

INFORME CIENTIFICO DE BECA

Legajo N°:

BECA DE Perfeccionamiento

PERIODO 2015

1. APELLIDO: *Terraza*

NOMBRES: Victor Fabricio

Dirección Particular: Calle: *N°:*

Localidad: *CP:* *Tel:*

Dirección electrónica (donde desea recibir información):

2. TEMA DE INVESTIGACIÓN (Debe adjuntarse copia del plan de actividades presentado con la solicitud de Beca)

Síntesis de macrodiólidos y ligandos quirales con sustituyentes organoestánnicos a partir de productos naturales con simetría C₂.

3. OTROS DATOS (Completar lo que corresponda)

BECA DE ESTUDIO: 1º AÑO: *Fecha de iniciación:* 01/04/2013

2º AÑO: *Fecha de iniciación:* 01/04/2014

BECA DE PERFECCIONAMIENTO: 1º AÑO: *Fecha de iniciación:* 01/04/2015

2º AÑO: *Fecha de iniciación:* 01/04/2016

4. INSTITUCIÓN DONDE DESARROLLA LOS TRABAJOS

Universidad y/o Centro: Universidad Nacional del Sur

Facultad:

Departamento: Química

Cátedra: Química Orgánica

Otros:

Dirección: Calle: Av. Alem *N°:* 1253

Localidad: Bahía Blanca *CP:* 8000 *Tel:* 4595101 int3546

5. DIRECTOR DE BECA

Apellido y Nombres: Podestá Julio César

Dirección Particular: Calle: *N°:*

Localidad: *CP:* *Tel:*

Dirección electrónica:

6. EXPOSICIÓN SINTÉTICA DE LA LABOR DESARROLLADA EN EL PERIODO. (Debe exponerse la orientación impuesta a los trabajos, técnicas empleadas, métodos, etc., y dificultades encontradas en el desarrollo de los mismos, en el plano científico y material).

Síntesis de macrodiólidos y ligandos quirales con sustituyentes organoestánicos a partir de productos naturales con simetría C₂

6.1. Síntesis de los sustratos necesarios para los estudios propuestos

La obtención de los sustratos necesarios para los estudios propuestos en el Plan de Trabajo, involucró el desarrollo de los esquemas sintéticos incluidos en el Esquema 1. Tanto el Esquema 1 (E1) como el Esquema 2 (E2) (punto 6.2.) forman parte del poster presentado en el 2° Congreso Internacional Científico y Tecnológico de la Provincia de Buenos Aires, CIC-PBA, La Plata, Septiembre de 2015.

(i). A partir de D-sorbitol (1) y D-manitol (4) se prepararon isosorbida (2) e isomanida (5) (E1) respectivamente. Estas reacciones fueron realizadas calentando a reflujo en HCl conc. (37%) a los sustratos 1 y 4. Los rendimientos fueron bajos en ambos casos (30-35%). Los compuestos 2 y 5 por tratamiento con cloruro de tosilo en piridina durante 12 h a temperatura ambiente, fueron convertidos en los correspondientes tosيلات 7 y 9 con rendimientos excelentes (mayores al 90%). El desplazamiento nucleofílico con sodamida de los grupos tosilo por tratamiento con sodamida en DMF (dimetilformamida) a 140 °C durante 10 h permitió obtener las correspondientes diazidas 8 y 10 en rendimientos buenos (80%). Por otra parte, la esterificación de 2 y 5 usando el sistema ácido metacrílico / cloruro de metacrilato / trietilamina, en THF llevó a los correspondientes dimetacrilatos 3 y 6, con rendimientos muy buenos (85%).

(ii) Con el objeto de obtener nuevos hidruros organoestánicos con ligandos ópticamente activos, se llevó a cabo la síntesis de diversos derivados orgánicos de estaño que contienen al grupo (-)-mentilo como ligando quiral (E1). La etapa inicial es la preparación cuidadosa del cloruro de (-)-mentilo (16) de manera tal de obtenerlo con la mayor pureza óptica posible. Para ello se trata al (-)-mentol (15) con una solución de ZnCl₂ en HCl (37%) (reactivo de Lucas). El rendimiento promedio de estas reacciones es de aprox. (93,6%). La alquilación de cloruro de trimetilestaño con cloruro de (-)-mentilmagnesio dió (-)-mentiltrimetilestaño (17) con buen rendimiento (72%) y con total estereoselectividad.

