



**UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR**

**TESIS DE DOCTOR EN QUÍMICA**

**SINTESIS DE NUEVOS ORGANESTÁNNICOS. REACCIONES Y  
APLICACIONES DE DERIVADOS CON LIGANDOS QUIRALES**

**Lic. Víctor Fabricio Terraza**

**BAHIA BLANCA**

**ARGENTINA**

**2020**

## **PREFACIO**

Esta tesis es presentada 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 otras. La misma contiene los resultados obtenidos en investigaciones llevadas a cabo en el Instituto de Química de la Universidad Nacional del Sur, INQUISUR (UNS-CONICET), durante el período comprendido entre el 1 de marzo de 2013 y el 31 de enero de 2018, bajo la dirección del Dr. Julio César Podestá, Profesor Emérito de la UNS y la codirección del Dr. Darío César Gerbino, Profesor Adjunto de Química Orgánica de la UNS e Investigador Independiente de CONICET.

Agradezco al Departamento de Química de la Universidad Nacional del Sur por las facilidades recibidas durante el desarrollo de los estudios.

Las investigaciones desarrolladas fueron financiadas por subsidios de la Secretaría de Ciencia y Tecnología de la Universidad Nacional del Sur, la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (ANPCYT) y el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), y con becas de Iniciación, Perfeccionamiento y renovación de esta última de CIC-PBA (Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires).

Lic. Víctor Fabricio Terraza



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SUR  
Secretaría General de Posgrado y Educación Continua

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

## AGRADECIMIENTOS

Siento gran emoción poder concretar un ciclo tan importante en mi vida, no solo en lo académico, sino también en lo personal. La investigación forjó mi carácter, sobre todo la paciencia y la constancia ante todo desafío. Además, llevo en mi corazón hermosos recuerdos junto a personas maravillosas que tuve la oportunidad de conocer.

En primer lugar quiero agradecer a Dios (Padre, Hijo y Espíritu Santo) por ser mi pilar en todo este tiempo y más.

A mi esposa Florencia, mi compañera de vida. Gracias por su amor, comprensión y apoyo en los momentos mas difíciles.

Al Dr. Julio Podestá por darme esta valiosa oportunidad, por su generosidad, confianza y gran ayuda tanto en lo laboral como en lo personal.

Al Dr. Dario Gerbino por su paciencia, amabilidad y por compartir su experiencia y consejos.

A mis compañeros y docentes del INIQO, gracias por su tiempo, afecto y cariño.

Al Departamento de Química de la Universidad Nacional del Sur por brindarme la posibilidad de desarrollar mi trabajo.

Un especial agradecimiento a la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires por las becas de Iniciación y Perfeccionamiento que me permitieron llevar a cabo los estudios e investigaciones realizados.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	vii
<b>ABSTRACT</b>	viii
<b>ABREVIATURAS</b>	ix
<b>CAPITULO 1</b>	
<b>Introducción y Teoría</b>	
1.1. Compuestos organometálicos de estaño IV: clases y estructuras.	1
1.2. Nomenclatura y energía de disociación de enlaces.	3
1.3. Métodos de obtención de hidruros organoestánnicos.	6
1.4. Compuestos organoestánnicos con ligandos orgánicos voluminosos.	9
1.5. Reacciones de hidroestannación de sistemas insaturados.	11
1.6. Reactividad de monohidruros organoestánnicos.	14
1.7. Reacciones de reducción de diversos grupos funcionales.	17
1.8. Reacciones de ruptura de enlaces C-Sn en tetraalquilestaños	22
1.8.1. Ruptura de enlaces Sn-C por sales metálicas.	23
1.8.2. Ruptura de enlaces Sn-C por halógenos.	25
1.8.3. Oxidación de enlaces Sn-C.	26
1.9. Compuestos organoestánnicos con ligandos (fenildimetilsilil)metilo.	27
1.10. Reacciones de esterificación.	29
1.10.1. Método de Steglich.	29
1.10.2. Método de Yamaguchi.	31
1.10.3. Método de Kaiser-Woodruff: Cloruro de ácido y <i>n</i> -butillitio.	34
<b>CAPITULO 2</b>	
<b>Objeto del presente Trabajo</b>	37
<b>CAPITULO 3</b>	
<b>Resultados Obtenidos y Discusión</b>	
3.1. Síntesis de ligandos con centros quirales.	38
3.1.1. Síntesis de dioles y otros derivados de D-(+)-galactosa.	39
3.1.2. Preparación de compuestos a partir de [(4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-	

tetrametil-4,4'-bi(1,3-dioxolano)-5,5'-diil]dimetanol ( <b>7</b> ).	42
3.1.3. Estudio comparativo de la obtención de diésteres insaturados de los dioles <b>7</b> y <b>8</b> usando varios protocolos.	46
3.2. Síntesis y algunas reacciones de nuevos derivados de estaño con ligandos orgánicos quirales.	55
3.2.1. Síntesis de bis-1,2,3-triazoles estannilados.	55
3.2.2. Síntesis de derivados de estaño y silicio con ligandos (-)-mentilo.	59
3.3. Hidroestannación de diésteres insaturados.	69
3.4. Síntesis de nuevos dihidruros mixtos de (-)-Mentilalquilestaño.	82
3.5. Reducción de compuestos carbonílicos con dihidruros organoestánnicos mixtos.	94
3.5.1. Reducción de (-)-mentona.	94
3.5.2. Reducción de cetonas proquirales.	104
3.6. Conclusiones.	108

## CAPITULO 4

### Parte Experimental

4.1. Materiales y métodos analíticos	110
4.2. Síntesis de reactivos orgánicos	112
4.2.1. Cloruro de 2-propenoilo	112
4.2.2. Cloruro de 2-metil-2-propenoilo	112
4.2.3. Cloruro de ( <i>E</i> )-3-fenil-2-metil-2-propenoilo	112
4.2.4. Cloruro ( <i>E</i> )-2,3-difenilpropenoilo	113
4.2.5. Cloruro de <i>t</i> -butilo	113
4.2.6. Bromuro de propargilo	114
4.2.7. Cloruro de (-)- mentilo	114
4.3. Síntesis de reactivos organometálicos	115
4.3.1. Bromuro de fenilmagnesio	115
4.3.2. Cloruro de <i>n</i> -butilmagnesio	115
4.3.3. Cloruro de <i>t</i> -butilmagnesio	116
4.3.4. Bromuro de isopropilmagnesio	116
4.3.5. Cloruro de neofilmagnesio	116
4.3.6. Cloruro de (-)-mentilmagnesio	117
4.3.7. <i>n</i> -butillitio	117
4.3.8. Hidruro de tri- <i>n</i> -butilestaño	118

4.3.9. Hidruro de trifenilestaño	119
4.3.10. Dihidruro de di- <i>n</i> -butilestaño	119
4.3.11. Trifenil(2-propinil)estaño <b>(40)</b>	120
4.4. Síntesis de ligandos con centros quirales	121
4.4.1. Ácido galactárico <b>(2)</b>	121
4.4.2. (2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-tetrahidroxihexanodiato de dimetilo <b>(3)</b>	121
4.4.3. (2R,3S,4R,5S)- 2,3,4,5-tetrahidroxihexanodiato de dietilo <b>(4)</b>	122
4.4.4. (4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-dicarboxilato de dimetilo <b>(5)</b>	122
4.4.5. (4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-dicarboxilato de dietilo <b>(6)</b>	123
4.4.6. ((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)dimetanol <b>(7)</b>	123
4.4.7. [(4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-4,4'-bi-1,3-dioxolan-5,5'-diil]-4,5-dimetanol <b>(8)</b>	124
4.5. Preparación de compuestos a partir de [(4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-4,4'-bi(1,3-dioxolano)-5,5'-diil]dimetanol <b>(7)</b>	125
4.5.1. (4R,4'S,5S,5'R)-5,5'-bis(bromometil)-2,2,2',2'-tetrametil-4,4'-bi-1,3-dioxolano <b>(9)</b>	125
4.5.2. (4R,4'S,5S,5'R)-5,5'-bis(azidametil)-2,2,2',2'-tetrametil-4,4'-bis-1,3-dioxolano <b>(10)</b>	125
4.5.3. ((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)dimetanamina <b>(11)</b>	126
4.5.4. Diacetato de ((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis-metileno <b>(12)</b>	127
4.6. Síntesis de diésteres $\alpha,\beta$ -insaturados	127
4.6.1. Diacrilato de ((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis-metileno <b>(17)</b>	128
4.6.2. Dimetacrilato de ((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis-metileno <b>(18)</b>	128
4.6.3. Di( $\alpha$ -metilcinamato) de ((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis-metileno <b>(19)</b>	129
4.6.4. Di( $\alpha$ -fenilcinamato) de ((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis-metileno <b>(20)</b>	129
4.6.5. Diacrilato de ((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis(difenilmetileno) <b>(34)</b>	130
4.6.6. Dimetacrilato de ((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis(difenilmetileno) <b>(35)</b>	131
4.6.7. Di( $\alpha$ -metilcinamato) de (2E,2'E)-((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis(difenilmetileno) <b>(36)</b>	131

4.7. Síntesis de bis-triazoles	132
4.7.1. 1,1'-(((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolano)]-5,5'-diil) bis(metileno))bis(4-fenil-1H-1,2,3-triazol) <b>(37)</b>	132
4.7.2.1. 1,1'-(((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolano)]-5,5'-diil)bis(metileno))bis(4-etil-1H-1,2,3-triazol) <b>(38)</b>	133
4.7.3. 1,1'-(((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolano)]-5,5'-diil)bis(metileno))bis(4-((tetrahidro-2H-pirano-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol) <b>(39)</b>	133
4.7.4. 1,1'-(4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolano)]-5,5'-diil) bis(metileno)bis[4-(trifenilestannil)metil]-1H-1,2,3-triazol] <b>(41)</b>	134
4.8. Síntesis de derivados de estaño y silicio con ligandos (-)-mentilo	134
4.8.1. (-)- Mentiltrimetilestaño <b>(42)</b>	134
4.8.2. Bromuro de (-)-mentildimetilestaño <b>(43)</b>	135
4.8.3. Cloruro de dimetilfenilsililmetilo <b>(45)</b>	135
4.8.4. Cloruro de ((dimetil(fenil)silil)metil)magnesio	136
4.8.5. Dimetil(fenil)((trimetilstanil)metil)silano <b>(46)</b>	136
4.8.6. ((Bromodimetilestannil)metil)dimetil(fenil)silano <b>(47)</b>	137
4.8.7. Hidruro de ((dimetilestannil)metil)dimetil(fenil)silano <b>(48)</b>	137
4.8.8. (((-)-mentildimetilestanil)metil)dimetil(fenil)silano <b>(49)</b>	138
4.8.9. Bromo(((-)-mentildimetilestanil)metil)dimetilsilano <b>(50)</b>	139
4.8.10. ((Bromo(-)-mentilmetilestanil)metil)dimetil(fenil)silano <b>(51)</b>	139
4.8.11. (Dibromo(-)-mentilmetilestanil)metil)dimetil(fenil)silano <b>(52)</b>	140
4.8.12. Hidruro de (((-)-mentil)(metil)estannil)metil)dimetil(fenil)silano <b>(53)</b>	140
4.9. Hidroestannaciones de diesteres insaturados derivados de la de la D- (+)-galactosa	141
4.9.1. (3aS,12aS,15aR,15bR)-2,2,14,14-tetrametil-4,4,12,12-tetrafenil-7-((trimetilestannil)metil)hexahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-i:4',5'-k][1,7]dioxaciclo tridecino-6,10(4H,7H)-diona <b>(54)</b>	141
4.9.2. Bis(3-(tributilestannil)propanoato) de ((4S,4'R,5R,5'S)-2,2,2',2'-tetrametil [4,4'-bi(1,3-dioxolano)]-5,5'-diil)bis(difenilmetileno) <b>(57)</b>	142
4.9.3. Bis(3-(trifenilestannil)propanoato) de ((4S,4'R,5R,5'S)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolano)]-5,5'-diil)bis(difenilmetileno) <b>(59)</b>	142
4.9.4. (3aS,12aS,15aR,15bR)-2,2,7,9,14,14-hexametil-4,4,12,12-tetrafenil-7-((trimetilestannil)metil)hexahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-i:4',5'-k][1,7]dioxaciclo tridecino-6,10(4H,7H)-diona <b>(55 ab)</b>	143
4.9.5. Bis(3-(tributilestannil)propanoato) de ((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolano)]-5,5'-diil)bis(metileno) <b>(61 ab)</b>	143
4.9.6. Bis(2-metil-3-(tributilestannil)propanoato) de ((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis(metileno) <b>(62ab)</b>	144

4.10. Síntesis de nuevos dihidruros mixtos de (-)-mentilalquilestaño.	144
4.10.1. Dibromuro de (-)- mentilmetilestaño (63)	144
4.10.2. (-)-mentil( <i>n</i> -butil)dimetilestaño (66)	145
4.10.3. (-)-mentil(isopropil)dimetilestaño (67)	145
4.10.4. <i>t</i> -Butil(-)-mentildimetilestaño (68)	146
4.10.5. (-)-mentilneofildimetilestaño (69)	146
4.10.6. Dibromuro de (-)-mentil( <i>n</i> -butil)estaño (70)	147
4.10.7. Dibromuro de (-)-mentil(isopropil)estaño (71)	147
4.10.8. Dibromuro de <i>t</i> -butil(-)-mentilestaño (72)	148
4.10.9. Dibromuro de (-)-mentilneofilestaño (73)	148
4.10.10. Dihidruro de (-)-mentilmetilestaño (74)	149
4.10.11. Dihidruro de (-)-mentil( <i>n</i> -butil)estaño (75)	149
4.10.12. Dihidruro de (-)-mentil(isopropil)estaño (76)	150
4.10.13. Dihidruro de <i>t</i> -Butil(-)-mentilestaño (77)	150
4.10.14. Dihidruro de (-)-mentilneofilestaño (78)	151
4.10.15. Dicloruro de (-)- mentilmetilestaño (79)	151
4.10.16. Dicloruro de (-)-mentil( <i>n</i> -butil)estaño (80)	152
4.10.17. Dicloruro de (-)-mentil(isopropil)estaño (81)	152
4.10.18. Dicloruro de <i>t</i> -butil(-)-mentilestaño (82)	153
4.10.19. Dicloruro de (-)-mentilneofilestaño (83)	153
4.11. Reducción de compuestos carbonílicos con los nuevos dihidruros organoestánnicos mixtos	154
4.11.1. Reducción de (-)-mentona	154
4.11.2. Reducción de acetofenona y acetonaftona	154

## **CAPITULO 5**

<b>Espectros de Resonancia Magnética Multinuclear</b>	156
---	-----

## **CAPITULO 6**

<b>Publicaciones Originadas en la presente Tesis</b>	203
--	-----

## RESUMEN

En esta Tesis se informan investigaciones relacionadas con la síntesis de nuevos compuestos organoestánnicos, el estudio de sus propiedades físicas y químicas, así como su uso en reacciones estereoselectivas. La Tesis está dividida en seis capítulos.

En el Capítulo 1, Introducción, se informan y describen diversos aspectos y antecedentes de los estudios realizados. En el Capítulo 2 se resumen los objetivos de las investigaciones llevadas a cabo.

El Capítulo 3 está relacionado con los resultados obtenidos y su discusión, y consta de 6 secciones. En la primer sección (3.1), se informan estudios relacionados con la síntesis de ligandos con centros quirales. Los mismos incluyen la síntesis de dioles y otros derivados de D-(+)-galactosa; la preparación de sustratos a partir de [(4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-4,4'-bi(1,3-dioxolano)-5,5'-diil]dimetanol; un estudio comparativo de la obtención de diésteres insaturados de los correspondientes dioles usando varios protocolos.

En la sección 3.2 se incluye la síntesis y algunas reacciones de nuevos organoestaños con ligandos orgánicos quirales. Se describe la síntesis de bis-1,2,3-triazoles estannilados y la síntesis de derivados de estaño y silicio con ligandos (-)-mentilo. La sección 3.3. es un estudio sobre la hidroestannación de diésteres insaturados derivados de los dioles obtenidos en la sección 3.1.

La sección 3.4. está relacionada con la síntesis de varios dihidruros mixtos nuevos de (-)-mentilalquilestaño. En la sección 3.5. se describe la reducción de compuestos carbonílicos con los nuevos dihidruros organoestánnicos mixtos; la misma incluye los estudios sobre la reducción de (-)-mentona y la reducción de cetonas proquirales (acetofenona y 2-acetilnaftaleno).

En la sección 3.6. se desarrollan algunas conclusiones de los estudios realizados.

El Capítulo 4 contiene la parte experimental y el Capítulo 5 incluye los espectros de  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - y  $^{119}\text{Sn}$ -RMN y otra información física de los nuevos compuestos obtenidos. En el Capítulo 6 se informan las publicaciones que han dado lugar hasta el presente los estudios realizados.

## ABSTRACT

This thesis reports investigations connected with the synthesis of new organotin compounds, the study of their physical and chemical properties, as well as some uses of them in stereoselective reactions. The thesis is divided in five chapters.

Chapter 1, Introduction, describes various aspects and antecedents related to the studies carried out. In Chapter 2, the target of the investigations is included.

In Chapter 3, the obtained results are discussed. It consists of six sections. In the first section (3.1), studies connected with the synthesis of chiral ligands are described. They include the synthesis of diols and some derivatives of D-(+)-galactosa; preparation of compounds starting from [(4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetramethyl-4,4'-bi(1,3-dioxolane)-5,5'-diol] dimethanol; a comparative study on the synthesis of unsaturated diesters starting from the corresponding diols using various protocols; and the synthesis of compounds derived from isosorbide and isomanide.

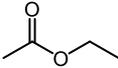
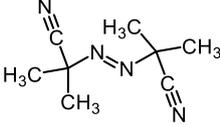
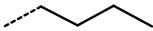
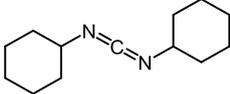
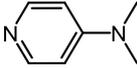
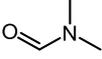
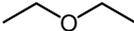
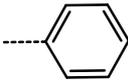
Section 3.2. includes the synthesis and some reactions of new organotins with chiral organic ligands. The synthesis of stannylated bis-1,2,3-triazols and the synthesis of Sn and Si compounds with (-)-menthyl ligands are described. Section 3.3. is a study on the hydrostannation of unsaturated diesters resulting from the diols obtained in section 3.1.

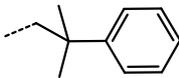
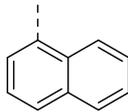
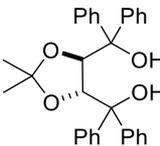
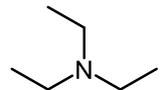
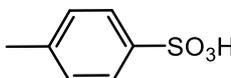
Section 3.4. is connected with the synthesis of some mixed (-)-menthylalkyltin dihydrides. In Section 3.4. the reduction of carbonyl by means of the new mixed chiral dihydrides is described; it includes also a study on the reduction of commercial (-)-menthone and the reduction of prochiral ketones (acetophenone and 2-acetylnaphthalene).

Section 3.6. includes some conclusions of the studies.

Chapter 4 contains the experimental part, and in Chapter 5  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - y  $^{119}\text{Sn}$ -RMN spectra as well as some other physical properties of the new compounds obtained. In Chapter 6 are informed the papers published until present.

## ABREVIATURAS

Abreviatura	Nombre	Estructura
AcOEt	Acetato de etilo	
Ac	Acetilo	
ABIN	Azobisisobutironitrilo	
<i>n</i> -Bu	Butilo	
CG	Cromatografía gaseosa	
DCC	Diciclohexilcarbodiimida	
DMAP	4-( <i>N,N</i> -dimetilamino)piridina	
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	
DMSO	Dimetilsulfóxido	
EM	Espectrometría de masa	
ESI	Ionización por electrospray	
Et <sub>2</sub> O	Eter etílico	
Et	Etilo	
hν	Irradiación con luz	
HRMS	Espectro de alta resolución	
HSQC	Correlación heteronuclear quantum simple	
L	Ligando	
LRMS	Espectro de baja resolución	
Ph	Fenilo	
<i>i</i> -Pr	Isopropilo	
IE	Impacto electrónico	
IR	Espectroscopia infrarroja	

<b>Me</b>	Metilo	--CH <sub>3</sub>
<b><i>t</i>-Bu</b>	<i>t</i> -butilo	
<b>Neof</b>	Neofilo	
<b>Naf</b>	1-Naftilo	
<b>P. eb</b>	Punto de ebullición	
<b>P. f</b>	Punto de fusión	
<b>R<sub>f</sub></b>	Factor de retención en cromatografía	
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear	
<b>T<sub>a</sub></b>	Temperatura ambiente	
<b>TADDOL</b>	2,2-dimetil-6,6,7,7-tetrafenil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol	
<b>TEA</b>	Trietilamina	
<b>TsOH</b>	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico	
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano	
<b>TLC</b>	Cromatografía en capa fina	

### Abreviaturas utilizadas para RMN

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

## CAPITULO 1

### 1. Introducción y Teoría

#### 1.1. Compuestos organometálicos de estaño IV<sup>1</sup>: clases y estructuras

Los derivados orgánicos de estaño tetravalente, Sn (IV), llamados comúnmente compuestos organoestánnicos y también organoestaños, responden a la fórmula general:



$n = 0, 1, 2, 3$ ; R = alquilo o arilo;

Z = hidrógeno, halógeno, CN, SCN, NR<sub>2</sub>, N<sub>3</sub> y otros

La coordinación tetrahédrica cuatro, es solo observada en compuestos R<sub>4</sub>Sn (R = grupo orgánico) y derivados R<sub>4-n</sub>SnZ<sub>n</sub> con sustituyentes estéricamente voluminosos, o en los cuales los ligandos son débilmente electronegativos y pobres donantes de electrones. Sin embargo, el estaño siempre que le es posible trata de lograr números de coordinación superiores a cuatro. Los números de coordinación superiores más comunes son cinco y seis, aunque también son conocidos ejemplos de compuestos con coordinación siete y ocho.

El estannano (SnH<sub>4</sub>), los hidruros organoestánnicos R<sub>4-n</sub>SnH<sub>n</sub> (n = 1 a 3, y R = alquilo y arilo), y la mayoría de los organoestaños con cuatro uniones estaño-carbono tienen átomos de estaño tetrahédrico, aunque en muchos casos se observan distorsiones menores debido a efectos de empaquetamiento cristalino. En la Figura 1.1. se incluyen dos ejemplos de compuestos con estructuras tetrahédricas [hidruro de trimetilestaño (**a**) y tetrametilestaño (**b**)].

---

<sup>1</sup> Un excelente resumen general de la química organoestánnica se encuentra en el libro de Alwyn G. Davies, “*Organotin Chemistry*”, VCH, Weinheim, Germany, **2004**.

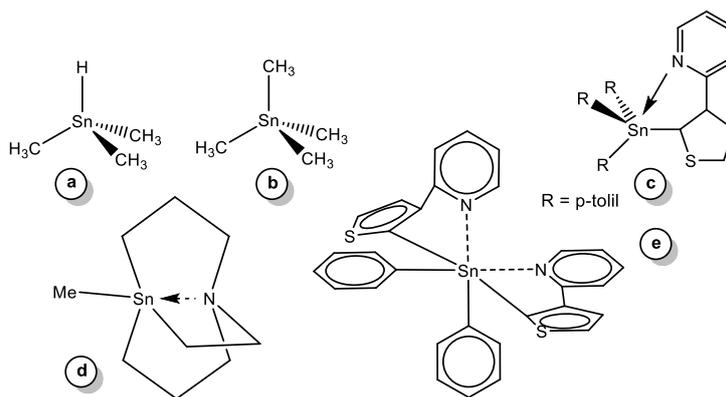


Figura 1.1. Ejemplos de compuestos con estaño tetra- (**a** y **b**), penta- (**c** y **d**) y hexacoordinado (**e**).

En la Figura 1.1. se incluyen dos ejemplos de compuestos con estructuras tetrahédricas [hidruro de trimetilestaño (**a**) y tetrametilestaño (**b**)].

Si bien en la literatura hay algunos ejemplos de complejos con números de coordinación mayores a cuatro, en general se acepta que los tetraorganoestaños,  $R_4Sn$ , no forman complejos donador-aceptor con bases de Lewis. En la Figura 1.1. se incluyen ejemplos de compuestos pentacoordinados (**c** y **d**) y hexacoordinados (**e**) con cuatro uniones estaño-carbono.

Los tetrahaluros de estaño,  $SnX_4$  ( $X = F, Cl, Br, I$ ), y los haluros organoestánicos,  $R_{4-n}SnX_n$  ( $n = 1-3$ ;  $R =$  alquilo, alquenilo, arilo), son tetrahédricos en fase líquida y vapor. En el estado sólido predomina la formación de redes de puentes de halógeno.

En el caso del fluoruro de trimetilestaño, (Fig. 1.2., **b**), la formación de puentes fluoruro origina un polímero de cadena unidimensional con unidades trimetilestannilo ( $Me_3Sn$ ) planas, en las cuales el átomo de estaño presenta coordinación trigonal bipyramidal. Como es de esperar de acuerdo con sus estructuras, estos materiales son infusibles e insolubles.

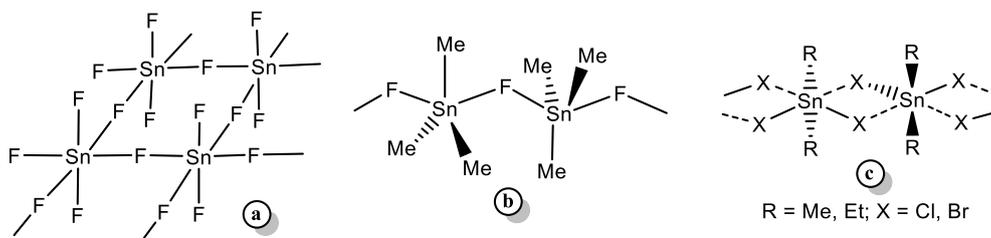


Figura 1.2. Ejemplos de redes de puentes de F: polimérica bidimensional (**a**), y de estructuras con átomos de estaño con coordinación trigonal bipyramidal (**b**).

En los casos del dicloruro de dimetilestaño (Fig. 1.2., **c** X = Cl y R = Me), del dicloruro de dietilestaño (Fig. 1.2., **c** X = Cl y R = Et) y del dibromuro de dietilestaño (Fig. 1.2., **c** X = Cl, Br, y R = Me, Et), las cadenas están formadas por los dos átomos de cloro unidos covalentemente sobre cada estaño haciendo de puente entre dos átomos de estaño diferentes en la cadena como se ve en la Figura 1.2., **c**.

En la presente tesis se describen estudios que involucran la síntesis y las propiedades químicas de nuevos tetraorganoestaños ( $R_4Sn$ ), de haluros de trialquil- y dialquilestaño ( $R_3SnX$   $R_2SnX_2$  respectivamente) e hidruros de trialquilestaño ( $R_3SnH$ ) y de dialquilestaño ( $R_2SnH_2$ ), y compuestos con átomos de estaño y silicio.

## 1.2. Nomenclatura y energía de disociación de enlaces

Los organoestaños son nombrados siguiendo normalmente las reglas para la nomenclatura de los compuestos orgánicos de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC).<sup>2</sup> Los principios y reglas descritas en el Capítulo 4, tienen como objetivo llegar a nombres preferidos por la IUPAC. En el caso de los compuestos organometálicos, las reglas establecen que los mismos “serán designados por los nombres de los radicales orgánicos unidos al metal seguidos por el nombre del metal. Sin embargo, si el metal está unido de una manera compleja el mismo puede ser considerado como un sustituyente”. En la Figura 1.3. se incluyen algunos ejemplos.

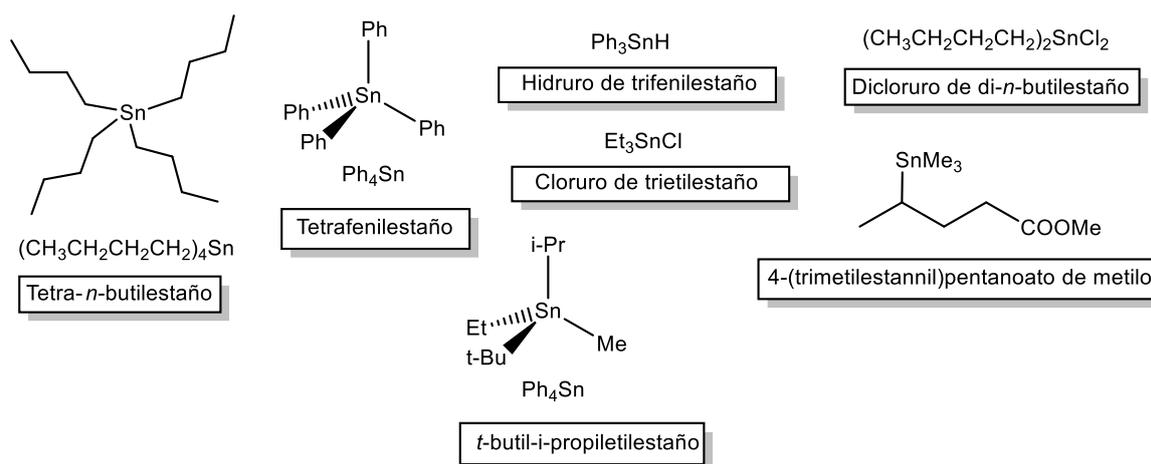


Figura 1.3. Ejemplos de nomenclatura.

<sup>2</sup> Preferred IUPAC Names Chapter 4, September, 2004.

Cuando los sustituyentes alquílicos unidos al átomo de estaño son diferentes, los compuestos se nombran ordenando los sustituyentes según su prioridad de acuerdo a las reglas Cahn, Ingold y Prelog. Cabe mencionar que en los trabajos más antiguos los sustituyentes se nombraban por orden alfabético.

A los organoestaños también se los puede nombrar como derivados del estannano ( $\text{SnH}_4$ ) por reemplazo de los átomos de hidrógeno por grupos alquilo y arilo. Asimismo, la IUPAC considera que ninguna regla de nomenclatura debe tomarse como un principio inviolable cuando hay otras designaciones más simples y, sobre todo, más claras. En la Figura 1.4. se incluyen ejemplos.

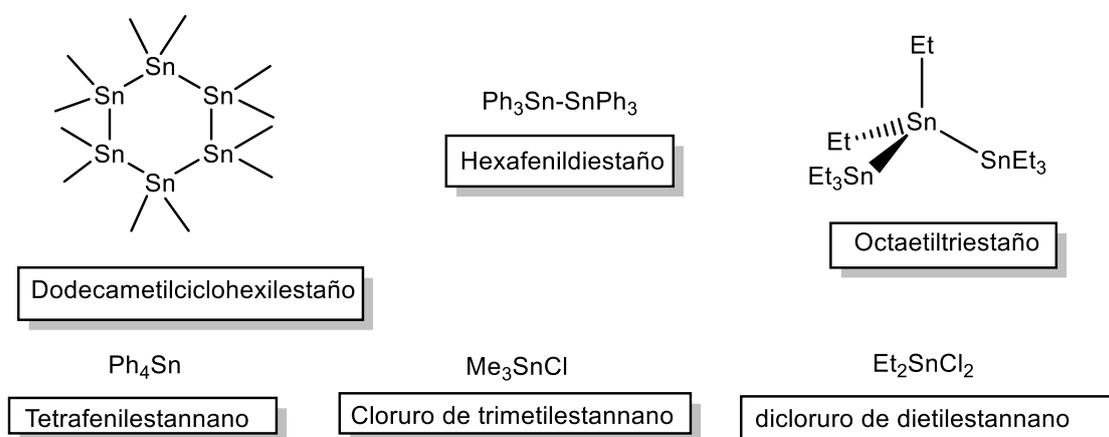


Figura 1.4. Ejemplos de nomenclatura de organoestaños.

En casos especiales, las reglas de la IUPAC permiten expresamente estas desviaciones en la nomenclatura.

En compuestos orgánicos tetraédricos, el radio covalente del átomo de estaño es de 140 pm (picómetros), y es independiente de la naturaleza de los ligandos. Cuando hay acumulación de ligandos negativos sobre el átomo de estaño se detecta una ligera disminución en la longitud de los enlaces.<sup>4</sup> Por tal razón en sólidos cristalinos en medios no polares y en fase vapor los enlaces con el estaño son covalentes.

Lo anterior es válido aún en el caso de uniones estaño-halógeno. En este caso, teniendo en cuenta la diferencia de polaridades, la polaridad esperada no se manifiesta debido, probablemente, a las relativamente largas longitudes de enlace. Por esta razón, si bien dentro de la química organoestánica son conocidas reacciones que siguen mecanismos polares o iónicos, las mismas no predominan como en los casos de los compuestos análogos de silicio y germanio, aún cuando

los valores de la electronegatividad de estos elementos, según la escala de Pauling (1,8 los tres) <sup>3</sup> y de Allred y Rochow son muy similares.<sup>4</sup> Por otra parte, es más frecuente encontrar que las moléculas organoestánicas participan en reacciones radicalarias.

La mayor longitud de la unión carbono-estaño, es la causa de la mayor reactividad y menor estabilidad térmica de los derivados de alquilestaño en comparación con sus análogos de carbono, silicio y germanio. Las uniones más largas tienen menor fuerza y también disminuyen el apantallamiento del estaño por los ligandos y por esta razón los reactivos atacantes tienen un acceso más fácil.

En la Tabla 1.1. se incluye la longitud de las uniones entre los elementos del grupo 14 y el carbono.

**Tabla 1.1.** Longitud de las uniones y energías de disociación promedio de uniones C-elementos grupo 14.

Unión Elemento-Carbono	Longitud de enlaces (pm)	Energías de Disociación kJ/mol (kcal/mol)
C-C	154	364 (87)
Si-C	194	293 (70)
Ge-C	199	251 (60)
Sn-C	217	209 (50)
Pb-C	229	130-155 (31-37)

Los valores promedio de las energías de disociación para las uniones entre el carbono y los elementos del grupo 14 incluidos en la Tabla 1.1. explican claramente las diferencias entre las longitudes de los enlaces

En la Tabla 1.2. se pueden ver los valores de las energías de disociación medias de las uniones carbono-silicio y carbono-estaño de varios derivados orgánicos de estos metales del grupo 14.<sup>3,4,5</sup>

<sup>3</sup> Linus Pauling, "The Nature of the Chemical Bond", 3ª edición, Cornell University Press, Ithaca, New York, 1960, p. 93.

<sup>4</sup> Allred, A.L.; Rochow, E.G. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1958**, *5*, 269.; *idem*, **1961**, *17*, 215; *ibid.* **1961**, *20*, 167.

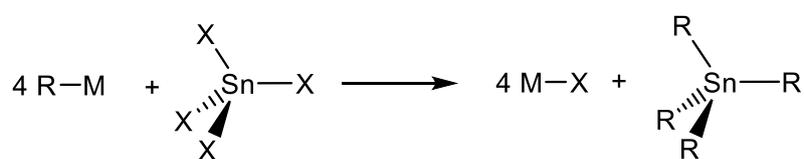
<sup>5</sup> a) Steele, W.V. *The J. Chem. Thermodyn.*, **1978**, *10*, 445. b) Walsh, R., *Acc. Chem. Res.*, **1966**, *14*, 246.

**Tabla 1.2.** Energías de enlace de algunos organoestaños y organosilanos.

Compuesto	Unión	D(R <sub>3</sub> SnX) kcal/mol	Compuesto	Unión	D(R <sub>3</sub> SiX) kcal/mol
Me <sub>3</sub> SnH	Sn-H	74	Me <sub>3</sub> SiH	Si-H	95
--	--	--	Ph <sub>3</sub> SiH	Si-H	89
Me <sub>3</sub> SnOH	Sn-O	110	Me <sub>3</sub> SiOH	Si-O	133
Me <sub>3</sub> SnOEt	Sn-O	84	Me <sub>3</sub> SnOEt	Si-O	98
Me <sub>3</sub> SnCl	Sn-Cl	101	Me <sub>3</sub> SiCl	Si-Cl	117
Me <sub>3</sub> SnBr	Sn-Br	85	Me <sub>3</sub> SiBr	Si-Br	102
Me <sub>3</sub> Sn-Me	Sn-C	65	Me <sub>3</sub> Si-Me	Si-C	94
Me <sub>3</sub> Sn-Et	Sn-C	50	Me <sub>3</sub> Si-Et	Si-C	92
Me <sub>3</sub> Sn-Bu <sup>n</sup>	Sn-C-1	50			
Me <sub>3</sub> Sn-Bu <sup>t</sup>	Sn-C-3	58			
Me <sub>3</sub> Sn-Allil	Sn-C	37			
Me <sub>3</sub> Sn-Ben	Sn-C	39			
Me <sub>3</sub> Sn-Ph	Sn-C	63			
Ph <sub>3</sub> Sn-Me	Sn-C	62			
Me <sub>3</sub> Sn-Et	Sn-C	60			
Ph <sub>4</sub> Sn	Sn-C	83			

### 1.3. Métodos de obtención de organoestaños<sup>6</sup>

El método más usado para la formación de enlaces carbono-estaño es la reacción de un reactivo organometálico (RM) con un haluro de estaño (Figura 1.5).



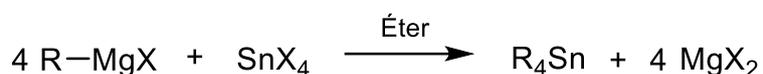
R = alquilo, arilo ; M = Li, MgX, ZnX, Al ; X = Cl, Br

Figura 1.5. Métodos más comunes para la obtención derivados de estaño.

En la Figura 1.5 el metal debe ser más electropositivo que el estaño. Normalmente se usan derivados orgánicos de magnesio, litio, zinc o aluminio, pero hay también ejemplos de reacciones que involucran derivados orgánicos de mercurio y cadmio. A menos que el grupo orgánico R sea muy voluminoso, con

<sup>6</sup> Thoonen S.H.L.; Deelman, B.-J.; van Koten, Gerard J. *Organomet. Chem.* **2004**, 689, 2145.

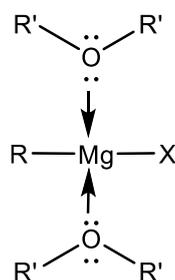
tetracloruro de estaño anhidro generalmente se obtienen productos de alquilación o arilación total ( $R_4Sn$ ). En general los reactivos de Grignard usados son cloruros y bromuros de alquil-, alil, alquenal, alquínil o arilmagnesio, y los tetraalquilestaños simétricos resultantes son obtenidos con buenos rendimientos.



R = alquilo, arilo; X = normalmente Cl o Br

Figura 1.6. Alquilación total de un tetrahaluro de estaño.

En escala industrial la reacción es llevada a cabo en tolueno conteniendo la mínima cantidad de éter necesaria para permitir la formación del reactivo de Grignard (Figura 1.6).<sup>7</sup> Se usan éteres como solvente debido a la gran solubilidad de los reactivos de Grignard en los mismos. Esta solubilidad está relacionada con la formación de complejos entre el organometálico (ácido de Lewis) y las moléculas del éter (base de Lewis) del tipo:



Si bien los tetraalquilestaños no tienen aplicaciones industriales, los mismos son usados como material de partida para la obtención de derivados mono-, di- y trialquilestannilados. Los tetraorganoestaños son convertidos en los cloruros organoestánnicos por desproporción con  $SnCl_4$  (reacción de Kocheshkov). En la Figura 1.7 están recuadradas las sucesivas reacciones de Kocheshkov involucradas. Luego, los cloruros pueden ser convertidos en otros compuestos funcionales del tipo  $R_{4-n}SnZ_n$  llamados pseudohaluros por reacciones de intercambio aniónico.

<sup>7</sup> Bokranz, A.; Plum, H. *Fortschr. Chem. Forschung*, **1971**, 16, 365.

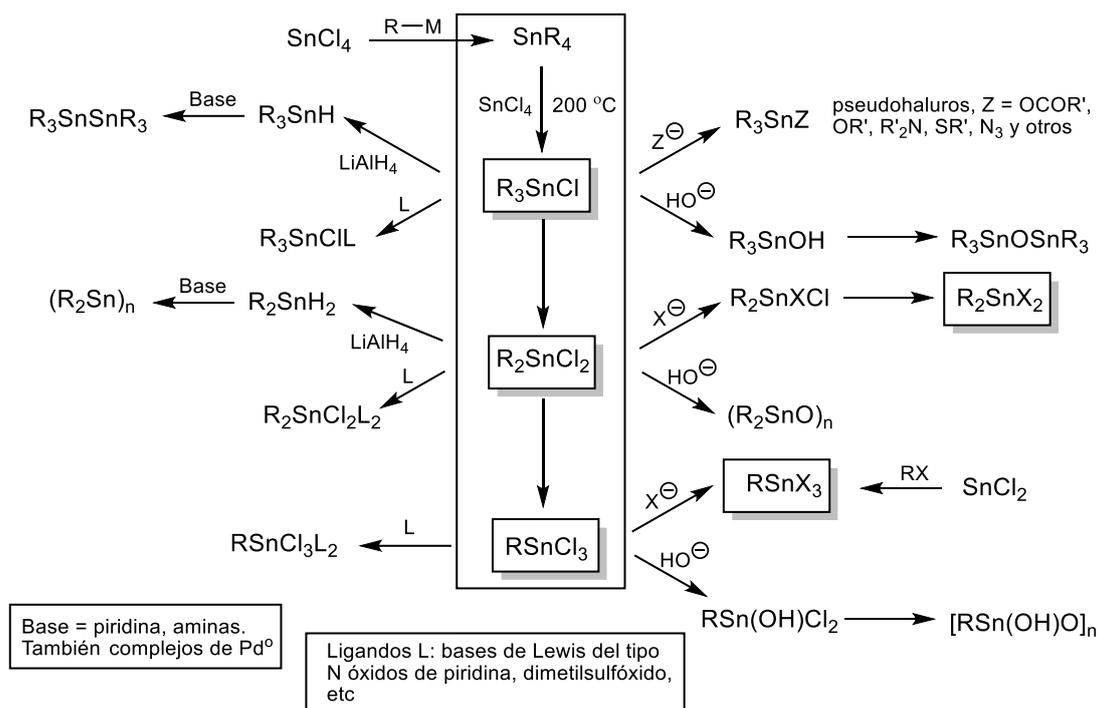


Figura 1.7. Obtención de las principales clases de organoestaños.

Muchas de las aplicaciones de organoestaños en síntesis orgánica son llevadas a cabo con compuestos que contienen ligandos *n*-butilo, como hidruro de tri-*n*-butilestaño ( $R_3SnH$ ) y dihidruro de di-*n*-butilestaño ( $Bu_2SnH_2$ ) porque los mismos son más baratos y menos tóxicos que los correspondientes derivados de metilestaño.

El uso de diversos aditivos para promover la reacción directa de haluros orgánicos con estaño metálico ha sido estudiado en detalle pero la reacción tiene un uso limitado. Por ejemplo, el dicloruro de dimetilestaño puede ser obtenido a partir de la reacción entre cloruro de metilo con estaño fundido, pero en la práctica esta reacción es usada principalmente para preparar los dicloruros de dialil- y dibencilestaño.

Los derivados alílicos y bencílicos también pueden ser preparados a partir de la reacción entre tetracloruro de estaño anhidro y los reactivos formados en la metalación por súper bases de alquenos y alquilbencenos.<sup>8</sup> Asimismo la reacción entre haluros de estaño (II) y haluros orgánicos para obtener trihaluros organoestánicos,  $RSnCl_3$  (Figura 1.7) tiene pocas aplicaciones prácticas.

<sup>8</sup> (a) Dang, H.-S.; Davies, A.G. *J. Chem.Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 2011. (b) Desponds, O.; Schlosser, M. *J. Organomet.Chem.*, **1991**, 409, 93.

Por otra parte, los ditiolatos de dialquilestaño, por ejemplo (*n*-C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>)<sub>2</sub>Sn(SCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>EtBu)<sub>2</sub> *iso*-octiltioglicolatos como R<sub>2</sub>Sn(SCH<sub>2</sub>COO*i*-Oct)<sub>2</sub>, (R = Me, Bu, Oct, otros) y maleatos, por ejemplo (*n*-Bu)<sub>2</sub>SnOCOCH=CHCO<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, son usados para estabilizar el PVC evitando así la eliminación de HCl cuando es procesado a altas temperaturas. El dilaurato de di-*n*-butilestaño es utilizado para catalizar la formación de poliuretanos a partir de dioles y di-isocianatos.

La hidrólisis de los haluros y otros compuestos con sustituyentes funcionales da los hidróxidos, los cuales son frecuentemente inestables y se deshidratan espontáneamente dando los óxidos (Figura 1.7). Los primeros productos de la hidrólisis de los compuestos del tipo R<sub>2</sub>SnX<sub>2</sub> son normalmente diestannosanos difuncionales, XR<sub>2</sub>SnOSnR<sub>2</sub>X, que han recibido mucha atención.

La reducción de los haluros organoestánnicos (Fig. 1.7) con hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio o poli(metilhidrosiloxano), da los correspondientes hidruros organoestánnicos.<sup>9</sup> Estos hidruros ocupan un lugar importante en síntesis orgánica en la reducción de haluros orgánicos (reemplazo de halógenos por hidrógenos o hidroestannólisis), y se adicionan a alquenos y alquinos (hidroestannación) a través de reacciones en cadena de radicales libres como se desarrolla en el punto siguiente. Estas reacciones son particularmente útiles para inducir reacciones de cierre de anillos.<sup>10</sup>

#### 1.4. Compuestos organoestánnicos con ligandos orgánicos voluminosos

Tanto las adiciones de hidruros organoestánnicos a sistemas olefínicos activados <sup>11</sup> como la reducción de *gem*-dihaluros orgánicos, <sup>12</sup> son estereoselectivas. Teniendo en cuenta este hecho, en el año 1988 nuestro grupo de investigación inició estudios sobre la síntesis y el estudio de las propiedades físicas y químicas de compuestos organoestánnicos con ligandos orgánicos de gran volumen estérico. Estos estudios estaban dirigidos a determinar si existía alguna relación entre la estereoselectividad observada y el tamaño de los ligandos orgánicos unidos al átomo de estaño. El primer compuesto sintetizado fue el hidruro de trineofilestaño (**A**, Figura 1.8) obtenido por reducción del hidróxido

<sup>9</sup> Davies, A. G. *J. Chem. Res.*, **2006**, 141.

<sup>10</sup> Gerbino, D.C.; Koll, L.C.; Mandolesi, S.D.; Podestá, J. C. *Organometallics* **2008**, 27, 660.

<sup>11</sup> Chopa, A.B.; Koll, L.C.; Savini, M.C.; Podestá, J.C.; Neumann, W.P. *Organometallics*, **1985**, 4, 1036.

<sup>12</sup> Belinzoni, D.U.; Mata, E.G.; Mascaretti, *J. Chem. Res.*, **1988**, (S) 178; (M) 1537.

correspondiente con borano en THF.<sup>13</sup> Siguiendo el mismo método se sintetizaron hidruros que contenían uno y dos ligandos neofilo mezclados con grupos metilo (**B** y **C**, Figura 1.8).

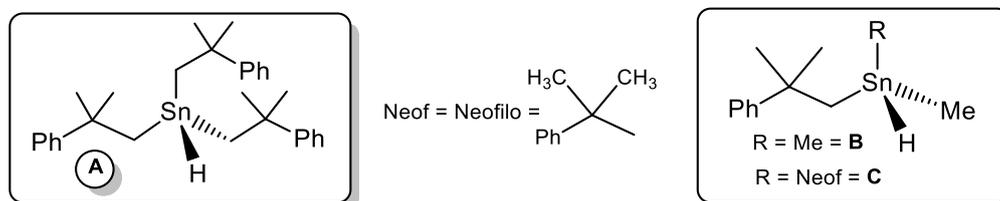


Figura 1.8. Hidruros de trineofilestaño (**A**), neofildimetilestaño (**B**) y dineofilmetilestaño (**C**)

Dentro de este tema también se realizaron estudios relacionados con la obtención, la reactividad y la estereoselectividad de algunas reacciones del hidruro de 9-tripticildimetilestaño (**D**, Figura 1.8)<sup>14</sup>, y del hidruro de tris[(fenildimetilsilil)metil]estaño (**E**, Figura 1.9).<sup>15</sup> También en la Figura 1.9 se incluyen otros compuestos interesantes con ligandos voluminosos que contienen un átomo de silicio.

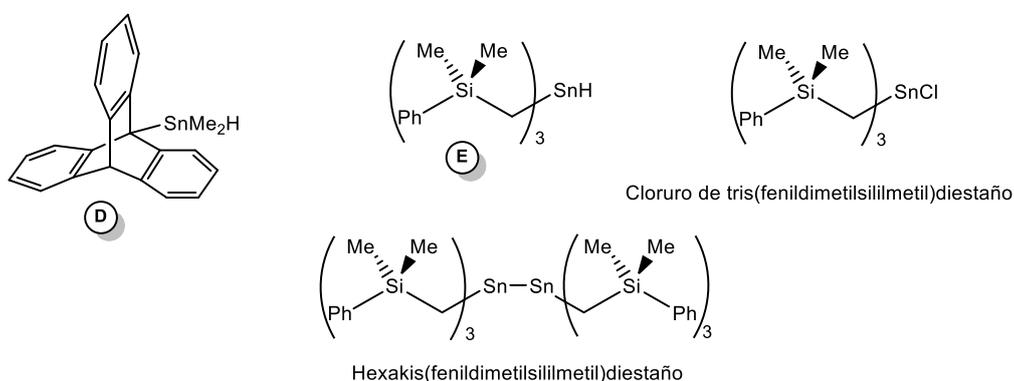


Figura 1.9. Hidruros de 9-tripticildimetilestaño (**D**) y de tris[(fenildimetilsilil)metil]estaño (**E**), y otros derivados con ligandos fenildimetilsililo.

Para estudiar el efecto sobre la estereoselectividad de algunas reacciones, también sintetizamos compuestos organoestánicos con ligandos (-)-mentilo que además de tener un gran volumen estérico son quirales. Así, en 1994 informamos la síntesis del bromuro de tri(-)-mentilestaño (**G**, Figura 1.10) por bromación de hexa (-)-mentildiastaño (**F**, Figura 1.10), obtenido a su vez por alquilación estereoselectiva

<sup>13</sup> Chopa, A.B.; Zúñiga, A.E.; Podestá, J.C. *J. Chem. Res.*, **1989**, 234.

<sup>14</sup> Doderó, V.I.; Faraoni, M.B.; Gerbino, D.G.; Koll, L.C.; Zúñiga, A.E.; Mitchell, T.N.; Podestá, J.C. *Organometallics*, **2005**, *24*, 1992.

<sup>15</sup> Doderó, V.I.; Mitchell, T.N.; Podestá, J.C. *Organometallics*, **2003**, *22*, 856.

de tetracloruro de estaño con un gran exceso de cloruro de (-)-mentilmagnesio (Figura 1.10).<sup>16</sup> La reducción del bromuro **G** con hidruro de litio y aluminio condujo al hidruro de tri-(-)-mentilestaño (**H**).<sup>17</sup>

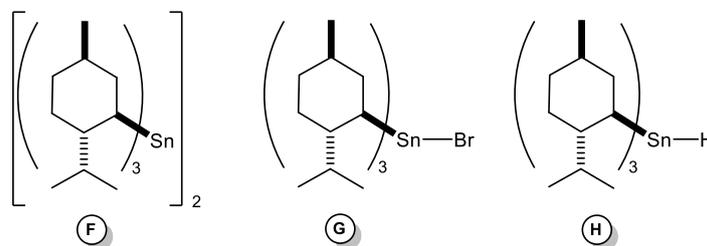


Figura 1.10. Hexa(-)-mentildiestaño (**F**), bromuro (**G**) e hidruro de tri-(-)-mentilestaño (**H**)

Contemporáneamente también se obtuvieron otros compuestos organoestánicos especiales conteniendo ligandos (-)-mentilo mezclados con grupos metilo y neofilo, algunos de los cuales están incluidos en la Figura 1.11.

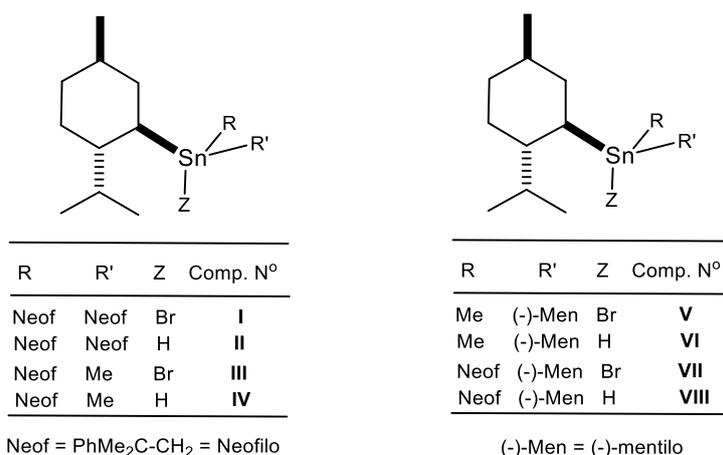


Figura 1.11. Compuestos con uno y dos grupos (-)-mentilo mezclados con grupos metilo y neofilo.

## 1.5. Reacciones de hidroestannación de sistemas insaturados.

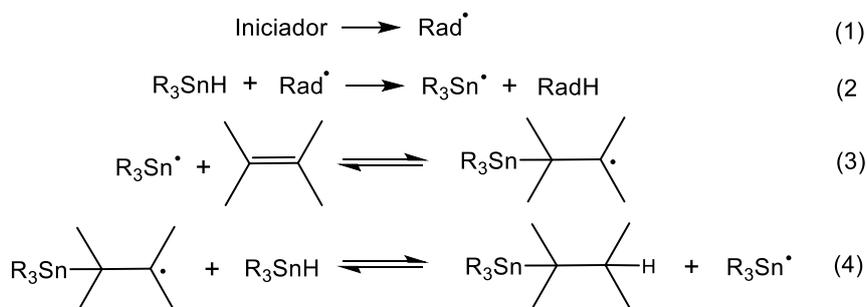
### Mecanismo

Los hidruros organoestánicos pueden reaccionar tanto a través de mecanismos heterolíticos (con electrófilos y nucleófilos) como homolíticos. Sin embargo, la mayoría de sus aplicaciones en síntesis orgánica están relacionadas con reacciones radicalarias.

<sup>16</sup> Podestá, J.C.; Radivoy, G.E. *Organometallics*, **1994**, *13*, 3364.

<sup>17</sup> Radivoy, G.E.; Koll, L.C.; Podestá, J.C. *An. Asoc. Quim. Argent.*, **1997**, *85*, 295.

La adición de hidruros organoestánnicos a alquenos, llamada también hidroestannación, tiene lugar a través de un mecanismo radicalario estudiado en profundidad y demostrado sin dejar lugar a dudas. El mismo está representado en el esquema de la Figura 1.12.



Iniciador: ejm Azobis isobutironitrilo (ABIN)

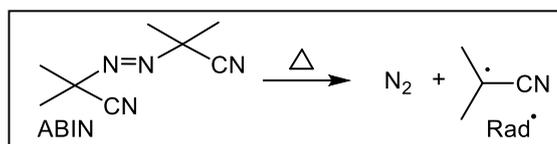


Figura 1.12. Mecanismo de la hidroestannación de alquenos y descomposición térmica del iniciador.

Diversos estudios de nuestro grupo iniciados en el año 2001, demuestran que la adición radicalaria de hidruros organoestánnicos a sistemas olefínicos activados tanto de cadena abierta como cíclicos tiene lugar con un alto grado de estereoselectividad. Asimismo, se pudo establecer que la selectividad observada estaba relacionada con el volumen estérico de los ligandos orgánicos unidos al átomo de estaño.<sup>18</sup>

Estos estudios indicaban claramente que la adición radicalaria de hidruros organoestánnicos ( $\text{R}_3\text{SnH}$ ;  $\text{R} = \text{Me}$ ,  $n\text{-Bu}$ , Neofilo, Ph) a diésteres insaturados de TADDOL del tipo **I** (Figura 1.13), conduce exclusivamente a los correspondientes productos de ciclohidroestannación **II**; no detectándose la formación de productos de diadición radicalaria aun trabajando en relaciones  $\text{R}_3\text{SnH} / \text{diésteres I} = 2.2 / 1$ ; los rendimientos de las reacciones fueron elevados: 75-90%.

<sup>18</sup> Gerbino, D. C. a) Tesis de Magister en Química, UNS, **2003**. b) Tesis de Doctor en Química, UNS, **2007**, y referencias allí incluídas. c) Scoccia, J., Tesis de Doctora en Química, UNS, **2015**.

Estas ciclohidroestannaciones son altamente estereoselectivas.<sup>19</sup> Las adiciones de los cuatro hidruros estudiados al diacrilato de TADDOL **1** ( $R^1 = R^2 = H$ ) conducen a mezclas de los dos macrociclos diastereómeros esperados.<sup>19a</sup> Los excesos diastereoméricos (*ed*) determinados por <sup>119</sup>Sn-RMN, fueron elevados (76-99%) excepto en el caso de la adición del Ph<sub>3</sub>SnH (25%). Las adiciones a los dimetacrilatos de TADDOL **2-4** condujeron a una mezcla de sólo 4 de los 16 diastereoisómeros posibles (creación de 4 centros estereogénicos nuevos) con uno de ellos predominando netamente sobre los restantes. Solo en el caso del diéster **2** se logró la adición de los cuatro hidruros (Me, *n*-Bu, Neofilo, Ph). Todos los intentos de hidroestannación de los diésteres **3** y **4** con los hidruros Me<sub>3</sub>SnH, *n*-Bu<sub>3</sub>SnH y Neof<sub>3</sub>SnH fracasaron. Si se logró la adición del hidruro de trifenilestaño, la cual condujo a la formación de solamente 4 diastereoisómeros.

En todos los aductos obtenidos se demostró la existencia de coordinación intramolecular entre el carbonilo del éster y el átomo de estaño del sustituyente clorodibutilestannilo unido al carbono β.

Las mezclas de diastereómeros resultantes de las hidroestannaciones no pudieron ser separadas ni por recristalización ni por cromatografía en columna.

Las adiciones iniciadas por ABIN a 75 °C en tolueno y sin solvente llevaron a los productos de ciclohidroestannación. Las reacciones iniciadas por trietilboro en tolueno a temperatura ambiente llevaron a productos de descomposición.

Las hidroestannaciones fotoestimuladas (Método A) de los diésteres insaturados con clorohidruros de di-*n*-butilestaño (*n*-Bu<sub>2</sub>SnHCl) y de difenilestaño (Ph<sub>2</sub>SnHCl) condujo a los macrociclos estannilados **III** (Figura 1.13) con buenos rendimientos (entre 60 y 85%). Los rendimientos de las adiciones iniciadas con ABIN a temperatura ambiente también fueron muy buenos (68-89%). La estereoselectividad de estas reacciones fue excelente. Así con el diacrilato **1** condujo a sólo 1 de los 2 diastereómeros esperados; con el diéster **2** se formaron 2 diastereómeros sobre 4 posibles y con los ésteres **3** y **4** se formaron 4 diastereómeros (16 posibles); en las mezclas obtenidas siempre predominó claramente uno de los diastereómeros.

---

<sup>19</sup> a) Gerbino, D. C.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C.; *Organometallics* **2008**, *27*, 660. b) Gerbino, D. C.; Scoccia, J.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Organometallics* **2012**, *31*, 662.

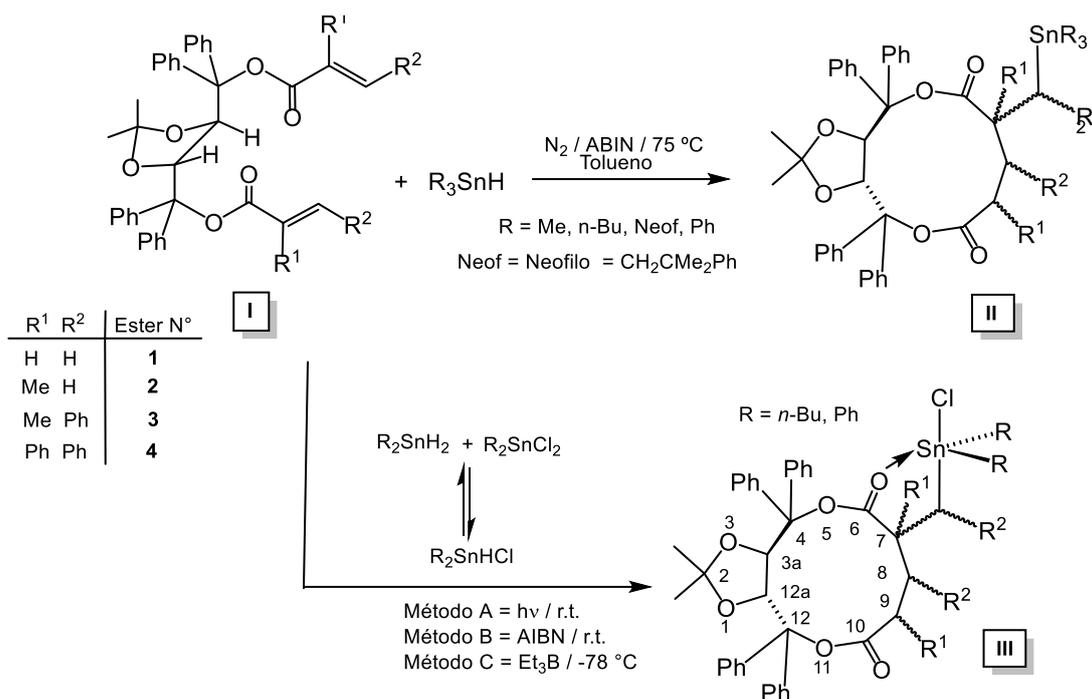


Figura 1.13. Hidroestannación de diésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados de TADDOL con  $R_3SnH$  y  $R_2SnHCl$ .

## 1.6. Reactividad de monohidruros organoestánnicos

Para comparar la reactividad relativa de los hidruros organoestánnicos, en estudios previos usamos la reacción entre los hidruros y tetracloruro de carbono (Figura 1.14).<sup>20</sup>

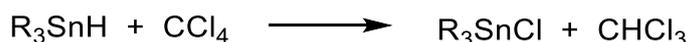


Figura 1.14. Reacción de hidruros triorganoestánnicos con tetracloruro de carbono

Con este método se determina el tiempo requerido para que el hidruro en una concentración conocida en tetracloruro de carbono (0,0077 M) reaccione completamente. Estas reacciones se siguen por espectroscopía IR observando la desaparición de la banda  $\nu_{Sn,H}$  ubicada a aproximadamente  $1800\text{ cm}^{-1}$ . En la Figura 1.15 se incluye un ejemplo.<sup>20e</sup>

<sup>20</sup> a) Mata, E.G.; Mascaretti, O.A.; Zúñiga, A.E.; Chopa, A.B.; Podestá, J.C. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 3905. b) Podestá, J.C.; Giagante, N.N.; Zúñiga, A.E.; Danelon, G.O.; Mascaretti, O.A. *J. Org. Chem.*, **1994**, 62, 6458. c) Podestá, J.C.; Chopa, A.B.; Giagante, N.N.; Zúñiga, A.E. *J. Organomet. Chem.*, **1995**, 494, 5. d) Podestá, J.C.; Chopa, A.B.; Radivoy, G.E.; Vitale, C.A. *J. Organomet. Chem.* **1995**, 494, 11. e) Vitale, C.A.; Podestá, J.C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 2407. f) Doderó, V.I.; Koll, L.C.; Mandolesi, S.D.; Podestá, J.C. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 650, 173. g) Doderó, V.I.; Koll, L.C.; Faraoni, M.B.; Mitchell, T.N.; Podestá, J.C. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 10087.



El radical 5-hexenilo (**I**) es usado como una sonda radicalaria (radical probe) o reloj radicalario (radical clock) debido a su rápida velocidad de ciclación ( $1,3 \times 10^5 \text{seg}^{-1}$ ) para dar el radical cilopentilmetilo (**II**).<sup>23</sup> En las adiciones radicalarias a alquenos, el radical ciclopentilmetilo (**II**), el termodinámicamente menos estable, se forma rápidamente a través de un estado de transición no simétrico que es estéricamente más favorable para la formación de un anillo de cinco miembros. Una característica típica de las ciclaciones de los radicales **II** y **III** es que las mismas son normalmente irreversibles a las temperaturas de trabajo (-80 °C a +120 °C).<sup>22</sup>

Considerando la discusión previa, se estudiaron las reacciones entre 6-bromo-1-hexeno (**1**) y los hidruros de tri-*n*-butil- (**2**), trineofil-, (**7**) tris[[(fenildimetilsilil)metil] (**8**) y de 9-tripticildimetilestaño (**9**). (Figura 1.17).<sup>20</sup>

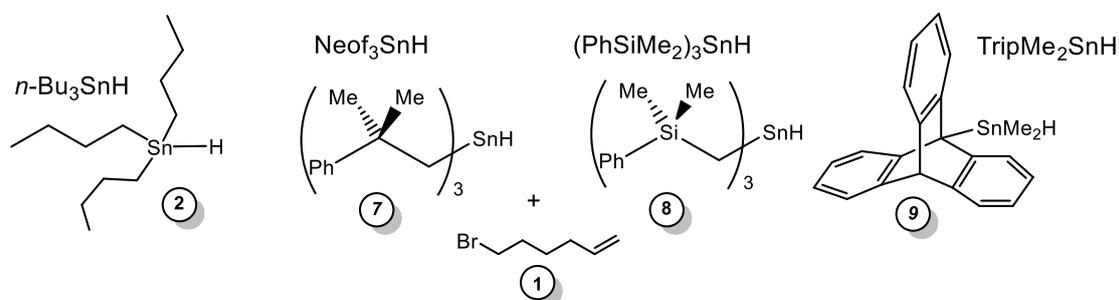


Figura 1.17. Reacción entre 6-bromo-1-hexeno (**1**) y los hidruros **2**, **7**, **8** y **9**

Las reacciones fueron realizadas usando tres concentraciones (0,1, 0,3 y 0,5 M) en tolueno a 110 °C, durante 3 h, y en presencia de pequeñas cantidades de ABIN. Las relaciones relativas entre los productos de las reacciones **4**, **5**, **6** (Figura 1.16) y los correspondientes  $R_3\text{SnBr}$ , fueron determinadas por CG-Masa usando patrones.

Los resultados obtenidos en estos estudios permitieron establecer que el orden decreciente de la velocidad de transferencia de hidrógeno desde esos hidruros al radical **I** (Figura 1.16) es el siguiente:



Figura 1.18. Orden decreciente de velocidades de transferencia de radicales hidrógeno de los hidruros **2**, **7**, **8** y **9**.

<sup>23</sup> a) Griller, D.; Ingold, K.U. *Acc. Chem. Res.* **13**, 317 (1980). b) Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **24**, 553 (1985).

Los datos obtenidos usando la concentración 0,5 Molar permitieron determinar que el hidruro de tributilestano transfiere el hidrógeno 1,3 veces más rápido que el hidruro de trineofilestano (**7**), 2,2 veces más rápido que el de tris[(fenildimetilsilil)metil]estano (**8**), y 2,3 veces más rápido que el hidruro de tripticildimetilestano (**9**). Estos resultados también reflejan el gran efecto sobre la reactividad que se obtiene reemplazando un ligando pequeño como el grupo metilo del hidruro de trimetilestano por el más voluminoso ligando tripticilo (caso del hidruro **9** de la Figura 1.17).

### 1.7. Reacciones de reducción de diversos grupos funcionales

Los hidruros pueden reducir una gran variedad de átomos o grupos funcionales unidos al carbono. Las reactividades de diferentes átomos o grupos frente a los hidruros organoestánicos siguen la secuencia de la Figura 1.19.<sup>14</sup>



Figura 1.19. Reactividades relativas de grupos funcionales en reacciones de reducción con hidruros organoestánicos.

Por otra parte, teniendo en cuenta las estabilidades relativas de los radicales intermediarios en estas reducciones, la secuencia de reactividades es:<sup>1</sup>



Figura 1.20. Reactividades relativas de grupos funcionales en reacciones de reducción con hidruros organoestánicos.

Existen muchos ejemplos de reducciones con hidruros organoestánicos que tienen lugar con un alto grado de selectividad. Así, la reducción de la unión carbono-iodo del 6,6-dihalopenicilanato de (pivaloiloxi)metilo **I** (Figura 1.21) se puede lograr quimio- y estereoselectivamente usando hidruro de trineofilestano.<sup>24</sup>

<sup>24</sup> Mata E. G.; Mascaretti, O. A.; Zúñiga, A. E.; Chopra, A. B.; Podestá, J. C. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3905.

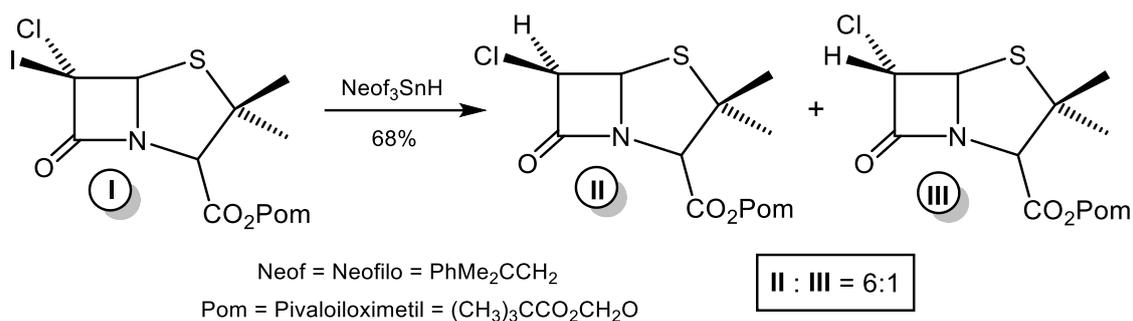


Figura 1.21. Reducción quimio- y estereoselectiva de 6-cloro-6-iodo-penicilano de (pivaloiloxy)metilo.

En la Figura 1.22 se incluyen ejemplos de reducciones de varios compuestos funcionalizados. El grupo nitro es reducido fácilmente con hidruros organoestánnicos aun en presencia de otros grupos funcionales geminales (Figura 1.22, **A**).<sup>25,26</sup> Dinitrilos geminales como los malononitrilos **B** (Figura 1.22), son descianurados reductivamente por tratamiento con hidruro de tri-*n*-butilestaño bajo condiciones radicalarias conduciendo a los correspondientes mononitrilos.<sup>27</sup>

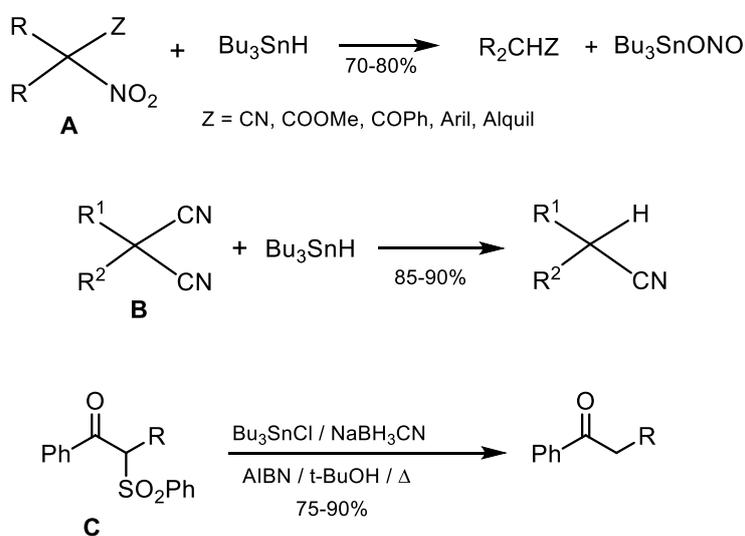


Figura 1.22. Reducción de grupos funcionales con hidruro de tri-*n*-butilestaño.

Asimismo, las  $\beta$ -cetofenilsulfonas del tipo **C** (Figura 1.22) que tienen un grupo fenilo unido al carbonilo, son eficientemente desulfoniladas con hidruro de tri-*n*-butilestaño generado en bajas concentraciones por la reacción entre el

<sup>25</sup> Ono N.; Kaji, A. *Synthesis*, **1986**, 693.

<sup>26</sup> Bowman, W. R.; Crosby, D.; Westlake, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, 73.

<sup>27</sup> Curran, D. P.; Seong, Ch. M. *Synlett* **1991**, 107.

correspondiente cloruro de estaño y cianoborohidruro de sodio.<sup>28</sup> Normalmente bajo estas condiciones algunos grupos funcionales comunes como éster y ciano no son reducidos.

Los compuestos carbonílicos pueden ser reducidos por adición de hidruros organoestánnicos (Figura 1.23, ec. 1). Estas reducciones pueden seguir tanto un mecanismo homolítico como uno heterolítico según las condiciones de reacción y la estructura del sustrato orgánico.<sup>29</sup> Los alcoxiestannanos obtenidos son hidrolizados fácilmente para dar los correspondientes alcoholes. La reducción de  $\beta$ -cetoésteres con mono- y dihidruros organoestánnicos en presencia de tetracloruro de titanio tiene lugar con selectividades inusuales.<sup>30</sup> Así, la reducción *anti* estereoselectiva tiene lugar con excesos diastereoisoméricos (ed) de entre el 24 y el 98% cuando el sustituyente R (Figura 1.23, ec. 2) es un grupo alquilo primario o secundario. La selectividad de la reacción se revierte en el caso de que R sea un grupo alquilo terciario, un fenilo, o un grupo vinilo sustituido, obteniéndose los productos *syn* con 94-98% ed.

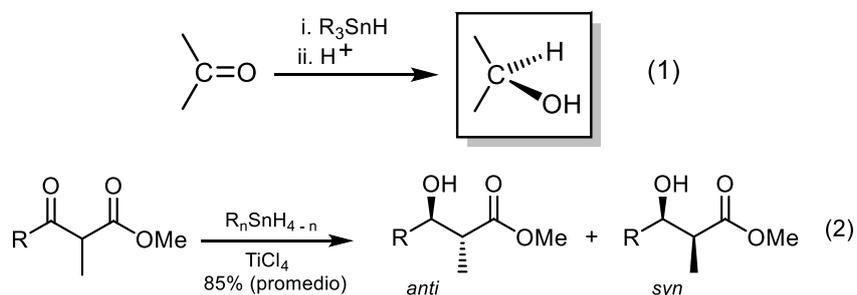


Figura 1.23. Reducción estereoselectiva de grupos carbonilo con hidruros organoestánnicos.

La combinación de hidruros organoestánnicos con ácidos de Lewis también permite la reducción de cetonas con altos rendimientos y excelentes estereoselectividades. Un ejemplo es la reducción controlada por quelación de la fenil- $\alpha$ -metoxietil cetona (Figura 1.24) haciendo uso del sistema tris(pentafluorofenil)boro/hidruro de tributilestaño que conduce exclusivamente al diastereoisómero *syn*.<sup>31</sup>

<sup>28</sup> Giovannini R.; Petrini, M. *Synlett* **1995**, 973.

<sup>29</sup> Pereyre, M.; Godet, J.-Y. , *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3653.

<sup>30</sup> Sato, T.; Nishio, M.; Otera, J. *Synlett* **1995**, 965.

<sup>31</sup> Ooi, T.; Uraguchi, D.; Kagoshima; N. Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 5327 (1998).

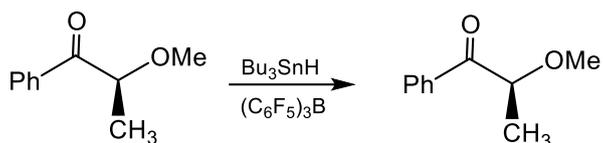


Figura 1.24. Reducción de grupos funcionales con hidruro de tri-*n*-butilestaño.

Se podría considerar al año 1958 como el del inicio de los estudios sobre la reducción de compuestos carbonílicos con hidruros organoestánnicos. En ese año se publicó una comunicación corta en la que se informaban los resultados obtenidos en la adición de dihidruro de difenilestaño a varias cetonas, entre ellas la metil vinil cetona (Figura 1.25).<sup>32</sup>

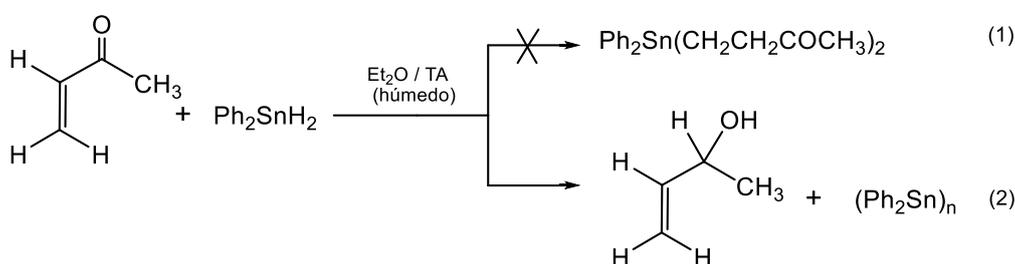


Figura 1.25. Reducción de metilvinilcetona con dihidruro de difenilestaño.

En este caso, se observó que a temperatura ambiente en éter húmedo después de 13 h, sólo se formaba el producto de reducción del grupo carbonilo, el metilvinil carbinol (Figura 1.25, ec. 2). Cabe mencionar que la separación de los productos es muy sencilla ya que el polímero de difenilestaño formado, sólido amarillo, es insoluble en éter y se separa por filtración, y el carbinol es recuperado puro por eliminación del solvente. Los mismos resultados se obtuvieron en la reducción con dihidruro de difenilestaño de otros aldehídos y cetonas insaturadas que en todos los casos condujeron a los correspondientes carbinoles puros con buenos rendimientos. Estos estudios fueron incluidos en un trabajo posterior del mismo grupo en el que se informan los resultados obtenidos en la reducción de una gran variedad de compuestos carbonílicos con hidruros mono- ( $R_3SnH$ ), di- ( $R_2SnH_2$ ) y triorganoestánnicos ( $R_3SnH$ ).<sup>33</sup>

En general se puede decir que los hidruros triorganoestánnicos son los usados de manera rutinaria para la reducción de haluros de alquilo y otros grupos

<sup>32</sup> Kuivila, H. G.; Beumel Jr., O. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3798.

<sup>33</sup> Kuivila, H. G.; Beumel Jr., O. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1246.

funcionales.<sup>1</sup> Por otra parte, el uso de los dihidruros organoestánicos ( $R_2SnH_2$ ) está restringido mayormente a la aplicación de los dihidruros de difenil- ( $Ph_2SnH_2$ ) y de di-*n*-butilestano ( $Bu_2SnH_2$ ) como reactivos para la reducción de compuestos carbonílicos.

