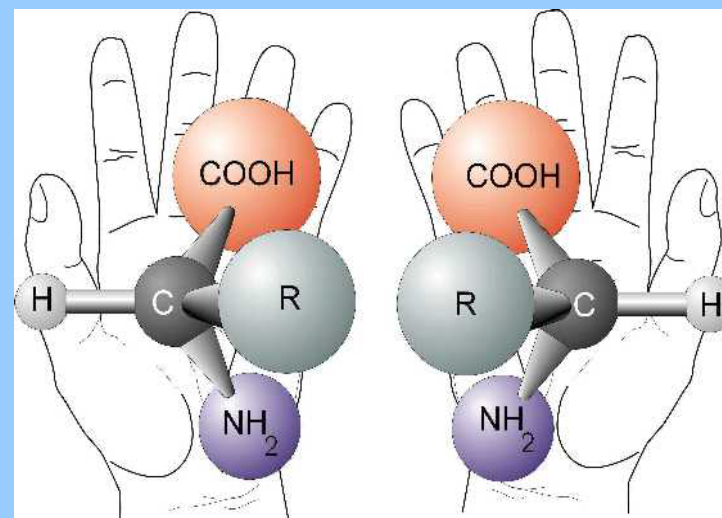




Universitat Jaume I de Castellón
Departamento de Química Inorgánica y Orgánica
Área de Química Orgánica

T
E
S
I
S

D
O
C
T
O
R
A
L



**Aminoácidos Naturales como Materiales de
Partida en la Preparación de Nuevos
Reactivos y Catalizadores Enantioselectivos**

Tesis Doctoral presentada por
Manuel Collado Lozano
Castellón, Mayo de 2004



Universitat Jaume I de Castellón
Departamento de Química Inorgánica y Orgánica
Área de Química Orgánica

**Aminoácidos Naturales Como Materiales de Partida en la
Preparación de Nuevos Reactivos y Catalizadores
Enantioselectivos.**

Tesis Doctoral presentada por:
Manuel Collado Lozano
Castellón 26 de Mayo de 2004



D. Santiago V. Luis Lafuente, Catedrático de Química Orgánica de la Universitat Jaume I de Castellón.

D^a. María Isabel Burguete Azcarate, Profesora Titular de Química Orgánica de la Universitat Jaume I de Castellón.

CERTIFICAN : Que la Tesis Doctoral "**Aminoácidos Naturales Como Materiales de Partida en la Preparación de Nuevos Reactivos y Catalizadores Enantioselectivos**", ha sido desarrollada, bajo su dirección, en el Área de Química Orgánica del departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universitat Jaume I de Castellón, por **Manuel Collado Lozano**.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firman el presente certificado en

Castellón, 26 de Mayo de 2004.

Fdo.: Santiago V. Luis Lafuente Fdo.: María Isabel Burguete

La realización del presente trabajo ha sido posible gracias al Ministerio de Educación y Cultura (MECD) por la subvención concedida a través del proyecto de investigación: MAT99-1176-C03-02 *“Preparación y Aplicación de Catalizadores Quirales Soportados. Análisis de los efectos del Soporte”*, a BANCAJA por la subvención concedida a través del proyecto de investigación: *“Nuevos Polímeros Funcionarizados con Agentes de Entrecruzamiento Polinitrogenados Quirales”* y por la subvención concedida a través del proyecto de investigación: PPQ2002-0412-C03-02 *“Desarrollo de Nuevos Catalizadores Enantioselectivos Inmovilizados, Estables y Reutilizables, Basados en Ligandos Procedentes de Aminoalcoholes”*.

Agradecimientos

Esta es una de las primeras páginas que aparece en todas las tesis y trabajos similares y que paradójicamente no se escribe hasta el final, cuando ya ha acabado casi todo. Supongo que es así porque uno no tiene claro a cuanta gente tiene que mostrar su agradecimiento después de tanto tiempo.

Deseo mostrar mi más profunda gratitud y consideración a mis directores, los doctores Santiago Vicente Luis Lafuente y Maribel Burguete Azcarate, por su continuo magisterio, su apoyo y comprensión, la paciencia que han tenido conmigo y la amistad que me han regalado durante todo este tiempo, seguramente todo ello inmerecido por mi parte.

A todos mis amigos y compañeros de laboratorio durante estos años, que han sido tantos, que temo dejar a alguien por nombrar: Juan, Beatriu, Raquel, Miriam, Laurita, Laura, Eduardo, Jorge B, Rosa, M^a Jesús, Victor, Juanito, Manel, Sisco, Oscar, Lorena,... y especialmente a Belén Altava y a Jorge Escorihuela (por lo que ellos saben) por los buenos y malos momentos que hemos compartido en el día a día y por todo lo que me han enseñado como químico y más aún como persona.

También quiero mostrar mi agradecimiento a Elena, Inma y Judit por su ayuda y amistad.

A ti, María Luisa, por tantas cosas... que me es imposible recordar sin emocionarme.

A mis niños, Hernán y Manuel, por preguntar tantas veces ¿dónde está papá?

A mis padres, hermanos y suegros por creer en mis posibilidades, aunque no supieran muy bien lo que estaba haciendo; por su continuo apoyo y palabras de aliento, en fin a todos...

Muchas gracias.

"No es bueno quien no quiere ser mejor"

San Bernardo

A María Luisa, Hernán y Manuel por todo este tiempo.

Capítulo 1: La importancia de la quiralidad.	1
1.1. Introducción.	2
1.2. La importancia de la quiralidad.	3
1.3. El significado de la quiralidad y de la discriminación enantiomérica.	4
1.4. Determinación de la composición enantiomérica.	8
1.4.1. Utilización de la resonancia magnética nuclear en la determinación de la composición enantiomérica de una mezcla.	10
1.4.1.2. Utilización de la cromatografía líquida de alta resolución, HPLC, en la determinación de la composición enantiomérica de una mezcla.	12
1.5. Síntesis de compuestos quirales enantiopuros.	14
1.5.1. Métodos enzimáticos.	15
1.5.2. Chiral pool.	16
1.5.3. Síntesis asimétrica.	18
1.5.3.1. Auxiliares Quirales en la síntesis asimétrica.	18
1.5.3.2 Reactivos quirales en síntesis asimétrica.	19
1.5.3.3 Catalizadores quirales en síntesis asimétrica.	19
1.5.4. Resolución.	22
1.5.4.1. Resolución por cristalización directa.	23
1.5.4.2 Resolución por cristalización diastereomérica.	25
1.5.4.3 Resolución Cinética.	27
1.6 Bibliografía	29

Capítulo 2: El uso de reactivos y catalizadores soportados en Química Orgánica. 31

2.1. Introducción.	32
2.2. Aplicaciones de los soportes funcionalizados: reactivos y catalizadores soportados.	34
2.3. Tipos de soportes.	40
2.3.1. Soportes de poliestireno-divinilbenceno (PS-DVB). Consideraciones básicas.	40
2.3.1.1. PS-DVB microporoso.	42
2.3.1.2. PS-DVB macroporoso.	44
2.3.1.3. Preparación de soportes funcionalizados basados en polímeros de PS-DVB.	46
2.3.1.4 Modificación química de un polímero entrecruzado preformado: consideraciones generales.	46
2.3.1.5. Obtención de polímeros funcionalizados vía polimerización.	51
2.4. Otros soportes poliméricos orgánicos.	54
2.4.1. Resinas Tentagel.	54
2.4.2. Resinas de poliacrilamida.	56
2.4.3. Copolímeros de poliacrilamida- polietilenglicol: PEGA.	57
2.4.4. Miscelánea.	58
2.5. Análisis de polímeros funcionalizados.	59
2.6. Bibliografía.	61

Capítulo 3: Catalizadores derivados de aminoalcoholes en reacciones de adición de Et₂Zn, Diles-Alder y reducción. 66

3.1. Introducción.	68
3.2. Catalizadores enantioselectivos para la adición de dialquilzinc a	69

aldehídos en fase homogénea.	
3.3. Catalizadores enantioselectivos soportados para la adición de dialquilzinc a aldehídos.	71
3.3.1. Aminoalcoholes soportados como catalizadores heterogéneos.	71
3.3.1.1. Aminoalcoholes soportados: factores que influyen en su actividad catalítica.	73
3.3.1.1.1. Efecto de la modificación química del aminoalcohol anclado al polímero.	73
3.3.1.1.2. Efectos de la utilización de espaciadores entre el soporte y el aminoalcohol.	74
3.3.1.1.3. Efectos de la compatibilidad del polímero con el disolvente y la accesibilidad de sus centros catalíticos.	75
3.3.1.1.4. Efectos de la utilización de polímeros solubles.	77
3.3.1.1.5. Efectos de la modificación química del polímero.	77
3.3.1.1.6. Efecto de la carga del polímero.	78
3.4. Catalizadores homogéneos para la cicloadición de Diels-Alder.	79
3.5. Catalizadores heterogéneos en la cicloadición de Diels-Alder.	81
3.5.1. Ácidos de Lewis soportados sobre polímeros.	81
3.6. Catalizadores homogéneos en la reducción de cetonas proquirales.	84
3.6.1. Reducción de cetonas proquirales con LiAlH_4 modificado quiralmemente.	84
3.6.2. Reducción de cetonas proquirales con boranos modificados quiralmemente.	85
3.7. Catalizadores heterogéneos en la reducción de cetonas proquirales.	87
3.8. Bibliografía.	94

Capítulo 4: β-aminoalcoholes soportados en reacciones Diles-Alder	99
4.1. Introducción.	100
4.2. Objetivos.	101
4.3. Resultados y discusión.	102
4.4. Bibliografía.	130
4.5. Parte experimental	132
Capítulo 5: Bisamidas en adiciones de Et_2Zn	146
5.1. Introducción.	147
5.2. Resultados y discusión.	150
5.3. Bibliografía.	174
5.4. Parte experimental.	176
Capítulo 6.: α-aminoamidas como catalizadores quirales en adiciones de Et_2Zn	184
6.1. Síntesis de α-aminoamidas quirales derivadas de aminoácidos.	185
6.2. Caracterización.	193
6.3. Estudio de algunas α-aminoamidas como ligandos quirales en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído .	199
6.4. Estudio preliminar de rutas sintéticas para la preparación de α-aminoamidas soportadas sobre matrices de PS-DVB.	215
6.5. Bibliografía.	222
6.6. Parte experimental.	225
6.6.1. Consideraciones Generales.	225
6.6.2. Procedimientos Experimentales.	225

Conclusiones

241

Capítulo 1: *La importancia de la quiralidad.*

Índice :

1.1. Introducción.

1.2. La importancia de la quiralidad.

1.3. El significado de la quiralidad y de la discriminación enantiomérica.

1.4. Determinación de la composición enantiomérica.

1.4.1. Utilización de la resonancia magnética nuclear en la determinación de la composición enantiomérica de una mezcla.

1.4.1.2. Utilización de la cromatografía líquida de alta resolución, HPLC, en la determinación de la composición enantiomérica de una mezcla.

1.5. Síntesis de compuestos quirales enantiopuros.

1.5.1. Métodos enzimáticos.

1.5.2. Chiral pool.

1.5.3. Síntesis asimétrica.

1.5.3.1. Auxiliares Quirales en la síntesis asimétrica.

1.5.3.2. Reactivos quirales en síntesis asimétrica.

1.5.3.3. Catalizadores quirales en síntesis asimétrica.

1.5.4. Resolución.

1.5.4.1. Resolución por cristalización directa.

1.5.4.2. Resolución por cristalización diastereomérica.

1.5.4.3. Resolución Cinética.

1.6. Bibliografía

1.1. Introducción.

El Universo es tridimensional y asimétrico.¹ Esta afirmación tan sencilla presenta profundas implicaciones en Química Orgánica y en campos relacionados como la farmacología, la bioquímica, etc.

En la evolución de los seres vivos, para la construcción de los complejos estructurales biológicos, se han ido seleccionando, de manera predominante, moléculas con una estructura espacial característica, moléculas quirales o asimétricas. Cabe recordar como ejemplos básicos de esta afirmación que todos los aminoácidos que constituyen las proteínas naturales poseen la configuración absoluta L, o que en determinados pares de enantiómeros sólo uno de ellos presenta actividad biológica, mientras que el otro es inactivo, o presenta escasa actividad o posee una actividad completamente diferente.

La asimetría molecular representa por tanto un reto para el químico orgánico que se dedica a estudiar e investigar la síntesis de compuestos enantioméricamente puros. La Naturaleza es reticente e imitarla en un reactor no es tarea sencilla, y así muchos de los intentos de síntesis de moléculas quirales acaban normalmente con excesos enantioméricos próximos al 0 % o con la obtención de racematos.

La síntesis asimétrica de compuestos enantioméricamente puros constituye una de las líneas de este trabajo. En el desarrollo de la misma, intervienen muchos factores, todos ellos más o menos importantes. Algunos de los estudiados aquí son la elección del auxiliar quiral, el soporte de estos auxiliares, la caracterización de los reactivos soportados o no, la determinación de la bondad de los reactivos sintetizados en algunas reacciones tipo, etc.

Un principio general en la síntesis asimétrica dice que “partiendo de reactivos ópticamente inactivos se llega exclusivamente a productos ópticamente inactivos”. Por lo tanto tendremos que introducir siempre un elemento de asimetría en el medio de reacción para obtener productos ópticamente activos. En este trabajo se han elegido como fuente de quiralidad distintos aminoácidos y algunos derivados de los mismos.

La elección de esta familia de compuestos que constituyen parte de lo que se denomina en la terminología inglesa “chiral pool” guarda relación con algunas de las características que requiere todo auxiliar quiral: están disponibles comercialmente, son

relativamente baratos, se pueden modificar fácilmente, se dispone de la pareja de enantiómeros, etc.

También se ha estudiado en este trabajo la modificación y obtención de distintos derivados de estos aminoácidos, los cuales se han empleado posteriormente como reactivos o catalizadores en algunas reacciones estándar, tal como se verá más adelante.

Por otro lado, una parte importante de este trabajo ha consistido en la obtención a partir de dichos aminoácidos, de distintos reactivos y catalizadores soportados, sobre distintos polímeros insolubles. Finalmente, estos se han utilizado en diversas reacciones en fase heterogénea, dadas las ventajas que presenta esta metodología de trabajo frente a los procesos análogos en solución.

1.2. La importancia de la quiralidad.

“La vida está dominada por las acciones asimétricas. Se puede prever que todas las especies son fundamentalmente, en sus estructuras, en sus formas externas, funciones de la asimetría cósmica”. Estas palabras visionarias de Louis Pasteur, escritas hace más de 100 años, han tenido una profunda influencia en el desarrollo de la estereoquímica. Ésta ha ido creciendo conforme ha quedado claro que algunos de los fenómenos fundamentales y de las leyes de la naturaleza derivan de la asimetría. En la química moderna, un término muy empleado para describir la asimetría es la **quiralidad** (del griego *chiros*, mano). Al igual que las manos, el par de enantiómeros de un compuesto quiral son imágenes especulares uno respecto al otro, y por tanto no superponibles. Dado que muchas veces la actividad biológica de los dos enantiómeros es significativamente distinta, no es sorprendente que la síntesis de compuestos quirales, enantioméricamente puros, conocida como **síntesis asimétrica** constituya un campo importante de la investigación en Química Orgánica.

El estudio de los principios de la síntesis asimétrica puede hacerse sobre el modo de transferencia de esta asimetría, según se realice de forma intra o intermolecular. La transferencia intramolecular se ha estudiado sistemáticamente y en la actualidad se comprende bien. Sin embargo, el conocimiento de la transferencia de quiralidad intermolecular se encuentra aún en los estadios iniciales de su desarrollo, aunque ya se han producido avances significativos.

En estos últimos años, la **estereoquímica** y en particular la estereoquímica dinámica, entendida como el comportamiento tridimensional de las moléculas quirales, está llegando a ser un área fundamental de investigación de la moderna Química Orgánica.

1.3. El significado de la quiralidad y la discriminación enantiomérica.

La quiralidad es una propiedad fundamental de muchos objetos tridimensionales. Un objeto es quiral cuando no puede superponerse con su imagen especular. En tal caso existen dos formas posibles del mismo objeto, denominados enantiómeros, por ejemplo el ácido láctico (**Figura 1.1**).

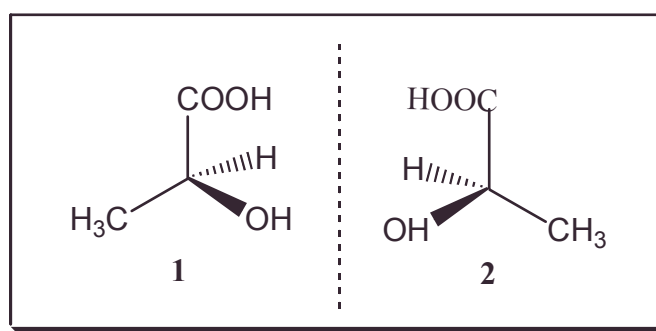


Figura 1.1. imágenes especulares del ácido láctico

Los enantiómeros aquí representados tienen las mismas propiedades físicas y químicas, en ausencia de una influencia quiral externa. Así, estos enantiómeros tienen el mismo punto de fusión, solubilidad, tiempo de retención, espectros de IR y de RMN. Sin embargo, hay una propiedad en que los compuestos quirales se diferencian de los aquirales y los enantiómeros difieren uno del otro. Esta propiedad es la dirección en que giran el plano de la luz polarizada, y se conoce como **actividad óptica** o **poder rotatorio**. La rotación óptica puede interpretarse como el resultado de la interacción entre un enantiómero y la luz polarizada. Así el enantiómero **2** que desvía el plano de la luz polarizada en el sentido de las agujas del reloj, es el enantiómero (+) del ácido láctico mientras que el enantiómero **1**, que gira el plano de la luz polarizada en igual magnitud que **2** pero en sentido contrario, en igualdad de condiciones, es el llamado (-) ácido láctico.

Como ya hemos señalado la quiralidad es un concepto fundamental, al menos en las moléculas biológicas de los sistemas vivos. Así, en la naturaleza sólo se da, normalmente, uno de los enantiómeros. Los compuestos activos quirales biológicos,

interactúan con sus receptores de forma quiral, usualmente, según un modelo de ajuste de 3 puntos.²

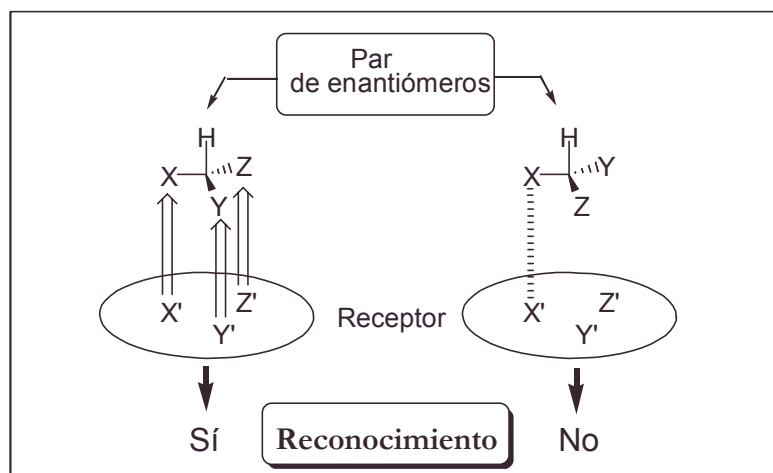


Figura 1.2. Modelo “three point fit” basado en tres pares de funciones complementarias ($X-X'$, $Y-Y'$, $Z-Z'$)

De acuerdo con dicho modelo la diferencia de actividad observada entre los dos enantiómeros de un compuesto quiral y un receptor biológico se puede visualizar en términos de un reconocimiento espacial sobre tres puntos (*three point fit*). Así, dos enantiómeros pueden interactuar de manera diferente con los receptores biológicos tal como se muestra en la **Figura 1.2** y estos pueden ser discriminados por los receptores por distintas vías. No es sorprendente, pues, que dos enantiómeros de un fármaco interactúen de forma distinta con el receptor, dando lugar a efectos biológicos muy diferentes. Esta idea de **discriminación quiral o enantiomérica**, debe tenerse en cuenta cuando se quieren diseñar moléculas quirales biológicamente activas.

Los enzimas humanos y los receptores de la superficies celulares son quirales, y los dos enantiómeros de un medicamento racémico, pueden ser absorbidos, activados o degradados por vías muy diferentes, tanto en vivo como *in vitro*. Una pareja de enantiómeros puede, a su vez, poseer distintas o diferentes clases de actividad.³ Así, por ejemplo, uno de ellos puede ser terapéuticamente efectivo, mientras que el otro puede ser inefectivo, o incluso, a veces, tóxico.

Un comportamiento diferente e interesante lo presenta la L-DOPA, que se utiliza en el tratamiento de los enfermos de Parkinson. El compuesto activo es la dopamina aquiral, formada a partir del compuesto **3** por descarboxilación en el organismo. Como la

dopamina no puede atravesar la barrera hemo-encefálica, para alcanzar el centro activo, el compuesto **3** es el que se administra. Un enzima cataliza luego *in vivo* la descarboxilación dando lugar al fármaco activo (dopamina). El enzima, *L-DOPA descarboxilasa*, discrimina entre los dos enantiómeros de la DOPA y sólo descarboxila el enantiómero *L* de **3**. Es fundamental administrar *L-DOPA* pura, ya que de otra forma la *D-DOPA*, que no es metabolizada por los enzimas humanos, se acumula y puede resultar peligrosa. La *L-DOPA* se produce por hidrogenación catalítica asimétrica.

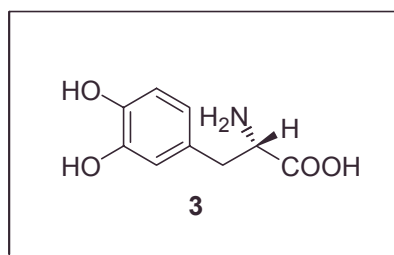


Figura 1.3. L-DOPA

Del ejemplo anterior se puede deducir que la discriminación de enantiómeros es muy estricta en los sistemas biológicos y por esta razón la quiralidad se presenta como un concepto central.

Si consideramos las actividades biológicas de los compuestos quirales, en general, se pueden diferenciar cuatro casos:

1. Sólo un enantiómero posee la actividad biológica deseada y el otro no muestra una actividad significativa.
2. Ambos enantiómeros tienen idéntica o parecida bioactividad.
3. Los enantiómeros presentan una actividad cuantitativamente distinta.
4. Los dos enantiómeros tienen diferentes clases de actividad biológica.

En la **tabla 1.1** se presenta una serie de ejemplos de enantiómeros con comportamientos diferentes. Por ejemplo, la *D*-asparagina tiene sabor dulce, mientras que la *L*-asparagina natural es amarga. La (*S*)-(+)-carvona huele a alcaravea, mientras que su enantiómero *R* huele a menta verde. El (*R*)-limoneno huele a naranja y su antípoda *S*, a limón. En el caso de la feromona de un escarabajo japonés, un enantiómero es activo a muy baja

concentración, mientras que el otro enantiómero es inactivo, incluso a elevadas concentraciones. El (*S*)-propranolol es un β -bloqueante que es 98 veces más activo que su isómero *R*.⁴

Algunas veces el enantiómero inactivo puede interferir en la actividad del otro y disminuir significativamente su actividad. Así, por ejemplo, cuando el isómero *R* de una feromona de un escarabajo japonés se contamina sólo con un 2% de su enantiómero, la mezcla es 3 veces menos activa que el enantiómero puro de la feromona.⁵

Una tragedia acaecida en Europa en los años 50 estuvo relacionada con la talidomina. La talidomina es un compuesto con un poderoso efecto sedante y antinausea que fue considerado especialmente apropiado para su uso en las embarazadas en los primeros estadios de gestación. Desafortunadamente, se comprobó pronto que esta sustancia era un potente teratógeno fetal. Estudios posteriores mostraron que los efectos teratogénicos estaban causados por el enantiómero *S*, que tenía un pequeño efecto sedante, aunque el medicamento fue administrado en su forma racémica. El sedante activo, era el enantiómero *R*, que, además, se comprobó que no producía malformaciones en animales, incluso en dosis elevadas.⁶ De forma similar, la toxicidad de la (-) nicotina natural es mucho más elevada que la (+)-nicotina sintética. Los herbicidas, pesticidas y reguladores del crecimiento de las plantas que poseen estructuras quirales, y son profusamente utilizados en agricultura, también muestran fuertes biodiscriminaciones.

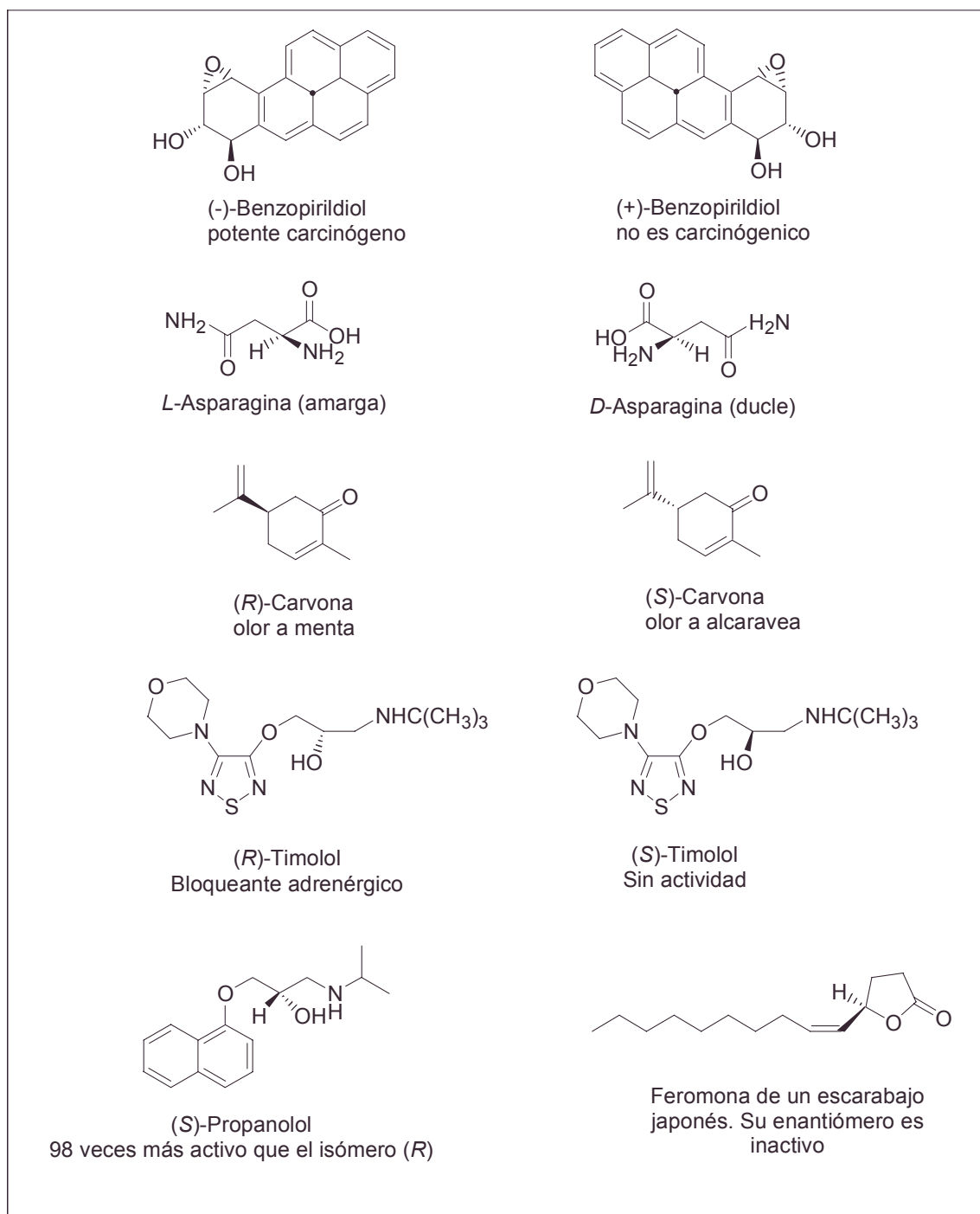


Tabla 1.1. Ejemplos de diferentes comportamientos de enantiómeros

1.4. Determinación de la composición enantiomérica.

La presencia de centros u otros elementos estereogénicos es una condición necesaria, pero no suficiente para que una molécula muestre actividad óptica. Cada enantiómero de un compuesto quiral gira el plano de la luz polarizada los mismos grados pero en sentido contrario. Una mezcla de enantiómeros es ópticamente activa sólo si la

cantidad de un enantiómero está en exceso con respecto al otro. Por tanto determinar la composición de dicha mezcla es de gran interés en síntesis asimétrica. Así, los químicos que trabajan en este campo necesitan esta información para evaluar la eficiencia de la inducción asimétrica de sus reacciones. La meta de una reacción asimétrica es la obtención de uno de los enantiómeros con un gran exceso sobre el otro. Por esta razón, después de la reacción lo que se mide es el exceso enantiomérico.

La composición de una mezcla enantiomérica se describe mediante el exceso enantiomérico (e.e.). Éste es un indicador de la eficacia de una reacción enantioselectiva y se calcula según la siguiente expresión:

$$\text{e.e.} = \frac{[\text{S}] - [\text{R}]}{[\text{S}] + [\text{R}]} \cdot 100$$

Donde **[S]** y **[R]** son las concentraciones de los dos enantiómeros.

Se han desarrollado diferentes métodos para determinar la composición de una mezcla enantiomérica. Algunos de ellos se aplican directamente sobre las moléculas originales, pero otros, sin embargo, utilizan derivados de dichos compuestos.

Para determinar cuál es el exceso de un enantiómero sobre el otro, se emplean además de los métodos clásicos de polarimetría, métodos cromatográficos y de RMN.

El desarrollo de métodos alternativos a la polarimetría se debe principalmente a las limitaciones que ésta presenta. Estas vienen determinadas por la gran influencia que presentan distintos factores sobre la medida, tales como:

- ✓ La longitud de onda de la luz polarizada utilizada
- ✓ La presencia de disolvente
- ✓ El disolvente utilizado en la medida
- ✓ La concentración de la disolución
- ✓ La temperatura a la que se realiza la medida

Además, las medidas pueden afectarse de forma significativa por la presencia de impurezas ópticamente activas. Es también deseable disponer de una gran cantidad de muestra y que el valor de la rotación óptica del producto sea elevado para conseguir una buena determinación.

En función de lo anterior, cabe señalar que tanto los métodos cromatográficos como los de RMN, han mostrado ser muy eficaces a la hora de determinar el exceso enantiomérico de una muestra.

Mientras que los métodos de cromatografía líquida de alta resolución, HPLC, o cromatografía de gases, GC, utilizan una columna quiral para separar la mezcla de enantiómeros, los métodos de espectroscopia de resonancia magnética nuclear están basados en el empleo de reactivos que al ser introducidos en la mezcla a analizar, producen un desplazamiento químico diferenciado para cada uno de los enantiómeros del par. A estos reactivos se les denomina por sus siglas inglesas, CSR, (Chiral Chemical Shift Reagent).

Estos dos métodos serán revisados brevemente, puesto que han sido utilizados a lo largo de este trabajo.

1.4.1. Utilización de la resonancia magnética nuclear en la determinación de la composición enantiomérica de una mezcla.

La determinación por RMN de la composición enantiomérica de una mezcla no se realiza directamente sobre dicha mezcla. Las señales de RMN son isócronas para los enantiómeros en condiciones aquirales, sin embargo, las técnicas de RMN permiten la determinación de la composición enantiomérica mediante la introducción de interacciones diastereoméricas en el sistema.

Dentro de los distintos métodos de RMN nos vamos a centrar en aquellos que utilizan reactivos que inducen un desplazamiento químico quiral, (CSR).

Los complejos de lantánidos se comportan como ácidos de Lewis débiles. En disolventes apolares como, CDCl_3 , CCl_4 ó CS_2 , son capaces de formar complejos paramagnéticos, al generar un aducto con algunos sustratos que son bases de Lewis (aminas, amidas, ésteres, cetonas y sulfóxidos). Como resultado de esto, los desplazamientos químicos de los protones, carbonos y otros núcleos se ven modificados en función de sus posiciones relativas en el complejo. La magnitud de esta alteración depende de la estabilidad de los complejos y de la distancia de cada núcleo concreto con respecto al ión metálico paramagnético. Además las señales de RMN de los diferentes tipos de núcleos se desplazan en distinta extensión y esto hace que el espectro se simplifique en muchos casos.

La no equivalencia espectral que se observa para dos enantiómeros en presencia de reactivos CSR enantioméricamente puros, se puede explicar por la diferente geometría diastereomérica del complejo CSR-sustrato quiral, así como también por el diferente entorno magnético de los enantiómeros coordinados que causa esta anisocronía.⁷

Se pueden utilizar lantánidos aquirales, como reactivos desplazantes, para aumentar la anisocronía de las mezclas diastereoméricas, lo que facilita su análisis cuantitativo. Sin embargo los CSR derivados de complejos quirales de lantánidos, son usados con más frecuencia, para el análisis cuantitativo de muestras enantioméricas. Algunas veces es necesario transformar la mezcla de enantiómeros en derivados para conseguir una buena separación de los picos con los CSR correspondientes.

Así, por ejemplo, en el compuesto *cis*-7,8-epoxi-2-metiloctadecano (**5**) (**Figura 1.4**) una feromona de una polilla, dado que los dos sustituyentes del esqueleto son muy similares, la molécula se comporta como una forma *meso*, desde el punto de vista experimental.

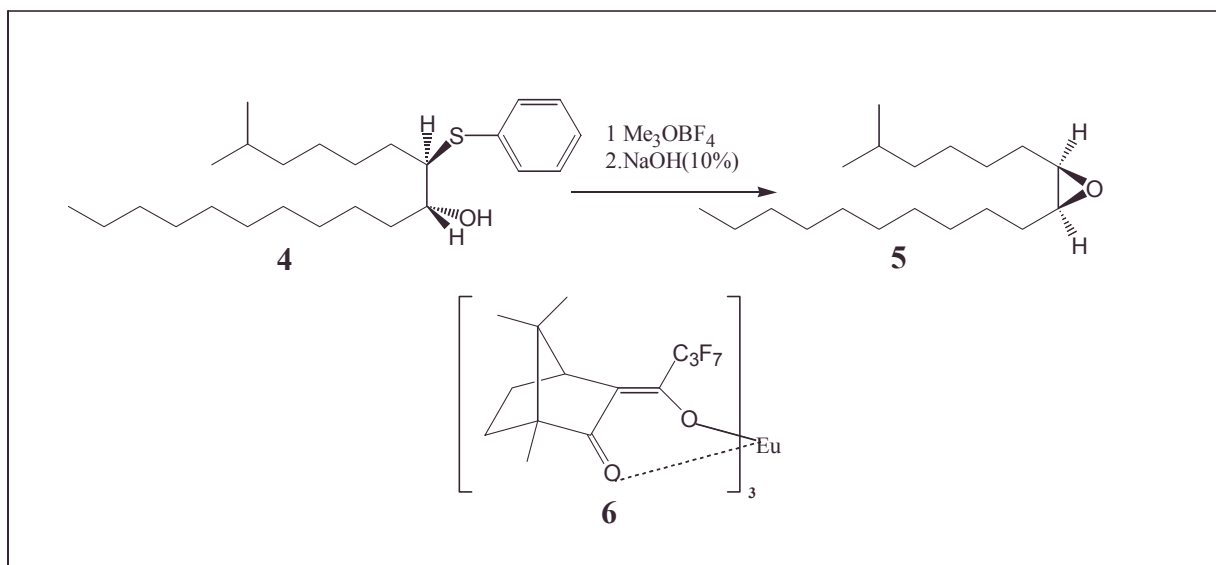


Figura 1.4. Determinación de la composición enantiomérica con un CSR de Eu

La rotación óptica del compuesto es extremadamente pequeña, según los datos bibliográficos, entre $+0,2^\circ$ - $0,7^\circ$ para un compuesto ópticamente puro.⁸ Estos valores tan pequeños hacen que sea muy difícil determinar la pureza óptica de las muestras por polarimetría. Sin embargo, el exceso enantiomérico se puede determinar utilizando CSRs derivados de complejos quirales de lantánidos. Así Pirkle y Rinaldi⁹ consiguieron determinar la pureza óptica del compuesto **5** utilizando como CSR, el tris [3-

(heptafluoropropilhidroximetileno)-*d*-canforato] Eu(III) en conjunción con el espectro de ^{13}C del aducto formado.

1.4.2. Utilización de la cromatografía líquida de alta resolución, HPLC, en la determinación de la composición enantiomérica de una mezcla.

Tanto la cromatografía líquida como la de gases resultan ser métodos muy poderosos en la determinación de la composición enantiomérica de una mezcla, ya que permiten la separación de los dos enantiómeros de un compuesto quiral.

Los primeros métodos cromatográficos requerían la conversión de la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica, seguida por el análisis de esta última por GC o HPLC. Un enfoque cromatográfico más adecuado para la determinación de composiciones enantioméricas implica la aplicación de un medio quiral, sin la necesidad de derivatizar la mezcla de enantiómeros. Así, la separación puede llevarse a cabo utilizando un disolvente quiral como fase móvil, pero las aplicaciones son limitadas, ya que se consumen grandes cantidades de un reactivo quiral costoso. Sin embargo la separación directa de los enantiómeros sobre una fase estacionaria quiral ha sido muy utilizada para la determinación de la composición enantiomérica. Existen en el mercado fases estacionarias quirales, tanto para GC como para HPLC.

El rápido desarrollo de métodos simples de cromatografía líquida para la determinación de la pureza enantiomérica de un compuesto quiral ha sido, probablemente, uno de los impulsos más importantes en el estudio de la síntesis asimétrica en los últimos años.¹⁰

Al eluir la mezcla de enantiómeros a través de una fase quiral se forman dos complejos diastereoisoméricos con distintas simetría, tal como se muestra en la **Figura 1.5**.

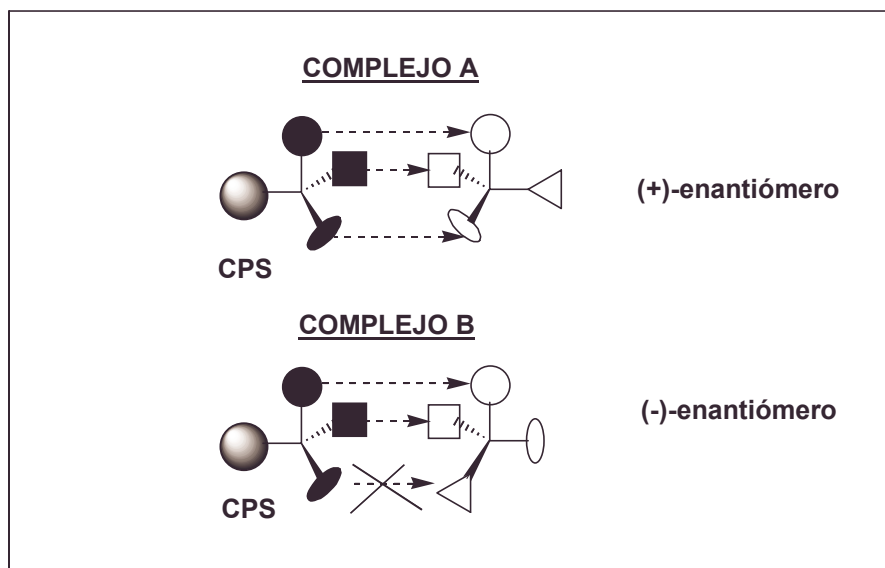


Figura 1.5. Discriminación de los enantiómeros de una mezcla por una fase quiral estacionaria (CPS).

Este hecho, sin embargo, no es suficiente para discriminar sustancias. Dichos complejos deben diferenciarse, además de en su estereoquímica, en la energía libre que presentan. Uno de ellos debe poseer algún tipo de interacción que no posea el otro, lo que permite distinguirlos. Este tipo de interacciones (puentes de hidrógeno, dipolo-dipolo, etc...) son las responsables de que los complejos diastereoisoméricos que se forman al adsorberse un par de enantiómeros sobre una fase quiral estacionaria no sean equivalentes, lo que conlleva la resolución de los mismos, al ser retenidos uno de los enantiómeros (complejo más estable) más fuertemente que el otro.

La explicación del reconocimiento quiral (interacción preferente de uno de los dos enantiómeros de un sustrato con un enantiómero puro de una segunda molécula) utiliza en general, como ya hemos mencionado, el modelo de los “tres puntos de interacción”.¹¹ Se considera que es necesario que se produzcan tres interacciones simultáneas entre la CPS (fase estacionaria quiral) y al menos uno de los enantiómeros y además que una de estas interacciones guarde relación con la estereoquímica del compuesto en el centro estereogénico.

Un gran número de las fases estacionarias quirales utilizadas en la resolución de enantiómeros, se han podido obtener inmovilizando compuestos quirales, bien, iónica o covalentemente sobre la superficie de un material inerte, por ejemplo una sílice modificada.

Estos compuestos, pueden ser, como en el caso de Pirkle,¹² (Figura 1.6) moléculas derivadas de aminoácidos, moléculas de gran peso molecular, como ciclodextrinas, proteínas, etc... ó materiales poliméricos, como celulosa o amilosa.

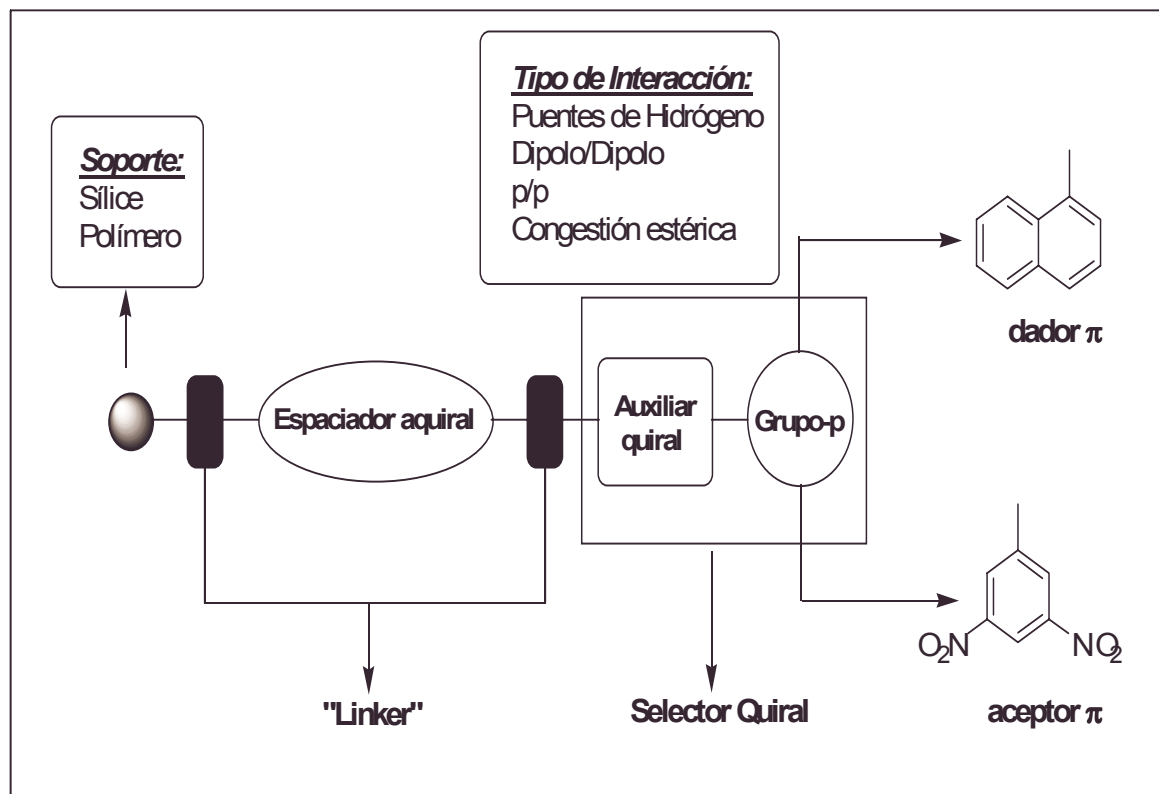


Figura 1.6. Fase estacionaria quiral tipo Pirkle (aceptor/dador)

1.5. Síntesis de compuestos quirales enantiopuros.

Durante la mayor parte de la historia de la Química Orgánica, los compuestos ópticamente activos se han sintetizado en su forma racémica. El conocimiento profundo de los sistemas bioquímicos que se ha producido a lo largo del siglo XX, ha hecho que esta situación cambie. Los químicos orgánicos que se dedican a la síntesis de compuestos biológicamente activos han desarrollado varias estrategias para obtener compuestos enantioméricamente puros. Estas se clasifican en cuatro grandes grupos: métodos enzimáticos, métodos basados en el “*chiral pool*”, síntesis asimétrica y resolución.

Los métodos enzimáticos consisten básicamente en identificar y purificar el enzima de un microorganismo que realiza la transformación química deseada y lo hace de forma asimétrica. La síntesis asimétrica aprovecha sustratos de partida enantioméricamente puros (*chiral pool*) o introduce la quiralidad en los productos

sintéticos mediante un auxiliar o un catalizador quiral desarrollado “*ex profeso*”. Por último la resolución separa los enantiómeros del racemato, una vez se ha producido su síntesis aquiral.

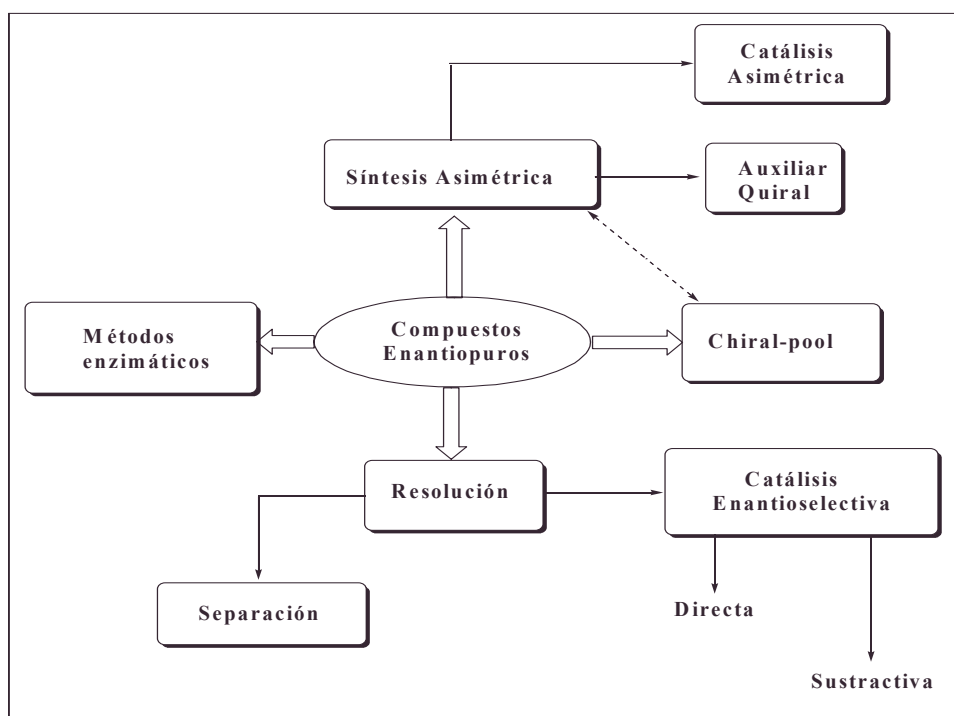


Figura 1.7. Aproximaciones básicas para la preparación de compuestos enantiopuros.

1.5.1. Métodos enzimáticos.

Los enzimas son los dispositivos moleculares que determinan el modelo de transformaciones químicas en los sistemas biológicos. Las características más importantes de los enzimas son su poder catalítico y su especificidad.

Las reacciones catalizadas por enzimas proporcionan una rica fuente de materiales quirales de partida para la síntesis orgánica.^{13a} Los enzimas son capaces de diferenciar entre grupos enantiotópicos de compuestos *meso* y proquirales. La conversión teórica de las reacciones catalizadas por los enzimas es del 100 %, constituyendo una metodología muy efectiva para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros.

Así, por ejemplo, el tratamiento de la ciclohexenodiona (**7**) con la reductasa de la levadura del pan proporciona el compuesto (**8**), reduciéndose el doble enlace con una elevada regio y estereoselectividad (>97 %).^{13b} Recientemente, se ha aislado una nueva reductasa del doble enlace carbono-carbono, en la levadura del pan, que muestra una buena selectividad en la reducción de cetonas α , β -insaturadas a (*S*)-cetonas.^{13c}

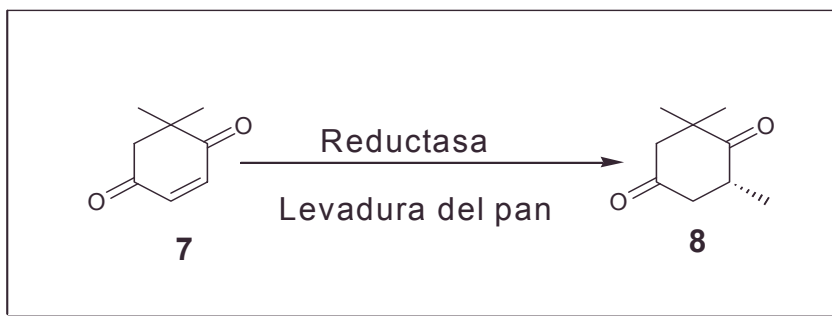


Figura 1.8. Reducción enzimática de la ciclohexendiona

1.5.2 Chiral-pool.¹⁴

La “piscina quiral” que es una mala traducción castellana de la expresión inglesa *chiral-pool*, nos da, sin embargo, una descripción bastante gráfica de la idea que queremos expresar con este término, a saber, el conjunto de compuestos quirales de elevada pureza que se pueden obtener a partir de fuentes naturales, y entre los que caben destacar: aminoácidos, hidroxiaácidos, hidratos de carbono, terpenos, alcaloides, etc. Estos compuestos, fáciles de obtener y por ende baratos, constituyen unos excelentes materiales de partida en las síntesis asimétricas.

Los miembros del *chiral-pool*, utilizados en un proceso sintético, introducen sus centros estereogénicos en la posición deseada, incorporándose al proceso con un elevado grado de enantioselectividad. La estereoquímica de los productos viene así, determinada por la del reactivo quiral empleado como compuesto de partida.

La limitación de esta estrategia sintética radica en la disponibilidad de materiales de partida con la estereoquímica adecuada. A veces, sin embargo, esta limitación puede superarse con algunas reacciones que invierten la configuración de los centros estereogénicos introducidos. Algunos de los miembros del *chiral-pool* se recogen en la **Tabla 1.2**.

Tabla 1.2. Algunos miembros del "chiral-pool"

<u>aminoácidos</u>	<u>hidroxiácidos</u>	<u>h. de carbono</u>	<u>terpenos</u>	<u>alcaloides</u>
L-alanina	L-á. láctico	D-arabinosa	l-borneol	Cinconidina
L-arginina	D-á. láctico	D-arabinosa	endo-3-Br-d- canfor	Cinconina
D-asparagina	(S)-á. málico	L-á. ascórbico	d-canfeno	D-(+)-efedrina
L-asparagina	(poli)-3(R)-	α -cloralosa	d-canfor	l-nicotina
L-á. aspártico	hidroxibutir.	Diacetona- α -glucosa	D-(+)-á. canfórico	Quinidina
L-cisteína	L-á. tartárico	D-fructosa	d-10-canfor-á.sulfónico	Quinina
L-á. glutámico	D-á. tartárico	D-á.galactónico	d-3-careno	D-(+)-
L-isoleucina	D-treonina	D-á.galactónico	l-carvona	seudoefedrina
L-glutamina	L-treonina	γ -lactona		L-(-)-
L-leucina		D-galactosa	d-citronelal	seudoefedrina
L-lisina		D-á. glucoheptónico	d-fenchona	
L-metionina		α -D. glucoheptónico	l-fenchona	
		á. γ -lactona		
L-omitina		D-á. glucónico	<i>d</i> -isomentol	
L-fenilalanina		D-á. glucónico	<i>d</i> -limoneno	
		δ -lactona	<i>l</i> -limoneno	
D-fenilglicina		L-á. glucónico		
		γ -lactona	<i>l</i> -mentol	
L-prolina		D-glucosamina	<i>d</i> -mentol	
L-á. piroglutá		D-glucosa	<i>l</i> -mentona	
L-serina		D-glucurona	nopol	
L-Triptófano		D-á. glucónico	(-)- α -felandreno	
L-tirosina		L-glutamina	(-)- α -pineno	
L-valina		D-á.ascórbico	(+)- α -pineno	
		D manitol	(-)- β -pineno	
		D-manosa	(R)(+)-pulegona	
		D-á.quínico		
		D-ribolactona		

1.5.3. Síntesis Asimétrica.^{15a}

En 1904 *Marckwald* definió la **Síntesis Asimétrica** como la reacción entre un sustrato aquiral y un agente quiral para formar un compuesto ópticamente activo. Esta definición fue revisada posteriormente por *Morrison y Mosher* en 1971, para cubrir un mayor rango de transformaciones. Ellos describieron la síntesis asimétrica como: *un proceso en el que una unidad aquiral por interacción con un sustrato y mediante un reactivo se transforma en un compuesto quiral que es una mezcla de enantiómeros en diferentes proporciones.*^{15b} Este sustrato o el reactivo es un agente quiral que favorece la formación del enantiómero deseado. Éste puede actuar de forma estequiométrica **Auxiliar Quiral** o **Reactivo Quiral** o catalítica **Catálisis Asimétrica**.

1.5.3.1. Auxiliares Quirales en la Síntesis Asimétrica.

Esta vía sintética utiliza moléculas quirales que son capaces de transferir su quiralidad a sustratos aquirales, recuperándose el compuesto inductor, auxiliar quiral, al final de la reacción.

Los auxiliares quirales actúan uniéndose al sustrato aquiral e induciendo reacciones estereoselectivas, por lo que, al final de la síntesis, el producto es rico en un compuesto con la estereoquímica deseada en el elemento(s) estereogénico(s) considerado(s). Como paso final del proceso, el auxiliar quiral debe eliminarse del producto.

La principal desventaja de este enfoque sintético, son las dos etapas extras en la ruta sintética, es decir la introducción y posterior eliminación del auxiliar quiral. Además estos dos pasos deben darse con un elevado rendimiento y sin afectar a la estereoquímica. Si estas condiciones se cumplen, el auxiliar quiral puede recuperarse al final de la secuencia sintética y ser reutilizado, lo que conlleva un abaratamiento de la síntesis.

El ester metílico de la valina actúa como auxiliar quiral en la alquilación de Barbier de iminas, tal como se ve en la **figura 1.9**.¹⁶

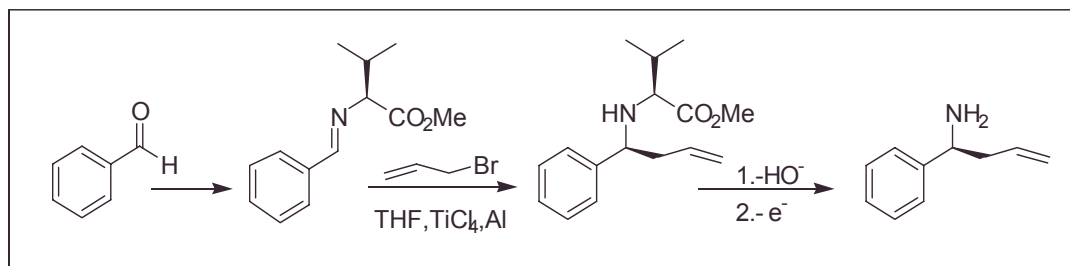


Figura 1.9. Ejemplo de síntesis asimétrica mediante un auxiliar quiral.

1.5.3.2 Reactivos quirales en Síntesis Asimétrica.

En esta vía sintética un reactivo quiral reacciona con un sustrato proquiral, obteniéndose el producto quiral deseado. A diferencia del empleo de auxiliares quirales, en este caso no es necesaria la eliminación del reactivo ya que se consume estequiométricamente a lo largo de la reacción.

Como ejemplo de la utilización de reactivos quirales en síntesis asimétrica, tenemos la reducción de cetonas aromáticas proquirales con el reactivo de Itsuno. Este reactivo se prepara a partir de un β -aminoalcohol quiral, congestionado estéricamente, y borano. La reducción de cetonas a alcoholes secundarios llega a producir unos excesos enantioméricos comprendidos entre el 94-100 %.¹⁷

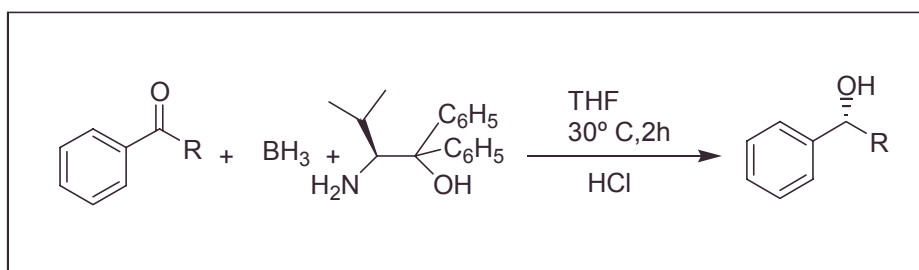


Figura 1.10. Reducción asimétrica de cetonas mediante el reactivo de Itsuno.

1.5.3.3. Catalizadores quirales en Síntesis Asimétrica.

En este enfoque se consigue la síntesis de compuestos enantioméricamente puros mediante la utilización de un catalizador quiral, que, de forma enantioselectiva, cataliza la reacción en la que se obtienen los productos deseados. Frecuentemente, este catalizador está constituido por un metal de transición unido a un auxiliar quiral de naturaleza orgánica.

La ventaja de esta vía sintética radica en que se pueden obtener grandes cantidades de compuesto quiral con pequeñas cantidades de catalizador.

En 1979 Koga llevó a cabo la primera reacción de Diels-Alder entre la metacroleína y el ciclopentadieno catalizada por un catalizador quiral, obtenido a partir de mentol y cloruro de aluminio. El rendimiento de la reacción fue del 69 % y se obtuvo un exceso enantiomérico del 72 %.^{18a}

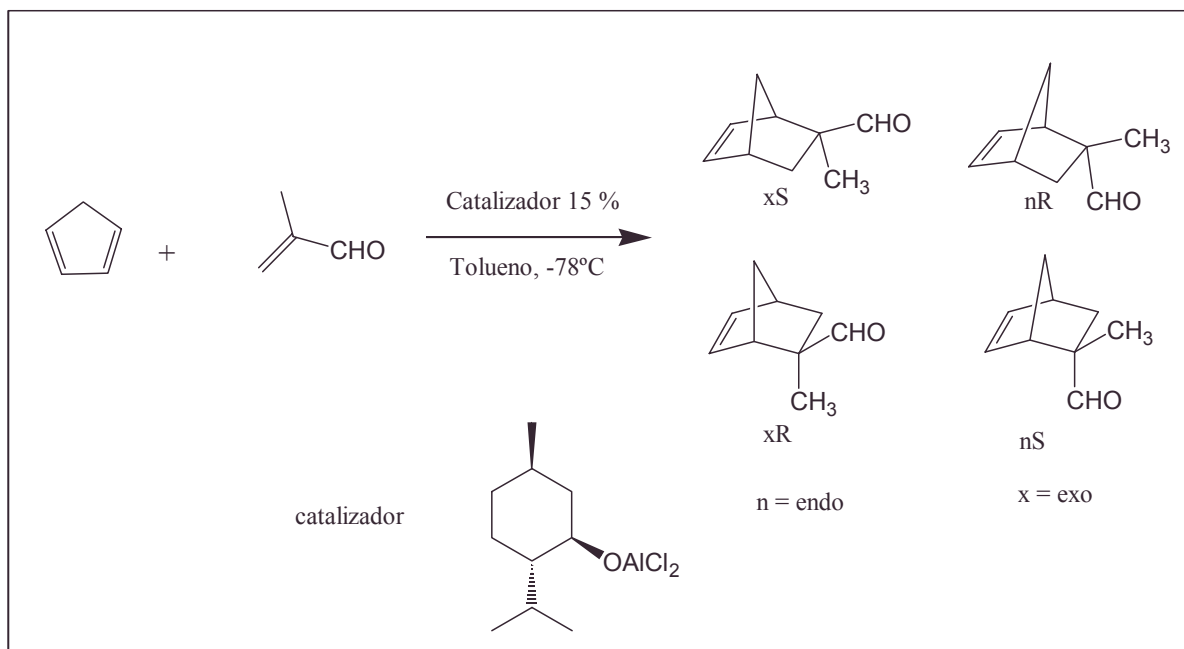


Figura 1.11. Utilización de un catalizador quiral en una Reacción de Diels-Alder

La catálisis quiral presenta una serie de ventajas con respecto a la utilización de auxiliares quirales o métodos de separación en la obtención de compuestos ópticamente puros. Estas ventajas se resumen en al **Tabla 1. 3.**

Tabla 1.3. Comparación de los métodos de separación, y/o empleo de auxiliares quirales frente a la catálisis asimétrica para la producción de un único isómero.

Factor	Separaciones y Auxiliares Quirales.	Catálisis.
<i>Agente quiral</i>	<i>Agentes de resolución quirales</i>	<i>Catalizador quiral</i>
	<i>General</i>	<i>Específica</i>
	<i>Estequiométrica</i>	<i>Subestequiométrica</i>
<i>Concentración</i>	<i>diluidas</i>	<i>concentradas</i>
<i>Complejidad del proceso</i>	<i>muchos pasos y operaciones</i>	<i>pocos pasos y operaciones</i>
<i>Equipamiento</i>	<i>convencional</i>	<i>en ocasiones especial</i>
<i>Disolventes</i>	<i>orgánicos</i>	<i>acuosos y orgánicos</i>
<i>Contaminación</i>	<i>mucha</i>	<i>poca</i>

El gran auge que ha experimentado la catálisis asimétrica en los últimos años ha hecho que se desarrollasen un gran número de catalizadores quirales basados en ácidos de Lewis. Estos están formados por ligandos quirales y distintos cationes metálicos. Los metales más utilizados son: Al, Ti, Sn, Cu, Ni, lantánidos, etc... Estos catalizadores se han

mostrado efectivos en diversas reacciones tales como: reducciones de cetonas proquirales, cicloadiciones de Diels-Alder, adiciones a aldehídos de dietilzinc, condensaciones aldólicas, reacciones de Michael, etc...^{18b}

La actividad catalítica de estos compuestos reside, básicamente, en el centro metálico y la estereoregulación es posible por los ligandos quirales orgánicos unidos al metal. El metal, ácido de Lewis, actúa activando al sustrato mediante la formación de un complejo con el mismo. El catalizador, además de aumentar la velocidad de reacción, hace que ésta transcurra de forma regio- y enantioselectiva, tal como se ve en la **Figura 1.12**.

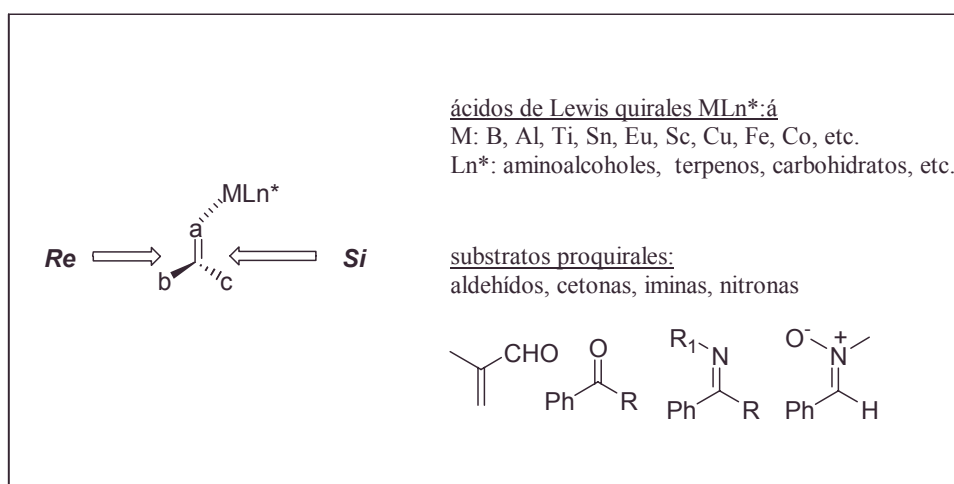


Figura 1.12. Interacción del catalizador de Lewis con el sustrato.

La catálisis quiral se caracteriza por la transferencia repetitiva de una estructura tridimensional, mediante una reacción orgánica, por lo que la quiralidad en los productos acaba multiplicándose.

Otra de las ventajas de la catálisis asimétrica con especies orgametalicas quirales es su extraordinaria flexibilidad, ya que son prácticamente ilimitadas las combinaciones entre metal y ligandos quirales. Además, esta estrategia sintética se basa en la transferencia de quiralidad, que de forma intermolecular, se produce en el aducto catalizador-sustrato, por lo que las estructuras de la fuente quiral y de los productos no están relacionadas. Este hecho contrasta, por ejemplo, con la obtención de productos quirales a partir del *chiral-pool*. En esta aproximación la inducción asimétrica se produce de forma intramolecular, con lo cual los centros estereogénicos de los productos guardan una estrecha relación con los de los materiales de partida, y son, en mayor o menor medida, un reflejo de éstos.

Por último los requisitos que debe cumplir un catalizador quiral para que sea eficaz en un proceso de síntesis asimétrica son:

- ✓ Elevados rendimientos y excesos enantioméricos, para cantidades catalíticas del catalizador.
- ✓ Facilidad de separación del catalizador de los productos obtenidos.
- ✓ Capacidad de sintetizar ambos enantiómeros del producto deseado.
- ✓ Disponibilidad y bajo coste del ligando quiral empleado.
- ✓ Recuperación del catalizador o del ligando quiral empleado

1.5.4 Resolución.¹⁹

En el caso en que la pureza óptica necesaria de los productos sintetizados sea muy elevada (> 99 %), como por ejemplo la que se exige a los fármacos ópticamente activos, la síntesis asimétrica no es capaz de proporcionarla en la mayoría de los casos. Una solución consiste en resolver la mezcla de reacción. La resolución consiste en un conjunto de métodos para separar los enantiómeros de las mezclas racémicas y viene utilizándose desde que Pasteur la introdujo para separar los cristales de los enantiómeros del ácido tartárico.

En la actualidad, la resolución es el método más utilizado para la obtención a gran escala de compuestos ópticamente puros. Presenta una limitación importante como es el bajo grado de conversión que se puede alcanzar, como máximo un 50% del enantiómero deseado, a partir de una mezcla racémica.

La resolución ó discriminación quiral debe efectuarse utilizando un reactivo quiral (agente de resolución) o mediante un medio quiral, en el cual se puedan establecer relaciones diastereoméricas. A diferencia de la racemización, la resolución no es un proceso favorecido termodinámicamente y por tanto, no es de esperar que ocurra espontáneamente en condiciones normales. La resolución puede llevarse a cabo por distintos métodos: cristalización directa, cristalización diastereomérica y resolución cinética y cromatografía quiral

En la **Figura 1.13** se recogen las ventajas y limitaciones de la resolución frente a la síntesis asimétrica.

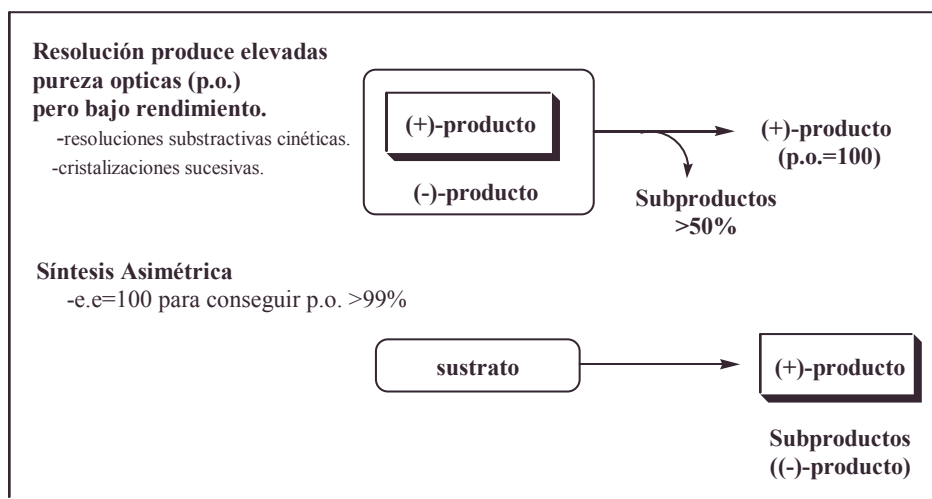


Figura 1.13. Ventajas y limitaciones de la resolución en comparación con la síntesis Asimétrica.

1.5.4.1 Resolución por cristalización directa.

En 1848 Louis Pasteur cristalizó el tartrato de sodio y amonio por evaporación lenta de una disolución acuosa sobresaturada. Cuando la temperatura descendió por debajo de 27 ° C. se resolvió la mezcla racémica, separando, ayudado de unas pinzas y una lupa, dos series de cristales que eran imágenes especulares entre sí. Ésta es, cronológicamente, la primera resolución por cristalización directa conocida.

En la actualidad existen muchas variantes prácticas de llevar a cabo la resolución de mezclas racémicas por cristalización directa.

Un primer método consiste en la cristalización simultánea de ambos enantiómeros en un aparato como el que se muestra en la **Figura 1.14**. Su funcionamiento es como sigue: se introducen cristales de un enantiómero en un cristalizador y cristales del otro enantiómero en el otro cristalizador. Estos cristales actúan de gérmenes de cristalización en el seno de una disolución sobresaturada de la mezcla racémica que se quiere separar. Trascurrido el tiempo y tras el avance de la cristalización de cada enantiómero en su celda, la disolución se termina y debe ser restaurada a su concentración original para que continúe el proceso, para ello se introduce en el circuito más disolución de la mezcla racémica a alta temperatura, que al enfriarla en los cristalizadores alcanzará los valores de sobresaturación adecuados para que continúe la cristalización. Con este procedimiento se

obtienen, por ejemplo, la α -metil-L-dopa,²⁰ antihipertensivo y un sintón, el glicil 3-nitro bencenosulfonato.²¹

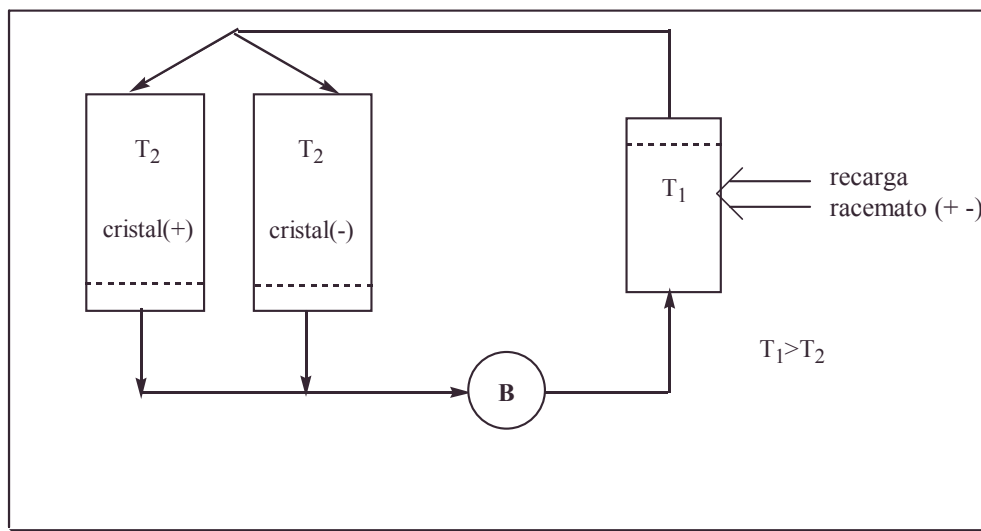


Figura 1.14. Esquema del aparato para la cristalización simultánea de enantiómeros.

Otra variante de este método consiste en obtener cosechas alternativas de cada uno de los enantiómeros usando un único cristalizador. A esta variante se le llama, a veces, método de resolución por “entrenamiento”.²² Gernez²³ demostró que la resolución de una mezcla racémica se podía conseguir en una disolución sobresaturada de la misma si se “sembraba” con cristales de los enantiómeros constituyentes. Así, una disolución racémica sobresaturada se enriquece inicialmente, por ejemplo, con el enantiómero (+), añadiendo cristales del mismo. A continuación se produce la cristalización preferencial y se recoge la cosecha de cristales del enantiómero (+), en una cantidad doble, aproximadamente, de la cantidad utilizada para enriquecer la disolución original. A continuación se disuelve y filtra en caliente una cantidad de racemato, igual a la masa de la cosecha de cristales retirados, se adiciona a la disolución original y se enfría a la temperatura de trabajo para que se restablezca el grado original de sobresaturación. Ahora se produce un exceso de concentración del enantiómero (-). El paso siguiente es sembrar la disolución con cristales del enantiómero (-), repitiéndose todo el proceso para este enantiómero; proceso que puede repetirse *ad infinitum*. La acumulación de impurezas en la disolución a cristalizar, así como la tolerancia de las mismas en el proceso de cristalización son los factores que pueden limitar el número de ciclos del proceso. Es evidente, que la pureza de la mezcla racémica debe ser elevada para permitir un gran número de ciclos, que hagan el proceso viable económicamente. Por esta metodología se obtienen productos como el cloranfenicol

(10) (antibactericida), la hidrobencoina²⁴ (11) (auxiliar quiral), el 1,1'-binaftaleno 2,2'-dimetil eter²⁵ (12) (precursor del catalizador de Noyori). (Figura 1.15.)

