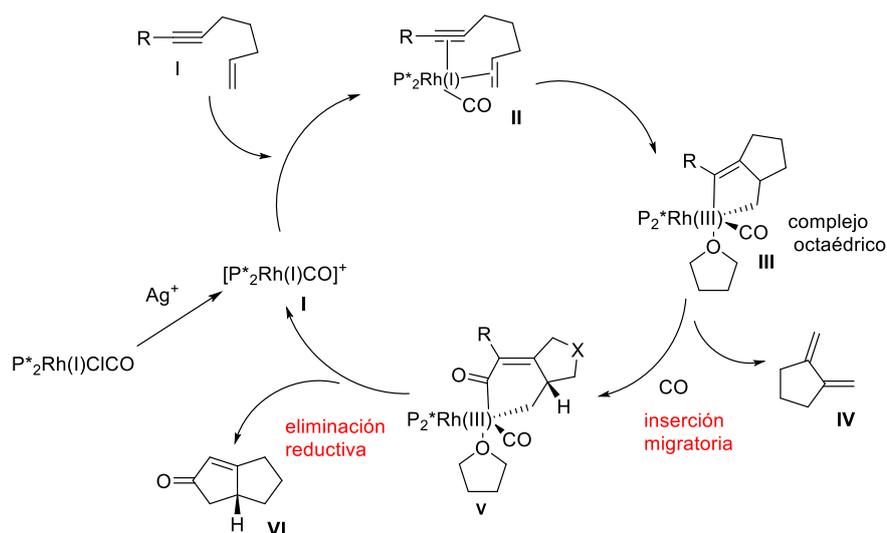
^a Los mejores resultados seleccionados de la literatura que fueron reportados previamente para los sustratos correspondientes en términos de la enantioselectividad por complejos de Rh (I).

Como corolario de todo lo antes mencionado se puede concluir que la utilización de difosfinas con atropoisomería en el esqueleto carbonado (tipo BINAP o DifluorPHOS) y con simetría C₂ son las que poseen mayores ventajas. Dentro de este tipo de ligandos, funcionan mejor los que poseen sustituyentes electrotractores y/o voluminosos con ángulos diedros menores que el BINAP.

A pesar de los importantes resultados obtenidos en la versión catalítica asimétrica con Rh(I), existen ciertas limitaciones. Los mejores rendimientos y purezas ópticas se han obtenido principalmente con 1,6-eninos ricos electrónicamente. Además, los grupos arilo en el alquino conducen en general a bajos rendimientos independientemente del tipo de sustituyente que posean. Finalmente, los 1,6-eninos con unión del tipo malonato ofrecen resultados sustancialmente más bajos en cuanto a rendimiento y pureza óptica.

1.2.5. Mecanismo de la reacción de Pauson-Khand catalizada por rodio

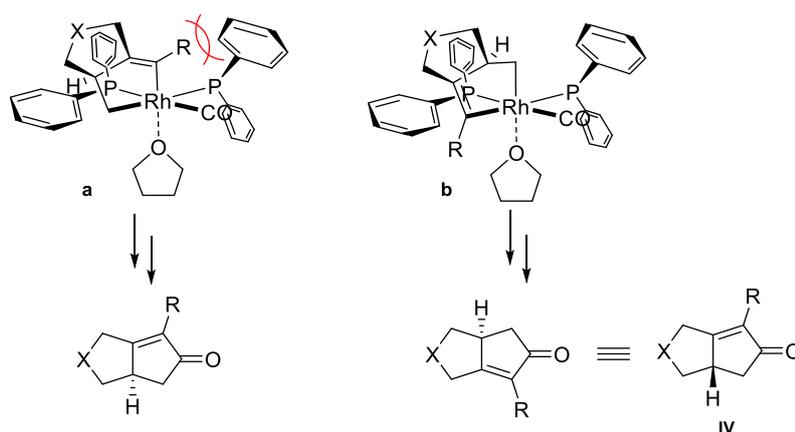
El mecanismo de la PKR catalizada por rodio consiste en un ciclo catalítico donde la primera etapa es la coordinación de la especie catalítica con el 1,6-enino (**Esquema 1.26**). Este intermediario (II) se convierte en un metalociclopenteno octaédrico de Rh(III) coordinado con el solvente de la reacción (THF) (complejo III). Posteriormente, se produce una inserción migratoria de CO para dar el intermediario V y finalmente una eliminación reductiva donde se obtiene el aducto de Pauson-Khand correspondiente (VI).⁶⁶



Esquema 1.26. Mecanismo de la PKR catalizada por rodio.

Una baja concentración de CO en el medio de reacción ó en la energía de deformación en el intermedio (III), el cual depende de la voluminosidad de los sustituyentes, facilitaría la formación de productos secundarios como el dieno IV. Estudios realizados con el (S)-BINAP demuestran que el origen de la enantioselectividad en la PKR catalizada por Rh(I) se origina en el complejo octaédrico III.

Debido a la estructura muy sesgada de los complejos de metales de transición al coordinar con (S)-BINAP, sólo la parte superior izquierda está disponible para los 1,6-eninos. De las dos estructuras posibles, **b** es más estable que **a** ya que en esta última se observa impedimento estérico entre uno de los grupos fenilo del (S)-BINAP y el sustituyente en el acetileno (Esquema 1.27).



Esquema 1.27

De todo lo expresado en este capítulo, se puede concluir que los buenos ee y rendimientos obtenidos en las reacciones asimétricas de hidrogenación y PKR se

consiguieron mediante la utilización de complejos de rodio, especialmente, con ligandos de fosforo. Sin embargo, estos resultados están limitados a cierto tipo de sustratos. A pesar de los grandes avances que se han logrado, uno de los mayores desafíos es obtener un catalizador de bajo costo, fácil preparación y eficiente tanto en rendimiento como enantioselectividad para una amplia variedad de sustratos debido a la importancia biológica de los aductos obtenidos. Por lo tanto, siguen desarrollándose actualmente estudios para generar una amplia gama de catalizadores de este tipo.

2. Objeto del Presente Trabajo

2- OBJETO DEL TRABAJO

El objetivo general de este capítulo es la evaluación de la utilidad sintética del complejo de Rodio: $[\text{Rh}(\text{S-MaxPHOS})(\text{COD})]\text{BF}_4$, elaborado por el grupo de investigación del Dr. Antoni Riera, frente a diversos sustratos en reacciones de hidrogenación y Pauson-Khand (RPK) asimétricas.

El primer objetivo planteado en el presente trabajo consistió en ampliar el estudio de este catalizador frente a una galería de *N*-acil enamidas que posteriormente dieran lugar a aminas quirales con potencial interés farmacológico. Dado que las alquifosfinas ricas en electrones han mostrado ser muy útiles en reacciones de hidrogenación asimétrica y otros procesos de interés industrial, uno de los objetivos específicos fue estudiar el ligando MaxPHOS frente a estas reacciones de hidrogenación asimétricas con reducción de dobles enlaces utilizando además un medidor de flujo continuo de hidrógeno para seguir el curso y velocidad de estas reacciones. Asimismo, se evaluó el efecto de los sustituyentes presentes en los sustratos.

Por otro lado, la versión intramolecular de la PKR es de gran importancia para la síntesis total de moléculas complejas tales como los alcaloides, la megellanina y la paniculatina. Además, mediante esta reacción se pueden preparar también un gran número de estructuras bicíclicas. Por lo tanto, debido a que actualmente no existen precedentes en la literatura sobre la aplicación de un ligando con simetría C_1 y quiralidad en el átomo de fósforo en la PKR intramolecular, se decidió estudiar el complejo Rh-MaxPHOS aplicado a estas reacciones. Para ello, se comenzó realizando un estudio sistemático frente a distintos 1,6-eninos, en presencia de diversas condiciones de reacción (temperatura, solvente, presión de CO) con el fin de encontrar los mejores rendimientos y estereoselectividad.

3. Resultados y discusión

3. Resultados y discusión

3.1 Hidrogenaciones asimétricas catalizadas por Rh-MaxPHOS

Como vimos en la Introducción de este Capítulo, las fosfinas quirales desempeñan un papel clave para lograr alta actividad y selectividad en catálisis asimétrica. Además, han demostrado ser muy exitosas en hidrogenaciones asimétricas homogéneas. Como consecuencia de ello, se han realizado estudios para desarrollar una amplia gama de ligandos de este tipo. Entre estos, las alquilfosfinas ricas en electrones han mostrado ser muy útiles en reacciones de hidrogenación asimétrica y otros procesos de interés industrial. Sin embargo, poseen como desventaja alto costo y baja estabilidad, por lo que se están buscando ligandos alternativos. Entre ellos, los que contienen nitrógeno son estructuras atractivas, ya que son menos costosos y más estables.⁶⁸

El grupo de investigación del Prof. Antoni Riera (IRB, Barcelona, España) ha desarrollado la síntesis de sintones aminofosfina P-estereogénicos, esto es, con quiralidad en el fósforo (NP*). Estos compuestos son estables al aire y a la oxidación debido a que el átomo de fósforo está protegido por una unidad de borano. Además, el nitrógeno no tiene sustitución, lo que le confiere una gran versatilidad sintética. A partir de estos sintones NP* se han preparado ligandos del tipo PNP* como el denominado MaxPHOS (**Figura 3.1**),⁶⁹ que han demostrado gran eficacia en reacciones de hidrogenación asimétrica. La presencia en estos ligandos de un grupo NH libre unido a dos fosfinas voluminosas ricas en electrones conduce al tautomerismo PH/NH, con desplazamiento a la forma PH haciéndolas más estables frente a la oxidación.

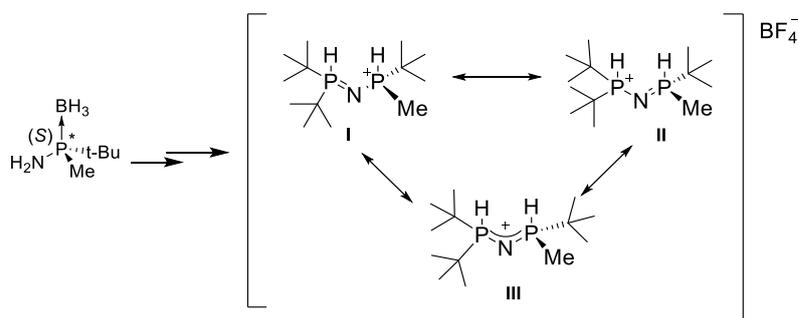


Figura 3.1. Síntesis de (S)-MaxPHOS.HBF₄ y estructuras de resonancia de la sal correspondiente.

⁶⁸ Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159-2232.

⁶⁹ (a) Reves, M.; Ferrer, C.; Leon, T.; Doran, S.; Etayo, P.; Vidal-Ferran, A.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9452-9455; (b) Leon, T.; Riera, A.; Verdaguer, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5740-5743.

El aislamiento de MaxPHOS en su forma de sal (**Figura 3.1**) tiene varias ventajas respecto a fosfinas ricas en electrones no protegidas ya que es un sólido cristalino fácil de almacenar y estable al aire gracias al equilibrio PH/NH (con desplazamiento hacia la forma PH), sin que ocurra oxidación ni descomposición apreciable. La sal MaxPHOS.HBF₄ es soluble en solventes orgánicos de alta y mediana polaridad, como por ejemplo MeOH, CH₂Cl₂ y AcOEt. También es estable a la oxidación en solución de solventes no desoxigenados debido a su baja acidez. La estabilidad de la sal MaxPHOS•HBF₄ hace a este compuesto un precursor ideal para la preparación de complejos de Rodio o Iridio. (**Figura 3.2**).

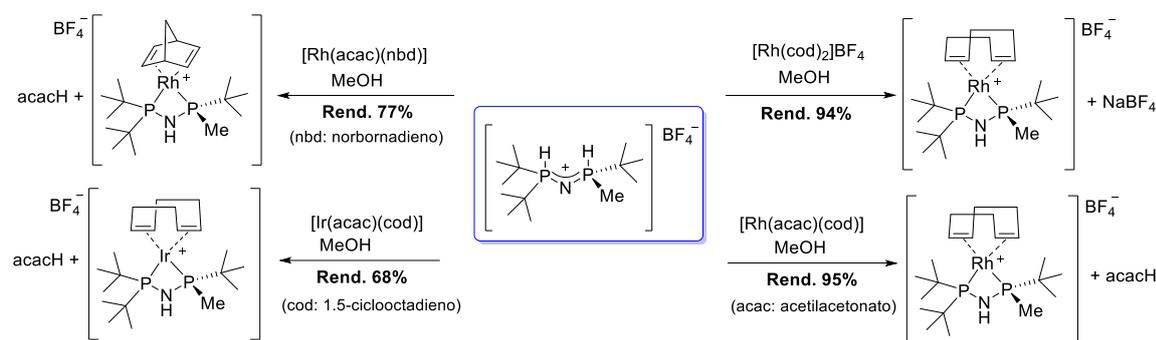
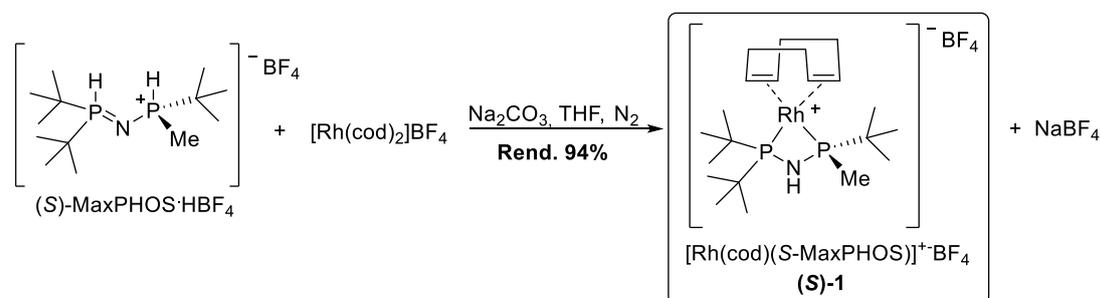


Figura 3.2. Preparación de complejos de Rh(I)-MaxPHOS e Ir(I)-MaxPHOS.

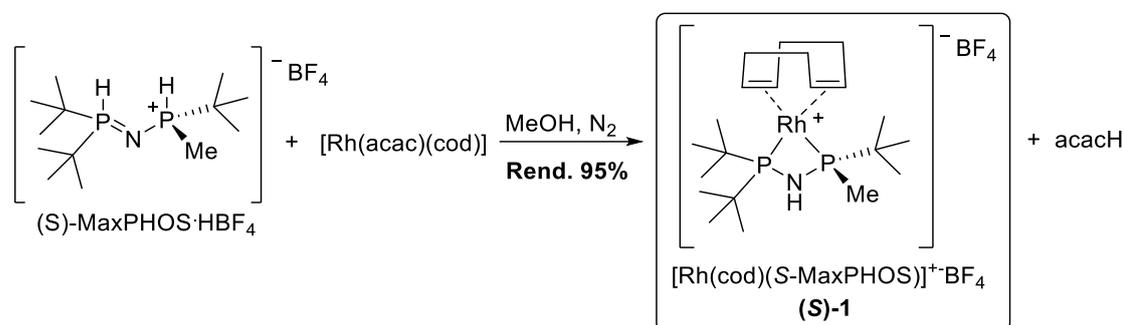
En virtud de que en estudios preliminares,⁶⁹ utilizando [Rh(S-MaxPHOS)(cod)]BF₄ (**S-1**) en hidrogenaciones asimétricas de ciertas enamidas, se lograron altos niveles de selectividad, se comenzó en primer lugar con la síntesis del complejo (**S-1**) para luego ampliar su estudio frente a reacciones de hidrogenación y reacciones de Pauson-Khand.

La primera aproximación a la preparación del complejo de rodio (**S-1**) se llevó a cabo siguiendo el mismo procedimiento previamente reportado por el grupo de investigación del Dr. Antoni Riera, mediante la sal de fosonio MaxPHOS.HBF₄ y un equivalente de [Rh(cod)₂]BF₄ con un equivalente de Na₂CO₃ en THF (**Esquema 3.1**).⁶⁹



Esquema 3.1. Síntesis del complejo (**S-1**) con la aminodifosfina: MaxPHOS.HBF₄.

Sin embargo, a pesar del buen rendimiento obtenido mediante este procedimiento, la precipitación de diversas sales en el medio de reacción junto con el precio elevado del $\text{Rh}[(\text{cod})_2]\text{BF}_4$, hizo pensar en una alternativa para la preparación de **(S)-1**. La optimización de la ruta sintética se llevó a cabo por el grupo del Dr. Riera con una especie de rodio más económica como es el 1,5-ciclooctadienacetilacetonato de rodio(I) $\{\text{Rh}[(\text{cod})(\text{acac})]\}$, donde el ligando acetilacetonato realiza la función de la base que desprotona la sal de fosfonio. Así, se evita el uso de Na_2CO_3 , usado previamente, impidiendo la formación de los productos secundarios inorgánicos: NaBF_4 y NaOH . De esta manera, la reacción se efectuó con un equivalente de $\text{MaxPHOS}\cdot\text{HBF}_4$, un equivalente de $\text{Rh}[(\text{cod})(\text{acac})]$ y MeOH como disolvente (**Esquema 3.2**). Aquí también el contraión BF_4^- presente en la sal de fosfonio es transferido al complejo final resultante **(S)-1**. La eliminación del solvente y la recristalización en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Et}_2\text{O}$ dio lugar al complejo deseado como un sólido cristalino anaranjado. El mismo procedimiento se llevó a cabo en la obtención del enantiómero **(R)-1** con un rendimiento del 94%. Esta metodología permitió obtener el complejo deseado de un modo más limpio, rápido y con rendimiento excelente. Estos estudios, junto con su aplicación se describen en una publicación reportada recientemente.⁷⁰



Esquema 3.2. Síntesis del complejo $[\text{Rh}(\text{S-MaxPHOS})(\text{cod})]\text{BF}_4$ **(S)-1**.

⁷⁰ Cristóbal-Lecina, E.; Etayo, P.; Doran, S.; Revés, M.; Martín-Gago, P.; Grabulosa, A.; Costantino, A. R.; Vidal-Ferran, A.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2014**, 356, 795-804.

3.1.1. Estudio del alcance del catalizador Rh-MaxPHOS sobre distintos sustratos

3.1.1.1. Elección de los sustratos

Las acetamidas ópticamente activas son una clase importante de compuestos ampliamente utilizados en la síntesis orgánica y farmacéutica, y se han hecho grandes esfuerzos para desarrollar su síntesis asimétrica de manera eficiente.⁷¹

La hidrogenación catalítica asimétrica de enamidas iniciada por Kagan,⁷² proporciona una ruta directa y conveniente para la obtención de derivados de aminas quirales. Sin embargo, muchos ligandos quirales de difosfina bien conocidos, como DIOP, BINAP y ChiralPHOS, a pesar de su gran éxito en la hidrogenación asimétrica de derivados de dehidroaminoácidos (*N*-acil-enaminas con el grupo acil-amino en posición α o β respecto al $-C=O$ de un ácido o éster), en general, no actúan con alta enantioselectividad frente a enamidas simples (*N*-acil-enaminas con grupos alquílicos y/o arílicos).⁷³ A pesar de que posteriormente se reportaron ligandos de P más eficientes, se continúa en búsqueda de nuevos ligandos que actúen sobre un amplio número de sustratos con elevada estereoselectividad.⁷⁴ Además, la gran mayoría de los ligandos que proporcionaron un alto grado de enantioselectividad son bidentados. Hasta donde se tiene conocimiento, pocos ligandos monodentados quirales eficientes han sido reportados para la hidrogenación asimétrica de enamidas simples, aunque la mayoría de los ligandos monodentados de fósforo se utilizan con éxito en la hidrogenación de derivados de dehidroaminoácidos.⁷⁵

Ya se ha mencionado que la aplicación del ligando MaxPHOS en las hidrogenaciones asimétricas catalizadas por rodio a dos sustratos proquirales ha

⁷¹ Hu, A.-G.; Fu, Y.; Xie, J.-H.; Zhou, H.; Wang, L. X.; Zhou, Q. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2348-2350.

⁷² (a) Kagan, H. B.; Langlois, N. T. Dang, P. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *90*, 353-365; (b) Sinou, D.; Kagan, H. B. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *114*, 325-337.

⁷³ (a) Morimoto, T.; Chiba, M.; Achiwa, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2894-2896; (b) Lee, N. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5985-5986; (c) Burk, M. J.; Wang, Y. M.; Lee, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5142-5143; (d) Zhang, F.-Y.; Pai, C.-C.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5808-5809.

⁷⁴ (a) Zhu, G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9590-9593; (b) Xiao, D.; Zhang, Z.; Zhang, X. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1679-1681; (c) Kuwano, R.; Sato, K.; Kurokawa, T.; Karube, D.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7614-7615; (d) Gridnev, I. D.; Higashi, N.; Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10486-10487; (e) Gridnev, I. D.; Yashutake, M.; Higashi, N.; Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5268-5276; (f) Li, W.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5871-5874; (g) Yan, Y.-Y.; Rajanbabu, T. V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4137-4140.

⁷⁵ (a) Guillen, F.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2939-2942; (b) Claver, C.; Fernandez, E.; Gillon, A.; Heslop, K.; Hyett, D. J.; Martorell, A.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G. *Chem. Commun.* **2000**, 961-962; (c) Reetz, M. T.; Mehler, G. *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4047-4049; (d) Reetz, M. T.; Mehler, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3889-3890; (e) van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Schudde, E. P.; van Esch, J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539-11540; (f) Komarov, V. I.; Borner, A. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1237-1240; (g) Komarov, V. I.; Borner, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1197-1200.

ocurrido con muy alta enantioselectividad (Introducción, **Tabla 1.1**). Estos buenos resultados abrieron la puerta a una exploración más detallada sobre la eficiencia de este complejo en la hidrogenación de distintos tipos de sustratos.

Así, el primer objetivo planteado en el presente trabajo consistió en ampliar el estudio de este catalizador frente a distintas *N*-acil-enaminas que posteriormente dieran lugar a aminas quirales con interés farmacológico.

La síntesis de una serie de olefinas proquirales (**2-4**) con grupos funcionales que sean capaces de coordinar constituyó una pequeña librería de sustratos para probar la enantioselectividad y reactividad del ligando MaxPHOS cuando se utilizó en hidrogenaciones asimétricas catalizadas por rodio (**Figura 3.3**).

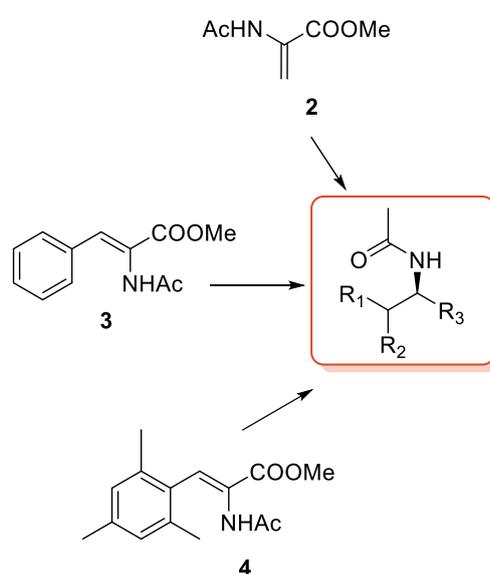


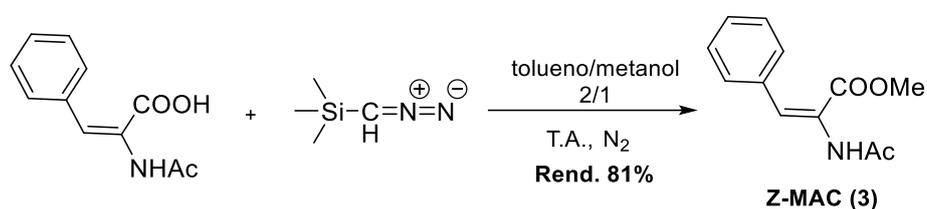
Figura 3.3. Sustratos proquirales seleccionadas para el estudio de hidrogenación con Rh-MaxPHOS.

El sustrato usado habitualmente como modelo para llevar a cabo la reacción de hidrogenación asimétrica es el 2-acetamidoacrilato de metilo (MAA) comercialmente asequible (**2**, **Figura 3.3**) y permite comparar los resultados con otros complejos previamente reportados.

Por otro lado, la creciente importancia de los α -aminoácidos quirales en química medicinal, farmacéutica, agricultura, industria alimentaria y ciencia como por ejemplo la biología molecular o la ingeniería de proteínas, se ve reflejada en la cantidad de informes y *reviews* recientes que detallan metodologías quirales convenientes para acceder a ellos. Por lo tanto, se consideró interesante probar la reactividad y enantioselectividad del ligando MaxPHOS en la hidrogenación asimétrica del

dehidroaminoácido (*Z*)-2-acetamidocinnamato de metilo⁷⁶ (*Z*-MAC, **3**) ya que es el precursor de la fenilalanina, un aminoácido industrialmente importante. En general, se considera que un catalizador de hidrogenación asimétrica eficaz debe hidrogenar el sustrato con alta selectividad ya que de otra manera no se considera efectivo. Por lo tanto, la hidrogenación enantioselectiva catalizada por Rh de sustratos del tipo dehidroaminoácidos-*N*-acilados constituye una herramienta estándar para las síntesis de aminoácidos naturales y no naturales con alta pureza enantiomérica.

El sustrato **3** se sintetizó con un 81% de rendimiento por reacción con trimetilsilildiazometano (TMSCHN₂) en presencia de tolueno y MeOH en relación 2:1 (**Esquema 3.3**).



El ¹H-RMN del compuesto obtenido muestra que el producto **3** se obtiene de forma pura y por lo tanto se utilizó directamente sin purificar para las reacciones de hidrogenación. En este punto, es importante destacar que en un estudio previo realizado durante la tesis doctoral del Lic. Sean Doran,⁷⁷ se observó que la purificación del producto mediante recristalización (hexano-acetato de etilo a 80°C) iba en detrimento de la enantioselectividad. Sin embargo, esto no sucedía si se utilizaba de forma cruda o luego de purificarlo mediante cromatografía, independientemente del camino sintético seleccionado. En el caso que se presenta en el **Esquema 3.3** y que corresponde a los estudios realizados para la presente tesis, el compuesto no requirió una purificación posterior.

Con el objetivo de evaluar el efecto de los sustituyentes y de comparar además los tiempos de hidrogenación, se realizó la síntesis de (*Z*)-acetamido-3-mesitil-acrilato de metilo (**4**)⁷⁸ para confirmar la actividad del catalizador sobre un sustrato que posea cadenas laterales alquílicas sobre el anillo aromático. La hidrogenación de este compuesto (**4**) es importante ya que permitiría la síntesis de un aminoácido no natural (tmp) derivado de la fenilalanina. Su síntesis puede ser importante para el desarrollo de

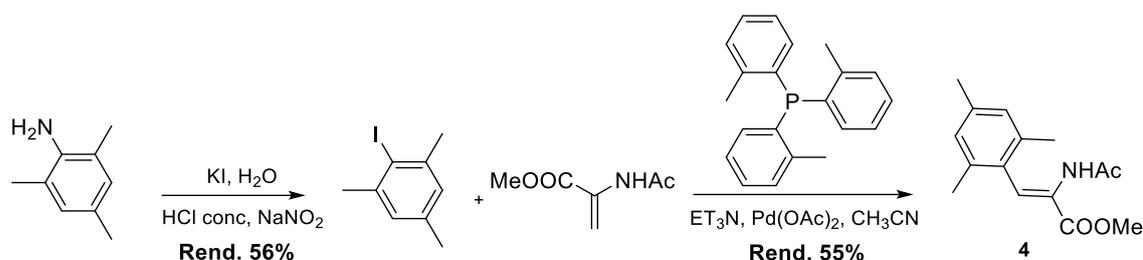
⁷⁶ Wu, H-P; Hoge, G. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3645-3647.

⁷⁷ Tesis Doctor en Química, Lic. Sean Doran, **2012**, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

⁷⁸ Li, T.; Tsuda, Y.; Minoura, K.; In, Y.; Ishida, T.; Lazarus, L. H.; Okada, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 873-877.

proteínas o péptidos permitiendo así el estudio de su actividad, conformación y estabilidad.

El producto **4** logró sintetizarse con un 55% de rendimiento a través de una reacción de acoplamiento de Heck entre 2-acetamidoacrilato de metilo y 2,4,6-trimetiliodobenceno obtenido por reacción entre 2,4,6-trimetilanilina con KI en medio ácido. (**Esquema 3.4**).



Esquema 3.4

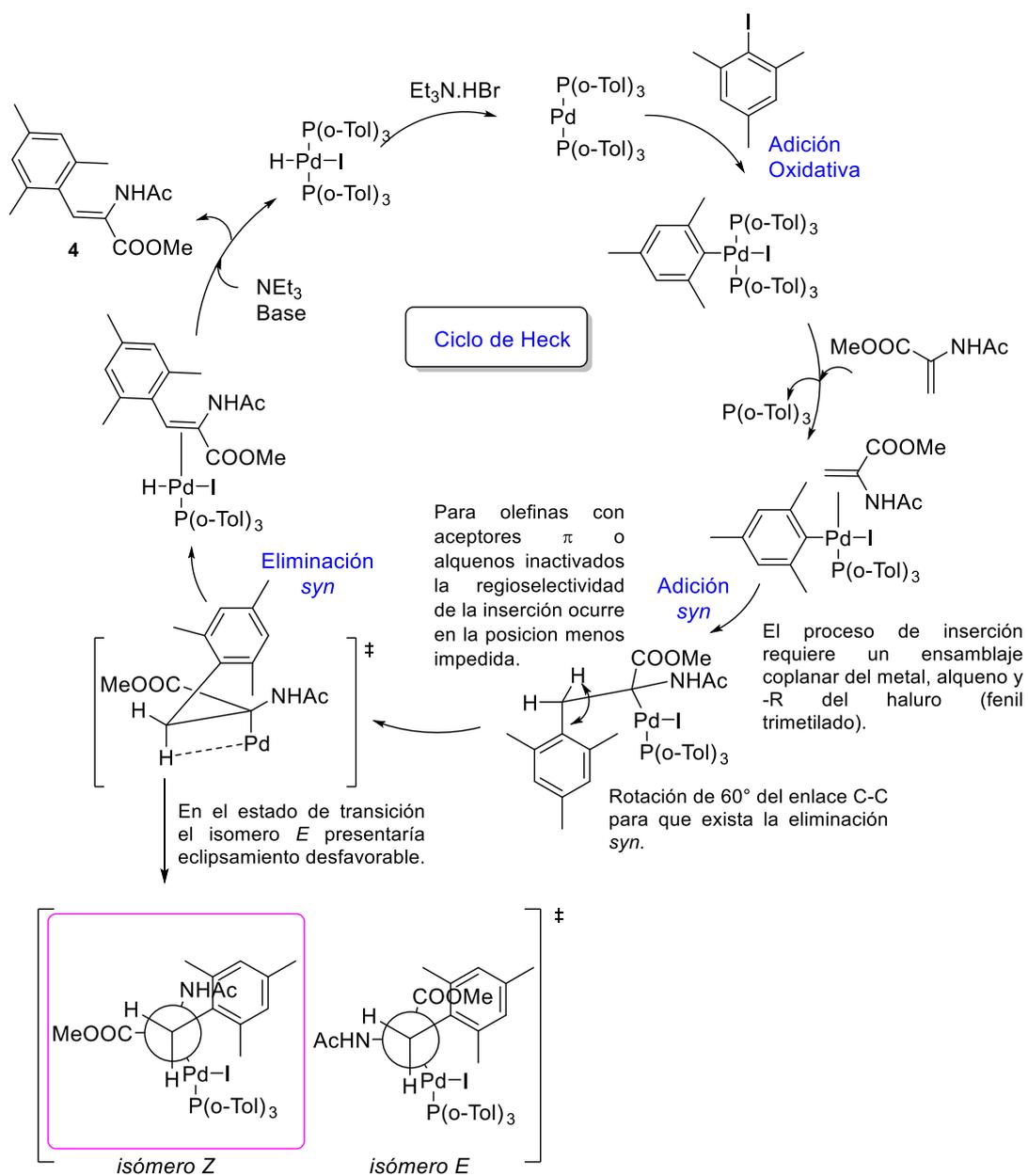
En algunos casos, dependiendo del sustrato, se obtienen enantiómeros opuestos por hidrogenación de enamidas (*Z*) o (*E*) al utilizar el mismo catalizador.⁷⁹ Muchas de ellas se obtienen como mezcla de isómeros en su síntesis y por lo tanto se requiere una etapa de separación antes de la hidrogenación. A raíz de esto, es importante lograr la síntesis de un solo isómero. En este caso, luego de la reacción de Heck más del 95% de **4** está constituido por el isómero *Z*. La adición de hexano a la mezcla de reacción concentrada provoca la precipitación del isómero *Z* deseado puro.⁷⁸ Anteriormente, se habían reportado evidencias donde se formaba el isómero *Z* en la síntesis de derivados de dehidroaminoácidos por reacción de Heck bajo estas condiciones⁸⁰ o bajo condiciones de transferencia de fase.⁸¹ La explicación de estos resultados se basa en el mecanismo comúnmente aceptado para la reacción de Heck.⁸² Se esquematiza el mecanismo probable en el **Esquema 3.5**.

⁷⁹ (a) Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125-10138; (b) Mishayita, A.; Takaya, *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1245-1253.

⁸⁰ (a) Dygos, J. H.; Yonan, E. E.; Scaros, M. G.; Goodmonson, O. J.; Getman, D. P.; Periana, R. A.; Beck, G. R. *Synthesis*, **1992**, 741-743; (b) Cutolo, M.; Fiandanese, V.; Naso, F.; Sciacovelli, O. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4603-4606; (c) Harrington, P. J.; Hegedus, L. S.; McDaniel, K. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4335-4338.

⁸¹ Willans, E. C.; Mulders, J. M. C. A.; de Vries, J. G.; de Vries, A. M. H. *J. of Organomet. Chem.* **2003**, *687*, 494-497.

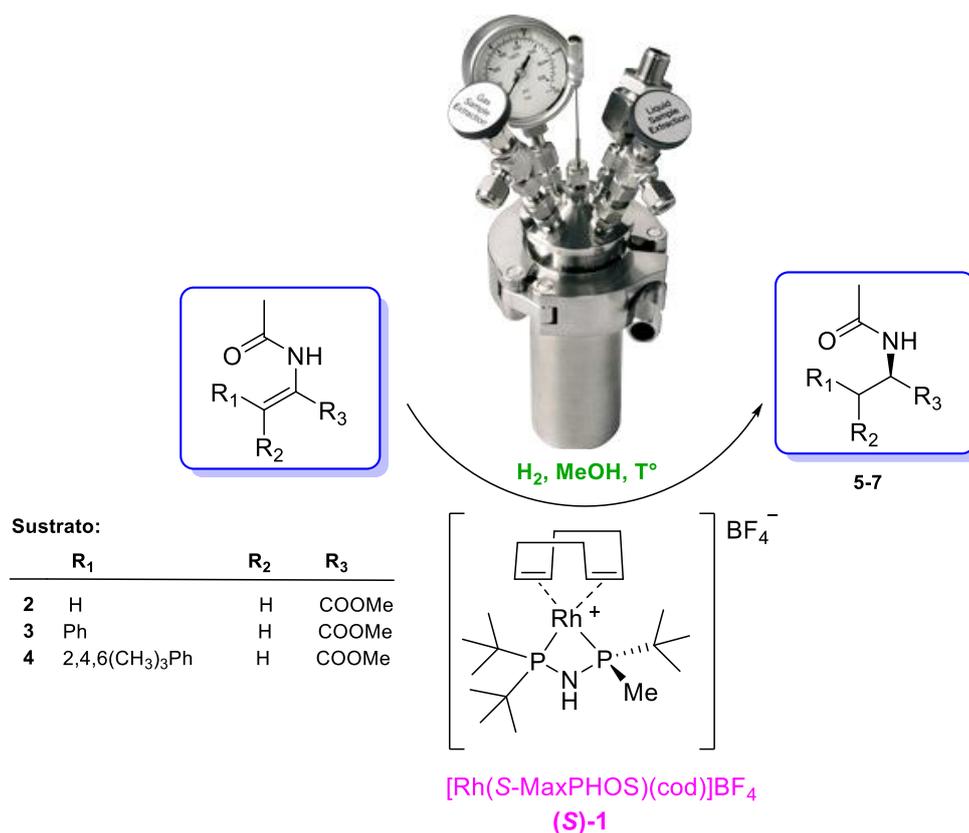
⁸² Carlstrom, A. S.; Frejd, T. *Synthesis*, **1989**, 414-418.



Esquema 3.5

3.1.2. Reacciones de hidrogenación

El catalizador utilizado en las reacciones de hidrogenación que se llevaron a cabo fue el $[\text{Rh}(\text{S-MaxPHOS})(\text{cod})\text{BF}_4]$ (**S-1**) (Esquema 3.6). Además, se utilizó el correspondiente enantiómero (**R-1**) y se evaluó la reproducibilidad de cada reacción repitiéndola tres veces siempre bajo las mismas condiciones.



Esquema 3.6

Debido a que no se disponía hasta el momento de medidas cinéticas sobre la velocidad con que transcurrían las reacciones de hidrogenación, se planteó entonces la necesidad de realizar dicho estudio utilizando el catalizador (**S-1**) para los sustratos **2** y **3** (Figura 3.4). Asimismo, se realizó una comparación sobre el grado de conversión y enantioselectividad entre (**S-1**) y el catalizador **Rh-TCFP**. La aplicación de Rh-TCFP fue reportado por Hoge en el 2004 para ambos sustratos.⁸³

Los sustratos **2** y **3** fueron elegidos debido a su bajo costo y a su disponibilidad comercial o su fácil síntesis. Además, ambos compuestos se hidrogenan a bajas presiones y en tiempos de reacción cortos.

⁸³ Hoge, G.; Wu, H.-P.; Kissel, W. S.; Pflum, D. A.; Greene, D. J.; Bao, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5966-5967.

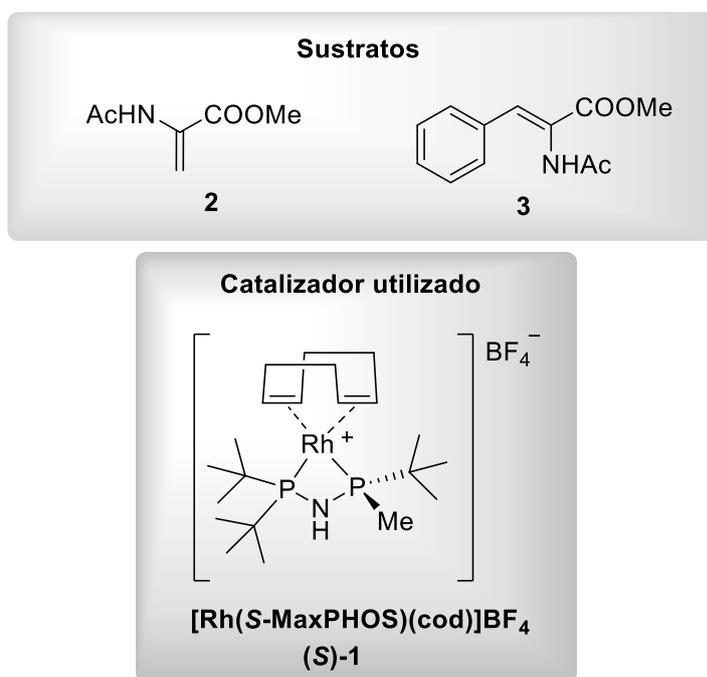
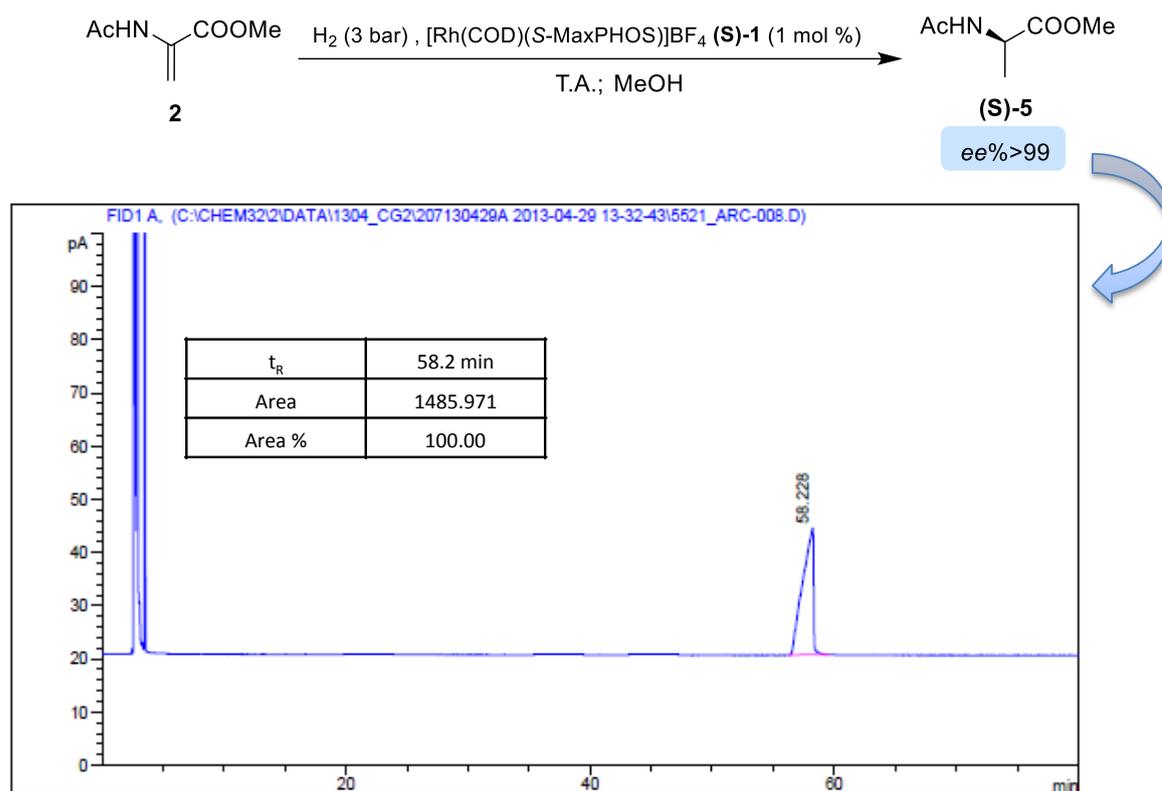


Figura 3.4

Los productos fueron analizados mediante cromatógrafo gaseoso o cromatografía líquida de alta presión, ambos equipados con una columna quiral, las condiciones fueron establecidas a partir de la mezcla racémica. En la sección experimental se detallan las condiciones utilizadas para cada producto.