La monobromación de 17 con bromo en metanol en baño de hielo, condujo al bromuro de (-)-mentildimetilestaño (18) con buen rendimiento (80%). Por otro lado, encontramos que la dibromación de 17 bajo las mismas condiciones conduce a una mezcla de dibromuro de (-)-mentilmetilestaño (19) (producto principal) con el monobromuro 18. El espectro de ¹¹⁹Sn de esta mezcla indicó una relación 19/18 = 3 (75/25). Dado que la separación por cromatografía en columna de sílica gel no dio buenos resultados y que la destilación fraccionada conduce a grandes pérdidas, la mezcla disuelta en éter fue agitada en ampolla de decantación con NaOH acuoso. Mientras que el óxido de bis((-)-mentildimetilestaño) formado quedó solubilizado en la capa etérea, el óxido de (-)-mentilmetilestaño presente en la mezcla A (E1) precipitó como un producto de consistencia cerosa, insoluble en agua y en éter. Este óxido fue lavado con agua, decantado y luego tratado con HCl conc., dando lugar a la formación del nuevo dicloruro 20 (65% de rendimiento).

La alquilación de monobromuro 18 con reactivos de Grignard, RMgBr (R = n-Bu, i-Pr, t-Bu), permitió obtener los correspondientes (-)-mentilalquildimetilestaños 20-22 con rendimientos promedio del 82%. Al igual que en el caso anterior, la dibromación con 2 equivalentes de bromo de los compuestos 20-22 bajo las mismas condiciones, condujo también a mezclas (B) de los correspondientes dibromuros y monobromuros. Las mezclas B fueron disueltas en éter y tratadas con una solución acuosa de NaOH. Al

igual que en caso anterior, las mezclas separadas de óxidos resultantes (C) por tratamiento con HCl conc. condujeron a los correspondientes dicloruros de (-)-mentilalquilestaño 23-25 con rendimientos de entre el 65-70%.

También se intentó, infructuosamente, la obtención de los análogos de fenilo siguiendo diferentes técnicas.

(iii) A través de la esterificación del ácido galactárico (11) con etanol en medio ácido, seguida del tratamiento del diéster resultante con éterato de trietilboro en acetona seca pudimos obtener con rendimientos moderados (38% y 45%) el correspondiente diéster protegido como dioxolano 12 (E1). La reducción de 12 con LiAlH₄ rindió con buen rendimiento (65%) el diol que por tratamiento con tetrabromuro de carbono en diclorometano en presencia de trifenilfosfina condujo al dibromuro 13 (71%). La sustitución nucleofílica de los átomos de bromo por tratamiento con sodamida con DMF a 80 °C, rindió (4R,4'S,5S,5'R)-5,5'-bis(azidometil)-2,2,2',2'-tetrametil-4,4'-bi(1,3-dioxolano) (14) (94%) necesario para los estudios posteriores.

6.2. Reacciones que condujeron a la síntesis de nuevas moléculas quirales

(iv) Estudiamos la adición de hidruros organoestánnicos (hidroestannación), R₃SnH (R = n-Bu, Ph) a los dimetacrilatos de isosorbida (3) e isomanida (6) (E2). Las reacciones se llevaron a cabo bajo condiciones radicalarias: bajo atmósfera inerte (argón o nitrógeno), a 75 °C y usando azo-bisisobutironitrilo (ABIN) como iniciador radicalario. El avance de las reacciones fue monitoreado por TLC y espectroscopia IR, observando la desaparición de la banda de absorción del enlace Sn-H (\approx 1850 cm⁻¹). En todos los casos se determinaron los tiempos de reacción y la relación R₃SnH/diéster óptimos para obtener los mejores rendimientos. La purificación de los diastereoisómeros fue llevada a cabo por cromatografía en columna, utilizando sílica gel 60 como fase estacionaria. La composición de las mezclas de aductos fue determinada por espectroscopia ¹¹⁹Sn-RMN. Los espectros de ¹¹⁹Sn RMN indicaron la formación de los cuatro diastereómeros esperados (creación de 2 centros estereogénicos nuevos) en la adición de Bu₃SnH a 3 y de sólo dos cuando se adicionó Ph₃SnH (Ph = fenilo). En el caso de las hidroestannaciones del dimetacrilato 6, los espectros indicaron que la adición de ambos hidruros conduce a la formación de sólo dos compuestos organoestánnicos. En todos los casos los espectros de ¹³C RMN indicaron que no se produjo la formación de macrociclación (ciclohidroestannación) sino exclusivamente los de adición.