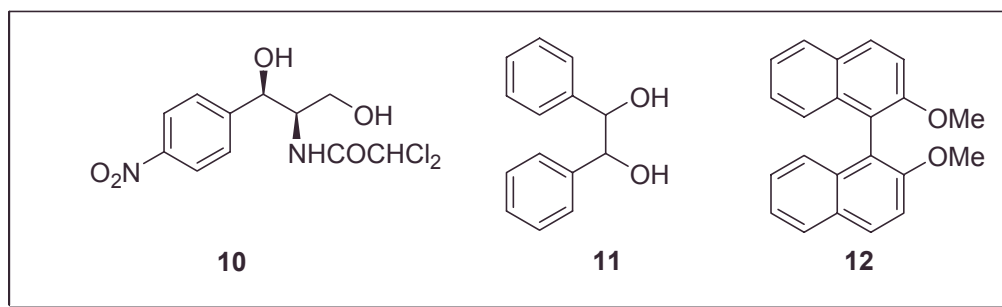


Figura 1.15. Compuestos quirales enantiopuros obtenidos por cristalización alternativa

Por último, una metodología que resulta muy interesante es la combinación de resolución por cristalización directa asociada a una fácil racemización del enantiómero no deseado. Por este procedimiento se puede obtener el compuesto 13, precursor del paclobutrazol (Figura 1.16) (regulador del crecimiento vegetal). El enantiómero no deseado es racemizado *in situ* por tratamiento básico.²⁶

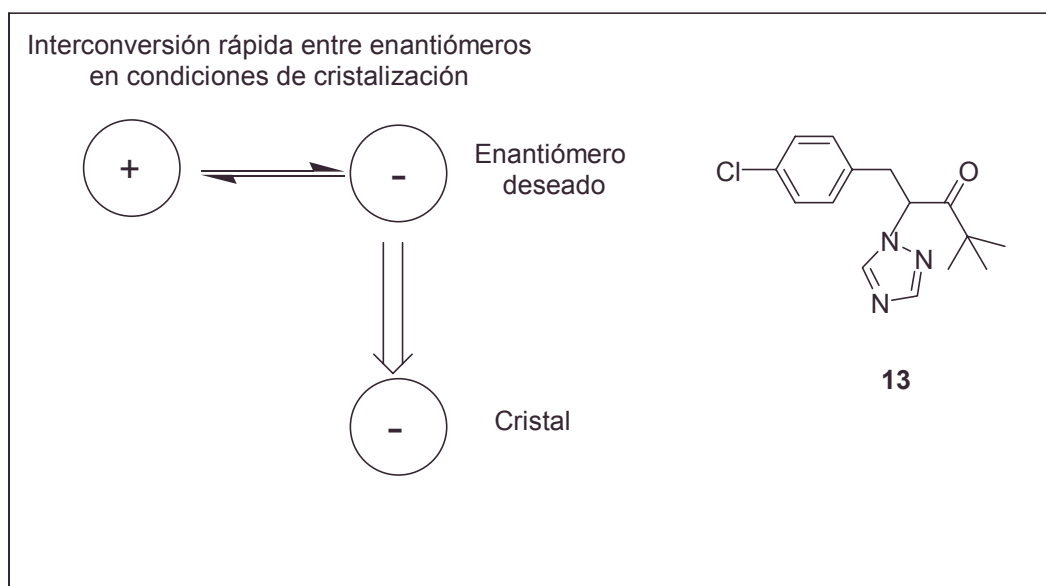
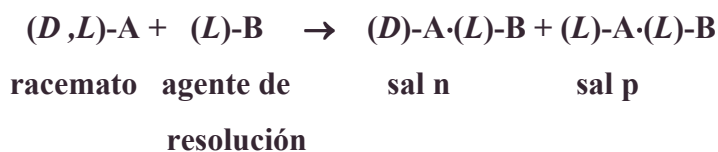


Figura 1.16. La resolución "definitiva".

1.5.4.2. Resolución por cristalización diastereomérica.²⁷

La resolución de racematos por cristalización diastereomérica es un método muy extendido. Está basado en la interacción que se produce entre una mezcla racémica con un

material ópticamente activo (agente de resolución) para dar dos derivados diastereoméricos, sales normalmente, tal como se recoge en el siguiente esquema :



Las sales formadas poseen diferentes propiedades físicas y pueden separarse por diversos métodos, por ejemplo por cromatografía, pero el método más eficiente para separar ambos diastereómeros es la cristalización.

Muchos fármacos son resueltos por cristalización diastereomérica, tal como se recoge en la **tabla 1. 4**.

Tabla 1.4: *Fármacos resueltos utilizando la cristalización diastereomérica.*

Fármaco	Agente de resolución
Ampicilina	ácido <i>D</i> -canforsulfónico
Etambutol	ácido <i>L</i> -(+)-tartárico
Cloranfenicol	ácido <i>D</i> -canforsulfónico
Dextropropoxifeno	ácido <i>D</i> -canforsulfónico
Dexbromfeniramina	ácido <i>D</i> -fenilsuccínico
Fofomicina	<i>R</i> -(+)-fenetilamina
Tianfenicol	ácido <i>D</i> -(-)-tartárico
Naproxen	Cinconidina
Diltiazem	<i>R</i> -(+)-fenetilamina

La tecnología empleada en esta cristalización es bastante sencilla y sólo requiere equipos corrientes de producción, desde el punto de vista práctico, es un método flexible que puede adaptarse a la producción por lotes, que suele ser la norma en la industria farmacéutica.

El agente de resolución debe cumplir una serie de requerimientos como son un coste bajo, el ser recuperable sin pérdida de la quiralidad del mismo y el reaccionar fácilmente con el sustrato a resolver, (**tabla 1.4**).

1.5.4.3 Resolución cinética.²⁸

En esta metodología un agente quiral reacciona de forma selectiva con uno de los dos enantiómeros de la mezcla racémica. En el caso ideal, tal como se recoge en la **Figura 1.17**, un enantiómero da lugar al producto deseado, mientras que el otro, prácticamente, no reacciona. Los estados de transición deben tener diferencias significativas de energía para que este método sea viable. En general, el exceso enantiomérico del material de partida se va incrementando conforme avanza la reacción, mientras que el exceso enantiomérico del agente quiral disminuye.

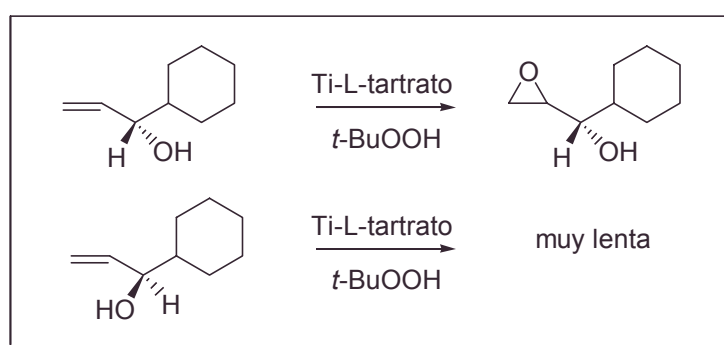


Figura 1.17. Ejemplo de resolución cinética

La eficacia de la resolución de los enantiómeros depende directamente de la diferencia de velocidad de reacción de los mismos frente al reactivo. La reacción se realiza empleando tiempos de reacción inferiores al tiempo de reacción medio (*t*, **Figura 1.18**). Uno de los ejemplos clásicos de esta metodología fue desarrollado por *Sharpless*. En ese caso, los racematos de alcoholes alílicos se trataron con medio equivalente de *t*-butilhidroperóxido en presencia de un catalizador quiral, en particular $\text{Ti}(\text{OPr}^i)_4$ complejoado con *D* o *L* tartrato de etilo.

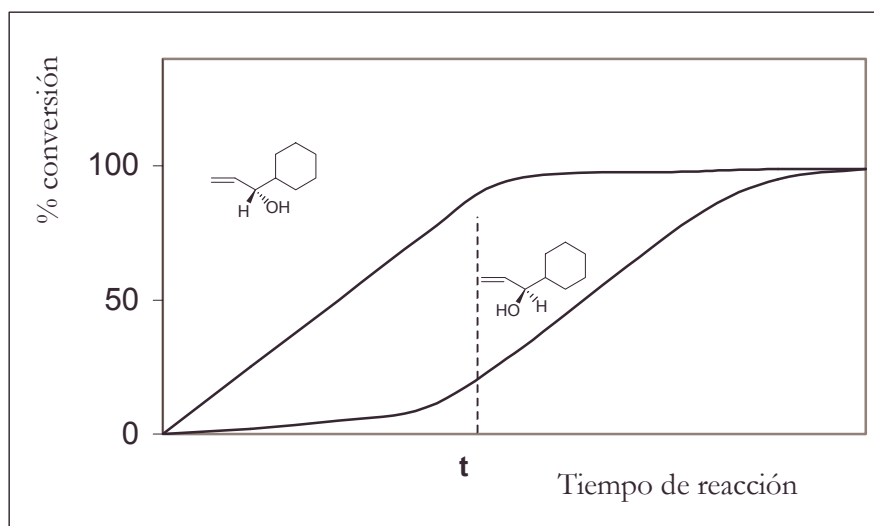


Figura 1.18. Conversión de los enantiómeros en función del tiempo de reacción.

1.6. Bibliografía.

1. Collins, A.N.; Sheldrake, G.N.; Crosby, J. *Chirality in Industry I: the commercial manufactured and applications of optically active compounds*, Wiley: Chichester, **1995**.
2. Ferguson, L.N. *J. Chem. Educ.* **1981**, *58*, 456.
3. a) Stinson, S.C. *Chem. Eng. News* **1997**, *75*, 38. (b) Stinson, S.C. *Chem. Eng. News* **1995**, *73*, 44. c) Stinson, S.C. *Chem. Eng. News* **1994**, *72*, 38. d) Stinson, S.C. *Chem. Eng. News* **1993**, *71*, 28. e) Stinson, S.C. *Chem. Eng. News* **1992**, *70*, 46.
4. Velo, R.A.; Koomen, G.J. *Tetrahedron Asymetry* **1993**, *4*, 2401.
5. Baker, R.; Rao, V.B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1982**, 69.
6. Blanschke, G.; Kraft, H.P.; Markgraf, H. *Chem. Ber.* **1980**, *113*, 2318.
7. a) Goering, H.L.; Eikemberry, J.N.; Koerner, G.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5913. b) McCreary, M.D.; Lewis, D.W.; Wernick, D.L.; Whitesides, G.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 1038. c) Stepanian, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1907.
8. a) Iwaki, S.; Marumo, S.; Saito, T.; Yamada, M.; Katagiri, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7842. b) Mori, K.; Takigawa, T.; Matsui, M. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 3953. c) Beames, D.J.; Mander, L.N. *Chem. Commun.* **1969**, 498. d) Stork, G.; Malhotra, S.; Thompson, H.; Uchibayashi, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1148.
9. Pirkle, W.H.; Rinaldi, P.L. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1025.
10. a) Zief, M.; Cranes, L.J. *Chromatographic Chiral Separations*, vol. 40, Marcel Dekker: New York, **1988** b) Lough, W. J., ed. *Chiral Liquid Chromatography*, Blackie/Chapman and Hall: New York, **1989**. b) Ahuja, S. *Chiral Separations: Application and Technology*, American Chemical Society: Washington, D.C., **1998**. c) Ahuja, S. *Chiral Separations by Chromatography*, American Chemical Society: Washington, D.C. **2000** d) Subramanian, G. *Chiral Separations Techniques*, Wiley-VCH: Weinheim, **2001**. e) Gübitz, G.; Schmid, M.G. *Chiral Separations: Methods and Protocols*, Humana Press: Totowa, NJ, **2003**.
11. Pirkle, W.H.; Pochapsky, T.C. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 347.
12. Pirkle, W.H.; House, D.W.; Finn, J.M. *J. Chromatogr.* **1980**, *192*, 143.
13. a) Hudlicky, T.; Olivo, H.F.; McKibben, B.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5108. b) Leuenberger, H.G.W.; Boguch, W.; Barner, R.; Schmidt, M.; Zell, R. *Helv. Chim. Acta* **1976**, *59*, 1832. c) Kawai, Y.; Hayashi, M.; Inaba, Y.; Saitou, K.; Ohno, A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *39*, 5225.

14. a) Scott, J.W. *Asymmetric Synthesis*, Academic Press: New York, **1984**. b) Golding, B.T. *Chem. Brit.* **1988**, 617. c) Szabo, W.A.; Lee, H.T. *Aldrichimica Acta* **1980**, *13*, 13.
15. a) Brown, J.M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 481. b) Ojima, I. *Catalytic Asymmetric Synthesis*, VCH: New York, **1993**. c) ApSimon, J.W.; Collier, T.L. *Tetrahedron* **1986**, *19*, 5157
16. Tanaka, H.; Inoue, K.; Pokorski, U.; Taniguchi, M.; Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3023.
17. a) Itsuno, S.; Ito K.; Hirao, A.; Nakahama S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 469. b) Itsuno, S.; Nakano M.; Miyazaky, K.; Masuda, H.; Ito K.; Hirao, A.; Nakahama S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1985**, 2039.
18. a) Hasimoto, S.; Komeshima N.; Koga K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 437. b) Santelli, M.; Pons, J-M. *Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis* CRC Press: New York, **1996**. c) Schinzer, D. *Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions* Kluwer, Dordrecht, **1998**. d) Yamamoto, H. *Lewis Acid Reagents*, Oxford University Press: Oxford, **1999**.
19. a) Jacques, J.; Collet, A.; Wilen, S.H. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions* Wiley: New York, **1981**. b) Collet, A.; Brienne, M.J.; Jacques, J. *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 215. c) Willen, S.H.; Collet, A.; Jacques, J. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 2725. d) Sheldon, R.A.; Porskamp, P.A.; Hoeve, W. *Biocatalysis in Organic Synthesis* Elsevier: Amsterdam, **1985**.
20. *Chem. Eng.*, **1965**, *8*, 247.
21. *Eur. Pat.*, 298 395.
22. Amiard, G. *Bull. Soc. chim Fr.*, **1956**, 447
23. Gernez, D. *C.R. Acad. Sci.*, **1866**, *63*, 843.
24. Collet, A.; Brienne, M.J.; Jacques, J. *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 215.
25. Gottarelli, G.; Spada, P.G. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2096.
26. Black, S.N.; Williams, L.J.; Davey, R.J.; Moffatt, F.; Jones, R. V. H.; McEwan, D. M.; Sadler, D. E. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 2677.
27. Referencia 1.
28. Kagan, H.B.; Fiaud, J.C. *Topics in Stereochemistry* **1988**, *18*, 249.

Capítulo 2: *El uso de reactivos y catalizadores soportados
en Química Orgánica.*

Índice:

2.1. Introducción.

2.2. Aplicaciones de los soportes funcionalizados: reactivos y catalizadores soportados.

2.3. Tipos de soportes.

2.3.1. Soportes de poliestireno-divinilbenceno (PS-DVB). Consideraciones básicas.

2.3.1.1. PS-DVB microporoso.

2.3.1.2. PS-DVB macroporoso.

2.3.1.3. Preparación de soportes funcionalizados basados en polímeros de PS-DVB.

2.3.1.4 Modificación química de un polímero entrecruzado preformado: consideraciones generales.

2.3.1.5. Obtención de polímeros funcionalizados vía polimerización.

2.4. Otros soportes poliméricos orgánicos.

2.4.1. Resinas Tentagel.

2.4.2. Resinas de poliacrilamida.

2.4.3. Copolímeros de poliacrilamida- polietilenglicol: PEGA.

2.4.4. Miscelánea.

2.5. Análisis de polímeros funcionalizados.

2.6. Bibliografía.

2.1. Introducción.

La Química ha sido y es, principalmente, una ciencia en solución. La inmensa mayoría de las reacciones químicas que se recogen en los manuales de Química Orgánica o de cualquiera otra rama, se llevan a cabo en solución o, en todo caso, son reacciones que tienen lugar en fase homogénea: tanto reactivos como productos o el medio de reacción se encuentran en el mismo estado físico de agregación.

Este panorama, no obstante, comenzó a cambiar a partir de 1963 con los trabajos pioneros de R.B. Merrifield, en los cuales se llevó a cabo la síntesis de pequeños péptidos anclados sobre un soporte insoluble de poliestireno entrecruzado con divinilbenceno.¹

A partir de estos trabajos iniciales de Merrifield fueron muchos los investigadores que empezaron a considerar el soporte polimérico como una herramienta valiosa, y así, se han utilizado estos soportes en un gran número de síntesis en fase sólida tanto de péptidos, como de oligonucleótidos u otras moléculas. Científicos como Leznoff y Frechet^{2,3} han investigado profusamente en este campo, llevando a cabo numerosas transformaciones sintéticas, en las que principalmente se han utilizado soportes derivados de resinas de poliestireno.

En nuestros días, además de la gran cantidad de síntesis realizadas en fase sólida, el área de investigación que utiliza los soportes funcionalizados como reactivos o catalizadores soportados, en particular cuando se consideran las aplicaciones de la Química Combinatoria, es uno de los campos de mayor crecimiento dentro de la síntesis orgánica, tanto por el número de investigadores que trabajan en él, como por el número de publicaciones que se recogen en la literatura.

Después de lo dicho anteriormente, procede el preguntarse ¿Por qué se utilizan los soportes poliméricos en síntesis orgánica? ¿Cuáles son las ventajas que poseen que los hacen tan atractivos para los químicos?

Las ventajas que presentan los soportes poliméricos insolubles, en síntesis orgánica, se pueden resumir en los siguientes puntos:

-
- ✓ La purificación de los productos se realiza de forma sencilla mediante ciclos de filtración y lavado.
 - ✓ Permite el uso de excesos de reactivo (entre 3 y 5 veces la cantidad estequiométrica) para conseguir que las reacciones se desplacen en el sentido deseado.
 - ✓ La utilización de grandes concentraciones de los reactivos permite que reacciones lentas puedan llevarse a cabo de forma completa.
 - ✓ Permite la adaptación de estos reactivos a procesos de flujo continuo, que pueden ser fácilmente automatizados.
 - ✓ Permite la recuperación y regeneración de los catalizadores soportados.
 - ✓ Los reactivos soportados, son en general, más inocuos que los mismos reactivos sin soportar.
 - ✓ Las reacciones que utilizan soportes poliméricos, son en general, más limpias y respetuosas con el medio ambiente ya que generan una cantidad de residuos menor.

El uso de los soporte poliméricos conlleva también una serie de inconvenientes , entre los que destacan :

- ✓ Mayor coste económico.
- ✓ Disminución de la reactividad por problemas de difusión.
- ✓ Dificultad de separación de las impurezas o restos de reactivos unidos al polímero.
- ✓ Dificultad en la caracterización de las especies poliméricas.

A la vista de la serie de ventajas e inconvenientes que presentan los soportes poliméricos, su elección para el concurso en un proceso sintético resulta del balance de las premisas anteriores. Actualmente el empleo de resinas en la industria farmacéutica puede tener un gran impacto comercial, debido a que los productos finales poseen un elevado valor añadido.

2.2. Aplicaciones de los soportes funcionalizados: reactivos y catalizadores soportados.

Los polímeros funcionalizados presentan en la actualidad un gran número de aplicaciones tales como:

- ✓ Reactivos soportados
- ✓ Grupos protectores.
- ✓ Promotores de reacciones intramoleculares.
- ✓ Procesos de purificación.
- ✓ Catalizadores.
- ✓ "Scavengers" (agentes secuestrantes)

Los reactivos y catalizadores soportados pueden, en general, clasificarse en dos grandes grupos:

El primer grupo está formado por aquellos reactivos que se encuentran unidos covalentemente a la matriz polimérica. Estos polímeros funcionalizados se pueden obtener de dos formas. La primera de ellas sería por modificación química de un polímero preformado (*grafting*), mientras que la segunda implica la copolimerización de monómeros convenientemente funcionalizados con otros sin funcionalizar que forman el esqueleto del polímero y un tercer componente monomérico que actúa como agente de entrecruzamiento.^{4,5}

El segundo grupo estaría formado por reactivos soportados por anclaje no covalente, en general, sobre resinas de intercambio iónico. Así la Amberlyst®, una resina típica de adsorción o de intercambio iónico, se utiliza a menudo como soporte para aniones que actúan como grupos nucleófilos, oxidantes o reductores. Estas resinas de intercambio iónico son actualmente comerciales y se pueden preparar fácilmente según la ruta sintética que se muestra en la **Figura 2.1**.

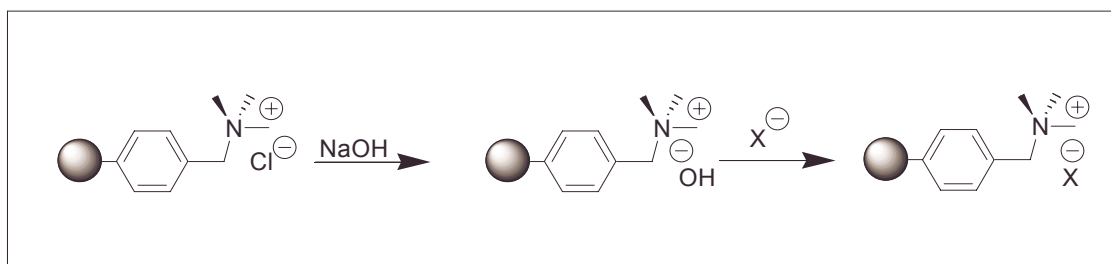


Figura 2.1. Síntesis de resinas de intercambio iónico.

La reactividad de un polímero entrecruzado puede ser significativamente diferente de la de su análogo en solución. Así, por ejemplo, la oxidación con $\text{Pb}(\text{AcO})_4$ del 1-aminobenzotriazol soportado (**1**) da lugar a un bencino polimérico que posteriormente se transforma en el aril acetato correspondiente (**2**), mientras que cuando la reacción se lleva a cabo en solución con el 1-aminobenzotriazol derivado, la formación de los dímeros (**4**) y (**5**) es predominante.⁶

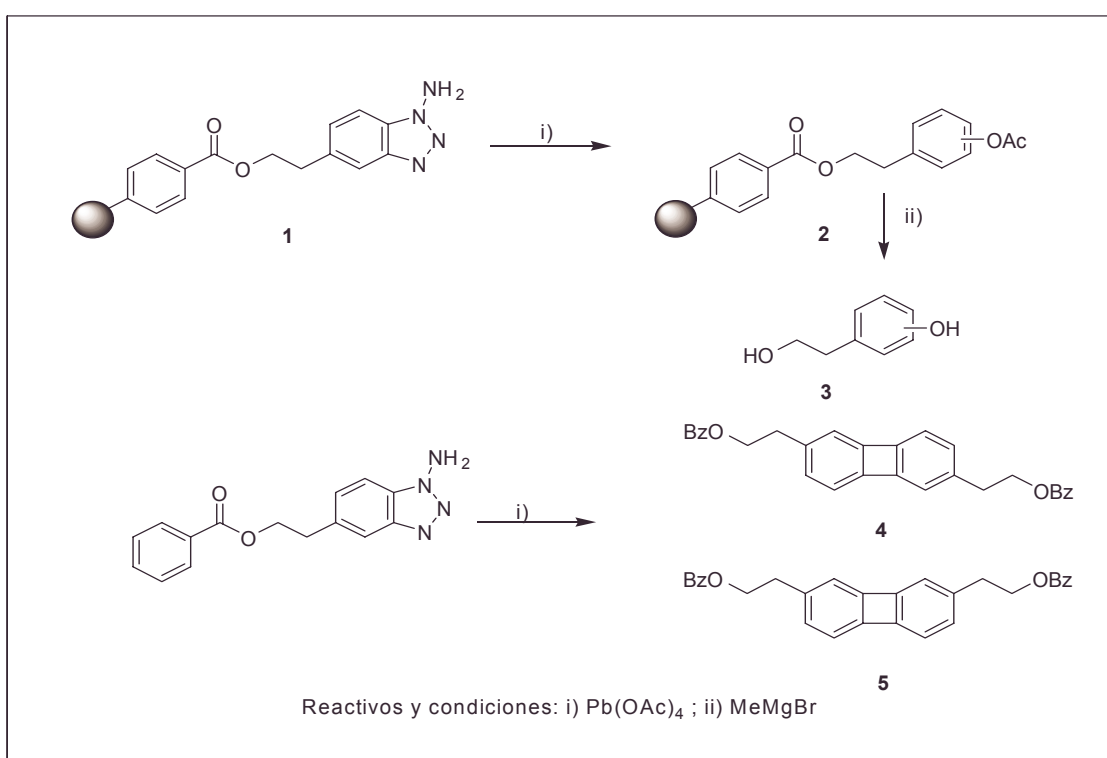


Figura 2.2.- Diferencias de reactividad de los reactivos soportados frente a sus análogos en solución

En este caso la inmovilización de los reactivos evita la reacción de dimerización y permite una transformación alternativa, que en solución es muy lenta para competir con la reacción de dimerización.

Una aplicación importante de los polímeros es su uso como grupos protectores. Porco et al. han desarrollado un método,⁷ basado en la hidrosililación de olefinas poliméricas con silanos disustituidos, que permite obtener *linkers* de trialquisilanos para su empleo en síntesis orgánica en fase sólida. Estos compuestos poseen un grupo funcional Si-H mediante el cual se unen al grupo a proteger (alcohol, ácido, etc), **Figura**

2.3. En muchas ocasiones, es posible, proteger selectivamente uno sólo de los grupos presentes en un diol.⁸

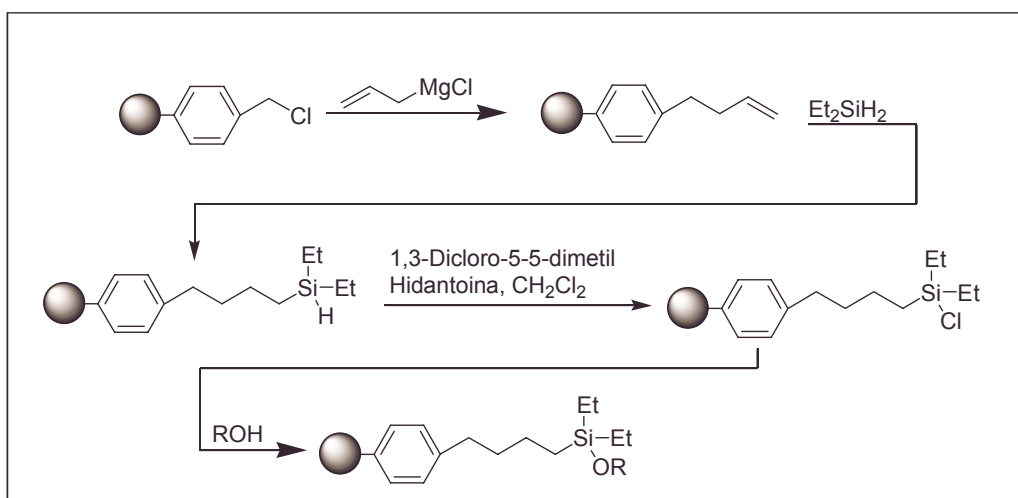


Figura 2.3. Soportes poliméricos como grupos protectores para grupos hidroxilo.

Las reacciones intramoleculares para formar grandes anillos o macrociclos constituyen también otra aplicación de los reactivos soportados. El uso de los mismos evita las reacciones competitivas intermoleculares. Arnold *et al.*⁹ estudiaron la reacción entre el hidroxíácido **6** y la resina metil azodicarboxilato **7** obteniéndose la lactona **8** con un rendimiento del 42%. La reacción comparable con un azodicarboxilato soluble conduce también a la lactona pero con sólo un 8% de rendimiento, tal como se muestra en la **Figura 2.4**.

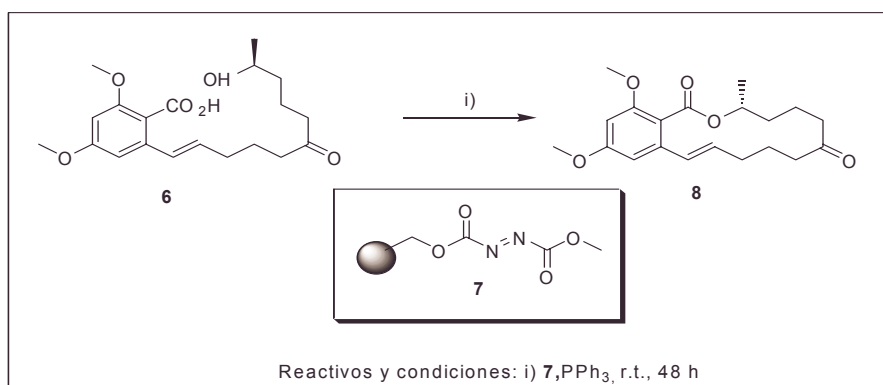


Figura 2.4. Soportes poliméricos como promotores de ciclaciones.

Cabe señalar que estas dos aplicaciones de los polímeros, como grupos protectores y como reactivos en las reacciones de macrociclación, están basadas en lo

que se denomina “efecto de pseudodilución”, el cual es ejercido por el anclaje sobre la matriz polimérica.¹⁰

Rebek et al.¹¹ y Cohen et al.¹², han descrito una propiedad muy interesante de los reactivos poliméricos. Ésta consiste en que las partículas individuales de los polímeros funcionalizados no reaccionan entre sí. Ello se debe a que solamente un número muy pequeño de centros reactivos se encuentra sobre la superficie externa del polímero, lo cual representa una fracción mínima de la superficie total de la partícula. Por lo tanto, las posibilidades de encuentro físico entre dos grupos funcionales situados sobre partículas diferentes es despreciable. Esto implica que dos ó más polímeros con funcionalidades incompatibles pueden ser utilizados simultáneamente en el mismo medio de reacción. Así, Hodges et al. han utilizado varios “scavengers” y reactivos simultáneos en la reacción entre el cloruro de *p*-metilbenzoilo y el 2-amino-3-fenilpropanol (**Figura 2.5**).¹³

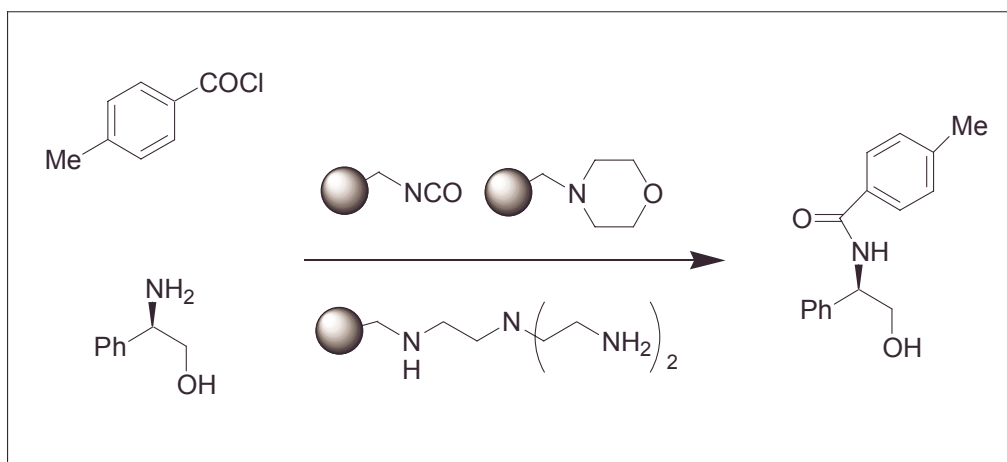


Figura 2.5. Empleo simultáneo de reactivos / Scavengers incompatibles

En este caso, el isocianato polimérico, elimina el exceso de amina, la triamina polimérica elimina el exceso de cloruro de ácido y la morfolina polimérica facilita la formación de la amida eliminando el ácido clorhídrico que se genera en el transcurso de la reacción.

A diferencia de lo que ocurre en el caso de los soportes poliméricos entrecruzados, los polímeros solubles son capaces de interactuar con los grupos

reactivos anclados sobre los polímeros insolubles. Frank y Hagenmaier,¹⁴ desarrollaron un procedimiento alternativo de síntesis de péptidos en fase sólida-líquida donde un aminoácido anclado sobre un polímero de poliestireno insoluble a través de un enlace tipo carbamato, fue condensado con un éster péptidico del monoesteariléter del polietilenglicol, tal como se muestra en la **Figura 2.6**.

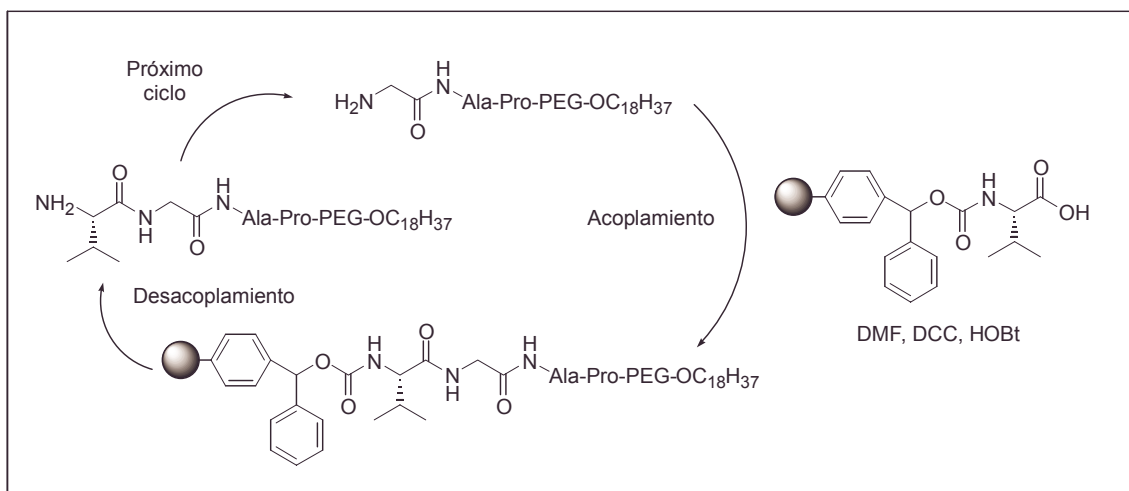


Figura 2.6.- reactividad diferencial entre reactivos soportados solubles e insolubles.

Otra aplicación importante de los reactivos poliméricos es el uso de los mismos en procesos de separación selectiva de los componentes de una mezcla. Crowley y Rapoport describieron la condensación de Dieckman que tiene lugar sobre el compuesto **9**,¹⁵ la cual conduce a dos β -cetoésteres. Uno de ellos pasa a la solución y el otro permanece anclado sobre el polímero, lo que permite su separación mediante una simple filtración (**Figura 2.7**).

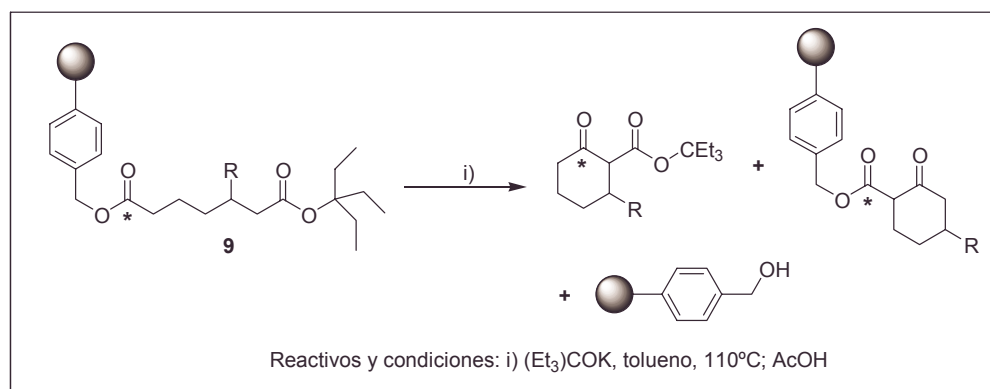


Figura 2.7 Aplicación de reactivos soportados en la separación selectiva de una mezcla de reacción.

Durante los últimos años se ha producido un interés renovado en las técnicas de separación basadas en el uso de reactivos soportados. Estas han sido aplicadas, principalmente, en la separación de productos para síntesis paralelas en solución. Así, por ejemplo, distintas resinas de intercambio iónico y polímeros funcionalizados, han sido empleados en separaciones selectivas, tanto de productos como de contaminantes.¹⁶ En estos casos el exceso de reactivos puede eliminarse selectivamente con polímeros que posean una funcionalización análoga al sustrato. En la **Figura 2.8**, se resumen de forma esquemática las diferentes metodologías utilizadas para la síntesis y purificación de un compuesto.¹⁷

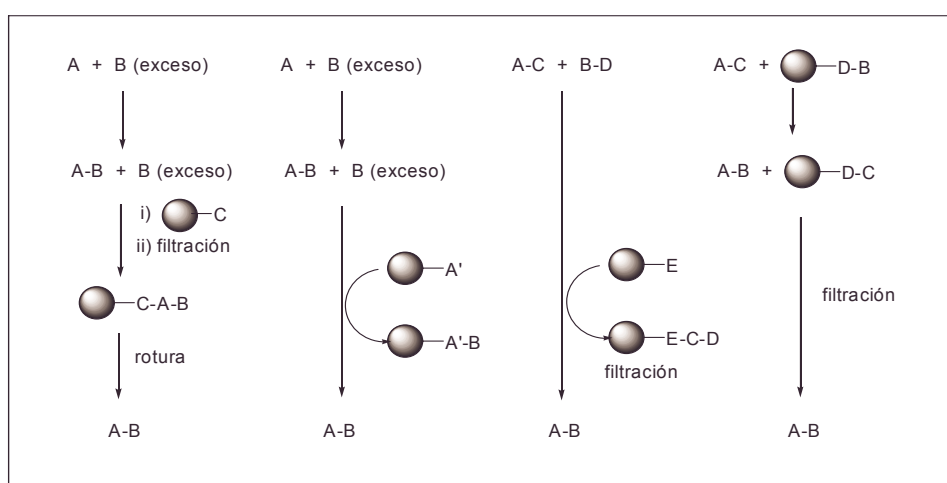


Figura 2.8. *Diferentes técnicas de purificación empleando polímeros funcionalizados.*

Otra de las aplicaciones de las matrices poliméricas, es su uso como catalizadores de algunas reacciones, tal como se muestra en la **Figura 2.9** En ella se recogen dos ejemplos de catalizadores soportados con aplicaciones en síntesis asimétrica. El catalizador **10** se ha utilizado en reacciones de adición de dietil zinc a distintos aldehídos.¹⁸ El catalizador **11** junto a $\text{Ti}(\text{Pr}^i\text{O})_4$ y Et_2Zn se ha utilizado tanto en reacciones Diels-Alder como de adición de dietil zinc.¹⁹

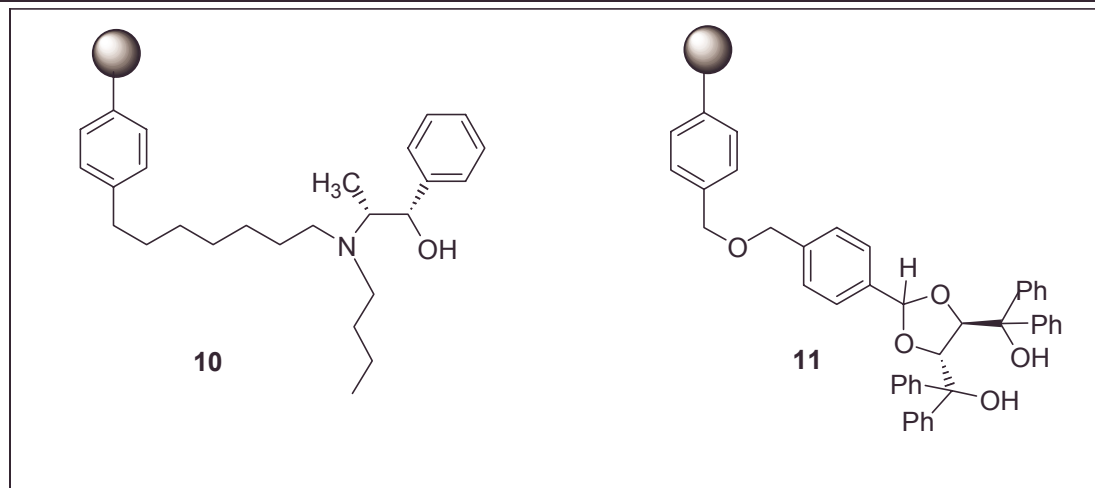


Figura 2.9 Catalizadores soportados.

2.3 Tipos de soportes.

Los soportes poliméricos han sido utilizados ampliamente en la inmovilización de distintos substratos, reactivos o catalizadores. De forma general estos soportes pueden clasificarse como:

- ✓ Polímeros orgánicos entrecruzados: Se caracterizan por ser insolubles en disolventes orgánicos. Pueden ser **microporosos o macroporosos**
- ✓ Polímeros orgánicos lineales: Son solubles en algunos disolventes orgánicos y pueden ser aislados por precipitación, ultracentrifugación, etc.
- ✓ Dendrímeros: su solubilidad depende de su tamaño.
- ✓ Soportes inorgánicos: vidrio poroso, SiO₂, Al₂O₃, arcillas, grafito, etc.

2.3.1. Soportes de poliestireno-divinilbenceno (PS-DVB). Consideraciones básicas.

Las resinas o copolímeros de poliestireno-divinilbenceno (PS-DVB) son las más comunes en este tipo de aplicaciones. Una gran variedad de resinas de PS-DVB pueden obtenerse modificando la relación de comonómeros de estireno/divinilbenceno, la clase de aditivo utilizado durante la polimerización, etc.

Los polímeros resultantes presentan distintas propiedades físicas y químicas, como son: porosidad (macroporosos-microporosos), grado de entrecruzamiento, grado de funcionalización, etc. Todas estas variables condicionan fuertemente sus aplicaciones posteriores.

La polimerización del estireno en presencia de un pequeño porcentaje (al menos un 1%) de un compuesto divinílico, como el 1,4-divinilbenceno (DVB) da lugar a un polímero entrecruzado que es insoluble en los disolventes orgánicos usuales. El DVB, actúa como agente de entrecruzamiento entre dos cadenas lineales de poliestireno. Los polímeros se representan, mediante la letra P, rodeada por un círculo o mediante una esfera. **Figura 2.10.**

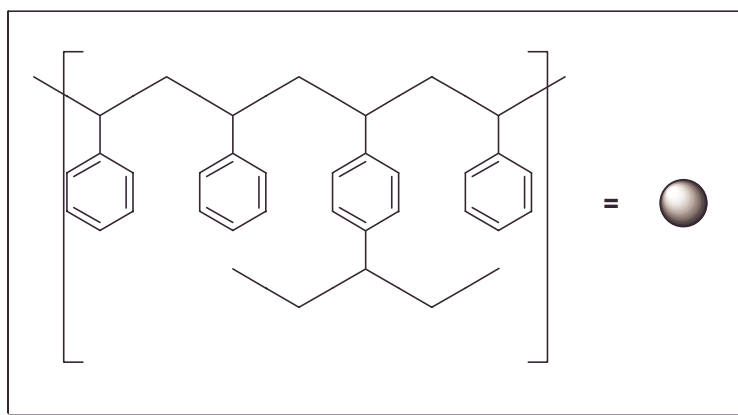


Figura 2.10. Representación de los polímeros de poliestireno-divinilbenceno

En los polímeros de PS-DVB, la presencia de anillos aromáticos permite la introducción de distintos grupos funcionales mediante reacciones de sustitución electrofílica aromática. En este tipo de resinas no resulta demasiado interesante que todos los anillos aromáticos queden funcionalizados. El grado de funcionalización se expresa de distintas formas:

- ✓ Capacidad: expresada como el número de milimoles o miliequivalentes de grupo funcional por gramo de resina.
- ✓ Grado de funcionalización (DF): representa el porcentaje de anillos aromáticos que han sido funcionalizados.

En el caso que se empleen resinas con bajo grado de entrecruzamiento (1-2 % DVB), se puede suponer, sin cometer graves errores, que todos los anillos

funcionalizados corresponden a subunidades de estireno. Esta simplificación resulta razonable considerando que los anillos de DVB se encuentran en pequeña cantidad y en zonas de entrecruzamiento, donde la accesibilidad de los reactivos se encuentra muy dificultada (**Figura 2.11**).

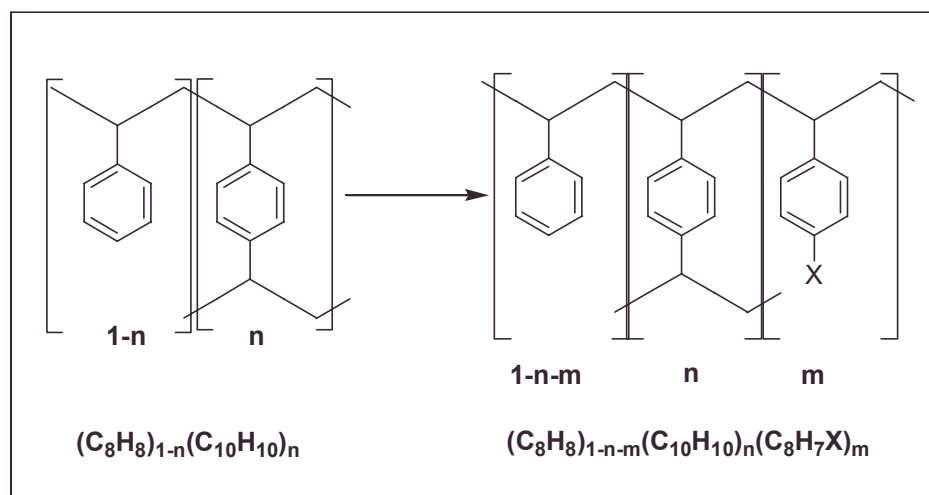


Figura 2.11. Funcionalización de resinas de poliestireno-divinilbenceno

Así, una resina Merrifield (resina clorometilada), con un contenido de 1 mmol Cl/g y un 1% de entrecruzamiento, posee un DF (“*degree of functionalization*”) = 0,11 y puede representarse mediante la fórmula molecular $(C_8H_8)_{0,88}(C_{10}H_{10})_{0,01}(C_8H_7Cl)_{0,11}$; esto significa, que sólo un 11 % de los anillos aromáticos se encuentran funcionalizados.

2.3.1.1. PS-DVB microporoso

Las **resinas microporosas** poseen un bajo grado de entrecruzamiento (1-5% DVB) y no presentan porosidad a menos que sean hinchadas por un disolvente. En presencia de un disolvente adecuado (THF, dioxano, cloroformo, cloruro de metileno, etc.) la solvatación de la red polimérica produce la separación de las cadenas del polímero formando “poros” que son ocupados por el disolvente. La presencia de estos poros favorece el acceso de los reactivos a los centros activos de la matriz polimérica.

Esta porosidad es temporal, debido a la naturaleza reversible de la solvatación, y persiste mientras el disolvente se encuentre en la red polimérica. Cuando la resina está seca no existe prácticamente porosidad en la misma, si exceptuamos algunos microporos existentes entre los pequeños núcleos cuya agregación da lugar a la formación de gránulos de resina.

La movilidad de las cadenas en los polímeros tipo gel es grande, reduciéndose al aumentar el grado de entrecruzamiento.²⁰

Una resina de PS-DVB microporosa puede hincharse en diferente extensión según sea el disolvente orgánico en el que se halle suspendida tal como se recoge en la **Tabla 2.1**.

La capacidad de hinchamiento, entendida como el cociente entre el volumen de la resina hinchada y su volumen original es inversamente proporcional a su entrecruzamiento.

Tabla 2.1. Capacidad de hinchamiento de resinas microporosas

disolvente	capacidad de hinchamiento de PS entrecruzado (1 % DVB)²¹	capacidad de hinchamiento de resina Merrifield (2 % DVB)²²
MeOH	0,95	---
EtOH	1,05	1,0
AcOH	---	1,0
MeCN	2,0	---
Piridina	---	3,0
DMF	3,5	2,0
THF	5,5	---
dioxano	4,9	2,5
eter etílico	2,6	---
CH₂Cl₂	5,2	---
tolueno	5,3	2,8

La difusión de los reactivos lipofílicos en el seno del poliestireno microporoso hinchado es, generalmente, rápida.²³ Así, por ejemplo, la N-acilación de alanina anclada sobre PS-DVB con el anhídrido sintético de la N-1-(4-bifenil)-1-metiletoxicarbonil leucina alcanza un 99 % , en sólo 14 s.²⁴ Por el contrario, las reacciones con reactivos iónicos son bastante lentas en una resina de este tipo. La explicación a estos hechos guarda relación con la difusión de partículas cargadas en un entorno fuertemente hidrofóbico, como es el interior del polímero.

La obtención de un polímero de PS-DVB entrecruzado se lleva a cabo, normalmente, por polimerización en suspensión de estireno y divinilbenceno, que da lugar a bolitas o cuentas ("*beads*") de 0,04 a 0,15 mm de diámetro. El tamaño de estas bolitas se puede controlar por la adición al medio de reacción de surfactantes y ajustando la velocidad de agitación.²² Dependiendo de las condiciones anteriores se obtienen polímeros de diferente porosidad media.

El PS-DVB es un polímero que tolera bien un amplio rango de condiciones de reacción, por ejemplo tratamientos con oxidantes débiles (ozono), bases fuertes (diisopropilamido de litio) y ácidos (HBr), etc. Actualmente estos polímeros se encuentran disponibles comercialmente, con una gran variedad de grupos funcionales y "*linkers*".

2.3.1.2. PS-DVB macroporoso.

Las resinas macroporosas de PS-DVB se obtienen también por polimerización de una suspensión de monómeros disueltos.²⁵ Los disolventes más usuales son el tolueno, xileno o el difenilmetano²⁶ y se utilizan, también, alcoholes de cadena larga como porógenos.

Estas resinas se caracterizan por poseer una porosidad permanente (independiente del disolvente empleado), un elevado grado de entrecruzamiento (20-80 % DVB) y una gran superficie interna.²⁷

Los macroporos (**Figura 2.12**) se originan al quedar atrapados los porógenos en el interior del polímero durante la polimerización. Estos se eliminan al final del proceso, por lavado o evaporación a presión reducida.

La elevada porosidad, rigidez y superficie interna, hace que la accesibilidad y por ende la reactividad de los grupos funcionales de las resinas macroporosas, sean prácticamente constantes.

Estos polímeros se han utilizado, tradicionalmente, como resinas de intercambio iónico debido, sobre todo, a la gran accesibilidad de sus grupos a los disolventes polares como el agua o diversos alcoholes. En la actualidad se utilizan, además, como soportes para síntesis en fase sólida²⁸, y especialmene, debido a que se hinchan poco o nada en presencia de disolventes, como soportes en sistemas de síntesis de flujo continuo

empaquetados en columnas, constituyendo una alternativa al vidrio de porosidad controlada en síntesis de oligonucleótidos en fase sólida.²⁹

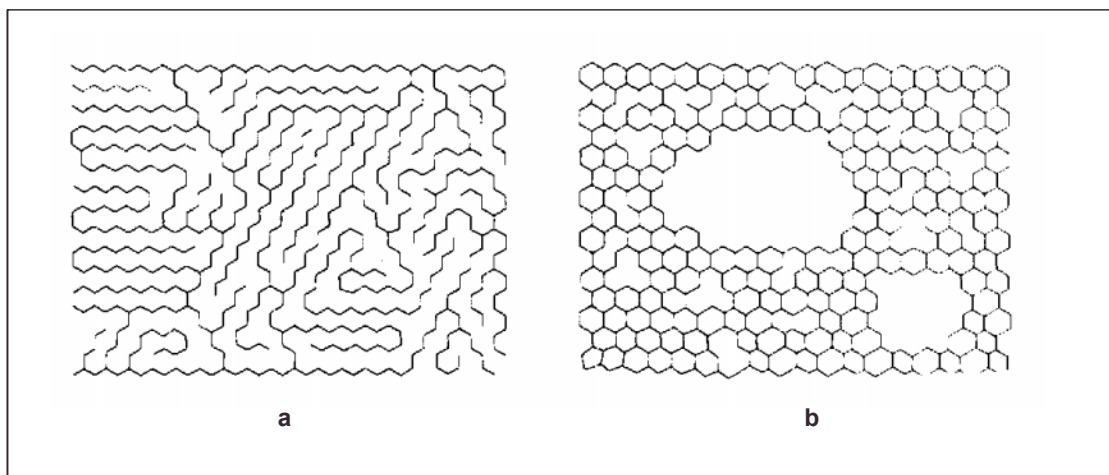


Figura 2.12. Esquema de una resina microporosa (a) y otra macroporosa (b).

Un gránulo de una resina macroporosa estaría formado por la agregación de grandes clusters entre los cuales existen macroporos de un tamaño comprendido entre 50-1000 nm. A su vez, estos clusters están formados por la unión de microesferas (100-200 nm) entre las cuales existen poros de tamaño intermedio (20-50 nm). Finalmente, cada microesfera está constituida por la aglomeración de pequeños núcleos (10-30 nm), entre los cuales también pueden llegar a existir poros de tamaño muy pequeño (5-10 nm).

La elección de un tipo u otro de estructura dependerá de la utilización posterior que se quiera hacer de la misma. Como ventajas de las resinas microporosas podemos señalar:

- ✓ mayor resistencia mecánica y mayor facilidad de uso.
- ✓ mayor velocidad de la reacción de los procesos de funcionalización en presencia del disolvente adecuado.
- ✓ se obtienen mayores grados de funcionalización.

En cuanto a las resinas macroporosas las ventajas serían:

- ✓ mayor facilidad de manejo en los procesos de filtración y separación.
- ✓ presencia de centros reactivos accesibles con independencia del disolvente empleado.
- ✓ menor resistencia a la difusión interna de los reactivos.

2.3.1.3. Preparación de soportes funcionalizados basados en polímeros de PS-DVB.

Las resinas de PS-DVB son las que más profusamente se han utilizado en síntesis orgánica y en otros campos relacionados, como ya se ha comentado. Esto se debe a su propia estructura, constituida por una cadena carbonada de la que cuelgan grupos arilo. Son estables en muchas condiciones de reacción y, a su vez, los grupos arilo pueden modificarse fácilmente por reacciones de sustitución electrofílica aromática o por reacciones de litiación.

Por otro lado, las propiedades físicas de estos polímeros pueden modificarse a voluntad variando tanto las condiciones de polimerización como el grado de entrecruzamiento.

En la actualidad existen una gran variedad de derivados monoméricos del estireno comerciales y relativamente económicos.

La preparación de estos soportes funcionalizados puede llevarse a cabo a través de dos vías diferentes:

- ✓ Modificación química de un soporte preformado .
- ✓ Copolimerización de monómeros con la funcionalidad deseada.

2.3.1.4. Modificación química de un polímero entrecruzado preformado: consideraciones generales.³⁰

En muchas ocasiones, la modificación química de polímeros preformados representa una ruta más atractiva para la funcionalización de soportes que la polimerización de los comonómeros, particularmente cuando no se domina el “arte” de la polimerización.

Las resinas de poliestireno entrecruzado (PS-DVB) en forma de pequeñas cuentas (“*beads*”), se encuentran disponibles comercialmente, y en principio, al menos, existe una amplia variedad de métodos para su modificación química, aunque, durante la misma pueden presentarse ciertas dificultades.

Así, no todas las reacciones que se producen en solución son compatibles con la matriz polimérica. Los reactivos hidrofílicos, por ejemplo, no pueden penetrar en la red lipofílica del PS-DVB, por lo que las modificaciones que experimenta el polímero con dichos reactivos se localizan en la superficie más accesible. Además, muchas reacciones de modificación química vienen acompañadas por reacciones laterales; cuando los

sustratos de estas reacciones son moléculas pequeñas los subproductos se eliminan fácilmente, pero en una modificación química de un polímero, si quedan algunos de estos subproductos anclados a la matriz, como impurezas, éstos ya no pueden ser eliminados. Así, en las sustituciones electrofílicas del poliestireno se obtiene una mezcla de isómeros *para* y *meta*, cuando en teoría, únicamente el primero es el que se desea.

Por otra parte, no es posible llevar un control riguroso del grado de funcionalización, o lo que es lo mismo, de la carga de la resina. En algunas ocasiones estos parámetros resultan críticos para poder reproducir con éxito aplicaciones posteriores de la resina funcionalizada.

La modificación química de la resina polimérica afecta a su estructura y morfología y es complicado el control o la caracterización de estos cambios. Cabe esperar alguna disminución en el tamaño del poro y cuando la modificación supone la introducción de grupos muy polares, como grupos amonio cuaternarios o grupos sulfonato, los cambios producidos en el polímero todavía son más drásticos.

A pesar de todos los inconvenientes enumerados anteriormente, la modificación química de polímeros preformados ha sido probada satisfactoriamente en un gran número de ocasiones y además es fácil de llevarla a cabo en el laboratorio.

Los dos métodos más habituales en la funcionalización inicial del PS-DVB, son la clorometilación y la litiación. Éstos métodos resultan complementarios, la clorometilación introduce centros electrofílicos en el polímero (**12**), lo que permite la obtención posterior de polímeros como el **13** (**Figura. 2.13**), mientras que la litiación introduce centros nucleofílicos (**14**), lo que permitirá llevar a cabo reacciones de sustitución electrofílicas, para obtener polímeros como el **15** (**Figura 2.13**).

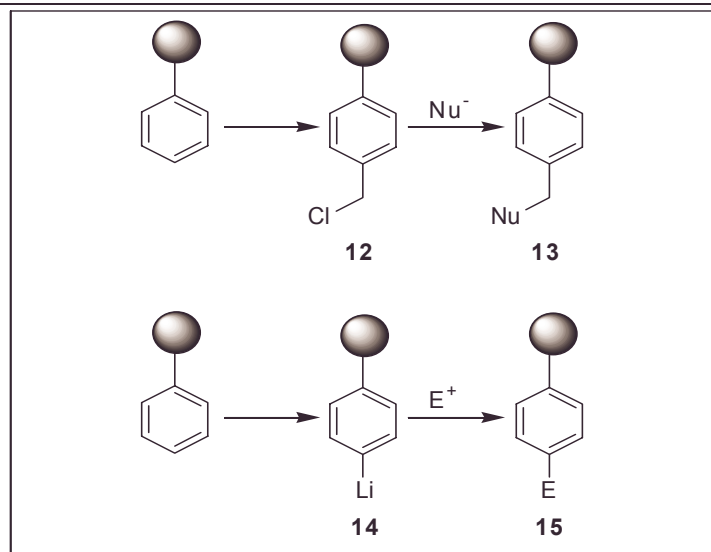


Figura 2.13. Clorometilación y litiación del PS-DVB.

La clorometilación “clásica” del PS-DVB puede llevarse a cabo utilizando como reactivo el clorometil metil eter y un ácido de Lewis como catalizador, por ejemplo el ZnCl_2 o el SnCl_4 (**Figura 2.14**).³¹ En la práctica esta ruta presenta importantes problemas. Por un lado el clorometil metil eter es un potente carcinógeno, y por otro, la utilización de este reactivo genera una mezcla de anillos clorometilados en posiciones *meta* y *para*. La presencia de un exceso de catalizador da lugar a un aumento del entrecruzamiento del polímero, por reacción interanular, formándose un puente metilénico (**Figura 2.14**).

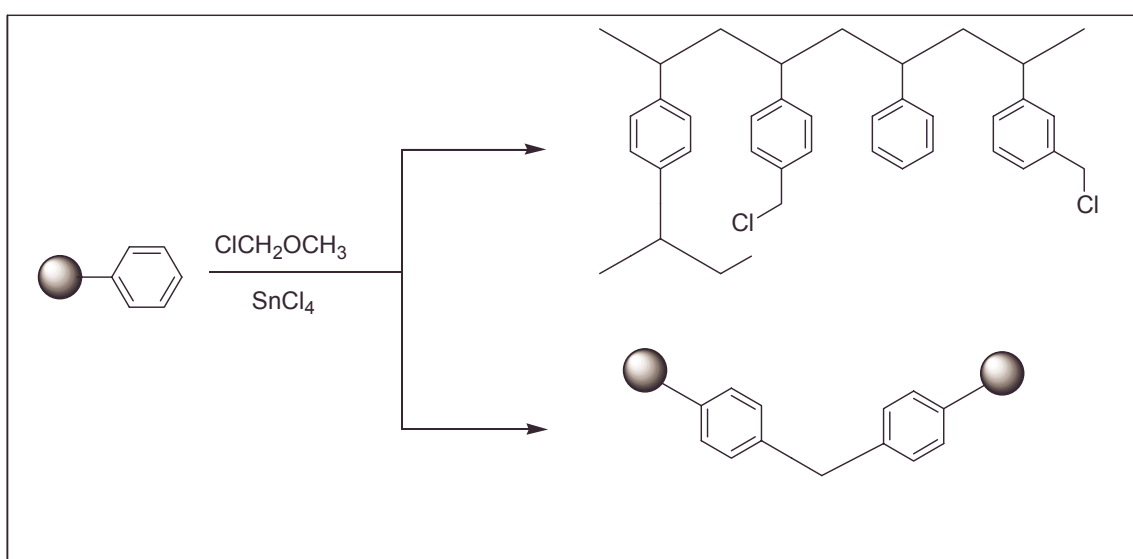


Figura 2.14. Inconvenientes de la metilación con clorometil metil eter.

Todos estos problemas han llevado a la búsqueda de rutas alternativas, entre las que destaca la obtención de resinas clorometiladas por copolimerización de poli-*p*-metilestireno, estireno y/o divinilbenceno y la cloración de los grupos metilos con NaClO catalizada por un catalizador de transferencia de fase.³²

El grupo clorometileno introducido en el PS-DVB (resina de Merrifield) permite llevar a cabo toda una serie de modificaciones posteriores, un resumen de las cuales se muestran en la **Figura 2.15**.

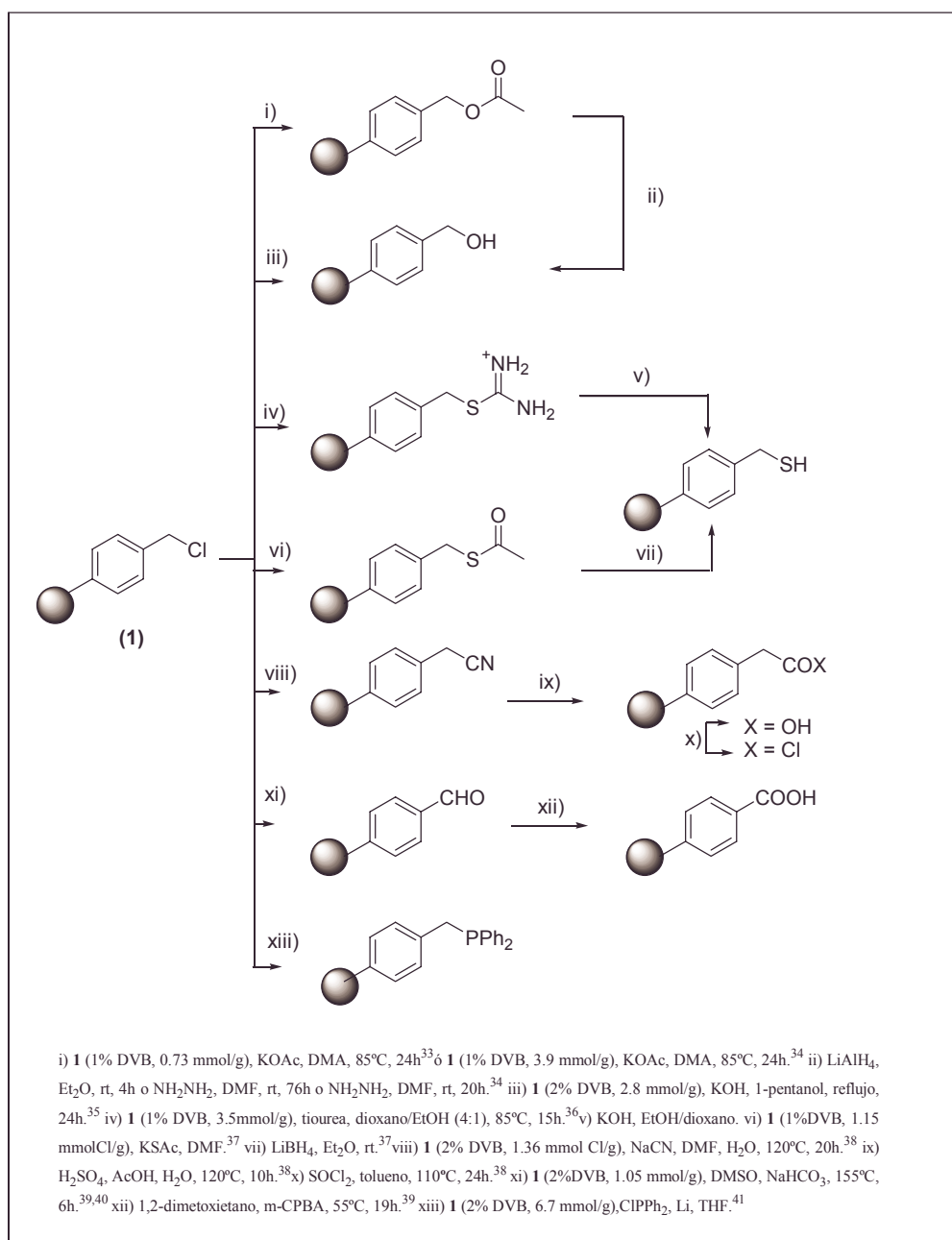


Figura 2.15. Polímeros con distintos grupos funcionales sintetizados a partir de resinas de Merrifield.

Las resinas litiadas pueden obtenerse, bien directamente por reacción entre el PS-DVB, *n*-butil litio y tetrametiletilendiamina (TMEDA) en heptano,^{42,43} o bien a partir del derivado bromado correspondiente mediante reacción de intercambio bromo-litio utilizando *n*-BuLi.⁴⁴

El polímero litiado resulta muy atractivo para posteriores funcionalizaciones, ya que puede reaccionar con una extensa variedad de electrófilos, una muestra de los cuales se recogen en la **Figura 2.16**.

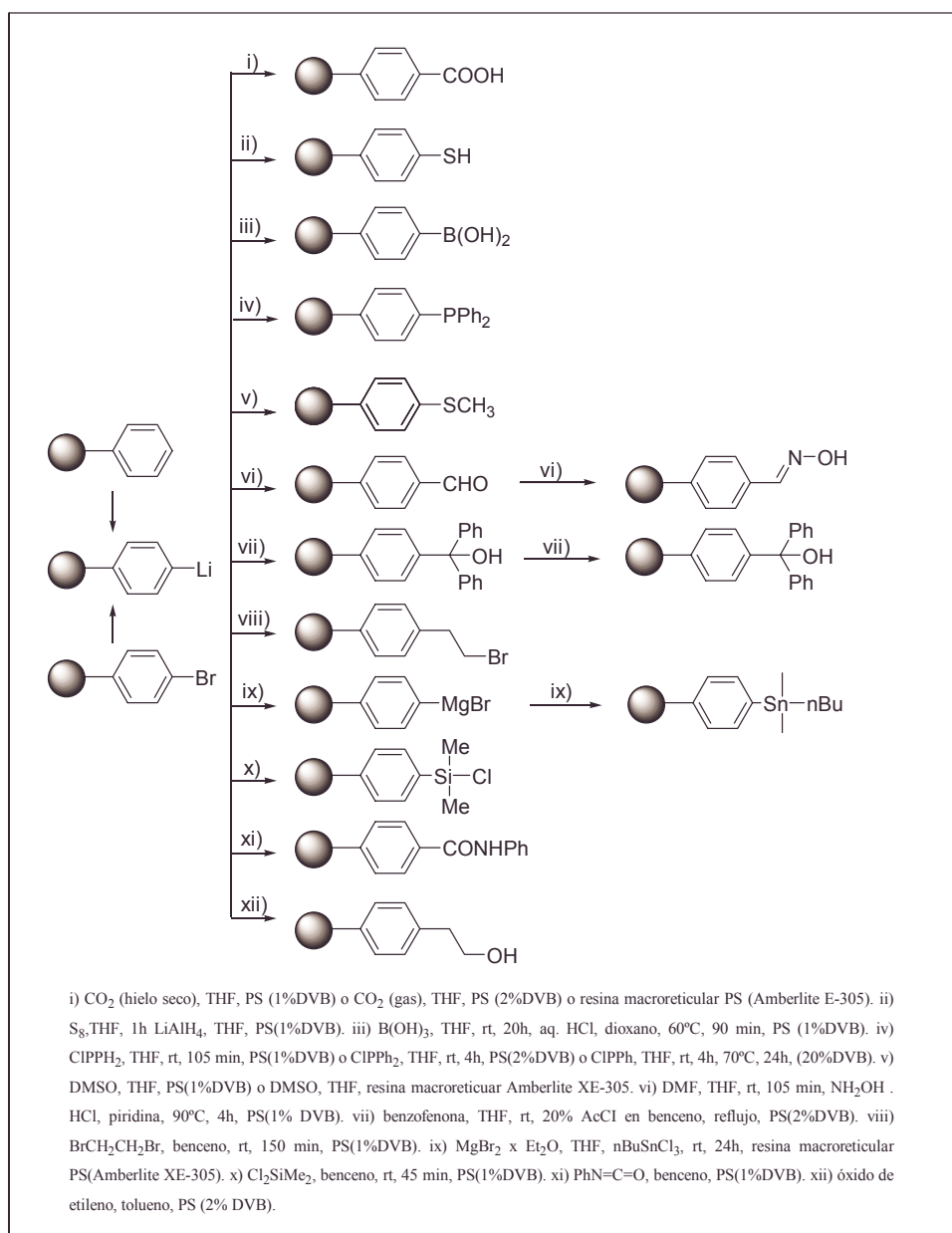


Figura 2.16. Resinas funcionalizadas mediante litación de polímeros de PS-DVB.

Además de la clorometilación y la litación, que son las rutas principales para la funcionalización del PS-DVB, se han desarrollado otras rutas de funcionalización, que

resultan también muy interesantes. Entre estas vías alternativas destacamos las siguientes:

El tratamiento del PS-DVB con H_2SO_4 o ClSO_3H ,⁴⁵ da lugar a resinas sulfonadas, muy utilizadas como resinas de intercambio iónico (**Figura 2.17**).

La acetilación del PS-DVB seguida de una oxidación se ha mostrado como una alternativa en la producción de resinas funcionalizadas con ácidos carboxílicos.⁴⁶ El ácido carboxílico anclado, puede convertirse fácilmente en cloruro de ácido por reacción con el SOCl_2 , el cual, a su vez, puede reaccionar con una extensa gama de nucleófilos. (**Figura 2.17**).

Por último, por reacción de poliestireno bromado con la difenilfosfina de litio se obtienen resinas funcionalizadas con restos de triarilfosfina,⁴⁷ que son las precursoras de otro importante grupo de derivados funcionalizados del PS-DVB (**Figura 2.17**).

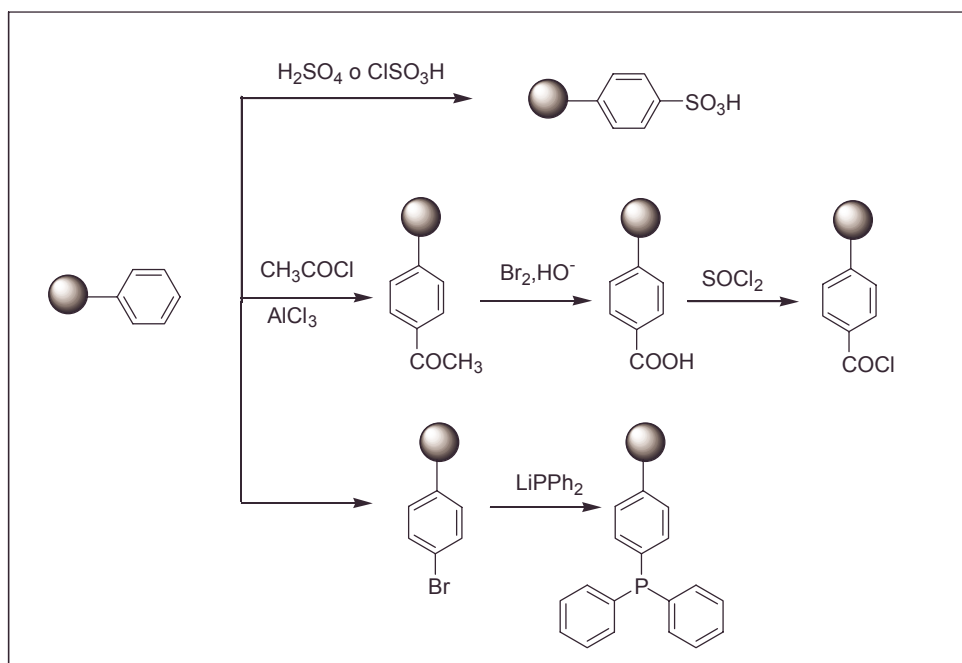


Figura 2.17. Resinas funcionalizadas preparadas por diversas vías a partir de PS-DVB.

2.3.1.5. Obtención de polímeros funcionalizados vía polimerización.⁴⁸

La polimerización es la vía más directa para conseguir polímeros con la funcionalización deseada, y así, muchos polímeros, lineales o entrecruzados, pueden prepararse utilizando distintos tipos de polimerización: radicalaria, aniónica, catiónica,

de coordinación o de transferencia de grupo. Todas, excepto la primera, necesitan llevarse a cabo en condiciones anhidras.

Utilizando esta aproximación, se pueden obtener polímeros con características estructurales predeterminadas, mediante el control de las condiciones del proceso de polimerización.

Esta vía puede llevarse a cabo empleando distintas técnicas. Así tenemos la polimerización: en “masa” (bloque o monolitos), en solución, en dispersión, en emulsión y en suspensión.

La técnica más empleada es la polimerización en suspensión, que al igual que la polimerización en emulsión se puede considerar como un proceso de polimerización heterogéneo.