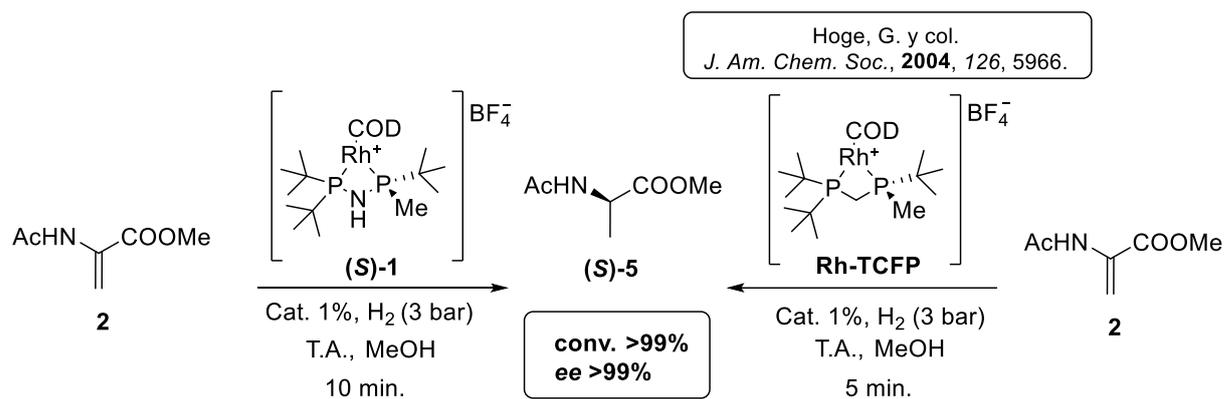
3.1.2.1. Hidrogenación de 2-acetamidoacrilato de metilo (MAA, 2):

Para evaluar este sustrato frente al catalizador **(S)-1**, se aplicaron condiciones de reacción previamente utilizadas.⁸⁴ Se obtuvo así (S)-2-acetamidopropanoato de metilo (**5**), con una conversión >99% y >99% de ee, determinado a través de un cromatógrafo gaseoso equipado con una columna quiral (**Esquema 3.7**). Debido a que estas condiciones de reacción fueron altamente favorables, no se hicieron variaciones de las mismas en este caso.



Esquema 3.7. Síntesis de (S)-2-acetamido propanoato de metilo **5** y ee % obtenido con CG-quiral

Se realizó una comparación con el catalizador **Rh-TCFP** y se observó que los resultados obtenidos son comparables a los alcanzados con el catalizador **(S)-1** (**Esquema 3.8**).



Esquema 3.8

Para seguir el curso de la reacción, la olefina y el catalizador **(S)-1** se colocan en un recipiente a presión adaptado a un manómetro y llave de tres vías. Luego se carga a

la presión seleccionada con gas de hidrógeno después de purgar con tres ciclos de vacío-hidrógeno. Para medir la velocidad de reacción se controla el consumo de hidrógeno mediante una interfaz conectada a un ordenador. Se establece como tiempo cero la carga de hidrógeno a la presión determinada luego de la purga del sistema y se detiene la reacción cuando se observa que dicho consumo ha cesado (**Figura 3.5**).

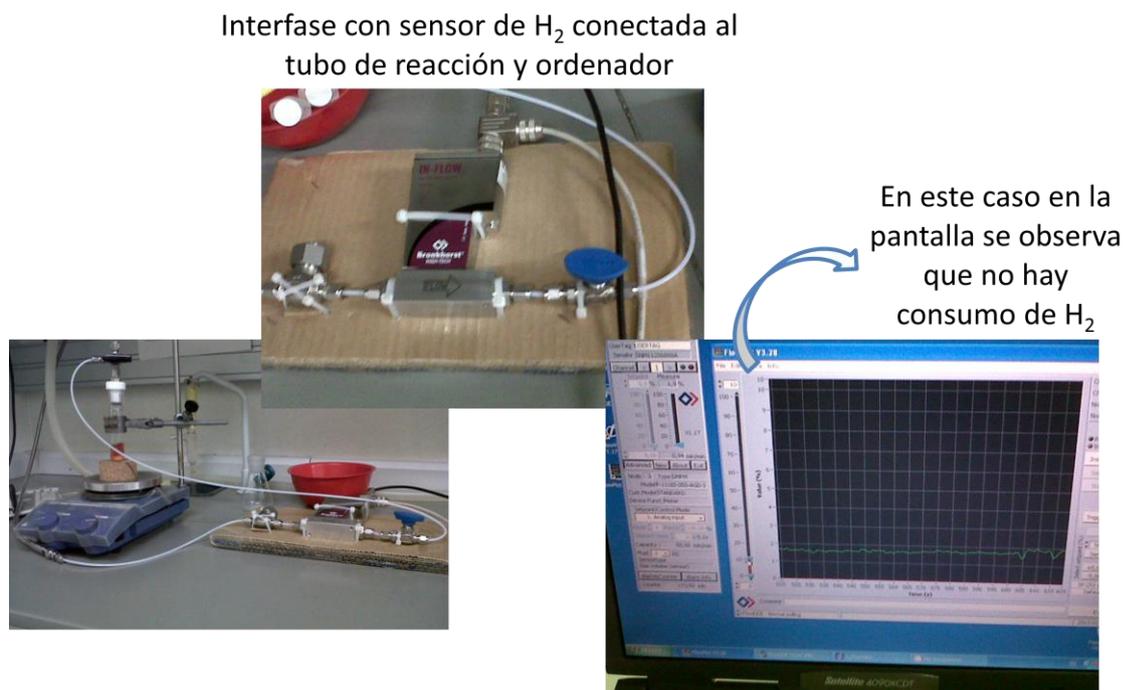


Figura 3.5

Como se observa en el gráfico de la **Figura 3.6**, la activación del complejo (con la hidrogenación de COD) y el inicio de la hidrogenación ocurren de manera tan rápida que la curva no alcanza a disminuir. Esto significa que el tiempo de activación para el catalizador es muy corto, empezando la reacción prácticamente al mismo tiempo que se añade hidrógeno. El tiempo total es de 10 min y se asume que la hidrogenación ya ocurre durante el purgado del vial.

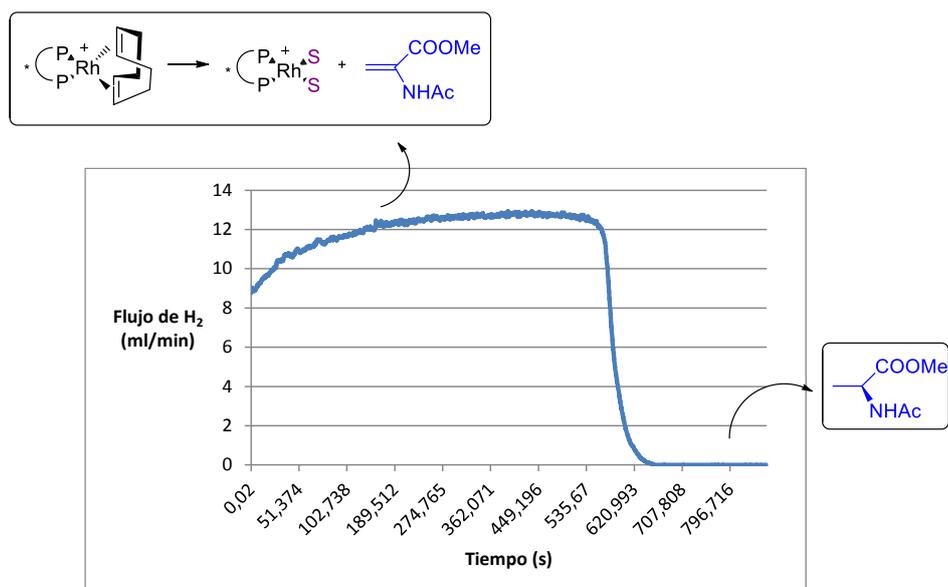


Figura 3.6. Flujo de H₂ (ml/min) vs tiempo (seg.) en la hidrogenación de **3**.

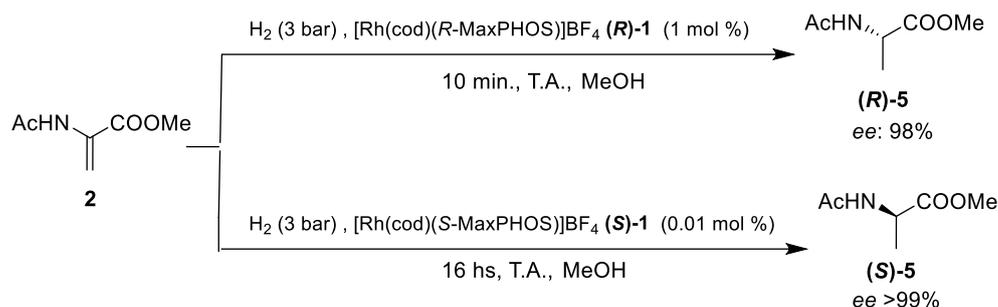
Con el valor del tiempo en que finaliza la hidrogenación podemos hacer un cálculo estimado del TOF para el catalizador activo Rh-MaxPHOS para el sustrato MAA (**3**).

$$\text{TOF} = \frac{\text{TON}}{\text{tiempo de reacción}} = \frac{\text{moles de reactivo convertidos}}{\text{moles de catalizador} \times \text{tiempo de reacción}} = \frac{1}{0.01 \times 600 \text{ seg}} = 0.16 \text{ s}^{-1}$$

Este valor indica que 1 molécula de catalizador de Rh-MaxPHOS cataliza la hidrogenación de 0.16 moléculas de sustrato cada segundo, 9.6 moléculas por minuto o 576 por hora. Como la actividad del catalizador, dado por el TOF promedio, afecta la capacidad de producción, es importante estimarla. Para hidrogenaciones el TOF debe ser $>500 \text{ h}^{-1}$ para pequeñas escalas y de $>1000 \text{ h}^{-1}$ para grandes escalas.⁸⁴ Por lo tanto, el catalizador (**S**)-**1** es muy eficiente en la hidrogenación de **2** bajo estas condiciones.

Posteriormente, se llevaron a cabo ensayos con bajas cargas de catalizador y con el catalizador de configuración opuesta (**R**). Se utilizaron para estos experimentos relaciones de 1 mol % del catalizador (**R**)-**1** y 0.01 mol % del (**S**)-**1**, obteniéndose en ambos casos el producto **5** con $>99\%$ de conversión y excelentes excesos enantioméricos (**Esquema 3.9**).

⁸⁴ Hagen, J. "Industrial Catalysis", 2006, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany.



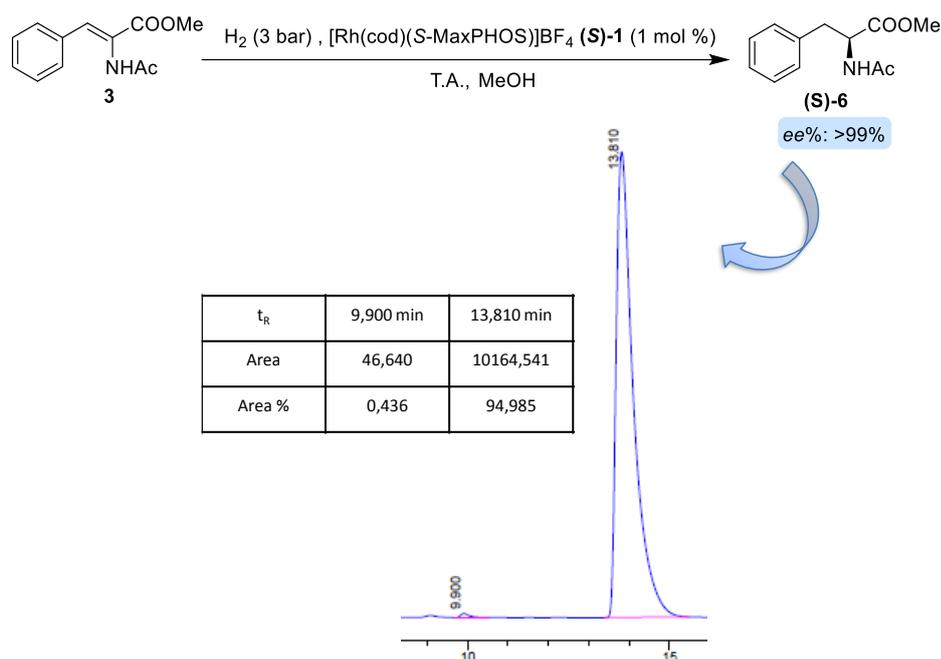
Esquema 3.9

Es importante destacar en este punto que los excelentes resultados logrados al utilizar bajas cantidades de catalizador, tienen gran importancia a nivel industrial. Por ejemplo, si se requiere 1 % de catalizador para una transformación, en escala de multi-kilo, la cantidad de metal que se requiere para generar el catalizador quiral puede resultar lo suficientemente costoso como para considerar el método poco viable y probablemente no se lo tenga en cuenta para su empleo a nivel industrial o farmacéutico. Además, la alta concentración requerida lo hace poco amigable e inseguro para el medio ambiente. Generalmente, los catalizadores de hidrogenación asimétrica más poderosos son eficientes en relaciones sustrato:catalizador (S:C) de 10.000:1 o aún de 100.000:1, por lo cual el catalizador debe ser lo suficientemente potente como para actuar de manera enantioselectiva a gran escala y en mínimas cantidades. En el presente trabajo, se consiguió llevar a cabo la reacción con una relación sustrato catalizador de 10.000:1, lo cual convierte a este catalizador en una promesa para su uso a nivel industrial.

Al comparar los resultados encontrados al emplear **(S-1)** con los hallados con el catalizador $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{S-TCFP})]\text{BF}_4$, Rh-TCFP (**Esquema 3.8**), vemos que tanto los porcentajes de conversión como de exceso enantiomérico con cargas de catalizador del 1% (S/C=100) confirman una reactividad similar de ambos catalizadores en la reducción del sustrato **2**.

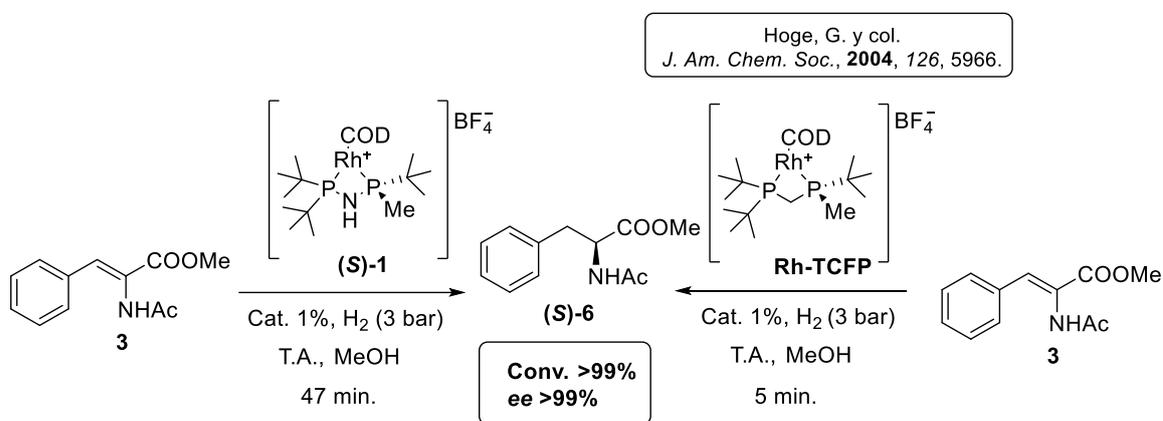
3.1.2.2. Hidrogenación de (*Z*)-2-acetamido-3-fenilpropanoato de metilo (**Z-MAC**) (**3**)

La reducción de (*Z*)-2-acetamido-3-fenilpropanoato de metilo (**3**) se realizó utilizando $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{S-MaxPHOS})]\text{BF}_4$, **(S-1)**, bajo las mismas condiciones que en el caso anterior. Se obtuvo un porcentaje de conversión >99% y valores excelentes de ee (>99%). Este último se determinó a partir de la utilización HPLC con columna quiral (**Esquema 3.10**).



Esquema 3.10. Síntesis de (S)-Metil 2-acetamido-3-fenilpropanoato **6** y ee % obtenido usando el catalizador **(S)-1**.

Al comparar los resultados con el catalizador **Rh-TCFP** vemos que son los mismos (**Esquema 3.11**).



Esquema 3.11

Se realizó un diagrama de flujo de los niveles de hidrógeno utilizando el mismo equipo que en el caso anterior (**Figura 3.7**). En el mismo se observa una reacción muy rápida por el simple hecho de que el ligando 1,5-ciclooctadieno (COD) es rápidamente hidrogenado y liberado del complejo para proporcionar el catalizador activado de manera que éste comience con la hidrogenación del sustrato. A medida que ocurre, se activa más catalizador, más COD es hidrogenado y liberado del catalizador y por lo

tanto la captación de hidrógeno aumenta. Una vez que todo el sustrato está completamente hidrogenado a la presión seleccionada de 3 bar, se detiene abruptamente la captación de hidrógeno, lo que ocurre luego de 47 min. Se observó que una vez activado e hidrogenado, el catalizador tarda 45 min para consumir todo el sustrato. Además, se vio un ascenso constante de la curva hasta que todo el sustrato es consumido. Luego, la misma cae abruptamente en un tiempo total de 47 min con una relación S/C=100.

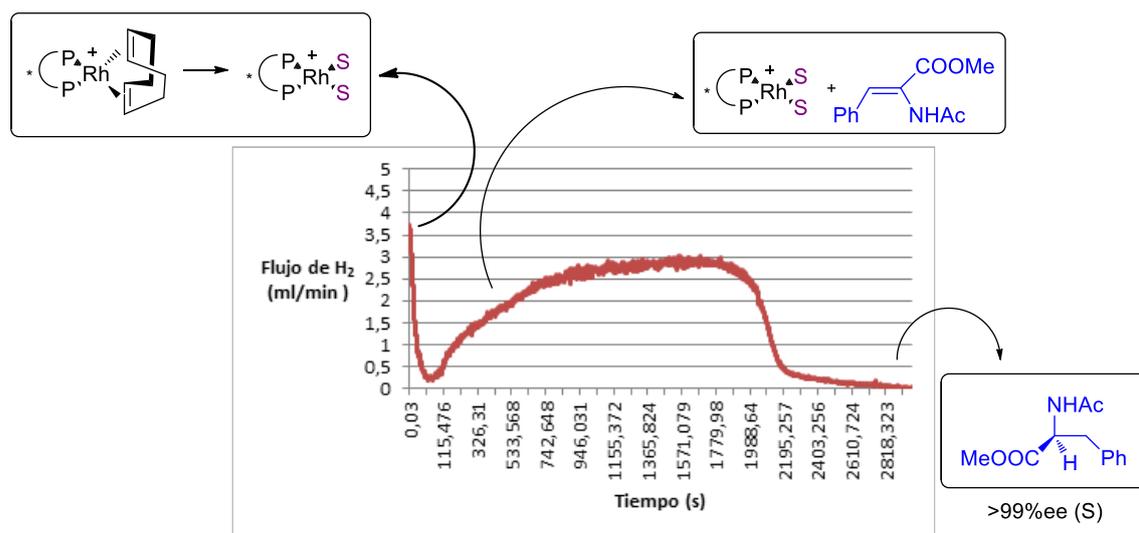


Figura 3.7. Flujo de H₂ (ml/min) vs tiempo (seg.)

Nuevamente podemos calcular el TOF utilizando el tiempo en que finaliza la hidrogenación para el Z-MAC (**3**) con Rh-MaxPHOS.

$$\text{TOF} = \frac{\text{TON}}{\text{tiempo de reacción}} = \frac{\text{moles de reactivo convertidos}}{\text{moles de catalizador} \times \text{tiempo de reacción}} = \frac{1}{0.01 \times 2700 \text{ seg}} = 0.035 \text{ s}^{-1}$$

Como puede observarse, este valor es menor respecto al sustrato anterior, por lo tanto el catalizador (**S**)-**1** es más eficiente, en estas condiciones, para el sustrato **2**.

Posteriormente se observó que para la misma reacción, al utilizar una relación S/C =10.000:1, se alcanzó una conversión y selectividad completa en 43 hs, probablemente debido a la baja cantidad de catalizador.

Podemos concluir que para ambos sustratos, los resultados para uno u otro catalizador ((**S**)-**1** y Rh-TCFP) son comparables. La ventaja de utilizar el catalizador (**S**)-**1** es su estabilidad. El estudio comparativo de los complejos (**S**)-**1** y su análogo Rh-(**S**)-TCFP en estado sólido y en solución fue llevado a cabo durante la tesis doctoral del Lic.

Edgar Cristobal-Lencina,⁸⁵ quien comparó la estabilidad de ambos catalizadores. Para esto, en sendos experimentos en paralelo, se disolvieron dos muestras del complejo **(S)-1** y **Rh-(S)-TCFP** en CDCl_3 no-desoxigenado. Pasada una semana, no se detectaron señales de descomposición por ^{31}P -RMN para el complejo **(S)-1**, mientras que, para el sustrato **Rh-(S)-TCFP**, se observó una descomposición aproximada entre un 5-10%, de acuerdo a las señales observadas en el espectro de ^{31}P -RMN (**Figura 3.8**).

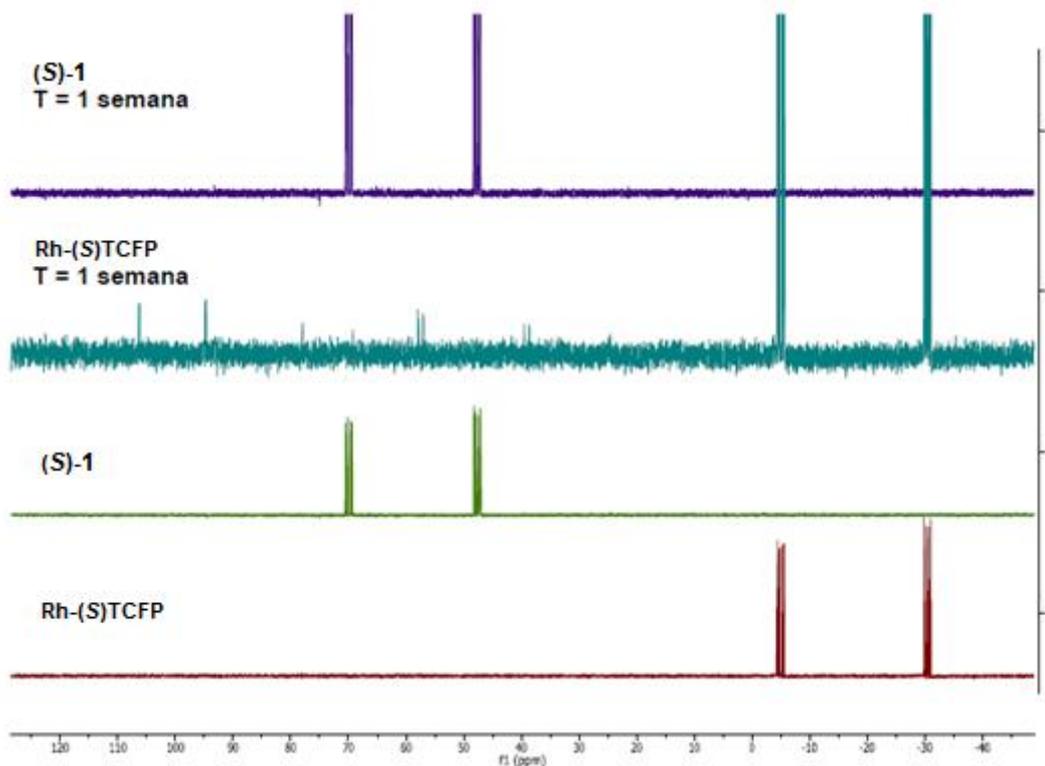


Figura 3.8. Espectros de ^{31}P -RMN los complejos **(S)-1** y **Rh-(S)TCFP** en solución a tiempo inicial y luego de una semana.

Una vez obtenidos estos resultados, se realizó a continuación el estudio del alcance del catalizador Rh-MaxPHOS, **(S)-1** frente a otros sustratos.

3.1.2.3. Hidrogenación de **(Z)-2-acetamido-3-metilacrilato de metilo (4)**

Se realizó un estudio sistemático de las condiciones de reacción para la hidrogenación de la acrilamida **(Z)-2-acetamido-3-metilacrilato de metilo (4)**, debido a que este sustrato no había sido estudiado previamente por el grupo del Dr. Riera. Basados en reportes previos,⁷⁸ se hicieron variaciones en la presión de hidrógeno, cantidad de solvente (metanol), temperatura y tiempos de reacción, utilizando un 1% de

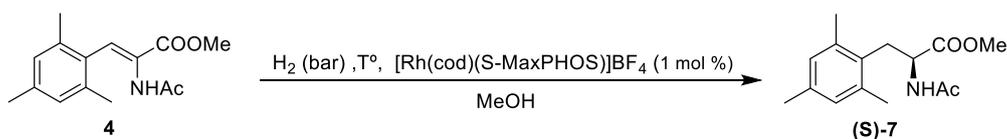
⁸⁵ Tesis doctor en Química, Lic. Edgar Cristobal Lencina, 2014, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

(S)-1 como catalizador (**Esquema 3.12**). De acuerdo a los resultados que se muestran en la **Tabla 3.1** (entrada 4), a 5 bar de hidrógeno y 75 °C se obtiene (S)-2-acetamido-3-mesitil-propanoato de metilo (**7**) con un 99% de conversión luego de 72 hs de reacción y 98% ee determinado por HPLC quiral. Como se observa en la tabla, las variaciones en la temperatura y presión de hidrógeno juegan un papel importante. Vemos que al comparar las entradas 1 y 3 no se observan cambios al aumentar la presión de hidrógeno a 30 bar, con lo cual se continúa utilizando 5 bar, modificando otros parámetros como la temperatura. Al aumentar la temperatura de 60 a 75°C (entradas 1 y 2), el grado de conversión y ee aumentan. Como la reacción se llevó a cabo en un sistema cerrado presurizado, el tiempo de reacción se escogió arbitrariamente por lo que se decidió prolongar el tiempo de reacción de 48 a 72 hs. Según la entrada 4, utilizando 5 bar de hidrógeno y temperatura moderada, a las 72 hs se logran los mejores resultados.

Tabla 3.1. Hidrogenación de (Z)-2-acetamido-3-mesitilacrilato de metilo (**4**) bajo distintas condiciones.

Entrada	H ₂ (bar)	T°	Tiempo (hs)	Conv. (%) ^a	ee %
1	5	60	24	72	67
2	5	75	48	86	83
3	30	60	24	64	64
4	5	75	72	99	98

^a Determinado por ¹H-RMN



Esquema 3.12. Síntesis de (S)-2-acetamido-3-mesitil-propanoato de metilo (**7**)

Como se puede ver en la **Figura 3.9**, el grado de conversión obtenido en cada una de las condiciones de reacción planteadas se pudo determinar a través de estudios de ¹H-RMN.

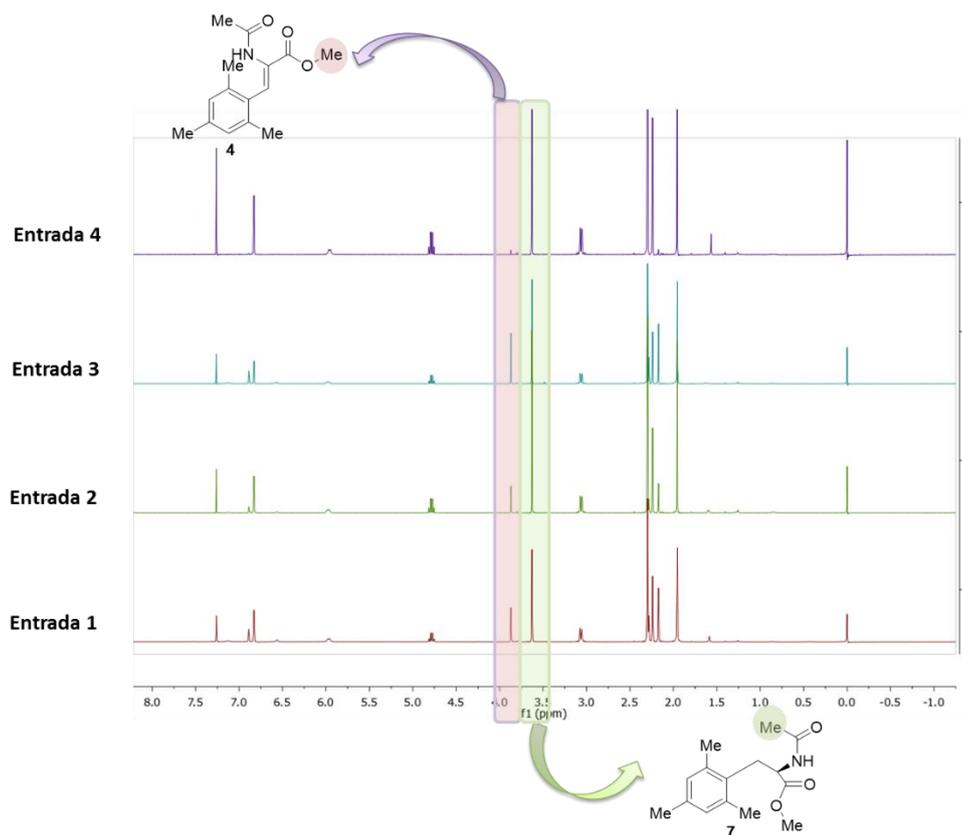


Figura 3.9. Determinación del avance de reacción por ^1H -RMN de las entradas 1-4 de **Tabla 3.1**.

Es importante tener en cuenta que aunque se obtenga una pequeña proporción de sustrato remanente, en la entrada 4, la misma no dificulta la determinación de los % ee ya que además éste también absorbe en la zona del ultravioleta a 254 nm pero no interfiere con los picos cromatográficos correspondientes a los productos obtenidos (**Figura 3.10, (b)**).

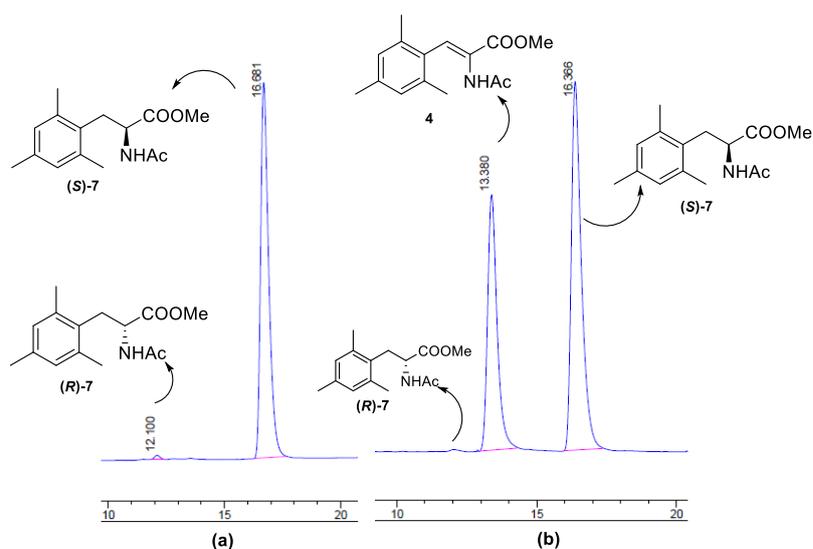


Figura 3.10. (a) Análisis por HPLC-quiral de entrada 4, **Tabla 3.1** (98% de ee); (b) Análisis por HPLC-quiral de entrada 3, **Tabla 3.1** donde se observa el sustrato (4) sin reaccionar.

La utilización de Rh-MaxPHOS dio como resultado una excelente conversión y enantioselectividad en la reducción de distintas enamidas. En todos los casos se utilizó una baja carga del catalizador (1%). Además, para el caso del sustrato **2** (MAA) la misma fue de 0.01%, de acuerdo a las previsiones hechas por la curva de hidrogenación, donde se observó que ocurre de forma muy rápida y eficaz. Éste es un resultado muy importante ya que, como se mencionara previamente, una de las limitaciones en el uso de la hidrogenación asimétrica a gran escala es el costo del ligando y del metal.

Si bien las condiciones seleccionadas para cada caso en primera instancia (presión de H₂, temperatura y solvente) se basaron en estudios anteriores del grupo del Dr. Riera o reportes previos, en este trabajo se ajustaron en virtud de la dependencia que presentan de acuerdo al tipo de sustrato utilizado en cada caso. Además, la selección de MeOH como solvente arrojó excelentes resultados. Ésto podría deberse a que la presencia de un solvente polar prótico es muy importante por la formación del enlace puente de hidrógeno que ocurre durante la reacción. Si a esto se le suma la disponibilidad y facilidad de eliminación del medio de reacción, se convierte en un solvente muy adecuado.

Otro punto a destacar son las condiciones suaves de presión de H₂ y temperatura empleadas. Todas las reacciones ocurren a 3 (**sustrato 2, 3**), 5 (**sustrato 4**) y a temperatura ambiente y sólo en un caso a 75°C (**sustrato 4**). Esto es muy importante de destacar ya que en reportes anteriores se había demostrado que el uso de altas presiones de hidrógeno afecta de forma desfavorable la enantioselectividad.⁸⁶

Mientras los isómeros *E* se pueden hidrogenar con alta enantioselectividad usando una variedad de catalizadores conocidos, sólo unos pocos pueden hidrogenar isómeros *Z* con alta enantioselectividad.⁷⁶ Por esta razón, la reducción de los sustratos **3** y **4** con Rh-MaxPHOS y las condiciones usadas son un aporte significativo a las reacciones de hidrogenación asimétrica que se han publicado recientemente.⁷⁰ Esto pondría de manifiesto que este catalizador es potencialmente eficaz en la hidrogenación asimétrica de sustratos proquirales. Además, los tiempos de reacción son cortos lo que, junto con la estabilidad y alta selectividad del catalizador, contribuyen a su potencial utilización a gran escala (**Esquema 3.13**).

⁸⁶ Heller, D.; Holz, J.; Drexler, H. J.; Lang, J.; Drauz, K.; Krimmer, H. P.; Börner, A. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66 (20), 6816-6817.

**POR QUÉ LA HIDROGENACIÓN ASIMÉTRICA
NO ES USADA A GRAN ESCALA????**

1- Tiempos cortos de reacción

2- Tecnología competidoras

3- Costo

- Metal (Rh)
- Ligando
- Actividad del catalizador
- Estabilidad del catalizador
- Selectividad
- Recuperación o reciclado

4- Disponibilidad del Catalizador

5- Patentes o licencias de alto costo

6- Fiabilidad

Esquema 3.13

Respecto a los valores de TOF calculados para los sustratos **2** y **3**, los cuales son una medida intrínseca de la eficiencia del catalizador y su actividad catalítica,⁸⁷ es sólo aplicable para la hidrogenación de estos sustratos con el catalizador de Rh-MaxPHOS mientras se siga el mismo procedimiento y se utilice el mismo equipo (con igual circulación del gas) con un rango similar de presión y temperatura.

3.1.3. Estudio de la estereoselectividad obtenida en las hidrogenaciones de las acetamidas (2-4)

Ya se ha mencionado previamente que el mecanismo del dihidruro es el que tiene lugar en la hidrogenación asimétrica del dehidro-aminoácido Z-MAC (**3**) con la difosfina P-estereogénica Trichickenfootphos (TCFP).⁸⁸ El mismo fue demostrado por estudios computacionales y por ¹H, ¹³C, ³¹P-RMN a baja temperatura. En el **Esquema 3.14** se la representa para el sustrato Z-MAC y Rh-MaxPHOS utilizados en esta tesis.

En primer lugar, cuando se aplica hidrógeno al precatalizador a temperatura ambiente, el ligando ciclooctadieno es hidrogenado y liberado para dar el complejo solvatado (**I**). Siguiendo el trabajo publicado por Gridnev y colaboradores, al reemplazar el gas H₂ por argón, a -100°C y al reaccionar con **3**, en primer lugar se formarían dos

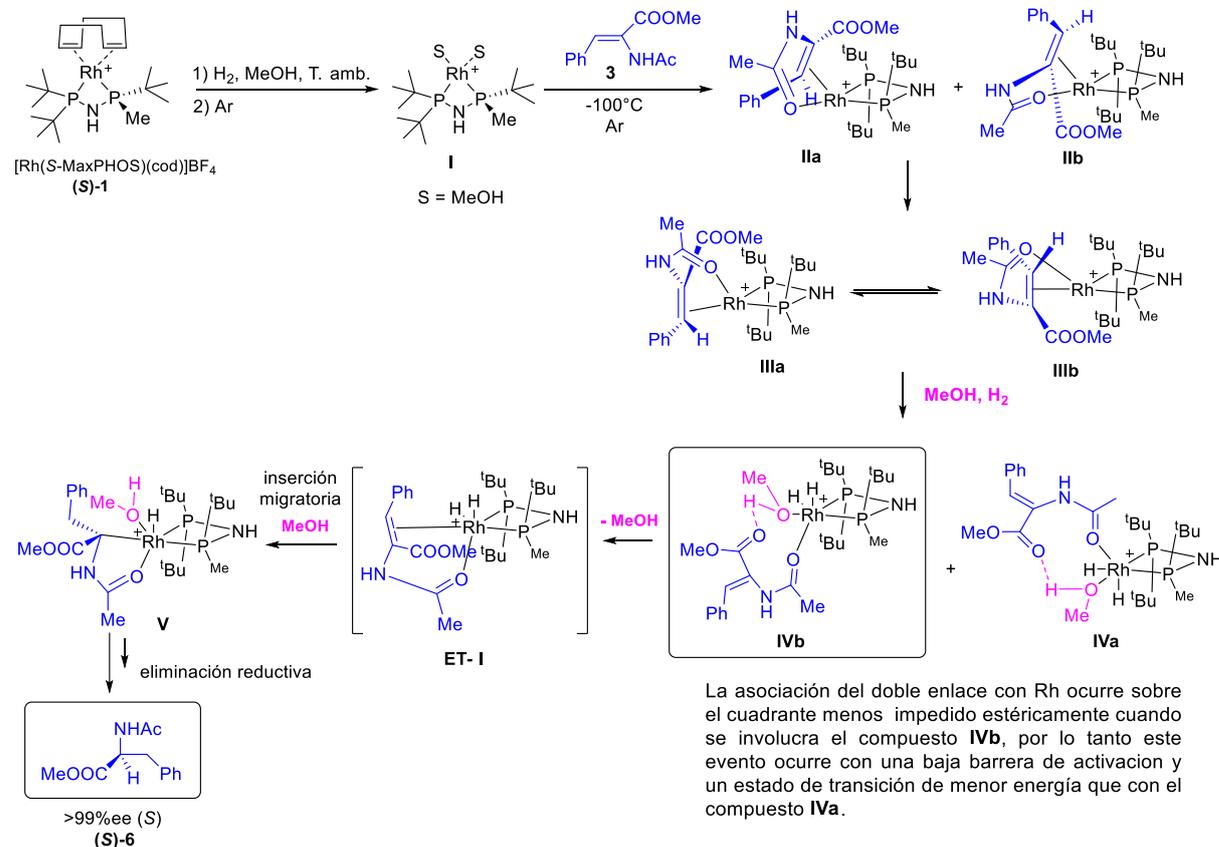
⁸⁷ A mayores valores de TOF, mayor eficiencia. Permite comparar la eficiencia entre catalizadores.

