



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

| | |
|---|------|
| RESUMEN | vii |
| ABSTRACT | viii |
| ABREVIATURAS | ix |
| CAPITULO 1 | |
| Introducción y Teoría | |
| 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 |
| CAPITULO 2 | |
| Objeto del presente Trabajo | 37 |
| CAPITULO 3 | |
| Resultados Obtenidos y Discusión | |
| 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 (7). | 42 |
| 3.1.3. Estudio comparativo de la obtención de diésteres insaturados de los dioles 7 y 8 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 (40) | 120 |
| 4.4. Síntesis de ligandos con centros quirales | 121 |
| 4.4.1. Ácido galactárico (2) | 121 |
| 4.4.2. (2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-tetrahidroxihexanodiato de dimetilo (3) | 121 |
| 4.4.3. (2R,3S,4R,5S)- 2,3,4,5-tetrahidroxihexanodiato de dietilo (4) | 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 (5) | 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 (6) | 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 (7) | 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 (8) | 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 (7) | 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 (9) | 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 (10) | 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 (11) | 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 (12) | 127 |
| 4.6. Síntesis de diésteres α,β -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 (17) | 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 (18) | 128 |
| 4.6.3. Di(α -metilcinamato) de ((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis-metileno (19) | 129 |
| 4.6.4. Di(α -fenilcinamato) de ((4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-tetrametil-[4,4'-bi(1,3-dioxolan)]-5,5'-diil)bis-metileno (20) | 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) (34) | 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) (35) | 131 |
| 4.6.7. Di(α -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) (36) | 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) (37) | 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) (38) | 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) (39) | 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] (41) | 134 |
| 4.8. Síntesis de derivados de estaño y silicio con ligandos (-)-mentilo | 134 |
| 4.8.1. (-)- Mentiltrimetilestaño (42) | 134 |
| 4.8.2. Bromuro de (-)-mentildimetilestaño (43) | 135 |
| 4.8.3. Cloruro de dimetilfenilsililmetilo (45) | 135 |
| 4.8.4. Cloruro de ((dimetil(fenil)silil)metil)magnesio | 136 |
| 4.8.5. Dimetil(fenil)((trimetilstanil)metil)silano (46) | 136 |
| 4.8.6. ((Bromodimetilestannil)metil)dimetil(fenil)silano (47) | 137 |
| 4.8.7. Hidruro de ((dimetilestannil)metil)dimetil(fenil)silano (48) | 137 |
| 4.8.8. (((-)-mentildimetilestanil)metil)dimetil(fenil)silano (49) | 138 |
| 4.8.9. Bromo(((-)-mentildimetilestanil)metil)dimetilsilano (50) | 139 |
| 4.8.10. ((Bromo(-)-mentilmetilestanil)metil)dimetil(fenil)silano (51) | 139 |
| 4.8.11. (Dibromo(-)-mentilmetilestanil)metil)dimetil(fenil)silano (52) | 140 |
| 4.8.12. Hidruro de (((-)-mentil)(metil)estannil)metil)dimetil(fenil)silano (53) | 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 (54) | 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) (57) | 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) (59) | 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 (55 ab) | 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) (61 ab) | 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) (62ab) | 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

| | |
|---|-----|
| Espectros de Resonancia Magnética Multinuclear | 156 |
|---|-----|

CAPITULO 6

| | |
|--|-----|
| Publicaciones Originadas en la presente Tesis | 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 ^1H -, ^{13}C - y ^{119}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 ^1H -, ^{13}C - y ^{119}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.