

## RESUMEN

En este trabajo de Tesis Doctoral se presenta en primer lugar (Capítulo 1) la reacción de Barbier asociada a la aplicación de ultrasonido para promover síntesis orgánica a través de compuestos organometálicos. Se reporta la formación de compuestos bencil y naftilestannilados ofreciendo una mejora significativa en comparación con las técnicas tradicionales de Grignard o aniones de litio utilizada hasta el momento, ya que el acoplamiento se produce en un solo paso, en condiciones suaves y tiempos más cortos de reacción. También se sintetizó una serie de compuestos bencilarílicos por reacción de acoplamiento Stille con inducción sonoquímica. Se llevó a cabo la síntesis de derivados bencílicos de estaño con y sin sustituyentes en el anillo aromático a través de cuatro metodologías diferentes. Con estos productos se realizaron ensayos de inhibición bacteriana en técnicas de difusión en agar utilizando caldos de cultivos de dos cepas bacterianas, una Gram positiva: *Staphylococcus aureus*, y una Gram negativa: *Escherichia coli*. Finalmente, se realizaron reacciones de acoplamiento de Stille de los compuestos bencilestannilados con distintos halogenuros de arilo catalizadas por paladio, combinación escasamente referenciada, rindiendo los diarilmetanos correspondientes por formación de enlace  $C_{sp^3}(\text{bencílico})-C_{sp^2}(\text{arílico})$  con muy buen rendimiento y utilizando distintas condiciones de reacción. De acuerdo a los resultados obtenidos, hemos demostrado que la síntesis de estructuras aromáticas sustituidas que formen parte de compuestos de importancia farmacológica es posible de manera eficiente a través de la generación de enlaces  $C_{sp^3}-C_{sp^2}$ , utilizando para ello intermediarios trialquilbencilestannilados. Los distintos diarilmetanos obtenidos se oxidaron en el centro bencílico, en un único paso de reacción y con muy buenos rendimientos, obteniéndose las diarilcetonas correspondientes.

En segundo lugar (Capítulo 2) se sintetizaron dienilestannanos conjugados estereodefinidos por hidroestannación de eninos conjugados. Estos aductos tienen una gran importancia como intermediarios sintéticos. El principal objetivo se basó en el desarrollo de una ruta rápida de obtención de este tipo de precursores a fin de estudiarlos como dienos en reacciones de Diels-Alder. También utilizamos tres tipos de dioles asimétricos como organocatalizadores en la cicloadición a fin de aumentar la estereoselectividad

de las mismas. Los mejores resultados se obtuvieron en presencia de TADDOL con sustituyentes 1-naftilo. Esto podría atribuirse a un refuerzo de las interacciones  $\pi$ - $\pi$  *stacking* de uno de los anillos aromáticos del catalizador y el dienófilo provocado por el puente H intermolecular. Se reporta así la síntesis de una variedad de alilestannanos funcionalizados a través de reacciones “*one pot*” de hidroestannación seguida de cicloadición de Diels Alder. Una vez removido el resto estannilado, estos compuestos podrían considerarse precursores adecuados de análogos de compuestos no esteroideos. Dado que la regioquímica de estas reacciones tiene gran dependencia respecto de la estructura del enino se analizaron las reacciones de hidroestannación bajo cuatro condiciones de reacción. Los aductos obtenidos son asimétricos, al igual que muchas moléculas de interés biológico, lo cual es determinante de su bioactividad específica.

## ABSTRACT

This Doctoral Thesis presents in the first place (Chapter 1) the Barbier reaction associated with the application of ultrasound to promote organic synthesis *via* organometallic compounds. The formation of benzyl and naphthyl tin compounds is reported, offering a significant improvement compared with traditional techniques like Grignard reagents or lithium anions because the reaction is produced in one step under mild conditions and shorter reaction times. Also, a series of benzylaryl compounds were synthesized by Stille coupling reaction with sonochemistry induction. The synthesis of the benzyl tin compounds with and without substituents was made through four different methods and with these products some bacterial inhibition assays were performed in agar diffusion techniques using broth cultures of two bacterial strains, a Gram positive, *Staphylococcus aureus*, and a Gram negative, *Escherichia coli*. Finally, Stille coupling reactions catalyzed by palladium were done between benzyl tin compounds and different aryl halides. This type of coupling is rarely reported, but in this case the corresponding diarylmethanes were synthesized by Csp<sup>3</sup>(benzyl)-Csp<sup>2</sup>(aryl) bond generation with very good yields and different reaction conditions. According to the results obtained, it has been shown that the synthesis of substituted aromatic structures of compounds of pharmacological interest is efficiently possible through the generation of this type of bonds, using trialkylbenzyltin intermediates. The arylmethanes obtained were oxidized in the benzylic centre to the corresponding diarylketones, in one reaction step and with very good yields.