No obstante, el gran número de publicaciones sobre el uso de los hidruros organoestánicos como agentes reductores, en realidad las contribuciones más interesantes a la síntesis orgánica de estos hidruros son las relacionadas con la formación de uniones carbono-carbono. Así, los radicales orgánicos resultantes de la reducción de haluros orgánicos pueden conducir a la formación intra- o intermolecular de uniones carbono-carbono, según las condiciones de reacción y de las características estructurales de los sustratos orgánicos. El mecanismo generalmente aceptado para el caso de estas adiciones tipo Michael está representado en la Figura 1.26.<sup>34</sup>

La investigación de la estereoquímica de las reacciones de adición intermolecular radicalaria tiene mucha importancia en síntesis orgánica asimétrica y por esta razón ha sido y aún es objeto de estudios intensivos.<sup>35,36,37,38,39,40</sup>

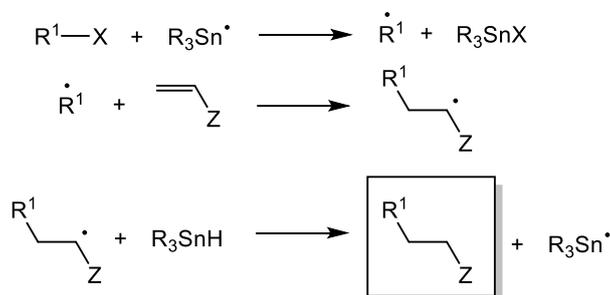


Figura 1.26. Mecanismo de la formación uniones C-C mediada por  $R_3SnH$ .

El uso de esta versión radicalaria de la reacción de Michael facilita la síntesis de moléculas multifuncionales. En la Figura 1.27 se incluye una serie de reacciones en las que, a partir de varios yoduros orgánicos y a través de radicales alquilo y

<sup>34</sup> Giese, B. "Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds", Pergamon Press, Oxford; 1987.

<sup>35</sup> Porter, N. A.; Scott, D. M.; Lacher, B.; Giese, B.; Zeits H. G.; Lindner, H. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8311.

<sup>36</sup> Renaud, P.; Schubert, S. *Synlett*, **1990**, 625.

<sup>37</sup> Porter, N. A.; Scott, D. M.; Rosenstein, I. J.; Giese, B.; Veit, A.; Zeits, H.G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1791.

<sup>38</sup> Porter, N. A.; Wu, W.-X.; McPhail, A. T. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 199.

<sup>39</sup> Porter, N. A.; Giese, B.; Curran, D. P. *Acc. Chem. Res.*, **1991**, *24*, 296.

<sup>40</sup> Morikawa, T.; Washio, I.; Shiro, M.; Taguchi, T. *Chem. Lett.*, **1993**, 249.

alquenilo, se obtiene una gran variedad de compuestos orgánicos polifuncionales.<sup>41,42,43,44,45,46</sup>

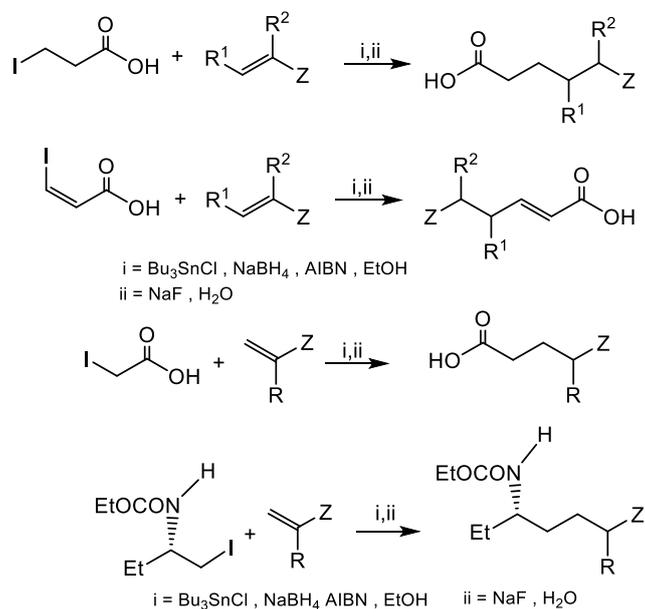


Figura 1.27. Mecanismo de la formación uniones C-C mediada por  $\text{R}_3\text{SnH}$ .

Si dentro de una molécula existen dobles uniones carbono-carbono y uniones carbono-halógeno ubicadas adecuadamente, es posible la formación de uniones C-C a través de una adición radicalaria intramolecular.

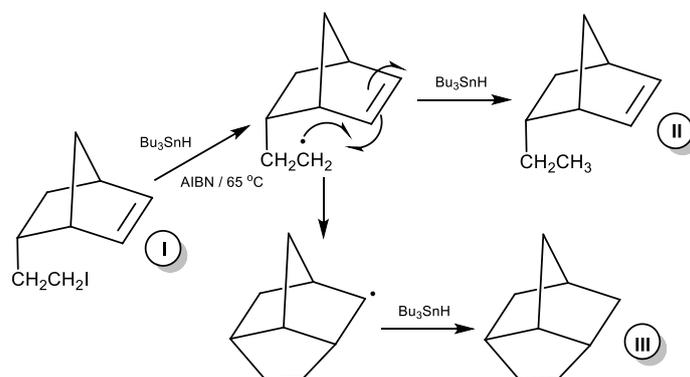


Figura 1.28. Ejemplo de adición radicalaria intramolecular que conduce a enlaces C-C (III).

<sup>41</sup> Foubelo, F.; Lloret, F.; Yus, M. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 9531.

<sup>42</sup> Foubelo, F.; Lloret, F.; Yus, M. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 8465.

<sup>43</sup> Foubelo, F.; Lloret, F.; Yus, M. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 5131.

<sup>44</sup> Foubelo, F.; Lloret, F.; Yus, M. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 675.

<sup>45</sup> Foubelo, F.; Lloret, F.; Yus, M. *An. Quim.*, **1995**, *91*, 260.

<sup>46</sup> Foubelo, F.; Gutiérrez, A. M.; Yus, M. *An. Quim.Int.Ed.*, **1996**, *92*, 280.

Un ejemplo es el (*endo*)-5-(2-iodoetil)-2-norborneno (I, Figura 1.28), el cual por tratamiento con hidruro de tri-*n*-butilestaño en presencia de ABIN conduce a una mezcla de productos de reducción (II) y de ciclación (III).<sup>47</sup>

### 1.8. Reacciones de ruptura de enlaces C-Sn en tetraalquilestaños

Las uniones Sn-C son estables debajo de los 200 °C y resistentes a la oxidación. No es atacada por el agua y alcoholes, pero es sensible el ataque por reactivos electrofílicos (representado en la Figura 1.29). Los reactivos electrofílicos más importantes son ácidos próticos, en especial los ácidos carboxílicos haluros metálicos y halógenos.

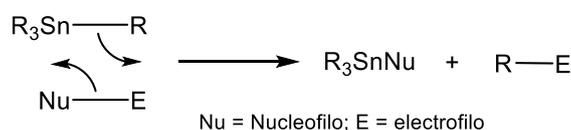


Figura 1.29. Reacciones heterolíticas de tetraalquilestaños.

Por otra parte, la ruptura homolítica de la unión estaño-carbono (Figura 1.30) es mucho menos frecuente que la ruptura heterolítica.



Figura 1.30. Reacciones homolíticas de tetraalquilestaños.

#### 1.8.1. Ruptura de enlaces Sn-C por sales metálicas

Los compuestos tetraorganoestánnicos reaccionan con sales metálicas como haluros SnX<sub>2</sub>, SnX<sub>4</sub>, BX<sub>3</sub>, PX<sub>5</sub>, CuX<sub>2</sub>, PdX<sub>2</sub> y HgX<sub>2</sub> dando productos de intercambio metal-metal de grupos alquílicos. Un ejemplo son las reacciones de desproporción mencionadas previamente entre tetraalquilestaños y tetracloruro de estaño incluidas en la Figura 1.31.

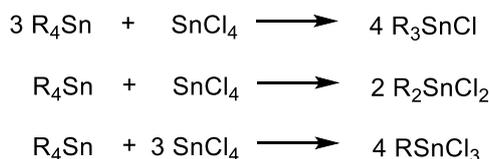


Figura 1.31. Reacciones de desproporción entre tetraalquilestaños y SnCl<sub>4</sub>.

<sup>47</sup> Ashby, E. C.; Pham, T. N. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4333.

El mecanismo de las reacciones entre tetralquilestaños y cloruro de mercurio (II) ha sido estudiado en profundidad. Es un ejemplo típico de reacción de sustitución electrofílica en el átomo de estaño saturado.<sup>48</sup>

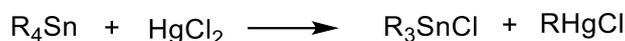


Figura 1.32. Reacciones de intercambio con HgCl<sub>2</sub>

El estudio de estas reacciones demuestra que en la ruptura de la unión Sn-C la reactividad de los grupos alquilo (R) de los R<sub>4</sub>Sn disminuye con el aumento del tamaño de los sustituyentes. Así, se pudo establecer que el orden de reactividad de la ruptura de la unión Sn-R con sales de mercurio (II) en metanol es el incluido en la Figura 1.33.<sup>49</sup>

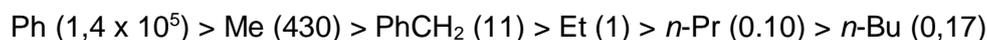


Figura 1.33 Orden de reactividad de la unión Sn-R frente a sales de mercurio (II).

En la Figura 1.33 los valores entre paréntesis corresponden a las velocidades relativas con respecto a la ruptura de la unión Sn-R.

Estos estudios sugieren que los intercambios podrían ocurrir por un mecanismo de sustitución electrofílica bimolecular, S<sub>E2</sub>, a través de un estado de transición abierto, S<sub>E2</sub> (abierto), como se representa en la Figura 1.34.

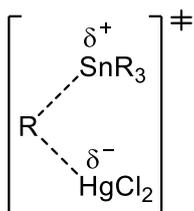


Figura 1.34. Estado de transición S<sub>E2</sub> (abierto).

Estas reacciones han sido de utilidad para determinar las estructuras de diversos aductos organoestánnicos y poder deducir la estereoquímica de las reacciones que condujeron a los mismos. Un ejemplo es la adición de hidruros organoestánnicos a varios dihidronaftalencarboxilatos de metilo del tipo I (Figura 1.35).<sup>50</sup>

<sup>48</sup> Abraham, M.H. "Electrophilic Substitution at a Saturated Carbon Atom", Eds.C.H. Bamford and C. F. H. Tipper, Elsevier, Amsterdam, 1973

<sup>49</sup> Abraham, M.H.; Andonien-Haftvan, J. *J. Chem. Soc., Perkin II*, **1980**, 1033.

<sup>50</sup> Podestá, J.C.; Ayala, A.D.; Chopra, A.B.; Giagante, N.N. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, 364, 39.

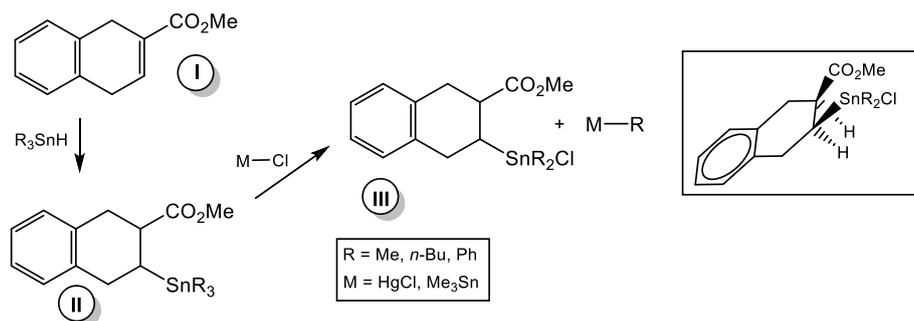


Figura 1.35. Intercambios alquil/metal en compuestos  $\beta$ -trialquilo.

En estos casos, la transformación de los aductos del tipo II en los correspondientes derivados clorodialquilestannilados III (Figura 1.36) permitió establecer la estereoquímica de estos últimos. El estudio por espectroscopia IR,  $^1\text{H}$ -y  $^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos III demostró la existencia de coordinación intramolecular entre el carbonilo del grupo éster y el átomo de estaño del sustituyente clorodialquilestannilo, indicando una distribución *cis* de ambos sustituyentes. Es decir que la estereoquímica de la adición sería la correspondiente a un ataque *syn*.

### 1.8.2. Ruptura de enlaces Sn-C por halógenos

Los tetraorganoestaños reaccionan con un mol de halógeno para formar el correspondiente haluro de triorganoestaño. Con bromo la reacción es llevada a cabo a bajas temperaturas ( $0\text{ }^\circ\text{C}$  o menor), agregando muy lentamente el halógeno sobre la solución de  $\text{R}_4\text{Sn}$  en  $\text{CCl}_4$  para minimizar la formación del dibromuro. Los primeros estudios mecanísticos sobre estas reacciones permitieron establecer el orden de facilidad de ruptura de distintos grupos orgánicos (Figura 1.36).<sup>5</sup>

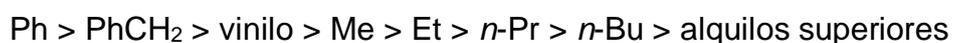


Figura 1.36. Orden de facilidad de ruptura de la unión Sn-R frente a  $\text{Br}_2$  en  $\text{CCl}_4$ .

Haciendo uso de este orden Gielen y colaboradores realizaron los primeros estudios para obtener organoestaños con átomos de estaño asimétricos. Uno de ellos fue la síntesis de *iso*-propil-*n*-hexiletimetilestaño incluida en la Figura 1.37.<sup>51</sup>

Los tetraarilestaños reaccionan rápidamente con una segunda molécula de bromo en  $\text{CCl}_4$  y a baja temperatura para dar el dibromuro de diarilestaño. Sin

<sup>51</sup> Gielen, M. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 198, y referencias allí incluidas.

embargo, con yodo aún a temperaturas más altas el único producto es normalmente el monoyoduro independiente de si el compuesto de partida es un tetraaril- o un tetraalquilestaño.

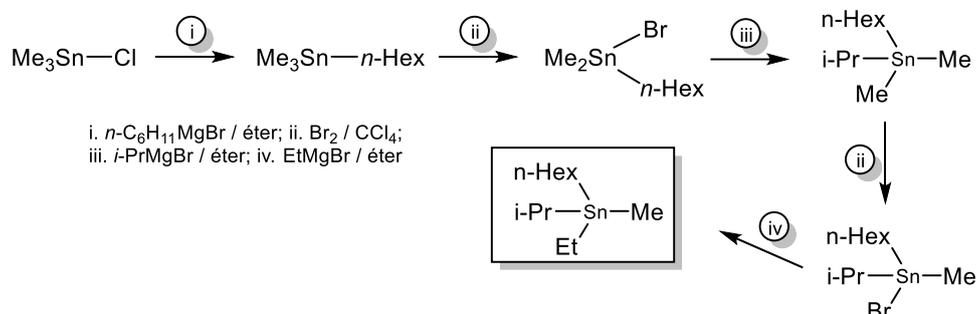


Figura 1.37. Síntesis de etil-*n*-hexilisopropilmetilestaño.

En el caso de los compuestos tetraorganoestánnicos no simétricos, por ejemplo  $\text{R}_3\text{SnR}^1$ , cuando el grupo  $\text{R}^1$  es una cadena con grupos funcionales como COOR y CN, y el grupo trialquilestannilo está unido al carbono  $\alpha$  (Figura 1.38, ec. 1) se produce la ruptura preferencial del alquilo con el grupo funcional.

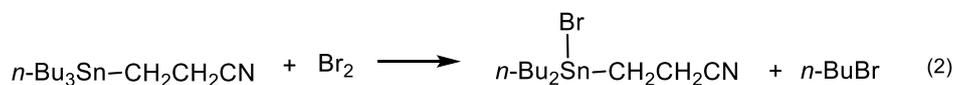
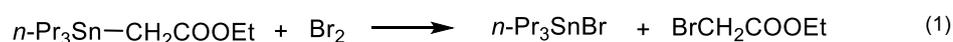


Figura 1.38. Reacciones de tetraalquilestaños funcionales con bromo en  $\text{CCl}_4$ .

Cuando el sustituyente  $\text{R}_3\text{Sn}$  está ubicado en una posición  $\beta$  o más alejada del grupo funcional, la reacción con bromo conduce a la ruptura del enlace C-Sn del grupo alquílico simple (R), es decir, al derivado  $\beta$ -bromodialquilestannilado (Figura 1.38, ec. 2).<sup>52</sup>

### 1.8.3. Oxidación de enlaces Sn-C

El óxido de cromo (VI) en ácido acético oxida al tetra-*n*-butilestaño obteniéndose acetato de tri-*n*-butilestaño y productos derivados del grupo butilo cortado, principalmente *n*-butanal y ácido butanoico.<sup>53</sup> Resultados similares se obtuvieron con otros derivados tetraalquílicos de estaño. Se determinó

<sup>52</sup> Noltes, J.G., van der Kerk, G.J.M. "Functionally Substituted Organotin Compounds", Tin Research Institute, Middlesex, Gran Bretaña, **1958**.

<sup>53</sup> Bott, R.W.; Eaborn, C.; Swadle, T.W. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 2342.

que estas reacciones siguen una cinética de segundo orden, y se postuló un estado de transición cíclico como el que se ve en la Figura 1.39 el cual es referido como S<sub>E</sub>2 (cíclico).<sup>54</sup> En la Figura 1.39 se incluye también un ejemplo de oxidación con CrO<sub>3</sub>.<sup>55</sup>

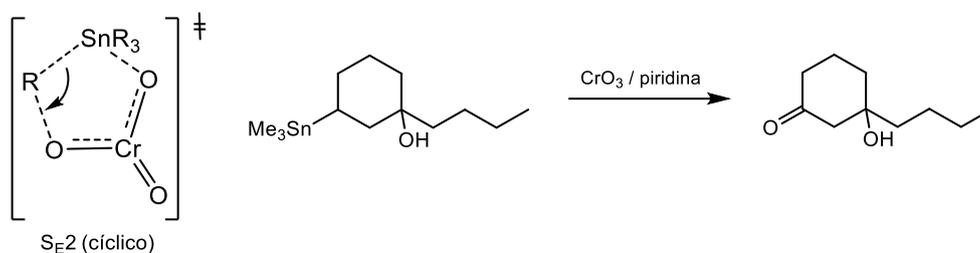


Figura 1.39. Mecanismo S<sub>E</sub>2 (cíclico) y ejemplo de oxidación con CrO<sub>3</sub>.

El enlace C-Sn también se puede oxidar con peróxido de hidrógeno. En el caso de ésteres β-trialquilestannilados con carbonos asimétricos, esta oxidación tiene lugar con retención de la configuración (Figura 1.40).<sup>56</sup>

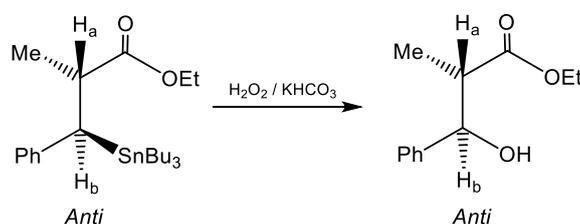


Figura 1.40. Oxidación de 3-tributiletannil-3-fenil-2-metilacrilato de etilo.

### 1.9. Compuestos organoestánicos con ligandos (fenildimetilsilil)metilo

El ligando (fenildimetilsilil)metilo (Figura 1.41, II) tiene una estructura similar a la del grupo 2-fenilisobutilo o neofilo (I): basta reemplazar el carbono cuaternario del neofilo por un átomo de silicio para obtener su estructura.

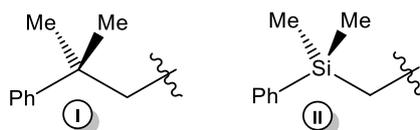


Figura 1.41. Ligandos neofilo (I) y (fenildimetilsilil)metilo (II)

<sup>54</sup> Deblandre, C.; Gielen, M.; Nasielski, J. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1964**, 73, 4836.

<sup>55</sup> Still, W.C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4836.

<sup>56</sup> Yamamoto, M.; Itoh, K.; Kishikawa, K.; Kohmoto, S. *Chem. Lett.*, **1997**, 1035.

Derivados de neofilestaño como el cloruro de trineofilestaño (**III**),  $\text{Neof}_3\text{SnCl}$  (Neof = neofilo), y el óxido de bis(dineofil)estaño (**IV**) (Figura 1.42) han sido patentados como acaricidas.<sup>57</sup>

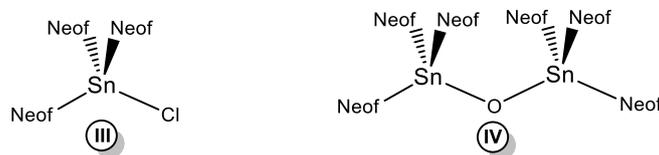


Figura 1.42. Cloruro de trineofilestaño (**III**) y óxido de bis(trineofil)estaño (**IV**).

Teniendo en cuenta estos antecedentes, en la década del ochenta del siglo pasado Tacke y colaboradores desarrollaron una serie de investigaciones con el objeto de obtener compuestos similares pero con átomos de silicio y germanio en lugar de los carbonos cuaternarios del neofilo.<sup>58</sup> Estos estudios tenían como objetivo principal determinar el efecto acaricida de estos compuestos y compararlo con el del hexaneofildiostannoxano (Figura 1.42, **IV**, Vendex<sup>®</sup>, Torque<sup>®</sup>). Los compuestos de silicio fueron obtenidos siguiendo el esquema de la Figura 1.43.

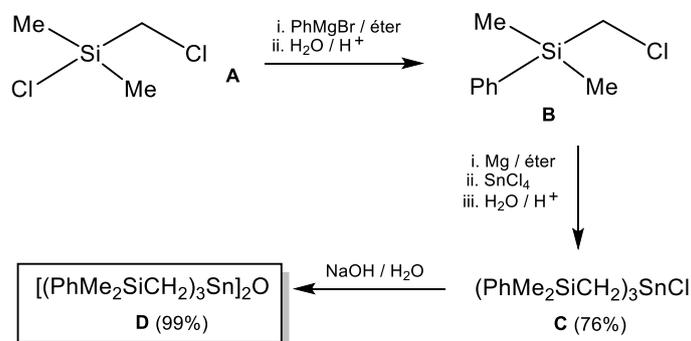


Figura 1.43. Síntesis de hexakis[(fenildimetilsilil)metil]diestanoxano (**D**).

Cabe hacer notar que estos autores sólo informaron las características físicas generales, los espectros de masas y de  $^1\text{H}$ -RMN.

El mismo grupo publicó más tarde un estudio sobre la estructura molecular de diversos acaricidas con ligandos orgánicos voluminosos, entre ellos el cloruro **C** (Figura 1.43). Las investigaciones informadas prueban que la unión al átomo de

<sup>57</sup> a) Shell Internationale Research Maatschappij N. V. (Eft. C.A. Home), D.O.S. 2115666 (21.10.1971); Chem. Abstr. **1972**, 76, 69178a. b) Bayer AG (Eft. K.-H. Büchel und I. Hammann), D.O.S. 2514670 (14.10.1076); Chem. Abstr. **1977**, 86, 72883p.

<sup>58</sup> Tacke, R.; Link, M.; Joppien, H.; Ernst, L. *Z. Naturforsch.*, **1986**, 41b, 1123.

estaño de tres ligandos muy voluminosos como el neofilo origina una seria distorsión de la geometría tetrahédrica del Sn. Asimismo los resultados obtenidos indican claramente que el remplazo de los átomos de carbono cuaternarios de los grupos neofilo por átomos de silicio ocasiona una disminución de la tensión estérica lo cual lleva a una distorsión mucho menor de la geometría tetrahédrica.<sup>59</sup>

Posteriormente, en este laboratorio se logró mejorar el rendimiento del cloruro **C** y obtener con excelentes rendimientos otros derivados como el tetra(fenildimetilsililmetil) estaño [(PhMe<sub>2</sub>SiCH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>Sn].<sup>60</sup>

## 1.10. Reacciones de esterificación

El acoplamiento de ácidos carboxílicos con alcoholes para producir ésteres es un proceso de singular importancia en la química orgánica sintética. La tendencia en la investigación de nuevos métodos es el uso de cantidades equimolares de ácido carboxílico y alcohol, condiciones de reacción suaves, y la eliminación de productos secundarios tóxicos. A continuación, se describen algunos de los métodos utilizados actualmente para la obtención de ésteres.

### 1.10.1. Método de Steglich<sup>61</sup>

La esterificación de Steglich (Figura 1.44), es una reacción que permite la conversión bajo condiciones suaves de sustratos estéricamente voluminosos y sensibles al ataque por ácidos. Es uno de los métodos más convenientes para la formación ésteres *t*-butílicos.

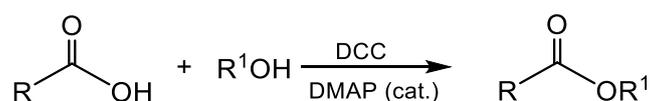


Figura 1.44. Esterificación de Steglich.

La reacción de Steglich tiene lugar en varias etapas. En la primera etapa, pasos **1-3** (Figura 1.45) la diciclohexilcarbodiimida (DCC) y el ácido carboxílico forman una *O*-acilisourea que tiene una reactividad similar a la del correspondiente anhídrido del ácido carboxílico.

<sup>59</sup> Schomburg, D.; Link, M.; Linoh, H.; Tacke, R. *J. Organomet. Chem.*, **1988**, 339, 69.

<sup>60</sup> a) Doderer, V.I., Mitchell, T.N.; Podestá, J.C. *Organometallics*, **2003**, 22, 856. b) Faraoni, M.B.; Doderer, V.I.; Podestá, J.C. *Arkivoc*, **2005**, 88.

<sup>61</sup> Neises, B.; Steglich, W., *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **1978**, 90, 556.

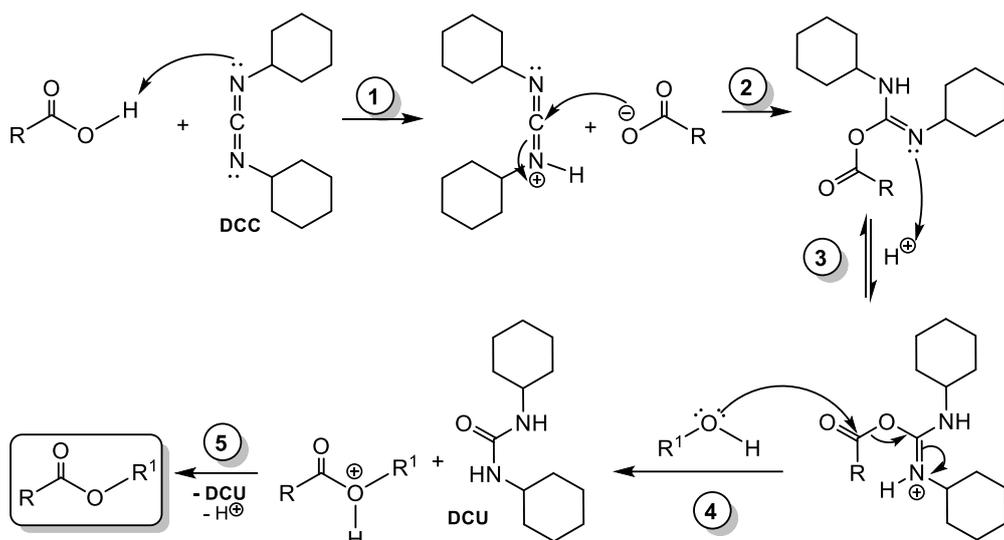


Figura 1.45. Mecanismo de la esterificación de Steglich (I).

En la etapa siguiente, pasos **4** y **5**, el alcohol se adiciona a la acilurea activada dando lugar a la formación de la diciclohexilurea (DCU) y finalmente al correspondiente éster. La reacción de esta amida con el alcohol permite la obtención del éster protonado, que posteriormente (paso **5**, Figura 1.45) elimina el protón dando el éster esperado.

En el paso **4**, para la formación eficiente del éster es imprescindible la adición de cantidades catalíticas (5 mol%) de 4-(*N,N*-dimetilamino)piridina (DMAP) a la acilurea para formar una amida reactiva (Figura 1.46).

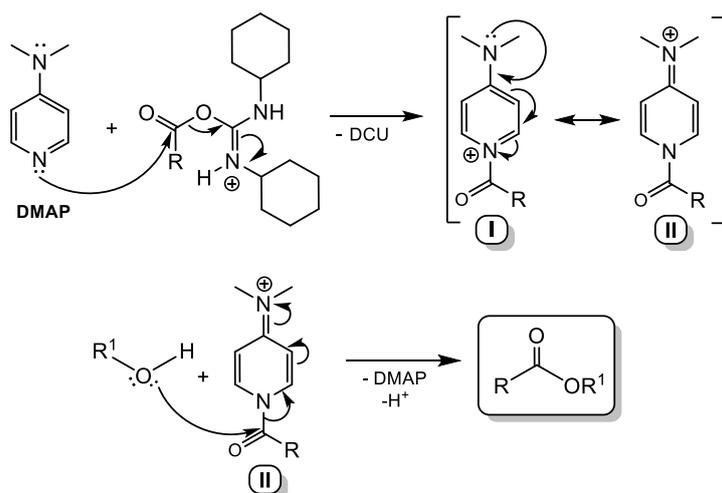


Figura 1.46. Mecanismo de la esterificación de Steglich (II).

### 1.10.2. Método de Yamaguchi<sup>62</sup>

Para la preparación de lactonas macrocíclicas a partir de los correspondientes hidroxiácidos, es necesario que la esterificación sea rápida para superar a la de la reacción que compite con ella: la polimerización. También es importante que las condiciones de reacción sean suaves si el método va a ser aplicado a la síntesis de sustancias naturales complejas con grupos funcionales lábiles. Hasta la publicación de las investigaciones de Yamaguchi, la mayoría de los métodos convencionales habían tenido sólo un uso limitado en la síntesis de lactonas macrocíclicas.

La reacción de Yamaguchi, ha sido aplicada exitosamente en la síntesis regioselectiva de ésteres que tienen un alto grado de funcionalización.<sup>63</sup> El mecanismo propuesto por Yamaguchi para la esterificación involucra la reacción de un ácido alifático (II, Figura 1.47) con cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (I) para formar el anhídrido mixto alifático-2,4,6-triclorobenzoico (III).<sup>77</sup> Luego, el anhídrido mixto III (Figura 1.47) por reacción con un alcohol en presencia de DMAP conduce regioselectivamente al éster alifático (IV).

Estudios posteriores permitieron proponer otro mecanismo para la reacción de Yamaguchi basados en evidencia experimental sólida.<sup>64</sup>

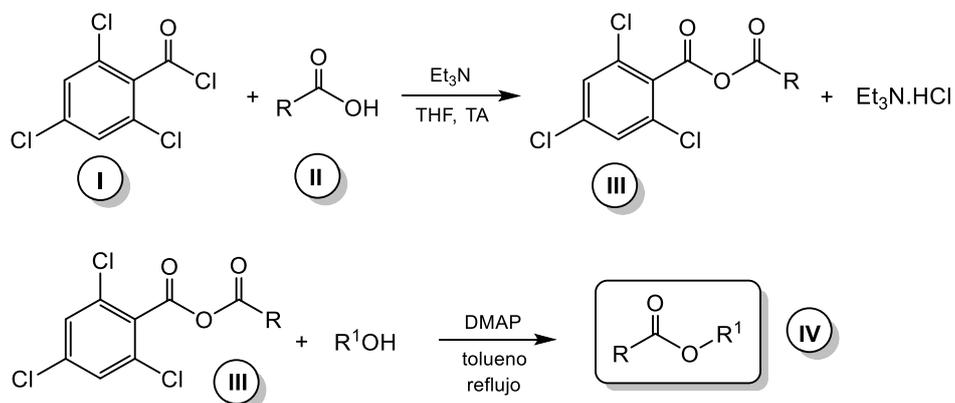


Figura 1.47. Reacción de Yamaguchi.

Yamaguchi consideraba que los anhídridos mixtos conteniendo contrapartes aromáticas con impedimento estérico aseguraban que la síntesis del

<sup>62</sup> Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 1989.

<sup>63</sup> a) Ghosh, K. A.; Swanson, L., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 9823. b) Nagamitsu, T.; Takano, D.; Fukuda, T.; Otoguro, K.; Kuwajima, I.; Harigaya, Y.; Omura, S., *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1865.

<sup>64</sup> Dhimitruka, I.; SantaLucia, Jr, J., *Org. Lett.*, **2006**, 8, 47.

correspondiente éster fuera regioselectiva. También consideró que en la reacción entre un ácido carboxílico alifático y un cloruro de ácido aromático se formaría exclusivamente el anhídrido mixto (compuesto **III**, Figura 1.47). Sin embargo, el estudio de la reacción entre varios cloruros de acilo y 1 equivalente (equiv) de ácido propiónico en presencia de trietilamina (TEA) (Figura 1.48) demostró que en realidad se forma una mezcla del anhídrido mixto (**III**) con los anhídridos simétricos aromáticos (**IV**) y alifáticos (**V**). Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1.3.

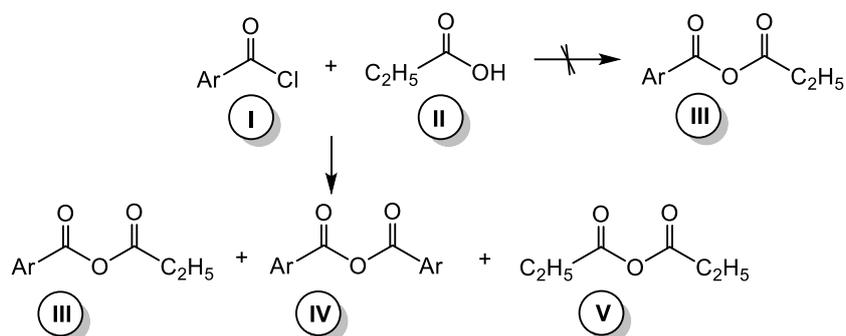


Figura 1.48. Reacción de ácido propiónico con cloruros de acilo.

**Tabla 1.3.** Reacción de cloruros de acilo con ácido propanoico.<sup>79</sup>

Nº	Cloruro de ácido	horas	Relación III:IV:V
1	Cloruro de benzoílo	2	3:1:1
2	Cloruro de <i>p</i> -toluoílo	2	4:1:1
3	Cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo	16	Solo <b>III</b>

Teniendo en cuenta los resultados anteriores y el hecho de que los carboxilatos alifáticos son más reactivos que los aromáticos, se consideró posible postular como una de las etapas de la reacción, la incluida en la Figura 1.49.

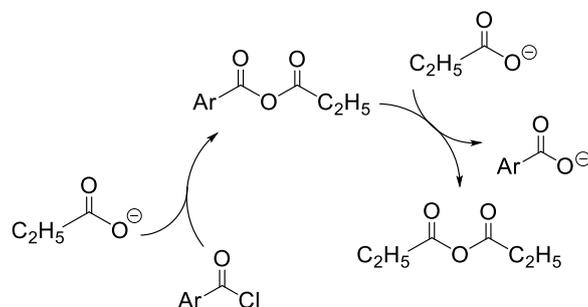


Figura 1.49. Reacciones en cascada que conducen al anhídrido simétrico.

En la Figura 1.49 se puede ver que el producto secundario de este proceso es el ácido aromático. El mecanismo propuesto para la reacción de Yamaguchi por estos autores está representado en la Figura 1.50.

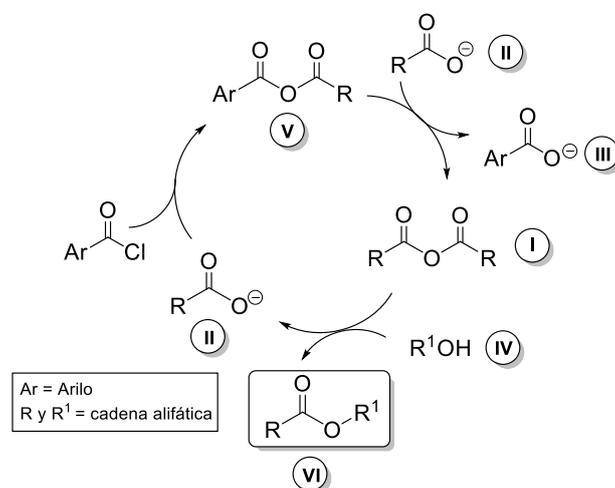


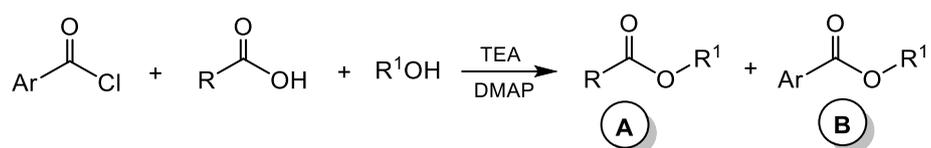
Figura 1.50. Mecanismo de la reacción de Yamaguchi.<sup>79</sup>

El paso clave de este proceso es la síntesis *in situ* del anhídrido simétrico alifático. Todas las reacciones involucradas son reversibles excepto la de formación del éster **VI** (última etapa). El producto secundario es el carboxilato alifático **II** el cual reingresa en el ciclo. Por ello, hasta que la reacción se complete regioselectivamente siempre habrá carboxilato alquílico **II** residual compitiendo con el carboxilato aromático **III**, y el alcohol **IV**. El mecanismo se basa en asumir que los carboxilatos alifáticos son mejores nucleófilos que los aromáticos y que los alcoholes.

Asimismo, el mecanismo propuesto sugiere que cualquier cloruro de ácido aromático capaz de producir preferencialmente e *in situ* los anhídridos alifáticos simétricos puede ser usado en la síntesis regioselectiva de ésteres alifáticos. Es importante considerar la relación entre efectos estéricos, efectos electrónicos y reactividad. Para que éste método tenga éxito, el anhídrido producido *in situ* debe ser más electrofílico hacia el alcohol que el carbonilo aromático del anhídrido mixto alifático-aromático. Por lo tanto, el uso de un cloruro de ácido sin impedimento estérico y barato como el cloruro de benzoílo está condicionado por los sustratos de esterificación usados. Dado que el mecanismo propuesto por Santa Lucía <sup>79</sup> se basa en la competencia entre reactividades, no es necesario un proceso de dos pasos o un exceso de DMAP. Son también interesantes los resultados obtenidos en un

estudio modelo informado en la misma publicación que apoyan el mecanismo postulado (Tabla 1.4). Cuando se usó el ácido propanoico el éster deseado fue producido en un 96% de rendimiento junto con una muy pequeña cantidad del éster aromático (0,5%) (Tabla 1.4, entrada 5).

**Tabla 1.4.** Proceso de esterificación en un paso.<sup>a,b, 71</sup>



Nº	Cloruro de ácido	R <sup>1</sup> /R	h	% (A/B)
1	<i>p</i> -toluoico	Bn/Et	1	98 (>200:1)
2	<i>p</i> -toluoico	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> /Et	1	97 (>200:1)
3	benzoico	Bn/Et	1	98 (97.5:2.5)
4	benzoico	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> /Et	1	92 (97:3)
5	<i>p</i> -toluoico	Bn/ <i>i</i> -Pr	1.5	98 (96:4)
6	<i>p</i> -toluoico	Bn/ <i>t</i> -Bu	6	98 (68:32)
7	<i>p</i> -nitrobenzoico	Bn/ <i>t</i> -Bu	1.5	99 (45:55)
8	<i>p</i> -anisoico	Bn/ <i>t</i> -Bu	6	96 (60:40)

<sup>a</sup> Se disuelve un equiv. de cada reactivo en THF (seco) a TA y luego se agregaron 2 equiv. de TEA seguido de un 25% de DMAP. <sup>b</sup> Bn = PhCH<sub>2</sub>; Et = etilo; *c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> = *c*-ciclohexilo; *i*-Pr = isopropilo; *t*-Bu = *t*-butilo.

Así, el cloruro de *p*-toluoílo demostró ser ideal cuando se trabaja con ácidos primarios en combinación con alcoholes primarios y secundarios (Tabla 1.4, entradas 1-4). Cuando se estudió la reacción con ácido 2,2-dimetilpropiónico, se obtuvo una mezcla de ésteres aromáticos y alifáticos independientemente del cloruro de ácido (Tabla 1.4, entradas 6-8). Con el cloruro de benzoílo se obtuvieron resultados similares a los obtenidos con el cloruro de *p*-toluoílo.

### 1.10.3. Método de Kaiser-Woodruff: Cloruro de ácido y *n*-butilitio<sup>65</sup>

La reacción entre haluros de acilo y alcoholes y fenoles es el mejor método general para la preparación de ésteres derivados de ácidos carboxílicos. Se ha

<sup>65</sup> Kaiser, E. M.; Woodruff, R. A., *J. Org. Chem.* **1970**, 35, 1198.

postulado que el mecanismo puede ser S<sub>N</sub>1 o tetrahédrico. Sin embargo, varios autores consideran que la reacción tiene lugar a través de un mecanismo S<sub>N</sub>2.<sup>66</sup>

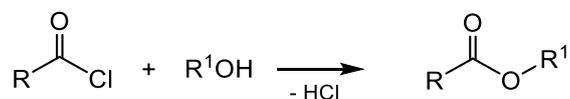


Figura 1.51. Reacción de cloruros de ácidos carboxílicos con alcoholes.

Sin embargo, el producto secundario formado en estas reacciones, cloruro de hidrógeno, normalmente dificulta la formación sustancial de éster cuando el alcohol puede formar iones carbonio relativamente estables. Un ejemplo es la reacción entre cloruro de 2-fenilacetilo y *t*-butanol que en lugar de llegar al 2-fenilacetato de *t*-butilo conduce predominantemente al ácido 2-fenilacético e isobuteno (Figura 1.52).

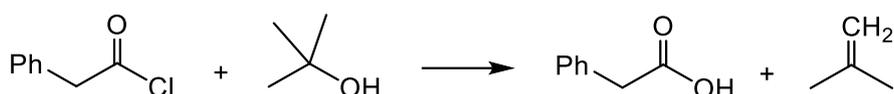


Figura 1.52. Reacción entre cloruro de fenilacetilo y *t*-butanol.

En 1970, Kaiser informó una síntesis conveniente de ésteres derivados de alcoholes terciarios y otros alcoholes que experimentan fácilmente reordenamientos catalizados por ácidos. La síntesis se realiza transformando el alcohol en el correspondiente alcóxido de litio por reacción con *n*-butillitio en tetrahidrofuranohexano (THF-*n*-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>), seguida por la adición de un equivalente del haluro de ácido y de un calentamiento durante 1 h. En la Figura 1.53 se incluye el esquema general de éste método.

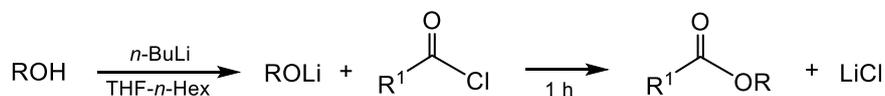


Figura 1.53. Método de Kaiser-Woodruff

Cabe mencionar que nuestro grupo de investigación informó el uso de esta metodología para la obtención de diésteres insaturados derivados del TADDOL.<sup>67</sup> Los alcóxidos de litio obtenidos a partir de la reacción del TADDOL *n*-BuLi (THF-*n*-

<sup>66</sup> a) Bentley, T.W.; Llewellyn, G.; McAlister, J.A. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7927. b) Kevill, D.N.; Knauss, D.C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans.2*, **1993**, 307. c) Fleming, I.; Winter, S.B.D., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7287.

<sup>67</sup> Gerbino, D. C.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Synthesis*, **2005**, 2491.

hex) se hicieron reaccionar a 0°C con los cloruros de ácidos insaturados en THF seco, según el esquema de la Figura 1.54. Se obtuvieron en todos los casos mezclas de mono- y diésteres insaturados que se pudieron separar por cromatografía en columna.

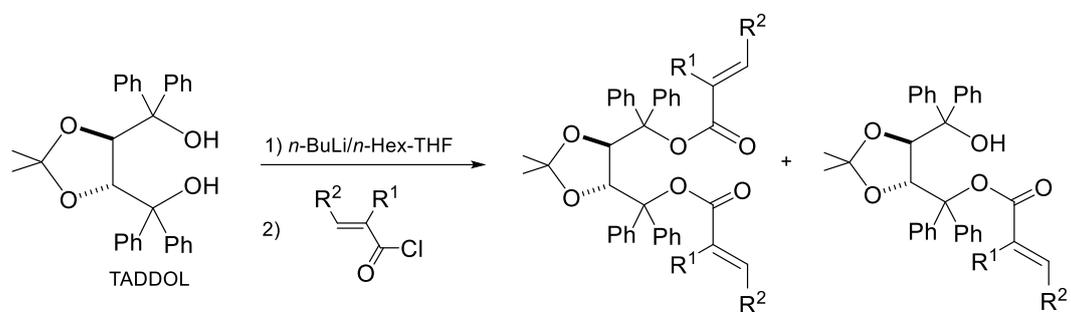


Figura 1.54. Síntesis de diésteres insaturados de TADDOL.

## CAPITULO 2

### Objeto del Presente Trabajo

En investigaciones previas de nuestro grupo se logró la obtención de macrólidos estannilados quirales con anillos de once miembros a través de reacciones de ciclohidroestannación de diésteres insaturados derivados del TADDOL. Con el objeto de determinar los límites de aplicación de la ciclohidroestannación, se estudiará la posibilidad de obtener por esta ruta macrólidos con anillos mayores de once miembros. La síntesis de los diésteres insaturados quirales necesarios para los estudios se podría llevar a cabo por esterificación de dioles derivados de productos naturales baratos como las hexosas. En este caso se utilizará como patrón de referencia a la D-galactosa

Un objetivo importante es la determinación del protocolo más conveniente para realizar las esterificaciones, y otro objetivo el estudio de la hidroestannación de diésteres insaturados.

Otros objetivos propuestos de importancia fueron lograr la síntesis de bis-1,2,3-triazoles estannilados y de derivados de estaño y silicio con ligandos quirales.

Finalmente, con el objeto de establecer el posible efecto de ligandos quirales sobre la reducción de (-)-mentona y cetonas proquirales, se llevaría a cabo la síntesis de nuevos dihidruos de (-)-mentilalquilestaño.

## CAPITULO 3

### Resultados Obtenidos y Discusión

Para poder llevar a cabo los estudios propuestos sobre la síntesis de nuevos organoestaños con ligandos orgánicos voluminosos, fue necesario sintetizar una serie de diésteres insaturados a partir de hidratos de carbono como D-(+)-galactosa. Se investigaron algunas reacciones de los productos intermedios obtenidos en la síntesis que permitirían llegar a compuestos que podrían ser de interés para la introducción de nuevos ligandos orgánicos en el átomo de estaño. También, con el objeto de establecer el mejor protocolo para la obtención eficiente de los diésteres insaturados, se estudiaron varios métodos de esterificación.

En la segunda parte, se informan estudios iniciales sobre la síntesis de nuevas bis triazidas estanniladas, la hidroestannación de los nuevos diésteres insaturados, la síntesis de derivados quirales de compuestos de estaño y silicio, y de dihidruros de (-)-mentilalquilestaño, así como su aplicación a la reducción de cetonas proquirales y quirales.

En todos los casos, los productos obtenidos en las distintas reacciones fueron aislados y purificados siguiendo las técnicas comunes de laboratorio más adecuadas a cada uno de ellos (cristalización fraccionada, destilación al vacío, cromatografía en columna). El avance de las reacciones fue monitoreado por TLC, y la composición de las mezclas de productos fue determinada por CG-MS. Los nuevos compuestos obtenidos fueron caracterizados por sus propiedades físicas y análisis elementales (C, H) y sus estructuras fueron determinadas por

espectroscopía FT-IR, de Resonancia Magnética Multinuclear ( $^{119}\text{Sn}$ ,  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) y Espectrometría de Masa.

### 3.1. Síntesis de Ligandos con centros quirales

#### 3.1.1. Síntesis de dioles y otros derivados de D-(+)-galactosa

La D-(+)-galactosa (Figura 3.1), es un producto natural que al igual que otros monosacáridos como la glucosa, fructosa, y manosa se encuentran disponibles en escala industrial y con bajo costo. Ello los hace valiosos sustratos de partida para la obtención de ligandos orgánicos, catalizadores y moléculas quirales con aplicaciones en la síntesis de materiales de importancia tecnológica. La oxidación de la D-(+)-galactosa (**1**) con ácido nítrico (Figura 3.1) conduce al ácido galactárico llamado también ácido múcico (**2**). El ácido **2** es accesible comercialmente a precios razonables. En nuestros estudios se utilizaron ambos materiales de partida según su disponibilidad en el laboratorio.

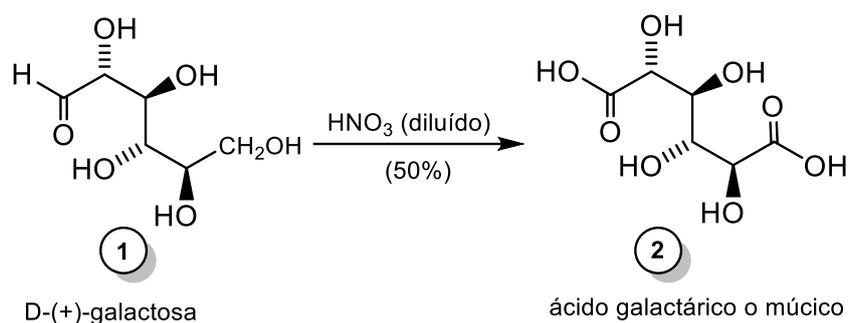


Figura 3.1. Obtención de ácido múcico (**2**) a partir de galactosa

El ácido galactárico (**2**) fue esterificado con metanol absoluto en medio ácido (HCl), según se ilustra en la Figura 3.2. Después de tres días de calentamiento a reflujo y de un día de agitación a temperatura ambiente, el galactarato de dimetilo (**3**) o (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)- 2,3,4,5-tetrahidroxihexanodiato de dimetilo, fue obtenido con un rendimiento del 91%. El compuesto **3** se obtuvo como un sólido blanco amorfo, p.f. 183-185 °C.

Por otra parte, la esterificación de **2** con etanol absoluto en medio ácido llevó al galactarato de dietilo (**4**) o (2*R*,3*S*,4*R*,5*S*)-2,3,4,5-tetrahidroxihexanodiato de dietilo (Figura 3.2) con un rendimiento del 61%, como un sólido blanco cristalino, p.f. 159-162 °C.

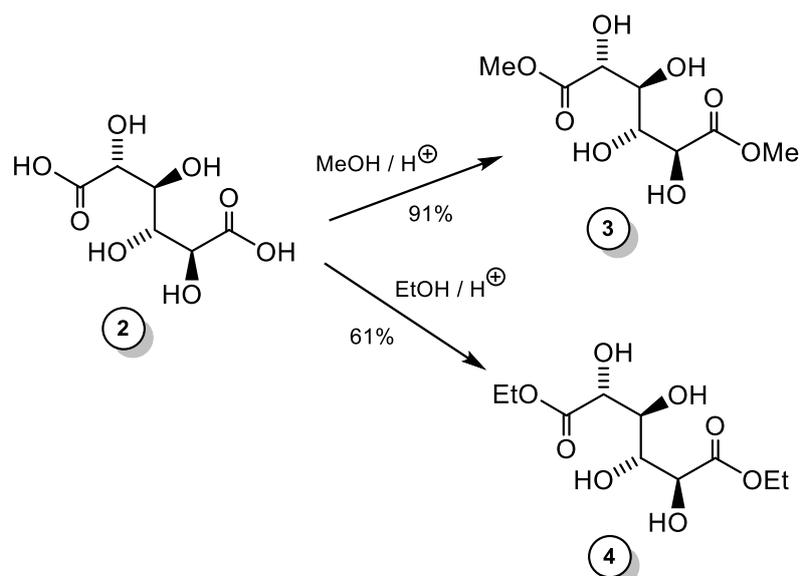


Figura 3.2. Esterificación de ácido múxico (2) con metanol y etanol

Los diésteres **3** y **4** fueron protegidos por tratamiento con acetona (seca) en presencia de eterato de trietilboro (Figura 3.3).<sup>68</sup> En el primer caso se obtuvo el (2,3,4,5-di-*O*-isopropiliden)galactarato de dimetilo (**5**) o (4*R*,4'*S*,5*S*,5'*R*)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-dicarboxilato de dimetilo con un rendimiento del 38%. En la literatura se informó la obtención del compuesto **5** con un rendimiento de tan solo el 27%.<sup>83b</sup> Es un sólido blanco amorfo con un p.f: 97-98 °C (Lit. <sup>68b</sup> 98 °C).

Usando la misma técnica, pudimos obtener el 2,3,4,5-di-*O*-isopropiliden)galactarato de dietilo (**6**) con un rendimiento del 61% (Lit. <sup>68a</sup> 88% usando otra técnica); sólido, p.f. 88-89 °C (etanol), (Lit. <sup>68a</sup> 85-87 °C).

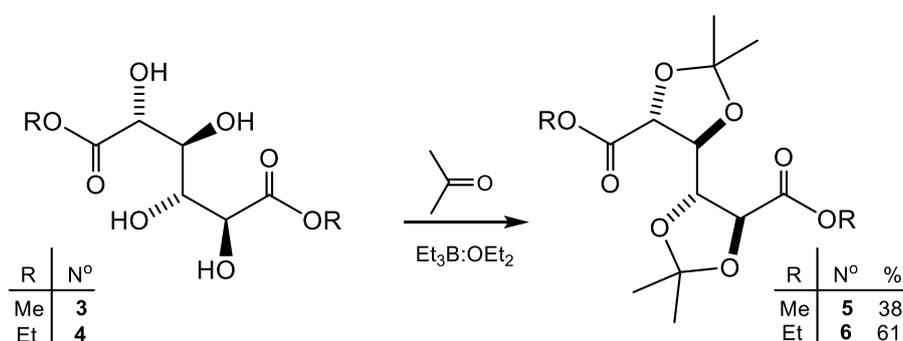


Figura 3.3. Protección de galactaratos de dimetilo (**3**) y de dietilo (**4**).

<sup>68</sup> a) Prömpers, G.; Keul, H.; Höcker, H. *Green Chem.*, **2006**, 8, 467. b) Amslinger, S.; Hirsch, A.; Hampel, F. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 11565.

Con el objeto de obtener los dioles necesarios para los estudios, en primer lugar, se llevó a cabo la reducción con hidruro de litio y aluminio en éter anhidro de los dioxolanos **5** y **6** (Figura 3.4). Ambas reducciones condujeron al [(4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-4,4'-bi(1,3-dioxolano)-5,5'-diil]dimetanol (**7**), como un sólido cristalino de color blanco, p.f. 109-110 °C (Lit. <sup>83a</sup> 111-113 °C), con rendimientos promedio del 85%.

Por otra parte, la adición de un exceso (4,4 equiv.) de bromuro de fenilmagnesio en hexano a una solución de los diésteres **5** y **6** en THF permitió la obtención de [(4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-4,4'-bi-1,3-dioxolan-5,5'-diil]-4,5-dimetanol (**8**) (Figura 3.4) con un rendimiento promedio del 62%. Se puede considerar que el diol **7** sería un homólogo del TADDOL. Es un sólido blanco de punto de fusión 233-235 °C.

Los espectros de <sup>1</sup>H- y <sup>13</sup>C-RMN de los compuestos **6** y **7** están resumidos en las Tablas 3.1 y 3.2. Como se puede observar en la Tabla 3.1 en los espectros de <sup>13</sup>C-RMN los grupos metilos unidos a los anillos dioxolano de los dioles **7** y **8** dan lugar a la aparición de dos señales.

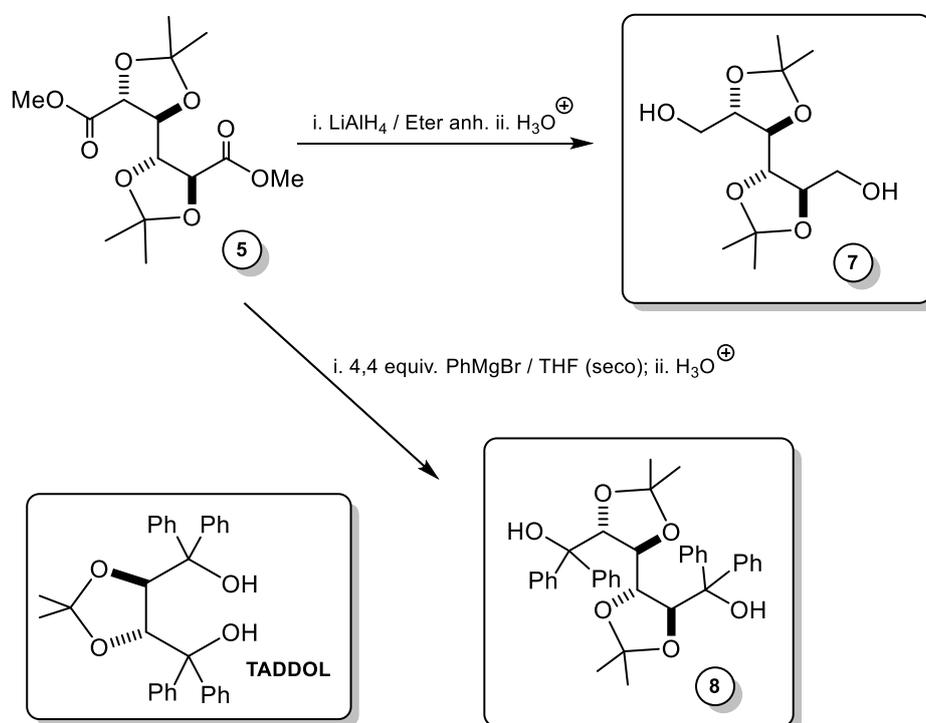
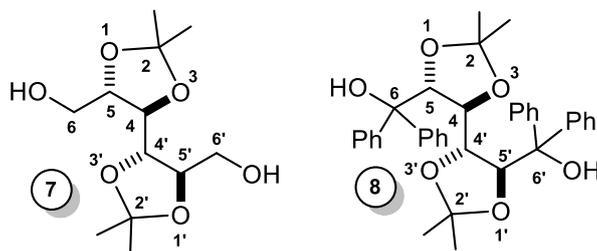


Figura 3.4. Obtención de los dioles **7** y **8**.

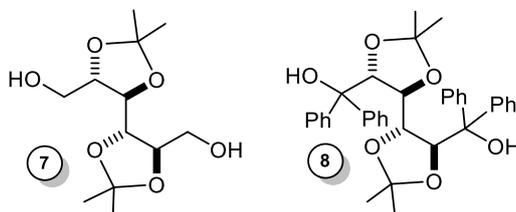
**Tabla 3.1.** Características  $^{13}\text{C}$ -RMN de los dioles **7** y **8**.<sup>a</sup>



Comp. N°	Me	C-2 y 2'	C-4 y 4'	C-5 y 5'	C-6 y 6'
<b>7<sup>b</sup></b>	26.87 26.99	109.98	78.72	81.88	62.23
<b>8<sup>c</sup></b>	26.91 26.93	110.16	78.37	82.85	77.26

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$ ; desplazamientos químicos,  $\delta$ , en ppm con respecto al pico central del  $\text{CDCl}_3$ .  
<sup>b</sup> En  $\text{DMSO}-d_6$  (ref. 83) los valores son: 26.90 y 27.10 (Me); 108.71 (C-2 y 2'); 77.52 (C-4 y 4'); 80.64 (C-5 y 5'); 61.80 (C-6 y 6'). <sup>c</sup> Otras señales: 127.21; 127.33; 127.44; 127.73; 127.88; 128.12; 144.28, 144.46.

**Tabla 3.2.** Características  $^1\text{H}$ -RMN de los dioles **7** y **8**.<sup>a</sup>



Comp. N°	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) <sup>a</sup>
<b>7</b>	1.34 (s, 6H); 1.37 (s, 6H); 2.72-2.84 (m, 2H); 3.62-3.88 (m, 6H); 3.98-4.11 (m, 2H).
<b>8</b>	1.26 (s, 6H), 1.41 (s, 6H), 3.86 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz), 3.90 (s, 2H), 4.63 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz), 7.26-7.52 (m, 20H).

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$ , excepto cuando se indica otro solvente.

### 3.1.2. Preparación de compuestos a partir de [(4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-4,4'-bis(1,3-dioxolan)-5,5'-diil]dimetanol (**7**).

El diol primario **7** fue utilizado como materia prima para la obtención del correspondiente derivado dibromado **9**. Por tratamiento de **7** con trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono en diclorometano se obtuvo (4R,4'S,5S,5'R)-

bis(bromometil)-2,2,2',2'-tetrametil-4,4'-bi(1,3-dioxolano) (**9**), según el esquema de la Figura 3.5.

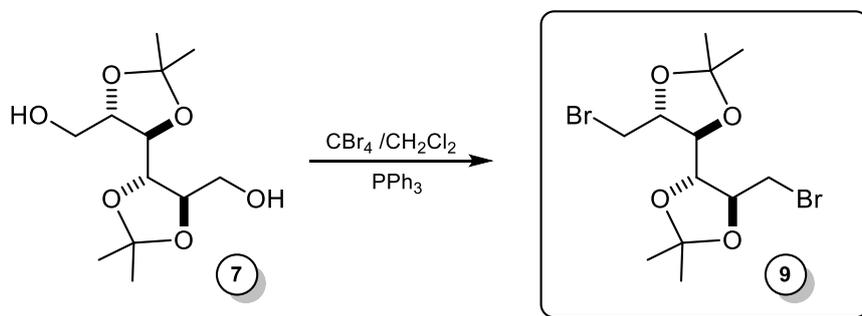


Figura 3.5. Obtención del derivado dibromado **9** a partir del diol primario **7**.

El compuesto **9** es un sólido cristalino blanco, p.f. 120-122 °C, que fue obtenido con un rendimiento promedio del 70 %.

Por calentamiento de una mezcla del compuesto dibromado **9** con azida de sodio en dimetilformamida (DMF) obtuvimos la diazida **10**, (4*R*,4'*S*,5*S*,5'*R*)-5,5'-bis(azidametil)-2,2,2',2'-tetrametil-4,4'-bi-1,3-dioxolano, con un rendimiento del 94% (Figura 3.6). La diazida **10** es un sólido blanco cristalino, p.f. 70-71 °C.

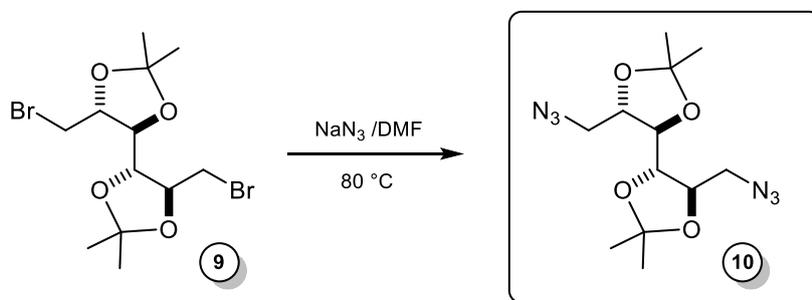


Figura 3.6. Síntesis de la diazida **10**.

Con la diazida **10** se realizaron dos estudios. En primer lugar, se llevó a cabo la reducción con hidruro de litio y aluminio en THF seco (Figura 3.7). Esta reacción condujo a la diamina **11**, (4*R*,4'*S*,5*S*,5'*R*)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)dimetanamina, con un rendimiento del 54% como un sólido cristalino blanco, p.f. 64-67 °C.

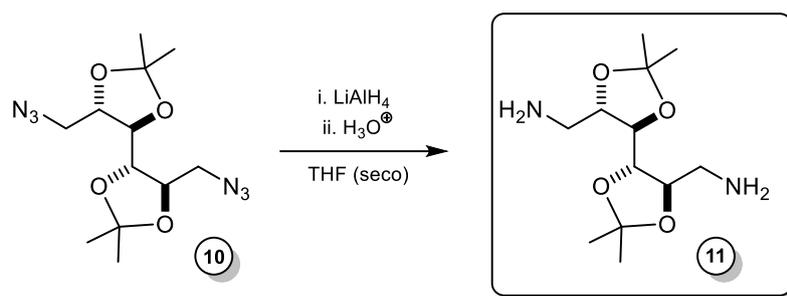


Figura 3.7. Obtención de la diamina **11**.

También se llevó a cabo la obtención del diacetato correspondiente al diol **7**. La esterificación del diol **7** fue realizada con el anhídrido acético generado *in situ* por la reacción entre ácido acético y cloruro de acetilo y trietilamina, en presencia de DMAP, según el esquema de la Figura 3.8.

El diacetato **12**, diacetato de ((4*R*,4'*S*,5*S*,5'*R*)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bismetileno, se obtuvo con un rendimiento del 99% como un sólido cristalino blanco, p.f. 126-129 °C. Los espectros de <sup>13</sup>C- y <sup>1</sup>H-RMN de los compuestos **9**, **11** y **12** están resumidos en las Tablas 3.3 y 3.4. El compuesto **10** fue informado previamente.<sup>69</sup>

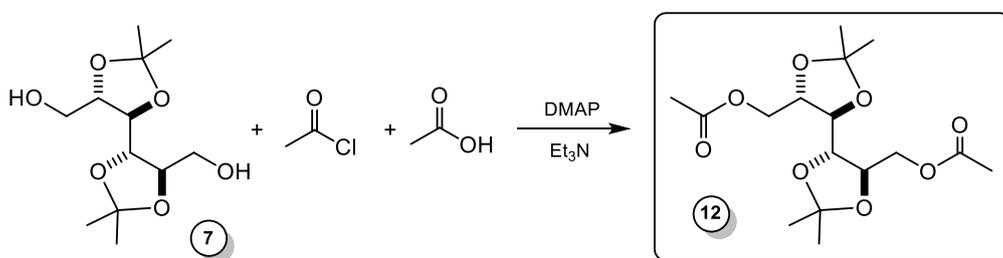


Figura 3.8. Obtención del diacetato **12** a partir del diol **7**.

En las Figuras 3.9 y 3.10 se incluyen el espectro de <sup>13</sup>C-RMN y el experimento DEPT correspondientes al derivado dibromado **9**.

Comparando ambos espectros, se ve que el DEPT permite establecer rápidamente cuáles son los carbonos pares (C-6 y C-6'), en este caso los picos que apuntan hacia abajo de la línea de base, y cuáles los impares (picos hacia arriba), esto es, los carbonos CH<sub>3</sub>, C-4, 4', 5 y 5', mientras que los carbonos cuaternarios C-2 y 2' desaparecen del espectro.

<sup>69</sup> Coronel, F.E., Tesina de Licenciatura en Química, Universidad Nacional del Sur, 2011.

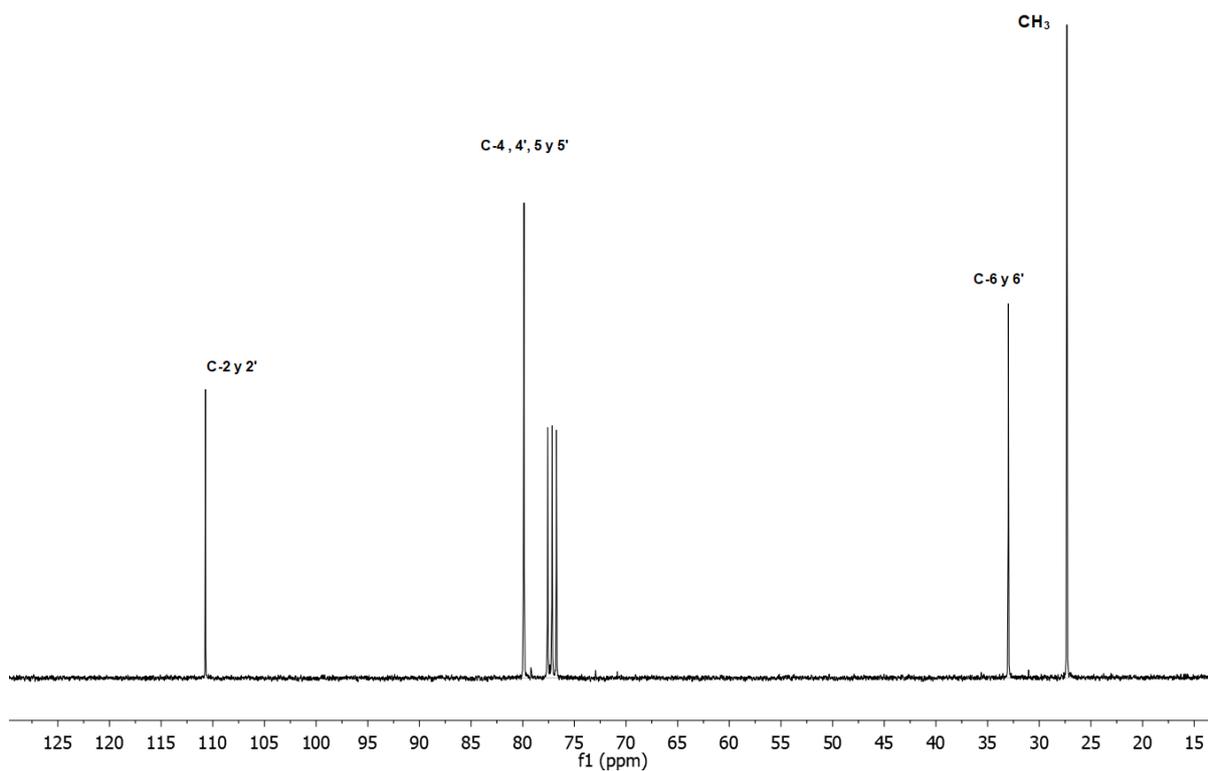


Figura 3.9. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto dibromado **9**.

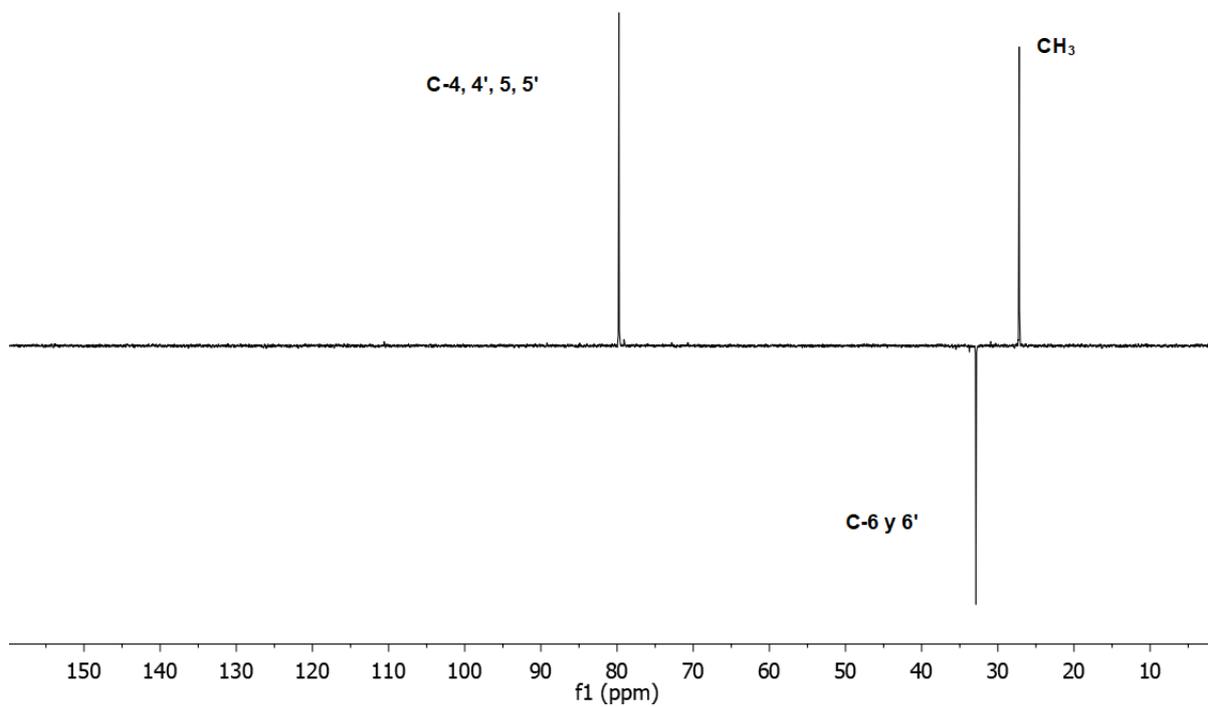
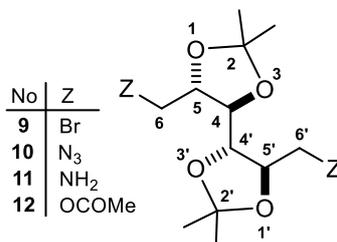


Figura 3.10. DEPT del compuesto dibromado **9**.

**Tabla 3.3.** Características  $^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos **9**, **11** y **12**.<sup>a</sup>

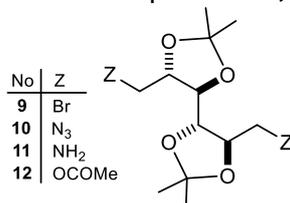


Comp. N <sup>o</sup>	Me	C-2 y 2'	C-4 y 4'	C-5 y 5'	C-6 y 6'
<b>9</b>	27.28	110.77	79.87	79.92	32.96
<b>11</b>	26.73 26.98	109.15	79.24	82.39	44.04
<b>12<sup>b</sup></b>	26.77	110.24	78.10	78.49	64.12

<sup>a</sup> En CDCl<sub>3</sub>, desplazamientos químicos,  $\delta$ , en ppm con respecto al pico central del CDCl<sub>3</sub>.

<sup>b</sup> Otras señales: 20.58 (Me); 170.34 (C=O éster).

**Tabla 3.4.** Características  $^1\text{H}$ -RMN de los compuestos **9**, **11** y **12**.<sup>a</sup>



Comp. N <sup>o</sup>	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) <sup>a</sup>
<b>9</b>	1.41 (s, 6H); 1.77 (s, 6H); 3.45-3.60 (m, 2H); 3.62-3.73 (m, 2H); 3.75-3.82 (m, 2H); 4.12-4.20 (m, 2H)
<b>11</b>	1.29 (s, 6H); 1.32 (s, 6H); 2.15 (s, 4H; NH <sub>2</sub> x 2); 2.70-2.80 (m, 2H); 2.88-3.10 (m, 2H); 3.550-3.64 (m, 2H); 3.80-4.00 (m, 2H)
<b>12</b>	1.25 (s, 6H); 1.28 (s, 6H); 2.10 (s, 6H); 3.70-3.75 (m, 2H); 3.95-4.20 (m, 4H); 4.25-4.40 (m, 2H)

<sup>a</sup> En CDCl<sub>3</sub>.

### 3.1.3. Estudio comparativo de la obtención de diésteres insaturados de los dioles **7** y **8** usando varios protocolos.

Para determinar el rango de aplicación de las reacciones de ciclohidroestannación, se necesitaban nuevos sistemas insaturados. Por ello

consideramos de interés llevar a cabo un estudio para establecer protocolos más convenientes para la síntesis de ésteres insaturados derivados del ácido galactárico (2). La síntesis de los dioles de partida **7** y **8** fue informada en la sección 3.1.1.

En primer lugar, se estudió la esterificación de estos dioles por el **método de Yamaguchi**. El método involucra dos etapas:

a) la reacción de un ácido alifático con cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (reactivo de Yamaguchi) y aislamiento del correspondiente anhídrido mixto **A**:

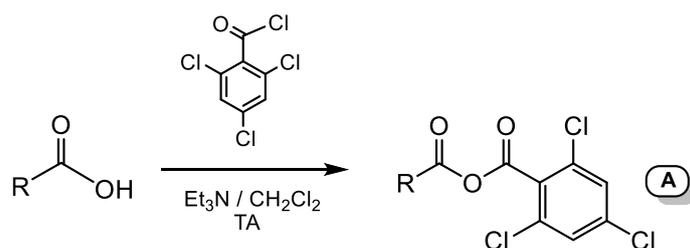


Figura 3.11. Obtención del anhídrido mixto **A**.

b) reacción del anhídrido mixto **A** con un alcohol en presencia del catalizador nucleofílico DMAP para dar el éster **B** de manera regioselectiva (Figura 3.12).

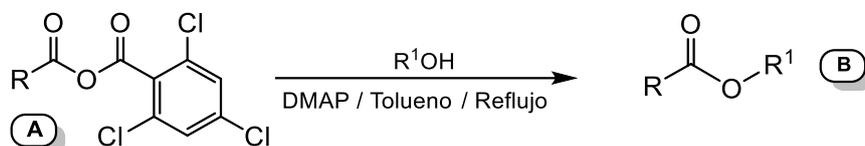


Figura 3.12. Obtención del éster **B**.

Posteriormente se informó que usando cloruro de benzoílo en lugar de cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo que tiene gran impedimento estérico (Capítulo 1, Tabla 1.3), también es posible obtener los ésteres mixtos con rendimientos excelentes.<sup>71</sup> Teniendo en cuenta este resultado, preparamos una serie de anhídridos a través de la reacción entre ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados y cloruro de benzoílo. Los anhídridos mixtos resultantes se hicieron reaccionar con el diol primario **7**. Los resultados obtenidos están resumidos en la Figura 3.13.

El avance de las reacciones de Yamaguchi-SantaLucía fue monitoreado por TLC y espectroscopía IR, observándose en los crudos de reacción correspondientes a los ésteres derivados del diol **7** la completa conversión de los materiales de partida. La composición y proporción de las mezclas de reacción se establecieron a partir de los espectros de masa de los productos crudos.

Usando el anhídrido mixto **I** derivado del ácido acrílico **13** pudimos obtener el diéster simétrico **17** cuantitativamente. Desafortunadamente, usando los anhídridos mixtos del tipo **I** derivados de los ácidos carboxílicos insaturados **14-16** obtuvimos mezclas de los diésteres simétricos **II** con los diésteres mixtos **III** (Figura 3.13) que no pudimos separar. Cabe hacer notar que en ninguno de los espectros de masas de los productos obtenidos en todas las reacciones se observó la presencia del diol **7**, lo cual indicó que las reacciones fueron completas.