⁸⁸ Gridnev, I. D.; Imamoto, T.; Hoge, G.; Kouchi, M.; Takahashi, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 2560-2572.

isómeros de coordinación (**Ila** y **Ilb**) del quelato sustrato-catalizador donde el doble enlace coordinaría con Rh del lado no quiral del átomo de fósforo. Posteriormente, a esa temperatura, tendría lugar un lento reordenamiento ubicándose el doble enlace hacia el cuadrante menos impedido (P-estereogénico) dando lugar a dos productos: **IIla** y **IIlb**. De este modo, la mitad no quiral del catalizador no contribuye en el proceso catalítico ya que la aproximación de la olefina está del todo bloqueada por ese lado. De esta manera, se formarían cuatro quelatos ligando-sustrato plano cuadrados (**IIa-b** y **IIla-b**), de los cuales **IIla** y **IIlb** se encuentran en equilibrio y serían los dos compuestos termodinámicamente más estables. A baja temperatura, se desplazaría el equilibrio entre estos y mientras que **IIla** es más estable, **IIlb** daría lugar a las especies parcialmente disociadas (**IVa** y **IVb**). Esto ocurriría luego de que el MeOH ha desplazado a la olefina aproximándose desde la parte inferior a través del cuadrante menos impedido y ocupando el sitio de coordinación vacante con formación de especies octaédricas no queladas (**IVa** y **b**) donde ocurriría la hidrogenación. Es importante mencionar, que se observó que estos dos compuestos plano-cuadrados (**IIla** y **IIlb**) conducían siempre al mismo enantiómero con elevada selectividad (supuestamente el complejo ligando-sustrato coordinado por la cara *re* debería dar el enantiómero *S*, mientras que el complejo ligando-sustrato coordinado por la cara *si* debería dar el *R*). Este hecho juntamente con las elevadas barreras de activación en la etapa de adición oxidante a complejos plano-cuadrados indicaba que el origen de la enantioselectividad ocurría en una etapa posterior de la reacción. Estudios computacionales indicaron que la coordinación de hidrógeno no tiene lugar sobre especies plano-cuadradas ligando-sustrato, sino sobre especies parcialmente disociadas creando especies octaédricas no queladas donde el sustrato queda unido al metal únicamente por el grupo carboxiamida (**IVa** y **IVb**, especies parcialmente disociadas donde ocurriría la hidrogenación). Los cálculos realizados por DFT del sistema catalítico real con una molécula de metanol, muestran que la selectividad ocurre durante la formación del complejo octaédrico **IVb**, que precede a la inserción migratoria irreversible de la olefina. Es importante tener en cuenta que **IVb** involucra estados de transición de menor energía que **IVa** porque el enlace puente de hidrógeno que se establece entre el carbonilo del grupo éster del sustrato y el solvente ubican al doble enlace cerca del cuadrante menos impedido estéricamente, cosa que no sucede en **IVa** donde la presencia de los grupos *t*-butilo aumenta la interacción espacial de los grupos. En un paso posterior del ciclo catalítico el doble enlace sería re-coordinado asegurando la hidrogenación catalítica enantioselectiva.

En el mismo trabajo citado se vio que a partir del complejo de Rh-(*R*)-TCFP se obtiene el compuesto reducido de configuración (*R*) con alta pureza óptica. Al tener el

ligando MaxPHOS una estructura similar y con tres cuadrantes obstaculizados, los estudios aquí planteados muestran resultados similares, lo cual permitiría justificar los altos excesos enantioméricos obtenidos. Así entonces, a partir del complejo Rh-(S)-MaxPHOS, se obtiene el producto **(S)-6** con ee >99%.



Esquema 3.14

Un mecanismo similar aplicado a los sustratos **(2 y 4)** podría explicar los resultados obtenidos en las hidrogenaciones correspondientes. En el caso de 2-acetamidoacrilato de metilo **(2)**, (*Z*)-2-acetamido-3-fenilpropanoato de metilo **(3)** y de (*Z*)-2-acetamido-3-mesitilacrilato de metilo **(4)**, es evidente que la presencia del grupo carbonilo de la amida es la que dirige la orientación de la molécula del sustrato al coordinarse con el rodio para dar lugar a las estructuras del tipo **IIIa** y **IIIb** termodinámicamente más estables. Por otro lado, la presencia del grupo éster en estos sustratos es la que favorece la formación del enlace puente hidrógeno con el metanol, lo que da lugar a que una de las estructuras (**IVb**), sea muy estable por menor impedimento estérico. El origen de la enantioselectividad podría estar dado por la re-coordinación del doble enlace y la inserción migratoria que tiene lugar desde el dihidruro semicoordinado **IVb**, cuya estructura general se observa en la **Figura 3.11**, originando el producto de configuración (S).

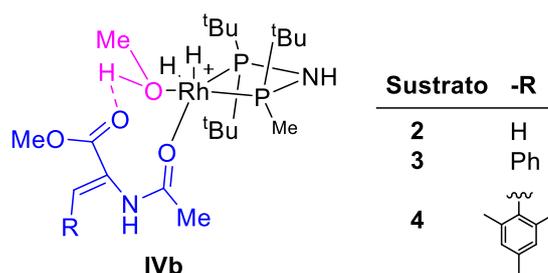


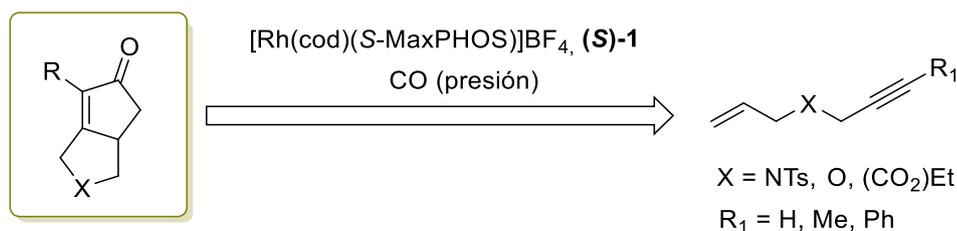
Figura 3.11

El estado de transición **I (ET-I)** posee una energía lo suficientemente baja (7-12 kcal/mol) como para que, efectivamente, sea el predominante sobre los otros posibles. La transformación de **IVb** en **V-MeOH**, vía **ET-I**, implicaría un cambio con respecto al lóbulo del átomo de oxígeno del MeOH que forma el enlace de coordinación con el rodio, el cual simultáneamente “empujaría” a la molécula de solvente fuera de la esfera de coordinación del metal (**Esquema 3.14**).

De todos los sustratos propuestos para este ítem, sólo se ha publicado hasta el momento el mecanismo para el sustrato **3**.⁹⁰ El resto, sigue siendo objeto de estudios aún en la actualidad en el grupo del Dr. Riera.

3.2. Reacciones de Pauson-Khand

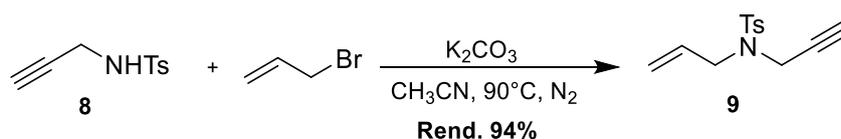
Luego de haber estudiado la reactividad del complejo Rh-MaxPHOS en la reacción de hidrogenación asimétrica de distintas enamidas, se consideró interesante extender su aplicación a otras reacciones catalíticas asimétricas. Actualmente, no existen precedentes en la literatura sobre la aplicación de un ligando con simetría C_1 y quiralidad en el átomo de fósforo (y tres cuadrantes altamente impedidos) en la reacción de Pauson-Khand catalizada por rodio. Por este motivo, se decidió llevar a cabo un estudio con diferentes 1,6-eninos y de este modo analizar tanto su reactividad como su estereoselectividad (**Esquema 3.15**)



Esquema 3.15. Análisis retrosintético de la reacción intramolecular de Pauson-Khand catalizada por el complejo $[\text{Rh}(\text{MaxPHOS})(\text{cod})]\text{BF}_4$.

3.2.1 Síntesis de los sustratos seleccionados

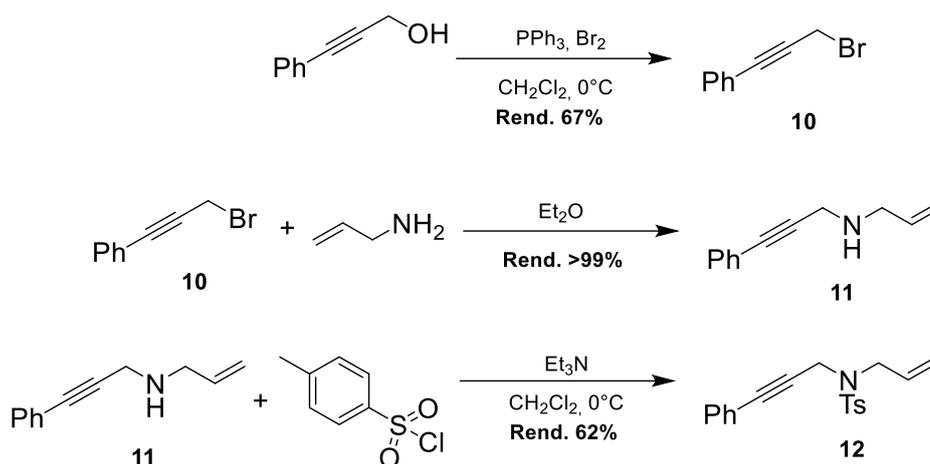
La preparación de los distintos 1,6-eninos se realizó mediante metodologías publicadas en la literatura.⁸⁹ La reacción para obtener *N-p*-toluensulfonil-(2-propinil)-2-propenilamina (**9**) se llevó a cabo desde bromuro de alilo y *N*-tosilpropargilamina (**8**) utilizando K_2CO_3 como base y en acetonitrilo, a reflujo durante 16 hs. Luego de la purificación se obtuvo el compuesto **15** con un 94% de rendimiento (**Esquema 3.16**).



Esquema 3.16. Síntesis de *N*-paratoluensulfonil-(2-propinil)-2-propenilamina (**9**).

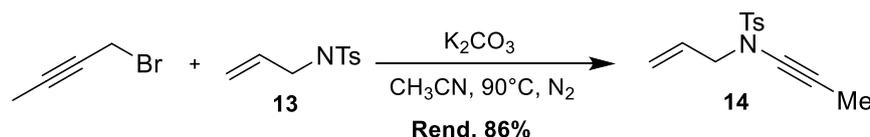
Para la síntesis de *N-p*-toluensulfonil-(3-fenil-2-propinil)-2-propenilamina (**12**), se usó 3-fenil-2-propin-1-ol comercial como sustrato de partida, el que se hizo reaccionar con una disolución de trifenilfosfina y bromo en diclorometano a 0°C durante 30 min. Luego de la purificación se obtuvo el 1-fenil-3-bromopropino (**10**) como un óleo amarillo. Se añadió lentamente sobre **10** una solución de alilamina en dietil éter anhidro a 0°C y se dejó reaccionar durante dos horas a temperatura ambiente para obtener así la *N*-(3-fenil-2-propinil)-2-propenilamina (**11**) con un rendimiento cuantitativo. Finalmente, se adicionó una solución de cloruro de *p*-toluensulfonilo en CH_2Cl_2 a **11** en presencia de trietilamina a 0°C y se dejó llegar a temperatura ambiente, manteniéndose una agitación constante durante dos horas. El enino deseado **12** se obtuvo con un rendimiento del 62% (**Esquema 3.17**).

⁸⁹ (a) Sylvester, K. T.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8772-8774; (b) Kwong, F. Y.; Li, Y. M.; Lam, W. H.; Qiu, L.; Lee, H. W.; Yeung, C. H.; Chan, K. S.; Chan, A. S. C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3872-3880; (c) Morimoto, T.; Fujii, K.; Tsutsumi, K.; Kakiuchi, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 3806-3807; (d) Krafft, M. E.; Bonñaga, L. V. R.; Wright, J. A.; Hirose, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1233-1246.



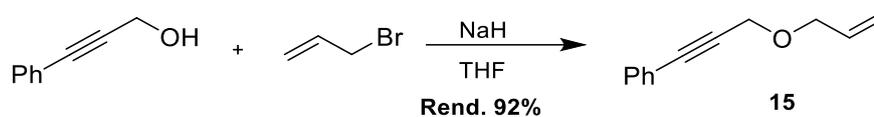
Esquema 3.17. Síntesis de *N*-paratoluensulfonil-(3-fenil-2-propinil)-2-propenilamina (**12**).

La obtención de *N*-*p*-toluensulfonil-(3-metil-2-propinil)-2-propenamina (**14**) se llevó a cabo mediante la reacción entre 1-bromo-2-butino comercial y *N*-tosilalilamina (**13**) en acetonitrilo a reflujo, con un 86% de rendimiento (**Esquema 3.18**).



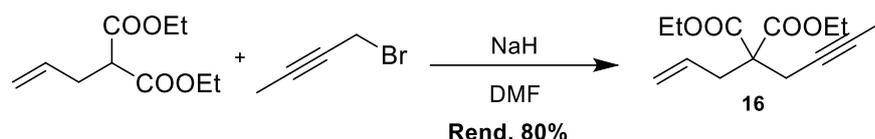
Esquema 3.18. Síntesis de *N*-*p*-toluensulfonil-(3-metil-2-propinil)-2-propenamina (**14**).

La síntesis de 3-(aliloxi)-1-fenil-1-propino (**15**) se realizó mediante la reacción entre 3-fenil-2-propin-1-ol y bromuro de alilo, utilizando NaH como base y THF como disolvente. Los agregados se hicieron a 0°C y luego de dejar a 60°C durante 1.5 hs, se obtuvo **15** como un aceite incoloro con un 92% de rendimiento (**Esquema 3.19**).



Esquema 3.19. Síntesis de 3-(aliloxi)-1-fenil-1-propino (**15**).

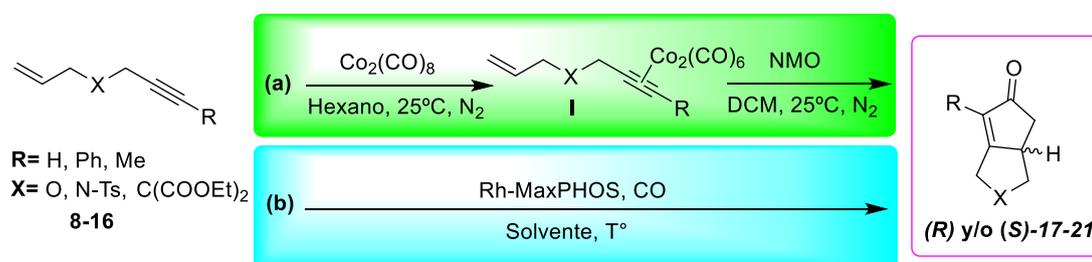
Por último, la preparación de 2-alil-2-(2'-butin-1'-il) malonato de dietilo (**16**) se realizó utilizando alilmalonato de dietilo y 1-bromo-2-butino como sustratos (ambos disponibles comercialmente) en presencia de NaH como base y DMF como disolvente (**Esquema 3.20**). La reacción se llevó a cabo a 0°C dejando luego que alcance lentamente la temperatura ambiente. El compuesto **16** se obtuvo como un aceite incoloro con un 80% de rendimiento.



Esquema 3.20. Síntesis de 2-alil-2-(2'-butin-1'-il) malonato de dietilo (**16**).

3.2.2 Reacción de Pauson-Khand (PKR) intramolecular con sustratos *N*-tosilados

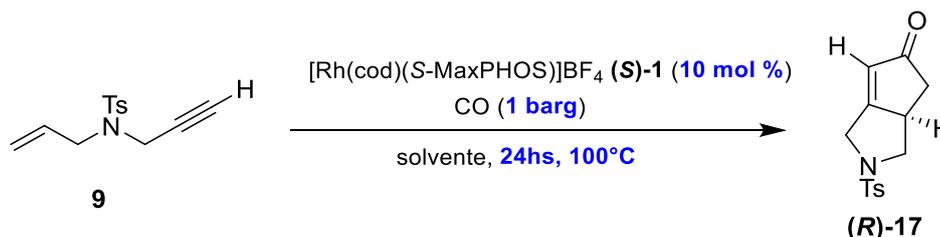
Una vez sintetizados los eninos de partida, se llevaron a cabo en primer lugar las reacciones de Pauson-Khand que conducen a la formación de productos racémicos (**Esquema 3.21, a**) para luego seguir con las correspondientes PKR asimétricas (**Esquema 3.21, b**).



Esquema 3.21

Como condición general para la formación de productos racémicos, se hizo reaccionar el enino junto con octacarbonilo dicobalto en hexano seco y a temperatura ambiente. El complejo de dicobalto hexacarbonilo (**I**) derivado del enino es muy estable y pudo purificarse mediante cromatografía. La reacción de **I** con *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) en diclorometano seco dio el producto racémico de PKR. Estos productos son necesarios para poder establecer los tiempos de retención de ambos enantiómeros, de referencia en los análisis por cromatografía quiral.

Respecto a las PKR enantioselectivas, se comenzó realizando una selección de las condiciones de reacción, trabajando con el sustrato **9**, que es uno de los más sencillos (**Esquema 3.22**).



Esquema 3.22. Síntesis de 7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (**17**).

En la **Tabla 3.2** se observan los resultados encontrados al variar el solvente de la reacción, manteniendo una carga de catalizador de 10 mol % y la temperatura a 100°C, a 1 barg de presión de CO. Se probaron los disolventes generalmente usados para este tipo de reacción reportados en la literatura,⁹⁰ como dimetoxietano (DME), THF, tolueno y dioxano.

Como puede observarse, en presencia de THF a 100°C, dio como resultado un rendimiento muy bajo de 7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (**17**) después de la purificación por cromatografía en columna (entrada 1). Algo similar se observa al emplear dioxano o tolueno a 100°C (entrada 2 y 4). A una temperatura de 100°C, el DME fue el mejor solvente para la síntesis de **17**, que se obtuvo con un 50% de rendimiento y un 72% de pureza óptica (entrada 3).

Tabla 3.2. PKR utilizando distintos disolventes para la síntesis de **17**.

Entrada	Disolvente	Rend (%) ^a	ee (%)
1	THF	10	73 (R)
2	Tolueno	18	72 (R)
3	DME	50	72 (R)
4	Dioxano	20	65 (R)

^a Rendimientos de productos aislados.

En la **Figura 3.12** se muestra el HPLC en fase quiral realizado sobre el producto **17** obtenido según las condiciones planteadas en la entrada 3 de la **Tabla 3.2**.

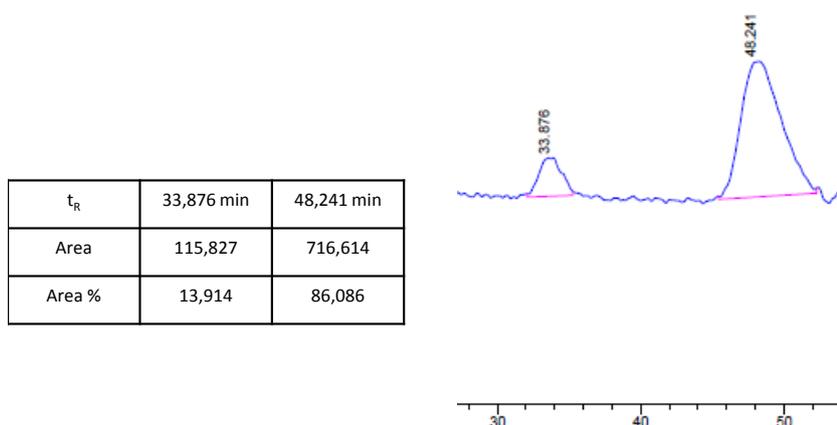


Figura 3.12. CG quiral del aducto **17** de acuerdo a la entrada 3, Tabla 3.2.

⁹⁰ (a) Urgoiti, J. B.; Añorbe, L.; Pérez-Serrano, L.; Domínguez, G.; J. Pérez-Castells *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, 33, 32-34; (b) Shibataa, T. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 2328-2336; (c) "The Pauson-Khand Reaction: Scope, Variations and Applications" Edited by RIOS TORRES, R. **2012** John Wiley & Sons, Ltd ISBN 978-0-470-97076-8.

Posteriormente se evalúa el efecto del solvente a mayor temperatura (120°C) para tolueno y DME ya que con estos se obtuvieron los mejores resultados, **Esquema 3.23**. Como se observa en la **Tabla 3.3** nuevamente el dimetoxietano es el solvente de elección (entrada 2) logrando en este caso un rendimiento y pureza óptica algo mayores.



Esquema 3.23. Síntesis de 7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (**17**).

Tabla 3.3. PKR utilizando distintos disolventes para la síntesis de **17**.

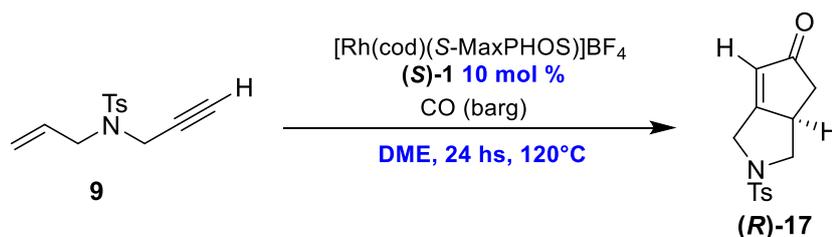
Entrada	Disolvente	Rend (%) ^a	ee (%)
1	Tolueno	30	65 (<i>R</i>)
2	DME	52	77 (<i>R</i>)

^a Rendimientos de productos aislados.

Es importante mencionar que a temperatura ambiente y en presencia de los solventes antes mencionados no se obtuvo producto de reacción observable por TLC, recuperándose el material de partida.

Una vez seleccionado el DME como el solvente más conveniente junto con la temperatura de 120°C, se realizó la optimización del resto de los parámetros de reacción, los cuales se encuentran resumidos en la **Tabla 3.4**.

A fin de intentar una mejora en los rendimientos de reacción, la misma se estudió a 120°C, manteniendo la concentración de catalizador en 10 mol % y variando la presión de CO (**Esquema 3.24**). A 2 barg de presión, no se observaron variaciones significativas en los rendimientos y los ee% de **17** son más bajos. Finalmente, los rendimientos obtenidos fueron muy bajos a pesar de que se consiguió un ee del 82% en el caso que se utilizó una presión de <1barg (con globo) y 10 mol % de catalizador. De lo antes expuesto se puede concluir que el mejor resultado se obtuvo a 1 barg de presión con un 52% en el rendimiento de (**R**)-**17** y un 77% de pureza óptica (**Tabla 3.4**. entrada 1).



Esquema 3.24. Síntesis de 7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (**17**).

Tabla 3.4. Condiciones de la PKR para la síntesis de **17** en presencia de (S)-Rh-MaxPHOS.

Entrada	CO (barg)	Rend (%) ^b	ee (%)
1	1	52	77 (R)
2	2	51	65 (R)
3	Globo ^a	20	82 (R)

^a Se carga el globo con <1 barg de presión presión (presión atmosférica de CO);

^b Rendimientos de productos aislados.

En la **Figura 3.13** (a) y (b) se pueden observar los HPLC en fase quiral con los que se determinaron los % de ee obtenidos en la síntesis de **17**, de acuerdo a las condiciones planteadas en las entradas 1 y 3 de la **Tabla 3.4**, respectivamente.

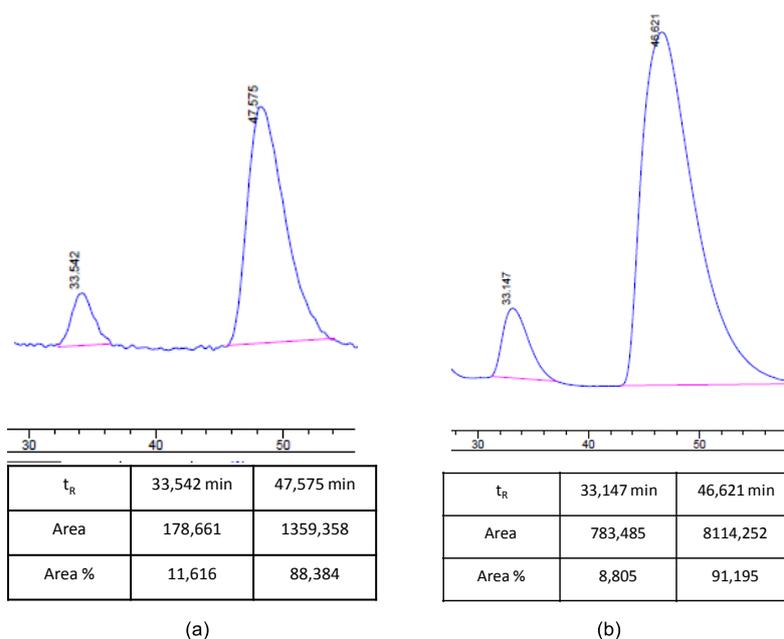
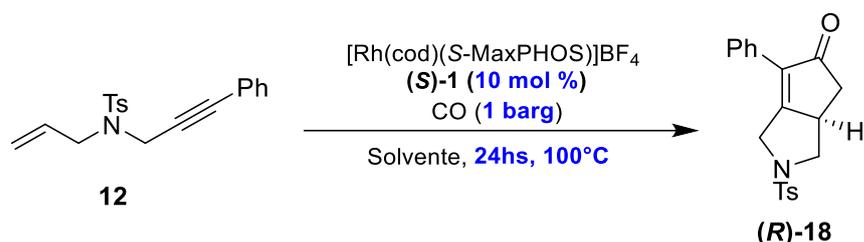


Figura 3.13

A continuación se intentaron disminuir las cargas de catalizador y los tiempos de reacción, sin embargo los resultados no fueron alentadores.

El estudio de la reacción de Pauson-Khand intramolecular con catálisis asimétrica continuó con el sustrato **12** (Esquema 3.25).



Esquema 3.25. Síntesis de 2-fenil-7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (**18**).

En la **Tabla 3.5** se observan los resultados encontrados al variar el solvente de la reacción, manteniendo una carga de catalizador de 10 mol % y la temperatura a 100°C con 1 barg de presión. Como puede observarse, en presencia de THF a 100°C, dio como resultado un rendimiento muy bajo de **18** después de 24 hs de reacción y la posterior purificación por cromatografía en columna (entrada 1). Por otro lado, en presencia de tolueno y dioxano, tanto el rendimiento como la pureza óptica no fueron adecuados (entradas 2 y 4). A una temperatura de 100°C, el DME fue el mejor solvente para la síntesis de **18**, ya que a pesar de obtener un rendimiento del 30%, la pureza óptica fue del 85% (entrada 3).

Tabla 3.5. PKR utilizando distintos disolventes para la síntesis de **18**.

Entrada	Disolvente	Rend (%) ^a	ee (%)
1	THF	11	63 (R)
2	Tolueno	17	71 (R)
3	DME	30	85 (R)
4	Dioxano	58	56 (R)

^a Rendimientos de productos aislados.

En la **Figura 3.14** se muestra el HPLC en fase quiral realizado sobre el producto **18** obtenido según las condiciones planteadas en la entrada 3 de la **Tabla 3.5**.

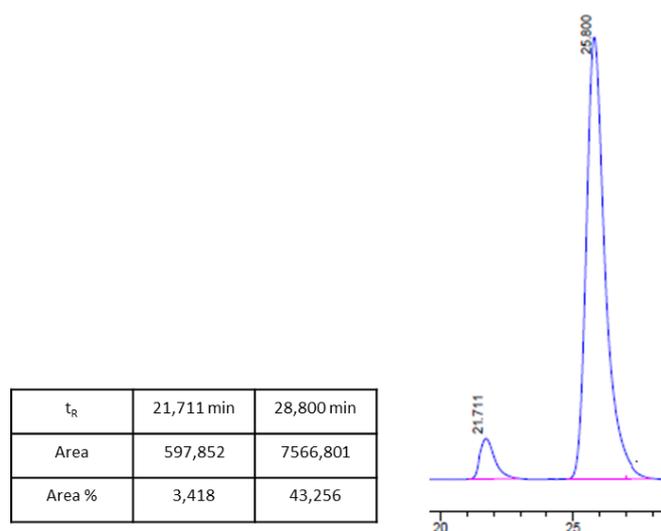
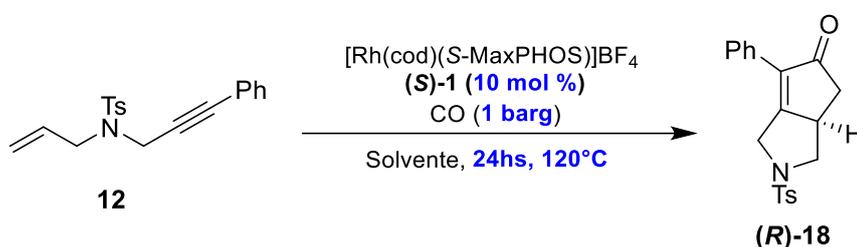


Figura 3.14. CG quiral del aducto **18** de acuerdo a la entrada 4, Tabla 3.5.

Posteriormente se evalúa el efecto del solvente a mayor temperatura (120°C) para tolueno y DME ya que con estos se obtuvieron los mejores resultados, **Esquema 3.26**. Como se observa en la **Tabla 3.6** nuevamente el dimetoxietano es el solvente de elección (entrada 2). En este caso, se selecciona como temperatura adecuada 120°C ya que dio el mejor rendimiento y pureza óptica.



Esquema 3.26. Síntesis de 2-fenil-7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (**18**).

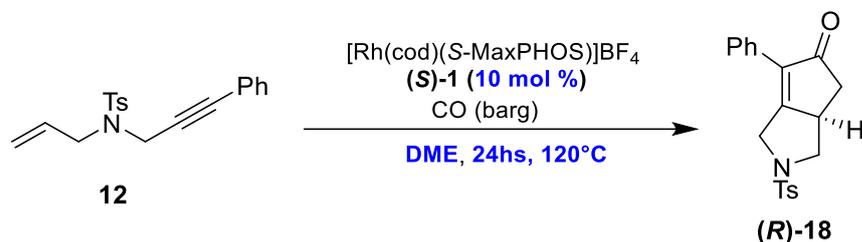
Tabla 3.6. PKR utilizando distintos disolventes para la síntesis de **18**.

Entrada	Disolvente	Rend (%) ^a	ee (%)
1	Tolueno	27	26 (R)
2	DME	77	81 (R)

^aRendimientos de productos aislados.

Nuevamente a temperatura ambiente y en presencia de los solventes antes mencionados no se obtuvo producto de reacción observable por TLC, recuperándose el material de partida.

Una vez seleccionado el DME como el solvente más conveniente junto con la temperatura de 120°C, se realizó la optimización del resto de los parámetros (**Esquema 3.27**) y las variaciones de las condiciones estudiadas se muestran en la **Tabla 3.7**.



Esquema 3.27. Síntesis de 2-fenil-7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (**18**).

Tabla 3.7. PKR para el sustrato **12** catalizada por el complejo (S)-Rh-MaxPHOS.

Entrada	CO (barg)	Rend (%) ^b	ee (%)
1	1	77	81 (R)
2	2	39	59 (R)
3	Globo ^a	16	77 (R)

^a Se carga el globo con <1 barg de presión presión (presión atmosférica de CO);

^b Rendimientos de productos aislados.

Una vez más, se vio que una presión elevada, de 2 barg de CO, no favorecía la formación del aducto de Pauson-Khand donde el rendimiento es de sólo 39 % (entrada 2). Asimismo, usando una presión de <1 barg mediante un globo de CO (entrada 3), los ee% obtenidos son buenos (77%) pero no así el rendimiento (16%). Nuevamente, la utilización de 1 barg de presión, 120°C, DME como disolvente (entrada 1, **Tabla 3.7**), dio como resultado el mejor rendimiento (77%) y pureza óptica (81%) de **18**.

De acuerdo a estas observaciones, se podría asumir que la PKR en el compuesto **12** se ve favorecida a 120°C y 1 barg para la obtención de 2-fenil-7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (**18**). En la **Figura 3.15**, se observa el % ee obtenidos en la síntesis de **18**, de acuerdo a la entrada 1 de la **Tabla 3.7**.

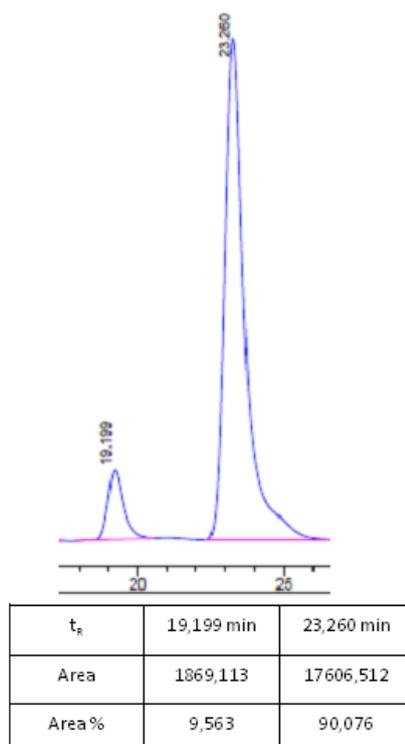
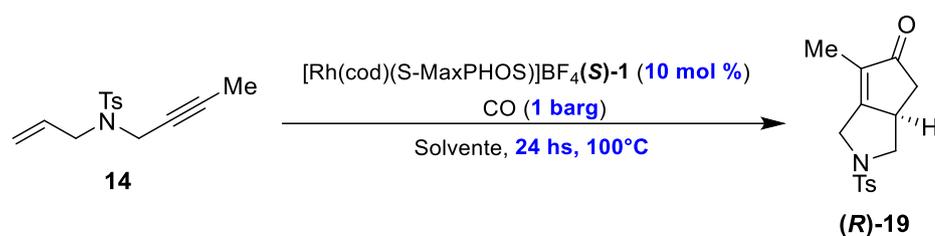


Figura 3.15

La reacción de Pauson-Khand intramolecular con catálisis asimétrica para el enino **14** se llevó a cabo siguiendo la misma metodología que para los sustratos anteriores, comenzando nuevamente con la elección del solvente de reacción (**Esquema 3.28**).



Esquema 3.28. Síntesis de 2-metil-7-tosil-7-azabiciclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (**19**).

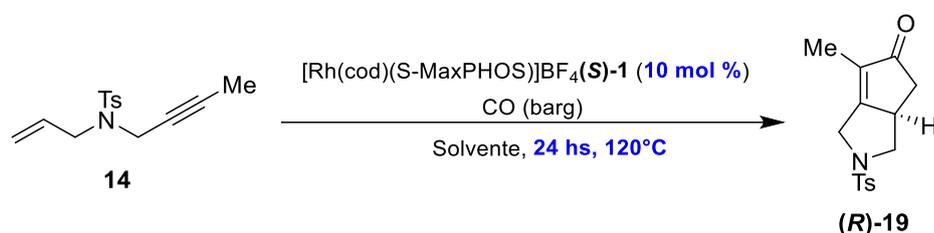
En la **Tabla 3.8** se observan los resultados encontrados al variar el solvente de la reacción, manteniendo una carga de catalizador de 10 mol % y la temperatura a 100°C a 1 barg de presión de CO. Como puede observarse, a una temperatura de 100°C, el DME fue el mejor solvente para la síntesis de **19**, que se obtuvo con un 45% de rendimiento y un 85% de pureza óptica (entrada 3).

Tabla 3.8. PKR utilizando distintos disolventes para la síntesis de **19**.

Entrada	Disolvente	Rend (%) ^a	ee (%)
1	THF	13	85 (<i>R</i>)
2	Tolueno	32	72 (<i>R</i>)
3	DME	45	85 (<i>R</i>)
4	Dioxano	26	80 (<i>R</i>)

^aRendimientos de productos aislados.

Posteriormente se evalúa el efecto del solvente a mayor temperatura (120°C) para tolueno y DME, **Esquema 3.29**. Como se observa en la **Tabla 3.9** nuevamente el dimetoxietano es el solvente de elección (entrada 2).

**Esquema 3.29.** Síntesis de 2-metil-7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (**19**).**Tabla 3.9.** PKR utilizando distintos disolventes para la síntesis de **19**.

Entrada	Disolvente	Rend (%) ^a	ee (%)
1	Tolueno	41	60 (<i>R</i>)
2	DME	55	85 (<i>R</i>)

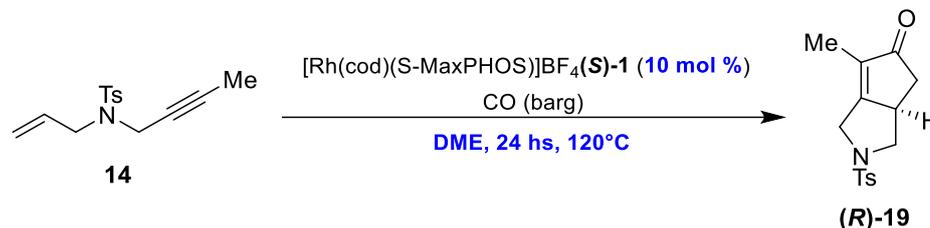
^aRendimientos de productos aislados.

Nuevamente a temperatura ambiente y en presencia de los solventes antes mencionados no se obtuvo producto de reacción observable por TLC, recuperándose el material de partida.

Una vez seleccionado el DME como el solvente más conveniente junto con la temperatura de 120°C, se realizó la optimización del resto de los parámetros y las variaciones de las condiciones estudiadas se muestran en la **Tabla 3.10**.

El aumento de la presión a 2 barg de CO no mejoró el resultado obtenido, tal y como se ha había observado para los sustratos **9** y **12**. Y el uso de bajas presiones de CO va en detrimento con los rendimientos. Por lo tanto, nuevamente se selecciona 1

barg de presión y 120°C ya que se obtuvo un 55% de rendimiento y un 85% de pureza óptica de 2-metil-7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (**19**, Esquema 3.30).



Esquema 3.30. Síntesis de 2-metil-7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (**19**).

Tabla 3.10. PKR para el sustrato **14** catalizada por el complejo (S)-Rh-MaxPHOS.

Entrada	CO (barg)	Rend (%) ^b	ee (%)
1	1	55	85 (R)
2	2	33	72 (R)
3	Globo ^a	26	81 (R)

^a Se carga el globo con <1 barg de presión presión (presión atmosférica de CO);

^b Rendimientos de productos aislados.

En la **Figura 3.16**, se observa el cromatograma obtenido en la obtención del aducto **19** cuando se usa 1 barg de CO dando un ee del 85% (entrada 1, **Tabla 3.10**).

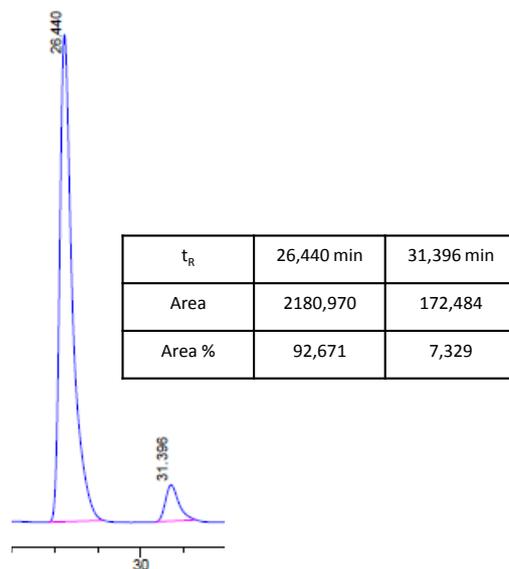


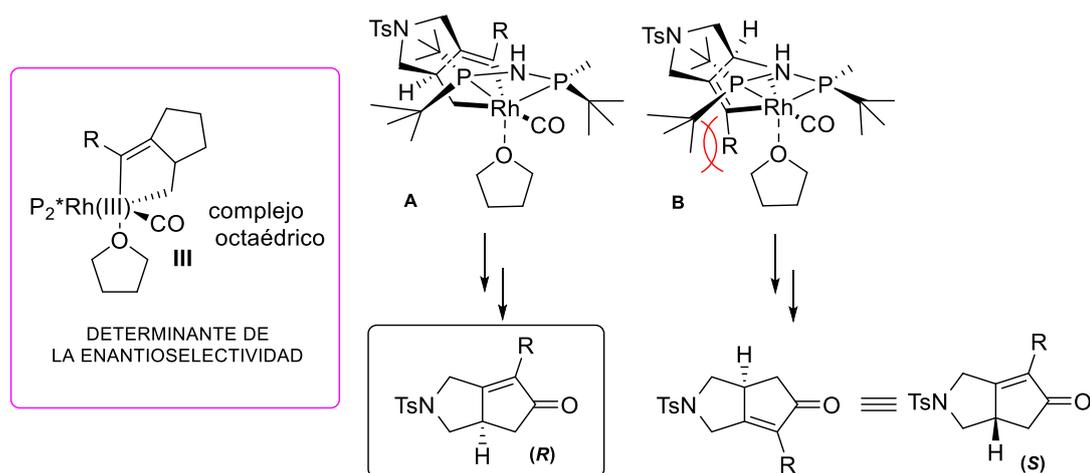
Figura 3.16. % ee obtenido para el aducto **19** a 1 barg de presión de CO.

