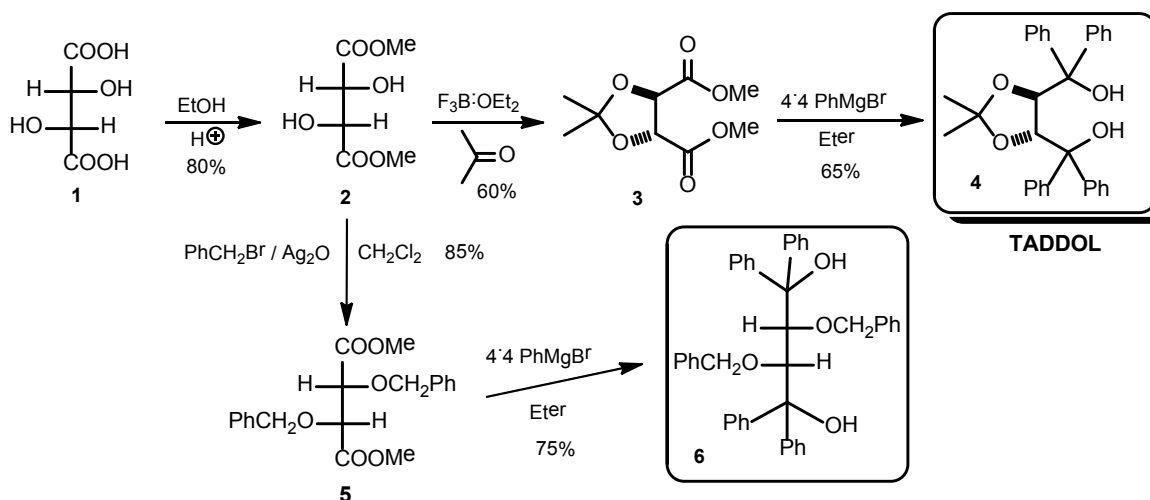


TITULO: Síntesis de macrodiólidos y ligandos quirales a partir de productos naturales con simetría C₂.

Durante el período de la beca, 01/04/2013 a la actualidad, se iniciaron las investigaciones incluidas en el Plan de Trabajo. Para establecer la posibilidad de obtener nuevos macrociclos y ligandos quirales con simetría C₂ a partir de materiales económicamente accesibles como las hexosas naturales, seleccionamos como compuesto modelo a la D-(+)-galactosa (**7**) para realizar los primeros estudios.

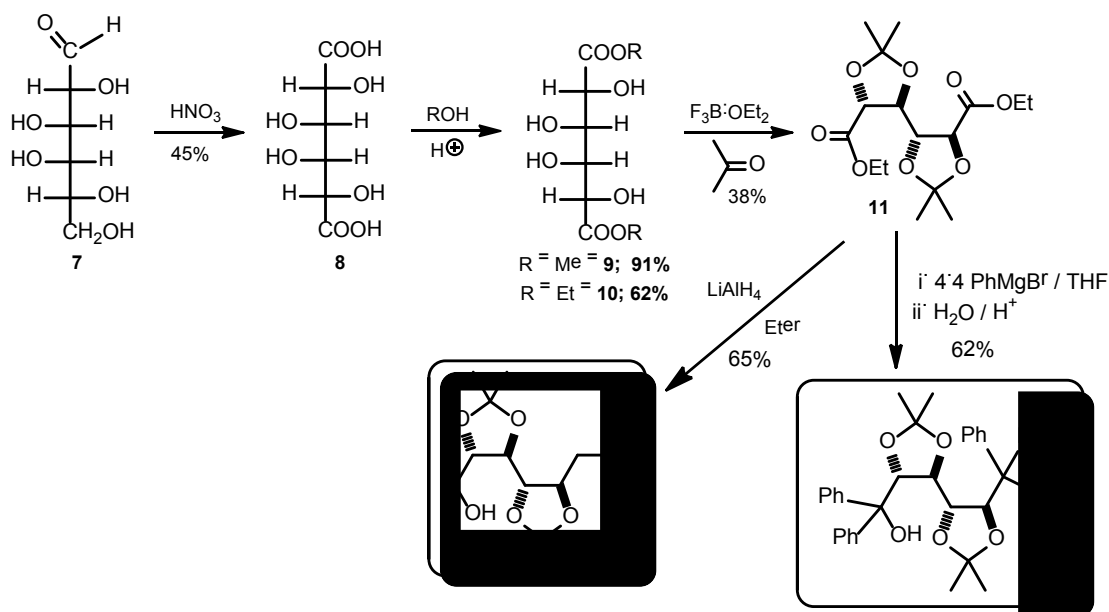
Con el objeto de lograr el entrenamiento práctico en las diversas técnicas de laboratorio relacionadas con los estudios propuestos, realicé en primer lugar la preparación de algunos derivados del ácido (+)-tartárico (**1**) según el Esquema 1. La preparación de TADDOL (**4**) involucró la preparación del dioxolano **3** y su posterior reacción con bromuro de fenilmagnesio. También obtuve el derivado dibencilado **5** a partir del (+)-tartrato de dietilo (**2**), el cual por tratamiento con bromuro de fenilmagnesio llevó al análogo de TADDOL **6**.