Esta suspensión se consigue dispersando en forma de gotitas una mezcla de monómeros insolubles en agua e introduciendo un generador de radicales libres que actúa de iniciador, o bien, suspendiendo, de la misma forma, una mezcla de monómeros hidrosolubles en un medio no acuoso y el uso de un iniciador radicalario hidrosoluble. A este último método se le conoce como polimerización por suspensión inversa.

Las polimerizaciones en suspensión están limitadas a las polimerizaciones por radicales libres, puesto que este tipo de polimerización es la única compatible con el agua. Algunos de los monómeros disponibles comercialmente se muestran en la **Figura 2.18**.

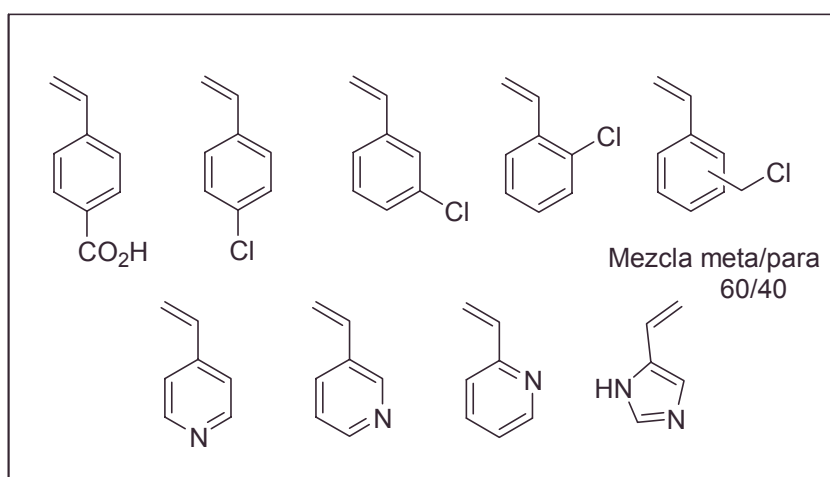


Figura 2.18. Algunos monómeros comerciales.

Estos monómeros comerciales pueden servir, a su vez, para la preparación de otros.⁴⁹ Algunos ejemplos de los polímeros entrecruzados preparados por polimerización en suspensión se muestran en la **Figura 2.19**.

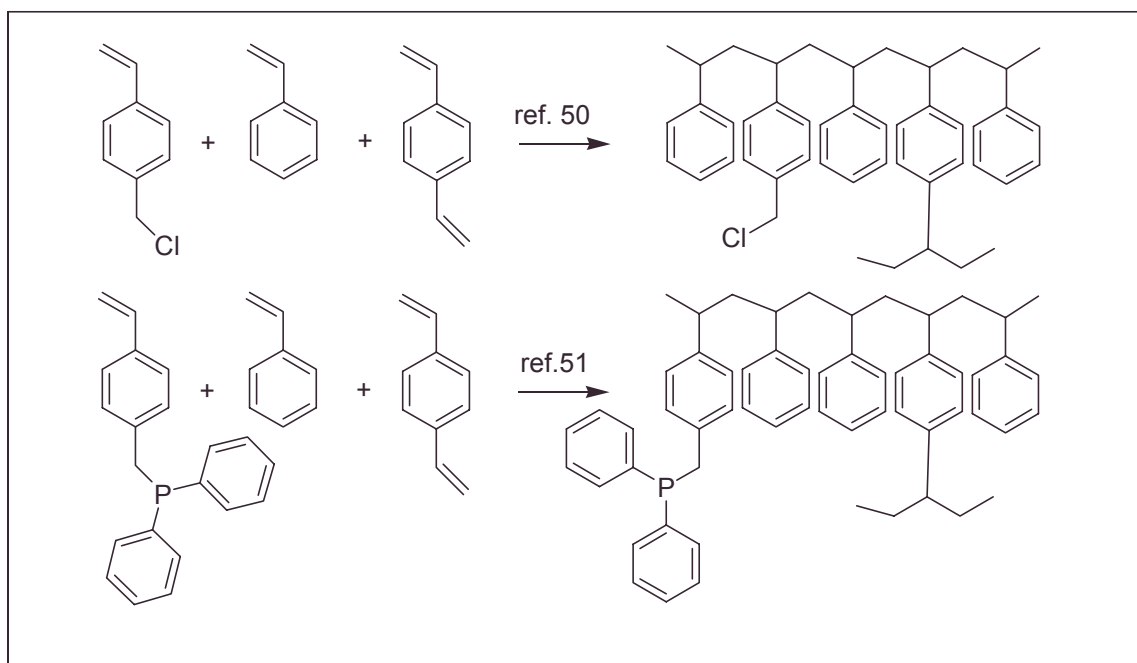


Figura 2.19. Algunas resinas obtenidas vía polimerización .

Es importante destacar que la distribución de los grupos funcionales en el polímero resultante dependerá de las diferencias de reactividad de los monómeros. Esto puede llevar a que los grupos funcionales se distribuyan de forma aleatoria en el polímero como ocurre, por ejemplo, en la polimerización del *p*-clorometilostireno⁴⁸ (**Figura 2.19**), a que los grupos funcionales se distribuyan en “clusters”, como en el caso de la polimerización de la *p*-estirildifenilfosfina (**Figura 2.19**).⁵¹ Es evidente, por otra parte que algunos de los grupos funcionales pueden quedar “sepultados” en el interior de la matriz polimérica entrecruzada, quedando inaccesibles a posteriores reacciones.

La optimización de la polimerización en suspensión no es un proceso trivial, puesto que la forma y características físicas del polímero obtenido dependen íntimamente de las condiciones de la misma.⁵² Entre las condiciones a tener en cuenta tenemos: la composición de la mezcla monomérica, el tipo de iniciador radicalario, la velocidad de agitación, la forma del reactor, la cantidad y naturaleza del agente emulsionante, el tiempo de reacción, etc...

Las condiciones óptimas se consiguen en la mayoría de los casos por el procedimiento de prueba y error aunque hay que señalar que una vez encontradas el proceso es totalmente reproducible.

Seleccionando las condiciones apropiadas de polimerización pueden obtenerse resinas micro o macroporosas.

Los polímeros microporosos se preparan empleando bajas concentraciones de agentes de entrecruzamiento (entre el 1-2%). Cuando el producto se seca, la matriz polimérica colapsa originando una serie de bolitas (“*beads*”), con poros muy pequeños, microporos.

Los polímeros macroporosos se preparan, normalmente, utilizando grandes concentraciones de agente de entrecruzamiento (>20 %) y aditivos generadores de poros, porógenos, como el tolueno, alcoholes de cadena larga o incluso polímeros lineales. Como ya se ha dicho, los polímeros macroporosos son relativamente rígidos. Cuando se secan, su matriz no colapsa y sus macroporos permanecen intactos.

2.4. Otros soportes poliméricos orgánicos.

Aunque las resinas de PS-DVB fueron las primeras que se desarrollaron y las que más se utilizan, en la actualidad se han desarrollado otros soportes, que minimizan algunos de los inconvenientes que presentan las resinas de PS-DVB, como su hidrofobicidad o la necesidad de utilizar disolventes compatibles con ellas. Una pequeña muestra se expone a continuación.

2.4.1. Resinas Tentagel

Originalmente desarrolladas por *Bayer* y *Rapp*, consisten en una matriz de poliestireno enlazada covalentemente con cadenas de polietilenglicol (PEG).⁵³ Estas resinas pueden prepararse por anclaje del PEG, funcionalizado convenientemente, sobre el poliestireno⁵⁴ o bien por polimerización del oxireno sobre un soporte de poliestireno hidroxilado.⁵⁵ Una vía alternativa para la obtención de esta resina es la derivatización parcial de PS aminometilado con PEG metil eter.⁵⁶

La resina Tentagel se encuentra disponible comercialmente. Consiste en una matriz porosa de PS-DVB (30 %, 1% de entrecruzamiento) y un 70% de PEG con un peso molecular medio de 3000 g/mol . Esta resina es mucho más hidrofílica que el PS-DVB puro y puede hincharse con una extensa variedad de disolventes.⁵⁷ La carga de los grupos funcionales de la Tentagel comercial va de 0,15 a 0,30 mmol/g.

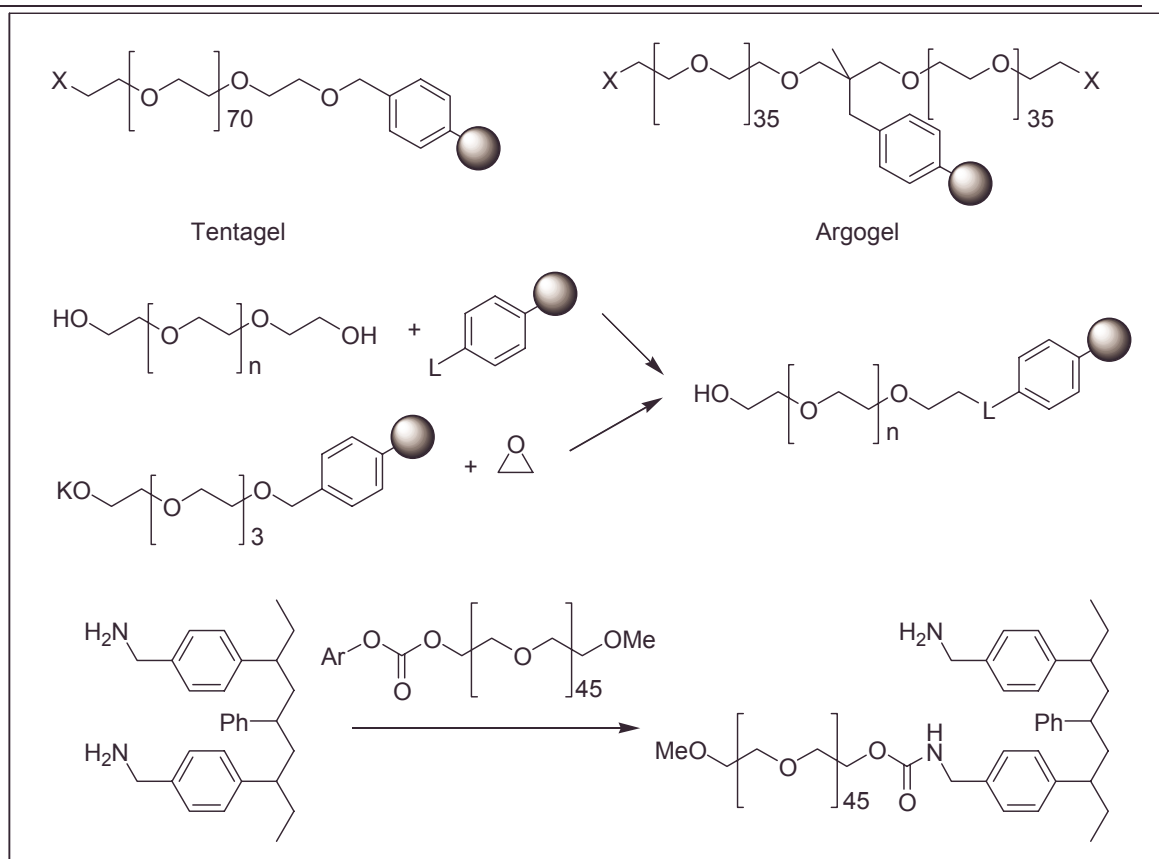


Figura 2.20. Preparación de resina Tentagel

En esta resina las cadenas de PEG son más móviles que en el PS entrecruzado. Esto permite la realización de espectros de RMN bien resueltos de las especies ancladas sobre Tentagel.⁵⁸ El PS-DVB u otros polímeros menos móviles dan señales de RMN muy anchas, a menos que se utilicen técnicas especiales como la conocida como *magic angle spinning NMR en fase gel*.⁵⁹

Se ha propuesto que la gran movilidad de las cadenas ancladas sobre Tentagel, proporcionarían un ambiente de *cuasi-solución*, lo que permitiría reacciones más rápidas.⁶⁰

Investigaciones recientes muestran, sin embargo, que la velocidad de las reacciones sobre soportes poliméricos depende, marcadamente, del tipo de reacción y de los reactivos que intervienen, y así, hay reacciones que son más rápidas sobre PS-DVB que sobre Tentagel.⁶¹ Debemos recordar que, en general, los soportes poliméricos tienen que ser hinchados, si los reactivos están en disolución, para que difundan a su interior. Sólo las reacciones que involucran iones pequeños y/o disolventes próticos se dan con

mayor rapidez sobre Tentagel que sobre PS-DVB, debido probablemente a la mayor hidrofobicidad de este último.

Hay que señalar que la resina Tentagel y similares presentan una serie de inconvenientes con respecto a las de PS-DVB: baja carga, dificultad de secado, adherencia, etc.⁶²

2.4.2. Resinas de poliacrilamida.

Estas resinas presentan un esqueleto polimérico basado en poliamidas lo que les confiere un carácter hidrofílico. Las poliacrilamidas entrecruzadas son insolubles y sólo gelan en algunos disolventes; debido a su elevada hidrofilia, son incompatibles con muchos disolventes orgánicos.

En la **Figura 2.21** se muestra una selección de los monómeros utilizados en la síntesis de poliacrilamidas.

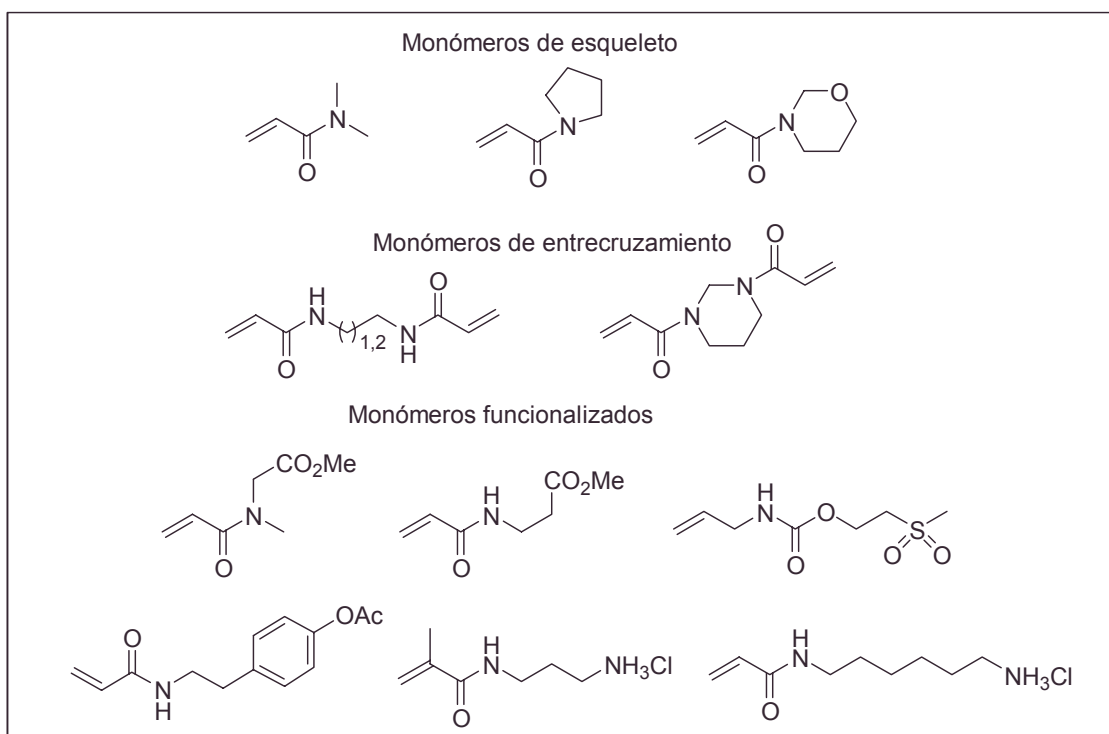


Figura 2.21. Comonómeros utilizados en la síntesis de poliacrilamida entrecruzada

En la **Figura 2.22**, se muestran los monómeros empleados en la preparación de una poliacrilamida típica: Pepsyn, además de un esquema del polímero resultante. El ester metílico presente en la estructura, es el punto de anclaje de este polímero.⁶³

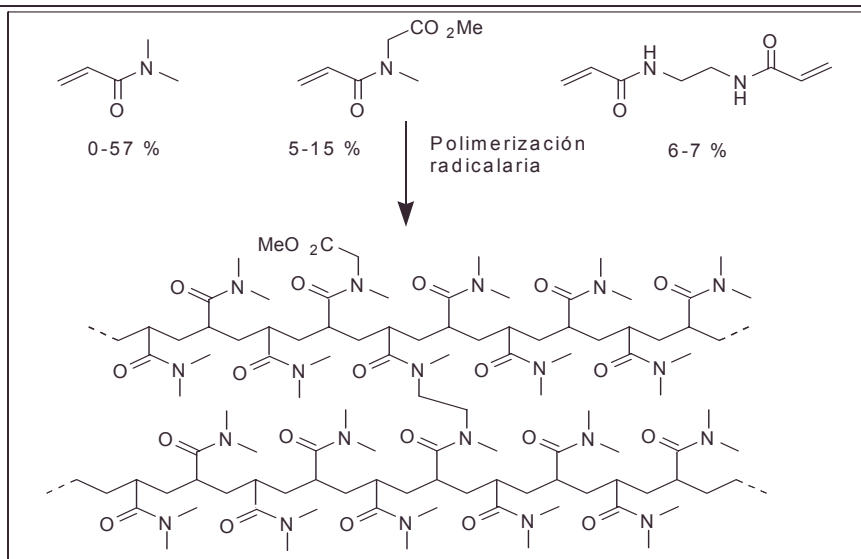


Figura 2.22. Comonomeros y esqueleto de la poli-*N,N*-dimetilacrilamida (Pepsyn)

Las poliacrilamidas se hinchan mucho, tanto en disolventes próticos: metanol, agua, etc, como en disolventes apróticos como: DMF, piridina etc.⁶⁴ Estas poliacrilamidas entrecruzadas no son suficientemente estables mecánicamente como para poder ser empaquetadas en columnas de sistemas de flujo continuo. Para superar esta fragilidad se pueden polimerizar sobre una base de Kieselguhr (SiO₂ macroporoso), obteniéndose polímeros más rígidos, lo que permite su uso en sistemas de flujo. El soporte resultante se conoce como Pepsyn K y es utilizado en la síntesis de péptidos,⁶⁵ oligonucleótidos,⁶⁶ etc.

Las resinas de poliacrilamida son estables químicamente frente a ácidos, bases, oxidantes débiles y agentes reductores.

2.4.3. Copolímeros de poliacrilamida- polietilenglicol. PEGA.

Meldal y colaboradores desarrollaron un polímero de poliacrilamida entrecruzada con polietilenglicol, como soporte para síntesis en fase sólida y ensayos enzimáticos, denominado PEGA.^{67,68} La funcionalización de este polímero se lleva a cabo de forma similar a otras poliacrilamidas, esto es, copolimerización del ester de la etil *N*-acrilóilsarcosina con la etilendiamina, seguida de una aminólisis, o bien, la copolimerización de un monómero que contenga un grupo amino. Los monómeros utilizados en los polímeros de alta capacidad (0,4-0,8 mmol/g) y en los de baja capacidad (0,2-0,4 mmol/g) se muestran en la **Figura 2.23**.

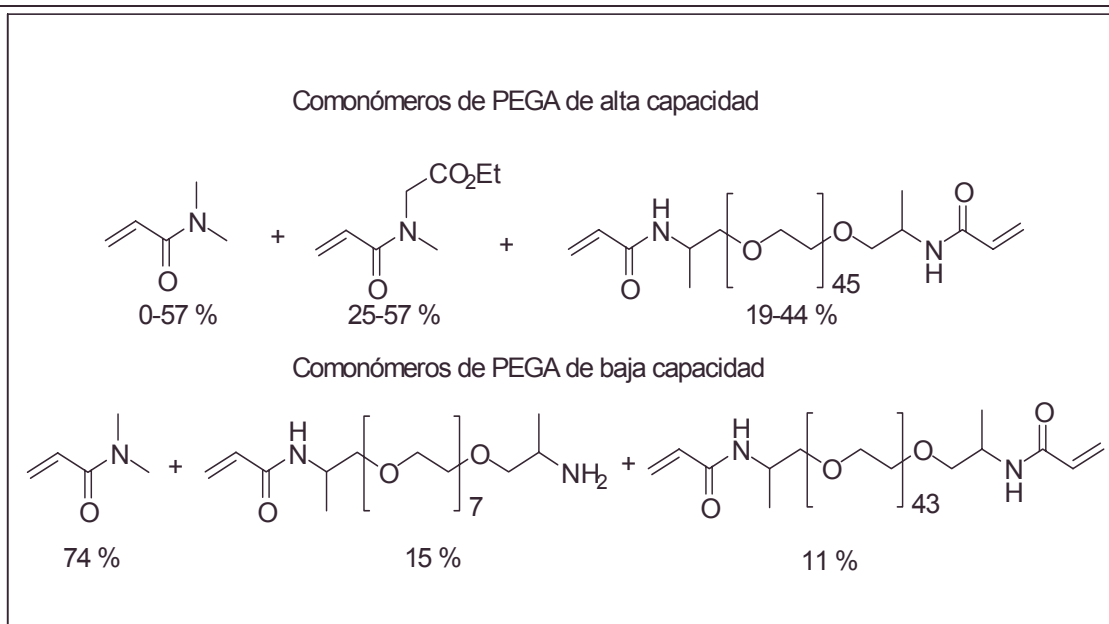


Figura 2.23. Comonómeros de PEGA.

Los soportes PEGA son compatibles con una gran variedad de disolventes, Su principal inconveniente, sin embargo, es su baja resistencia mecánica, que en ocasiones provoca problemas durante la filtración.

2.4.4.-Miscelánea.

Para finalizar repasamos brevemente en este punto otros soportes no tan extensamente utilizados como los precedentes.

El polietileno se puede funcionalizar derivatizándolo con ácido acrílico, 2-hidroxietilmetacrilato/ N,N-dimetilacrilamida, o bien con ácido metacrílico/ N,N-dimetilacrilamida, obteniéndose soportes como los de la **Figura 2.24**, que se emplean en síntesis de péptidos u otros compuestos.^{69,70} Otro soporte similar al anterior es el polipropileno derivatizado con hidroxipropilacrilato.⁷¹

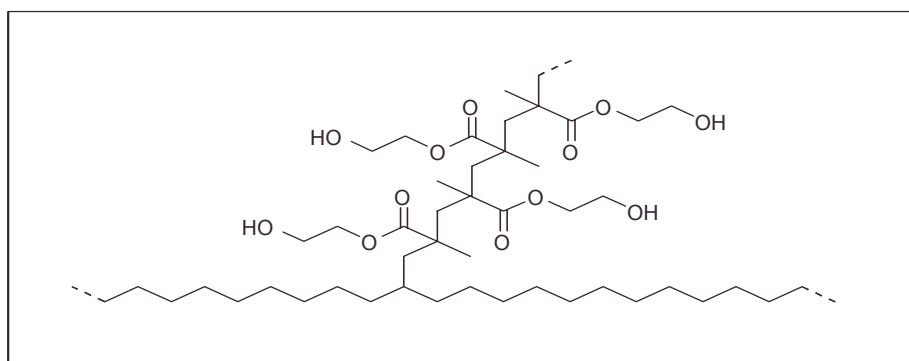


Figura 2.24 Hidroxietilmetacrilato anclado a polietileno

Por último, el tratamiento del polietileno con $\text{Cr}_2\text{O}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$ produce una oxidación de su superficie, generando grupos carboxilo.⁷² Estos pueden utilizarse como puntos de anclaje de un polisacárido funcionalizado, como el carboximetildextrano, obteniéndose un soporte hidrofílico, utilizable en la síntesis de péptidos.

2.5. Análisis de polímeros funcionalizados.

Uno de los principales inconvenientes que presenta el empleo de polímeros funcionalizados como reactivos soportados, catalizadores heterogéneos, etc. es la dificultad de su análisis y del seguimiento de las reacciones en las cuales participan, sobre todo, en el caso de su análisis cuantitativo. Existen varias técnicas aplicables para estos análisis tales como: análisis químico elemental, análisis gravimétrico, valoración de los grupos químicos presentes, análisis térmico, espectroscopia FT-IR, espectroscopia FT-Raman, RMN, etc. Todas estas técnicas presentan alguna limitación al ser aplicadas al análisis de polímeros funcionalizados, por lo cual, para obtener una información fidedigna y una buena caracterización es necesario que los datos obtenidos por varias de ellas se complementen. Las técnicas analíticas más utilizadas en este trabajo han sido las que a continuación revisamos:

- ✓ **Análisis Elemental:** Esta técnica proporciona normalmente una valiosa información. En el caso de los polímeros, sólo se muestra útil cuando la resina posee grupos funcionales con elementos como nitrógeno, halógenos, azufre ó fósforo. En caso contrario, puesto que el esqueleto polimérico está constituido esencialmente por carbono e hidrógeno, el análisis elemental no proporciona una información significativa. Una alternativa, utilizada en algunos casos, es proceder, cuando sea posible, a la derivatización de los grupos funcionales, de manera que la valoración tiene lugar de forma indirecta.⁷³
- ✓ **Espectroscopia de Infrarrojo y Raman:** En el caso de la espectroscopia de infrarrojo la ausencia o presencia de las bandas características de los grupos funcionales proporcionan una información de gran valor en el seguimiento de las reacciones. La espectroscopia Raman se usa de manera complementaria a la anterior y en algunos casos, proporciona información acerca del esqueleto polimérico así como información cuantitativa de la composición del polímero.^{74,75}

-
- ✓ **RMN de ^1H y ^{13}C :** Hasta hace unos años estas técnicas tenían una aplicación limitada al estudio en fase gel por ^{13}C para resinas con bajo grado de entrecruzamiento. El auge de la Química Combinatoria unido al extraordinario avance de las técnicas de RMN ha dado un nuevo impulso a diferentes metodologías que permiten la aplicación de estas técnicas al estudio de polímeros entrecruzados. Las técnicas de ^{13}C CP/MAS NMR (cross polarization magic angle spinning) y ^{13}C SPE (single-pulse excitation) han sido utilizadas para realizar estudios tanto estructurales como de monitorización de reacciones en polímeros con diferentes grados de entrecruzamiento.^{76,77}

2.6. Bibliografía.

1. Merrifield R.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.
2. Leznoff C.C. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 327.
3. Fréchet, J.M.J.; Darling, G.D.; Itsuno, S.; Lu P.-H.; Meftahi, M.V.; Rolls Jr, W.A. *Pure & Appl. Chem.* **1988**, *60*, 353.
4. Song, C.E.; Yang, J.W.; Ha, H.J.; Lee, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 645.
5. Rheiner, P.B.; Sellner, H.; Seebach, D. *Helv. chim. Acta* **1997**, *80*, 2027.
6. Mazur, S.; Jayalekshmy, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 677.
7. Hu Y., Porco Jr. J. A., Labadie J.W., Gooding O.W., Trost B.M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4518-4521.
8. Fréchet, J.M.J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 663. b) Crosby, G.A.; Weinshenker, N.M.; Un, H-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2232
9. Arnold, L.D.; Assil, H.I.; Vederas, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3973.
10. Warshawsky, A. *Isr. J. Chem.* **1979**, *18*, 318.
11. a) Rebek, J.; Gaviña, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7112. b) Rebek, J. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 723.
12. Cohen, B.J; Kraus, M.A.; Patchornik, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4165.
13. Booth, R.J.; Hodges, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4882.
14. Frank, H.; Hagenmeier, H. *Experientia* **1975**, *31*, 131.
15. Crowley, J.I.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6363.
16. Keating, T.A.; Armstrong, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2574.
17. Obrech, D.; Villalgorido J.M. *Combinatorial and parallel síntesis of small-molecular-weight compound libraries*, Pergamon : Oxford, **1998**.
18. Watanabe, M.; Soay, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1994**, 837.
19. a) Seebach, D.; Marti, R.E.; Hintermann, T. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1710.
b) Altava, B.; Burguete, M. I.; Escuder, B.; Luis, S. V.; Salvador, R. V.; Fraile, J. M.; Mayoral, J. A.; Royo, A. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3126.
20. Regen, S.L. *Macromolecules* **1975**, *8*, 689.
21. a) Bayer, E.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *18*, 113. b) Wright, P.; Lloyd, D.; Rapp, W.; Andrus A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3373.
22. Kusama, T.; Hayatsu, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 319.

23. Pickup, S.; Blum, F. D.; Ford, W. T.; Periyasami, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3987.
24. Merrifield, R.B. *Brit. Pol. J.* **1984**, *16*, 173.
25. a) Guyot, A. *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 365. b) Svec, F.; Fréchet, J.M.; *Science* **1996**, *273*, 205.
26. Millar, J. R.; Smith, D. G.; Marr, W. E.; Kressman, T. R. E. *J. Chem. Soc.* **1963**, 218.
27. a) Sherrington, D.C. *Chem. Commun.* **1998**, 2275. b) Kunin, R.; Meitzner, E.; Bortnick, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 305.
28. a) Labadie, J. W. *Curr. Opinion Chem. Biol.* **1996**, *2*, 346. b) Stranix, B. R.; Gao, J. P.; Barghi, R.; Salha, J.; Darling, G. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8987. c) Hori, M.; Gravert, D. J.; Wentworth, P.; Janda, K. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2363. d) Malenfant, P.R.; Fréchet, J. M. *J. Chem. Commun.* **1998**, 2657.
29. a) McCollum, C.; Andrus, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4069. b) Köster, H.; Cramer, F. *J. Liebigs. Ann. Chem.* **1974**, 946.
30. Maud, J.M. *Organic Supports-an overview*, Ellis Horwood Limited, **1992**.
31. Pepper, K.W.; Paisley, H.M.; Young, M.A. *J. Chem. Soc.* **1953**, 4097.
32. Mohanraj, S.; Ford, W.T. *Macromolecules*, **1986**, *19*, 2470.
33. Wang, S.S. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1235.
34. Arnold, R.D.; Assil, H.I.; Vederas, J.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3973.
35. Deams, R.; Rotello, V.M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4528.
36. Obrecht, D; Abrecht, C.; Grieder, A.; Villalgorido, J.M. *Helv. Chim. Acta* **1997**, *80*, 65.
37. Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Suzuki, S.; Moriwaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2809.
38. Kusama, T.; Hayatsu, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1970**, *18*, 319.
39. Beede, X.; Schore, N.E.; Kurth, M.J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4196.
40. Fréchet, J.M.J.; Schuerch, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 492.
41. Relles, H.M.; Schluenz, W.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6469.
42. Farrall, M.J.; Fréchet, J.M.J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3877.
43. Fyles, T.M.; Leznoff, C.C. *Can. J. Chem.* **1976**, *54*, 935.

44. a) Camps, F.; Castells, J.; Ferrando, M.J.; Font, J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 1713. b) Weinsheker, N.M.; Crosby, G.A.; Wang, J.Y. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1966. c) Referencia 4b. d) Bernard, M.; Ford, W.T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 326.
45. Helfferich, F. *Ion Exchange* McGraw-Will, **1962**.
46. Letsinger, R.L.; Kornet, M.J.; Mahadevan, V.; Jerina D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5163.
47. a) Regen, S.L.; Lee, D.P. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1669. b) Hodge, P.; Richardson, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 622. c) Relles, H.M.; Schluenz, R.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6469.
48. Hodge, P. *Organic reactions using polymer-supported catalysts, reagents or substrates*, Wiley: Chichester, **1988**.
49. Lovelace, A.M.; Vanderhoff, J.M.; Micale, F.J.; El Aasser, M.S.; Kornfeld, D.M. *J. Coating Technol.*, **1982**, *54*, 691.
50. Ugelstand, J.; Mork, P.C., Kaggerrhug, K.H., Ellingsen, T. y Berge A., *Advan. Colloid Interface Sci.*, **1980**, *13*, 101.
51. Ugelstand, J., Mork, P.C.; Nordhuus, I.; Mfutakamba, H.; Soleimany, E. *Makromol. Chem.*, **1985**, *10*, 215.
52. Schwachula, G.M. *Polym. Sci. Symp.*, **1975**, *53*, 107.
53. Atherton, E.; Clive, D.L.; Sheppard, R.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 6584.
54. a) Hellerman, H.; Lucas, H. W.; Maul, J.; Pillai, V. N. R.; Mutter, M. *Makromol. Chem.* **1983**, *184*, 2603. b) Kates, S. A.; McGuinness, B. F.; Blackburn, C.; Griffin, G. W.; Solé, N.A.; Barany, G.; Albericio, F. *Biopolymers* **1998**, *47*, 365.
55. Park, B. D.; Lee Y. S.; Ryoo, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 591.
56. Adams, J. H.; Cook, R. M.; Hudson, D.; Jammalamadaka, V.; Lyttle, M. H.; Songster, M. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3706.
57. Santini R., Griffith M. C., Qi M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8951-8954.
58. a) Bayer, E.; Dengler, M.; Hemmasi, B. *Int. J. Pept. Prot. Res.* **1985**, *25*, 178. b) Keifer, P. A. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1558.
59. a) Keifer, P.A.; Baltusis, L.; Rice, D.M.; Tymiak, A.A.; Shoolery, J.N. *J. Magn. Resonance*, **1996**, *119*, 65. b) Anderson, R.C.; Jarema, M.A.; Shapiro, M.J.; Stokes, J.P.; Ziliox, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2650.
60. Li, W.; Czarnik, A. W. *J. Comb. Chem.* **1999**, *1*, 127.

61. a) Li, W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4092. b) Yan, B.; Fell, J. B.; Kumaravel, G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7467.
62. Sherrington, D.C. *Chem. Commun.* **1998**, 2275.
63. Arshady R., Atherton E., Clive D. L. J., Sheppard R. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 529-537.
64. Arshady, R.; Kenner, G. W.; Ledwith, A. *Makromol. Chem.* **1976**, *177*, 2911.
65. a) Dryland, A.; Sheppard, R. C. *Tetrahedron* **1998**, *44*, 859. b) Atherton, E.; Sheppard, R. C. *Solid Phase Peptide Synthesis: A Practical Approach*; Oxford University Press: Oxford, **1989**.
66. Gait, M. J.; Matthes, H.W.D.; Singh, M.; Sproat, B.S.; Titmas, R.C. *Nucleic Acids Res.* **1982**, *10*, 6243.
67. Meldal, M. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3077.
68. a) Meldal, M.; Auzameau, F.I.; Hindsgaul, O.; Palcic, M.M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **1994**, 3314. b) Meldal, M; Svendsen, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1995**, 1591. c) Meldal, M.; Auzameau, F.I.; Svendsen, I.; Breddam, K. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1994**, *91*, 3314.
69. Maeji, N.J.; Valerio, R.M.; Bray, A.M.; Campbell, R.A.; Geysen, H.M. *Reactive Polymers*, **1994**, *22*, 203.
70. Valerio, R.M.; Bray, A.M.; Patsiouras, H. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3019.
71. Daniels, S.B.; Bernatowicz, M.S.; Coull, J.M.; Köster, H. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4345.
72. Luo, K.X.; Zhou, P.; Lodish, H.F. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1995**, *92*, 11761.
73. Yan, B.; Jewell, C.F.; Myers, S.W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11755.
74. a) Crowley, J.I.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6363. b) Crowley, J.I.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3215. c) Mathias, L.J.; Hankins, M.G.; Bertolucci, C.M.; Grubb, T.L.; Muthiah, J. *J. Chem. Educ.* **1992**, *69*, A219. d) Hauske, J.R.; Dorff, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1589. e) Yan B. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5736. f) Yan., B.; Kumarvel, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 843. g) Gosselin, F.; Renzo, M.; Ellis, T.H.; Lubell, W.D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7980. h) Yan, B.; Yan, H. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 78. i) Fang, L.; Demeo, M.; Sierra, T.; Kshirsagar, T.; Cebeli, A.; Yan, B. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 362. j) Yan, B.; Tang, Q. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, *42*, 5964.

75. a) Agbenyega, J.K.; Ellis, G.; Hendra, P.J.; Maddams, W.F.; Passingham, C.; Willis, H.A. *Spectrochimica Acta* **1990**, *46A*, 197. b) Maddams, W.F. *Spectrochimica Acta* **1994**, *50A*, 1967. c) Vidrine, D.W. *Photoacoustic FT-IR Spectroscopy of solids and liquids*, en *FT-IR Spectroscopy* chapter 4, p.125, Academic Press, New York, **1982**.
76. a) Shea, K.J.; Sasaki, D.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4109. b) Giralt, E.; Albericio, F.; Bardella, F.; Eritja, R.; Feliz, M.; Pedroso, E.; Pons, M.; Rizo R. en *Innovations and Perspectives in Solid Phase Synthesis* R. Epton (Ed.), p.111, SPCC (UK) Ltd: Birmingham, **1990**. c) Look, G.C.; Holmes, C.P.; Chinn, J.P.; Gallop P.A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7588. d) Murphy, M.M.; Schulleck, J.R.; Gordon, E.M.; Gallop, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7029. e) Pursch, M.; Schlotter, G.; Tseng, L.; Albert, K.; Rapp, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2867. f) Law, R.V.; Sherrington, D.C.; Snape, C.E. *Macromolecules.* **1996**, *29*, 6284. g) Law, R.V.; Sherrington, D.C.; Snape, C.E. *Macromolecules.* **1997**, *30*, 2868. h) O'Connor, P.J.; Cutie, S.S.; Smith, P.B.; Martin, S.J.; Sammler, R.L.; Harris, W.I.; Marks, M.J.; Wilson, L. *Macromolecules.* **1996**, *29*, 7872.
77. a) Fitch, W.L.; Detre, G.; Holmes, C.P.; Shoolery, J.N.; Kiefer, P.A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7955. b) Anderson, R.C.; Stokes, J.P.; Shapiro, M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5311. c) Dhalluin, C.; Boutillon, C.; Tartar, A.; Lippens, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10494.
78. Algunas monografías recientes en este campo son las siguientes: a) Buchmeiser, M. R. *Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis*, Wiley-VCH: Weinheim, **2003**. b) Zaragoza, F. *Organic Synthesis on Solid Phase: Supports, Linkers, Reactions*, Wiley-VCH: Weinheim, **2002**. b) Burgess, K. Ed *Solid-Phase Organic Synthesis*, Wiley: New York, **2000**. c) Seneci, P Ed. *Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Technologies*, Wiley: New York. **2000**. d) Cheng, H.N.; English, A.D. *NMR Spectroscopy of Polymers in Solution and in the Solid State*, ACS: New York, **2003**. e) Pham, Q.; Pétiard, R.; Waton, H.; Llauro-Darricades, M. F. *Proton and Carbon NMR Spectra of Polymers*, Wiley: New York, **2003**. f) Kitayama, T.; Hatada, K. *NMR Spectroscopy of Polymers*, Springer: New York **2004**.

Capítulo 3: Catalizadores derivados de aminoalcoholes en reacciones de adición de Et_2Zn , Diels-Alder y reducción.

Índice:

3.1. Introducción.

3.2. Catalizadores enantioselectivos para la adición de dialquilzinc a aldehídos en fase homogénea.

3.3. Catalizadores enantioselectivos soportados para la adición de dialquilzinc a aldehídos.

3.3.1. Aminoalcoholes soportados como catalizadores heterogéneos.

3.3.1.1. Aminoalcoholes soportados: factores que influyen en su actividad catalítica.

3.3.1.1.1. Efecto de la modificación química del aminoalcohol anclado al polímero.

3.3.1.1.2. Efectos de la utilización de espaciadores entre el soporte y el aminoalcohol.

3.3.1.1.3. Efectos de la compatibilidad del polímero con el disolvente y la accesibilidad de sus centros catalíticos.

3.3.1.1.4. Efectos de la utilización de polímeros solubles.

3.3.1.1.5. Efectos de la modificación química del polímero.

3.3.1.1.6. Efecto de la carga del polímero

3.4. Catalizadores homogéneos para la cicloadición de Diels-Alder.

3.5. Catalizadores heterogéneos en la cicloadición de Diels-Alder.

3.5.1. Ácidos de Lewis soportados sobre polímeros.

3.6. Catalizadores homogéneos en la reducción de cetonas proquirales.

3.6.1. Reducción de cetonas proquirales con LiAlH_4 modificado quiralmente.

3.6.2. Reducción de cetonas proquirales con boranos modificados quiralmente.

3.7. Catalizadores heterogéneos en la reducción de cetonas proquirales.

3.8. Bibliografía.

3.1. Introducción

Las reacciones de formación de enlaces C-C constituyen un área fundamental en la síntesis orgánica.¹ En concreto, la formación catalítica de este enlace es uno de los aspectos más activamente investigados en el campo de la catálisis asimétrica. La razón para que esto sea así radica en que se trata de procesos fundamentales en la obtención de estructuras con actividad biológica y, por tanto, no es de extrañar que sean las industrias farmacéutica y agroquímica las que más recursos dedican a estudiarlas.

Dentro de estas reacciones formadoras de enlaces carbono-carbono nos detendremos en las adiciones de dialquilzinc a aldehídos y en las de cicloadición de Diels-Alder. Ambas reacciones han sido profusamente estudiadas y se conocen con suficiente profundidad, de modo que pueden ser utilizadas como reacciones de prueba de los distintos reactivos o catalizadores sintetizados a lo largo de este trabajo.

Por otra parte, los químicos orgánicos, en su afán de desarrollar en el laboratorio síntesis asimétricas eficientes, respetuosas con el medio ambiente y baratas, vienen haciendo uso de determinados compuestos quirales que la Naturaleza pone a su alcance, para utilizarlos como inductores asimétricos, ya sea como reactivos, auxiliares o catalizadores quirales. Como ya hemos dicho anteriormente estos compuestos conforman el denominado “*chiral pool*”, verdadera “caja de herramientas” del químico dedicado a las síntesis asimétricas.

Dentro de este “*pool*” destacan los α -aminoácidos, y sus derivados, los β -aminoalcoholes. Los aminoalcoholes resultan muy atractivos desde el punto de vista sintético, debido a su flexibilidad de uso, pudiéndose utilizar como auxiliares quirales o ligandos en la síntesis de catalizadores enantioselectivos. Básicamente un aminoalcohol es un ligando bidentado lo que permite la formación de anillos quelatos que estabilizan los complejos catalíticos formados con distintos metales.

Lo que a continuación describimos son los antecedentes que se encuentran en la literatura acerca de la utilización como catalizadores o auxiliares quirales de aminoácidos, aminoalcoholes y compuestos relacionados, en las reacciones de adición dialquilzinc y cicloadición de Diels-Alder.

3.2. Catalizadores enantioselectivos para la reacción de adición de dialquilzinc a aldehídos en fase homogénea.

La adición enantioselectiva de dialquilzinc a aldehídos en presencia de cantidades catalíticas de ligandos quirales (L^*) es una reacción importante para la formación de alcoholes quirales vía alcoholatos de zinc (**Figura 3.1**). Estos alcoholes son precursores sintéticos de gran utilidad, por ejemplo, en la síntesis de la hormona α -tocopherol² o de algunos insecticidas.³

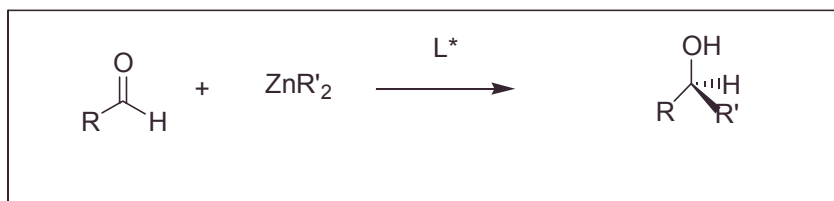


Figura 3.1. Adición enantioselectiva de dialquilzinc catalizada por un ligando quiral.

Oguni et al.⁴ llevaron a cabo la primera adición enantioselectiva de dialquilzinc a aldehídos, utilizando como catalizadores algunos β -aminoalcoholes. Se han probado una gran variedad de ligandos como catalizadores de esta reacción, muchos de ellos derivados de productos naturales, como el dimetilaminoisoborneol (**1**),⁵ los derivados de la L-prolina (**2**),⁶ alcaloides de la familia de las cinconas⁷ o la (+)-efedrina (**3**),⁸ (ver **Figura 3.2**.)

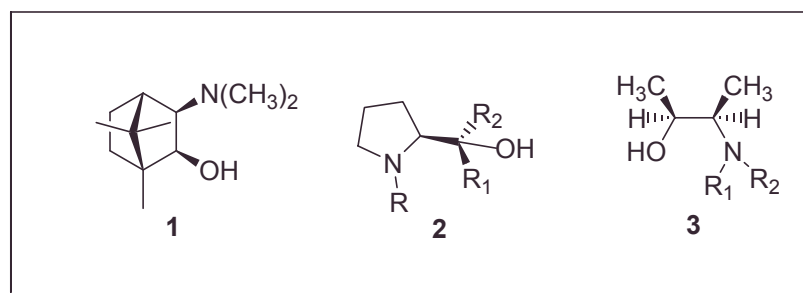


Figura 3.2. Algunos ligandos utilizados en la adición de dialquilzinc.

Estas investigaciones fueron revisadas y ampliadas posteriormente por Noyori y Soai.^{9,10} Además, otros catalizadores sintéticos, como los derivados del (1*R*,2*R*)-1-(dialquilamino)-1-fenil-3-alcoxi-2-propanol (**4**),¹¹ los complejos de titanio y BINOL (**5**) (Ti-BINOLs),¹²⁻¹⁴ complejos de titanio y TADDOL (**6**) (Ti-TADDOLs)¹⁵ y los complejos de titanio con derivados del (1*R*,2*R*)-1,2-diaminociclohexano (**7**) se han revelado como catalizadores altamente enantioselectivos (**Figura 3.3**).

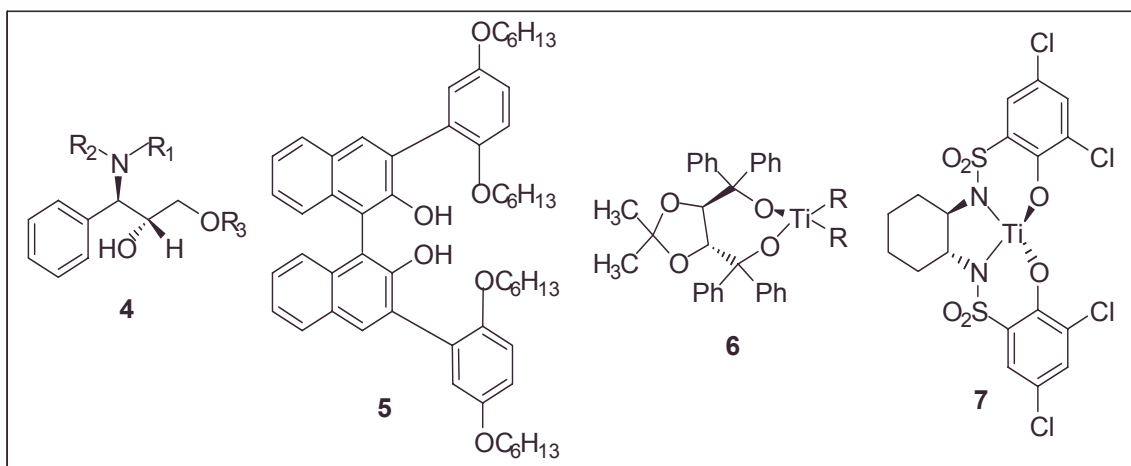


Figura 3.3. Catalizadores homogéneos para la adición de dialquilzinc a aldehídos.

Algunos de estos catalizadores homogéneos han sido inmovilizados sobre varios soportes.

Para los catalizadores homogéneos de aminoalcoholes, el exceso enantiomérico (e.e.) observado viene determinado por efectos sutiles. Así, Noyori observó una falta de proporcionalidad entre el e.e. de los productos y el e.e. del aminoborneol utilizado como auxiliar quiral. De acuerdo con los datos de éstos y otros autores, en el medio de reacción se forman las especies monómeras y dímeras^{5b-d, 16} de la **Figura 3.4**.

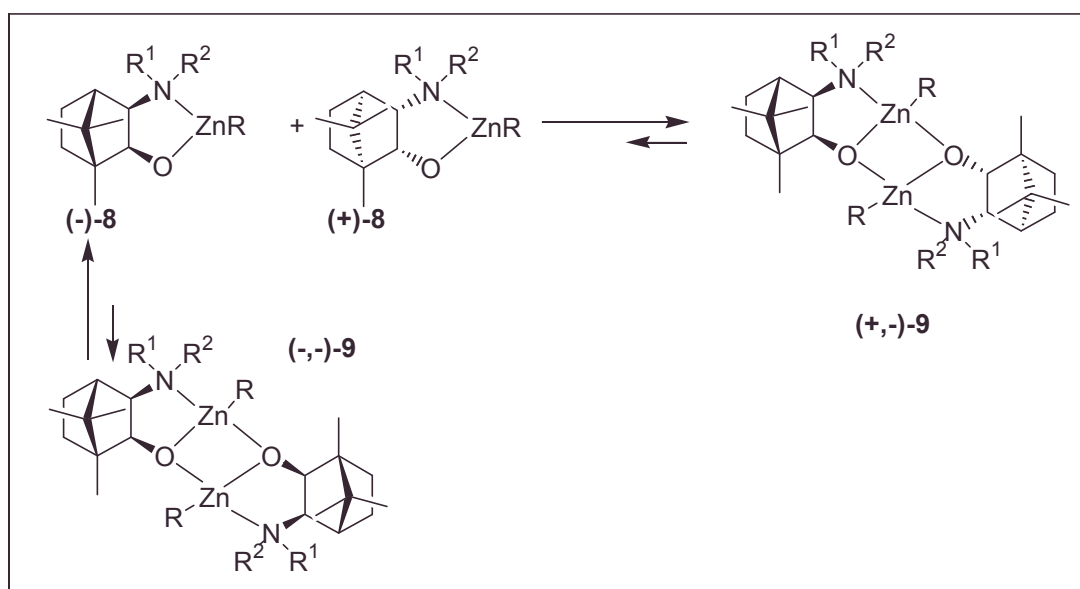


Figura 3.4. Formación de dímero diastereoisomérico a partir de los enantiómeros del aminoborneol

En general se ha podido observar como el complejo monomérico (+) ó (-) **8** es la especie activa para este proceso (**Figura 3.4**).

Cuando el catalizador quiral no es enantioméricamente puro son posibles dos dímeros diastereoisoméricos. El enantiómero minoritario, (+)-**8**, origina un dímero *anti* (+,-)-**9**, que es relativamente estable pero inactivo. El enantiómero mayoritario, (-)-**8**, forma el dímero (-,-)-**9**, menos estable que el anterior. Por lo tanto la utilización del compuesto **9** de baja pureza óptica, da una elevada enantioselectividad, insospechada en otras ocasiones, debido a que el enantiómero minoritario es pasivado por formación del dímero inactivo.

3.3. Catalizadores enantioselectivos soportados para la adición de dialquilzinc a aldehídos.

Como ya hemos dicho, el anclaje de un ligando quiral sobre un soporte sólido ofrece, en general, múltiples ventajas con respecto al uso del mismo en solución.

Los primeros catalizadores heterogéneos mostraban una disminución de la actividad catalítica y de su enantioselectividad, respecto a sus análogos en fase homogénea. Los trabajos posteriores se han dedicado a la optimización de la actividad catalítica de estos compuestos. Para ello, se estudió la adaptación del soporte que llevaba los centros catalíticos, el tipo de separador que unía el catalizador al soporte, así como, la accesibilidad y la dispersión de los centros catalíticos en la matriz polimérica.

3.3.1. Aminoalcoholes soportados como catalizadores heterogéneos.

Freché¹⁷ fue uno de los primeros investigadores que inmovilizó aminoalcoholes quirales sobre un soporte polimérico. Para ello hizo reaccionar una resina Merrifield de un 1-2 % de entrecruzamiento, con distintos aminoalcoholes como la efedrina, el prolinol, el 3-exo-aminoisoborneol y el N-metil-3-exo-aminoisoborneol. Los aminoalcoholes soportados así obtenidos fueron utilizados como catalizadores en la reacción de adición del dietilzinc a benzaldehído. Los mejores resultados los obtuvo con el (-)-N-metil-3-exo-aminoisoborneol soportado con un 91 % de rendimiento y un 92 % de e.e. para el (*S*)-1-fenil-1-propanol (**10**); la efedrina soportada (**11**) dio lugar un 80 % de e.e. (Figura 3.5).

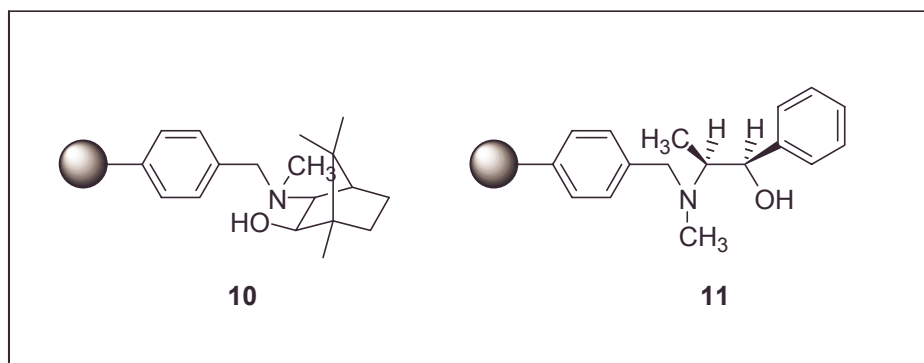


Figura 3.5. Aminoalcoholes soportados de Frechet.

Después de la reacción se separó el polímero por filtración conteniendo el filtrado el alcóxido quiral soluble. Este alcóxido fue hidrolizado con un buen rendimiento a (*S*)-1-fenil-1-propanol. Si el catalizador se recicla en condiciones anhídras, el polímero puede ser reutilizado sin pérdida significativa de actividad ni enantioselectividad en los sucesivos ciclos.

El mecanismo de la reacción se representa en la **Figura 3.6**.

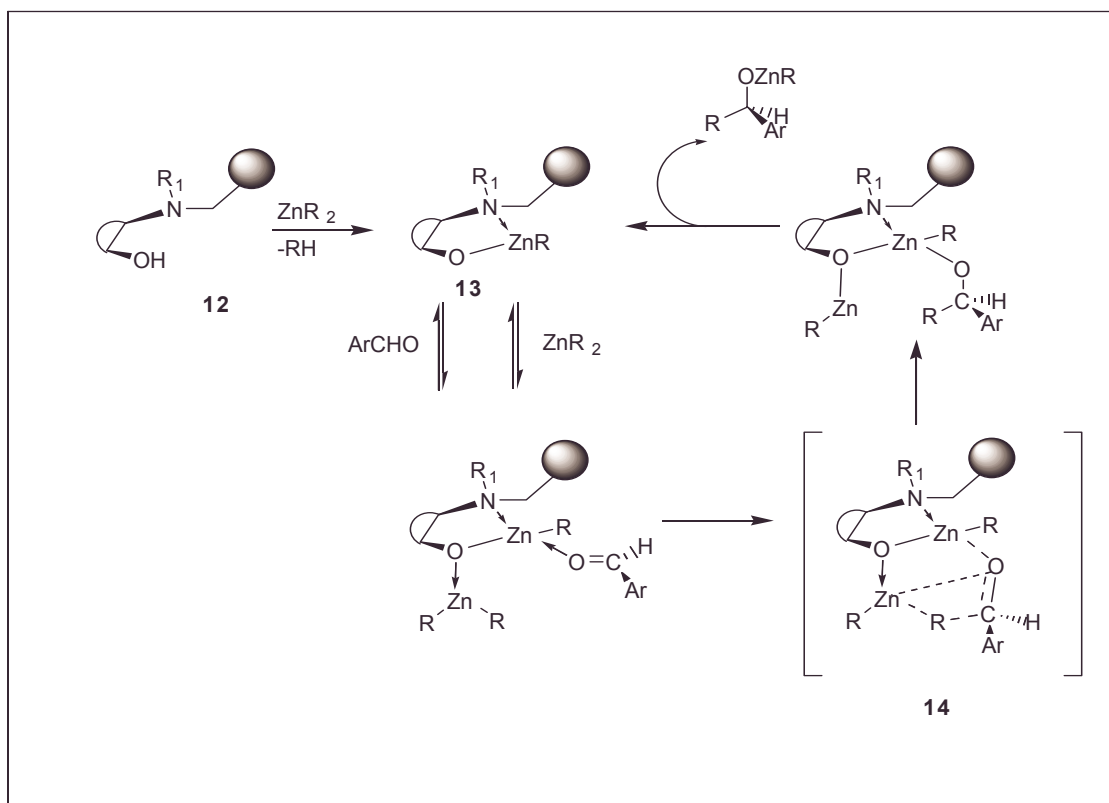


Figura 3.6. Mecanismo de la adición de dialquilzinc al benzaldehído.

En el primer paso, el dietilzinc reacciona con el catalizador soportado 12 en una relación 1:1 para formar el quelato 13. En ausencia de más dietilzinc, el compuesto 13

reduce lentamente el benzaldehído a alcohol bencílico. La alquilación sólo se produce si se adiciona un segundo equivalente de dietilzinc. Si en lugar de dietilzinc, se adiciona un equivalente de dibutilzinc al quelato soportado de dietilzinc (**13**), sólo se produce la butilación del benzaldehído, pero no la etilación. Tomando como base estos resultados y los trabajos de Soai, Noyori y Corey,^{5, 18-20} se propuso que el benzaldehído y la segunda molécula de dialquilzinc se enlazan al átomo de Zn y al de oxígeno del centro catalítico, respectivamente (**13**). Esta disposición incrementa la electrofilia del aldehído y la nucleofilia del grupo alquilo. La reacción se produce a través de un estado de transición formado por un anillo de seis miembros en el que participan los dos átomos de Zn (**14**), que en realidad presenta una estructura bicíclica (tricíclica si consideramos el anillo quelato aminoalcohol-Zn), tal como se ve en la **Figura 3.6**.

3.3.1.1. Aminoalcoholes soportados: factores que influyen en su actividad catalítica.

Las reacciones catalizadas por aminoalcoholes soportados están influenciadas por numerosos factores, los cuales afectan, no sólo a los excesos enantioméricos obtenidos, sino también, a la propia reutilización y estabilidad del catalizador. Entre los factores más importantes podemos considerar los siguientes:

- ✓ Modificación química del aminoalcohol anclado al polímero.
- ✓ El uso de espaciadores entre el aminoalcohol y el polímero.
- ✓ Compatibilidad con el disolvente y accesibilidad a los centros catalíticos.
- ✓ El uso de polímeros solubles.
- ✓ La naturaleza química del esqueleto polimérico.
- ✓ La carga del polímero.

3.3.1.1.1. Efecto de la modificación química del aminoalcohol anclado al polímero.

La modificación química que experimenta un aminoalcohol cuando se ancla sobre un soporte, es decir, se heterogeneiza, puede en algunos casos influir

positivamente sobre el exceso enantiomérico obtenido en una determinada reacción. Así por ej. Chaloner y Renuka Perera cuando utilizaron efedrina como catalizador en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído obtuvieron unos excesos enantioméricos superiores a los obtenidos cuando la reacción se lleva a cabo con el catalizador análogo en solución.²¹

Parece ser que la unión al polímero, con un mayor impedimento estérico en las proximidades del nitrógeno puede ser la responsable de estos hechos. No obstante, cabe señalar que no existe una correlación sencilla entre los excesos enantioméricos obtenidos y el tamaño de los sustituyentes en el caso de la efedrina (**17**, **Figura 3.7**).^{8a, 19}

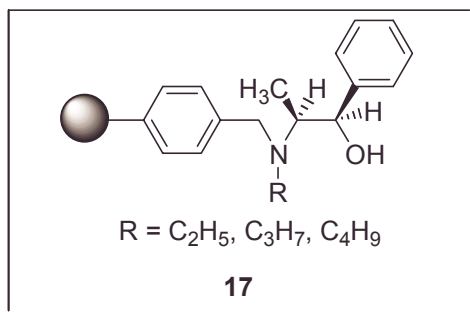


Figura 3.7. Efedrina soportada sobre PS-DVB

3.3.1.1.2. Efectos de la utilización de espaciadores entre el soporte y el aminoalcohol.

Soai²² y Watanabe²³ han estudiado el efecto que produce la introducción de un separador entre el soporte y el aminoalcohol. Así cuando utilizaron norefedrina (**18**, **Figura 3.8**) como auxiliar quiral, con un separador -(CH₂)_n-, observaron que el exceso enantiomérico aumentaba desde un 17% hasta un 82%. La presencia del espaciador parece ser que facilita la aproximación del sustrato al auxiliar quiral, lo que llevaría por tanto, a estos mejores resultados.

En la **Tabla 3.1** se recogen algunos resultados para la reacción de adición de dietilzinc, a distintos aldehídos con el catalizador (**18**). En todos los casos se observaron buenas actividades y valores elevados de excesos enantioméricos.

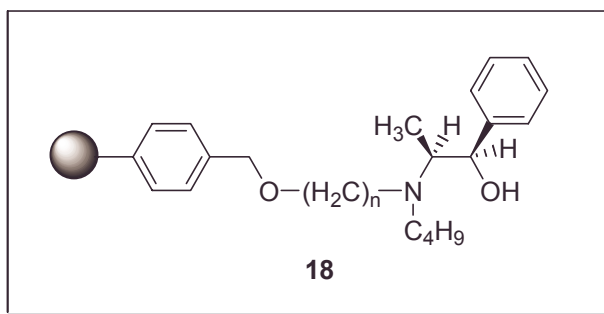


Figura 3.8. Norefedrina soportada mediante un espaciador alifático.

Tabla 3.1. Resultados obtenidos para la adición enantioselectiva de Et_2Zn a algunos aldehídos usando como catalizador el compuesto 18

Catalizador quiral	Aldehído	(S)-Alcohol	
		Rendimiento (%)	e.e. (%)
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>), n = 4	PhCHO	91	96
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>), n = 6	PhCHO	88	99
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>), n = 6 ^a	PhCHO	91	82
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>), n = 6	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CHO}$	79	73
(1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>), n = 6 ^a	$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{CHO}$	80	71

^a Catalizador reciclado

3.3.1.1.3. Efectos de la compatibilidad del polímero con el disolvente y la accesibilidad de sus centros catalíticos.

Frechét et al. han estudiado en profundidad la influencia del microentorno sobre la actividad catalítica de los catalizadores soportados.²⁴ Los compuestos **19** y **20** (Figura 3.9), fueron utilizados como auxiliares quirales y en general condujeron a buenos excesos enantioméricos.

El mecanismo de la reacción de adición sugiere la formación de una base de Schiff entre la amina primaria y el aldehído. El aminoalcohol **19** se ancló a una resina clorometilada a través del OH fenólico, mientras que el compuesto **20** se copolimerizó con estireno y un agente de entrecruzamiento.

Estos autores estudiaron también, la influencia de distintos agentes de entrecruzamiento sobre dicha reacción, pudiendo observar como la utilización del agente de entrecruzamiento **22**, en el que existe una cadena de oxietileno que proporciona una gran flexibilidad al polímero, facilita el acceso de los reactivos a los centros catalíticos del mismo, lo que lleva, por tanto, a mejores resultados en la reacción modelo.

Así por ejemplo, cuando la reacción se llevó a cabo utilizando un polímero basado en el aminoalcohol **19** y el agente de entrecruzamiento **22** se observó que esta transcurría de forma prácticamente cuantitativa.

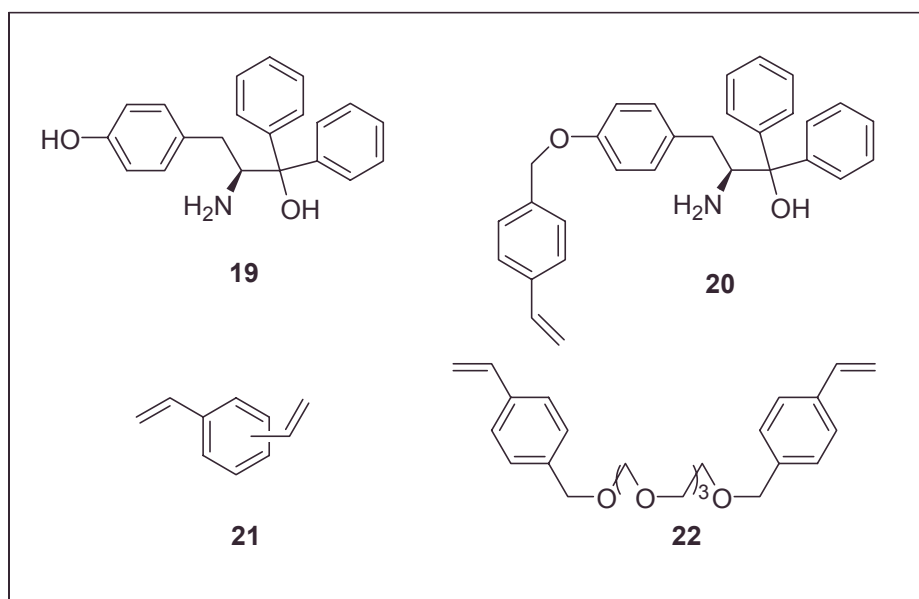


Figura 3.9. β -aminoalcoholes y monómeros de entrecruzamiento utilizados por Freché.

Se obtuvieron también excelentes actividades catalíticas y buenas enantioselectividades en la adición de Et_2Zn al benzaldehído, tal como se ve en la **Tabla 3.2**, para un polímero monolítico que contenía la N-butilnorefedrina como auxiliar quiral y que se aplicó en un reactor de flujo continuo. Se observó que este catalizador no perdía su actividad catalítica después de varios ciclos y utilizando el *p*-clorobenzaldehído como sustrato se alcanzaron excesos enantioméricos del 94 %.

Tabla 3.2. Resultados obtenidos en la adición de Et_2Zn a benzaldehído utilizando un reactor de flujo continuo con un polímero de N-butilnorefedrina.

Ciclo	Rendimiento (%)	e.e. (%) (S) 1-fenilpropanol
1	72	86
2	83	87
-	-	-
5	79	85

3.3.1.1.4. Efecto de la utilización de polímeros solubles.

Con los polímeros solubles se trabaja con mayor dificultad que con los insolubles, debido básicamente a la dificultad de separación del medio de reacción y de su recuperación de forma cuantitativa. Sin embargo, un polímero como el **23** (Figura 3.10) ha sido utilizado recientemente en un reactor de flujo continuo equipado con una membrana de ultracentrifugación. Para este polímero se observó la posibilidad de aplicar un gran número de ciclos de reutilización.²⁵

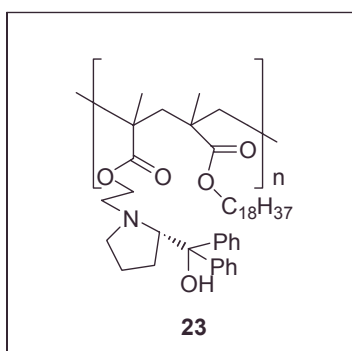


Figura 3.10. Polímero soluble utilizado en un sistema de flujo continuo

3.3.1.1.5. Efectos de la modificación química del polímero.

Los aminoalcoholes se suelen soportar sobre polímeros de poliestireno, sin embargo, el grupo de Hodge ha desarrollado un nuevo tipo de N-metilefedrina soportada que, tomando como base el esqueleto de poliestireno, se ramifica con un polímero de metil siloxano (**24**, Figura 3.11).²⁶ Las ramificaciones de silano del polímero fueron finalizadas mediante tratamiento con 1-octeno.

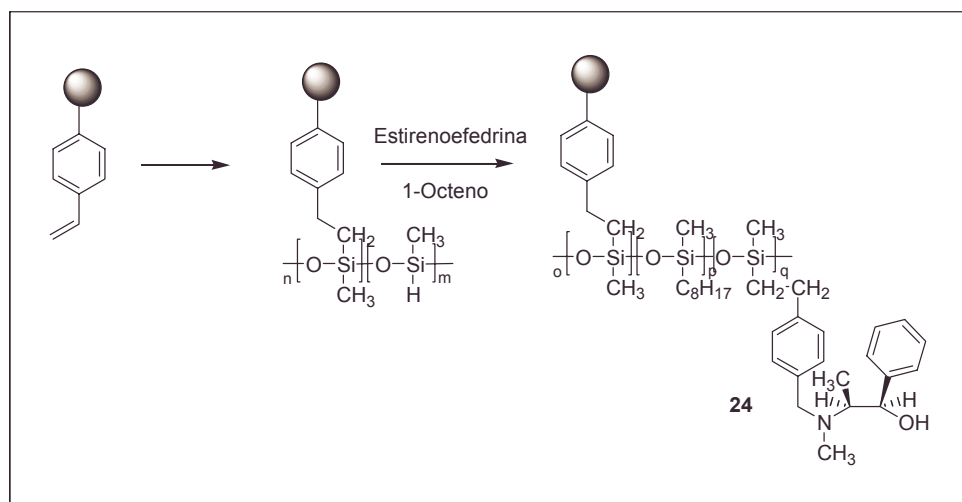


Figura 3.11. N-metilefedrina soportada sobre un poliestireno modificado con metil siloxano

3.3.1.1.6. Efecto de la carga del polímero.

Hodge, en sus estudios llevados a cabo con derivados de efedrina y aminocanfor soportados sobre poliestireno entrecruzado, comprobó que los polímeros con bajo grado de funcionalización, baja carga, conducían a excesos enantioméricos más altos.^{27,28} Esto se puede deber a que en estos polímeros los centros catalíticos se encuentran suficientemente alejados como para evitar la formación de dímeros inactivos de Zn.

Esta tendencia también se observó para el catalizador soportado, derivado del aminoalcohol *cis*-2,6-dimetil piperidinio (25, Figura 3.12) y con el aminoalcohol relacionado 26 (Figura 3.12).²⁹

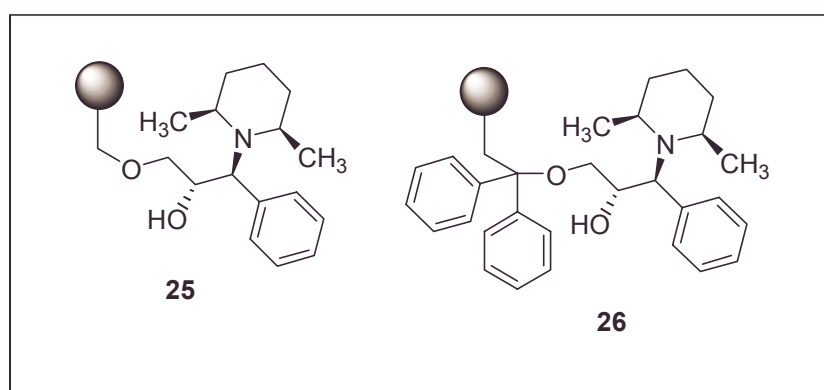


Figura 3.12. Aminoalcoholes soportados derivados del piperidinio

3.4. Catalizadores homogéneos en la cicloadición de Diels-Alder.

La reacción de cicloadición de Diels-Alder es conocida desde hace tiempo, como uno de los métodos más importantes para la obtención de derivados del ciclohexeno. Se han llevado a cabo síntesis con elevada asimetría, con la ayuda de auxiliares quirales enlazados al dieno o al dienófilo, pero estas reacciones pueden considerarse como diastereoselectivas, antes que como enantioselectivas.³⁰

En los primeros trabajos sobre reacciones Diels-Alder enantioselectivas, Koga *et al.* utilizaron cantidades catalíticas del compuesto **27** (**Figura 3.13**), para la reacción entre el ciclopentadieno y la metacroleína. Este catalizador se preparó de forma sencilla por reacción entre el (-)-mentol y el dicloruro de etil aluminio.³¹

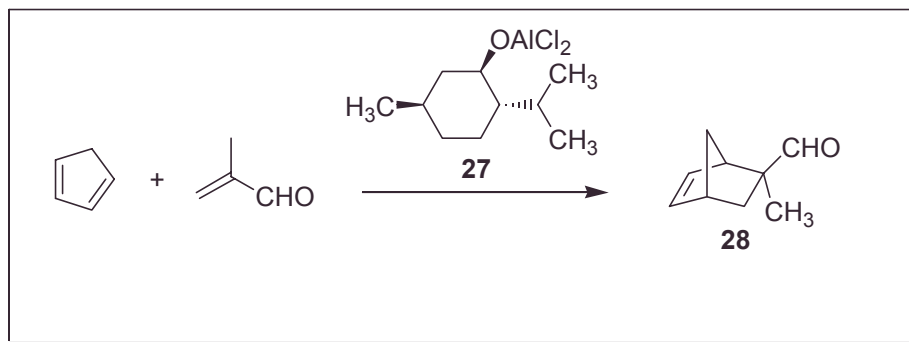


Figura 3.13. Reacción de Diels-Alder catalizada por complejos de mentol-Al.

El aducto **28** (mayoritariamente la forma *exo*) se obtuvo con un exceso enantiomérico del 70 %.

Kagan *et al.* sintetizaron el ácido de Lewis **29**, (**Figura 3.14**), que funcionó como catalizador quiral, y que, básicamente, es un alcoholato de aluminio, obtenido por reacción entre el EtAlCl_2 y el correspondiente diol quiral sintético.³²

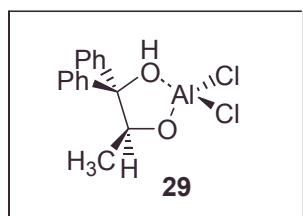


Figura 3.14. Catalizador de Kagan

La hétero-adición de Diels-Alder (reacción de Danishefsky) entre el benzaldehído y un dieno ha sido estudiada por Yamamoto y colaboradores.³³ En este

caso el mejor catalizador fue el 3,3'-bis(triarilsilil) derivado de un complejo de metilaluminio y un binaftol quiral (Al-BINOL, **30**, Figura 3.15). La reacción proporcionó la *cis*-dihidropirona (**31**) y el producto *trans* (**32**) con un 90 % de rendimiento y una excelente selectividad (*cis/trans* = 30:1) y con una enantioselectividad para la configuración (2*R*,3*R*) del 97 % de exceso enantiomérico.