In the second part (Chapter 2), conjugated dienyl tin compounds with defined stereochemistry were synthesized through hydrostannation of conjugated enynes. These adducts have great importance as synthetic intermediates. The main target of this work was based in the development of a fast synthetic route for these type of precursors with the aim of applying them as dienyl substrates in Diels-Alder reactions. Three asymmetric diols were used as organocatalysts with the aim of stereoselectivity improvement in the cycloaddition reaction. The best results were achieved with 1-naphthyl substituted TADDOL. This is possibly a consequence of the reinforcing of the  $\pi$ - $\pi$  *stacking* interactions between one of the aromatic rings in the catalyst and the dienyl moiety due to intermolecular hydrogen bond. Thus, the synthesis of

a variety of functionalized allyltin compounds is reported through “*one pot*” hydrostannation-Diels-Alder reactions. Once the tin residue is removed, these compounds could be considered as suitable precursors of non steroidal analogs. The regiochemistry of these reactions is strongly related with the enyne structure, so they were studied under four different reaction conditions. The products obtained are asymmetric, just like a wide range of interesting molecules of biological applications, which is a determining factor on their specific bioactivity.

## ABREVIATURAS y SÍMBOLOS

|                   |  |
|-------------------|--|
| AcOEt             | acetato de etilo   |
| Ac                | acetilo  |
| Ar                | arilo  |
| ABIN              | Azo-bis-isobutironitrilo   |
| <i>n</i> -Bu      | butilo normal  |
| BuLi              | <i>n</i> -butillitio   |
| Bz                | bencilo  |
| °C                | grados Celsius   |
| CG                | cromatografía gaseosa  |
| CHCl <sub>3</sub> | cloroformo   |
| COSY              | ( <u>C</u> orrelation <u>S</u> pectroscop <u>Y</u> ) Espectros bidimensionales H-H   |
| dba               | dibencilidenacetona  |
| DBE               | 1,2-dibromoetano   |
| DCBTTPd           | diclorobistrifenilfosfina paladio  |
| DCC               | diciclohexilcarbodiimida   |
| DEPT              | ( <b>D</b> istortionless <b>E</b> nhancement of <b>P</b> olarisation <b>T</b> ransfer)-RMN<br>de <sup>13</sup> C-RMN en que solo se observan CH, CH <sub>2</sub> ó CH <sub>3</sub> |
| DMAP              | dimetilaminopiridina   |
| DME               | 1,2-dimetoxietano  |
| DMF               | dimetilformamida   |
| dppf              | 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno  |

|  |   |
|--|---|
| Et <sub>2</sub> O                                  | éter etílico  |
| Et   | etilo   |
| EI   | impacto electrónico   |
| g  | gramos  |
| HMQC   | <i>(Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation)</i> RMN por Correlación heteronuclear múltiple cuántica |
| HOMO   | <i>(High Occupied Molecular Orbital)</i> orbital molecular ocupado de mayor energía                     |
| HRMS   | <i>(High Resolution Mass Spectroscopy)</i> espectroscopía de masa de alta resolución                    |
| HQ   | hidroquinona  |
| IR   | infrarrojo  |
| LUMO   | <i>(Low Unoccupied Molecular Orbital)</i> orbital molecular desocupado de menor energía                 |
| M  | moles/litro   |
| μM   | micromoles/litro  |
| Me   | metilo  |
| MeCN   | acetonitrilo  |
| MHB  | caldo Müeller-Hinton  |
| mmol   | milimol   |
| MW   | microondas  |
| Neof   | neofilo   |
| NMP  | N-metil-2-pirrolidona   |
| Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> | cloruro de bis (trifenilfosfina) paladio(II)  |
| p.eb.  | punto de ebullición   |