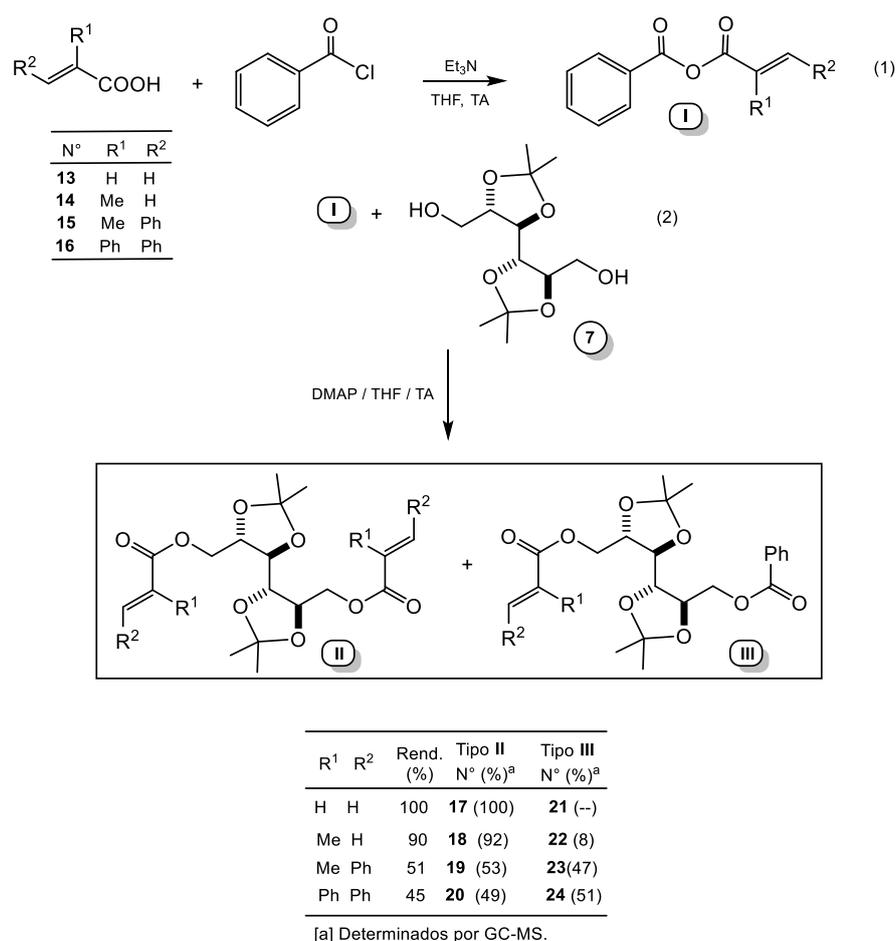


Figura 3.13. Síntesis de ésteres insaturados por el método de Yamaguchi.

Al igual que en el caso del TADDOL,<sup>70</sup> todos los intentos de esterificación del diol terciario **8** aplicando el método de Yamaguchi fueron infructuosos debido, probablemente, a razones estéricas.

<sup>70</sup> Scoccia, J.; Gerbino, D.C.; Terraza, V.F.; Zúñiga, A.E.; Podestá, J.C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 4418.

Los resultados anteriores indican claramente que el método de Yamaguchi no es el más adecuado para la preparación de diésteres simétricos de ácidos acrílicos sustituidos. La mayoría de las reacciones conducen a mezclas inseparables de diésteres simétricos y mixtos, y solamente el diéster insaturado simétrico **17** pudo ser obtenido puro.

Normalmente la **acilación de alcoholes** es llevada a cabo por tratamiento **con anhídridos de ácido** simétricos. Los anhídridos simétricos necesarios para los estudios fueron preparados a partir de los diácidos **13-16** según el esquema de la Figura 3.14.<sup>71</sup>

Cabe mencionar que en el caso de la esterificación de (4S,5S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (**29**) (parte inferior de la Figura 3.14) con los anhídridos simétricos **25** y **26**, se determinó que los únicos productos fueron los correspondientes diésteres insaturados<sup>72</sup> con bajos rendimientos en ambos casos. En el caso de las reacciones con los anhídridos **27** y **28** no se observó reacción alguna.

Sin embargo, cuando las mismas reacciones fueron llevadas a cabo en presencia de DMAP se observó un excepcional incremento en los rendimientos de los diésteres **30** (85%) y **31** (81%).

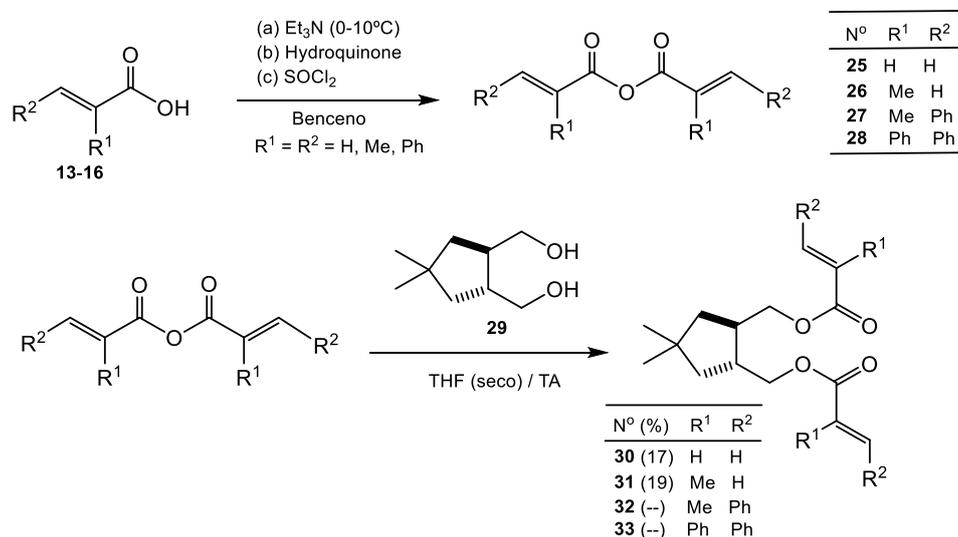


Figura 3.14. Síntesis de anhídridos simétricos de ácidos insaturados y de ésteres insaturados del diol **29** por tratamiento con anhídridos simétricos.<sup>85</sup>

<sup>71</sup> Brotherton, T. K.; Smith Jr., J.; Lynn, J. W. *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 1283.

<sup>72</sup> Scoccia, J., Tesis de Doctora en Química, UNS, 2015.

Teniendo en cuenta estos resultados, preparamos los anhídridos simétricos **25-28** y luego los hicimos reaccionar *in situ* con el diol primario **7** (reacción “one pot”). Los resultados obtenidos están incluidos en el esquema de la Figura 3.15.

En la Figura 3.15 se puede ver que en todos los casos las reacciones “one pot” con el diol **7** condujeron exclusivamente a los diésteres insaturados simétricos **17-20** con rendimientos excelentes.

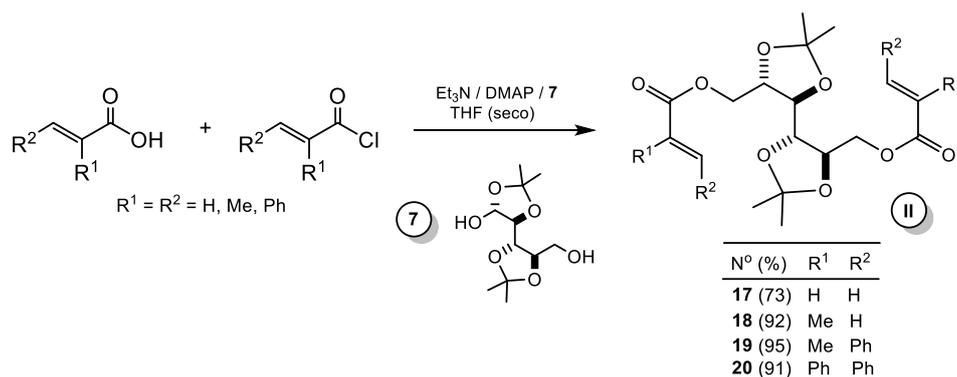


Figura 3.15. Síntesis de diésteres insaturados del diol **7**: reacción “one pot” con DMAP.

Desafortunadamente, usando este método no pudimos preparar los diésteres insaturados derivados del diol terciario **8**. En conclusión, si bien la acilación del diol primario **7** con los anhídridos simétricos generados *in situ* en presencia de DMAP tiene lugar fácilmente para dar los correspondientes diésteres insaturados simétricos **17-20** en rendimientos excelentes, al igual que en el caso del TADDOL <sup>5</sup> este método no es aplicable a los derivados de los alcoholes terciarios.

Por otra parte, en un trabajo previo de nuestro grupo de investigación,<sup>73</sup> se informó la esterificación de TADDOL con cloruros de ácidos carboxílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados en THF, usando *n*-butillitio (*n*-BuLi) en *n*-hexano para generar los correspondientes alcóxidos, siguiendo el proceso desarrollado por Kaiser y Woodruff.<sup>74</sup> Este método conduce en todos los casos a mezclas de di- y monoésteres insaturados con predominio de los diésteres. Estas mezclas se pudieron separar laboriosamente por cromatografía en columna usando como adsorbente alúmina neutra. Posteriormente, encontramos que haciendo la acilación de TADDOL usando los mismos reactivos pero trabajando a -50 °C y usando éter etílico como solvente era posible obtener rendimientos superiores y, más

<sup>73</sup> Ver referencia 67.

<sup>74</sup> Kaiser, E. M.; Woodruff, R. A. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1198.

importante, que los diésteres insaturados deseados eran los únicos productos de reacción obtenidos.<sup>75</sup> Los resultados logrados usando éste método para la esterificación de los dioles **7** y **8** están incluidos en la Figura 3.16.

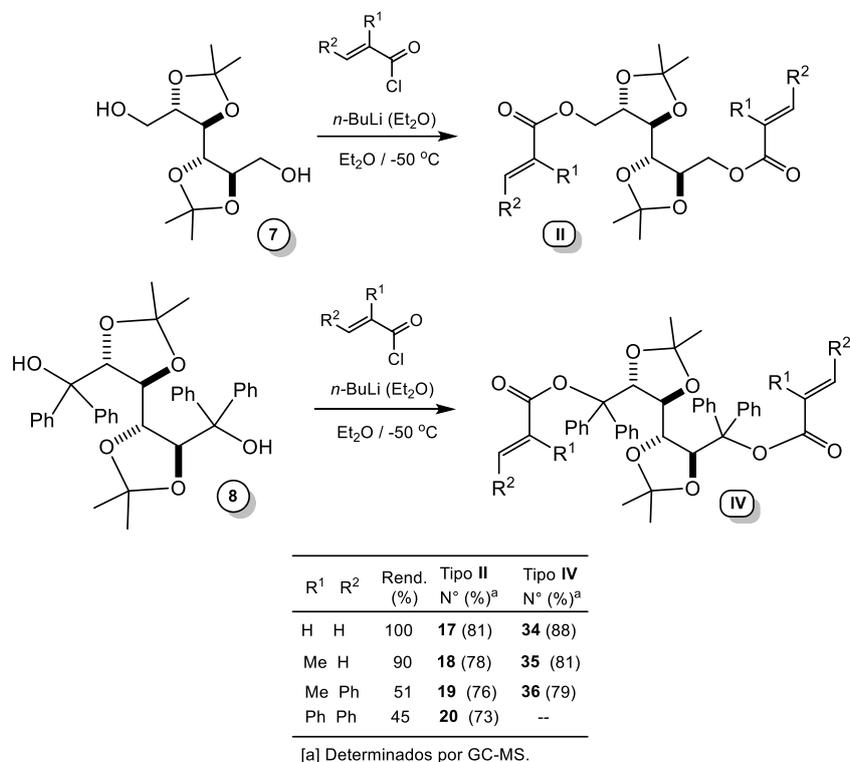


Figura 3.16. Síntesis de diésteres insaturados de los dioles **7** y **8**.

Dado que las soluciones de *n*-BuLi en éter etílico se descomponen rápidamente, los alcóxidos fueron obtenidos usando soluciones recién preparadas del reactivo organolítico. Teniendo en cuenta los resultados resumidos en la Figura 3.16, podemos apreciar la generalidad del método, conduciendo en todos los casos a la síntesis de los diésteres simétricos deseados (**II** y **III**) a partir de los dioles **7** y **8** con rendimientos en el rango de muy buenos a excelentes. Debido a problemas de solubilidad no pudimos obtener los ésteres del tipo **IV** correspondiente al ácido 2,3-difenilpropenoico (**16**) Figura 3.16.

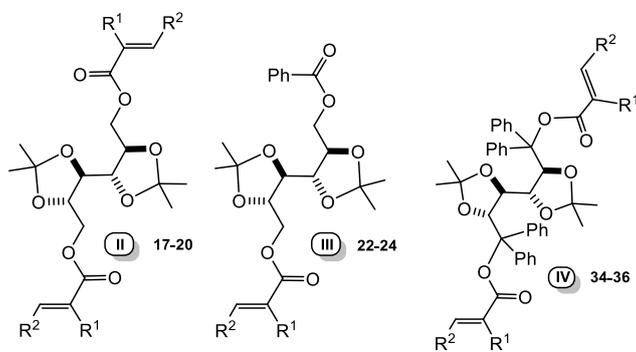
En la Tabla 3.5 están resumidos los resultados obtenidos usando los tres métodos estudiados. Como se ve en la Tabla 3.5, el protocolo de Yamaguchi-Santa Lucía sólo es útil para la síntesis del diacrilato **17** derivado del diol **7** ya que las reacciones con los otros sustratos condujeron en todos los casos a mezclas de

<sup>75</sup> Gerbino, D.C., Tesis de Doctor en Química, UNS, 2007.

diésteres simétricos y no-simétricos. En ningún caso pudimos obtener a partir de estas mezclas los diésteres insaturados simétricos puros deseados. Con el diol **8** no se observó reacción.

La acilación de dioles con los anhídridos de los ácidos insaturados (Tabla 3.5, segunda columna), es un excelente método para la síntesis de diésteres insaturados de los dioles primarios **7** y **29**. Desafortunadamente, el mismo no puede aplicarse a la síntesis de diésteres derivados de alcoholes terciarios debido, probablemente, a razones estéricas. El rendimiento promedio fue del 84%.

**Tabla 3.5.** Rendimientos de la síntesis de diésteres insaturados por varios métodos a partir de los dioles **7** y **8**.



Compuesto N°	Yamaguchi <sup>a</sup>	Anhídridos de ácido <sup>b</sup>	Kaiser- Woodruff <sup>c</sup>
<b>17</b>	100	73	81
<b>18</b>	83	92	78
<b>19</b>	27	95	76
<b>20</b>	22	91	73
<b>22</b>	7	--	
<b>23</b>	24	--	
<b>24</b>	51	--	
<b>34</b>	--	--	88
<b>35</b>	--	--	81
<b>36</b>	--	--	79

<sup>a</sup> Usando el método de Yamaguchi-Santa Lucia la mayoría de los compuestos no pudieron ser aislados puros; los rendimientos fueron obtenidos de los espectros de masa. <sup>b</sup> Anhídridos/Et<sub>3</sub>N/DMAP/dioles/THF. <sup>c</sup> Dioles en Et<sub>2</sub>O / *n*-BuLi (Et<sub>2</sub>O) + los cloruros de los ácidos insaturados a -50 °C.

Por otra parte, el protocolo de Kaiser-Woodruff, esto es, la preparación de alcóxidos a -50 °C usando soluciones recién preparadas de *n*-BuLi en éter seguida por la adición de los cloruros de ácidos insaturados, demostró ser el mejor de los tres métodos usados. Así, como se ve en la Tabla 3.5 este método fue aplicado

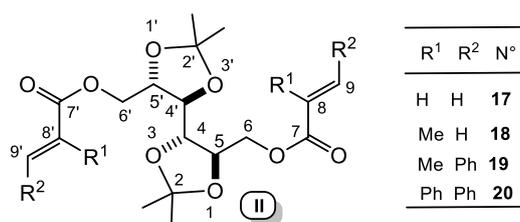
exitosamente a la obtención de los diésteres insaturados derivados de los dioles **7** (primario) y **8** (terciario). Usando este protocolo el rendimiento promedio fue del 79%.

**Tabla 3.6.** Características  $^1\text{H-RMN}$  de los compuestos **17-20** y **34-36**.<sup>a</sup>

Comp. N°	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) <sup>a</sup>
<b>17</b>	1.31 (s, 6H), 1.34 (s, 6H), 3.74-3.75 (m, 2H), 4.12-4.17 (m, 4H), 4.42-4.45 (m, 2H), 5.79 (dd, 2H, $J = 10.7$ Hz, $J = 1.4$ Hz), 6.06-6.15 (m, 2H, $J = 10.7$ Hz), 6.36-6.41 (dd, 2H, $J = 10.7$ Hz, $J = 1.4$ Hz).
<b>18</b>	1.35 (s, 6H), 1.38 (s, 6H), 1.94 (s, 6H), 3.83-3.84 (m, 2H), 4.19-4.24 (m, 4H), 4.44-4.49 (m, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.14 (s, 2H).
<b>19</b>	1.33 (s, 6H), 1.36 (s, 6H), 2.06 (s, 6H), 3.83-3.84 (m, 2H), 4.24-4.27 (m, 4H), 4.45-4.48 (m, 2H), 7.29-7.33 (m, 10H), 7.67 (s, 2H).
<b>20</b>	1.28 (s, 6H), 1.33 (s, 6H), 3.70-3.72 (m, 2H), 4.15-4.32 (m, 4H), 4.51-4.56 (m, 2H), 7.08-7.37 (m, 20H), 7.90 (s, 2H).
<b>34</b>	1.47 (s, 12H), 4.08 (d, 2H), 5.74-5.86 (m, 4H), 6.11-6.17 (m, 2H), 6.25-6.35 (m, 2H), 7.27-7.53 (m, 20H).
<b>35</b>	0.77 (s, 6H), 1.43 (s, 6H), 1.98 (s, 6H), 4.10-20 (m, 2H), 5.48-5.56 (m, 2H), 5.70-5.80 (m, 2H), 6.13 (s, 2H), 7.10-7.60 (m, 20H).
<b>36</b>	1.13 (s, 6H), 1.28 (s, 6H), 2.14 (s, 6H), 3.74 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 7.20-7.36 (m, 40H), 7.75 (s, 2H).

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$ .

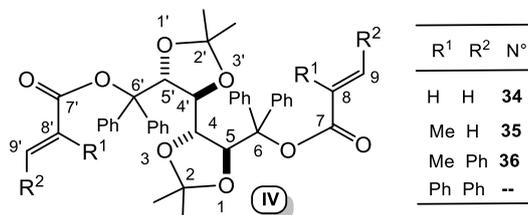
**Tabla 3.7.** Espectros  $^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos **17-20**.<sup>a</sup>



Comp. N°	Me	C-2 y 2'	C-4 y 4'	C-5 y 5'	C-6 y 6'	C-7 y 7'
<b>17<sup>b</sup></b>	26.96	110.52	78.29	78.70	64.28	165.80
<b>18<sup>c</sup></b>	26.97	110.36	78.26	78.72	64.14	167.01
<b>19<sup>d</sup></b>	27.09	110.53	78.43	78.86	64.69	168.39
<b>20<sup>e</sup></b>	26.82 26.97	110.2	77.77	78.61	64.27	167.48

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$ , desplazamientos químicos,  $\delta$ , en ppm con respecto al pico central del  $\text{CDCl}_3$ . <sup>b</sup> Otras señales: 128.06 (C-8); 131.17 (C-9). <sup>c</sup> Otras señales: 18.26 ( $\text{R}^1 = \text{Me}$ ); 125.86 (C-9); 135.98 (C-8). <sup>d</sup> Otras señales: 14.13 ( $\text{R}^1 = \text{Me}$ ); 128.41; 129.67; 129.81; 135.78; 139.47; 139.5. <sup>e</sup> Otras señales: 127.87; 128.21; 128.64; 129.14; 129.78; 130.64; 132.26; 134.53; 135.79; 140.80.

**Tabla 3.8.** Características  $^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos **34-36**.



Comp. N°	Me	C-2 y 2'	C-4 y 4'	C-5 y 5'	C-6 y 6'	C-7 y 7'
<b>34<sup>b</sup></b>	26.06 27.45	109.83	79.10		86.43	163.89
<b>35<sup>c</sup></b>	26.10 27.60	109.89	78.84	79,40	86.46	165.40
<b>36<sup>d</sup></b>	26.79	110.03	78.29		82.75	164.95

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$ , desplazamientos químicos,  $\delta$ , en ppm con respecto al pico central del  $\text{CDCl}_3$ . <sup>b</sup> Otras señales: 126.84; 127.38; 128.08; 128.44; 129.19; 130.08; 130.25; 140.38; 143.55. <sup>c</sup> Otras señales: 18.80 ( $\text{R}^1 = \text{Me}$ ); 125.20; 126.85; 127.31; 127.34; 127.68; 128.21; 129.28; 138.09; 140.89; 143.91. <sup>d</sup> 14.11; 15.95; 127.10; 127.58; 127.78; 127.99; 128.59; 120.21; 129.97; 135.14; 142.66; 144.35.

Los espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos **17-20** y **34-36** están resumidos en las Tablas 3.6-3.8. Recordar que, en las reacciones de Yamaguchi, el compuesto **21** no fue obtenido y que los compuestos **22-24** no pudieron ser obtenidos puros.

También intentamos la esterificación del diol terciario **8** con los ácidos **13-16** usando el método de la *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) / DMAP.<sup>76</sup> En este caso no se obtuvieron los productos de esterificación. Lo mismo ocurrió cuando tratamos de usar la esterificación de los dioles **7** y **8** usando la reacción de Staudinger con bencilazida.<sup>77</sup>

### 3.2. Síntesis y algunas reacciones de nuevos derivados de estaño con ligandos orgánicos quirales.

#### 3.2.1. Síntesis de bis-1,2,3-triazoles estannilados

Las cicloadiciones 1,3-dipolares son reacciones que caen actualmente dentro del campo de las denominadas reacciones “click”. Un ejemplo clásico es el de la cicloadición entre alquinos y azidas que permite acceder fácilmente y normalmente con muy buenos rendimientos a triazoles.<sup>78</sup>

Teniendo en cuenta la importancia de este tema, se consideró que la diazida **10** podía ser un sustrato de partida muy interesante para la preparación de moléculas de bis(triazoles) conteniendo sistemas polioxigenados con átomos de carbono asimétrico, según el esquema de la Figura 3.17.

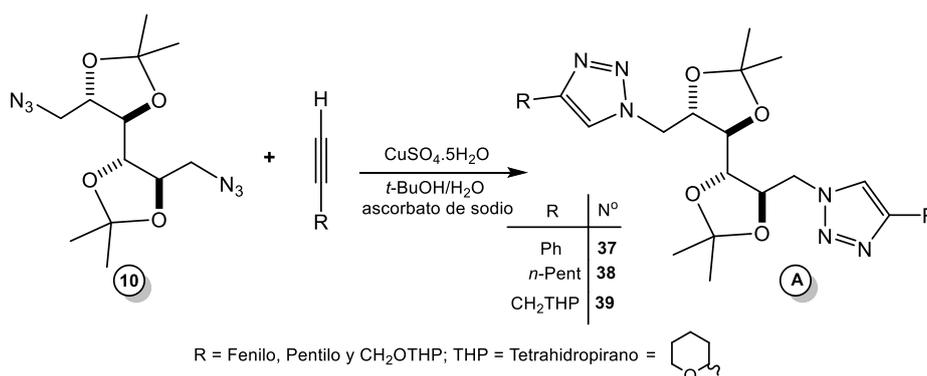


Figura 3.17. Reacción click entre la diazida **10** y diversos alquinos terminales.

<sup>76</sup> a) Otera, J. *Esterification, Methods, Reactions, and Applications*, Wiley-VCH Verlag GmbH and Co. KGaA. Weinheim, **2003**, p. 21-24. b) Idem, p. 29-31.

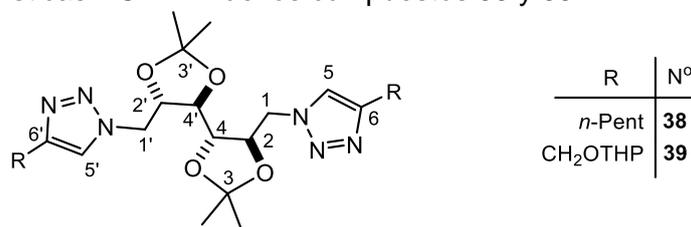
<sup>77</sup> László Kürti y Barbara Czako, “Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis”, Elsevier Academic Press, San Diego, California, **2005**, p. 428 y referencias allí citadas.

<sup>78</sup> Bastide, J.; Hamelin, J.; Texier, F.; Quang, Y.V. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, 2555.

Estas reacciones se llevaron a cabo preparando una suspensión de la diazida **10** y el compuesto acetilénico en una mezcla de *t*-butanol/agua. A la suspensión se le agregó ascorbato de sodio y sulfato de cobre pentahidratado, y se dejó en agitación toda la noche a temperatura ambiente. Los bis(triazoles) del tipo **A** son compuestos sólidos que fueron obtenidos con rendimientos cuantitativos.

Los espectros de  $^{13}\text{C}$ - y  $^1\text{H}$ -RMN de los compuestos **38** y **39** se resumen en las Tablas 3.9 y 3.10. Lamentablemente, el compuesto **37** no se pudo solubilizar en los solventes usuales de RMN y fue identificado por su espectro de Masas de Alta Resolución (HRMS-ESI).

**Tabla 3.9.** Características  $^{13}\text{C}$ -RMN de los compuestos **38** y **39**.<sup>a</sup>



Comp. Nº	Me	C-1 y 1'	C-2 y 2'	C-3 y 3'	C-4 y 4'	C-5 y 5'	C-6 y 6'
<b>38</b> <sup>b</sup>	26.99	51.10	79.09	111.01	78.27	122.42	148.45
<b>39</b> <sup>c</sup>	26.93	51.04	78.93	111.00	78.14	121.19	149.53

<sup>a</sup> En CDCl<sub>3</sub>, desplazamientos químicos,  $\delta$ , en ppm con respecto al pico central del CDCl<sub>3</sub>; <sup>b</sup> Otras señales: 14.06 ; 22.46 ; 25.69; 29.22; 31.51. <sup>c</sup> 14.93; 58.12; 68.80; 123.63; 128.65.

**Tabla 3.10.** Características  $^1\text{H}$ -RMN de los bis-triazoles **38** y **39**.<sup>a</sup>

Comp. Nº	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) <sup>a</sup>
<b>38</b>	0.82 (s, 6H); 1.06-1.48 (m, <sup>b</sup> 20H); 1.60 (s ancho, 4H); 2.64 (s, 4H); 3.59 (s ancho, 2H); 4.20 (s ancho, 2H); 4.20 (s, ancho, 2H); 4.33-4.87 (m, 4H); 7.38 (s ancho, 2H).
<b>39</b>	1.23 (s, 6H); 1.34 (s, 6H); 2.04 (s, 6H); 3.32 (s, 6H); 3.56 (s, 2H); 3.88-4.32 (m, 6H); 4.33-4.93 (m, 4H); 6.28 (s, 2H); 7.61 (s, 2H).

<sup>a</sup> En CDCl<sub>3</sub>. <sup>b</sup> Suma de multipletes de entre los cuales emergen claramente tres señales a 1.23, 1.27 y 1.33 ppm.

Con el objeto de obtener bis-triazoles con grupos sustituyentes trialquilestannilo ( $R_3Sn$ ) a través de reacciones click, llevamos a cabo en primer lugar la síntesis de trifenilpropargilestaño (**40**) siguiendo el esquema de la Figura 3.18.

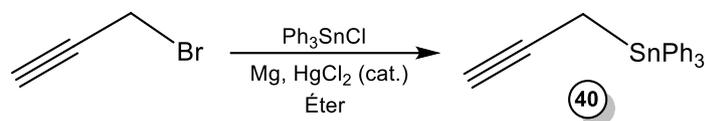
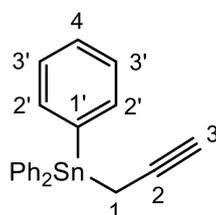


Figura 3.18. Obtención de trifenilpropargilestaño (**40**).

En la Tabla 3.11 se resumen las características RMN del trifenilpropargilestaño (**40**).

Tabla 3.11. Características  $^{13}C$ -,  $^1H$  y  $^{119}Sn$ -RMN del compuesto **40**.<sup>a</sup>



Comp. N° 40	C-1	C-2	C-3	C1'	C-2'	C-3'	C-4
$^{13}C$ -RMN <sup>b</sup>	-1.55 (320.6)	83.36 (NO)	68.03 (36.7)	137.49 (527.54)	128.75 (51.6)	137.00 (37.1)	129.45 (12.9)
$^1H$ -RMN <sup>c</sup>	2.00-2.18 (m, 1H); 2.26-2.55 (m, 2H, $^2J = 63.5$ ); 7.40-8.05 (m, 15H).						
$^{119}Sn$ -RMN <sup>e</sup>	-121.89.						

<sup>a</sup> En  $CDCl_3$ , desplazamientos químicos,  $\delta$ , en ppm con respecto al pico central del  $CDCl_3$  y a  $Me_4Sn$  en el caso del espectro de  $^{119}Sn$ -RMN; constantes de acoplamiento  $^nJ(^{119}Sn, ^{13}C$  o  $^1H)$ , en Hz, entre paréntesis. <sup>b</sup> Otras señales: 128.54 (50.9), carbonos **b**; 129.05 (11.2), carbonos **d**; 137.05 (37.2), carbonos **c**; 138.22 (513.8), carbonos **a**. <sup>d</sup> Dos multipletes muy próximos con áreas equivalentes a aproximadamente 9H y 6H respectivamente.

Teniendo en cuenta los resultados previos, consideramos de interés estudiar la reacción entre la diazida **10** y trifenilpropargilestaño (**40**), según el esquema de la Figura 3.19. En este caso, en agua con ascorbato de sodio y sulfato de cobre no se observó reacción. Por ello intentamos la reacción con ioduro cuproso y trietilamina en THF. La mezcla se calentó a reflujo toda la noche, y posteriormente se calentó hasta llegar a sequedad (aproximadamente 1 h). El análisis por TLC indicó que los reactivos iniciales se habían consumido. El compuesto obtenido, 1,1'-(4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolano)]-5,5'-diil)bis(metileno)bis[4-

(trifenilestannil)metil)-1*H*-1,2,3-triazol] (**41**), fue purificado por cromatografía en columna, usando como adsorbente sílica gel 60, y como eluyente una mezcla hexano:acetato de etilo (50:50).

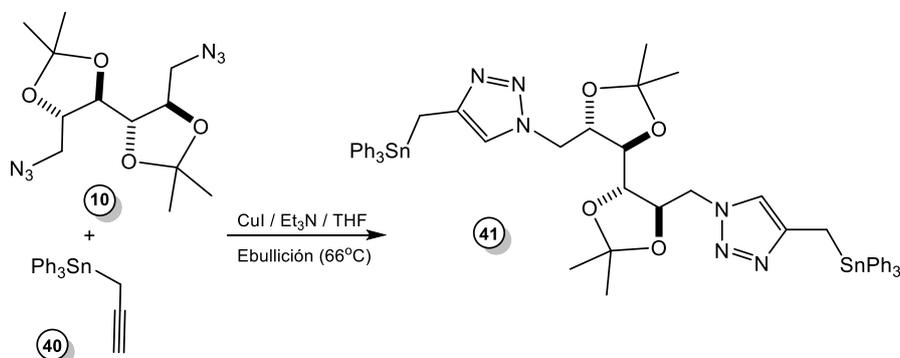
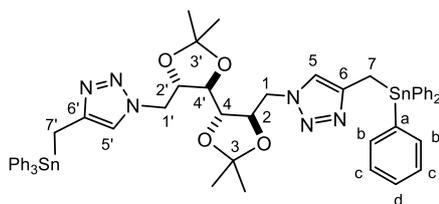


Figura 3.19. Reacción click entre la diazida **10** y trifenilpropargilestaño (**40**).

El bis-triazol **41** fue obtenido con un rendimiento del 70% como un sólido amorfo, p.f. 168-170°C.

Estos resultados demuestran la utilidad de las reacciones click para la obtención, a partir de hexosas con carbonos quirales, de bis-triazoles que contienen sustituyentes trialquilestannilo con buenos rendimientos.

Tabla 3.12. Características <sup>13</sup>C-, <sup>1</sup>H y <sup>119</sup>Sn-RMN del compuesto **41**.<sup>a</sup>



Comp. N° 41	Me	C(1/1')	C(2/2')	C(3/3')	C(4/4')	C(5/5')	C(6/6')	C(7/7')
<sup>13</sup> C-RMN <sup>b</sup>	26.86	51.11	78.09	110.80	79.06	121.55 (26.8)	145.98 (33.9)	7.79 (349.0)
<sup>1</sup> H-RMN	1.09 (s, 6H); 1.19 (s, 6H); 2.83 [s, 4H, <sup>2</sup> J(Sn,H) = 60.9 Hz]; 3.28-3.49 (m, 2H); 3.89-4.11 (m, 3H); 4.15-4.34 (m, 2H); 4.40-4.60 (m, 2H); 7.00-7.60 (m <sup>c</sup> , 32H)							
<sup>119</sup> Sn-RMN	113.66							

<sup>a</sup> En CDCl<sub>3</sub>, desplazamientos químicos, δ, en ppm con respecto al pico central del CDCl<sub>3</sub> y a Me<sub>4</sub>Sn en el caso del espectro de <sup>119</sup>Sn-RMN; constantes de acoplamiento <sup>n</sup>J(<sup>119</sup>Sn, <sup>13</sup>C o <sup>1</sup>H), en Hz, entre paréntesis. <sup>b</sup> Otras señales: 128.54 (50.9), carbonos **b**; 129.05 (11.2), carbonos **d**; 137.05 (37.2), carbonos **c**; 138.22 (513.8), carbonos **a**. <sup>c</sup> Varios multipletes muy próximos.

### 3.2.2. Síntesis de derivados de estaño y silicio con ligandos (-)-mentilo

Con el objeto de profundizar los estudios sobre la síntesis y propiedades de nuevos compuestos de estaño y silicio iniciados con anterioridad,<sup>79</sup> consideramos de interés investigar la obtención de derivados de Sn y Si conteniendo un ligando quiral como el grupo (-)-mentilo. Este tema, desde el punto de vista cronológico describe las últimas investigaciones realizadas en el contexto de esta Tesis.

Los materiales de partida para los estudios fueron dos compuestos conocidos: el (-)-mentiltrimetilestaño (**42**) y el bromuro de (-)-mentildimetilestaño (**43**), Figura 3.20. El compuesto **42** fue obtenido a través de la alquilación de bromuro de trimetilestaño con cloruro de (-)-mentilmagnesio en THF. Esta reacción además de ventajas económicas, tiene lugar con muy buen rendimiento (94%) y con completa estereoselectividad, como lo demuestra el hecho de que en ningún caso se detectó la formación de (+)-neomentiltrimetilestaño.<sup>80,81</sup> La posterior monobromación de **42** con bromo en metanol (relación **42**:Br<sub>2</sub> = 1), condujo al bromuro **43** con un rendimiento del 96%.

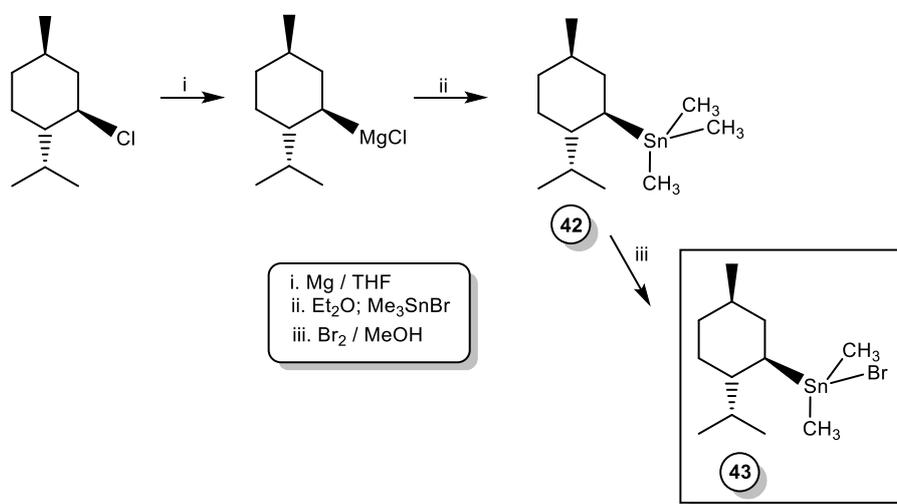


Figura 3.20. Síntesis de (-)-mentiltrimetilestaño (**42**) y bromuro de (-)-mentildimetilestaño (**43**).

Como viéramos en el punto 1.9 del capítulo 1, el ligando fenildimetilsililmétilo es estructuralmente un análogo del grupo 2-fenilisobutilo (neofilo) por reemplazo del

<sup>79</sup> a) Doderio, V.I.; Mitchell, T.N.; Podestá, J.C. *Organometallics*, **2003**, 22, 856. b) Faraoni, M.B.; Doderio, V.I.; Podestá, J.C. *Arkivoc*, **2005**, 88.

<sup>80</sup>Tanaka, M; Ogata, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1975**, 48, 1049.

<sup>81</sup> H. Schumann, H.; Wassermann B.C. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, 365, C1.

carbono cuaternario por un átomo de silicio. Una forma sencilla para la introducción del grupo fenildimetilsililmetilo en moléculas organoestánicas es usando el cloruro de fenildimetilsililmetilo (**45**) (Figura 3.21). El compuesto **45** es obtenido a partir del cloruro de clorodimetilsililmetilo (**44**) por sustitución selectiva del cloro unido al átomo de silicio. Cabe mencionar que el cloruro **44** es accesible comercialmente. Los primeros compuestos conteniendo átomos de estaño y silicio que sintetizamos fueron el dimetil(fenil)((trimetilestannil)metil)silano (**46**) (Figura 3.21) y el (((1R,2R,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)dimetilestannil)metil(dimetil(fenil)silano (**49**).

El derivado de silicio y estaño **46** fue obtenido con un rendimiento del 72% por agregado lento de una solución de cloruro de trimetilestaño en éter sobre una solución de cloruro de (dimetilfenilsilil)metilmagnesio en THF, utilizando una relación molar reactivo de Grignard /  $\text{Me}_3\text{SnCl} = 1,1$  (Figura 3.21).

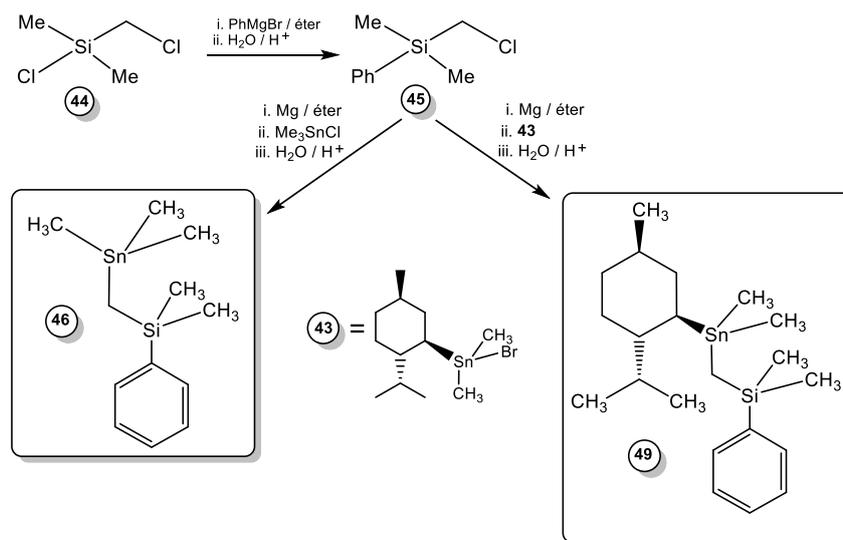


Figura 3.21. Síntesis de dimetil(fenil)((trimetilestannil)metil)silano (**46**) y de (((1R,2R,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)dimetilestannil)metil(dimetil(fenil)silano (**49**).

Siguiendo el mismo procedimiento, el agregado de bromuro de (-)-mentildimetilestaño (**43**) en éter a una solución de cloruro de (dimetilfenilsilil)metilmagnesio en THF utilizando una relación molar reactivo de Grignard / **43** = 1,4 condujo al derivado de Si y Sn (((1R,2R,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)dimetilestannil)metil(dimetil(fenil)silano (**49**) con un rendimiento del 84% (Figura 3.21).

En la Tabla 1.2 (Capítulo 1) se incluyen algunos valores de las energías de disociación (D) de las uniones Sn-C y Si-C de varios derivados. Allí vemos que las uniones Si-C tienen valores de D superiores en todos los casos a los de las uniones Sn-C. Así, mientras la energía de disociación de la unión Si-Me es de aproximadamente 89 kcal/mol, la de la unión Sn-Me es 65 kcal/mol. Por otra parte, el orden de facilidad de ruptura de las uniones Sn-C es C-1° > C-2° > C-3°. Teniendo en cuenta los datos anteriores, consideramos que era posible lograr la ruptura preferencial de las uniones Sn-Me por sobre las uniones Sn(-)-Men y las uniones Si-C. Para cumplir con nuestro objetivo de obtener un hidruro de Sn y Si, estudiamos en primer lugar la bromación de dimetil(fenil)((trimetilestannil)metil) silano (**46**) (Figura 3.22).

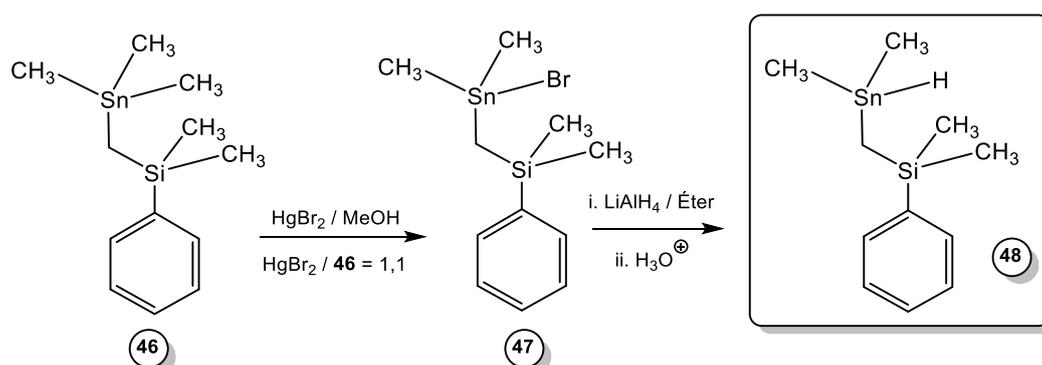


Figura 3.22. Obtención del hidruro **48** por bromación de **46** y posterior reducción con  $\text{LiAlH}_4$ .

La bromación de **46** con bromuro de mercurio (II) en metanol usando una relación bromuro / **46** = 1,1 a t.a. condujo a ((bromodimetilestannil)metil)dimetil(fenil)silano (**47**) con un rendimiento del 82 %. La posterior reducción de **47** con hidruro de litio y aluminio en éter permitió obtener el hidruro de ((dimetilestannil)metil)dimetil(fenil)silano (**48**) con un rendimiento del 95 %, según el esquema de la Figura 3.22.

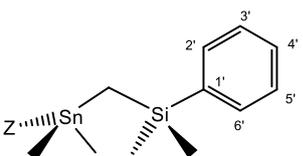
Las características  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - y  $^{119}\text{Sn}$ -RMN de los nuevos compuestos **46-48** están resumidas en las Tablas 3.13 y 3.14.

**Tabla 3.13.** Características  $^1\text{H}$  RMN de los compuestos **46-48**.<sup>a</sup>

Comp. N°	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) <sup>a</sup>
<b>46</b>	-0,02 (s, 2H, [ $^2J(\text{Sn,H} = \text{NO})$ ]; 0,00 [s, 9H, $^2J(\text{Sn,H}) = 51,7$ Hz]; 0,25 (s, 6H); 7,27-7,36 (m, 3H); 7,44-7.53 (m, 2H).
<b>47</b>	0,47 (s, 6H); 0.57 [s, 6H, $^2J(\text{SnH}) = 56,7$ Hz]; 0.72 (s, 2H); 7,31-7.43 (m, 3H); 7,48-7,60 (m, 2H).
<b>48<sup>b</sup></b>	-0,12 y -0,11 (2s <sup>c</sup> , 2H, NO); -0,01 [s, 3H, $^2J(\text{Sn,H}) = 56,5$ Hz]; 0,00 [s, 3H, $^2J(\text{Sn,H}) = 56,5$ Hz]; 0,25 (s, 6H); 4,81-4.90 (m, 1H, $^1J(\text{Sn,H}) = 1739,5$ Hz); 7,14-7,24 (m, 3H); 7,41-7,47 (m, 2H).

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$  excepto cuando se indica otro solvente; NO = constante de acoplamiento no observada). <sup>b</sup> En  $\text{C}_6\text{D}_6$ . <sup>c</sup> Dos singuletes.

**Tabla 3.14.** Características  $^{13}\text{C}$ -y  $^{119}\text{Sn}$ -RMN de los compuestos **46-48**.<sup>a</sup>



R	R'	Z	N°
Me	Me	Me	<b>46</b>
Me	Me	Br	<b>47</b>
Me	Me	H	<b>48</b>

	Comp. N° <b>46<sup>b</sup></b>	Comp. N° <b>47<sup>c</sup></b>	Comp. N° <b>48<sup>d,e</sup></b>
Me-Sn ( $^1J$ )	-7.93 (334.0)	-0,01 (362,0)	-10,46 (347.0)
Sn-CH <sub>2</sub> - ( $^1J$ )	-5.30 (242.0)	3,88 (257.7)	-7.32 (258.0)
<u>Me</u> -SiCH <sub>2</sub> Sn [ $^3J(\text{C-Sn})$ ]	0.28 (12.1)	-0.16	-0.09 (14.1)
Sn-CH <sub>2</sub> Si- <i>ipso</i> Ph [ $^3J(\text{C-Sn})$ ]	141.72 (18.4)	139.70 (20.1)	141.10 (16.6)
$^{119}\text{Sn}$ -RMN	9.30	135.30	-96.10 ( $^1J(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C}) = 468,1$ ) ( $^1J(^{119}\text{Sn}, ^1\text{H}) = 1383.0$ )

<sup>a</sup> Los espectros de  $^{13}\text{C}$ - y  $^{119}\text{Sn}$ -RMN fueron realizados en  $\text{CDCl}_3$ , excepto cuando se indica otro solvente ; desplazamientos químicos,  $\delta$ , en ppm con respecto al pico central del cloroformo o  $\text{C}_6\text{D}_6$  (espectros de  $^{13}\text{C}$ ), y  $\text{Me}_4\text{Sn}$  (espectros de  $^{119}\text{Sn}$ );  $nJ(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$  constantes de acoplamiento en Hz (entre paréntesis); NO = no observado. <sup>b</sup> Otras señales: 127,83; 128.74; 133.34. <sup>c</sup> Otras señales: 128.13; 129.38; 133.22. <sup>d</sup> En  $\text{C}_6\text{D}_6$ . <sup>e</sup> Otras señales: 129,12; 133,69.; la señal correspondiente a los carbonos C-2 y C-6 del fenilo quedó debajo de los picos del  $\text{C}_6\text{D}_6$ .

Los espectros de  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$  y  $^{119}\text{Sn}$ -RMN son muy simples y confirman las estructuras propuestas para los compuestos **49-53**.

Sobre la base de los resultados previos, llevamos a cabo el estudio de la halogenación del (((1R,2R,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)dimetilestannil)metil)dimetil(fenil)silano (**49**). Para nuestra sorpresa al realizar la halogenación con bromo en metanol en relación  $\text{Br}_2 / \mathbf{49} = 1,1$  no se obtuvo el derivado monobromado **51** sino un producto que no contiene el grupo fenilo, probablemente el compuesto **50** (Figura 3.23).

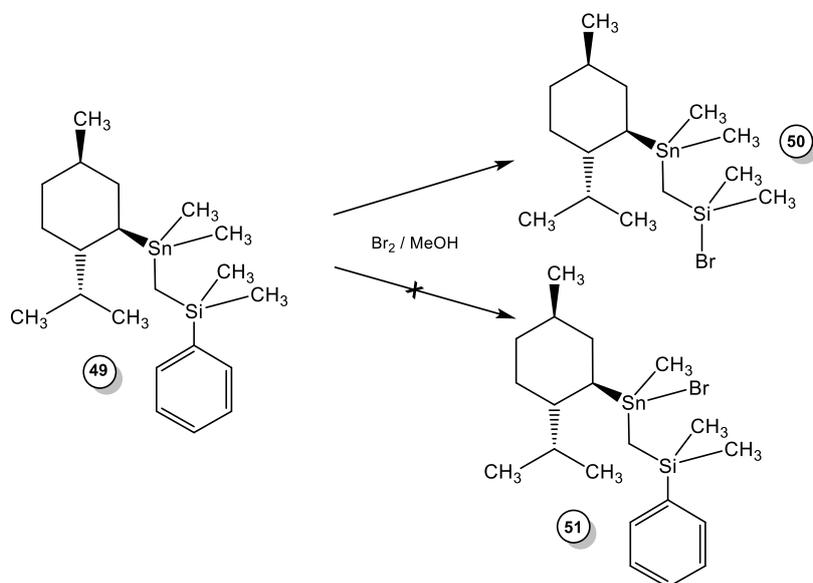


Figura 3.23. Bromación de (((1R,2R,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)dimetilestannil)metil)dimetil(fenil)silano (**49**) con bromo en metanol.

Otros métodos convenientes para la obtención de derivados bromoestannilados son las reacciones de intercambio alquil/halógeno entre compuestos tetraorganoestánicos y sales inorgánicas (punto 1.8.1, Capítulo 1) y también haluros de alquilestano (Figura 3.24).<sup>82</sup>

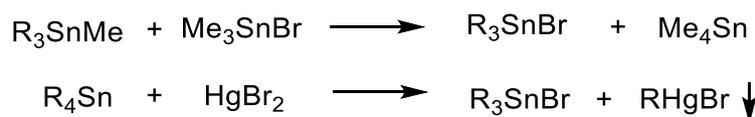


Figura 3.24. Reacciones de intercambio alquil/halógeno.

<sup>82</sup> Podestá, J.C.; Ayala, A.D.; Chopa, A.B.; Giagante, N.N. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, 364, 39.

Las reacciones con las sales de mercurio en metanol conducen a derivados alquilmercúricos que normalmente precipitan en el medio de reacción. Usando este método la reacción de **49** con bromuro de mercurio (II) en diferentes relaciones nos permitió obtener tanto el derivado monobromado (**51**) (Figura 3.25), como el dibromado (**52**). Así, usando una relación  $\text{HgBr}_2 / \mathbf{49} = 1,5$  se obtuvo el derivado monobromado **51** mientras que aumentando la relación  $\text{HgBr}_2 / \mathbf{49} = 5$  pudimos obtener el derivado dibromado **52**.

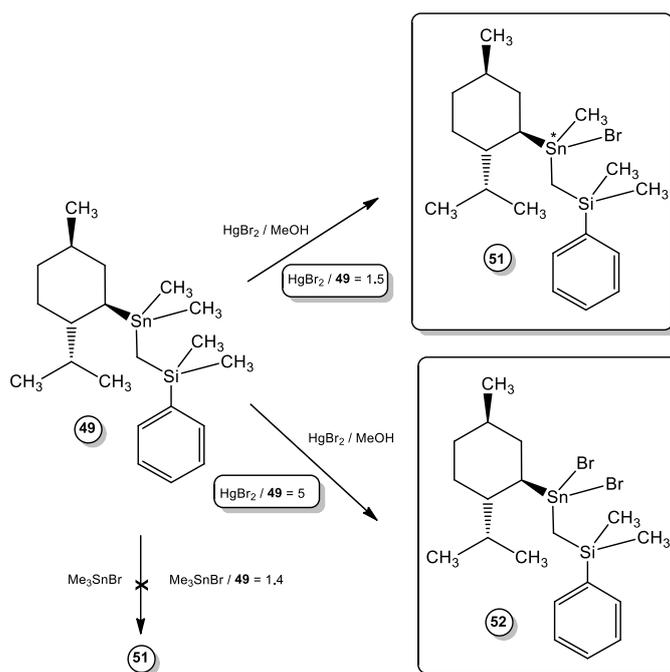


Figura 3.25. Reacciones de intercambio alquil/halógeno de **49** con  $\text{Me}_3\text{SnBr}$  y  $\text{HgBr}_2$ .

Por otra parte, la reacción entre bromuro de trimetilestaño y el compuesto **49** se llevó a cabo sin solvente. En este caso, no pudimos detectar reacción alguna entre el compuesto **49** y bromuro de trimetilestaño (Figura 3.25): por RMN no se detectó la desaparición de **49**, ni la formación de tetrametilestaño y tampoco la formación del **51**.

La posterior reducción del bromuro **51** con hidruro de litio en éter seco (Figura 3.26), condujo al hidruro de (((1R,2R,5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil)(metil)estannil)metil)dimetil(fenil)silano (**53**) con un rendimiento del 97%.

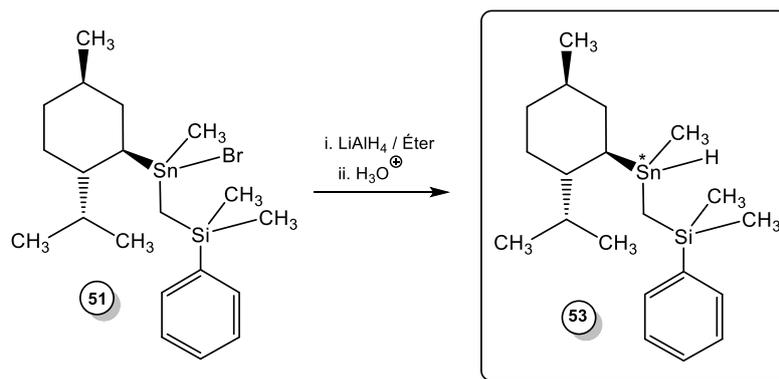


Figura 3.26. Reducción del bromuro **51** con  $\text{LiAlH}_4$ : síntesis del hidruro **53**.

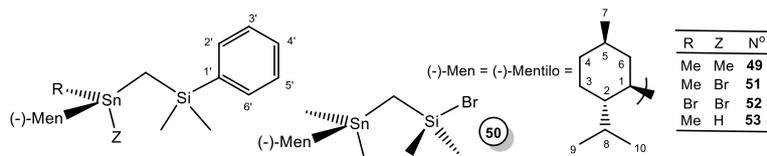
Las características de RMN de los nuevos compuestos **48-52** están resumidas en las Tablas 3.15 ( $^1\text{H}$ -RMN) y 3.16 ( $^{13}\text{C}$ - y  $^{119}\text{Sn}$ -RMN).

Tabla 3.15. Características  $^1\text{H}$ -RMN de los compuestos **49-53**.<sup>a</sup>

N°	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) <sup>a</sup>
<b>49</b>	-0,20-0,20 (m, 9H); 0,21-0,42 (m, 6H); 0,60-1,12 (m, 11H) <sup>b</sup> ; 1,12-1,42 (m, 3H); 1,45-1,90 (m, 4H); 7,25-7,40 (m, 3H); 7,45-7,65 (m, 2H).
<b>50<sup>b</sup></b>	-0,05-0,48 (m, emerge singulete a 0,27); 0,78-1,21 [m, emergen dobletes: 0,87 [ $^3J(\text{H,H}) = 6,7 \text{ Hz}$ ], 0,95 [ $^3J(\text{H,H}) = 6,1 \text{ Hz}$ ] y 1,02 ( $^3J(\text{H,H}) = 6,1 \text{ Hz}$ ); 1,22-2,00 (m, emerge un singulete a 1,33); 2,12-2,54 (emerge un singulete a 2,46).
<b>51</b>	0,32 (s, 6H, $\text{SiMe}_2$ ); 0,42-0,48 (m, 2H); 0,49-0,56 (m, 2H); 0,59-0,71 (m, 2H); 0,72-0,91 (m, 8H); 0,92-1,92 (m, 9H); 7,26-7,35 (m, 3H); 7,40-7,52 (m, 2H).
<b>52<sup>c</sup></b>	0,05-0,33 (m, 3H); 0,43 (d s, 6H); 0,60-0,71 [d, 3H; $^3J(\text{H,H}) = 6,7 \text{ Hz}$ ]; 0,74-0,90 [m, 8H; emergen dobletes: 0,79 [ $^3J(\text{H,H}) = 6,5 \text{ Hz}$ ] y 0,85 [ $^3J(\text{H,H}) = 6,7 \text{ Hz}$ ]; 0,97-1,25 (m, 5H); 1,31-1,53 (m, 3H); 1,54-1,73 (m, 2H); 1,77-1,95 (m, 2H); 7,22-7,40 (m, 3H); 7,42-7,58 (m, 2H).
<b>53<sup>d</sup></b>	-0,16 (t, $J = 2,5 \text{ Hz}$ ); -0,10 (t, $J = 2,5 \text{ Hz}$ ); 0,00 (d, , $J = 2,6 \text{ Hz}$ ); 0,17 (s); 0,23-0,31 (m); 0,61-0,68 (m); 0,73-0,86 (m); 0,95-1,33 (m); 1,39-1,91 (m); 4,43-4,55 [m, $^1J(\text{Sn,H})$ : NO]; 4,91-5,01 [m, $^1J(\text{Sn,H})$ : 1637 Hz]; 6,96-7,23 (m); 7,29-7,40 (m); 7,41-7,52 (m).

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$ , excepto cuando se indica otro solvente. <sup>b</sup> El espectro de  $^{119}\text{Sn}$ -RMN indica mezcla de compuestos (diastereoisómeros, ver texto) <sup>c</sup> El dibromado está contaminado por un compuesto orgánico. Por ello los valores de la integración son muy aproximados. <sup>d</sup> Mezcla de diastereómeros (ver texto).

Tabla 3.16. Características  $^{13}\text{C}$ -y  $^{119}\text{Sn}$ -RMN de los compuestos **49-53**.<sup>a</sup>



	Comp. 49 <sup>b</sup>	Comp. 50 <sup>c</sup>	Comp. 51 <sup>d</sup>	Comp. 52 <sup>e</sup>	Comp. 53 <sup>f,g,h</sup>
$\delta$ -C-1 ( <sup>1</sup> J)	32,60 (406,8)	40,08 (426,4) 40,39 (427,0)	48,82 (474,8)	49,63 (462,0)	-- <sup>h</sup>
$\delta$ -C-2 ( <sup>2</sup> J)	46,57 (15,7)	45,86 (20,5) 46,11 (17,1)	46,02 (25,4)	45,88 (26,6)	47,06 (15,5) 47,10 (15,4)
$\delta$ -C-3 ( <sup>3</sup> J <sub>trans</sub> )	26,66 (62,6)	26,41 (83,0) 26,47 (81,0)	26,41 (114,0)	26,46 (115,4)	26,83 (64,8)
$\delta$ -C-4 ( <sup>4</sup> J)	35,69 (NO)	33,73 (25,9) 34,08 (25,9)	34,68 (13,2)	34,57 (14,5)	35,77 (7,7)
$\delta$ -C-5 ( <sup>3</sup> J <sub>trans</sub> )	35,32 (NO)	35,06 (81,9) 35,11 (80,4)	35,09 (108,1)	35,07 (111,3)	-- <sup>h</sup>
$\delta$ -C-6 ( <sup>2</sup> J)	40,74 (16,1)	39,62 (23,7) 39,66 (23,7)	38,93 (39,4)	39,11 (36,3)	41,51 (17,0) 41,75 (17,3)
$\delta$ -C-7 ( <sup>4</sup> J)	22,81 (NO)	21,94 y 22,48	22,36 (NO)	22,33 (10,3)	22,16 (8,8)
$\delta$ -C-8 ( <sup>3</sup> J <sub>gauche</sub> )	33,27 (19,8)	40,39 (NO)	35,00 (34,8)	45,88 (26,6)	33,52 (23,5)
$\delta$ -C-9	22,26	21,94 y 22,48	21,82	21,77	22,79
$\delta$ -C-10	15,74	15,56 y 15,63	15,54	15,61	15,69
Me-Sn ( <sup>1</sup> J)	-9,13 (297,5) -8,83 (298,2)	NO	8,85 (313,6)	--	-13,26 (NO)
-CH <sub>2</sub> Sn ( <sup>1</sup> J)	-7,19 (210,1)	1,95 (197,3)	17,52 (NO)	13,44 (198,1)	-8,76 (NO) -8,36 (NO)
Me-Si [ <sup>3</sup> J(C-Sn)]	0,39 (NO) 0,47 (NO)	-0,34 (NO); - 0,21 (NO) - 0,17 (NO); - 0,07 (NO)	-0,78 (12,9)	-0,41 (19,2) -0,25 (19,2)	-11,72 (NO) -11,58 (8,6)
<sup>119</sup> Sn	1	133	84 (69%)	76	-214 <sup>i</sup>

<sup>a</sup> Los espectros de <sup>13</sup>C- y <sup>119</sup>Sn-NMR fueron realizados en CDCl<sub>3</sub>, excepto cuando se indica otro solvente; desplazamientos químicos,  $\delta$ , en ppm con respecto al pico central del cloroformo o del C<sub>6</sub>D<sub>6</sub> (espectros de <sup>13</sup>C), y Me<sub>4</sub>Sn (espectros de <sup>119</sup>Sn); <sup>n</sup>J(<sup>119</sup>Sn,<sup>13</sup>C) constantes de acoplamiento en Hz (entre paréntesis); NO = no observado. <sup>b</sup> Otras señales: 127,81 (C-2' y 6'); 128,78 (C-4'); 133,35 (C-3' y 5'); 141,71 (15,9) (C-1'). <sup>c</sup> Otras señales: 128,10 y 128,15 (C-2' y 6'); 129,29 y 129,34 (C-4'); 133,24 y 133,27 (C-3' y 5'); 140,31 (17,7) (C-1'). <sup>d</sup> Impurificado con otro organoestaño, probablemente un haluro (12,5%). <sup>e</sup> Otras señales: 128,30 (C-2' y 6'); 129,72 (C-4'); 133,58 (C-3' y 5'); 139,20 (26,2) (C-1'). <sup>f</sup> En C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>. <sup>g</sup> No pudieron ser determinadas con precisión. <sup>h</sup> Otras señales: -9,88 (9,1); 32,33 (9,0) 32,48 (8,0); 129,12 y 129,20 (C-2' y 6'); 133,67 y 133,77 (C-3' y 5'); 140,61 (10,2) y 141,21 (14,8). <sup>i</sup> Otras señales: <sup>1</sup>J(<sup>119</sup>Sn,<sup>13</sup>C) = 468; <sup>1</sup>J(<sup>119</sup>Sn,<sup>1</sup>H) = 1383; -93,13 [<sup>3</sup>J(<sup>119</sup>Sn,<sup>1</sup>H) = 1386]; -90,96 [<sup>3</sup>J(<sup>119</sup>Sn,<sup>1</sup>H) = 1392].

Tanto en el bromuro **51** como en el hidruro **53** el átomo de estaño es asimétrico. Teniendo en cuenta la conocida inestabilidad configuracional del átomo de estaño asimétrico en los haluros de estaño quirales,<sup>83</sup> no intentamos la separación de la mezcla de diastereoisómeros formada. En la Figura 3.27 se representan las mezclas de diastereómeros posibles.

Si bien los espectros de  $^{119}\text{Sn}$ -RMN de los compuestos **51** y **53** presentan una sola señal, es conocido el hecho de que, en muchos casos, las mezclas de diastereómeros de organoestaños sólo presentan un pico (referencia 1, Capítulo 1). Sin embargo, la duplicidad de las señales en los espectros de  $^1\text{H}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN confirma claramente la formación de los diastereómeros *R* y *S* del bromuro. Lo mismo ocurre en el caso del hidruro **53**.

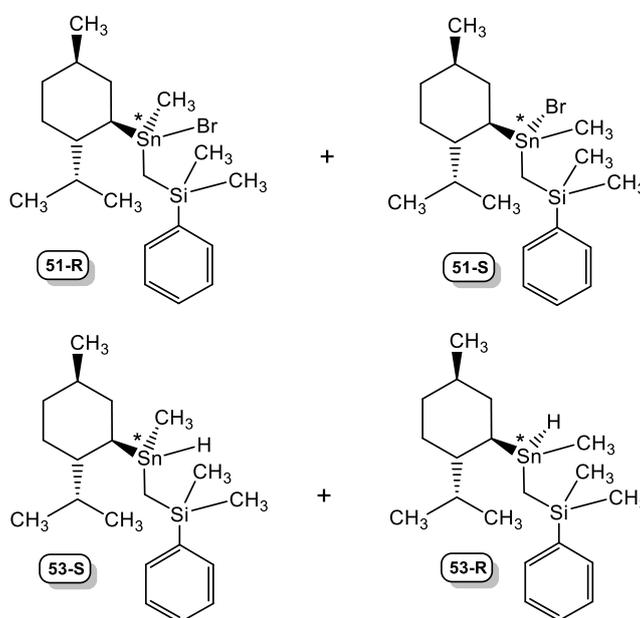
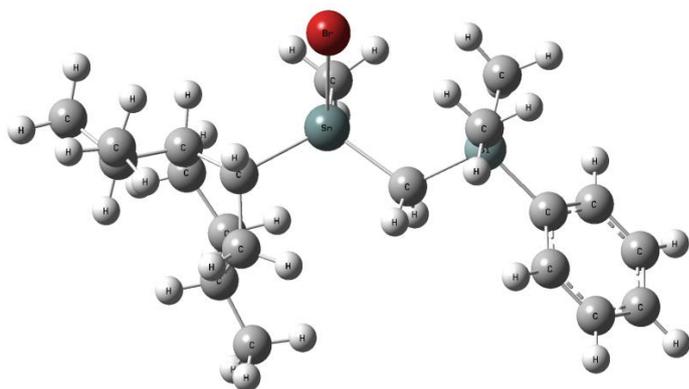


Figura 3.27. Mezclas de los diastereómeros correspondientes al bromuro **51** y al hidruro **53**.

Los cálculos de energía de los diastereómeros **51** y **53** se resumen en los gráficos de la Figura 3.28. El modelado se realizó mediante métodos derivados de la Química Cuántica, más precisamente, se utilizó la aproximación DFT (Density Functional Theory). Este método se caracteriza por su gran versatilidad y por ser poco costoso computacionalmente en relación a otros métodos químico-cuánticos más sofisticados, dando sin embargo resultados confiables.

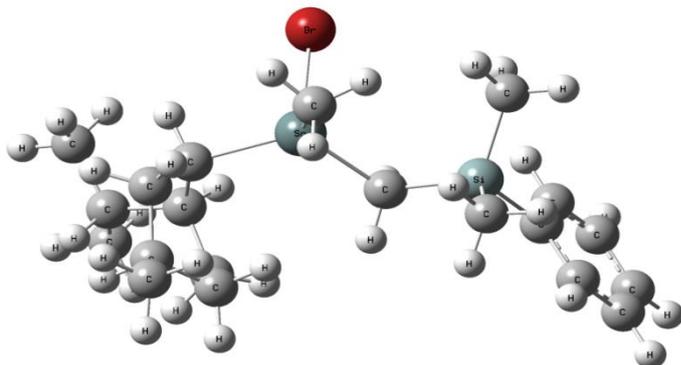
<sup>83</sup> a) Gielen, M.; Mokhtar-Jamai, *J. Organomet. Chem.*, **1977**, 129, 325. b) Faraoni, M.B.; Koll, L.C.; Vitale, C.A.; Chopra, A.B.; Podestá, J.C. *Main Group Met. Chem.*, **1999**, 22, 289.



**51-R**

-3647,096935

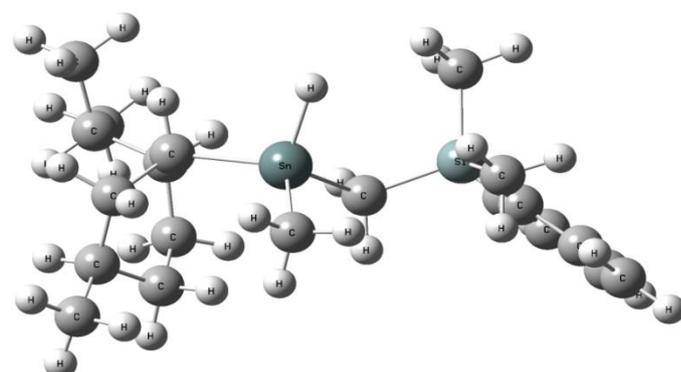
**0,000 eV**



**51-S**

-3647,096686

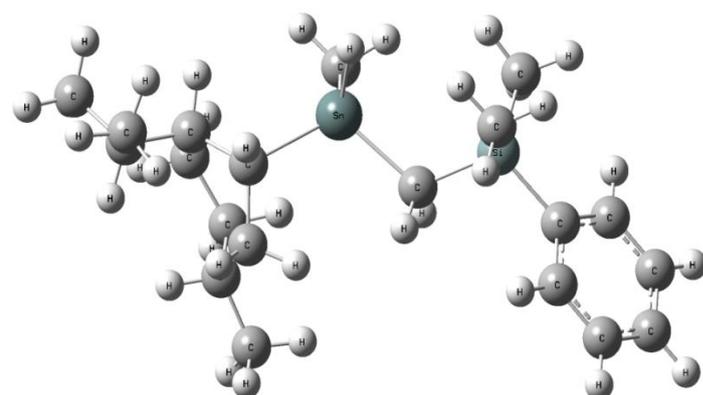
**0,156 eV**



**53-R**

-1076,21086

**0,113 eV**



**53-S**

-1076,21104

**0,000 eV**

Figura 3.28. Cálculos de energía correspondientes a los diastereómeros **51** y **53**.

Se utilizó el programa Gaussian 09. El funcional empleado para los cálculos fue el híbrido B3LYP y con respecto a las funciones de base se utilizaron la 6-31+G\*,

para los átomos de C, H, Br y Si, según corresponda y el pseudopotencial LANL2DZ para el átomo de Sn.

Los resultados obtenidos sugieren que la estructura más estable en el caso del compuesto **51** sería la estructura con configuración (R) y en el del compuesto **53** la estructura con configuración (S).

### 3.3. Hidroestannación de diésteres insaturados.

En estudios anteriores de nuestro grupo de investigación, desarrollamos un método para la síntesis de nuevos macrodiólidos de 11 miembros. Los materiales de partida para la obtención de estos ciclos son sistemas de cadena abierta con dos dobles enlaces C=C conjugados con sustituyentes que atraen electrones como el grupo ester. Es decir, activados para reacciones radicalarias, del sistema del tipo **A** en la Figura 3.29.

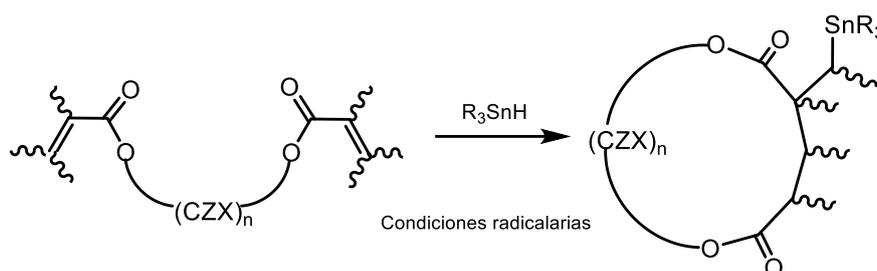


Figura 3.29. Dobles uniones C=C conjugadas con grupos ester atrectores de electrones.

En dichos estudios, demostramos que las reacciones de adición de hidruros organoestánicos (hidroestannación) a sistemas olefínicos trisustituídos eran estereoselectivas y que la hidroestannación de diésteres insaturados del TADDOL conduce, también estereoselectivamente, a macrodiólidos.<sup>84</sup> También investigamos el efecto de cambiar el número y el volumen estérico de los sustituyentes sobre la estructura de los productos de estas reacciones, esto es, la formación de macrociclos y/o productos de adición.<sup>85</sup>

En el presente trabajo consideramos de interés determinar el efecto de la longitud de las cadenas de los diésteres insaturados de partida sobre la naturaleza

<sup>84</sup> Zacconi, F. C.; Ocampo, R. A.; Podestá, J. C.; Koll, L.C., *J. Braz. Chem. Soc.*, **2015**, <http://dx.doi.org/10.5935/0103-5053.20150275>. (Published online: October 22, 2015). ISSN: 1678-4790. Ver también referencia 19.

<sup>85</sup> Scoccia, J.; Gerbino, D.C.; Podestá, J.C., *Tetrahedron Asym.*, **2016**, *27*, 352.

de los productos de estas reacciones. A tal fin estudiamos la adición de monohidruros organoestánicos,  $R_3SnH$ , ( $R = Me, n-Bu, Ph$ ) a los diacrilatos- **17** y **34** y dimetacrilatos **18** y **35** de dioles derivados de la D-(+)-galactosa.

La adición radicalaria de hidruros organoestánicos, del tipo  $R_3SnH$ ,  $R_2SnH_2$ ,  $R_2SnXH$ , y otros, sobre los diésteres insaturados **34** y **35** puede conducir tanto a la formación de productos de ciclohidroestannación del tipo **I** como a productos de diadición del tipo **II** (Figura 3.30).<sup>19</sup>

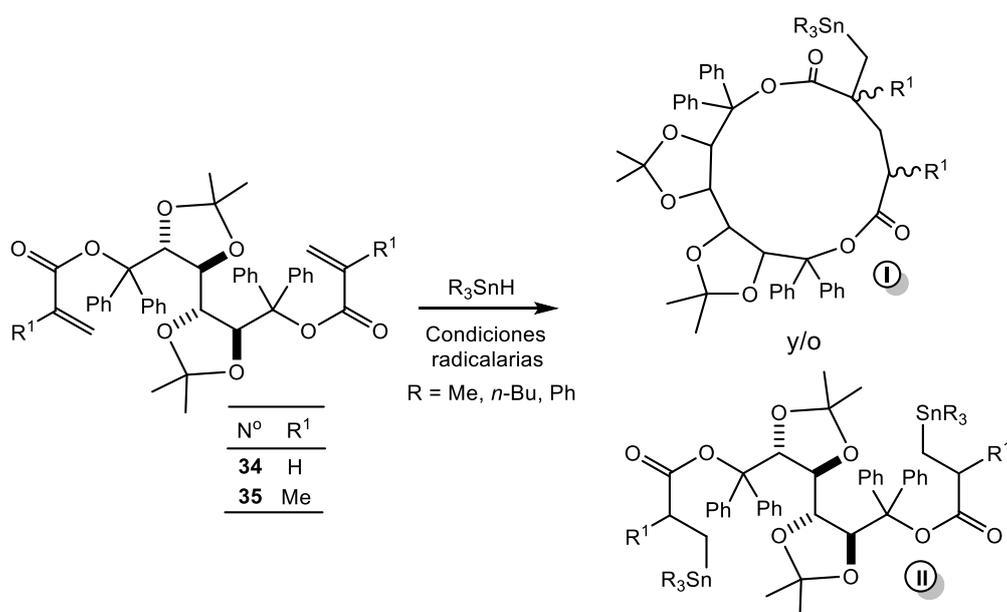


Figura 3.30. Hidroestannaciones de los diésteres **34** y **35**: mezclas de posibles estereoisómeros.

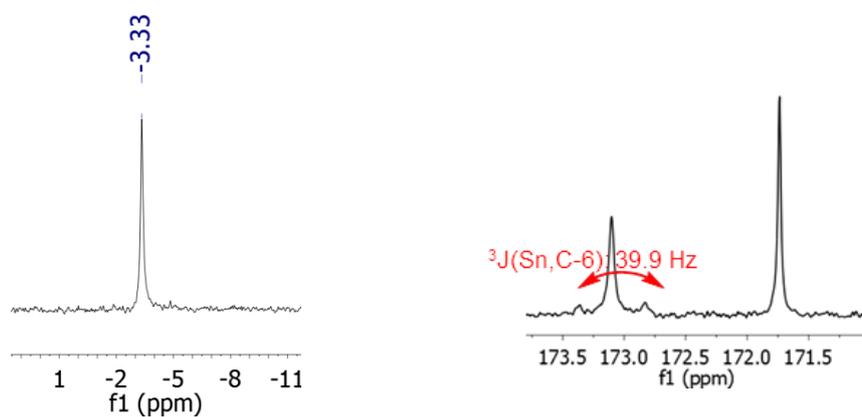
En relación con los estudios espectroscópicos de los aductos de estas reacciones por  $^{119}Sn$ - y  $^{13}C$ -RMN, es conveniente mencionar los siguientes antecedentes obtenidos en investigaciones anteriores:<sup>65a</sup>

**$^{119}Sn$ -RMN:** los aductos cíclicos tienen desplazamientos químicos hacia campos mayores con respecto a los de los productos de diadición.

**$^{13}C$ -RMN:** en los ciclos, el carbonilo que tiene el acoplamiento con el estaño (aprox. 175 ppm) aparece a campos menores con respecto al otro  $C=O$  del ciclo (aprox. 168-172 ppm). Por otra parte, el desplazamiento químico de los  $C=O$  de los productos de diadición aparece también a aproximadamente 175 ppm. Asimismo, las constantes de acoplamiento  $^3J(^{119}Sn, ^{13}C=O)$  correspondientes a los productos de diadición (17-49 Hz) son mayores que las correspondientes a los carbonilos de los ciclos (7-22 Hz).

La hidroestannación con hidruros triorganoestánnicos se llevó a cabo bajo condiciones que favorecen la formación de radicales libres, esto es, bajo atmósfera inerte (argón), con agitación, a 75 °C, en tolueno o THF y, en un caso, sin solvente, usando ABIN (azo-bis-isobutironitrilo) o radiación UV como iniciadores radicalarios. Las reacciones fueron monitoreadas por espectroscopía IR observando la desaparición de la banda de absorción de la unión Sn-H, y por <sup>1</sup>H-RMN observando la desaparición de olefina y la formación de productos. En todos los casos se determinaron los tiempos óptimos de reacción y las relaciones hidruro/olefina necesarios para un rendimiento cuantitativo (con respecto a la olefina). Dado que estas reacciones se llevan a cabo con exceso de hidruros, en todos los casos se pueden formar hexaorganodiestannanos (R<sub>3</sub>Sn-SnR<sub>3</sub>). Teniendo en cuenta nuestros estudios previos, el macrociclo producto de ciclohidroestannación debería presentar en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN dos señales de grupo carbonilo de éster: una que no presenta acoplamiento (<sup>119</sup>Sn,<sup>13</sup>C) y otra que debe tener una constante de acoplamiento <sup>3</sup>J(<sup>119</sup>Sn,<sup>13</sup>C). Por otra parte, si se formara el producto de diadición se debería observar tan sólo una señal de grupo carbonilo con acoplamiento <sup>3</sup>J(Sn,C).

En primer lugar, estudiamos la adición del hidruro de trimetilestaño al diacrilato **34** y al dimetacrilato **35** de [(4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2', 2'-tetrametil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-4,4'-bi-1,3-dioxolan-5,5'-diil]-4,5-dimetanol. La adición de Me<sub>3</sub>SnH (Figura 3.30) a **34**, se realizó en THF, a 75 °C y en presencia de ABIN, usando una relación Me<sub>3</sub>SnH/**34** = 2,1. Después de 12 h de reacción, el análisis del espectro de <sup>119</sup>Sn-RMN del producto crudo de reacción indicó la formación de una mezcla de tres organoestaños. El espectro <sup>119</sup>Sn-RMN muestra una señal de resonancia a -3,34 ppm (48%), designada como compuesto **54**, otra a 0,07 ppm (20%) (**54a**) y la tercera a 5,64 ppm (32%) (**54b**). Por otra parte, el espectro de <sup>13</sup>C-RMN del producto bruto, presenta en la zona correspondiente a los grupos C=O del éster tres señales a: 171,66 y 173,03 ppm, y otra más pequeña a 174,08 ppm.