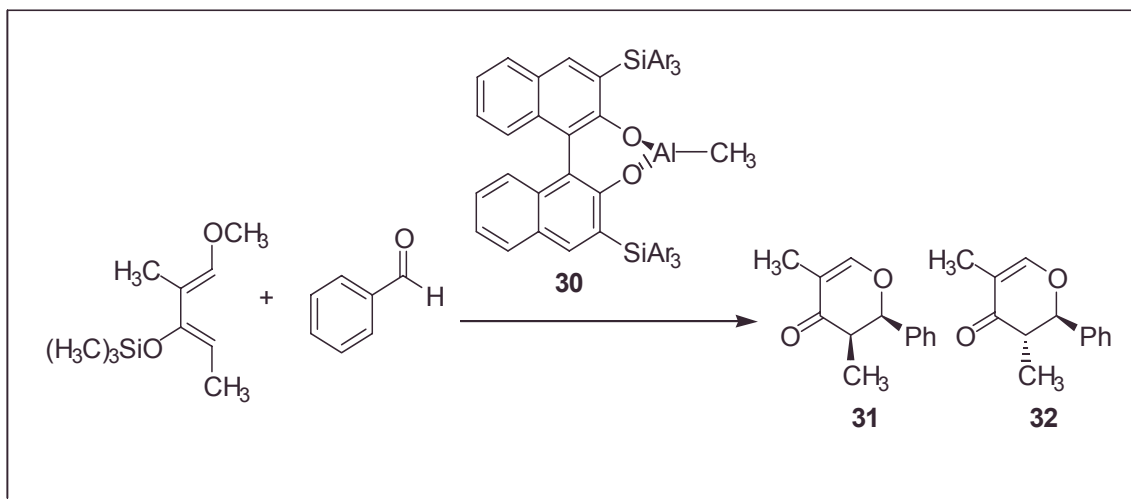


Figura 3.15. Hetero adición de Diels-Alder entre el benzaldehído y un dieno catalizada por un derivado Al-BINOL.

El grupo de Narasaka fue el primero en estudiar el complejo quiral de Ti (**33**), preparado a partir del $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrafenil-4,5-di-(hidroximetil)-1,3-dioxolano (TADDOL).³⁴ El complejo TADDOL-Ti (**33**) proporciona un rendimiento del 90 % en la adición de Diels-Alder y una relación *exo/endo* = 92/8, además de un exceso enantiomérico del 94 % (Figura 3.16).

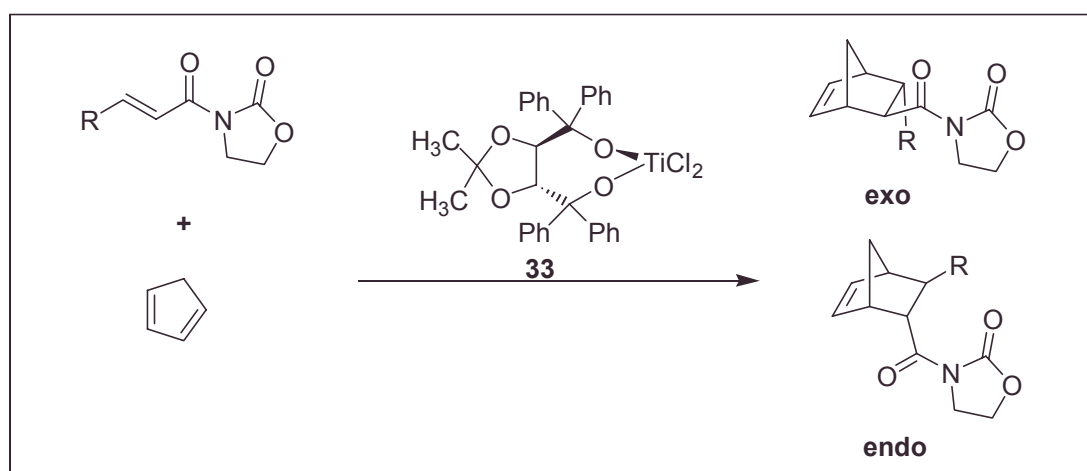


Figura 3.16 Adición Diels-Alder catalizada por el complejo TADDOL-Ti

Los sustituyentes de la posición 2 del anillo del dioxolano y en particular la ausencia o presencia de simetría C_2 y de anillos en dicha posición influyen notablemente en la estereoselectividad.

Luis *et al.*, han relacionado los resultados experimentales obtenidos en la adición de Diels-Alder con la estabilidad relativa de los estados de transición.³⁵

3.5. Catalizadores heterogéneos en la cicloadición de Diels-Alder.

Varios grupos de investigación, Mayoral *et al.* y Kabalka *et al.*, han estudiado extensamente la reacción de Diels-Alder en fase heterogénea durante la última década (**Figura 3.17**). A continuación exponemos un breve resumen sobre el tema.³⁶⁻⁴⁴

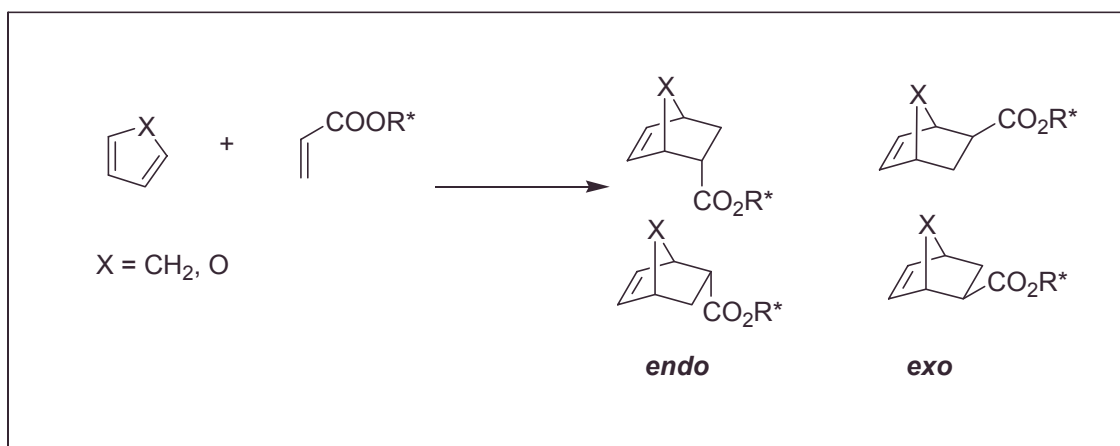


Figura 3.17. Cicloaductos Diels-Alder a partir de ciclopentadieno o furano con acrilatos

Distintos polímeros y óxidos inorgánicos han sido utilizados como soportes de catalizadores quirales enantioselectivos en las cicloadiciones Diels-Alder, como se revisa en varios artículos.^{45, 46-51}

3.5.1. Ácidos de Lewis soportados sobre polímeros.

Itsuno fue el primero en preparar ácidos de Lewis quirales sobre polímeros insolubles,⁴⁶ mediante el anclaje de aminoalcoholes sobre poliestireno y posterior tratamiento con borano. Los catalizadores así obtenidos (**Figura 3.18**) se ensayaron en la reacción de cicloadición entre la metacroleína y el ciclopentadieno.

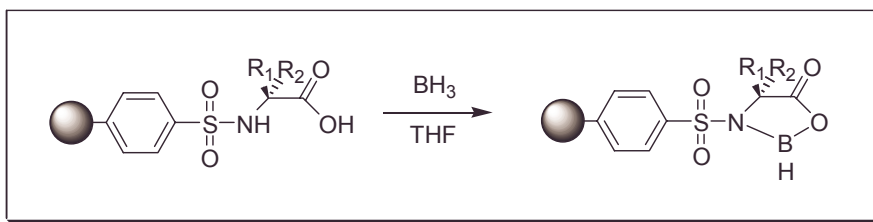


Figura 3.18. Oxazaborolidinas soportadas de Itsuno

Estos catalizadores se prepararon utilizando sulfonamidas de *L*-valina, *L*-isoleucina, *D*-2-fenilglicina o *L*-treonina y BH_2Br o BH_3 . Estas oxazaborolidinas catalizaron la adición de la metacroleína al ciclopentadieno (**Figura 3.19**) en medio $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{THF}$, con rendimientos muy buenos y una excelente selectividad *endo/exo*.

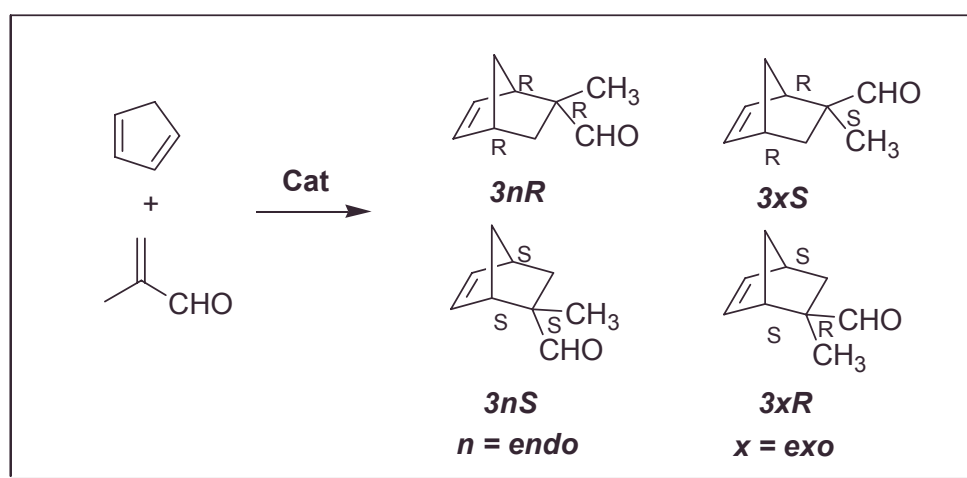


Figura 3.19. Cicloaductos Diles-Alder entre el ciclopentadieno y la metacroleína

Así, la oxazaborolidina derivada de la *L*-valina proporcionó una relación *endo/exo* = 1/99 para el aducto **3xR** (**Figura 3.19**) con un exceso enantiomérico del 64 % a una temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Este catalizador se recicló sin pérdidas significativas de selectividad.⁴⁷ Se consiguió una mejora notable en este catalizador utilizando el agente de entrecruzamiento más flexible **22** de la **Figura 3.9**.⁴⁸

Nuestro grupo de trabajo ha preparado varios ácidos de Lewis soportados que pueden utilizarse como catalizadores de esta reacción.⁴⁹ Estos catalizadores se prepararon anclando una pequeña librería de aminoalcoholes sobre resinas Merrifield y formando el complejo metálico por reacción con AlEtCl_2 . De toda la serie, solamente el derivado de la *L*-prolina (**34**, **Figura 3.20**) mostró una elevada actividad catalítica, aunque con baja enantioselectividad (*e.e.* = 7-14 %). Por otra parte, el catalizador soportado derivado del ácido (*2R,3R*)-tartárico y el AlEtCl_2 , aunque dio bajos excesos

enantioméricos, mostró una actividad superior a su homólogo homogéneo, debido probablemente, al efecto de pseudodilución del polímero.

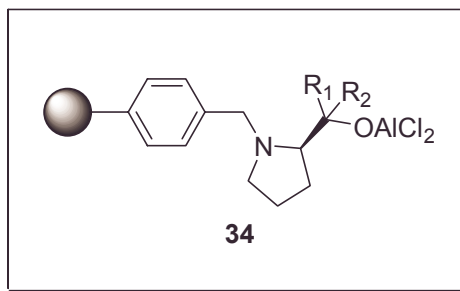


Figura 3.20. Catalizador Diles-Alder soportado, derivado del prolinol.

Los complejos soportados de TADDOL-Ti fueron desarrollados por Seebach y por nuestro grupo de forma paralela y aplicados con éxito en la adición de la 3-crotoniloxazolidinona al ciclopentadieno (**Figura 3.17**).⁴⁵

Los polímeros funcionalizados con TADDOLes, independientemente del tipo de polimerización, mostraron la misma actividad que en fase homogénea, mientras que los funcionalizados por modificación química de una resina de Merrifield, se mostraron menos activos. La *endo*-enantioselectividad de los copolímeros fue en todos los casos inferior a la observada en fase homogénea. Para explicar esta diferencia de comportamiento se ha pensado que el complejo catiónico bimolecular que forma el TADDOL, se encuentra involucrado en la reacción enantioselectiva en fase homogénea, mientras que esto resulta imposible en los complejos de TADDOL soportados.

Nuestro grupo ha preparado estructuras de TADDOL ancladas a polímeros según muestra la **Figura 3.22**.⁵⁰ La acción catalítica de este tipo de catalizadores se ve influenciada tanto por el tipo de soporte como por el tipo de TADDOL utilizado. Así, sólo cuando el sustituyente en α es Ar = 3,5-dimetifenilo se obtiene el cicloadducto **35** (**2R, 3S**) con un exceso enantiomérico del 25 % (**Figura 3.21**).

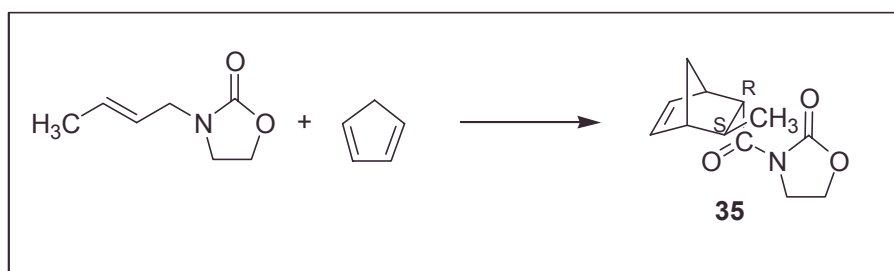


Figura 3.21. Cicloadducto (2R,3S)

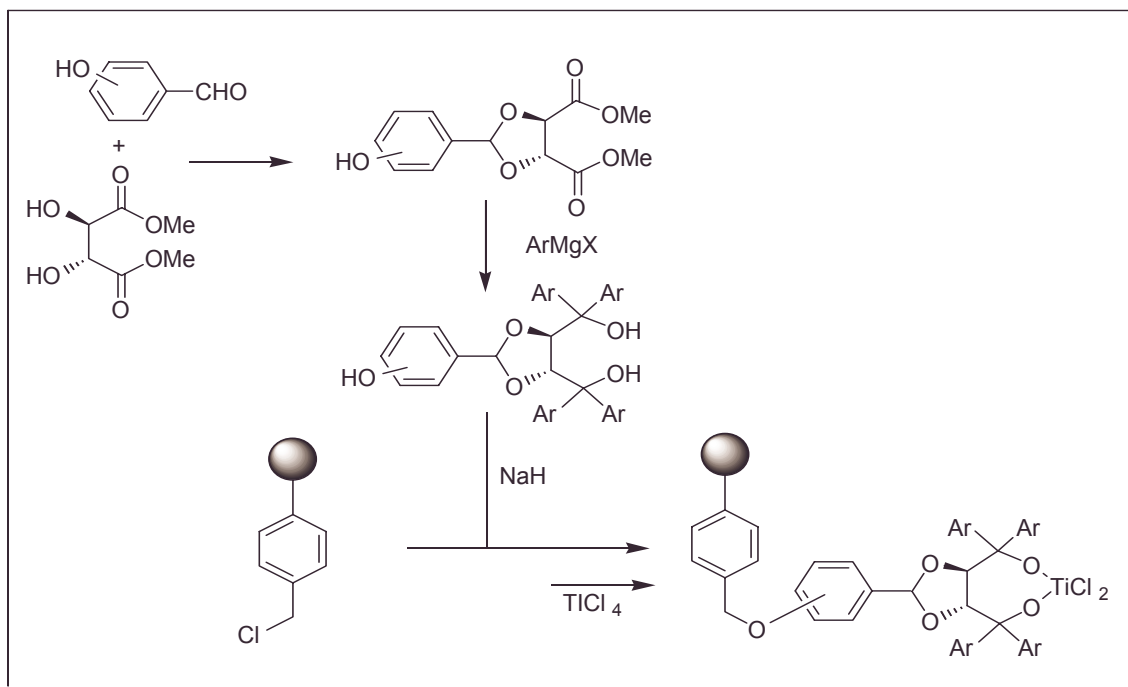


Figura 3.22. Síntesis de TADDOLatos soportados de Ti.

3.6. Catalizadores homogéneos en la reducción de cetonas proquirales.

La reducción en fase homogénea, catalizada por reductores quirales, de cetonas proquirales y compuestos relacionados, constituye una reacción estándar de gran interés en Química Orgánica. Por otra parte el desarrollo de estos catalizadores, constituidos generalmente por LiAlH_4 o boranos modificados quiralmente por distintos auxiliares, es un vasto campo de investigación que revisaremos brevemente a continuación.

3.6.1. Reducción de cetonas proquirales con LiAlH_4 modificado quiralmente.

Este tipo de reacciones se encuentra ampliamente descrito en la literatura.⁵² Algunos aminoalcoholes quirales y el 1,1'-*Bis*-2-naftol son los ligandos quirales que más frecuentemente se han utilizado para llevar a cabo este tipo de reacciones (**Figura 3.23**)

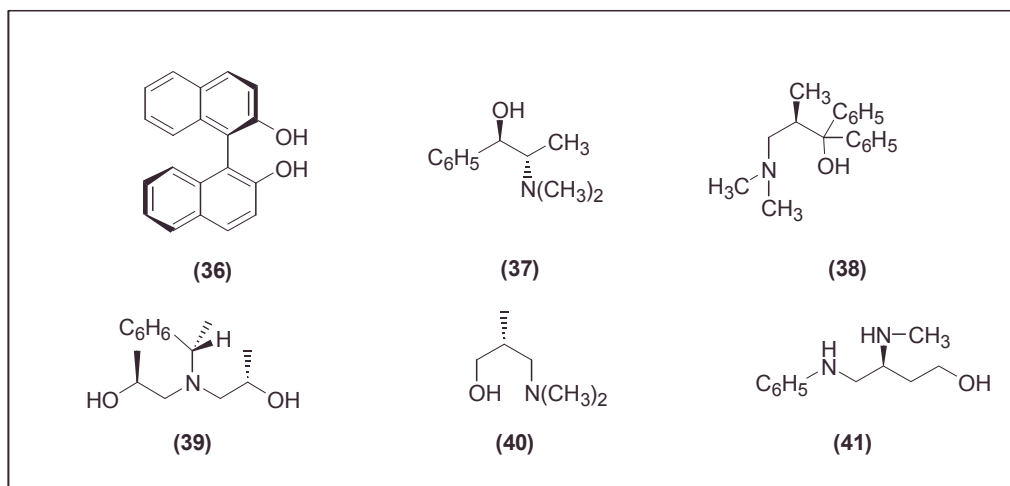


Figura 3.23. modificadores quirales del LiAlH_4

Los resultados obtenidos en la reacción de reducción de la acetofenona con los complejos formados por el LiAlH_4 y estos compuestos se recogen en la **Tabla 3.3**.

Tabla 3.3. Síntesis de 1-feniletanol por reducción de acetofenona con hidruros quirales de aluminio y litio.

Ligando	Rendimiento	e.e. (%)	Ref
36	61%	95	54
37	90%	84	55
38	100%	68	56
39	98%	82	57
40	88%	60	58
41	87%	51	59

La principal dificultad que presentan estos reactivos quirales, consiste en el equilibrio que establece en solución el LiAlH_4 :



Este equilibrio posibilita que la reacción tenga lugar de forma no enantioselectiva.

3.6.2. Reducción de cetonas proquirales con boranos modificados quiralmente.

Las oxazaborolidinas son compuestos quirales utilizados en esta reacción, obteniéndose en general, productos con la estereoquímica deseada y buenos rendimientos químicos y enantioselectividades.

La síntesis de las oxazaborolidinas se lleva a cabo por reacción entre el ligando seleccionado con borano o reactivos relacionados, como el ácido borónico, butanoborónico, etc. originándose un anillo de cinco miembros, tal como se ve en la **Figura 3.24**.⁵⁹

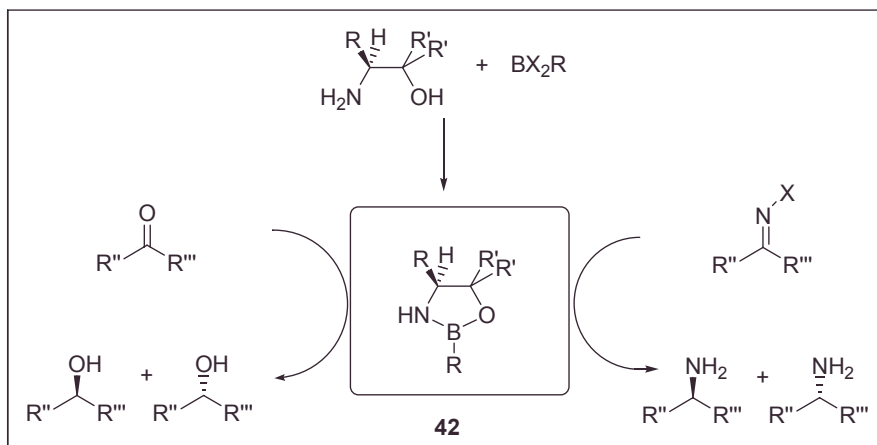


Figura 3.24. Síntesis y aplicación de las oxazaborolidinas

Kagan *et al.* y Find llevaron a cabo las primeras síntesis de oxazaborolidinas por reacción de un borano con la efedrina⁶⁰ El catalizador obtenido, no obstante, no mostró una buena enantioselectividad en la reducción de cetonas proquirales. Los trabajos posteriores de Itsuno demostraron la eficiencia de los complejos de aminoalcohol-borano en la reducción de compuestos proquirales.⁶¹

Estos catalizadores, (**42**, **Figura 3.24**) están formados por un hidruro de boro complejoado con un aminoalcohol, que deriva normalmente de un aminoácido, y que actúa de modificador quiral del borano.

En estos últimos años han aparecido numerosas publicaciones sobre el empleo de estos complejos en la reducción de cetonas proquirales y compuestos relacionados. Algunos de estos ligandos se muestran en la **Figura 3.25**.

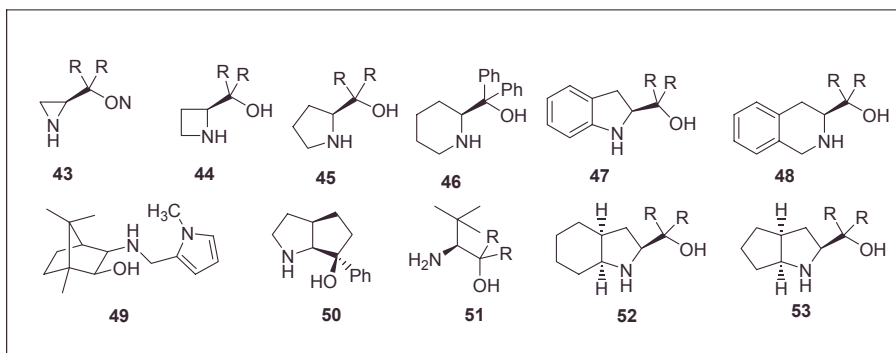


Figura 3.25. Ligandos quirales utilizados en la síntesis de las oxazaborolidinas

Algunos de los resultados obtenidos en la reacción de reducción de la acetofenona con las oxazaborolidinas derivadas de estos ligandos se recogen en la Tabla 3.4.

Tabla 3.4. Reducción de acetofenona catalizada por diferentes catalizadores quirales de boro.

Ligando	Catalizador	Rendimiento (%)	e.e. (%)	Ref
43	R=Ph (BH_3)	95	94	63
44	R=Ph (BH_3)	90	97	64
45	R=Ph (BH_3)	92	97	65
46	R=Ph ($\text{CH}_3\text{B}(\text{OH})_2$)	90	87	66
47	R=Ph (BH_3)	93	93	67
48	R=Ph (BH_3)	91	51	68
49	R=Ph (BH_3)	92	73	69
50	R=Ph (BH_3)	95	97	70
51	R=Ph (BH_3)	91	89	71
52	R=Ph (BH_3)	95	90	72
53	R=Ph (BH_3)	91	61	73

3.7. Catalizadores heterogéneos en la reducción de cetonas proquirales.

Noyori publicó en 1981 la síntesis de dos enantiómeros del BINAP y a continuación los aplicó en algunas transformaciones asimétricas, en las cuales participaba el derivado anclado a un polímero (**Figura 3.26**).^{73, 74}

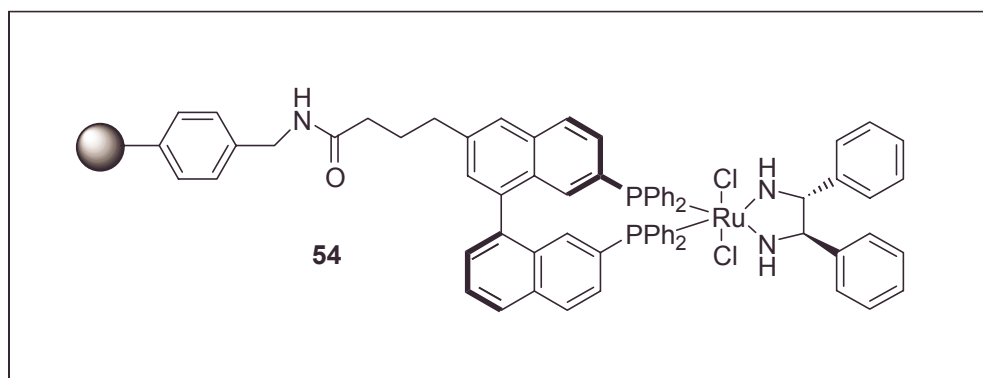


Figura 3.26. Catalizador de Ru –BINAP sobre PS.

El compuesto **54** (**Figura 3.26**) se mostró como un excelente catalizador en la hidrogenación asimétrica de cetonas aromáticas y alifáticas (**Figura 3.27** y **Tabla 3.5**)

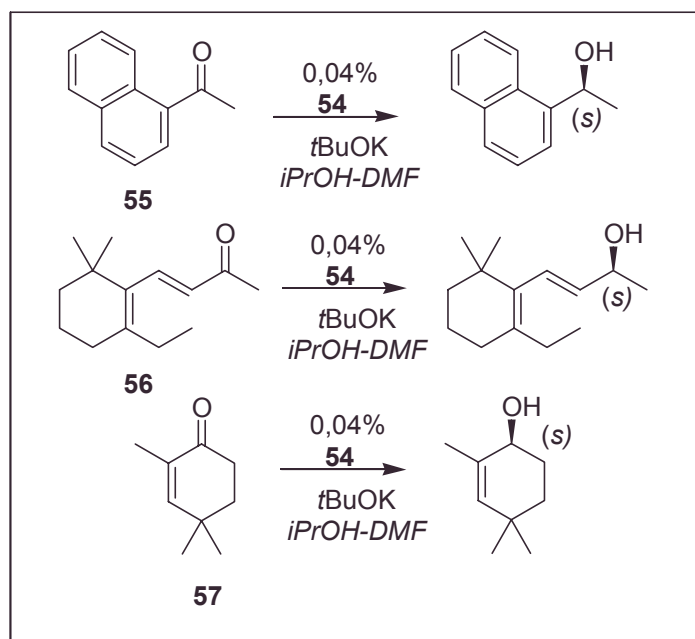


Figura 3.27. Reducción asimétrica de cetonas con el Catalizador 54.

Tabla 3.5. Reducciones asimétricas catalizadas con el complejo Ru-BINAP soportado sobre poliestireno.

Entrada	Sustrato	Ciclo	tiempo(h)	Rendimiento (%)	e.e. (%)
1	55	1	26	99	98
2	55	9	30	99	98
3	55	13	48	96	97
4	56	1	15	100	84
5	56	6	30	100	83
6	56	11	72	100	87
7	57	1	22	99	93
8	57	8	48	94	94

Para este catalizador, se observó, que mantenía su actividad tras un uso continuado, aunque para conseguirlo se debía de aumentar el tiempo de reacción (entradas 3, 6 y 8, **Tabla 3.5**).

Varios grupos han descrito la inmovilización de organoboranos quirales o estéricamente impedidos sobre resinas de poliestireno (**Figura 3.28**)

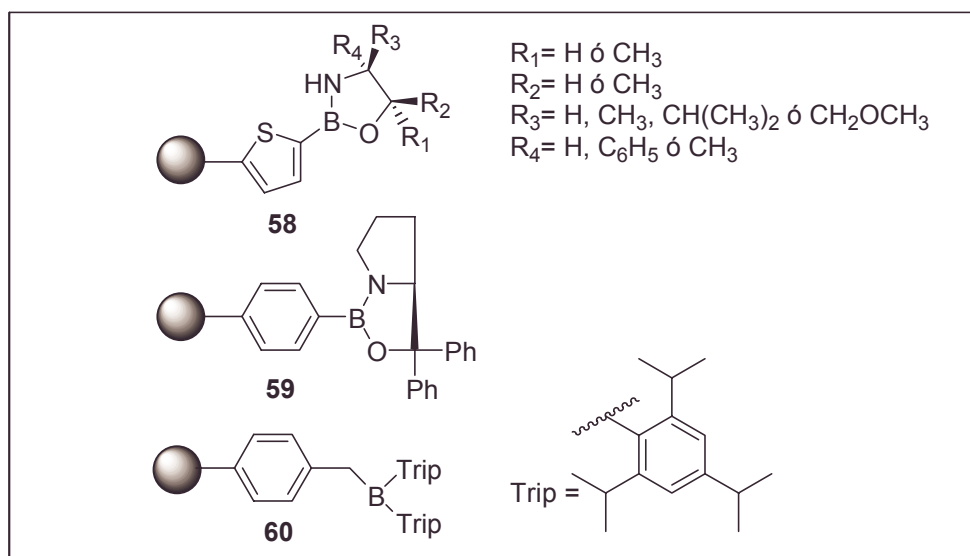


Figura 3.28. Reactivos organoboranos soportados sobre PS.

Hodge preparó el precursor **58** del ácido borónico soportado por metalación del soporte polimérico conteniendo grupos tiofeno, seguido de reacción con borano y posterior hidrólisis.⁷⁵ El tiofeno se puede litiar más fácilmente que el anillo bencénico, de ahí, la gran variedad de polímeros que contienen este heterociclo. Estos polímeros se prepararon incluyendo: i) polímeros lineales de 2-viniltiofeno (VT), ii) copolímeros de 2-viniltiofeno y divinilbenceno (DVB) y iii) varios copolímeros de estireno, VT y DVB. Las resinas resultantes se funcionalizaron con oxazaborolidinas y fueron ensayadas en la reducción de las cetonas proquirales **61** y **62** con un complejo de borano-dimetilsulfuro (**Figura 3.29**).

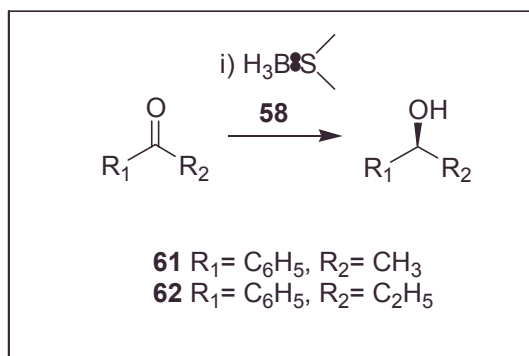


Figura 3.29. Reducción enantioselectiva de cetonas proquirales con el complejo de Borano-dimetilsulfuro y el reactivo quiral de Boro soportado **58**.

Los resultados obtenidos sugieren que para los polímeros tipo gel (2% de entrecruzamiento), los mejores catalizadores, en términos de rendimiento químico y

exceso enantiomérico, fueron los que tenían un elevado porcentaje de viniltiofeno (entre un 51 y un 73 %) en su matriz polimérica. Al aumentar el entrecruzamiento (del 1-2 al 5%), el exceso enantiomérico se reducía, mientras que los polímeros macroporosos de PS se comportaron de forma similar a los polímeros de tipo gel del 2% de entrecruzamiento.

Los mejores resultados para la oxazaborolidina soportada **58** se obtuvieron con la (*1R, 2S*)-(-)-norefedrina (R₁ y R₄ = H, R₂ = C₆H₅ y R₃ = CH₃), como β-aminoalcohol unido al boro. En concreto el catalizador más efectivo de esta familia fue el formado por una matriz polimérica con un 2% de divinilbenceno un 51% de viniltiofeno y 0,95 mmol/g de oxazaborolidina, el cual se utilizó hasta cuatro veces consecutivas obteniéndose unos excesos enantioméricos del 61, 58, 63 y 60 % en la reducción de la propiofenona.

Franot y Stone prepararon un catalizador similar al de Hodge,⁷⁶ (**59**, **Figura 3.28**), sobre una resina de PS-DVB con un 1% de entrecruzamiento, funcionalizándolo con un 8% de oxazaborolidina. El catalizador polimérico se probó en la reducción de la acetofenona y ciclohexilmetil cetona en presencia de diferentes complejos de boranos, como agentes reductores. Los resultados obtenidos con el ligando inmovilizado fueron similares o mejoraron los obtenidos con el análogo homogéneo (**Tabla 3.6**).

Tabla 3.6. Reducciones asimétricas de cetonas con el reactivo **59** en presencia de varios complejos de borano como agentes reductores.

Entrada	Cetona	Ligando	e.e. (%)
1 ^a	acetofenona	1, 4-oxatiano	97
2	acetofenona	1, 4-oxatiano	94
3	acetofenona	SMe ₂	98
4	ciclohexilmetil cetona	1, 4-oxatiano	80
5	ciclohexilmetil cetona	1, 4-oxatiano	82
6	ciclohexilmetil cetona	SMe ₂	83

^a Para el catalizador homogéneo

La reciclabilidad de este reactivo fue comprobada en la reducción de la acetofenona con el complejo del borano más activo, borano-dimetilsulfuro. El catalizador fue reutilizado una segunda vez de forma satisfactoria, pero durante la tercera reacción el exceso enantiomérico cayó entre un 70 y un 80%.

La reducción de cetonas con *ditripilborilmetil* soportado sobre PS (**60**, **Figura 3.28**) en presencia de *t*-butil Li ha sido estudiada por Smith,⁷⁷ obteniendo alcoholes secundarios con una pureza óptica excelente (**Figura 3.30** y **Tabla 3.7**). Todas las reducciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente. El polímero **60** se separó de la mezcla de reacción por filtración simple, comportándose de forma aceptable durante varios ciclos.

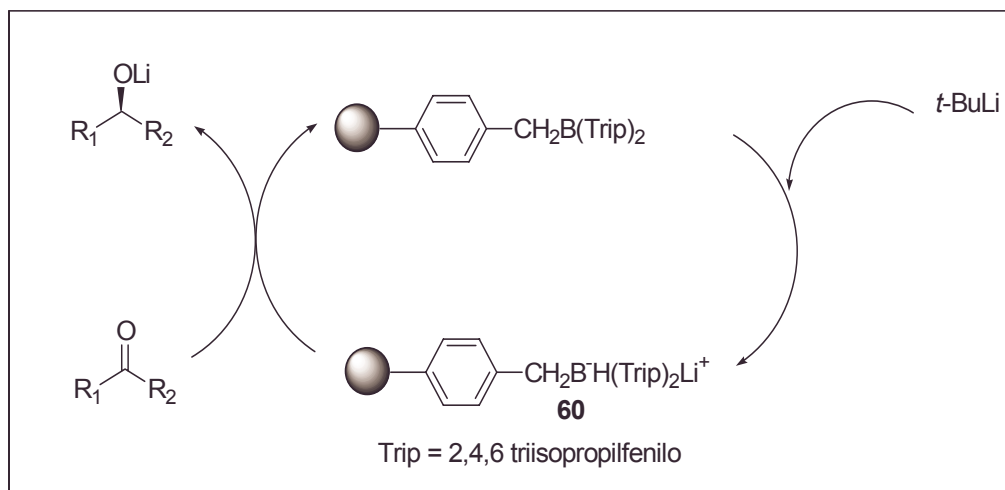


Figura 3.30. Mecanismo de la reducción de cetonas con el borano quiral soportado **60** en presencia de *t*-ButLi

Tabla 3.7. Reducciones de cetonas con el borano quiral soportado sobre el PS **60** en presencia de *t*-Bu Li

Cetona	% Alcohol	rendimiento (%)
2-metilciclopentanona	> 99 cis	85
2-metilciclohexanona	> 99 cis	90
3-metilciclohexanona	> 99 trans	89
4-metilciclohexanona	99 cis	91
5- <i>t</i> -butilciclohexanona	> 99 cis	96

Zhao ha estudiado la síntesis y aplicación de una nueva sulfonamida soportada (**63**, **Figura 3.31**).⁷⁸ En presencia de diborano (generado por tratamiento del NaBH_4 con Me_3SiCl o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) y con un porcentaje de entre el 10 y 30% molar de este catalizador, la β -acetofenona, fue reducida a su correspondiente alcohol secundario con un excelente rendimiento y exceso enantiomérico (99 y 95% respectivamente) con $\text{NaBH}_4 / \text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y un 15% de catalizador.

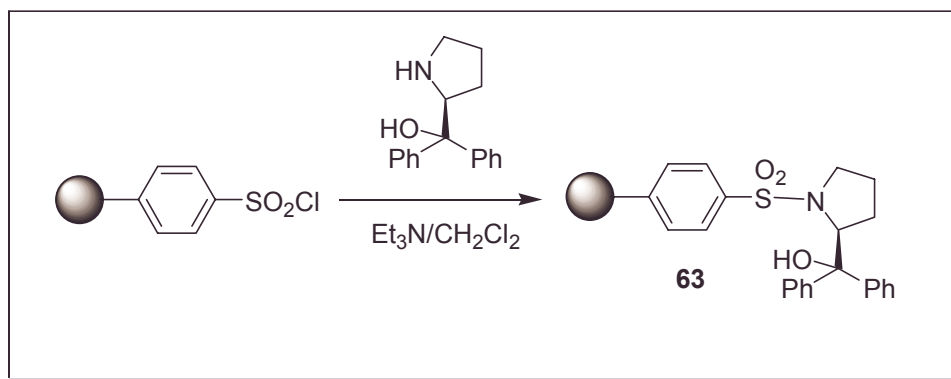


Figura 3.31. Síntesis de sulfonamidas soportadas sobre PS.

Como Hodge ya había observado previamente,⁷⁵ el exceso enantiomérico obtenido cuando **63** participaba en la reacción, mejoraba con el incremento del porcentaje de catalizador hasta unos niveles del 25% molar. El catalizador formado por **63** y el diborano fue probado en la reducción de otras cetonas obteniéndose los resultados de la **Tabla 3.8**.

Tabla 3.8. Reducción de cetonas con la sulfonamida quiral soportada sobre PS 63.

Cetona	$\text{NaBH}_4/\text{Me}_3\text{SiCl}$		$\text{NaBH}_4/\text{Me}_3\text{SiCl}$	
	Rend. (%)	e.e. (%)	Rend. (%)	e.e. (%)
acetofenona	98	96	98	95
<i>p</i> -bromoacetofenona	97	96	98	94
<i>p</i> -metoxiacetofenona	97	84	97	84
bencilcetona	97	65	98	65
2-butanona	91	51	92	48

Del análisis de esta tabla se desprende que el catalizador **63** era eficiente en el caso de las arilcetonas, pero en menor medida con las alquilocetonas. Este catalizador soportado fue recuperado fácilmente por filtración y regenerado en un reflujo con metanol y posterior lavado con agua caliente. El catalizador recuperado siguió reduciendo la acetofenona durante 3 ciclos sin pérdida apreciable de actividad.

Polywka ha desarrollado análogos al catalizador de Noyori,⁷⁹ la (1*S*,2*S*)-*N*-(*p*-tolilsulfonyl)-1,2-difeniletildiamina, soportados sobre poliestireno (PS) y TentaGel (**64** y **65**, **Figura 3.32**).

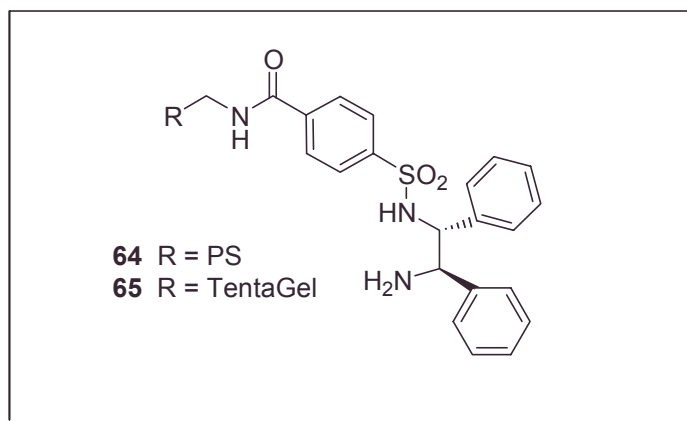


Figura 3.32. Ligandos quirales soportados para la reducción catalizada por Ru de arilcetonas.

Este ligando se ha mostrado como un excelente catalizador quiral para la transferencia de hidrógeno a cetonas e iminas, catalizada por Ru. El catalizador se formó *in situ* por tratamiento de los reactivos soportados **64** y **65** con $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimeno})]_2$ y se probó en la reducción de la acetofenona. Cuando se utilizó el 2-propanol como dador de H, el catalizador **64**, dio el producto deseado con un 88% de conversión y un 91% de exceso enantiomérico, mientras que el compuesto **65** dio sólo un 9% de conversión y un pobre exceso enantiomérico. La reutilización del catalizador **64** no condujo a ningún resultado. Utilizando la mezcla ácido fórmico: trietilamina como dador de H, se obtuvieron mejores resultados, el catalizador **64** se mostró bastante inactivo (21% de conversión después de 28 h), mientras que el **65** dio el producto deseado con un 96% de conversión y un 97% de exceso enantiomérico. Este catalizador pudo ser reutilizado una vez, pero el tiempo de reacción para obtener un 96% de conversión se incrementó hasta 72 h. Utilizando como codisolvente, DCM o DMF, se incrementó la actividad de **64**, 71% de conversión y más de un 99% de exceso enantiomérico después de 18 horas; sin embargo, la posterior reutilización del mismo significó una apreciable pérdida de actividad.

3.8. Bibliografía.

1. Mathieu, J.; Weill Reyn J. *Formation of C-C bonds*; Georg Thieme Publishers, Stuttgart, **1973**, Vols. I y II.
2. Hübsher, J.; Barner, R. *Helv. Chim. Acta*, **1990**, 73, 1068.
3. Tombo, G.M.R.; Didier, E.; Loubinoux, B. *Synlett*, **1990**, 547.
4. Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2823.
5. a) Kimatura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6071. b) Kimatura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 40280. c) Kimatura, M.; Suga, S.; Niwa, R.; Noyori, R.; Zhai, Z. X.; Suga, H. *J. Phys. Chem.*, **1994**, 98, 12776. d) Kimatura, M.; Suga, S.; Niwa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 4832.
6. a) Soai, K.; Ookawa, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 412. b) Soai, K.; Ookawa, A.; Kaba, T.; Ogawa, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7111. c) Conti, S.; Falorni, M.; Giacomelli, G.; Soccoli, F. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 48, 8993.
7. Smaardijk, A.A.; Winberg, H. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 135.
8. Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 4264. b) Watanabe, M.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 3125.
9. Noyori R., Kitamura M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 49.
10. Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.*, **1992**, 92, 833.
11. a) Vidal Ferrán, A.; Moyano, A.; Pericás, M.A.; Riera, A. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4970. b) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Vidal-Ferran, A.; Reddy, K.S.; Riera, A.; Pericás, M.A. *Org. Lett.*, **2002**, 14, 2381. c) Jimeno, C.; Pastó, M.; Riera, A.; Pericás, M.A. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 3130.
12. Kitajima, H.; Ito, K.; Katsuki, T. *Chem. Lett.*, **1996**, 343.
13. Zhang, F.Y.; Yip, C.W.; Cao, R.; Chan A.S.C. *Tetrahedron: Asymm.*, **1997**, 8, 585.
14. Huang, W.S.; Hu, Q.S.; Pu, L. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1364.
15. Schmindt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 99.
16. Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 6327.
17. Itsuno, S.; Freché, J. M.J. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 4140.
18. Soai, S.; Niwa, S.; Watanabe, M. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 927.
19. Soai, S.; Niwa, S.; Watanabe, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 109.
20. Corey, E.J.; Hannon, F.J. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5233.

21. Chaloner, P.A.; Renuka Perera, S.A. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 3013.
22. Soai, S.; Watanabe, M. *Tetrahedron Asymm.*, **1991**, 2, 97.
23. Watanabe, M.; Soai, S. *J. Chem. Soc., Perkins Trans. I*, **1984**, 837.
24. Itsuno, S.; Sakurai, Y.; Ito, K.; Maruyama, T.; Nakahama, S.; Freché J.M.J. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 304.
25. Dreisbach, C.; Wischnewski, G.; Kragl, U.; Wandrey, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1995**, 875.
26. Zhengpu, Z.; Hodge, P.; Stratford, P.W. *React. Polym.*, **1991**, 15, 71.
27. Sung, D.W.L.; Hodge, P.; Stratford, P.W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 1463.
28. Hodge, P.; Sung, D.W.L.; Stratford, P.W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 2335.
29. Vidal Ferrán, A.; Bampos, N.; Moyano, A.; Pericás, M.A.; Riera, A.; Sanders, J.K.M. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6309.
30. Jacques, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1995**, 353.
31. Hashimoto, S.; Komeshima, N.; Koga, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 437.
32. Rebiere, F.; Riant, O.; Kagan, H.B. *Tetrahedron: Asymm.*, **1990**, 1, 199.
33. Maruoka, K.; Itoh, T.; Shirasaka, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 310.
34. Narasaka, K.; Iwasawa, N.; Inoue, M.; Yamada, T.; Nakashima, M.; Sugimori, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 5340.
35. Altava, B.; Burguete, M.I.; Fraile, J.M.; Luis, S.V.; Mayoral, J.A.; Royo, A.J.; Vicent, M.J. *Tetrahedron: Asymm.*, **1997**, 8, 2561.
36. Kabalka, G.W.; Pagni, R.M.; Bains, S.; Hondrogiannis, G.; Plesco, M.; Kurt, R.; Cox, D.; Green, J. *Tetrahedron: Asymm.*, **1991**, 2, 1283.
37. Cativiela, C.; Figueras, F.; Fraile, J.M.; García, J.I.; Mayoral, J.M. *Tetrahedron: Asymm.*, **1991**, 2, 953.
38. Cativiela, C.; López, P.; Mayoral, J.M. *Tetrahedron: Asymm.*, **1991**, 2, 1295.
39. Cativiela, C.; Fraile, J.M.; García, J.I.; Mayoral, J.M.; Pires, E.; Figueras, F.; de Ménorval, L.C. *Tetrahedron*, **1992**, 48, 6467.
40. Cativiela, C.; Figueras, F.; Fraile, J.M.; García, J.I.; Mayoral, J.M.; *Tetrahedron: Asymm.*, **1993**, 4, 223.

41. García, J.I.; Mayoral, J.M.; Pires, E.; Brown, D.R.; Massam, J. *Catal. Lett.*, **1996**, *37*, 261.
42. Fraile, J.M.; García, J.I.; Gracia, D.; Mayoral, J.M.; Pires, E. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9479.
43. Bautista, F.M.; Campelo, J.M.; García, A.; Luna, D.; Mariñas, J.M.; García, J.I.; Mayoral, J.A.; Pires, E. *Catal. Lett.*, **1996**, *36*, 215.
44. Fraile, J.M.; Garcia, J.I.; Mayoral, J.A. *Recent Res. Devl. in Synth. Organic Chem.*, **1998**, *1*, 77.
45. Seebach, D.; Marti, R.E.; Hintermann, T. *Helvetica Chim. Acta*, **1996**, *79*, 1710.
46. Itsuno, S.; Kamahori, K.; Watanabe, K.; Koizumi, T.; Ito, K. *Tetrahedron: Asymm.*, **1994**, *5*, 523.
47. Kamahori, K.; Tada, S.; Ito, K.; Itsuno, S. *Tetrahedron: Asymm.*, **1995**, *6*, 2547.
48. Kamori, K.; Ito, K.; Itsuno, S. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8321.
49. Fraile, J.M.; Mayoral, J.A.; Royo, A.J.; Salvador, R.V.; Altava, B.; Luis, S.V.; Burguete, M.I. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 9853.
50. Altava, B.; Burguete, M.I.; Escuder, B.; Luis, S.V.; Fraile, J.M.; Mayoral, J.A.; Royo, A.J. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3126.
51. Fraile, J.M.; García, J.I.; Mayoral, J.A.; Royo, A.J. *Tetrahedron: Asymm.*, **1996**, *7*, 2263.
52. a) Seyden-Penne, *Reduction by the alumino- and borohydrides in Organic Synthesis*, Wiley: New York, **1998**. b) Adbel-Magid, A.F. *Reductions in Organic Synthesis. Recents Advances and Practical Applications ACS Symposium Series 641*. American Chemical Society: Washington DC, **1996**. c) Haubenstck, H. *Top. Stereochem.* **1983**, *14*, 231. d) Apsimon, J.W.; Lee Collier, T. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5157.
53. a) Noyori, N.; Tomino, I.; Tanimoto, M.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6709. b) Noyori, N. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2315. c) Noyori, N.; Tomino, I.; Yamada, M.; Nishizawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6715.
54. a) Vigneron, J.P.; Jacquet, I. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 939. b) Terashima, S.; Tanno, N.; Koga, K. *Chem. Lett.* **1980**, 981. c) Vigneron, J.P.; Bloy, V. *Tetrahedron Lett.* **1974**, *29*, 2683.
55. Yamaguchi, S.; Mosher, H.S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1870.

56. Morrison, J.D.; Grandbois, E.R.; Howard, S.I.; Weisman, G.R. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2619.
57. Cohen, N.; Lopresti, R.J.; Neukom, C.; Sang, G. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 582.
58. Sato, T.; Goto, Y.; Fujisawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 411.
59. a) Helmchen, G.; Hoffman, R.W.; Nulter, J.; Schaumann, Eds. *Methods Of Organic Chemistry, Stereoselective Synthesis* Houben-Weyl ed. 21, New York, **1996**.
60. Find, J.C.; Kagan, H.D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 2742.
61. Itsuno, S.; Sakurai, Y.; Ito, K.; Hirao, A; Nakahama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1987**, 60, 395.
62. Willevas, J.G.H.; Dommerholt, F.J.; Hammink, J.B. Naarhorst, A.M.; Zwanenburg, B. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 603.
63. a) Ramma Rao, R.V.; Gurjar, M.K.; Sharma, P.A.; Kaiwar, U. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1992**, 3, 859. b) Behnen, W.; Dauelsberg, C.; Wallbaum, S.; Martens, J. *Synth. Commun.* **1992**, 287.
64. Itsuno, S.; Sakurai, Y.; Ito, K.; Hirao, A; Nakahama, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1987**, 60, 395. b) Corey, E.J.; Bakshi, R.K.; Shibata, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5551.
65. Ramma Rao, R.V.; Gurjar, M.K.; Sharma, P.A.; Kaiwar, U. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2341.
66. a) Martens, J.; Dauelsberg, C.; Behnen, W.; Wallbaum, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 347. b) Kim, Y.H.; Park, D.H.; Byun, I.S.; Yoon, I.K.; Park, C.S. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4511.
67. Stingl, K.; Martens, J.; Wallbaum, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 3, 233.
68. Tanaka, K.; Matsui, J.; Suzuki, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 1311.
69. Corey, E.J.; Chen, C.P.; Reichard, G.A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 5547.
70. Ramma Rao, R.V.; Gurjar, M.K.; Sharma, P.A.; Kaiwar, U. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2341.
71. Ramma Rao, R.V.; Gurjar, M.K.; Sharma, P.A.; Kaiwar, U. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2341.
72. a) Mehler, T.; Behnen, W.; Winken, J.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 185. b) Wallbaum, S.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 1093.

73. Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *102*, 7932.
74. Ohkuma, T.; Takeno, H.; Honda, Y.; Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 369.
75. Cace, C.; El Moulaj, N.; Hodge, P.; Lock, C. *J. Polym.* **1995**, *36*, 621.
76. Franot, C.; Stone, G.B.; Engeli, P.; Spöndlin, C.; Waldvogel, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2755.
77. Smith, K.; El-Hiti, G.A.; Hou, D.; DeBoos, G.A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1999**, 2807.
78. Hu, J.; Zhao, G.; Ding, Z. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1109.
79. Bayston, D.J.; Travers, C.B.; Polywka, M.E.C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2015.
80. Algunas monografías recientes en este campo son: a) Zaragoza, F. *Organic Synthesis on Solid Phase: Supports, Linkers, Reactions*, Wiley-VCH: Weinheim, **2002**. b) Buchmeiser, M. R.; *Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**.

Capítulo 4: *β -aminoalcoholes soportados en reacciones
Diels-Alder.*

Índice:

4.1. Introducción.

4.2. Objetivos.

4.3. Resultados y discusión.

4.4. Bibliografía.

4.5. Parte experimental.

4.1. Introducción

Como ya se ha dicho, los α -aminoácidos constituyen uno de los grupos más importantes del llamado “*chiral pool*”, o conjunto de compuestos orgánicos quirales que pueden obtenerse con relativa facilidad y elevada pureza óptica a partir de fuentes naturales. Los α -aminoácidos sirven como elementos de partida para la obtención de otros compuestos quirales de interés en síntesis, destacando entre estos los β -aminoalcoholes.¹

Los β -aminoalcoholes, como hemos visto en el capítulo precedente, presentan un amplio rango de aplicaciones en síntesis y catálisis enantioselectiva, ya sea como reactivos o catalizadores quirales, tanto en solución como soportados. Además de su versatilidad sintética, estos compuestos reúnen otra característica importante para elegirlos como auxiliares quirales, y es el que son compuestos bastante asequibles.

A la hora de plantear la síntesis de nuevos reactivos y catalizadores enantioselectivos soportados, como es el caso que nos ocupa, la aproximación más frecuentemente utilizada ha consistido en inmovilizar sobre un soporte polimérico un auxiliar quiral que, previamente, ha sido probado y optimizado en condiciones homogéneas en la reacción seleccionada.

Como alternativa a esta estrategia, el empleo de técnicas derivadas de la Química Combinatoria permite la obtención de grandes “bibliotecas” de compuestos soportados, para su posterior estudio en los procesos químicos considerados. Esta estrategia sintética presenta, no obstante, dos limitaciones importantes, como son: la disponibilidad de técnicas analíticas rápidas y eficaces para analizar los compuestos obtenidos, más laboriosas en el caso de especies soportadas, y por otra parte esa misma disponibilidad de técnicas que permitan discriminar de forma eficiente la actividad de cada uno de los compuestos de la “biblioteca” en el proceso elegido.

Una alternativa razonable a las técnicas propuestas por la Química Combinatoria, consiste en la síntesis de pequeñas colecciones de compuestos soportados, utilizando técnicas de Síntesis Paralela, en los casos en que no es necesario obtener una gran cantidad de compuestos, porque ya se tiene un conocimiento previo del sistema a optimizar.²

En este caso las variaciones estructurales potenciales pueden seleccionarse de acuerdo con estudios previos en solución de manera que de esta forma queda razonablemente limitada la amplitud de la variación de este estudio.

Nuestro grupo ha aplicado esta última estrategia sintética recientemente a la síntesis y optimización de nuevos reactivos y catalizadores derivados de β -aminoalcoholes soportados, tanto en procesos catalíticos, adición de Et_2Zn a benzaldehído,³ como en procesos no catalíticos como la reducción de acetofenona con LiAlH_4 .⁴

4.2. Objetivos.

En función de las premisas anteriores, se planteó como objetivo general de este trabajo:

“Desarrollar nuevos catalizadores soportados basados en pequeñas colecciones derivadas de β -aminoalcoholes, mediante técnicas de síntesis paralela, para su posterior aplicación en reacciones de cicloadición Diels-Alder entre el ciclopentadieno y la metacroleína”.

La estructura general de los compuestos sintetizados es la que se detalla en la **Figura 4.1.**

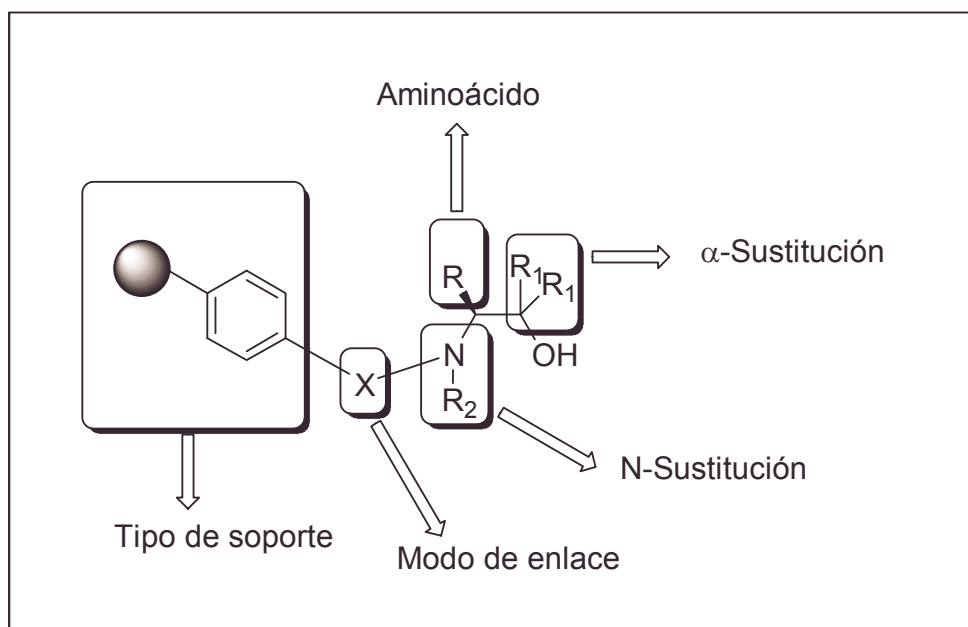


Figura 4.1. Estructura general de los β -aminoalcoholes soportados.

Las variables estructurales a considerar han sido:

- ✓ R = tipo de aminoácido.
- ✓ R₁ = α -Sustitución.
- ✓ R₂ = N-Sustitución.
- ✓ X = Modo de enlace.
- ✓ Tipo de soporte polimérico.

A la vista de estos puntos de variación de la estructura general, podemos definir de una forma más concreta los objetivos de nuestro estudio:

1. *Síntesis y caracterización de pequeñas colecciones de β -aminoalcoholes soportados, con variaciones en R, R₁ y R₂.*
2. *Ensayo de los complejos metálicos derivados de los compuestos obtenidos en el apartado anterior como catalizadores enantioselectivos en la reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y la metacroleína.*
3. *Evaluación de la actividad de estos compuestos como catalizadores enantioselectivos en esta reacción en términos de rendimiento químico, selectividad y enantioselectividad, en relación con las modificaciones estructurales introducidas en el ligando, así como de la influencia del soporte polimérico en cuanto al tipo de enlace entre el ligando y el soporte y la estructura de la matriz polimérica.*

Este último objetivo entronca con los estudios realizados por nuestro grupo sobre la influencia ejercida por la naturaleza de la matriz polimérica en la actividad de compuestos soportados, que ha permitido observar en ocasiones importantes cambios en la actividad comparada con las correspondientes especies homogéneas.⁵

4.3. Resultados y discusión.

De acuerdo con el primer objetivo de este trabajo se procedió a la síntesis de los aminoalcoholes soportados.

La síntesis habitual de estos aminoalcoholes soportados consiste en hacerlos reaccionar directamente con el soporte polimérico en presencia de una base. Sin embargo, este anclaje directo presenta una serie de inconvenientes como son: la obtención de los aminoalcoholes de partida en cantidad suficiente, la posibilidad de

anclaje del aminoalcohol por varios puntos con el consiguiente aumento del entrecruzamiento, reacciones no cuantitativas, etc.

Los aminoalcoholes más simples se encuentran disponibles comercialmente o bien se pueden preparar por diversas rutas sintéticas directas a partir de sus aminoácidos o compuestos relacionados; sin embargo, los rendimientos de estas transformaciones, tal como aparece en la literatura, no son siempre muy elevados. Esto, unido al hecho de la necesidad de trabajar con un exceso (tres veces la cantidad estequiométrica como mínimo) de estos aminoalcoholes cuando se trabaja en fase sólida, con el fin de asegurar que la funcionalización del soporte polimérico se dé de forma completa, hizo que nuestro grupo desarrollara una metodología sintética alternativa para la obtención de estos compuestos soportados, tanto para soportes clorometilados, resinas Merrifield, como para soportes clorosulfonados.⁶

Esta vía sintética alternativa, consiste en el anclaje directo sobre el soporte polimérico del aminoéster correspondiente, en su forma de clorhidrato, en presencia de una base, para su posterior reducción y demás modificaciones estructurales que se quieran introducir (**Figura 4.2**).

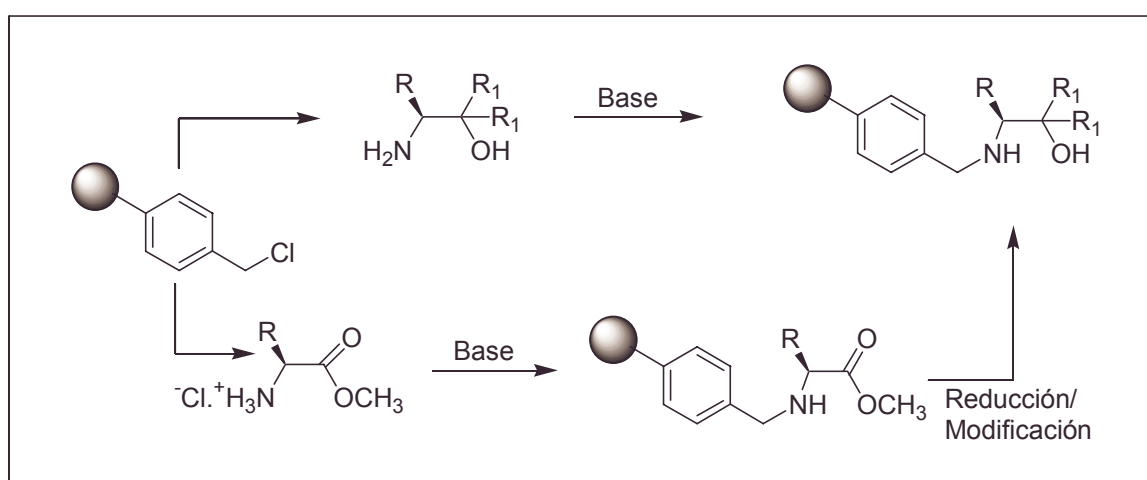


Figura 4.2. Síntesis general de aminoalcoholes soportados.

De esta forma, a partir de los diferentes aminoácidos naturales de partida, se pueden preparar, mediante síntesis paralela, pequeñas colecciones de aminoésteres soportados, que servirán de punto de partida para introducir las diferentes variaciones estructurales, con el fin de conseguir los ligandos quirales deseados.

El primer paso de este proceso consiste, pues, en la obtención de los diferentes aminoésteres solubles. Para ello se hicieron reaccionar los aminoácidos elegidos: valina

leucina, fenilalanina, triptófano y prolina disueltos en metanol con SOCl_2 a 60-70 °C durante 24 horas obteniéndose los aminoésteres metílicos en forma de clorhidrato con rendimientos prácticamente cuantitativos en todos los casos. (Figura 4.3)

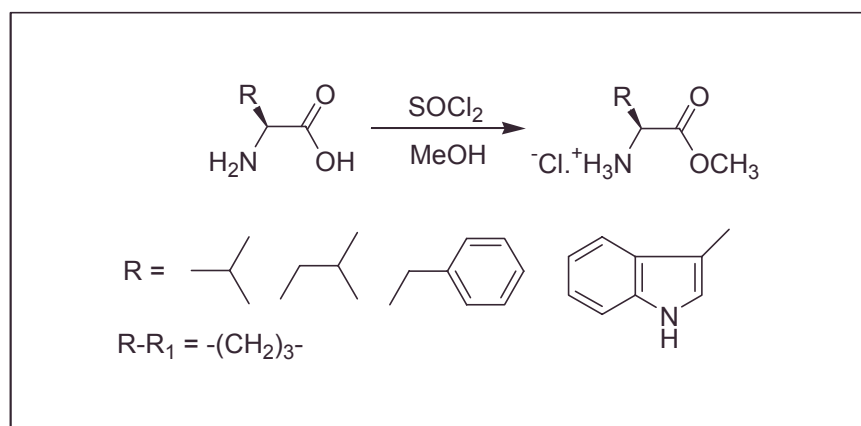


Figura 4.3. Obtención de los clorhidratos derivados de los distintos aminoácidos considerados.

Los aminoésteres se anclaron a tres tipos de soportes, dos de ellos clorometilados: a) PS-DVB con un 1% de entrecruzamiento y una carga de 1 mmol Cl/g (resina de Merrifield) y b) PS ramificado sin entrecruzamiento sobre polietileno y con una carga de 3 mmol Cl/g (SMOP-3)⁷ y otro clorosulfonado: c) PS-DVB con un 1% de entrecruzamiento y distintos grados de funcionalización. (Figura 4.4)

Para llevar a cabo el anclaje de los aminoésteres se suspendió el polímero en dimetil formamida (DMF) y se añadió el aminoéster correspondiente en exceso junto a una base: NaHCO_3 para los soportes clorometilados y trietilamina (Et_3N) para el soporte clorosulfonado, manteniendo la mezcla en agitación a 60-70° C durante 48 h y bajo atmósfera de Argón.

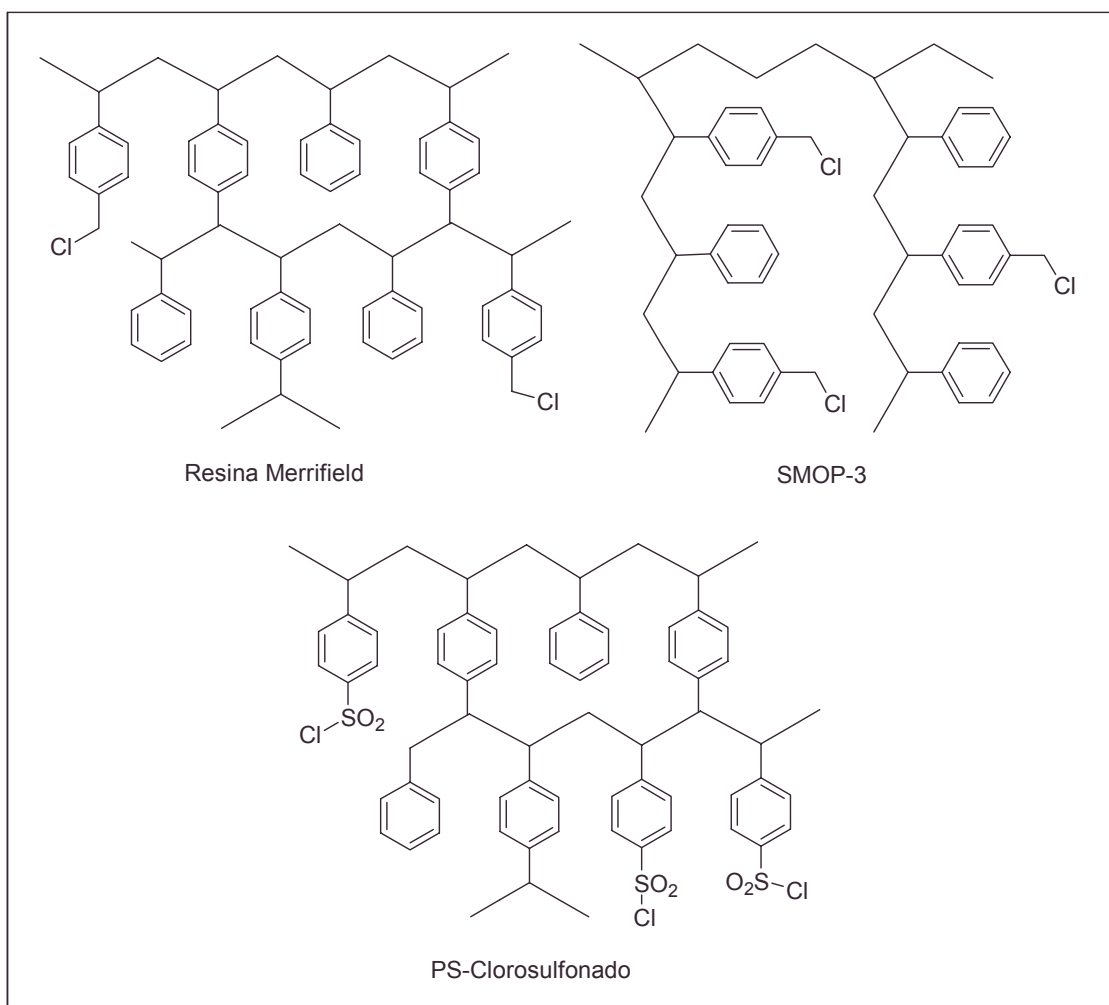


Figura 4.4. Soportes poliméricos utilizados

Los tiempos de reacción elevados (48 h ó más) son característicos de las reacciones en fase sólida y garantizan el que todos los centros activos del polímero reaccionen con el ligando que se pretende introducir.

Por otra parte, la elección de un disolvente adecuado es un factor muy importante para que el anclaje se produzca de forma eficiente, sobre todo en las resinas microporosas, es decir, aquellas que no poseen porosidad permanente como en el caso que nos ocupa. El disolvente debe, en primer lugar, “hinchar” el polímero de forma que sus centros reactivos resulten accesibles al ligando que se pretende soportar; además, debe presentar una buena compatibilidad con la base introducida en la reacción, sobre todo, si esta es de naturaleza inorgánica. De los diferentes disolventes ensayados por nuestro grupo tres reúnen estos requisitos: tolueno, tetrahidrofurano (THF) y la mencionada DMF, que fue la elegida por el mejor comportamiento que mostraba el NaHCO₃ en su seno.

La reacción de anclaje o inmovilización de los distintos aminoésteres sobre estos soportes puede seguirse de forma rápida y eficiente haciendo un uso combinado de las técnicas espectroscópicas de FT-IR y FT-Raman.

La espectroscopia de FT-IR permite monitorizar estas transformaciones. Así, en los soportes clorometilados, resinas Merrifield y SMOP-3, la banda correspondiente al enlace C-Cl situada entre 1260-1265 cm^{-1} desaparece y al mismo tiempo aparece una nueva banda entre 1730-1740 cm^{-1} , correspondiente al enlace C=O del éster metílico introducido (**Figura 4.5**). El análisis de los espectros, unido a los resultados obtenidos por análisis elemental, nos permiten conocer el grado de funcionalización alcanzado.

La funcionalización del soporte clorosulfonado se puede monitorizar, igualmente por espectroscopia de FT-IR. En este caso la desaparición de la banda situada a 1375 cm^{-1} , correspondiente al enlace S-Cl y la aparición de nuevo de una banda a 1730 cm^{-1} correspondiente al enlace C=O del éster metílico introducido permiten confirmar el anclaje del grupo funcional deseado.

La espectroscopia de FT-Raman se utiliza en este caso como técnica complementaria a la FT-IR, resultando de gran ayuda para la elucidación del grado de transformación del compuesto soportado. Esto es así porque algunos aminoésteres soportados sobre resinas clorometiladas introducen bandas adicionales entre 1260-1270 cm^{-1} , con lo cual al obtener el espectro de FT-IR tras el anclaje del aminoéster no se tiene la certeza de si la reacción se ha llevado a cabo de forma completa o no, ya que no puede distinguirse si la banda correspondiente al enlace C-Cl ha desaparecido por completo.

Estas bandas, debidas a vibraciones moleculares antisimétricas, visibles en IR, no aparecen en Raman, con lo cual basta realizar un espectro de FT-Raman para tener la certeza de si la reacción ha sido completa o no.⁸ (**Figura 4.5**).

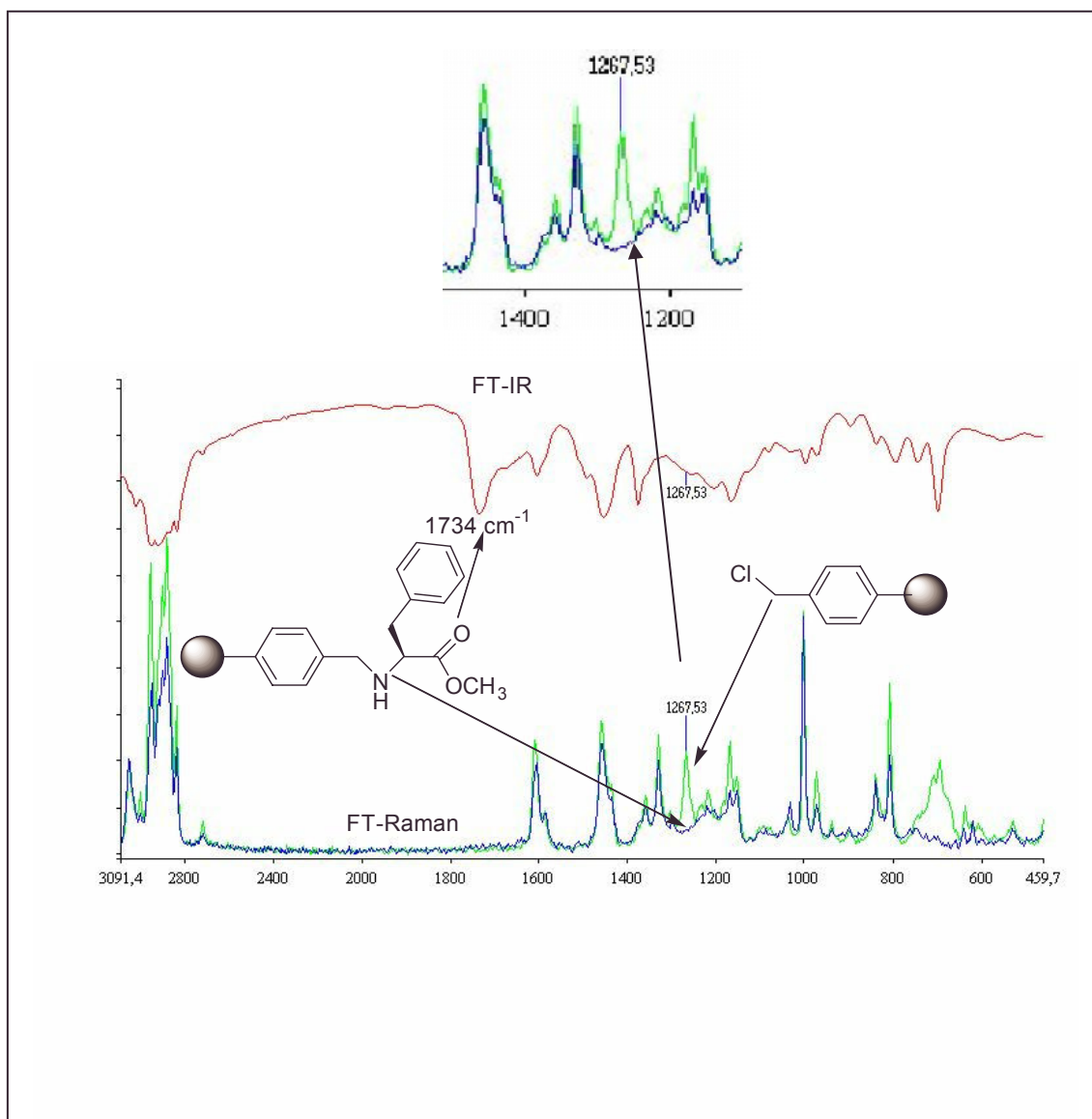


Figura 4.5. FT-IR y FT-Raman de la fenilalanina anclada sobre SMOP-3

Para comprender la importancia de la espectroscopia FT-Raman en el análisis del PS-DVB clorosulfonado es necesario revisar el proceso sintético de estos soportes.