Esquema 1

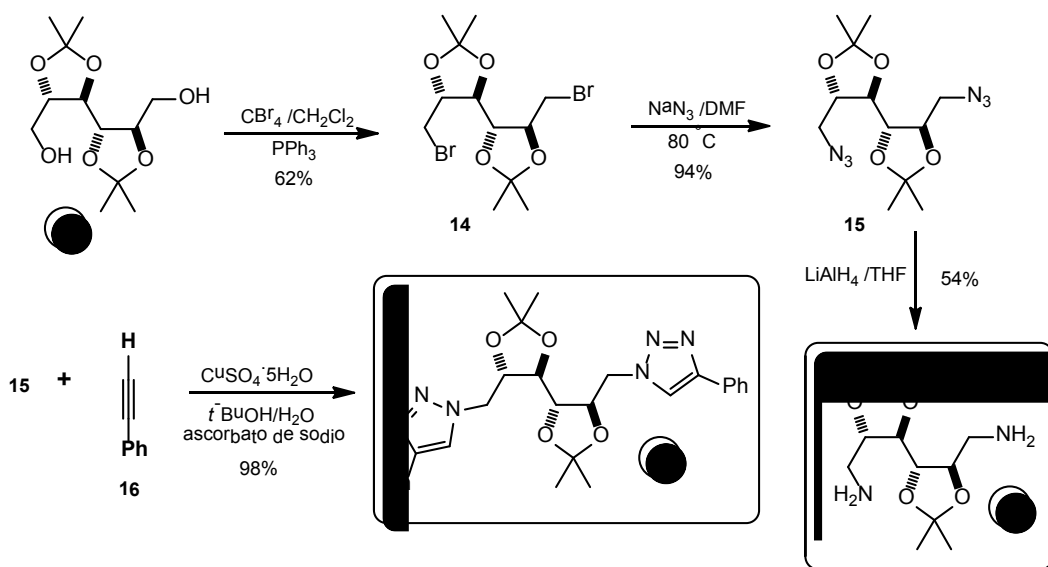
Por oxidación de la D-(+)-galactosa (**7**) con HNO₃ (Esquema 2) obtuve el ácido múxico (**8**) o galactárico, que por esterificación con etanol y también con metanol en medio ácido permitieron la obtención de los correspondientes diésteres **9** y **10** respectivamente. Cabe mencionar que posteriormente estas reacciones las realizamos directamente con el ácido múxico (**8**) adquirido comercialmente. El diéster **10** fue protegido por acetalización con acetona mediada por el eterato de trifluoruro de boro obteniendo el dioxolano **11** con buen rendimiento. La adición de un exceso de bromuro de fenilmagnesio en THF al dioxolano **11** nos permitió obtener el diol terciario **12** que puede ser considerado un análogo del

TADDOL. La reducción de **11** con hidruro de litio y aluminio condujo al correspondiente diol primario **13** con muy buen rendimiento.