(a) Espectro de  $^{119}\text{Sn}$ -RMN del compuesto **54**      (b) Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto **54**

Figura 3.31. Espectro de  $^{119}\text{Sn}$ -RMN (a) y expansión zona C=O del  $^{13}\text{C}$ -RMN (b) del compuesto **54**.

La mezcla del producto bruto fue cromatografiada en columna de sílica gel. El espectro de  $^{119}\text{Sn}$ -RMN de la fracción mayoritaria (Figura 3.31) indicó que en la misma había solamente un organoestaño con un desplazamiento químico de -3,34 ppm, es decir el organoestaño en mayor proporción en el bruto de reacción. En el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN (Tabla 3.17, y Figura 3.33) se puede observar la presencia de los dos picos correspondientes a los grupos carbonilo del macrociclo. La señal a 173,03 ppm (C-6) tiene una constante de acoplamiento  $^3J(\text{Sn},\text{C}) = 39,9$  Hz, mientras que la señal a 171,66 ppm (C-10) no presenta acoplamientos  $^3J(^{119}\text{Sn},^{13}\text{C})$  (Figura 3.31b).

Los otros dos organoestaños, **54a** y **54b** presentes en el crudo de reacción, no pudieron ser separados puros. En este caso podría tratarse de una mezcla del macrociclo diastereómero de **54** con el producto de diadición (tipo **II**, Figura 3.32).

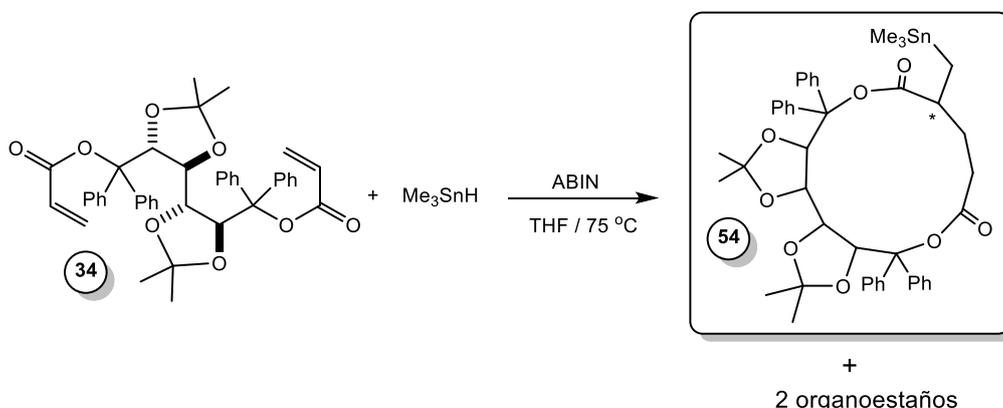


Figura 3.32. Hidroestannación del diéster **34** con hidruro de trimetilestaño.

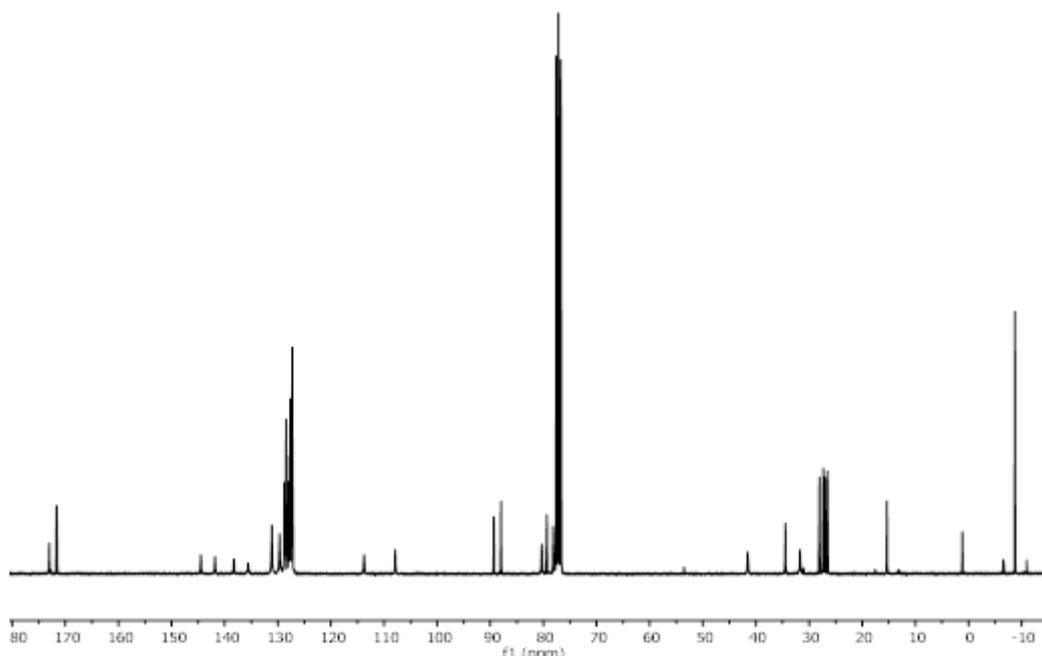


Figura 3.33. Espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del macrociclo **54**.

Los resultados anteriores en conjunto con otros datos espectroscópicos, fundamentalmente el espectro IR ( $\nu_{\text{C=O}}$  1760,05 y 1732,63  $\text{cm}^{-1}$ ) y el de  $^1\text{H}$ -RMN, indican claramente que la estructura del compuesto es compatible con la del macrodiólido estannilado **54**.

El macrociclo **54** fue obtenido puro después de dos cristalizaciones en etanol, como un sólido blanco, p.f. 130-132°C. El rendimiento en compuesto puro del macrociclo **54** fue del 35%.

Por otra parte, la adición de  $\text{Me}_3\text{SnH}$  al dimetacrilato **35** condujo a una mezcla cuyo espectro de  $^{119}\text{Sn}$ -RMN mostró la presencia de dos organoestaños con resonancias a -0,8 (73%) y 1,5 ppm (27%). Estos compuestos fueron numerados **55a** y **56a** respectivamente. La presencia de cuatro señales correspondientes a grupos carbonilo (C=O) así como los desplazamientos químicos a 164.88, 164.93, 175.29 y 175.39 ppm en el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN sugieren fuertemente que podría tratarse de una mezcla de los dos macrodiólidos posibles. Desafortunadamente, no pudimos obtener estos compuestos puros.

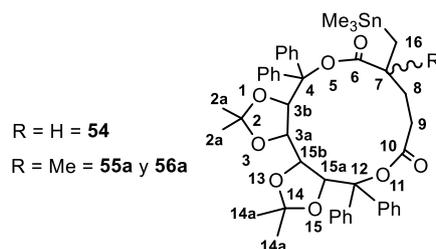
En la Tabla 3.17 están resumidas las características de  $^{119}\text{Sn}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN correspondientes a los compuestos **54** y **55a/56a**.

Luego realizamos las adiciones de  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  y  $\text{Ph}_3\text{SnH}$  al diacrilato **34** y al dimetacrilato **35**. Estas reacciones siguieron un patrón diferente. El análisis de los

espectros de  $^{119}\text{Sn}$ -RMN de los productos crudos de estas adiciones indica claramente que en todos los casos se obtienen mezclas de varios organoestaños y no se detectan productos de ciclohidroestannación. En el esquema de la Figura 3.34 se muestran las reacciones realizadas, y en la Tabla 3.18 se resumen los resultados obtenidos.

La hidroestannación del diéster insaturado **34** con  $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$  sin solvente condujo a sólo un aducto de estaño (ver Tabla 3.18), el producto de diadición **57** el cual fue purificado por cromatografía en columna de sílica gel. El espectro  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto **57** presenta un pico de  $\text{C}=\text{O}$  a 173.04 ppm con una constante de acoplamiento  $^3J(\text{Sn},\text{C}) = 64,5$  Hz que confirma la estructura propuesta. Cabe mencionar que en la reacción usando tolueno como solvente se obtiene una mezcla de tres organoestaños.

**Tabla 3.17.** Espectros  $^{13}\text{C}$ - y  $^{119}\text{Sn}$ -RMN de los compuesto **54** y **55a/56a**.<sup>a</sup>



Comp. N°	Me-Sn	C(2/14)	C (4/12)	C-6	C-10	C-16
<b>54</b> <sup>b</sup>	-8,75 (333,4)	107,90 113,78	87,97 89,37	172,99 (39,9)	171,63	15,33 (341,4)
$^{119}\text{Sn}$	-3,44					
<b>55a/56a</b>	-9,32 (329,0) -9,16 (330,2)	109,78 109,88 109,93 110,27 110,41	86,13 86,70 86,48 86,58 86,63	175,35 (60,2) 175,44 (38,1)	164,93 164,98 165,24	15,87 (NO)
$^{119}\text{Sn}$	-0,8 (72%); 1,5 (28%)					

<sup>a</sup> Los espectros RMN en  $\text{CDCl}_3$ , desplazamientos químicos,  $\delta$ , en ppm con respecto al pico central del  $\text{CDCl}_3$  y a  $\text{Me}_4\text{Sn}$  en el caso del espectro de  $^{119}\text{Sn}$  RMN; constantes de acoplamiento  $^nJ(^{119}\text{Sn},^{13}\text{C})$ , en Hz, entre paréntesis; números de compuestos seguidos de letras indican mezclas. <sup>b</sup> Otras señales: 26,56; 27,04; 27,34; 28,06; 31,73 (41,0); 34,48; 41,35; 53,58; 78,16; 79,36; 80,31; 127,28; 127,42; 127,67; 127,83; 127,85; 128,02; 128,45; 128,67; 128,79; 129,68; 131,14; 135,59; 138,38; 141,84; 144,40. <sup>c</sup> Otras señales: 16,10; 18,53; 18,65; 18,70; 19,21 (19,2); 19,67 (21,7); 25,70; 26,18; 26,24; 27,34; 27,38; 27,41; 78,32; 78,38 78,51; 78,63 78,89; 79,24 79,30; 79,34; 125,82; 126,84; 126,90; 127,34; 127,45; 127,66; 127,73; 127,76; 127,81; 128,15; 128,24; 129,37; 129,59; 137,84; 138,12; 140,78; 140,87; 140,92; 143,77; 143,88; 143,91; 143,95.

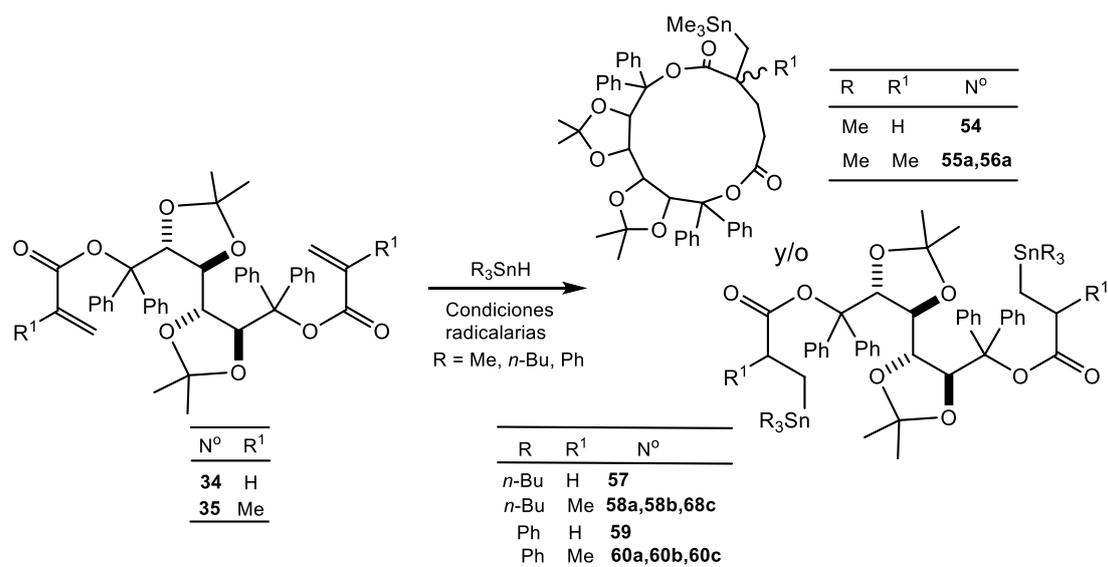


Figura 3.34. Reacciones de hidroestannación del diacrilato **34** y el dimetacrilato **35**.

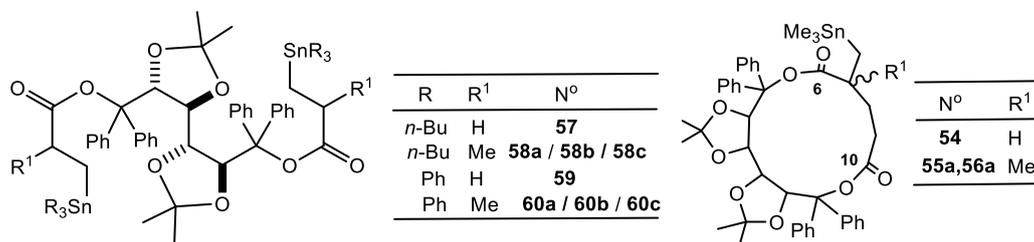
El espectro de  $^{119}Sn$ -RMN del crudo de la adición de *n*-Bu<sub>3</sub>SnH al dimetacrilato **35** indicó la formación de tres organoestaños. Si bien uno de los productos se encuentra en mayor proporción (**58a**, 60%) que los otros dos (**58b** y **58c**, 20% cada uno), no pudimos lograr la separación de ninguno de ellos. Los cuatro grupos C=O que indica el espectro de  $^{13}C$ -RMN y el hecho de no poder determinar la existencia o no de acoplamientos Sn,C no nos permitió proponer las posibles estructuras de los productos.

Las características de  $^{13}C$ - y  $^1H$ -RMN de los aductos y mezclas obtenidas están resumidos en las Tablas 3.19 y 3.20.

Sin embargo, teniendo en cuenta los resultados previos no podemos descartar la formación ni del producto de diadición ni del de ciclación. No se detecta la presencia del diéster de partida ni de producto de monoación en el espectro de  $^{13}C$ -RMN ya que no se observa la presencia del C=O conjugado con un doble enlace C=C, ni la del doble enlace C=C.

La adición de Ph<sub>3</sub>SnH al diéster **34** dio lugar a la formación de sólo un organoestaño. En este caso para homogenizar a la mezcla de **34**, hidruro y ABIN (sin solvente), se agregó una pequeña cantidad de THF. Después de 3 h a 75 °C, el espectro de  $^{119}Sn$ -RMN de la mezcla cruda de reacción indicó la presencia de sólo un organoestaño con un desplazamiento químico de -98,2 ppm.

**Tabla 3.18.** Adiciones de hidruros triorganoestánnicos a los diésteres insaturados **34** y **35**.

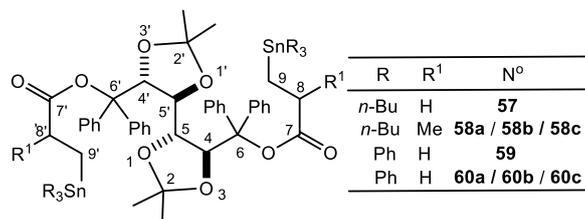


Reacción N°	R	Ester N°	Tiempo (h)	Aducto N° <sup>b</sup>	<sup>119</sup> Sn-RMN <sup>a</sup> (ppm) <sup>c</sup>	% en la mezcla	<sup>13</sup> C-RMN C=O (ppm) <sup>b</sup>	
							C-6	C-10
1 <sup>e</sup>	Me	<b>34</b>	12	<b>54</b> <b>54a/54b</b>	-3,34 -0,80 1,4	48 20 32	171,63	172,99
							164,93; 164,98; 165,24	
							175,35 (60,2); 175,44 (38,1)	
2	Me	<b>35</b>	16	<b>55a y 56a</b>	-0,8 1,5	73 27	164,88	175,29
							164,93	175,39
3 <sup>d</sup>	<i>n</i> -Bu	<b>34</b>	1	<b>57</b>	-7,8	100	172,96 (65,4)	
4	<i>n</i> -Bu	<b>35</b>	1	<b>58a-58c</b>	-12,0 -9,9 -9,6	60 20 20	174,84	175,17 175,30
								175,57
5 <sup>e</sup>	Ph	<b>34</b>	3	<b>59</b>	-98,2	100	172,65 (79,3)	
6	Ph	<b>35</b>	3	<b>60a-60c</b>	-104,0 -101,0 -100,8	75 12,5 12,5	174,73	174,88
								175,03

<sup>a</sup> En CDCl<sub>3</sub>; en ppm con respecto a Me<sub>4</sub>Sn. <sup>b</sup> Las reacciones fueron llevadas a cabo en tolueno, a 75 °C y en presencia de ABIN como iniciador radicalario, excepto cuando se indican otras condiciones. <sup>c</sup> Los compuestos numerados son puros o su estructura pudo ser demostrada espectroscópicamente. Los compuestos con números seguidos de letras no pudieron ser obtenidos puros. <sup>d</sup> Sin solvente + ABIN + 75 °C. <sup>e</sup> En THF.

El espectro de <sup>13</sup>C-RMN mostró un solo C=O a 172,56 ppm con una constante de acoplamiento <sup>3</sup>J(Sn,C) = 77,2 Hz. Estos resultados en conjunto con el resto de los análisis indican que se trata del producto de diadición **59** (Figura 3.34 y Tabla 3.19). El compuesto **59** es un sólido blanco, que funde con descomposición entre 185 y 190 °C.

**Tabla 3.19.** Espectros  $^{13}\text{C}$ -RMN de los aductos y mezclas obtenidas en las hidroestannaciones de los diésteres insaturados **34** y **35** con los hidruros de tri-*n*-butil- y trifenilestaño.<sup>a,b</sup>



Comp. N <sup>o</sup>	R	Me <sup>b</sup>	C-2 y 2'	C-4,4' y C-5,5'	C-6 y 6'
<b>57<sup>d</sup></b>	<i>n</i> -Bu	26,18	110,03	79,03 79,16	86,16
<b>58a/58b/58c<sup>e</sup></b>	<i>n</i> -Bu	25,95; 26,08; 26,19; 27,40; 27,45	100,91 110,07 110,23 110,44	78,88 78,96 79,38	86,05; 86,09 86,33; 86,39
<b>59<sup>f</sup></b>	Ph	26,08; 27,41	110,04	78,97 79,12	86,54
<b>60abc<sup>g</sup></b>	Ph	26,02; 27,36	109,97 110,06 110,21	79,06 79,27 79,33	86,51; 86,75

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$ , desplazamientos químicos,  $\delta$ , en ppm con respecto al pico central del  $\text{CDCl}_3$ ; constantes de acoplamiento  $^nJ(\text{C},\text{Sn})$  en Hz entre paréntesis. <sup>b</sup> Los desplazamientos químicos correspondientes a los grupos  $\text{C}=\text{O}$  están incluidos en la Tabla 3.20. <sup>c</sup> Me = metilos unidos a los carbonos 2 y 2'. <sup>d</sup> Otras señales: 3,07 (291,2); 8,90 (322,2); 13,86; 27,50 (54,2); 29,31 (20,1); 32,97 (13,6); 126,86; 127,38; 127,77; 128,33; 129,61; 140,62; 143,93. <sup>e</sup> Otras señales: 9,55 (322,0); 9,60 (322,3); 13,85; 14,02 (287,0); 14,28 (289,6); 19,36; 19,43; 19,94; 19,98; 27,50; 27,54; 29,30; 37,95; 38,02; 38,61; (14,7); 38,63 (15,0); 126,84; 126,92; 127,34; 127,38; 127,43; 127,52; 127,59; 127,62; 127,69; 128,22; 128,38; 128,43; 128,45; 129,56; 129,66; 129,74; 140,49; 140,64; 140,95; 143,53; 143,55; 143,68; 143,85. <sup>f</sup> 5,27 (388,1); 32,36; 126,86; 127,47 (21,0); 127,76; 128,29; 128,63; 129,04; 129,41; 137,15 (37,4); 138,29 (502,5); 140,25. <sup>g</sup> Otras señales: 15,91 (389,4); 16,29 (390,6); 19,68 (14,8); 20,14 (25,2); 25,70; 37,71; 38,02; 68,05; 126,88; 127,58; 127,66; 128,21; 128,31; 128,46; 128,54; 128,54; 128,63; 128,71; 128,75; 128,77; 128,85; 129,01; 129,43; 129,49; 137,06 (34,8); 137,52; 138,77 (497,3); 139,17 (499,5); 140,26; 140,32; 140,47; 143,18; 143,24.

En la adición del  $\text{Ph}_3\text{SnH}$  al dimetacrilato **35**, el espectro de  $^{119}\text{Sn}$  RMN indica la formación de tres organoestaños con predominio neto de uno de ellos, los compuestos **60a** (75%), **60b** (12,5%) y **60c** (12,5%). En este caso, el espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN presentó tres grupos  $\text{C}=\text{O}$  y, al igual que en el caso de la adición del *n*- $\text{Bu}_3\text{SnH}$  al mismo sustrato, no pudimos observar los acoplamientos  $\text{Sn},\text{C}$  lo cual no nos permitió proponer las posibles estructuras de los aductos.

**Tabla 3.20.** Espectros  $^1\text{H}$ -RMN de los aductos y mezclas obtenidas en las hidroestannaciones de los diésteres insaturados **34** y **35** con los hidruros de trimetil-, tri-*n*-butil- y trifenilestaño.<sup>a,b</sup>

Comp. N°	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) <sup>a</sup>
<b>54</b>	-0,08 (d, 2H); 0,00 [s, 9H, $^2\text{J}(\text{Sn},\text{H}) = 52,4$ Hz]; 0,68-1,06 (m, 3H); 1,19 (s, 6H); 1,28 (s, 6H); 1,87-2,35 (m, 1H); 3,25-3,50 (m, 1H); 4,75-4,94 (m, 1H); 4,99-5,39 (m, 1H); 5,89 (s, 2H); 6,90-7,70 (m, 20H).
<b>55a/56a</b>	0,00 [s, $^2\text{J}(\text{Sn},\text{H}) = 52,1$ Hz]; 0,06 [s, $^2\text{J}(\text{Sn},\text{H}) = 52,0$ Hz]; 0,64 (s); 0,74-1,01 (m); 1,12 [d, $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 7,3$ Hz]; 1,25 [t, $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 7,3$ Hz]; 1,34-1,62 (m); 1,84 (s); 1,89-2,02 (m); 2,48-2,84 (m); 3,63-3,79 (m); 4,07-4,38 (m); 5,45-5,69 (m); 5,71-5,83 (m); 5,85-6,04 (m); 6,16 (s); 6,23 (s); 7,16-7,64 (m).
<b>57</b>	0,54-0,90 (m, 38H)[a 0,81 emerge um triplete com $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 7,16$ Hz]; 1,00-1,55 (m, 32H); 2,16-2,38 (m, 4H); 3,98-4,12 (m, 2H); 5,55-5,68 (m, 2H); 7,00-7,34 (m, 16H); 7,36-7,50 (m, 4H).
<b>58a-58c</b>	0,56-0,75 (m, 16H); 0,74-0,96 (m, 22H) [emerge un triplete a 0,81 ppm, (18H), $^3\text{J}(\text{H},\text{H}) = 7,16$ Hz]; 1,00-1,49 (m, 34H); 2,37-2,65 (m, 2H); 4,00-4,19 (m, 2H); 5,56-5,70 (m, 2H); 7,00-7,33 (m, 16H); 7,35-7,52 (m, 4H).
<b>59</b>	0,96-?? (m, 5H); 1,10-1,70 (m, 14H); 2,30-2,60 (m, 3H); 3,80-4,02 (m, 2H); 6,80-7,57 (m, 50H).
<b>60a-60c</b>	0,30-1,61 (m, 22H); 2,40-2,98 (m, 2H); 3,80-4,28 (m, 2H); 5,25-5,75 (m, 2H); 6,64-8,00 (m, 50H).

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$ . <sup>b</sup> En el caso de las mezclas las integraciones son aproximadas.

La ciclohidroestannación que condujo al macrodiólido estannilado **54**, ya ha sido observada en investigaciones previas de nuestro grupo sobre la adición de hidruros organoestánnicos a diésteres insaturados derivados del TADDOL.<sup>27-29</sup> Se considera que la misma podría tener lugar siguiendo un mecanismo tándem similar al de la Figura 3.35. El radical triorganoestánnico  $\text{R}_3\text{Sn}^\bullet$  se adicionaría al carbono terminal de uno de los grupos insaturados llevando a la formación del radical alquílico más estable de los dos posibles (**B**, Figura 3.35). Luego, el radical **B** se adiciona al carbono menos sustituido del otro grupo olefínico llevando al producto de ciclación *endo*, esto es, el radical **C**. La etapa final es la transferencia desde el hidruro organoestánnico para dar el producto de ciclohidroestannación **D**.<sup>27-29</sup>

Esta ciclización radicalaria que conduce al anillo de 13 miembros, es un proceso que se sabe que tiene lugar con regio- y diastereoselectividades muy altas.<sup>86</sup> La posibilidad de que radicales alquílicos terminales den lugar a productos de macrociclación con anillos mayores a 10 miembros fue anticipada por Porter en 1987, quién también afirmó que en estas adiciones radicalarias son favorecidos los

<sup>86</sup> a) Porter, N. A.; Chang, V. H.-T.; Magnin, D. R.; Wright, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3554. b) Porter, N. A.; Lacher, B.; Chang, V. H.-T.; Magnin *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8309.

modos de ciclación *endo*.<sup>87</sup> Estas ciclaciones son afectadas por factores polares y estéricos. Dado que los carbonos radicalarios son nucleofílicos, la presencia de sustituyentes atractores de electrones activa los alquenos para la adición de tales radicales. Los efectos estéricos también son críticos para determinar la facilidad de adición radicalaria a alquenos. Por ello, la existencia de sustitución de la olefina en el sitio de ataque radicalario reduce la velocidad de la adición.<sup>88</sup>

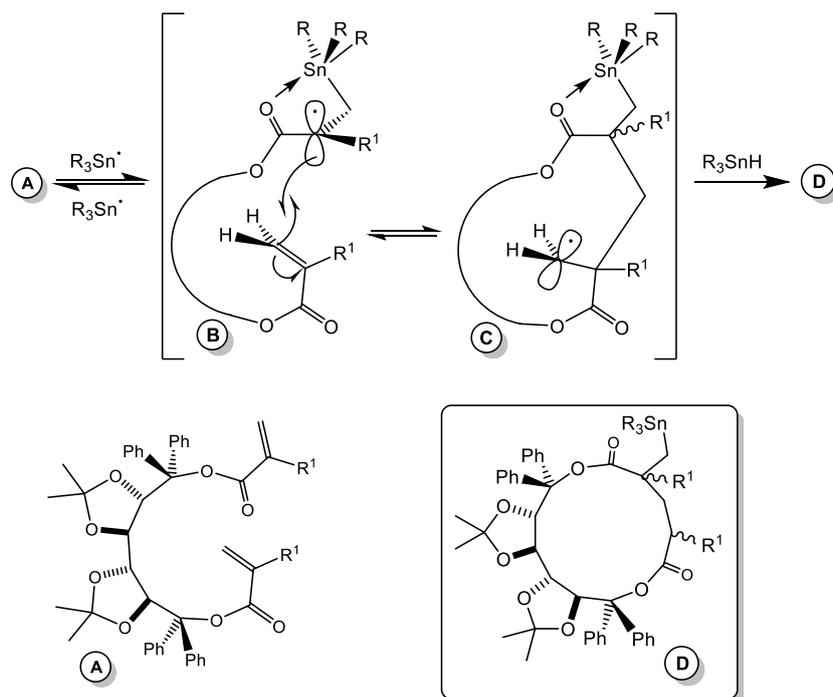


Figura 3.35. Mecanismo propuesto para la ciclohidroestannación tándem del diacrilato **34** y dimetacrilato **35**.

En el caso de los diésteres **34** y **35** los dos factores que gobiernan la adición a las olefinas, el electrónico y el estérico, son favorables. El grupo éster es atractor de electrones (estabiliza al radical) y el carbono  $\beta$  tanto en el acrilato como en el *metacrilato* no tienen sustituyentes y por lo tanto no existe impedimento estérico. Es decir, la adición tiene lugar de manera tal de facilitar la formación del radical más estable.<sup>22</sup>

Para determinar el efecto de los sustituyentes fenilo unidos a los carbonos C-6 y C-6' sobre la estereoquímica de la hidroestannación, iniciamos estudios sobre la adición de hidruros organoestánnicos al diacrilato **17** y al dimetacrilato **18** del diol

<sup>87</sup> Porter, N. A.; Chang, V. H.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4976.

<sup>88</sup> a) Walling, C. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3887. b) Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 753.

primario **7**. Así, investigamos la hidroestannación de **17** y **18** con hidruro de tri-*n*-butilestaño. Las reacciones se llevaron a cabo bajo las mismas condiciones radicalarias descritas anteriormente. Se consideró un rendimiento cuantitativo a la desaparición del diéster. En la Figura 3.36 se resumen los estudios realizados.

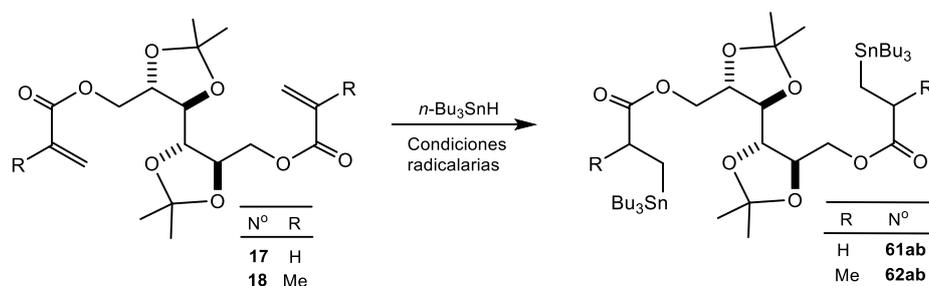


Figura 3.36. Hidroestannación de diacrilato **17** y dimetacrilato **18** con *n*-Bu<sub>3</sub>SnH.

El espectro de <sup>119</sup>Sn-RMN de la mezcla cruda de reacción indicó la formación de dos organoestaños con resonancias a -8,9 (30%) y 7,9 ppm (70%), ver Tabla 3.21.

Esta mezcla, que denominamos **61ab** no pudo ser separada por cromatografía en columna. El espectro de <sup>13</sup>C-RMN de esta mezcla presenta dos grupos carbonilo, a 174,20 y 175,30 ppm, a los cuales no pudimos determinar los valores de las constantes de acoplamiento <sup>3</sup>J(Sn,C=O), según se observa en la Tabla 3.21. Estos desplazamientos sugieren que los compuestos serían productos de adición y no de ciclohidroestannación.

También en el caso de la adición de *n*-Bu<sub>3</sub>SnH al dimetacrilato **18**, se observó por <sup>119</sup>Sn-RMN la formación de dos organoestaños, (Figura 3.37a) con desplazamientos químicos a -12,9 (50%) y -12,7 ppm (50%), designados **62ab**. Las señales correspondientes a los grupos C=O, aparecen en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN a 177,71 ppm, con una <sup>3</sup>J(Sn,C=O) = 42,8 Hz, y a 177,75 ppm con <sup>3</sup>J(Sn,C=O) = 42,9 Hz (Figura 3.37). En este caso, si bien no pudimos separar los compuestos, la existencia de dos carbonilos sugiere la formación de dos diastereómeros productos de la creación de un nuevo estereocentro en los carbonos 8 y 8'. Esto confirma la formación de los dos organoestaños detectados en el espectro de <sup>119</sup>Sn-RMN, y sugiere que la reacción tiene lugar con muy buena estereoselectividad ya que de los cuatro diastereómeros posibles (*R,R*-, *R,S*-, *S,S*- y *S,R*) sólo se forman dos. En la Tabla 3.22 se resumen las características espectroscópicas <sup>1</sup>H-RMN de las mezclas **61ab** y **62ab**.

Estos resultados preliminares sugieren que los productos de las adiciones a los diésteres insaturados **34** y **35** podrían depender no solamente de las estructuras de los diésteres sino también del hidruro triorganoestánnico utilizado. Así, mientras que el hidruro de trimetilestaño conduce a la formación preferencial de los macrociclos, las adiciones de Bu<sub>3</sub>SnH y de Ph<sub>3</sub>SnH llevan a la formación de mezclas de los productos de diadición. Por otra parte, la adición del Bu<sub>3</sub>SnH tanto al diacrilato **17** como al dimetacrilato **18** indican claramente que, al igual que en el caso de las adiciones a diacrilato y dimetacrilato de ((4S,5S)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4,5-diil)dimetanol,<sup>22</sup> la ausencia de grupos fenilo en los carbonos C-6 y C-6' lleva a la formación exclusiva de los productos de diadición.

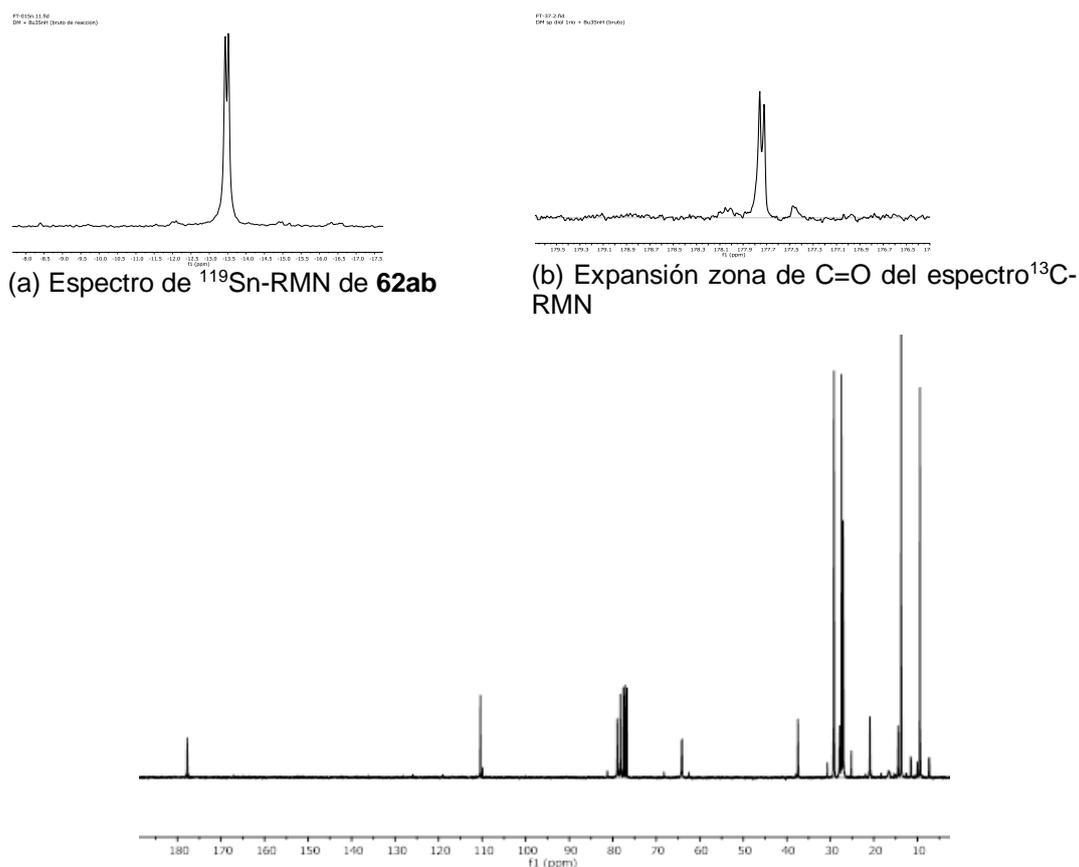
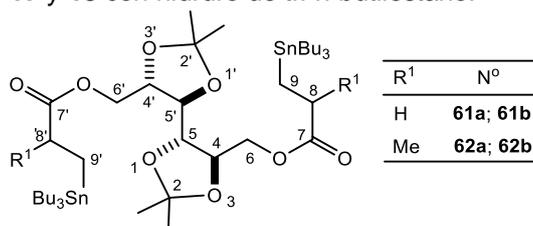


Figura 3.37. Parte superior: (a) <sup>119</sup>Sn-RMN; (b) Expansión zona C=O del <sup>13</sup>C-RMN. Parte inferior: espectro de <sup>13</sup>C-RMN de **62ab**.

**Tabla 3.21.** Características de  $^{119}\text{Sn}$  y  $^{13}\text{C}$ -RMN de los aductos obtenidos en las hidroestannaciones de los diésteres insaturados **17** y **18** con hidruro de tri-*n*-butilestaño.



Comp. N <sup>o</sup>	$^{119}\text{Sn}$ RMN (ppm)	R <sup>1</sup>	Me <sup>b</sup>	C-2 y 2'	C-4,4' y C-5,5'	C-6 y 6'
<b>61ab<sup>c</sup></b>	-8,9 (30%) - 7,9 (70%)	H	27,04	109,91 110,53 110,57	78,35; 78,40; 78,85; 78,87; 78,95	60,39; 62,52 64,26; 64,48
<b>62ab<sup>d</sup></b>	-12,9 (50%) - 12,7 (50%)	Me	27,06	109,89 110,42	78,28; 78,95 78,98	64,07; 64,17

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$ , desplazamientos químicos,  $\delta$ , en ppm con respecto al pico central del  $\text{CDCl}_3$ ; constantes de acoplamiento  $^n\text{J}(\text{C},\text{Sn})$  en Hz entre paréntesis. <sup>b</sup> Me = metilos unidos a los carbonos 2 y 2'. <sup>c</sup> Otras señales: 1,07; 3,23; 8,96 (325,5); 9,03; 9,10; 10,04 (39,3 y 240,4); 13,71; 13,75; 27,18; 27,45; 27,49; 27,54; 27,96; 29,22 (20,1); 29,28; 30,71 (16,3); 31,35 (14,6); 174,20 (NO); 175,30 (NO). <sup>d</sup> 9,43 (324,2); 13,74; 14,44; 14,51; 20,86 (25,9); 20,94 (26,5); 27,44; 29,20 (19,6); 37,41 (14,8); 37,46 (14,8); 177,71 (42,8); 177,75 (42,9).

**Tabla 3.22.** Características  $^1\text{H}$ -RMN de las mezclas obtenidas en las hidroestannaciones de los diésteres insaturados **17** y **18** con hidruros de tri-*n*-butilestaño.<sup>a</sup>

Comp. N <sup>o</sup>	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) <sup>a</sup>
<b>61ab</b>	0,55-1,00 (m); 1,02-1,80 (m); 1,96 (s); 2,18-2,60 (m); 3,56-3,81 (m); 3,92-4,24 (m); 4,30-4,45 (m).
<b>62ab</b>	0,54-0,96 (m); 0,99-1,77 (m); 2,47-2,86 (m); 3,57-3,85 (m); 3,86-4,22 (m); 4,24-4,49 (m).

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$ .

### 3.4. Síntesis de nuevos dihidruros mixtos de (-)-mentilalquilestaño.

Los hidruros organoestánnicos tienen muchas aplicaciones en síntesis orgánica no sólo como reactivos para reducciones,<sup>89</sup> sino también como intermediarios en la generación de uniones carbono-carbono,<sup>90</sup> y en la síntesis de macrociclos con sustituyentes organoestánnicos a través de reacciones de ciclohidroestannación.<sup>91</sup>

<sup>89</sup> a) A. Davies, "Organotin Chemistry", VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, Alemania, **2004**. b) C.J. Evans y S. Karpel, "Organotin Chemistry in Modern Technology", Elsevier, Amsterdam, 1985. c) M. Pereyre, J.P. Quintard y A. Rahm, "Tin in Organic Synthesis", Butterworths, London, **1985**. d) P.G. Harrison (Editor), "Chemistry of Tin", Blackie and Son, Glasgow, **1999**. e) T.Sato, "Comprehensive Organometallic Chemistry II", Vol.8, Pergamon, **1995**.

<sup>90</sup> a) Mitchell, T.N. *Organotin Reagents in Cross-coupling*, Chapter 4 in "Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions", Armin de Meijere and François Diederich Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2nd Edition, **2004**; b) "Tin Chemistry. Fundamentals, Frontiers, and Applications"; Eds.: Davies, A.G.; Gielen, M.; Pannell, K.H. and Tiekink, E.R.T. John Wiley & Sons, Chichester, **2008**.

<sup>91</sup> a) Gerbino, D. C.; Koll, L.C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Organometallics* **2008**, 27, 660. c) Gerbino, D. C.; Scoccia, J.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Organometallics* **2012**, 31, 662.

Desde la publicación de uno de los trabajos fundamentales sobre la reducción de compuestos carbonílicos con hidruros de mono-, di- y triorganoestaño en el año 1961,<sup>92</sup> principalmente los hidruros triorganoestánicos ( $R_3SnH$ ) han sido utilizados rutinariamente para la reducción por radicales libres de haluros de alquilo y otros grupos funcionales.<sup>93</sup> En la actualidad, los hidruros de trifenil- y de tri-*n*-butilestaño están disponibles comercialmente. Cabe mencionar que son muchas menos las referencias sobre el uso de los dihidruros diorganoestánicos ( $R_2SnH_2$ ), y restringidas principalmente al uso de los dihidruros de di-*n*-butil- y difenilestaño como agentes reductores de compuestos carbonílicos.

Por otra parte, si bien se ha informado la síntesis de hidruros triorganoestánicos con ligandos mixtos (-)-mentilo y alquilo,<sup>94</sup> no hemos encontrado referencias similares sobre dihidruros que contienen ligandos mixtos alquilo y (-)-mentilo.

La síntesis de los hidruros se realizó teniendo en cuenta la conocida secuencia de facilidad de ruptura de las uniones estaño-carbono por reacción con bromo (brominólisis) de tetraalquilestaños que se muestra a continuación (Figura 3.38).<sup>95</sup>

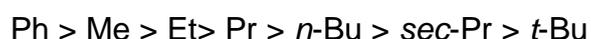


Figura 3.38. Orden de facilidad de ruptura de las uniones C-Sn (en  $R_4Sn$ ) con bromo.

Los nuevos dihidruros organoestánicos fueron obtenidos siguiendo el esquema de la Figura 3.39. El compuesto organoestánico de partida que contiene el ligando (-)-mentilo ópticamente puro fue el conocido (-)-mentiltrimetilestaño (**42**), ya informado, obtenido por alquilación estereoespecífica con cloruro de (-)-mentilo del cloruro de trimetilestaño.<sup>96</sup> La bromación del compuesto **42** en metanol usando 1.1 eq (equivalente) de bromo lleva al también conocido bromuro de (-)-mentildimetilestaño (**43**).<sup>96</sup>

<sup>92</sup> Kuivila, H. G.; Beumel Jr., O. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1246.

<sup>93</sup> (a) Harrison, P.G. Editor “*Chemistry of Tin*”, Blackie, Glasgow, 1989. (b) Davies, A.G. “*Tin*”, capítulo 6, en *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Editores E.W. Abel, F.G.A. Stone y G. Wilkinson, Pergamon, 1995, Vol. 2, pag. 218 en adelante. (c) <sup>93</sup> Smith, P.J. (Editor) “*Chemistry of Tin*”, Blackie, Glasgow, 1998.

<sup>94</sup> Schumann, H.; Wassermann, B. C. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *365*, C 1.

<sup>95</sup> a) M. H. Abraham, “Electrophilic Substitution at a Saturated Carbon Atom”, Eds. C.H. Bamford and C. F. H. Tipper, Elsevier, Amsterdam, **1973**; p. 70 y referencias incluidas. Gielen, M. *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 198. c) Ingham, R.K.; Rosenmberg, S.D.; Gilman, H. *Chem. Rev.* **1960**, *60*, 459.

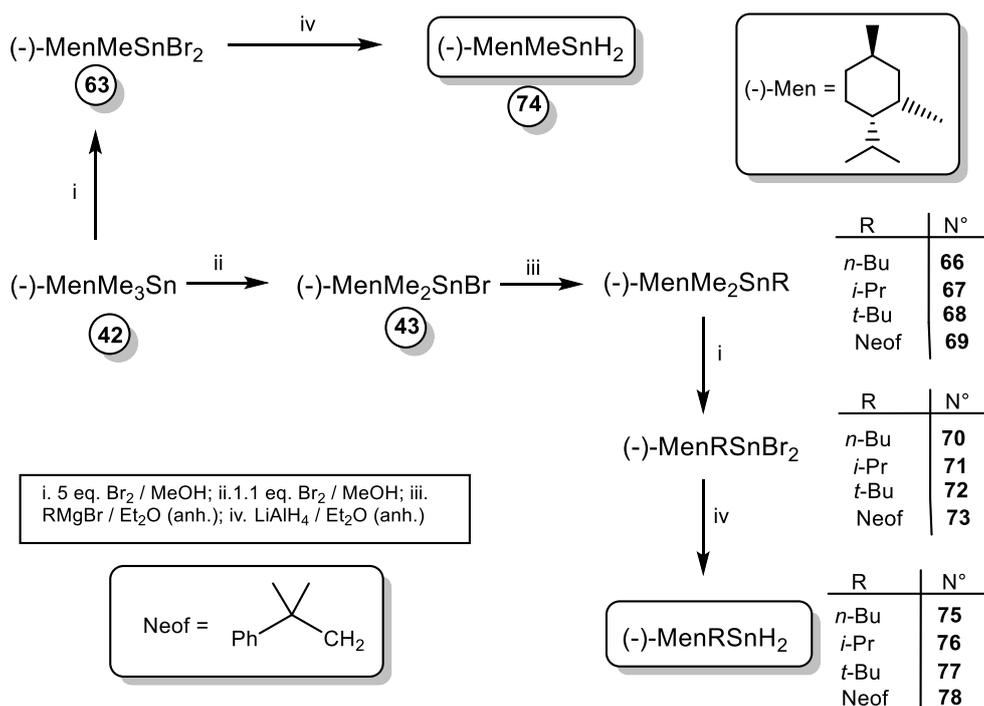


Figura 3.39. Síntesis de los nuevos dihidruros de (-)-mentilalquilestaño **74-78**.

La dihalogenación de (-)-mentiltrimetilestaño (**42**) con 2,2 eq de bromo en metanol usada inicialmente dio una mezcla de dibromuro de (-)-mentilmetilestaño (**63**) y el monobromuro **43**. El espectro de <sup>119</sup>Sn RMN mostró que la relación **63/43** era = 3. Dado que la separación cromatográfica de la mezcla de los mono- y dibromuros **43** y **63** resultó ser ineficiente y la destilación al vacío condujo a grandes pérdidas de rendimientos, decidimos realizar dos estudios.

El primer estudio se realizó disolviendo la mezcla de bromuros **43** y **63** en éter y luego la solución se trató con NaOH acuoso. Se obtuvo así una mezcla de óxido de bis(-)-mentildimetilestaño (**64**) y óxido de (-)-mentilmetilestaño (**65**), según el esquema de la Figura 3.40. Mientras que el óxido **64** permaneció disuelto en el éter, el óxido de (-)-mentilmetilestaño (**65**) presente en la mezcla precipitó como un compuesto de consistencia cerosa insoluble tanto en la capa acuosa como en la etérea. El óxido **65** fue lavado con agua, decantado y luego tratado con HCl concentrado. El nuevo dicloruro de (-)-mentilmetilestaño (**79**) así obtenido, fue extraído con *n*-pentano. La eliminación del solvente condujo a **79**, como un líquido denso aceitoso, con un rendimiento del 35% calculado a partir de **42**. La reducción del dicloruro **79** con hidruro de litio y aluminio (LiAlH<sub>4</sub>) en éter condujo al dihidruro de (-)-mentilmetilestaño (**74**) con un rendimiento del 91%.

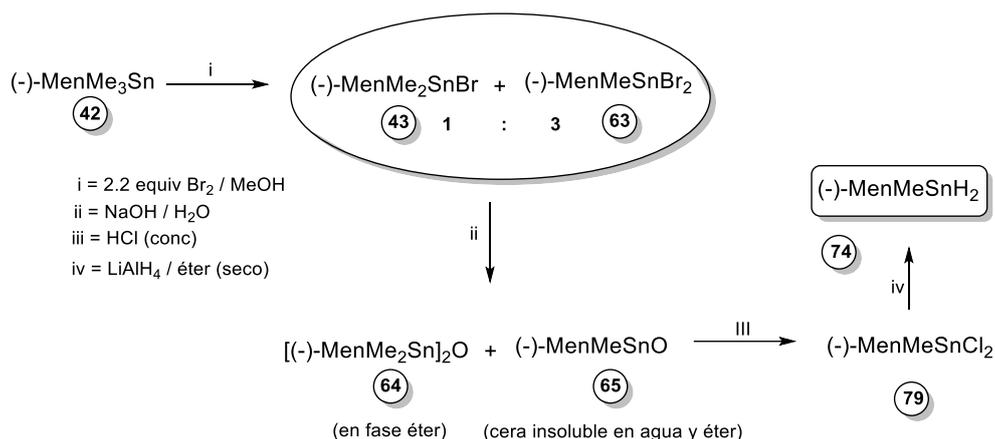


Figura 3.40. Obtención del dihidruro **74** a través de la formación de los compuestos **64** y **65**.

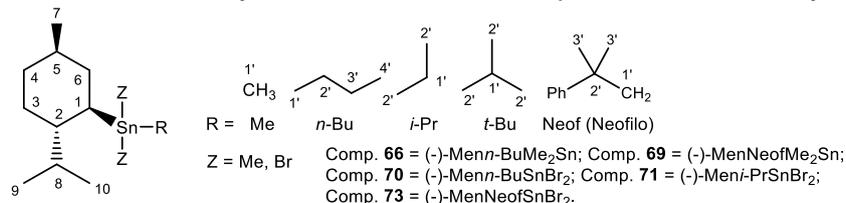
También estudiamos la brominólisis usando 2,5 equiv de bromo en metanol. Si bien en este caso también se forma la mezcla de bromuros **43** y **63**, la relación entre ambos productos  $63/43 = 5/1$  nos permitió la separación cromatográfica del dibromuro de (-)-mentilmetilestaño (**63**) puro con un rendimiento del 75%.<sup>96</sup>

La alquilación de bromuro de (-)-mentildimetilestaño (**43**) con bromuro de *n*-butilmagnesio, bromuro de *i*-propilmagnesio, bromuro de *ter*-butilmagnesio y bromuro de neofilmagnesio, permitió obtener los derivados **66-69** con rendimientos promedio del 82%. La reacción de los compuestos tetraorganoestánnicos **66**, **67** y **69** con 5 equiv. de bromo en metanol condujo a los correspondientes dibromuros **70**, **71** y **73** respectivamente como está indicado en la Figura 3.39. Usando este método pudimos obtener el dibromuro de *t*-butil(-)-mentilestaño (**72**) con solo un 30% de rendimiento (promedio de cinco reacciones). Cabe mencionar que el rendimiento informado para esta reacción es del 58%.<sup>97</sup>

<sup>96</sup> Schumann, H.; Wassermann, B.C.; Pickardt, J. *Organometallics*, **1993**, *12*, 3051.

<sup>97</sup> Schumann, H.; Wassermann, B.C.; Hahn, F.E. *Organometallics*, **1992**, *11*, 2803.

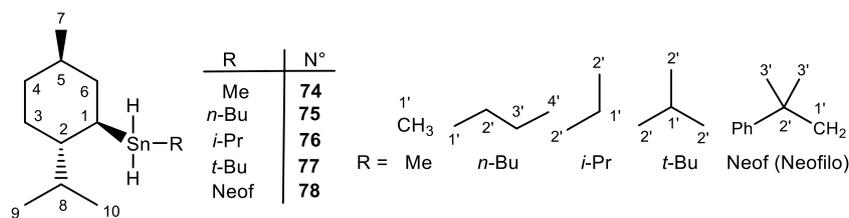
**Tabla 3.23.** Características  $^{13}\text{C}$ -y  $^{119}\text{Sn}$ -RMN de los compuestos **66**, **69-71**, y **73**.<sup>a</sup>



	Comp. <b>66</b> <sup>b</sup>	Comp. <b>69</b> <sup>c</sup>	Comp. <b>70</b> <sup>d</sup>	Comp. <b>71</b> <sup>e</sup>	Comp. <b>73</b> <sup>f</sup>
$\delta$ -C-1 ( $^1J$ )	31,98 (390,3)	32,16 (391,9)	49,82 (416,9)	33,71 (371,9)	50,52 (420,6)
$\delta$ -C-2 ( $^2J$ )	46,81 (15,0)	46,60 (15,1)	46,04 (19,4)	46,05 (16,4)	45,75 (23,1)
$\delta$ -C-3 ( $^3J_{\text{trans}}$ )	26,74 (60,2)	26,71 (58,9)	26,60 (106,8)	26,61 (100,2)	26,64 (107,52)
$\delta$ -C-4 ( $^4J$ )	35,79 (6,6)	35,71 (6,1)	34,76 (12,8)	34,71 (11,8)	34,46 (13,4)
$\delta$ -C-5 ( $^3J_{\text{trans}}$ )	35,44 (64,3)	35,37 (NO)	35,62 (NO)	35,43 (93,4)	35,13 (109,2)
$\delta$ -C-6 ( $^2J$ )	41,13 (17,3)	40,88 (17,4)	39,34 (39,1)	39,88 (37,7)	39,01 (17,0)
$\delta$ -C-7 ( $^4J$ )	22,79 (NO)	22,80 (NO)	22,37 (8,3)	22,38 (7,2)	22,34 (9,5)
$\delta$ -C-8 ( $^3J_{\text{gauche}}$ )	33,54 (19,7)	33,20 (NO)	35,32 (NO)	??	34,75 (32,4)
$\delta$ -C-9	22,25	22,24	21,92	21,95	21,74
$\delta$ -C-10	15,76	15,78	15,68	15,83	15,90
Me	-11,56 (283,6) -11,49 (283,6)	-9,35 (286,3) -9,32 (286,3)	28,47 (330,1)	--	--
$\delta$ -C-1' ( $^1J$ )	10,13 (328,2)	30,10 (322,3)	28,47 (330,1)	50,42 (361,2)	50,13 (322,69)
$\delta$ -C-2' ( $^2J$ )	29,36 (20,7)	38,33 (19,9)	28,06 (32,6)	36,29 (34,2)	39,22 (31,4)
$\delta$ -C-3' ( $^3J$ )	27,46 (55,1)	33,12 (30,3) 33,32 (32,2)	26,25 (106,8)	--	32,26 (51,2) 32,52 (55,9)
$^{119}\text{Sn}$	7,7	-20,6	96,2	101,5	50,4
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ c, <sup>b</sup> benceno)	-26,6 (4,71,).	-25,6 (2,23)	-26,6 (4,71)	-25,7 (2,03)	-22,5 (1,61)

<sup>a</sup> En  $\text{CDCl}_3$ ; desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en ppm con respecto al pico central del  $\text{CDCl}_3$  ( $^{13}\text{C}$ -RMN) y  $\text{Me}_4\text{Sn}$  ( $^{119}\text{Sn}$ -RMN); constantes de acoplamiento  $^nJ(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$  en Hz (entre paréntesis); NO = no observada. <sup>b</sup> Otras señales: 13,91 (C-4'). <sup>c</sup> Otras señales: 125,38; 125,57; 128,20; 151,66 (21,5). <sup>d</sup> 13,66 (C-4'). <sup>e</sup> Otras señales: 125,16; 126,88; 129,22; 149,81 (35,1).

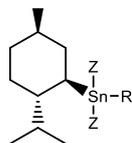
**Tabla 3.24.** Rotaciones ópticas y espectros de  $^{13}\text{C}$ - y  $^{119}\text{Sn}$ -RMN de los dihidruros **74-78**.<sup>a</sup>



	Comp. <b>74</b> <sup>c</sup>	Comp. <b>75</b> <sup>d</sup>	Comp. <b>76</b> <sup>e</sup>	Comp. <b>77</b> <sup>g</sup>	Comp. <b>78</b> <sup>h</sup>
$\delta$ -C-1 ( $^1J$ )	31.29 (439.5)	31.89 (416.9)	32.68 ( <sup>f</sup> ) 32.72 (380.7)	33.90 (382.0)	31.69 (422.3)
$\delta$ -C-2 ( $^2J$ )	47.70 (17.2)	47.89 (17.1)	47.86 (17.2)	47.58 (16.7)	47.57 (17.9)
$\delta$ -C-3 ( $^3J_{\text{trans}}$ )	26.83 (66.1)	26.89 (65.2)	26.95 (62.7)	26.92 (60.1)	26.83 (64.8)
$\delta$ -C-4 ( $^4J$ )	35.79 (NO)	35.85 (7.3)	35.86 (8.0)	35.83 (NO)	35.80 (7.1)
$\delta$ -C-5 ( $^3J_{\text{trans}}$ )	35.55 (72.2)	35.68 (71.4)	35.75 (67.5)	35.80 (68.1)	35.58 (72.9)
$\delta$ -C-6 ( $^2J$ )	42.59 (19.3)	43.13 (18.3)	43.47 (18.8)	43.89 (18.5)	42.81 (17.9)
$\delta$ -C-7	22.70	22.72	22.71	22.75	22.70
$\delta$ -C-8 ( $^3J_{\text{gauche}}$ )	33.84 (23.2)	34.04 (21.0)	34.23 (21.4)	34.21 (20.8)	33.67 (23.0)
$\delta$ -C-9	22.12	22.17	22.17	22.15	22.12
$\delta$ -C-10	15.57	15.63	15.68	15.73	15.60
$\delta$ -C-1' ( $^1J$ )	-15.51 (328.0)	7.27 (353.6)	13.74 (393.9) 13.79 (393.8)	25.78 (NO)	27.52 (353.2)
$\delta$ -C-2' ( $^2J$ )	---	31.12 (23.7)	23.79 (14.4)	32.63 (NO)	37.56 (21.0)
$\delta$ -C-3' ( $^3J$ )	---	27.35 (58.1)	---	---	32.18 (34.3) 32.49 (36.0)
$^{119}\text{Sn}$	-204	-191	-159	-144	-223
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ c, b benceno)	-32,5° (0,0278)	-29,5° (0,471)	-31,55° (0,0773)	-23,8° (0,023)	-29,8° (0,0636)

<sup>a</sup> En  $\text{C}_6\text{D}_6$ ; desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en ppm con respecto al pico central del  $\text{C}_6\text{D}_6$  ( $^{13}\text{C}$ -RMN) y  $\text{Me}_4\text{Sn}$  ( $^{119}\text{Sn}$ -RMN); constantes de acoplamiento  $^nJ(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$  en Hz (entre paréntesis); NO = no observada. <sup>b</sup> En gr/mL. <sup>c</sup> Otras señales:  $^{119}\text{Sn}$ :  $^1J(\text{Sn}, \text{H})$  1346 Hz;  $^1J(\text{Sn}, \text{C})$  456.2 Hz. <sup>d</sup> Otras señales:  $^{119}\text{Sn}$ :  $^1J(\text{Sn}, \text{H})$  1384 Hz;  $^1J(\text{Sn}, \text{C})$  460,3 Hz;  $^{13}\text{C}$ :  $^1J(\text{Sn}, \text{C})$  13,92 Hz. <sup>e</sup> Otras señales:  $^{119}\text{Sn}$ :  $^1J(\text{Sn}, \text{H})$  1326 Hz;  $^1J(\text{Sn}, \text{C})$  463.4 Hz. <sup>f</sup> Los acoplamientos se superponen; su valor aproximado es de 380 Hz. <sup>g</sup> Otras señales:  $^{119}\text{Sn}$ :  $^1J(\text{Sn}, \text{H})$  1391 Hz;  $^1J(\text{Sn}, \text{C})$  466.0 Hz. <sup>h</sup> Otras señales:  $^{119}\text{Sn}$ :  $^1J(\text{Sn}, \text{H})$  1384 Hz;  $^1J(\text{Sn}, \text{C})$  460,3 Hz;  $^{13}\text{C}$ : 125,63; 126,06; 128,52; 150,90.

**Tabla 3.25.** Características  $^1\text{H}$ -RMN de los compuestos **66**, **69-71**, y **73**.<sup>a</sup>



Z = Me, Br

Comp. **66** = (-)-Men*n*-BuMe<sub>2</sub>Sn; Comp. **69** = (-)-MenNeofMe<sub>2</sub>Sn;

Comp. **70** = (-)-Men*n*-BuSnBr<sub>2</sub>; Comp. **71** = (-)-Men*i*-PrSnBr<sub>2</sub>;

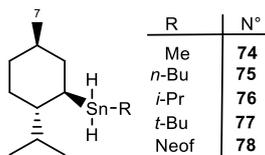
Comp. **73** = (-)-MenNeofSnBr<sub>2</sub>.

Comp. N°	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) <sup>a</sup>
<b>66</b>	-0.01 (s, 6H, $^2J_{\text{Sn,H}}$ 47.3 Hz); 0.74 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.8 Hz); 0.77-1.15[m, 13H, del multiplete emergen tres dobletes a: 0.85 ( $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz), 0.91 ( $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz); 0.93 ( $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.8 Hz), 0.96 ( $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.8 Hz)]; 1.16-1.78 (m, 11H); 1.81-1.92 (m, 1H).
<b>69</b>	0.00 [s, 6H, ( $^2J_{\text{Sn,H}}$ 46.7 Hz)]; 0.91 [d, 3H ( $^3J_{\text{H,H}}$ 6.6 Hz)]; 0.98-1.27 (m, 9H, del multiplete emergen dos dobletes a: 1.03 ( $^3J_{\text{H,H}}$ 6.6 Hz) and 1.12 ( $^3J_{\text{H,H}}$ 6.6 Hz)]; 1.30-2.04 (m, 15H, del multiplete emerge un singulete a 1.60 ppm); 7.30-7.41 (m, 1H). 7.43-7.52 (m, 2H); 7.53-7.62 (m, 2H).
<b>70</b>	0.85 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.8 Hz); 0.89-1.18 (m, 11H, del multiplete emergen tres dobletes a: 0.92 ( $^3J_{\text{H,H}}$ = 5.8 Hz), 0.95 ( $^3J_{\text{H,H}}$ = 7.2 Hz), and ( $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz); 1.20-1.56 (m, 5H); 1.59-2.00 (m, 7H); 2.08-2.24 (m, 1H).; 2.26-2.46 (m, 1H).
<b>71</b>	$^1\text{H}$ NMR (CDCl <sub>3</sub> ): $\delta$ = 0.86 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.4 Hz); 0.89-1.16 (m, 8H, del multiplete emergen dos dobletes a: 0.92 ( $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz) y 1.01 ( $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz); 1.19-1.54 (m, 9H, del multiplete emergen dos dobletes a: 1.44 ( $^3J_{\text{H,H}}$ 2.5 Hz) y 1.46 ( $^3J_{\text{H,H}}$ 2.5 Hz); 1.55-1.89 (m, 3H); 2.06-2.29 (m, 2H); 2.31-2.46 (m, 1H).
<b>73</b>	0.76 (d, 3H, $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz); 0.82-1.09 (m, 8H, del multiplete emergen dos dobletes a: 0.83 ( $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.5 Hz) y 0.94 ( $^3J_{\text{H,H}}$ = 6.6 Hz); 1.11-1.85 (m, 13H, emergen dos singuletes a 1.60 y 1.61; 1.87-2.10 (m, 1H); 2.32-2.86 (m, 2H); 7.24-7.35 (m, 1H); 7.35-7.45 (m, 2H); 7.46-7.58 (m, 2H).

<sup>a</sup> En CDCl<sub>3</sub>.

La reducción de los dibromuros **63**, y **70-73** con hidruro de litio y aluminio en éter etílico (seco) a temperatura ambiente (TA), bajo atmósfera de Ar, y en la oscuridad, permitió obtener los correspondientes dihidruros de (-)-mentilalquilestaño **74-78** con rendimientos promedio superiores al 90%. Cabe hacer notar que de todos los compuestos incluidos en el esquema de la Figura 3.40, además de los dihidruros de (-)-mentilalquilestaño **74-78** también los derivados de (-)-mentildialquilestaño **66** y **69**, y los dibromuros de (-)-mentilalquilestaño **70**, **71** y **73** son nuevos. Las características de  $^1\text{H}$ -  $^{13}\text{C}$ - y  $^{119}\text{Sn}$ -RMN de los compuestos **66**, **69-71** y **73** están incluidas en las Tablas 3.23-3.26. En las Tablas 3.23 y 3.24 se incluyen además los valores de la rotación óptica correspondientes a dichos compuestos.

**Tabla 3.26.** Características  $^1\text{H}$ -RMN de los dihidruros **74-78**.<sup>a</sup>



Comp. N°	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) <sup>a</sup>
<b>74</b>	0.14 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ 2.7 Hz; $^2J_{\text{SnH}}$ 55.1 Hz); 0.73 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Hz); 0.78-1.00 [m, 7H; del multiplete emergen dos dobletes a 0.84 ( $^3J_{\text{HH}}$ = 6.1 Hz) y 0.89 ( $^3J_{\text{HH}}$ 6.8 Hz)]; 1.00-1.48 (m, 4H); 1.50-1.75 (m, 2H); 1.76-1.95 (m, 1H); 4.79 (s, 2H, $^1J_{\text{SnH}}$ = 1677.3 Hz).
<b>75</b>	0.76 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Hz); 0.79-1.06 [m, 13H, emergen tres dobletes a 0.85 (d, $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Hz), 0.90 (d, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.2 Hz), y 0.91 (d, $^3J_{\text{HH}}$ 6.7 Hz)]; 1.08-1.41 (m, 5H); 1.44-1.80 (m, 6H); 1.84-2.00 (m, 1H); 4.92 (s, 2H, $^1J_{\text{SnH}}$ 1628.6 Hz).
<b>76</b>	0.51 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.5 Hz); 0.55-0.85 [m, 11H, emergen dos dobletes a 0.61 ( $^3J_{\text{HH}}$ 6.0 Hz), y 0.68 ( $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Hz)]; 0.86-1.60 [m, 13H un doblete emerge at 1.10 ( $^3J_{\text{HH}}$ 7.1 Hz)]; 1.61-1.81 (m, 1H); 4.78 [s, 1H, $^1J_{\text{SnH}}$ = 1585.3 Hz]; 4.83 [s, 1H, $^1J_{\text{SnH}}$ = 1582.3 Hz)].
<b>77</b>	0.77 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Hz); 0.82-1.05 (m, 8H, emergen dos dobletes a 0.85 ( $^3J_{\text{H,H}}$ 6.4 Hz) y 0.92 ( $^3J_{\text{H,H}}$ 6.7 Hz)]; 1.07-1.50 (m, 11H, emerge un singulete a 1.29 ( $^3J_{\text{SnH}}$ 69.3 Hz)]; 1.55-1.90 (m, 4H); 1.96-2.10 (m, 2H); 5.27 (d, 2H, $^1J_{\text{SnH}}$ 1550.3 Hz, $^2J_{\text{HH}}$ 4.6 Hz, $^3J_{\text{SnH}}$ 37.4 Hz).
<b>78</b>	0.77 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Hz); 0.81-1.00 (m, 7H, emergen dos dobletes a 0.90 ( $^3J_{\text{H,H}}$ 6.1 Hz) y 0.94 ( $^3J_{\text{H,H}}$ 6.7 Hz)]; 1.04-1.38 (m, 4H); 1.45 (s, 6H); 1.50-1.58 (m, 5H); 1.59-1.86 (m, 2H); 4.81 (s, 2H, $^1J_{\text{SnH}}$ 1653.9 Hz); 7.05-7.15 (m, 1H); 7.19-7.30 (m, 2H); 7.32-7.41 (m, 2H).

<sup>a</sup> En  $\text{C}_6\text{D}_6$ .

Los espectros de  $^{13}\text{C}$ -RMN demuestran que todos estos compuestos fueron obtenidos sin epimerización en el carbono del grupo (-)-mentilo unido directamente al átomo de estaño (C-1). En todos los casos, las diez resonancias de los carbonos del grupo (-)-mentilo se pueden distinguir claramente. Los experimentos DEPT en conjunto con la magnitud de las constantes de acoplamiento  $^nJ(^{13}\text{C}, ^{119}\text{Sn}), |1J| > |3J| > |2J| > |4J|$ , permitió asignar fácilmente cada una de las señales y, por lo tanto, establecer la estructura de los nuevos compuestos. El uso de las relaciones de tipo Karplus existentes entre el valor de las constantes de acoplamiento  $^3J(\text{C}, \text{Sn})$  y el ángulo dihedro,<sup>98</sup> nos permitió deducir la estereoquímica de los ligandos (-)-mentilo. Así, los valores de las constantes  $^3J(\text{C}, \text{Sn})$  en el rango 60-110 Hz de los carbonos C-3 y C-5 del grupo (-)-mentilo en todos los compuestos incluidos en las Tablas 3.23 y 3.24, indica la existencia de ángulos dihedros cercanos a los  $180^\circ$  entre estos

<sup>98</sup> (a) D. Doddrell, I. Burfitt, W. Kitching, C.-H. Lee, R. J. Mynott, J. L. Considine, H. G. Kuivila, and R. H. Sanna, *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 1640; (b) T. N. Mitchell, J. C. Podesta, A. D. Ayala, and A. B. Chopra, *Mag. Reson. Chem.*, **1988**, 26,497

carbonos y el grupo estannilo, es decir, ubicaciones *anti* con respecto al grupo alquilestannilo. Por otra parte, los valores de las constantes  $^3J(\text{C},\text{Sn})$  del C-8 en el rango 20-23 Hz sugiere un ángulo diedro cercano a  $60^\circ$ , esto es, una posición oblicua (*gauche*) con respecto al sustituyente organoestannilo.

De la discusión previa, es posible concluir que en estos compuestos el grupo alquilestannilo ocupa una posición ecuatorial en el anillo ciclohexano del grupo (-)-mentilo. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por Schumann y otros.<sup>34</sup> El espectro de  $^{13}\text{C}$ -RMN del compuesto **76** muestra más de una resonancia para los carbonos C-1 y C-1'. Esta multiplicidad de señales podría estar relacionada con el apiñamiento estérico mas que con cualquier otro efecto de los ligandos (-)-mentilo quirales, como se ha demostrado en un trabajo previo de nuestro grupo.<sup>99</sup>

La mayoría de los dihidruros **74-78** son líquidos oleosos incoloros. Con el objeto de comparar la reactividad de estos dihidruros con la de otros hidruros organoestánicos, algunos de estos dihidruros se hicieron reaccionar con tetracloruro de carbono; estas reacciones (Figura 3.41) fueron seguidas por espectroscopía FT-IR midiendo el tiempo de desaparición de la banda  $\nu_{\text{Sn-H}}$ . Encontramos que la descomposición de una solución 0,077 M de los dihidruros **75-78** en  $\text{CCl}_4$  a  $25^\circ\text{C}$  era tan rápida que no pudimos determinar los tiempos necesarios para la desaparición de la absorción de la unión banda Sn-H.

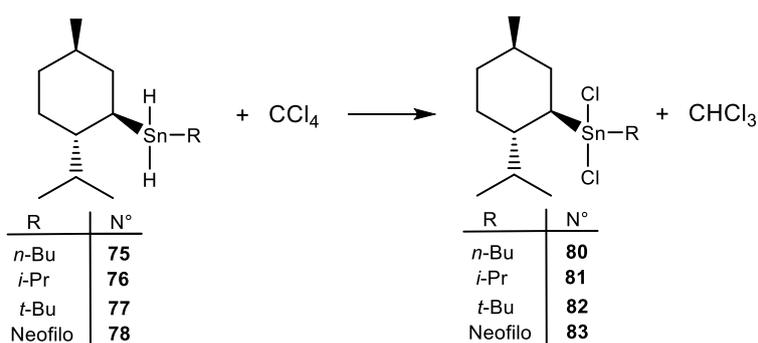
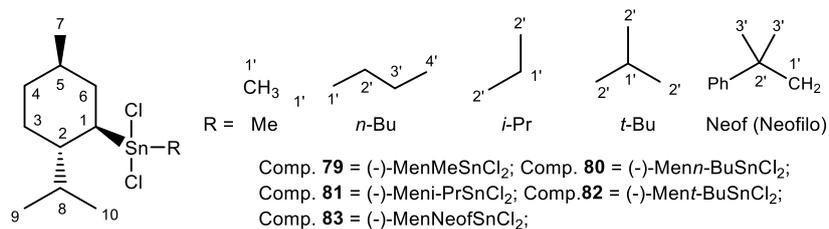


Figura 3.41. Formación de los dicloruros **80-83** por reacción de los dihidruros **75-78** con  $\text{CCl}_4$ .

En la Tabla 3.25 están resumidas las características  $^{119}\text{Sn}$ - y  $^{13}\text{C}$ -RMN de los nuevos dicloruros **80-83** y también se incluyen las del diclorado **79**.

<sup>99</sup> Podestá, J.C.; Chopa, A.B.; Radivoy, G.E.; Vitale, C.A. *J. Organomet. Chem.*, **1995**, 494, 11.

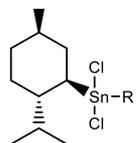
Tabla 3.27. Espectros  $^{13}\text{C}$ -y  $^{119}\text{Sn}$ -RMN de los compuestos **79-83**.<sup>a</sup>



	Comp. 79	Comp. 80	Comp. 81	Comp. 82	Comp. 83 <sup>b</sup>
$\delta$ -C-1 ( $^1J$ )	49,52 (507,2)	50,83 (444,6)	50,83 (369,1)	51,91 (339,6)	51,28 (452,1)
$\delta$ -C-2 ( $^2J$ )	45,69 (23,2)	45,77 (18,0)	45,78 (15,5)	45,93 (13,7)	45,30 (20,8)
$\delta$ -C-3 ( $^3J_{\text{trans}}$ )	26,50 (115,4)	26,60 (108,8)	26,58 (102,4)	26,68 (96,6)	26,55 (114,3)
$\delta$ -C-4 ( $^4J$ )	34,62 (12,5)	34,65 (11,6)	34,63 (11,7)	34,63 (11,7)	34,37 (13,0)
$\delta$ -C-5 ( $^3J_{\text{trans}}$ )	35,16 (105,8)	36,09 (35,7)	35,41 (NO)	35,57 (87,6)	35,05 (NO)
$\delta$ -C-6 ( $^2J$ )	38,23 (40,8)	38,54 (39,5)	39,00 (38,0)	39,71 (34,2)	38,31 (32,2)
$\delta$ -C-7 ( $^4J$ )	22,31 (9,0)	22,35 (8,9)	22,34 (NO)	22,37 (NO)	22,22 (NO)
$\delta$ -C-8 ( $^3J_{\text{gauche}}$ )	35,53 (35,2)	33,54 (19,7)	36,77 (34,0)	37,16 (32,0)	35,25 (30,6)
$\delta$ -C-9	21,82	22,25	21,94	21,91	21,69
$\delta$ -C-10	15,53	15,68	15,77	15,85	15,73
Me	7,68 (345,6)	--	--	--	--
$\delta$ -C-1' ( $^1J$ )	--	27,83 (356,4)	33,54 (396,9)	45,18 (422,7)	49,65 (354,1)
$\delta$ -C-2' ( $^2J$ )	--	27,22 (32,4)	19,95 (20,7) 19,99 (20,4)	26,94 (NO)	38,31 (14,3)
$\delta$ -C-3' ( $^3J$ )	--	26,48 (82,9)	--	--	32,24 (54,2) 32,43 (57,4)
$\delta$ -C-4' ( $^3J$ )	--	13,66	--	--	--
$^{119}\text{Sn}$	117	109	96	79	77

<sup>a</sup> Los espectros de  $^{13}\text{C}$  y  $^{119}\text{Sn}$  RMN fueron realizados en CDCl<sub>3</sub>; desplazamientos químicos,  $\delta$ , en ppm con respecto al pico central del CDCl<sub>3</sub> (espectros de  $^{13}\text{C}$ ) y Me<sub>4</sub>Sn (espectros de  $^{119}\text{Sn}$ ); constantes de acoplamiento  $^nJ(^{119}\text{Sn}, ^{13}\text{C})$  en Hz (entre paréntesis; NO = no observada. <sup>b</sup> Otras señales: 124,94; 126,93; 129,29; 149,99 (35,1).

**Tabla 3.28.** Características  $^1\text{H}$ -RMN de los compuestos **79-83**.<sup>a</sup>



Comp. **79** = (-)-MenMeSnCl<sub>2</sub>; Com. **80** = (-)-Men*n*-BuSnCl<sub>2</sub>;  
 Comp. **81** = (-)-Men*i*-PrSnCl<sub>2</sub>; Comp. **82** = (-)-Men*t*-BuSnCl<sub>2</sub>;  
 Comp. **83** = (-)-MenNeofSnBr<sub>2</sub>.

Comp. N°	Desplazamientos químicos ( $\delta$ , ppm) <sup>a</sup>
<b>79</b>	0.85 (d, 3H; $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz); 0.89-1.08 (m, 8H; dos dobletes emergen a 0.92 ( $^3J_{\text{HH}} = 5.8$ Hz), y 1.00 ( $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz); 1.09-1.57 [m, 6H; un singulete emerge a 1.14 ( $^2J_{\text{SnH}} 52$ Hz)]; 1.58-2.05 (m, 3H); 2.08-2.25 (m, 1H); 2.26-2.45 (m, 1H).
<b>80</b>	0.85 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} 6.8$ Hz); 0.89-1.20 [m, 11H, emerge un doblete a 1.01 ( $^3J_{\text{HH}} 6.6$ Hz)]; 1.21-2.05 (m, 12H); 2.11-2.27 (m, 1H); 2.28-2.45 (m, 1H).
<b>81</b>	0.66-1.18 [m, 11H, emergen tres dobletes a 0.86 ( $^3J_{\text{HH}} 6.6$ Hz), 0.92 ( $^3J_{\text{HH}} 4.8$ Hz) y 1.02 ( $^3J_{\text{HH}} 6.7$ Hz)]; 1.19-1.55 (m, 8H, emerge un doblete a 1.47 ( $^3J_{\text{HH}} 7.3$ Hz)]; 1.57-1.92 (m, 4H); 1.94-2.29 (m, 2H); 2.30-2.50 (m, 1H).
<b>82</b>	0.76-1.14 [m, 11H, emergen tres dobletes a 0.85 ( $^3J_{\text{HH}} 6.9$ Hz), 0.91 ( $^3J_{\text{HH}} 5.8$ Hz), y 1.02 ( $^3J_{\text{HH}} 6.8$ Hz)]; 1.19-1.52 [m, 11H, emerge un singulete a 1.43 ( $^3J_{\text{SnH}} 118.7$ Hz)]; 1.65-1.87 (m, 4H); 2.20-2.35 (m, 1H); 2.37-2.54 (m, 1H).
<b>83</b>	0.64 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} 6.7$ Hz); 0.68-0.93 [m, 9H, emergen dos dobletes a 0.74 ( $^3J_{\text{HH}} 6.7$ Hz) y 0.82 ( $^3J_{\text{HH}} 6.5$ Hz)]; 0.96-1.74 (m, 13-14H, emerge un singulete ancho a 1.48); 1.77-2.01 (m, 1H); 2.11-2.53 (m, 1H); 7.14-7.23 (m, 1H); 7.24-7.34 (m, 2H); 7.35-7.41 (m, 2H).