La preparación de los soportes clorosulfonados de PS-DVB puede llevarse a cabo siguiendo varias rutas sintéticas. Para obtener resinas con un alto grado de funcionalización se puede clorosulfonar directamente el PS-DVB en presencia de un exceso de ácido clorosulfónico, ClSO_3H , (**I**, **Figura 4.6**) o bien mediante la cloración de resinas sulfonadas con cloruro de tionilo, SOCl_2 , en cuyo caso estas resinas pueden obtenerse de fuentes comerciales, ya que son utilizadas como intercambiadores iónicos fuertemente ácidos.⁹ (**II**, **Figura 4.6**)

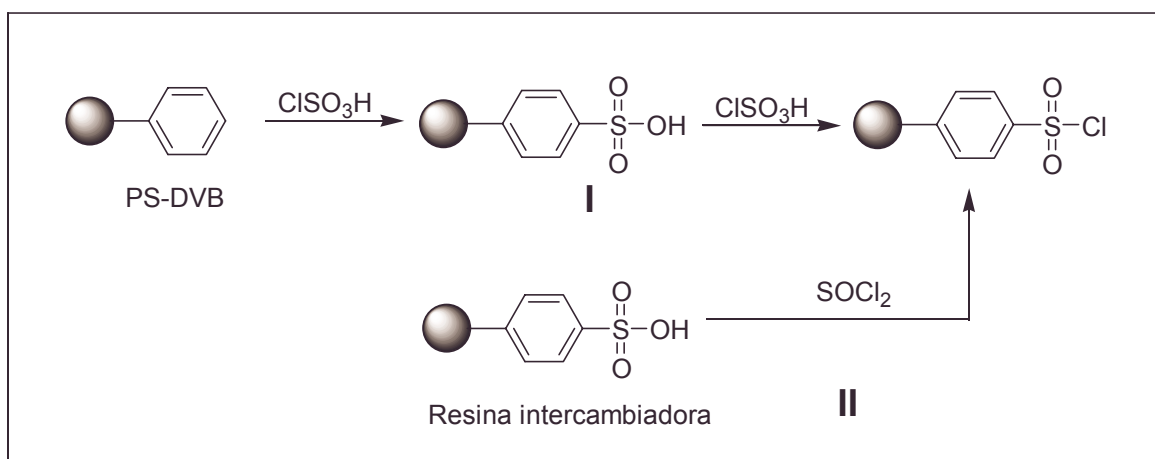


Figura 4.6. Obtención de resinas clorosulfonadas con alto grado de funcionalización.

Estas resinas no son muy apropiadas para su utilización como soportes de ligandos, debido a su elevado grado de funcionalización, ya que prácticamente la totalidad de los anillos aromáticos quedan funcionalizados. Para obtener resinas con un menor grado de funcionalización (entre el 0,5-5 mmol Cl/g) útiles como soportes de ligandos debemos recurrir a una sulfonación controlada del PS-DVB. (Figura 4.7).

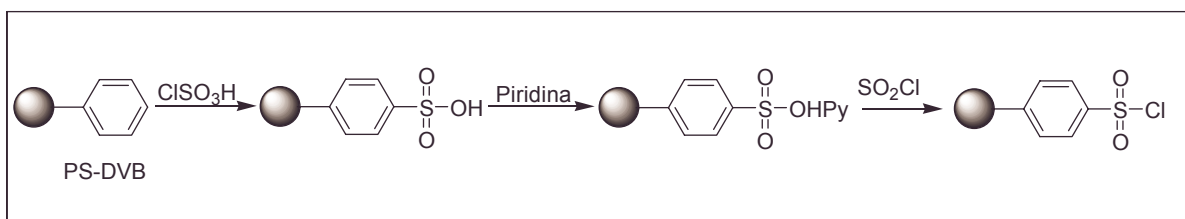


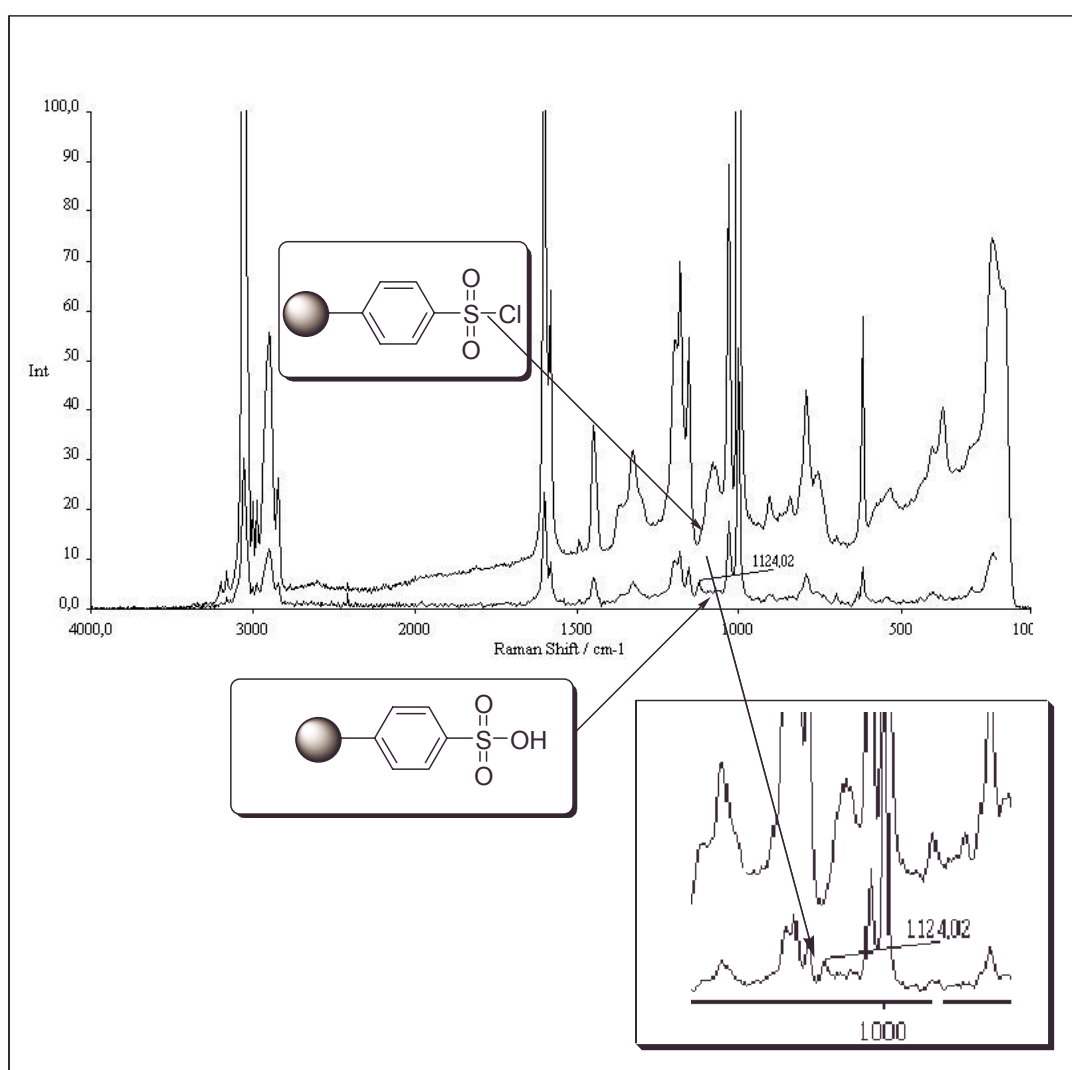
Figura 4.7. Obtención de resinas clorosulfonadas con bajo grado de funcionalización

Para conseguir dicha clorosulfonación controlada se eligió el procedimiento descrito inicialmente por Itsuno.¹⁰ Esta vía sintética consta de tres etapas. En una primera etapa se lleva a cabo una sulfonación controlada de los anillos aromáticos del PS-DVB, lo que se consigue haciendo reaccionar la resina de PS-DVB con ClSO_3H , en defecto (relación molar 1: 10, ClSO_3 : PS-DVB) y calentando suavemente el medio de reacción (40°C) durante 10 minutos. A continuación se obtiene la sal de piridinio correspondiente por reacción de la resina sulfonada con piridina y, finalmente, la sal de piridinio reacciona con SOCl_2 para transformar de forma cuantitativa los grupos bencenosulfónicos en clorosulfónicos. El grado de funcionalización alcanzado depende básicamente de dos factores: la relación $\text{ClSO}_3\text{H}/\text{PS-DVB}$ y el estricto control de la temperatura durante la reacción. (Tabla 4.1)

Tabla 4.1. Resultados obtenidos en la sulfonación del PS-DVB por el método de Itsuno.

Entrada	mmoles de PS-DVB	mmoles de ClSO ₃ H	ClSO ₃ H/PS-DVB (%)	Carga (mmol S/g)
1	96	9	9,4	0,32
2	96	22,5	23,4	1,75
3	96	45	46,8	2,45

Una vez obtenidas las resinas clorosulfonadas con el grado de funcionalización deseado, la espectroscopia de FT-Raman es la que permite monitorizar si la transformación de los grupos bencenosulfónicos ha sido cuantitativa o no. La aparición de una banda a 1125 cm⁻¹ en el espectro de FT-Raman indica la presencia de grupos sulfónicos. Estos grupos se han mostrado como fuertemente interferentes en las reacciones de funcionalización posteriores, por lo que la presencia de esta banda, no observable en el espectro FT-IR, hace al soporte obtenido inservible.^{4b} (Figura 4.8)

*Figura 4.8. FT-Raman de PS-DVB sulfonado y Clorosulfonado. Detalle.*

La espectroscopia de resonancia magnética nuclear se ha mostrado, tradicionalmente, poco efectiva para el análisis de los compuestos poliméricos, debido a que las señales obtenidas eran excesivamente anchas por los tiempos de relajación más grandes en el caso de los compuestos poliméricos, por lo que se impedía su interpretación.

Las técnicas desarrolladas por distintos grupos de investigación, nos ha permitido la obtención de espectros de RMN de ^{13}C en fase gel de algunas de las resinas, utilizadas, en el caso de poseer bajos grados de entrecruzamiento, observándose, por ejemplo la desaparición de un pico sobre 46 ppm, correspondiente al grupo clorometilo de la resina de partida y la aparición de nuevos picos con una buena concordancia con los predichos mediante cálculos.¹¹ (Figura 4.9)

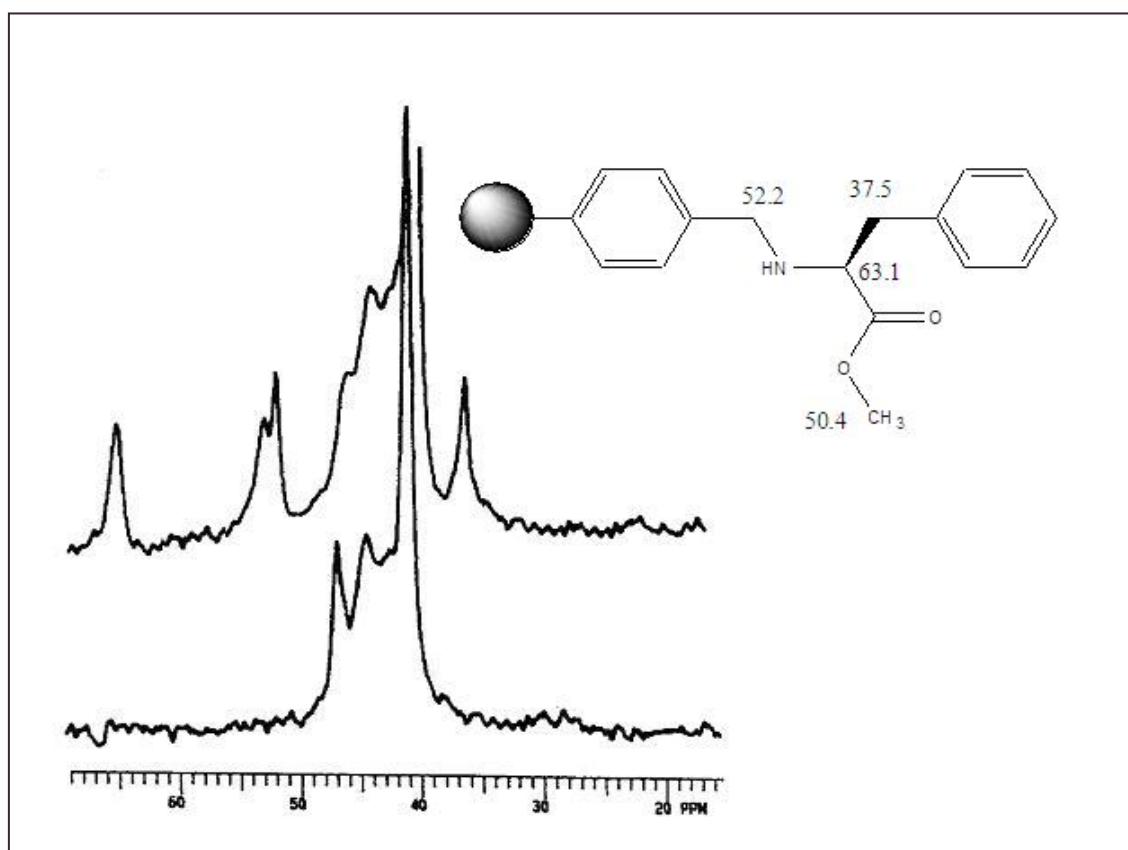
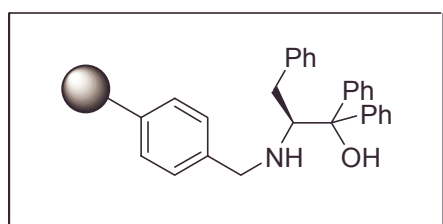


Figura 4.9. RMN de una resina Merrifield y del éster metílico soportado derivado de la fenilalanina.

Tras los resultados iniciales obtenidos por nuestro grupo de investigación en la reducción de la acetofenona por reductores quirales formados por el complejo entre el LiAlH_4 y pequeñas colecciones de aminoalcoholes soportados,^{4a} se planteó la

utilización de nuevos ácidos de Lewis catalíticos, en concreto, los complejos obtenidos por reacción entre EtAlCl_2 ó Et_2AlCl y los aminoalcoholes soportados en la cicloadición enantioselectiva de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y la metacroleína.⁵

Los mejores resultados en la reducción de la acetofenona se obtuvieron con el reductor quiral formado por el LiAlH_4 y el fenilalalinol α,α -difenil sustituido, soportado sobre una resina Merrifield con una funcionalización de 1 mmol Cl/g y un 1% de entrecruzamiento (**Figura 4.10**)



***Figura 4.10.** α,α -Difenil alaninol soportado sobre una resina Merrifield.*

Este compuesto sirvió como punto de partida para la preparación de una pequeña colección de compuestos relacionados. Para ello, manteniendo la estructura del ligando constante, se fue variando el sustituyente del nitrógeno (R_2 , **Figura 4.1**) obteniendo aminoalcoholes N-alquilados. Además, para el anclaje se utilizaron dos soportes poliméricos distintos: una resina Merrifield (1 mmol Cl/ g, 1% de entrecruzamiento) y SMOP-3 (3 mmol Cl/ g).⁷ En la **Figura 4.11** se muestra el proceso de síntesis de los distintos aminoalcoholes soportados preparados.

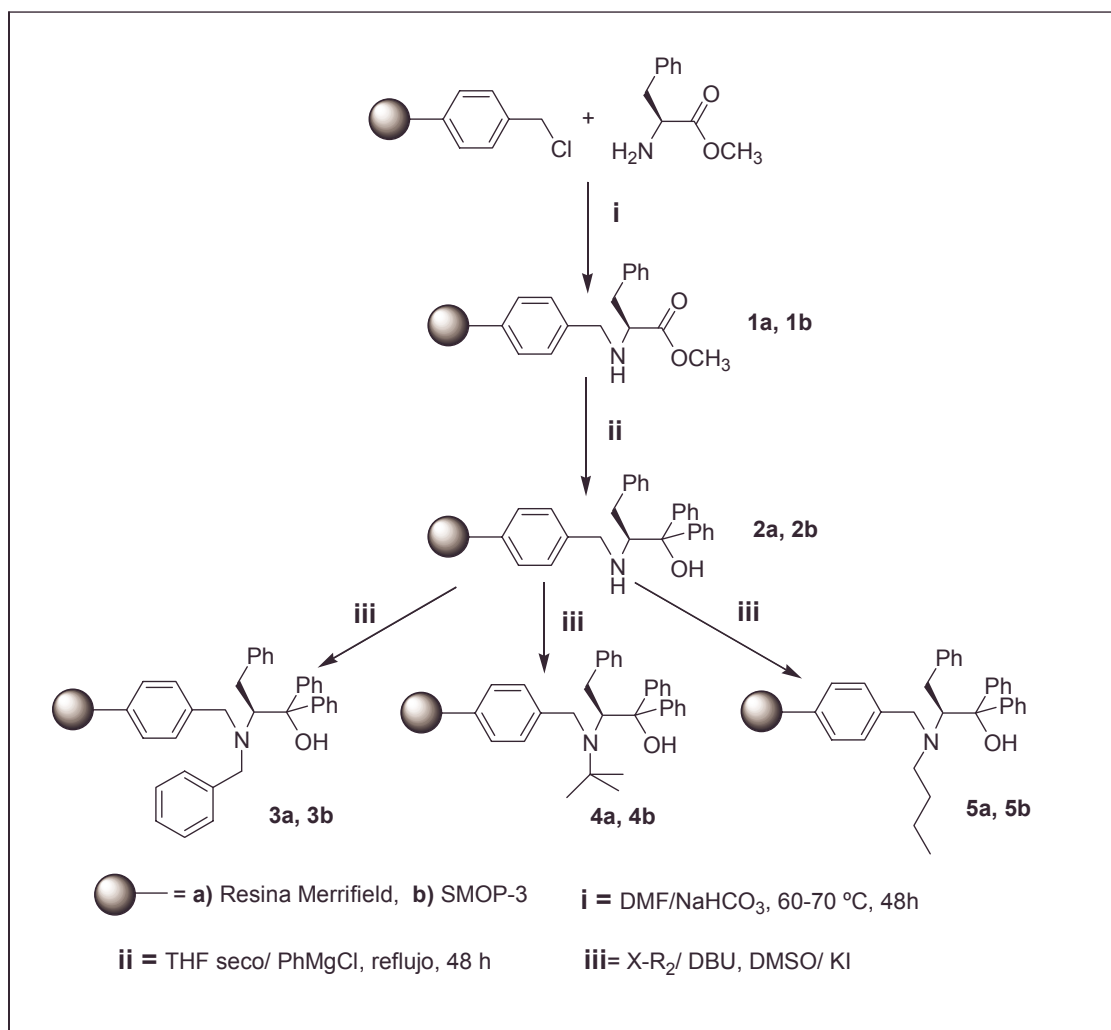


Figura 4.11. Síntesis de aminoalcoholes soportados sobre resinas clorometiladas.

Los resultados obtenidos para los distintos aminoalcoholes soportados se muestran en la **Tabla 4.2**

Tabla 4.2. Rendimientos del anclaje de aminoalcoholes sobre resinas clorometiladas.

Entrada	Soporte	Compuesto	Rendimiento ^a (%)	Carga ^b (mmol N/g)
1	Merrifield	2a	≥ 99	0,80
2	Merrifield	3a	≥ 99	0,70
3	Merrifield	4a	≥ 99	0,71
4	Merrifield	5a	≥ 99	0,73
5	SMOP-3	2b	≥ 99	1,43
6	SMOP-3	3b	≥ 99	1,42
7	SMOP-3	4b	≥ 99	1,44
8	SMOP-3	5b	≥ 99	1,59

^a A partir de la desaparición de la banda C-Cl. ^b A partir de análisis de combustión.

Mediante los espectros de FT-IR y FT-Raman se observó la completa transformación de los grupos funcionales de los soportes, dada por la desaparición de la banda C-Cl a 1265 cm^{-1} en todos los casos, además de la aparición de las bandas correspondientes al éster metílico introducido, 1730 cm^{-1} , compuesto **1**. La reducción del aminoéster soportado se pudo seguir por la desaparición completa de esta última banda.

A la vista de estos resultados, llama la atención que aquellos aminoalcoholes soportados sobre el polímero fibrilar SMOP-3 presentan una carga que es aproximadamente la mitad de la esperada (SMOP-3 = $3\text{ mmol Cl/g polímero}$, lo que corresponde a un grado de funcionalización máximo). Esto se pueden racionalizar, suponiendo que el nitrógeno del aminoalcohol ha sido alquilado doblemente en el proceso de anclaje al soporte insoluble. Este hecho ya ha sido observado por nuestro grupo de investigación en otras ocasiones al trabajar con compuestos soportados y se traduce en un aumento local del entrecruzamiento de la matriz polimérica.^{6a} Dada la estructura de las resinas tipo SMOP (**Figura 4.12**) esto representa la aparición de enlaces entre las cadenas completamente “lineales” de poliestireno inicialmente presentes, pudiéndose producir esta doble alquilación del nitrógeno, también entre grupos funcionales de la misma cadena. (**Figura 4.12**)

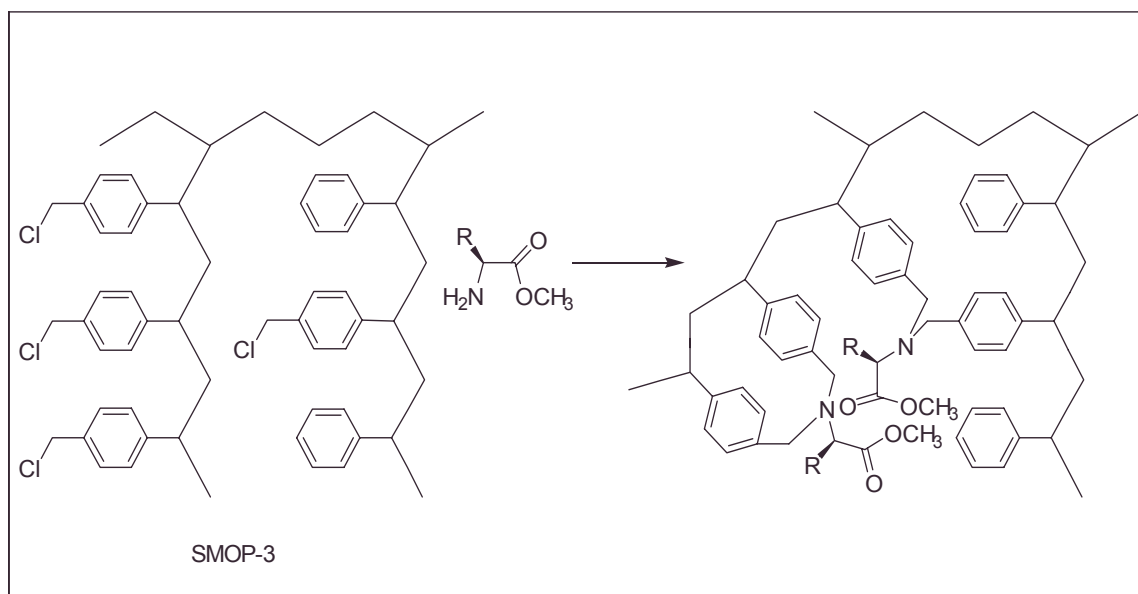


Figura 4.12. Entrecruzamiento de las cadenas laterales de SMOP

Otra consecuencia que se extrae de esta doble alquilación del nitrógeno es la imposibilidad de que se pueda producir la posterior N-alquilación de los aminoalcoholes

anclados sobre este soporte, observación que parece estar de acuerdo con los resultados posteriores obtenidos para estos compuestos soportados al utilizarlos como catalizadores en la reacción de cicloadición estudiada.

Una vez obtenidos los ligandos quirales soportados se pasó a preparar los derivados de aluminio correspondientes y probar su capacidad catalítica en la ya mencionada reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y la metacroleína.

Para ello, en primer lugar, se secó el aminoalcohol soportado correspondiente en estufa de vacío a 75° C en presencia de P₂O₅ anhidro durante 24 horas. A continuación se suspendió en CH₂Cl₂ seco y se enfrió la suspensión a -20° C adicionando el EtAlCl₂ (aminoalcohol soportado 1,1: 1 EtAlCl₂). El ligero exceso de aminoalcohol soportado utilizado garantiza que todo el Al se compleje sobre el soporte. La mezcla se dejó durante media hora a esta temperatura para pasar luego a temperatura ambiente durante 1h.(Figura 4.13)

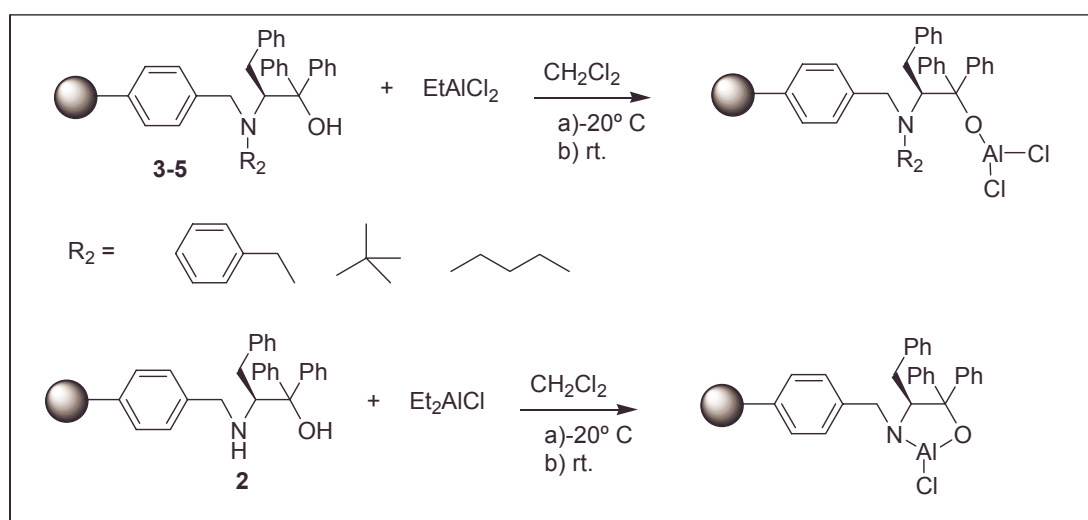


Figura 4.13. Formación del catalizador para aminoalcoholes soportados sobre resina Merrifield

Los datos experimentales obtenidos para los aminoalcoholes anclados sobre SMOP-3 sugieren que la estructura del catalizador formado no se ajusta exactamente al representado en la Figura 4.13, sino más bien al esquematizado en la Figura 4.14, donde se ha representado la doble alquilación del nitrógeno del aminoalcohol, lo cual excluye la alquilación de este átomo por los sustituyentes introducidos a tal fin.

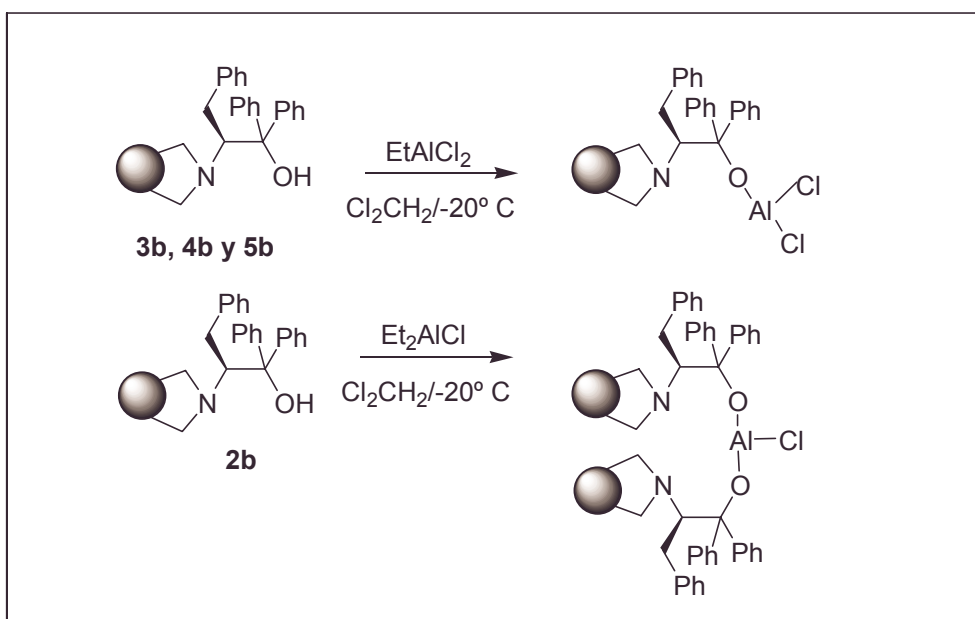


Figura 4.14. Formación del catalizador para los aminoalcoholes soportados sobre SMOP-3

La suspensión con el catalizador formado se enfrió de nuevo a -20°C y se adicionó la metacroleína (4 veces en exceso) y el ciclopentadieno (6 veces en exceso), ambos recién destilados.

Finalizada la reacción, al cabo de tres horas, se filtró el polímero y se lavó con CH_2Cl_2 , pudiéndose regenerar para posteriores reutilizaciones. El filtrado se evaporó a vacío a temperatura ambiente. (Figura 4.15)

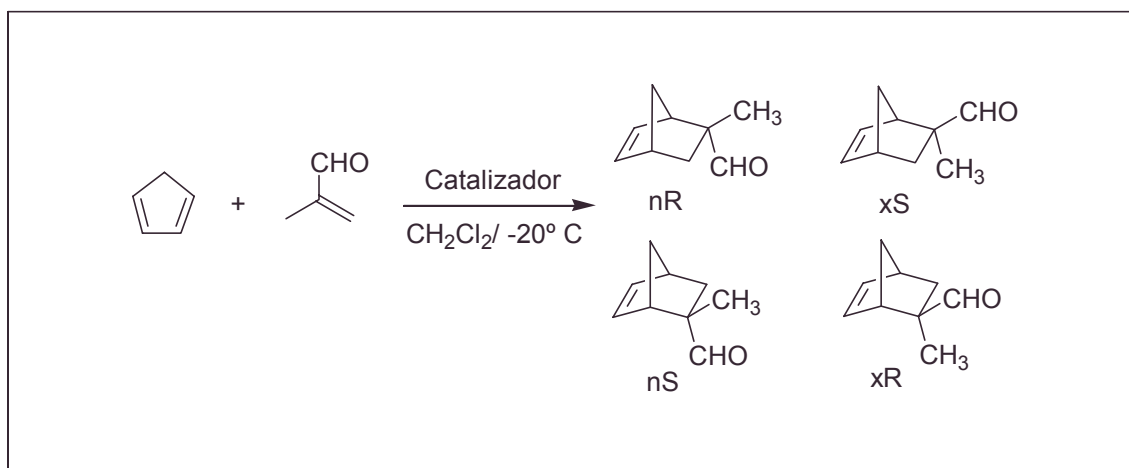


Figura 4.15. Reacción Diels-Alder entre la metacroleína y el ciclopentadieno.

La reacción se siguió por ^1H -RMN, pudiéndose determinar el rendimiento y la selectividad *endo/exo*. Para determinar el exceso enantiomérico de la reacción, se adicionó al tubo de RMN un compuesto de Eu (*tris*[3-

(heptafluoropropilhidroximetileno)-(+)-canforato) de europio) (Figura 4.16) y que es capaz de desdoblar el pico del aldehído, (-CHO) de los dos enantiómeros en dos señales entre 10 y 11 ppm. (Figura 4.17)¹²

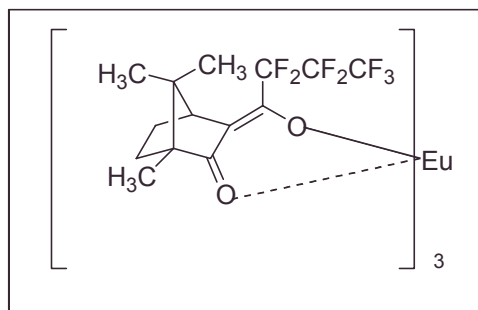


Figura 4.16. tris[3-(heptafluoropropilhidroximetileno)-(+)-canforato) de europio

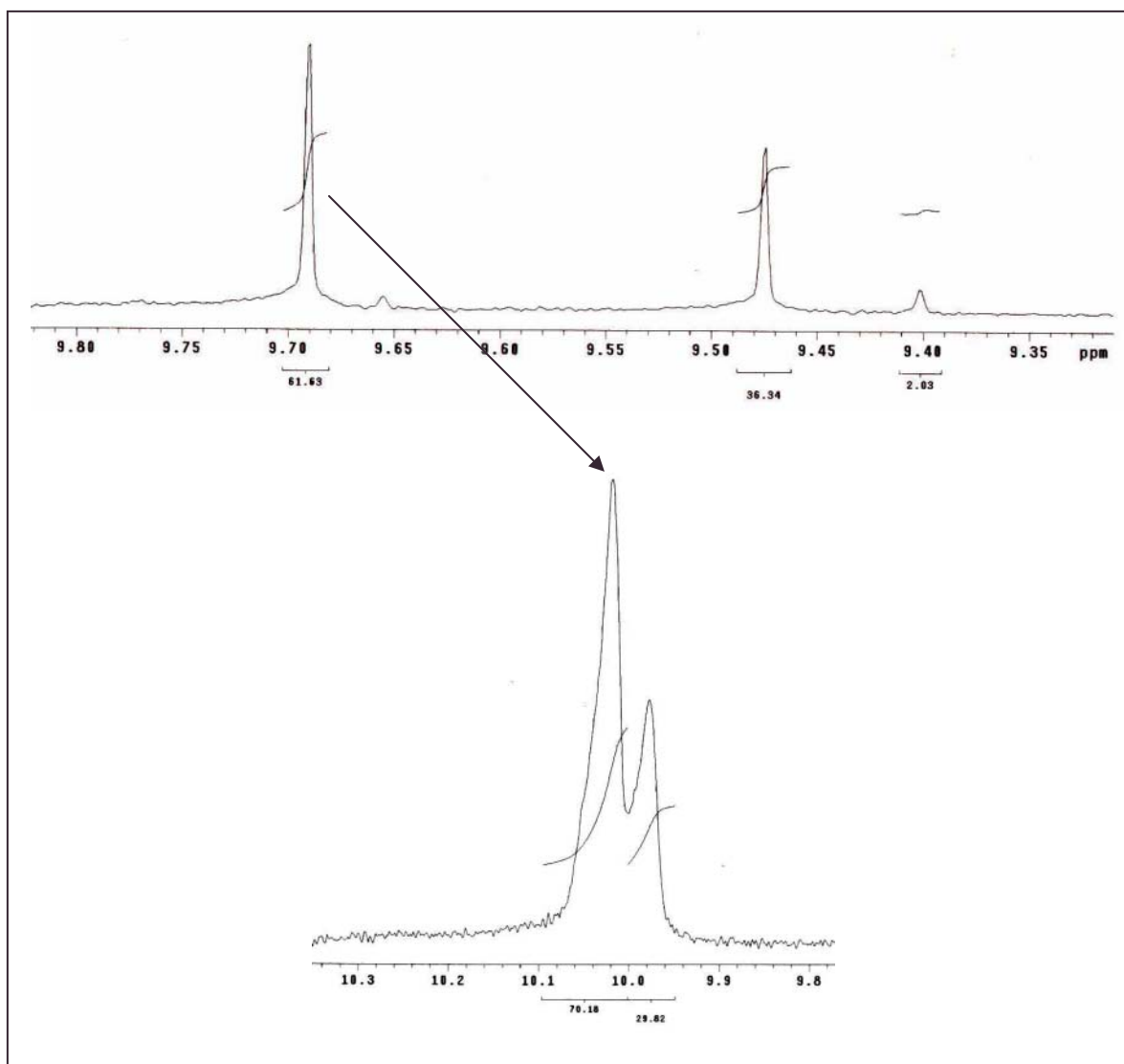


Figura 4.17. ¹H-RMN con Eu desdoblamiento de la señal, correspondiente al par de enantiómeros.

Los resultados obtenidos para los compuestos soportados descritos fueron los que se muestran en la **Tabla 4.3**.

Tabla 4.3. Cicloadiciones de Diels-Alder

Entrada	Soporte	Compuesto	Rendimiento (%)	Selectividad Endo/Exo (%)	e.e. (%)
1	PS-DVB	2a	83,8	92,2/7,8	0
2	PS-DVB	3a	100	86,6/13,4	21,2
3	PS-DVB	4a	71,3	87,2/12,8	7,0
4	PS-DVB	5a	100	79,4/20,6	6,0
5	SMOP-3	2b	95,5	91,4/8,6	0,0
6	SMOP-3	3b	100	88,3/11,7	2,6
7	SMOP-3	4b	100	89,9/10,1	1,7
8	SMOP-3	5b	100	80,0/20,0	2,2

A la vista de los resultados de la **Tabla 4.3**, podemos señalar las siguientes consideraciones:

Los rendimientos químicos obtenidos para los catalizadores soportados sobre SMOP-3 fueron prácticamente cuantitativos, mientras que en el caso de los catalizadores soportados sobre resina Merrifield esto no fue así, (entradas 1 y 3 **Tabla 4.3**). Estos resultados pueden racionalizarse, suponiendo una mayor accesibilidad de los centros activos de las resinas fibrilares, SMOP-3, dándose en este caso un microentorno en el interior de la matriz más parecido al que se tiene en disolución. En el caso de las resinas Merrifield, el entrecruzamiento que poseen podría actuar como un impedimento para el acceso de los reactivos al centro activo del catalizador.

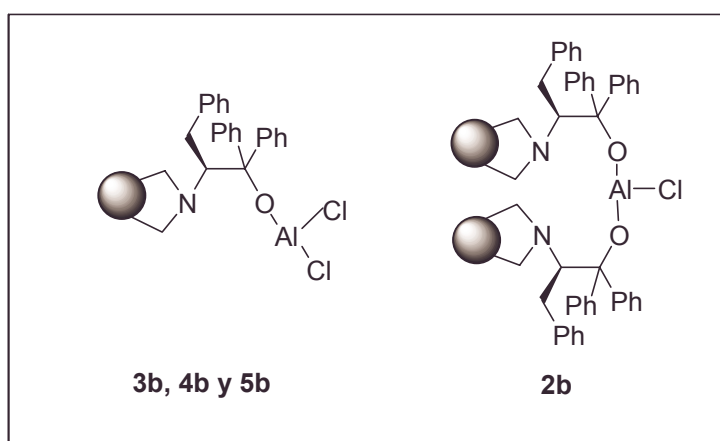
Los excesos enantioméricos obtenidos para estas colecciones de compuestos soportados pueden racionalizarse, tras la interpretación de los datos experimentales obtenidos.

Así, para los aminoalcoholes soportados sobre SMOP-3, se observa un exceso enantiomérico prácticamente nulo en todos los casos. Para explicar estos resultados, hay que recordar, en primer lugar, el grado de funcionalización observado para todos estos catalizadores, y que es, aproximadamente la mitad del máximo teórico (3 mmol grupo funcional/g de polímero). Este hecho ya discutido implica una serie de hechos relevantes a la hora del empleo de estos compuestos como catalizadores:

En primer lugar la doble alquilación del nitrógeno del aminoalcohol soportado. Esto se traduce en la aparición de entrecruzamiento en la matriz fibrilar, si la alquilación es intercatenaria. Si la doble alquilación es intracatenaria, es decir, entre grupos de la misma cadena no se producirá este entrecruzamiento pero sí se podrán producir lazos o bucles que la “ovillen” (**Figura 4.12**).

En todos los casos esta doble alquilación del nitrógeno imposibilita una nueva alquilación del mismo por los sustituyentes introducidos a tal fin, ya que no se dan las condiciones de cuaternización del mismo, con lo cual probablemente los compuestos notados como: **2b**, **3b**, **4b** y **5b** son en realidad el mismo.

En función de todo lo dicho anteriormente la estructura más probable del complejo formado por estos aminoalcoholes soportados y el aluminio es la mostrada en la **Figura 4.18**



***Figura 4.18.** Catalizadores SMOP-3-Al.*

Estas estructuras nos pueden ayudar a comprender de forma cualitativa los excesos enantioméricos obtenidos.

La doble alquilación del nitrógeno del aminoalcohol dificulta la formación del quelato con el metal, además el entrecruzamiento y ovillamiento de las cadenas a que también da lugar, hace que el polímero resulte más rígido, dificultando más aún la coordinación entre el aluminio y el nitrógeno. Todo esto se traduce en un mayor alejamiento del aluminio del centro estereogénico, lo que, finalmente, produce una escasa o nula inducción asimétrica en los productos de la reacción catalizada. Por otra parte, este alejamiento del metal de la matriz polimérica hace que se dé una situación

parecida a la observada en las reacciones en fase homogénea, catalizando la reacción eficientemente, con rendimientos químicos cuantitativos (entradas 6, 7 y 8, **Tabla 4.3**) aunque, con escasa o nula inducción asimétrica, como hemos dicho.

En el caso del compuesto **2b**, la situación con la que nos encontramos es ligeramente distinta, al utilizar Et_2AlCl , en lugar de EtAlCl_2 , como con el resto de los compuestos de la serie. Esto hará que se forme, probablemente, el “dímero” intercatenario o intracatenario de la **Figura 4.18** que aumenta ligeramente el entrecruzamiento del polímero, dificultando el acceso de los reactivos al metal, con lo cual se producirá una disminución del rendimiento químico de la reacción, como de hecho se observa (entrada 5, **Tabla 4.3**). Por otra parte, la formación de este “dímero” imposibilita en mayor grado la formación del quelato con el nitrógeno del aminoalcohol y aleja aún más el metal del centro quiral. Condiciones que no permiten que se produzca la inducción asimétrica, como de hecho se observa experimentalmente, (entrada 5, **Tabla 4.3**).

Para los aminoalcoholes soportados sobre resina Merrifield se observan algunas tendencias al estudiar los miembros de la colección entre ellos y con respecto a los aminoalcoholes soportados sobre SMOP-3 (ver **Tabla 4.3**) entre estas tendencias destacan las siguientes:

- ✓ Los mejores resultados, excesos enantioméricos, se obtienen para los compuestos N-sustituidos.
- ✓ La N-sustitución aromática (grupo bencilo) es la que da los mejores excesos enantioméricos.
- ✓ La N-alquilación da peores excesos, independientemente del impedimento estérico.

Estos resultados experimentales pueden explicarse suponiendo que la congestión introducida por el sustituyente sobre el nitrógeno del aminoalcohol favorece ligeramente una conformación en la cual el centro activo puede transmitir su asimetría a los productos de la reacción. El sustituyente electrónicamente activo, bencilo (entrada 2, **Tabla 4.3**), es el que mejor actividad catalítica presenta, debido posiblemente a la conjunción de estos dos factores: estéricos y electrónicos. Los sustituyentes alquílicos, *n*-butilo y *t*-butilo, no pueden contribuir a fijar los sustratos en el estado de transición y sólo pueden

influir mediante un incremento del impedimento estérico. Esto hace que, por ejemplo, la actividad del derivado con un grupo *N-ter*-butilo sea menor que la del derivado con un sustituyente *N-n*-butilo. Por otro lado puesto que el átomo de N es contiguo al centro estereogénico, la presencia de un grupo más o menos voluminoso tenderá a alejar el centro reactivo del centro estereogénico, reduciendo la trasmisión de la información estereogénica y por tanto el grado de inducción observado.

Por el contrario, la presencia de grupos aromáticos puede contribuir, mediante interacciones π - π con el sustrato, similares a las descritas en otros casos a fijar el centro de reacción en las proximidades del centro estereogénico, aumentando en consecuencia la inducción asimétrica observada.¹³

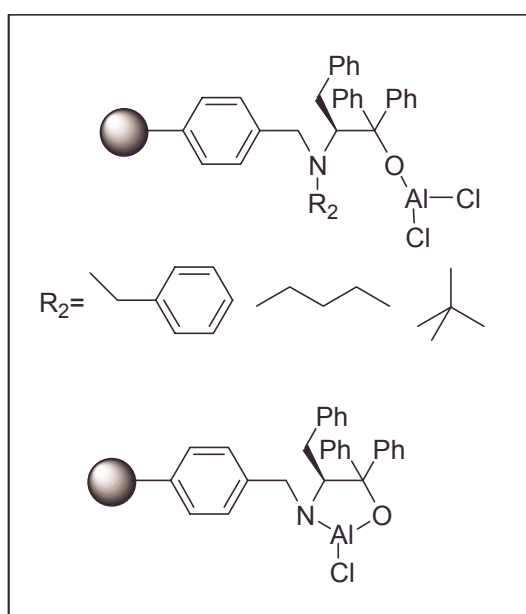


Figura 4.19. Catalizadores Merrifield-Al

Lo dicho anteriormente explicaría el comportamiento de los compuestos *N*-sustituídos, que no forman quelato con el aluminio. Sin embargo, los resultados obtenidos para el quelato, (entrada 1, **Tabla 4.3**, **Figura 4.19**) no pueden explicarse a la luz de los razonamientos hechos con anterioridad. Sorprendentemente, en este caso la estructura rígida del complejo metálico no conduce a un mayor exceso enantiomérico, como ocurre en otros casos^{4a} además de producirse una disminución en el rendimiento químico. La menor actividad de estas especies no resulta sorprendente, ya que, en distintas ocasiones se ha descrito que la actividad como ácidos de Lewis de especies de Al requiere de la presencia de los enlaces Al-Cl.¹⁴ No resulta fácil, sin embargo,

racionalizar la nula inducción asimétrica observada, incluso considerando que el Al se situara más próximo al O que al N. Posiblemente, en este caso, la aproximación de los reactivos se produce desde las direcciones más alejadas del centro estereogénico como consecuencia del impedimento estérico causado por los dos grupos arilo en α .

Por otra parte, y utilizando una estrategia similar a la seguida para la síntesis de los aminoalcoholes soportados sobre resinas clorometiladas, que acabamos de revisar, se sintetizó una pequeña colección de aminoalcoholes soportados sobre PS-DVB sulfonado.

Para ello, haciendo uso de los resultados obtenidos por nuestro grupo en el estudio de la reducción enantioselectiva de la acetofenona, a partir de reductores consistentes en complejos entre LiAlH_4 y aminoalcoholes soportados sobre PS-DVB sulfonado, se eligió como compuesto de partida el compuesto de la **Figura 4.20**. El complejo con aluminio de este compuesto fue el que mejor resultado dio en la reducción enantioselectiva de la acetofenona.^{4a}

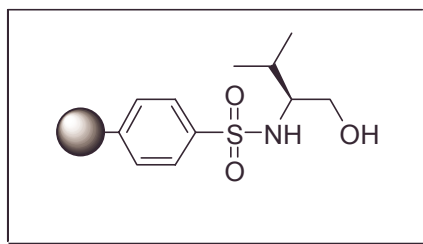


Figura 4.20. Valinol soportado sobre PS-DVB sulfonado

En esta ocasión se sintetizó, en primer lugar, una pequeña colección de aminoalcoholes anclados a PS-DVB, tomando como punto de variación de esta síntesis paralela el tipo de aminoácido del que se partía para obtener el aminoalcohol soportado, a fin de estudiar de qué forma afectaba el tipo de aminoalcohol sobre la actividad del catalizador sintetizado y por otra parte, cuál era la influencia que podía ejercer el tipo de anclaje, sulfonil en este caso, del aminoalcohol a la matriz polimérica, en comparación con el anclaje mediante un enlace bencílico para las otras colecciones de compuestos sintetizados. (**Figura 4.21**)

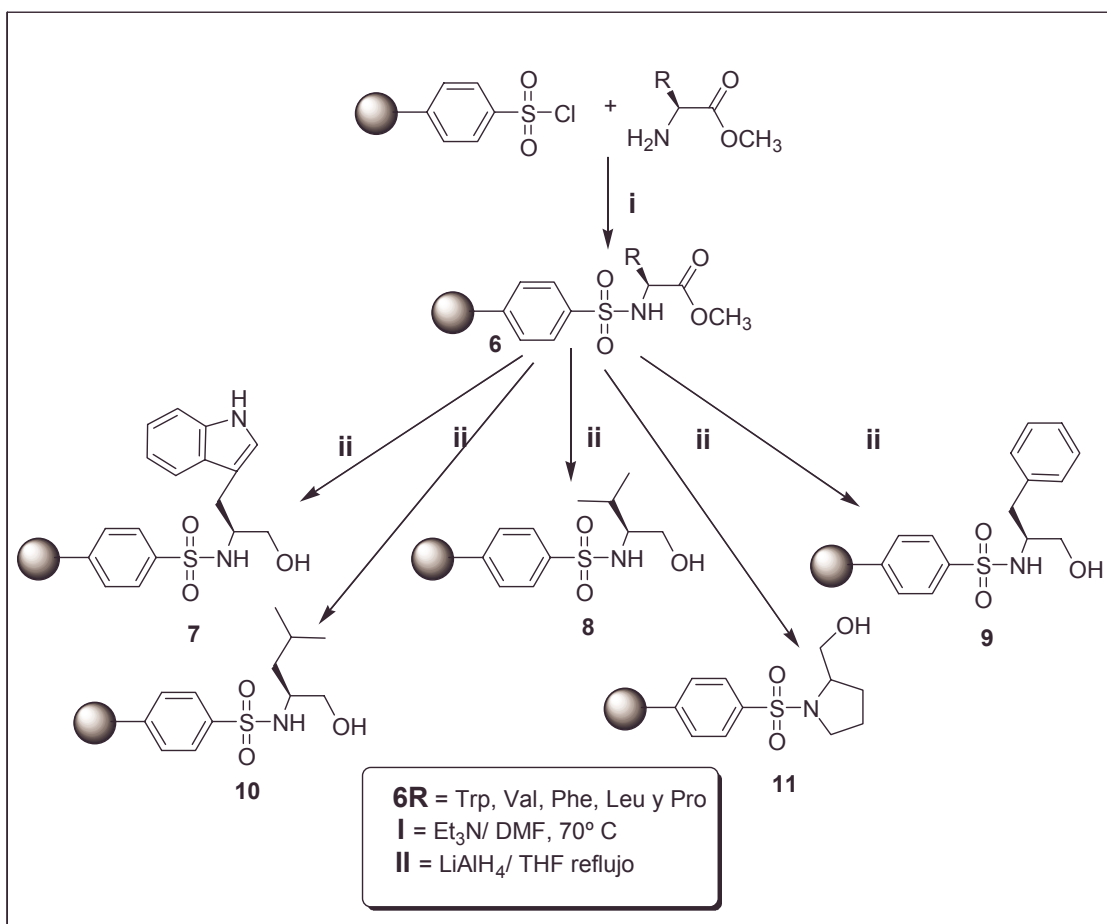


Figura 4.21. Síntesis de aminoalcoholes soportados sobre resinas sulfonadas

La reacción de anclaje se pudo monitorizar, al igual que en el caso de las resinas clorometiladas por espectroscopia de FT-IR. Así, se observó la completa desaparición de la banda S-Cl, sobre $1370\text{-}1375\text{ cm}^{-1}$, en todos los casos, al tiempo que aparecía una nueva banda sobre $1740\text{-}1745\text{ cm}^{-1}$ correspondiente al grupo C=O del éster metílico introducido. La posterior reducción de los aminoésteres soportados a aminoalcoholes soportados se monitorizó, asimismo, por la desaparición completa de la banda correspondiente al grupo carbonilo del éster, anteriormente reseñada. (Figura 4.22)

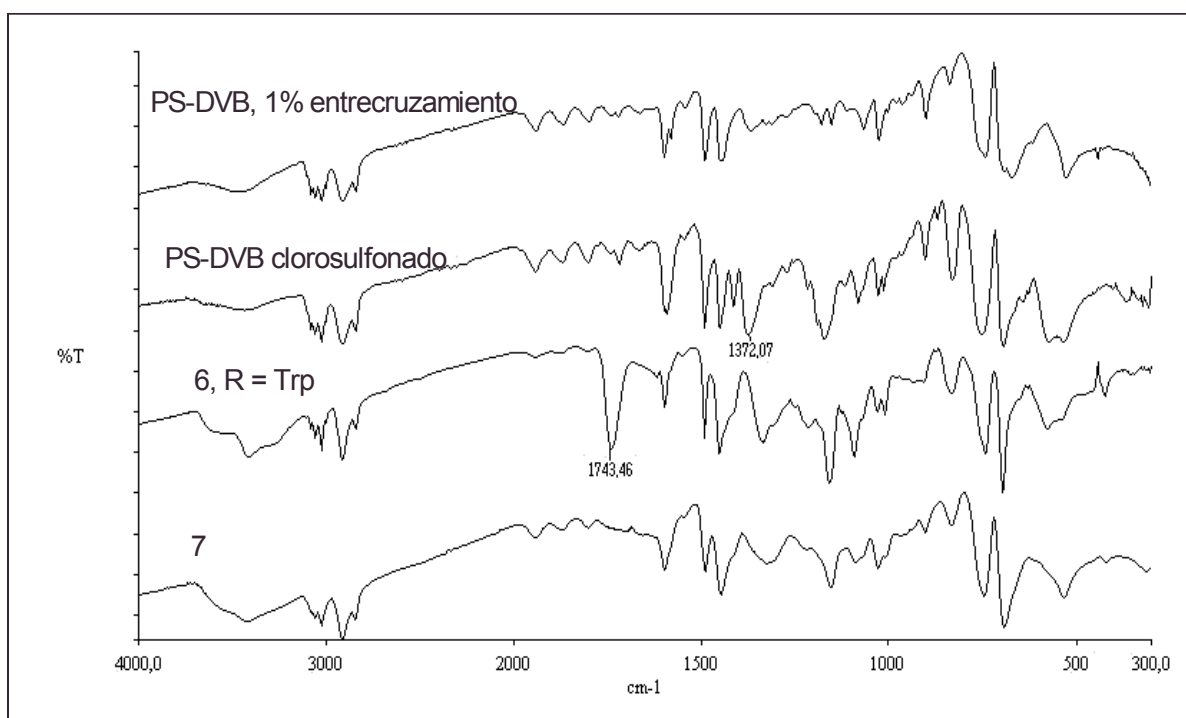


Figura 4.22. Espectros de FT-IR de los aminoalcoholes soportados sobre PS-DVB sulfonado.

Los datos obtenidos por espectroscopia de FT-IR y FT Raman, unidos al análisis elemental de los distintos aminoalcoholes soportados nos permitió determinar la funcionalización de los mismos, tal como se muestra en la **Tabla 4.4**.

Tabla 4.4. Resultados de la síntesis de aminoalcoholes soportados sobre resinas sulfonadas.

Entrada	Compuesto	Rendimiento (%)	Carga (mmol N/ g)
1	7	100	1,13
2	8	100	1,10
3	9	100	1,12
4	10	100	1,10
5	11	100	1,11

Por otra parte y a partir de los resultados obtenidos en la investigaciones de Corey sobre el empleo de oxazaborolidinas derivadas de triptófano N-tosilado (**Figura 4.23**) como catalizadores en distintas cicloadiciones de Diels-Alder,^{13,15} se sintetizaron dos derivados del triptofanol soportado **7**, para utilizar sus complejos con aluminio como catalizadores en la reacción de Diels-Alder entre la metacroleína y el ciclopentadieno. (**Figura 4.24**)

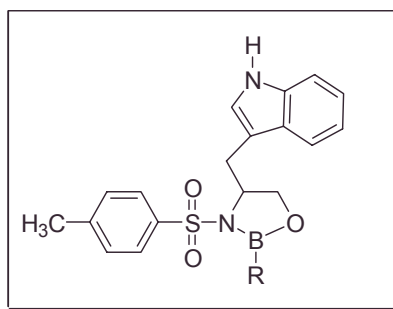


Figura 4.23. Catalizador de Corey.

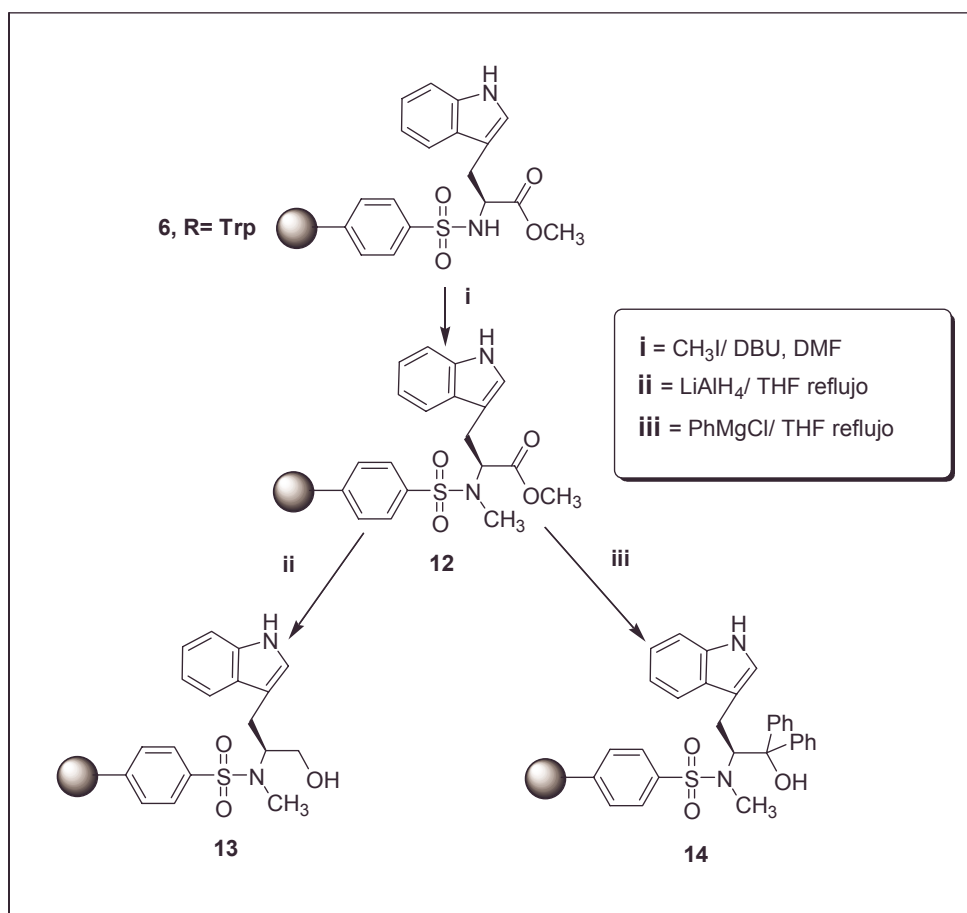


Figura 4.24. Síntesis de derivados del triptofanol soportados.

Como en ocasiones anteriores las transformaciones se monitorizaron por espectroscopia de FT-IR, FT-Raman y mediante análisis elemental de los compuestos sintetizados, obteniéndose los resultados que se recogen en la **Tabla 4.5**.

Tabla 4.5. Resultados de la síntesis de derivados del triptofanol soportados sobre PS-DVB sulfonado.

Entrada	Compuesto	Rendimiento (%)	Carga (mmol N/ g)
1	13	100	1,13
2	14	100	1,13

Continuando con la misma estrategia descrita para los aminoalcoholes soportados sobre resinas Merrifield o SMOP-3 se obtuvieron los ácidos de Lewis soportados por reacción de la colección de aminoalcoholes y el Et_2AlCl ó EtAlCl_2 , según el caso, tal como se muestra en la **Figura 4.25**.

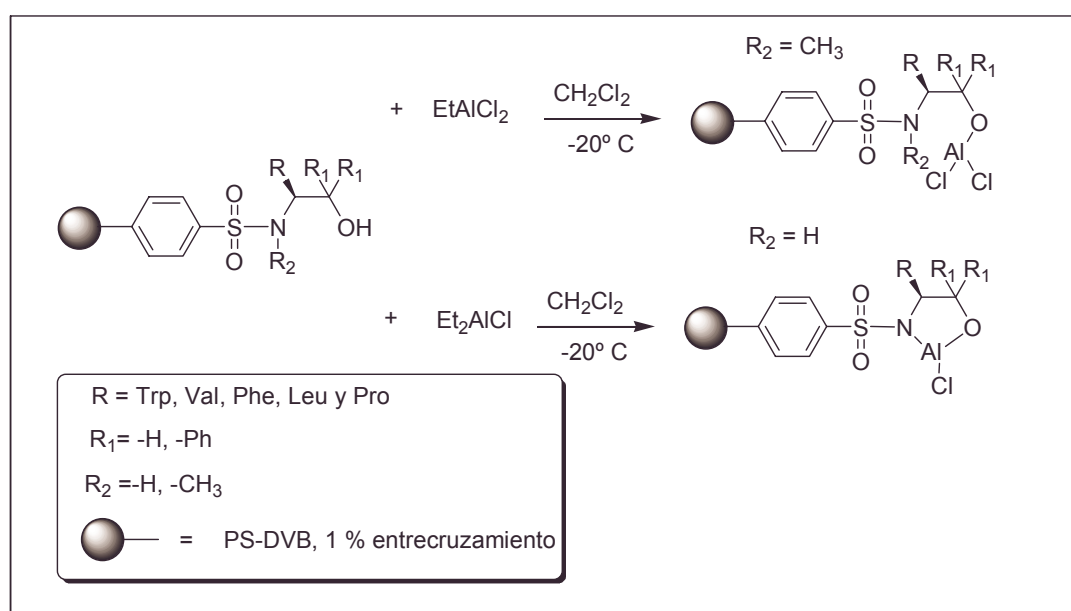


Figura 4.25. Síntesis de los catalizadores sulfonados quirales

Los ácidos de Lewis obtenidos fueron probados en la reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y la metacroleína (**Figura 4.15**) obteniéndose los resultados que se muestran en la **Tabla 4.6**.

Tabla 4.6. Cicloadiciones de Diels-Alder.

Entrada	Compuesto	Rendimiento (%)	Selectividad Endo/Exo	e.e. (%)
1	7	100,0	88,9/11,1	24,1
2	8	94,2	92,7/7,3	0,0
3	9	97,2	89,5/10,5	0,0
4	10	97,0	91,7/8,3	11,2
5	11	63,7	95,9/4,1	40,4
6	13	90,3	86,5/13,5	9,0
7	14	77,5	90,8/9,2	2,0

A la vista de los resultados obtenidos podemos concluir que:

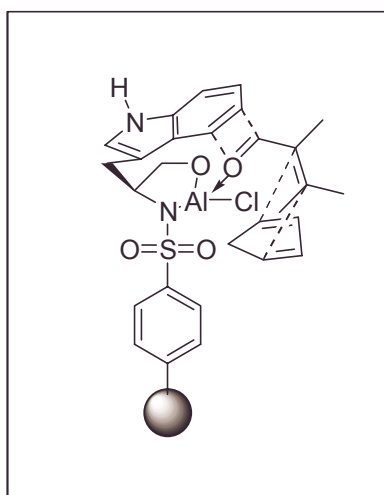
Los aminoalcoholes soportados de la colección que podían formar el complejo quelato con el aluminio catalizaron la reacción de forma prácticamente cuantitativa, entradas 1, 2, 3 y 4 de la **Tabla 4.6**. La formación del complejo quelato se puede producir, lógicamente, en aquellos aminoalcoholes cuyo $R_2 = -H$, (**Figura 4.25**). Los rendimientos químicos para los catalizadores que no forman este compuesto son en general menores, entradas 5, 6 y 7, **Tabla 4.6**. Este comportamiento difiere notablemente del observado para los aminoalcoholes soportados mediante N-bencilación, lo que nos indica que el modo de anclaje es esencial y que el grupo sulfonilo juega un papel muy relevante en la reacción. Por otra parte la selectividad de la reacción es muy similar en todos los casos con una relación próxima a 9/1 entre los cicloaductos *Endo/Exo*, a excepción de la entrada 5 de la **Tabla 4.6**, que se aproxima a 9,5/0,5 y que corresponde al prolinol soportado.

En cuanto a los excesos enantioméricos obtenidos destaca el correspondiente al prolinol soportado, entrada 5, **Tabla 4.6**, que ronda un 40%. Con el resto de los catalizadores, se obtienen excesos menores, un 24% para el triptofanol, entrada 1, **Tabla 4.6**, 11% para el leucinol soportado, entrada 4, **Tabla 4.6**, mientras que los derivados de la fenilalanina y la valina no inducen ningún tipo de asimetría, entradas 2 y 3, **Tabla 4.6**. Con los derivados del triptofanol soportado, **13** y **14**, **Figura 4.24**, se obtienen peores rendimientos químicos y enantioselectividades que con el catalizador “precursor”, **7**, **Figura 4.21**, entradas 1, 6 y 7, **Tabla 4.6**.

La racionalización de los resultados obtenidos puede hacerse en base a varios factores influyentes a la hora de formar el estado de transición del complejo catalítico entre el catalizador y los reactivos que intervienen en la reacción. Estos factores son de tres tipos:

- ✓ Estabilidad y Rigidez del complejo formado.
- ✓ Factores estéricos.
- ✓ Factores electrónicos.

Es evidente que los complejos más estables, de entre los formados por el aminoalcohol soportado y el metal, son los complejos quelatos, que forman aquellos aminoalcoholes que no tienen su nitrógeno alquilado. Estos catalizadores, **7**, **8**, **9** y **10**, **Figura 4.21**, catalizan la cicloadición de forma cuantitativa, pero no producen, en general, elevadas inducciones asimétricas. El mejor resultado para estos compuestos se obtiene, con el triptofanol soportado, donde al parecer confluyen dos factores adicionales, por una parte el factor estérico introducido por el volumen del grupo indólico y por otra, factores de tipo electrónico, que según Corey,¹³ permiten una interacción atractiva dador-aceptor, de forma que en el complejo formado durante la reacción, los electrones π básicos del indol y los electrones π ácidos del dienófilo se orientan paralelamente a una distancia de 3 Å en su configuración ideal, **Figura 4.26**.



***Figura 4.26.** Complejo activado según Corey.*

A la vista de este complejo activado, es preciso considerar que en el caso del catalizador derivado del fenilalaninol, **9**, **Figura 4.21**, las interacciones electrónicas π - π no se producen como con el triptofanol ya que se obtiene un exceso enantiomérico nulo.

Para explicar los resultados de inducción asimétrica obtenidos con los catalizadores derivados del valinol y el leucinol, **8** y **10**, **Figura 4.21**, solamente podemos recurrir a factores de tipo estérico, ya que en estos catalizadores no se pueden dar interacciones electrónicas de tipo π - π . Así, el mayor volumen del grupo isopropilo del valinol impide una aproximación adecuada de los reactivos a las proximidades del centro estereogénico durante el establecimiento del complejo activado, traduciéndose esto en un nulo exceso enantiomérico y una ligera disminución del rendimiento químico, entrada 2, **Tabla 4.6**. En el caso del leucinol el impedimento estérico no es tan acusado, y esto se traduce en un ligero aumento del rendimiento químico, con respecto al obtenido con el valinol, y asimismo, un ligero exceso enantiomérico, entrada 4, **Tabla 4.6**. De nuevo, como en el caso de los derivados N-alquilados, los factores estéricos, por sí solos, no permiten alcanzar, con estos complejos catalíticos inducciones asimétricas significativas.

La explicación de los resultados obtenidos para el catalizador derivado del prolinol, **11**, **Figura 4.21**, se entienden a la luz de la estructura del complejo catalítico formado que proponemos a continuación en la **Figura 4.27**.

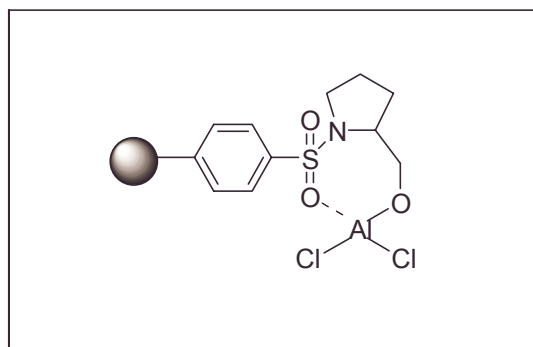


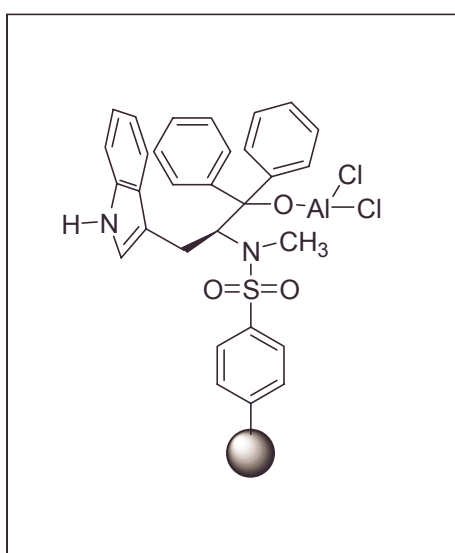
Figura 4.27. Estructura propuesta para el ácido de Lewis formado por el prolinol soportado con aluminio.

La estructura propuesta para el complejo catalítico formado asume la existencia de dos ciclos en el mismo, el propio del prolinol y un ciclo adicional de siete átomos con el aluminio entre dos oxígenos, el del grupo hidroxilo del prolinol y otro

correspondiente al grupo sulfonilo, capaz de ceder por coordinación densidad electrónica al aluminio. Este tipo de comportamiento ha sido también descrito en el caso de la reducción con LiAlH_4 y se ha podido observar como estos N-tosil aminoalcoholes poseen una densidad electrónica mucho mayor sobre el S que sobre el N.^{4b}

Esta estructura presenta una gran estabilidad y rigidez, factores que se manifiestan a la hora de la catálisis de la reacción, en una disminución del rendimiento químico debido al peor acceso de los reactivos al centro catalítico, por una parte, y en el aumento del exceso enantiomérico obtenido, por otra, por la rigidez del complejo que “trasmite” la quiralidad del centro catalítico de una forma más efectiva, entrada 5, **Tabla 4.6**

Por último los resultados obtenidos para los catalizadores derivados del triptófanol, **13** y **14**, se pueden explicar suponiendo que estos ligandos, por tener el nitrógeno alquilado no forman el complejo quelato, a diferencia de lo que sucedía con el catalizador **7**, con lo cual el complejo es menos estable y se produce una disminución del rendimiento químico y una baja inducción asimétrica, entradas 6 y 7, **Tabla 4.6**. Además, el impedimento estérico tiene un cierto efecto, ya que el ligando más impedido, **14**, funciona peor. Las interacciones electrónicas π - π presentes en el catalizador **7**, no se producen en estos dos casos. (**Figura 4.28**).



***Figura 4.28.** Estructura propuesta para el catalizador formado a partir del compuesto 14.*

4.4. Bibliografía.

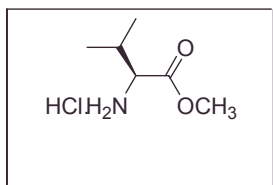
1. Blaser, H.U. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935.
2. a) Burgess, K. Ed *Solid-Phase Organic Synthesis*, Wiley: New York, **2000**.
b) Seneci, P Ed. *Solid-Phase Synthesis and Combinatorial Technologies*, Wiley: New York. **2000** c) Thompson, L.A.; Ellman, J.A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 550. d) Früchtel, J.S.; Jung, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 17.
e) Terret, N.K.; Gardner, M.; Gordon, D.W.; Kobycki, R.J.; Steele, J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 8135. f) Liu, G.; Ellman, J.A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7712. g) Gennari, C.; Ceccarelli, S.; Piarulli, U.; Montalbetti, C.A.G.N.; Jackson, R.F.W. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5312. h) Gennari, C.; Ceccarelli, S.; Piarulli, U.; Chataigner, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 916. i) Brouwer, A.J.; Van der Linden, H.J.; Liskamp, R.M.J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1750. j) Cole, M.B.; Shimizu, K.D.; Krueger, C.A., Harrity, J.P.A.; Snapper, M.L.; Hoveyda, A.H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1668. k) Ding, K.; Ishii, A, Mikami, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 497. l) Porte, A.M.; Reibenspies, J.; Burgess, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *120*, 9180. m) Reetz, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 284
3. Burguete, M.I.; Collado, M.; García-Verdugo, E.; Vicent, M.J.; Luis, S.V.; Graf von Keyserling, N.; Martens, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1797.
4. a) Altava, B.; Burguete, M.I.; García-Verdugo, E.; Luis, S.V.; Pozo, O.; Salvador, R.V. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 2263. b) Altava, B.; Burguete, M.I.; Collado, M.; García-Verdugo, E.; Luis, S.V.; Salvador, R.V.; Vicent, M.J. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42*, 1673.
5. Altava, B.; Burguete, M.I.; García-Verdugo, E.; Luis, S.V.; Vicent, M.J.; Mayoral, J.A. *Reactive & Functional Polymers* **2001**, *48*, 25.
6. Altava, B.; Burguete, M.I.; Collado, M.; Luis, S.V.; Pozo, O.; Salvador, R.V. *Anales de Química Int. Ed.* **1997**, *93*, 260.
7. Peltonen, R.T.; Elkman, K.B.; Nasman, J.H. *Ind. Eng. Chem. Res.* **1994**, *33*, 235.
8. Altava, B.; Burguete, M.I.; García-Verdugo, E.; Luis, S.V.; Vicent, M.J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8657.
9. Kamahori, K.; Ito, S.; Itsuno, S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8321.
10. Kamahori, K.; Tada, S.; Itsuno, S. *Tetrahedron Asymmetry* **1995**, *6*, 2547.