(v) Teniendo en cuenta la importancia del 1,2,3-triazol como componente básico de diversos fármacos y antifúngicos, estudiamos la obtención de 1,2,3-triazoles a través de la reacción "click" entre la diazida 14 y seis alquinos terminales (E2). Esto nos permitió obtener seis nuevos bistriazoles con rendimientos en general excelentes (superiores al 90%). Asimismo, la reducción de 14 con LiAlH₄ condujo a la diamina 33 (E2). La siguiente etapa es la funcionalización de los mismos.

(vi) A través de la reducción de los dicloruros 20 y 24-26 con hidruro de litio y aluminio en THF anhidro (E2), pudimos obtener con rendimientos entre muy buenos y excelentes, promedio del 83%, los dihidruros de (-)-mentilalquilestaño 46-49.

Con el objeto de estudiar las propiedades químicas de los mismos, iniciamos estudios sobre la reducción de cetonas proquirales con estos nuevos dihidruros diorganoestánnicos quirales. Estos estudios tienen como objetivo determinar el grado de estereoselectividad el efecto de la variación del volumen estérico de los distintos grupos alquilo sobre la estereoselectividad que se lograr en estas reducciones.

Un ejemplo es la reducción sin solvente de la (-)-mentona con el hidruro de (-)-mentilmetilestaño (46) (ver E2). Esta reacción usando una relación 1:1 hidruro/cetona, conduce a una mezcla de diastereómeros (-)-mentol y su diastereomero (+)-neomentol en una relación 70:30 respectivamente, determinada por cromatografía gas/líquido usando una columna polar.

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. El avance de las reacciones fue monitoreada por TLC, y la composición de las mezclas de productos fue determinada por CGL-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 (^{119}Sn , ^1H y ^{13}C) y Espectrometría de Masa.

PARA FACILITAR LA LABOR DE LA COMISION EVALUADORA, SE ADJUNTAN EN HOJAS APARTE LOS ESQUEMAS 1 Y 2 MENCIONADOS EN EL INFORME.

7. TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN REALIZADOS O PUBLICADOS EN EL PERIODO.

7.1. PUBLICACIONES. Debe hacerse referencia, exclusivamente a aquellas publicaciones en la cual se halla hecho explícita mención de su calidad de Becario de la CIC. (Ver instructivo para la publicación de trabajos, comunicaciones, tesis, etc.). Toda publicación donde no figure dicha aclaración no debe ser adjuntada. Indicar el nombre de los autores de cada trabajo, en el mismo orden que aparecen en la publicación, informe o memoria técnica, donde fue publicado, volumen, página y año si corresponde; asignándole a cada uno un número. En cada trabajo que el investigador presente -si lo considerase de importancia- agregará una nota justificando el mismo y su grado de participación.

7.2. PUBLICACIONES EN PRENSA. (Aceptados para su publicación. Acompañar copia de cada uno de los trabajos y comprobante de aceptación, indicando lugar a que ha sido remitido. Ver punto 7.1.)

7.3. PUBLICACIONES ENVIADAS Y AUN NO ACEPTADAS PARA SU PUBLICACIÓN. (Adjuntar copia de cada uno de los trabajos. Ver punto 7.1.)

7.4. PUBLICACIONES TERMINADAS Y AUN NO ENVIADAS PARA SU PUBLICACIÓN. (Adjuntar resúmenes de no más de 200 palabras)

7.5. COMUNICACIONES. (No consignar los trabajos anotados en los subtítulos anteriores)

7.6. TRABAJOS EN REALIZACIÓN. (Indicar en forma breve el estado en que se encuentran)

8. OTROS TRABAJOS REALIZADOS. (Publicaciones de divulgación, textos, etc.)

8.1. DOCENCIA

8.2. DIVULGACIÓN

8.3. OTROS

9. ASISTENCIA A REUNIONES CIENTÍFICAS. (Se indicará la denominación, lugar y fecha de realización y títulos de los trabajos o comunicaciones presentadas)

“Primer Congreso Internacional Científico y Tecnológico de la Provincia de Buenos Aires”, La Plata (Bs. As.) 19 y 20 de Septiembre de 2013. “Síntesis de macrodiólidos y ligandos quirales”; Lic. Victor F. Terraza, Dr. Julio C. Podestá y Dr. Darío C. Gerbino.

“Segundo Congreso Internacional Científico y Tecnológico de la Provincia de Buenos Aires”, La Plata (Bs. As.) 1 de Octubre de 2015. “Reacciones de nuevos derivados de hexosas y organometálicos quirales”; Lic. Victor F. Terraza, Dr. Julio C. Podestá y Dr. Darío C. Gerbino.