<sup>a</sup> En CDCl<sub>3</sub>.

También intentamos determinar las estabildades relativas de los nuevos dihidruros, midiendo los tiempos de descomposición de los mismos (Figura 3.42) mediante espectroscopía FT-IR. En el esquema de la Figura 3.42 se incluyen los dos posibles productos de descomposición: el óxido de (-)-mentilalquilestaño y el poliestannano. Esto se llevó a cabo dejando los dihidruros **74-78** en la oscuridad, a TA, y midiendo el tiempo requerido para la desaparición de la banda  $\nu_{\text{Sn-H}}$ .

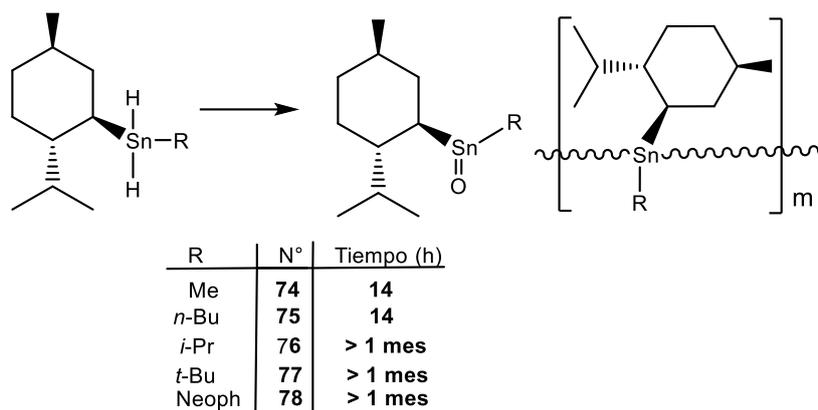


Figura 3.42. Tiempos de descomposición de los dihidruros **74-78**.

Una característica interesante de las reducciones de compuestos carbonílicos con dihidruros diorganoestánnicos, es que los hidrógenos son transferidos directamente al sustrato, esto es, estas reacciones evitan la formación de alcóxidos intermediarios. Por ello, etapas de hidrólisis y condiciones ácidas o básicas no son necesarias. Esto puede ser importante en la reducción de ciertos tipos de compuestos sensibles al medio.

La reducción de cetonas con dihidruros organoestánnicos tiene lugar según el esquema de la Figura 3.43.

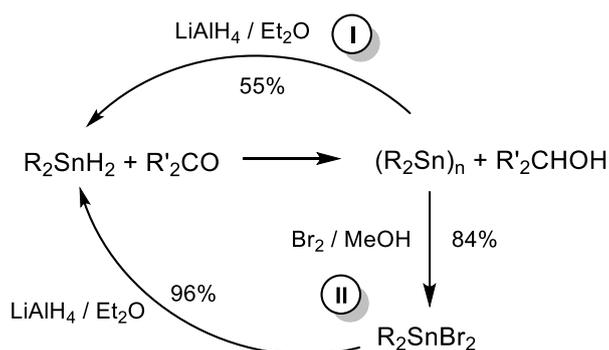


Figura 3.43. Reducción de cetonas con  $R_2SnH_2$  y regeneración de los dihidruros de partida.

Los dihidruros diorganoestánnicos  $R_2SnH_2$  usados pueden ser regenerados por reducción de los poliestannanos resultantes con  $LiAlH_4$ . Encontramos que el rendimiento promedio de la reducción de los organoestaños residuales fue cercano al 55% (Figura 3.43, ruta I). Por otra parte, la halogenación de los poliestannanos

con bromo en metanol da los correspondientes dibromuros con un rendimiento promedio del 84%. La reducción de los dibromuros con  $\text{LiAlH}_4$  en éter, conduce a los correspondientes dihidruros con rendimientos promedio del 96% (Figura 3.43, ruta II). El rendimiento global de la ruta II a partir de los dihidruros es de alrededor del 80%.

### 3.5. Reducción de compuestos carbonílicos con los nuevos dihidruros organoestánicos mixtos.

Con el objeto de estudiar posibles usos en transformaciones asimétricas, consideramos de interés investigar la reducción de (-)-mentona y otros compuestos carbonílicos proquirales con los nuevos dihidruros **74-78**.

#### 3.5.1. Reducción de (-)-mentona

La reducción de la (-)-mentona (**84**) [(2S,5R)-trans-2-isopropil-5-metilciclohexanona] con dihidruros organoestánicos debería conducir a una mezcla (-)-mentol [(1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-ciclohexanol] (**86**) y (+)-neomentol [(1S,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-1-ciclohexanol] (**87**). El diastereómero **86** es el termodinámicamente más estable por tener los tres sustituyentes ecuatoriales, mientras que **87** tiene sólo dos sustituyentes ecuatoriales (Figura 3.44).

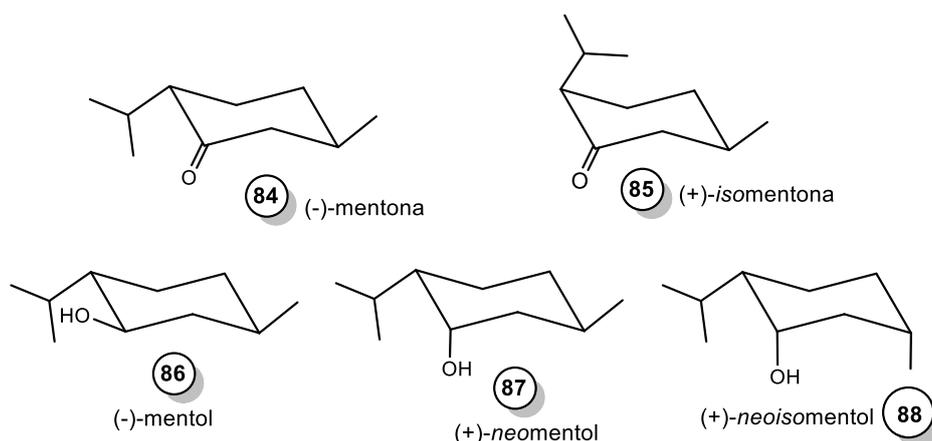


Figura 3.44. Reducción de (-)-mentona con  $\text{R}_2\text{SnH}_2$ .

La (-)-mentona (**84**) usada en nuestros estudios es un producto comercial constituido por una mezcla de **84** (95%) con (-)-isomentona (**85**) (5%) a la cual nos referiremos de ahora en adelante como **Mix-84-85**. Por ello, la mezcla cruda de

productos de reducción debe contener también (+)-*neoisomentol* (**88**). Éste último es el isómero termodinámicamente menos estable producto de la reducción de **85**. Previo al estudio de las reducciones de las cetonas **84** y **85** con los dihidruros quirales, investigamos la información existente sobre la reducción de las mismas con reactivos aquirales. Esto nos permitiría tener una idea aproximada de la inducción asimétrica ejercida por los centros quirales existentes en las cetonas.

En un trabajo del año 1950,<sup>100</sup> se informa que la reducción de **84** con LiAlH<sub>4</sub> en éter anhidro conduce a una mezcla de **86** (71%) y **87** (29%), con un rendimiento del 90%. Este resultado fue parcialmente corroborado en una publicación posterior en la que también se informa la formación de un tercer producto (Tabla 3.29).<sup>101</sup> En este caso, la reducción de **84** con LiAlH<sub>4</sub> en éter anhidro condujo a una mezcla de (-)-mentol (**86**) (71%) con (+)-*neomentol* (**87**) (27%) y (+)-*neoisomentol* (**88**) (2%). El autor considera que la formación de **88** está relacionada con una epimerización competitiva de **84** a **85** y posterior reducción de **85** a **88**. La diferencia con el trabajo de 1950,<sup>119</sup> está probablemente relacionada con la diferencia de instrumental analítico disponible en ambos casos (HPLC). Posteriormente se informó la reducción de la (-)-mentona (**84**) con LiAlH<sub>4</sub> en *t*-butilmetil éter con los mismos resultados, aunque el autor informó que el tercer componente de la mezcla de productos de reacción era un “compuesto desconocido que no era el (-)-*isomentol* (**89**).<sup>102</sup>

También investigamos la reducción de (-)-mentona con los dihidruros de di-*n*-butilestano y de difenilestano. La primera referencia sobre la reducción de (-)-mentona (**84**) con estos dihidruros, es un trabajo sobre la reducción de compuestos carbonílicos con hidruros orgánicos de estano.<sup>103</sup> Los autores informan que estas reducciones conducen al alcohol con rendimientos del 81,5% tanto con *n*-Bu<sub>2</sub>SnH<sub>2</sub> como con Ph<sub>2</sub>SnH<sub>2</sub>. Consideran que las reducciones son esencialmente cuantitativas y que los menores rendimientos están relacionados con pérdidas mecánicas durante el aislamiento. En cuanto a la estereoquímica, se informa que la reducción de (-)-mentona (**84**) con Ph<sub>2</sub>SnH<sub>2</sub> da un alcohol con una rotación óptica  $[\alpha]^{25}_D -14,0$  (c 2, cloroformo). Este resultado indica que la mezcla de alcoholes está

---

<sup>100</sup> Noyce D.S.; Denney; D.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 5743.

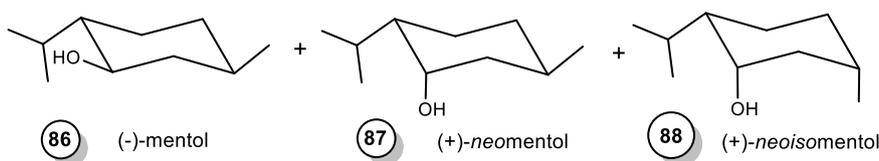
<sup>101</sup> Haut, S.A. *J. Agric. Food Chem.*, **1985**, 33, 279.

<sup>102</sup> Burkhard König, <http://www.oc-praktikum.de>, marzo 2006.

<sup>103</sup> Kuivila, H.G.; Beumel, Jr, O.F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 83, 1246.

compuesta por un 49% de (-)-mentol (**86**) y un 51% de (+)-neomentol (**87**), sobre la base de que las rotaciones de los alcoholes puros a 25 °C son -50,1° y +20,7° respectivamente. No informan si realizaron el estudio con el *n*-Bu<sub>2</sub>SnH<sub>2</sub>.

**Tabla 3.29.** Reducción de (-)-mentona con reactivos aquirales.



N°	Agente reductor	Solvente	<b>86</b> (%)	<b>87</b> (%)	<b>88</b> (%)	Rendimiento (%)	r.d. <sup>9</sup> ( <b>86/87</b> )
1	LiAlH <sub>4</sub> <sup>a</sup>	Éter	71	29	--	90	2,44
2	LiAlH <sub>4</sub> <sup>b</sup>	<i>t</i> -BuOMe	72	27	1	80	2,66
3	LiAlH <sub>4</sub> <sup>c</sup>	Éter	71	27	2	100	2,62
4	LiAlH <sub>4</sub> <sup>d</sup>	Éter	68	27	5	100	2,51
5	Ph <sub>2</sub> SnH <sub>2</sub> <sup>e</sup>	Éter	49	51	--	81,5	0,96
6	<i>n</i> -Bu <sub>2</sub> SnH <sub>2</sub> <sup>f</sup>	Éter	65	31	4	100	2,09

<sup>a</sup> Ref. 118. <sup>b</sup> Ref. 117. <sup>c</sup> Ref. 116. <sup>d</sup> Es la reducción de **Mix-84-85** [**84** (95%) + **85** (5%)] (esta tesis). <sup>e</sup> Ref. 118. <sup>f</sup> Esta tesis. <sup>9</sup> Relación diastereomérica (rd) obtenida en la reducción de **84** rd = **86** (%) / **87** (%).

Nosotros determinamos que la reducción de **Mix-84-85** con *n*-Bu<sub>2</sub>SnH<sub>2</sub> en éter da una mezcla de (-)-mentol (**86**) (65%), (+)-neomentol (**87**) (31%) y (-)-neoisomentol (**88**) (4%). Las reducciones con otros hidruros están resumidas en la Tabla 3.29.

Teniendo en cuenta que el LiAlH<sub>4</sub> y los R<sub>2</sub>SnH<sub>2</sub> (R = *n*-Bu, Ph) son reactivos aquirales, la composición de las mezclas de alcoholes obtenidas en la reducción de la mentona, debería reflejar la inducción asimétrica ejercida por los dos estereocentros presentes en la mezcla de cetonas de partida.

El resumen de las reducciones de (-)-mentona con LiAlH<sub>4</sub> incluido en la Tabla 3.26 indica claramente que en tres de cuatro casos se forman los productos **86-88** en aproximadamente las mismas proporciones. La (-)-mentona usada por Haut era pura y la metodología analítica usada para el estudio de la reducción excelente.<sup>116</sup> Estos resultados fueron confirmados posteriormente.<sup>117</sup> Es decir, que la reducción con LiAlH<sub>4</sub> conduce a la formación de los tres productos de reducción **86** (71%), **87** (27%) y **88** (2%) en las proporciones indicadas (Tabla 3.29, entrada 3). Las

proporciones entre los estereoisómeros formados reflejan la magnitud de la inducción asimétrica ejercida por los dos centros quirales existentes en la (-)-mentona (**84**) e indican también una posible isomerización de la cetona **84** previa a la reducción.

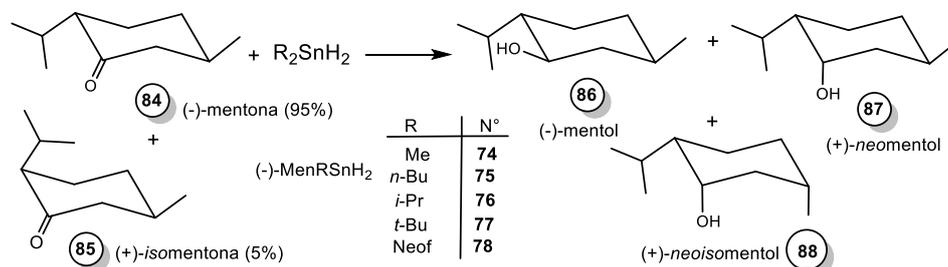
En nuestro caso, la reducción de **Mix-84-85** con  $\text{LiAlH}_4$  en éter (Tabla 3.29, entrada 4) condujo a una mezcla de (-)-mentol (**86**) (68%) con (+)-neomentol (**87**) (27%) y (+)-neoisomentol (**88**) (5%). Es decir, que con respecto a la reducción de la (-)-mentona (**84**) pura se observa que hay una disminución del 3% en la proporción del isómero **86**, que la proporción de **87** se mantiene inalterada, y que se observa un aumento del 3% en la proporción de **88**.

Por otra parte, la reducción de (-)-mentona con hidruros organoestánnicos, en el caso del  $\text{Ph}_2\text{SnH}_2$ <sup>118</sup> condujo a la mezcla de **86** + **87** en proporciones prácticamente iguales, es decir, sin observarse inducción asimétrica (Tabla 3.29, entrada 5). No así en el caso del *n*- $\text{Bu}_2\text{SnH}_2$  que condujo a una mezcla de los tres componentes en la cual se observa que, con respecto a la reducción de la (-)-mentona (**84**) pura, hay una disminución del 6% en la proporción de **86**, y aumentos del 4% de **87** y del 2% de **88** (Tabla 3.29, entrada 6). Estos resultados sugieren que, en el caso de los dihidruros diorganoestánnicos, el  $\text{Ph}_2\text{SnH}_2$  podría llevar, a través de una catálisis ácida, a un desplazamiento del equilibrio de las mentonas de partida, lo cual a su vez afectaría la proporción entre los productos estereoisómeros.

La reducción de la mezcla **Mix-84-85** con los dihidruros **74-78** fue llevada a cabo bajo atmósfera de Argón, a temperatura ambiente y, en algunos casos, para controlar posibles cambios en la estereoselectividad a temperaturas bajo 0 °C. El avance de las reacciones fue seguido por espectroscopía FT-IR observando la desaparición de las absorciones correspondientes a las bandas  $\nu_{\text{C=O}}$  y  $\nu_{\text{Sn-H}}$ . El estudio de la composición de las mezclas de productos obtenidos fue hecho por medio de cromatografía gaseosa/espectrometría de masas (CG-EM).

En la Tabla 3.30 se resumen los resultados obtenidos en las reducciones de **Mix-84-85** con los nuevos dihidruros quirales. Para establecer el efecto de la variación del sustituyente alquílico R en el átomo de estaño sobre la estereoselectividad de las reducciones con los hidruros **74-78** de la mezcla de cetonas **Mix-84-85**, usamos dos de los parámetros usados normalmente: la relación diastereomérica (rd) y el exceso diastereomérico (ed).

**Tabla 3.30.** Reducción de (-)-mentona con los dihidruros quirales **74-78**.<sup>a</sup>



N°	Hidruro	Solv. <sup>b</sup>	Tiempo (h)	Distribución de los productos				Otros <sup>c</sup> (%)	Rend. Total (%) <sup>d</sup>	rd <sup>e</sup> I	rd <sup>f</sup> II	ed <sup>g</sup> (%)
				<b>86</b> (%)	<b>87</b> (%)	<b>88</b> (%)						
1	LiAlH <sub>4</sub>	Et <sub>2</sub> O	0.5	68	27	5	--	100	2.5	--	41	
2	Bu <sub>2</sub> SnH <sub>2</sub>	Et <sub>2</sub> O	6	65	31	4	--	100	2.1	--	34	
3	<b>74</b>	--	3	47,4	27,9	3,5	<b>84</b> (16.7) <b>85</b> (4.4)	78,8	1.7	--	19,5	
4	<b>74</b> (-75°C)	--	6	48,7	48,5	2,8	--	100	1.0	--	0,2	
5	<b>74</b>	Tol.	14	46,2	24,4	3,2	<b>84</b> (23.0) <b>85</b> (3.2)	73,8	1.9	--	22	
6	<b>74</b>	Et <sub>2</sub> O	14	50,7	22,3	3,3	<b>84</b> (20.8) <b>85</b> (2.8)	76,3	2.3	--	28	
7	<b>74</b>	THF	14	46,9	20,3	2,7	<b>84</b> (27.6) <b>85</b> (2.4)	69.9	2.3	--	27	
8	<b>74</b>	MeOH	3	59,5	33,7	4,6	<b>84</b> (1.5) <b>85</b> (0.7)	97,8	1.8	--	26	
9	<b>75</b>	--	24	28,5	68,5	3,0	--	100	--	2,4	40	
10	<b>75</b>	Et <sub>2</sub> O	14	41,4	54,4	4,2	--	100	--	1,3	13	
11	<b>75</b>	MeOH	12	36,4	57,4	4,2	<b>84</b> (1.9)	98	--	1,6	21	
12	<b>76</b>	--	12	26,6	68,3	5,1	--	100	--	2,6	42	
13	<b>76</b>	Et <sub>2</sub> O	24	32,9	62,1	5,0	--	100	--	1,9	29	
14	<b>76</b>	MeOH	12	32,0	63,7	4,4	--	100	--	2,0	32	
15	<b>77</b>	--	14	38,4	58,0	3,6	--	100	--	1,5	19,6	
16	<b>77</b>	Et <sub>2</sub> O	14	59,2	33,4	7,6	--	92,6	1,8	--	26	
17	<b>77</b>	MeOH	3	66,7	29,8	3,5	--	100	2,2	--	37	
18	<b>78</b>	--	21	36,9	59,0	4,1	--	100	--	1,6	22	
19	<b>78</b>	Et <sub>2</sub> O	70	26,2	59,1	4,9	<b>84</b> (9.7) <b>85</b> (0.1)	90,2	--	2,2	33	
20	<b>78</b>	MeOH	14	21,8	27,5	3,4	<b>84</b> (45.6) <b>85</b> (1.7)	52,7	--	1,2	5,7	

<sup>a</sup> Rendimientos a partir del análisis CG-EM. Tiempos de retención (TR) de **Mix-84-85**, 6.505 min (**84**), 6.791 min (**85**); TR de los alcoholes, 8.208 min (**86**); 7.798 min (**87**); 8.109 min (**88**); los resultados incluidos en la Tabla son el promedio de cinco reacciones; reacciones a ta excepto cuando se indica otra. <sup>b</sup> Solventes secos; Tol = tolueno; THF = tetrahidrofurano. <sup>c</sup> Cetonas de partida que no reaccionaron (**84** y **85**). <sup>d</sup> Rendimiento total de productos de reducción, (%), **86** + **87** + **88**. <sup>e</sup> Relación diastereomérica, rd I = [**86**] / [**87**]. <sup>f</sup> rd II = [**87**] / [**86**]. <sup>g</sup> ed = exceso diastereomérico = [**86**] % - [**87**] % (N° 3-8 y 16-17) y [**87**] % - [**86**] % (N° 9-15 y 18-20).

En el caso de la reducción de **84** a (-)-mentol (**86**) y (+)-neomentol (**87**), el cálculo de la estereoselectividad mediante la relación diastereomérica (rd) se usó la relación  $rd = [86] / [87]$ , cuando se formaba en mayor proporción el diastereómero termodinámicamente más estable (**86**). Cuando se formaba en mayor proporción el diastereómero **87** se usó la relación  $rd = [87] / [86]$ . Por otra parte, la reducción de la (+)-isomentona (**85**) condujo a sólo uno de los dos diastereómeros posibles: el (+)-neoisomentol (**88**). De manera similar, el exceso diastereomérico (ed) lo calculamos en base a la diferencia entre las proporciones de los diastereómeros mayoritarios y los minoritarios.

En la Tabla 3.27 se resumen los resultados obtenidos, y en las entradas 1 y 2 se incluyen para comparación la reducción de **Mix-84-85** con  $\text{LiAlH}_4$  y  $n\text{-Bu}_2\text{SnH}_2$ .

La reducción de **Mix-84-85** con dihidruro de (-)-mentilmetilestaño (**74**) fue llevada a cabo bajo diferentes condiciones de reacción, y en todos los casos en atmósfera de Argón (Tabla 3.27, entradas 3-8) y a  $T_a$  excepto cuando se indica otra temperatura. El espectro FT-IR de la reducción sin solvente de **Mix-84-85** con el hidruro **74** muestra que a las 3 h la banda  $\nu_{\text{Sn-H}}$  correspondiente a **74** ha desaparecido. El rendimiento total de productos de reducción (**86 + 87 + 88**) fue del 78,8%. La relación diastereomérica (Tabla 3.30, entrada 3),  $rd \text{ I} = 1,7$  indica que si bien el diastereómero más estable es el mayoritario, su proporción es menor que en la reducción con el dihidruro de di-*n*-butilestaño ( $rd \text{ I} = 2,1$ ) (Tabla 3.30, entrada 2). Sin embargo, en la mezcla cruda de productos se detectó que quedaba sin reaccionar un 16,7% de **84** y un 4,4% de **85**. Este resultado indicaría que bajo estas condiciones de reacción el dihidruro **74** se descompone antes de que se complete la reducción de las cetonas.

Cuando la reacción fue repetida a  $-75^\circ\text{C}$ , después de 6 h (Tabla 3.30, entrada 4) se obtuvo la mezcla de los productos de reducción **86 + 87 + 88** con un rendimiento cuantitativo. Sin embargo, la relación  $rd \text{ I} = 1.0$  indica que las proporciones de **86** y **87** en la mezcla son iguales (racemización) lo cual sugiere que en estas condiciones de reacción la inducción asimétrica es muy baja o inexistente.

Luego estudiamos el efecto de usar solventes de diferente polaridad sobre la reducción del **Mix-84-85** con **74**. Con tolueno a  $T_a$  (Tabla 3.30, entrada 5), el espectro FT-IR mostró que la desaparición de la banda  $\nu_{\text{Sn-H}}$  ocurre luego de 14 h de reacción. El rendimiento en productos de reducción fue del 73,8 %, quedando sin

reaccionar el 26,2 % de la mezcla de cetonas iniciales (**84** y **85**). La relación diastereomérica  $rd\ I = 1,9$  indica un incremento del isómero termodinámico en la composición de la mezcla de productos con respecto a las reacciones sin solvente.

Usando éter y THF como solventes (Tabla 3.30, entradas 6 y 7 respectivamente), la desaparición de la banda  $\nu_{Sn-H}$  del dihidruro ocurre en ambos casos a las 14 h de reacción. Los rendimientos totales de productos de reducción fueron 76,3 y 69,9 % respectivamente, esto es, similares a los observados en la reacción realizada en tolueno. La relación diastereomérica en ambos solventes fue igual,  $rd\ I = 2,3$  e indica claramente un incremento en la proporción del isómero termodinámicamente más estable en los productos de la reacción. Cabe señalar que en estos casos quedó un total del 23,6% (éter) y 30,0% (THF) de la mezcla de cetonas de partida (**84** y **85**) sin reaccionar debido probablemente a la descomposición del hidruro.

Por otra parte, la reacción entre **Mix-84-85** y el dihidruro **74** en metanol (Tabla 3.30, entrada 8) después de 3 h de reacción condujo a los productos de reducción con un 97,8 % de rendimiento. En el producto bruto de reacción se observó que quedaban un 1,5% de **86** y un 0,7% de **87** de la mezcla de cetonas de partida sin reaccionar. La relación  $rd\ I = 1,8$  demuestra que si bien el isómero termodinámico se formó mayoritariamente, en este caso su proporción en la mezcla es inferior a las reacciones realizadas en éter y THF.

Teniendo en cuenta los resultados previos, el estudio de las reducciones de **Mix-84-85** con los dihidruros **75-78** fue realizado sin solvente, y usando éter etílico y metanol como solventes.

La reducción de **Mix-84-85** con dihidruro de (-)-mentil-*n*-butilestaño (**75**) sin solvente (Tabla 3.30, entrada 9), después de 24 h condujo cuantitativamente a la mezcla de productos de reducción. En este caso se observó un cambio drástico en la relación diastereomérica. El valor de relación diastereomérica en contrado,  $rd\ II = 2,4$  indica claramente que el diastereómero formado en mayor proporción (**87**) es el que tiene menor estabilidad termodinámica. Esto significa que en este caso la inducción asimétrica lograda es ciertamente notable y que está relacionada indudablemente con el mayor volumen estérico del sustituyente alquílico.

Los mismos resultados fueron observados usando éter (14 h) y metanol (12 h) como solventes (Tabla 3.30, entradas 10 y 11). En ambos casos las reacciones conducen a productos de reducción en los cuales se observa predominio del

diastereómero **87**, rd II = 1,3 y 1,6 respectivamente. Estos resultados indican una menor selectividad que en la reducción en ausencia de solvente.

Por otra parte, las reducciones de mentona con dihidruro de (-)-mentil-*i*-propilestaño (**76**) sin solvente, y en éter y metanol como solventes, condujo mayoritariamente al diastereómero **87** con dr II = 2,6 (sin solvente), 1,9 (éter), y 2,0 (metanol) (Tabla 3.30, entradas 12-14). Los rendimientos en productos de reducción fueron en los tres casos cuantitativos, y los tiempos de reacción 12 h (sin solvente y en metanol) y 24 h (en éter). Cabe hacer notar que realizando la reducción de la mezcla de cetonas con el hidruro **76** sin solvente, se logró la mejor estereoselectividad en estos estudios, obteniéndose mayoritariamente el estereoisómero termodinámicamente menos estable.

En el caso de la reducción de la mentona con dihidruro de (-)-mentil-*t*-butilestaño (**77**) sin solvente, después de 14 h la reacción condujo preferencialmente al compuesto **87** con rd II = 1,5 (Tabla 3.30, entrada 15). Sin embargo, en las reacciones llevadas a cabo en solventes, éter (14 h) y en metanol (3 h), se formó mayoritariamente el isómero termodinámicamente más estable, con rd I = 1,44 y 2,00 respectivamente (Tabla 3.30, entradas 17 y 18). El rendimiento total en productos de reducción en las reacciones sin solvente y en metanol fue del 100 % y en éter del 92,6 %. El hecho de que en las reacciones en solución se forme en mayor proporción el isómero **86** (termodinámicamente más estable), podría estar relacionado con el efecto de los solventes sobre el sustituyente *ter*-butilo que es el de mayor energía conformacional de los usados en estos estudios.

Cuando la mentona fue reducida con dihidruro de (-)-mentilneofilestaño (**78**) (Tabla 3.30, entradas 18-20), en los tres casos se formó en mayor proporción el alcohol **87**, con relaciones diastereoméricas rd II = 1,6 (sin solvente), 2,2 (éter) y 1,2 (metanol). Solamente en el caso de la reacción realizada sin solvente después de 21 h obtuvimos un rendimiento cuantitativo de productos de reducción. En éter, después de 70 h de reacción el rendimiento fue del 90%, quedando un 10 % de la mezcla de cetonas de partida. Al igual que en los casos anteriores, la existencia de cetonas de partida en la mezcla bruta de reacción podría atribuirse a la descomposición del dihidruro **78** antes de que la reducción fuera completa. De manera similar, en el caso de la reacción realizada en metanol el dihidruro **78** se consumió totalmente después de 14 h como lo demostró el espectro de FT-IR, y casi el 47 % de las cetonas de partida quedaron sin reaccionar.

**Análisis de las reacciones sin solvente:** Un rápido análisis de los resultados incluidos en la Tabla 3.30, indica que en las reducciones con los hidruros **74-78** sin solvente los rendimientos de productos de reducción fueron cuantitativos, tanto si predominaba el alcohol termodinámicamente más estable **86** (reducciones con el dihidruro de (-)-mentilmetilestaño (**74**), como si se formaba el termodinámicamente menos estable **87** (reducciones con los hidruros **75-78**). Cabe hacer notar que si bien en el caso de la reducción con el hidruro **74** a TA conduce a una mezcla en la cual predomina el producto termodinámico (**86**) con buen rendimiento, la reacción efectuada a -75 °C conduce cuantitativamente a los productos de reducción pero la relación  $rd = 1$ , indica racemización. Estos resultados sugieren que el volumen estérico creciente de los sustituyentes alquilo favorece la formación del producto termodinámicamente menos estable.

**Reacciones en éter:** Las reducciones con los hidruros **74** y **77** realizadas en éter dan mezclas en las cuales el diastereómero termodinámico **86** está en mayor proporción. Sin embargo, mientras que en la reducción con el dihidruro **74** el rendimiento de productos de reducción fue solamente bueno (76,3 %), el rendimiento de productos de reducción con el dihidruro **77** fué muy alto (97,8 %).

Las reacciones con los hidruros **75** y **76** en éter dieron mezclas en las que predomina el diastereómero **87**, y los productos de reducción se obtienen con rendimientos cuantitativos. También la reducción con el hidruro **78** en éter, da el compuesto **87** como componente principal de la mezcla, con un elevado rendimiento de productos de reducción (90,2 %).

**Reacciones en metanol:** Las reducciones realizadas en metanol siguieron un patrón similar. Las reacciones con los hidruros **74** y **77** condujeron al diastereómero **86** en mayor proporción con rendimientos casi cuantitativos de productos de reducción. Las reducciones con los hidruros **75** y **76** en metanol conducen a mezclas que contienen el compuesto **87** en mayor proporción, con rendimientos también en estos casos casi cuantitativos. El producto principal de la mezcla de reducción obtenida con el hidruro **78** fue también el alcohol **87**, aunque en este caso el cromatograma reveló una gran proporción de los reactivos de partida (47,3%).

En resumen, los resultados incluidos en la Tabla 3.30 indican que la reacción de la mentona comercial usada en los estudios, con todos los hidruros (aquirales y quirales) (entradas 1 a 20) conduce a los correspondientes productos de reducción cuantitativamente en 11 casos, y en 4 casos con rendimientos elevados (superiores

al 90%) En los cinco casos restantes, los productos de reducción son obtenidos con rendimientos sustancialmente inferiores (52-76 %). En las reacciones que se completaron con rendimientos de productos de reducción (**86** + **87** + **88**) comprendidos entre el 90-100%, el rendimiento promedio de la suma de los diastereómeros **86** + **87** fue de aproximadamente el 95,9 %. Un punto interesante es que independientemente de las proporciones de **86** + **87** en las mezclas, el promedio del alcohol **88** en todos los casos fue de alrededor del 4,1%.

En la Tabla 3.30 se observa que solamente con el dihidruro de (-)-mentilmetilestaño (**74**) se puede lograr el ataque axial preferencial del hidrógeno que conduce al alcohol diastereomérico **86** termodinámicamente más estable, en el cual el carbono C-1 tiene configuración (*R*). Los restantes dihidruros de (-)-mentilalquilestaño (**75-78**) realizan la transferencia del hidrógeno de manera ecuatorial, conduciendo preferencialmente al alcohol **87** que tiene el carbono C-1 con configuración (*S*).

Estos estudios demuestran que en los casos en que hidruros aquirales como el  $\text{LiAlH}_4$  no puedan utilizarse debido a la presencia de otros grupos funcionales en la molécula de la cetona a reducir, sería posible la reducción estereoselectiva que conduce preferencialmente al alcohol termodinámicamente más estable haciendo la reacción con el dihidruro de (-)-mentil-*t*-butilestaño en metanol. Asimismo, vemos que la mejor reacción para lograr la reducción estereoselectiva de (-)-mentona para obtener en mayor proporción al producto termodinámicamente menos estable **87**, es la llevada a cabo con el dihidruro de (-)-mentil-*i*-propilestaño (**76**) sin solvente.

Los estudios realizados por diversos grupos de investigación, sugieren que las reducciones con dihidruros diorganoestánnicos tienen lugar a través de mecanismos concertados.

Teniendo en cuenta los productos de reducción orgánicos y los residuos poliméricos organoestánnicos de las reacciones estudiadas, un mecanismo posible sería la reacción a través de un estado de transición de cinco centros como el desarrollado en la Figura 3.45.<sup>104</sup>

---

<sup>104</sup> Alwyn G. Davies, “*Organotin Chemistry*”, VCH, Weinheim, Germany, 2004.

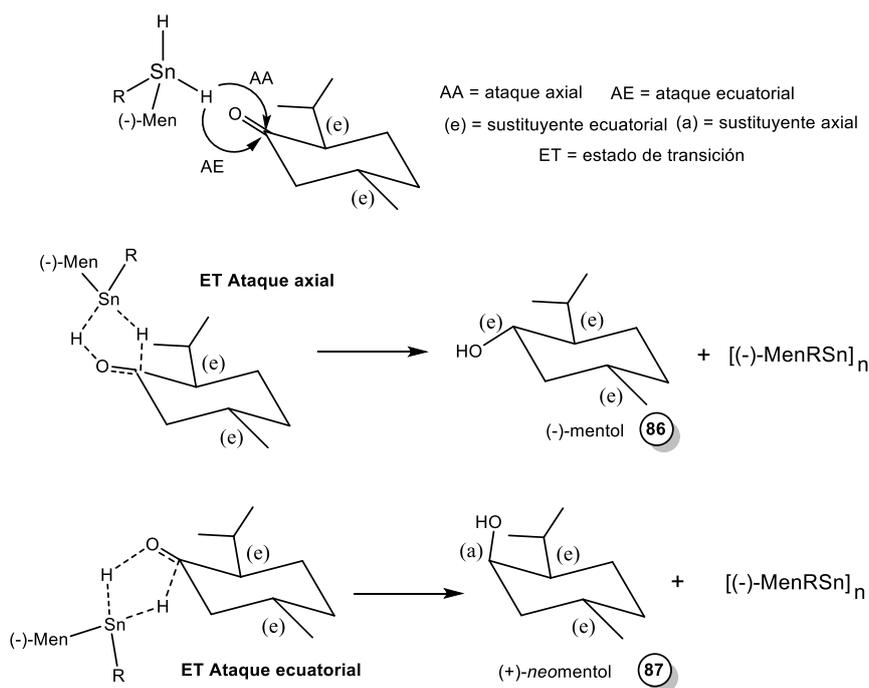


Figura 3.45. Posibles estados de transición para las reducciones con (-)-MenRSnH<sub>2</sub>

### 3.5.2. Reducción de cetonas proquirales.

También con el objeto de determinar el grado de inducción asimétrica que puede lograrse con los hidruros **74** y **76**, estudiamos la reducción de las arilcetonas proquirales acetofenona (**90**) y 2-acetilnaftaleno (**91**) con ambos dihidruros (Figura 3.46).

Para la cuantificación de los productos de las reducciones, esterificamos la mezcla de los alcoholes **92** y **93** con ácido (S)-acetoximandélico. Se ha informado que el espectro <sup>1</sup>H-RMN de los (R)-mandelatos presentan dos dobletes a aproximadamente 1,50 ppm.<sup>105</sup> Otro dato importante, es que mientras que el doblete a campos mayores (1,41 ppm) pertenece al diastereómero (S,R), el doblete a campos menores (1,54 ppm) corresponde al diastereómero (R,R). Cabe hacer notar, que las propiedades <sup>1</sup>H-RMN corresponden a las de los acetatos de (R)-1-feniletil-(R)-acetoxifenilo y el (S)-1-feniletil-(R)-acetoxifenilo, informados en la referencia 105 que son los derivados de la esterificación con el ácido (R)-(+)-O-acetilmandélico.

<sup>105</sup> a) Chataigner, I.; Lebreton, J.; Durand, D.; Guingant, A.; Villiéras, J., *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1759. b) Faraldos, J.A.; Giner, J.-L.; Smith, D.H.; Wilson, M.; Ronhovde, K.; Wilson, E.; Clevette, D.; Holmes, A.E.; Rouhier, K. *J. Chem. Ed.*, **2011**, 88, 334.

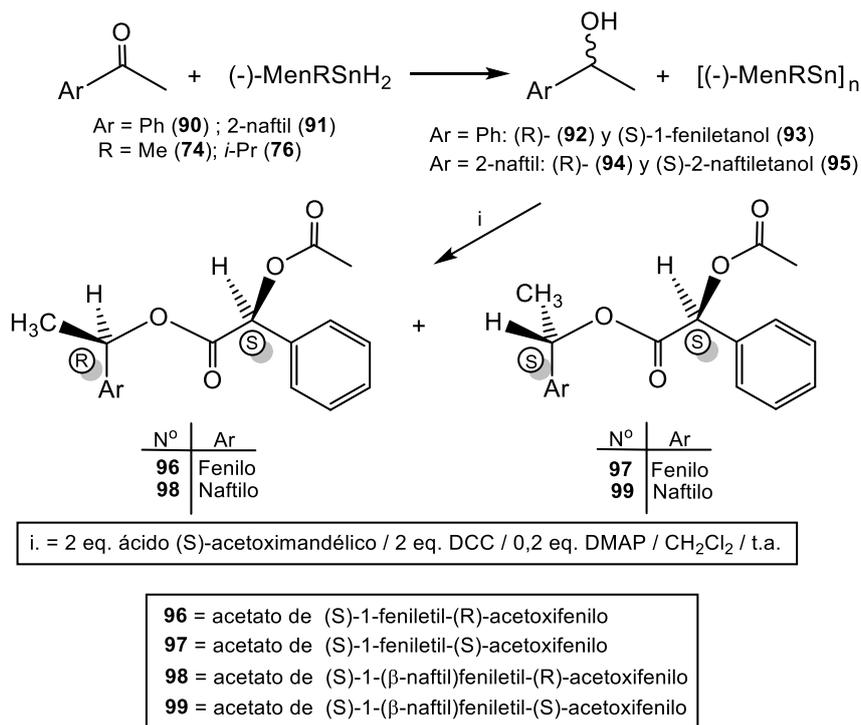


Figura 3.46. Reducción de cetonas proquirales con los dihidruros **74** y **76**.

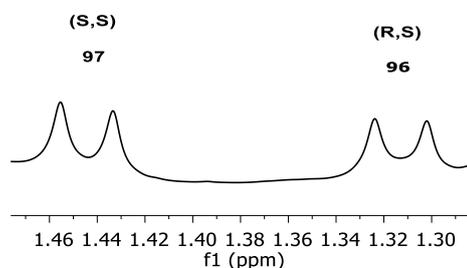
Nosotros usamos los ésteres derivados del ácido (S)-(-)-O-acetil mandélico y el espectro <sup>1</sup>H-RMN de la mezcla [**96** + **97**] (Figura 3.47, i) también presentó dos dobletes. Por analogía atribuímos el doblete a campos menores (1,46 ppm) al diastereómero con configuración (S,S), éster **97**, y el doblete a 1,33 ppm al éster **96** con configuración (R,S).

De manera similar, en el caso de la mezcla de los 1-(β-naftil)etilacetoxifenil acetatos, Figura 3.47 (ii), el doblete a campos menores (1,48 ppm) fue atribuído al diastereómero **99** con configuración (S,S), y el doblete a campos mayores (1,37 ppm) al diastereómero **98** con configuración (R,S).

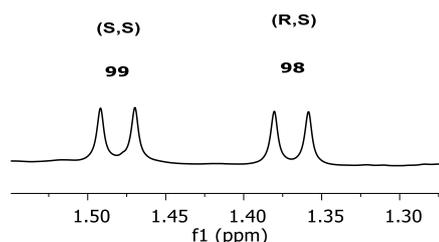
El estudio CG-EM de estas mezclas indica que la mezcla (**96** + **97**) da un cromatograma con dos picos con tiempos de retención (tr) de 20,4 y 20,6 min, y la mezcla (**98** + **99**) también da dos picos con tr = 24,8 y 25,1 min.

La cantidad de cada enantiómero formado en las reducciones de las cetonas **90** y **91** con los dihidruros **74** y **76**, fue determinada de la siguiente manera. Las mezclas crudas de los alcoholes (**92** + **93**) y (**94** + **95**) fueron derivatizadas con ácido (S)-(-)-O-acetilmandélico. Luego la estereoquímica de las mezclas de

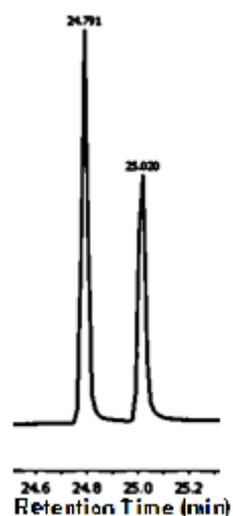
mandelatos diastereoméricos resultantes (**96 + 97**) y (**98 + 99**), fue establecida por análisis de los espectros  $^1\text{H-RMN}$  según la referencia 105, y cuantificada por CG-EM.



i) Dobletes correspondientes a los mandelatos racémicos **97** y **96** (Tabla 3.28, entrada 1).



ii) Dobletes correspondientes a la mezcla de los 1-etil-2-naftil mandelatos (Tabla 3.28, entrada 4).



iii) Cromatograma de la mezcla de los 1-etil-2-naftil mandelatos **98** y **99** (Tabla 3.28, entrada 4).

Figura 3.47. Mezclas de mandelatos: expansión de la región 1,30-1,55 ppm ( $^1\text{H-RMN}$ ) de los mandelatos (*S,S*) y (*R,S*) (i y ii), y cromatograma de la mezcla de mandelatos **98** y **99** (sección iii).

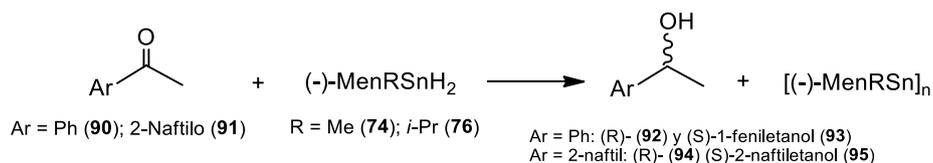
Los resultados obtenidos están resumidos en la Tabla 3.31.

Las mezclas de productos resultantes de la reducción de las cetonas **90** y **91** con  $\text{LiAlH}_4$  fueron estudiadas por  $^1\text{H-RMN}$  y CG-EM, y luego usadas como referencia en el estudio de las reducciones con los dihidruros **74** y **76**. Como se ve en la Tabla 3.31, estas reducciones tienen lugar con poca o moderada estereoselectividad. Las reducciones de **90** y **91** con (-)-MenMeSnH<sub>2</sub> (**74**) dio en ambos casos mezclas en las cuales se observó cierto predominio del enantiómero (*S*), Tabla 3.31, entradas 2 (ee = 2) y 5, (ee = 6).

Cuando las cetonas **90** y **91** fueron reducidas con (-)-Men *i*-PrSnH<sub>2</sub> (**76**), detectamos que el enantiómero (*S*) se forma nuevamente en mayor proporción: Tabla 3.31, entrada 3 (ee = 6) y entrada 6 (ee = 14).

Estos resultados demuestran que el grupo (-)-Mentilo unido al átomo de estaño realmente genera inducción asimétrica, y que el tamaño estérico del grupo alquilo de los dihidruros de (-)-mentilalquilestano también afecta la estereoselectividad de estas reducciones.

Tabla 3.31. Reducción de acetofenona (**90**) y 2-acetilnaftaleno (**91**) con los dihidruros **74** y **76**.



Nº	Ar	Hidruro	(S,S) (%)	(R,S) (%)	ee (%)
1	Ph	LiAlH <sub>4</sub>	50	50	0
2	Ph	<b>74</b>	51	49	2
3	Ph	<b>76</b>	53	47	6
4	Naf	LiAlH <sub>4</sub>	50	50	0
5	Naf	<b>74</b>	53	47	6
6	Naf	<b>76</b>	57	43	14

Cabe hacer notar que también el tamaño estérico de los sustituyentes de las cetonas tiene efecto sobre la estereoselectividad de estas reacciones. Así, la reacción de la cetona **91** con los hidruros **74** y **76** condujo en ambos casos a excesos enantioméricos (ee) más altos del enantiómero (S) que aquellos obtenidos en las reducciones de la acetofenona (**90**).

### 3.6. Conclusiones

Los estudios sobre la síntesis de ligandos con centros quirales nos permitieron obtener no solamente los sustratos para las investigaciones propuestas, sino también ajustar los protocolos para obtener los mejores rendimientos.

Los estudios más amplios fueron los realizados para establecer el mejor protocolo para obtener los diésteres insaturados. Se investigaron tres métodos de esterificación. Uno fue el método de Yamaguchi. En conjunto con otros resultados previos, los obtenidos en estos estudios indican que desde el punto de vista práctico este método no es conveniente en general para la síntesis de diésteres insaturados simétricos.

La preparación de los alcóxidos con *n*-BuLi en éter a -50 °C seguida de la adición de los cloruros de los ácidos insaturados demostró ser el mejor de los tres métodos estudiados. Usando éste método, las reacciones de los alcóxidos de los dioles **7** y **8** con los cloruros de los ácidos insaturados **13-16** conducen a la formación de los correspondientes diésteres insaturados con muy buenos rendimientos.

Nuestros estudios demuestran que una técnica excelente para la síntesis de bis-1,2,3-triazoles estannilados es el uso de reacciones "click". La misma permite acceder a los triazoles estannilados con rendimientos en muchos casos cuantitativos.

Desarrollamos exitosamente un protocolo para la síntesis de nuevos derivados de estaño y silicio con ligandos (-)-mentilo. Desafortunadamente, no pudimos profundizar en el estudio de sus propiedades químicas, especialmente las relacionadas con los dos centros metálicos.

Las investigaciones sobre la hidroestannación de diésteres insaturados obtenidos a partir de derivados de la D-galactosa demuestran que es posible la obtención de macrólidos con ciclos de 13 miembros a través de reacciones de ciclohidroestannación. Si bien no pudimos profundizar los estudios, uno de los factores que influyen sobre la existencia o no de ciclación sería el volumen estérico de los sustituyentes en el átomo de estaño.

Realizamos la síntesis de cinco nuevos dihidruros diorganoestánicos mixtos con sustituyentes (-)-mentilo y diversos grupos alquílicos. Con los mismos investigamos la posibilidad de realizar reducciones estereoselectivas de compuestos carbonílicos.

Los resultados de estos estudios sugieren que es posible lograr muy buenas diastereoselectividades en la reducción de la (-)-mentona. Además, es posible lograr que predomine tanto el diastereómero termodinámicamente más estable como el menos, según el ligando alquílico unido al átomo de estaño. Por otra parte, los resultados obtenidos en la reducción de acetofenona y 2-acetilnaftaleno no fueron tan alentadores. Si bien el volumen estérico del sustituyente arílico influye claramente en los excesos enantioméricos, los mismos fueron bajos: 2 y 6 para la acetofenona, y 6 y 14 respectivamente para el 2-acetilnaftaleno.

## CAPITULO 4

### Sección Experimental

#### 4.1. Materiales y Métodos Analíticos

Los materiales de partida se prepararon usando reactivos de grado analítico de origen comercial, los cuales se purificaron en casi todos los casos por destilación o por cristalización.

Los solventes utilizados fueron de origen comercial y su purificación y secado se llevo a cabo según los procedimientos habituales. Aquellos que fueron purificados por métodos específicos se describirán oportunamente.

Los agentes desecantes empleados también fueron de origen comercial y los desecantes reversibles se activaron por calentamiento en estufa.

El avance de las reacciones se controló por resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$ , cromatografía en capa fina (TLC) o espectroscopia infrarroja.

Aquellas reacciones que debieron ser protegidas de la humedad se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno seco o argón.

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

Para las cromatografías en capa fina se utilizaron cromatofolios de sílica gel 60 F 254. El revelado de los cromatogramas en capa fina se realizó por visualización con luz ultravioleta de longitudes de onda 254 y 366 nm y revelado en una solución de ácido fosfomolibdico en etanol.

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

La relación de compuesto a separar con respecto a la cantidad de sílica utilizada varió entre 1:20 y 1:50. Las fracciones fueron reunidas teniendo en cuenta los análisis efectuados por cromatografía en capa fina.

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

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

Los espectros IR se registraron con un espectrofotómetro FT-IR Nicolet Nexus 470/670/870.

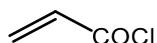
Los espectros de  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ - y  $^{119}\text{Sn}$  RMN fueron registrados con un equipo Bruker Avance 300 multinuclear.

Los espectros de masas de baja resolución se obtuvieron a 70 eV (EI) en un equipo HP-5890 CG/ EM equipado con un detector selectivo de masas provisto con una columna INNOWax utilizando nitrógeno como gas portador y un instrumento Agilent CG-78903 equipado con detector selectivo de masas MS-5977A MSD provisto con una columna HP-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 m) utilizando nitrógeno como gas portador.

Los espectros de masas de alta resolución se registraron en un espectrómetro Bruker micrOTOF Q II empleando Electrospray (ESI) como fuente de ionización y los análisis elementales en analizadores elementales Exeter CE 440, realizados en UMYMFOR, UBA-CONICET y en el Laboratorio de Instrumental de Uso Compartido (LIUC), del INQUISUR, UNS-CONICET.

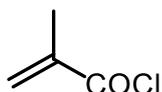
## 4.2. Síntesis de Reactivos Orgánicos.

### 4.2.1. Cloruro de 2-propenoilo.<sup>1</sup>



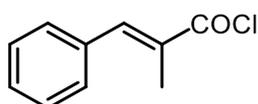
En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y agitador magnético, se colocaron 11.86 ml (140 mmoles) de ácido acrílico previamente destilado. Luego se agregaron lentamente, a temperatura ambiente, con jeringa 7.88 g (5 ml, 60 mmoles) de tricloruro de fósforo. Finalizado el agregado se calentó en baño de aceite (60-70°C) durante 30 minutos. Luego se procedió a la separación de las fases, correspondiendo la superior al producto deseado. Una vez separada se agregó 1 g de bromuro cuproso y se destiló a presión reducida (75°C a 0.07 Torr). Se obtuvieron 5 ml (62 mmoles, 32%) de cloruro de acrilóilo como un líquido incoloro de olor irritante.

### 4.2.2. Cloruro de 2-metil-2-propenoilo.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el descrito en el punto anterior se obtuvo el cloruro de metacrilóilo a partir de 15 ml (180 mmoles) de ácido metacrílico recién destilado y 7.42 g (4.70 ml, 54 mmoles) de tricloruro de fósforo. El producto puro fue aislado por destilación a presión reducida (50-52°C a 135 mmHg). Se obtuvieron 4.81 g (46 mmoles, 70%) de cloruro de metacrilóilo como un líquido incoloro de olor irritante.

### 4.2.3. Cloruro de (E)-3-fenil-2-metil-2-propenoilo.<sup>2</sup>



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  $\alpha$ -metilcinámico en 4 ml de benceno seco. Desde la ampolla se adicionaron

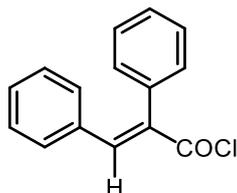
<sup>1</sup> Rehberg, C. E.; Dixon, M. B.; Fisher, C. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 208.

<sup>2</sup> Linstead R. P.; Williams, L. T. *J. Chem. Soc.* **1926**. 2735.

lentamente 2.93 ml (40 mmoles) de cloruro de tionilo previamente destilado. Finalizado el agregado se calentó a reflujo durante dos horas.

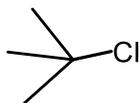
El producto se destiló a presión reducida (120-122°C a 6 mmHg). Se obtuvieron 5 g (28 mmoles, 75%) de cloruro de ácido como un sólido amarillo. P.f. = 49-50°C.

#### 4.2.4. Cloruro (*E*)-2,3-difenilpropenoilo.



El siguiente procedimiento experimental fue desarrollado por la Dra. Gastaminza<sup>3</sup>. En un balón de dos bocas, provisto de refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de nitrógeno se colocaron, 14.7 g (65 mmoles) de ácido (*E*)-2,3-difenilpropenóico y 23.4 g (190 mmoles) de cloruro de tionilo previamente destilado. A esta mezcla se adicionaron, lentamente 26 ml de tolueno seco. La solución se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche. El curso de la reacción fue monitoreado por espectroscopia IR, observándose la desaparición de la banda correspondiente al grupo carboxilo. El solvente se removió a presión reducida. El residuo obtenido (sólido amarronado) correspondió al cloruro de ácido derivado del ácido (*E*)-2,3-difenilpropenoico con un rendimiento cuantitativo.

#### 4.2.5. Cloruro de *t*-butilo.<sup>4</sup>



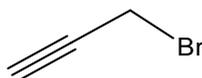
En un erlenmeyer con baño de hielo, se colocaron 10 g (0.13 moles) de *t*-butanol y 50 ml de ácido clorhídrico con agitación vigorosa durante 15 minutos. Se transfirió el contenido a una ampolla de decantación, se dejó reposar hasta la separación de fases y se eliminó la capa inferior. El cloruro de *t*-butilo formado se lavó dos veces con una solución de carbonato de sodio al 10 % (5 ml cada vez).

<sup>3</sup> Gastaminza, A. E.; Ferracutti, N. N. *An. Asoc. Quim. Arg.* **1983**, 71, 587.

<sup>4</sup> Norris, *Am. Chem. J.* **1907**, 38, 642

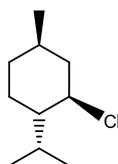
Luego se secó el cloruro de ter-butilo con sulfato de sodio anhidro y se purificó por destilación. Se recogió la fracción que destiló entre 42-45 °C/760 mmHg, obteniéndose 10 g (0.11 moles, 80%).

#### 4.2.6. Bromuro de propargilo.<sup>5</sup>



En un balón de dos bocas provisto de ampolla igualadora de presiones, refrigerante a reflujo y barra magnética agitadora, se colocaron 173 ml (156 g, 3.00 moles) de alcohol propargílico, 400 ml de éter etílico seco y 10 ml de piridina. Luego, se añadieron gota a gota 104.5 ml (297.8 g, 1.1 moles) de tribromuro de fósforo durante 1.5 h a t.a., manteniendo la agitación a una velocidad moderada. Después de la adición, la mezcla de reacción fue calentada 1 h a reflujo. Se dejó enfriar el sistema y se transvasó a un equipo de destilación y se eliminó el éter. El residuo fue destilado con columna Vigreux de 40 cm a un vacío entre 10 a 20 mmHg. La destilación se dio por finalizada cuando la temperatura en la cabeza de la columna superó los 35 °C. Se colectó la fracción de bromuro de propargilo que destiló entre 84 y 87 °C/760 mmHg, obteniéndose 223 mL (2.1 moles, 70 %).

#### 4.2.7. Cloruro de (-)- mentilo.<sup>6</sup>



En un balón de dos bocas, provisto de agitador mecánico, en un baño de hielo, se colocaron 226 g (1.66 moles) de cloruro de zinc anhidro y 154 ml de ácido clorhídrico (37%) (1.86 moles). La mezcla se mantuvo en agitación hasta disolución completa (aproximadamente 20 min). Se retiró el baño de hielo y se agregaron 78 g (0.50 moles) de (-)-mentol. La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 horas a 53°C. Una vez finalizado, se extrajo con 150 ml de éter de petróleo 35°-65°. El extracto se lavó con 25 ml de agua y luego con 6 porciones de 25 ml de ácido

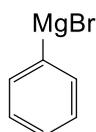
<sup>5</sup> Lambert Brandsma “*Best Synthetic Methods: Acetylenes, Allenes and Cumulenes*”, **2003**, cap 20, pág 369.

<sup>6</sup> Smith, J.G.; Wright, G.F. *J. Org. Chem.*, **1952**, 17, 1116.

sulfúrico concentrado. La solución de éter de petróleo fue lavada con 6 porciones de 25 ml de agua destilada. La fase etérea se secó con sulfato de sodio anhidro y se destiló el solvente a presión reducida. El compuesto se purificó por destilación, p.eb.101-101.5 °C a 21 mmHg; se obtuvieron 81.8 g (0.4680 moles, 93.6 %).  $[\alpha]_D^{20} = -45.8^\circ$  (puro).

### 4.3. Síntesis de Reactivos Organometálicos.

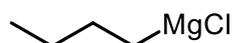
#### 4.3.1. Bromuro de fenilmagnesio.<sup>7</sup>



En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 6.91g (0.28 moles) de magnesio y unos cristales de yodo para ayudar a iniciar la reacción.

Se agregó desde la ampolla gota a gota una solución de 28.7 ml (0.273 moles) de bromobenceno previamente destilado en 140 ml de THF seco de manera tal que la mezcla permaneciera a reflujo. Finalizada la reacción espontánea, se calentó a reflujo durante 40 minutos. Se obtuvo una solución oscura con una concentración 1.60 M (98%), titulada por el método de Gilman.<sup>8</sup>

#### 4.3.2. Cloruro de *n*-butilmagnesio.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el descrito en el punto 4.3.1 se obtuvo el cloruro de *n*-butilmagnesio, a partir de 0.80 g (0.033 moles) de magnesio, unos pocos cristales de yodo y 3.5 ml (0.033 moles) de 1-clorobutano en 6 ml de éter etílico seco. Se obtuvo una solución incolora con una concentración 1.80 M, según el método de Gilman.

<sup>7</sup> Nesmeyanov y Kocheshkov, “*Methods of Elements-Organic Chemistry*”, Vol. 2, North-Holland, Publishing Company, Amsterdam, 1967. pág. 10.

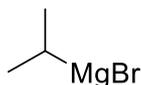
<sup>8</sup> Gilman, H.; Wilkinson, P. D.; Fischel, W. P.; Meyers, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* 1923, 45, 150.

#### 4.3.3. Cloruro de *t*-butilmagnesio.



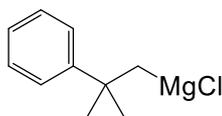
Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el descrito en el punto 4.3.1 se obtuvo el cloruro de *t*-butilmagnesio, a partir de 0.80 g (0.033 moles) de magnesio, unos pocos cristales de yodo y 3.5 ml (0.033 moles) de cloruro de *t*-butilo en 6 ml de éter etílico seco. Se obtuvo una solución incolora con una concentración 1.62 M, según el método de Gilman.

#### 4.3.4. Bromuro de isopropilmagnesio.



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el descrito en el punto 4.3.1 se obtuvo el bromuro de isopropilmagnesio, a partir de 0.80 g (0.033 moles) de magnesio, unos pocos cristales de yodo y 3.0 ml (0.033 moles) de bromuro de isopropilo en 6 ml de éter etílico seco. Se obtuvo una solución translúcida con una concentración 1.83 M, según el método de Gilman.

#### 4.3.5. Cloruro de neofilmagnesio.<sup>9</sup>

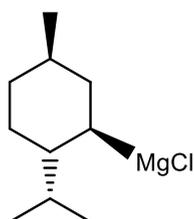


En un balón de dos bocas, provisto de agitador magnético, refrigerante a reflujo, una ampolla igualadora de presiones, y bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron 22.68 g (0.95 moles) de magnesio y cristales de yodo. Desde la ampolla igualadora de presiones se adicionaron lentamente 15 ml de cloruro de neofilo para favorecer el inicio de la reacción, posteriormente se adicionó una solución de 135 ml de cloruro de neofilo en 187,5 ml de éter seco. Finalizado el agregado, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos. La

<sup>9</sup> Zimmer, H.; Homberg, O.; Jayawant, M. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3859.

concentración de la solución oscura resultante fue 2.88 M, según el método de Gilman.

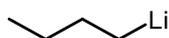
#### 4.3.6. Cloruro de (-)-mentilmagnesio.<sup>10</sup>



En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, agitador magnético y cierre de nitrógeno se colocaron 13.51 g (0.556 moles) de magnesio, 60 ml de THF anhidro, 2 ml de cloruro de (-)-mentilo y 1.05 ml de 1,2-dibromoetano. Una vez iniciada la reacción se agregó lentamente una solución de 68.96 (0.395 moles) de cloruro de (-)-mentilo en 160 ml de THF seco. Finalizado el agregado, se calentó durante 5 horas a 50°C. Se obtuvo una solución con una concentración 1.48 M (81%).

#### 4.3.7. *n*-butillitio.

##### A partir de cloruro de *n*-butilo en hexano.<sup>11</sup>



En un tubo Schlenk equipado con un refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se colocaron 30 ml de hexano seco y 1.6 g (0.22 moles) de litio en perdigones. Se calentó a 50°C y a través de la ampolla se agregaron lentamente 10.4 ml (0.1 moles) de cloruro de *n*-butilo.

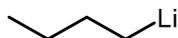
Una vez finalizado el agregado se dejó dos horas más a 60°C, luego se enfrió y se dejó decantar. La concentración del organolítico se determinó por doble titulación aplicando el método de Gilman: 0.5 ml de la solución de *n*-butillitio se agregó sobre agua y se tituló con ácido clorhídrico 0.1 M, otra alícuota se trató con 1,2-dibromoetano, se hidrolizó con agua y se tituló con ácido clorhídrico 0.1 M. La

<sup>10</sup> Tanaka, M.; Ogata, I. *Bull. Chem Soc. Jpn.*, **1975**, 48, 1094.

<sup>11</sup> Adaptada de: Bryce-Smith, D.; Turner, E. E. *J. Chem. Soc.* **1953**, 861.

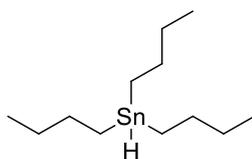
diferencia entre ambas titulaciones permitió calcular la concentración de *n*-BuLi (1.5 M).

#### A partir de bromuro de *n*-butilo en éter etílico.<sup>12</sup>



En un tubo Schlenk provisto de ampolla igualadora de presiones, septum, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una suspensión de 0.96 g (0.14 moles) de litio metálico en forma de perdigones en 24 ml de éter etílico seco. El tubo Schlenk se sumergió en un baño a -10°C (acetona/nitrógeno líquido). A través de la ampolla se adicionó lentamente una solución de 6.0 ml (7.70g, 0.056 moles) de bromuro de *n*-butilo en 11 ml de éter etílico seco. Finalizado el agregado se dejó alcanzar una temperatura de 0°C a fin de proceder a determinar la concentración de la solución. La molaridad de la solución de *n*-BuLi según la doble titulación de Gilman fue de 1.2 M.

#### 4.3.8. Hidruro de tri-*n*-butilestaño.<sup>13</sup>



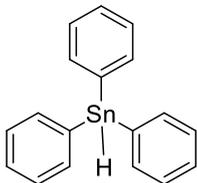
En un balón de dos bocas, provisto con un refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de nitrógeno se preparó una suspensión de 1.41g (0.037 moles) de hidruro de litio y aluminio en 60 ml de éter etílico seco. Desde la ampolla se adicionó lentamente una solución de 10 ml (12g, 0.037 moles) de cloruro de tri-*n*-butilestaño (recién destilado, p.eb.:152°C/10 mmHg) en 25 ml de éter etílico seco. Una vez finalizado el agregado, se mantuvo a 50°C durante 2 horas. Se dejó enfriar, se agregaron 120mg de hidroquinona y luego se descompuso por adición lenta de 4 ml de agua destilada. La solución se trató con 100 ml de tartrato de sodio y potasio al 20 %. Las fases se separaron y la capa orgánica se retomó con 20 ml de éter etílico. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se filtró. El solvente se removió a presión reducida en evaporador rotatorio. Por destilación del residuo a presión reducida se obtuvieron 3.25g (3 ml, 0.011 moles,

<sup>12</sup> Semmelheck, M. L.; *Organic Synthesis*, **1984**, 62, 4.

<sup>13</sup> Buschhaus, H. U.; Lehnig, M.; Neumann, W. P. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1977**, 129.

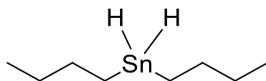
30%) de hidruro de tri-*n*-butilestaño como un líquido incoloro. P.eb. = 103-105°C / 1.1 mmHg.

#### 4.3.9. Hidruro de trifenilestaño.



En un balón de dos bocas, provisto de un refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una suspensión de 1.48 g (0.030 moles) de hidruro de litio y aluminio en 65 ml de éter etílico seco. Desde la ampolla se adicionó lentamente una solución de 10 g (0.026 moles) de cloruro de trifenilestaño en 17.3 ml de éter etílico seco. Una vez finalizado el agregado, se mantuvo a 50°C durante 2 horas. Se dejó enfriar, se agregaron 100 mg de hidroquinona y luego se descompuso por adición lenta de 3.5 ml de agua destilada. La solución se trató con 70 ml de tartrato de sodio y potasio al 20%. Las fases se separaron y la capa orgánica se retomó con 15 ml de éter etílico. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se filtró y el solvente se removió a presión reducida. Todas estas operaciones se llevaron a cabo en atmósfera inerte. Se obtuvieron 7.35 g (0.021 moles, 80%) de hidruro **77** como un óleo blanco, el cual no requirió purificación. P.f. = 28-30°C. El compuesto se conservó en heladera bajo atmósfera inerte para su posterior uso.

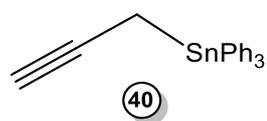
#### 4.3.10. Dihidruro de di-*n*-butilestaño



En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y bajo atmósfera de nitrógeno, se preparó una suspensión de 1.05 g (0.028 moles) de hidruro de litio y aluminio en 38 ml de éter etílico seco. A través de la ampolla se adicionó lentamente una solución de 7 g (0.023 moles) de cloruro de di-*n*-butilestaño en 80 ml de éter etílico seco. Una vez finalizado el agregado, se calentó a reflujo durante 3 horas. Se dejó enfriar, y luego se agregaron 40 ml de una solución saturada de cloruro de amonio para descomponer el exceso

de hidruro de litio y aluminio. Se separaron las capas por decantación aislando la capa etérea con ayuda de pipeta. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La solución se filtró por succión a través de una columna de vidrio, utilizando  $\text{MgSO}_4$  anhidro como soporte. El solvente se removió a presión reducida. Todas estas operaciones se llevaron a cabo bajo atmósfera inerte. El residuo obtenido se purificó por destilación a presión reducida. Se obtuvieron 3.67 g (0.015 moles, 68%) de hidruro de di-*n*-butilestaño como un líquido incoloro. P.eb. = 70-72°C / 12 mmHg.

#### 4.3.11. Trifenil(2-propinil)estaño (40).<sup>14</sup>

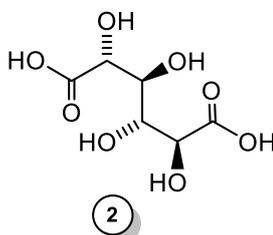


En un balón de dos bocas, provisto de agitador magnético, refrigerante a reflujo, una ampolla igualadora de presiones, y bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron 0.730 g (30.1 mmoles) de magnesio en 7 ml de éter seco. Luego se adicionan 0.3 g de bromuro de propargilo (2.50 mmoles) y 0.10 g (0.37 mmol) de cloruro de mercurio en continua agitación. Cuando comenzó la reacción, la mezcla se enfrió a 23 °C y, desde la ampolla igualadora de presiones, se adicionó lentamente 3.30 g (27.5 mmoles) de bromuro de propargilo en 20 ml de éter seco (la temperatura no excedió los 25 °C). Luego de 10 min se adicionaron 5.04 g (13.1 mmoles) de cloruro de trifenilestaño a 0 °C y se dejó a temperatura ambiente por 10 min. La mezcla se enfrió a 0 °C y se trató con una solución saturada de cloruro de amonio. Posteriormente se realizó la extracción de la fase acuosa con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio anhidro. Se eliminó el solvente a presión reducida. El sólido obtenido se recristalizó en hexano. Se obtuvieron 3.34 g (1.64 mmoles, 65.5 %) de **40** como un sólido blanco.

<sup>14</sup> A. Yanagisawa, *Sci. Synth.* **2004**, 7, S21 541-547.

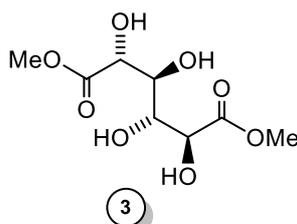
#### 4.4. Síntesis de ligandos con centros quirales.

##### 4.4.1. Ácido galactárico (2)



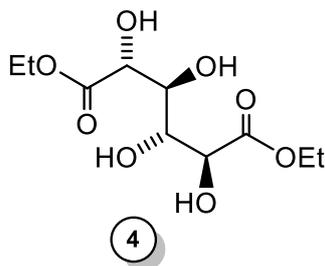
En un balón de dos bocas equipado con ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y refrigerante a reflujo se adicionaron 20.0 g (0.11 moles) de D-galactosa en 30 ml de agua destilada. Luego, se añadieron gota a gota a través de ampolla 42 ml de ácido nítrico concentrado (65 %). Posteriormente, se dejó en agitación a temperatura ambiente hasta disolución completa de la suspensión. La solución se calentó a reflujo por el período de una hora, observándose el desprendimiento de vapores de óxido de nitrógeno. Luego, la mezcla de reacción se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente observándose la formación gradual de **2** como un sólido cristalino blanco, el cual fue aislado por filtración con succión (11.7 g, 0.055 moles, 50%) con un pf: 214-215 °C.

##### 4.4.2. (2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-tetrahidroxihexanodiato de dimetilo (3)



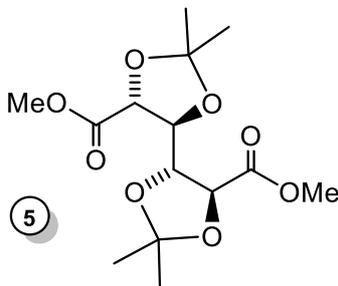
En un balón de dos bocas provisto de agitador magnético, refrigerante a reflujo y tubo con cloruro de calcio, se preparó una suspensión de 5 g (24 mmoles) de ácido galactárico (**2**) en 45 ml de metanol absoluto, y posteriormente, se adicionó 1 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 3 días y luego se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Finalmente, la mezcla se enfrió a 0 °C, observándose la formación de un precipitado blanco, el cual se filtró por succión y se lavó varias veces con agua destilada. El residuo sólido se secó a alto vacío durante varias horas, obteniéndose **3** (5.19 g, 22 mmoles 91 %) como un sólido blanco amorfo con un pf: 183-185 °C.

#### 4.4.3. (2R,3S,4R,5S)- 2,3,4,5-tetrahidroxihexanodiato de dietilo (4)



En un balón de dos bocas provisto con agitador magnético, refrigerante a reflujo y tubo con cloruro de calcio se preparó una suspensión de ácido galactárico 10 g (48 mmoles) en 200 ml de etanol absoluto, y posteriormente, se adicionaron 2 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, y el exceso de etanol se removió por destilación a presión reducida. Cuando la solución comenzó a enfriarse lentamente a temperatura ambiente se observó la aparición de **4** (2.80 g, 29 mmoles, 61%) como un sólido cristalino blanco, el cual fue aislado por filtración, con un pf: 159-162 °C.

#### 4.4.4. (4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-dicarboxilato de dimetilo (5)

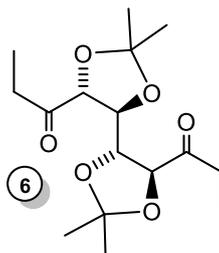


En un balón de tres bocas provisto de agitador magnético, refrigerante a reflujo y ampolla igualadora de presiones, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 5 g (21 mmoles) de **2** y 40 ml (536 mmoles) de acetona seca. La mezcla se enfrió a 0 °C con baño de hielo y se añadieron gota a gota a través de la ampolla 2.19 ml (15 moles) de complejo trifluoro de boro-dietil éter.

La mezcla se agitó durante 2 horas a 25 °C y luego 1 hora a reflujo para favorecer la disolución del sustrato. El crudo de reacción se volcó sobre 125 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, para llevar a un pH= 7-9, luego se agitó vigorosamente hasta que cesó el desprendimiento de CO<sub>2</sub>. La solución acuosa se extrajo con 3 porciones de 25 ml de acetato de etilo.

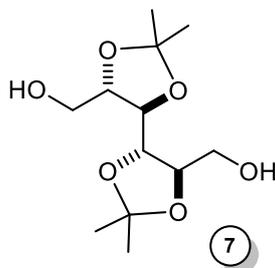
Los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con 100 ml de agua destilada. La solución se secó con sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio. El sólido resultante se purificó por sucesivos lavados con éter etílico, metanol y cloroformo respectivamente (2.462 g, 7.78 mmoles, 38 %) con un pf: 97- 98 °C.

#### 4.4.5. (*4R,4'S,5S,5'R*)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-dicarboxilato de dietilo (**6**)



El procedimiento experimental es similar al aplicado en el punto 4.4.4, usando 12 g (0.045mol) de **4**, 120 ml (1,60 moles) de acetona seca y 9.40 ml (0.064 moles) de complejo trifluoro de boro-dietil éter. El diéster **6** (8.77 g, 0.028 moles, 61 %) se obtuvo como un sólido blanco cristalino, sin necesidad de purificación con un pf: 88-89 °C.

#### 4.4.6. ((*4R,4'S,5S,5'R*)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)dimetanol (**7**)

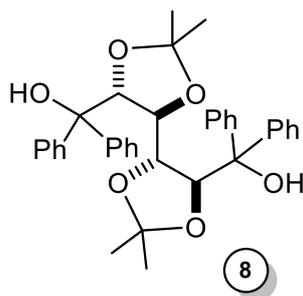


En un balón de tres bocas provisto de ampolla igualadora de presiones, refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno se suspendieron 2.16 g de LiAlH<sub>4</sub> (54 mmoles) en 20 ml de THF seco. La mezcla se agitó y calentó a reflujo por 30 minutos. Luego, se añadió gota a gota a través de ampolla una solución de **6** (5.43 g, 20 mmoles) en 20 ml de THF seco. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas.

Se enfrió a 0 °C y luego se trató con 3,5 ml de agua destilada, 2,5 ml de NaOH 4 N, y nuevamente con 7,5 ml de agua destilada, observando desprendimiento de H<sub>2</sub> por descomposición del LiAlH<sub>4</sub>. El bruto de reacción se filtró

por succión, y el sólido inorgánico se extrajo con éter etílico mediante el empleo de un dispositivo Soxhlet. Finalmente, los extractos orgánicos se separaron a través de ampolla, se secaron con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y concentró en evaporador rotatorio, obteniéndose (4.51 g, 34 mmoles, 85 %) de **7** como un sólido cristalino blanco con pf: 109-110°C.

#### 4.4.7. [(4*R*,4'*S*,5*S*,5'*R*)-2,2,2',2'-tetrametil- $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-4,4'-bi-1,3-dioxolan-5,5'-diil]-4,5-dimetanol (**8**)



En un balón de 2 bocas equipado con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se introdujeron 1.87 g (0.077 moles) de magnesio en virutas y unos cristales de iodo. Luego, se añadieron gota a gota desde ampolla una disolución de 7.35 ml ( $\delta = 1.494$  g/ml, 10.0 g, 0.070 moles) de bromobenceno (recién destilado) en 30 ml de THF seco a una velocidad tal que la mezcla se mantuviera a reflujo. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 hora. Se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota a través de ampolla igualadora de presiones una solución de 5 g (0.016 moles) de acetal dioxolano **5** en 40 ml de THF seco.

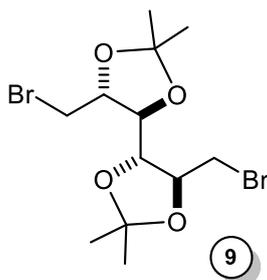
La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche, observándose una suspensión de color amarillento. Se colocó el balón de reacción en un baño de hielo y el exceso de reactivo de Grignard fue destruido por agregado de 700 ml de una solución saturada de cloruro de amonio.

Las dos fases fueron separadas, la capa acuosa se extrajo 3 veces con 50 ml de acetato de etilo. La combinación de los extractos orgánicos se lavó 2 veces con 25 ml de una solución saturada de NaCl. Luego se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y concentró en evaporador rotatorio. Al producto crudo de color amarillo se le realizaron dos digestiones en 50 ml de pentano, agitando una hora a

temperatura ambiente. Se obtuvieron 5,682 g (0,01 moles, 62 %) del diol **8** como un sólido blanco con un pf: 233-235 °C.

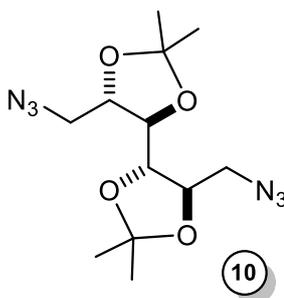
#### 4.5. Preparación de compuestos a partir de [(4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-4,4'-bi(1,3-dioxolano)-5,5'-diil]dimetanol (**7**).

##### 4.5.1. (4R,4'S,5S,5'R)-5,5'-bis(bromometil)-2,2,2',2'-tetrametil-4,4'-bi-1,3-dioxolano (**9**)



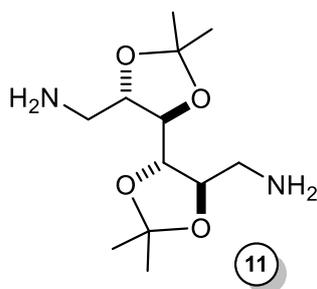
En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de argón se adicionó una solución de 2.976 g (11,4 mmoles) del diol **7** en 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco y 9.234 g (27.9 mmoles) de CBr<sub>4</sub>, y se agitó vigorosamente durante 15 minutos a temperatura ambiente. Luego la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se agregaron 9 g (31.4 mmoles) de PPh<sub>3</sub> obteniéndose una solución levemente amarillenta. Se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 4 horas, monitoreando el progreso de la reacción por TLC. El solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empleando silica gel como adsorbente y una mezcla de hexano/ éter etílico (95:5) como eluyente. El producto dibromado **9** se obtuvo como un sólido cristalino blanco (3.12 g, 8.00mmoles, 70 %) con un pf: 120-122°C.