11. a) Giralt, E.; Rizo, J.; Pedroso, E. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4141. b) Giralt, E.; Albericio, F.; Bardelli, F.; Eritja, R.; Feliz, M.; Pedroso, E.; Pons, M.; Rizo, J. *Innovations and Perspectives in Phase Solid Síntesis* **1990**, R. Epton Ed. SPCC, Birmingham, 111. c) Look, G.C.; Holmes, C.P.; Chinn, J.P.; Gallop, M.A. *J.Org. Chem.* **1994**, *59*, 7588.
12. Altava, B.; Burguete, M.I.; Escuder, B.; Luis, S.V.; Salvador, R.; Fraile, J.M.; Mayoral, J.A.; Royo, A.J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3126.
13. Corey, E.J.; Loh, T.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8966.
14. Luis, S. V., Burguete, M. I.; Ramírez, N.; Mayoral, J. M.; Cantiviela, C.; Royo, A. J. *React. Polym.* **1992**, *18*, 237.
15. Corey, E.J.; Loh, T.P.; Roper, T.D.; Azimioara, M.D.; Noe, M.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 8290.

4.5 Parte experimental

Procedimiento para la obtención de los clorohidratados de aminoésteres metílicos a partir de aminoácidos naturales.

Procedimiento General 1.



Preparación del clorhidrato del éster metílico de la L-valina.

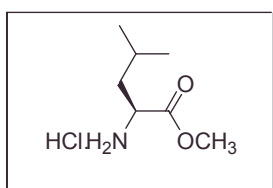
Una suspensión de *L*-valina (10 g, 0.085 moles) en metanol (100 ml) se mantuvo en agitación, en baño de hielo, mientras se adicionaba gota a gota cloruro de tionilo (100 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 3.5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se dejó con agitación durante 15 h. Tras la evaporación del disolvente el sólido resultante se lavó con eter (2 x 20 ml), se enfrió y se secó a vacío, obteniéndose 14 g (98%) del clorhidrato del éster metílico de la *L*-valina.

Rendimiento: 98%

Pf= 165-168°C (Lit. 171-174°C)

$[\alpha]_D^{20}=22.9$ (c=2, MeOH), (Lit. $[\alpha]_D^{20}=22.9$)

IR (cm⁻¹)(KBr): 1745, grupo éster.



Preparación del clorhidrato del éster metílico de la L-leucina.

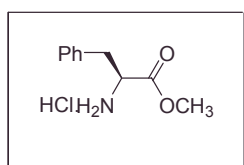
Se preparó empleando el procedimiento general 1.

Rendimiento: 95%

Pf= 140-144°C (Lit. 148-150°C)

$[\alpha]_D^{20}=12.2$ (c=2, MeOH), (Lit. $[\alpha]_D^{20}=13$)

IR (cm⁻¹)(KBr): 1744, grupo éster.



Preparación del clorhidrato del éster metílico de la L-fenilalanina.

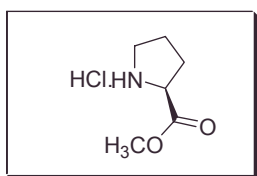
Se preparó empleando el procedimiento general 1.

Rendimiento: 96%

Pf= 158-163 °C (Lit. 158-162°C)

$[\alpha]_D^{20}=36.8$ (c=2, MeOH), (Lit. $[\alpha]_D^{20}=37$)

I.R. (cm⁻¹)(KBr): 1746, grupo éster.



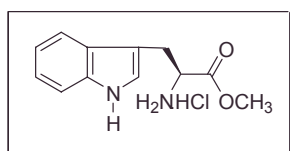
Preparación del clorhidrato del éster metílico de la L-prolina.

Se preparó empleando el procedimiento general 1 .

Rendimiento: 98% (aceite amarillo)

$[\alpha]_D^{20}=5.2$ (c=2, MeOH), (Lit. $[\alpha]_D^{20}=5.2$)

IR (cm⁻¹)(KBr): 1746, grupo éster.



Preparación del clorhidrato del éster metílico de la L-Triptófano.

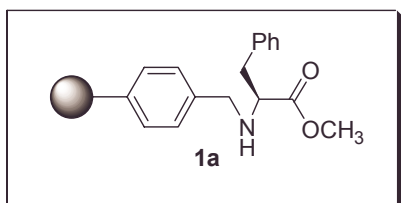
Se preparó empleando el procedimiento general 1.

Rendimiento: 95%

Pf= 192-194 °C (Lit. 193-194°C)

$[\alpha]_D^{20}=5,2$ (c=2,4 H₂O), (Lit. $[\alpha]_D^{20}=5,2$)

I.R. (cm⁻¹)(KBr): 1742, grupo éster.

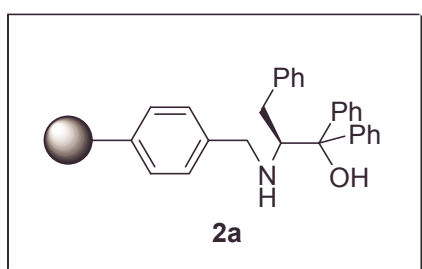
Procedimiento general para la preparación de aminoesteres soportados sobre resinas Merrifield. Procedimiento General 2A.**Preparación del aminoéster soportado derivado de la L-fenilalanina sobre resina Merrifield.**

Una mezcla del clorhidrato del éster metílico de la L-fenilalanina (1.005 g, 6 mmol) y NaHCO₃ (1.008g, 12 mmol) en DMF seca (50 mL) fue mantenida en agitación a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón. Se añadió entonces la resina clorometilada (1 mmol Cl/g, 1%DVB, 2 g, 2 mmol) ((C₁₀H₁₀)_{0.01}(C₈H₈)_{0.88}(C₉H₉Cl)_{0.11}) y la suspensión se agitó a 65°C durante 24 horas. El polímero resultante se filtró y se lavó con DMF (2x), MeOH:H₂O (2:1) (3x), MeOH:H₂O (1:1), MeOH:H₂O (1:2), MeOH (3x) y se secó a vacío para dar la resina **1a** 0.82 mmol de grupo funcional/g (DF= 0.11, 100% conversión).

IR (cm⁻¹) (KBr): pico presente 1733, pico ausente 1265.

¹³C: (300Hz, fase gel) (CDCl₃, δ): 17.9, 30.3, 50.4, 65.3, 78.2, 127.5, 143.0.

Anal. Cal. Para ((C₁₀H₁₀)_{0.01}(C₈H₈)_{0.88}(C₁₉H₂₁NO₂)_{0.11}) % N_{teórico} = 1.1. % N_{exp.} = 0.82.

Procedimiento general para la preparación de los aminoalcoholes α,α -disustituidos soportados sobre resina Merrifield. Procedimiento General 3A.**Preparación del aminoalcohol soportado 2a .**

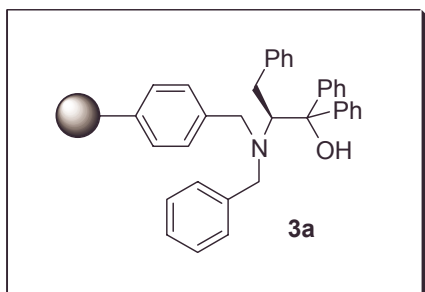
Una mezcla del éster soportado **1a** (1g, 0.82 mmol) y una solución 2 M de PhMgCl en THF (4.1 ml, 8.2 mmol) en THF seco (50 ml) se mantuvo a reflujo bajo atmósfera de argón, durante 24 horas. El polímero resultante se filtró, se lavó con THF (2x), HCl diluido, H₂O (3x), MeOH (3x), y CH₂Cl₂ (3x) y se secó a vacío para dar la resina **2a**.

0.80 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% conversión).

IR (cm⁻¹) (KBr): pico ausente 1736.

¹³C: (300Hz, fase gel) (CDCl₃, δ): 37.9, 41.2, 62.3, 115.5, 118.7, 119.8, 125.5, 143.1.

Anal. Cal. Para ((C₁₀H₁₀)_{0.01}(C₈H₈)_{0.88}(C₃₀H₂₉NO)_{0.11}) % N_{teórico} = 1.1. % N_{exp.} = 0.80

**Procedimiento general para la preparación de los aminoalcoholes N-
alquilados α,α -disustituidos soportados sobre resina Merrifield.****Procedimiento General 4A.****Preparación del aminoalcohol soportado 3a .**

Una mezcla del aminoalcohol soportado **2a** (1 g, 0.80 mmol) y bromuro de bencilo (0.5 ml, 4 mmol) se suspendieron en 20 ml de dimetilsulfóxido (DMSO). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 30 minutos y a continuación se

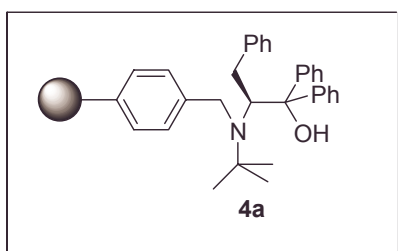
añadió DBU (180 μ l, 1.2 mmol) y una punta de espátula de KI. Se agitó bajo atmósfera de Argón a temperatura ambiente durante 24 h. El polímero resultante se filtró y se lavó con CH_2Cl_2 (3x), THF:H₂O (2:1) (3x), THF:H₂O (1:1) (3x), THF:H₂O (1:2) (3x) y MeOH (3x) y se secó a vacío para dar la resina **3a**.

0.70 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% conversión).

IR (cm^{-1}) (KBr): pico ausente 3360.

¹³C: (300Hz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 20.8, 31.2, 56.8, 62.3, 73.6, 88.1, 128.9, 137.3, 143.1.

Anal. Cal. Para $((\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{NO})_{0.11})$ % $N_{\text{teórico}} = 1.1$ % $N_{\text{exp.}} = 0.7$

**Preparación del aminoalcohol soportado 4a .**

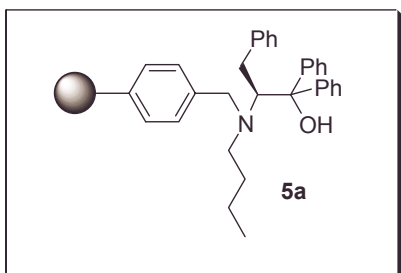
Se preparó siguiendo el Procedimiento General 4A, a partir del aminoalcohol soportado **2a** (1g, 0.80 mmol) y bromuro de *t*-butilo (0.5 ml, 4mmol)

0.71 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% conversión).

IR (cm^{-1}) (KBr): pico ausente 3360.

¹³C: (300Hz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 20.8, 29.4, 51.2, 69.0, 86.1, 128.7, 135.3, 143.1.

Anal. Cal. Para $((\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NO})_{0.11})$ % $N_{\text{teórico}} = 1.1$. % $N_{\text{exp.}} = 0.71$

**Preparación del aminoalcohol soportado 5a .**

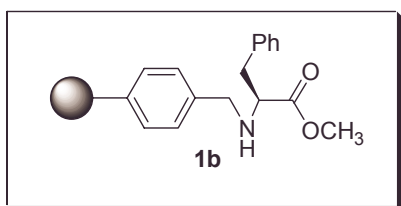
Se preparó siguiendo el Procedimiento General 4A, a partir del aminoalcohol soportado **2a** (1 g, 0.8 mmol) y cloruro de butilo (0.4 ml, 4 mmol).

0.73 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% conversión).

IR (cm^{-1}) (KBr): pico ausente 3360.

^{13}C : (300Hz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 13.7, 21.1, 31.7, 52.2, 58.1, 86.6, 128.7, 135.3, 143.1.

Anal. Cal. Para $((\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{NO})_{0.11})$ % $N_{\text{teórico}} = 1.1$. % $N_{\text{exp.}} = 0.73$

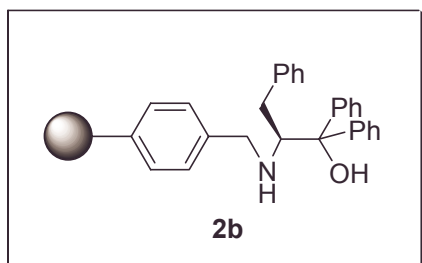
Procedimiento general para la preparación de aminoesteres soportados sobre resina SMOP-3. Procedimiento General 2B.**Preparación del aminoéster soportado derivado de la L-fenilalanina sobre SMOP-3.**

Una mezcla del clorhidrato del éster metílico de la *L*-fenilalanina (3.015 g, 18 mmol) y NaHCO_3 (3.024g, 36 mmol) en DMF seca (120 mL) fue mantenida en agitación a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón. Se añadió entonces la resina SMOP-3 (3 mmol Cl/g, 2 g, 6 mmol) y la suspensión se agitó a 65° C durante 24 horas. El polímero resultante se filtró y se lavó con DMF (2x), MeOH:H₂O (2:1) (3x), MeOH:H₂O (1:1), MeOH:H₂O (1:2), MeOH (3x) y se secó a vacío para dar la resina **3a**

1.50 mmol de grupo funcional/g (100 % conversión).

IR (cm^{-1}) (KBr): pico presente 1733 cm^{-1} , pico ausente 1265 cm^{-1} .

^{13}C : (300Hz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 25.1, 30.3, 37.5, 50.4, 63.1, 128.3, 139.4, 172.0.

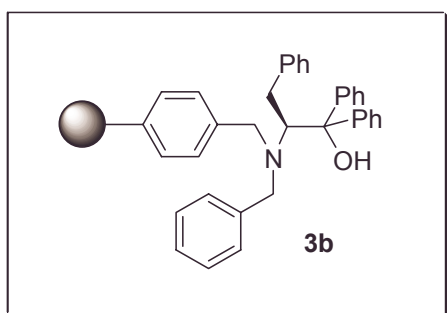
Procedimiento general para la preparación de los aminoalcoholes α,α -disustituídos soportados sobre resina SMOP-3. Procedimiento General 3B.**Preparación del aminoalcohol soportado 2b.**

Una mezcla del éster soportado **1b** (1g, 1.50 mmol) y una solución 2 M de PhMgCl en THF (7.5 ml, 15 mmol) en THF seco (70 ml) se mantuvo a reflujo bajo atmósfera de argón, durante 24 horas. El polímero resultante se filtró, se lavó con THF (2x), HCl diluido, H₂O (3x), MeOH (3x), y CH₂Cl₂ (3x) y se secó a vacío para dar la resina **2b**.

1.43 mmol de grupo funcional/g (100% conversión).

IR (cm⁻¹) (KBr): pico ausente 1736.

¹³C: (300Hz, fase gel) (CDCl₃, δ): 25.1, 30.3, 33.2, 71.6, 88.8, 128.3, 139.4, 143.1.

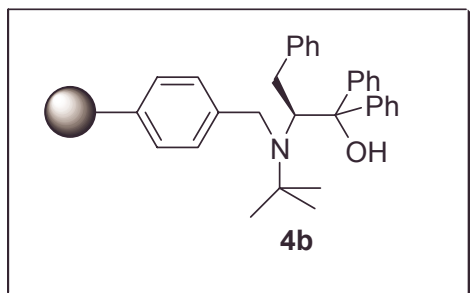
Procedimiento general para la preparación de los aminoalcoholes N-alquilados α,α -disustituídos soportados sobre resina SMOP-3. Procedimiento General 4B.**Preparación del aminoalcohol soportado 3b.**

Una mezcla del aminoalcohol soportado **2b** (1 g, 1.43 mmol) y bromuro de bencilo (0.9 ml, 7.15 mmol) se suspendieron en 60 ml de dimetilsulfóxido (DMSO). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 30 minutos y a continuación se añadió DBU (322 μ l, 2.145 mmol) y una punta de espátula de KI. Se agitó bajo atmósfera de Argón a temperatura ambiente durante 24 h. El polímero resultante se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ (3x), THF:H₂O (2:1) (3x), THF:H₂O (1:1) (3x), THF:H₂O (1:2) (3x) y MeOH (3x) y se secó a vacío para dar la resina **3b**.

1.42 mmol de grupo funcional/g (100% conversión).

IR (cm⁻¹) (KBr): pico ausente 3360.

¹³C: (300Hz, fase gel) (CDCl₃, δ): 25.1, 30.3, 57.7, 73.6, 86.6, 128.3, 139.4, 143.0.

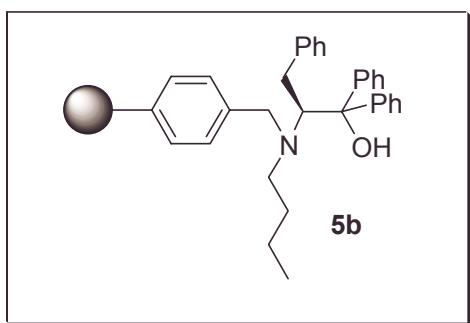
**Preparación del aminoalcohol soportado 4b.**

Se preparó siguiendo el Procedimiento General 4b, a partir del aminoalcohol soportado **2b** (1 g, 1.43 mmol) y bromuro de *t*-butilo (0.9 ml, 7.15 mmol).

1.44 mmol de grupo funcional/g (100% conversión).

IR (cm^{-1}) (KBr): pico ausente 3360.

^{13}C : (300Hz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 25.1, 30.1, 51.2, 68.7, 87.2, 128.3, 139.4, 143.1.

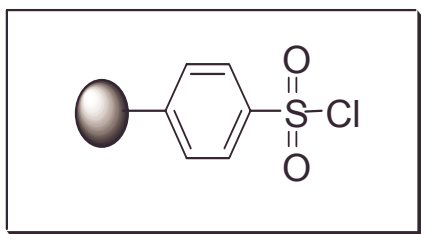
**Preparación del aminoalcohol soportado 5b.**

Se preparó siguiendo el Procedimiento General 4A, a partir del aminoalcohol soportado **2b** (1 g, 1.43 mmol) y cloruro de butilo (0.7 ml, 7.15 mmol).

1.59 mmol de grupo funcional/g (100% conversión).

IR (cm^{-1}) (KBr): pico ausente 3360.

^{13}C : (300Hz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 13.7, 20.8, 25.1, 30.3, 74.0, 86.6, 128.3, 139.4, 143.0.

Procedimiento general para la preparación de resinas clorosulfonadas a partir de poliestireno divinilbenceno.**Procedimiento general 5.****Preparación de resina clorosulfonada a partir de PS-DVB.**

Una mezcla de PS-DVB (1% de entrecruzamiento) (10g, 96 mmol) y ClSO₃H (0,6 ml, 8,93 mmol) se suspendió en CCl₄ seco (sobre tamiz molecular de 4Å) (115 ml). A continuación se calentó la mezcla de reacción a 40° C durante 10 minutos y se dejó en agitación bajo atmósfera de argón durante 24 horas. La resina resultante se filtró, se lavó con: HCCl₃ (3x), THF (3x) y CH₂Cl₂ (3x) y se secó a vacío.

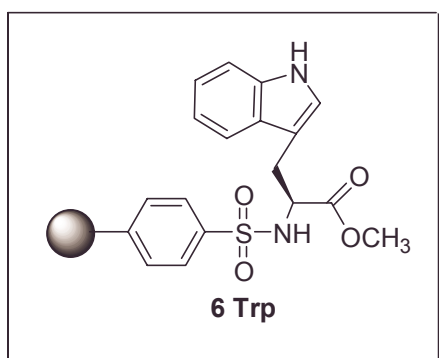
La resina obtenida se suspendió en 120 ml de piridina seca (sobre KOH) manteniéndose en agitación a 60° C durante 1 hora y bajo atmósfera de argón. La resina resultante se filtró, se lavó con: CH₂Cl₂ (3x), THF: H₂O (1:1) (3x), THF (3x) y CH₂Cl₂ y se secó a vacío.

La resina obtenida se suspendió en 100 ml de SOCl₂ manteniéndola bajo atmósfera de nitrógeno a reflujo durante 24 horas. Finalmente tras filtrar y lavar con CHCl₃ (3x), Dioxano (3x), MeOH (3x) y CH₂Cl₂ se obtuvo la resina de PS- DVB clorosulfonada conteniendo 1,13 mmol de grupo funcional/g de resina.

IR (cm⁻¹) (KBr): 1374, 1172, 575.

¹³C: (300Hz, fase gel) (CDCl₃, δ): 13.7, 21.1, 31.7, 52.2, 58.1, 86.6, 128.7, 135.3, 143.1.

Anal. Cal. Para ((C₁₀H₁₀)_{0.010}(C₈H₈)_{0.877}(C₈H₇SO₂Cl)_{0.113}) % S_{Calculado} = 1.13 % S_{exp.} = 1.13

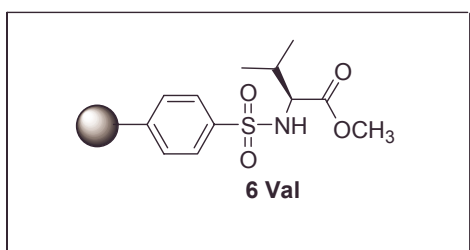
Procedimiento general para la preparación de aminoésteres soportados sobre resinas clorosulfonadas. Procedimiento general 6.**Preparación del aminoéster soportado 6 Trp.**

Una mezcla del polímero clorosulfonado (1g, 1,13 mmol) y el clorhidrato del éster metílico del L-triptófano (0.86 g, 3.39 mmol) y Et₃N (1ml) en DMF seca (50 ml) se mantuvo en agitación a 60° C, bajo atmósfera de argón, durante 24 horas. El polímero se filtró, se lavó con DMF (2x), MeOH:H₂O (1:2) (3x), MeOH:H₂O (1:1) (3x) y CH₂Cl₂ (3x) y se secó a vacío para dar la resina **6 Trp**, conteniendo 1.13 mmol de grupo funcional. (DF= 0.113, 100% conversión).

IR (cm⁻¹) (KBr): picos presentes a 1741, 1333, 1161, 697, picos ausentes a 1374, 1172.

¹³C:(300Hz, fase gel)(CDCl₃, δ): 29.9, 34.5, 39.3, 50.4, 55.8, 120.5, 128.3, 136.5, 139.4, 172.0.

Anal. Cal. Para ((C₁₀H₁₀)_{0.01}(C₈H₈)_{0.877}(C₂₀H₂₀SN₂O₄)_{0.113}) % N_{teórico}=2.26, % N_{exp.}=2.26

**Preparación del aminoéster soportado 6 Val.**

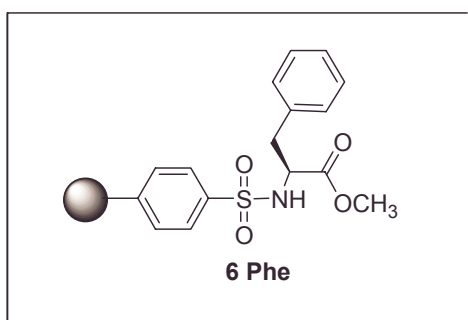
Se preparó siguiendo el Procedimiento General 6.

1.10 mmol de grupo funcional/g (DF=0.113, 100% conversión).

IR (cm⁻¹) (KBr): picos presentes: 1741, 1333, 1161, 697. Picos ausentes: 1374, 1172.

¹³C: (300Hz, fase gel) (CDCl₃, δ): 16.6, 18.1, 30.7, 39.5, 51.2, 127.0, 144.1, 170.8.

Anal. Cal. Para ((C₁₀H₁₀)_{0.010}(C₈H₈)_{0.877}(C₁₄H₁₉SNO₄)_{0.113}) % N_{teórico}=1.13, % N_{exp.}=1.1.



Preparación del aminoéster soportado 6 Phe.

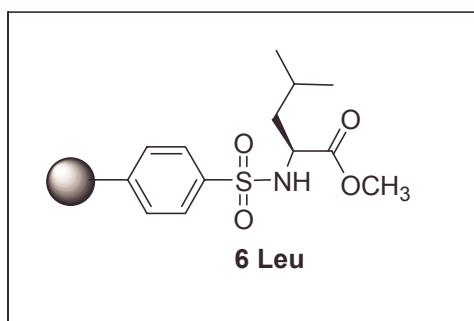
Se preparó siguiendo el Procedimiento General 6.

1.12 mmol de grupo funcional/g (DF=0.113, 100% conversión).

IR (cm⁻¹) (KBr): picos presentes: 1740, 1333, 1161, 697. Picos ausentes: 1374, 1172.

¹³C: (300Hz, fase gel) (CDCl₃, δ): 28.9, 39.5, 51.3, 127.0, 144.1, 170.8.

Anal.Cal. Para ((C₁₀H₁₀)_{0.010}(C₈H₈)_{0.877}(C₁₈H₁₉SNO₄)_{0.113}) % N_{teórico}=1.13, % N_{exp.}=1.12



Preparación del aminoéster soportado 6 Leu.

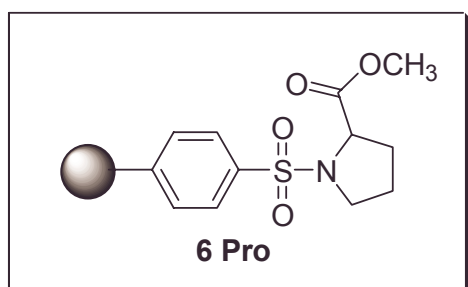
Se preparó siguiendo el Procedimiento General 6.

1.10 mmol de grupo funcional/g (DF=0.113, 100% conversión).

IR (cm⁻¹) (KBr): picos presentes: 1740, 1333, 1161, 697. Picos ausentes: 1374, 1172.

¹³C: (300Hz, fase gel) (CDCl₃, δ): 23.2, 24.4, 35.3, 38.6, 41.0, 41.9, 53.6, 127.0, 172.4.

Anal.Cal. Para ((C₁₀H₁₀)_{0.010}(C₈H₈)_{0.877}(C₁₅H₂₁SNO₄)_{0.113}) % N_{teórico}=1.13, % N_{exp.}=1.10



Preparación del aminoéster soportado 6 Pro.

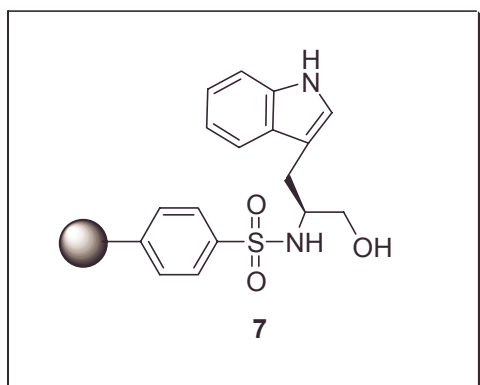
Se preparó siguiendo el Procedimiento General 6.

1.11 mmol de grupo funcional/g (DF=0.113, 100% conversión).

IR (cm⁻¹) (KBr): picos presentes: 1740, 1333, 1161, 697. Picos ausentes: 1374, 1172.

¹³C: (300Hz, fase gel) (CDCl₃, δ): 21.9, 34.5, 40.2, 50.4, 55.8, 128.3, 139.4, 142.6, 172.4.

Anal.Cal. Para ((C₁₀H₁₀)_{0.010}(C₈H₈)_{0.877}(C₁₄H₁₇SNO₄)_{0.113}) % N_{teórico}=1.13, % N_{exp.}=1.11

Procedimiento general para la preparación de aminoalcoholes soportados sobre resinas clorosulfonadas. Procedimiento general 7.**Preparación del aminoalcohol soportado 7.**

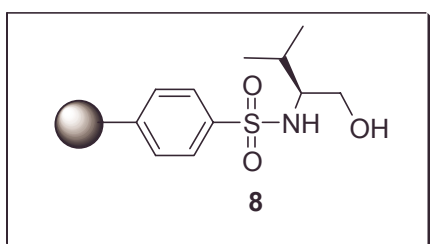
1 g del polímero 6 Trp (1g, 1,13 mmol) se suspendió en THF seco (30 ml) y a continuación se adicionaron 1,7 ml de una disolución 2M de LiAlH_4 en THF (1.7 ml, 3.4 mmol) se agitó la suspensión y se llevó a reflujo, bajo atmósfera de argón, durante 24 h. El polímero resultante se filtró y se lavó con

THF(2x), THF: H_2O (1:1) (3x), MeOH (3x) y CH_2Cl_2 (3x) y se secó a vacío para dar la resina 7, conteniendo 1,13 mmol del grupo funcional. (DF: 0.113, 100% de conversión)

IR (cm^{-1}) (KBr): pico ausente: 1741.

^{13}C : (300Hz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 30.7, 34.5, 39.3, 52.0, 67.8, 122.8, 128.3, 136.5, 139.4, 142.6.

Anal.Cal. Para $((\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.010}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.877}(\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{SN}_2\text{O}_3)_{0.113})$ % $N_{\text{teórico}}=2.26$, % $N_{\text{exp.}}=2.26$.

**Preparación del aminoalcohol soportado 8.**

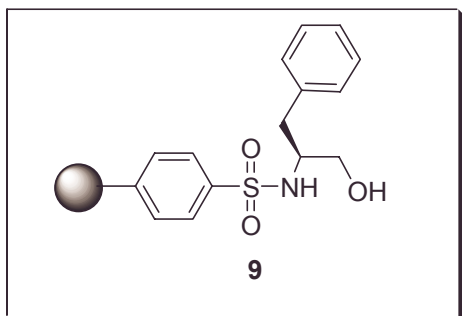
Se preparó siguiendo el Procedimiento General 7.

1.10 mmol de grupo funcional/g (DF=0.113, 100% conversión).

IR (cm^{-1}) (KBr): pico ausente 1741.

^{13}C : (300Hz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 18.3, 29.0, 39.5, 60.5, 62.0, 127.0, 144.1, 170.8.

Anal.Cal. Para $((\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.010}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.877}(\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{SNO}_3)_{0.113})$ % $N_{\text{teórico}}=1.13$, % $N_{\text{exp.}}=1.10$.



Preparación del aminoalcohol soportado 9.

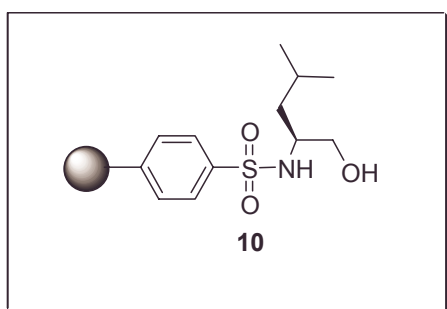
Se preparó siguiendo el Procedimiento General 7.

1.12 mmol de grupo funcional/g (DF=0.113, 100% conversión).

IR (cm⁻¹) (KBr): picos ausente 1740.

¹³C: (300Hz, fase gel) (CDCl₃, δ): 28.9, 40.3, 51.3, 61.5, 120.8, 128.1, 137.1, 146.1.

Anal.Cal. Para ((C₁₀H₁₀)_{0.010}(C₈H₈)_{0.877}(C₁₇H₁₇SNO₃)_{0.113}) % N_{teórico}=1.13, % N_{exp.}=1.12



Preparación del aminoalcohol soportado 10.

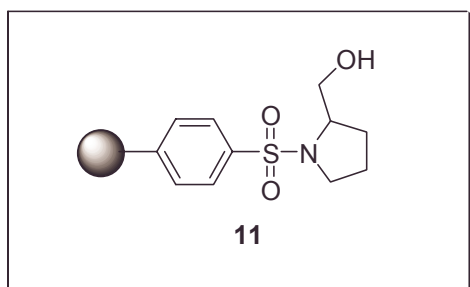
Se preparó siguiendo el Procedimiento General 7.

1.10 mmol de grupo funcional/g (DF=0.113, 100% conversión).

IR (cm⁻¹) (KBr): picos ausente 1740.

¹³C: (300Hz, fase gel) (CDCl₃, δ): 21.4, 22.6, 37.5, 40.1, 70.8, 124.0.

Anal.Cal. Para ((C₁₀H₁₀)_{0.010}(C₈H₈)_{0.877}(C₁₄H₁₉SNO₃)_{0.113}) % N_{teórico}=1.13, % N_{exp.}=1.10



Preparación del aminoalcohol soportado 11.

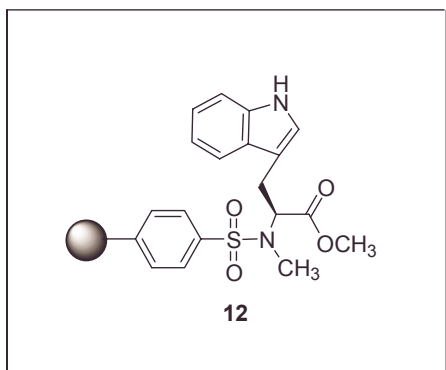
Se preparó siguiendo el Procedimiento General 7.

1.11 mmol de grupo funcional/g (DF=0.113, 100% conversión).

IR (cm⁻¹) (KBr): picos ausente 1740.

¹³C: (300Hz, fase gel) (CDCl₃, δ): 22.8, 34.2, 41.2, 53.7, 65.4, 128.3, 136.5, 139.4, 142.6.

Anal. Cal. Para $((C_{10}H_{10})_{0.010}(C_8H_8)_{0.877}(C_{13}H_{15}SNO_3)_{0.113})$ % $N_{teórico}=1.13$, % $N_{exp.}=1.11$.



Preparación del aminoéster soportado 12.

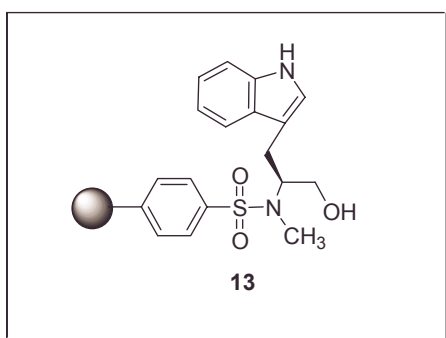
Un gramo del aminoéster soportado **6 Trp** (1 g, 1.13 mmol) se suspendió en 30 ml de dimetilformamida seca sobre tamiz de 4Å (DMF), a continuación se adicionó yoduro de metilo (0.4 ml, 5.65 mmol). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación durante 30 minutos y a continuación se añadió DBU (255 μ l, 1.7 mmol) y una punta de espátula de KI. Se agitó bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 24 h. El polímero resultante se filtró y se lavó con THF (3x), THF:H₂O (2:1) (3x), THF:H₂O (1:1) (3x), THF:H₂O (1:2) (3x) y MeOH (3x) y se secó a vacío para dar la resina **12**.

1.13 mmol de grupo funcional/g (DF=0.113, 100% conversión).

IR (cm⁻¹) (KBr): pico ausente 3360.

¹³C:(300Hz, fase gel)(CDCl₃, δ): 27.7, 34.5, 39.3, 50.4, 55.8, 120.5, 128.3, 136.5, 139.4, 172.0.

Anal. Cal. Para $((C_{10}H_{10})_{0.01}(C_8H_8)_{0.877}(C_{21}H_{22}SN_2O_4)_{0.113})$ % $N_{teórico}=2.26$, % $N_{exp.}=2.26$



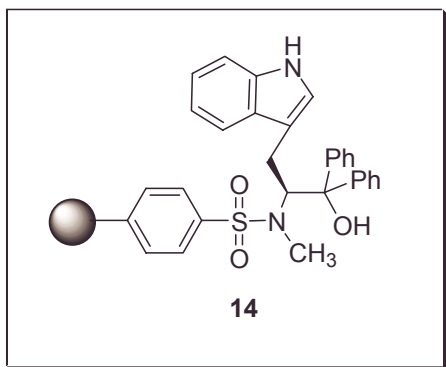
Preparación del aminoalcohol soportado 13.

Un gramo de la resina **12** (1g, 1,13 mmol) se suspendió en THF seco (30 ml) y a continuación se adicionaron 1,7 ml de una disolución 2M de LiAlH₄ en THF (1.7 ml, 3.4 mmol) se agitó la suspensión y se llevó a reflujo, bajo atmósfera de argón, durante 24 h. El polímero resultante se filtró y se lavó con THF(2x), THF: H₂O (1:1) (3x), MeOH (3x) y CH₂Cl₂ (3x) y se secó a vacío para dar la resina **13**, conteniendo 1,13 mmol del grupo funcional. (DF: 0.113, 100% de conversión)

IR (cm^{-1}) (KBr): pico ausente: 1741.

^{13}C : (300Hz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 28.2, 30.7, 34.5, 39.3, 52.0, 67.8, 122.8, 128.3, 136.5, 139.4, 142.6.

Anal. Cal. Para $((\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.010}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.877}(\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{SN}_2\text{O}_3)_{0.113})$ % $N_{\text{teórico}}=2.26$, % $N_{\text{exp.}}=2.26$



Preparación del aminoalcohol soportado 14.

Un gramo del aminoéster soportado **12** (1g, 1.13 mmol) y una solución 2 M de PhMgCl en THF (5.7 ml, 11.3 mmol) en THF seco (50 ml) se mantuvo a reflujo bajo atmósfera de argón, durante 24 horas. El polímero resultante se filtró, se lavó con THF (2x), HCl diluido, H_2O (3x), MeOH (3x), y CH_2Cl_2 (3x) y se secó a vacío para

dar la resina **14**.

1.13 mmol de grupo funcional/g (DF=0.113, 100% conversión).

IR (cm^{-1}) (KBr): pico ausente 1741.

^{13}C : (300Hz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 23.0, 28.9, 34.5, 39.3, 68.9, 84.9, 122.8, 128.3, 136.5, 139.4, 143.0.

Anal. Cal. Para $((\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.877}(\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{SN}_2\text{O}_3)_{0.113})$ % $N_{\text{teórico}}=2.26$, % $N_{\text{exp.}}=2.26$

Capítulo 5: *Bisamidas en adiciones de Et₂Zn.*

Índice:

5.1. Introducción.

5.2. Resultados y discusión.

5.3. Bibliografía.

5.4. Parte experimental.

5.1. Introducción

Desde hace más o menos 75 años los bioquímicos, químicos bioinorgánicos, bioorgánicos, químicos orgánicos, etc. intentan comprender y reproducir la increíble eficacia y selectividad de los enzimas, los biocatalizadores de naturaleza metaloproteínica, cuando catalizan las reacciones que se producen en el seno de los seres vivos.¹

Las metaloproteínas podrían considerarse como el complejo formado por un ligando macromolecular de carácter proteínico y un metal. En principio, el comportamiento químico de un ion metálico en una metaloproteína no debe ser esencialmente distinto al que presenta en sus complejos más sencillos. No obstante, la naturaleza macromolecular del ligando proteínico puede condicionar de forma específica la reactividad del complejo resultante, en particular cuando se halla presente el sustrato que va a experimentar la reacción correspondiente.

Así, los grupos dadores a través de los cuales se coordinan las proteínas con los iones metálicos son los presentes en las cadenas laterales de los aminoácidos: imidazol, carboxilato, tiolato, etc, que, por otra parte, representan grupos funcionales existentes en los ligandos comunes de muchos complejos metálicos no macromoleculares. Sin embargo, la esfera de coordinación que las proteínas generan alrededor del ion metálico, caracterizada normalmente por un índice de coordinación bajo y una geometría de coordinación irregular, sí que afecta notablemente la reactividad de este metal. Ésta es, sin duda, la característica más destacable de una proteína entendida como ligando.

En numerosas ocasiones, y a diferencia de lo que sucede con los ligandos simples, el metal no puede organizar a su alrededor la esfera de coordinación más adecuada a sus características, sino que tiene que adaptarse al entorno preformado que le ofrece la proteína. Es la estructura de la propia proteína la que determina el número y la orientación espacial de los grupos dadores que pueden unirse al metal.

Como consecuencia de todo lo dicho anteriormente se crea un estado de “tensión estereoquímica” alrededor del ion metálico en el seno de la metaloproteína, que se conoce como *estado entático*,² caracterizado por una situación más próxima a la que se encuentra un complejo metálico en el complejo activado de una reacción, que en su estado inicial más estable.

La existencia de un estado entáxico conduce obviamente a una disminución notable de la energía de activación, necesaria para alcanzar el estado de transición y, por tanto, a un aumento de la velocidad de reacción muy significativo. Esto explica la gran reactividad de las metaloproteínas en comparación con otros complejos análogos más sencillos. Sin embargo, la diversidad química de los ligandos que una proteína ofrece al ion metálico es muy limitada. El ion metálico no puede desarrollar con ellos todos los estados de oxidación, espín, etc. que pueden resultar útiles desde un punto de vista bioquímico.

La evolución a nivel molecular parece haber progresado seleccionando las asociaciones o complejos metal-ligando que funcionaban satisfactoriamente y desde el origen de la vida en la Tierra los ha ido adaptando a lo largo de la escala evolutiva con el “envoltorio proteico”, ganando de esta forma selectividad y especificidad.

Una consecuencia de lo anterior es la existencia de los denominados *grupos prostéticos*, que son ligandos de naturaleza distinta a la proteína y a los cuales se encuentra coordinado el ion metálico, muchas veces utilizando casi todas sus posiciones de coordinación. Quizás el grupo prostético más importante es el de las porfirinas de hierro en las proteínas de tipo hemo; otros grupos prostéticos importantes y también relacionados son: las clorofilas de magnesio, el coenzima B₁₂, etc. (Figura 5.1).³

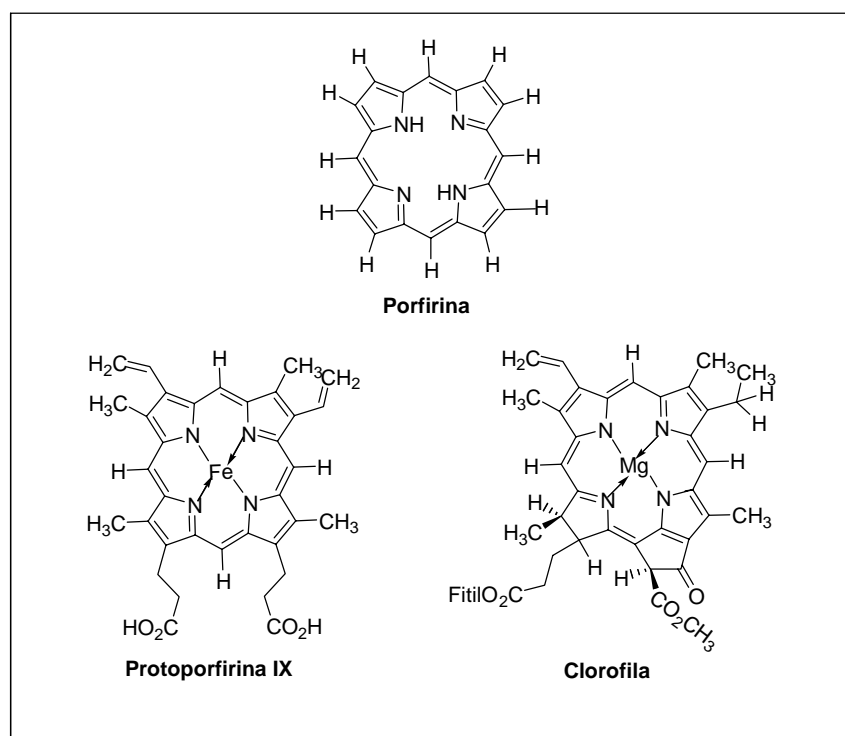


Figura 5.1. Grupos prostéticos basados en la porfirina.

La importancia de las metaloporfirinas en la Naturaleza se ha correspondido con una extensa investigación en el laboratorio de las mismas y de muchos análogos estructurales, debido a la gran variedad de reactividades químicas que exhiben, en función de “su habilidad” para complejar casi cualquier metal.⁴ De este modo se han llegado a diseñar excelentes catalizadores en cuanto a su selectividad y actividad, basados en el anillo de porfirina.⁵

El principal inconveniente que presentan estos catalizadores en su compleja síntesis, lo cual los inhabilita muchas veces, para su uso en la catálisis química.⁶ Una aproximación mucho más sencilla la constituye el uso de un esqueleto peptídico o de macrociclos derivados de aminoácidos que complejen al metal de forma relativamente similar a la de una porfirina.^{7,8}

En las proteínas naturales la mayoría de los aminoácidos juegan un papel estructural pero también en muchas ocasiones la capacidad coordinativa del centro activo queda definida por la presencia de los grupos funcionales de un número reducido de aminoácidos, por lo cual una buena aproximación a la hora de sintetizar “centros activos” simplificados consiste en utilizar una diamina quiral que haga de puente entre dos restos de aminoácidos, iguales o distintos, ópticamente activos, que serán los encargados de complejar al ion metálico y transferir la quiralidad a los reactivos participantes de la reacción. Las ventajas que presenta este enfoque son: la sencilla síntesis de estos ligandos quirales y la posibilidad de complejarlos con una gran variedad de metales de transición de diversas características. Las posibilidades de variabilidad de estos ligandos son grandes sin más que cambiar la naturaleza de los aminoácidos, la diamina que actúa de puente, el metal, etc.⁹

En nuestro trabajo y haciendo uso de las premisas anteriores, se sintetizó una familia de bisamidas quirales derivadas de la fenilalanina y distintas diaminas y posteriormente se complejaron con níquel obteniéndose una serie de catalizadores que fueron probados en la catálisis de la reacción de Et₂Zn sobre benzaldehído.

5.2. Resultados y discusión.

Algunos precedentes al empleo catalítico de este tipo de sistemas, en particular utilizando espaciadores aromáticos, han sido descritos por distintos autores, destacando entre ellos Robin Polt y colaboradores.⁹ Uno de los ligandos desarrollado por este autor y aplicado posteriormente como catalizador en la adición enantioselectiva de compuestos dialquílicos de zinc a aldehídos aromáticos y alifáticos es el que se muestra en la **Figura 5.2**.

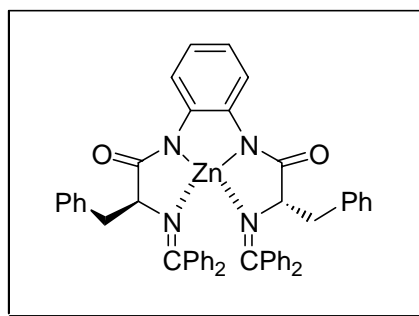


Figura 5.2. Catalizador de Polt

En nuestro caso utilizamos una aproximación diferente, relacionada con estudios previos sobre catalizadores de cobre estudiados en reacciones de ciclopropanación.¹⁰ Para ello se sintetizó una colección de bisamidas a partir de la fenilalanina protegida y utilizando diaminas alifáticas con un número variable de grupos metileno como puente entre ambos aminoácidos. El procedimiento sintético total se muestra en la **Figura 5.3**.

Partiendo de fenilalanina N-protegida con Cbz, (**1**), en un primer paso se obtiene el éster activado (**2**) por reacción con la N-hidroxisuccinimida en presencia de DCC. En esta etapa de la síntesis se produce una gran cantidad de dicitclohexilurea como subproducto que precipita en el medio de reacción y que puede separarse fácilmente por filtración. El éster activado crudo se purifica por recristalización en isopropanol. El rendimiento de este primer paso sintético es elevado y suele estar entre el 80 –90 % y puede considerarse como una etapa común en la síntesis de los ligandos descritos en el capítulo siguiente.

La formación de la bisamida protegida **3**, se lleva a cabo por reacción del éster activado (**2**), con las diferentes diaminas en DME seco a temperatura ambiente durante 18 horas y calentando entre 40 y 50° C durante otras 6 horas. Las bisamidas forman un precipitado blanco voluminoso en el medio de reacción. Finalmente se filtra y se lava el

precipitado con agua fría y metanol. Los rendimientos de este paso de la síntesis se sitúan entre el 85-95 %.

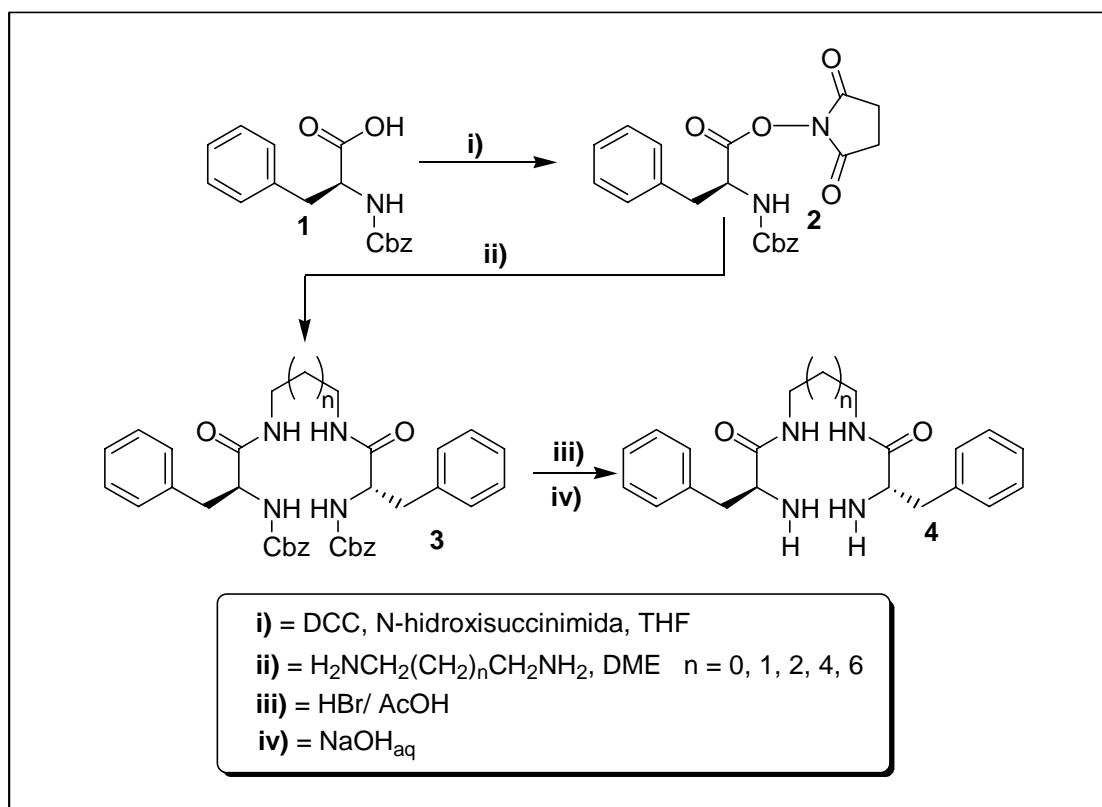


Figura 5.3. Síntesis de algunas bisamidas derivadas de la fenilalanina.

Finalmente se obtienen las distintas bisamidas **4** por desprotección de las correspondientes bisamidas protegidas (**3**) con una disolución HBr/AcOH al 33%. El bromohidrato formado cristaliza en éter seco. Para obtener la bisamida libre correspondiente se hace un tratamiento básico de una disolución acuosa de dicho bromohidrato, y se extrae posteriormente el producto deseado con cloroformo o diclorometano. Tras el secado de esta fase orgánica, la bisamida se obtiene finalmente por evaporación del disolvente.¹¹

Considerando las tres etapas sintéticas los rendimientos globales de la síntesis de las bisamidas libres de la **Figura 5.3** se recogen en la **Tabla 5.1**.

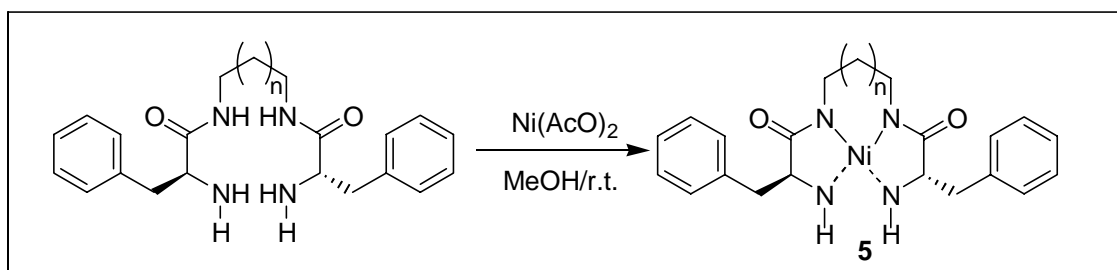
Tabla 5.1. Rendimientos químicos globales en la síntesis de las bisamidas libres.

Entrada	Compuesto	n	Rendimiento (%)
1	4	0	69
2	4	1	73
3	4	2	72
4	4	4	66
5	4	6	77

La caracterización de los distintos compuestos se llevó a cabo por los métodos de análisis usuales, tal como se detalla en el **apartado 4** de este capítulo (pg. 175)

Una vez caracterizados los distintos compuestos de la serie se pensó en utilizarlos como ligandos quirales de metales de transición, para obtener de esta forma ácidos de Lewis que pudieran catalizar determinadas reacciones estándar. En concreto, en este estudio y haciendo uso de los antecedentes tanto del trabajo de nuestro grupo como del de otros autores, se pensó en utilizar el níquel como metal catalítico, debido a los buenos resultados obtenidos previamente con dichos complejos, y utilizar los complejos de níquel resultantes como catalizadores en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído.^{9,12}

La formación del complejo de entre las distintas bisamidas y el níquel se llevó a cabo por reacción mol a mol entre la bisamida y acetato de níquel en metanol a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó posteriormente a vacío, obteniéndose un complejo verde-azulado que se lavó, finalmente, con tolueno seco. (**Figura 5.4**)

**Figura 5.4 Formación del complejo de níquel.**

La formación del complejo de níquel se pudo seguir fácilmente por espectroscopia de FT-IR, tal como se ve en la **Figura 5.5**. Así por ejemplo, la banda N-H única a 3298

cm^{-1} en la bisamida libre se desdobra a 3221 y 3354 cm^{-1} , disminuyendo además de intensidad. Este proceso se corresponde, lógicamente, con la presencia de dos agrupaciones N-H claramente diferenciadas en el complejo de Ni. Por otro lado las bandas amida I y II que aparecen a 1537 y 1693 cm^{-1} en la bisamida libre, se desplazan en el complejo a 1411 y 1632 cm^{-1} respectivamente. Estos datos parecen sugerir que el anión acetato es suficientemente básico como para desprotonar el N-H del grupo amida, mientras que los grupos amino permanecerían como $-\text{NH}_2$, tal y como corresponde a la observación de dos bandas diferentes de amina.

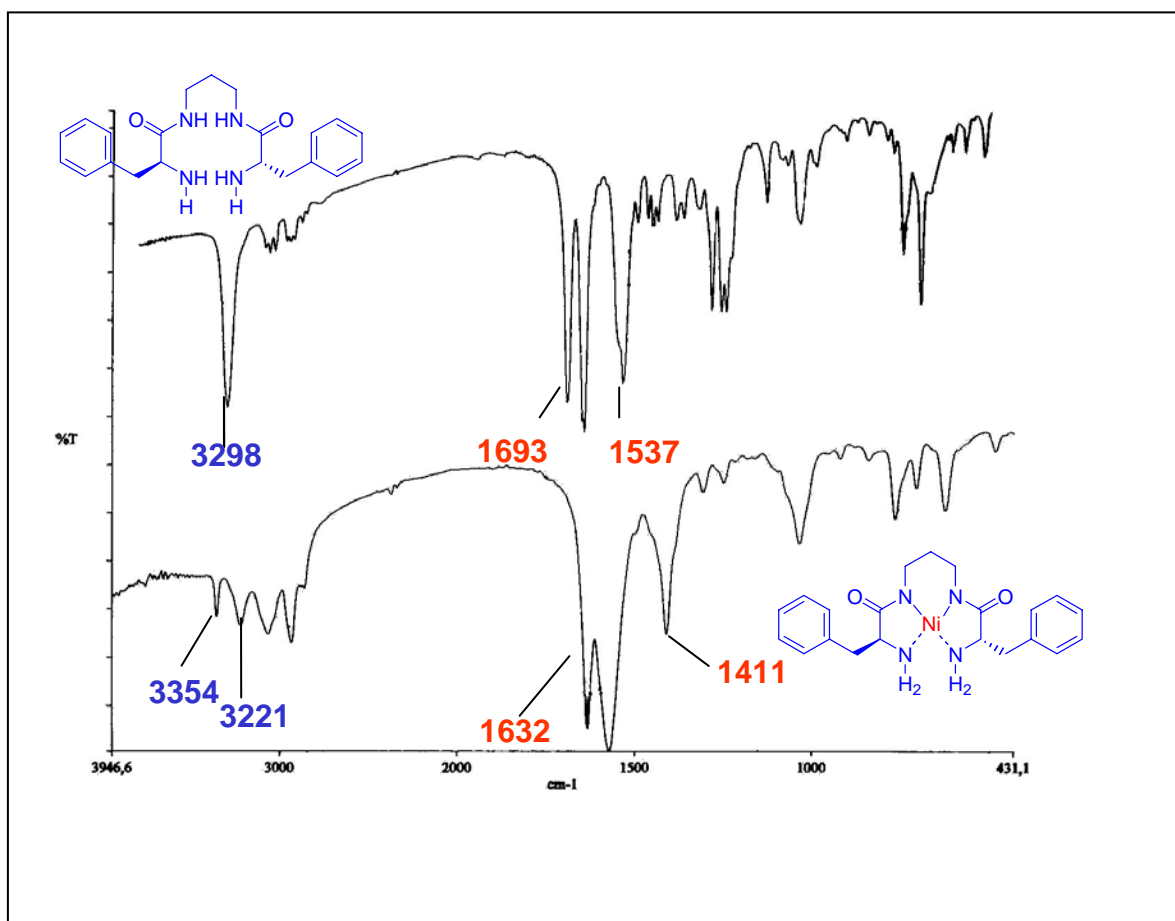


Figura 5.5. Espectros de FT-IR de una bisamida y el complejo de níquel formado.

Una vez sintetizados los distintos complejos bisamida-níquel, se pasó a probar su eficacia como catalizadores en la adición de Et_2Zn sobre benzaldehído.

La adición del ZnEt_2 a benzaldehído se llevó a cabo disolviendo el catalizador (5), previamente preparado por reacción de acetato de níquel y los compuestos 4, en una mezcla de tolueno seco/THF seco y añadiendo la disolución de ZnEt_2 (1,1 M en tolueno, 20-25 veces en exceso sobre el catalizador) gota a gota, observándose un cambio de color de verde-azulado a amarillo anaranjado en el matraz de reacción, manteniendo el

matraz a 0° C. A continuación se efectuó una adición lenta del benzaldehído, (10 veces en exceso con respecto al catalizador) y la mezcla de reacción resultante se mantuvo en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este periodo, la reacción se detuvo mediante la adición de HCl 2 M. El crudo de la reacción se extrajo con éter. El rendimiento y la selectividad de la reacción se puede determinar por RMN de 1H sobre este extracto. Para determinar el exceso enantiomérico mediante el polarímetro es necesario purificar exhaustivamente el producto obtenido, por lo cual es preferible su determinación mediante HPLC empleando una columna quiral y una mezcla de hexano:isopropanol 97:3, siendo los tiempos de retención de 10,40 minutos para el (*R*)-1-fenil-1-propanol y de 12,64 minutos para el (*S*)-1-fenil-1-propanol. (Figura 5.6).

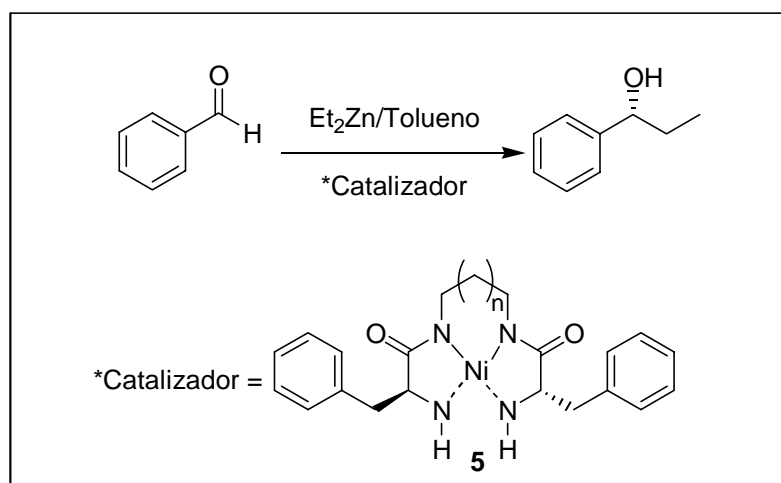


Figura 5.6. Adición de Et_2Zn

Los resultados obtenidos en la reacción de adición de $ZnEt_2$ a benzaldehído utilizando los catalizadores sintetizados se resumen en la **Tabla 5.2**

Tabla 5.2. Rendimientos químicos en la adición enantioselectiva de Et_2Zn

Entrada	Compuesto	n	Rendimiento	e.e	Enantiómero
1	5	0	Ø99	10	R
2	5	1	Ø99	61	R
3	5	2	Ø99	99	R
4	5	4	Ø99	82	S
5	5	6	Ø99	64	S

A la vista de estos resultados cabe destacar dos hechos fundamentales:

En primer lugar, se observa una variación de la inducción asimétrica asociada al aumento de la longitud de la cadena carbonada de la diamina que une los dos aminoácidos. Así se produce un incremento paulatino en el exceso enantiomérico para los “puentes” con 2, 3 y 4 carbonos, (**entradas 1, 2 y 3 Tabla 5.2**), alcanzándose un máximo de 99% de exceso enantiomérico y un posterior decrecimiento para los “puentes” de 6 y 8 carbonos, **entradas 4 y 5, Tabla 5.2**.

En segundo lugar, se observa un cambio importante en la topicidad, es decir, un cambio en la configuración del enantiómero mayoritariamente obtenido, pasándose de la configuración **R** para los catalizadores con 2, 3 y 4 carbonos en el puente diamínico, a la configuración **S** para los catalizadores con 6 y 8 carbonos en su puente.

Estos resultados nos motivaron a profundizar en el estudio de estos compuestos, para intentar comprender los resultados obtenidos experimentalmente. La técnica elegida para realizar este estudio fue la espectrofotometría de UV-visible.

Para empezar este estudio espectrofotométrico se realizaron una serie de ensayos preliminares, que exponemos a continuación:

En primer lugar se estudió la absorción de las bandas d-d del Ni^{2+} en las siguientes condiciones:

- 1- $\text{Ni}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ en metanol.
- 2- $\text{Ni}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y Et_2NH en metanol.
- 3- $\text{Ni}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y $n\text{-PrNH}_2$ en metanol.

Estos experimentos se llevaron a cabo con el fin de comprobar la absorción del metal libre y en ambientes bastante similares a los que se pueden dar en la coordinación de las bisamidas. En todos los casos se observaron dos máximos de absorción centrados sobre los 390 nm y 700 nm, correspondientes a la absorción típica de los complejos octaédricos. (**Figura 5.7**). A esta conclusión se llegó por comparación con los espectros de absorción de dos complejos de níquel, perfectamente caracterizados y cuyas geometrías se conocen:

$\text{NiCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, complejo octaédrico de color azul.

$\text{Ni}(\text{II})$ -Cyclam, complejo cuadrado plano de color amarillo

Las espectros de absorción de ambos complejos se ven en la **Figura 5.8**.

El hecho de obtener todos los espectros en metanol fue debido a la solubilidad de las especies, tan sólo ligeramente solubles en tolueno, disolvente en el que se llevaron a cabo las reacciones de adición. Este hecho nos da idea de que lo que realmente proponemos es un modelo, que nos ayude a comprender los hechos experimentales.

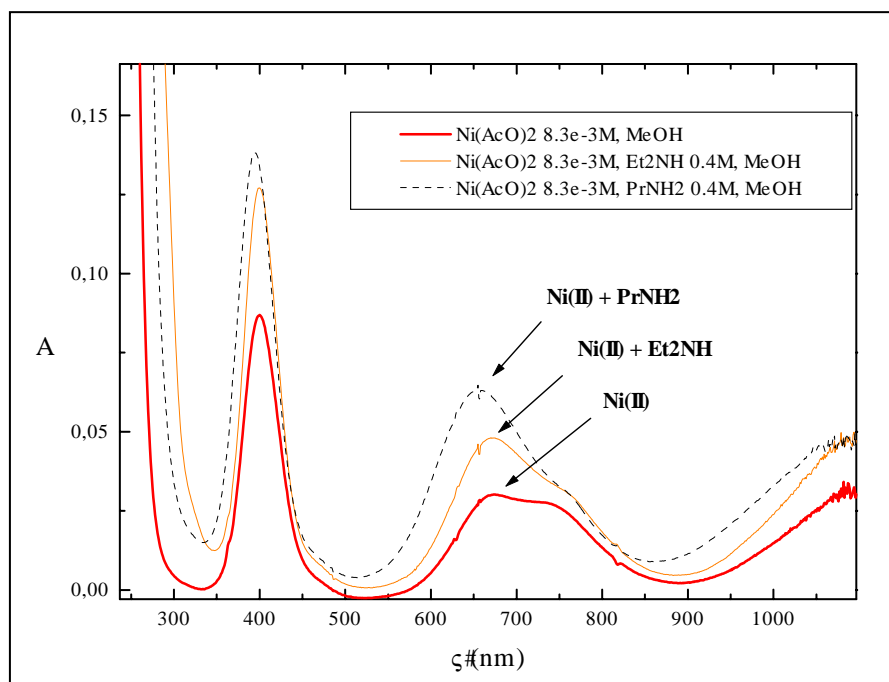


Figura 5.7. Absorción de los complejos de níquel de referencia en metanol.

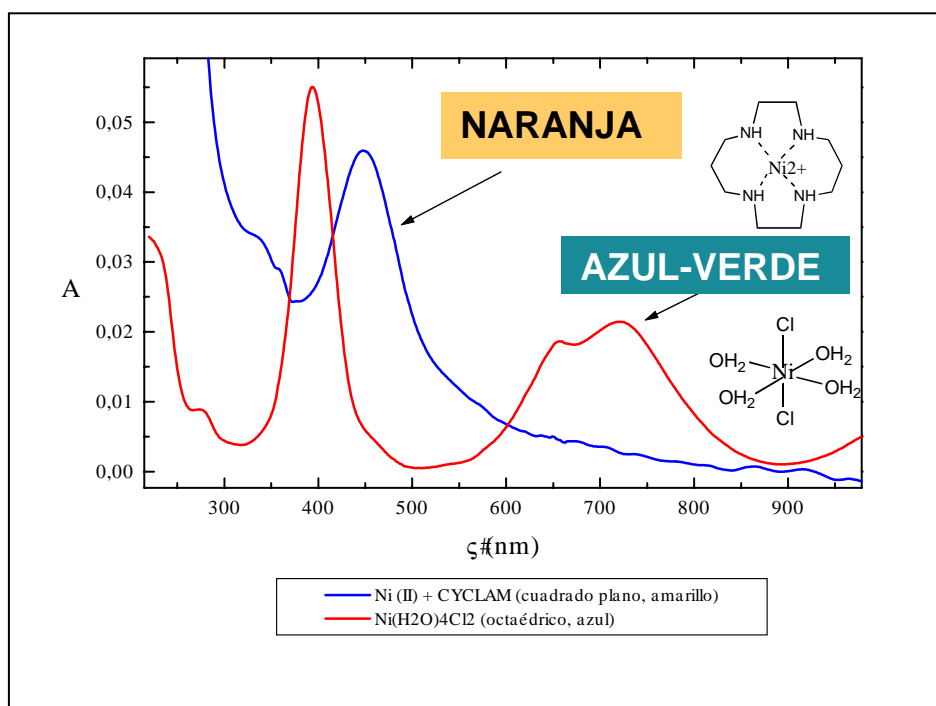


Figura 5.8. Espectros de absorción para un complejo octaédrico y otro cuadrado plano de níquel.

El siguiente paso consistió en el estudio de las bandas de absorción d-d del Ni(II) en el complejo formado con la bisamida con cuatro carbonos en el puente bisamínico, (A4) que une ambos aminoácidos. Esta bisamida fue la elegida por su excelente comportamiento como catalizador (99% e.e R como enantiómero mayoritario). Para ello, en una primera experiencia, se procedió a mantener constantes las concentraciones de Ni(II) y bisamida y se fue aumentando gradualmente la concentración de base. Los espectros obtenidos se recogen en la **Figura 5.9**.

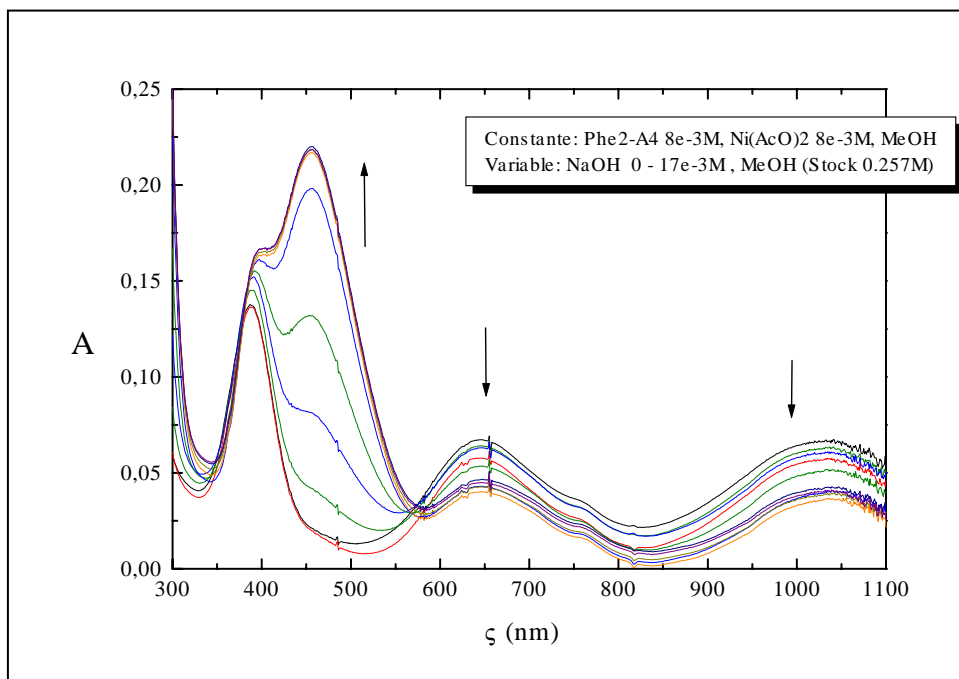


Figura 5.9. Variación de la absorción del complejo Ni(II)-bisamida

A la vista de la evolución de las bandas en los espectros registrados, era evidente que se producía un cambio en la coordinación del níquel y el ligando, conforme aumentaba la concentración de base añadida, pasando de una coordinación octaédrica a una coordinación cuadrado plana. Esto se puede observar en la **Figura 5.9** donde se ve como decrecen las bandas correspondientes al complejo octaédrico a 390 y 700 nm y como crece la banda sobre 450 nm, correspondiente al complejo cuadrado plano.

Por otra parte en la **Figura 5.10** se representa la absorbancia de la banda correspondiente al complejo cuadrado plano, 456 nm, frente a los equivalentes de NaOH añadidos. De esta figura se desprende que la absorbancia del complejo a 456 nm crece conforme aumenta la concentración de base en el medio, hasta alcanzar un

máximo para la adición de dos equivalentes de base, no produciéndose ulteriores aumentos de la absorbancia del complejo para mayores excesos de base.

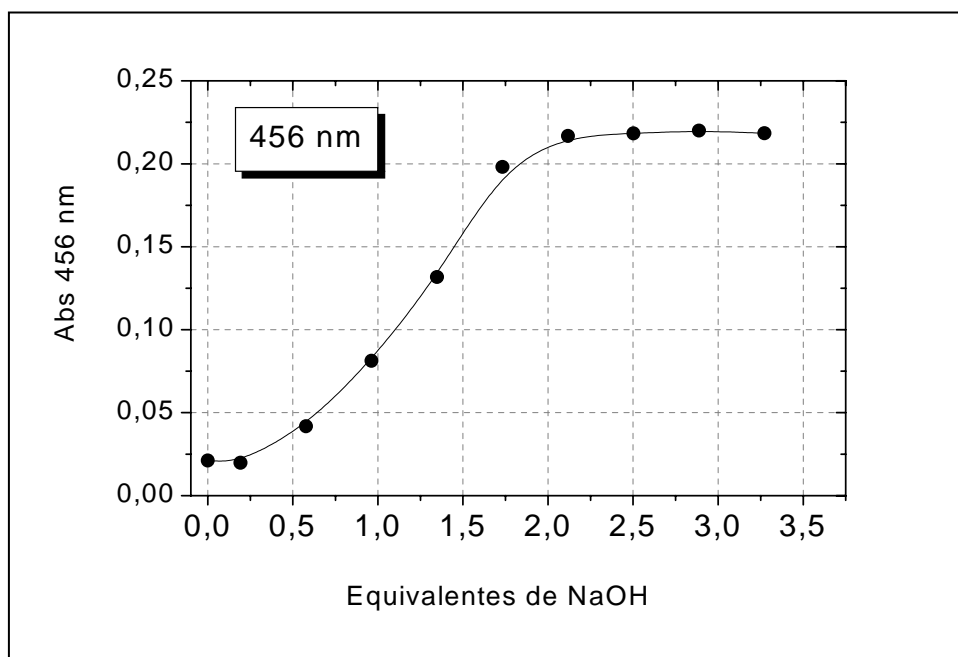


Figura 5.10. Variación de la absorbancia del complejo Ni(II) -bisamida a 456 nm.

