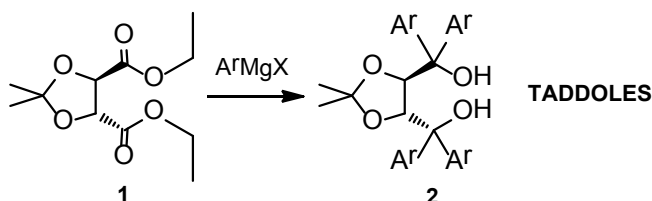


## Plan de trabajo

**1. Denominación:** Síntesis de macrodiólidos y ligandos quirales a partir de productos naturales con simetría  $C_2$ .

**2. Definición del problema y estado actual del conocimiento sobre la cuestión.**

El rápido desarrollo de la síntesis asimétrica durante las últimas décadas está asociado indudablemente al uso de ligandos y auxiliares quirales obtenidos en la mayoría de los casos a partir de sustratos orgánicos naturales. Uno de los sustratos más utilizados fue el ácido (*R,R*)-tartárico. En 1983 el grupo de Seebach trató el diacetal del (*R,R*)-tartrato de dietilo (**1**) con reactivos de Grignard obteniendo los primeros  $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolan-4,5-dimetanoles llamados genéricamente TADDOLES [1].



Al TADDOL original **2** (Ar = Ph) siguió una serie de compuestos análogos con diferentes grupos arilo y diferentes sustituyentes en el carbono del dioxolano. Simultáneamente, se fueron desarrollando más y más aplicaciones que conducían a productos enantioméricamente puros. Así, complejos metálicos con ligandos TADDOL usados en cantidades catalíticas o estequiométricas hacen posible que adiciones aldólicas, formación de cianhidridas, reacciones de Diels –Alder inter- e intermoleculares, cicloadiciones [2+2], reacciones eno, hidrofosfonilaciones y transesterificaciones tengan lugar enantioselectivamente. En la reseña [1] se informa un gran número de aplicaciones del TADDOL y derivados.

También, compuestos polihidroxiados cíclicos o acíclicos con centros quirales consecutivos tienen singular importancia. Muchas de estas estructuras poseen actividad biológica y se han utilizado como monómeros en polimerizaciones, o han encontrado aplicaciones como auxiliares quirales y ligandos en catálisis asimétrica [2]. Los materiales de partida para su obtención son, frecuentemente, carbohidratos y muchos ligandos con simetría  $C_2$  (una de las preferidas en catálisis asimétrica) son derivados del manitol [3]. Sin embargo, en el caso del manitol, su uso está limitado a la preparación de 1,4-dioles secundarios con grupos alquilo o bencilos.

Uno de los desafíos actuales dentro de este campo es desarrollar estrategias sintéticas para la obtención de nuevos ligandos y auxiliares que posean simetría  $C_2$  con los cuales lograr mejores regio- y estereocontroles. Lo ideal sería desarrollar ligandos para lograr transformaciones totalmente estereoselectivas o “a medida”.

En la actualidad existe una gran variedad de antibióticos que se emplean clínicamente en el tratamiento de enfermedades infecciosas, por ejemplo las  $\beta$ -lactamas, glicopéptidos, tetraciclinas, macrólidos, rifamicinas y quinolonas. Sin embargo, debido a la resistencia a los agentes antimicrobianos y al hecho de que el tiempo de desarrollo de resistencia a nuevas drogas es cada vez más corto, la búsqueda de nuevos antibióticos es un objetivo importante para la química medicinal.

Los macrodiólidos son macrodilactonas cíclicas con anillos de 8 o más miembros. Los mismos se pueden encontrar en productos naturales provenientes de plantas e insectos.

Debido a su actividad biológica y medicinal, los macrólidos en general son moléculas “objetivo” muy importantes en estudios sintéticos [4a]. Si bien se ha desarrollado un gran número de estrategias sintéticas y metodologías para la síntesis de macrólidos [4b], debido al hecho a que la mayoría de estas síntesis involucran muchas etapas los rendimientos globales son muy bajos [5]. En recientes publicaciones de nuestro grupo se informó el desarrollo exitoso de un nuevo método para la síntesis estereoselectiva de estos macrociclos [6]. El mismo se basa en que la adición radicalaria de hidruros organoestánicos a diésteres insaturados de TADDOL conduce a través de una ciclohidroestannación tandem a macrodiólidos con ciclos de 11 miembros, con altos rendimientos y muy buena diastereoselectividad.