En resumen, podemos decir que se establecieron las condiciones óptimas para la PKR utilizando DME como solvente, 120°C y 10 mol % de catalizador. El balance en

la presión de CO es crítico en cada caso. A una determinada presión de CO, existe un equilibrio entre ee y rendimiento obtenido. En general, de acuerdo a lo reportado,⁹¹ a mayores presiones se obtienen mayores rendimientos y a menores presiones se mejora la selectividad. En nuestro caso, siempre con respecto a 1 barg de presión de CO, a mayor o menor presión se obtienen resultados dispares que dependen del producto analizado, lo que tuvo que ser ajustado para cada caso. Para el producto **17**, a presiones mayores los rendimientos son similares y los ee% más bajos. En cambio, a menor presión de CO aumentan los ee disminuyendo los rendimientos. Para el producto **18**, el aumento de presión de CO va con detrimento del rendimiento y de los ee, en cambio su disminución afecta los rendimientos mientras que los ee son similares. Para el producto **19**, se observa un comportamiento similar que el producto **18**. Además, como se mencionó en la introducción, la disminución de la presión de CO junto con el impedimento estérico aumenta la generación de productos secundarios, tales como dienos. Aquí, no se observó la formación de dichos productos. Podemos concluir entonces que a una presión de CO de 1 barg se obtienen los mejores resultados.

En las PKR, los aril acetilenos, en general, van con mayores rendimientos,⁹³ esto concuerda con nuestros resultados para el producto **18**.

Respecto a la estereoselectividad obtenida, las configuraciones absolutas de los productos se asignaron por comparación de la rotación óptica medida con el valor informado anteriormente.⁹² Los resultados obtenidos podrían justificarse de acuerdo al modelo propuesto para el (S)-BINAP según se detalló en la introducción (**Esquema 3.31**).⁹³



Esquema 3.31

⁹¹ Jeong, N.; Sung, B. K.; Choi, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6771-6772.

⁹² (a) Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 797-808; (b) Kwong, F. Y.; Li, Y. M.; Lam, W. H.; Qiu, L.; Lee, H. W.; Yeung, C. H.; Chan, K. S.; Chan, A. S. C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3872-3880.

Como se observa en el **Esquema 3.31**, de las dos estructuras posibles **A** es más estable que **B** porque no existe la congestión estérica entre uno de los grupos *t*-butilos del Rh-(S)-MaxPHOS y el sustituyente –R del acetileno. Por lo tanto, el producto obtenido sería el de configuración (*R*). El grado de estereoselectividad no se vería afectado ya que el cambio de un grupo metilo por fenilo ejerce poca influencia, según se observa en los valores de los ee obtenidos (85% y 81%, respectivamente) donde en uno u otro caso son similares.

Es importante señalar que el análisis de estos resultados sigue actualmente en estudio por parte del grupo del Dr. Riera.

3.2.2.1 Reacción de Pauson-Khand intramolecular sobre otros sustratos

La ciclización intramolecular asimétrica y catalítica del enino **15** con un oxígeno como heteroátomo entre el doble y el triple enlace, se estudió en las condiciones optimizadas para los sustratos **9**, **12** y **14** a 1 barg de presión, 120°C y con 10% de catalizador, tal cual puede observarse en el **Esquema 3.32**. El aducto de Pauson-Khand 2-fenil-7-oxabicyclo[3.3.0]oct-1-em-3-ona (**20**) se obtuvo con un 40% de rendimiento y un ee de 68%, calculado de acuerdo al cromatograma obtenido por HPLC en fase quiral de la **Figura 3.17**.

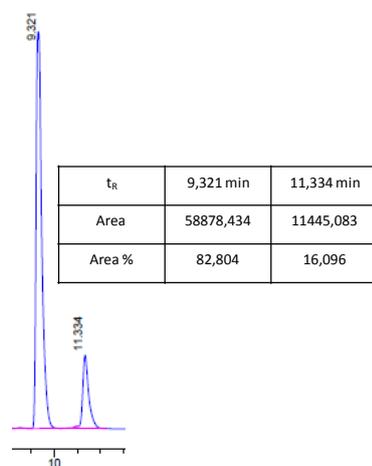
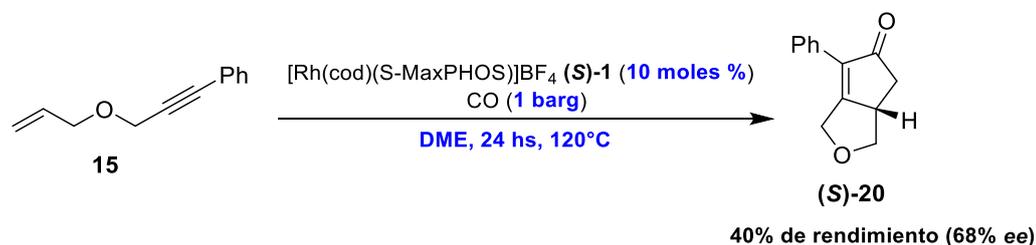
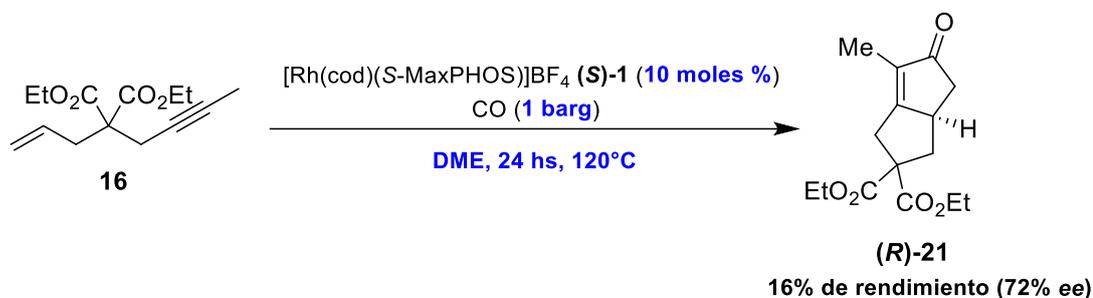


Figura 3.17

Si se aplicara el mismo modelo propuesto en el **Esquema 3.31** para la formación del producto **20** se observaría que no hay mayores diferencias electrónicas o estéricas entre las dos vías probables **A** y **B**. Por lo tanto no es posible, hasta el momento, poder justificar de manera adecuada porque se obtiene el producto de configuración (*S*) en vez del (*R*) como ocurre con los derivados de malonato de dietilo (**16**) y los *N*-tosilados **9**, **12** y **14**.

Las mismas condiciones de reacción se utilizaron sobre el sustrato **16** para la síntesis de 2-metil-7,7-bis(etoxicarbonil)biciclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (**21**) el cual se obtuvo con un rendimiento muy bajo de 16% y un 72% de *ee* (**Esquema 3.33**). Probablemente esto se deba a que, como ya se ha comentado en la introducción, los sustratos derivados del malonato de dietilo ofrecen, en general, los menores rendimientos debido al mayor impedimento estérico que presentan.



Esquema 3.33

El % *ee* obtenido para el aducto **21** se determinó utilizando HPLC en fase quiral, según se muestra en la **Figura 3.18**. La configuración absoluta obtenida para el producto **21** podría justificarse del mismo modo que para los derivados *N*-tosilo, siguiendo el modelo del **Esquema 3.31**.

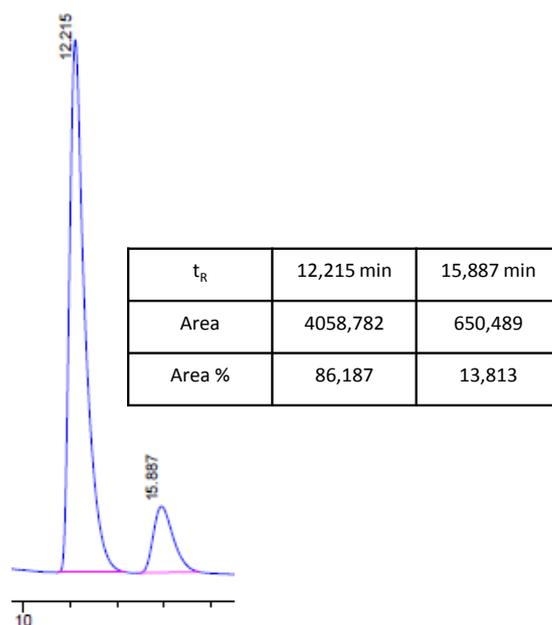


Figura 3.18. 72% de ee para el aducto (*R*)-21.

De los estudios realizados en este capítulo, se puede concluir que se pudo ampliar el estudio en la utilización del catalizador Rh-MaxPHOS en la hidrogenación asimétrica de diversas enamidas, obteniéndose una conversión de >99% en la síntesis de los productos **5** y **6** y del 99% en la obtención del compuesto **7** así como excelentes enantioselectividades, que variaron entre 98 y >99%. Además, el catalizador resultó eficaz en la ciclización de varios eninos, generando ciclopentanonas muy útiles desde el punto de vista sintético, con excesos enantioméricos de buenos a muy buenos (85-67%). Estos resultados son muy importantes ya que actualmente no existen precedentes en la literatura sobre la aplicación de un ligando con simetría C_1 y quiralidad en el átomo de fósforo en la reacción de Pauson-Khand catalizada por rodio. Actualmente, el grupo de investigación de Dr. Antoni Riera continúa trabajando en este tema, variando las condiciones de reacción con el objeto de expandir aún más los estudios, analizando el comportamiento del catalizador frente a otros sustratos. Por otro lado, han desarrollado la síntesis del catalizador **Ir-MaxPHOS** y en estos momentos se está evaluando su utilidad.

4. Parte experimental

4. Experimental

4.1 Materiales y Métodos

4.1.1 Condiciones de reacción

En general, las reacciones en condiciones anhidras se llevaron a cabo en balones o recipientes perfectamente cerrados aplicando tres ciclos sucesivos de vacío- N_2 , dejando una corriente de nitrógeno durante la reacción.

Los solventes secos utilizados, tales como tetrahidrofurano (THF), éter etílico y diclorometano se secaron en un sistema de purificación PureSolv suministrado por Innovative Technology Inc. El metanol desoxigenado anhidro se adquirió en Sigma - Aldrich y se usó sin purificación adicional. Las soluciones de cloruro de metil magnesio 3.0 M en THF y bromuro de metil magnesio 3.0 M en éter etílico se adquirieron en Sigma - Aldrich.

La adición de reactivos se realizó mediante jeringas de plástico o microjeringas de vidrio marca Hamilton con agujas de acero inoxidable. En todos los casos se utilizaron agitadores magnéticos para llevar a cabo la reacción.

Para las reacciones que ocurren bajo atmósfera de CO, se utilizaron balones para presiones de 1 atm. y, para mayores presiones, tubos resistentes. Los tubos se sellaron mediante un septum provisto de una válvula de 2 vías para la entrada de gas. Para las hidrogenaciones se utilizaron recipientes de vidrio resistentes a alta presión.

4.1.2 Equipos

Los espectros de RMN se registraron a 23 °C en un equipo Varian Mercury 400 y en un Varian Unity 300. La referencia para 1H - y ^{13}C -RMN se llevó a cabo respecto a TMS interno o relativo a los picos de disolvente residual. Para los espectros de ^{31}P -RMN, se empleó ácido fosfórico como referencia. Los desplazamientos químicos se expresaron en ppm (δ).

Las rotaciones ópticas se registraron en un polarímetro marca Perkin Elmer a temperatura ambiente (concentración en g/100 mL), con una lámpara de sodio con una longitud de onda de 589 nm, en la línea D de sodio.

Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato para punto de fusión Büchi B-540 y no se corrigieron.

Los espectros de IR se registraron en un aparato de FT-IR Thermo Nicolet Nexus. Las muestras fueron preparadas por disolución y posterior formación de un film sobre un

disco de NaCl por evaporación de la solución preparada o mediante la preparación de un disco de KBr. Los espectros de HRMS se registraron utilizando un espectrómetro Micromass QToF de ionización por electrospray.

4.1.3 Recipientes a presión

En función del nivel de presión de CO y/o hidrogeno se utilizaron diferentes recipientes resistentes a presión, siempre con agitación magnética.

- ✓ Hel Cat-24 reactor de autoclave con viales de vidrio de 3 mL. Baja presión / micro-escala (hasta 50 mg de sustrato y 5 bar).
- ✓ Tubo de presión Ace®, de vidrio con tapón de rosca de teflón equipado con manómetro y válvula. Baja presión / pequeña escala (hasta 0,5 g de sustrato y 5 bar).
- ✓ Reactor de alta presión Berghof, BR-100® de acero para alta presión / pequeña escala (hasta 0,5 g de sustrato y 50 bar).
- ✓ Reactor de acero Buchi®, tipo 250 Miniclave. Escala de presión media / medio (hasta 10 g de sustrato y 15 bar).

4.1.4 Análisis y Purificaciones Cromatográficas

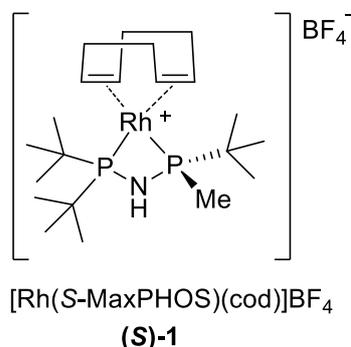
Las cromatografías de capa fina se realizaron utilizando láminas de aluminio recubierto con gel de sílice (Merck 60 F254). Las purificaciones cromatográficas se llevaron a cabo usando gel de sílice de calidad ultrarrápida (SDS Chromatogel 60 ACC, 35-70 micras).

En las hidrogenaciones, la resolución de los aductos se realizó a través de un cromatógrafo gaseoso Agilent Technologies® HP 5890 Series II Plus con una columna: Supelco Beta DEXTM 120 (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm) ó por HPLC quiral en un cromatógrafo Agilent®, 1100 Series equipado con un detector UV, utilizando columnas Daicel Chiralcel AD-H (25 cm x 0.46 cm x 5 µm), y Daicel Chiralpak IA (25 cm x 0.46 cm x 5 µm).

Para las reacciones de Pauson Khand se utilizó HPLC quiral con un equipo Agilent®, 1100 series equipado con un detector UV, con columnas Chiralpak AS-H (4.6 x 250 mm x 5 µm) (Col HP-17) y Chiralpak AD-H (4.6 x 250 mm x 5 µm) (Col HP- 51).

4.2 Síntesis del catalizador utilizado

4.2.1. Síntesis de $[\text{Rh}(\text{S-MaxPHOS})(\text{cod})]\text{BF}_4$ ((**S**)-1)⁹⁵



En un tubo Schlenk equipado con un agitador magnético en atmosfera de N_2 se colocaron $[\text{Rh}(\text{acac})(\text{cod})]\text{BF}_4$ (3.45 g, 11.14 mmoles) y $(\text{S})\text{-MaxPHOS}\cdot\text{HBF}_4$ (3,95 g, 11,25 mmoles) en metanol anhidro (80 mL). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Luego se evaporó el solvente bajo presión reducida y se disolvió el crudo de reacción en diclorometano (14 mL). La solución se filtró mediante una cánula a otro balón para separar las sales formadas. El solvente se eliminó nuevamente a presión reducida y se obtuvo un sólido naranja el cual se disolvió con la mínima cantidad de diclorometano. Tras el agregado de éter etílico (50 mL) se produjo la cristalización del producto. Se obtuvieron 5,93 g (10.0 mmoles, 95%) del complejo deseado (**S**)-1 como un sólido color naranja.

IR (film): $n_{\text{max}} = 3277, 2946, 1475, 1056 \text{ cm}^{-1}$; **$^1\text{H-RMN}$** (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) 1.21 (d, $^3J_{(\text{H},\text{P})} = 16 \text{ Hz}$, 9H, 3 CH_3), 1.38 (d, $^3J_{(\text{H},\text{P})} = 15 \text{ Hz}$, 9H, 3 CH_3), 1.40 (d, $^3J_{(\text{H},\text{P})} = 14 \text{ Hz}$, 9H, 3 CH_3), 1.77 (dd, $^2J_{(\text{H},\text{P})} = 8$, $^4J_{(\text{H},\text{P})} = 1 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 2.10-2.30 (m, 4H, 2 CH_2), 2.36-2.57 (m, 4H, 2 CH_2), 5.11 (m, 2H, 2CH), 5.39 (br s, 1H, NH), 5.54 (m, 2H, 2CH) ppm; **$^{13}\text{C-RMN}$** (100 MHz, CDCl_3): δ 13.6 (d, $^2J_{(\text{C},\text{P})} = 20 \text{ Hz}$, CH_3), 26.4 (d, $^1J_{(\text{C},\text{P})} = 5 \text{ Hz}$, 3 CH_3), 28.8 (CH_2), 28.9 (CH_2), 29.0 (d, $^2J_{(\text{C},\text{P})} = 6 \text{ Hz}$, 3 CH_3), 29.1 (d, $^2J_{(\text{C},\text{P})} = 6 \text{ Hz}$, 3 CH_3), 31.3 (CH_2), 31.9 (CH_2), 35.8 (d, $^1J_{(\text{C},\text{P})} = 26 \text{ Hz}$, C), 38.8 (d, $^1J_{(\text{C},\text{P})} = 12 \text{ Hz}$, 2C), 91.1 (dd, $^2J_{(\text{C},\text{P})} = 10 \text{ Hz}$ y $^2J_{(\text{C},\text{P})} = 7 \text{ Hz}$, CH), 91.7 (t, $^2J_{(\text{C},\text{P})} = 8 \text{ Hz}$, CH), 95.5 (dd, $^2J_{(\text{C},\text{P})} = 9$ y $^2J_{(\text{C},\text{P})} = 6 \text{ Hz}$, CH), 98.1 (dd, $^2J_{(\text{C},\text{P})} = 9 \text{ Hz}$ y $^2J_{(\text{C},\text{P})} = 7 \text{ Hz}$, CH) ppm; **$^{31}\text{P-RMN}$** (121 MHz, CDCl_3): δ 47.8 (dd, $^1J_{(\text{P},\text{Rh})} = 128$ y $^2J_{(\text{P},\text{P})} = 48 \text{ Hz}$), 70.1 (dd, $^1J_{(\text{P},\text{Rh})} = 128 \text{ Hz}$ y $^2J_{(\text{P},\text{P})} = 49 \text{ Hz}$) ppm. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = -35.7$ (c= 0.019, CHCl_3);

El enantiómero $[\text{Rh}(\text{R-MaxPHOS})(\text{cod})]\text{BF}_4$ ((**R**)-1) se sintetiza del mismo modo a partir de (*R*)-MaxPHOS·HBF₄.

⁹⁵ (a) Revés, M.; Ferrer, C.; León, T.; Doran, S.; Etayo, P.; Vidal-Ferran A.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Angew. Chem.Int. Ed.* **2010**, *49*, 9452-9455; (b) Cristóbal-Lecina, E.; Etayo, P.; Doran, S.; Revés, M.; Martín-Gago, P.; Grabulosa, A.; Costantino, A. R.; Vidal-Ferran, A.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2014**, *356*, 795-804.

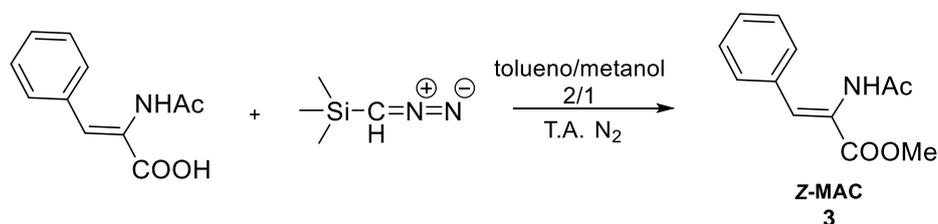
4.3 Hidrogenaciones Asimétricas

4.3.1 Síntesis de los sustratos utilizados

Los métodos de purificación solo se indican en aquellos casos en que fueron requeridos. Los productos obtenidos son espectroscópicamente idénticos a los de la literatura.

4.3.1.1. 2-acetamidoacrilato de metilo (MAA, 2): Comercialmente disponible (Sigma-Aldrich®).

4.3.1.2. (Z)-2-acetamidocinnamato de metilo (Z-MAC, 3)⁹⁶

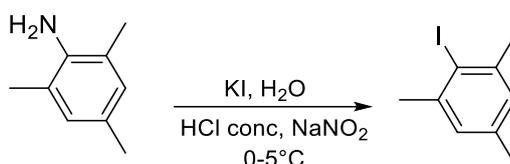


En un balón de 2 bocas de 100 mL bajo atmósfera de nitrógeno se colocó el ácido 2-acetamidocinámico (7.5 g, 36.5 mmoles) que fue disuelto en 600 mL de tolueno/metanol (2:1 v/v). Luego se agregó, lentamente desde jeringa, el trimetilsilildiazometano (TMSCHN₂) 2 M en éter etílico (73 mmoles, 36.5 mL) y se dejó la mezcla de reacción en agitación a temperatura ambiente durante 45 min., controlándose el curso de la misma mediante TLC con acetonitrilo/metanol (50:50) como fase móvil. Luego de agregar 0.6 mL de ácido acético glacial se eliminó el solvente en rotaevaporador, quedando un sólido amarillo que se disolvió en 100 mL de diclorometano. Se hicieron extracciones con solución saturada de NaHCO₃ (2 x 100 mL) y la fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro, concentrándose en evaporador rotatorio. Se obtuvieron 6.5 g del producto **3** como un sólido amarillo, que no requirió purificación adicional (29.6 mmoles, 81%, P.F.: 121-123, lit.⁹⁷ P.F.: 125°C). Se confirmó la estructura del producto por ¹H-RMN contrastando con resultados previos.⁹⁶

¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 2.01 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 3H, CH₃), 7.2-7.5 (m, 6H, CH, Ar-H), 7.7 (s, 1H, NH).

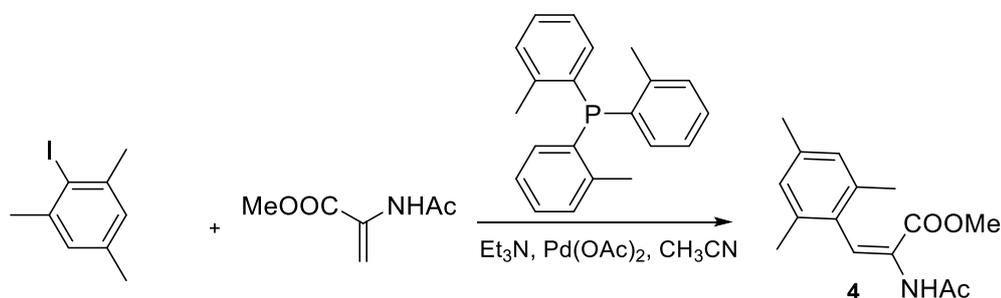
⁹⁶ Lee, J.; Bernard, S.; Liu, X. C. *React. Funct. Polym.* **2009**, *69*, 650-654.

⁹⁷ Fife, T. H.; Przystas, T. J.; Pujar, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8157-8163.

4.3.1.3. 2,4,6-trimetiliodobenzeno⁹⁸

En una suspensión de 2,4,6-trimetilanilina (14.9 g, 110 mmoles) en 50 mL de HCl concentrado 37% (p/p) y 30 g de hielo, se agrega gota a gota una solución de NaNO₂ (7.95 g, 115 mmoles) en 35 mL de agua por un periodo de 30 min, manteniendo el sistema entre 0° y 5°C. Luego del agregado, la solución se agitó otros 30 min adicionales. A la misma temperatura, se agregó una solución de KI (24.9 g, 150 mmol) en 35 mL de agua durante un periodo de 20 min. Se dejó que la mezcla de reacción alcance lentamente la temperatura ambiente. La solución color rojo se mantuvo en agitación durante 18 hs. Luego se realizaron extracciones con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con una solución de tiosulfato de sodio al 15% (2 x 80 mL) y solución saturada de NaCl (2 x 80 mL). Se secó con MgSO₄ anhidro y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto se purificó mediante cromatografía con sílica gel eluyendo con una mezcla de hexano:acetato de etilo en relación 70:30. Se obtuvieron 15.2 g (61,9 mmoles, 56.3%) de producto como un óleo amarillento. Se confirmó la estructura del producto por ¹H-RMN contrastando con resultados previos.⁹⁸

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.42 (s, 6H, 2CH₃), 6.87 (s, 2H, Ar-H).

4.3.1.4. (Z)- 2-acetamido-3-mesitilacrilato de metilo (4)⁹⁸

⁹⁸ Li, T.; Tsuda, Y.; Minoura, K.; In, Y.; Ishida, T.; Lazarus, L. H.; Okada, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, 873-877.

Una mezcla de 2,4,6-trimetiliodobenceno (8.60 g, 34.9 mmoles), 2-acetamidoacrilato de metilo (4.99 g, 34.9 mmoles), tris-*o*-tolilfosfina (0.71 g, 1.85 mmoles), trietilamina (9.74 mL, 69.9 mmoles) y Pd(OAc)₂ (0.21 g, 0.65 mmoles) en 50 mL de acetonitrilo se calentó a reflujo por 10 hs. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró por celite. El solvente se removió a presión reducida y el residuo se diluyó en 50 mL de agua. Se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con solución saturada de NaCl (3 x 50 mL), se secó con MgSO₄ anhidro y se trató con Florisil® (10 g) dejándose en agitación toda la noche. Luego el filtrado fue concentrado hasta 60 mL retomándose con 50 mL de hexano. El sólido fue separado por filtración. Se realizaron lavados con una solución 0.2 M de Na₂S₂O₃·5H₂O (2 x 50 mL) y 2 veces más con la misma solución más concentrada (0.4 M) con lo cual el sólido fue aclarando su color. La cromatografía con sílica flash usando como eluyente una mezcla hexano:acetato de etilo (60:40) permitió la purificación del producto **4** (5.02 g, 19.2 mmoles, 55%, P.F.: 163-164°C, lit.⁹⁸ P.F.: 165-166°C) como un sólido blanco. Se confirmó la estructura del producto por ¹H-RMN contrastando con resultados previos.⁹⁸

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.95 (s, 3H, CH₃), 2.17 (s, 6H, 2CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 3.87 (s, 3H, CH₃), 6.57 (s, 1H, CH), 6.89 (s, 2H, Ar-H), 7.13 (br s, 1H, NH).

4.3.2. Condiciones generales de hidrogenación

Condiciones de reacción A

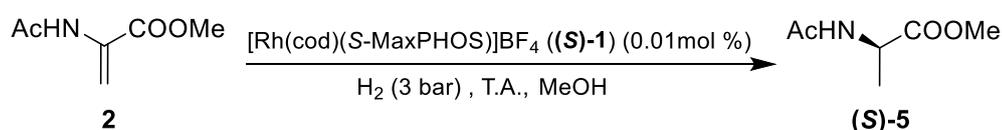
Se pesaron la olefina y el catalizador (0.01-1%) y se colocaron en un vial de vidrio resistente a presión dentro de la caja seca. Luego, se añadió metanol desoxigenado anhidro, almacenado dentro de la caja, a la mezcla de reacción. Se cerró el recipiente y se retiró de la caja seca conectándolo a un colector de hidrógeno. Con agitación, se purgó con 3 ciclos rápidos de vacío-hidrógeno y finalmente fue cargado a la presión de gas hidrógeno seleccionada, controlando mediante un manómetro externo. El vial se retiró del colector de hidrógeno y se dejó en agitación bajo campana de gases a la temperatura y el tiempo necesarios para cada caso en particular. Luego, el tubo se despresurizó, la mezcla de reacción se filtró a través de una columna corta de SiO₂ eluyendo con acetato de etilo y se concentró bajo vacío. El grado de conversión se determinó por ¹H-RMN y el exceso enantiomérico se determinó por análisis con CG o HPLC con fase estacionaria quiral.

Condiciones de reacción B

Siguiendo el mismo procedimiento detallado previamente para las condiciones **A**, se monitoreó el consumo de hidrógeno mediante una interfase conectada a un ordenador deteniéndose cuando se observó que dicho consumo había cesado.

4.3.2.1. (S)- 2-acetamidopropanoato de metilo (**5**)⁹⁹

Condiciones de reacción A



De acuerdo con el procedimiento experimental descrito para las condiciones **A** (sección 4.3.2), se colocaron 2-acetamidoacrilato de metilo (MAA) (10.0 g, 0.069 moles) y [Rh(cod)(S-MaxPHOS)]BF₄ ((**S**)-1) (3.87 mg, 6.98 mmoles, 0.01%) en 10 mL de metanol anhidro. El sistema se presurizó a 3 bar de gas hidrógeno. Finalizada la reacción luego de 16 hs, el crudo se percoló en sílica gel 60 eluyendo con acetato de etilo para obtener (**S**)-5 como un óleo transparente con rendimiento cuantitativo. Se determinó por CG un

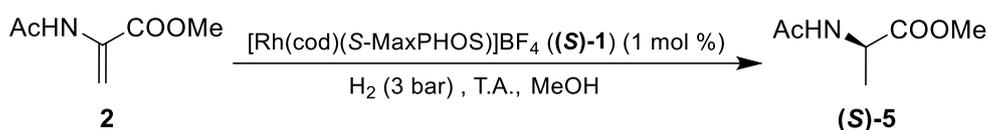
⁹⁹ Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125-10138.

ee de >99%. Las condiciones de CG utilizadas fueron: columna Supelco Beta DEXTM 120 (30 m x 0.25 mm x 0.25 μ m), temperatura isotérmica de 90°C, 15 psi He, $t_R(S)$ = 59.5 min (pico principal), $t_R(R)$ = 60.5 min. Concentración de 3 mg/ml en isopropanol. Se confirmó la estructura del producto por $^1\text{H-RMN}$ contrastando con resultados previos.¹⁰²

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.40 (d, 3H, CH_3) 1.98 (s, 3H, CH_3), 3.73 (s, 3H, CH_3), 4.70 (c, $^3J_{(H,H)}$ = 7.2 Hz, 1H, CH), 5.93 (d, $^3J_{(H,H)}$ = 6.6 Hz, NH) ppm.

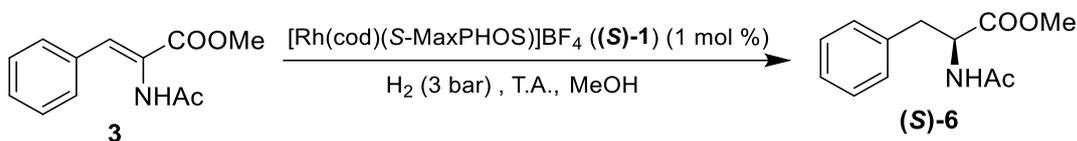
El enantiómero (**R**)-**5** se obtiene utilizando $[\text{Rh}(\text{cod})(R\text{-MaxPHOS})]\text{BF}_4$ ((**R**)-**1**) con las mismas condiciones que (**S**)-**5**. El compuesto se obtuvo con rendimiento cuantitativo y 98% de ee como un aceite incoloro.¹⁰²

Condiciones de reacción B



De acuerdo con el procedimiento experimental descrito para las condiciones **B** (sección 4.3.2), se llevó a cabo la síntesis de (**S**)-**5** colocando 2-acetamidoacrilato de metilo (MAA) (10.0 g, 0.069 moles) y $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{S-MaxPHOS})]\text{BF}_4$ ((**S**)-**1**) (0.387 g, 0.698 moles, 1%) en metanol (10 mL). El sistema se presurizó a 3 bar de gas hidrogeno. La reacción finalizó luego de 10 min de reacción la cual se procesó igual que en el inciso anterior obteniéndose (**S**)-**5** con un ee >99% y rendimiento cuantitativo.

4.3.2.2. (**S**)-2-acetamido-3-fenilpropanoato de metilo (**6**)¹⁰²

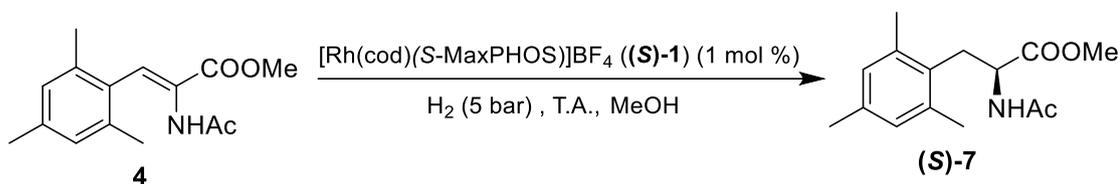


De acuerdo con el procedimiento experimental descrito para las condiciones **B** (sección 4.3.2), se colocaron (*Z*)-2-acetamido-3-fenilacrilato de metilo (*Z*-MAC) (0.40 g, 1.80 mmoles) y $[\text{Rh}(\text{cod})(\text{S-MaxPHOS})]\text{BF}_4$ ((**S**)-**1**) (10.33 mg, 0.018 mmoles, 1%) en 5 mL de metanol anhidro. El sistema se presurizó a 3 bar de gas hidrógeno. Finalizada la reacción luego de 10 minutos, el crudo se percoló en sílica gel 60 con acetato de etilo. Se

obtuvo **(S)**-6 con un rendimiento cuantitativo como un sólido blanco de P.F.: 85-87 °C lit.¹⁰⁰ P.F.: 90-91°C. Se determinó por HPLC quiral un ee de 99%. Las condiciones de HPLC utilizadas fueron: Daicel Chiralcel AD-H (25 cm x 0.46 cm x 5 µm), 90:10 de *n*-hexano:isopropanol, 1.0 mL/min, 220 nm, $t_R(R)$ = 9.8 min, $t_R(S)$ = 13.3 (pico principal). Concentración 3 mg/ml en heptano:isopropanol (1:1). Se confirmó la estructura del producto por ¹H-RMN contrastando con resultados previos.¹⁰²

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.98 (s, 3H, CH₃), 3.12 (m, 2H, CH₂), 3.73 (s, 3H, CH₃), 4.89 (dt, ³J_(H,H)=7.8, ³J_(H,H)=5.8 Hz, 1H, CH), 5.93 (d, ³J_(H,H)=6.6 Hz, NH), 7.12-7.07 (m, 2H, Ar-H), 7.33-7.22 (m, 3H, Ar-H).

4.3.2.3. (S)-2-acetamido-3-mesitil-propanoato de metilo (**7**)⁹⁸



De acuerdo con el procedimiento experimental descrito para las condiciones **A** (sección 4.3.2), se colocaron (*Z*)-2-acetamido-3-mesitil-acrilato de metilo (0.40 g, 1.53 mmoles), y [Rh(cod)(S-MaxPHOS)]BF₄, (**(S)**-1) (8.587 mg, 0.0153 mmoles, 1%) en 2.5 mL de metanol anhidro. El sistema se presurizó a 5 bar de gas hidrógeno. Luego de 72 hs, el crudo se percoló en sílica gel 60 con acetato de etilo. Se obtuvieron 0.40 g (1.51 mmol, 99%) de **(S)**-7 como un sólido blanco de P.F.: 139-140 lit.⁹⁸ P.F.: 141-142. Se determinó por HPLC quiral un ee de 98%. Las condiciones usadas fueron: Chiralpak IA (25 cm x 0.46 cm x 5 µm), 90:10 de heptano:isopropanol, 0.5 mL/min, 254 nm, $t_R(R)$ = 12 min, $t_R(S)$ = 17 min (pico principal). Concentración 3 mg/ml en heptano:isopropanol (1:1). Se confirmó la estructura del producto por ¹H-RMN contrastando con resultados previos.⁹⁸

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.95 (s, 3H, CH₃), 2.24 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 6H, 2CH₃), 3.00-3.12 (m, 2H, CH₂), 3.63 (s, 3H, CH₃), 4.78 (c, ³J_(H,H)=7.9 Hz, 1H, CH), 5.98 (d, ³J_(H,H)=7.5 Hz, 1H, NH), 6.83 (2H, s, Ar-H).

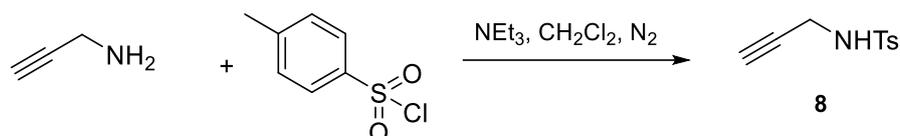
¹⁰⁰ Zerner, B.; Bond, R. P. M.; Bender, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3674–3679.

4.4. Reacciones de Pauson-Khand

4.4.1. Síntesis de compuestos de partida

Los métodos de purificación sólo se indican en aquellos casos en que fueron requeridos. Los productos obtenidos son espectroscópicamente idénticos a los de la literatura.

4.4.1.1. *N*-tosilpropargilamina (**8**)¹⁰¹

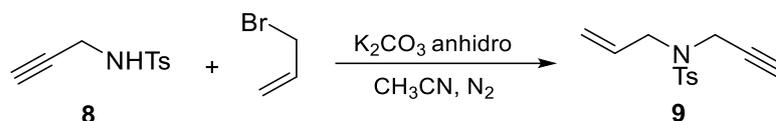


En un balón de 3 bocas de 100 mL, provisto de refrigerante a reflujo y en atmosfera inerte se añadieron 1.16 g (1.3 mL, 21 mmoles) de propargilamina comercial, 5.1 g (7.0 mL, 50.0 mmoles) de trietilamina en 10 mL de diclorometano seco y se llevó a 0°C con un baño con hielo. Sobre esta solución se añadió 3.8 g (20 mmoles) de cloruro de *p*-toluensulfonilo en 20 mL de diclorometano anhidro mediante una cánula. Se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 hs. La reacción se diluyó en 200 mL de éter etílico y se lavó con HCl 1M (3 x 100 mL). La solución acuosa se extrajo con diclorometano, y los extractos orgánicos se lavaron con solución saturada de NaCl. La fase orgánica se secó con MgSO₄ anhidro y se evaporó el solvente a presión reducida. Se obtuvieron 3.39 g del compuesto **8** (16 mmoles, 77%), P.F.: 72-74°C, lit.¹⁰⁴ P.F.: 76°C. Se confirmó la estructura del producto por ¹H-RMN contrastando con resultados previos.¹⁰²

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) δ 2.10 (t, ⁴J_(H,H)= 2.5 Hz, 1H, CH), 2.42 (s, 3H, CH₃), 3.78 (dd, ⁴J_(H,H)= 2.5 Hz, ³J_(H,H)= 6.0 Hz, 2H, CH₂), 4.65 (s, 1H, NH), 7.31 (d, ³J_(H,H)= 8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.78 (d, ³J_(H,H)= 8.0 Hz, 2H, Ar-H).

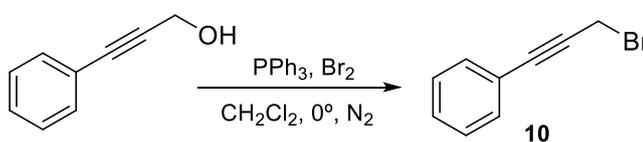
¹⁰¹ Sylvester, K. T.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8772–8774.

¹⁰² Tsuji, H.; Yamagata, K.; Itoh, Y.; Endo, K.; Nakamura, M.; Nakamura, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8060-8062.

