

CAPITULO 2

OBJETO DEL PRESENTE TRABAJO

Los macrólidos son macrolactonas con anillos de 8 o más miembros. Productos naturales que contienen una estructura de macrolactona se encuentran en plantas, insectos, y bacterias y los mismos pueden ser de origen terrestre o marino. Debido a su actividad biológica y medicinal, los macrólidos son el objetivo central de numerosos estudios sintéticos. Aunque muchos de los macrólidos antibióticos tienen estructuras muy complejas, también macrólidos más simples tienen propiedades muy interesantes. Debido a su importancia para la industria farmacéutica, se han desarrollado numerosos métodos para la síntesis de macrólidos. Éstos utilizan uniones C-O, C=C, o C-C en las reacciones de ciclización, que son el punto clave de estas síntesis, y la mayoría de ellas involucran la formación de las lactonas a partir de derivados de ω -hidroxiácidos.⁴⁵ También hay métodos que hacen uso de reacciones de

⁴⁵ (a) Masamune, S.; Bates, G. S.; Corcoran, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1977**, *16*, 585. (b) Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2394. (c) Kodama, M.; Shiobara, Y.; Sumitomo, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2157. (d) Buchi, G.; West, H. *Helv. Chim. Acta* **1979**, *62*, 2661. (e) Evans, D. A.; Ng, H. G.; Rieger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11446. (f) Patterson, I. Woodrow, M. D.; Cowden, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6041. (g) Mitsunobu, O. *Synthesis* **1981**, *1*. (h) Ishihara, K.; Kubota, M.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4560.

acoplamiento cruzado de Stille y Suzuki, reacciones de ciclización por radicales libres, así como otras técnicas que han sido desarrolladas más recientemente.⁴⁶

Por otra parte, compuestos quirales con actividad biológica y simetría C₂ derivados del dicarboxilato de di[(S)-1-metoxicarboniletil] (11R,12R)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno (**43**), se utilizan en el tratamiento de la malaria y algunos de ellos son utilizados como inhibidores de la resistencia clínica a drogas quimioterapéuticas.⁴⁷ Recientemente, en nuestro Laboratorio se desarrolló un nuevo método de síntesis de macrodiolidos de 11 miembros basado en la ciclohidroestannación radicalaria tandem de diésteres insaturados del TADDOL. Este método permite la obtención de los macrodiolidos en dos pasos a partir de TADDOL con rendimientos globales muy buenos.⁴⁴

Con el objeto de profundizar los estudios sobre este nuevo método de síntesis de macrodiolidos, se consideró conveniente cambiar el diol con simetría C₂ usado previamente (TADDOL) por otro diol con simetría C₂. Ello permitiría determinar el efecto de variaciones estructurales sobre la estereoquímica de estas reacciones. Se propuso entonces como primer objetivo específico la síntesis de (11R,12R)-9,10-dihidro-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol (**44**) y de una serie de derivados del mismo con simetría C₂ de posible interés para diversos estudios posteriores. El segundo objetivo propuesto fue la síntesis de diésteres insaturados de los ácidos propenoico, 2-metil-, 2-metil-3-fenil- y 2,3-difenilpropenoico a partir del diol **44**. También se consideró de interés llevar a cabo la síntesis de los correspondientes diésteres de **44** derivados de los ácidos propiólico, fenilpropiólico y 2-octinoico.

La segunda parte del programa de investigaciones propuesto, tuvo como objetivo específico llevar a cabo un estudio sobre las reacciones de adición radicalaria de hidruros organoestánnicos a los sistemas insaturados

⁴⁶ (a) Porter, N. A.; Chang, V. H.-T. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4976. (b) Porter, N. A.; Lacher, B.; Chang, V.; Magnin, D. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *111*, 8309. (c) Pattenden, G.; Boyce, R. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3501. (d) Patterson, I., Lombart, H.; Allerton, C. *Organic Lett.* **1999**, *1*, 19. (e) White, J. D.; Tiller, T.; Ohba, Y.; Porter, W. J.; Jackson, R. W.; Wang, S.; Hanselmann R. *Chem. Comm.* 1998, 79.

⁴⁷ (a) Satoshi Omura Ed., *Macrolides Antibiotics: Chemistry, Biochemistry, and Practice*, Academic Press, 2nd Edition, **2002** (a) Pradines, B., Alibert, S., Houdoin, C., Santelli-Rouvier, Ch., Mosnier, J., Fusai, T., Rogier, Ch., Barbe, J., Parzy, D., *Antimicrob. Ag. & Chemother.*, **2002**, 46, 2061-2068. (b) Alibert, S., Santarelli-Rouvier, Ch., Castaing, M., Berthelot, M., Spengler, G., Molnar, J., Barbe, J., *Europ. J. of Med. Chem.*, **2003**, *38*, 253-263.

sintetizados en la primera parte. Ello nos permitiría obtener información sobre los factores que afectan al mecanismo y, especialmente, a la estereoquímica de estas reacciones.