Los estudios propuestos en el plan sobre la síntesis de macrociclos por reacciones de ciclohidroestannación radicalaria de diésteres con simetría  $C_2$  insaturados no tienen antecedentes bibliográficos salvo los trabajos realizados por nuestro grupo

### **3. Trabajo previo realizado referente a este proyecto.**

El grupo de trabajo tiene experiencia en la síntesis de diésteres insaturados de TADDOL [7], habiendo aplicado los mismos a la síntesis de macrodiólidos a través de reacciones de ciclohidroestannación [6]. Estas investigaciones permitieron la síntesis estereoselectiva de macrociclos estannilados, determinar su configuración absoluta y, a partir de los mismos, la obtención de los ciclos libres de estaño. En un reciente trabajo de tesis doctoral se expusieron los resultados obtenidos en la síntesis de diversos derivados bicíclicos con simetría  $C_2$  [8]. En la actualidad se están desarrollando estudios sobre la síntesis de nuevos sistemas quirales con simetría  $C_2$  y sobre la relación estructura/facilidad de ciclación de algunos de estos sistemas.

### **4. Objetivo(s) general(es) y objetivos particulares.**

Las investigaciones que se propone realizar son parte de los estudios en curso que tienen como algunos de sus objetivos generales la síntesis de nuevos macrólidos, ligandos y auxiliares quirales que permitan realizar transformaciones y síntesis asimétricas “a medida” (taylor-made).

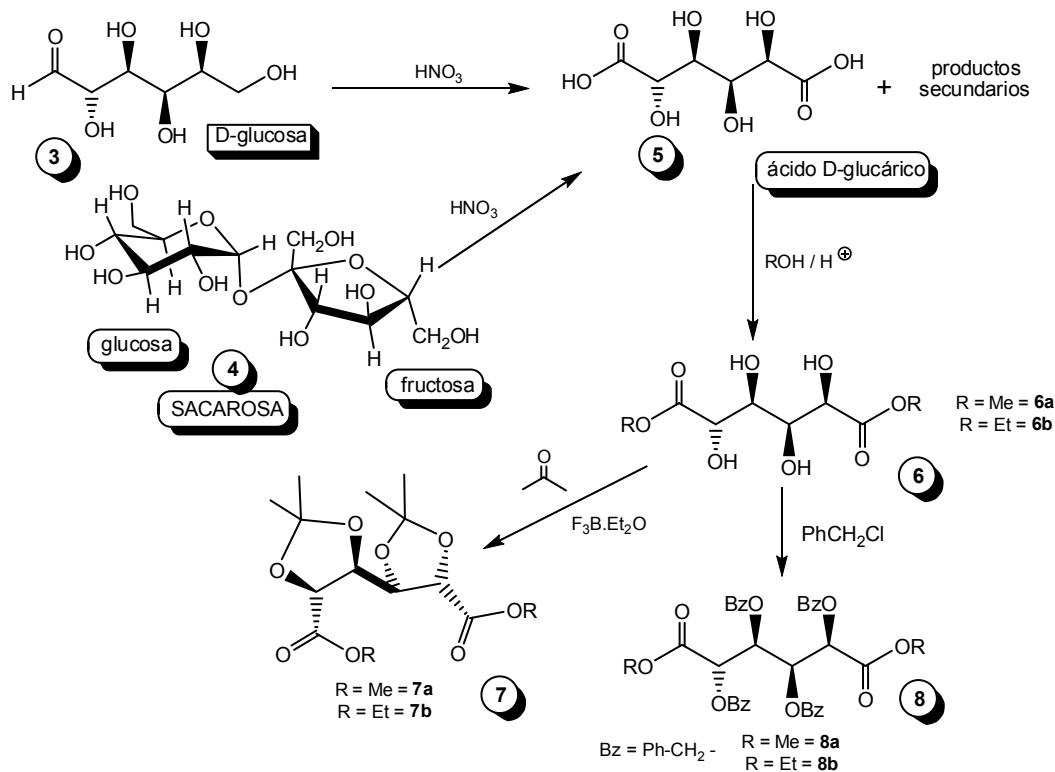
En particular se investigará la posibilidad de obtener nuevos macrociclos y ligandos quirales con simetría  $C_2$  a partir de materiales económicamente accesibles como *D*-glucosa y sacarosa.