Los hechos experimentales reflejados en la **Figura 5.10** pueden interpretarse de forma relativamente satisfactoria suponiendo la progresiva desprotonación de los dos nitrógenos de los grupos amida presentes en el ligando. La desprotonación y participación de estos dos nuevos centros de la molécula llevaría consigo el cambio de coordinación del níquel, tal como se refleja en las **Figuras 5.9** y **5.10**, y por el cambio de color que se observa a simple vista, desde un color verde a otro amarillento.

Además, se realizó otro estudio espectrofotométrico con esta bisamida y el níquel, consistente en seguir la absorbancia de las bandas d-d del Ni(II) en el complejo formado con la bisamida anterior, manteniendo la concentración del ligando y la base constante y variando la concentración de acetato de níquel hasta 3,5 equivalentes. Los espectros obtenidos se representan en la **Figura 5.11**.

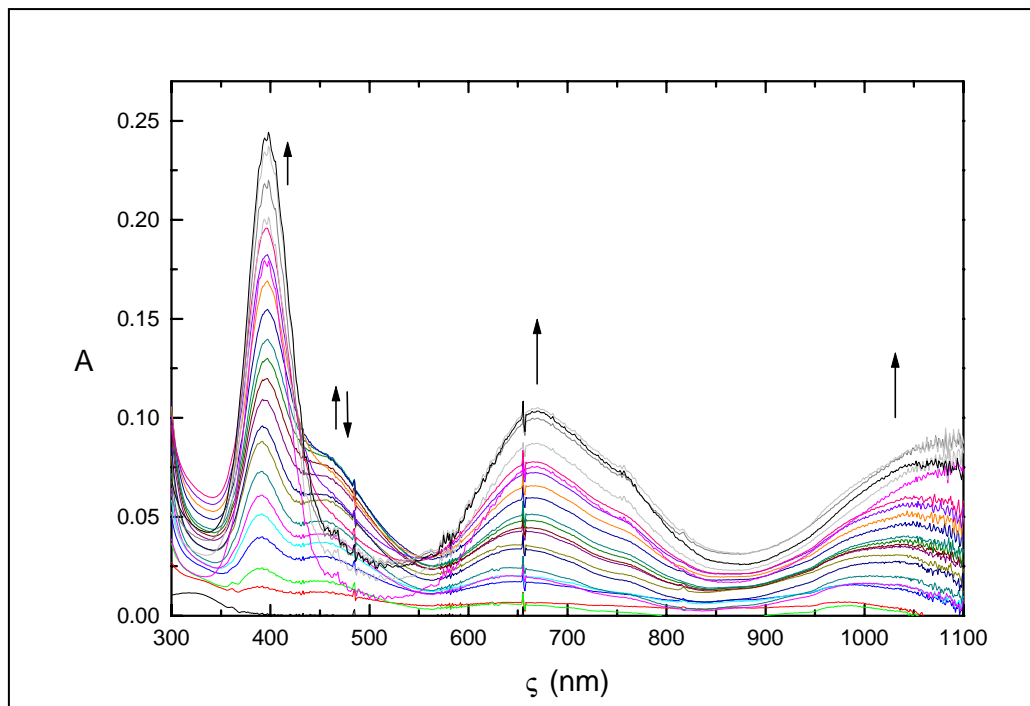


Figura 5.11. Variación de la absorción del complejo Ni(II) -bisamida para distintas concentraciones relativas de Ni(II)

También, en este caso, se representó la variación de la banda a 456 nm, correspondiente al complejo cuadrado plano, frente a los equivalentes de níquel adicionados, obteniéndose la gráfica que se representa en la **Figura 5.12**.

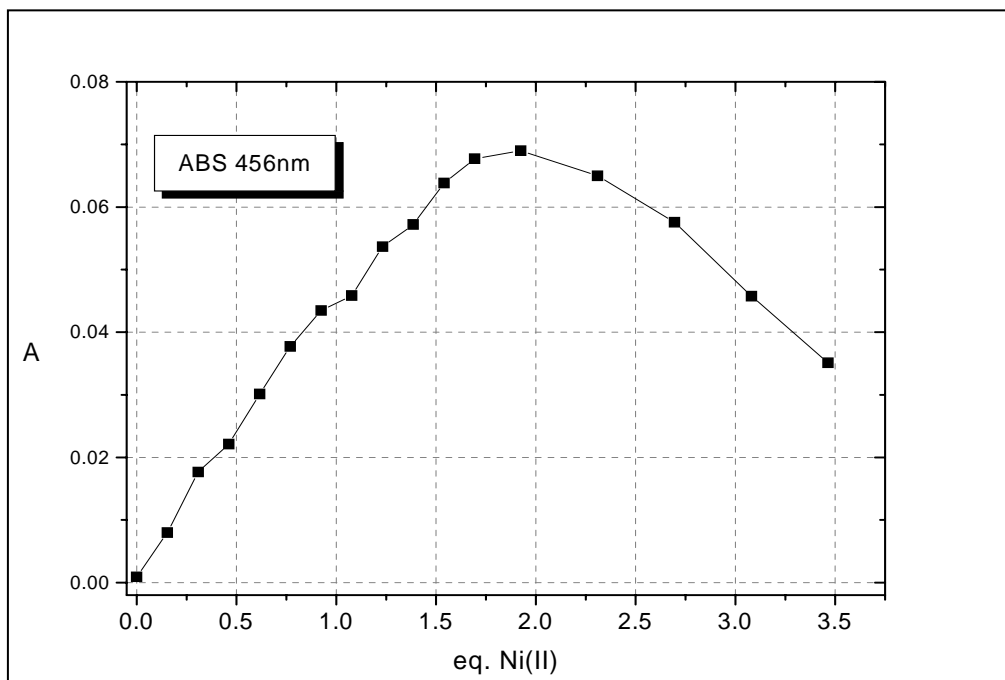


Figura 5.12. Variación de la banda 456 nm frente a equivalentes de níquel adicionados.

La racionalización de los hechos experimentales en esta ocasión no resulta tan evidente como en el estudio anterior. Ésta pasa por suponer la existencia de un equilibrio entre los dos modos de coordinación del metal con el ligando, a saber, la coordinación octaédrica y la cuadrada plana.

La baja intensidad de la banda a 456 nm, a bajas concentraciones de metal en el medio, parece indicar que en estas condiciones la coordinación del metal con el ligando es de tipo octaédrico. A medida que aumenta la concentración de metal en el medio, aumenta la intensidad de la banda a 456 nm, lo cual nos indica un desplazamiento del equilibrio hacia la geometría cuadrada plana. El máximo en la intensidad de la banda estudiada se alcanza para 2 equivalentes de níquel frente a 1 equivalente de ligando. Para mayores cantidades de metal decrece de nuevo esta banda y se produce un aumento de las bandas correspondientes al complejo octaédrico, (**Figura 5.11**). Esto nos hace pensar que hay de nuevo un desplazamiento del equilibrio hacia la coordinación octaédrica del níquel en el complejo.

Este comportamiento resulta sorprendente y la explicación más plausible pasa por suponer una “apertura del ciclo” cuando la concentración de níquel en el medio es suficiente para competir por los sitios de coordinación del ligando, relación de níquel 2:1 bisamida. Además, se produce otro hecho curioso, pues esta absorbancia máxima del complejo a 456 nm, supone la existencia de nuevas formas de coordinación cuadrada plana en las cuales la relación ligando-metal deja de ser 1 a 1. Por otra parte el continuo aumento de níquel en el medio, relaciones superiores a 2:1 níquel:bisamida, produce una disminución en la banda a 456 nm, lo cual indica la aparición de nuevas formas abiertas del ligando con coordinación octaédrica. En la **Figura 5.13**, representamos una sucesión de equilibrios que explicarían, de forma cualitativa, la evolución del sistema bisamida/níquel, en las condiciones consideradas en la **Figura 5.11**.

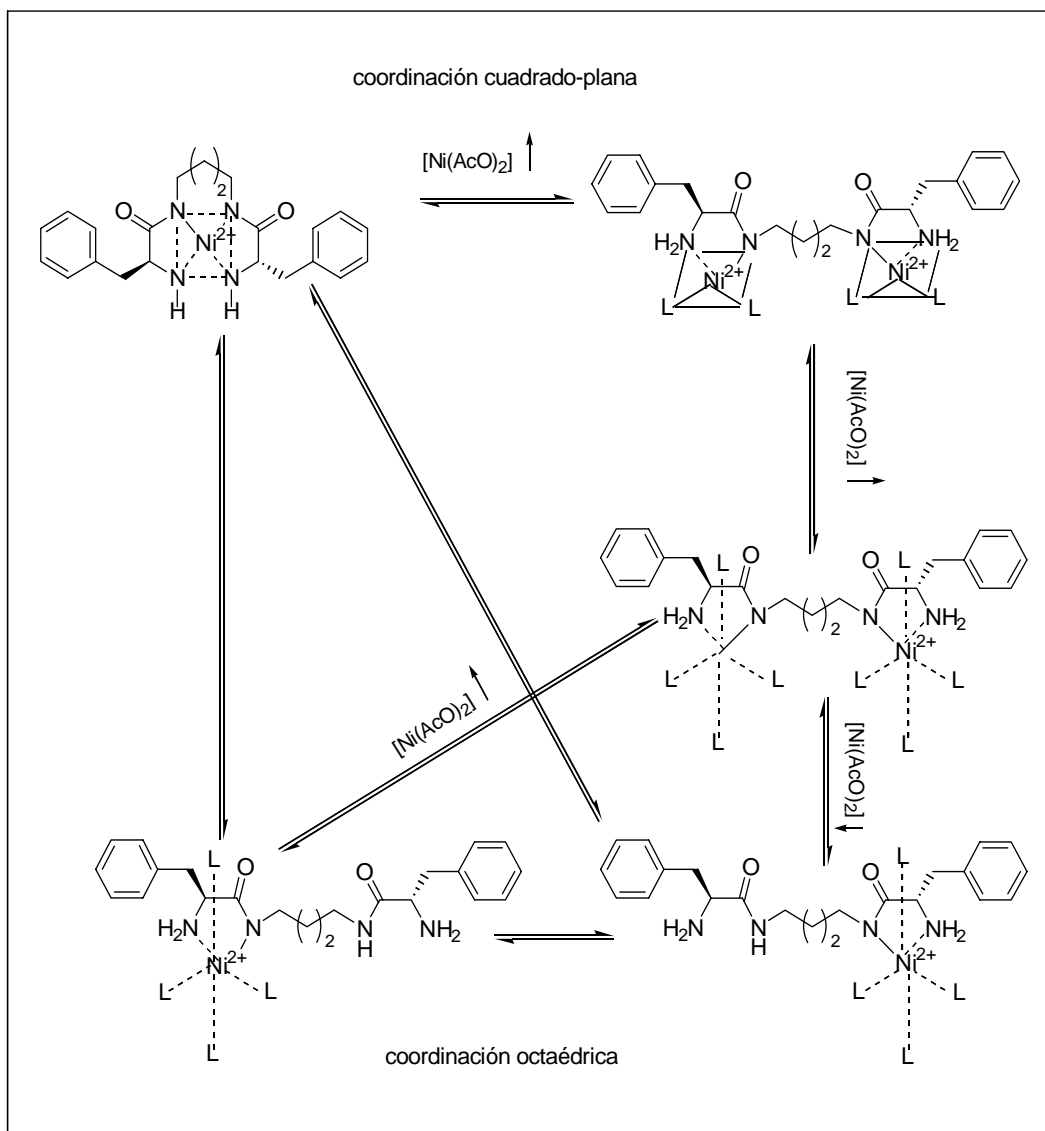


Figura 5.13. Equilibrios de coordinación entre el Ni(II) y la bisamida de 4 C

Los estudios realizados con la bisamida con 4 carbonos en el puente y el níquel en diferentes condiciones y concentraciones nos muestran una situación más rica y compleja de la que en un principio suponíamos. La generalización de las conclusiones obtenidas para el resto de bisamidas nos ayudará a comprender de una forma satisfactoria los resultados obtenidos.

En primer lugar cabe suponer que los equilibrios entre ambas formas de coordinación del níquel con los ligandos estaban presentes en todos los catalizadores probados en mayor o menor medida, dependiendo su desplazamiento, fundamentalmente, del número de carbonos del puente entre ambos aminoácidos, ya

que el resto de los factores permanecían constantes durante las reacciones de adición probadas.

El desplazamiento del equilibrio hacia una forma de coordinación u otra parece ser la razón que determina la configuración del exceso enantiomérico obtenido en la adición de dietilzinc al benzaldehído.

Para determinar la extensión del desplazamiento de este equilibrio en un sentido u otro se hizo uso de los espectros de absorción de los distintos catalizadores (**Figura 5.14**) y a través de un tratamiento matemático se pudo determinar la contribución de cada una de las formas de coordinación en cada uno de los casos.

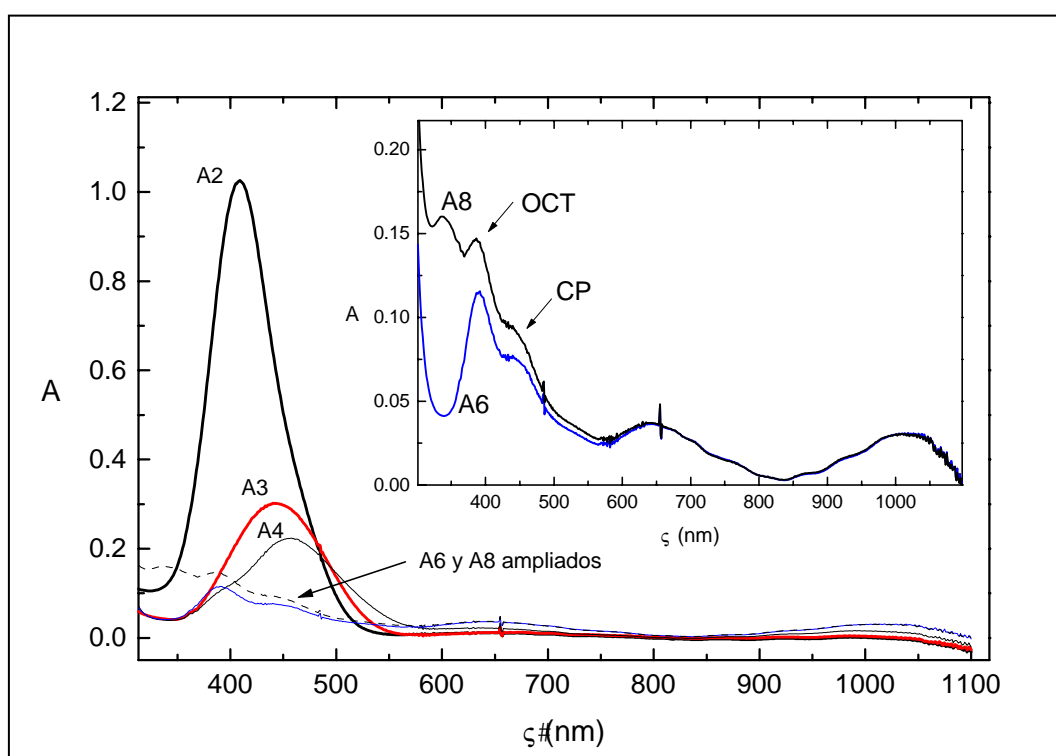


Figura 5.14. Espectros de absorción de las bandas *d-d* del Ni en los complejos catalíticos estudiados.

El tratamiento matemático consistió en descomponer los espectros mostrados en la **Figura 5.14**, entre 350 y 500 nm (región donde se concentran las bandas de absorción de los complejos estudiados) en dos curvas gaussianas centradas a 390 nm (octaédrico) y a 456 nm (cuadrado plano) (**Figura 5.15**), con el fin de poder determinar el porcentaje de complejo octaédrico y cuadrado plano presente.

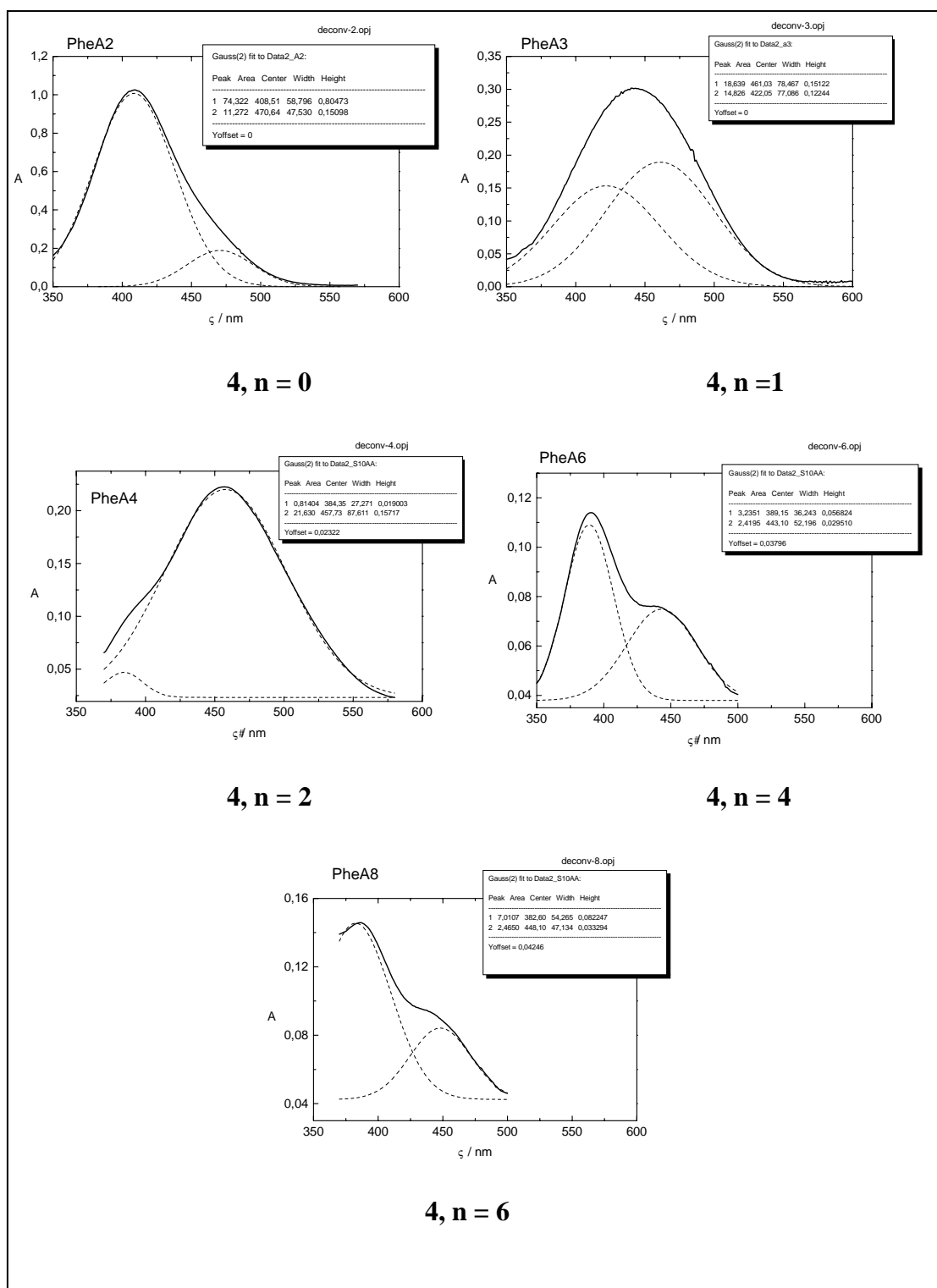


Figura 5.15. *Descomposición de la curva espectral en dos gaussianas.*

Para ello se supuso que el tanto por ciento de cada forma de coordinación venía representado por las áreas de las curvas obtenidas tras la descomposición de la curva original, ahora bien, como ambos complejos no poseen el mismo coeficiente de

extinción molar, $\kappa = 55 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ para el complejo octaédrico y $\kappa = 68 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ para el complejo cuadrado plano,^{13, 14} el tanto por ciento de cada complejo viene corregido y dado por la siguiente expresión:

$$\% \text{ Oct} = \frac{C_{\text{oct}}}{(C_{\text{oct}} + 2 C_{\text{cp}})} \cdot \frac{\left(\frac{A_{\text{oct}}}{\kappa_{\text{oct}}} \right)}{\left(\frac{A_{\text{oct}}}{\kappa_{\text{oct}}} + 2 \frac{A_{\text{cp}}}{\kappa_{\text{cp}}} \right)}$$

donde: C_{oct} = concentración del complejo octaédrico.

C_{cp} = concentración del complejo cuadrado-plano.

A_{oct} = % del área bajo la curva del complejo octaédrico.

A_{cp} = % del área bajo la curva del complejo cuadrado-plano.

κ_{oct} = coeficiente de extinción molar del complejo octaédrico.

κ_{cp} = coeficiente de extinción molar del complejo cuadrado-plano.

Del mismo modo se puede obtener la expresión equivalente para el tanto por ciento de complejo cuadrado plano presente. Además se cumple que la suma de ambos porcentajes debe ser igual a cien, con lo cual una vez determinamos el porcentaje de uno de los complejos el otro queda determinado de forma automática.

En la **Tabla 5.3** se recogen los resultados obtenidos tras el tratamiento matemático. En la cuarta y quinta columna se han tabulado los valores de las áreas de las curvas obtenidas y en la sexta y séptima se ha tabulado el porcentaje corregido de cada complejo de níquel.

Tabla 5.3. Participación de los complejos octaédrico y cuadrado plano para cada uno de los catalizadores ensayados.

<u>Entrada</u>	<u>Comp.</u>	<u>n</u>	<u>% A_{oct}</u>	<u>% A_{cp}</u>	<u>%OC</u>	<u>%CP</u>	<u>% e.e.</u>	<u>Enant.</u>
1	4	0	87	13	89	11	10	R
2	4	1	44	56	49	51	61	R
3	4	2	4	96	5	95	99	R
4	4	4	57	43	62	38	82	S
5	4	6	74	26	78	22	64	S

% A_{oct} = % del área bajo la curva del complejo octaédrico.

% A_{cp} = % del área bajo la curva del complejo cuadrado-plano.

%OC = % del complejo octaédrico.

%CP = % del complejo cuadrado-plano.

La interpretación que hacemos de los resultados experimentales a partir de los estudios espectrofotométricos realizados, es la siguiente:

Las entradas **1**, **2** y **3** de la **Tabla 5.3** corresponden a los ligandos “pequeños”, es decir, son los ligandos con 2, 3 y 4 carbonos en el puente bisamídico. Los catalizadores derivados de estos ligandos rinden excesos enantioméricos crecientes del enantiómero R de forma paralela al aumento del porcentaje de coordinación cuadrada plana del níquel presente en el equilibrio. La estructura que proponemos para estos complejos cuadrados planos es la de la **Figura 5.16**, obtenida por minimización energética.

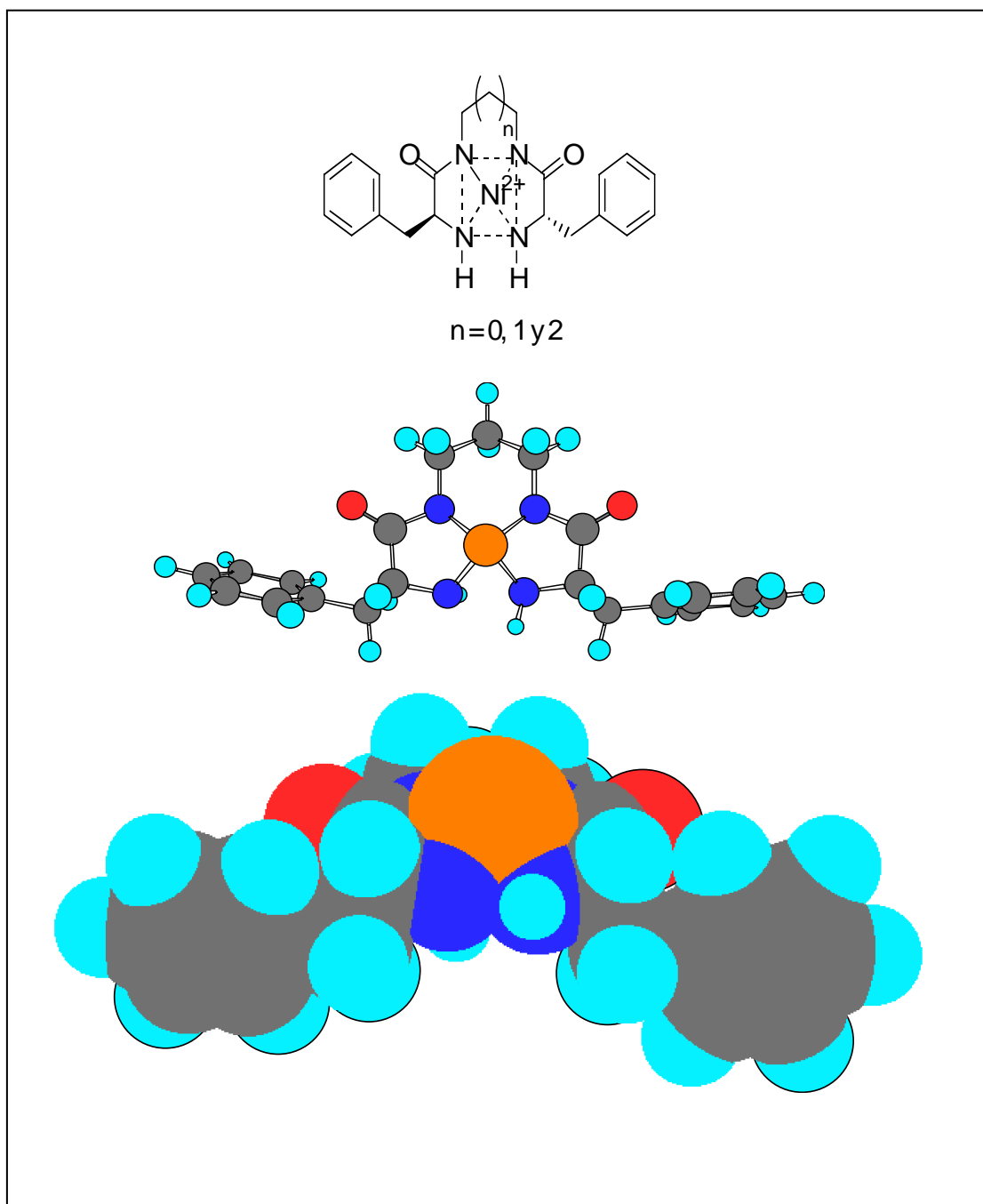


Figura 5.16. Estructuras del complejo cuadrado plano.

Esta estructura presenta cierta similitud con los complejos formados por las porfirinas y algunos metales. La principal característica de esta estructura, además de su simetría C_2 , es la rigidez que presenta el níquel en su esfera de coordinación. Esta rigidez es posiblemente la responsable de la obtención de una inducción asimétrica significativa en la reacción.

Llama la atención la eficacia de estos catalizadores así coordinados, pues a pesar de estar presentes minoritariamente en los equilibrios de las entradas **1** y **2**, el exceso

enantiomérico obtenido coincide aproximadamente con el % del complejo presente. Por otra parte en estos dos casos, parece ser que la presencia mayoritaria de los complejos octaédricos tiene una muy pobre aportación en la inducción observada. La razón de ello parece estar en la existencia de una diversidad de modos de coordinación del níquel en el complejo octaédrico.¹⁵

Esta diversidad suele ser incompatible con elevadas inducciones asimétricas, fundamentalmente por razones estadísticas, ya que resulta bastante improbable que todos estos complejos generen excesos enantioméricos en un solo sentido de forma cooperativa.

Además, tal como se ve en la **Figura 5.17**, el níquel probablemente se encuentre coordinado de forma más flexible en estos complejos que en los cuadrado planos. Esta flexibilidad permite la aproximación de los reactivos de forma inespecífica al centro activo del catalizador, originando por tanto, cantidades equimoleculares de ambos enantiómeros.

La **Figura 5.17**, debemos entenderla como una simplificación de las especies posibles que se puedan dar en estos equilibrios, ya que L representa cualquier molécula que se pueda coordinar con el níquel, acetato, agua, nitrógenos de otras bisamidas, etc.

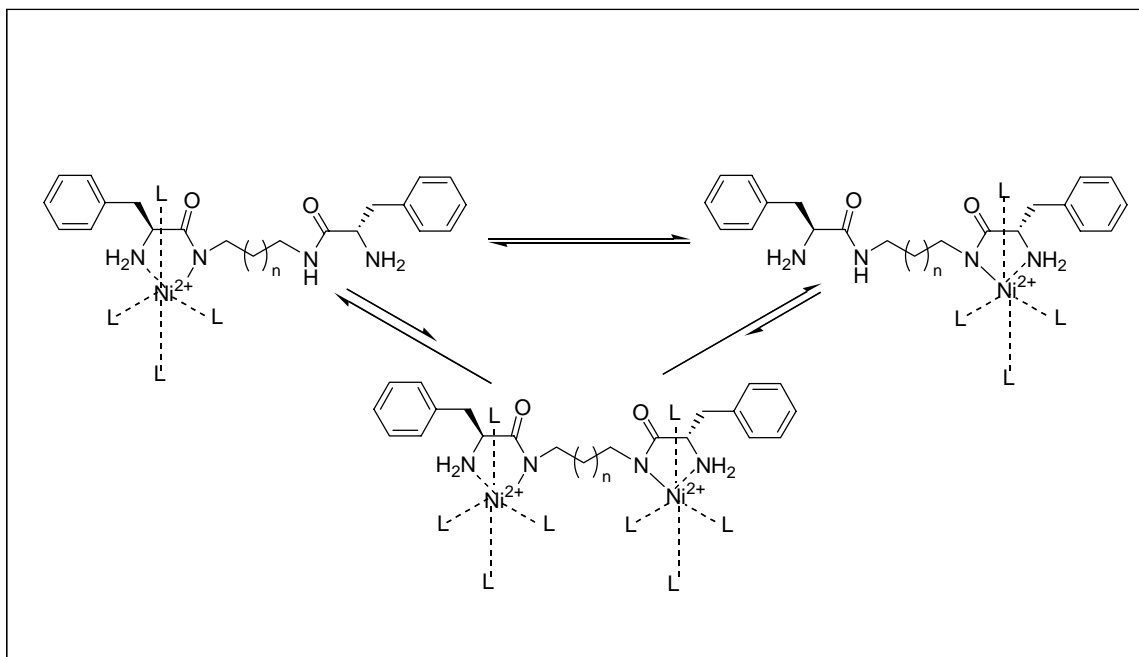


Figura 5.17. Equilibrios octaédricos.

Por otra parte, las entradas **4** y **5** de la **Tabla 5.3** corresponden a los ligandos “grandes”, con 6 y 8 carbonos en el puente bisamídico. Los catalizadores derivados de estos ligandos se caracterizan por dar excesos enantioméricos menores que el ligando de cuatro carbonos, entrada **3**, y sobre todo, por el cambio en la topicidad obtenida. La tendencia observada para los ligandos con 2, 3 y 4 carbonos en el puente se rompe.

La explicación de los resultados experimentales en este caso debe de hacerse teniendo en cuenta nuevos elementos de discusión. Estos nuevos elementos deben de incluir nuevas formas de coordinación del níquel con los ligandos que expliquen de alguna forma los cambios que se observan tras el proceso experimental.

Los datos espectrofotométricos nos indican que los ligandos con 6 y 8 carbonos en su puente bisamídico presentan también un equilibrio entre las formas octaédrica y cuadrada plana, (entradas **4** y **5** **Tabla 5.3**). Para estos dos ligandos, la forma abierta debe ser más fácil de alcanzar, debido a la mayor movilidad que les proporciona la longitud del puente carbonado, **Figura 5.18** y **Figura 5.19**, y que dificultará la formación de un anillo quelato “excesivamente” grande con el níquel por parte de los dos nitrógenos de tipo amida desprotonados.

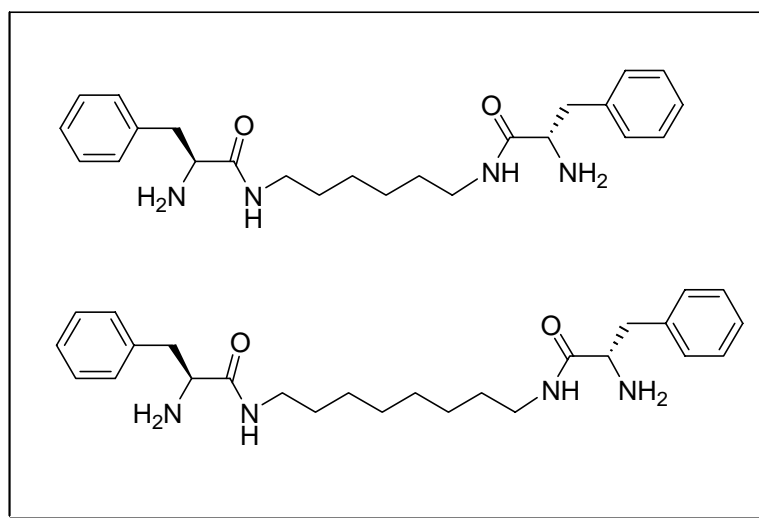


Figura 5.18. Formas abiertas o extendidas para los ligandos de cadena larga.

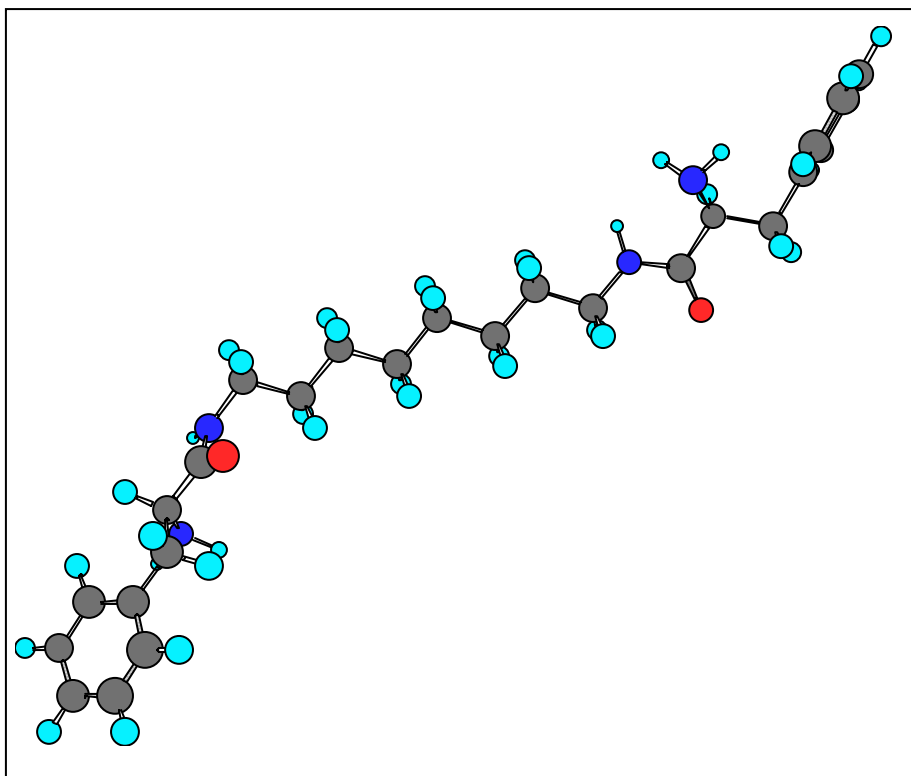


Figura 5.19. Representación espacial minimizada de la bisamida con el puente de 8 C.

Los complejos octaédricos extendidos propuestos para el resto de los ligandos, **Figura 5.17**, estarán en estos dos casos también presentes. Sin embargo los complejos “porfirínicos”, es decir, los complejos cíclicos deben de resultar mucho más difíciles de formar por el “retorcimiento” que se introduce en el puente carbonado bisamídico, tal como se puede observar en la representación del hipotético complejo cuadrado plano formado entre el níquel y la bisamida con ocho carbonos en su puente en la **Figura 5.20**.

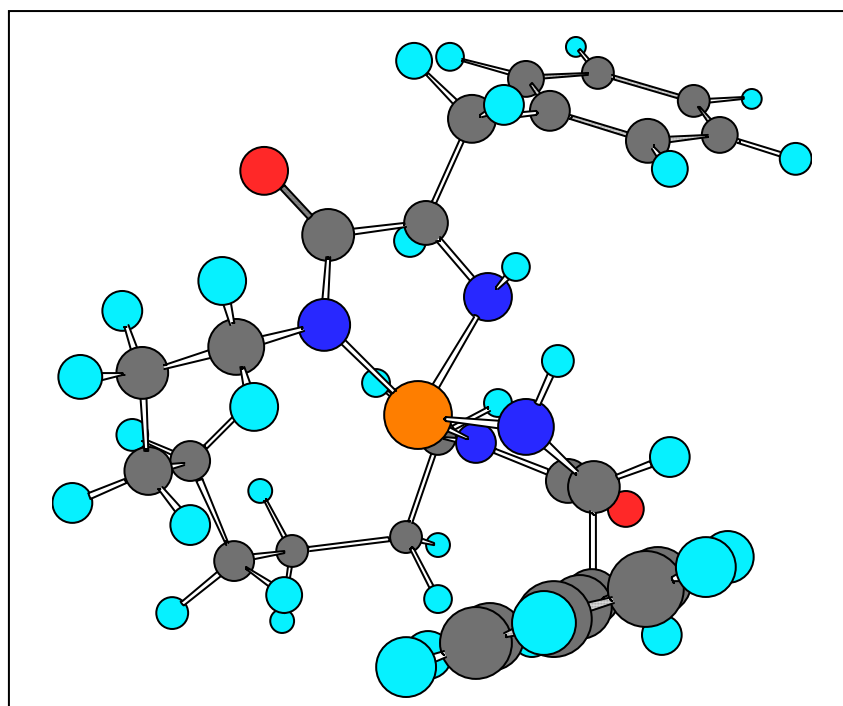


Figura 5.20. Estructura del complejo cuadrado plano del níquel con la bisamida de 8 C.

Todo ello nos llevó a pensar que la estructura de los complejos cuadrados planos con estos dos ligandos grandes fuera sustancialmente distinta a la propuesta para los pequeños ligandos, entradas **1**, **2** y **3**, **Tabla 5.3**. Esta suposición permite racionalizar el cambio de topicidad observada, ya que estos nuevos complejos inducirían de forma preferente la obtención del otro enantiómero, *S*.

La estructura que proponemos para estos complejos no es única, sino que engloba un conjunto de estructuras, aunque sólo representaremos algunas de ellas. Estas estructuras se caracterizan por necesitar de dos moléculas o más de ligando que coordinarían de forma cooperativa varios átomos de níquel formando dímeros tal como se ve en la **Figura 5.21**. A diferencia de lo que habíamos visto para los complejos cuadrados planos anteriores estos compuestos no presentan simetría C_2 , sino aproximadamente un plano de simetría. En la **Figura 5.23**, se puede ver una representación de dímeros propuestos en la **Figura 5.21** a los cuales se les ha minimizado la energía.

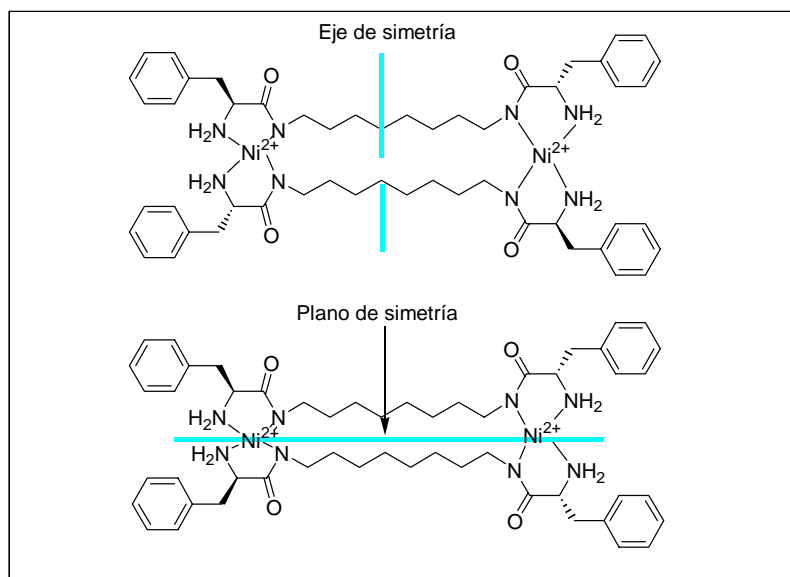


Figura 5.21. Posible estructuras de algunos dímeros, bisamida de 8 C.

Como hemos indicado anteriormente además de estos dímeros se pueden proponer formas más complejas por la unión de más de dos moléculas de ligando a un átomo de níquel, pudiéndose dar trímeros, tetrámeros y en el caso más general se podría originar una especie polimérica, aunque debido a la complejidad de las mismas su proporción en la población de moléculas suponemos que será bastante escasa. Como ejemplo de lo anteriormente expuesto representamos la estructura de un tetrámero de la bisamida de 6 carbonos en el puente en la **Figura 5.22**. Asimismo, en la **Figura 5.24** representamos la estructura espacial de la misma molécula con la energía minimizada.

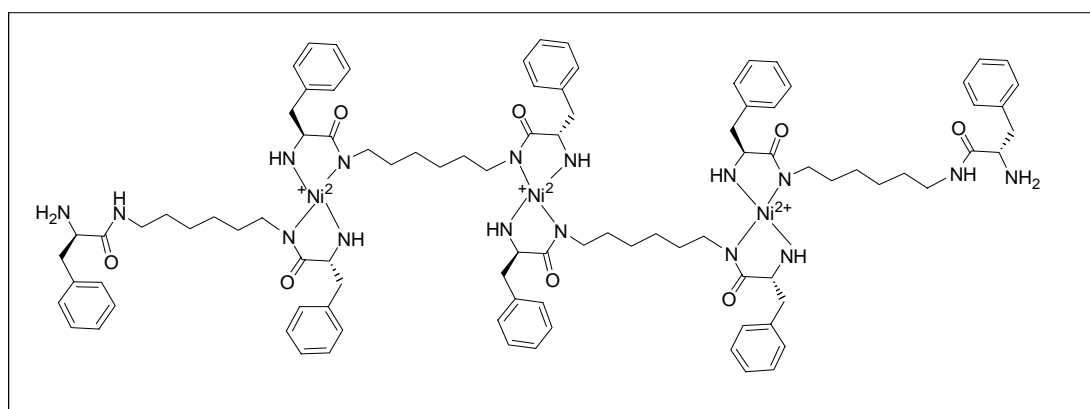


Figura 5.22. Tetrámero de la bisamida de 6C.

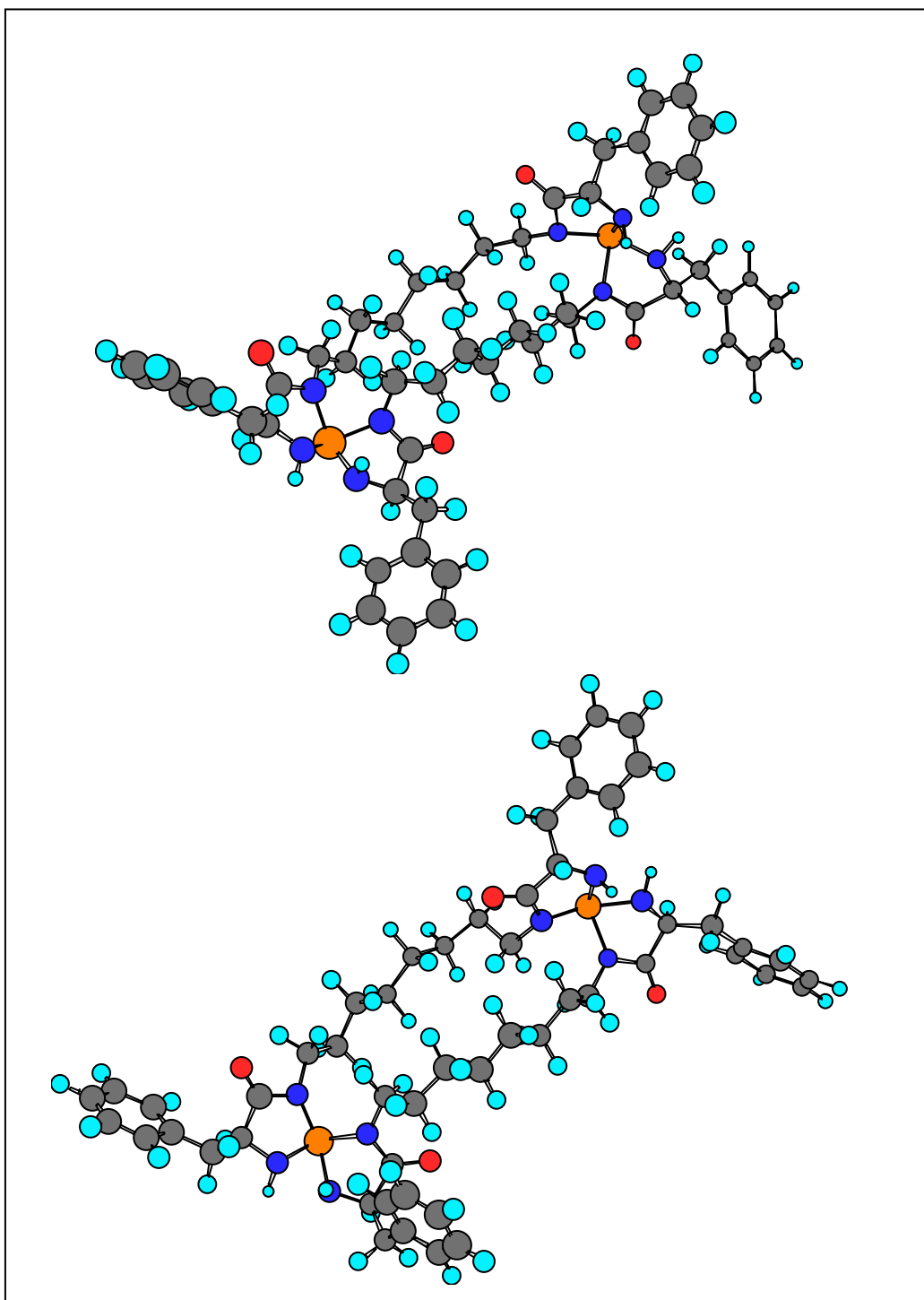


Figura 5.23. Representación espacial de dos de los dímeros propuestos para la bisamida C8

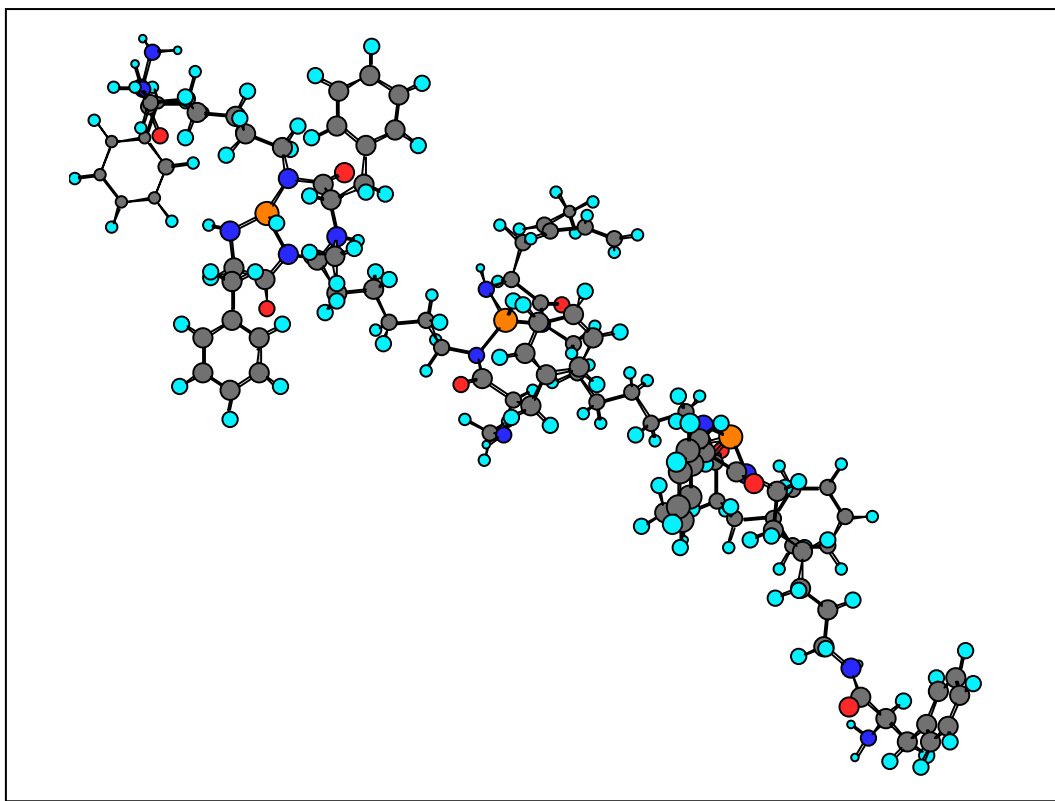


Figura 5.24. Representación espacial del tetrámeropropuesto de la bisamida de 6 C.

Las estructuras propuestas para los complejos cuadrados planos de los ligandos grandes permitirían explicar de forma cualitativa el cambio de toxicidad observada en los productos de la adición, siempre y cuando se suponga que la contribución de los complejos octaédricos es nula.

Los estudios realizados sobre esta colección de moléculas son todavía preliminares. Estudios posteriores podrán aclarar la compleja situación que se da en el momento de la catálisis.

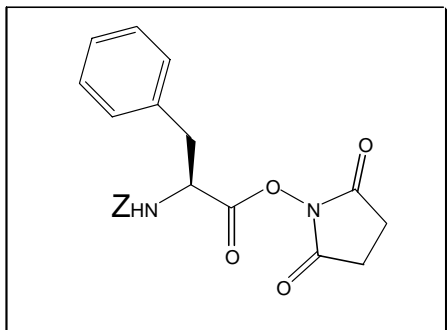
5.3. Bibliografía.

1. a) Lippard, S. J. *Science*, **1995**, 268, 996. b) Jabri, E.; Carr, M.B.; Hausinger, R. P.; Karplus, P. A. *Science*, **1995**, 268, 998.
2. Williams, R. J. P. *J. Mol. Catal.*, **1986**, 1.
3. Vallet, M.; Faus, J.; García-España, E.; Moratal, J. *Introducción a la Química Bioinorgánica*, Ed. Síntesis, Madrid, **2003**.
4. a) Smith, K. M. *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Ed. Elsevier, Amsterdam, **1975** b) Dolphin, D. *The Porphyrins*, Ed. Academic Press, New York, **1979**.
5. Holm, R.H. *Chem. Rev.*, **1987**, 87, 1401.
6. a) Groves, J. T.; Myers, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 5791. b) Konishi, K.; Oda, K.; Nishida, K.; Aida, T.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 1313. c) Naruta, N.; Tani, F.; Maruyama, K. *J. Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, 66, 158. d) Collman, J. P.; Lee, V. J.; Kellen-Yuen, C. J.; Zhang, X.; Ibers, J. A.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 692. e) Gross, Z.; Ini, S. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 5514. f) Furusho, Y.; Kimura, T.; Mizumo, Y.; Aida, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 5267. g) Kobayashi, N.; Kobayashi, Y.; Osa, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 10994.
7. Marrgerum, D. W. *J. Pure Appl. Chem.*, **1983**, 55, 23.
8. a) Hsiao, Y.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 3586. c) Busch, D. H. *Acc. Chem. Res.*, **1978**, 11, 392.
9. a) Dangel, B.; Clarke, M.; Haley, J.; Sames, D.; Polt, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 10865. b) Dangel, B.; Polt, R. *Org. Lett.*, **2000**, 19, 3003. c) Polt, R.; Kelly B. D.; Dangel, D.; Tadikonda, U. B.; Ross, R. E.; Raitsimring, A. M.; Astashkin, A. V. *Inorg. Chem.*, **2003**, 42, 566.
10. a) Adrián, F.; Burguete, M. I.; Fraile, J.M.; García, J.I.; García, J.; García-España, E.; Luis, S.V.; Mayoral, J. A.; Royo, A. J.; Sánchez, M.C. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1999**, 2347. b) Adrián, F.; Altava, B.; Burguete, M. I.; Luis, S.V.; Sánchez, R. V. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 3581.
11. Becerril, J.; Bolte, M.; Burguete, M. I.; Galindo, F.; García-España, E.; Luis, S. V.; Miravet, J.F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 6677.

12. Burguete, M.I.; Collado, M.; Escorihuela, J.; Galindo, F.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Vicent, M.J. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6891.
13. Weeks, J.M.; Taylor, M.R., Wainwright, K.P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 317.
14. Wagler, T.R.; Fang, Y.; Burrows, J. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1584.
15. Altava, B.; Burguete, M. I.; Fraile, J. M., García, J. I., Luis, S.V.; Mayoral, J. A.; Royo, A. J.; Vicent, M. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 2561.

5.4. Parte experimental.

Procedimiento general de síntesis del aminoácido activado. Procedimiento general 1.



Síntesis del éster activado de la fenilalanina.

Una mezcla del aminoácido N-protégido, Z-fenilalanina (25.396 g, 84.00 mmol) y N-hidroxisuccinimida (9.968 g, 84.01 mmol) se introduce en un matraz de 500 ml. A continuación se añaden 250 ml de THF seco. La mezcla de reacción se mantiene en agitación en baño de hielo. A continuación, en otro matraz, se disuelve dicitclohexilcarbodiimida, (DCC: 17.627 g, 84.58 mmol) en 100 ml de THF seco y se adiciona al matraz de reacción en 4 ó 5 porciones esperando alrededor de un minuto entre cada adición. Durante esta adición empieza a aparecer un precipitado blanco de dicitclohexilurea. Un vez acabada la adición de DCC se tapa el matraz y se mantiene la mezcla de reacción en agitación y en baño de hielo durante 1 hora. La reacción se puede seguir por TLC (eluyente = hexano: AcOEt 1:4). Transcurrido este tiempo se deja el matraz en la nevera durante toda la noche. Se filtra la mezcla de reacción en una placa filtrante (n° 2) para eliminar la dicitclohexilurea. Se lava varias veces el precipitado con THF. El filtrado se evapora en el rotavapor obteniéndose una pasta viscosa. La eliminación del disolvente se completa en la bomba de vacío, obteniéndose un sólido pegajoso. Se disuelve el sólido obtenido en un matraz con 400 ml de isopropanol con agitación y calentando. La disolución del producto es lenta. Una vez finalizada la disolución del producto continuamos calentando hasta reducir el volumen de isopropanol hasta la mitad aproximadamente. Se deja enfriar la disolución y se obtienen cristales de fenilalanina activada, que se lavan con isopropanol frío y se secan en la estufa de vacío a 60 ° durante 48 h.

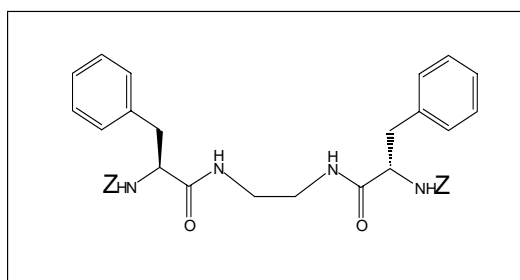
Producto: ZPheOSuc : 28.572 g Rto: 86 %

ZPheOSuc: mp 143.5-144.4 °C; IR (KBr) 3297, 1814, 1785, 1747, 1679, 1541 cm⁻¹; [ζ]²⁵_D -11.1 ° (c = 0.1, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) τ#2.76 (br s 4H), 3.20 (dd 1H, J = 14.2, 6.6 Hz), 3.33 (dd 1H, J = 14.2, 5.6 Hz), 5.00-5.13 (m 3H), 5.39 (d 1H, J = 8.6 Hz), 7.24-7.38 (m 10H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) τ#25.5, 37.8, 52.9, 67.1, 127.2,

27.9, 128.0, 128.3, 128.5, 129.4, 134.3, 135.7, 155.1, 167.3, 168.6; Anal. Calcd para C₂₁H₂₀N₂O₆: C, 63.6; H, 5.1; N, 7.1. encontrado : C, 63.5 ; H, 5.5; N, 7.4

Procedimiento general de síntesis de bisamidas protegidas.

Procedimiento general 2.

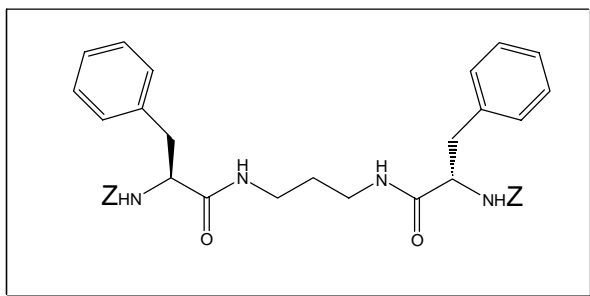


Síntesis de ZPheA2.

Introducimos el éster activado del aminoácido N-protégido, ZpheOSuc (12.000 g, 30.27 mmol) en un matraz redondo y añadimos 150 ml de DME seco agitando la mezcla de reacción vigorosamente. A continuación adicionamos en pequeñas porciones la diamina disuelta en DME seco, etilendiamina (0.9281 g, 15.29 mmol). Aparece de forma inmediata un precipitado blanco voluminoso. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo calentamos entre 40-50° durante 6 horas. Finalizada la reacción, se filtra (placa filtrante del 3) y lavamos el producto obtenido con agua fría (3x) y MeOH frío (2x). Finalmente el producto obtenido se seca en estufa de vacío a 60° durante 24 horas .

Producto: ZPheA2 : 8.794 g Rto: 93 %

ZPheA2: mp 247.3-247.7 °C; IR (KBr) ν 3310, 3297, 1686, 1666, 1552, 1528 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 40°C) δ 2.80 (dd 2H, *J* = 13.7, 10.1 Hz), 2.99-3.16 (m 6H), 4.21 (m 2H), 4.89-5.00 (m 4H), 7.18-7.31 (m 22H), 7.90 (br s 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 40°C) δ 7.8, 38.4, 56.3, 65.3, 126.1, 127.2, 127.5, 127.9, 128.1, 129.0, 136.9, 137.9, 155.6, 171.2; Anal. Calcd para C₃₆H₃₈N₄O₆: C, 69.4; H, 6.2; N, 9.0. encontrado : C, 69.3; H, 6.6; N, 8.9



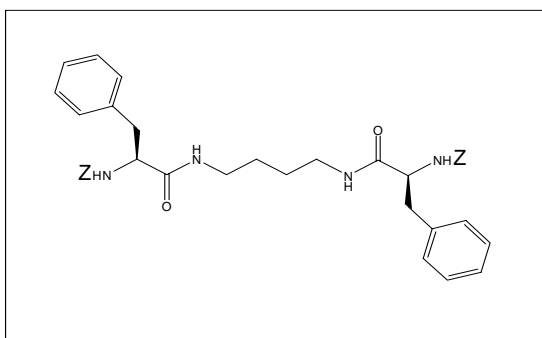
Síntesis de ZPheA3.

Se preparó siguiendo el Procedimiento General 2, a partir del aminoéster activado de la fenilalanina N-protegida (ZpheOSuc [396.39 g/mol]: 10.483 g, 26.45 mmol) y 1,3-

diaminopropano ([99%, 74.13 g/mol]: 0.9948 g, 13.29 mmol)

Producto: ZPheA3 : 7.814 g Rto: 93 %

ZPheA3: mp 231.7-233.1 °C; IR (KBr) ν 3298, 1694, 1645, 1537 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 4.7 (m 2H), 2.78 (dd 2H, *J* = 13.4, 10.0 Hz), 2.95-3.07 (m 6H), 4.20 (m 2H), 4.95 (s 4H), 7.18-7.40 (m 22H), 7.87 (t 2H, *J* = 4.8 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 30°C) δ 29.1, 36.3, 37.8, 56.3, 65.3, 126.1, 127.2, 127.5, 127.9, 128.1, 129.0, 136.9, 137.9, 155.5, 170.9; Anal. Calcd para C₃₇H₄₀N₄O₆: C, 69.8; H, 6.3; N, 8.8. encontrado : C, 69.3; H, 6.6; N, 8.7



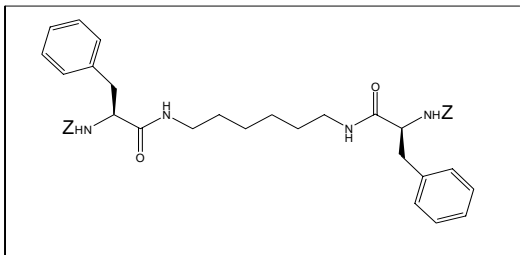
Síntesis de ZPheA4.

Se preparó siguiendo el Procedimiento General 2, a partir del aminoéster activado de la fenilalanina N-protegida (ZpheOSuc [396.39 g/mol]: 11.835 g, 29.86 mmol) y 1,4-

diaminobutano [99%, 88.15 g/mol]: 1.332 g, 14.96 mmol).

Producto: ZPheA4 : 9.060 g Rto: 93 %

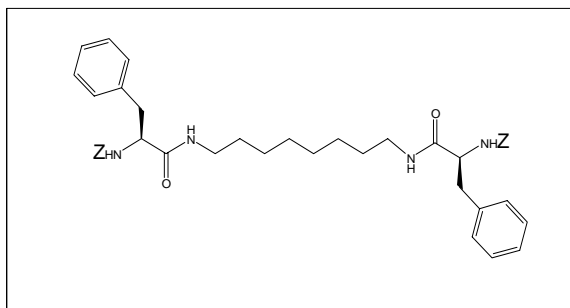
ZPheA4: mp 240.5-241.0 °C; IR (KBr) ν 3311, 1690, 1656, 1528 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 50°C) δ 3.32 (br s 4H), 2.77 (dd 2H, *J* = 13.5, 9.6 Hz), 2.93-3.04 (m 6H), 4.21 (m 2H), 4.94 (s 4H), 7.15-7.33 (m 22H), 7.79 (t 2H, *J* = 5.1 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆, 50°C) δ 26.3, 37.9, 38.3, 56.2, 65.2, 126.0, 127.1, 127.4, 127.8, 128.0, 128.9, 136.8, 137.8, 155.4, 170.7; Anal. Calcd para C₃₈H₄₂N₄O₆: C, 70.1; H, 6.5; N, 8.6. encontrado : C, 69.7; H, 6.8; N, 8.9

Síntesis de ZPheA6.

Se preparó siguiendo el Procedimiento General 2, a partir del aminoéster activado de la fenilalanina N-protégida (ZpheOSuc [396.39 g/mol]: 10.424 g, 26.30 mmol) y 1,6-diaminohexano [99%, 116.21 g/mol]: 1.543 g, 13.15 mmol).

Producto: ZPheA6: 7.788 g Rto: 87 %

ZPheA6: mp 194.3-195.0 °C; IR (KBr) ν 3306, 1690, 1653, 1536 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSOd₆, 30°C) τ #.17 (bs s 4H), 1.32 (br s 4H), 2.74 (dd 2H, J = 13.4, 10.1 Hz), 2.90-3.07 (m 6H), 4.19 (m 2H), 4.93 (s 4H), 7.18-7.29 (m 20H), 7.49 (d 2H, J = 8.6 Hz), 7.96 (br s 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSOd₆, 30°C) τ #6.1, 29.0, 38.0, 38.6, 56.3, 65.3, 126.1, 127.3, 127.5, 127.9, 128.1, 129.1, 137.0, 137.9, 155.6, 170.9; Anal. Calcd para C₄₀H₄₆N₄O₆: C, 70.8; H, 6.8; N, 8.3. encontrado : C, 71.3; H, 7.1 ; N, 8.3

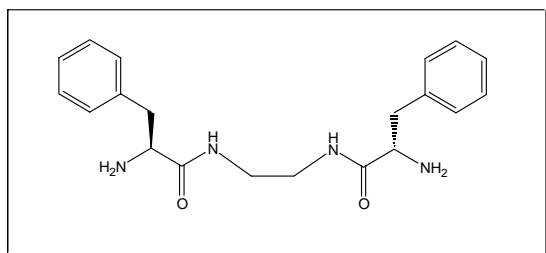
**Síntesis de ZPheA8.**

Se preparó siguiendo el Procedimiento General 2, a partir del aminoéster activado de la fenilalanina N-protégida (ZpheOSuc [396.39 g/mol]: 8.016 g, 20.22 mmol) y 1,8-diaminooctano

([98%, 144.26 g/mol]: 1.490 g, 10.12 mmol).

Producto: ZPheA8 : 6.912 g Rto: 97 %

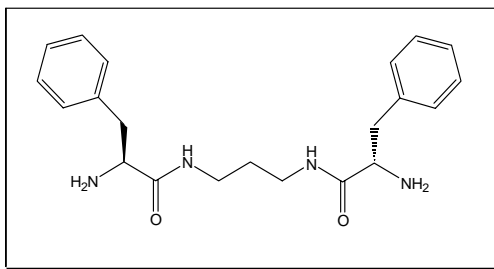
ZPheA8: mp 202.4-203.8 °C; IR (KBr) ν 3316, 3298, 1687, 1657, 1536 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, DMSOd₆, 30°C) τ #.19 (bs s 8H), 1.33 (br s 4H), 2.74 (dd 2H, J = 13.3, 10.2 Hz), 2.89-3.06 (m 6H), 4.17 (m 2H), 4.92 (s 4H), 7.16-7.31 (m 20H), 7.50 (d 2H, J = 8.6 Hz), 8.02 (br s 2H); ¹³C NMR (75 MHz, DMSOd₆, 30°C) τ #6.3, 28.7, 29.0, 37.9, 38.6, 56.2, 65.2, 126.1, 127.2, 127.5, 127.8, 128.1, 129.0, 136.9, 137.9, 155.5, 170.8; Anal. Calcd para C₄₂H₅₀N₄O₆: C, 71.4; H, 7.1; N, 7.9. encontrado : C, 71.1; H, 7.4; N, 7.9

Procedimiento general de desprotección de las bisamidas.**Procedimiento general 3. -****Síntesis de PheA2**

Introducimos la bisamida N-prottegida, ZPheA2 (8.005 g, 12.86 mmol) en un erlenmeyer de 100 ml y añadimos la disolución de HBr/AcOH (33%, 20 ml). Tapamos el erlenmeyer con un sistema de recolección de HBr y lo dejamos en agitación durante 40 min. Transcurrido este tiempo vertemos lentamente el líquido viscoso resultante sobre un vaso de precipitados con unos 150 ml de éter seco y en agitación. Aparece un precipitado en forma de polvo o en ocasiones pastoso (depende de la sequedad del éter). Filtramos el precipitado obtenido y lo disolvemos en unos 100 ml de agua destilada. Acidificamos la disolución resultante con unas gotas de HCl concentrado y la extraemos 3 veces con cloroformo, con el fin de eliminar el bromuro de bencilo producido. A continuación se adicionan lentejas de NaOH a la disolución acuosa hasta pH 12 y NaCl hasta saturación. Extraemos 3-4 veces la disolución con diclorometano o cloroformo. Las fases orgánicas resultantes de la extracción se secan con sulfato de sodio anhidro y evaporamos el disolvente en el rotavapor. Por último, eliminamos los restos de disolvente en la bomba de vacío obteniendo un sólido blanco, (bisamida desprotegida).

Producto: PheA2 : 3.804 g Rto: 84 %

PheA2: mp 117.7-118.2 °C; $[\zeta]_D^{25}$ -86.9 ° ($c = 0.1$, CHCl₃); IR (KBr) ν 3358, 3299, 1655, 1529 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.45 (s 4H), 2.66 (dd 2H, $J = 13.7, 9.3$ Hz), 3.19 (dd 2H, $J = 13.7, 4.2$ Hz), 3.32 (m 4H), 3.55 (dd 2H, $J = 9.2, 4.3$ Hz), 7.17-7.30 (m 10H), 7.58 (br s 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 9.1, 40.9, 56.2, 126.3, 128.2, 128.8, 137.4, 174.7; ESI-MS $m/z = 355.1$ (M+H⁺), 377.1 (M+Na⁺); Anal. Calcd para C₂₀H₂₆N₄O₂: C, 67.8; H, 7.4; N, 15.8. encontrado : C, 67.9; H, 7.8; N, 16.0

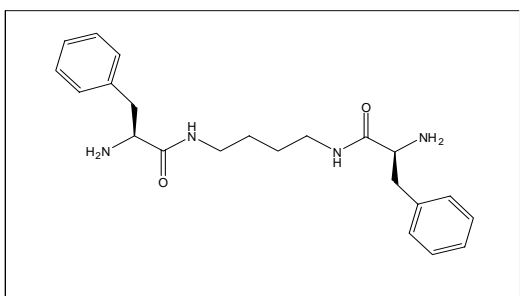


Síntesis de PheA3.

Se preparó siguiendo el Procedimiento General 3, a partir de la bisamida N-protégida ZPheA3 [636.74 g/mol]: 8.019 g (12.59 mmol) y HBr/AcOH [33 %]: 20 ml

Producto: PheA3 : 4.227 g Rto: 91 %

PheA3: mp 120.6-121.2 °C; $[\zeta]_D^{25}$ -85.3 ° ($c = 0.1$, CHCl₃); IR (KBr) ν 3345, 3302, 1651, 1528 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.39 (s 4H), 1.57 (m 2H), 2.69 (dd 2H, $J = 13.7, 9.3$ Hz), 3.13-3.24 (m 6H), 3.57 (dd 2H, $J = 9.0, 3.9$ Hz), 7.18-7.31 (m 10H), 7.62 (m 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 29.5, 35.5, 41.0, 56.5, 126.5, 128.4, 129.0, 137.6, 174.4; ESI-MS $m/z = 369.1$ (M+H⁺), 391.1 (M+Na⁺), 407.1 (M+K⁺); Anal. Calcd para C₂₁H₂₈N₄O₂: C, 68.4; H, 7.7; N, 15.2. encontrado : C, 68.5; H, 8.0; N, 15.4

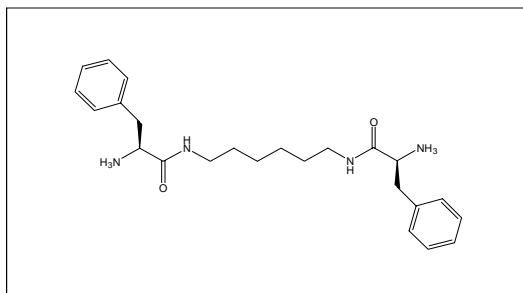


Síntesis de PheA4.

Se preparó siguiendo el Procedimiento General 3, a partir de la bisamida N-protégida ZPheA4 [650.76 g/mol]: 7.526 g (11.56 mmol) y HBr/AcOH [33 %]: 20 ml

Producto: PheA4 : 3.971 g Rto: 90 %

PheA4: mp 134.1-134.7 °C; $[\zeta]_D^{25}$ -86.1 ° ($c = 0.1$, CHCl₃); IR (KBr) ν 3358, 3303, 1648, 1534 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.13 (s 4H), 1.26 (m 4H), 2.47 (dd 2H, $J = 13.7, 9.3$ Hz), 3.02 (m 6H), 3.36 (dd 2H, $J = 9.2, 4.0$ Hz), 6.98-7.16 (m 12H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 26.9, 38.6, 41.0, 56.4, 126.6, 128.5, 129.1, 137.7, 173.9; ESI-MS $m/z = 383.0$ (M+H⁺), 405.0 (M+Na⁺), 421.0 (M+K⁺); Anal. Calcd para C₂₂H₃₀N₄O₂: C, 69.1; H, 7.9; N, 14.7. encontrado : C, 69.2; H, 8.1; N, 14.9

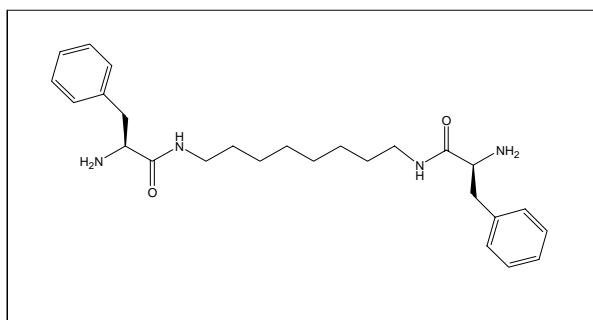


Síntesis de PheA6.

Se preparó siguiendo el Procedimiento General 3, a partir de la bisamida N-protegida ZPheA6 [678.82 g/mol]: 9.400 g (13.85 mmol) y HBr/AcOH [33 %]: 25 ml

Producto: PheA6 : 5.020 g Rto: 88 %

PheA6: mp 131.7-132.2 °C; $[\zeta]_D^{25}$ -80.4 ° ($c = 0.1$, CHCl₃); IR (KBr) ν 3365, 3289, 1650, 1628, 1547, 1525 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.7-1.48 (m 12H), 2.66 (dd 2H, $J = 13.7, 9.3$ Hz), 3.18-3.26 (m 6H), 3.56 (dd 2H, $J = 9.3, 4.2$ Hz), 7.18-7.32 (m 12H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 6.3, 29.4, 38.8, 41.0, 56.4, 126.6, 128.5, 129.1, 137.8, 173.9; ESI-MS $m/z = 411.1$ (M+H⁺) 433.1 (M+Na⁺), 206.2 (M+2H⁺); Anal. Calcd para C₂₄H₃₄N₄O₂: C, 70.2; H, 8.3; N, 13.7. encontrado : C, 70.5; H, 8.2; N, 13.8



Síntesis de PheA8.