##### 4.5.2. (4R,4'S,5S,5'R)-5,5'-bis(azidametil)-2,2,2',2'-tetrametil-4,4'-bi-1,3-dioxolano (**10**)



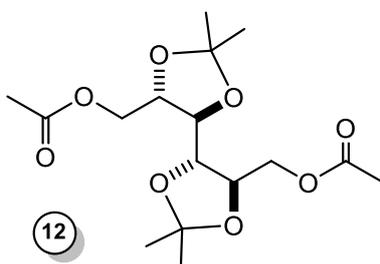
En un balón de dos bocas equipado con refrigerante a reflujo y agitador magnético, se preparó una solución de 2 g (5.13 mmoles) de **9** en 50 ml de DMF seca, luego se agregó 1 g (15.3 mmoles) de NaN<sub>3</sub>. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 3 horas. El curso de la reacción fue monitoreado por TLC. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y luego se volcó en un vaso de precipitado conteniendo 10 ml de agua destilada. La fase acuosa se extrajo dos veces con 20 ml de cloroformo. La combinación de los extractos orgánicos se lavó con solución saturada de NaCl, después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio. Se obtuvieron 1.49 g (4,8 mmoles, 94%) de **10** como un sólido cristalino blanco con un pf: 70-71 °C.

#### 4.5.3. ((4*R*,4'*S*,5*S*,5'*R*)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)dimetanamina (**11**)



En un balón de dos bocas provisto de refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones y agitador magnético, se preparó una suspensión a 0 °C de 0.220 g (5.75 mmoles) de hidruro de litio y aluminio en 6 ml de THF sobre la que se agregó lentamente desde ampolla una solución de 0.50 g (1.28 mmoles) de diazida **10** en 6 ml de THF seco. Se agitó durante 4 horas a 0 °C, luego se agregaron lentamente 1.4 ml de una solución de NaOH 1M. La mezcla de reacción se diluyó aproximadamente con 6 ml de éter etílico, y posteriormente se agregaron 7 g de sulfato de sodio anhidro. Se agitó durante dos horas a temperatura ambiente, se filtró a través de placa porosa, y se lavó con éter etílico. El filtrado se secó con carbonato de potasio anhidro y el solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio. La diamina **11** (0.232 g, 0.69 mmol, 53.9 %) se obtuvo como un sólido blanco con un p.f.: 64-67 °C.

#### 4.5.4. Diacetato de ((4*R*,4'*S*,5*S*,5'*R*)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis-metileno (**12**)



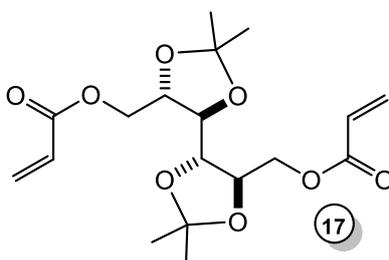
En un balón de dos bocas provisto con agitador magnético y bajo atmósfera de argón se adicionaron 0.09 ml (0.091 g, 1.52 mmoles) de ácido acético, 0.85 ml (0.61 g, 6.08 mmoles) de trietilamina, 0.11 ml (0.12 g, 1.52 mmoles) de cloruro de acetilo, 0.023 g (25 mol %) de DMAP seguido por 0.20 g (0.76 mmoles) del diol **7** en 8 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas (monitoreo por TLC), y luego se proceso con 25 ml de ácido clorhídrico al 10 %. La solución resultante se extrajo dos veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 15 ml de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio. El diéster **12** se obtuvo sin necesidad de purificación como un sólido cristalino blanco (0.26 g, 0.75 mmoles, 99 %) con un p.f.: 126-129 °C.

#### 4.6. Síntesis de diésteres $\alpha,\beta$ -insaturados

##### Método A: Esterificación de dioles por acilación con anhídridos. Procedimiento general.

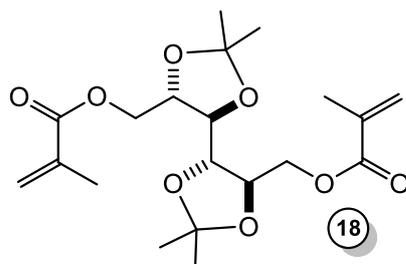
En un balón de dos bocas provisto con agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se mezclaron 1.52 mmoles de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado, 0.85 ml (0.61 g, 6.08 mmoles) de trietilamina, 1.52 mmoles de cloruro de ácido  $\alpha,\beta$ -insaturado y 0.023 g (25 mol %) de DMAP seguido por 0.20 g (0.76 mmoles) de diol en 8 ml de THF seco. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas (monitoreo por TLC), y luego se procesó con 25 ml de ácido clorhídrico al 10 %. La solución resultante se extrajo dos veces con 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 15 ml de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio.

#### 4.6.1. Diacrilato de ((4*R*,4'*S*,5*S*,5'*R*)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis-metileno (17)



Siguiendo el procedimiento experimental que el detallado en el punto anterior, se hicieron reaccionar 0.10 ml (0.11 g, 1.52 mmoles) de ácido acrílico, 0,85 ml (0,61 g, 6,08 mmoles) de trietilamina, 0.12 ml (0.14 g, 1.52 mmoles) de cloruro de acrililoilo, 0,023 g (25 mol %) de DMAP y 0.20 g (0.76 mmoles) del diol **7** en 10 ml de THF seco. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empleando sílica gel 60 como adsorbente y hexano/acetato de etilo (90:10) como eluyente. El diéster **17** se obtuvo como un sólido blanco (0.21 g, 0.55 mmoles, 73 %) con un p.f.: 79-81 °C. ESI-HRMS calcd. para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 393.1526; encontrado 393.1531.

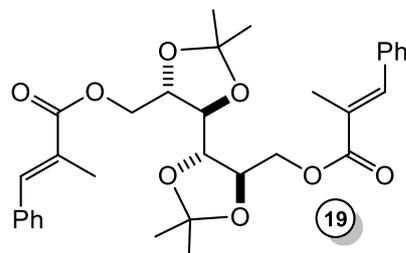
#### 4.6.2. Dimetacrilato de ((4*R*,4'*S*,5*S*,5'*R*)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis-metileno (18)



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.6** (método A), se hicieron reaccionar 0.13 g (0.13 ml, 1.52 mmoles) de ácido metacrílico, 0.85 ml (0.61 g, 6.08 mmoles) de trietilamina, 0.15 ml (0.16 g, 1.52 mmoles) de cloruro de metacrililoilo, 0.023 g (25 mol %) de DMAP y 0.20 g (0.76 mmoles) del diol **7** en 10 ml de THF seco. La mezcla se dejó en agitación durante tres horas (monitoreo por TLC). Posterior tratamiento con 25 ml de ácido clorhídrico al 10% se obtuvo un precipitando en el medio de reacción como un sólido blanco

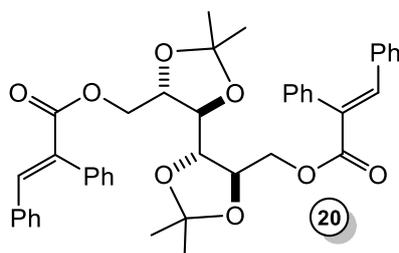
(0.28 g, 0.70 mmoles, 92 %) con un p.f.: 142-144 °C. ESI-HRMS calcd. para  $C_{20}H_{30}O_8Na$   $[M+Na]^+$  421.1839; encontrado 421.1844.

#### 4.6.3. Di( $\alpha$ -metilcinamato) de ((4*R*,4'*S*,5*S*,5'*R*)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis-metileno (**19**)



Siguiendo el mismo procedimiento experimental que el detallado en el punto **4.6** (método A), se hicieron reaccionar 0.25 g (1.52 mmoles) de ácido  $\alpha$ -metilcinámico, con 0.85 ml (0.61 g, 6.08 mmoles) de trietilamina, 0.27 g (1.52 mmoles) 5 g (28 mmoles) de cloruro de  $\alpha$ -metilcinamoilo, 0,023 g (25 mol %) de DMAP y 0.20 g (0.76 mmoles) del diol **7** en 10 ml de THF seco. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empleando silica gel 60 como adsorbente y hexano/acetato de etilo (90:10) como eluyente. El diéster **19** se obtuvo como un sólido blanco (0.40 g, 0.72 mmoles, 95 %) con un p.f.: 124-126 °C. ESI-HRMS calcd. para  $C_{32}H_{38}O_8Na$   $[M+Na]^+$  537.2465; encontrado 573.2470

#### 4.6.4. Di( $\alpha$ -fenilcinamato) de ((4*R*,4'*S*,5*S*,5'*R*)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis-metileno (**20**)



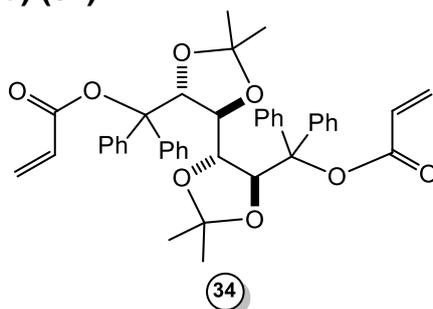
Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.6** (método A), se hicieron reaccionar 0.34 g (1.52 mmoles) de ácido  $\alpha$ -fenilcinámico, 0.85 ml (0.61 g, 6.08 mmoles) de trietilamina, 0.37 g (1.52 mmoles) de cloruro de  $\alpha$ -fenilcinamoilo, 0.023 g (25 mol %) de DMAP y 0.20 g (0.76 mmoles) del diol **7** en 10 ml de THF seco. La mezcla se dejó en agitación durante tres horas (monitoreo por

TLC). El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna empleando sílica gel 60 como adsorbente y hexano/acetato de etilo (90:10) como eluyente. El diéster **20** se obtuvo como un sólido blanco (0.47 g, 0.69 mmoles, 91 %) con un p.f.: 194-196 °C. ESI-HRMS calcd. para  $C_{42}H_{42}O_8Na$   $[M+Na]^+$  697.2778; encontrado 697.2783.

### **Método B: Esterificación de dioles por adición de cloruros de ácido en presencia de *n*-BuLi. Procedimiento general.**

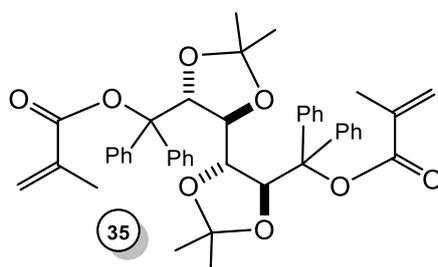
En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de argón se disolvieron 6.17 mmoles de diol en 20 ml de éter etílico seco. La solución se enfrió a -50°C utilizando un baño de acetona/N<sub>2</sub> líquido, y luego se procedió al agregado lento con jeringa de 10.5 ml (14.8 mmoles, 1.4 M) de una solución de *n*-butillitio en éter etílico. Finalizada la adición se dejó en agitación a -50°C durante una hora, y luego se agregaron lentamente con jeringa 18.5 mmoles de cloruro de ácido, formándose un precipitado blanco de cloruro de litio inmediatamente después de finalizado el agregado. Se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente, permaneciendo la mezcla en agitación durante toda la noche. La reacción se hidrolizó por adición de 50 ml de una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se separaron las capas, la fase acuosa se extrajo tres veces con 25 ml de éter etílico, los extractos se juntaron y se lavaron tres veces con 25 ml de solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, una vez con agua destilada y una con solución saturada de NaCl. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtró. El solvente se eliminó a presión reducida en evaporador rotatorio. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel 60 como adsorbente y hexano:éter etílico como eluyente.

#### **4.6.5. Diacrilato de ((4*R*,4'*S*,5*S*,5'*R*)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis(difenilmetileno) (34)**



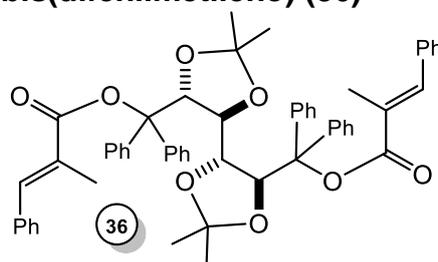
Siguiendo el procedimiento experimental detallado en el punto anterior se hicieron reaccionar 3.51 g (6.17 mmoles) de **8** en 20 ml de éter etílico seco, 10.5 ml (14.8 mmoles, 1.4 M) de *n*-butilitio en éter etílico y 1.5 ml (18.5 mmoles) de cloruro de acrilóilo. El producto crudo se purificó con lavados con éter etílico. Se obtuvo un sólido blanco (3.66 g, 5.43 mmoles, 88 %) con un p.f.: 180-182 °C. ESI-HRMS calcd. para C<sub>42</sub>H<sub>42</sub>O<sub>8</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 697.2778; encontrado 697.2785.

#### 4.6.6. Dimetacrilato de ((4*R*,4'*S*,5*S*,5'*R*)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis(difenilmetileno) (**35**)



Siguiendo el procedimiento experimental detallado en el punto anterior se hicieron reaccionar 3.51 g (6.17 mmoles) de **8** en 20 ml de éter etílico seco, 10.5 ml (14.8 mmoles, 1.4 M) de *n*-butilitio en éter etílico y 1.8 ml (18.5 mmoles) de cloruro de metacrilóilo. El producto crudo se purificó con lavados con éter etílico. Se obtuvo un sólido blanco (3.51 g, 5.00 mmoles, 81 %) con un p.f.: 191-193 °C. ESI-HRMS calcd. para C<sub>44</sub>H<sub>46</sub>O<sub>8</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 725.3091; encontrado 725.3098.

#### 4.6.7. Di( $\alpha$ -metilcinamato) de (2*E*,2'*E*)-((4*R*,4'*S*,5*S*,5'*R*)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis(difenilmetileno) (**36**)



Siguiendo el procedimiento experimental detallado en el punto anterior se hicieron reaccionar 3.51 g (6.17 mmoles) de **8** en 20 ml de éter etílico seco, 10.5 ml (14.8 mmoles, 1.4 M) de *n*-butilitio en éter etílico y 3.33 g (18.5 mmoles) de cloruro de  $\alpha$ -metilcinamoilo. El producto crudo se purificó con lavados con éter etílico. Se

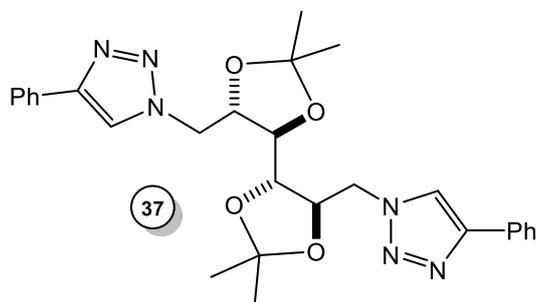
obtuvo un sólido blanco (4.00 g, 4.69 mmoles, 76 %) con un p.f.: 168-170 °C. ESI-HRMS calcd. para  $C_{44}H_{46}O_8Na$   $[M+Na]^+$  877.3717; encontrado 877.3723.

#### 4.7. Síntesis de bis-triazoles.

##### Método A:

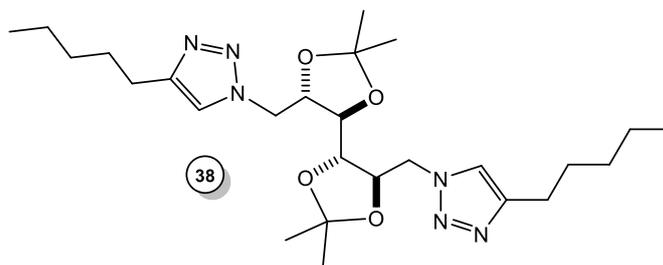
En un balón de una boca provisto con agitador magnético se preparó una suspensión de 0,97 mmoles del alquino terminal y 0,15 g (0,48 mmoles) de **10** en una mezcla 1:1 de agua y *t*-butanol (2ml). Luego se adicionaron 0,050 ml de una solución acuosa 1M de ascorbato de sodio seguido de 0,012 g (0,050 mmoles) de sulfato de cobre pentahidratado (0,012 g, 0,050 mmoles). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche, monitoreando el curso de la misma por TLC. El crudo de reacción se enfrió a 0 °C en baño de hielo y posteriormente se diluyó con 0,5ml de agua, observándose la aparición de un precipitado el cual fue aislado por filtración mediante el empleo de succión como fuerza impulsora.

##### 4.7.1. 1,1'-(((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolano)]-5,5'-diil)bis(metileno))bis(4-fenil-1H-1,2,3-triazol) (**37**)



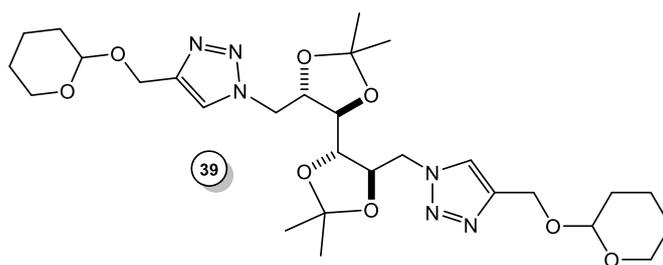
Siguiendo el procedimiento experimental detallado en el punto anterior, se hicieron reaccionar 0.10 g (0.10 ml, 0.97 mmoles) de fenilacetileno y 0.15 g (0.48 mmoles) de **10**. Se obtuvo de forma cuantitativa (0.248 g, 0.48 mmoles) de **37** como un sólido amarillo con p.f.: 275-278 °C.

**4.7.2. 1,1'-(((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolano)]-5,5'-diil)bis(metileno))bis(4-*n*-pentil-1H-1,2,3-triazol) (38)**



Seguendo el procedimiento experimental detallado en el punto **4.7 (método A)**, se hicieron reaccionar 0.10 g (0.14 ml, 0.97 mmoles) de 1-heptino y 0.15 g (0.48 mmoles) de **10**. El compuesto **38** se obtuvo como un sólido verde (0.202 g, 0.48 mmoles, 100 %) con p.f.: 126-128 °C.

**4.7.3. 1,1'-(((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolano)]-5,5'-diil)bis(metileno))bis(4-((tetrahidro-2H-pirano-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol) (39)**



Seguendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.7 (método A)**, se hicieron reaccionar 0.136 g (0.136 ml, 0.97 mmoles) de 2-(propargiloxi)tetrahidropirano y 0.15 g (0.48 mmoles) de **10**. El compuesto **39** fue obtenido cuantitativamente (0.284 g, 0.48 mmoles), como un sólido amarillo con p.f.: 160-162 °C.

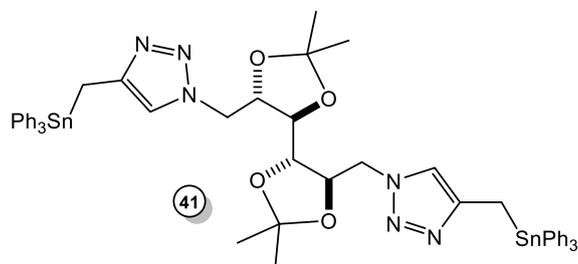
En el caso de los compuestos organoestánicos, la síntesis de los triazoles debió ser llevada a cabo siguiendo un método diferente:

**Método B:**

En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo y agitador magnético se disolvieron 1.28 mmoles de **10** y 0.64 mmoles de trifetilpropargilestaño en 10 ml de tetrahidrofurano. Luego, se agregó 0.1 eq (25 mg) de CuI y 1eq (0.2 ml) de Et<sub>3</sub>N. La solución calentó a reflujo durante toda la noche. Posteriormente, se llevó a

sequedad. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando silica gel 60 como adsorbente y hexano:acetato de etilo (50:50) como eluyente.

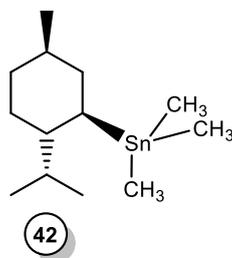
#### 4.7.4. 1,1'-(4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolano)]-5,5'-diil) bis (metileno)bis[4-(trifenilestannil)metil]-1*H*-1,2,3-triazol] (41)



Siguiendo el procedimiento experimental detallado en el punto anterior, se hicieron reaccionar 0.500 g (1.28 mmoles) de **10** y 0.200 g (0.64 mmoles) de trifenilpropargilestaño (**40**) en 10 ml de tetrahidrofurano, 25 mg de CuI y 0.2 ml trietilamina. Se obtuvieron 0.980 g, (0.90 mmoles, 70 %) de **41** como un sólido blanco con p.f.: 168-170 °C.

### 4.8. Síntesis de derivados de estaño y silicio con ligandos (-)-mentilo.

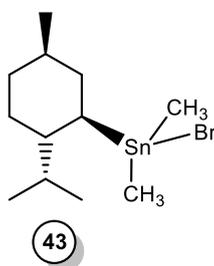
#### 4.8.1. (-)- Mentiltrimetilestaño (42)



En un balón de dos bocas provisto de ampolla igualadora de presiones, agitador magnético, refrigerante y corriente de nitrógeno, se introdujeron 7.51 g (37.7 mmol) de cloruro de trimetilestaño, en 34 mL de éter etílico anhidro y 40.7 ml de una solución 1.48 M (1.6 eq, 60.3 mmoles) de cloruro de (-)-mentilmagnesio a 0°C. La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente por 48 h. Luego se descompuso por goteo lento de agua destilada y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 1 h. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de KF y se secó con sulfato de sodio anhidro. Luego se eliminó el solvente a presión

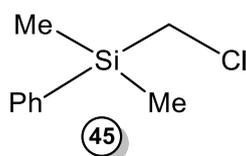
reducida, en evaporador rotatorio. El crudo de reacción se destiló a presión reducida. P.eb.= 75 °C/ 1,4 mbar.  $[\alpha]^{20}_D$  -32.5° (c, 2.12, benceno).

#### 4.8.2. Bromuro de (-)- Mentildimetilestaño (43)



En un balón de dos bocas provisto de ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 10.0 g (33.0 mmoles) de (-)-mentiltrimetilestaño (42) en 120 ml de metanol bajo exclusión de luz. La mezcla se enfrió con baño de hielo a 0° C y se agregaron gota a gota 5.17 g (33.0 mmoles) de bromo. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 12 h. Luego el solvente fue removido a presión reducida. El crudo de reacción se destiló a presión reducida, obteniéndose 10.3 g (31.7 mmoles, 96%) del compuesto 43. P.eb.= 86 °C/ 0.15 mbar.  $[\alpha]^{20}_D$  -31.6° (c,1.45, benceno).

#### 4.8.3. Cloruro de dimetilfenilsililmetilo (45).<sup>15</sup>

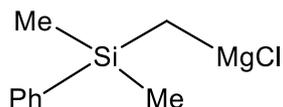


En un balón de 2 bocas equipado con refrigerante a reflujo, ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se introdujo 39.6 ml de una solución 2.6 M de PhMgBr (0.103 moles, 1.1 eq.). Se enfrió a 0 °C y se adicionó gota a gota a través de la ampolla igualadora de presiones una solución de 13.54 g (14.7 ml, 0.095 moles) de clorometildimetilclorosilano (44) en 100 ml de éter seco. Luego se calentó a reflujo por 24 h. La solución se enfrió a 0 °C y se hidrolizó gota a gota con 100 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. La fase etérea se separó y la fase acuosa fue extraída con 3 porciones de

<sup>15</sup> Eaborn, C.; Jeffrey, J. C. *J. Chem. Soc.* **1954**, 4266-4268.

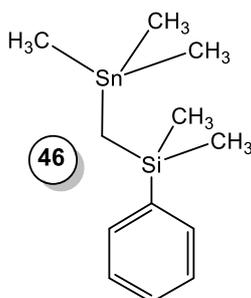
20 ml de éter etílico. Se combinaron los extractos y se secó con sulfato de sodio anhidro. El solvente se eliminó a presión reducida. El crudo de reacción se destiló a 90-95 °C / 8 mm/Hg de presión. Se obtuvieron 13.2 g (0.071 moles, 75 %) de **45** como un líquido incoloro.

#### 4.8.4. Cloruro de ((dimetil(fenil)silil)metil)magnesio



A una suspensión de virutas de Mg<sup>0</sup> (0,53g, 23,9 mmoles) en éter etílico seco (5 ml), bajo atmósfera de nitrógeno con vigorosa agitación, se agregó gota a gota una solución de (clorometil)fenildimetilsilano (4.034 g, 21,7 mmoles) en éter etílico seco (15 ml). La reacción es exotérmica y la velocidad de agregado se ajustó para moderar el reflujo. Una vez completado el agregado se reflujo por 1 h más. Se dejó en agitación 15 h. a temperatura ambiente. El título del reactivo de Grignard preparado de esta forma fue 1,4M.

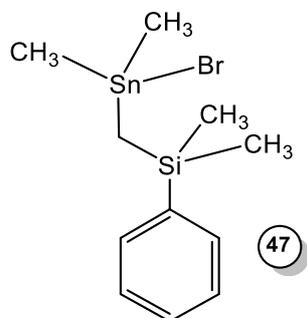
#### 4.8.5. Dimetil(fenil)((trimetilestannil)metil)silano (**46**)



Una solución de cloruro de trimetilestano (5.31 g, 26.7 mmol) en éter (34 ml) fue agregada gota a gota durante un período de 30-60 min sobre 19.0 ml de una solución de cloruro de ((dimetil(fenil)silil)metil)magnesio 1.4 M (26.7 mmol, 1eq.) a 0 °C. La mezcla fue dejada en agitación durante 48 h a temperatura ambiente. , Luego fue descompuesta por goteo lento de HCl al 10% (1,5 ml) y se dejó en agitación (a TA) durante 1 h. Se transfirió a una ampolla de decantación y se lavó la fase orgánica con una solución de KF. Posteriormente, se separó la capa acuosa y la

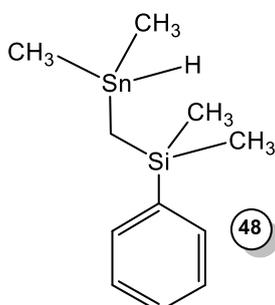
fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y luego se removió el solvente a presión reducida. Se obtuvieron 4.313 g (11.43mmol, 52%) de un oleo incoloro.

#### 4.8.6. ((Bromodimetilestannil)metil)dimetil(fenil)silano (47)



En un balón de dos bocas provisto de ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 0.250 g de HgBr<sub>2</sub> (0.69 mmoles, 1eq.) en 1 ml metanol y se agregó lentamente una solución de **46** (0.300 g, 0.69 mmoles) en 5 ml de metanol a 0°C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. El solvente se eliminó por vacio y el PhHgCl generado como sub-producto de la reacción fue removido por precipitación con una mezcla de cloroformo/ hexano (50:50). Luego se purificó por cromatográfica en columna empleando sílica gel 60 (15:1) como fase estacionaria y hexanos como eluyentes. Se obtuvieron 0.31 g (0.60 mmoles, 87 %) de **47** como un oleo incoloro.

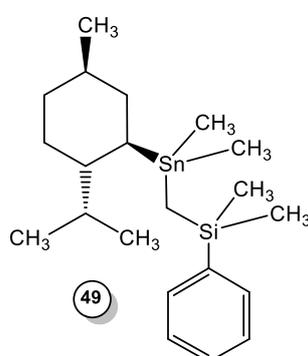
#### 4.8.7. Hidruro de ((dimetilestannil)metil)dimetil(fenil)silano (48)



En un balón de dos bocas provisto de ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y refrigerante, se suspendieron, bajo atmósfera de nitrógeno,

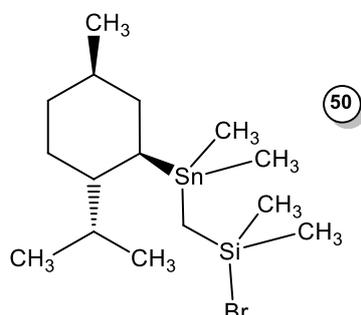
0.02 g (0.51 mmoles, 1 eq.) de  $\text{LiAlH}_4$  en 2 ml de éter etílico anhidro. La mezcla se enfrió con baño de hielo a  $0^\circ\text{C}$  y se agregó gota a gota una solución de 0.20 g (0.51 mmol) del compuesto **47** en 2 ml de éter. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 5 h. Luego se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se adicionó lentamente una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se separó la fase orgánica, se lavó con agua destilada y se secó con  $\text{NaSO}_4$ , anhidro. El solvente fue removido bajo presión reducida. Se obtuvieron 0.145 g (0.48 mmoles, 95 %) de **48** como un oleo incoloro.

#### 4.8.8. ((-)-mentildimetilestannil)metil)dimetil(fenil)silano (**49**)



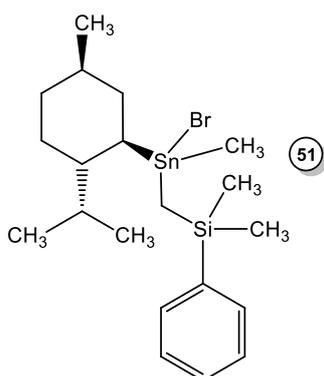
Una solución de bromuro de (-)-mentildimetilestano (**43**) (5.00 g, 15.34 mmoles) en éter (34 ml) fue agregada gota a gota durante un período de 30-60 min sobre 15.3 ml de una solución de cloruro de ((dimetil(fenil)silil)metil)magnesio 1.4 M (21.5 mmol), en THF (40 ml) mantenida a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla fue dejada en agitación durante 48 h a temperatura ambiente, luego se descompuso por goteo lento de  $\text{HCl}$  al 10% (1,5 ml) y se dejó en agitación (a temperatura ambiente) durante 1 h. Se transfirió a una ampolla de decantación, se separó la capa acuosa y la fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. Luego se eliminó el solvente a presión reducida. Se obtuvieron 5.20 g (11.48 mmoles, 75 %) de **49** como un compuesto oleoso translucido.

#### 4.8.9. Bromo(((–)-mentildimetilestanil)metil)dimetilsilano (50)



0.300 g (0.69 mmoles) de **49** en 5 ml de metanol fueron tratados con una solución de 0.160 g (1.38 mmoles) de bromo en 10 ml de metanol. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 12 h. protegida de la luz. Luego se adicionaron 30 ml de éter etílico y se lavó con 3 porciones de 10 ml de agua destilada para eliminar el exceso de bromo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el solvente se removió a presión reducida. Por último se llevó la muestra a alto vacío para remover las trazas de bromo. Se obtuvieron 0.264 g (0.60 mmoles, 87 %) de **50** como un óleo incoloro.

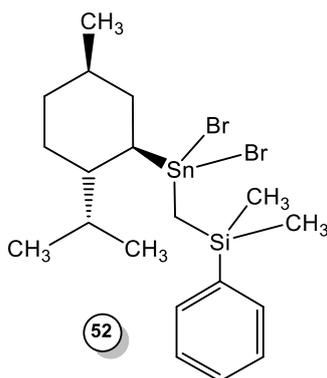
#### 4.8.10. ((Bromo-(–)-mentilmetilestanil)metil)dimetil(fenil)silano (51)



En un balón de dos bocas provisto de ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 0.250 g de  $\text{HgBr}_2$  (0.69 mmoles, 1eq.) en 1 ml metanol y se agregó lentamente una solución de **49** (0.300 g, 0.69 mmoles) en 5 ml de metanol a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. El solvente se eliminó a presión reducida y el  $\text{PhHgBr}$

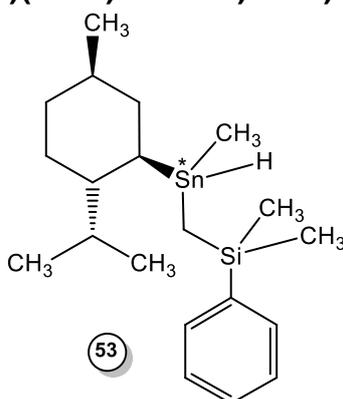
generado como sub-producto de la reacción fue removido por precipitación con una mezcla de cloroformo/ hexano (50:50). Luego se purificó por cromatográfica en sílica gel 60 (15:1) y hexanos. Se obtuvieron 0.31 g (0.60 mmoles, 87 %) de **51** como un oleo incoloro.

#### 4.8.11. ((Dibromo-(-)-mentilestanil)metil)dimetil(fenil)silano (**52**)



De forma análoga a la síntesis de **51**, 0.300 g (0.69 mmoles) de **49** y 0.500 g (0.78 mmoles, 2 eq) de  $\text{HgBr}_2$  en metanol condujeron a la formación de 0.281 g (0.50 mmoles, 72 %) de **52** como un líquido incoloro.

#### 4.8.12. Hidruro de (((-)-mentil)(metil)estannil)metil)dimetil(fenil)silano (**53**).



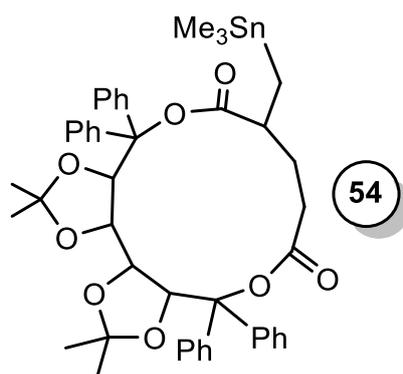
De manera similar a la síntesis de **48**, 0.200 g (0.39 mmol) de **50** y 0.015 g (0.39 mmoles, 1 eq) de  $\text{LiAlH}_4$  reaccionaron para dar 0.194 g (0.38 mmoles, 97%) del hidruro **53** como un líquido transparente.

## 4.9. Hidroestannaciones de diésteres insaturados derivados de la D- (+)-galactosa

### Método general:

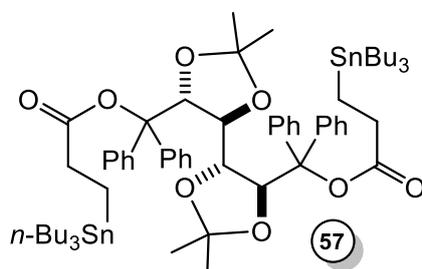
En un balón de dos bocas provisto con refrigerante a reflujo, agitador magnético y bajo atmósfera de argón, se hizo reaccionar 1 eq. de diéster con 2.2 eq. de hidruro de triorganoestánnico y una cantidad catalítica de ABIN como iniciador radicalario. La mezcla de reacción se calentó a 75°C (monitoreo de la reacción por TLC y espectroscopia IR). El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel 60 como adsorbente y recristalizado en etanol.

### 4.9.1. (3aS,12aS,15aR,15bR)-2,2,14,14-tetrametil-4,4,12,12-tetrafenil-7-((trimetil estannil)metil)hexahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-i:4',5'-k][1,7]dioxaciclo tridecino-6,10(4H,7H)-diona (**54**)



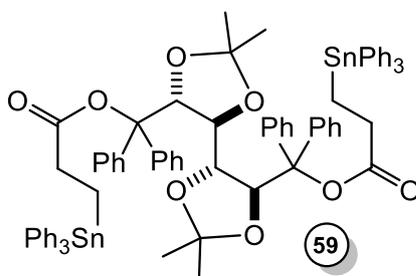
Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto anterior, se hicieron reaccionar 0.50 g (0.74 mmol) del diéster **34** con 10 ml de una solución de hidruro de trimetilestano en THF (1.7 mmoles) y una cantidad catalítica de ABIN. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel 60 como adsorbente y una mezcla hexano:AcOEt (90:10) como eluyente. La fracción recuperada se recristalizó dos veces en etanol (pf: 130-132 °C), obteniéndose 0.220 g (0.26 mmoles, 35 %) de **54** como un sólido blanco.

#### 4.9.2. Bis(3-(tributylestannil)propanoato) de ((4S,4'R,5R,5'S)-2,2,2',2'-tetrametil [4,4'-bi(1,3-dioxolano)]-5,5'-diil)bis(difenilmetileno) (57)



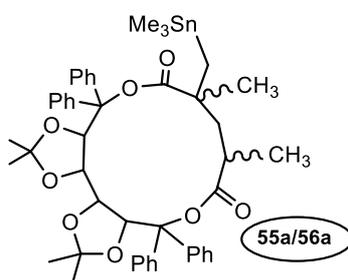
Siguiendo el mismo procedimiento experimental (sin solvente) detallado en el punto **4.9**, se hicieron reaccionar 0.50 g (0.74 mmol) del diéster **34**, 0.49 g (1.7 mmoles) de hidruro de tributilestaño y una cantidad catalítica de ABIN durante 12 hs. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel 60 como adsorbente y hexano:AcOEt (90:10) como eluyente. La fracción recuperada se recristalizó dos veces en etanol (pf: 168-170 °C). Se obtuvieron 0.19 g (0.20 mmoles, 27 %) de **57** como un sólido blanco.

#### 4.9.3. Bis(3-(trifenilestannil)propanoato) de ((4S,4'R,5R,5'S)-2,2,2',2'-tetrametil [4,4'-bi(1,3-dioxolano)]-5,5'-diil)bis(difenilmetileno) (59)



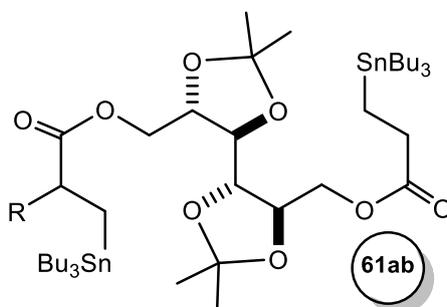
Siguiendo el mismo procedimiento experimental detallado en el punto **4.9** se hicieron reaccionar 0.50 g (0.74 mmol) del diéster **34**, 0.60 g (1.7 mmoles) de hidruro de trifenilestaño, 2 ml de THF y una cantidad catalítica de ABIN, durante 3 hs. El crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel 60 como adsorbente y hexano:AcOEt (90:10) como eluyente. La fracción recuperada se recristalizó dos veces en etanol (pf: 185-190 °C). Se obtuvieron 0.40 g (0.37 mmoles, 50 %) de **59** como un sólido blanco.

**4.9.4. (3aS,12aS,15aR,15bR)-2,2,7,9,14,14-hexametil-4,4,12,12-tetrafenil-7-((tri metilestannil)metil)hexahidro-3aH-bis([1,3]dioxolo)[4,5-i:4',5'-k][1,7]di oxaciclo tridecin-6,10(4H,7H)-diona (55a/56a)**



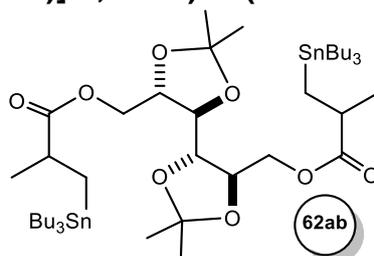
Siguiendo el procedimiento experimental detallado en el punto **4.9** se hicieron reaccionar 0.52 g (0.74 mmol) del diéster **35**, 10 ml de una solución de hidruro de trimetilestaño en THF (1.7 mmoles) y una cantidad catalítica de ABIN. El crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel 60 como adsorbente y hexano:AcOEt (90:10) como eluyente. La fracción recuperada se recristalizó dos veces en etanol (). Se obtuvieron 0.096 g (0.11 mmoles, 15 %) de una mezcla de compuestos (**55a/56a**), como un sólido blanco.

**4.9.5. Bis(3-(tributilestannil)propanoato) de ((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolano)]-5,5'-diil)bis(metileno) (61ab)**



Siguiendo el procedimiento experimental detallado en el punto **4.9** se hicieron reaccionar 0.283 g (0.74 mmol) del diéster **17** en 7 ml de tolueno seco con 0.43 ml (0.46 g, 1.63 mmoles) de hidruro de tri-*n*-butilestaño y una cantidad catalítica de ABIN. Se obtuvieron 0.096 g (0.11 mmoles, 15 %) de una mezcla de compuestos (**61ab**) como un sólido blanco.

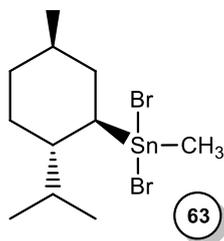
#### 4.9.6. Bis(2-metil-3-(tributilestannil)propanoato) de ((4*R*,4'*S*,5*S*,5'*R*)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis(metileno) (62ab)



Siguiendo el procedimiento experimental detallado en el punto **4.9** se hicieron reaccionar 0.300 g (0.74 mmol) del diéster **18** en 7ml de tolueno seco con 0.43 ml (0.460 g, 1.63 mmoles) de hidruro de tri-*n*-butilestaño y una pequeña cantidad de ABIN. El crudo se purificó por cromatografía en columna utilizando sílica gel 60 como adsorbente y hexano/Et<sub>2</sub>O (97:3) como eluyente. Los aductos **62ab** se obtuvieron como un óleo incoloro (0,300 g, 0.30 mmoles, 41%).

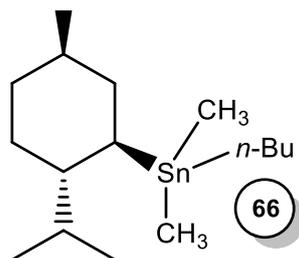
#### 4.10. Síntesis de nuevos dihidruros mixtos de (-)-mentilalquilestaño.

##### 4.10.1. Dibromuro de (-)- mentilmetilestaño (63)



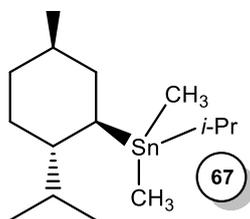
En un balón de dos bocas provisto de ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 2.80 g (6.35 mmoles) de (-)-mentiltrimetilestaño en 35 ml de metanol bajo exclusión de luz. La mezcla se enfrió con baño de hielo a 0° C y se agregó gota a gota una solución de 3.75g (32.1 mmoles. 2.5 eq.) de bromo en 10 ml de metanol. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 12 h. Luego el solvente fue removido a presión reducida. El crudo de reacción fue analizado por RMN y se detectó la presencia del compuesto **63** en una relación 5/1 respecto de **43**. La muestra se purificó por cromatografía en sílica gel. Se obtuvieron 4.76 g (4.76 mmoles, 75%) del compuesto **63**,  $[\alpha]_D^{20} -35.5$  (c. 3.11, benceno).

#### 4.10.2. (-)-Mentil(*n*-butil)dimetilestaño (66)



En un balón de dos bocas provisto de ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y refrigerante, se disolvieron, bajo atmósfera de nitrógeno, 4.00g (10.9 mmoles) de bromuro de (-)-mentildimetilestaño en 30 ml de éter. La mezcla se enfrió con baño de hielo a 0° C y se agregaron gota a gota 10 ml de una solución 1.6 M de bromuro de *n*-butilmagnesio (16 mmoles) en éter. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 12 h. Luego se enfrió a 0°C, se adicionaron gota a gota 6.6 ml de agua destilada y se agitó por una hora a temperatura ambiente. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y el solvente fue removido a presión reducida. Por último, se llevó la muestra a alto vacío para remover impurezas volátiles. Se obtuvieron 3.20 g (9.27 mmoles, 85%) de **66** como un líquido incoloro;  $[\alpha]^{20}_D$  -26.6 (c. 4.71, benceno). MS (m/z, intensidad relativa): 346 (1%, [M]<sup>+</sup>); 331 (4%, [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>); 289 (44%, [M-(C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>)]<sup>+</sup>); 207 (43%, [M-C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>]<sup>+</sup>); 151(100%, [Me<sub>2</sub>SnH]<sup>+</sup>); 139 (6%, [C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>]<sup>+</sup>).

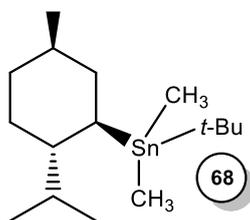
#### 4.10.3. (-)-mentil(isopropil)dimetilestaño (67)<sup>16</sup>



De forma análoga a la síntesis de **66**, se utilizaron 6 ml de una solución etérea 2.4 M de cloruro de isopropilmagnesio y 4 g (10.9 mmoles) en 30 ml de éter. Se obtuvieron 3.177 g (9.59 mmoles, 88 %) de **67**.  $[\alpha]^{20}_D$  -30.7 (c. 1.48, benceno).

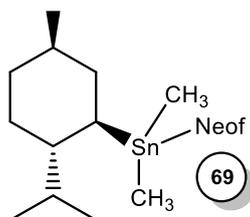
<sup>16</sup> Herbert Schumann and Birgit Corinna Wassermann. *Journal of Organometallic Chemistry*, 365 (1989) C1-C5

#### 4.10.4. *t*-Butil(-)-mentildimetilestaño (68)



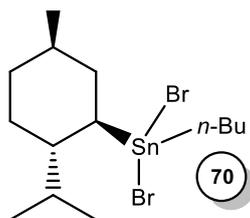
De forma análoga a la síntesis de **66**, 10.7 ml de una solución 2.30 M de cloruro de *t*-butilmagnesio (19.0 mmoles) en éter seco fueron agregados con agitación a una solución de 4.00 g (10.9 mmoles) de bromuro de (-)-mentildimetilestaño en 30 ml de éter seco a 0 °C. Se obtuvieron 3.20 g (9.27 mmoles, 85%) de **68** como un óleo incoloro.  $[\alpha]^{20}_D$  -30.5 (c. 1.54, benceno). MS (m/z, intensidad relativa): 346 (1%,  $[M]^+$ ); 331 (2%,  $[M-CH_3]^+$ ); 289 (42%,  $[M-(C_4H_9)]^+$ ); 207 (43%,  $[M-C_{10}H_{19}]^+$ ); 151(100%,  $[Me_2SnH]^+$ ), 150(31%,  $[Me_2Sn]^+$ ); 139 (7%,  $[C_{10}H_{19}]^+$ ).

#### 4.10.5. (-)-mentilneofildimetilestaño (69)



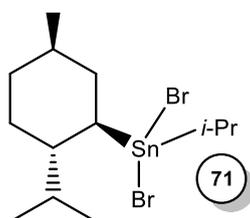
9.5 ml, de una solución 2.00 M de cloruro de neofilmagnesio (19.0 mmoles) en THF fueron agregados con agitación a una solución de 5.00 g (13.6 mmoles) de bromuro de (-)-mentildimetilestaño en 50 ml de éter a 0 °C, bajo atmósfera de nitrógeno como se describió en la preparación de **66**. El crudo de reacción obtenido fue purificado por columna cromatográfica usando sílica gel 60 y hexanos como eluyente. Se obtuvieron 2.40 g (5.70 mmoles, 41.9%) de **69** como un óleo incoloro;  $[\alpha]^{20}_D$  -25.6 (c. 2.23, benceno). MS (m/z, intensidad relativa): 407 (3%,  $[M-CH_3]^+$ ); 283 (100%,  $[M-(C_{10}H_{19})]^+$ ); 139 (2%,  $[C_{10}H_{19}]^+$ ).

#### 4.10.6. Dibromuro de (-)-mentil(*n*-butil)estaño (**70**)



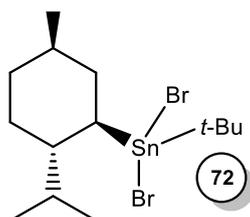
En un balón de dos bocas provisto de ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y refrigerante, se disolvieron 2.19 g (6.35 mmoles) del compuesto **66** en 10 mL de metanol bajo exclusión de luz. La mezcla se enfrió con baño de hielo a 0° C y se agregó gota a gota una solución de 2.54 g (15.9 mmoles) de bromo en 10 ml de metanol. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 12 h. Luego, el solvente fue removido a presión reducida. Por último se llevó la muestra a una bomba de ultra-vacio para remover las trazas de bromo. Se obtuvieron 3.02 g (15.9 mmoles, aprox. 99%) de **70** como un oleo naranja.  $[\alpha]^{20}_D$  -26.6 (c. 4.71, benceno).

#### 4.10.7. Dibromuro de (-)-mentil(isopropil)estaño (**71**)



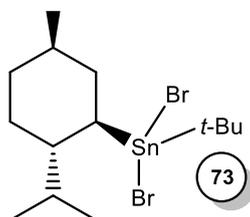
De forma análoga a la de la síntesis de **70**, 2.19 g (6.61 mmoles) de **67** en 10 ml de metanol fueron tratados con una solución de 2.64 g (16.5 mmoles) de bromo en 10 ml de metanol. Se obtuvieron 3.05 g (6.61 mmoles, 100%,) de **71** como un oleo naranja.  $[\alpha]^{20}_D$  -25.7 (c. 2.03, benceno).

#### 4.10.8. Dibromuro de *t*-butil-(-)-mentilestaño (**72**).<sup>17</sup>



2.10 g (6.09 mmoles) de **68** en 10 ml de metanol fueron tratados con una solución de 4.88 g (30.5 mmoles, 5 eq.) de bromo en 10 ml de metanol. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 4 días. Luego se adicionaron 30 ml de éter etílico y se lavó con 3 porciones de 10 ml de agua destilada para eliminar el exceso de bromo. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se removió el solvente a presión reducida. Por último se llevó la muestra a alto vacío para remover las trazas de bromo. Se obtuvieron 2.53 g (5.36 mmoles, 88 %) de **72** como un oleo naranja.  $[\alpha]^{20}_D -26.7$  (c. 1.87, benceno).

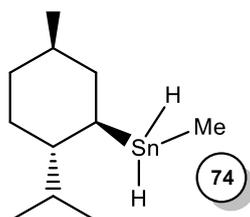
#### 4.10.9. Dibromuro de (-)-mentilneofilestaño (**73**)



De manera análoga a la síntesis de **60**, 1.55 g (3.68 mmoles) de **69** en 16 ml de metanol fueron tratados con una solución de 1.47 g (9.20 mmoles) 3.1 ml de metanol. Se obtuvieron 2.03 g (3.68 mmoles, 99%) de **73** como un oleo naranja.  $[\alpha]^{20}_D -22.5$  (c. 1.61, benceno).

<sup>17</sup> Herbert Schumann; Birgit C. Wassermann, And F. Ekkehart Hahn. *Organometallics* **1992**, *11*, 2802-2811.

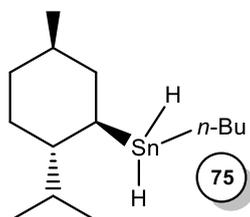
#### 4.10.10. Dihidruro de (-)-mentilmetilestaño (74)



En un balón de dos bocas provisto de ampolla igualadora de presiones, agitador magnético y refrigerante, se suspendieron, bajo atmósfera de nitrógeno, 0.160 g (4.16 mmol) de  $\text{LiAlH}_4$  en 4 ml de éter etílico anhidro. La mezcla se enfrió con baño de hielo a  $0^\circ\text{C}$  y se agregó gota a gota una solución de 1.50 g (3.57 mmol) del compuesto **65** en 4 ml de éter. La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente por 5 h. Luego se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  y se adicionó lentamente una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Se separó la fase orgánica, se lavó con agua destilada y se secó sobre  $\text{NaSO}_4$ , anhidro. El solvente fue removido bajo presión reducida. Se obtuvieron 0.805 g (2.93 mmoles, 82%) de **74** como un oleo incoloro.

De manera análoga, a partir de la reducción de 0.50 g (1.45 mmoles) del dicloruro **79** con  $\text{LiAlH}_4$ , se obtuvieron 0.36 g (91%) de **74**  $\nu_{\text{Sn-H}} = 1834\text{ cm}^{-1}$  (s; film).  $[\alpha]_D^{20} -32.5$  (c. 2.78, benceno). MS (m/z, intensidad relativa): 276(2%,  $[\text{M}-2]^+$ ); 261(5%,  $[\text{M}-(\text{CH}_3)]^+$ ); 231(35%,  $[\text{C}_8\text{H}_{16}\text{Sn}]^+$ ), 139 (22%,  $[\text{C}_{10}\text{H}_{19}]^+$ ); 134 (60%,  $[\text{CH}_2\text{Sn}]^+$ ), 119 (23%,  $[\text{Sn}]^+$ ), 83(100%,  $[\text{C}_6\text{H}_{11}]^+$ ).

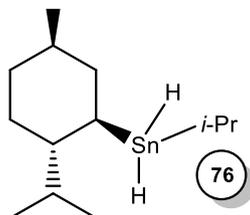
#### 4.10.11. Dihidruro de (-)-mentil(*n*-butil) (75)



De manera similar a la de la síntesis de **74**, 1.73 g (3.64 mmoles) de **70** fueron reducidos con 0.166 g (4.37 mmoles) de  $\text{LiAlH}_4$  en éter conduciendo a **75**, 0.923 g (2.77 mmoles, 76%) como un líquido transparente.  $\nu_{\text{Sn-H}} = 1826\text{ cm}^{-1}$  (s;

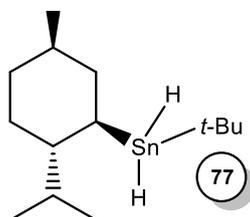
film).  $[\alpha]^{20}_D$  -29.5 (c. 4.71, benceno). MS (m/z, intensidad relativa): 261(3%,  $[M-C_4H_9]^+$ ); 137 (66%,  $[C_{10}H_{17}]^+$ ); 83(100%,  $[C_6H_{11}]^+$ ).

#### 4.10.12. Dihidruro de (-)-mentil(isopropil)estaño (76)



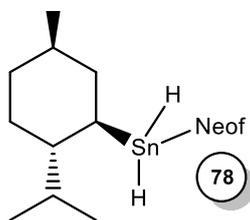
De forma análoga a la síntesis de **74**, 0.600 g (1.30 mmoles) de **71** fueron reducidos con 0.059 g (1.56 mmoles) de  $LiAlH_4$ , obteniéndose 0.307 g (1.01 mmoles, 78%) de **76** como un líquido transparente.  $\nu_{Sn-H} = 1818\text{ cm}^{-1}$  (s; film).  $[\alpha]^{20}_D$  -31.5 (c. 7.73, benceno). MS (m/z, intensidad relativa): 302(1%,  $[M-2]^+$ ); 261 (17%,  $[M-(C_3H_7)]^+$ ); 165 (15%,  $[C_{10}H_{19}]^+$ ); 137(100%,  $[C_{10}H_{17}]^+$ ); 119(48%,  $[Sn]^+$ ).

#### 4.10.13. Dihidruro de *t*-butil(-)-mentilestaño (77)



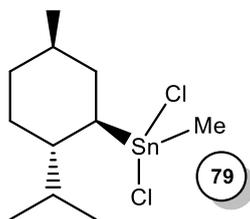
De forma análoga a la síntesis de **74**, 0.507 g (1.07 mmoles) de **72** y 0.049 g (1.28 mmoles) de  $LiAlH_4$  reaccionaron para dar 0.400 g (70%) de **77** como un líquido transparente.  $\nu_{Sn-H} = 1815\text{ cm}^{-1}$  (s; film).  $[\alpha]^{20}_D$  -23.8 (c. 2.30, benceno). MS (m/z, intensidad relativa): 316(1%,  $[M-2]^+$ ); 261(17%,  $[M-(C_4H_9)]^+$ ); 177  $[t-BuSnH]^+$ , 139 (15%,  $[C_{10}H_{17}]^+$ ); 119 (64%,  $[Sn]^+$ ), 83(100%,  $[C_6H_{11}]^+$ ).

#### 4.10.14. Dihidruro de (-)-mentilneofilestaño (78)



De forma análoga a la síntesis de **74**, 1.30 g (2.36 mmoles) de **73** y 0.107 g (2.83 mmoles) de  $\text{LiAlH}_4$  reaccionaron para dar 0.722 g (2.21 mmoles, 78%) de **78** como un líquido transparente.  $\nu_{\text{Sn-H}} = 1826 \text{ cm}^{-1}$  (s; film).  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -29.8$  (c. 6.36, benceno). MS (m/z, intensidad relativa): 276(2%,  $[\text{M}-2]^+$ ); 261(5%,  $[\text{M}-(\text{CH}_3)]^+$ ); 231(35%,  $[\text{C}_8\text{H}_{16}\text{Sn}]^+$ ), 139 (22%,  $[\text{C}_{10}\text{H}_{19}]^+$ ); 134 (60%,  $[\text{CH}_2\text{Sn}]^+$ ), 119 (23%,  $[\text{Sn}]^+$ ), 83(100%,  $[\text{C}_6\text{H}_{11}]^+$ ).

#### 4.10.15. Dicloruro de (-)-mentilmetilestaño (79)



#### MÉTODO A: Síntesis del dicloruro 79 a partir del óxido de (-)-mentilmetilestaño

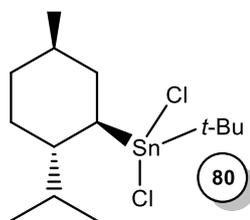
De forma análoga a la síntesis de **43**, 4 g (13.2 mmoles) de (-)-mentiltrimetilestaño se hicieron reaccionar con 3.39 g (29.0 mmoles, 2.2 eq.) de bromo para obtener el producto **69**. Sin embargo, el crudo de reacción analizado por  $^{119}\text{Sn}$  RMN indicó que usando esta relación bromo/sustrato organoestánnico se obtiene una mezcla de dibromuro de (-)-mentilmetilestaño (**63**) y monobromuro (**43**) con una relación **63/43** = 3. Para intentar la separación la mezcla se disolvió en 40 ml de éter etílico y se lavó con una solución al 10% de NaOH. El sólido obtenido (óxido de (-)-mentilmetilestaño **65**) se filtró por gravedad, se lavó con agua destilada y luego se trató con 17 ml de HCl concentrado. Posteriormente, se realizó una extracción con éter de petróleo y se eliminó el solvente a presión reducida. Se

obtuvieron 1.58 g (4.62 mmoles, 35%) de **79** como un óleo viscoso.  $[\alpha]^{20}_D$  -31.0 (c. 2.08, benceno).

#### MÉTODO B: Síntesis del dicloruro **79** a partir del dihidruro de (-)-mentilmetilestaño.

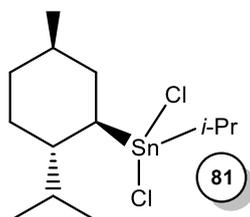
0.200 g (0.73 mmoles) del dihidruro **74** fueron disueltos en 5 ml de  $\text{CCl}_4$ . Se observó evolución de calor. La eliminación del solvente rindió 0.245 g (0.71 mmoles) del dicloruro **79** (98%).

#### 4.10.16. Dicloruro de (-)-mentil(*n*-butil)estaño (**80**)



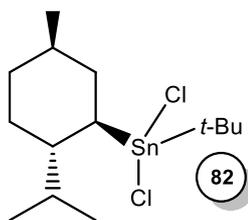
Empleando el **método B**, usado en la síntesis de **79**, 0.200 g (0.63 mmoles) de **75** fueron disueltos en 5 ml de  $\text{CCl}_4$ . Se observó evolución de calor. La eliminación del solvente rindió 0.231 g (0.60 mmoles) del dicloruro **80** (95%). Es un líquido oleoso y viscoso.  $[\alpha]^{20}_D$  -28.2 (c. 1.89, benceno).

#### 4.10.17. Dicloruro de (-)-mentil(isopropil)estaño (**81**)



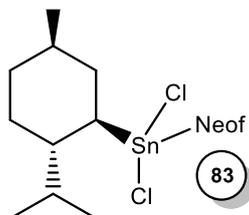
De manera similar a los casos anteriores, 0.200 g (0.66 mmoles) de **76** fueron disueltos en 5 ml de  $\text{CCl}_4$ . La eliminación del solvente rindió 0.238 g (0.64 mmoles) del dicloruro **81** (97%). Líquido oleoso,  $[\alpha]^{20}_D$  -24.2 (c. 1.89, benceno).

#### 4.10.18. Dicloruro de *t*-butil-(-)-mentilestaño (**82**)



De manera similar, 0.200 g (0.63 mmoles) de **77** fueron disueltos en 5 ml de  $\text{CCl}_4$ . La eliminación del solvente rindió 0.235 g (0.63 mmoles) del dicloruro **82** (96%). Líquido viscoso.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -21.5$  (c. 2.78, benceno).

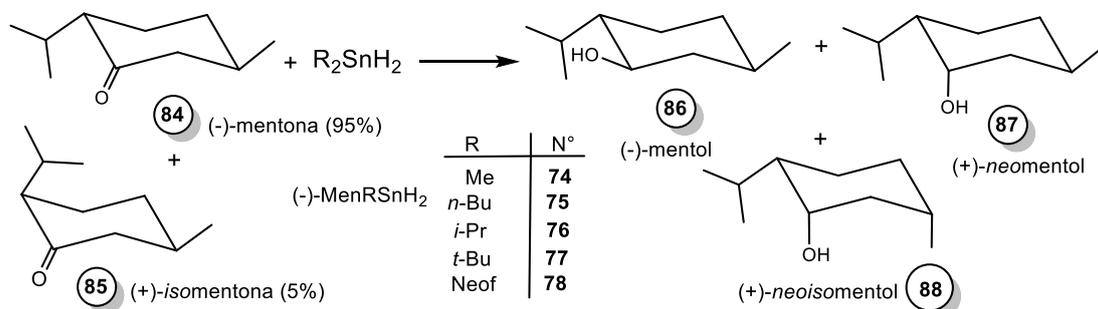
#### 4.10.19. Dicloruro de (-)-mentilneofilestaño (**83**)



En un balón de dos bocas provisto de ampolla igualadora de presiones, agitador magnético, refrigerante y baño de hielo, se colocaron 0.20 g (0.61 mmoles) de dihidruro de (-)-mentilneofilestaño y se agregaron gota a gota 5 ml de cloroformo. La reacción se dejó a temperatura ambiente por 15 min. Luego se eliminó el solvente a presión reducida. Se obtuvieron 0.28 g (0.61 mmoles, 100%) de **83** como un óleo viscoso e incoloro.  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} -27.6$  (c. 2.19, benceno).

## 4.11. Reducción de compuestos carbonílicos con nuevos dihidruros organoestánnicos mixtos.

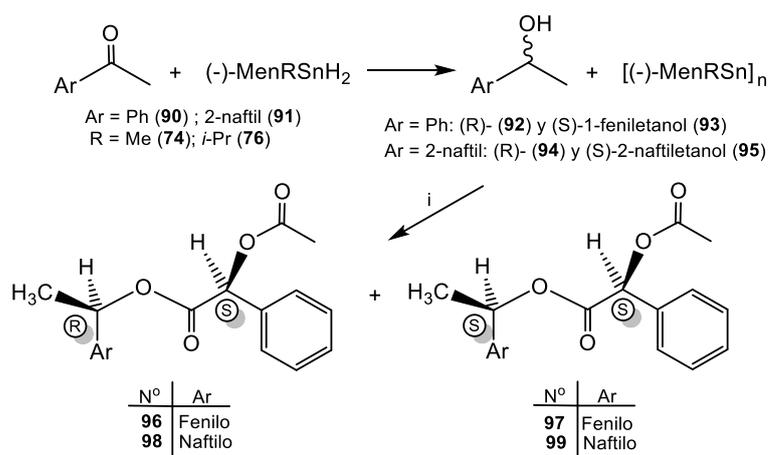
### 4.11.1. Reducción de (-)-mentona



#### Método general:

En un balón de dos bocas de 25 ml provisto de agitador magnético y bajo atmósfera de argón, 0.187g (1.21 mmol) de (-)-mentona comercial en 1,21 ml de solvente (1 M), [mezcla de **86** (95%) y **87** (5%) que denominamos **Mix-84-85**], se mezclaron con 1.82 mmol (1.5 eq.) del dihidruro. La reacción se monitoreó por IR observando la desaparición de las bandas  $\nu_{C=O}$  y  $\nu_{Sn-H}$ . Luego, la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de etanol y se dejó en agitación por 2 h. El sólido generado fue filtrado y el solvente se concentró a presión reducida obteniendo la mezcla de mentoles que fueron analizados por CG-EM.

### 4.11.2. Reducción de acetofenona y acetonaftona



i. = 2 eq. ácido (S)-acetoxi mandélico / 2 eq. DCC / 0,2 eq. DMAP / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / t.a.

**96** = acetato de (R)-1-feniletil-(S)-acetoxifenilo  
**97** = acetato de (S)-1-feniletil-(S)-acetoxifenilo  
**98** = acetato de (R)-1-(β-naftil)feniletil-(S)-acetoxifenilo  
**99** = acetato de (S)-1-(β-naftil)feniletil-(S)-acetoxifenilo

## Método general:

### a. Reducción:

En un balón de dos bocas de 25 ml provisto de agitador magnético y bajo atmósfera de argón se hicieron reaccionar 0.050 g (0.52 mmoles) de acetofenona con 0.62 mmoles (1.5 eq.) del dihidruro organoestánnico. La reacción se monitoreó por IR observando la desaparición de las bandas  $\nu_{C=O}$  y  $\nu_{Sn-H}$ . (3 h). Luego, la mezcla de reacción se diluyó con 10 ml de etanol y se dejó en agitación por 2 h. El sólido generado fue filtrado y el solvente se concentró a presión reducida. El crudo de reacción fue purificado por destilación en un equipo Kugelrohr, obteniéndose 1-feniletanol a 150° C/30 mbar.

La reducción de  **$\beta$ -acetonaftona** se llevó a cabo bajo las mismas condiciones. Se utilizaron 0.050 g (0.29 mmol) y 0.46 mmoles de dihidruro. La purificación del crudo de reacción por cromatografía en columna (sílica gel 60) permitió obtener el 1-(2-naftil)etanol como un sólido de bajo punto de fusión.

### b. Resolución química de enantiómeros

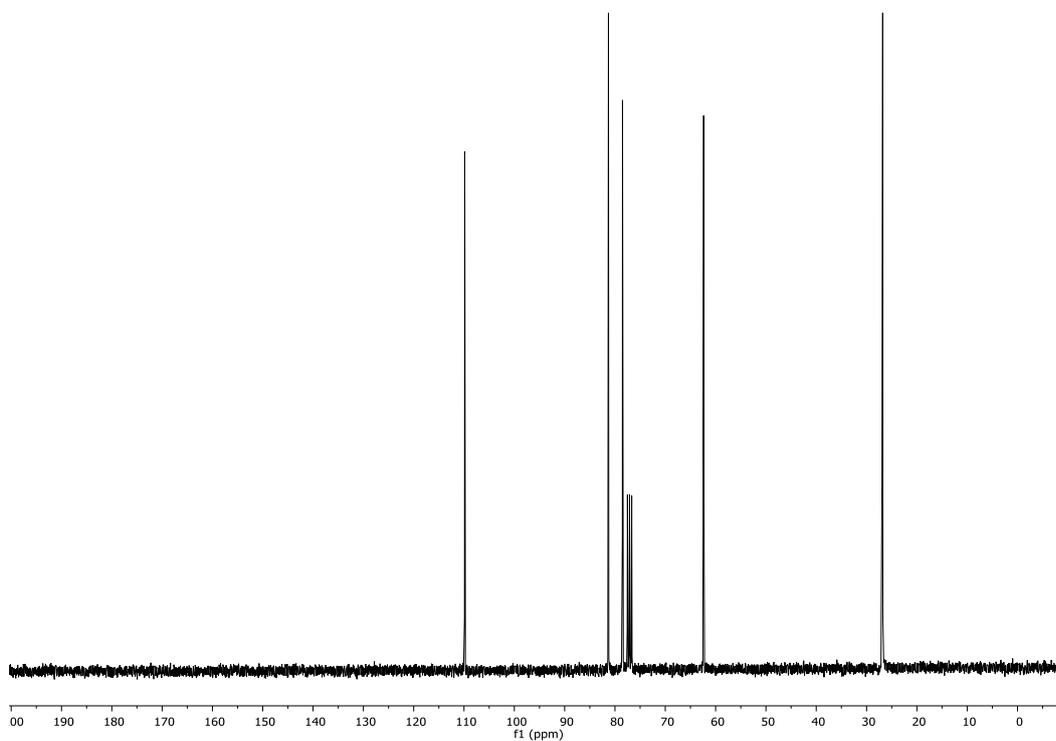
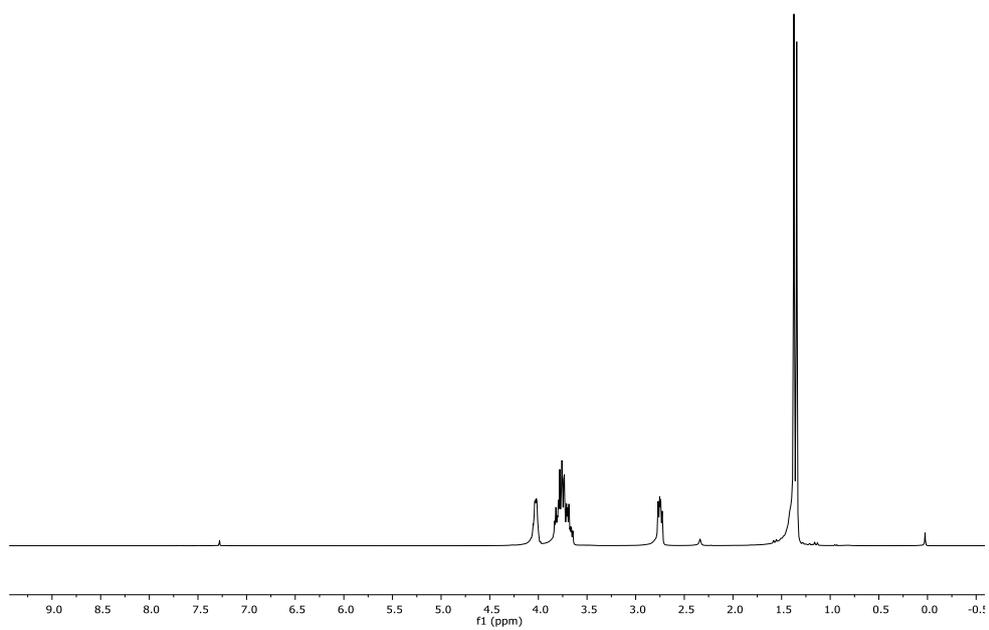
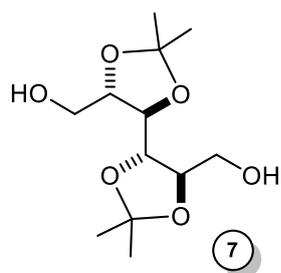
(0.20 mmoles) de 1-feniletanol/ 1-(2-naftil)etanol fueron disueltos en 2 ml de diclorometano y tratados con 0.40 mmoles (2 eq.) de DCC, 0.40 mmoles (2 eq.) de ácido (R)- acetilmandelico y 0.04 mmoles (0.2 eq.) de DMAP. Se agitó 15 min a temperatura ambiente y se retomó la mezcla con 2 ml de diclorometano. La solución se lavó con 1 ml de HCl al 10%, con 1 ml de una solución saturada de NaCl, con 1 ml de una solución de NaOH al 5 % y por último con 1 ml de solución saturada de NaCl. Luego se secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida.

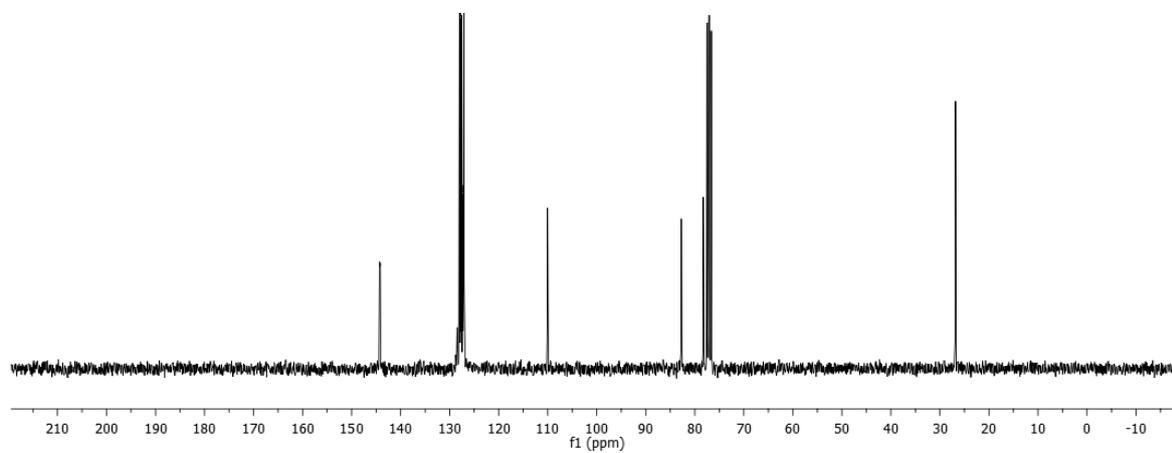
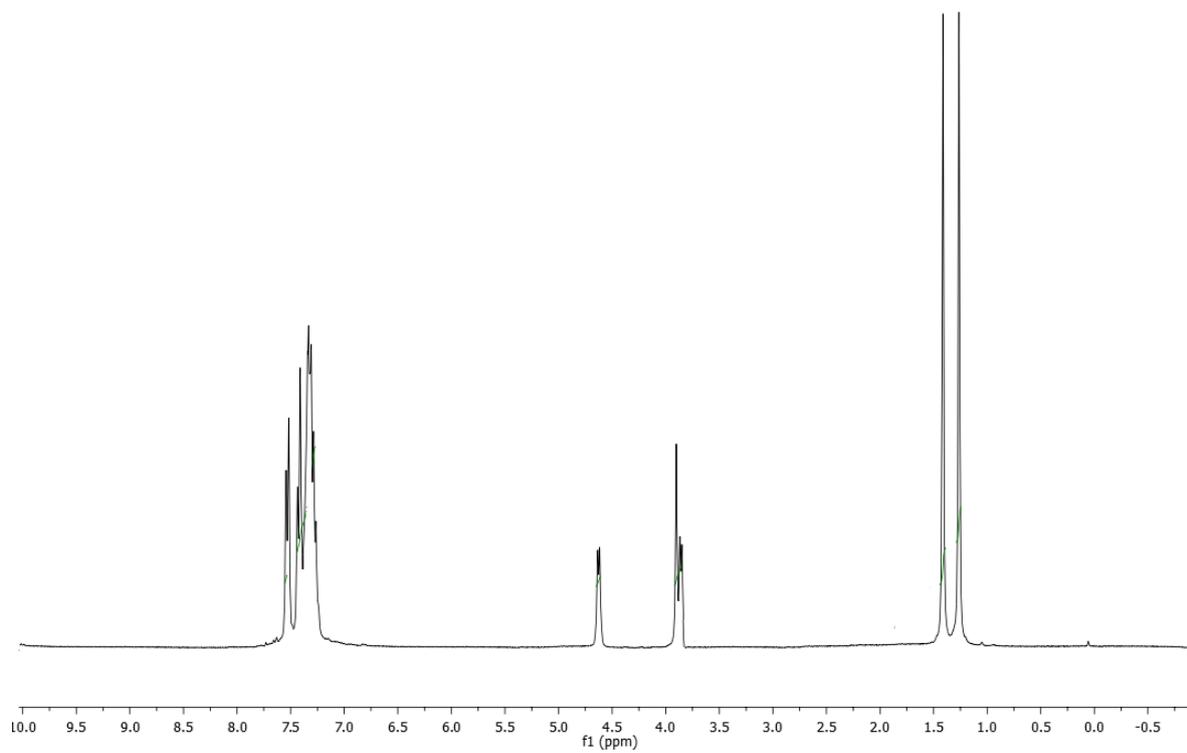
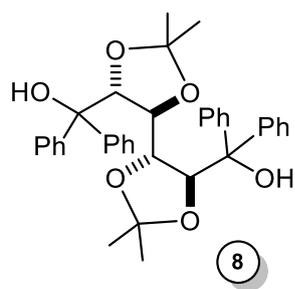
Luego se procedió al análisis cuantitativo de la mezcla de diastereoisómeros empleando un equipo CG-EM Agilent CG-78903 equipado con una columna HP-5MS (30 m x 0,25 mm x 0,25 m), permitiendo visualizar dos picos cromatográficos correspondientes a ambos isómeros.