4.4.1.2. *N-p*-toluensulfonil-(2-propinil)-2-propenamina (**9**)

En un balón de 2 bocas de 250 mL, provisto de refrigerante a reflujo y en atmosfera inerte se introdujo 3.39 g de **8** sin purificar, obtenido en **5.4.1.1** (16.2 mmoles) y 2.68 g (19.44 mmoles) de K_2CO_3 en 75 mL de acetonitrilo seco. Se añadieron 2.3 g (1.68 mL, 19.44 mmoles) de bromuro de alilo gota a gota mediante jeringa. La reacción se calentó a reflujo y se dejó en agitación durante 16 hs. Finalizado el tiempo de reacción se colocó el balón en baño de hielo y se agregó lentamente con jeringa 35 mL de H_2O destilada, con lo que se homogeneizó la solución. Posteriormente se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL) y la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaCl (1 x 20 mL). El conjunto de fases orgánicas se secó con $MgSO_4$ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 3.77 g del compuesto **9** (15,2 mmoles, 94%, P.F.: 64-66°C lit.¹⁰³ P.F.: 63-65°C) sin que sea necesaria su purificación posterior. Se confirmó la estructura del producto por 1H -RMN contrastando con resultados previos.¹⁰⁶

1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 2.01 (t, $^4J_{(H,H)}=2,5$ Hz, 1H; CH), 2.43 (s, 3H; CH_3), 3.83 (d, $^3J_{(H,H)}=6$ Hz, 2H; CH_2), 4.10 (d, $^4J_{(H,H)}=2,5$ Hz, 2H; CH_2), 5.26 (dd, $^3J_{(H,H)}=10$, $^2J_{(H,H)}=1$ Hz, 1H, CH), 5.31 (dd, $^3J_{(H,H)}=17$, $^2J_{(H,H)}=1$ Hz, 1H, CH), 5.75 (ddt, $^3J_{(H,H)}=17,2$, $^3J_{(H,H)}=10$, 6 Hz, $^3J_{(H,H)}=6.5$, 1H; CH), 7.32 (d, $^3J_{(H,H)}=8$ Hz, 2H; Ar-H), 7.76 (d, $^3J_{(H,H)}=8$ Hz, 2H; Ar-H)

4.4.1.3. 1-fenil-3-bromopropino (**10**)¹⁰⁴

En un balón de dos bocas equipado con refrigerante a reflujo y agitador magnético, bajo atmosfera de nitrógeno, se colocaron 13.57 g (52 mmoles) de trifenilfosfina en 235

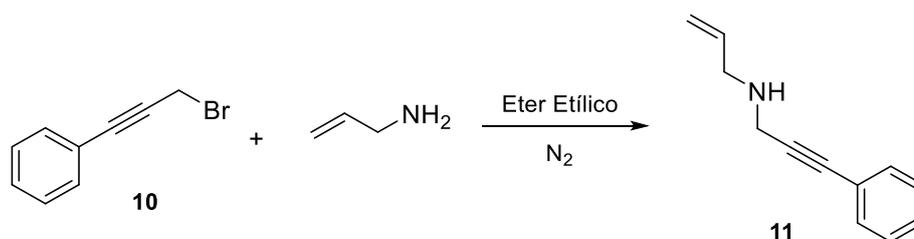
¹⁰³ Gibson, S. E.; Hardick, D. J.; Haycock, P. R.; Kaufmann, K. A. C.; Miyazaki, A.; Tozer, M. J.; White, A. J. *P. Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 7099-7109.

¹⁰⁴ Kwong, F. Y.; Li, Y. M.; Lam, W. H.; Qiu, L.; Lee, H. W.; Yeung, C. H.; Chan, K. S.; Chan, A. S. C. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3872-3880.

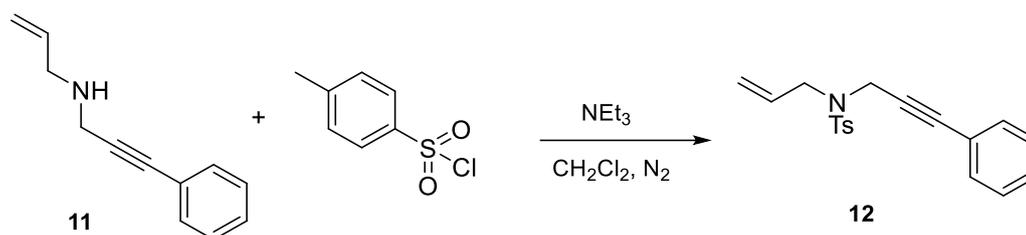
mL de diclorometano seco. Se llevó a 0°C y en este punto se agregaron 5.26 g (2.65 mL, 52 mmoles) de bromo gota a gota y desde ampolla igualadora de presiones. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Rápidamente se agregaron 4.56 g (4.3 mL, 34 mmoles) de 3-fenil-2-propinol con jeringa, también a 0°C, manteniéndose 1 h a esta temperatura. Luego se agregaron 755 mL de hexano y la suspensión sólida formada se percoló a través de un embudo con placa sinterizada de 3 cm de diámetro cargado con 10 cm de celite. Se realizaron lavados con hexano (3 x 70 mL) y finalmente el eluido fue concentrado en evaporador rotatorio y luego purificado mediante destilación a presión reducida (P.E.: 50°C / 0.2 mmHg; (lit.¹⁰⁷ 88-90°C / 1 mmHg). Se obtuvieron 4.5 g (23 mmoles, 67%) de **10** como un óleo amarillo. Se confirmó la estructura del producto por ¹H-RMN contrastando con resultados previos.¹⁰⁶

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 4.17 (s, 2H, CH₂), 7.32-7.36 (m, 3H, Ar-H), 7.44-7.46 (m, 2H, Ar-H).

4.4.1.4. N-(3-fenil-2-propinil)-2-propenilamina (**11**)

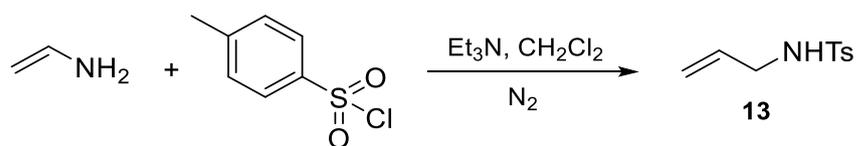


En un balón de dos bocas, refrigerante a reflujo y en atmósfera inerte se agregaron 6.09 g (8 mL, 107 mmoles) de alilamina disuelta en 25 mL de éter etílico seco. Luego se colocaron 2 g (10 mmoles) de **10** lentamente con jeringa y a 0°C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 hs a temperatura ambiente pasando de incoloro a amarillo fuerte. Luego se agregaron 10 mL de agua con jeringa y en baño de hielo y se realizaron extracciones con acetato de etilo (3 x 50 mL). Finalmente, se percoló el crudo de reacción a través de un embudo con placa sinterizada de 3 cm de diámetro con 10 cm de celite, lavando varias veces con acetato de etilo. Se secó con MgSO₄ anhidro y se eliminó el solvente con evaporador rotatorio. El compuesto **11** es usado en la siguiente etapa sin purificación adicional.

4.4.1.5. *N-p*-toluensulfonil-(3-fenil-2-propinil)-2-propenilamina (**12**)

En un balón de dos bocas equipado con refrigerante a reflujo y bajo atmosfera de nitrógeno se colocaron el producto crudo de la reacción anterior (**11**) junto con 1.30 g (1.80 mL 13 mmoles) de trietilamina anhidra y 10 mL de diclorometano seco. Se colocó el balón en baño de hielo a 0°C y se agregó con jeringa, lentamente, una solución de 1.98 g (10.14 mmoles) de cloruro de *p*-toluensulfonilo en 20 mL de diclorometano. Se dejó que la reacción alcance lentamente la temperatura ambiente y se continuó su agitación por 2 hs más. Se colocó el balón en baño de hielo y se agregaron 50 mL de agua destilada. Luego se realizaron extracciones con cloroformo (3 x 50 mL). Los extractos orgánicos se secaron con MgSO₄ anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna usando sílica gel 60 como adsorbente y una mezcla de hexano:acetato de etilo (80:20) como eluyente. Se obtuvieron 2 g (6 mmoles, 62%, P.F. 70-72°C, lit¹⁰⁵ P.F.: 74°C) del enino **12** como un sólido blanco. Se confirmó la estructura del producto por ¹H-RMN contrastando con resultados previos.¹⁰⁶

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.33 (s, 3H, CH₃), 3.89 (d, ³J_(H,H)= 6.5 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H, CH₂), 5.24-5.37 (m, 2H, CH₂), 5.80 (ddt, ³J_(H,H)= 6.5, ³J_(H,H)= 10.0, ³J_(H,H)= 16.5 Hz, 1H, CH), 7.03-7.09 (m, 2H, Ar-H), 7.19-7.31 (m, 5H, Ar-H), 7.74-7.80 (m, 2H, Ar-H).

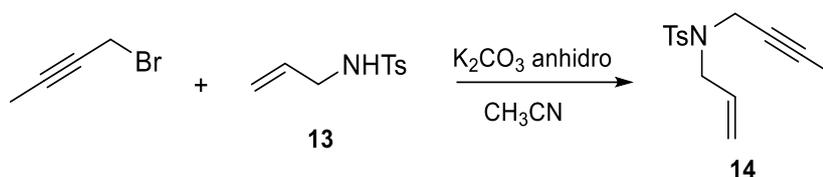
4.4.1.6. *N-p*-toluensulfonil-alilamina (**13**)

¹⁰⁵ Kobayashi, T.; Koga, Y.; Narasaka, K. *J. Organomet. Chem.*, **2001**, 624, 73–87.

En un balón de 3 bocas de 100 mL, provisto de refrigerante a reflujo y en atmosfera inerte se añadieron 2.5 g (3.3 mL, 44 mmoles) de alilamina comercial, 10.5 g (10.5 mL, 104.2 mmoles) de trietilamina, en 50 mL de diclorometano anhidro y se llevó a 0°C en un baño con hielo. Sobre esta solución se añadieron 7.9 g (42.0 mmoles) de cloruro de *p*-toluensulfonilo en 40 mL de diclorometano anhidro mediante una cánula. Posteriormente se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 2 hs. La reacción se diluyó en 200 mL de éter etílico y se lavó con HCl 1M (3 x 100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de NaCl, se secó con MgSO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. Se obtuvieron 7.27 g del compuesto **13** (36 mmoles, 83%, P.F.: 59-60 lit.¹⁰⁶ P.F.: 61-62°C). Se confirmó la estructura del producto por ¹H-RMN contrastando con resultados previos.¹⁰⁷

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 2.43 (s, 3H, CH₃), 3.59 (tt, ³J_(H,H) = 6.1 Hz, ³J_(H,H) = 1.5 Hz, 2H, CH₂), 4.51 (br s, 1H, NH), 5.07-5.20 (m, 2H, CH₂), 5.72 (ddt, ³J_(H,H) = 17.1 Hz, ³J_(H,H) = 10.2 Hz, ³J_(H,H) = 5.8 Hz, 1H, CH), 7.31 (d, ³J_(H,H) = 8.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.75 (d, ³J_(H,H) = 8.0 Hz, 2H, Ar-H).

4.4.1.7. *N*-*p*-toluensulfonil-(2-butinil)-2-propenilamina (**14**)



En un balón de 2 bocas de 250 mL y en atmosfera inerte se colocaron 2.19 g (10.4 mmoles) de *N*-paratoluensulfonilalilamina (**13**) y 1.72 g (12.4 moles) de K₂CO₃ en 48 mL de acetonitrilo seco, a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 1.65 g (1 mL, 12.4 mmoles) de 1-bromo-2-butino a 0°C y se dejó agitando la reacción durante 2 hs a temperatura ambiente. La reacción se hidrolizó con 25 mL de H₂O, con lo que la mezcla de reacción se torna homogénea, y luego se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 mL), La fase orgánica se lavó con H₂O (2 x 40 mL), con 20 mL de solución saturada de NaCl y se secó con MgSO₄. Se eliminó el disolvente a presión reducida, obteniendo un aceite anaranjado que se purificó por cromatografía en columna usando sílica gel 60 como fase estacionaria y eluyendo el compuesto con una mezcla de hexano:acetato de etilo (80:20).

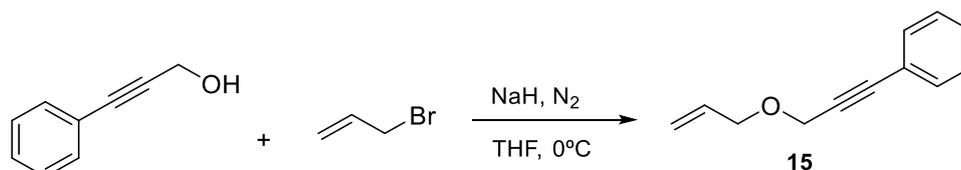
¹⁰⁶ Aggarwal, V. K.; Davies, P. W.; Moss, W. O. *Chem. Commun.*, **2002**, 972-973.

¹⁰⁷ (a) Blond, G.; Bour, C.; Salem, B.; Suffert, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1075-1078; (b) Sylvester, K. T.; Chirik, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 8772-8774.

Se obtuvieron 2.34 g del compuesto **14** (8.88 mmoles, 86%) como un aceite incoloro. Se confirmó la estructura del producto por $^1\text{H-RMN}$ contrastando con resultados previos.¹⁰⁷

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.54 (t, $^4J_{(H,H)} = 2.4$ Hz, 3H, CH_3), 2.42 (s, 3H, CH_3), 3.79 (m, 2H, CH_2), 4.01 (c, $^4J_{(H,H)} = 2.3$, 2H, CH_2), 5.24 (ddt, $^3J_{(H,H)} = 1.3$, $^3J_{(H,H)} = 10.1$, $^3J_{(H,H)} = 18.0$ Hz, 1H), 5.18-5.30 (m, 2H, CH_2), 7.27-7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.71-7.78 (m, 2H, Ar-H).

4.4.1.8. 3-(Aliloxi)-1-fenil-1-propino (**15**)¹⁰⁸

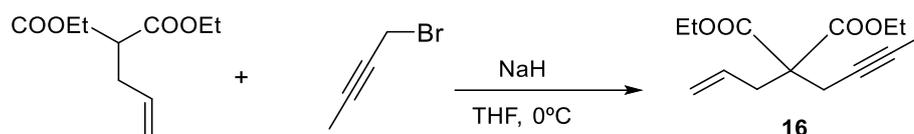


En un matraz de 2 bocas de 100 mL provisto de refrigerante se colocó 0.544 g (0.0227 mmoles) de NaH en 32 mL de THF anhidro bajo atmosfera de nitrógeno. La reacción se llevó a 0°C mediante un baño de hielo. A esta temperatura se añadieron 2.5 g (2.36 mL, 0.0189 mmoles) de 3-fenil-2-propin-1-ol lentamente mediante jeringa durante 20 min (la reacción tomó un color amarillento). Se dejó llegar a temperatura ambiente y se mantuvo en agitación durante 1 h. La reacción se llevó nuevamente a 0°C y se añadieron 4.57 g (3.27 mL, 0.0378 mmoles) de bromuro de alilo en 4.5 mL de THF anhidro. Se retiró el baño refrigerante y se dejó en agitación 1.5 hs a 60°C. Pasado este tiempo, se añadieron 28 mL de agua y la fase acuosa separada se extrajo con éter etílico (3 x 20 mL). El conjunto de fases orgánicas se lavó con agua (10 mL), solución saturada de NaCl (5 mL) y se secó con MgSO_4 anhidro. El solvente se evaporó a presión reducida. Finalmente se obtuvieron 3.0 g del compuesto **15** (17.4 mmoles, 92%) como un aceite incoloro. Se confirmó la estructura del producto por $^1\text{H-RMN}$ contrastando con resultados previos.¹⁰⁹

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 4.15 (m, 2H, CH_2), 4.39 (s, 2H, CH_2), 5.30 (dddd, $^3J_{(H,H)} = 1.4$, $^3J_{(H,H)} = 3.1$, $^3J_{(H,H)} = 10.4$, $^3J_{(H,H)} = 38.9$ Hz, 2H, CH_2), 5.96 (ddt, $^3J_{(H,H)} = 5.8$, $^3J_{(H,H)} = 10.4$, $^3J_{(H,H)} = 17.2$ Hz, 1H, CH), 7.29-7.35 (m, 3H, Ar-H), 7.42-7.49 (m, 2H, Ar-H).

¹⁰⁸ Morimoto, T.; Fujii, K.; Tsutsumi, K.; Kakiuchi, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 3806–3807.

¹⁰⁹ (a) Pearson, A. J.; Dubbert, R. A. *Organometallics* **1994**, 13, 1656-1661; (b) Lee, H. W.; Lee, L. N.; Chan, A. S. C.; Kwong, F. Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 3403-3406.

4.4.1.9. 2-allyl-2-(2'-butin-1'-il)-malonato de dietilo (**16**)¹¹⁰

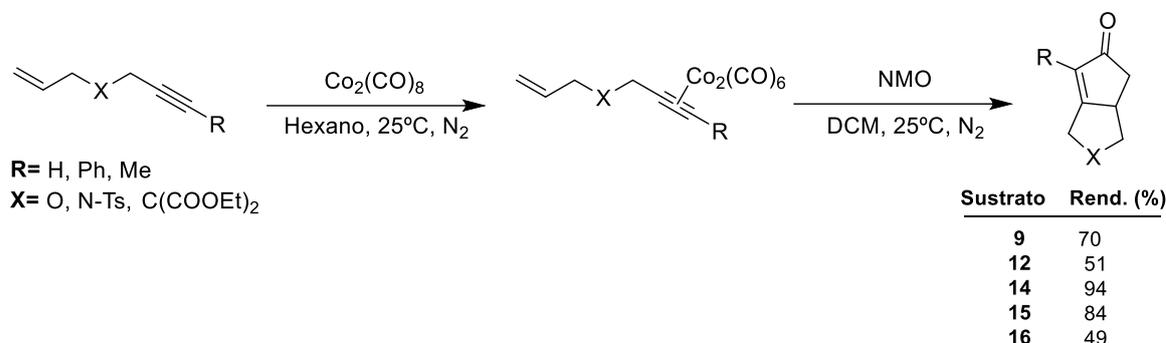
En un balón de 2 bocas de 100 mL se pesó 0.575 g (23.9 mmoles) de NaH y se añadió 26 mL de THF anhidro bajo atmosfera de nitrógeno. El balón de reacción se llevó a 0°C con un baño de hielo y se añadieron lentamente mediante jeringa: 4.0 g (3.94 mL, 19.9 mmoles) de malonato de dietilo en 6.5 mL de THF anhidro seguido de 3.18 g (2.0 mL, 23.9 mmoles) de 1-metil-3-bromopropino en 7 mL de THF. La reacción se dejó en agitación 30 min a esa temperatura y posteriormente se deja enfriar hasta temperatura ambiente adquiriendo la solución un color amarillento. Se adicionaron 30 mL de H₂O y se extrajo la fase acuosa con Et₂O (3 x 25 mL). El conjunto de fases orgánicas se lavó con solución saturada de NaCl (7 mL) y se secó con MgSO₄ anhidro y se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna usando sílica gel 60, eluyendo con una mezcla de hexano:acetato de etilo (80:20). Se obtuvieron 3.99 g del compuesto **16** (16 mmoles, 80%) como un aceite incoloro. Se confirmó la estructura del producto por ¹H-RMN contrastando con resultados previos.¹⁰⁷

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 1.23 (t, ³J_(H,H) = 7.1 Hz, 6H, 2CH₃), 1.74 (t, ⁴J_(H,H) = 2.6 Hz, 3H, CH₃), 2.72 (c, ⁴J_(H,H) = 2.6 Hz, 2H, CH₂), 2.77 (dt, ³J_(H,H) = 1.1, ³J_(H,H) = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 4.18 (c, ³J_(H,H) = 7.1 Hz, 4H, 2CH₂), 5.12 (m, 2H, CH₂), 5.63 (m, 1H, CH).

¹¹⁰ Krafft, M. E.; Bonñaga, L. V. R.; Wright, J. A.; Hirose, C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1233-1246.

4.4.2. Reacción de Pauson-Khand intramolecular

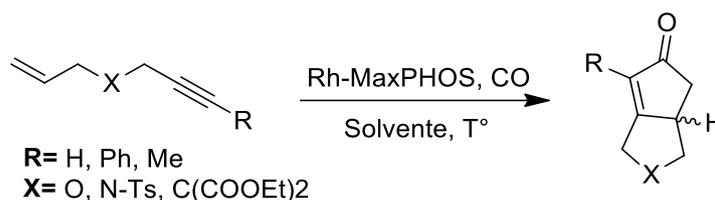
4.4.2.1. Condiciones generales para la formación de los productos racémicos



En un balón de dos bocas, con atmósfera inerte, se colocó 1 mmol del enino junto con 2 mmoles de octacarbonilo de dicobalto, los cuales se disolvieron en 17 mL de hexano seco. La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente mientras se monitorea la formación del complejo por TLC, utilizando como solvente de desarrollo una mezcla de hexano:acetato de etilo (80:20). Finalizada la reacción, se pasó el crudo por una columna de sílica gel 60, con acetato de etilo como eluyente. Posteriormente, se eliminó el solvente con evaporador rotatorio y vacío. Se colocó 1 mmol del complejo sólido en un balón de dos bocas bajo atmósfera de nitrógeno junto con 5 mmoles de *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (NMO) y 25 mL de diclorometano seco. Se dejó en agitación a temperatura ambiente y se siguió su curso mediante TLC utilizando hexano:acetato de etilo (50:50). Una vez que la reacción finalizó, el crudo de reacción fue cromatografiado en columna con sílica gel 60.

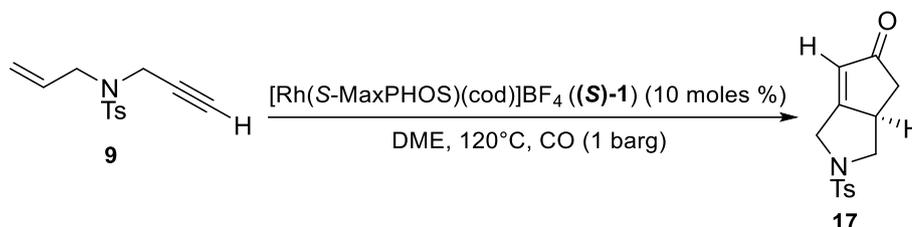
La mezcla de eluyentes con la que se purificó cada compuesto mediante cromatografía fue la misma que se empleó en las reacciones enantioselectivas para cada producto específico.

4.4.2.2. Condiciones generales para las reacciones enantioselectivas de Pauson-Khand



En un tubo de presión se pesó el correspondiente enino y el complejo de Rh-MaxPHOS (10 moles %). Se adaptó una llave de tres vías y se purgó el sistema con 3 ciclos de vacío-nitrógeno. Se añadió el disolvente anhidro (1-3 mL) y seguidamente se conectó por una de las vías a la bomba de CO para efectuar 3 ciclos de vacío-monóxido de carbono, cargando finalmente a la presión de CO deseada. Se cerró la llave de paso y el tubo a presión se calentó en baño de silicona a la temperatura y tiempo requeridos. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel 60 con mezclas de hexano:acetato de etilo de polaridad creciente. Luego de determinar los excesos enantioméricos, se determinó la configuración absoluta de los productos aislados a partir de la rotación óptica determinada. Todos los productos son espectroscópicamente idénticos a los descritos en la literatura.

4.4.2.3. 7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (17)

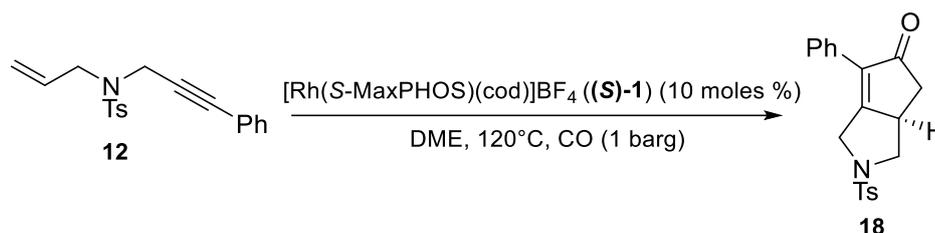


De acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el punto 4.4.2.2 se pesaron 76.4 mg de **9** (0.306 mmoles), 17.2 mg (0.031 mmoles, 10%) de $[\text{Rh}(\text{S-MaxPHOS})(\text{cod})]\text{BF}_4$ ((**S**)-1) en 3 mL de DME anhidro. La reacción se calentó a 120°C y se dejó durante 24 hs a esta temperatura. El bruto de reacción se purificó por columna cromatográfica de sílica gel 60, usando hexano:acetato de etilo (60:40) como eluyente. Se obtuvieron 44.0 mg de **17** (0.159 mmoles, 52%) como un aceite incoloro. Se determinó por HPLC quiral un ee del 77%. Las condiciones de HPLC utilizadas fueron: columna Chiralpak AS-H (4.6 mm x 250 mm x 5µm) (Col HP-17) bajo condiciones isocráticas de heptano:isopropanol (50:50), con un flujo de 1 mL/min, volumen de inyección 5 µL, concentración 3 mg/mL, temperatura de 20°C, $t_R(\text{R})$: 33.9 (pico principal); $t_R(\text{S})$: 49.0,

disuelto en Heptano:Isopropanol (1:1). Se confirmó la estructura del producto por $^1\text{H-RMN}$ contrastando con resultados previos.¹¹¹

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.04 (dd, $^3J_{(H,H)} = 3.6$, $^2J_{(H,H)} = 17.9$ Hz, 1H, CH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.54-2.68 (m, 2H, CH y CH_2), 3.05-3.22 (m, 1H, CH_2), 3.98-4.09 (m, 2H, CH_2), 4.32-4.36 (m, 1H, CH_2), 5.97 (s, 1H, CH), 7.35 (d, $^3J_{(H,H)} = 8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.73 (d, $^3J_{(H,H)} = 8.0$ Hz, 2H, Ar-H).

4.4.2.4. 2-fenil-7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (18)

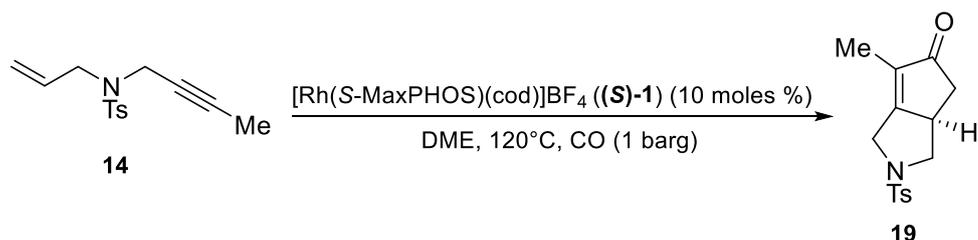


De acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el punto 4.4.2.2 se pesaron 67.5 mg de **12** (0.207 mmoles), 11.6 mg (0.021 mmoles, 10%) de $[\text{Rh}(\text{S-MaxPHOS})(\text{cod})]\text{BF}_4$ (**(S)-1**) en 2 mL de DME anhidro. La reacción se calentó a 120°C durante 24 hs. El bruto de reacción se purificó por columna cromatografica de sílica gel 60, usando hexano:acetato de etilo (80:20) como eluyente. Se obtuvieron 45.0 mg del compuesto **18** (0.159 mmoles, 77%) como un aceite incoloro. Se determinó por HPLC quiral un ee del 81%. Las condiciones de HPLC utilizadas fueron: columna Chiralpak AD-H (250 mm x 4.6 mm x 5 μm) (COL-HP-51) bajo condiciones isocráticas de heptano:isopropanol (80:20), con un flujo de 1 mL/min, vol de inyección 5 μL , concentración 3 mg/mL, temperatura de 20°C , $t_R(R)$: 22.1 (pico principal); $t_R(S)$: 26.4, disuelto en Heptano:Isopropanol (1:1). Se confirmó la estructura del producto por $^1\text{H-RMN}$ contrastando con resultados previos.¹⁰⁷

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.25 (dd, $^3J_{(H,H)} = 3.7$, $^2J_{(H,H)} = 17.9$ Hz, 1H, CH_2), 2.40 (s, 3H, CH_3), 2.61 (dd, $^3J_{(H,H)} = 9.4$, $^3J_{(H,H)} = 11.0$ Hz, 1H, CH), 2.79 (dd, $^3J_{(H,H)} = 6.5$, $^2J_{(H,H)} = 17.8$ Hz, 1H, CH_2), 3.14-3.29 (m, 1H, CH_2), 4.04-4.12 (m, 2H, CH_2), 4.63 (dd, $^3J_{(H,H)} = 1.7$, $^2J_{(H,H)} = 16.8$ Hz, 1H, CH_2), 7.28-7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.34-7.49 (m, 5H, Ar-H), 7.68-7.75 (m, 2H, Ar-H).

¹¹¹ Hiroi, K.; Watanabe, T.; Kawagishi, R.; Abe, I. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, 11, 797–808.

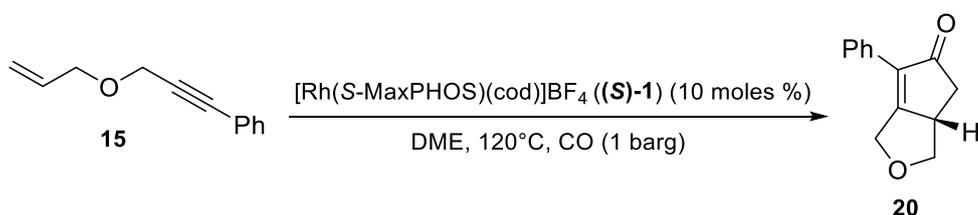
4.4.2.5. 2-metil-7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (19)



De acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el punto 5.4.2.2 se pesaron 77.6 mg del sustrato **14** (0.295 mmoles), 16.5 mg (0.029 mmoles, 10%) de $[\text{Rh}(\text{S-MaxPHOS})(\text{cod})]\text{BF}_4$ ((**S**)-**1**) en 2 mL de DME anhidro. La reacción se calentó a 120°C durante 24 hs. El bruto de reacción se purificó por columna cromatográfica de sílica gel 60, usando hexano:acetato de etilo (60:40) como eluyente. Se obtuvieron 66.2 mg del compuesto **19** (0.162 mmoles, 55%) como un aceite incoloro. Se determinó por HPLC quiral un ee del 85%. Las condiciones de HPLC utilizadas fueron: columna Chiralpak AD-H (250 mm x 4.6 mm x 5 μm) (COL-HP-51) bajo condiciones isocráticas de heptano:isopropanol (50:50), con un flujo de 1 mL/min, volúmen de inyección 5 μL , concentración 3 mg/mL, temperatura de 20°C, $t_{\text{R}}(\text{R})$: 26.4 (pico principal); $t_{\text{R}}(\text{S})$: 31.4, disuelto en Heptano:Isopropanol (1:1). Se confirmó la estructura del producto por $^1\text{H-RMN}$ contrastando con resultados previos.¹⁰⁷

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.67 (s, 3H, CH_3), 2.04 (dd, $^3J_{(\text{H,H})}=3.3$, $^2J_{(\text{H,H})}=18.0$ Hz, 1H, CH_2), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.53-2.66 (m, H, CH), 2.96-3.05 (m, 1H, CH_2), 3.95-4.04 (m, 2H, CH_2), 4.12 (c, $^3J_{(\text{H,H})}=7.2$ Hz, 1H, CH_2), 4.22-4.26 (m, 1H, CH_2), 7.32-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.72-7.77 (m, 2H, Ar-H).

4.4.2.6. 2-fenil-7-oxabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (20)

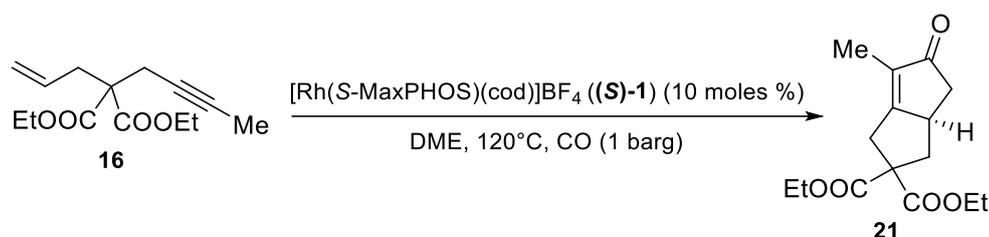


De acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el punto 4.4.2.2 se pesaron 60.0 mg de **15** (0.348 mmoles), 19.5 mg (0.035 mmoles, 10%) de $[\text{Rh}(\text{S-MaxPHOS})(\text{cod})]\text{BF}_4$ ((**S**)-**1**) en 2 mL de DME anhidro. La reacción se calentó a 120°C durante 24 hs. El bruto de reacción se purificó por columna cromatográfica de sílica gel 60, usando hexano:acetato de etilo (80:20) como eluyente. Se obtuvieron 14.7 mg del

compuesto **20** (0.071 mmoles, 40%) como un aceite incoloro. Se determinó por HPLC quiral un ee del 68%. Las condiciones de HPLC utilizadas fueron: columna Chiralpak AD-H (250 mm x 4.6 mm x 5 μ m) (COL-HP-51) bajo condiciones isocráticas de heptano:isopropanol (80:20), con un flujo de 1 mL/min, vol de inyección 5 μ L, concentración 1 mg/mL, temperatura de 20°C, $t_R(S)$: 9.3 (pico principal); $t_R(R)$: 11.3, disuelto en Heptano:Isopropanol (1:1). Se confirmó la estructura del producto por $^1\text{H-RMN}$ contrastando con resultados previos.¹⁰⁷

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 2.34 (dd, $^3J_{(H,H)} = 3.7$, $^2J_{(H,H)} = 17.7$ Hz, 1H, CH_2), 2.86 (dd, $^3J_{(H,H)} = 6.3$, $^2J_{(H,H)} = 17.7$ Hz, 1H, CH_2), 3.24 (dd, $^3J_{(H,H)} = 11.2$, $^3J_{(H,H)} = 7.7$ Hz, 1H, CH), 3.29-3.37 (m, 1H, CH_2), 4.41-4.35 (m, 1H, CH_2), 4.56-4.64 (m, 1H, CH_2), 4.94 (dd, $^3J_{(H,H)} = 1.4$, $^2J_{(H,H)} = 16.3$ Hz, 1H, CH_2), 7.32-7.38 (m, 1H, Ar-H), 7.39-7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.50-7.55 (m, 2H, Ar-H).

4.4.2.7. 2-metil-7,7-bis(etoxicarbonil)biciclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (**21**)



De acuerdo con el procedimiento experimental descrito en el punto **4.4.2.2** se pesaron 70.0 mg (0.277 mmoles) de **16**, 15.6 mg (0.028 mmoles, 10%) de $[\text{Rh}(\text{S-MaxPHOS})(\text{cod})]\text{BF}_4$ ((**S**)-**1**) en 2 mL de DME anhidro. La reacción se calentó a 120°C durante 24 hs. El bruto de reacción se purificó por columna cromatografica de sílica gel 60, usando hexano:acetato de etilo (60:40) como eluyente. Se obtuvieron 12.0 mg del compuesto **21** (0.044 mmoles, 16%) como un aceite incoloro. Se determinó por HPLC quiral un ee del 72%. Las condiciones de HPLC utilizadas fueron: columna columna Chiralpak AS-H (4.6 mm x 250 mm x 5 μ m) (COL-HP-17) bajo condiciones isocráticas de heptano/isopropanol (50:50), con un flujo de 1 mL/min, vol de inyección 5 μ L, concentración 1 mg/mL, temperatura de 20°C, $t_R(R)$: 12.2 (pico principal); $t_R(R)$: 15.9, disuelto en Heptano:Isopropanol (1:1). Se confirmó la estructura del producto por $^1\text{H-RMN}$ contrastando con resultados previos.¹⁰⁷

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 1.26 (m, 6H, 2 CH_3), 1.60-1.76 (m, 4H, CH_3 y CH_2), 2.08 (dd, $^3J_{(H,H)} = 3.1$, $^2J_{(H,H)} = 17.9$ Hz, 1H, CH_2), 2.64 (dd, $^3J_{(H,H)} = 6.3$, $^2J_{(H,H)} = 17.9$ Hz, 1H, CH_2), 2.78 (dd, $^3J_{(H,H)} = 7.4$, $^3J_{(H,H)} = 12.7$ Hz, 1H, CH), 2.92-3.03 (m, 1H, CH_2), 3.10-3.31 (m, 2H, CH_2), 4.13-4.32 (m, 4H, 2 CH_2).