|                  |                                  |
|------------------|----------------------------------|
| p.f.             | punto de fusión                  |
| Ph               | fenilo                           |
| <i>n</i> -Pr     | propilo normal                   |
| PPh <sub>3</sub> | trifenilfosfina                  |
| RMN              | resonancia magnética nuclear     |
| T.A              | temperatura ambiente             |
| TEA              | triethylamina                    |
| THF              | tetrahidrofurano                 |
| TLC              | cromatografía en capa fina       |
| <i>p</i> -TsOH   | ácido para-toluensulfónico       |
| TTPPd            | tetraquistrifenilfosfina paladio |
| )))              | radiación ultrasónica            |

### **Abreviaturas utilizadas para RMN**

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





## **PUBLICACIONES SURGIDAS DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL:**

- “Bicyclic allyltin derivatives through selective “one pot” hydrostannation – Diels-alder reaction”, **Romina A. Ocampo**, Sandra D. Mandolesi, Liliana C. Koll, *ARKIVOC*, vii (2011) 195-209.
- “Ultrasound promoted Barbier reactions and Csp<sup>3</sup> – Csp<sup>2</sup> Stille coupling for the synthesis of diarylmethanes and substituted benzophenones ”, **Romina A. Ocampo**, , Liliana C. Koll, Sandra D. Mandolesi. *Ultrasonics Sonochemistry*, 20 (2013) 40–46.

## **PRESENTACIONES A CONGRESOS SURGIDAS DE LA PRESENTE TESIS**

### **DOCTORAL:**

#### Participación en congresos nacionales:

##### *XVI SIMPOSIO NACIONAL DE QUIMICA ORGANICA y PRIMER SIMPOSIO IBEROAMERICANO DE QUIMICA ORGANICA SIBEAQO I.*

Mar del Plata, Buenos Aires, República Argentina

Fecha: 11 al 16 de noviembre del 2007

Título del trabajo: "Síntesis y algunas aplicaciones de derivados bencílicos de estaño y boro". Autores: Ocampo, R.A., Mandolesi, S.D., Koll, L.C.

##### *XVII SIMPOSIO NACIONAL DE QUIMICA ORGANICA XVII SINAQO.*

Lugar: Mendoza, República Argentina.

Fecha: 15 al 18 de noviembre del 2009

Título del trabajo: "Estudio de estereoselectividad en las hidroestannaciones de eninos conjugados". Autores: Ocampo, R.A., Mandolesi, S.D., Koll, L.C

##### *XVII SIMPOSIO NACIONAL DE QUIMICA ORGANICA XVII SINAQO.*

Lugar: Mendoza - República Argentina.

Fecha: 15 al 18 de noviembre del 2009

Título del trabajo: "Síntesis "one pot" de alilestannanos a partir de eninos".  
Autores: Ocampo, R.A., Mandolesi, S.D., Koll, L.C

##### *XXVII CONGRESO ARGENTINO DE QUIMICA ORGANICA y 4º WORKSHOP DE QUIMICA MEDICINAL.*

Lugar: Universidad Nacional de Lanus. Bs. As, Rep. Argentina

Fecha: 13 al 16 de septiembre del 2010.

Título del trabajo: "Síntesis de benzofenonas naturales con potente actividad antimicrobiana a través de intermediarios trialkylbencil estannilados. Estudios "in Vitro" de Inhibición del crecimiento bacteriano". Autores: Ocampo, R.A., Mandolesi, S.D., Koll, L.C

*XXVII CONGRESO ARGENTINO DE QUIMICA ORGANICA y 4º WORKSHOP DE QUIMICA MEDICINAL.*

Lugar: Universidad Nacional de Lanus. Bs. As, Rep.Argentina.

Fecha: 13 al 16 de septiembre del 2010.

Título del trabajo: "Síntesis "one pot" estereoespecífica de bicíclidos insaturados sustituidos con grupos trialkylestannilo en posición alílica. Relación estructura-actividad biológica". Autores: Ocampo, R.A., Mandolesi, S.D., Koll, L.C

*XVIII SIMPOSIO NACIONAL DE QUIMICA ORGANICA XVIII SINAQO.*

Lugar: Villa Carlos Paz, Córdoba, Rep.Argentina.