### **5. Métodos y técnicas a emplear.**

Los primeros estudios estarán enfocados en la preparación de derivados de la glucosa. Tanto la glucosa (**3**) como la sacarosa (**4**) por oxidación con  $HNO_3$  conducen al ácido sacárico (**5**) [9]. El diácido **5** será esterificado con etanol y metanol, y los 2,3,4,5-tetrahidrodiésteres resultantes serán protegidos por formación tanto de los derivados *O*-dibencilados como de los correspondientes bisdioxolanos. Dado que a lo largo de estas transformaciones los centros quirales no son afectados, los productos retienen la simetría  $C_2$  de la glucosa de partida.

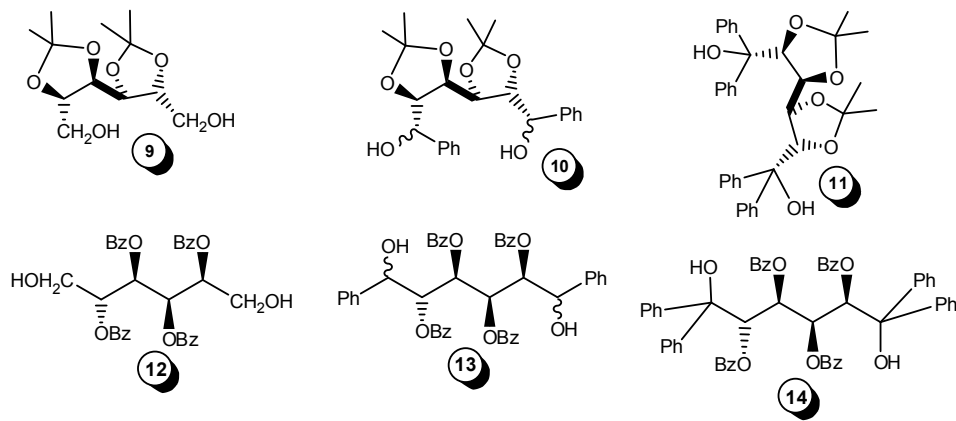
En todos los casos, los productos obtenidos en las distintas reacciones serán aislados y purificados siguiendo las técnicas comunes de laboratorio más adecuadas a cada uno de ellos (cristalización fraccionada, destilación al vacío, cromatografía en columna) y, en la medida de lo posible, por cromatografía flash preparativa. La composición de las mezclas de productos será determinada por HPLC y CG-EM. Los nuevos compuestos obtenidos serán caracterizados por sus propiedades físicas y análisis elementales (C, H) y

sus estructuras serán determinadas por espectroscopía FT-IR, de Resonancia Magnética Multinuclear ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{119}\text{Sn}$ ) y Espectrometría de Masas.



Esquema 1

A partir de los diésteres protegidos **7** y **8**, y a través de varias transformaciones estereoselectivas, se considera posible la obtención de los dioles **9-14** (Esquema 2). Los mismos serán los sustratos para la obtención de nuevos sistemas quirales de posible interés en síntesis y transformaciones asimétricas. Se considera que con los derivados de los sistemas O-bencilados (tipo **8,12-14**) que son más flexibles, sería posible obtener estereoselectividades diferentes a las que se obtendrían utilizando los sistemas más rígidos bisdioxolano (tipo **7, 9-11**).



