

**SÍNTESIS DE NUEVOS MACROLIDOS QUIRALES POR  
CICLOHIDROESTANNACIÓN DE DERIVADOS INSATURADOS DE (11R,12R)-  
9,10-DIHIDRO- $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ -TETRAFENIL-9,10-ETANOANTRACENO-11,12-  
DIMETANOL Y DE (3R,4R)-TTFOL.**

Tesista: **Melissa Moiola. Área II.**

Directora: **Sandra D. Mandolesi. Área II. Departamento de Química. UNS.**

Co-Directora: **Romina A. Ocampo. Área II. Departamento de Química. UNS.**

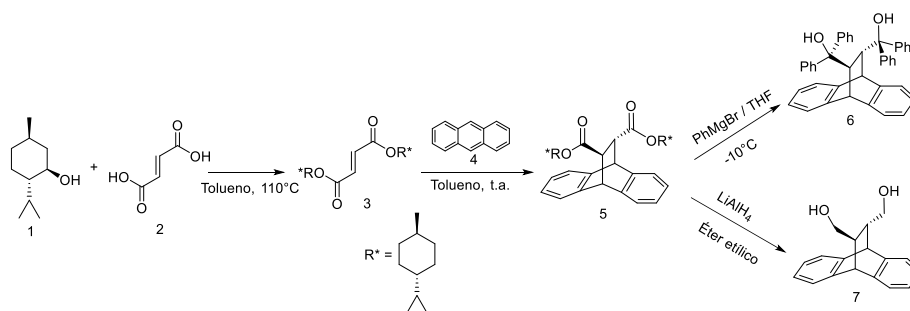
Las drogas enantioméricamente puras son de elevada importancia desde el punto de vista farmacéutico y, como consecuencia, el desarrollo de nuevos métodos de preparación de compuestos como enantiómeros puros es crítico para el progreso de la próxima generación de productos de aplicación farmacológica.<sup>1</sup>

Los estudios sobre la síntesis de macrociclos estannilados a partir de compuestos con simetría  $C_2$  y de diésteres insaturados de TADDOL no tienen antecedentes bibliográficos salvo los trabajos realizados por este grupo.<sup>2</sup> Se ha desarrollado un nuevo camino para la síntesis de macrodiolidos basado en el cierre de anillos por mecanismo radicalario.

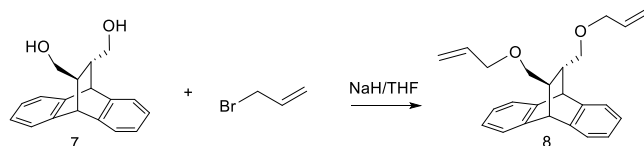
La presente tesis doctoral se encuentra dividida en dos partes:

a) *Síntesis e hidroestannación de derivados insaturados de (11R,12R)-9,10-dihidro- $\alpha, \alpha, \alpha', \alpha'$ - tetrafenil-9,10-etanoantraceno-11,12-dimetanol.*

En primer lugar, se realizó una reacción del tipo Diels-Alder entre el (L)-fumarato de dimetilol (**3**), previamente sintetizado, y el antraceno (**4**), en tolueno seco, obteniéndose el diéster (**5**) enantioméricamente puro. Éste fue sometido dos reacciones diferentes. Una de ellas se realizó utilizando PhMgBr y otra en presencia de LiAlH<sub>4</sub>, con el fin de lograr la formación de un diol terciario (**6**) y un diol secundario (**7**), respectivamente, ambos ópticamente puros (Esquema 1). Posteriormente, se realizó la reacción de dieterificación sobre el compuesto **7** utilizando, hasta el momento, bromuro de alilo (Esquema 2). El producto insaturado **8** se obtiene con un rendimiento cuantitativo, y luego será tratado con diferentes hidruros triorganoestánicos, para dar lugar a los macrodiolidos con simetría  $C_2$  deseados.



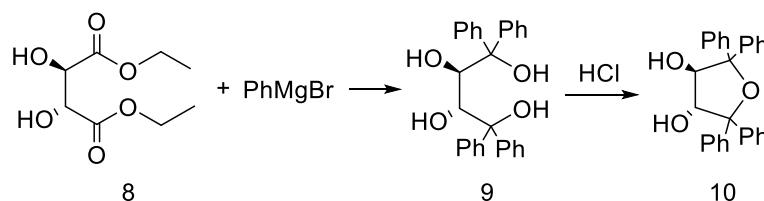
**Esquema 1**



**Esquema 2**

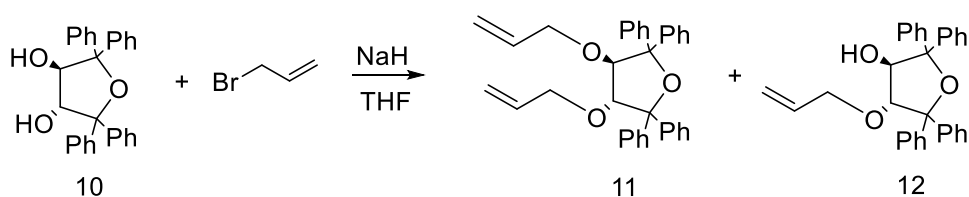
b) Síntesis e hidroestannación de derivados insaturados de (3*R*,4*R*)-2,2,5,5-tetrafenil-tetrahidrofuran-3,4-diol (TTFOL)

Se plantea una ruta sintética diferente a la utilizada hasta el momento en nuestro grupo. En el Esquema 3 se resume la obtención del (3*R*,4*R*)-TTFOL (**10**) en dos pasos: en primer lugar, se sintetiza el (3*R*,4*R*)-1,1,4,4-tetrafenil-butantetraol (TBTOL) (**9**) con simetría  $C_2$  a partir de la reacción entre el (L)-tartrato de dietilo (**8**) y el bromuro de fenil magnesio.<sup>3</sup> Luego, en un segundo paso, se somete al (3*R*,4*R*)-TBTOL a tratamiento ácido con HCl 12M, a fin de obtener el (3*R*,4*R*)-TTFOL.<sup>4</sup>



**Esquema 3**

Una vez purificado, se propone la dieterificación del (3*R*,4*R*)-TTFOL con diferentes haluros de alilo, habiéndose realizado hasta la fecha la reacción con bromuro de alilo (Esquema 4), con rendimientos que aún deben ser mejorados.



**Esquema 4**

<sup>1</sup> Handbook of Chiral Chemicals, 2nd ed.; Ager, D., Ed.; Taylor and Francis: Boca Raton, FL, **2006**.

<sup>2</sup> A. Costantino, R. Ocampo, M.G. Montiel Schneider, G. Fernandez, S. Mandolesi, L. Koll, Synth. Comm., **2013**, *43*, 3192.

<sup>3</sup> Z. Shan, X. Hu, Y. Zhou, X. Peng, Z. Li, Helvetica Chimica Acta, **2010**, *93*, 498-503.

<sup>4</sup> X. Hu, Z. Shan, X. Peng, Z. Li, Tetrahedron: Asymmetry, **2009**, *20*, 2474-2478.

<sup>5</sup> H. C. Aspinall, N. Greeves, Wai-Man Lee, E. G. Melder, P. M. Smith, Tetrahedron Lett., **1997**, *38*, 4679-4682.