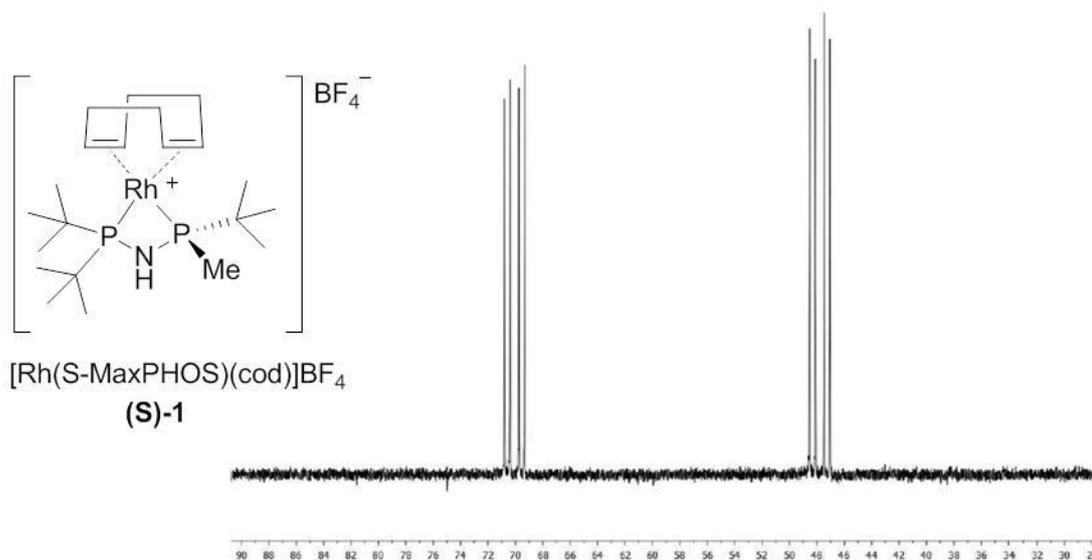
5. Espectros

5. ESPECTROS

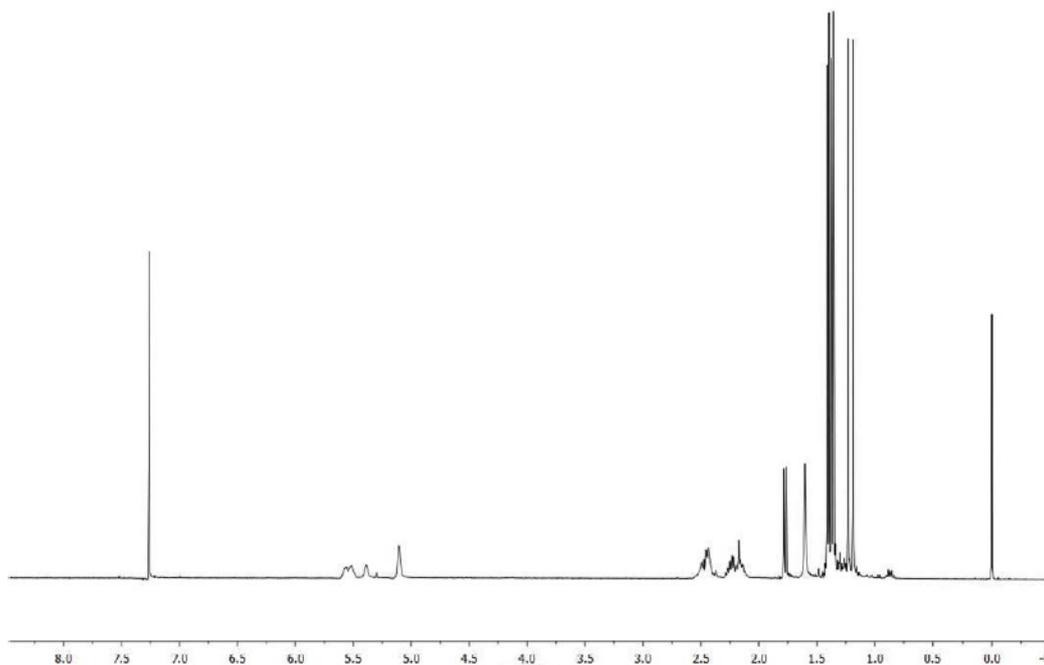
5.1. HIDROGENACIONES ASIMETRICAS

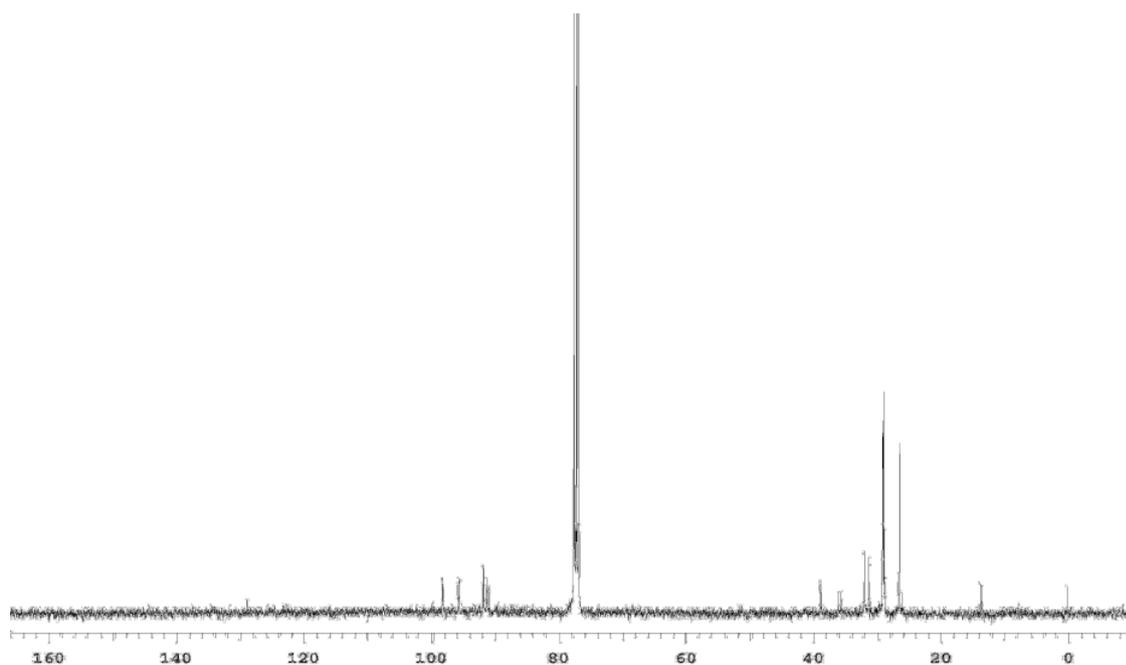
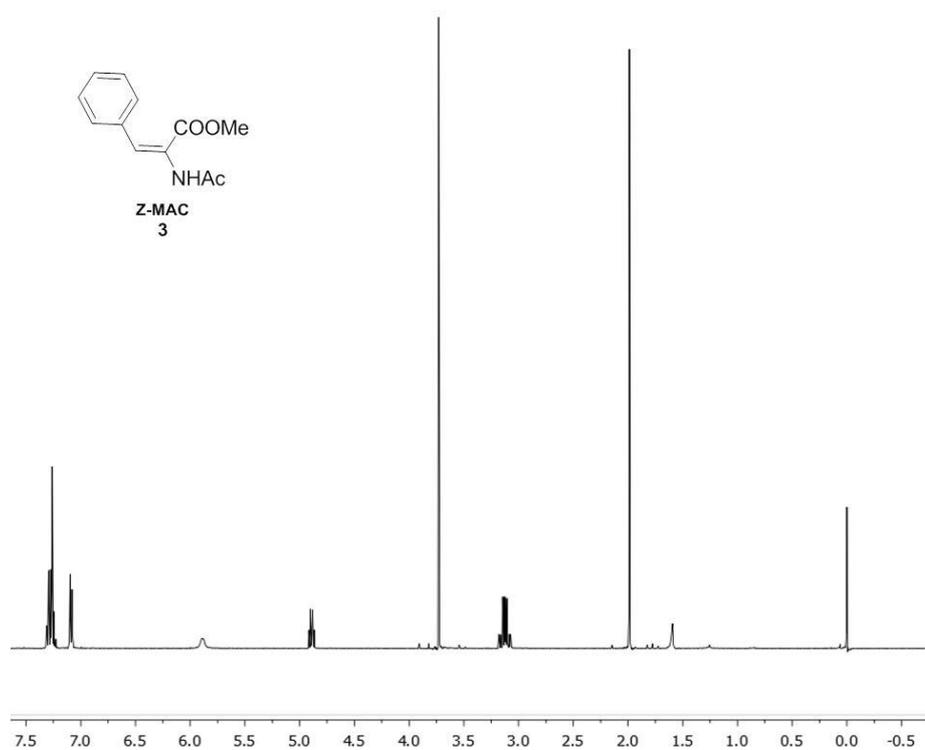
[Rh(S-MaxPHOS)(cod)] BF₄ (1)

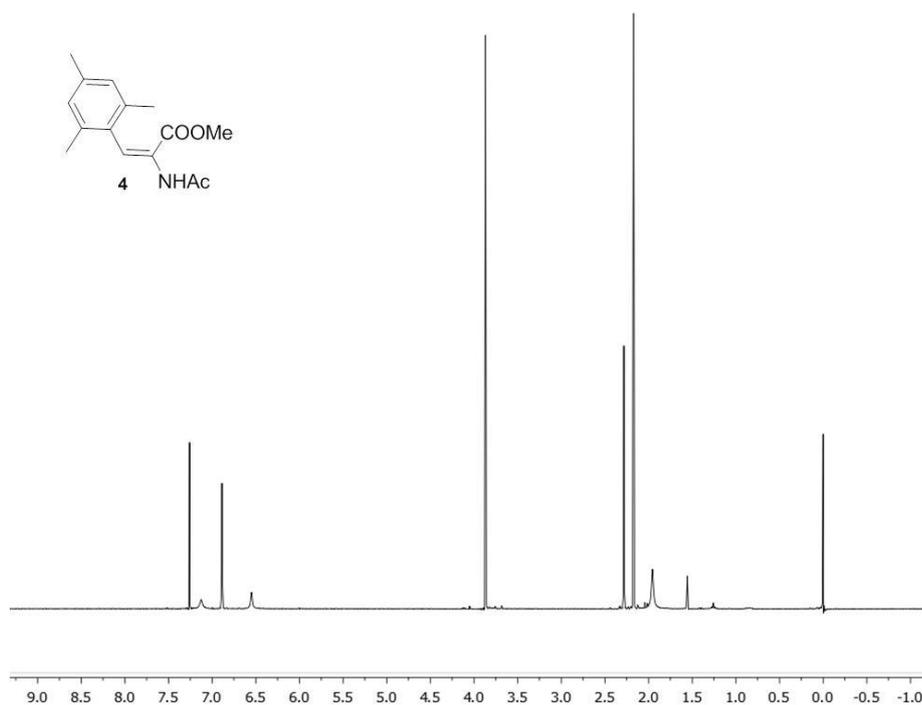
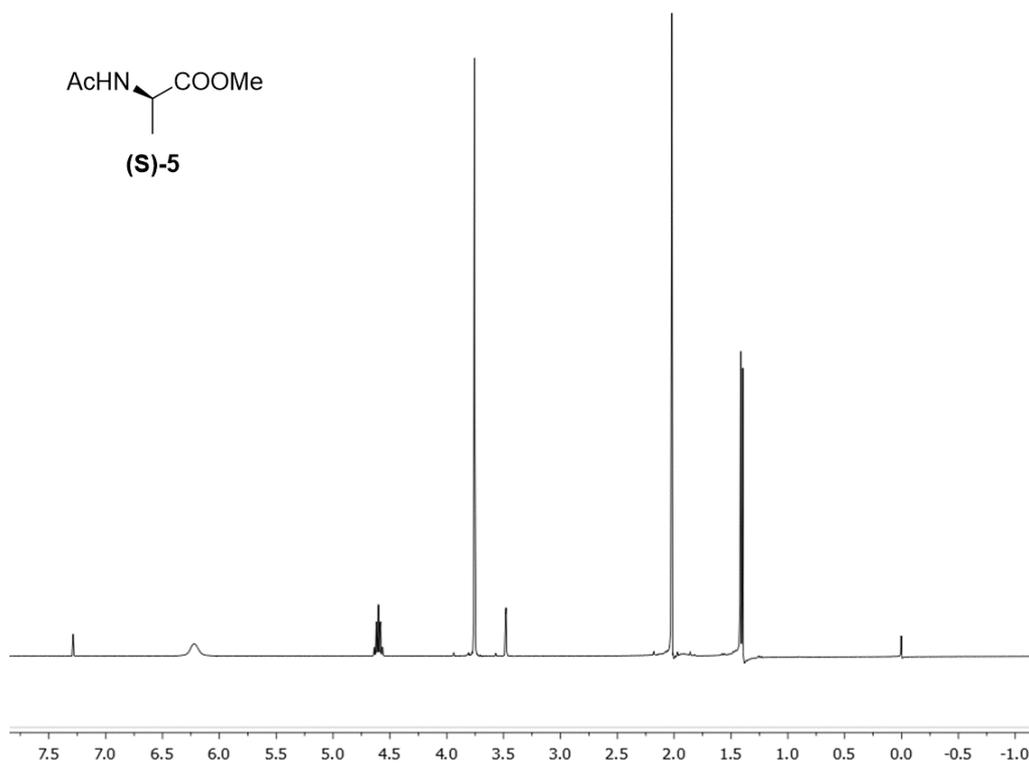
³¹P-RMN (121 MHz, CDCl₃)



¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

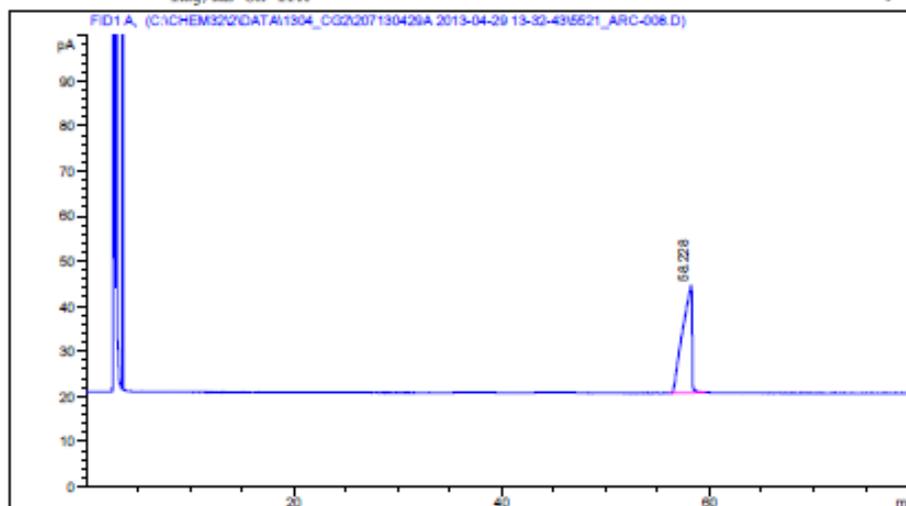


^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3)**(Z)-Metil 2-acetamido-3-fenilacrilato (Z-MAC) (3)** **^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)**

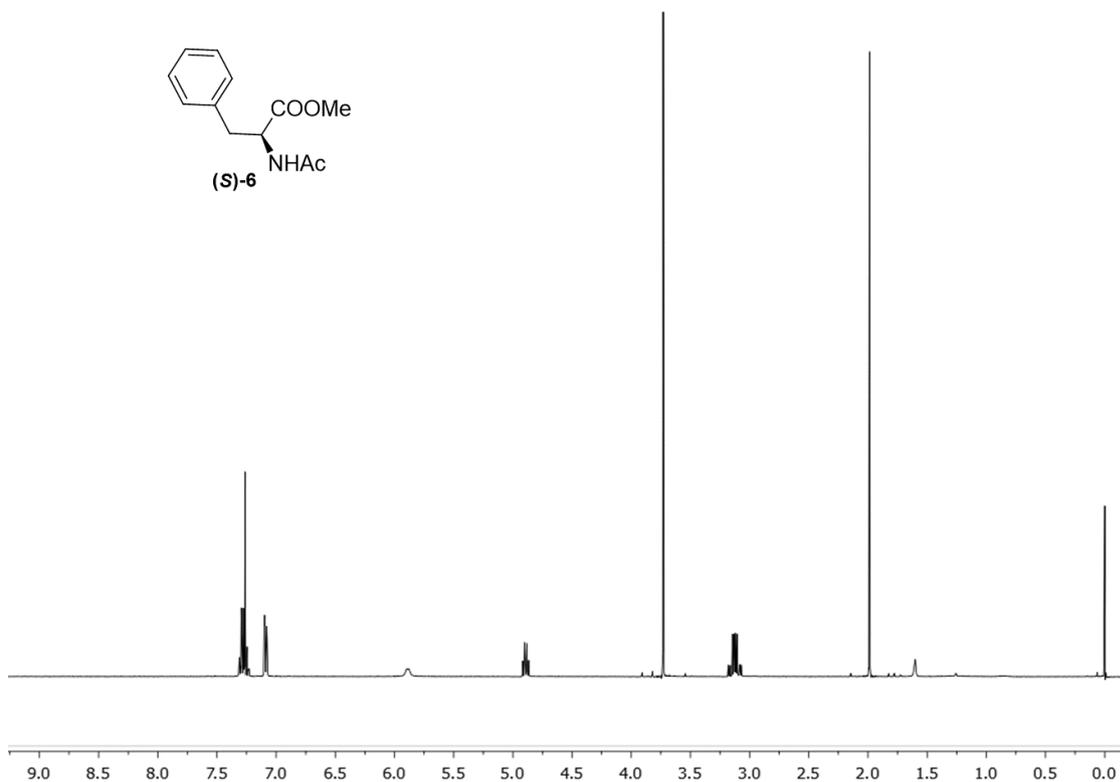
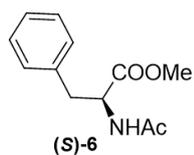
(Z)-2-acetamido-3-mesitilacrilato de metilo (4)**¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)****(S)-2-acetamidopropanoato de metilo (5):****¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)**

CG-QUIRAL

Info mostra: CG2, columna Beta-DEX 30m (COL-CG-07) ;
90°C (80min)
Tdet 250°C, Tinj 250°C; split 50:1; flux 1mL/min; car
rier: He
1mg/mL en IPA

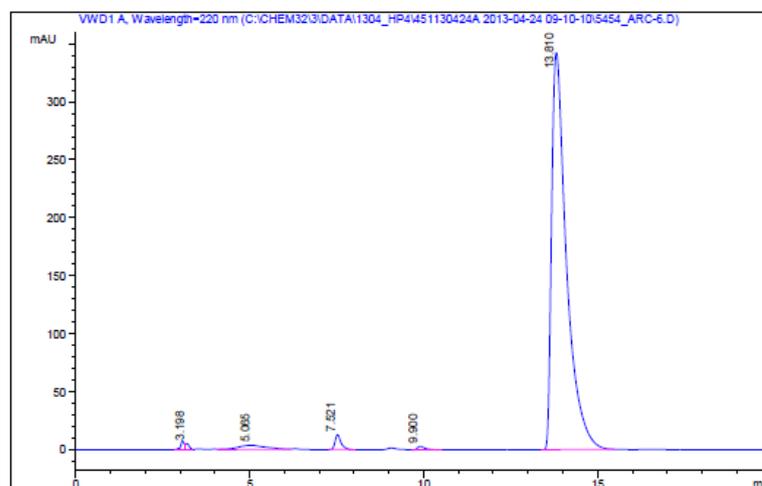


#	Meas. R	Pea	Width	Area	Height	Area %
1	58.228	MM	1.038	1485.971	23.861	100.000

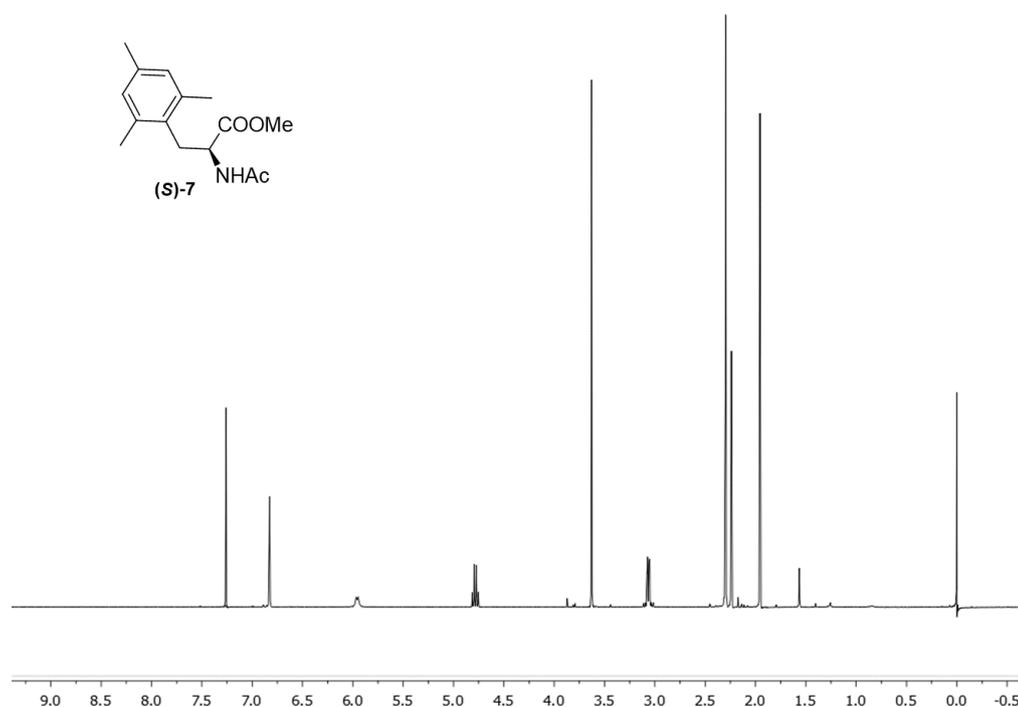
(S)-2-acetamido-3-fenilpropanoato de metilo (6):**¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)**

HPLC-QUIRAL

Info mostra: HPLC 4, columna Chiralpak AD-H (COL-HP-51);
 Heptà/ IPA 90:10
 3mg/mL en Heptà/IPA 1:1

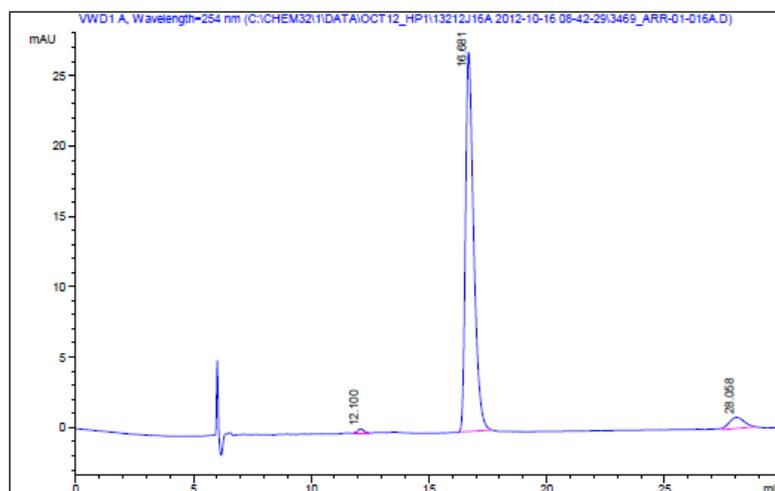


#	Meas. R	Pea	Width	Area	Height	Area %
1	3.061	BV	0.110	57.796	7.606	0.540
2	3.198	VV	0.110	41.309	5.466	0.386
3	5.065	VV	0.756	234.869	3.809	2.195
4	7.521	BB	0.179	156.017	12.923	1.458
5	9.900	BB	0.232	46.640	3.011	0.436
6	13.810	BB	0.438	10164.541	342.593	94.985

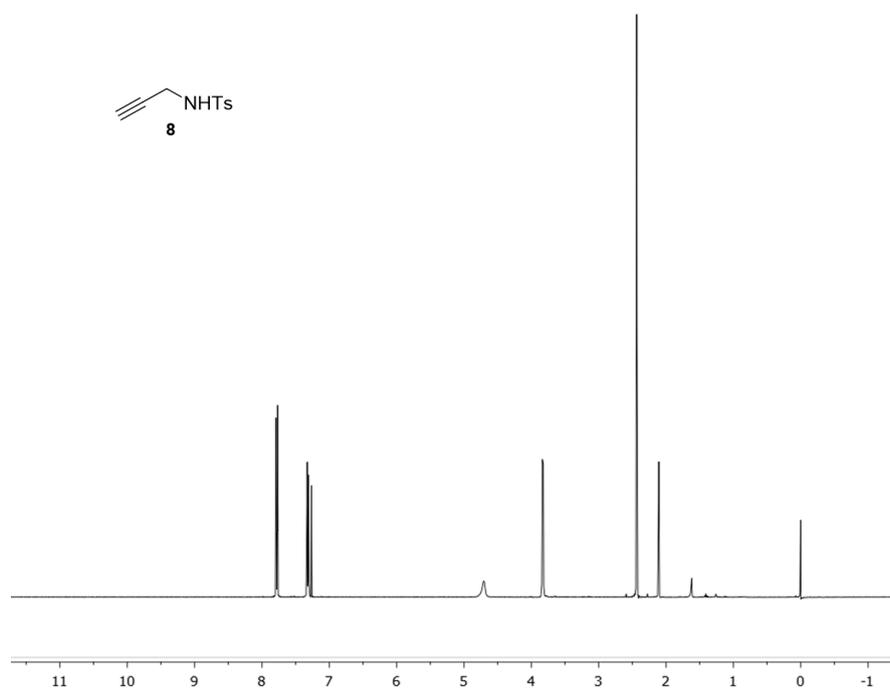
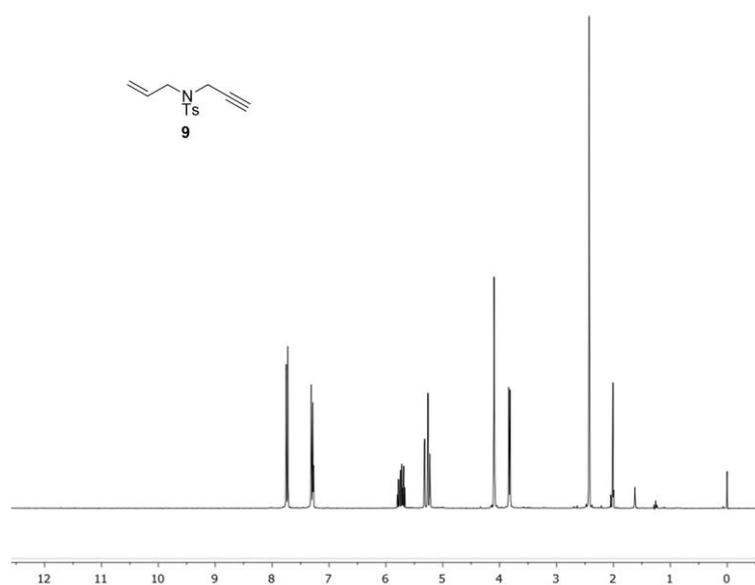
(S)-2-acetamido-3-mesitilpropanoato de metilo (7):**¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)**

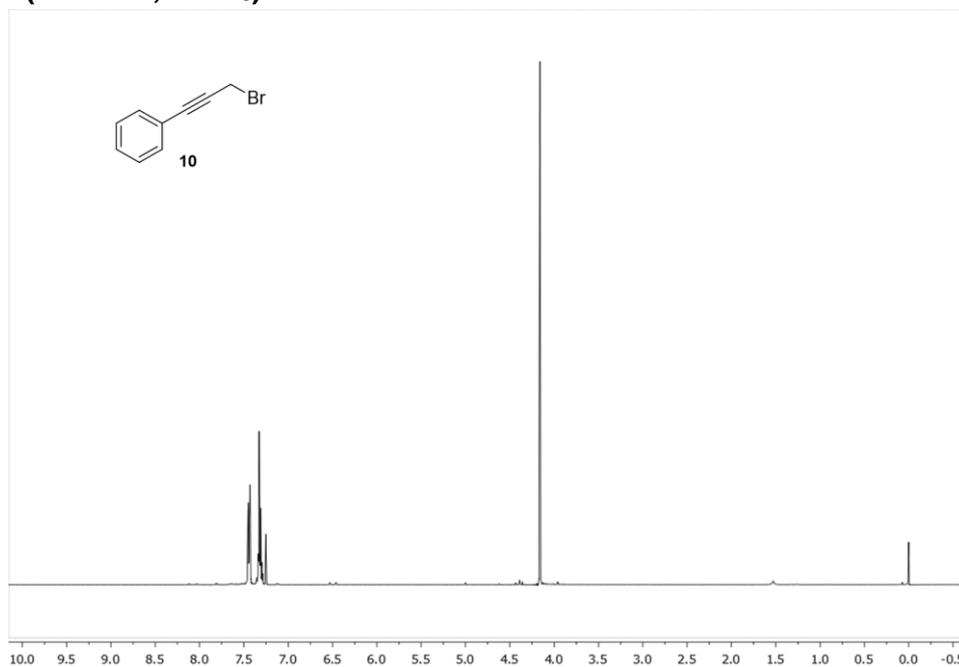
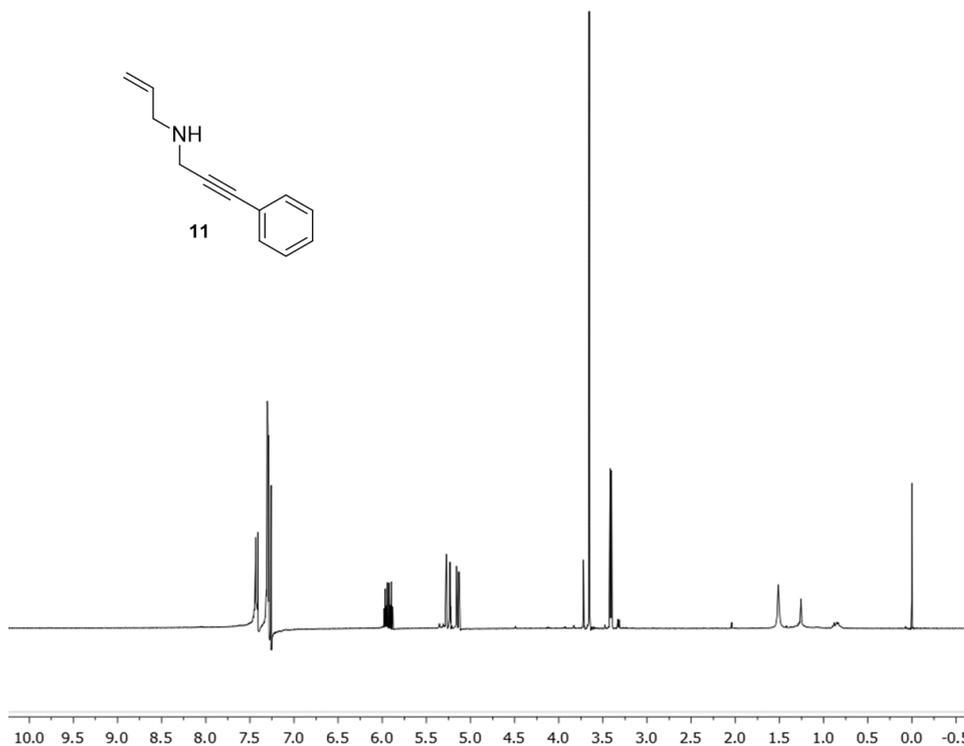
HPLC-QUIRAL

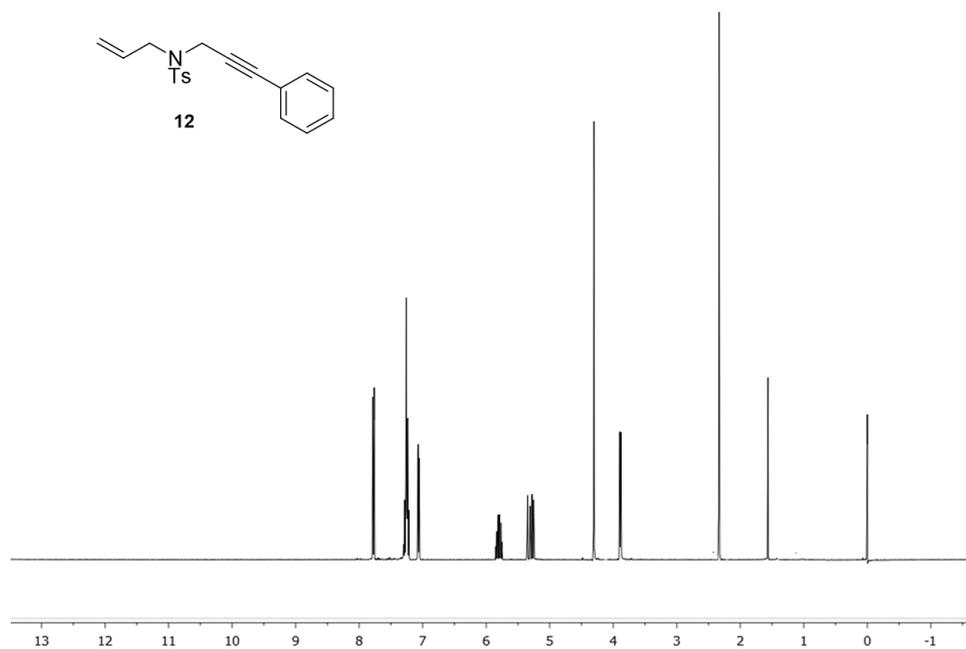
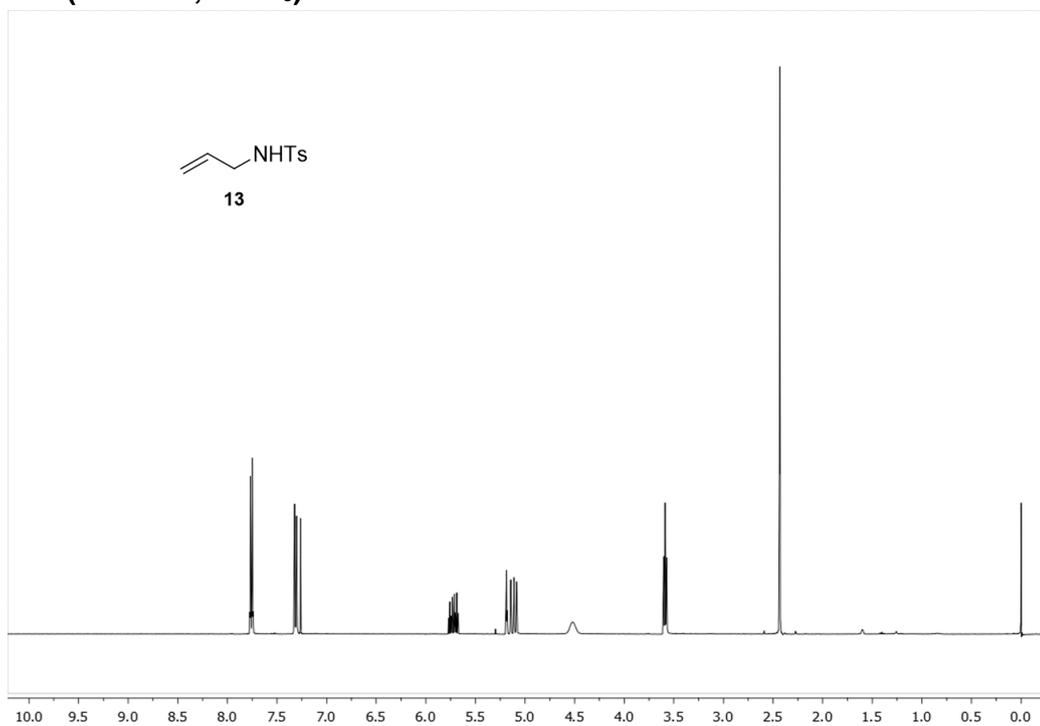
Info mostra: HPLC 1, columna Chiralpak IA (COL-HP-32);
Heptà/ IPA
aprox 2mg/ mL en MeOH

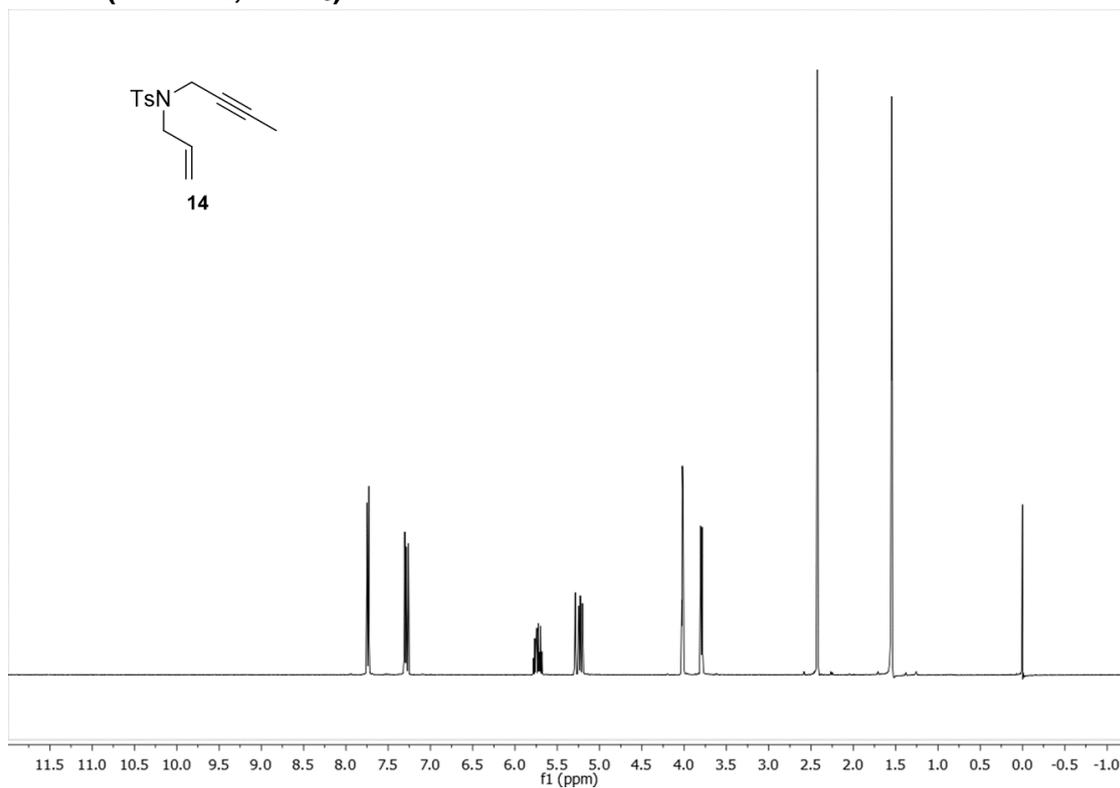
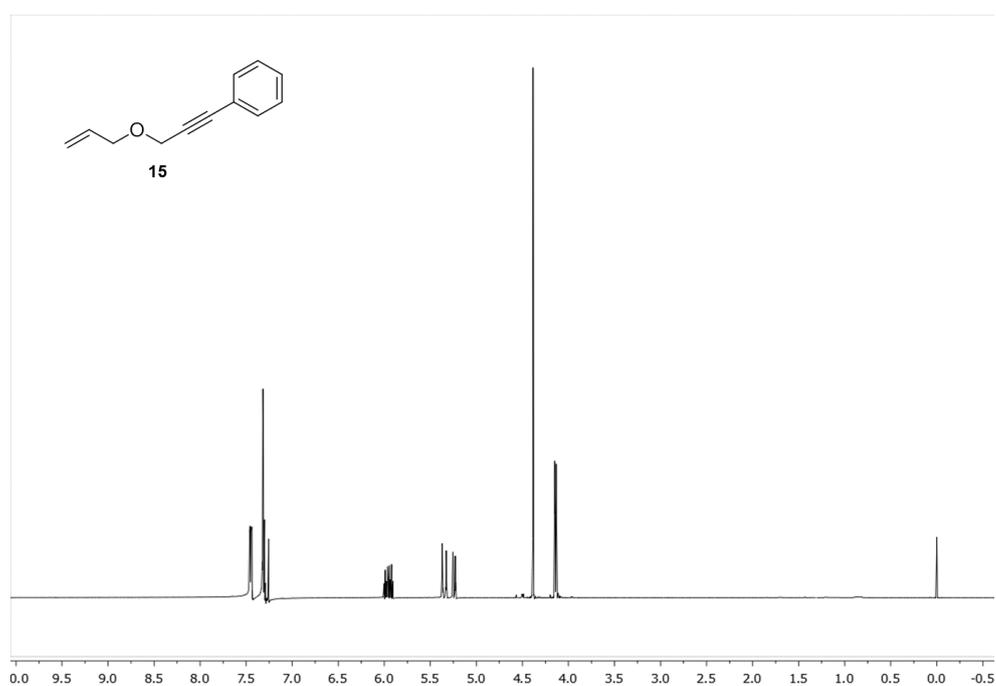


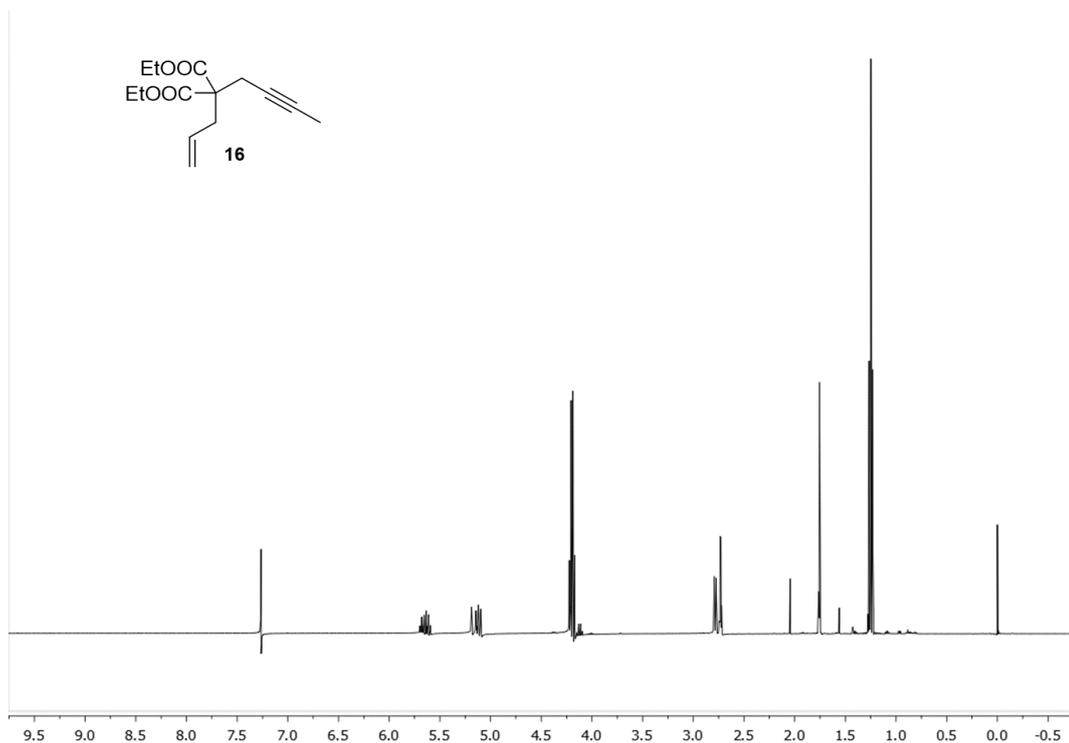
#	Meas. R	Pea	Width	Area	Height	Area %
1	12.100	MM	0.283	5.096	0.301	0.736
2	16.681	BB	0.362	651.742	26.965	94.194
3	28.058	MM	0.523	35.518	0.795	5.130

5.2. REACCIONES DE PAUSON KHAND**5.2.1. SÍNTESIS DE LOS SUSTRATOS*****N*-*p*-toluensulfonil-2-propargilamina (8)****¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)*****N*-*p*-toluensulfonil-(2-propinil)-2-propenamina (9)****¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)**

1-fenil-3-bromopropino (10) **^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)*****N*-(3-fenil-2-propinil)-2-propenilamina (11)** **^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)**