Esquema 2

Luego se procedería a la transformación estereoselectiva de los dioles del Esquema 2 para obtener nuevos ligandos quirales ópticamente activos. Los estudios que se propone realizar comprende la síntesis a partir de cada diol de los correspondientes dihaluros ( $\text{Ph}_3\text{P/CBr}_4/\text{CH}_2\text{Cl}_2/ 0\text{ }^\circ\text{C}$  o  $\text{SOCl}_2$ ), con los cuales se podría acceder a las correspondientes diazidas ( $\text{NaN}_3/\text{DMF}$ ) y luego las diaminas ( $\text{LiAlH}_4$ ). Por tratamiento de los dioles **9-14** con ácidos propenoico y propenoicos mono- y (*E*)-disustituídos (por reacción de Yamaguchi) se obtendrán los correspondientes diésteres insaturados.

Por otra parte, la hidrólisis de los diésteres **7** y **8** ( $\text{LiOH}\cdot 2\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{reflujo}$ ) conduciría a los correspondientes ácidos dicarboxílicos, a partir de los cuales se podrían obtener las correspondientes amidas de Weinreb (con  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}/\text{hidrocloruro de } N,O\text{-dimetilhidroxilamina}/\text{DCC}/\text{DMAP}$ ).

Los compuestos descritos anteriormente serán utilizados para estudiar diversas reacciones. Así, se investigará el posible uso de las diazidas quirales en reacciones que involucran procesos “click”. A través de las diamidas de Weinreb se pueden obtener las correspondientes mono y dicetonas (se adicionarán los reactivos de Grignard de metilo y fenilo en exceso y en relación 1:1), que facilitarán el acceso a nuevos dioles quirales.

También se estudiará la adición de hidruros organoestánicos a los diésteres insaturados mencionados anteriormente. Estos estudios permitirían obtener nuevos macrodiólidos con anillos de 13 miembros y evaluar el rango de aplicación de las reacciones de ciclohidroestannación como método general para la obtención de macrociclos. En conjunto con grupos de otras universidades (La Plata y posiblemente la UNC), se investigará la actividad biológica de los ciclos.

## 6. Cronograma mensual de actividades a desarrollar en el período de la beca.

Primer Año	Primer Bimestre	Segundo Bimestre	Tercer Bimestre	Cuarto Bimestre	Quinto Bimestre	Sexto Bimestre
Tareas	Síntesis de <b>5</b> a partir de <b>3</b> y <b>4</b>	Síntesis de <b>6</b> y <b>8</b>	Síntesis de <b>7</b> y <b>8</b>	Síntesis de <b>9</b> y <b>10</b>	Síntesis de <b>11</b> y <b>12</b>	Síntesis de <b>13</b> y <b>14</b>
<b>Segundo Año</b>						
Tareas	Síntesis de nuevos ligandos quirales	Síntesis de nuevos ligandos quirales	Síntesis de diésteres con simetría $\text{C}_2$	Síntesis de diésteres con simetría $\text{C}_2$	Síntesis de Macrólidos	Síntesis de Macrólidos

## 7. Bibliografía.

- (1) Seebach, D.; Beck, A. K.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92.
- (2) Díaz, L.; Delgado, A. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 2393. (b) López, M. D.; Cobo, J.; Nogueras, M. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 718. (c) Varela, O.; Orgueira, H. A. *Adv. Carbohydr. Biochem.* **2000**, *55*, 137.
- (3) Li, W.; Zhang, Z.; Xiao, D.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3489. (b) Yan, Y.-Y.; Rajanbabu, T. V. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 900. (c) Bayer, A.; Murszat, P.; Thewalt, U.; Rieger, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 2614.
- (4) (a) Satoshi Omura Ed., *Macrolides Antibiotics: Chemistry, Biochemistry, and Practice*, Academic Press, 2nd Edition, 2002. (b) Tadashi Nakata, Chapter 4 in ref. 1.
- (5) M. Shindo, *Top Heterocycl Chem* **2006**, *5*, 179, y referencias allí citadas.
- (6) (a) Gerbino, D. C.; Koll, L.C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Organometallics* **2008**, *27*, 660. (b) Gerbino, D. C.; Scoccia, J.; Koll, L. C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Organometallics* **2012**, *31*, 662.
- (7) Gerbino, D. C.; Koll, L.C.; Mandolesi, S. D.; Podestá, J. C. *Synthesis* **2005**, 2491.
- (8) Zacconi, F.C.; Koll, L. C.; Podestá, J. C. *Tetrahedron Asymm.* **2011**, *22*, 40.
- (9) Smith, T. N.; Hash, K.; Davey, C.-L.; Mills, H.; Williams, H.; Kiely, D. E. *Carbohydrate Res.* **2012**, *350*, 6.