Terraza, V.; Gerbino, D.; Podestá, J. “Synthesis and some properties of mixed alkyl(-) menthyltin dihydrides”. 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.

10. CURSOS DE PERFECCIONAMIENTO, VIAJES DE ESTUDIO, ETC. (Señalar características del curso o motivo del viaje, duración, instituciones visitadas y si se realizó algún entrenamiento)

Durante este periodo he realizado los/as siguientes cursos/materias de posgrado con el objetivo de cumplir con el requisito establecido por el Departamento de estudios de Posgrado de la UNS y el Departamento de Química (DQ) para el Doctorado en Química:

Durante este periodo he realizado los/as siguientes cursos/materias de posgrado con el objetivo de cumplir con el requisito establecido por el Departamento de estudios de Posgrado de la UNS y el Departamento de Química (DQ) para el Doctorado en Química:

“Resonancia Magnética Nuclear de ^1H y ^{13}C aplicada a la determinación de estructuras de moléculas orgánicas”. Dictado por el Dr. Roberto Gill de la Universidad de Pittsburgh (E.E.U.U). Julio de 2013, Universidad Nacional del Sur. Horas: 40. Calificación: 10 (diez).

“Tópicos Avanzados en Química Orgánica”. Dictado por los Dres. Julio C. Podestá y Darío C. Gerbino. 1º Cuatrimestre 2013. Universidad Nacional del Sur. Horas: 60. Calificación: 9 (nueve).

“Química Organometálica”. Dictado por el Dr. Julio C. Podestá. 2º Cuatrimestre de 2013 y Febrero de 2014. Universidad Nacional del Sur. Horas: 120. Calificación: 9 (nueve).

“Fundamentos y Aplicaciones de la Cromatografía Gas- Líquido”. Dictado por la Dra. Adriana Kolender. Noviembre de 2013. Universidad de Buenos Aires (U.B.A). Horas: 60. Calificación: 8 (ocho).

“Compuestos Organometálicos en Síntesis Orgánica”. Dictado por el Dr. Víctor S. Martín de la Universidad de La Laguna (Islas Canarias, España). Julio 2014. Universidad Nacional del Sur. Horas: 30. Calificación: 9 (nueve).

“Tópicos de Química Analítica”. Dictado por los Dres. Marcelo Pistonesi, Adriana Lista y Susana Rodríguez. 2º cuatrimestre 2014. Universidad Nacional del Sur. Horas: 60. Calificación: 9 (nueve).

11. DISTINCIONES O PREMIOS OBTENIDOS EN EL PERIODO

12. TAREAS DOCENTES DESARROLLADAS EN EL PERIODO

Ayudante B, con dedicación simple, en el área I en las asignaturas Química General e Inorgánica (Farmacia y Bioquímica) y Química General e Inorgánica (Ing. Agronómica). 1º cuatrimestre de 2012.

Ayudante A, con dedicación simple, en el área I en la asignatura Química General para Ingeniería. 2º cuatrimestre de 2012.

Ayudante A, con dedicación simple, en el área II en las asignaturas Química Orgánica I (1° cuatrimestre de 2013, 2014 y 2015), Prácticas de Química Orgánica (2° cuatrimestre de 2013, 2014 y 2015) y Química Orgánica II (1° cuatrimestre 2016)

Ayudante de Curso de Nivelación en Química durante el periodo de diciembre de 2012 a marzo de 2013 y diciembre de 2015 a marzo de 2016

13. OTROS ELEMENTOS DE JUICIO NO CONTEMPLADOS EN LOS TITULOS ANTERIORES (Bajo este punto se indicará todo lo que se considere de interés para la evaluación de la tarea cumplida en el período)

14. TITULO DEL PLAN DE TRABAJO A REALIZAR EN EL PERIODO DE PRORROGA O DE CAMBIO DE CATEGORÍA (Deberá indicarse claramente las acciones a desarrollar)

Síntesis de macrodiólidos y ligandos quirales con sustituyentes organoestánicos a partir de productos naturales con simetría C₂

Condiciones de Presentación

A. El Informe Científico deberá presentarse dentro de una carpeta, con la documentación abrochada y en cuyo rótulo figure el Apellido y Nombre del Becario, la que deberá incluir:

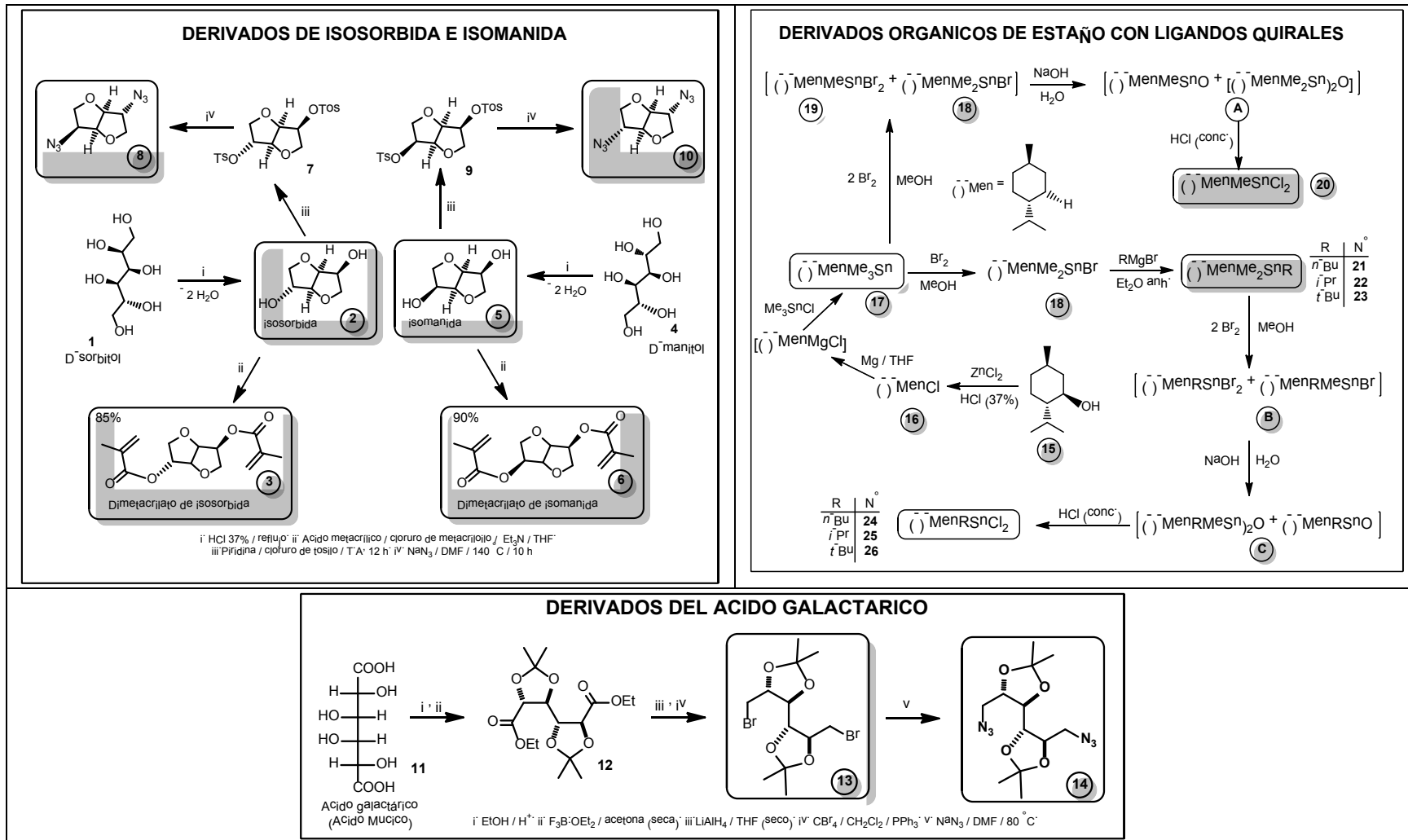
- a. Una copia en papel A-4 (puntos 1 al 14).
- b. Las copias de publicaciones y toda otra documentación respaldatoria, deben agregarse al término del desarrollo del informe
- c. Informe del Director de tareas con la opinión del desarrollo del becario (en sobre cerrado).

Nota: El Becario que desee ser considerado a los fines de una prórroga, deberá solicitarlo en el formulario correspondiente, en los períodos que se establezcan en los cronogramas anuales.

.....
Firma del Director

.....
Firma del Becario

ESQUEMA 1: SINTESIS DE LOS COMPUESTOS DE PARTIDA



ESQUEMA 2: NUEVOS REACTIVOS Y COMPUESTOS ORGANOESTANNICOS