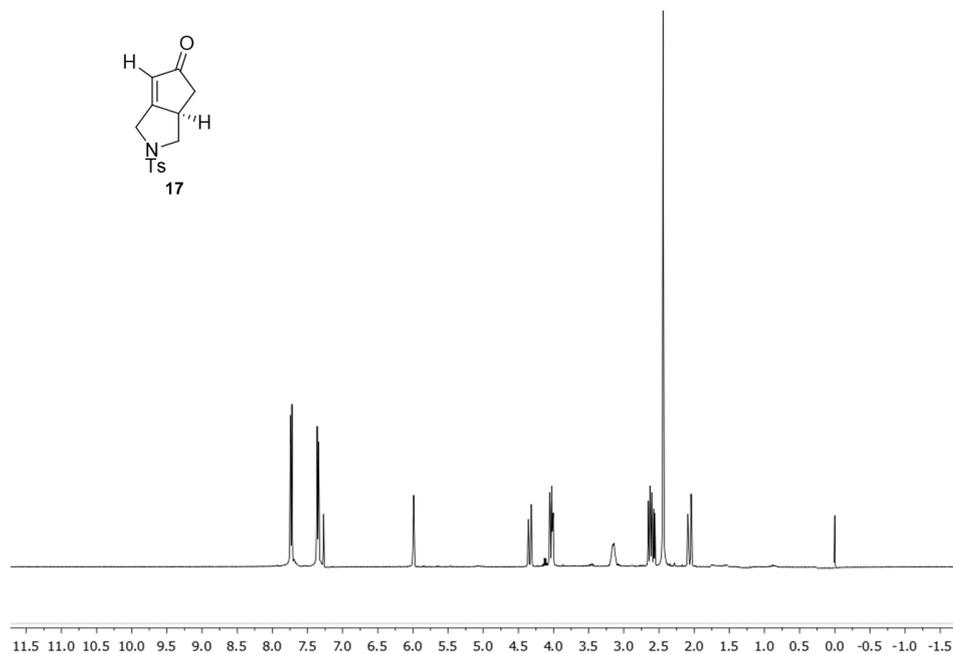
N*-*p*-toluensulfonil-(3-fenil-2-propinil)-2-propenilamina (12)*¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)*****N*-*p*-toluensulfonil-alilamina (13)****¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)**

N*-*p*-toluensulfenil-(3-metil-2-propinil)-2-propenilamina (14)*¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)****3-(Aliloxi)-1-fenil-1-propino (15)****¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)**

2-alil-2-(2'-butin-1'-il) malonato de dietilo (16) **^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)**

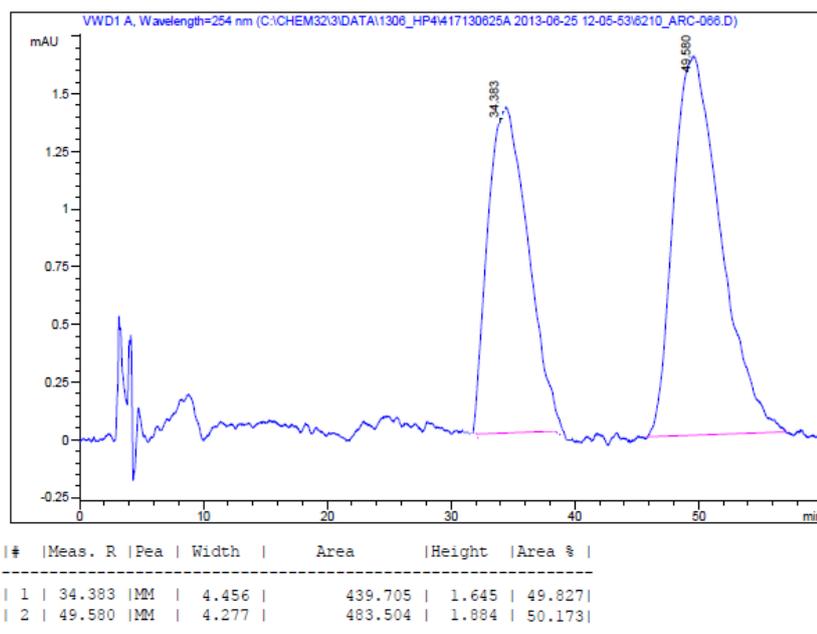
5.2.2. ADUCTOS DE LA REACCION DE PAUSON-KHAND INTRAMOLECULAR

7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (17)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)

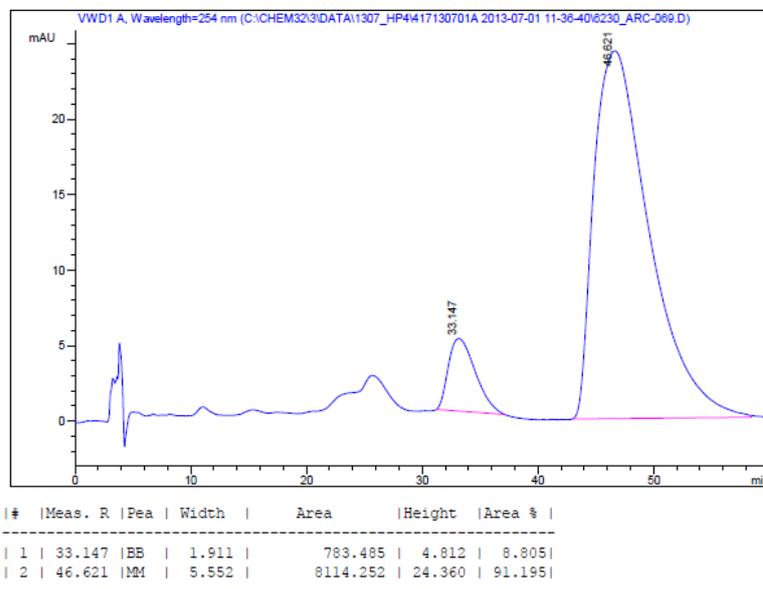
Productos racémicos del compuesto 17

Info muestra: HPLC 4 columna Chiralpak AS (COL-HP-17);
 Heptà/IPA 50:50
 3mg/mL en Heptà/IPA 1:1



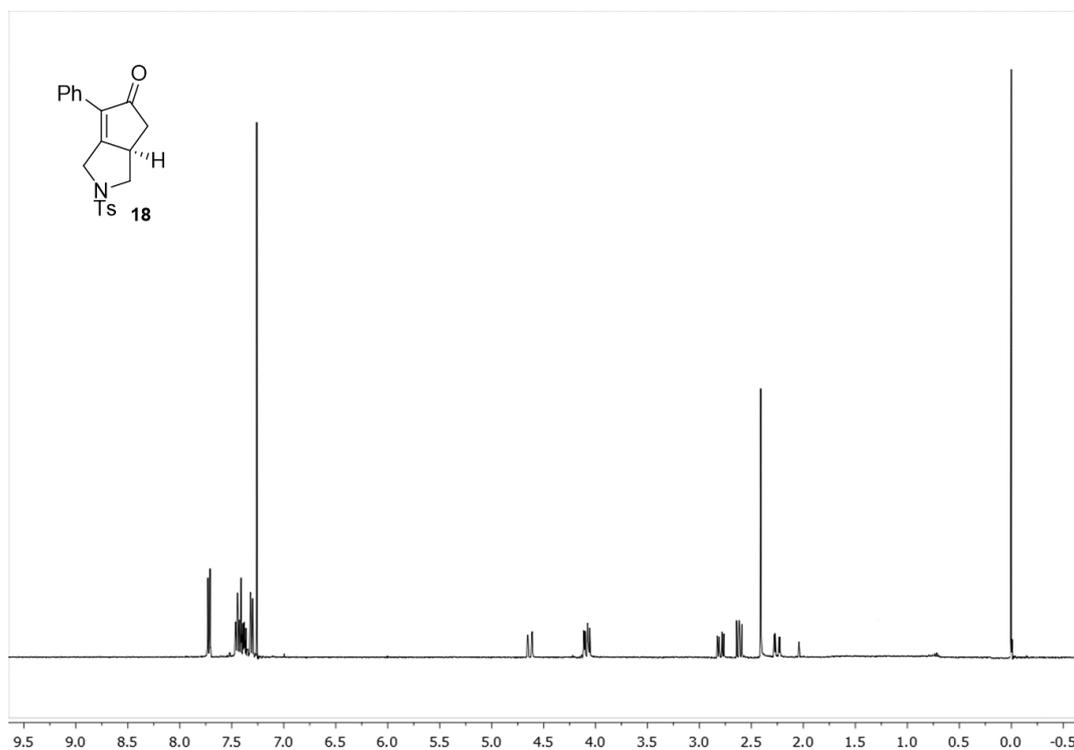
HPLC-QUIRAL

Info mostra: HPLC 4 columna Chiralpak AS (COL-HP-17);
Heptà/IPA 50:50
3mg/mL en Heptà/IPA 1:1



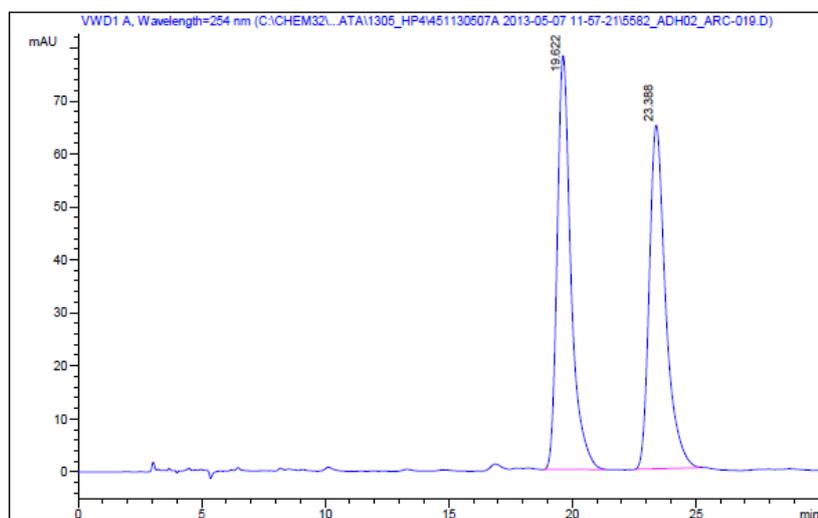
2-fenil-7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (18)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)



Productos racémicos del compuesto 18

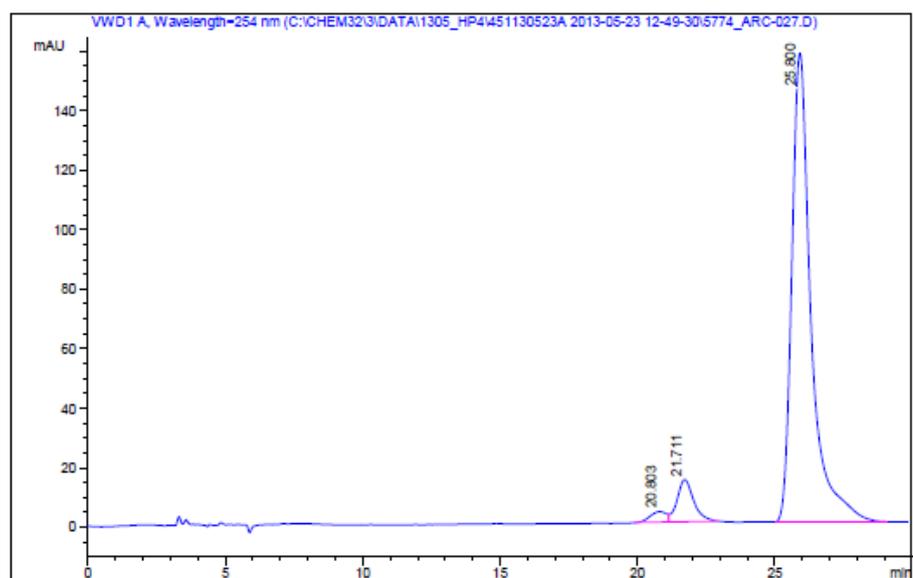
Info muestra: HPLC 4, columna Chiralpak AD-H (COL-HP-51);
Heptà/IPA 80:20
3mg/mL en Heptà/IPA 1:1



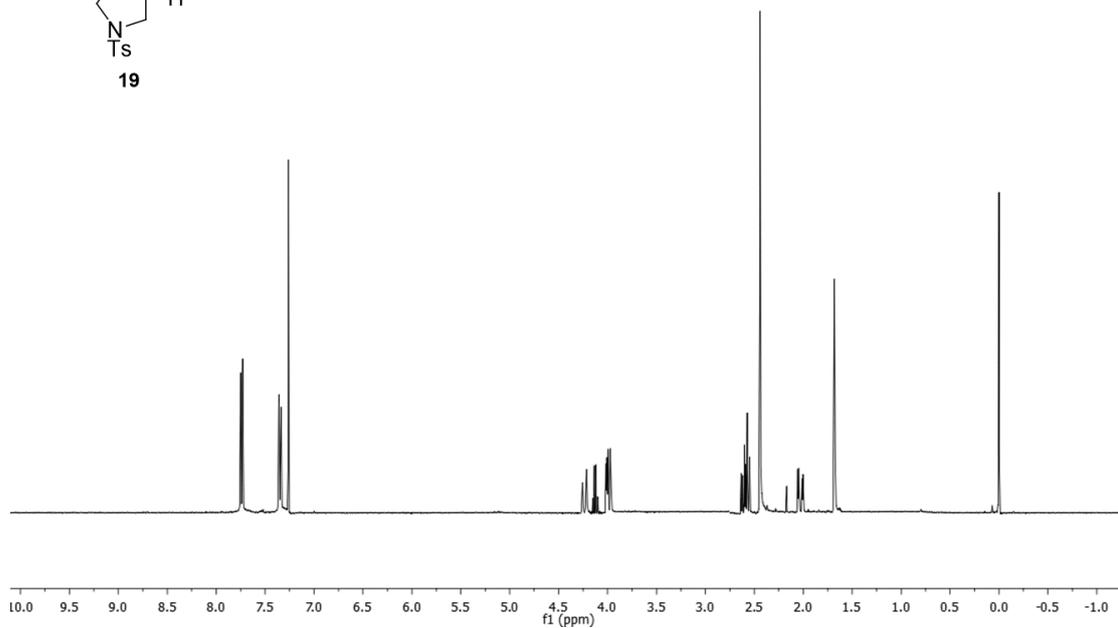
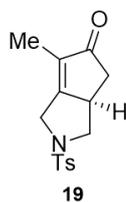
#	Meas. R	Pea	Width	Area	Height	Area %
1	19.622	BB	0.583	3034.440	78.131	50.450
2	23.388	BB	0.689	2980.282	64.872	49.550

HPLC-QUIRAL

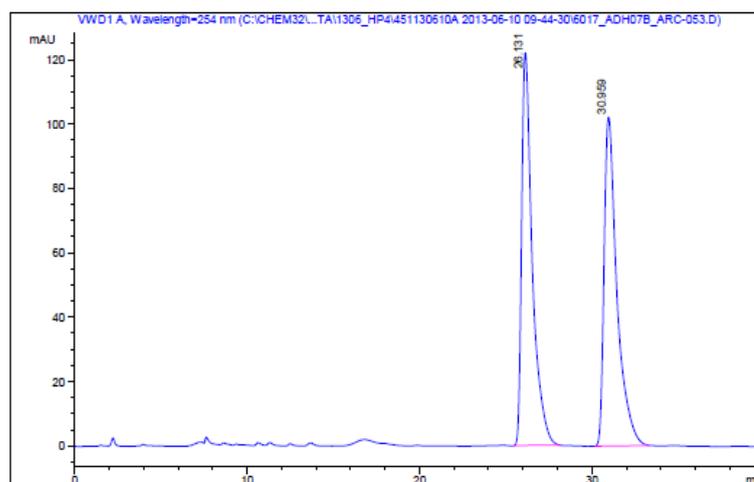
Info muestra: HPLC 4, columna Chiralpak AD-H (COL-HP-51);
Heptà/ IPA 80:20
3mg/mL en Heptà/IPA 1:1



#	Meas. R	Pea	Width	Area	Height	Area %
1	20.803	BV	0.596	151.186	3.612	0.864
2	21.711	VB	0.626	597.852	14.205	3.418
3	25.800	BV	0.734	7566.801	154.743	43.256

2-metil-7-tosil-7-azabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (19)**¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)****Productos racémicos del compuesto 19**

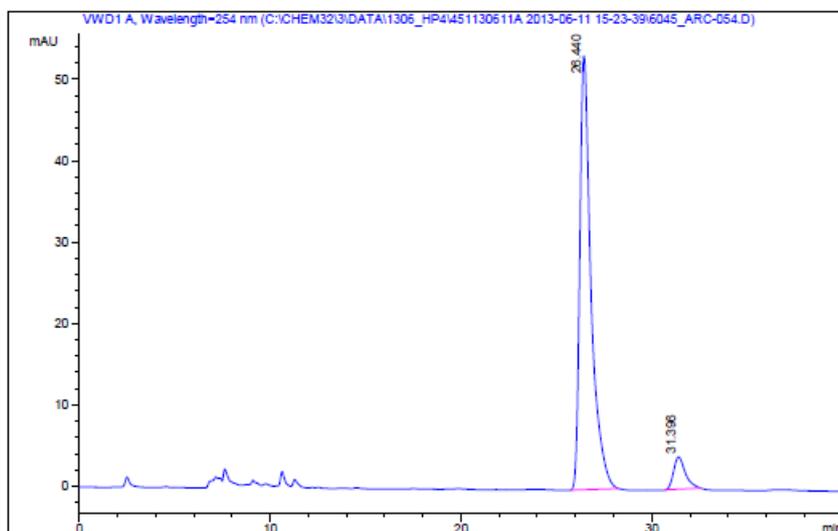
Info muestra: HPLC 4, columna Chiralpak AD-H (COL-HP-51);
 Heptà/ EtOH 50:50
 3mg/mL en Heptà /IPA 1:1



#	Meas. R	Pea	Width	Area	Height	Area %
1	26.131	BB	0.634	5238.710	121.923	49.827
2	30.959	BB	0.767	5275.128	102.119	50.173

HPLC Quiral

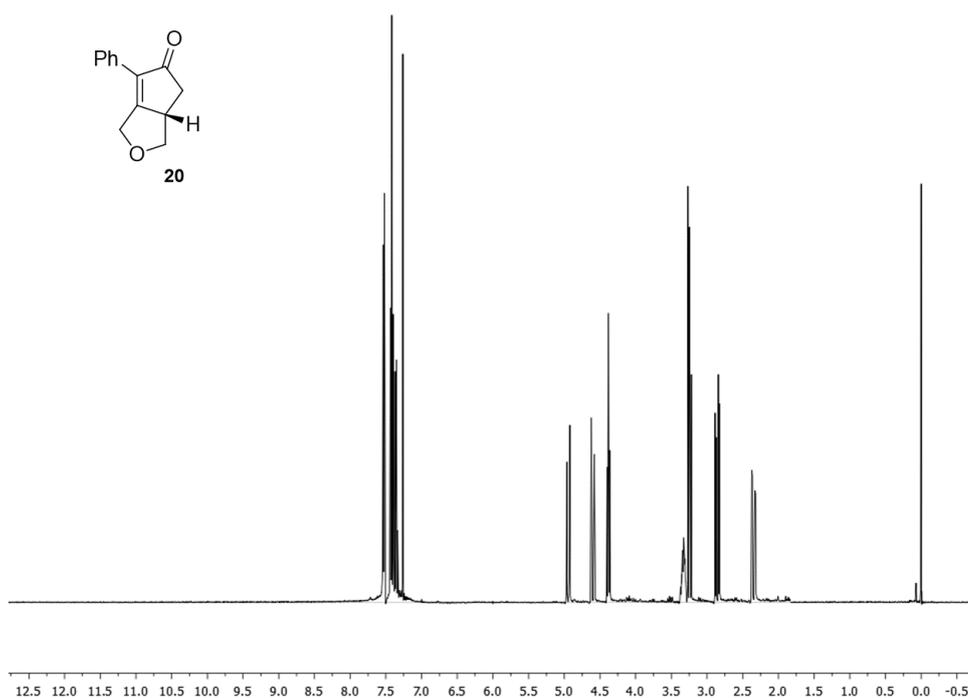
Info mostra: HPLC 4, columna Chiralpak AD-H (COL-HF-S1);
 Heptà/ EtOH 50:50
 3mg/mL en Heptà /IPA 1:1



#	Meas. R	Pea	Width	Area	Height	Area %
1	26.440	BB	0.607	2180.970	59.267	92.671
2	31.396	BB	0.644	172.484	3.992	7.329

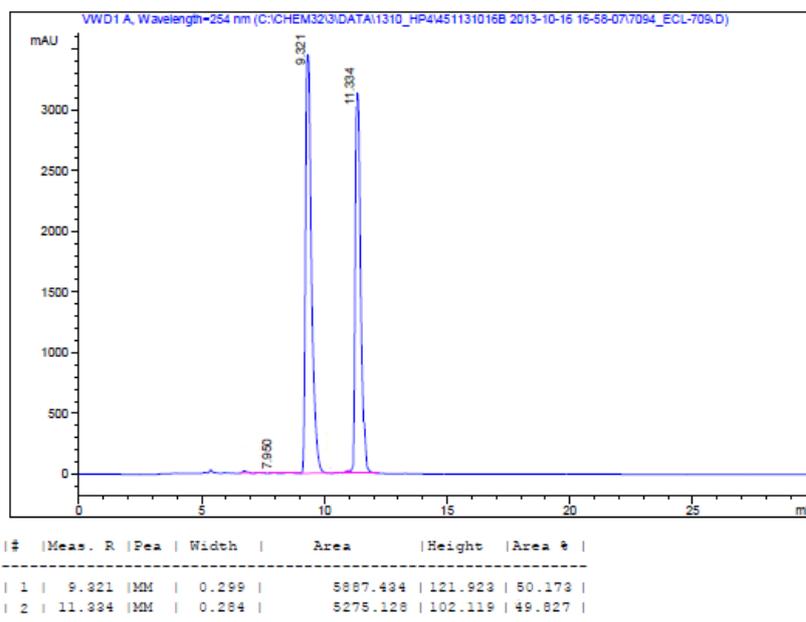
2-fenil-7-oxabicyclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (20)

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃)



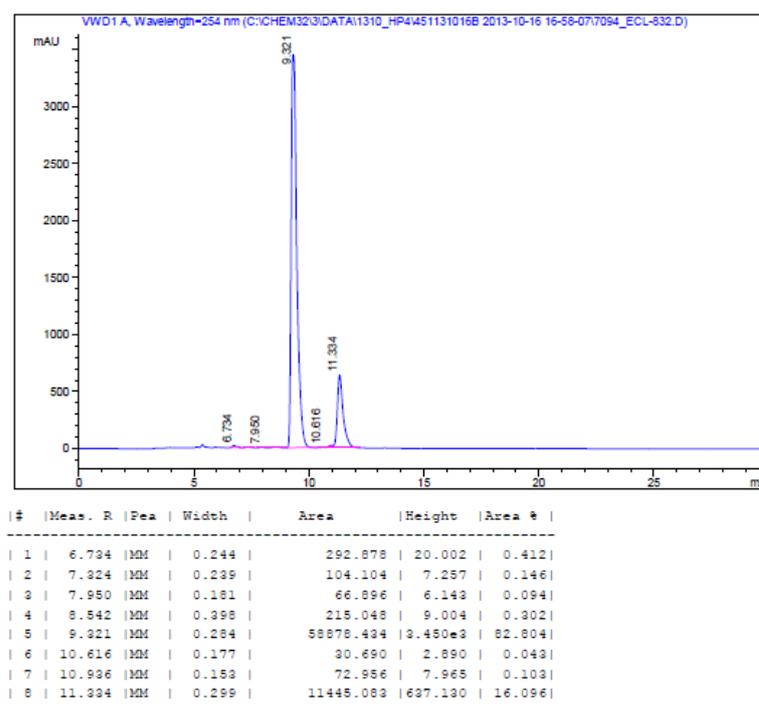
Productos racémicos del compuesto 20

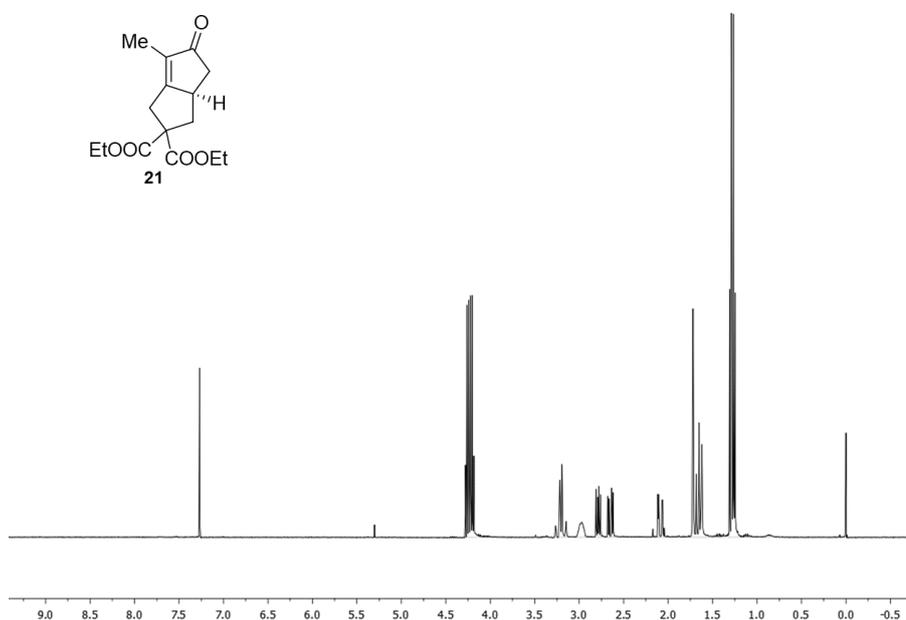
Info muestra: HPLC 4, columna Chiralpak ADH 250x 4.6 mm, 5u (COL-HP
-S1);
Heptá / IPA 80:20
1 mg/mL en Heptá/IPA



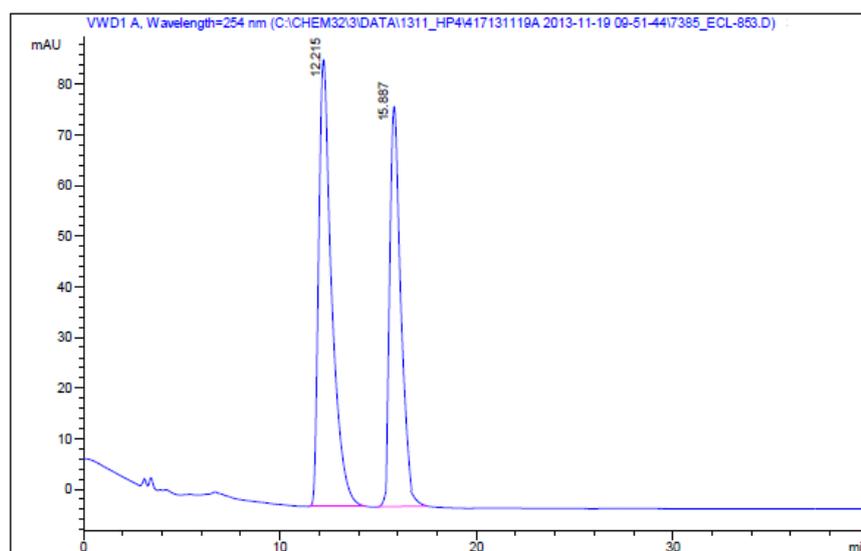
HPLC-QUIRAL

Info muestra: HPLC 4, columna Chiralpak ADH 250x 4.6 mm, 5u (COL-HP
-S1);
Heptá / IPA 80:20
1 mg/mL en Heptá/IPA



2-metil-7,7-bis(etoxicarbonil)biciclo[3.3.0]oct-1-en-3-ona (21) **^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3)****Productos racémicos del compuesto 21**

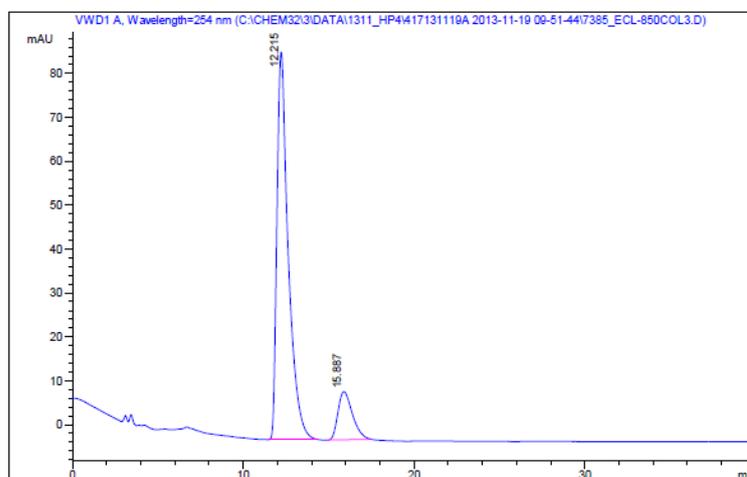
Info muestra: HPLC 4, columna Chiralpak AS 250x 4.6 mm, 5u (COL-HP
-17);
Heptà /IPA 50:50
3 mg/mL en Heptà/IPA



#	Meas. R	Pea	Width	Area	Height	Area %
1	12.215	BB	0.679	4058.782	88.278	50.056
2	15.887	BB	0.745	4052.030	81.377	49.923

HPLC-QUIRAL

Info mostra: HPLC 4, columna Chiralpak AS 250x 4.6 mm, 5u (COL-HP
-17);
Heptá / IPA 50:50
3 mg/mL en Heptá/IPA

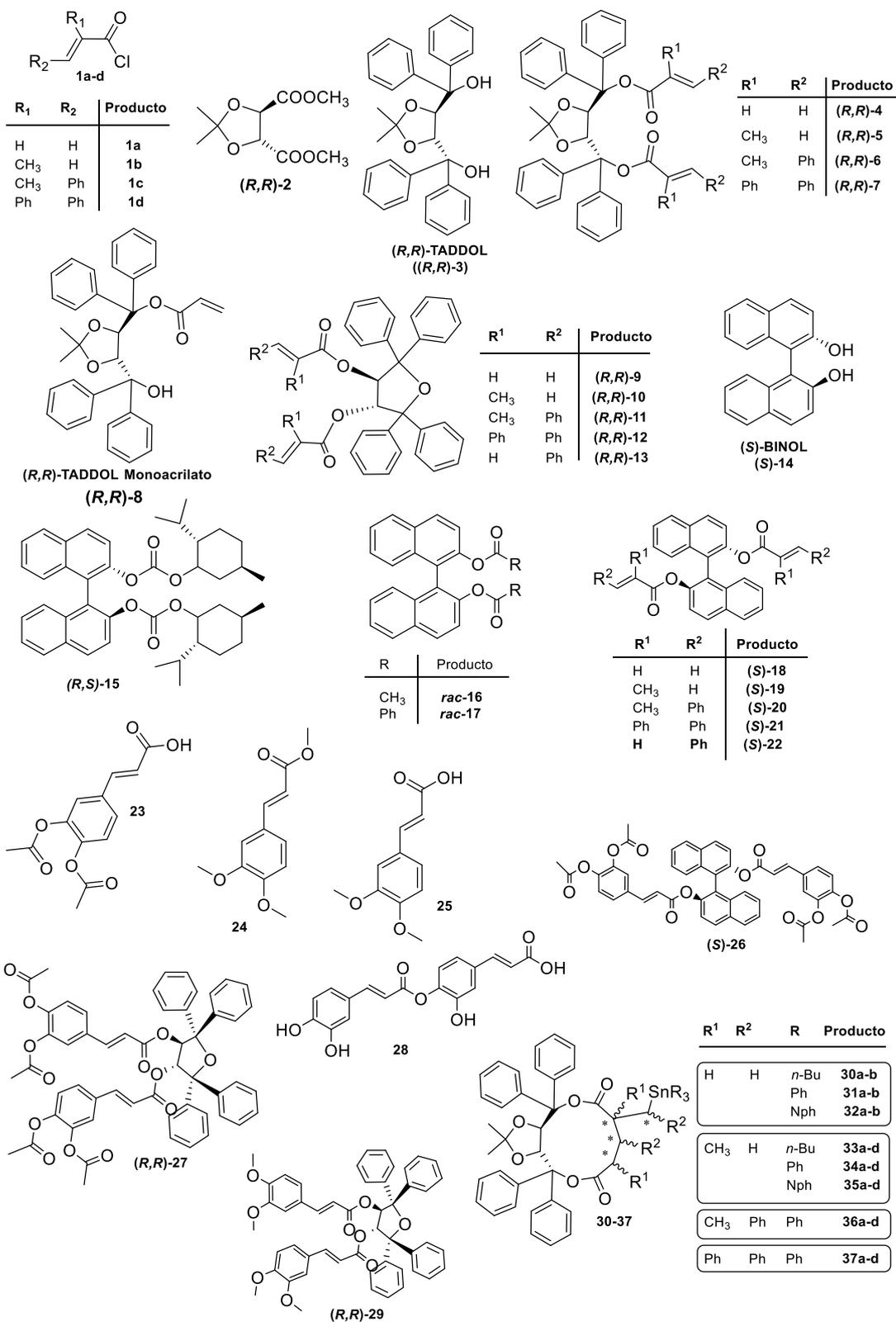


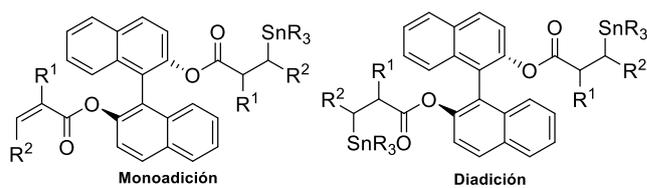
#	Meas. R	Pea	Width	Area	Height	Area %
1	12.215	BB	0.679	4058.782	88.278	86.187
2	15.887	BB	0.883	650.489	11.009	13.813

Apéndice

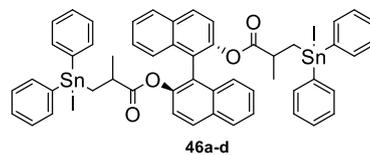
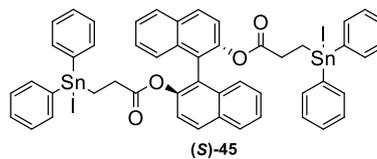
Códigos y Estructura de los productos sintetizados

Capítulo 1

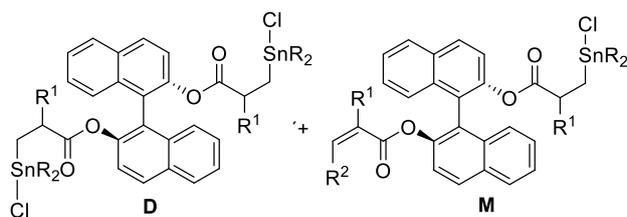
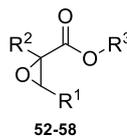




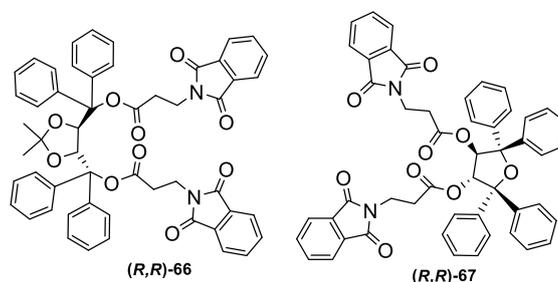
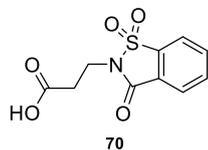
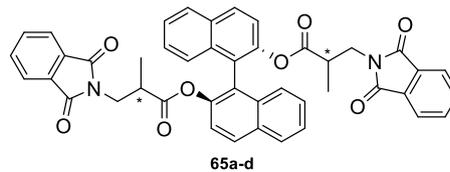
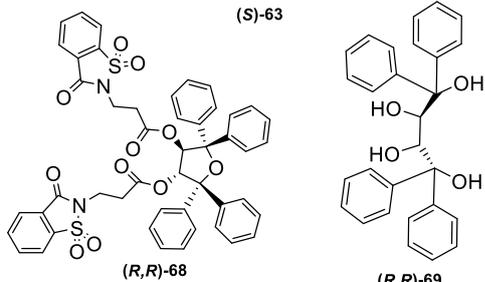
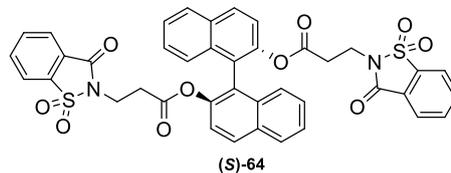
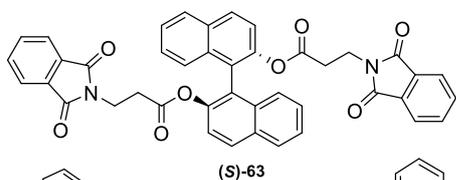
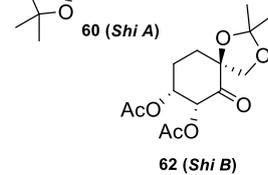
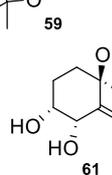
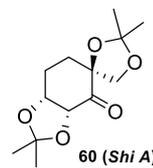
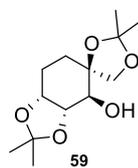
R ¹	R ²	R	Monoaddición	Diaddición
H	H	<i>n</i> -Bu	(S)-38	(S)-39
		Ph	-	(S)-40
CH ₃	H	<i>n</i> -Bu	41a-b	42a-d
		Ph	-	43a-d
Ph	Ph	<i>n</i> -Bu	44a-b	-



R ¹	R ²	R ³	Epóxido
H	H	CH ₃	52
H	H	<i>i</i> -Bu	53
H	CH ₃	CH ₃	54
Ph	CH ₃	CH ₃	55
Ph	H	CH ₃	56
Ph	Ph	CH ₃	57
CH ₃	CH ₃	CH ₃	58

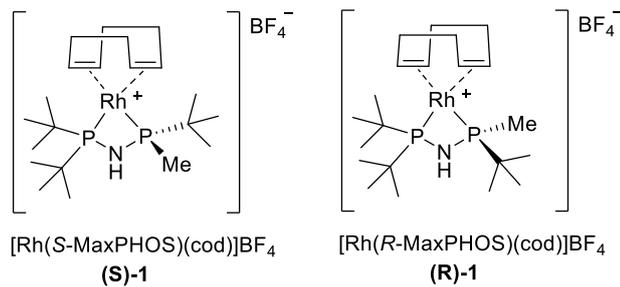


R ¹	R	Monoaddición	Diaddición
H	<i>n</i> -Bu	(S)-47	(S)-48
	Ph	-	(S)-49
CH ₃	<i>n</i> -Bu	-	50a-d
	Ph	-	51a-d

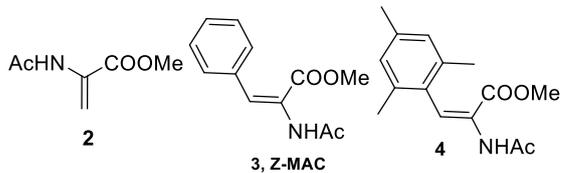


Capítulo 2

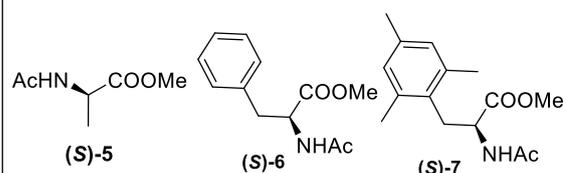
Catalizador



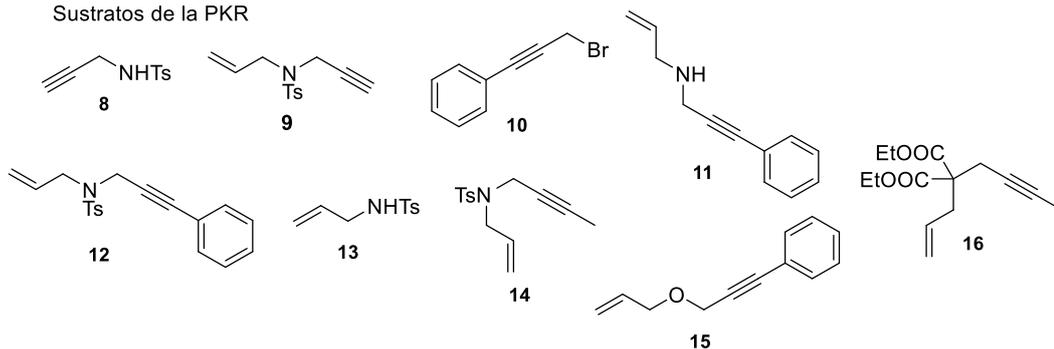
Sustratos de reacciones de hidrogenación



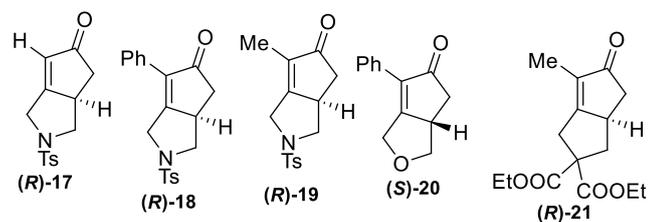
Productos de la hidrogenación asimétrica



Sustratos de la PKR



Productos de la PKR intramolecular asimétrica



RAYOS X

(S)-1,1'-binaftalen-2,2'-diil-(E)-3-fenil-2-propenoato= (S)-22

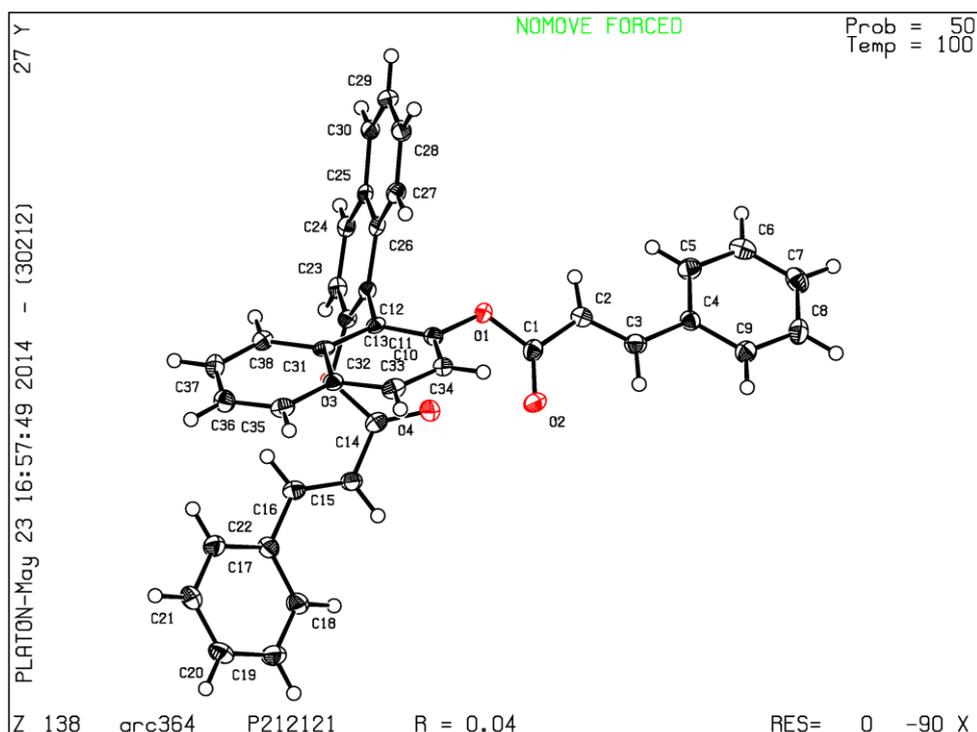


Table 1. Crystal data and structure refinement for z3_b.