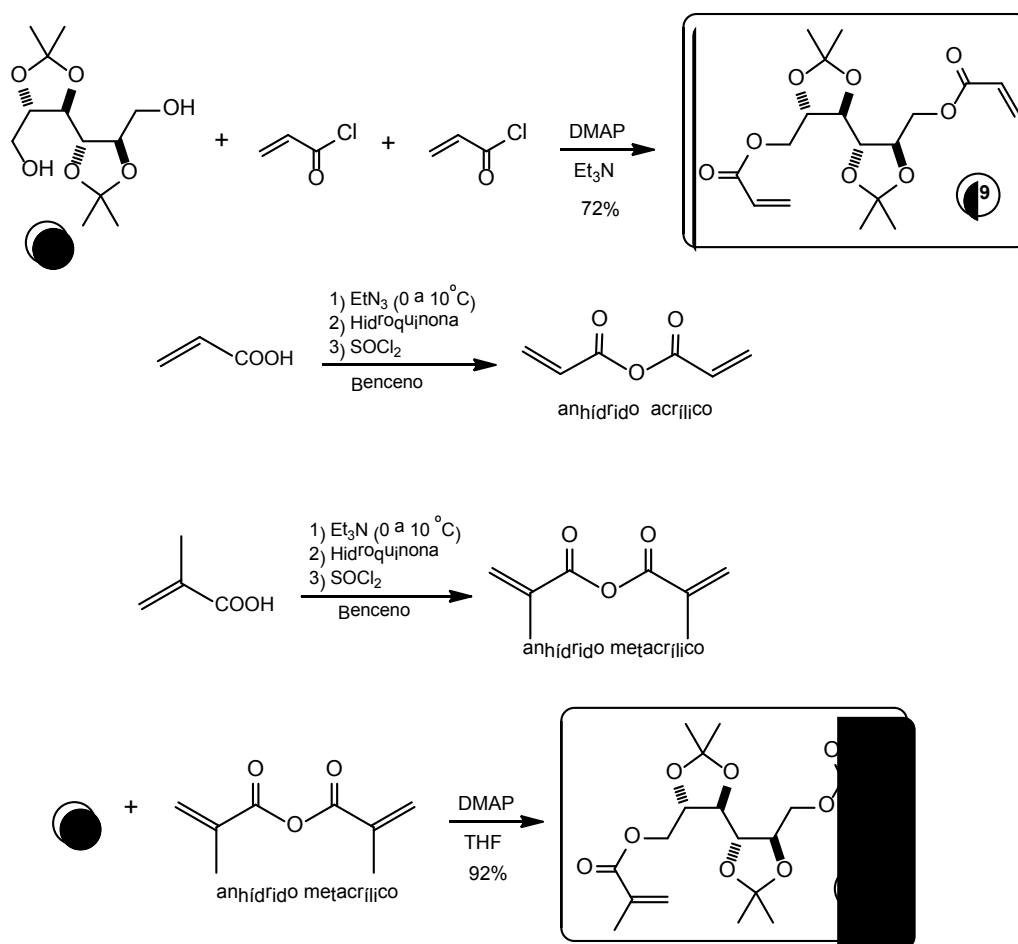
Esquema 2

Los compuestos anteriores fueron el material de partida para la obtención de diversas moléculas necesarias para las investigaciones propuestas. Así, a partir del diol **13** llevamos a cabo la síntesis del bis(1,2,3)triazol **17**, a través de una etapa que involucra una reacción click según el Esquema 3.