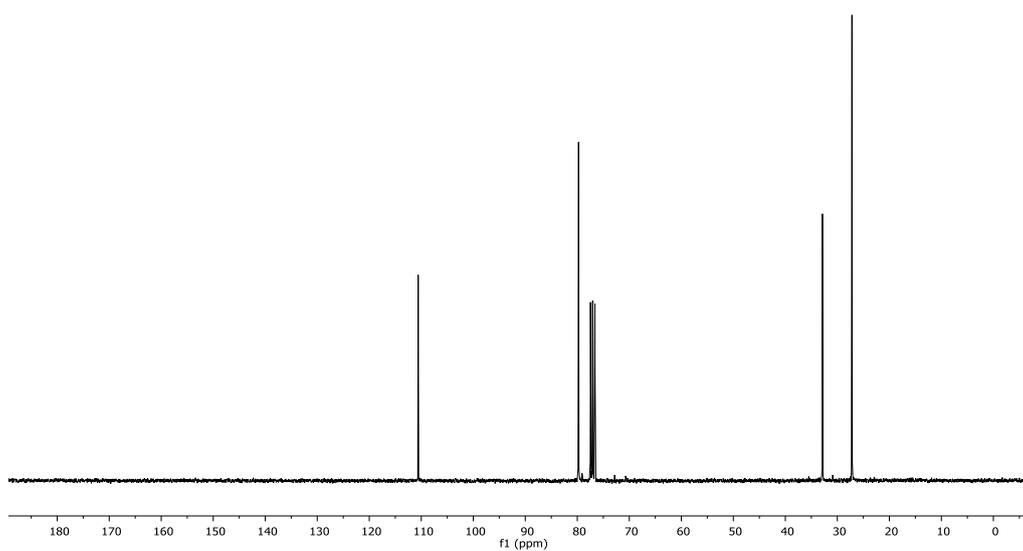
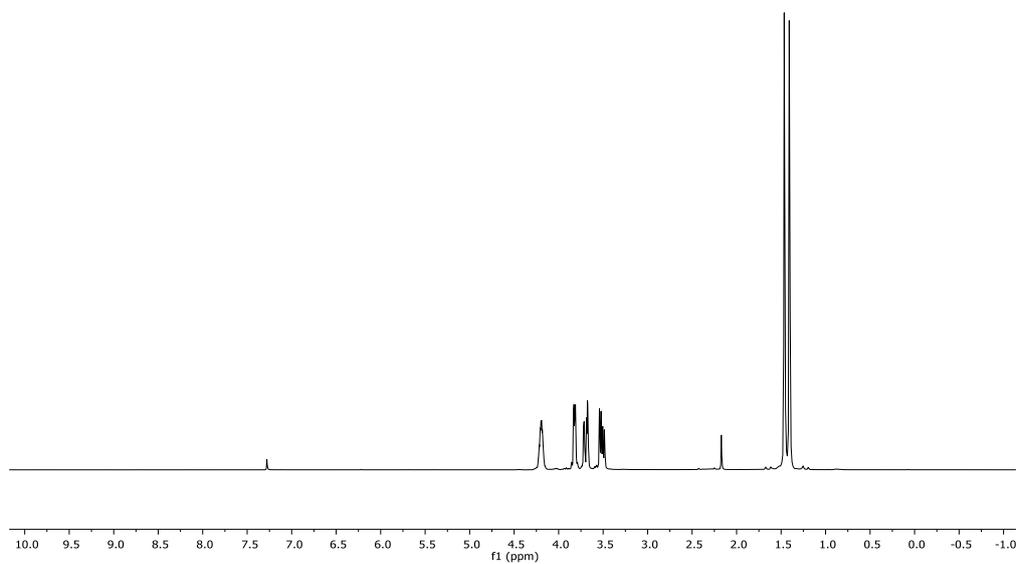
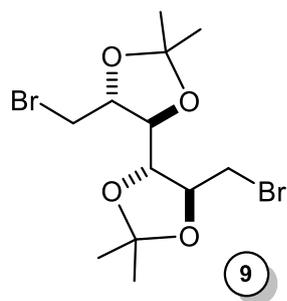
## **CAPITULO V**

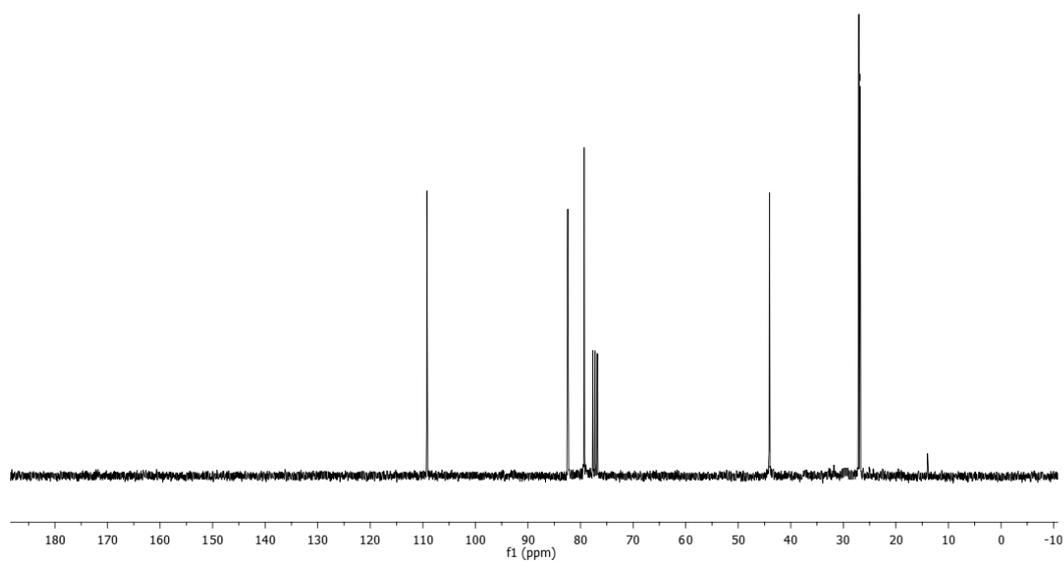
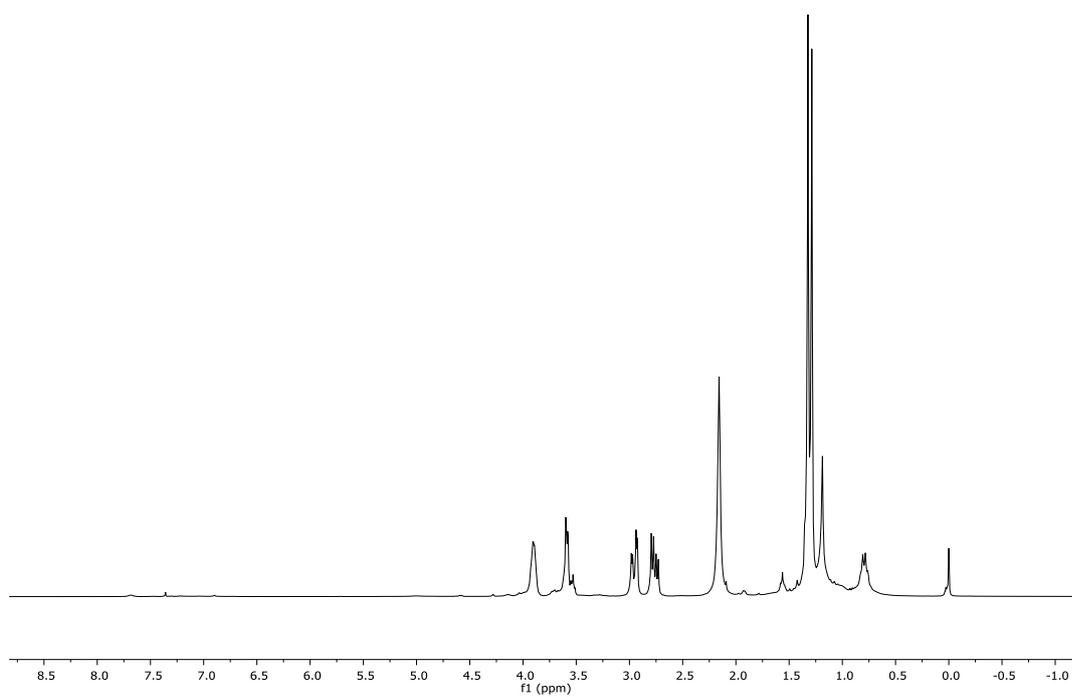
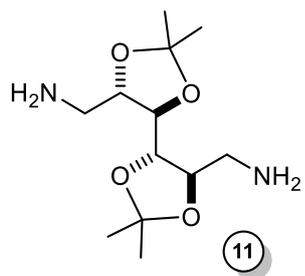
### **ESPECTROS DE RESONANCIA MAGNÉTICA MULTINUCLEAR\***

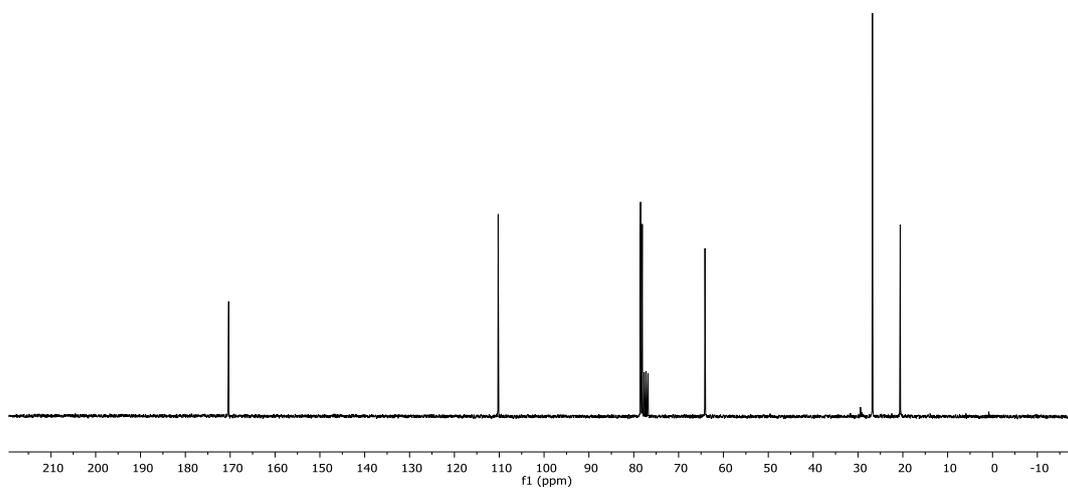
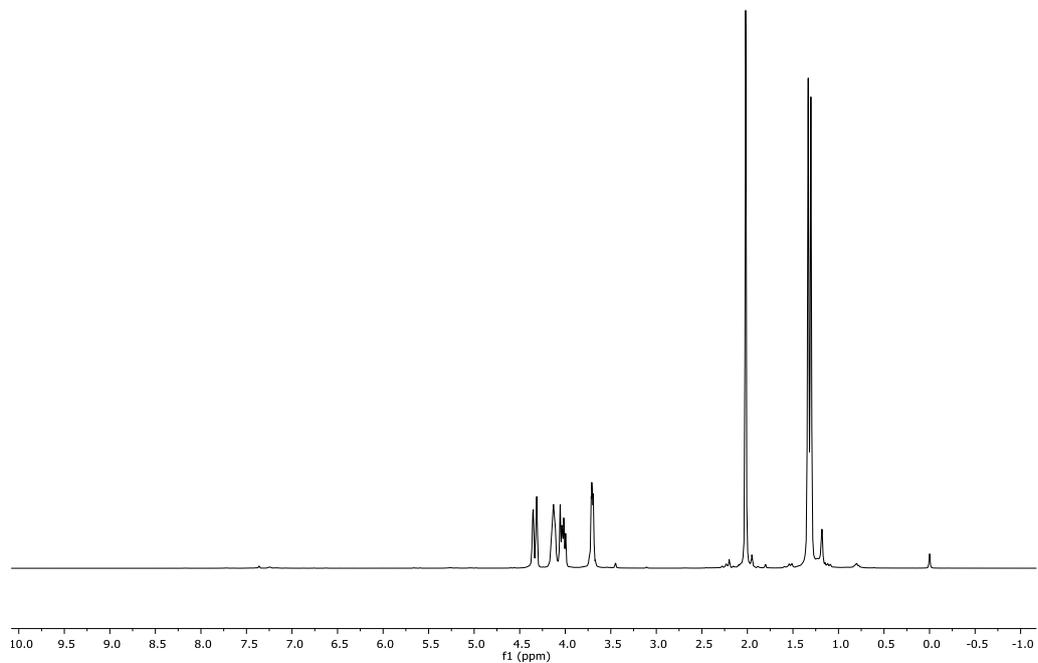
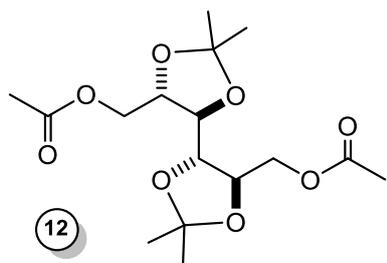
\*No se incluyen los de los compuestos conocidos

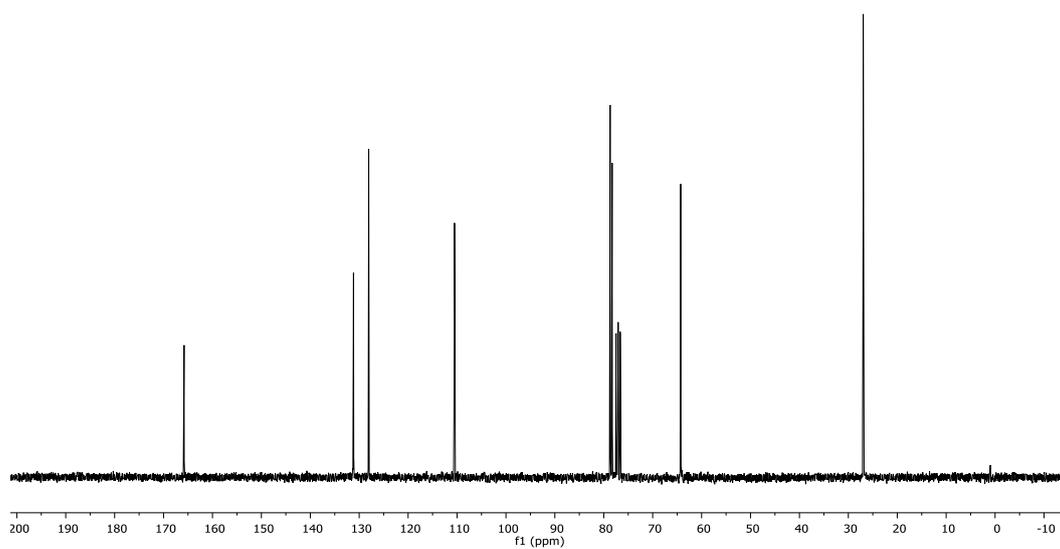
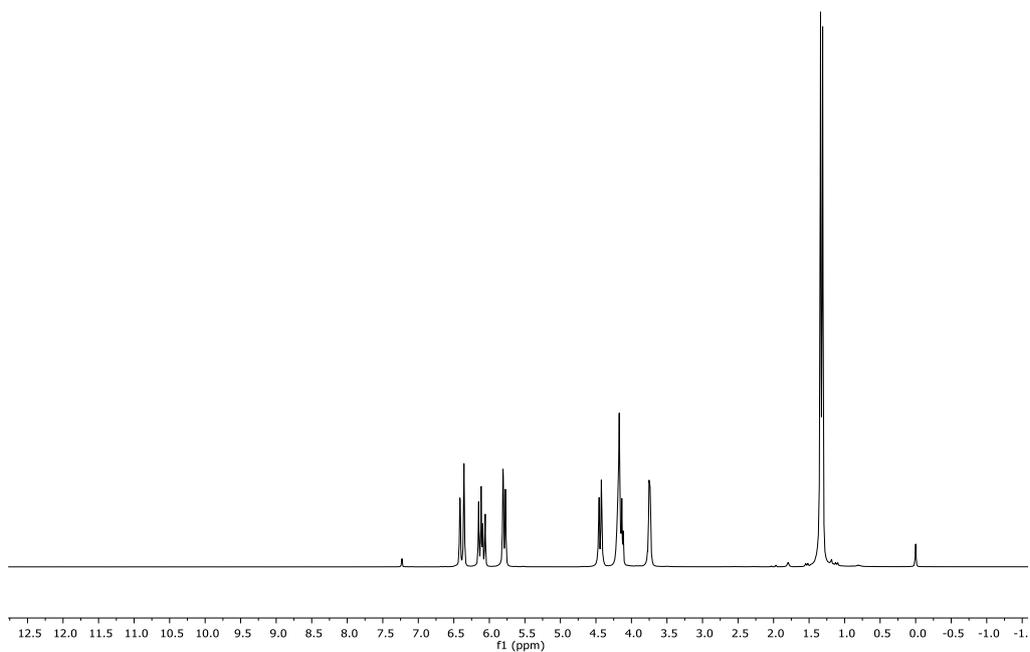
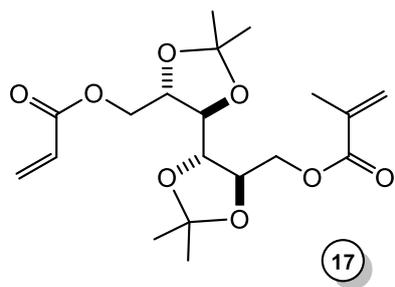


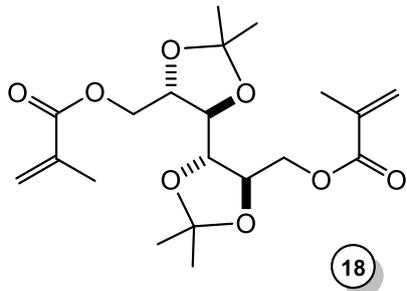




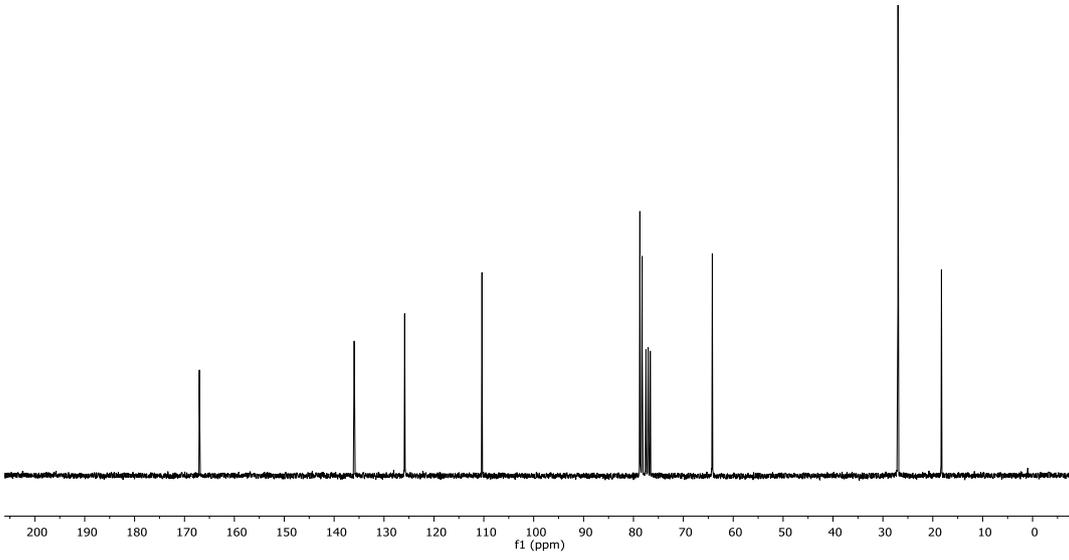
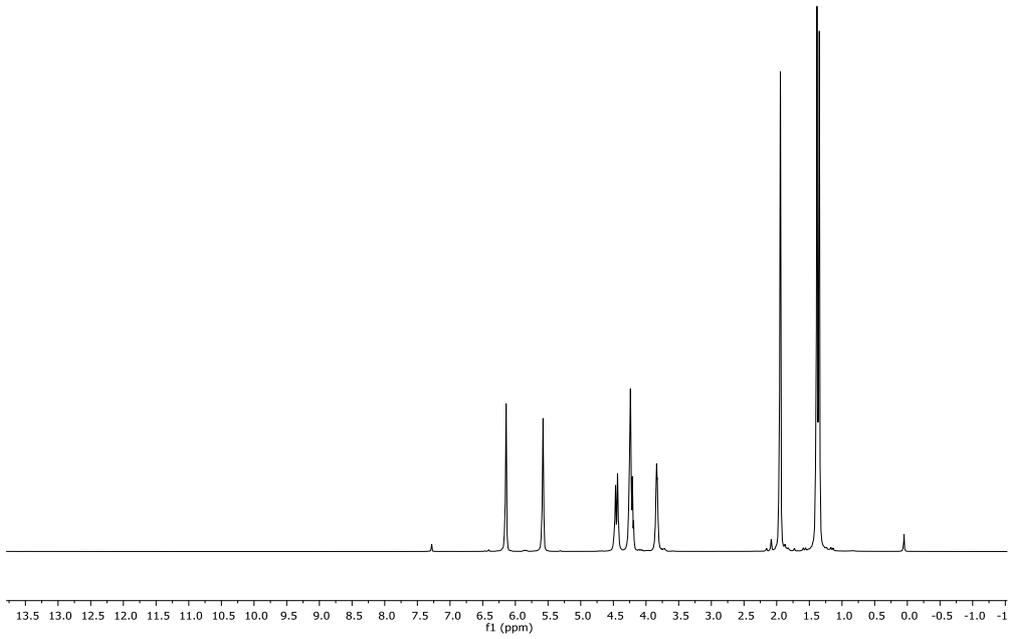


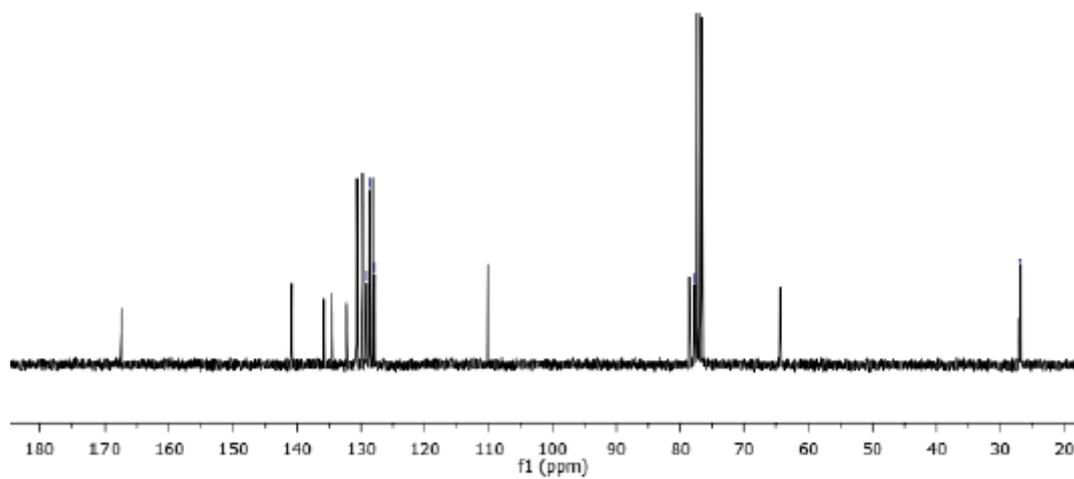
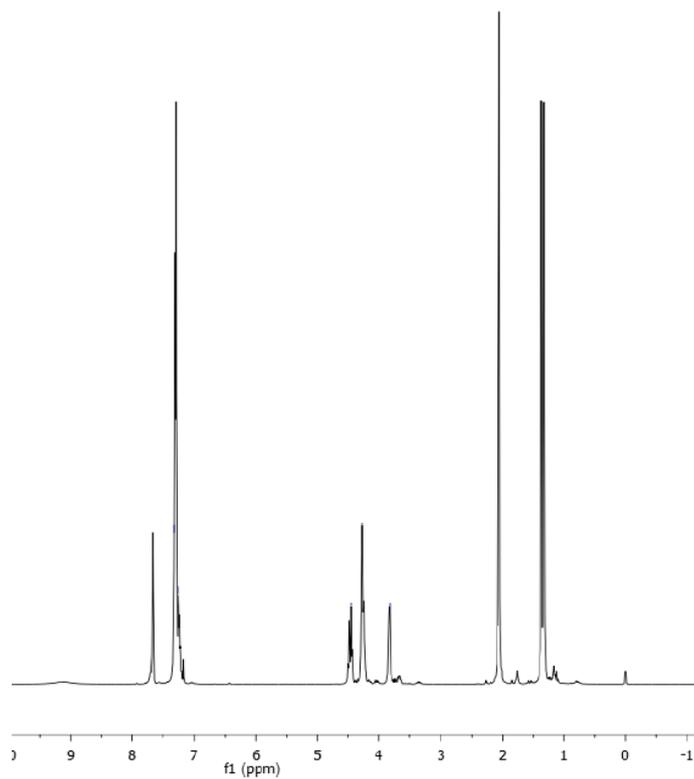
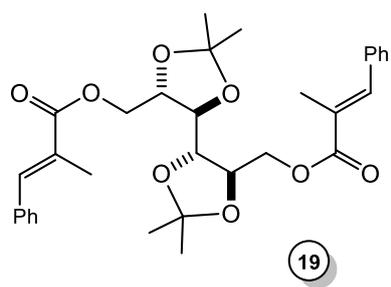


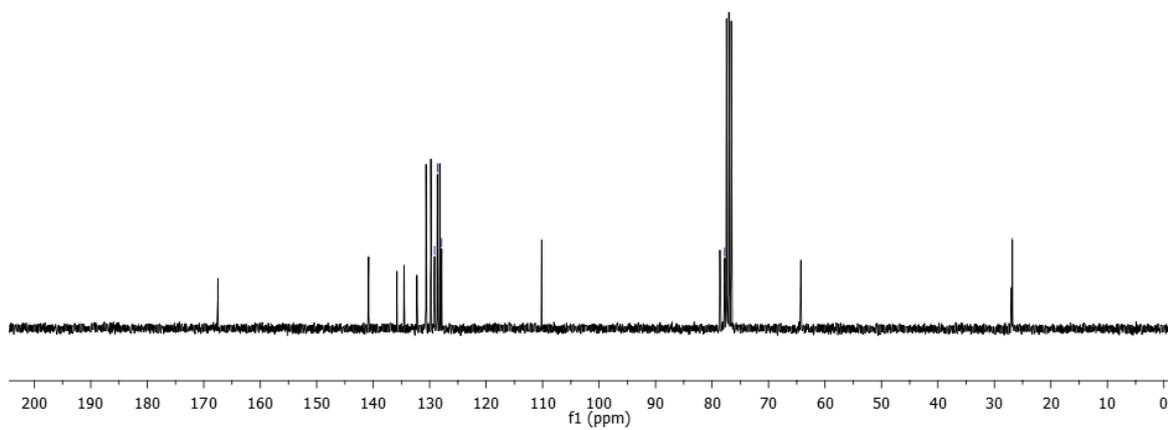
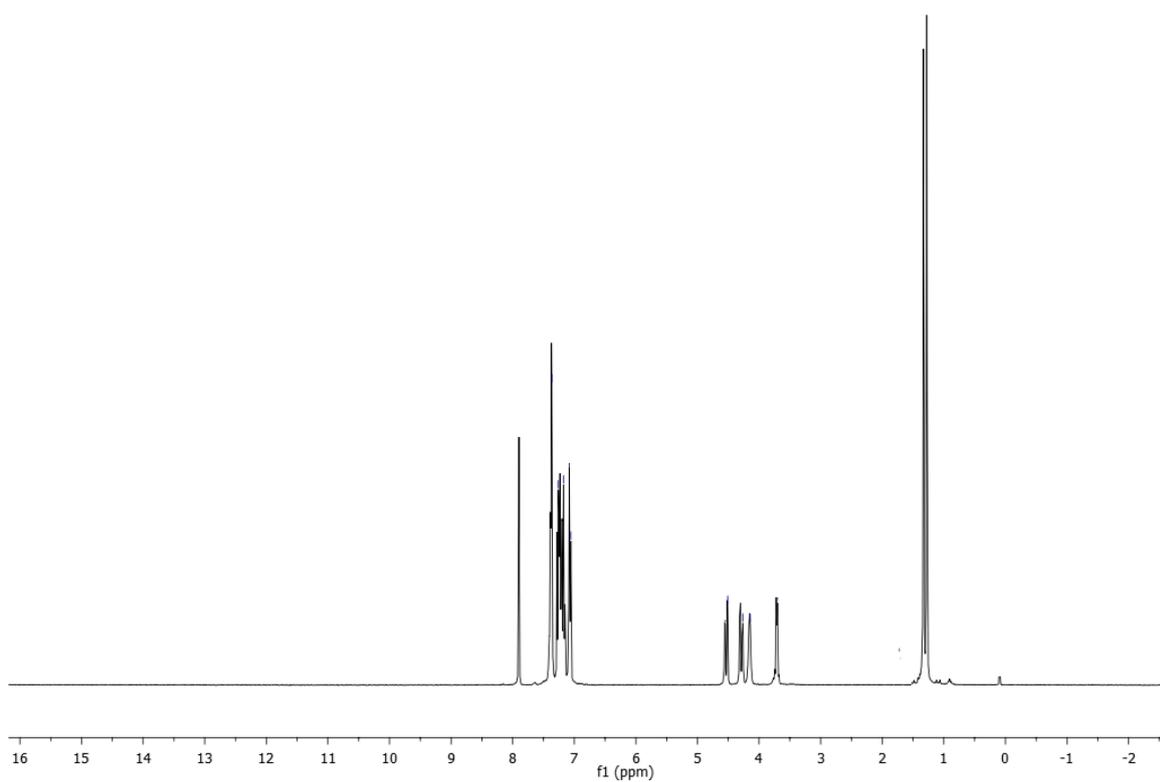
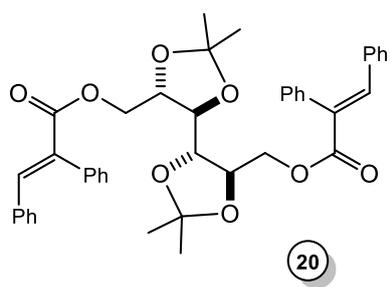


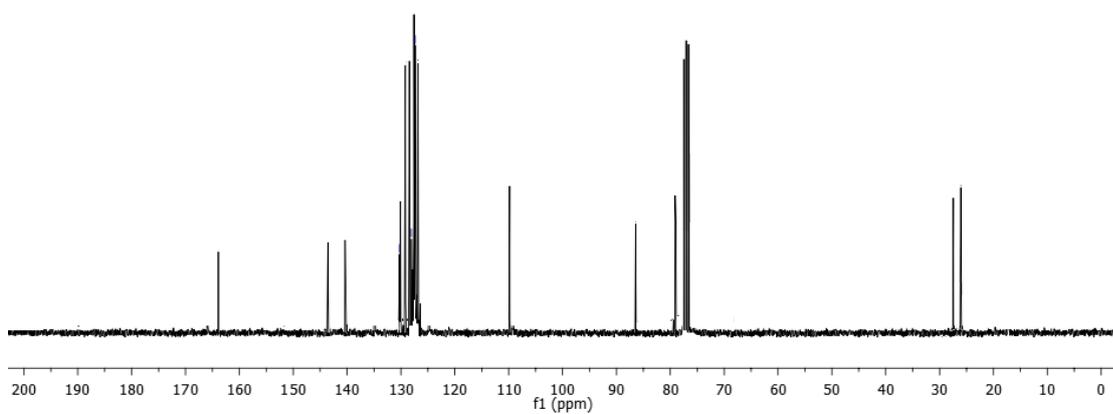
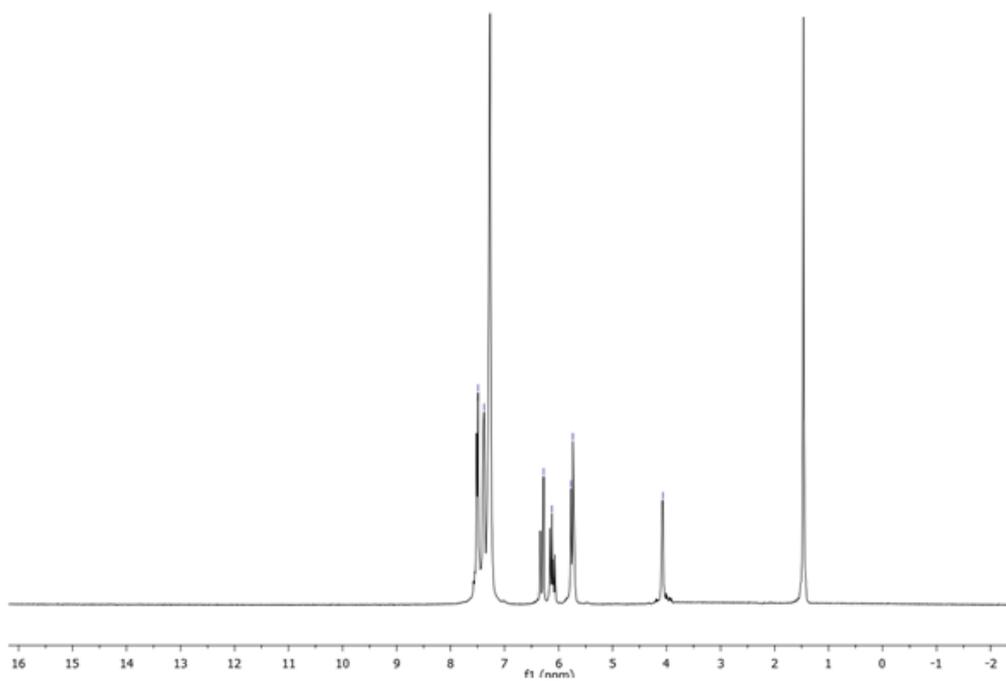
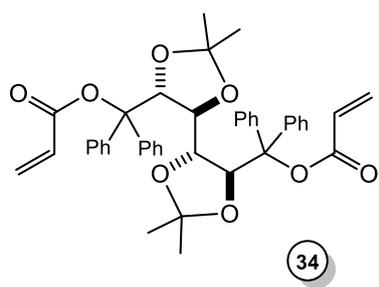


18

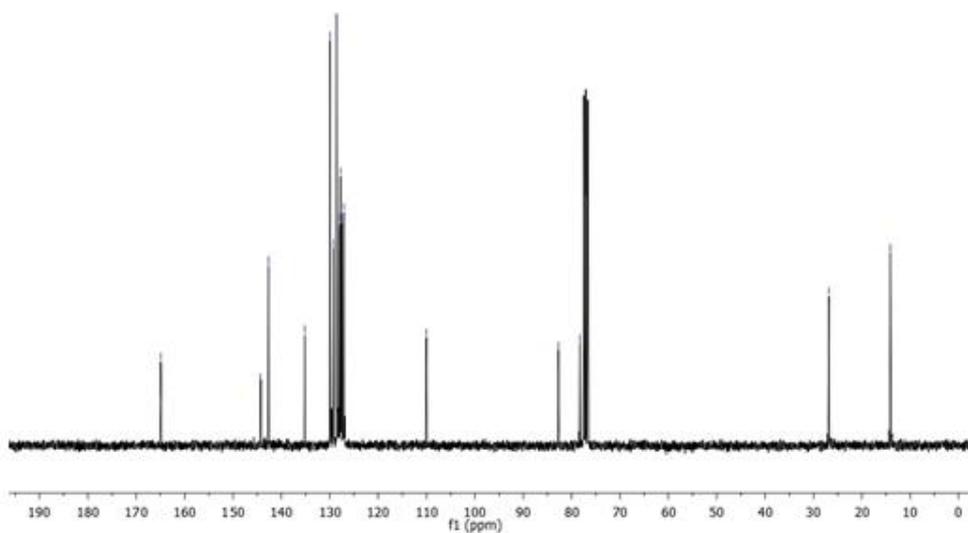
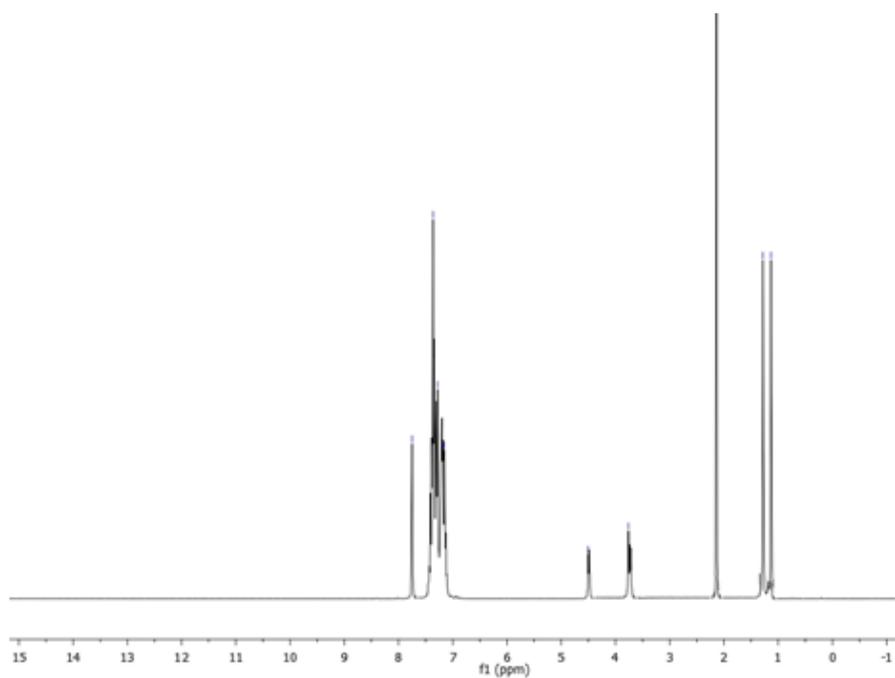
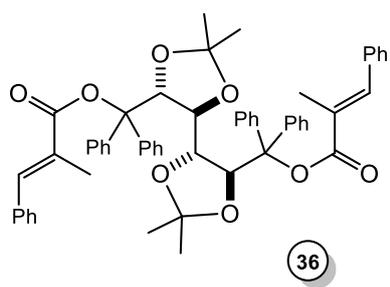


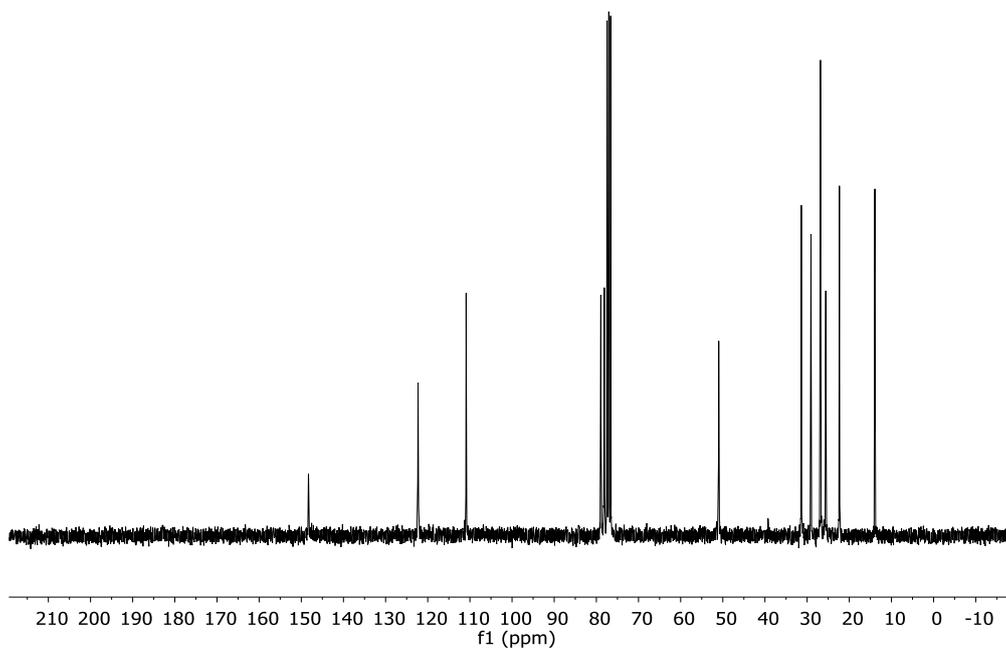
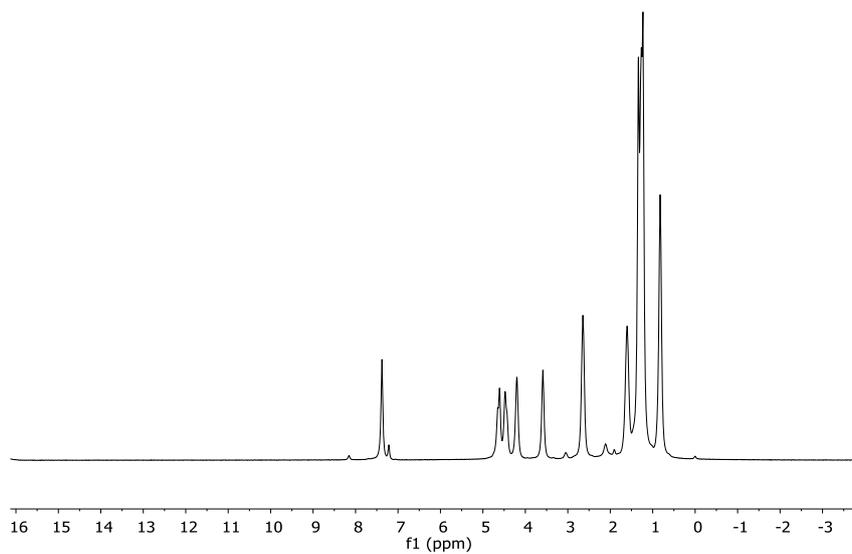
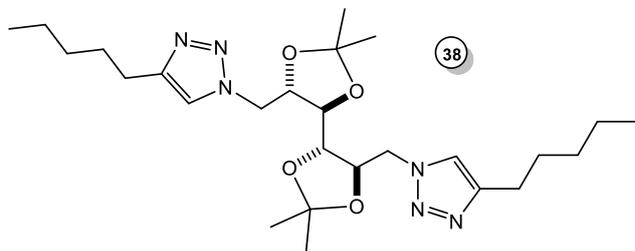


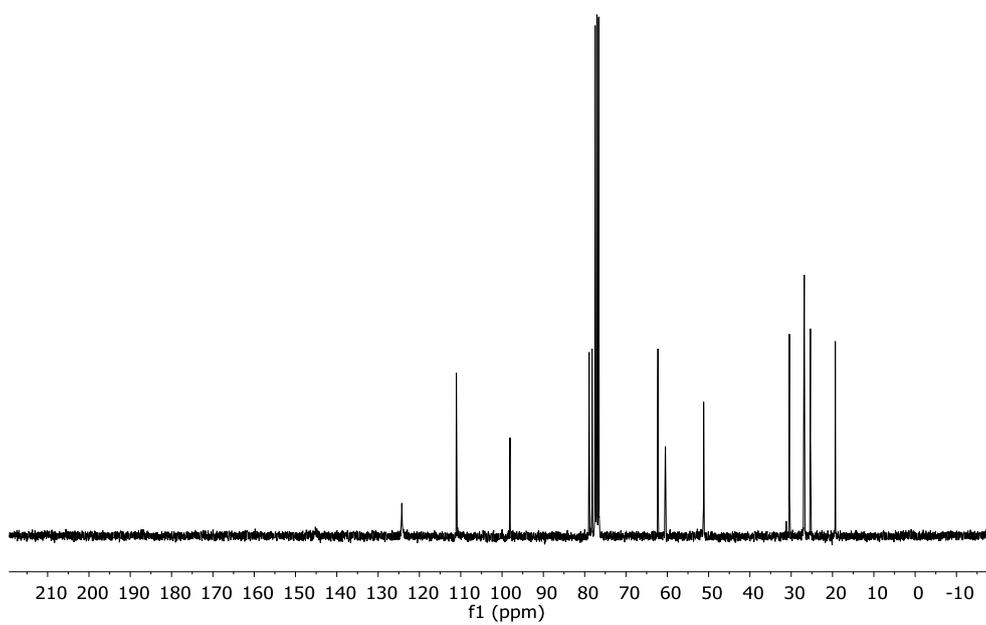
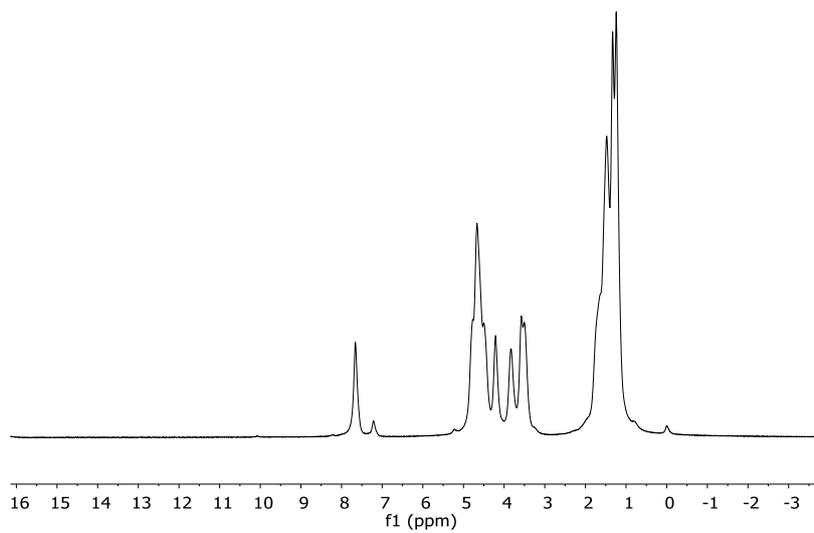
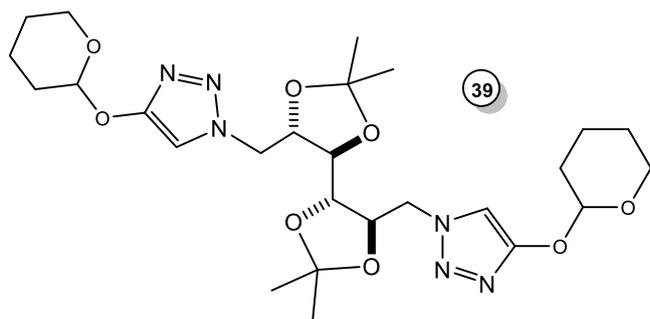


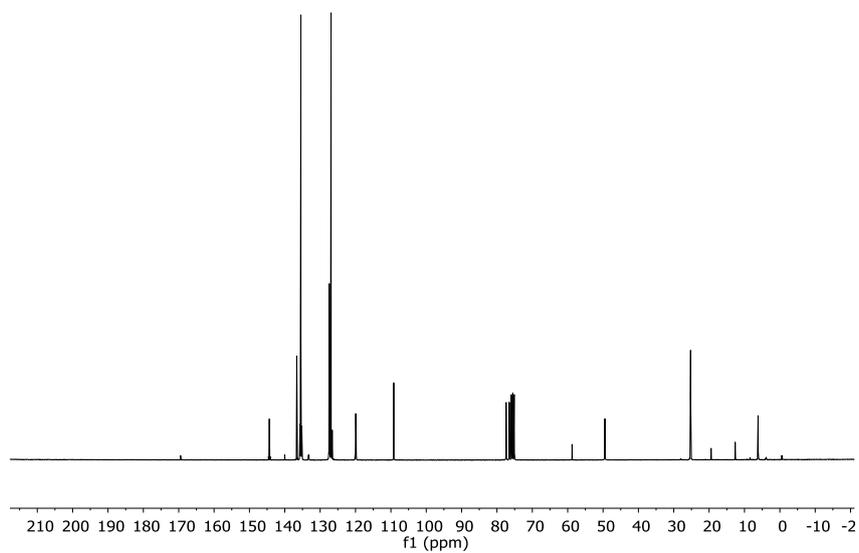
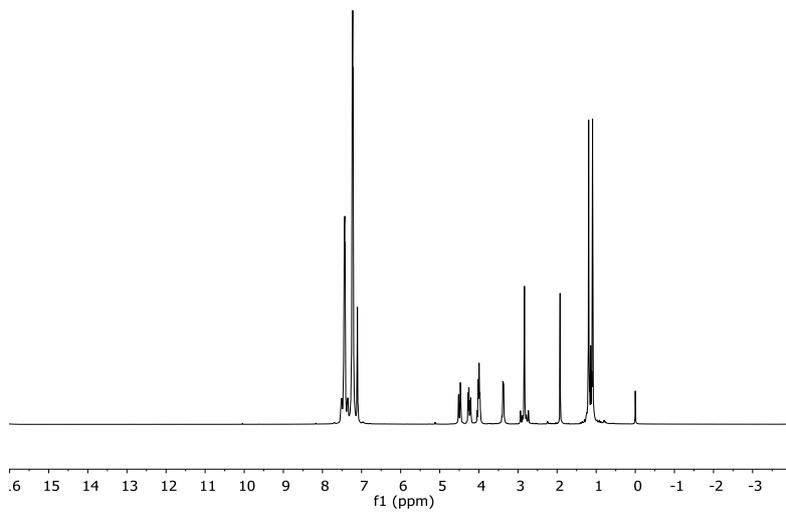
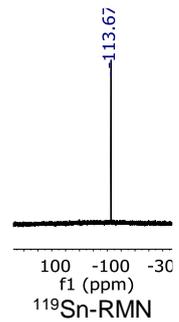
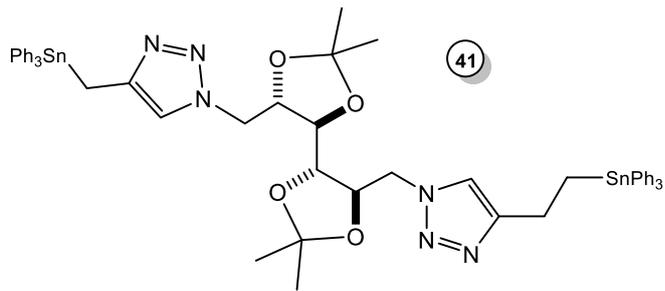


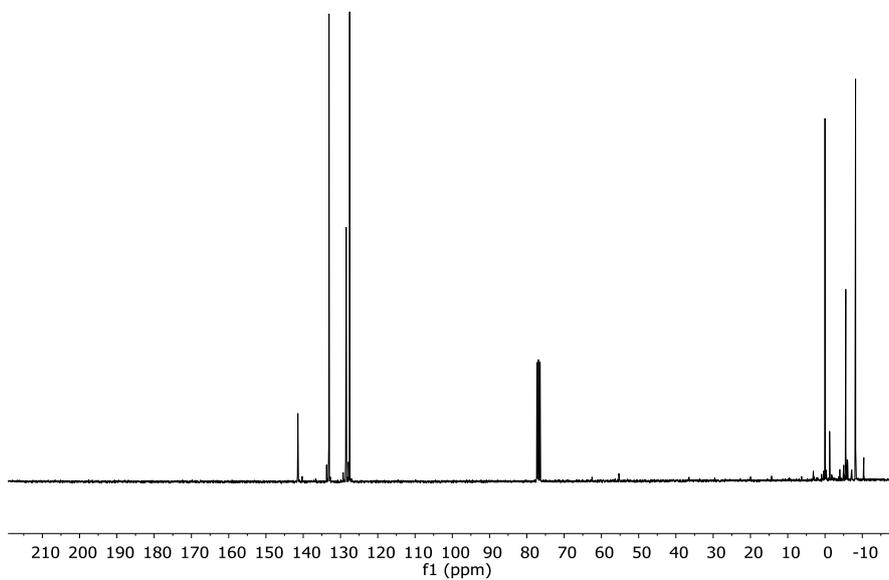
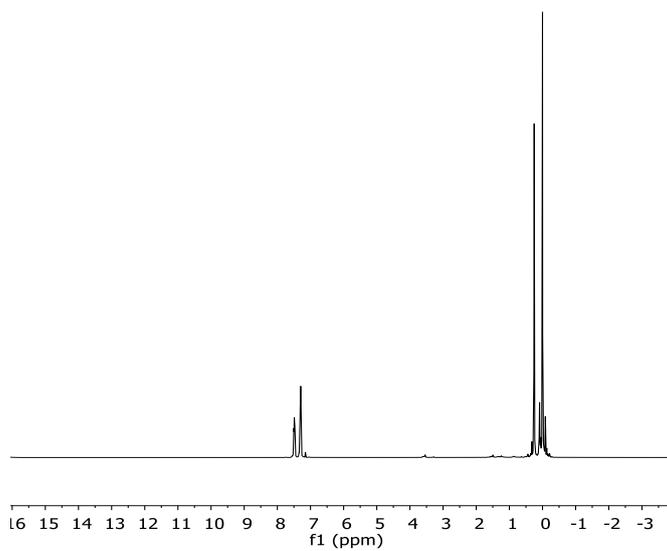
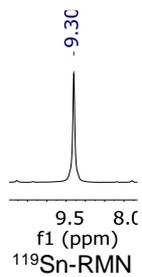
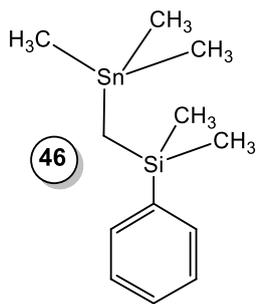


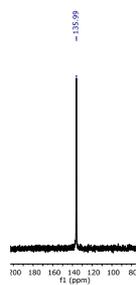
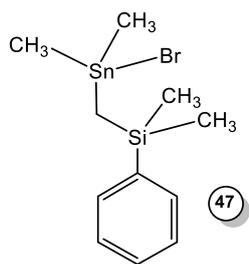




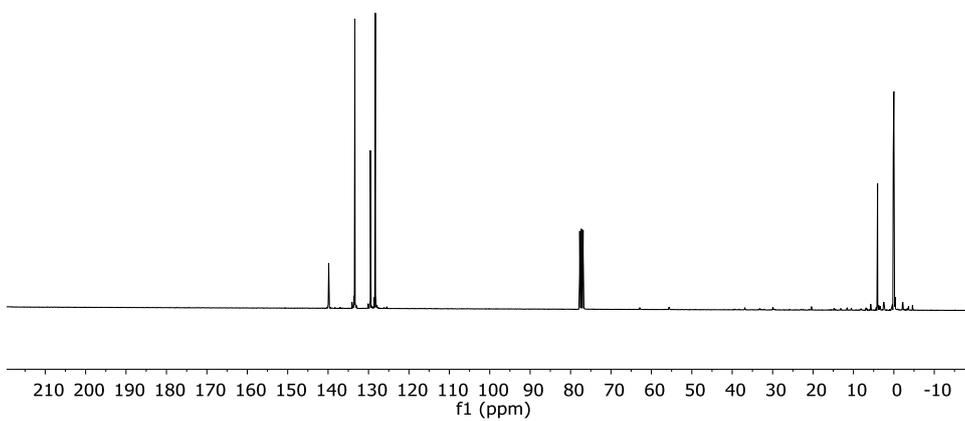
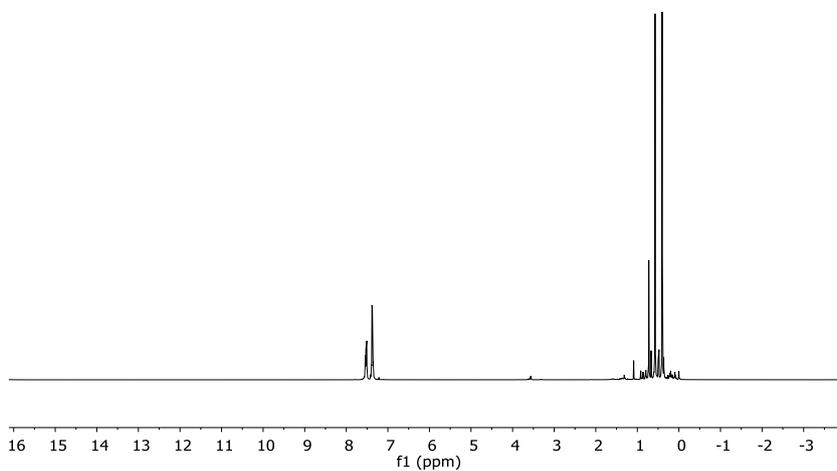


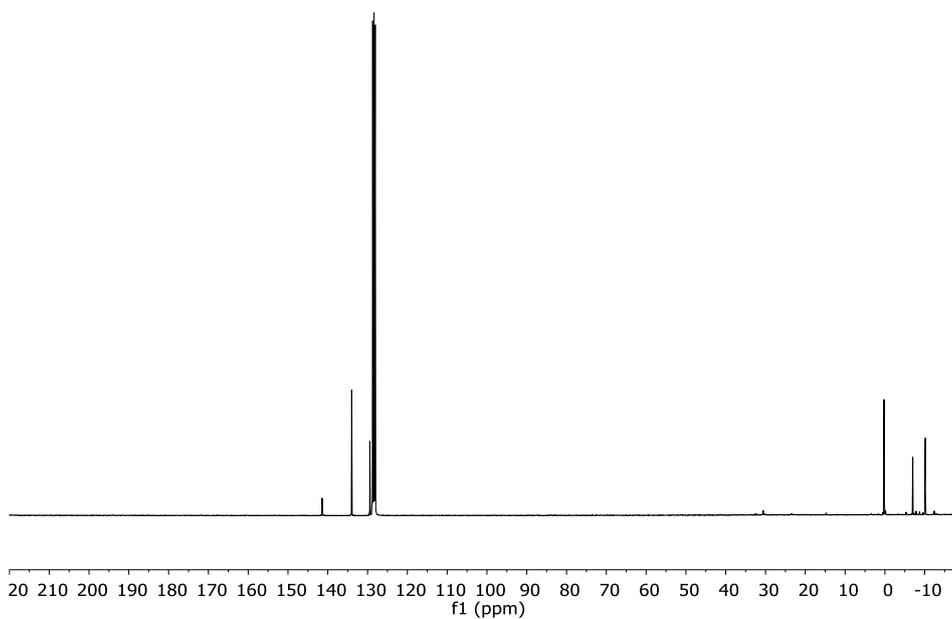
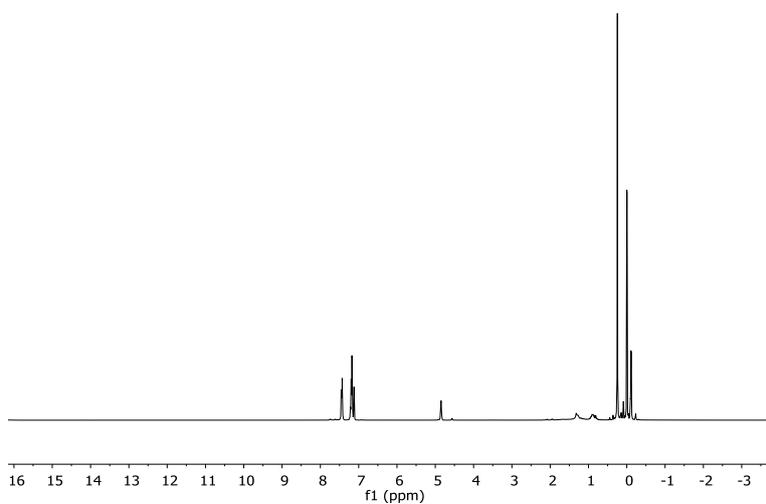
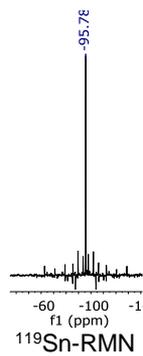
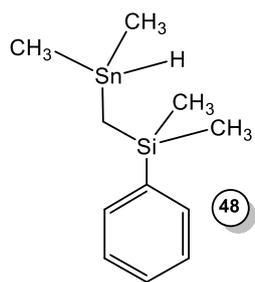


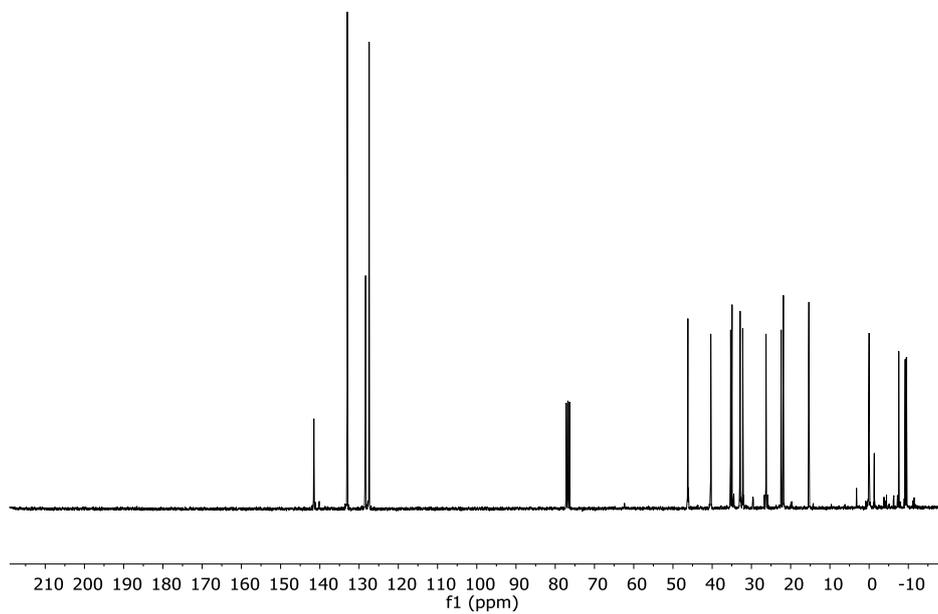
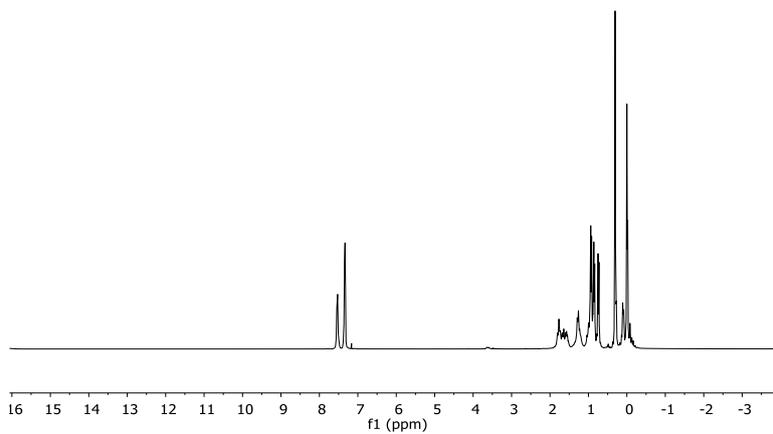
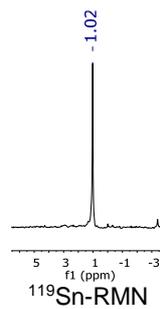
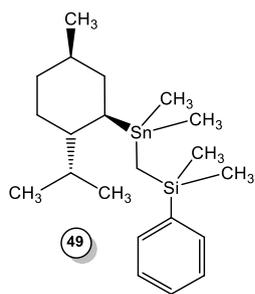


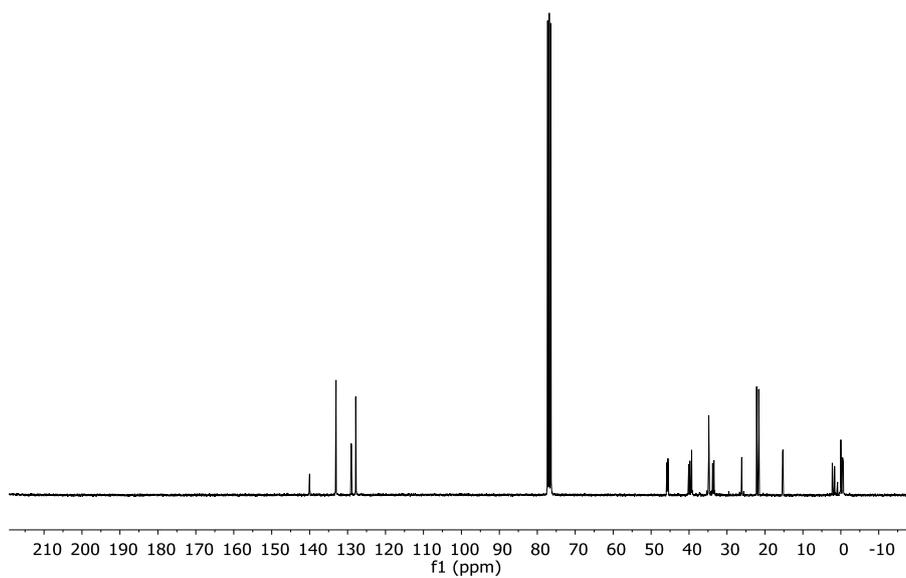
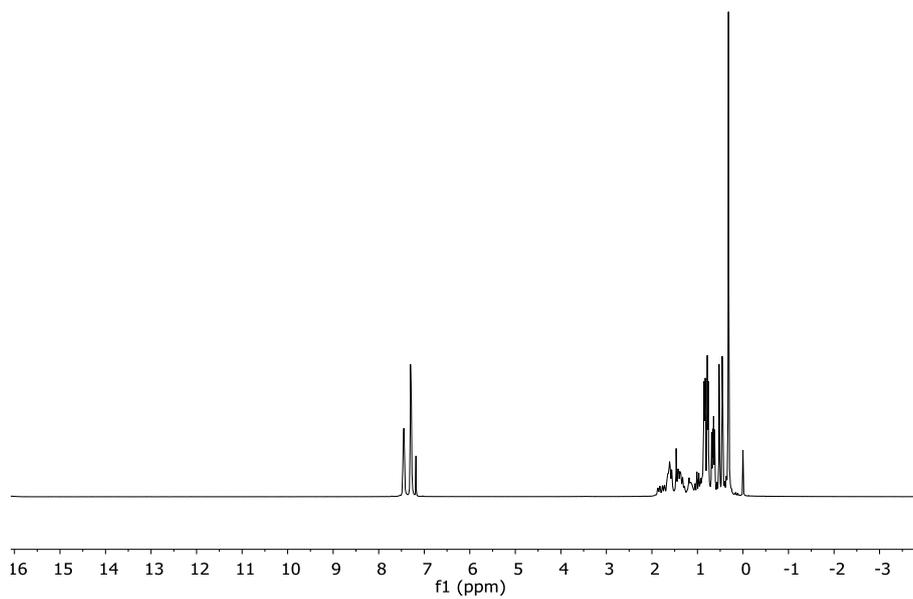
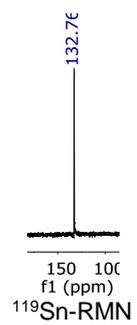
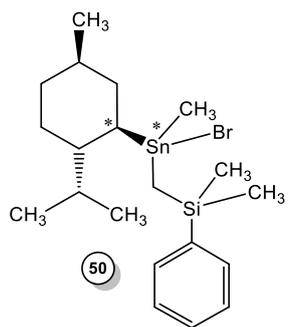


<sup>119</sup>Sn-RMN

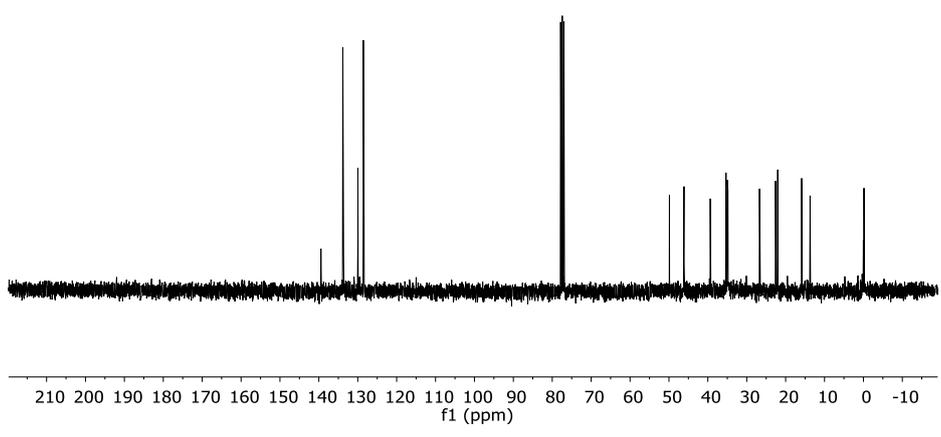
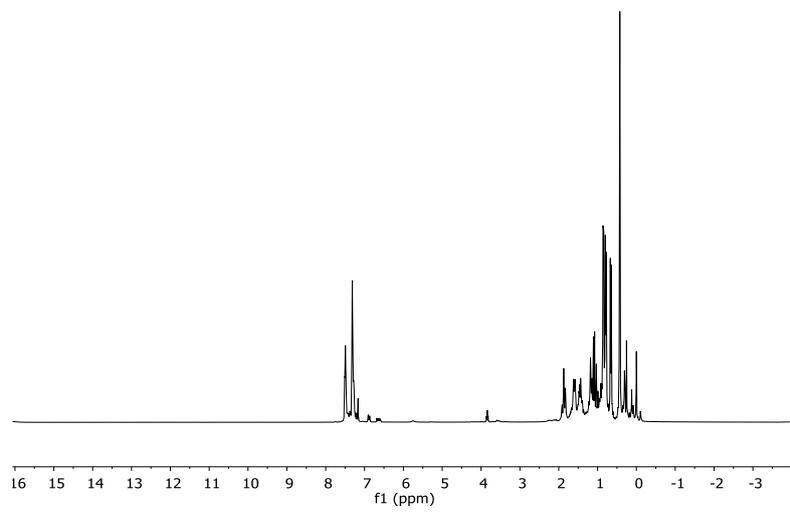
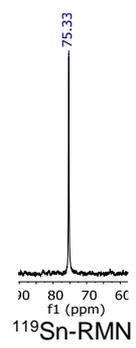
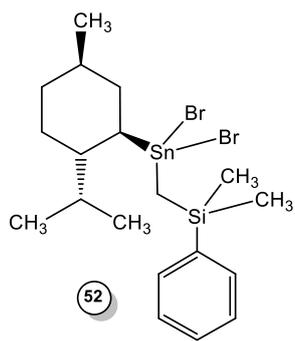


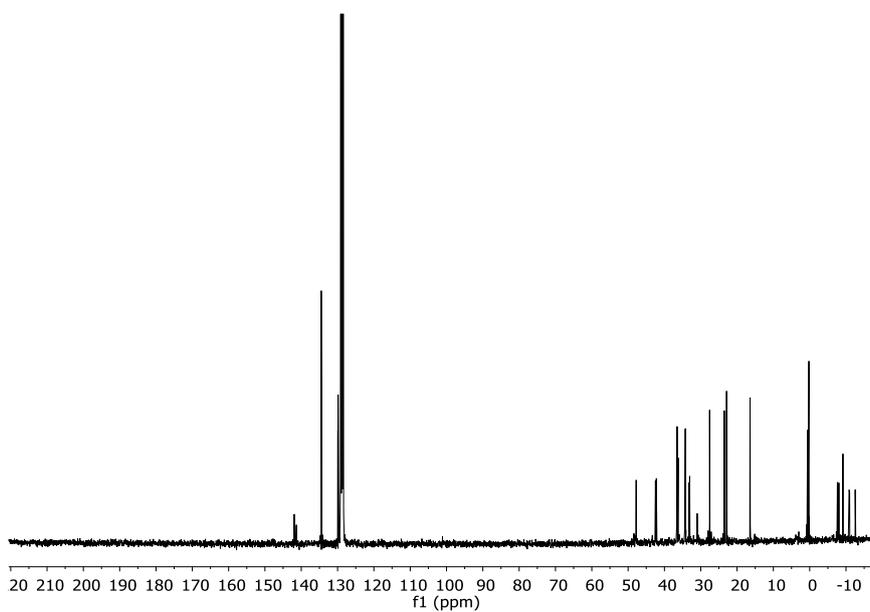
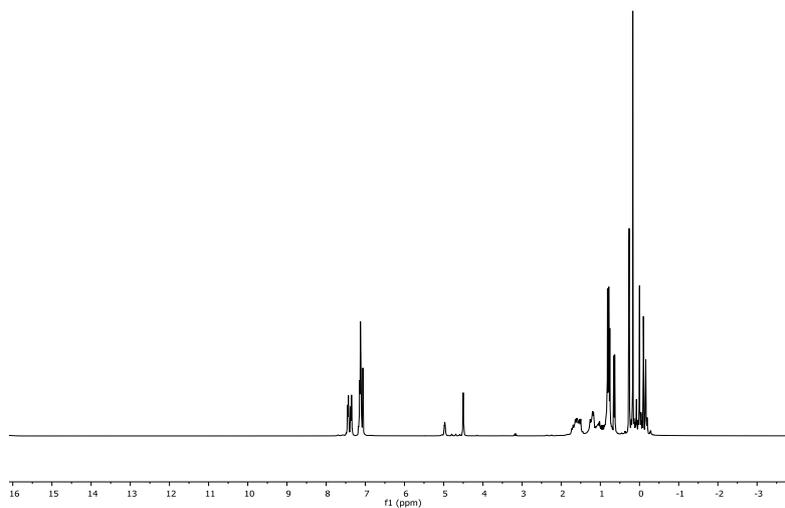
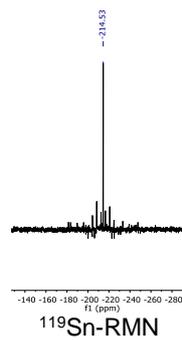
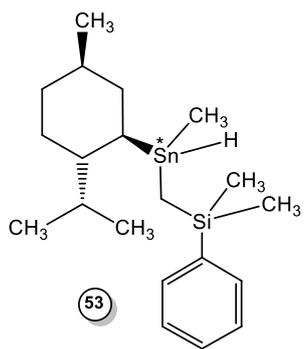


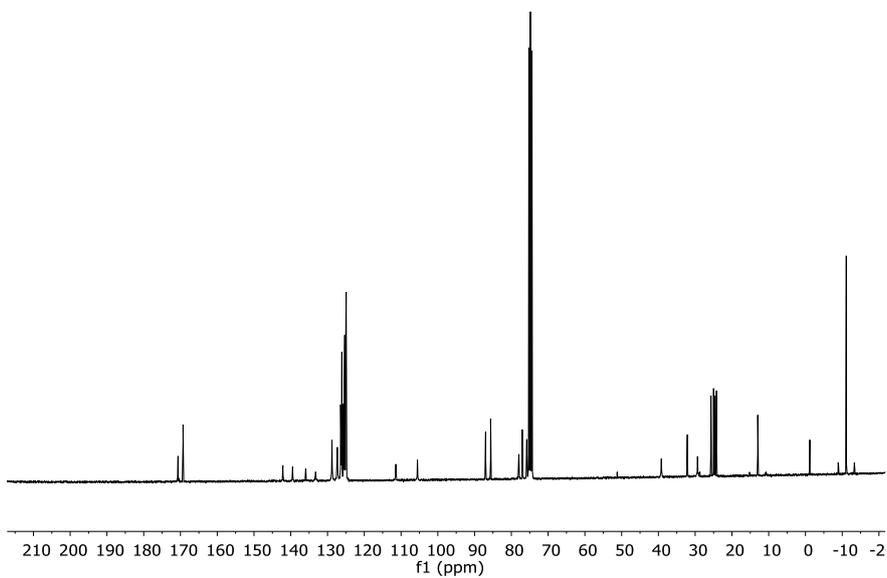
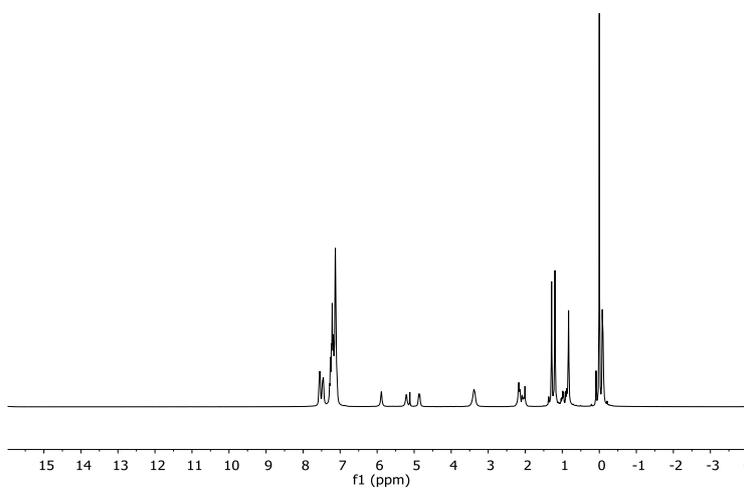
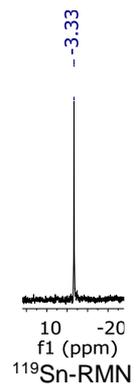
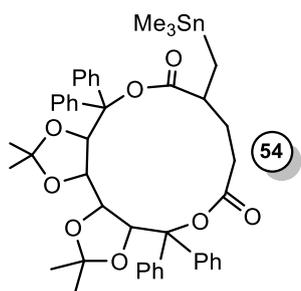


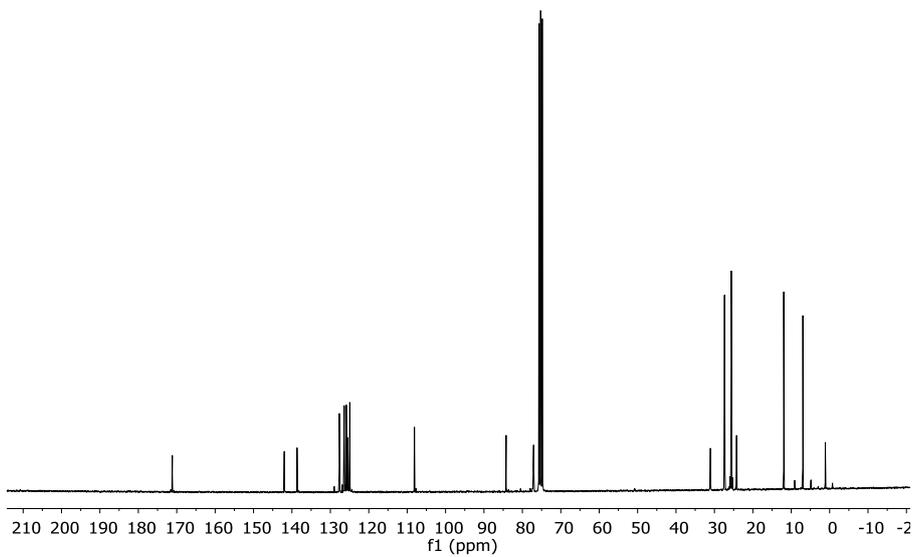
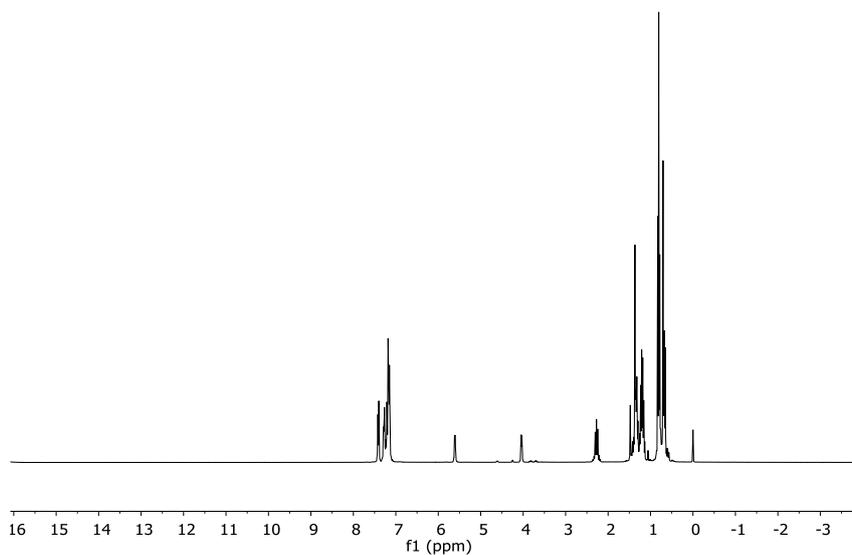
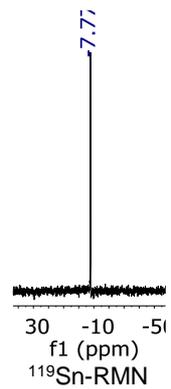
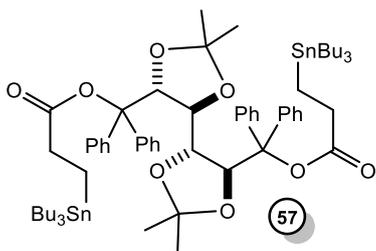


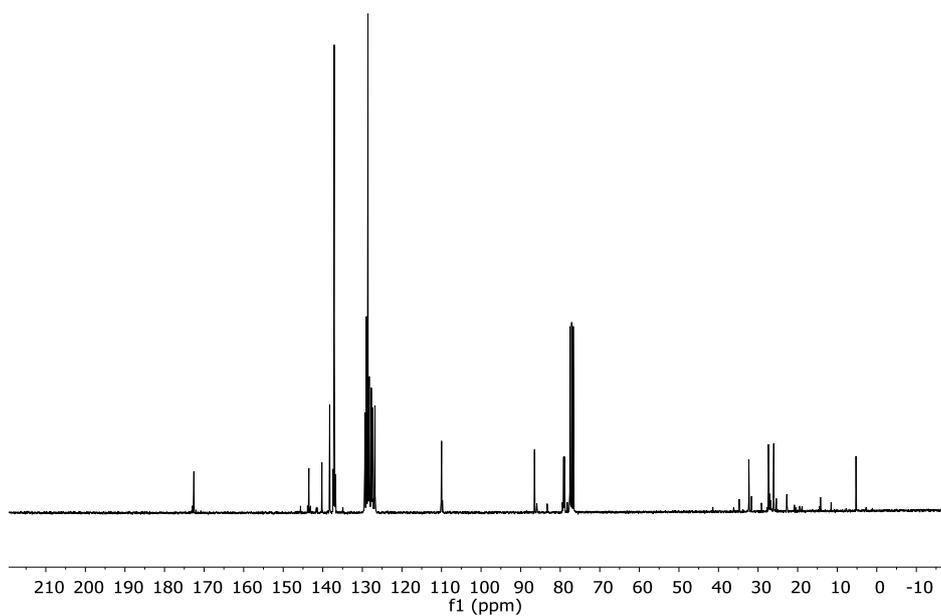
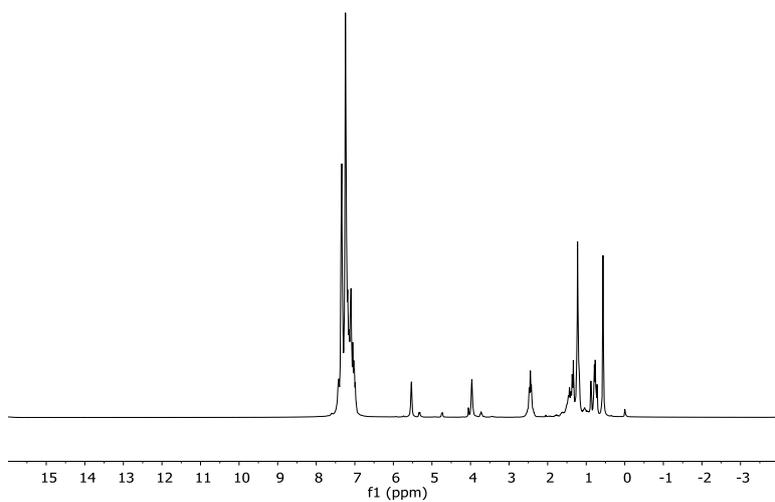
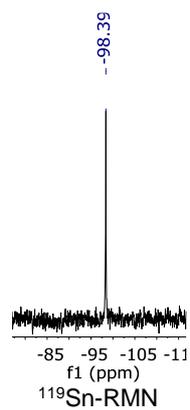
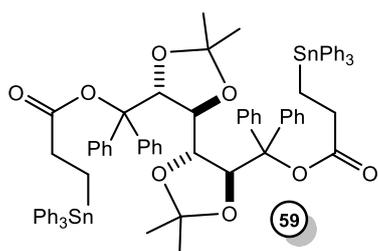