Identification code	arc364
Empirical formula	C38 H26 O4
Moiety formula	C38 H26 O4
Formula weight	546.59
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Orthorhombic, P212121
Unit cell dimensions	a = 10.3051(5) Å alpha = 90 deg. b = 15.1494(7) Å beta = 90 deg. c = 17.4971(5) Å gamma = 90 deg.
Volume	2731.6(2) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.329 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.085 mm ⁻¹
F(000)	1144
Crystal size	.15 x .1 x .06 mm
Theta range for data collection	2.29 to 27.00 deg.
Limiting indices	-13<=h<=11, -19<=k<=11, -20<=l<=22
Reflections collected / unique	13044 / 3364 [R(int) = 0.0610]
Reflection observed	[I>2sigma(I)] 2443
Completeness to theta = 27.00	99.9 %

Absorption correction	None
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3364 / 0 / 379
Goodness-of-fit on F ²	0.928
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0371, wR2 = 0.0639
R indices (all data)	R1 = 0.0656, wR2 = 0.0701
Largest diff. peak and hole	0.177 and -0.203 e.A ⁻³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for z3_b. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
O(1)	2876(1)	1600(1)	2634(1)	19(1)
O(2)	3348(2)	1537(1)	1366(1)	26(1)
O(3)	4919(2)	-718(1)	3272(1)	18(1)
O(4)	3955(2)	-298(1)	2162(1)	24(1)
C(1)	2552(2)	1545(2)	1871(1)	21(1)
C(2)	1136(2)	1517(2)	1776(1)	22(1)
C(3)	634(2)	1547(2)	1074(1)	22(1)
C(4)	-732(2)	1521(2)	840(1)	20(1)
C(5)	-1736(2)	1271(2)	1327(1)	24(1)
C(6)	-3010(2)	1256(2)	1072(1)	26(1)
C(7)	-3305(2)	1483(2)	327(1)	27(1)
C(8)	-2320(2)	1730(2)	-168(1)	26(1)
C(9)	-1050(2)	1745(2)	84(1)	23(1)
C(10)	4193(2)	1667(2)	2832(1)	17(1)
C(11)	4632(2)	1136(2)	3415(1)	16(1)
C(12)	3748(2)	504(2)	3807(1)	16(1)
C(13)	3880(2)	-391(2)	3706(1)	18(1)
C(14)	4911(3)	-543(2)	2494(1)	20(1)
C(15)	6182(2)	-692(2)	2151(1)	21(1)
C(16)	7284(2)	-772(2)	2545(1)	21(1)
C(17)	8590(2)	-855(2)	2222(1)	22(1)
C(18)	8815(2)	-1062(2)	1456(1)	25(1)
C(19)	10059(2)	-1073(2)	1168(1)	29(1)
C(20)	11106(2)	-870(2)	1631(1)	28(1)
C(21)	10900(2)	-678(2)	2396(1)	28(1)
C(22)	9657(2)	-687(2)	2689(1)	25(1)
C(23)	3086(2)	-1014(2)	4074(1)	19(1)

C(24)	2161(2)	-731(2)	4577(1)	18(1)
C(25)	1995(2)	184(2)	4729(1)	17(1)
C(26)	2771(2)	807(2)	4329(1)	16(1)
C(27)	2590(2)	1716(2)	4485(1)	19(1)
C(28)	1709(2)	1987(2)	5024(1)	21(1)
C(29)	966(2)	1366(2)	5432(1)	22(1)
C(30)	1104(2)	483(2)	5288(1)	20(1)
C(31)	5974(2)	1197(2)	3628(1)	17(1)
C(32)	6796(2)	1801(2)	3242(1)	18(1)
C(33)	6254(2)	2359(2)	2674(1)	21(1)
C(34)	4982(2)	2294(2)	2470(1)	19(1)
C(35)	8135(2)	1830(2)	3421(1)	22(1)
C(36)	8648(2)	1290(2)	3968(1)	23(1)
C(37)	7824(2)	711(2)	4371(1)	23(1)
C(38)	6527(2)	664(2)	4212(1)	19(1)

Table 3. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for z3_b. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O(1)	19(1)	24(1)	15(1)	1(1)	-2(1)	1(1)
O(2)	25(1)	36(1)	17(1)	-2(1)	2(1)	1(1)
O(3)	17(1)	22(1)	16(1)	-1(1)	3(1)	3(1)
O(4)	20(1)	31(1)	22(1)	-3(1)	-3(1)	3(1)
C(1)	25(1)	19(2)	19(1)	2(1)	-2(1)	1(1)
C(2)	21(1)	23(2)	22(1)	-1(1)	2(1)	2(1)
C(3)	22(1)	23(2)	22(1)	0(1)	3(1)	1(1)
C(4)	19(1)	18(2)	21(1)	-3(1)	-1(1)	1(1)
C(5)	26(2)	24(2)	23(1)	-3(1)	1(1)	-1(1)
C(6)	23(2)	23(2)	33(1)	-4(1)	6(1)	-2(1)
C(7)	24(2)	21(2)	37(2)	-5(1)	-5(1)	3(1)
C(8)	28(2)	26(2)	24(1)	0(1)	-8(1)	2(1)
C(9)	24(1)	24(2)	22(1)	2(1)	0(1)	0(1)
C(10)	15(1)	18(2)	17(1)	-2(1)	-0(1)	-1(1)
C(11)	21(1)	14(1)	12(1)	-3(1)	1(1)	0(1)
C(12)	17(1)	17(2)	14(1)	-1(1)	-2(1)	0(1)
C(13)	17(1)	23(2)	15(1)	-3(1)	-1(1)	1(1)
C(14)	24(1)	18(2)	18(1)	-2(1)	0(1)	-5(1)
C(15)	21(1)	24(2)	19(1)	-2(1)	2(1)	0(1)
C(16)	21(1)	22(2)	20(1)	-0(1)	4(1)	-2(1)
C(17)	21(1)	21(2)	24(1)	-1(1)	-0(1)	2(1)
C(18)	19(1)	31(2)	25(1)	-3(1)	0(1)	0(1)
C(19)	25(2)	39(2)	23(1)	-2(1)	5(1)	0(2)
C(20)	19(1)	31(2)	33(1)	1(1)	6(1)	1(1)

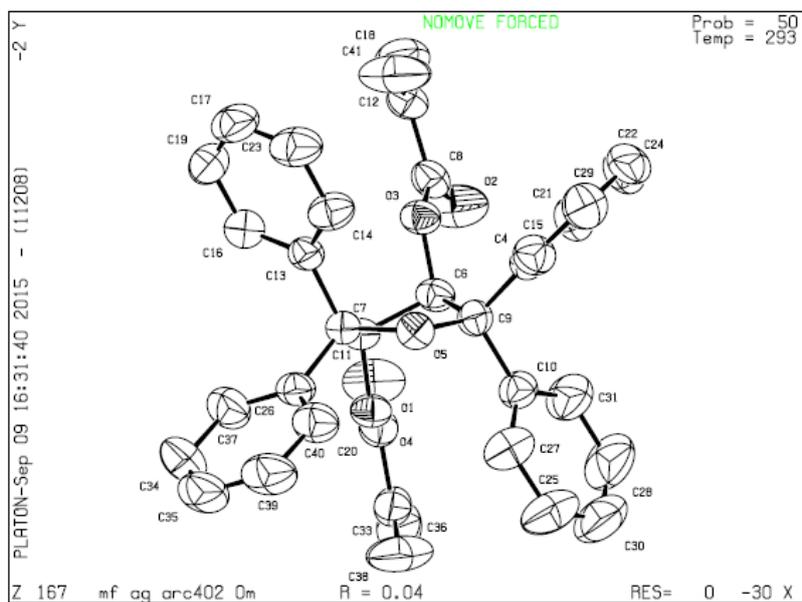
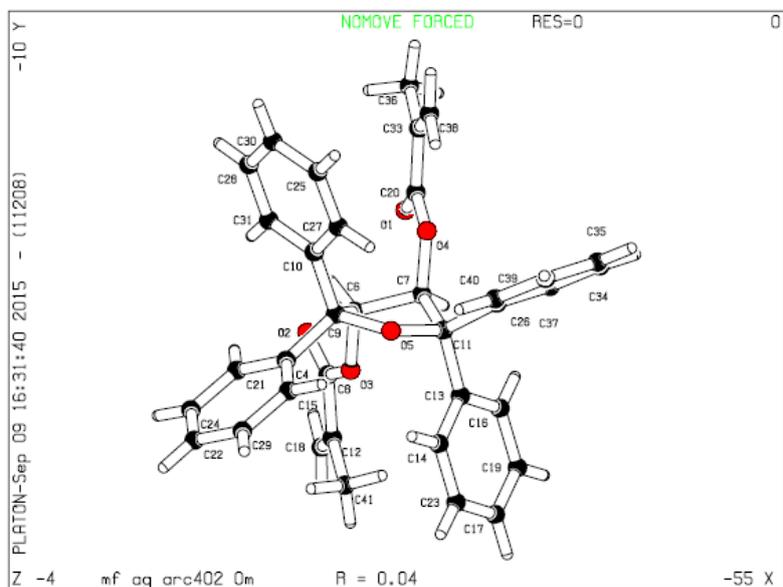
C(21)	18(1)	35(2)	30(1)	-1(1)	-2(1)	3(1)
C(22)	21(1)	33(2)	21(1)	0(1)	0(1)	-1(1)
C(23)	19(1)	16(1)	21(1)	0(1)	-4(1)	-1(1)
C(24)	16(1)	22(2)	18(1)	4(1)	-2(1)	-4(1)
C(25)	15(1)	22(2)	14(1)	1(1)	-3(1)	1(1)
C(26)	18(1)	19(1)	13(1)	1(1)	-4(1)	-1(1)
C(27)	20(1)	19(2)	17(1)	0(1)	-2(1)	-3(1)
C(28)	21(1)	21(2)	21(1)	-3(1)	-3(1)	2(1)
C(29)	20(1)	30(2)	17(1)	-1(1)	2(1)	2(1)
C(30)	15(1)	27(2)	17(1)	2(1)	-0(1)	-0(1)
C(31)	22(1)	14(1)	15(1)	-5(1)	3(1)	0(1)
C(32)	18(1)	19(2)	16(1)	-4(1)	0(1)	0(1)
C(33)	26(2)	17(1)	20(1)	1(1)	4(1)	-4(1)
C(34)	20(1)	21(2)	17(1)	-1(1)	1(1)	2(1)
C(35)	21(1)	24(2)	20(1)	-4(1)	3(1)	-5(1)
C(36)	19(1)	25(2)	24(1)	-3(1)	-3(1)	-2(1)
C(37)	24(1)	21(2)	22(1)	0(1)	-6(1)	2(1)
C(38)	24(1)	16(2)	18(1)	-0(1)	1(1)	-0(1)

Table 4. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for z3_b.

	x	y	z	U(eq)
H(9)	585	1479	2210	26
H(15)	1245	1590	670	27
H(23)	-1546	1108	1839	29
H(20)	-3685	1089	1412	32

H(11)	-4179	1469	155	33
H(18)	-2518	1890	-680	31
H(7)	-380	1908	-261	28
H(19)	6229	-737	1610	25
H(4)	7216	-774	3086	25
H(26)	8103	-1196	1131	30
H(12)	10199	-1221	647	35
H(3)	11960	-863	1426	33
H(24)	11613	-539	2718	33
H(17)	9527	-577	3218	30
H(13)	3192	-1626	3974	22
H(5)	1623	-1150	4828	22
H(1)	3084	2142	4214	23
H(21)	1600	2599	5122	25
H(10)	366	1561	5808	27
H(6)	599	67	5566	24
H(14)	6789	2786	2432	25
H(22)	4635	2670	2086	23
H(25)	8685	2231	3156	26
H(2)	9551	1304	4075	27
H(16)	8178	347	4761	27
H(8)	5991	272	4495	23

(3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafeniltetrahidrofuran-3,4-diil-dimetacrilato= (*R,R*)-10



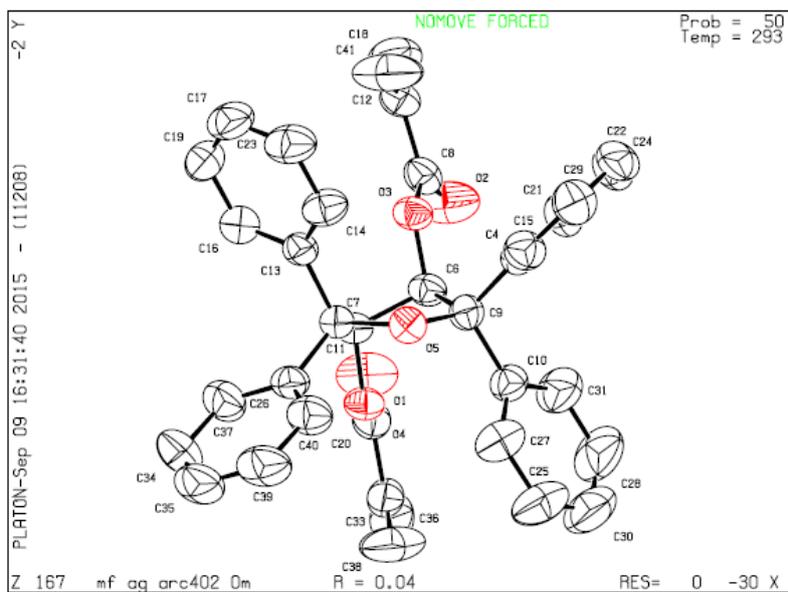


Table 1- Crystal data

Compound	C ₃₆ H ₃₂ O ₅
Crystal shape, color	Block, White
Crystal size (mm)	0.20 x 0.15 x 0.10
Crystal system, Space group	Orthorhombic, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (No. 19)
a (Å)	10.673(2)
b (Å)	14.112(3)
c (Å)	19.927(4)
V (Å ³)	3001.4(10)
Z	4
D _{calc} (g/cm ⁻³)	1.205
Wavelength, Mo Kα (Å)	0.71073
T (K)	293(2)
F(000)	1152
θ-range (°)	2.80 < θ < 25.0
hkl-range	-12: 12 ; -16: 16 ; -23: 23
μ (mm ⁻¹)	0.079
Reflections collected / R _{int}	77138 / 0.148
Reflections unique/ parameters	3211/ 372

$R, wR2 [F^2 > 2\sigma(F^2)]$	0.0437, 0.0896
$R, wR2$ (all reflections)	0.0991, 0.0751
Goodness-of-Fit on F^2 (GooF = S)	0.971
Residual electron density $\Delta\rho_{\max} / \Delta\rho_{\min}$ ($e \text{ \AA}^{-3}$)	0.146 / -0.121

Table 2 - Final Coordinates and Equivalent Isotropic Displacement

Atom	x	y	z	U(eq) [Ang^2]
O1	0.6211(2)	0.36187(15)	0.42566(9)	0.0832(9)
O2	0.4171(2)	0.19676(13)	0.50106(10)	0.0858(9)
O3	0.47208(16)	0.27554(10)	0.59361(7)	0.0472(6)
O4	0.62895(17)	0.46931(10)	0.50783(7)	0.0468(6)
O5	0.51593(17)	0.47678(10)	0.64224(7)	0.0449(6)
C4	0.3055(3)	0.41434(17)	0.64247(12)	0.0476(10)
C6	0.4778(2)	0.36401(15)	0.55798(11)	0.0438(9)
C7	0.6149(2)	0.39366(16)	0.55575(11)	0.0431(9)
C8	0.4451(2)	0.19607(18)	0.55903(14)	0.0503(10)
C9	0.4165(2)	0.44339(16)	0.59897(11)	0.0439(9)
C10	0.3739(3)	0.52471(18)	0.55327(11)	0.0503(9)
C11	0.6356(3)	0.43492(16)	0.62563(11)	0.0414(8)
C12	0.4528(3)	0.11140(18)	0.60268(14)	0.0577(11)
C13	0.6670(2)	0.35705(17)	0.67713(12)	0.0444(9)
C14	0.6054(3)	0.35357(19)	0.73815(12)	0.0579(10)
C15	0.2873(3)	0.45693(18)	0.70451(13)	0.0581(10)
C16	0.7613(3)	0.2917(2)	0.66550(14)	0.0624(11)
C17	0.7305(4)	0.2236(2)	0.77456(16)	0.0747(14)
C18	0.4498(3)	0.0254(2)	0.57254(17)	0.0901(14)
C19	0.7935(3)	0.2248(2)	0.71388(17)	0.0732(11)
C20	0.6279(3)	0.4425(2)	0.44217(12)	0.0526(10)
C21	0.2169(3)	0.35009(19)	0.62037(14)	0.0602(11)
C22	0.0979(3)	0.3695(2)	0.71998(18)	0.0740(14)
C23	0.6370(4)	0.2872(2)	0.78591(13)	0.0727(13)
C24	0.1135(3)	0.3282(2)	0.65868(17)	0.0734(11)
C25	0.3664(4)	0.6907(2)	0.52687(18)	0.0937(14)

Table 3 - Bond Distances (Angstrom)

O1	-C20	1.187(4)	C17	-C23	1.361(5)
O2	-C8	1.193(3)	C20	-C33	1.482(4)
O3	-C6	1.438(3)	C21	-C24	1.377(4)
O3	-C8	1.347(3)	C22	-C24	1.364(5)
O4	-C7	1.440(3)	C22	-C29	1.373(4)
O4	-C20	1.362(3)	C25	-C27	1.380(4)

O5	-C9	1.446(3)	C25	-C30	1.362(6)
O5	-C11	1.446(3)	C26	-C37	1.383(4)
C4	-C9	1.524(4)	C26	-C40	1.381(4)
C4	-C15	1.388(4)	C28	-C30	1.365(6)
C4	-C21	1.382(4)	C28	-C31	1.387(5)
C6	-C7	1.523(3)	C33	-C36	1.420(4)
C6	-C9	1.533(3)	C33	-C38	1.383(4)
C7	-C11	1.525(3)	C34	-C35	1.360(5)
C8	-C12	1.480(4)	C34	-C37	1.382(4)
C9	-C10	1.534(3)	C35	-C39	1.367(6)
C10	-C27	1.373(4)	C39	-C40	1.387(5)
C10	-C31	1.388(4)	C6	-H6	0.9800
C11	-C13	1.541(3)	C7	-H7	0.9800
C11	-C26	1.527(4)	C14	-H14	0.9300
C12	-C18	1.355(4)	C15	-H15	0.9300
C12	-C41	1.438(4)	C16	-H16	0.9300
C13	-C14	1.383(4)	C17	-H17	0.9300
C13	-C16	1.385(4)	C18	-H18A	0.9300
C14	-C23	1.377(4)	C18	-H18B	0.9300
C15	-C29	1.386(4)	C19	-H19	0.9300
C16	-C19	1.392(4)	C21	-H21	0.9300
C17	-C19	1.384(5)	C22	-H22	0.9300
C23	-H23	0.9300	C36	-H36B	0.9600
C24	-H24	0.9300	C36	-H36C	0.9600
C25	-H25	0.9300	C37	-H37	0.9300
C27	-H27	0.9300	C38	-H38A	0.9300
C28	-H28	0.9300	C38	-H38B	0.9300
C29	-H29	0.9300	C39	-H39	0.9300
C30	-H30	0.9300	C40	-H40	0.9300
C31	-H31	0.9300	C41	-H41A	0.9600
C34	-H34	0.9300	C41	-H41B	0.9600
C35	-H35	0.9300	C41	-H41C	0.9600

Table 4- Bond Angles (Degrees)

C6	-O3	-C8	118.64(18)	C7	-C11	-C26	116.3(2)
C7	-O4	-C20	115.48(18)	C13	-C11	-C26	107.9(2)
C9	-O5	-C11	112.25(16)	C8	-C12	-C18	117.5(3)
C9	-C4	-C15	119.9(2)	C8	-C12	-C41	118.4(2)
C9	-C4	-C21	121.8(2)	C18	-C12	-C41	124.1(3)
C15	-C4	-C21	118.2(3)	C11	-C13	-C14	120.5(2)
O3	-C6	-C7	107.09(17)	C11	-C13	-C16	121.5(2)
O3	-C6	-C9	110.69(17)	C14	-C13	-C16	118.0(2)
C7	-C6	-C9	103.00(17)	C13	-C14	-C23	121.0(3)
O4	-C7	-C6	108.85(17)	C4	-C15	-C29	120.4(3)
O4	-C7	-C11	107.89(17)	C13	-C16	-C19	121.0(3)

C6	-C7	-C11	102.56(19)	C19	-C17	-C23	119.6(3)
O2	-C8	-O3	122.8(2)	C16	-C19	-C17	119.6(3)
O2	-C8	-C12	126.1(2)	O1	-C20	-O4	122.2(2)
O3	C8	-C12	111.1(2)	O1	-C20	-C33	125.6(2)
O5	-C9	-C4	108.60(18)	O4	-C20	-C33	112.2(2)
O5	-C9	-C6	104.04(17)	C4	-C21	-C24	121.3(3)
O5	-C9	-C10	109.13(18)	C24	-C22	-C29	120.3(3)
C4	-C9	-C6	115.99(19)	C14	-C23	-C17	120.9(3)
C4	-C9	-C10	108.0(2)	C21	-C24	-C22	119.9(3)
C6	-C9	-C10	110.91(18)	C27	-C25	-C30	120.4(3)
C9	-C10	-C27	121.1(2)	C11	-C26	-C37	120.5(2)
C9	-C10	-C31	121.2(2)	C11	-C26	-C40	120.8(3)
C27	-C10	-C31	117.7(2)	C37	-C26	-C40	118.5(3)
O5	-C11	-C7	103.7(2)	C10	-C27	-C25	121.5(3)
O5	-C11	-C13	109.34(19)	C30	-C28	-C31	120.7(4)
O5	-C11	-C26	107.77(19)	C15	-C29	-C22	119.9(3)
C7	-C11	-C13	111.55(19)	C25	-C30	-C28	119.2(4)
C10	-C31	-C28	120.5(3)	C4	-C21	-H21	119.00
C20	-C33	-C36	114.8(3)	C24	-C21	-H21	119.00
C20	-C33	-C38	120.0(2)	C24	-C22	-H22	120.00
C36	-C33	-C38	125.2(3)	C29	-C22	-H22	120.00
C35	-C34	-C37	120.2(3)	C14	-C23	-H23	120.00
C34	-C35	-C39	120.2(4)	C17	-C23	-H23	120.00
C26	-C37	-C34	120.6(3)	C21	-C24	-H24	120.00
C35	-C39	-C40	120.1(3)	C22	-C24	-H24	120.0

Table 5 - Torsion Angles (Degrees)

C8	-O3	C6	-C7	-109.4(2)
C8	-O3	-C6	-C9	139.05(19)
C6	-O3	-C8	-O2	-5.4(3)
C6	-O3	-C8	-C12	175.7(2)
C20	-O4	-C7	-C6	-76.8(3)
C7	-O4	-C20	-O1	-3.0(4)
C7	-O4	-C20	-C33	176.9(2)
C11	-O5	-C9	-C4	131.94(19)
C11	-O5	-C9	-C6	7.8(2)
C11	-O5	-C9	-C10	-110.6(2)
C9	-O5	-C11	-C7	15.9(2)
C9	-O5	-C11	-C13	-103.2(2)
C9	-O5	-C11	-C26	139.77(18)
C15	-C4	-C9	-O5	27.6(3)
C15	-C4	-C9	-C6	144.2(2)
C15	-C4	-C9	-C10	-90.7(3)
C21	-C4	-C9	-O5	-156.3(2)

C21	-C4	-C9	-C6	-39.7(3)
C21	-C4	-C9	-C10	85.5(3)
C9	-C4	-C15	-C29	177.0(2)
C21	-C4	-C15	-C29	0.7(4)
C9	-C4	-C21	-C24	-176.5(3)
C15	-C4	-C21	-C24	-0.3(4)
O3	-C6	-C7	-O4	166.82(16)
O3	-C6	-C7	-C11	-79.1(2)
C9	-C6	-C7	-O4	-76.4(2)
C9	-C6	-C7	-C11	37.7(2)
O3	-C6	-C9	-O5	85.83(19)
O3	-C6	-C9	-C4	-33.4(3)
O3	-C6	-C9	-C10	-156.97(19)
C7	-C6	-C9	-O5	-28.4(2)
C7	-C6	-C9	-C4	-147.5(2)
C7	-C6	-C9	-C10	88.9(2)
O4	-C7	-C11	-O5	81.8(2)
O4	-C7	-C11	-C13	-160.6(2)
O4	-C7	-C11	-C26	-36.3(3)
C6	-C7	-C11	-O5	-33.0(2)
C6	-C7	-C11	-C13	84.6(2)
C6	-C7	-C11	-C26	-151.1(2)
O2	-C8	-C12	-C18	12.5(4)
O2	-C8	-C12	-C41	-165.0(3)
O3	-C8	-C12	-C18	-168.7(3)
O3	-C8	-C12	-C41	13.9(4)
O5	-C9	-C10	-C27	-13.9(3)
O5	-C9	-C10	-C31	167.9(2)
C4	-C9	-C10	-C27	103.9(3)
C4	-C9	-C10	-C31	-74.2(3)
C6	-C9	-C10	-C27	-128.0(3)
C6	-C9	-C10	-C31	53.9(3)
C9	-C10	-C27	-C25	-177.4(3)
C31	-C10	-C27	-C25	0.8(5)
C9	-C10	-C31	-C28	178.3(3)
C27	-C10	-C31	-C28	0.1(5)
O5	-C11	-C13	-C14	-17.6(3)
O5	-C11	-C13	-C16	165.7(2)
C7	-C11	-C13	-C14	-131.8(3)
C7	-C11	-C13	-C16	51.6(3)
C26	-C11	-C13	-C14	99.3(3)
C26	-C11	-C13	-C16	-77.4(3)
O5	-C11	-C26	-C37	-168.0(2)
O5	-C11	-C26	-C40	16.9(3)
C7	-C11	-C26	-C37	-52.1(3)
C7	-C11	-C26	-C40	132.8(3)
C13	-C11	-C26	-C37	74.1(3)
C13	-C11	-C26	-C40	-101.1(3)

C11	-C13	-C14	-C23	-176.7(3)
C16	-C13	-C14	-C23	0.1(4)
C11	-C13	-C16	-C19	176.5(3)
C14	-C13	-C16	-C19	-0.3(4)
C13	-C14	-C23	-C17	0.5(5)
C4	-C15	-C29	-C22	-0.1(4)
C13	-C16	-C19	-C17	-0.1(5)
C23	-C17	-C19	-C16	0.7(5)
C19	-C17	-C23	-C14	-0.9(5)
O1	-C20	-C33	-C36	-1.7(5)
O1	-C20	-C33	-C38	177.6(3)
O4	-C20	-C33	-C36	178.4(3)
O4	-C20	-C33	-C38	-2.2(4)
C4	-C21	-C24	-C22	-0.7(5)
C29	-C22	-C24	-C21	1.3(5)
C24	-C22	-C29	-C15	-0.9(5)
C30	-C25	-C27	-C10	-0.3(6)
C27	-C25	-C30	-C28	-1.1(6)
C11	-C26	-C37	-C34	-175.4(3)
C40	-C26	-C37	-C34	-0.2(4)
C11	-C26	-C40	-C39	175.0(2)
C37	-C26	-C40	-C39	-0.2(4)
C31	-C28	-C30	-C25	1.9(6)
C30	-C28	-C31	-C10	-1.4(6)
C37	-C34	-C35	-C39	-0.1(5)
C35	-C34	-C37	-C26	0.4(5)
C34	-C35	-C39	-C40	-0.3(5)
C35	-C39	-C40	-C26	0.5(5)

PUBLICACIONES:

“Efficient asymmetric TADDOLs organocatalyzed cycloaddition for the synthesis of allyltin derivatives” Ocampo, R.; Scoccia, J.; Costantino, A. R.; Montiel, M. G.; Gerbino, D.; Zuñiga, A.; Pereyra, M.; Koll, L.; Mandolesi, S. *Catalysis Communications*, **2015**, *58*, 209-214. DOI:10.1016/j.catcom.2014.09.015.

“MaxPHOS Ligand: PH/NH Tautomerism and Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenations” Cristóbal-Lecina, E.; Etayo, P.; Doran, S.; Revés, M.; Martín-Gago, P.; Grabulosa, A.; Costantino, A. R.; Vidal-Ferran, A.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2014**, *356* (4), 795-804. DOI: 10.1002/adsc.201400140.

“Efficient routes to racemic and enantiomerically pure (S)-BINOL diesters” Costantino, A. R.; Ocampo, R.; Montiel Schneider, M. G.; Fernandez, G.; Mandolesi, S. D.; Koll, L. C.; *Synthetic Communications*, **2013**, *49* (23), 3192-3202. DOI: 10.1080/00397911.2013.774017.

“Rhodium Catalyzed Pauson-Khand Reaction Using a Small Bite-Angle P-Stereogenic C1-Diphosphine Ligand” Crsitobal-Lecina, E.; Costantino, A. R.; Grabulosa, A.; Riera, A.; Verdaguer, X., *Organometallics*, **2015**, *34*, 4989-4993. DOI: 10.1021/acs.organomet.5b00576.

“C₂ symmetry diesters of (3R,4R)-TTFOL through green and stereoselective (2R,3R)-TADDOL rearrangement” Costantino, A. R.; Montiel Schneider, M. G.; Galdámez, A.; Ocampo, A. R.; Mandolesi, S. D.; Koll, L. C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, en prensa. DOI:10.1016/j.tetasy.2015.10.014.

PRESENTACIONES A CONGRESOS:

Título: ***“Michael addition of phthalimide and saccharin to enantiomerically pure diesters of BINOL and TADDOLs derivatives under microwave conditions”***

Autores: Andrea R. Costantino, Sandra D. Mandolesi y Liliana C. Koll

Evento: ECSOC-18 (18th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry)

Tipo de evento: Conferencia

Institución organizadora: MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute academic journals)

Lugar: Basilea, Suiza

Participación: Trabajo Completo

Año: 1 al 30 de Noviembre de 2014

Trabajo publicado on line (ISSN 3-906980-26-X)

<http://www.sciforum.net/conference/ecsoc-18/paper/2597>

Título: ***“A new method for the stereoselective synthesis of macrodiolides from TADDOL derivatives”***

Autores: Andrea R. Costantino, Sandra D. Mandolesi y Liliana C. Koll

Evento: ECSOC-18 (18th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry)

Tipo de evento: Conferencia

Institución organizadora: MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute academic journals)

Lugar: Basilea, Suiza

Participación: Trabajo Completo

Año: 1 al 30 de Noviembre de 2014

Trabajo publicado on line (ISSN 3-906980-26-X)

<http://www.sciforum.net/conference/ecsoc-18/paper/2531>

Título: ***“Olefin epoxidation of α - β unsaturated esters. Comparison of reactivity of some simple esters and enantiomerically pure diesters of TADDOL and BINOL: a computational study.”***

Autores: Andrea R. Costantino, Viviana Dorn, Sandra D. Mandolesi y Liliana C. Koll

Evento: ECSOC-18 (18th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry)

Tipo de evento: Conferencia

Institución organizadora: MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute academic journals)

Lugar: Basilea, Suiza

Participación: Trabajo Completo

Año: 1 al 30 de Noviembre de 2014

Trabajo publicado on line (ISSN 3-906980-26-X)

<http://www.sciforum.net/conference/ecsoc-18/paper/2535>

Título: ***“Reductive properties of (4R,5R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4,5 bis(diphenylmethylstannane)”***

Autores: Ma. Gabriela Montiel Schneider, Andrea R. Costantino, Sandra D. Mandolesi y Liliana C. Koll

Evento: ECSOC-18 (18th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry)

Tipo de evento: Conferencia
Institución organizadora: MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute academic journals)
Lugar: Basilea, Suiza
Participación: Trabajo Completo
Año: 1 al 30 de Noviembre de 2014
Trabajo publicado on line (ISSN 3-906980-26-X)
<http://www.sciforum.net/conference/ecsoc-18/paper/2550>

Título: “Síntesis de derivados de esteres glicídicos mediante el uso de microondas y ultrasonido”

Autores: Andrea R. Costantino, Ma. Gabriela Montiel Schneider, Romina A. Ocampo, Sandra D. Mandolesi y Liliana C. Koll
Evento: XIX Simposio Nacional de Química Orgánica
Tipo de evento: Simposio
Institución organizadora: Sociedad Argentina de Investigaciones en Química Orgánica
Lugar: Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina
Participación: Póster
Año: 16 al 19 de Noviembre de 2013
Trabajo publicado en formato de libro y On-Line (ISSN 2347-0267)

Título: “Síntesis de derivados de 1,8-bis[(trialquilestannil) metil]-naftaleno y 2,2’bis[(trialquilestannil)metil]-1,1’-binaftilo”

Autores: Romina A. Ocampo, Andrea R. Costantino, Gabriela Montiel Shneider, Sandra D. Mandolesi y Liliana C. Koll.
Evento: XIX Simposio Nacional de Química Orgánica
Tipo de evento: Simposio
Institución organizadora: Sociedad Argentina de Investigaciones en Química Orgánica
Lugar: Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina
Participación: Póster
Año: 16 al 19 de Noviembre de 2013
Trabajo publicado en formato de libro y On-Line (ISSN 2347-0267)

Título: “Estudio de la síntesis de derivados diestannilados y disililados del 1,3-dioxolano-2,2-dimetil-4,5-dimetanol”

Autores: Ma. Gabriela Montiel Schneider, Romina A. Ocampo, Andrea R. Costantino, Daniel R. Vega, Sandra D. Mandolesi y Liliana C. Koll
Evento: XIX Simposio Nacional de Química Orgánica
Tipo de evento: Simposio
Institución organizadora: Sociedad Argentina de Investigaciones en Química Orgánica
Lugar: Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina
Participación: Póster
Año: 16 al 19 de Noviembre de 2013
Trabajo publicado en formato de libro y On-Line (ISSN 2347-0267)

Título: “Mono- and Diorganotin Derivatives of (S)-BINOL Diesters as Precursors of C₂ Symmetry Chiral Catalysts”

Autores: Andrea R. Costantino, Ma. Gabriela Montiel Schneider, Romina A. Ocampo, Sandra D. Mandolesi y Liliana C. Koll
Evento: ECSOC 17, The 17th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry

Tipo de evento: Conferencia
Institución organizadora: MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute academic journals)
Lugar: Basilea, Suiza
Participación: Trabajo Completo
Año: 1 al 30 de Noviembre de 2013
Trabajo publicado on line (ISSN 3-906980-26-X)
<http://www.sciforum.net/conference/ecsoc-17/paper/2214>

Título: ***“In vitro qualitative assay of benzyltin derivatives as bacterial growth inhibitors”***
Autores: Romina A. Ocampo, Ma. Gabriela Montiel Schneider, Andrea R. Costantino, Sandra D. Mandolesi y Liliana C. Koll
Evento: ECSOC 17, The 17th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry
Tipo de evento: Conferencia
Institución organizadora: MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute academic journals)
Lugar: Basilea, Suiza
Participación: Trabajo Completo
Año: 1 al 30 de Noviembre de 2013
Trabajo publicado on line (ISSN 3-906980-26-X)
<http://www.sciforum.net/conference/ecsoc-17/paper/2265>

Título: ***“Educación de una química sustentable: diseños sintéticos menos peligrosos para la salud y el medio ambiente”***
Autores: Romina A. Ocampo, Ma. Gabriela Montiel Schneider, Andrea R. Costantino
Evento: XVI Reunión de Educadores en la química
Tipo de evento: Congreso
Institución organizadora: Departamento de Química - Universidad Nacional del Sur, ADEQRA - Asociación de Docentes en la Enseñanza de la Química de la República Argentina
Participación: Expositora
Año: 4 al 6 de Septiembre de 2013
Trabajo publicado en formato de libro (ISSN: 978-987-1907-49-6)

Título: ***“Free catalyst Stille coupling assisted by microwaves for the synthesis of substituted diarylmethanes”***
Autores: Romina A. Ocampo, Ma. Gabriela Montiel Schneider, Andrea R. Costantino, Sandra D. Mandolesi y Liliana C. Koll
Evento: ECSOC 16, The 16th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry
Tipo de evento: Conferencia
Institución organizadora: MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute academic journals)
Lugar: Basilea, Suiza
Participación: Trabajo Completo
Año: 1 al 30 de Noviembre de 2012
Trabajo publicado on line (ISSN 3-906980-26-X)
<http://www.sciforum.net/conference/ecsoc-16/paper/1093/paper>

Título: ***“Estudio de nuevos métodos de obtención de diésteres de BINOL enantioméricamente puros”***
Autores: Andrea R. Costantino, Romina A. Ocampo, Gustavo Fernández, Ma. Gabriela Montiel Schneider Sandra D. Mandolesi y Liliana C. Koll
Evento: XXIX Congreso Argentino de Química

Tipo de evento: Congreso
Institución organizadora: Asociación Química Argentina
Lugar: Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina
Participación: Póster
Año: 3 al 5 de Octubre de 2012
Trabajo publicado en formato de libro (ISSN: 1852-1207)

Título: ***“Síntesis de diésteres derivados del 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo (BINOL)”***
Autores: Gustavo Fernandez, Andrea R. Costantino, Romina A. Ocampo, Ma. Gabriela Montiel Schneider, Sandra D. Mandolesi y Liliana C. Koll
Evento: XVIII Simposio Nacional de Química Orgánica
Tipo de evento: Simposio
Institución organizadora: Sociedad Argentina de Investigaciones en Química Orgánica
Lugar: Villa Carlos Paz, Córdoba, Argentina
Participación: Póster
Año: 13 al 16 de Noviembre de 2011
Trabajo publicado en formato de libro y On-Line (ISBN: 978-987-24002-2-4)

Título: ***“Aplicación de dioles con simetría C₂ como organocatalizadores de reacciones de Diels-Alder estereoselectivas”***
Autores: Ma. Gabriela Montiel Schneider, Romina A. Ocampo, Andrea R. Costantino, Gloria M. Bonetto, Sandra D. Mandolesi y Liliana C. Koll
Evento: XVIII Simposio Nacional de Química Orgánica
Tipo de evento: Simposio
Institución organizadora: Sociedad Argentina de Investigaciones en Química Orgánica
Lugar: Villa Carlos Paz, Córdoba, Argentina
Participación: Póster
Año: 13 al 16 de Noviembre de 2011
Trabajo publicado en formato de libro y On-Line (ISBN: 978-987-24002-2-4)