## 8. Vinculación del plan de trabajo con otros proyectos de investigación en ejecución en el mismo lugar de trabajo.

Las actividades incluidas en el plan de trabajo están previstas en los siguientes proyectos actualmente en desarrollo:

(1) Título: Estrategias sintéticas para la obtención de macrociclos con actividad óptica, catalizadores y moléculas de interés farmacológico a través de compuestos organometálicos. Código: PICT 2644/2010 (2011/2014). Monto: \$ 260000.  
Titular del Proyecto: Podestá, Julio César  
Institución financiadora: ANPCyT, MINCYT

(2) Título: Síntesis de compuestos organometálicos de B, Sn, Ge, Se, y Te, estudio de sus propiedades físicas y químicas, y de algunas aplicaciones en síntesis orgánica y organometálica. Código: PIP 2272 (2009/2011, aun con financiamiento; se solicitó su renovación).  
Titular del Proyecto: Podestá, Julio César  
Institución financiadora: CONICET

## 9. Facilidades disponibles.

En la Sección Química Orgánica del INQUISUR, el Grupo de Investigación cuenta con dos Laboratorios amplios equipados con 6 campanas, sistemas para trabajar bajo atmósfera inerte y vacío, líneas de aire comprimido, argón y nitrógeno.

Los laboratorios están equipados con todos los elementos necesarios para el funcionamiento pleno de los mismos: material de vidrio, balanzas, agitadores/calentadores magnéticos, sistemas de destilación, bombas de vacío con sistemas de medición digitales, evaporadores rotatorios, estufas etc. Se cuenta con una amplia variedad de reactivos y solventes necesarios para las investigaciones propuestas. Otro equipamiento propiedad del grupo de investigación incluye equipos para sonicación, un equipo de Cromatografía Flash, Flash-Master Personal Plus, Biotage, un polarímetro digital, IBZ Messtechnik, Polar L-uP, aparatos para puntos de fusión y ebullición, y un equipo para semimicrodestilaciones (Kugelrhor), Buchi GKR-50.

El grupo de investigación dispone de sistemas de computación con conexión a impresoras y están conectados en red, con acceso a Internet, a la biblioteca electrónica de Ciencia y Tecnología, Science Direct, Scopus. Además de procesadores de texto, se posee software de cálculo, dibujo gráfico, y de procesamiento de espectros RMN.

Dentro de la Sección Química Orgánica se tiene acceso a un espectrofotómetro FT-IR, NICOLET NEXUS, y a un *equipo de Resonancia Magnética Multinuclear, Bruker ARX 300*

### Del lugar de trabajo

#### **10. Identificación del lugar donde se realizará el plan de trabajo.**

Los estudios se desarrollarán en la Sección Química Orgánica del INQUISUR (UNS-CONICET) en la ciudad de Bahía Blanca. Esta Sección dispone del espacio físico necesario para el normal desarrollo de las actividades propuestas. Cuenta con amplios laboratorios, gabinetes de estudio, laboratorios con instrumental analítico, biblioteca y sala de Seminarios.

#### **11. Descripción de la infraestructura y servicios disponibles en relación a los requerimientos del plan de trabajo.**

El Grupo de Investigación tiene acceso a las siguientes facilidades institucionales:

- Laboratorio de Instrumental de Uso compartido (LIUC) en el cual se encuentra disponible entre, otros, el siguiente equipamiento:  
Cromatógrafo de gases, Shimadzu, GC-9A,  
Cromatógrafo de gases, HP-6890 con detector selectivo de masas HP5972,  
Cromatógrafo Líquido de Alta Performance (HPLC)  
Equipo para liofilizaciones  
Espectrofotómetro UV-Visible.  
Equipo para Electroforesis Capilar
- Taller de vitroplastia muy bien equipado con personal altamente calificado.
- Laboratorio de Computación para servicios generales.