Esquema 3

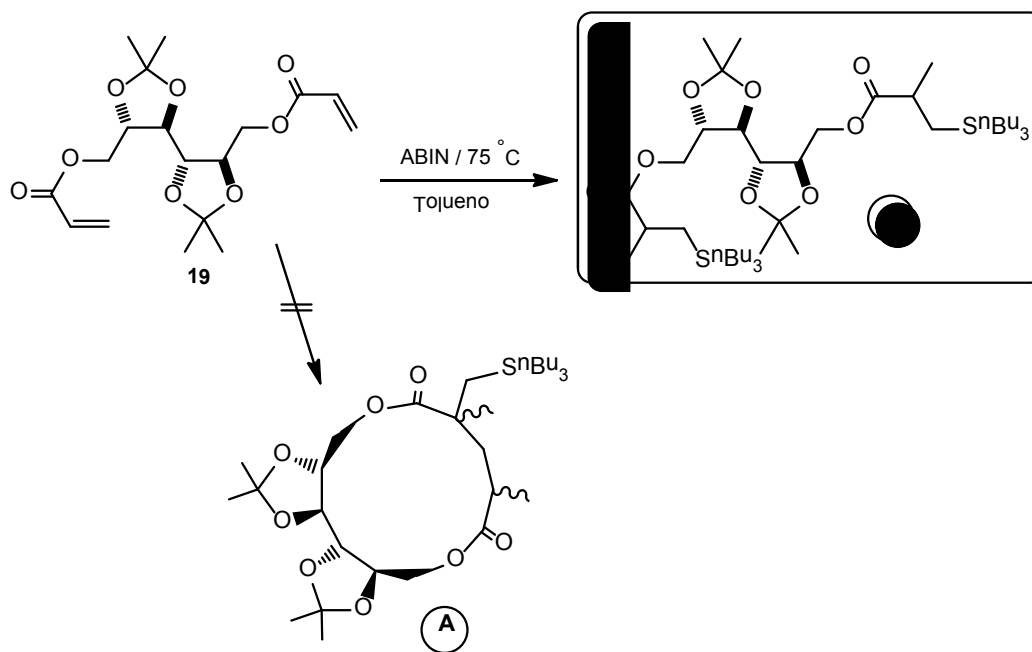
Para poder realizar los estudios sobre la ciclohidroestannación de diesteres insaturados, llevamos a cabo la síntesis de los diesteres a partir del diol **13**. Para ello ensayamos dos métodos. En la parte superior del Esquema 4 se resume la esterificación con ácido acrílico, cloruro de acrililo y trietilamina en presencia de DMAP. El diéster **19** así obtenido es un sólido blanco, p.f.: 79-81 °C. También estudiamos la esterificación usando los anhídridos de los ácidos insaturados. Los anhídridos fueron obtenidos por reacción entre los ácidos insaturados disueltos en benceno. Los ácidos insaturados en benceno fueron tratados con cloruro de tionilo y trietilamina en presencia de hidroquinona (para prevenir polimerizaciones), según se resume en Esquema 4. En la parte inferior del mismo esquema se ilustra la reacción entre el anhídrido de metacrililo y el diol **13** en THF en presencia de DMAP que permitió la obtención del correspondiente diester insaturado **20** con excelente rendimiento (92,5%).



Esquema 4

En trabajos previos del grupo de investigación,¹ se estableció que la adición radicalaria de hidruros organoestánicos a ésteres insaturados de TADDOL conduce a la formación de macrociclos de 11 miembros y que estas reacciones de ciclohidroestannación tienen lugar con elevada diastereoselectividad.

Con el objeto de determinar si estas reacciones se podían extender a sistemas similares al TADDOL pero con dos átomos de carbono más, iniciamos estudios sobre la adición de hidruros triorganoestánicos (R_3SnH) a diésteres insaturados derivados de la galactosa como el diacrilato **19** y el dimetacrilato **20**. Estas investigaciones preliminares se llevaron a cabo estudiando el caso de la adición bajo condiciones radicalarias del hidruro de tri-*n*-butilestaño al dimetacrilato **20**. Los resultados obtenidos se resumen en el Esquema 5. Como se puede ver en el mismo, la adición del hidruro organoestánico al diéster insaturado **20** conduce exclusivamente al producto de diadición **21**. El espectro de ^{119}Sn -RMN de la mezcla bruta de reacción indica claramente que en este caso no se forma el producto de ciclohidroestannación de 13 miembros esperado (**A**). El aducto **20** es un líquido oleoso incoloro, obtenido con un rendimiento del 41%.



Esquema 5

¹ (a) D. C. Gerbino, L. C. Koll, S. D. Mandolesi, J. C. Podestá *Organometallics* 27 (2008) 660. (b) D. C. Gerbino, J. Scoccia, L. C. Koll, S. D. Mandolesi, J. C. Podestá *Organometallics* 31 (2012)

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) y, en la medida de lo posible, por cromatografía flash preparativa. La composición de las mezclas de productos fue determinada por HPLC y CG-EM. 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 (^1H , ^{13}C , y ^{119}Sn) y Espectrometría de Masas.