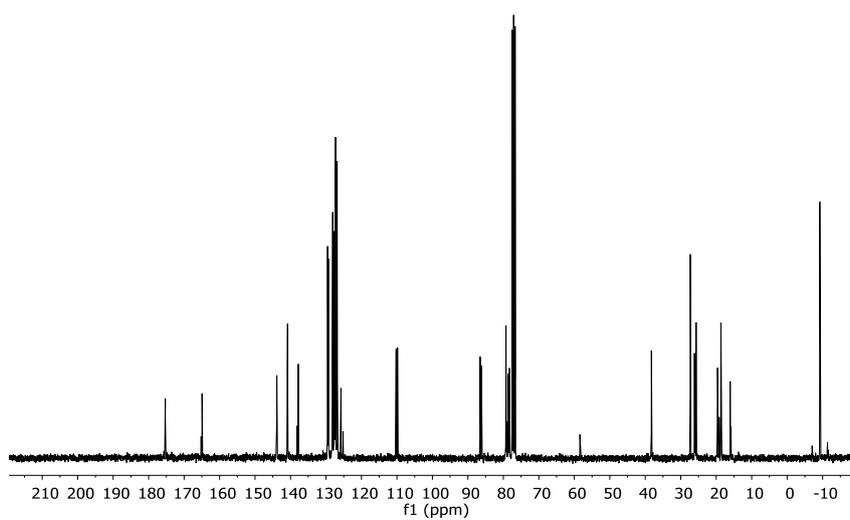
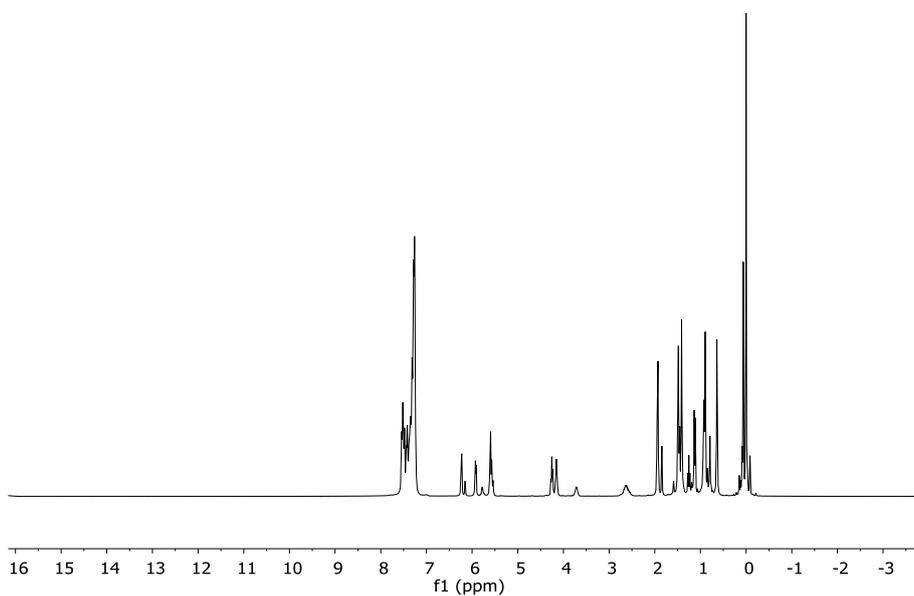
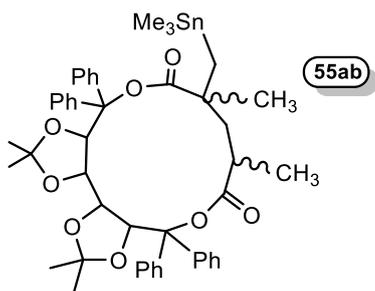


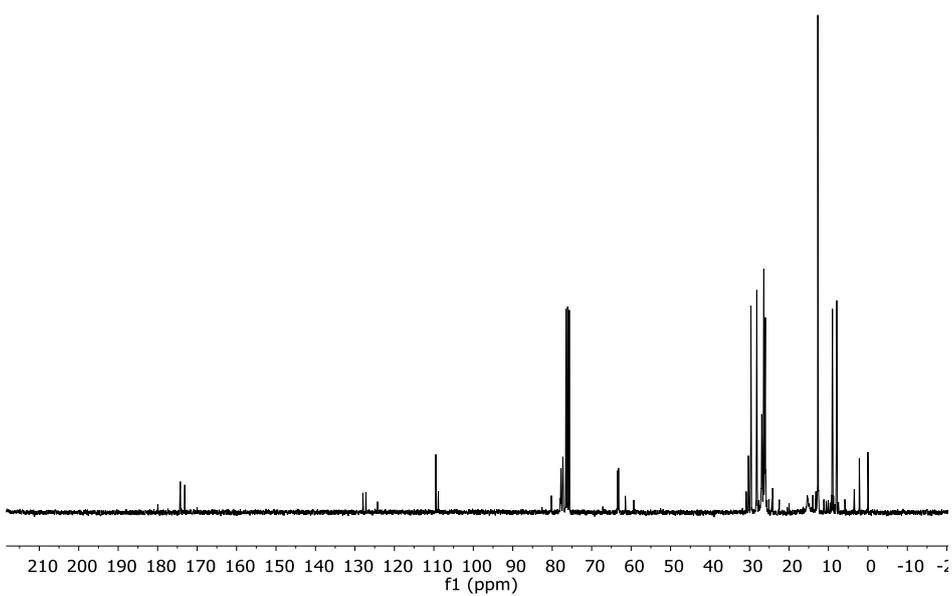
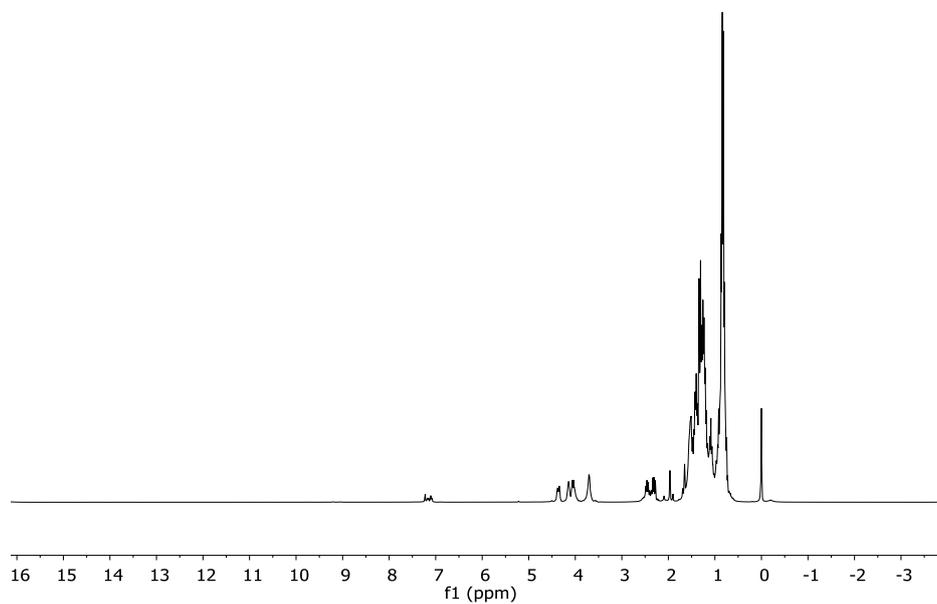
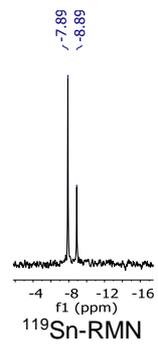
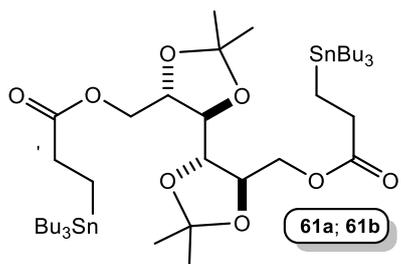


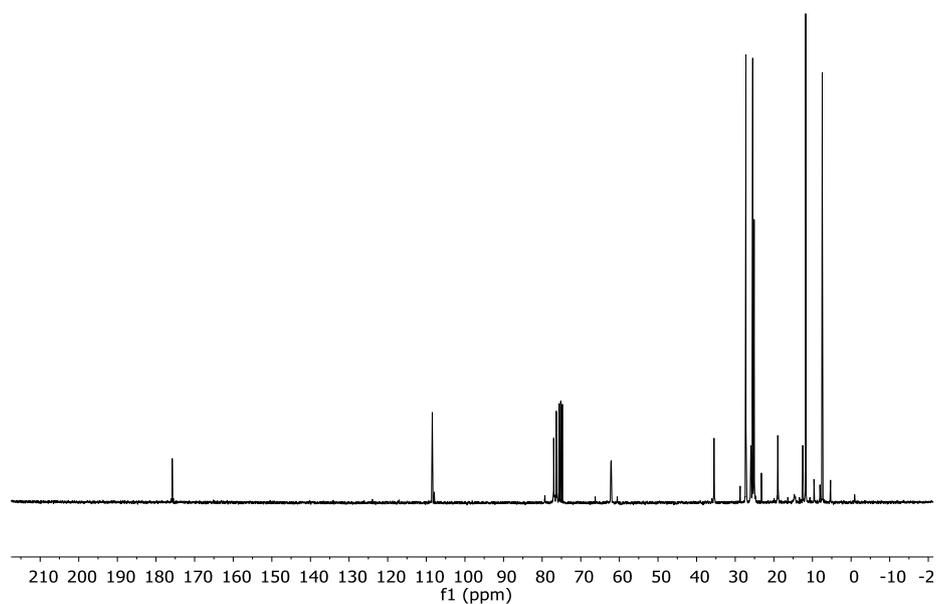
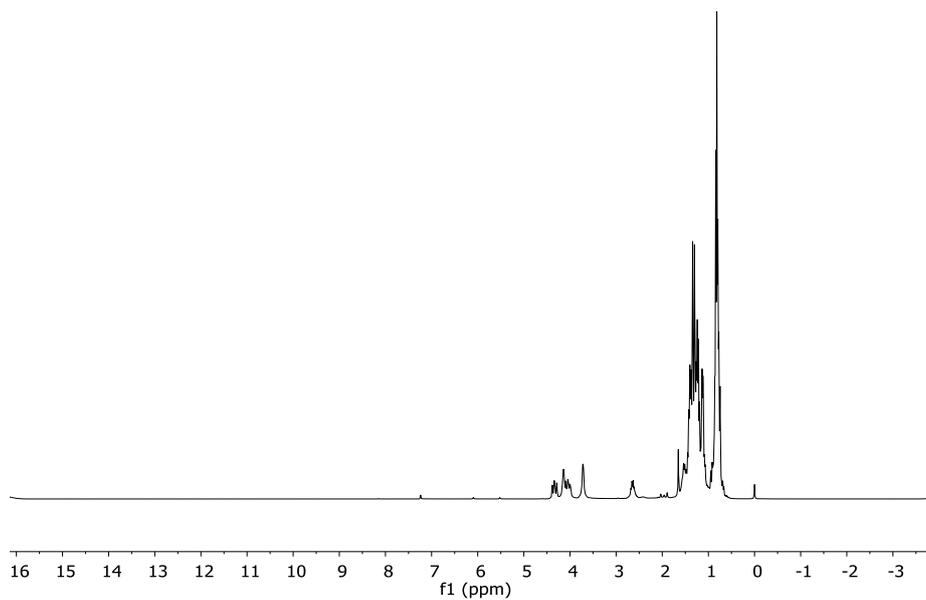
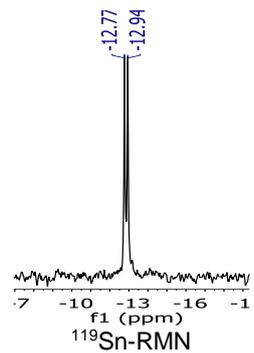
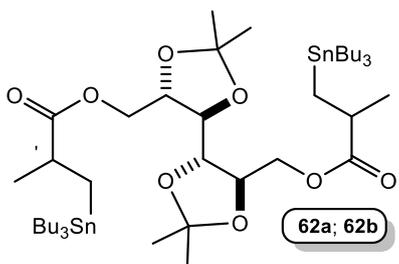


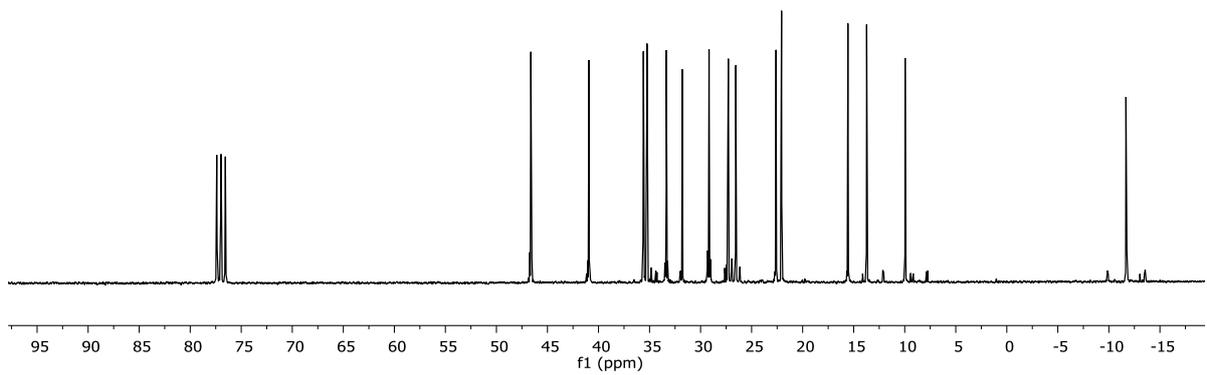
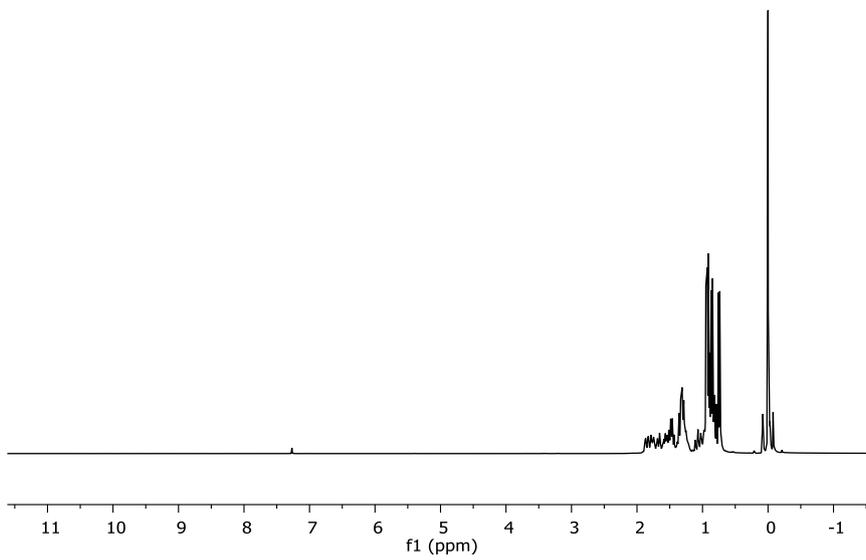
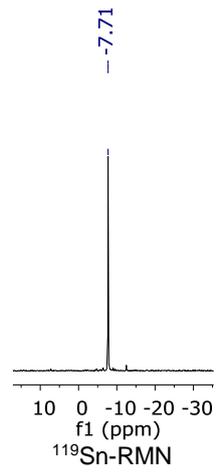
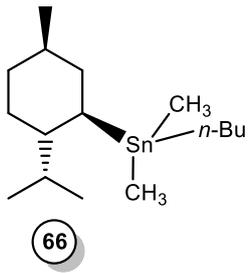




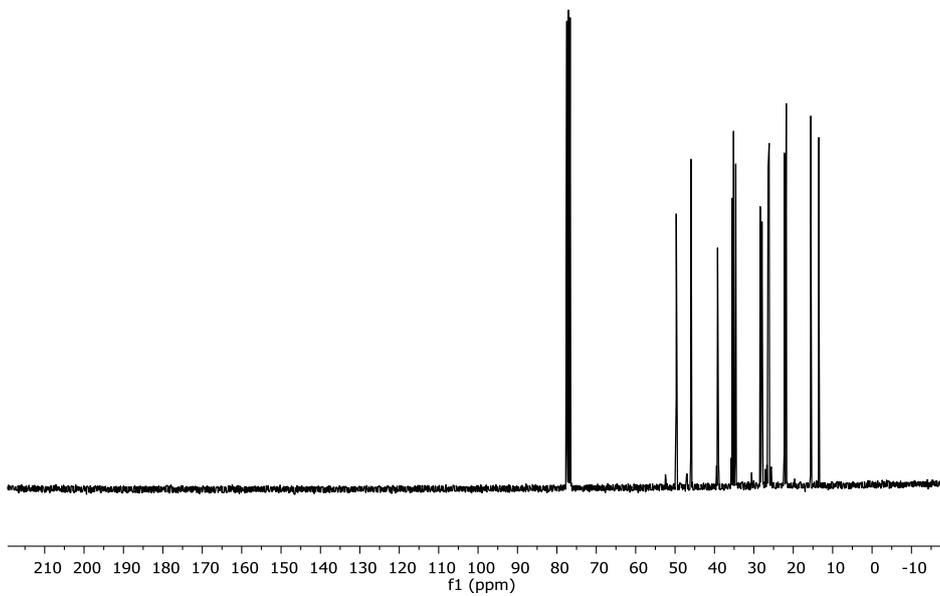
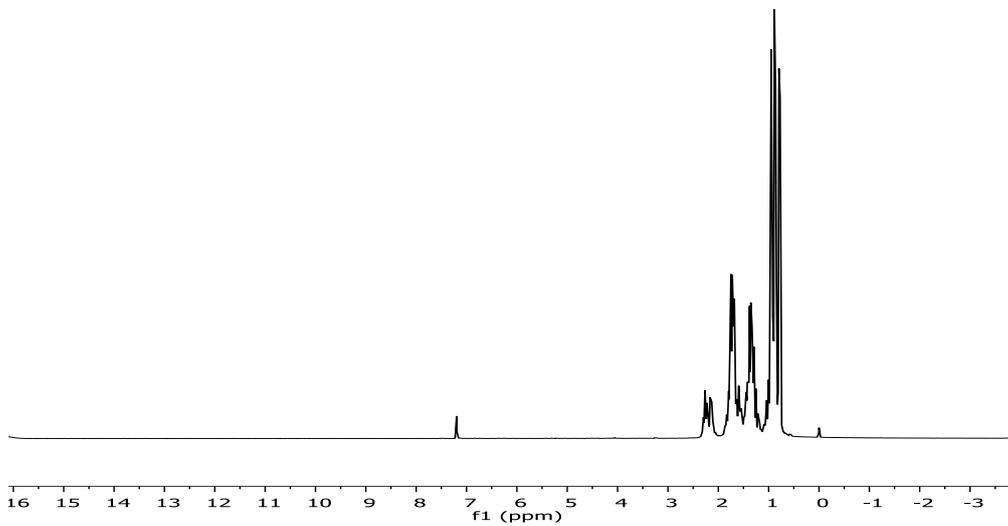
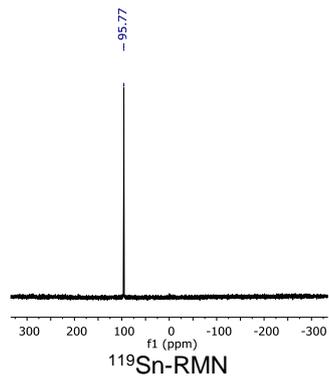
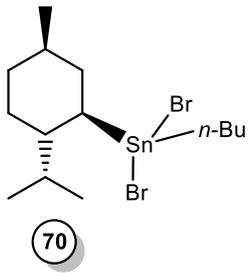


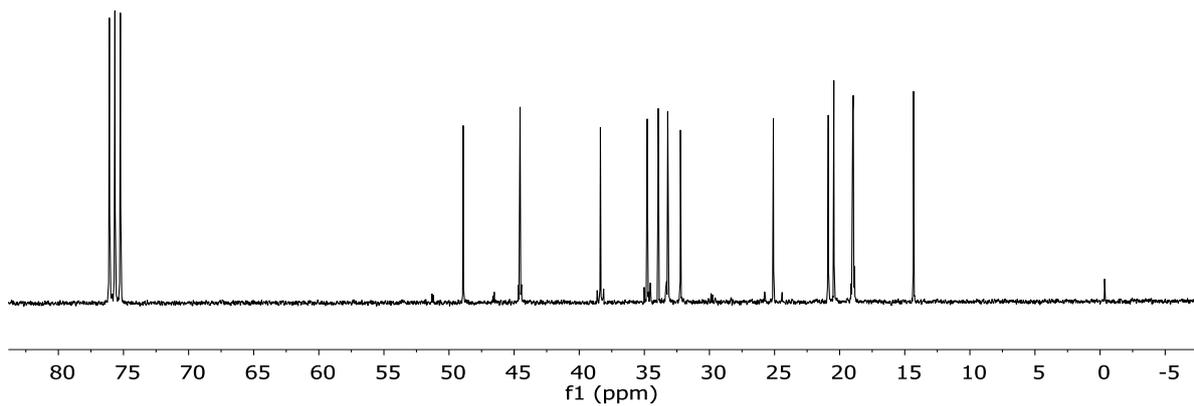
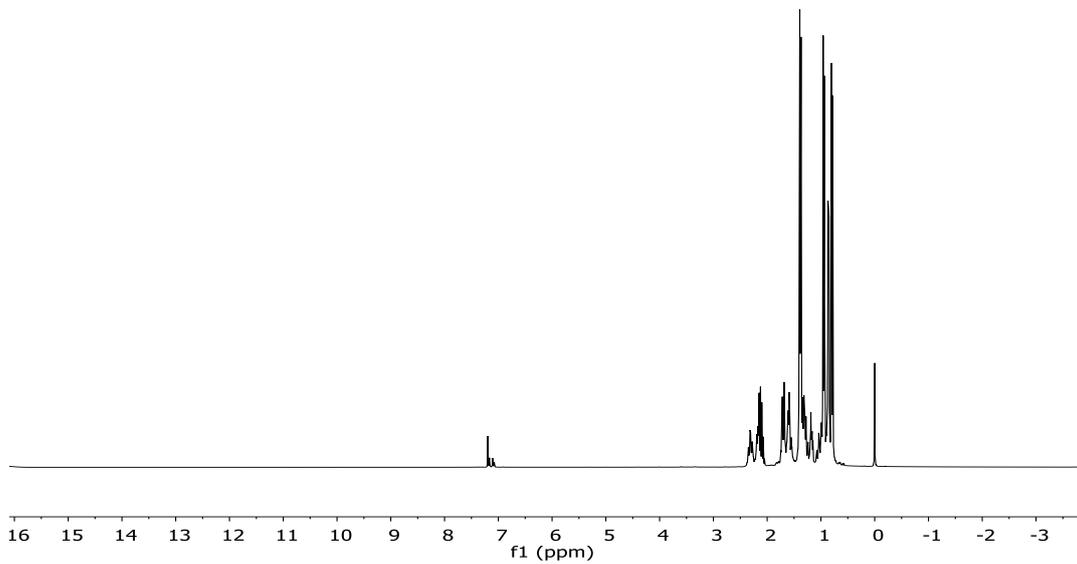
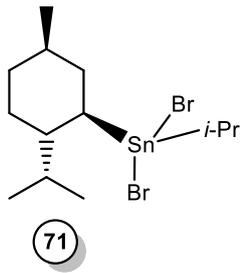


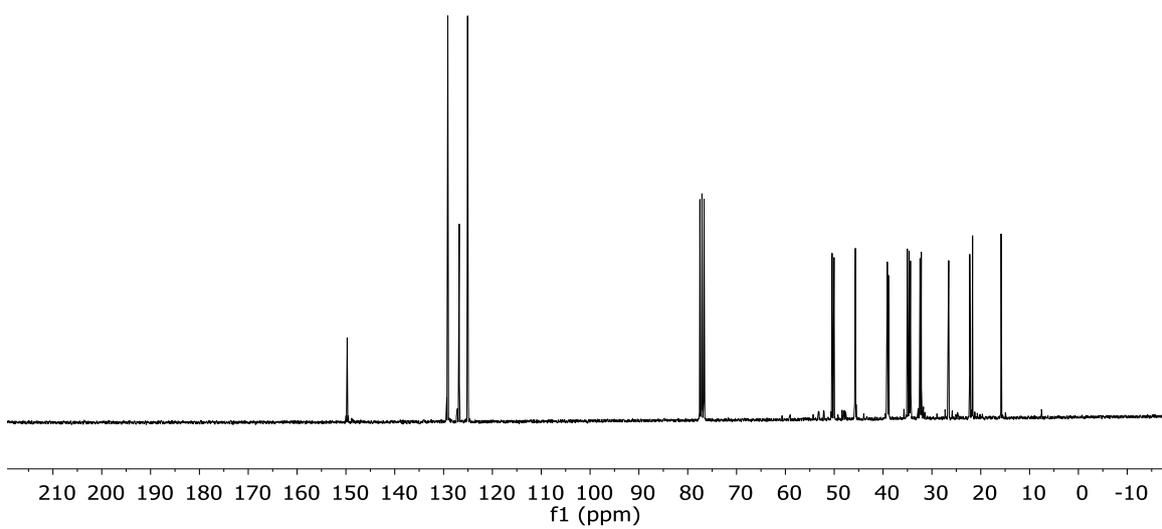
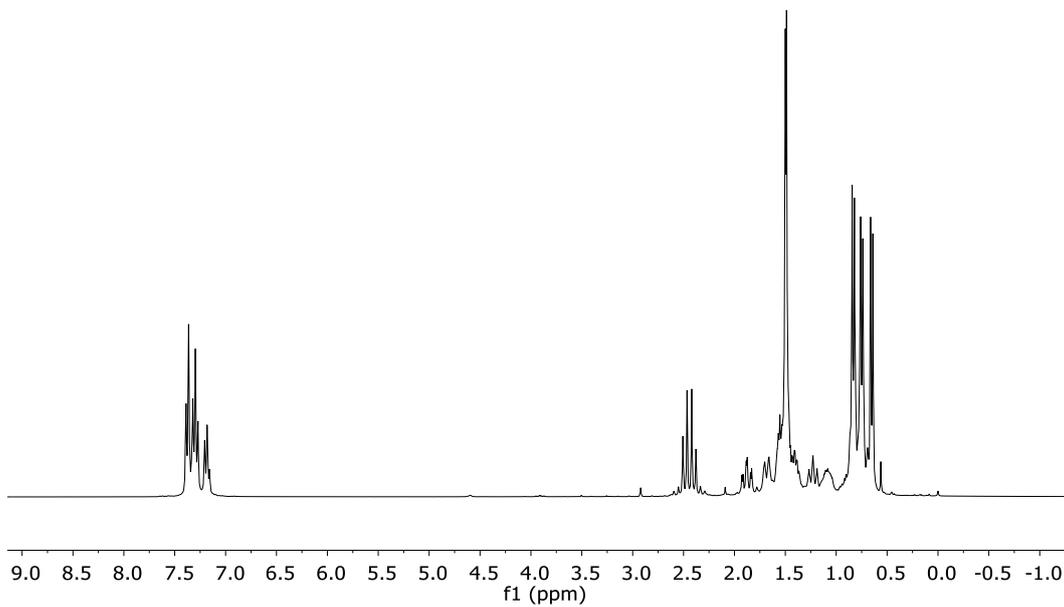
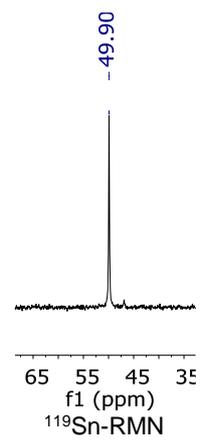
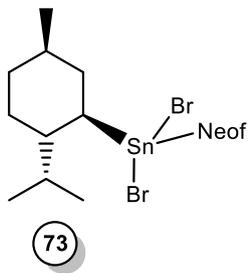


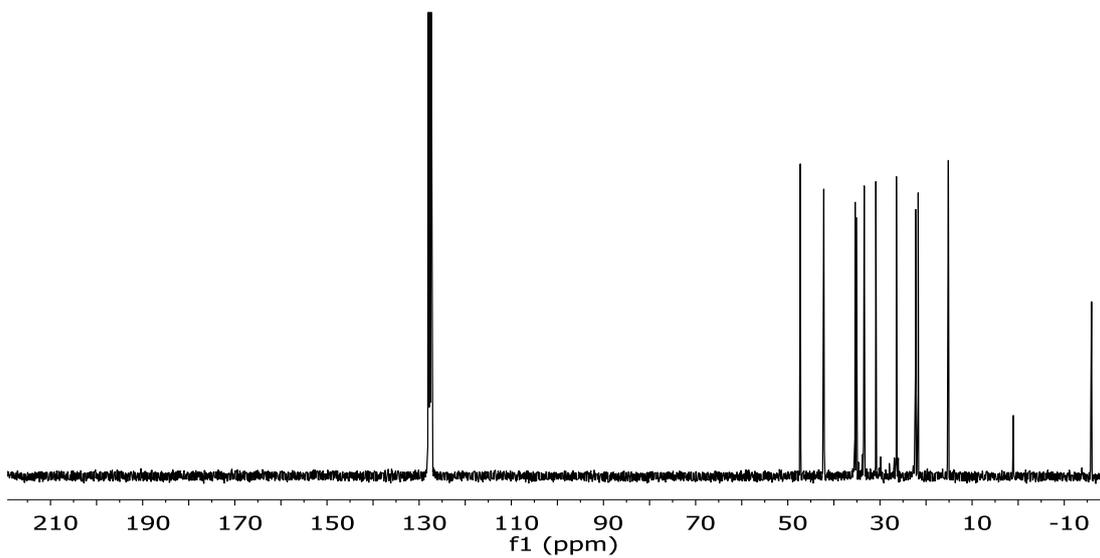
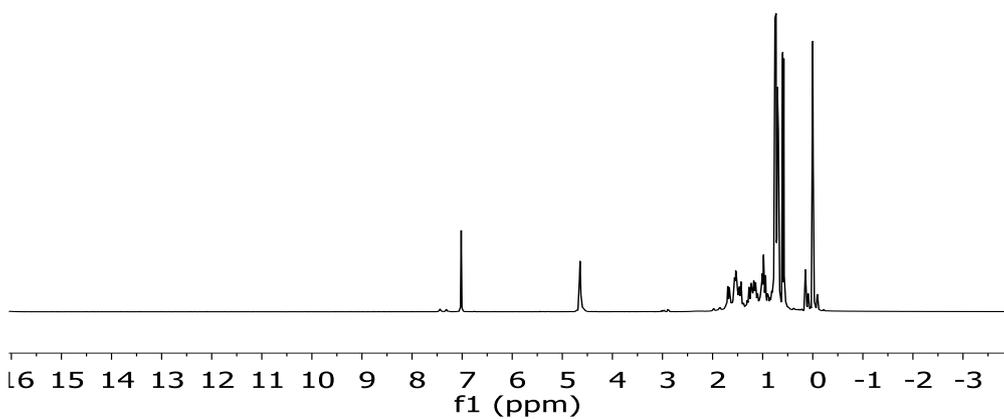
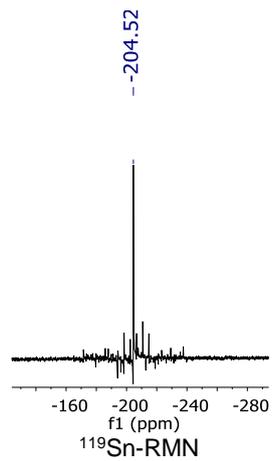
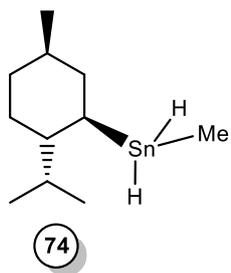


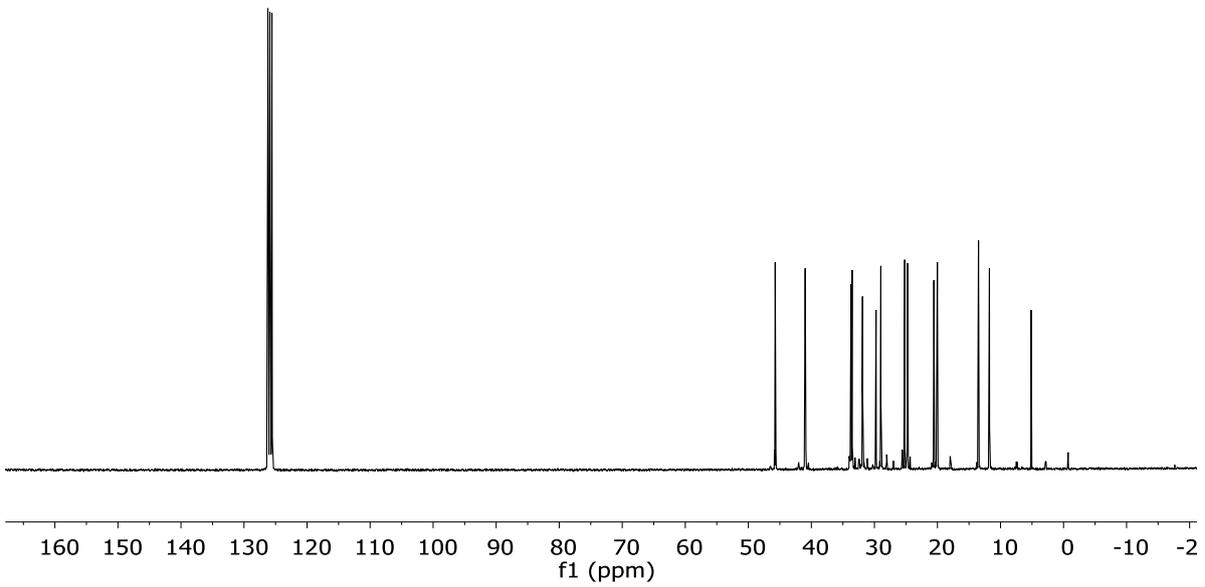
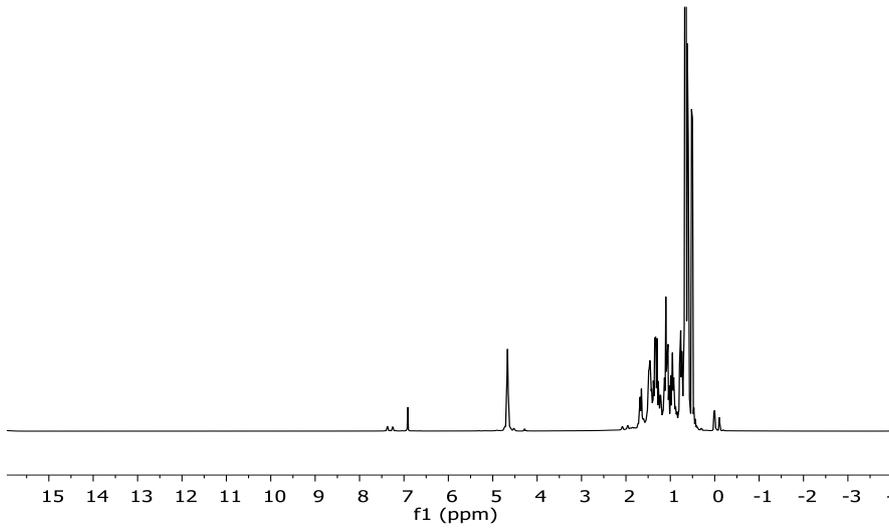
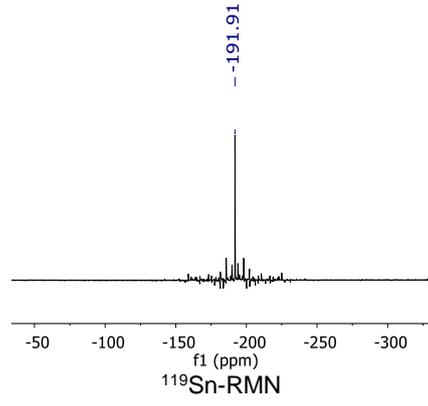
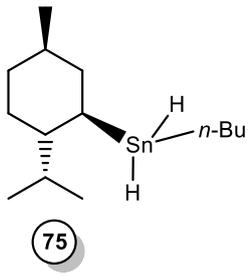


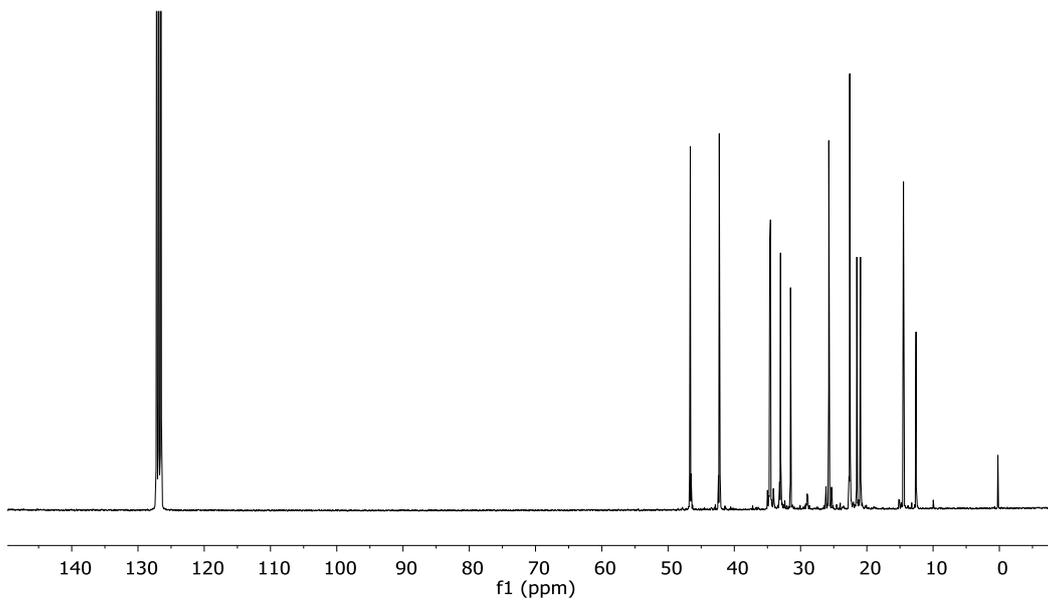
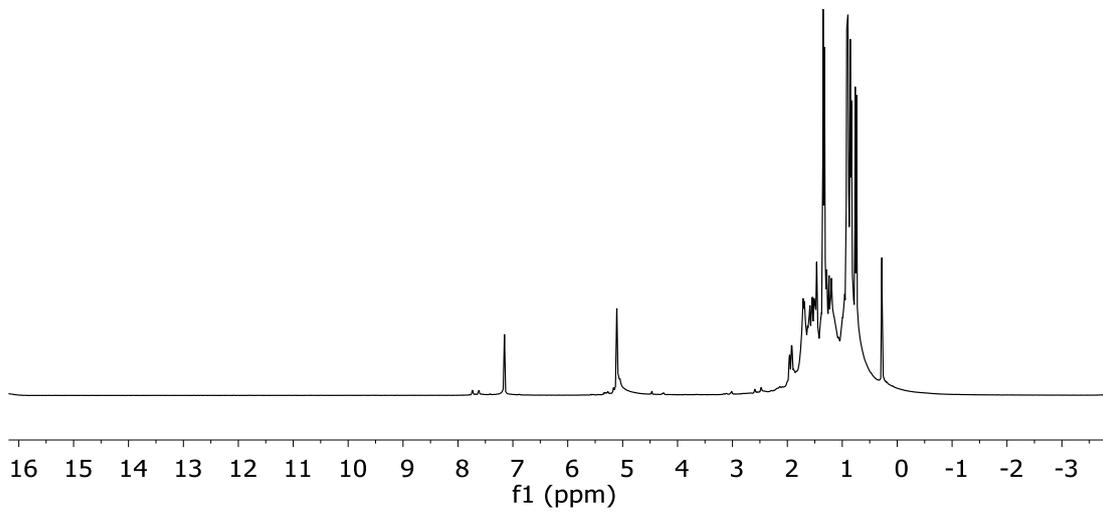
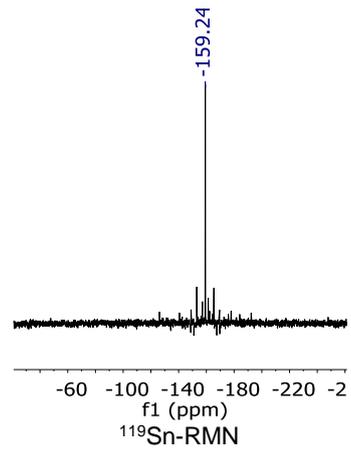
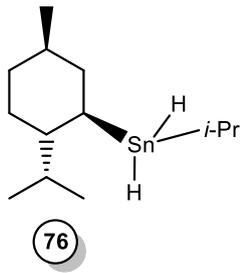


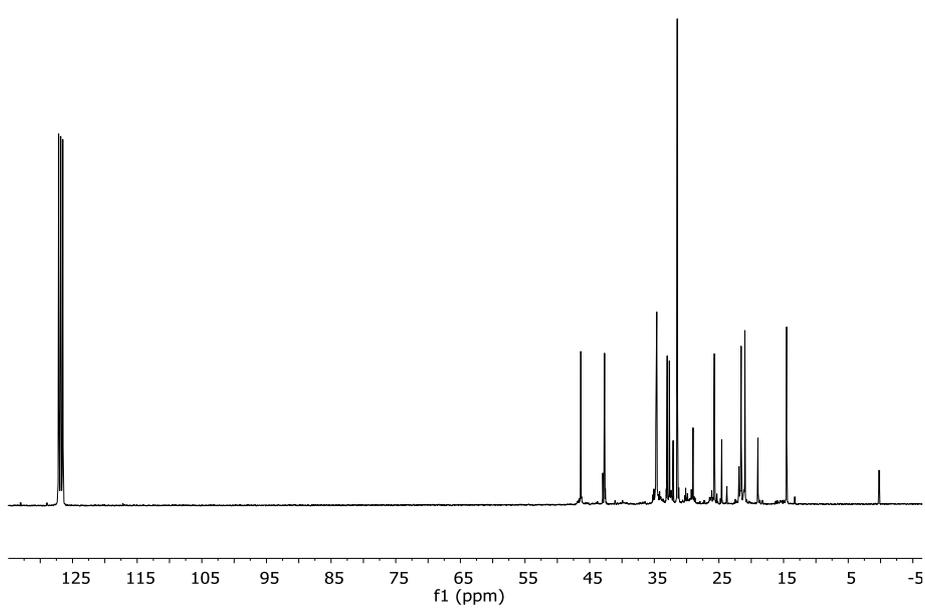
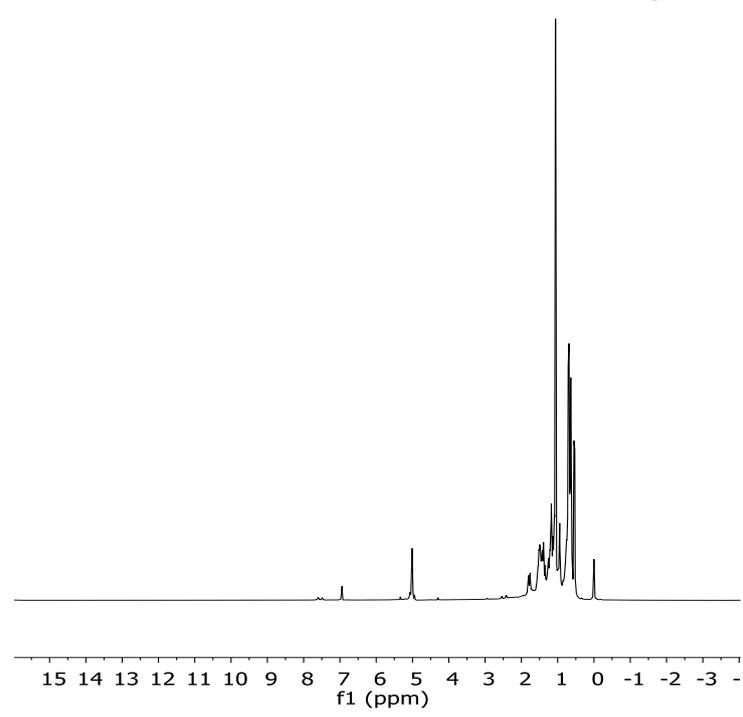
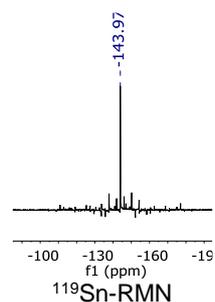
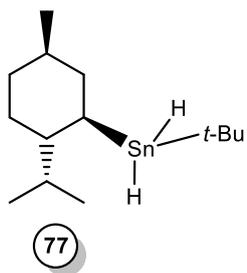


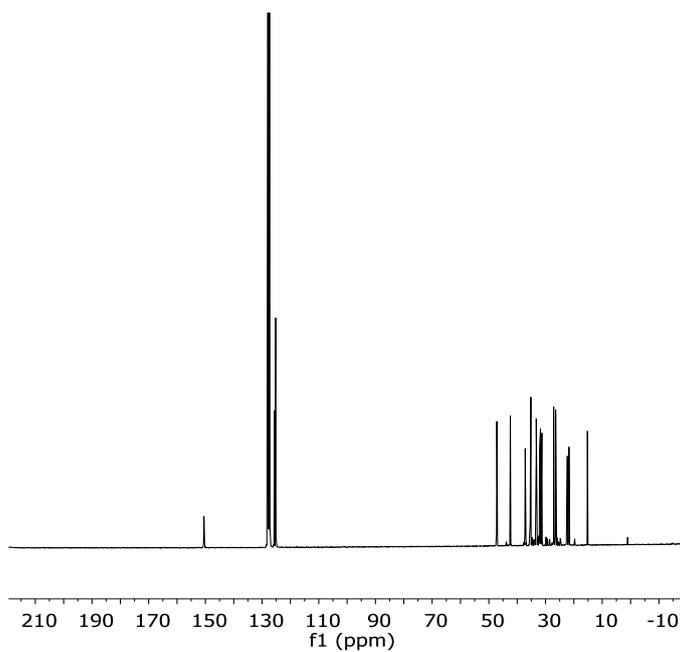
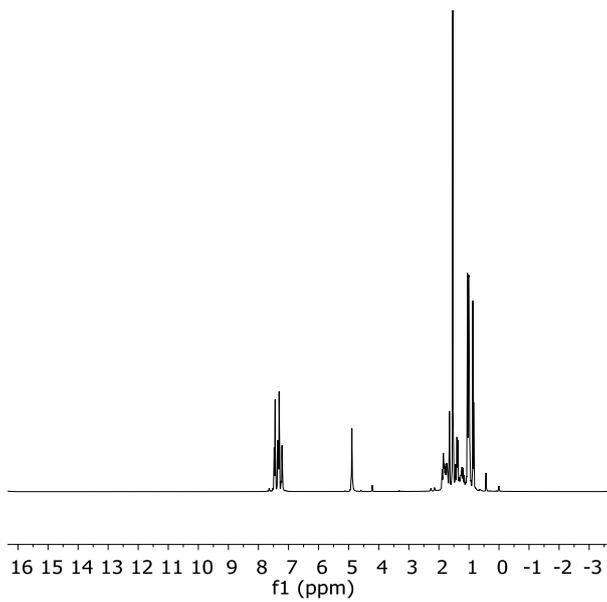
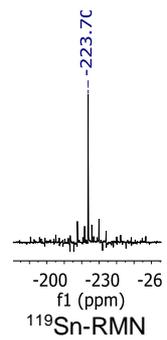
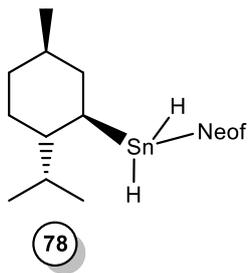


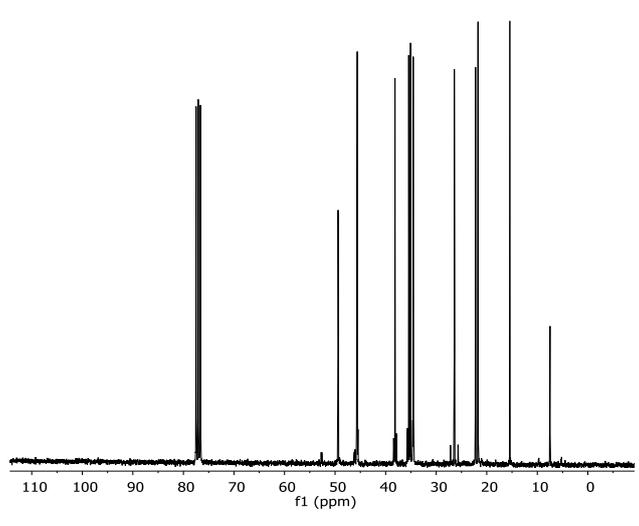
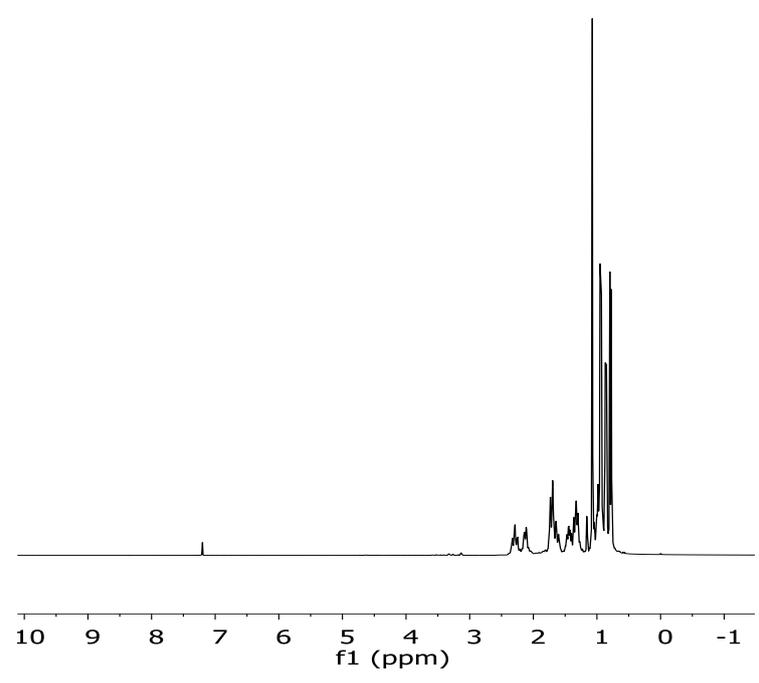
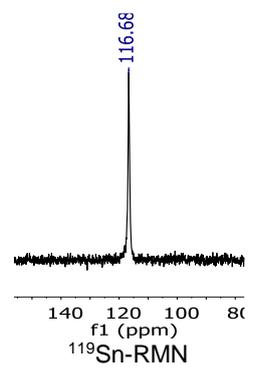
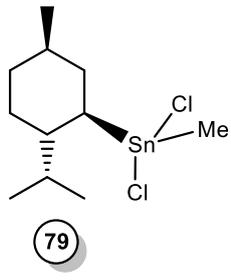


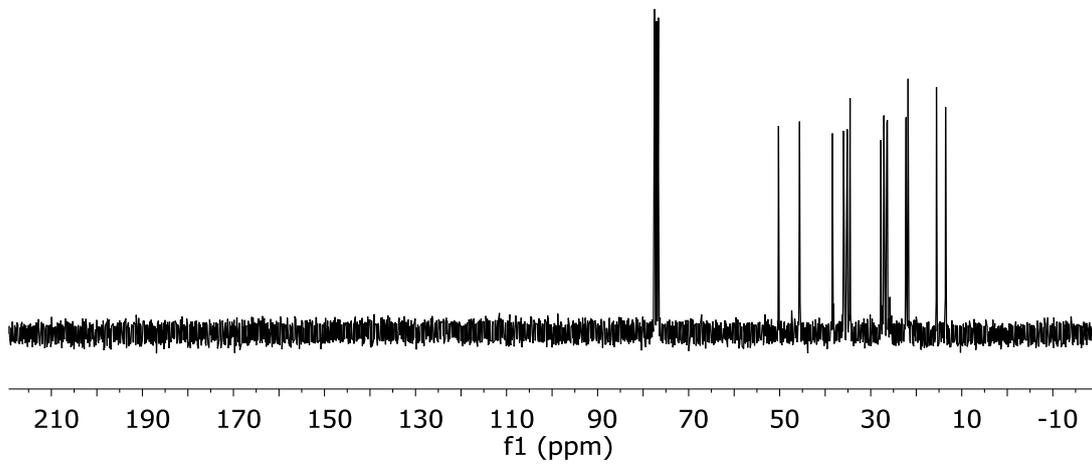
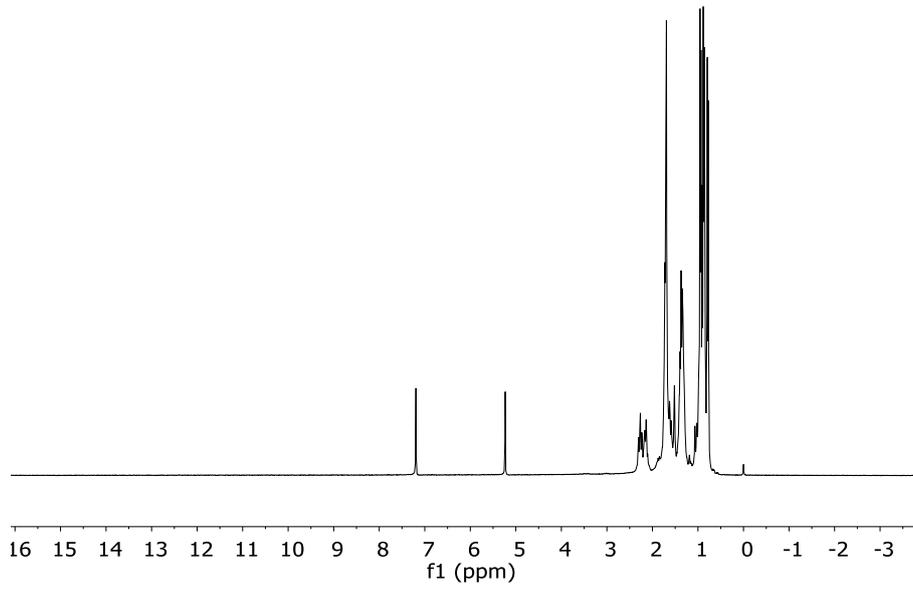
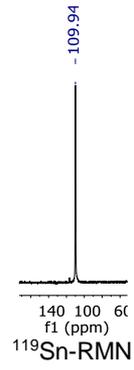
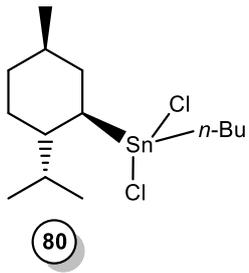


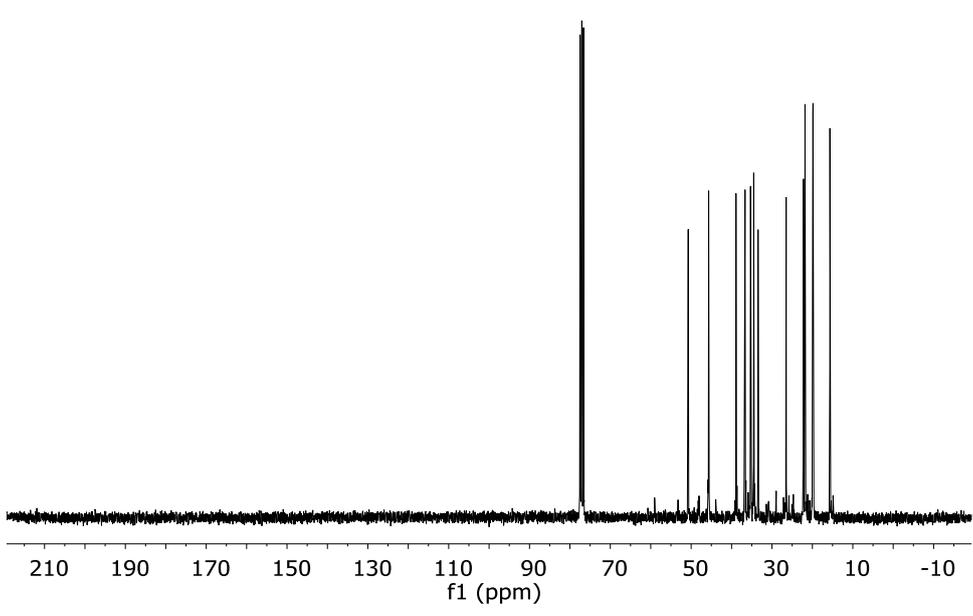
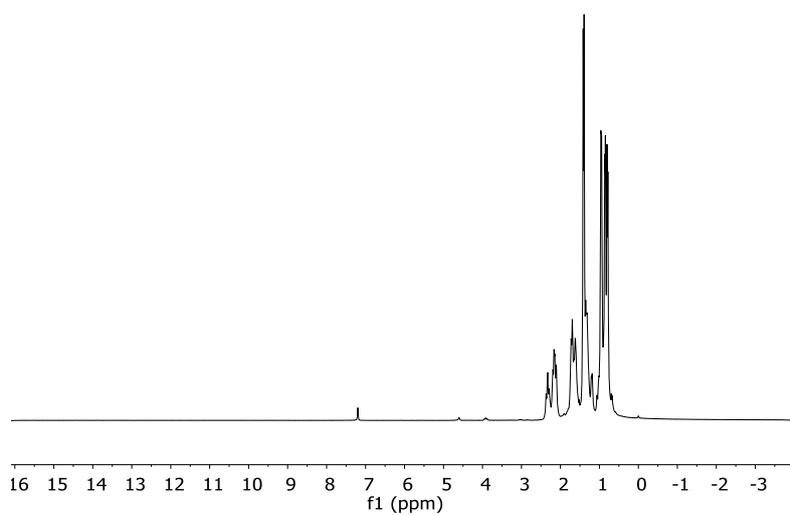
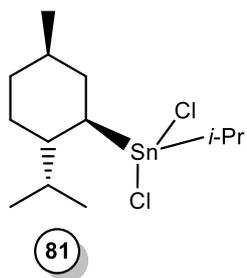


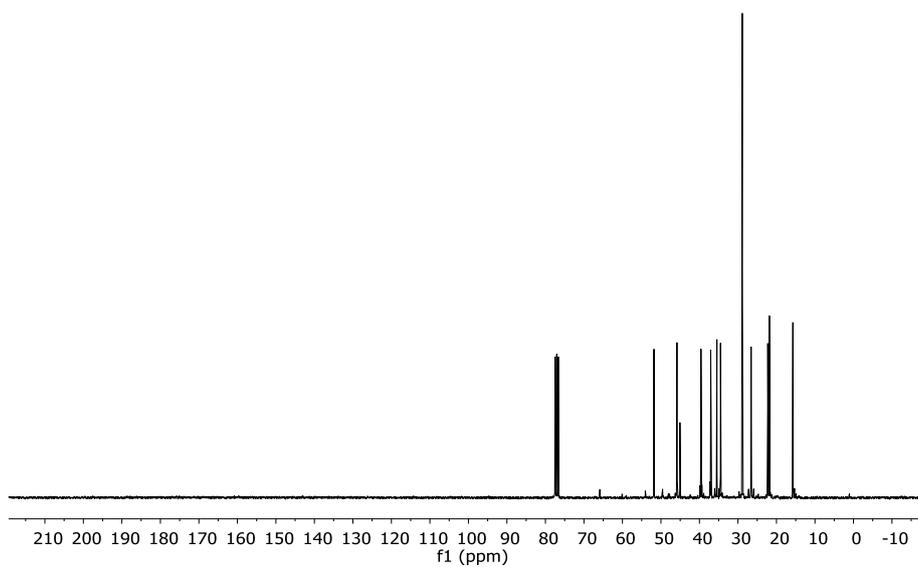
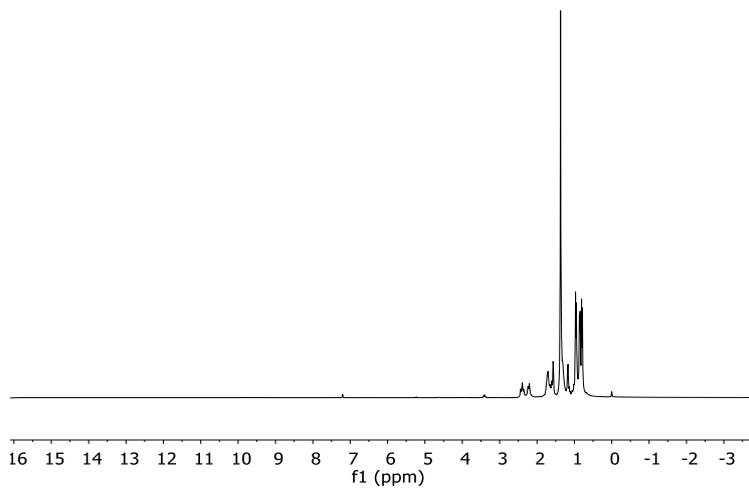
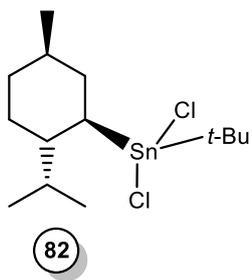


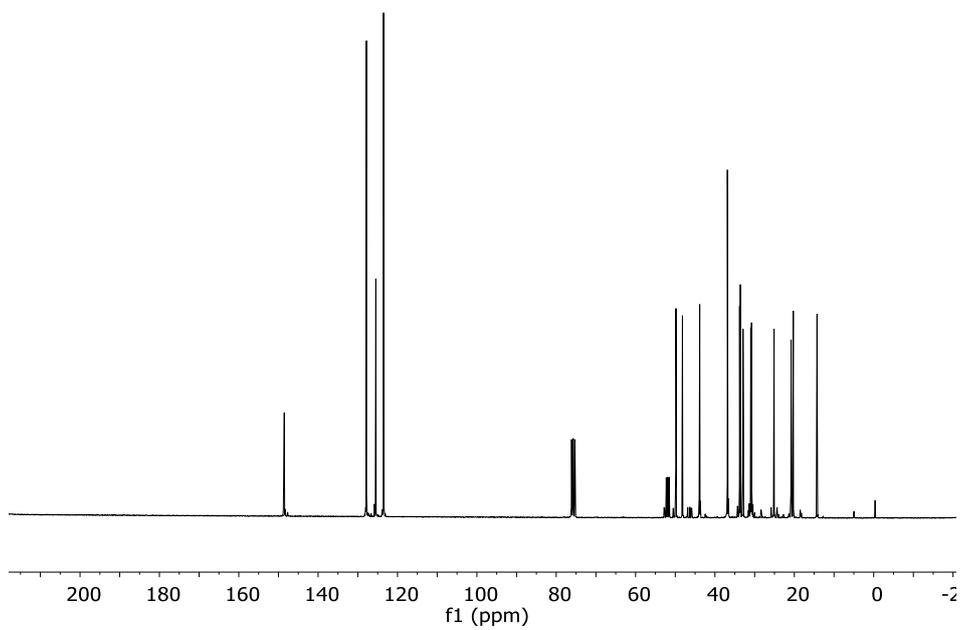
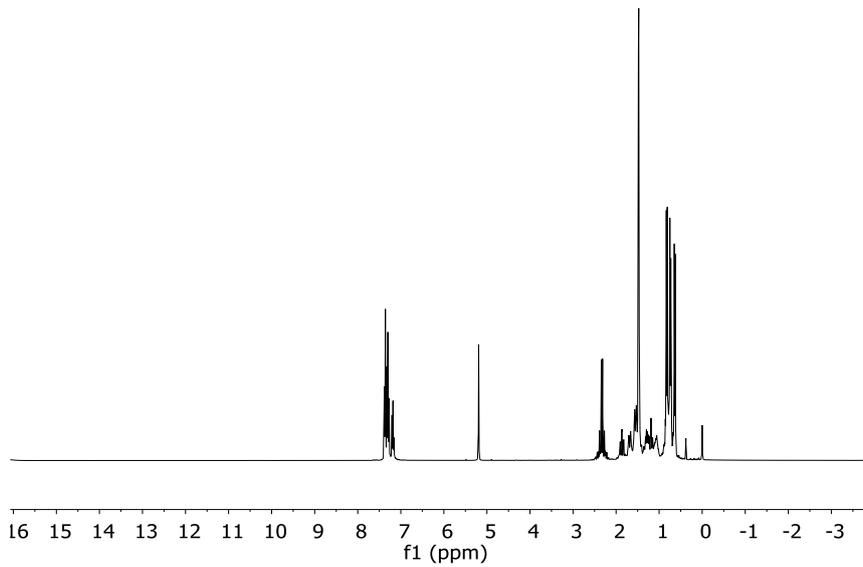
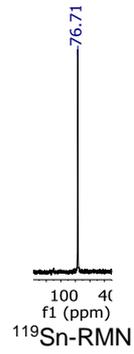
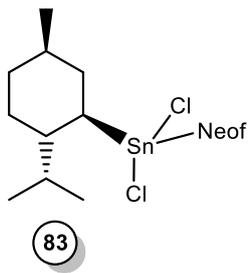


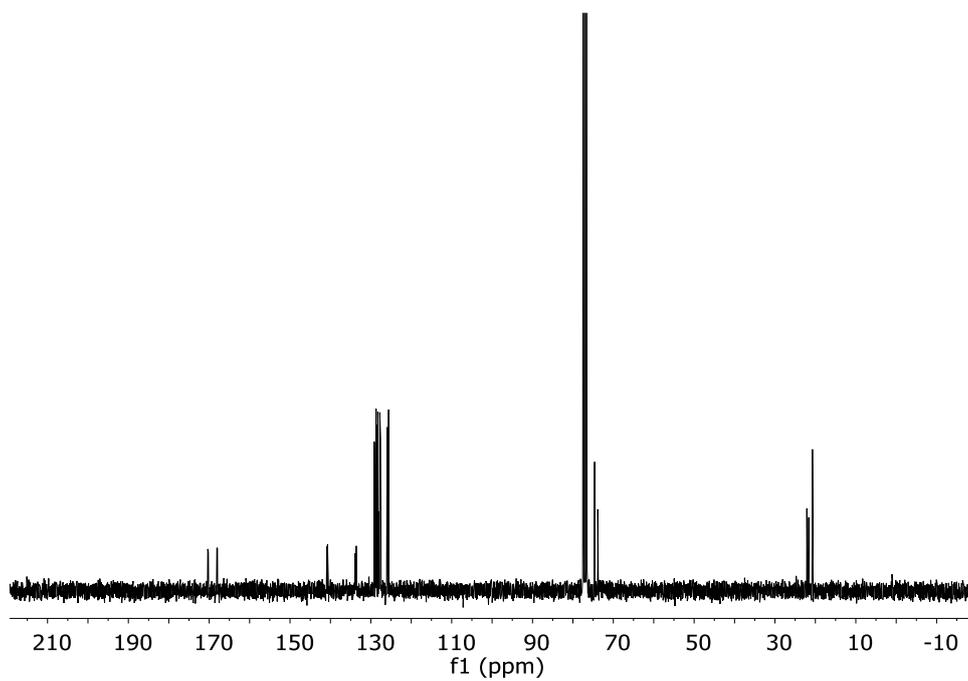
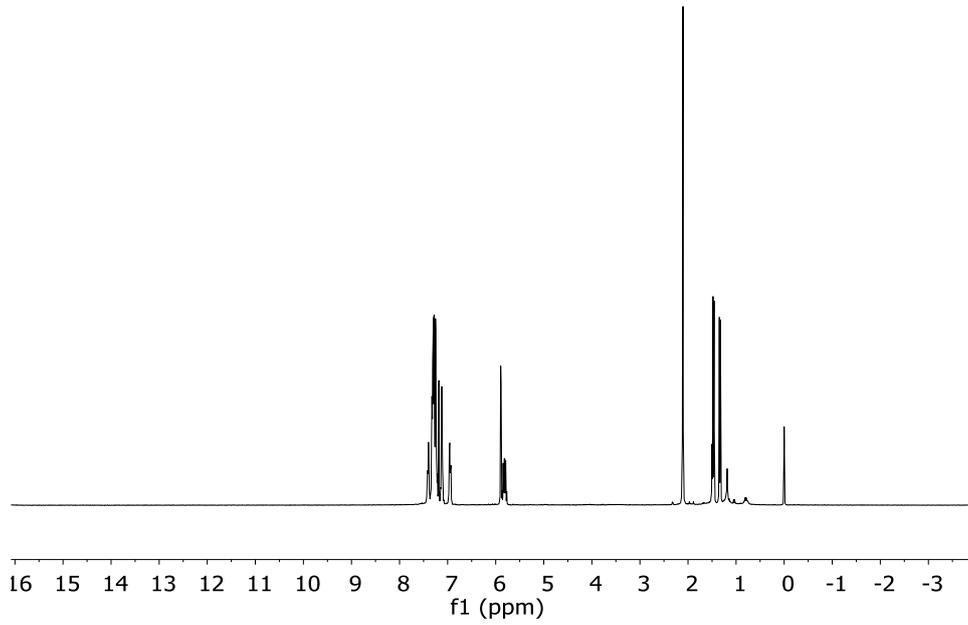
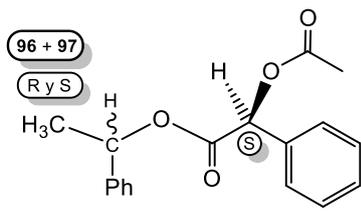


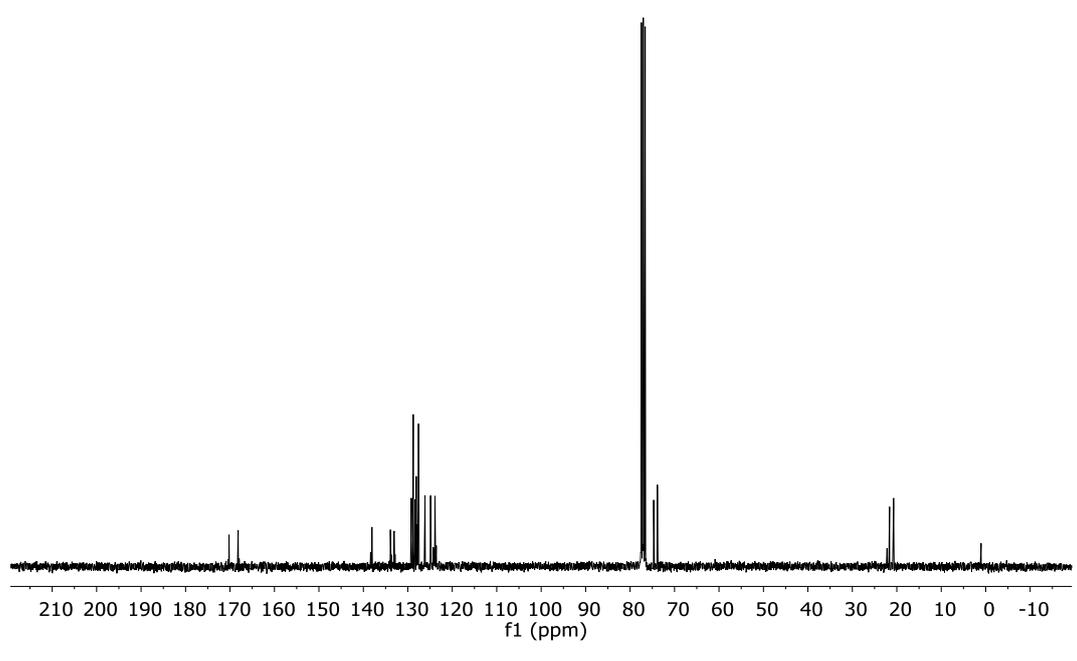
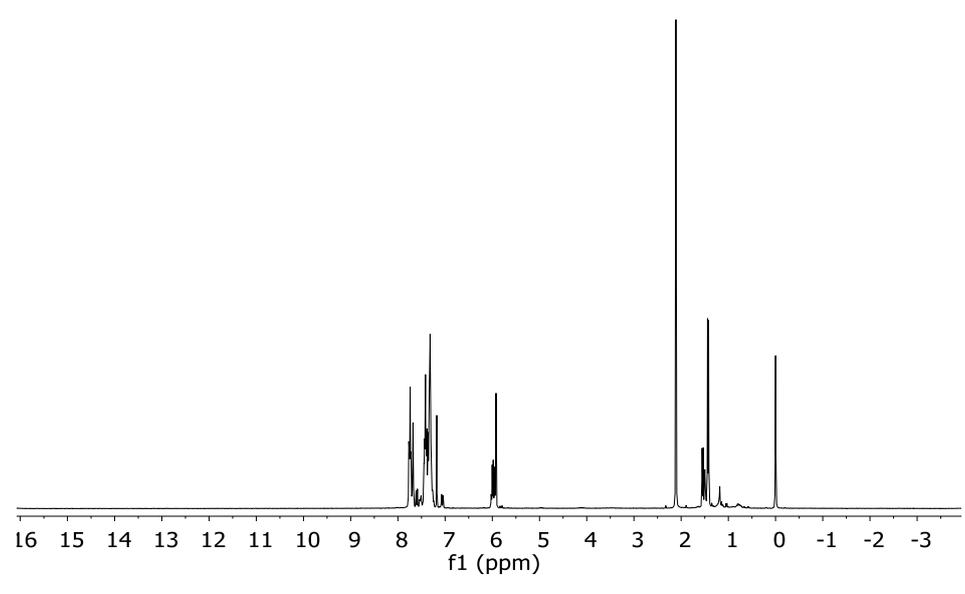
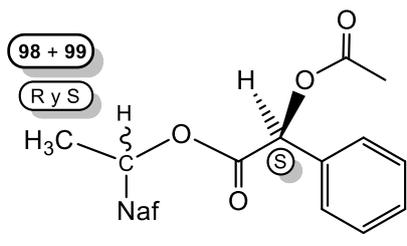












## CAPITULO VI

### Trabajos Originados hasta el presente en esta Tesis

#### Congresos

**“Síntesis de macrodiólidos y ligandos quirales”**; Victor F. Terraza, Julio C. Podestá y Darío C. Gerbino. “Primer Congreso Internacional Científico y Tecnológico de la Provincia de Buenos Aires”, La Plata (Bs. As.) 19 y 20 de Septiembre de 2013.

**“Reacciones de nuevos derivados de hexosas y organometálicos quirales”**; Victor F. Terraza, Julio C. Podestá y Darío C. Gerbino. “Segundo Congreso Internacional Científico y Tecnológico de la Provincia de Buenos Aires”, La Plata (Bs. As.) 1 de Octubre de 2015.

**“Síntesis y Reacciones de Dihidruros de (-)-Mentilalquilestaño”**; Victor F. Terraza, Julio C. Podestá y Darío C. Gerbino. “Tercer Congreso Internacional Científico y Tecnológico de la Provincia de Buenos Aires”, La Plata (Bs. As.) 1 de Octubre de 2016.

**“Síntesis de Nuevos Organoestánicos por hidroestannación de Diésteres Insaturados”**; Victor F. Terraza, Julio C. Podestá y Darío C. Gerbino. “XXI Simposio Nacional de Química Orgánica”, Potrero de Los Funes (San Luis), 8-11 de Noviembre de 2017.

**“Reducción Estereoselectiva de (-)-Mentona con Hidruros Organoestánicos Quirales”**; Victor F. Terraza y Julio C. Podestá. “XXI Simposio Nacional de Química Orgánica”, Potrero de Los Funes (San Luis), 8-11 de Noviembre de 2017.

### Proceedings

**“Synthesis and some properties of mixed alkyl(-) menthyltin dihydrides”**; Terraza, V.; Gerbino, D.; Podestá, J.. In Proceedings of the 19th Int. Electron. Conf. Synth. Org. Chem., 1–30 November 2015; Sciforum Electronic Conference Series, Vol. 19, 2015, a043; doi:10.3390/ecsoc-19-a043.

**“Stereoselective Hydrostannation of Diacrylate and Dimethacrylate Esters of Galactaric Acid Derivatives: Cyclohydrostannation vs. Diaddition”**; Victor F. Terraza y Julio C. Podestá. Presented at the 22nd International Electron. Conference on Synth. Org. Chem., 15 November–15 December 2018; *Actas* **2019**, 9 (1), 55 doi:10.3390/ecsoc-22-05688.

**“Synthesis and Some Physical Properties of New Organometallic Compounds Containing Si and Sn Atoms”**; Lic. Victor F. Terraza y Dr. Julio C. Podestá. Presented at the 22nd International Electron. Conference on Synth. Org. Chem., 15 November–15 December 2018; *Actas* **2019**, 9 (1), 62; doi: [10.3390/ecsoc-22-05687](https://doi.org/10.3390/ecsoc-22-05687).

### Publicaciones

**“Synthesis of Unsaturated Diesters of Primary, Secondary and Tertiary Diols derived from Dimethyl (+)-Tartrate and Galactaric Acid”**. Jimena Scoccia, Darío C. Gerbino, Victor F. Terraza, Adriana E. Zúñiga, and Julio C. Podestá. *European Journal of Organic Chemistry*, **2013**, 20, 4418-4426. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA. ISSN: 1434-193X.