Fecha: 13 al 16 de noviembre del 2011.

Título del trabajo: "Síntesis estereoselectiva del (*E*)-2-metil-4-tri-*n*-butylestannil-1,3-hexadieno como precursor de derivados alilestanilados con estereoquímica determinada" Autores: Ocampo, R.A., Mandolesi, S.D., Koll, L.C

*XVIII SIMPOSIO NACIONAL DE QUIMICA ORGANICA XVIII SINAQO.*

Lugar: Villa Carlos Paz, Córdoba, Rep.Argentina.

Fecha: 13 al 16 de noviembre del 2011.

Título del trabajo: "Efecto de la variación de sustituyentes arilo del taddol sobre la diastereoselectividad en reacciones Diels-Alder". Autores: Ocampo, R.A; Scoccia, J; Bonetto, G; Gerbino, D; Mandolesi, S.; Koll, L.

*XVIII SIMPOSIO NACIONAL DE QUIMICA ORGANICA XVIII SINAQO.*

Lugar: Villa Carlos Paz, Córdoba, Rep.Argentina.

Fecha: 13 al 16 de noviembre del 2011.

Título del trabajo: "Aplicación de dioles con simetría  $C_2$  como organocatalizadores de reacciones de Diels-Alder estereoselectivas". Autores: M. G. Montiel Schneider, R. Ocampo, Andrea Costantino, G. Bonetto, S. Mandolesi y L. Koll.

*XVIII SIMPOSIO NACIONAL DE QUIMICA ORGANICA XVIII SINAQO.*

Lugar: Villa Carlos Paz, Córdoba, Rep.Argentina.

Fecha: 13 al 16 de noviembre del 2011.

Título del trabajo: "Síntesis de diésteres derivados del 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftilo (BINOL)". Autores: Gustavo Fernandez, Andrea Costantino, Romina Ocampo, Ma. Gabriela Montiel Schneider, Sandra Mandolesi y Liliana Koll.

*XXIX CONGRESO ARGENTINO DE QUIMICA.*

Lugar: Mar del Plata. Bs. As, Rep. Argentina

Fecha: 3 al 5 de octubre de 2012.

Título del trabajo: "Estudio de Nuevos Métodos de obtención de diésteres de BINOL enantioméricamente puros". Autores: Costantino A. R., Ocampo, R. A., Montiel Scheider M. G., Mandolesi, S.D., Koll, L.C

*Participación en congresos internacionales:*

*II SIMPOSIO IBEROAMERICANO DE QUIMICA ORGANICA*

Lugar: Santiago de Compostela- España.

Fecha: 8 al 12 de septiembre del 2010.

Título del trabajo: "Síntesis de compuestos bencil y naftilestannilados por reacción de Barbier y posterior Acoplamiento Stille en condiciones sonoquímicas" (Acta) ISBN: 978-987-99428-1-9. Autores: Ocampo, R.A., Mandolesi, S.D., Koll, L.C

*II SIMPOSIO IBEROAMERICANO DE QUIMICA ORGANICA.*

Lugar: Santiago de Compostela- España.

Fecha: 8 al 12 de septiembre del 2010.

Título del trabajo: "Regioselectividad en la cicloadición Diels-Alder utilizando dienilestannanos con isomería geométrica definida". (Acta) ISBN: 978-987-99428-1-9. Autores: Ocampo, R.A., Mandolesi, S.D., Koll, L.C

*ECSOC 14 (14<sup>th</sup> Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry).*

Lugar: España.

Fecha: 1 al 30 de noviembre del 2010.

Título del trabajo: “Bicyclic allyltin derivatives through selective “one pot” hydrostannation – Diels Alder Reaction”. (proceeding).

Autores: Ocampo, R.A., Mandolesi, S.D., Koll, L.C

*ECSOC 16 (16<sup>th</sup> Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry).*

Lugar: España.

Fecha: 1 al 30 de noviembre del 2012.

Título del trabajo: “Free catalyzed Stille coupling assisted by microwaves for the synthesis of substituted diarylmethanes” (proceeding).

Autores: Ocampo, R.A., Montiel Schneider, M. G. Costantino, A. R., Mandolesi, S. D., Koll, L. C.