Se preparó siguiendo el Procedimiento General 3, a partir de la bisamida N-protegida ZPheA8 [706.82 g/mol]: 10.179 g (14.40 mmol) y HBr/AcOH [33 %]: 25 ml.

Producto: PheA8 : 5.802 g Rto: 92 %

PheA8: mp 114.1-114.7 °C; $[\zeta]_D^{25}$ -70.1 ° ($c = 0.1$, CHCl₃); IR (KBr) ν 3309, 1643, 1535 cm⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.8 (br s 12H), 1.45 (m 4H), 2.67 (dd 2H, $J = 13.7, 9.3$ Hz), 3.19-3.29 (m 6H), 3.58 (dd 2H, $J = 9.4, 4.0$ Hz), 7.18-7.33 (m 12H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 6.9, 29.2, 29.6, 39.0, 41.1, 56.5, 126.6, 128.5, 129.2, 137.9, 173.8; ESI-MS $m/z = 439.1$ (M+H⁺), 461.0 (M+Na⁺), 219.9 (M+2H⁺); Anal. Calcd para C₂₆H₃₈N₄O₂: C, 71.2; H, 8.7; N, 12.8. encontrado: 71.3; H, 8.6; N, 12.7

Procedimiento General para la Preparación de Complejos de Níquel.

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se deposita una mezcla del ligando bisamida y acetato de níquel tetrahidratado (248.86 g/mol) (relación 1:1) en 15 ml de metanol en agitación y bajo atmósfera de nitrógeno durante media hora.

A continuación se eliminó el disolvente por evaporación a vacío. Se adicionó éter al matraz para recuperar el producto. Finalmente se filtró y se lavó el complejo con tolueno seco.

Procedimiento General para la Adición de Dietilzinc a Benzaldehído.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL de dos bocas se deposita el correspondiente ligando quiral (complejo bisamida/Ni (II)) (1 mmol) en 10 mL tolueno seco y bajo una atmósfera inerte de argón, enfriando la disolución a la temperatura de 0° C. Una disolución de dietilzinc (23 mmol, disolución 1.1 M en tolueno) se adiciona gota a gota. La reacción se mantiene en agitación a esta temperatura durante 30 minutos, transcurrido este tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente, entonces se añade el benzaldehído (10 mmol) recién destilado, disuelto en 10 mL de tolueno seco. La adición se lleva a cabo gota a gota durante unos 30 minutos. La mezcla se mantiene en agitación durante 24 horas más y se para por adición de 30 mL de una disolución 2M de HCl. La mezcla resultante se extrae con dietil éter (3x25 mL) y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO_3 , se seca con MgSO_4 anhidro, se filtra y el disolvente se evapora en un rotavapor a presión reducida obteniéndose un aceite. El RMN de ^1H del crudo de reacción proporciona la información del rendimiento y la selectividad de la reacción: Selectividad (^1H , CDCl_3 , τ) alcohol fenílico 4.65 ppm (s, 2H), 3-fenilpropanol 4.45 ppm (t, 1H); Rendimiento (^1H , CDCl_3 , τ) alcohol fenílico 4.65 ppm (s, 2H), 3-fenilpropanol 4.45 ppm (t, 1H), benzaldehído 9.90 ppm (s, 1H). El exceso enantiomérico se determina por HPLC (Chiralcel OD) Hexano:Isopropanol 97:3 (1mL/min) (R)-fenil-1-propanol, t.t. 10.48 min; (S)-fenil-1-propanol, r.t. 12,64 min.

Capítulo 6: α -aminoamidas como catalizadores quirales en adiciones dietilzinc.

Índice:

6.1. Síntesis de ζ-aminoamidas quirales derivadas de aminoácidos.

6.2. Caracterización.

6.3. Estudio de algunas ζ-aminoamidas como ligandos quirales en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído .

6.4. Estudio preliminar de rutas sintéticas para la preparación de ζ-aminoamidas soportadas sobre matrices de PS-DVB.

6.5. Bibliografía.

6.6. Parte experimental.

6.6.1. Consideraciones Generales.

6.6.2. Procedimientos Experimentales.

6.1. Síntesis de aminoamidas quirales derivadas de aminoácidos.

Tal y como hemos mencionado anteriormente, los aminoácidos naturales representan uno de los componentes esenciales de lo que se denomina “*chiral pool*”, es decir, el conjunto de compuestos orgánicos quirales que pueden obtenerse con relativa facilidad a partir de fuentes naturales y que permiten acceder, utilizándolos como elementos estructurales clave o materiales de partida en la preparación de otros productos ópticamente activos.¹ Si nos centramos en el campo de mayor interés para nosotros, el empleo de catalizadores quirales en síntesis enantioselectiva, se puede observar como algunos derivados de los aminoácidos, como los η -aminoalcoholes, se han empleado de modo frecuente como auxiliares quirales o como ligandos en la preparación de catalizadores enantioselectivos. Esto nos llevó a buscar otros derivados de los aminoácidos, las ζ -aminoamidas, que también pudieran actuar en la preparación de catalizadores quirales eficientes en reacciones de síntesis asimétrica. En este sentido se seleccionaron como estructuras clave para nuestro trabajo las ζ -aminoamidas derivadas de algunos aminoácidos naturales. Este tipo de estructuras pueden prepararse con relativa facilidad a partir de aminoácidos naturales o sintéticos y se trata por tanto, de productos que son relativamente económicos y accesibles y que pueden prepararse en ambas formas enantioméricas. De hecho, el esquema sintético que se muestra en la Figura 6.1 representa posiblemente el camino más general para la preparación de 1,2-diaminas quirales con simetría C_1 . Por otro lado, la presencia de varios grupos (R y R') permite moldear con precisión las características requeridas para el auxiliar quiral en cada una de las reacciones a ensayar, utilizando para ello las características estéricas y electrónicas de los mencionados grupos, procedentes de la cadena lateral del aminoácido de partida (R) y de la amina utilizada en el proceso sintético (R').

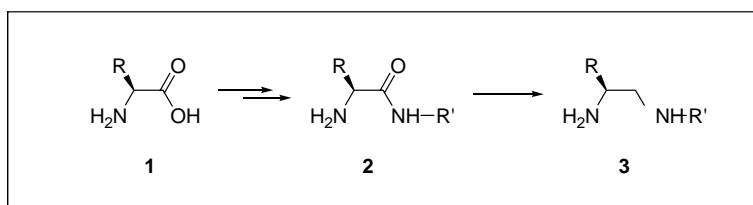


Figura 6.1. Preparación de ζ -aminoamidas y diaminas.

Por otro lado, la presencia de un enlace N-H relativamente ácido en la agrupación amida permite considerar que el comportamiento de estos sistemas puede ser similar al encontrado en los η -aminoalcoholes, posiblemente uno de los grupos de auxiliares quirales más utilizados en la preparación de catalizadores enantioselectivos.² De este modo, cabe esperar la formación de complejos metálicos con metales de transición que posean una buena estabilidad termodinámica y al mismo tiempo una estructura espacial bien definida y marcada, como hemos señalado, por las características estéricas y electrónicas de los distintos grupos presentes. Por otro lado, estas aminoamidas vendrían a representar la unidad estructural básica (“ monomérica”) presente en las bisamidas estudiadas en el capítulo anterior.

Las propiedades catalíticas de los complejos metálicos derivados de amidas o derivados de sulfonamidas con simetría C_2 , tales como las estructuras **5** y **6**, han sido ampliamente estudiados.³ Sin embargo, los complejos **4** derivados de la estructura general **2** no han sido apenas estudiados en catálisis asimétrica, excepto, quizás, algunos derivados de la prolina.⁴

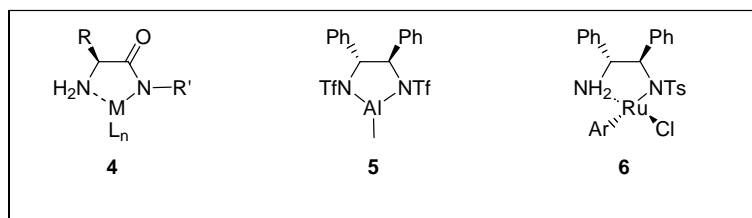


Figura 6.2. Complejos metálicos.

Teniendo en cuenta la experiencia de nuestro grupo con los sistemas relacionados descritos anteriormente,⁵ el aminoácido N-Cbz protegido se hizo reaccionar con N-hidroxisuccinimida en presencia de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) para dar el éster activado del aminoácido correspondiente. El aminoácido se convirtió en el correspondiente éster de N-hidroxisuccinimida debido a la gran facilidad de cristalización y a la elevada reactividad observada para este tipo de compuestos, sin que las condiciones de reacción provoquen reacciones secundarias de epimerización en los centros estereogénicos presentes.⁶

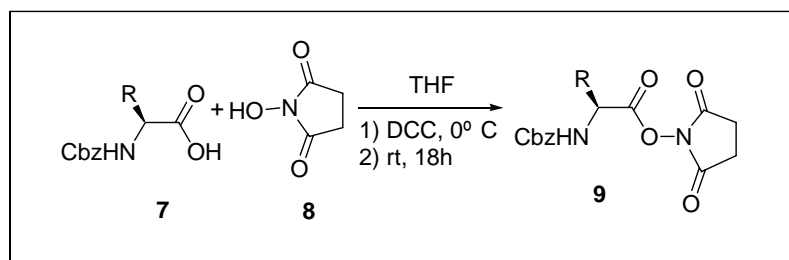






Figura 6.3. Síntesis de ésteres de *N*-hidroxisuccinimida.

De este modo, se decidió probar la reacción de formación de ésteres de *N*-hidroxisuccinimida con diferentes aminoácidos: fenilalanina (**7 Phe**, R = CH₂Ph), valina (**7 Val**, R = CH(CH₃)₂), leucina (**7 Leu**, R = CH₂CH(CH₃)₂), alanina (**7 Ala**, R = CH₃) e isoleucina (**7 Ileu**, R = CH(CH₃)CH₂CH₃), glicina (**7 Gly**, R = H) y prolina (**7 Pro** = -(CH₂)₃-) para obtener los correspondientes ésteres activados, obteniéndose unos rendimientos elevados en todos los casos, igual que ocurría para las bisamidas preparadas anteriormente.

Tabla 6.1. Resultados obtenidos en la activación de los distintos aminoácidos.^a

Compuesto	R	Rendimiento (%)
9 Phe		87
9 Val		86
9 Leu		81
9 Ala	—	93
9 Ileu		96
9 Gly	H	90
9 Pro	-(CH ₂) ₃ -	89

^aDespués de su purificación por cristalización.

La posterior reacción del éster activado de la fenilalanina con diferentes aminas alifáticas y aromáticas condujo a la obtención de ζ -aminoamidas *N*-Cbz protegidas, en general con rendimientos excelentes.

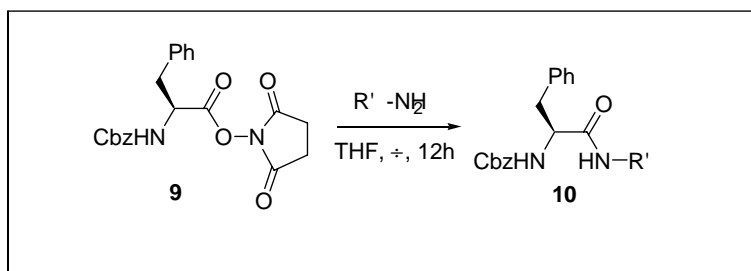


Figura 6.4. Síntesis de ζ -aminoamidas *Z* protegidas derivadas de la fenilalanina

La reacción transcurre con buenos rendimientos a temperatura ambiente para la mayoría de las aminas cuando el tiempo de reacción es de aproximadamente 18 horas. Solamente se obtuvieron bajos rendimientos para la 1-naftilamina, la 1-antranilamina y el aminoetanol.

Tabla 6.2. Resultados obtenidos en la preparación de las ζ -aminoamidas protegidas derivadas de la fenilalanina.

Compuesto	R'	Rendimiento t.a. (%)	Rendimiento reflujo (%)
10a		57	79
10b		86	90
10c		70	82
10d		34	97
10e		24	77
10f		79	99
10g		75	99
10h		73	96
10i		67	96
10j		18	90
10k		55	98

En un intento de obtener mayores rendimientos y optimizar el proceso se calentó a reflujo la reacción, siguiendo el transcurso de la misma por cromatografía de capa

fina. Esto condujo a unos tiempos de reacción menores y a unos rendimientos más elevados, casi cuantitativos en muchos casos. Como puede verse en la tabla, los rendimientos son similares para las aminas alifáticas y aromáticas y pueden estar presentes otros grupos funcionales adicionales tales como los grupos alcohol (**10f** y **10j**) o éster (**10g**) sin interferir en la reacción. Cabe destacar que los tiempos de reacción para las aminas alifáticas son menores que los correspondientes a las aminas aromáticas. Así, por ejemplo, se observa que para las aminas alifáticas la reacción se completa en unas pocas horas. Sin embargo, las aminas aromáticas requieren tiempos de reacción de aproximadamente 12 horas. Esta diferencia en los tiempos de reacción debe atribuirse al hecho de que las aminas alifáticas son más nucleófilas que las aromáticas y por tanto se muestran más reactivas frente a los ésteres activados de N-hidroxisuccinimida.

Uno de los subproductos que se forman en la reacción es la hidroxisuccinimida, pero ésta se elimina fácilmente mediante un lavado con agua básica. En la **Figura 6.5** se muestra un espectro de RMN de ^{13}C de la ζ -aminoamida **10 h** ($\text{R} = \zeta$ -metilbencil) sintetizada que contiene hidroxisuccinimida. La hidroxisuccinimida presenta dos señales en el espectro de RMN de ^{13}C : la primera señal de los grupos CH_2 alifáticos aparece a 22.5 ppm y la segunda a 168.5 ppm, que corresponde a los carbonos carbonílicos. Los valores de los desplazamientos químicos calculados han sido obtenidos mediante la simulación proporcionada por el programa Chem Draw 6.0 en todos los casos.

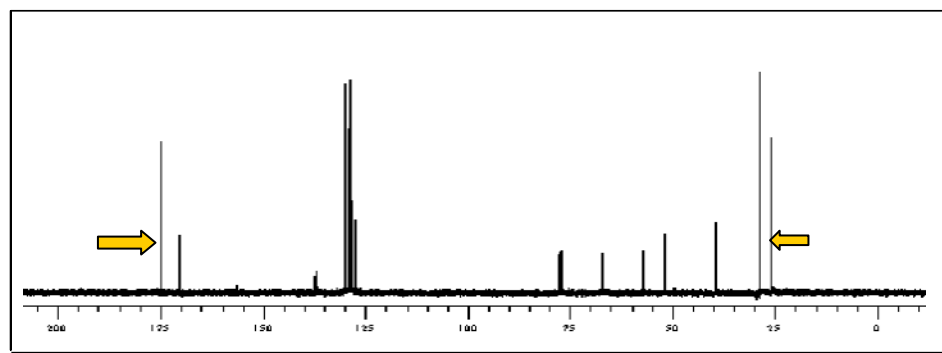


Figura 6.5. Espectro de RMN de ^{13}C de la ζ -aminoamida con hidroxisuccinimida

En la siguiente figura se observa la simulación realizada mediante el programa Chem Draw 6.0 para los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de la hidroxisuccinimida.

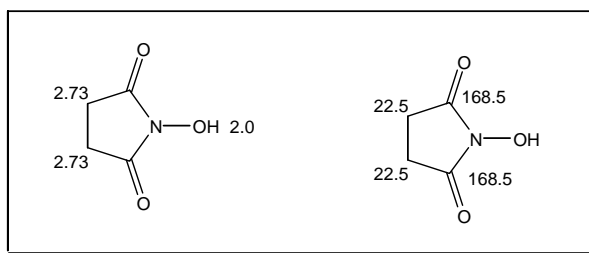


Figura 6.6. Desplazamientos químicos calculados para la hidroxisuccinimida.

El posterior lavado de la ζ -aminoamida con agua básica elimina totalmente la hidroxisuccinimida presente en la misma. Como puede observarse, **Figura 6.7**, la desaparición de las señales a 22.5 y 168.5 ppm, respectivamente, en el espectro de ^{13}C es completa después de este tratamiento.

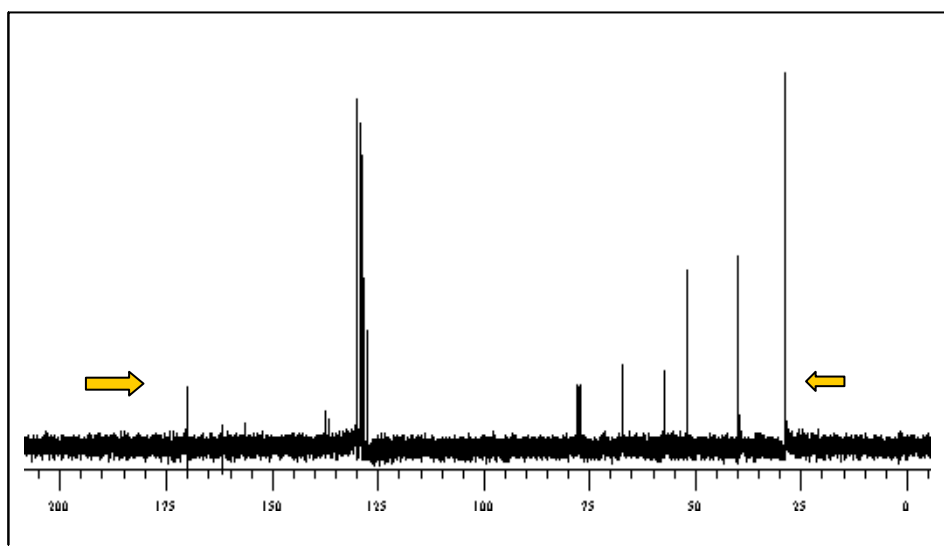
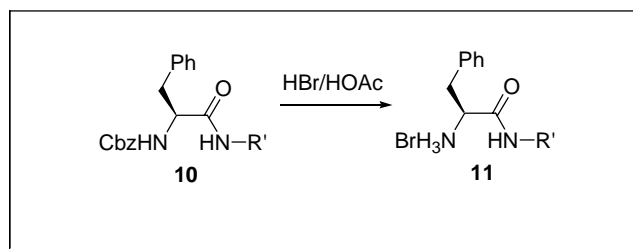


Figura 6.7. Espectro de RMN de ^{13}C de la ζ -aminoamida tras su lavado con agua básica.

La desprotección del grupo benciloxycarbonilo se llevó a cabo utilizando una disolución de HBr en ácido acético al 33% según el procedimiento habitual, aislando el compuesto en forma de su bromhidrato.⁷ El carbamato de bencilo de la ζ -aminoamida reacciona con el ácido bromhídrico en ácido acético para dar el correspondiente bromhidrato de la ζ -aminoamida, dióxido de carbono y bromuro de bencilo.

**Figura 6.8.** Desprotección de ζ -aminoamidas

En la mayoría de los casos la desprotección fue cuantitativa y condujo, después de su purificación por cristalización, a los rendimientos totales que se muestran en la **Tabla 6.3**. Cabe destacar que los rendimientos correspondientes a las aminoamidas derivadas de las aminas alifáticas son ligeramente inferiores a los obtenidos con los de las aminas aromáticas, debido más a problemas asociados al proceso de purificación que a la existencia de rendimientos menores en la etapa de desprotección.

Tabla 6.3. Rendimientos de la síntesis total de ζ -aminoamidas.

Compuesto	R'	Rendimiento global (%)
11a		61
11b		86
11c		72
11d		87
11e		70
11f		85
11g		97
11h		78
11i		67
11j		70
11k		62

La reacción de desprotección puede seguirse claramente mediante la técnica de RMN, observando la desaparición de la señal correspondiente al grupo protector Cbz aproximadamente hacia 67 ppm en el RMN de ^{13}C tal como se observa en la **Figura 6.9** y hacia 5.1 ppm en el caso del RMN de ^1H , tal como puede verse en la **Figura 6.10**.

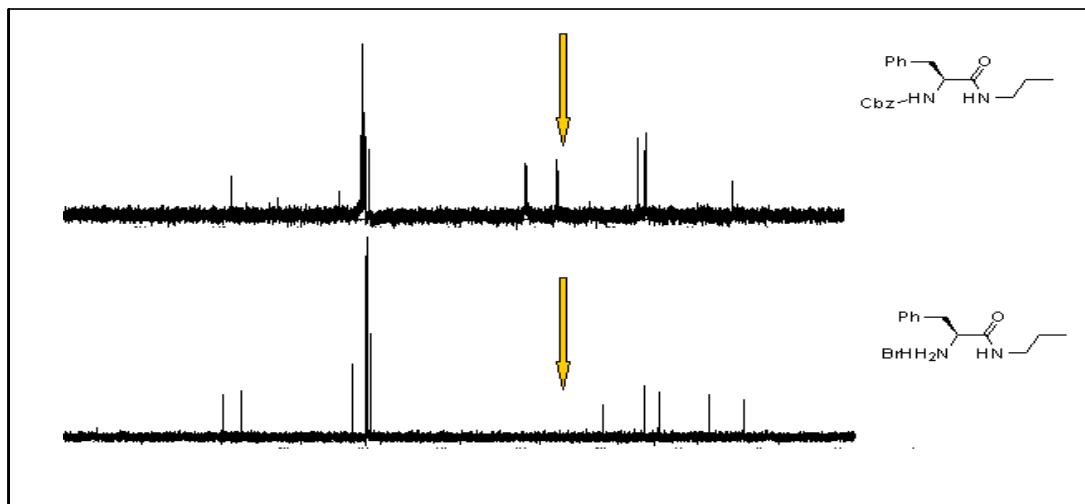


Figura 6.9. Comparación de los espectros de RMN de ^{13}C entre aminoamida 11a protegida y desprotegida.

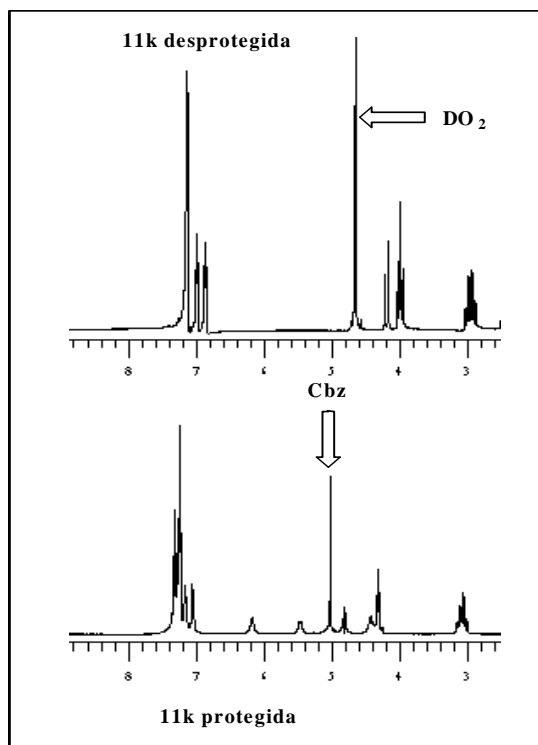


Figura 6.10. Comparación de los espectros de RMN de ^1H entre la aminoamida 11k protegida y desprotegida.

6.2. Caracterización.

Las ζ-aminoamidas sintetizadas en este trabajo fueron caracterizadas por diversas técnicas: RMN de ^1H y ^{13}C , espectroscopia FT-IR, espectroscopia FT-Raman, espectroscopia de masas, análisis elemental, punto de fusión y medida de la actividad óptica.

Todos los derivados N-protectados de la fenilalanina presentan unas señales características en el espectro de RMN de ^1H , que se llevó a cabo utilizando siempre cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente, debido a la gran solubilidad de las ζ-aminoamidas protegidas en dicho disolvente, (**Figuras 6.11 y 6.12**). Así, aproximadamente a 3.1 ppm aparece un doble doblete correspondiente a los hidrógenos H_C de la posición bencílica de la fenilalanina y a 4.5 ppm aproximadamente aparece un doble doblete correspondiente al hidrógeno H_D del carbono estereogénico de la fenilalanina. Los dos hidrógenos del grupo protector Cbz aparecen aproximadamente a 5.1 ppm en forma de singulete, como se aprecia en la **Figura 6.12** y están etiquetados como H_E .

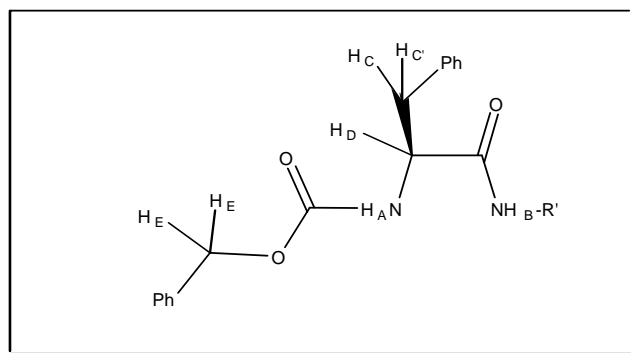


Figura 6.11. Protones de la fenilalanina protegida.

En esta figura se muestra el RMN de ^1H para la aminoamida protegida derivada de la bencilamina, **10k**. En ella se observan los hidrógenos característicos de las aminoamidas derivadas de la fenilalanina tal como se ha dicho además de los hidrógenos correspondientes a la amina, H_F y los aromáticos que aparecen junto a los del anillo aromático de la fenilalanina y los aromáticos del grupo protector entre 7 y 7,5 ppm.

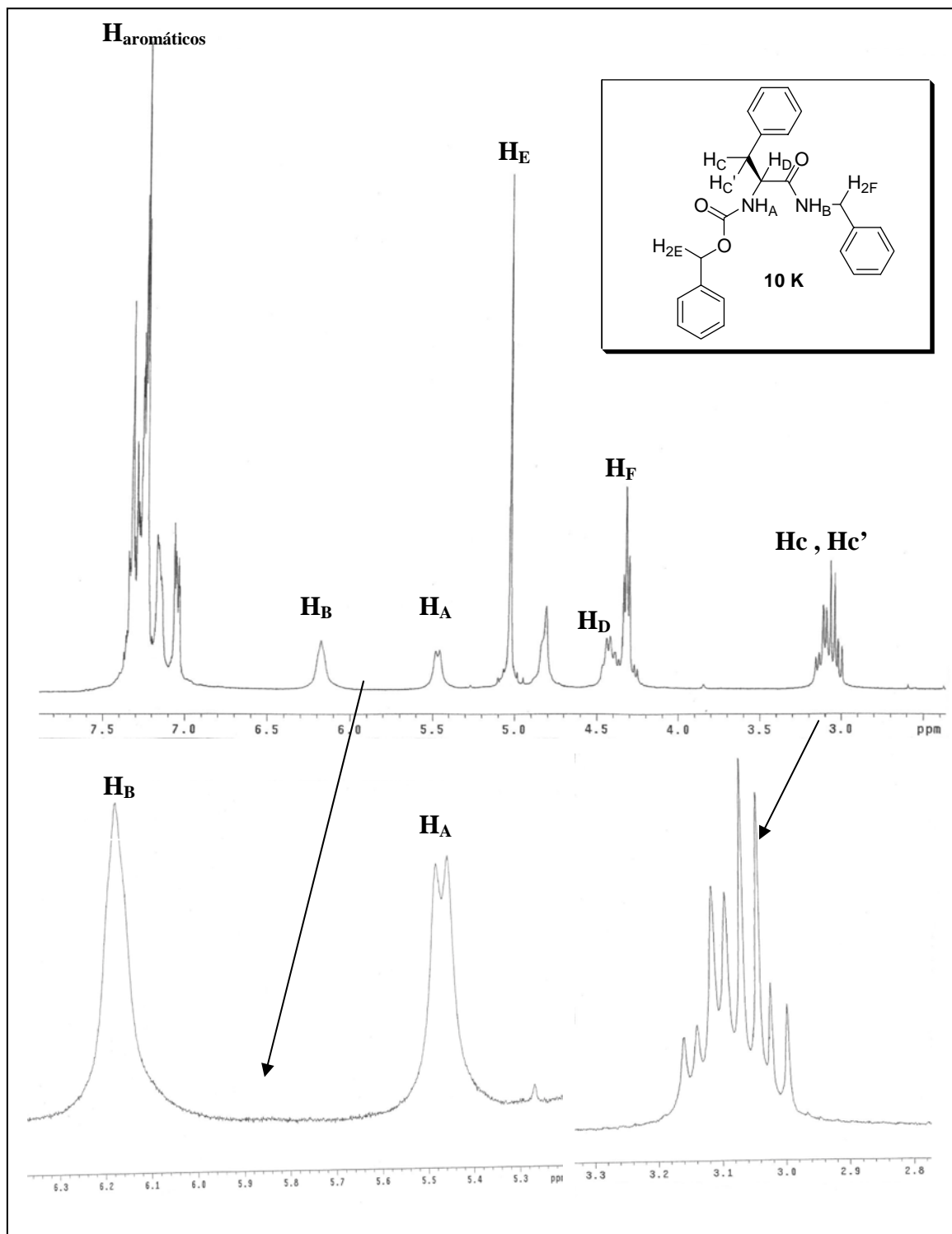


Figura 6.12. Espectro de RMN de ^1H de la ζ -aminoamida 10K N-protegida.

En los espectros de RMN de ^1H se observa una diferencia significativa entre las ζ -aminoamidas protegidas derivadas de aminas alifáticas (10a, 10g, 10h, 10j y 10k) y las derivadas de aminas aromáticas (10b, 10c, 10d, 10e, 10f y 10i).

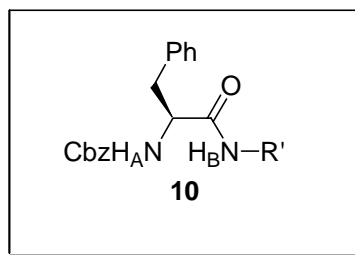



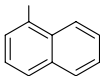
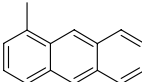



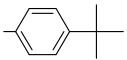




Figura 6.13. Protones amino, H_A y amídico, H_B , de las ζ -aminoamidas.

Tal como puede observarse en la **Tabla 6.4**, los hidrógenos, H_B asociados a las amidas que presentan un anillo aromático en posición ζ aparecen a campos significativamente más bajos que los correspondientes a las amidas con cadenas alifáticas en dicha posición. De modo que los hidrógenos de las amidas alifáticas aparecen en el rango de 5.64-6.30 ppm, mientras que las análogas aromáticas aparecen a desplazamientos químicos de 7.59-8.63 ppm.

Tabla 6.4. Desplazamientos químicos en ppm de los hidrógenos de aminas y amidas.

Compuesto	R'	τH_A (ppm)	τH_B (ppm)
10a		5.43	5.64
10b		5.57	7.74
10c		5.38	7.59
10d		5.60	8.07
10e		5.57	8.12
10f		5.78	8.42
10g		5.28	6.30
10h		5.54	6.00
10i		6.00	8.63
10j		5.52	6.30
10k		5.42	6.08

La comparación de los valores de desplazamiento químico para los protones H_A y H_B , parece sugerir que, en todos los casos los protones H_B están más implicados en la

formación de puentes de hidrógeno que los protones H_A , lo cual indicaría la existencia del equilibrio representado en la **Figura 6.14**, con un claro predominio de la forma representada a la izquierda, (puente de H formando un anillo de 7 miembros) en particular, cuando $R' = Ar$.

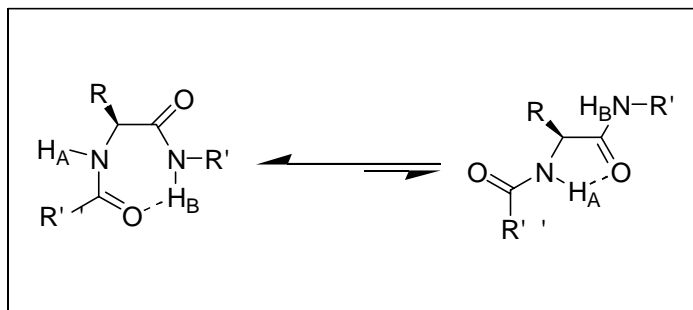


Figura 6.14. Puentes de hidrógeno intramoleculares. Equilibrio.

Por otra parte, las Cbz- ζ -aminoamidas presentan tres señales características en el espectro de RMN de ^{13}C , **Figura 6.15**, que también se realizó utilizando cloroformo deuterado como disolvente. La primera señal característica aparece aproximadamente a 39 ppm y corresponde al CH_2 bencílico de la fenilalanina. A 57 ppm se observa el CH correspondiente al carbono estereogénico. Finalmente, a 67 ppm aparece el CH_2 del grupo protector benciloxycarbonilo.

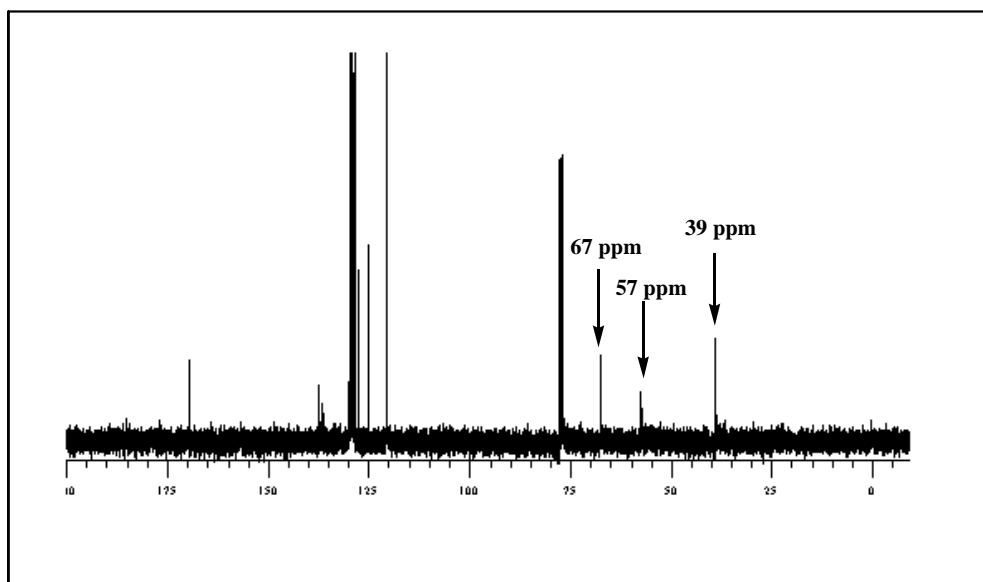


Figura 6.15. Espectro de RMN de ^{13}C de la ζ -aminoamida 10b.

La espectroscopia de FT-IR de estos compuestos, **Figura 6.16**, proporciona una información cualitativa sobre la desprotección de las ζ -aminoamidas. De este modo, en

las ζ -aminoamidas desprotegidas se aprecia la desaparición de la banda intensa del carbamato hacia 1680 cm^{-1} y la aparición de una banda ancha y compleja correspondiente a la sal cuaternaria de amonio a 2890 cm^{-1} .

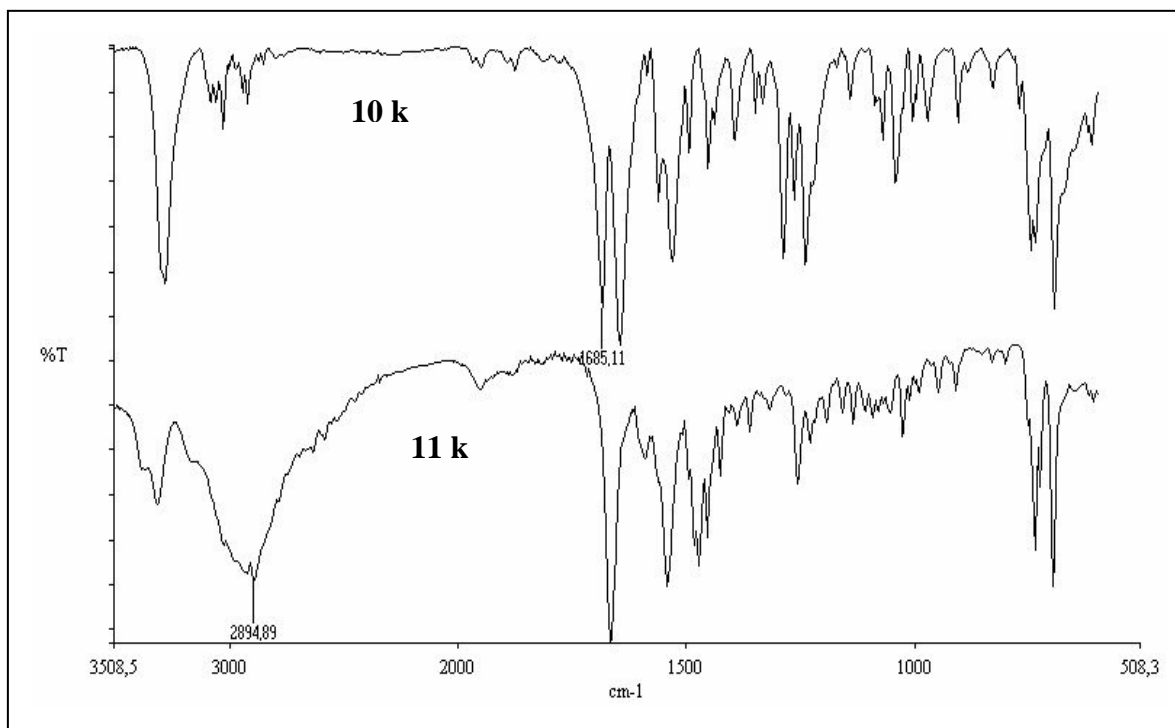


Figura 6.16. Comparación de IR entre aminoamida 10k protegida y 11k desprotegida.

La espectroscopia de masas de estos compuestos se realizó mediante la técnica ESI y en todos los casos se pudieron observar los correspondientes picos moleculares a $M + H$ ($M + 1$), $M + Na$ ($M + 23$) y $M + K$ ($M + 39$) para las ζ -aminoamidas protegidas. Sin embargo, para los bromhidratos de las correspondientes ζ -aminoamidas solamente se observan los picos correspondientes a $M + H$ ($M + 1$).⁸ A continuación se muestran los espectros de masas para las ζ -aminoamidas **10 k** y **11 k** (Figura 6.17).

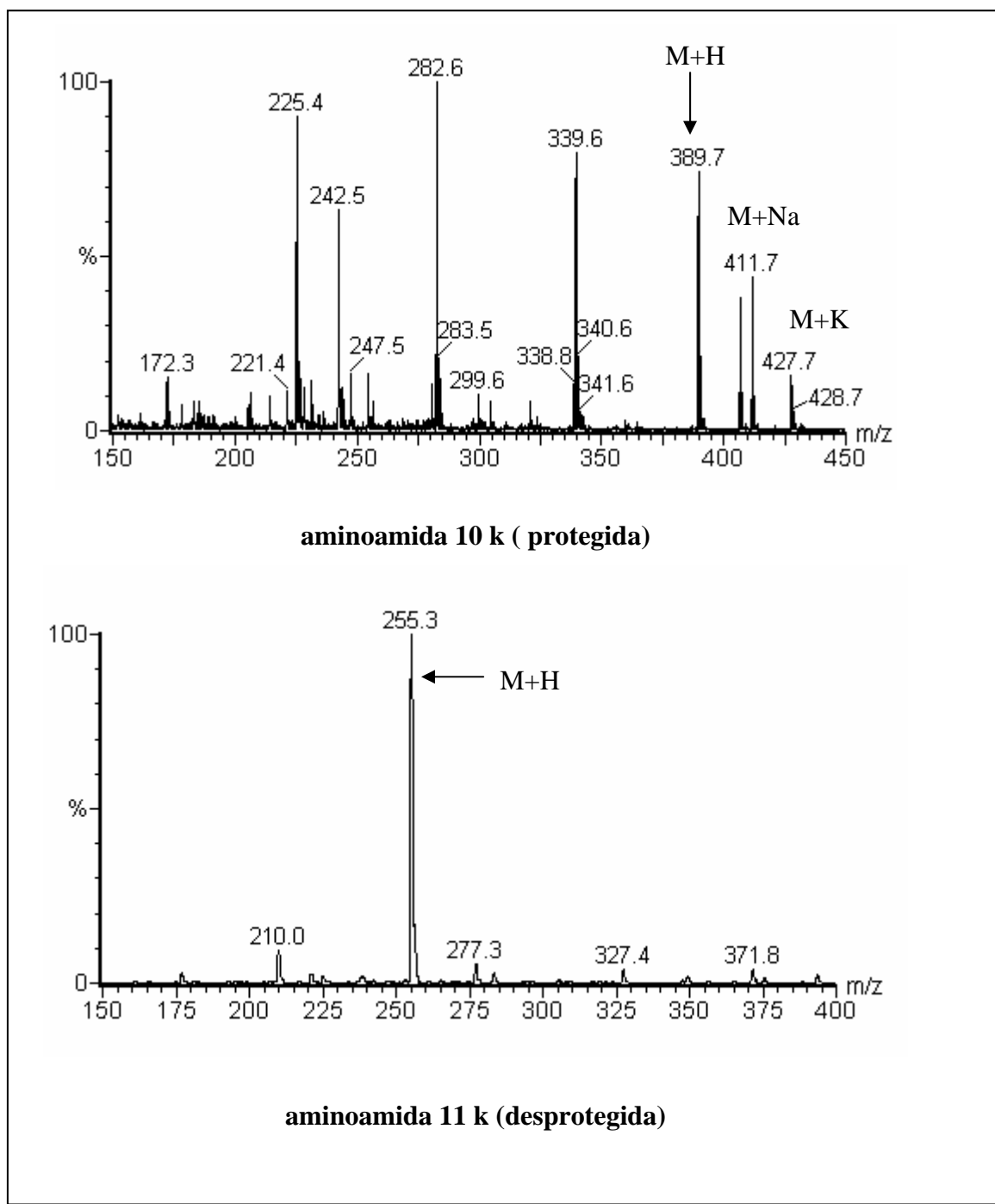


Figura 6.17. Espectros de masas de las aminoamidas 10 k y 11 k.

6.3. Estudio de algunas ζ -aminoamidas como ligandos quirales en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído.

La reacción de adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a aldehídos catalizada mediante ligandos quirales ha recibido una atención especial porque es uno de los métodos más eficientes de generar, junto con la reducción enantioselectiva de cetonas proquirales, alcoholes secundarios ópticamente activos.⁹ Un número de importantes investigaciones en los años 80 establecieron la amplia utilidad de la adición enantioselectiva de dialquilzinc a aldehídos. Desde entonces, una gran cantidad de compuestos con una amplia diversidad estructural (derivados del alcanfor, aminoalcoholes, alcaloides derivados de la cincona, sustancias que contienen prolina, efedrina, así como distintos complejos metálicos ópticamente activos, etc) se han desarrollado para promover esta reacción de una manera enantioselectiva, haciendo la reacción muy interesante desde el punto de vista sintético.¹⁰ La reacción más común es la adición de dietilzinc a benzaldehído, debido principalmente a la baja disponibilidad de otros reactivos de zinc, pero el alcance de la reacción ha dado un salto recientemente con la aplicación de los reactivos de diarilzinc, dando lugar a la formación de alcoholes muy apreciados a nivel industrial.¹¹

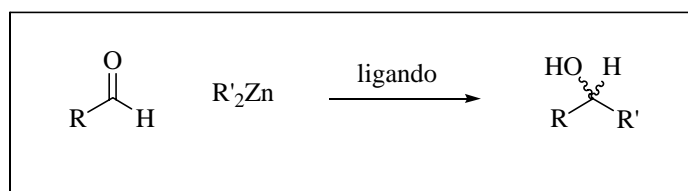


Figura 6.18. Reacción de adición de dialquilzinc.

La química de los compuestos de zinc proporciona una oportunidad para examinar la alquilación catalítica asimétrica de benzaldehído. Aunque los compuestos de dialquilzinc son inertes frente a los sustratos carbonílicos en disolventes hidrocarbonados o etéreos, su reactividad puede aumentarse mediante la adición de compuestos que forman complejos metálicos. Un ejemplo particularmente notable fue el efecto encontrado por Oguni al observar que una pequeña cantidad de (*S*)-leucinol cataliza la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído para obtener el (*R*)-1-fenil-1-propanol con un 49% de ee.¹² A la vista de la aceleración de la velocidad de adición observada mediante la adición de este ligando, el grupo de Noyori, en la Universidad de

Nagoya probó la adición de una variedad de ligandos bidentados y auxiliares para la activación de compuestos de dialquilzinc.

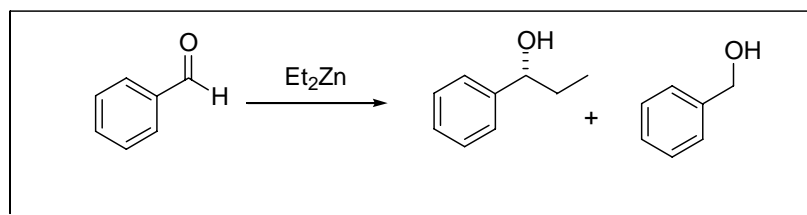


Figura 6.19. Adición de Et_2Zn a benzaldehído.

La especie clave en el proceso catalítico es el complejo quelato que forma el átomo metálico con la molécula orgánica polifuncional (el ligando quiral). Este sistema contiene centros que permiten la coordinación de las moléculas del sustrato y del reactivo y proporciona una ruta de menor energía para la reacción. En este sistema supramolecular, uno de los papeles más importantes del ligando quiral es el de transmitir la información estereoquímica a las moléculas aquirales de los reactivos, de modo que los estados de transición formados que contienen los grupos enantiotópicos poseen diferente energía.

A la hora de estudiar el comportamiento de las ζ -aminoamidas sintetizadas en la reacción de adición de Et_2Zn a benzaldehído se realizaron algunos experimentos preliminares con el ligando **11h**, un compuesto que presenta dos estereocentros en su estructura con una configuración absoluta *S*. Así, cuando se probó la adición de dietilzinc a benzaldehído en presencia del ligando, no se observó ninguna actividad catalítica, ya que el dietilzinc se mostró inerte frente al benzaldehído comportándose en este sentido de manera diferente a los η -aminoalcoholes. En vista del resultado obtenido se decidió entonces probar la actividad catalítica utilizando diversas sales metálicas con el objeto de mejorar el rendimiento y la estereoselectividad de la reacción estudiada.

Al repetir la misma reacción pero con la particularidad de que el ligando **11h** fue primero agitado en tolueno en presencia de acetato de zinc para formar un complejo metálico, tampoco se observó ninguna actividad catalítica en la reacción de adición. Este comportamiento peculiar no es fácil de racionalizar, pero sin embargo, podría atribuirse a la formación de especies complejas oligoméricas de baja actividad catalítica.

Noyori y otros autores han mostrado con claridad que para la reacción catalítica que nos ocupa, una especie monomérica es la responsable de la actividad catalítica. Una situación similar ha sido descrita, por ejemplo, cuando se comparan las actividades catalíticas de catalizadores solubles frente a los catalizadores soportados sobre resinas Merrifield derivados de compuestos con una estructura similar a la de las ζ -aminoamidas.¹³ Del mismo modo, se ha observado que los aminoalcoholes N-alquilados y estéricamente impedidos muestran, en general, actividades catalíticas mayores para una misma reacción, lo que puede atribuirse a la mayor dificultad que presentan estos ligandos para la formación de especies oligoméricas.¹⁴

Un comportamiento totalmente diferente se obtuvo cuando se hizo reaccionar primero el compuesto **11h** con acetato de cobre (II) o con acetato de níquel (II) en una relación molar 1:1 para formar los correspondientes complejos metálicos. La reacción de adición se llevó a cabo empleando un 10 % molar de catalizador (0.1 mmol) con respecto al benzaldehído (1 mmol) y un exceso de disolución de Et₂Zn (1.1 M en tolueno, 2.3 mmol). En ambos casos se observó una actividad catalítica apreciable en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído. Este comportamiento cabe atribuirlo a la formación inicial de los correspondientes complejos metálicos de Cu y Ni que actúan como ácidos de Lewis.

En el caso de los complejos de cobre, no se observó ninguna inducción asimétrica en la reacción, pero, sin embargo, al utilizar el complejo de níquel como catalizador, se obtuvieron un rendimiento (85%) y una enantioselectividad (67% e.e., (*S*)-1-fenilpropanol como isómero mayoritario) significativos.

A la vista de los resultados obtenidos, se decidió probar con otros ligandos empleando las mismas condiciones de reacción. Para ello se utilizaron diferentes aminas para formar las correspondientes ζ -aminoamidas, observándose que los resultados en la reacción de adición dependían de la naturaleza del grupo R' sobre el átomo de nitrógeno de la amida. En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos para las diversas ζ -aminoamidas empleadas en esta reacción.

Tabla 6.5. Reacción de adición de Et₂Zn a benzaldehído a 25°C empleando un 10% del catalizador.

Entrada	Ligando	Sal metálica	Rendimiento (%) ^a	ee (%) ^b
1	11h	----	----	----
2	11h	Zn(OAc) ₂	----	----
3	11h	Cu(OAc) ₂	70	0
4	11h	Ni(OAc) ₂	85	67 (<i>S</i>)
5	11b	Ni(OAc) ₂	92	85 (<i>S</i>)
6	11c	Ni(OAc) ₂	79	18 (<i>S</i>)
7	11d	Ni(OAc) ₂	90	86 (<i>S</i>)
8	11e	Ni(OAc) ₂	60	51 (<i>S</i>)
9	11f	Ni(OAc) ₂	93	5 (<i>S</i>)
10	11i	Ni(OAc) ₂	82	17 (<i>R</i>)
11	11k	Ni(OAc) ₂	94	97 (<i>S</i>)

^a Determinado por RMN (sin optimizar)^b Determinado por HPLC (Chiralcel OD)

La determinación del rendimiento de la reacción de adición de Et₂Zn a benzaldehído se realiza mediante espectroscopia de RMN, comparando la integración de las señales correspondientes al benzaldehído, 3-fenilpropanol y alcohol bencílico. La señal que aparece alrededor de 10 ppm corresponde al hidrógeno unido al grupo carbonilo del benzaldehído, y aparece como un singlete. A campos más altos aparece la señal correspondiente al producto formado en la reacción de adición, el 3-fenilpropanol, para el cual se observa un triplete aproximadamente a 4.45 ppm correspondiente al hidrógeno enlazado al carbono asimétrico. También se observa una señal en torno a 4.65 ppm debida a un subproducto de la reacción, el alcohol bencílico. Este compuesto da un singlete correspondiente a los dos hidrógenos alifáticos (Figura 6.20)

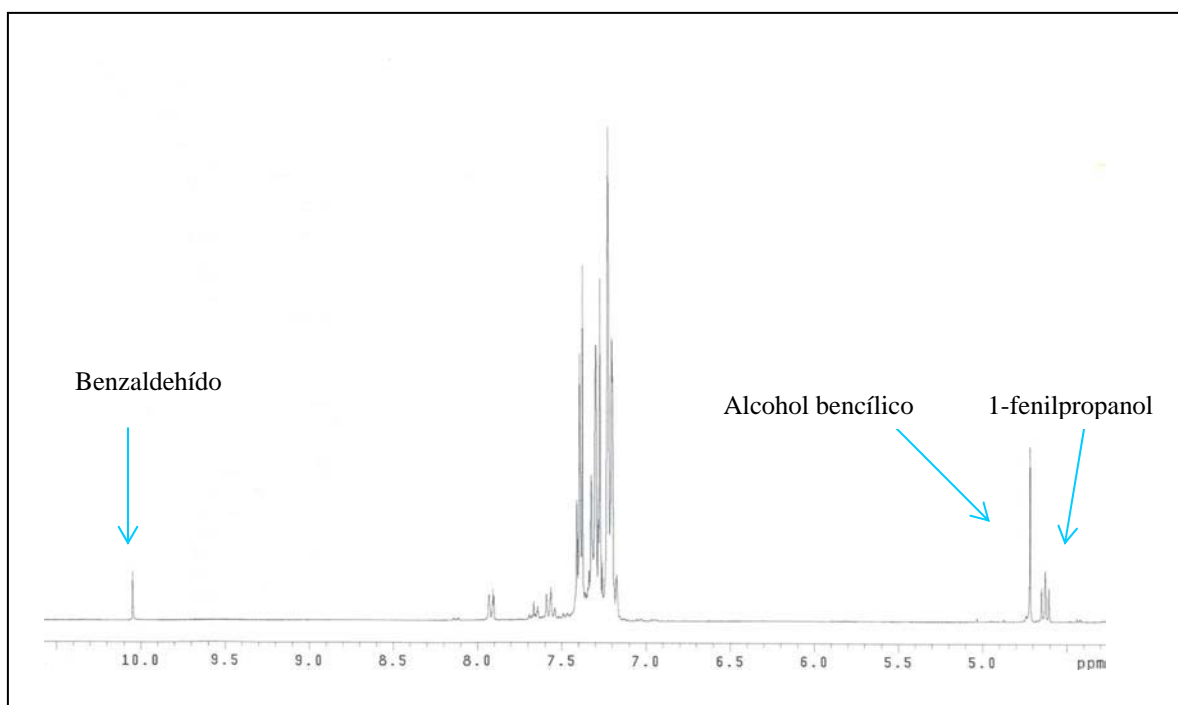


Figura 6.20. Determinación del rendimiento de la adición de dietilzinc a benzaldehído mediante ^1H -RMN.

Como puede observarse en la **Tabla 6.5**, se obtuvieron muy buenas actividades catalíticas y enantioselectividades para los ligandos **11b** ($R' = \text{fenil}$) (92% rendimiento, 85% ee) y **11k** ($R' = \text{bencil}$) (94% rendimiento, 97% ee), ambos derivados de aminas simples que contienen un anillo aromático sin sustituir. La utilización de ligandos derivados de aminas más voluminosas (**11c**, **11d** y **11i**) condujo a la obtención de complejos con actividades y enantioselectividades menores. Para el caso de la ζ -aminoamida **11f**, se obtuvo el peor de los resultados por lo que se refiere a la enantioselectividad. Esta falta de enantioselectividad puede ser debida a que dicha ζ -aminoamida presenta un átomo dador de electrones adicional que puede influir en la formación del complejo quiral que controla el proceso enantioselectivo. Un resultado sorprendente fue el observado al utilizar la ζ -aminoamida **11i** preparada a partir de la 4-*t*-butilanilina. En este caso se obtuvo una actividad catalítica moderada y una inducción asimétrica baja (17% e.e.), pero con la particularidad de que el isómero mayoritario obtenido tenía una configuración absoluta *R*, lo que constituía una configuración opuesta a la observada en el resto de los casos. Aunque el valor del exceso enantiomérico para la ζ -aminoamida **11i** es bajo, este resultado abre la puerta a

considerar que se puede conseguir un control enantioselectivo dual utilizando este tipo de ligandos y jugando con las posibilidades que ofrecen los posibles grupos R y R' en la estructura de las ζ-aminoamidas.¹⁵

Estos resultados nos animaron a profundizar en el estudio de estos compuestos, para intentar comprender los resultados experimentales. Al igual que en el caso de las bisamidas, la técnica elegida para realizar este estudio fue la espectrofotometría de UV-visible.

Así, para la determinación de la estequiometría del complejo formado se realizó el estudio espectrofotométrico utilizando la ζ-aminoamida **11e** como ligando modelo, ya que contiene el cromóforo con mayor absorbancia de los que se disponía en las diversas ζ-aminoamidas sintetizadas, el antraceno ($\kappa = 6.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ a $\zeta = 365 \text{ nm}$ en metanol).

En primer lugar se registró el espectro de absorción UV-vis del compuesto **11e** ($3.2 \times 10^{-5} \text{ M}$ en MeOH y 1 equivalente de NaOH para favorecer la desprotonación de la aminoamida) en presencia y en ausencia de níquel con el fin de seleccionar la longitud de onda óptima para llevar a cabo las medidas de absorción. A la vista de los resultados obtenidos se eligió una $\zeta = 400 \text{ nm}$, ya que para esta longitud de onda, la absorbancia de los complejos (línea discontinua) es mucho mayor que la del ligando libre (línea continua) (**Figura 6.21**).

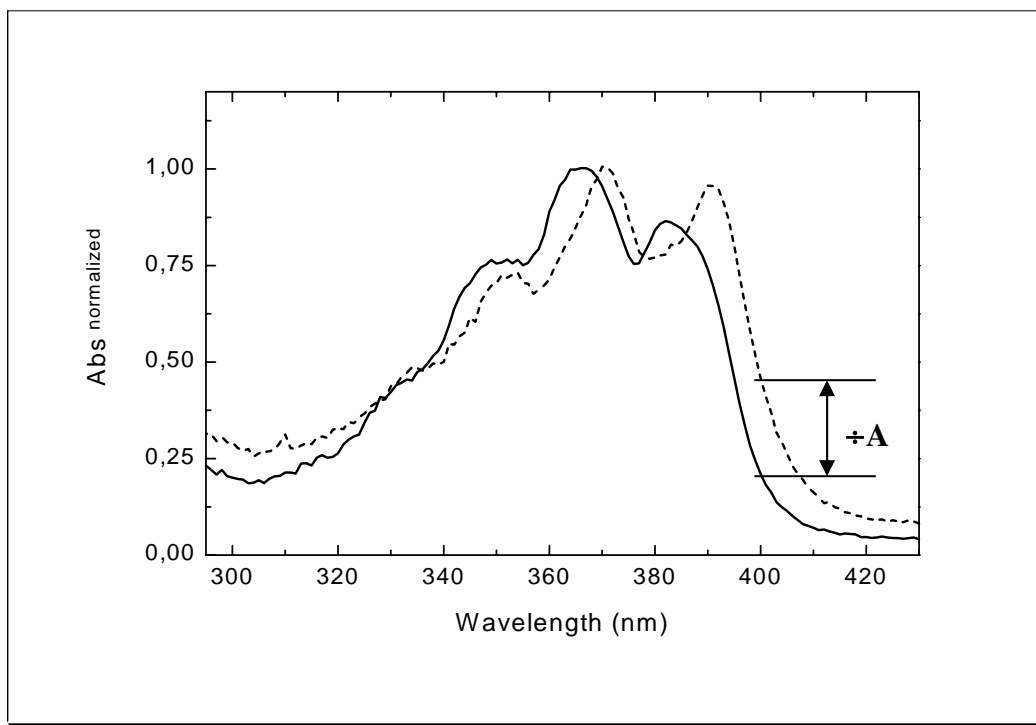


Figura 6.21. Espectro de absorción UV-vis normalizado de **11e** (3.2×10^{-5} M) en metanol y con 1 equivalente de NaOH. a) sin la sal metálica (— línea continua) y b) tras la adición de 1 equivalente de acetato de Ni(II) (- - - línea discontinua).

Para la determinación de la estequiometría del complejo formado entre la aminoamida **11e** y Ni(II), se empleó el método de las variaciones continuas (método de Job).¹⁶ Se prepararon 10 disoluciones que contenían dicho ligando (L) y acetato de níquel (M) de tal modo que L+M permanecía constante e igual a 3.2×10^{-5} M, pero aumentando la concentración de L. De este modo, cada disolución está caracterizada por una fracción molar de ligando, que viene definida mediante la expresión $f = L / (L+M)$. Las disoluciones una vez preparadas se dejaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y transcurrido este tiempo se realizaron las medidas de absorción. El espectro de UV-vis de dichas disoluciones se muestra en la **Figura 6.22**.

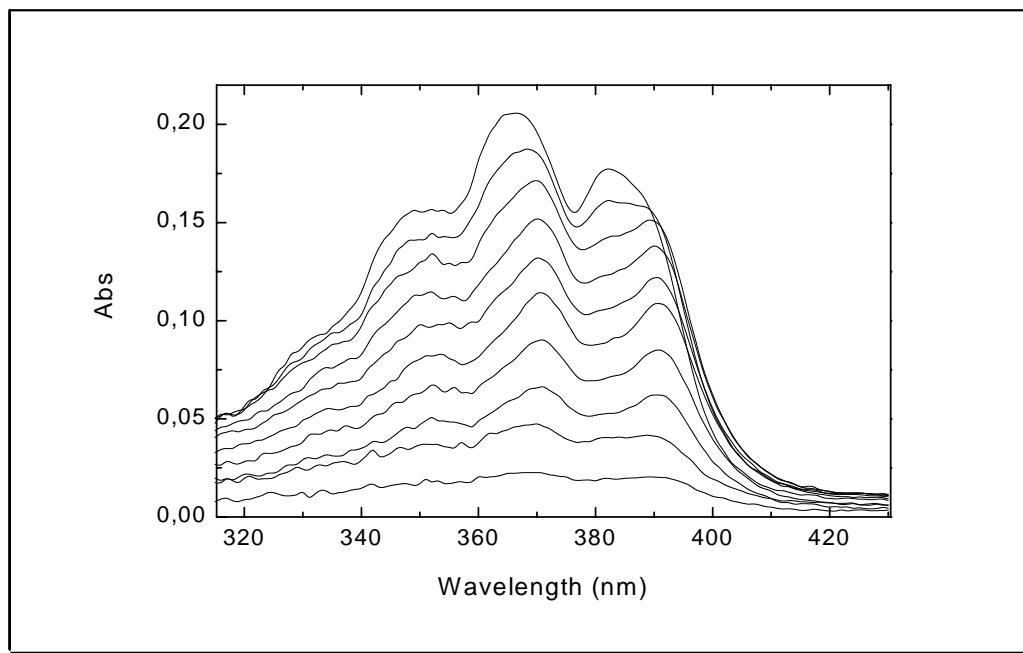


Figura 6.22. Espectro de absorción de disoluciones con el ligando 11e (L) y acetato de níquel (M) con $L+M$ constante e igual a 3.2×10^{-5} M, y aumentando los valores de L . De menor a mayor, la fracción molar de L , $f = L / (L+M) = 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0$. En cada caso, se añadió 1 equivalente de NaOH en relación al ligando para favorecer la desprotonación del grupo amina

Finalmente, la absorbancia a 400 nm se representó frente a la fracción molar f (Figura 6.23) dando lugar a una curva con dos máximos (línea superior, puntos blancos). Como el ligando libre presenta cierta absorbancia a 400 nm (línea discontinua, medida en un experimento independiente) los valores correspondientes fueron corregidos para dar finalmente el Job-plot con dos picos claros para los valores de 0.5 y 0.7 (línea inferior, puntos negros). El valor de 0.5 implica una relación $L/M = 1$ que puede asignarse a un complejo 1:1 mientras que el valor 0.7 puede aproximarse al de 0.66 que representa a una relación $L/M = 2$, que correspondería a un complejo 2:1. (Figura 6.24)

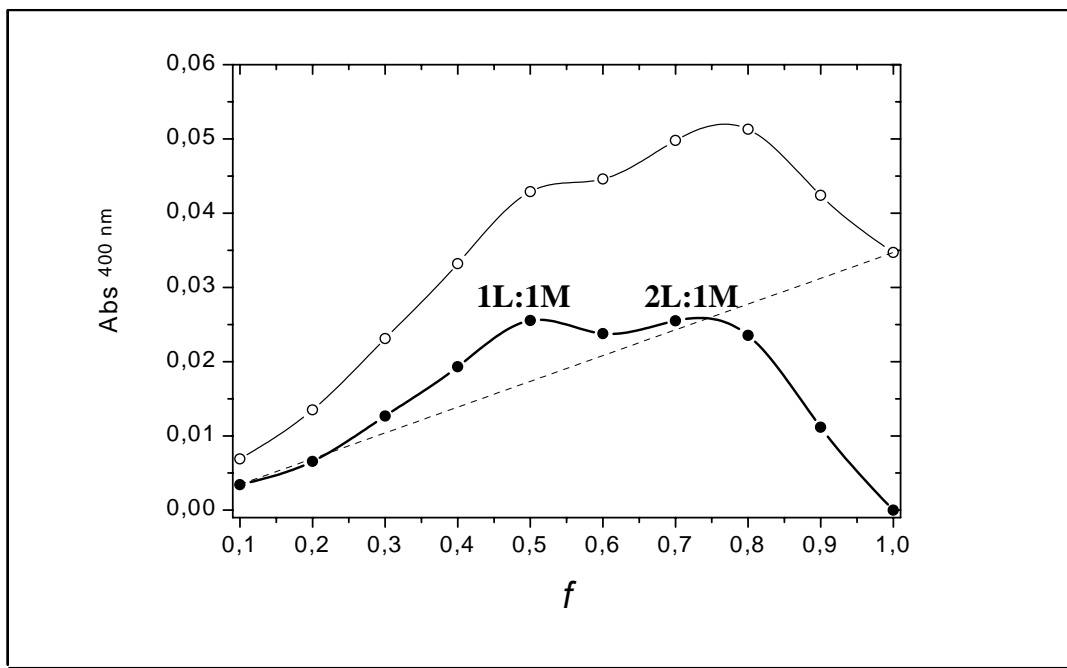


Figura 6.23. Representación de las absorbancias a 400 nm (ver Figura 7) Frente a la fracción molar de ligando. a) Curva superior (puntos blancos): absorbancias medidas para las mezclas 11e / Ni (II); b) Línea discontinua: absorbancia del ligando 11e libre; c) Curva inferior (puntos negros): diferencia entre las absorbancias de las mezclas y la correspondiente al ligando 11e.

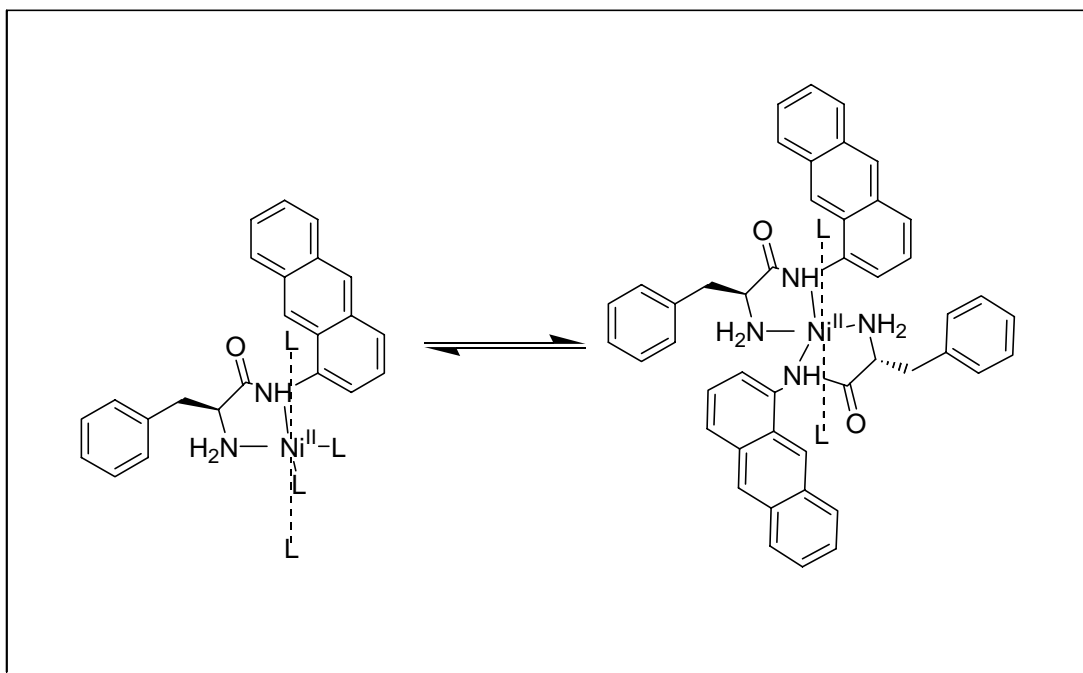


Figura 6.24 Equilibrio entre las formas 1:1 y 2:1 para los complejos entre el ligando 11e y el níquel.

Por otra parte se estudió, al igual que en el caso de las bisamidas, el tipo de coordinación del metal en el complejo, ya que, como vimos en aquel caso, el complejo cuadrado plano manifestaba un elevado poder de catálisis asimétrica a diferencia de lo que ocurría con el complejo octaédrico.

Así, se registraron los espectros UV-vis del acetato de níquel en metanol, línea roja de la **Figura 6.25** y el del acetato de níquel junto a la aminoamida **11k**, también en metanol, línea negra de la **Figura 6.25**, observándose en ambos casos los picos característicos de los complejos octaédricos(máximos a 390 y 650 nm).¹⁷

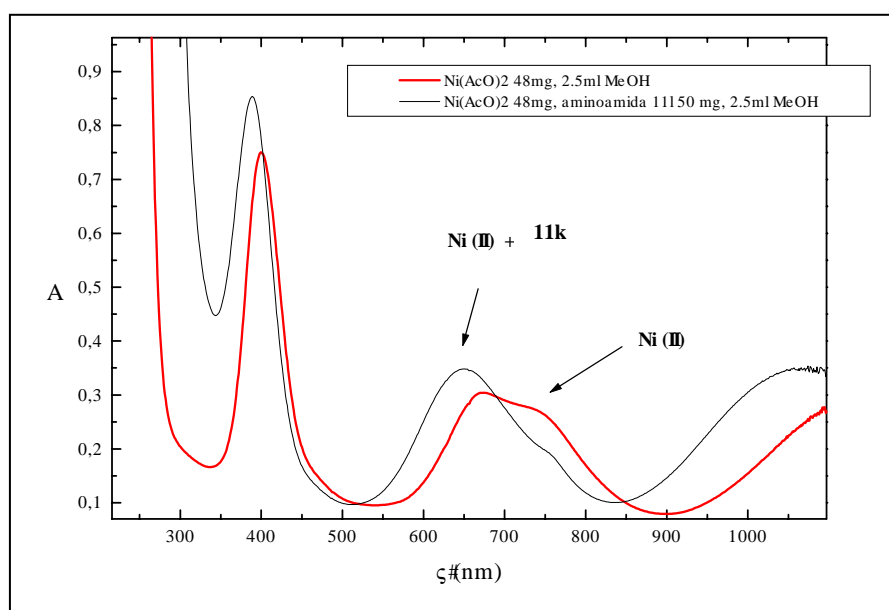


Figura 6.25. Espectros de los complejos octaédricos del acetato de níquel y el formado por éste y la aminoamida 11k.

Estos resultados nos llevaron a registrar el espectro de UV-vis de este mismo complejo formado ahora en presencia de un equivalente de hidróxido de sodio, con el fin de facilitar el que se arranque el protón unido al nitrógeno de la amida. El espectro obtenido se muestra en la **Figura 6.26**.

A partir de la expresión :

$$\% \text{ C. P. } = \frac{A_{450}}{2 A_{650}}$$

podemos calcular el porcentaje de complejo cuadrado plano presente en el equilibrio, obteniéndose para este caso alrededor de un 60% (frente a un 40 % de octaédrico).

Este resultado nos indica varias cosas. En primer lugar que, al igual que sucedía con las bisamidas, existe un equilibrio entre las formas de coordinación octaédrica y cuadrada plana en el complejo entre el níquel y el ligando, es decir, los resultados tabulados en la **Tabla 6.5** pueden racionalizarse según que este equilibrio se encuentre más o menos desplazado hacia la forma cuadrada plana del complejo catalítico formado.

Por otra parte se pone de manifiesto que para que se alcance esta coordinación catalítica se necesita una base en el medio de reacción capaz de desprotonar al grupo amida presente en el ligando. En las condiciones de la reacción estudiada, esta función la desempeña el dietilzinc utilizado en exceso para la reacción de adición.

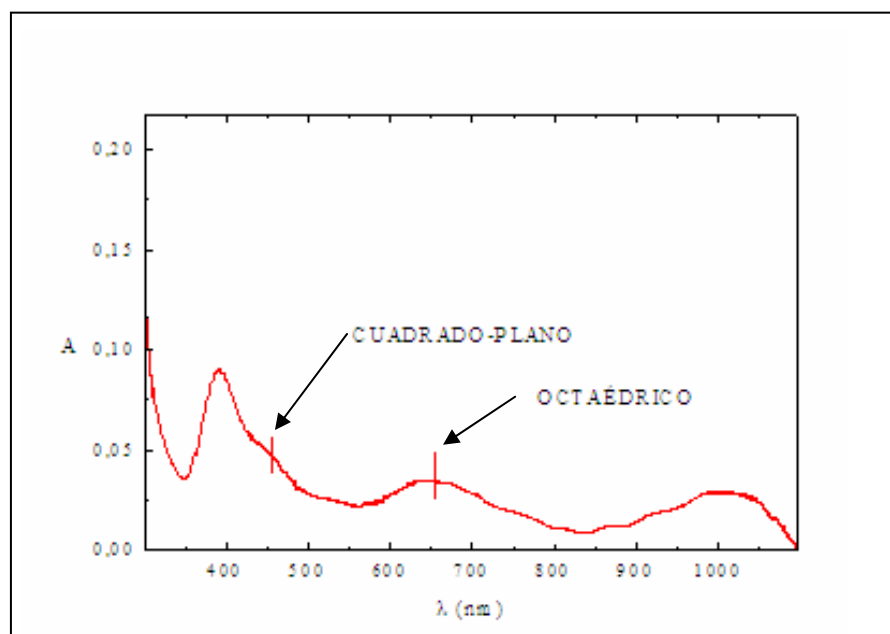


Figura 6.26. Espectro de UV-vis del complejo Ni(II)-aminoamida (11 a) en medio básico: NaOH 0.01 M; disolvente : MeOH, relación Ni/L = 1:1, relación base/L = 2:1.

De un modo similar a lo considerado en el caso de las bisamidas en la **Figura 6.27** se representan las estructuras posibles para algunos de los complejos en equilibrio (octaédrico y cuadrado-plano) que pueden participar en el proceso catalítico.

Los resultados obtenidos nos permiten profundizar en la comprensión del mecanismo con el que se lleva a cabo la adición del dietilzinc al benzaldehído catalizada por el complejo formado por el níquel y las distintas aminoamidas.

El mecanismo de la adición de dietilzinc a benzaldehído en presencia de η -aminoalcoholes ha sido estudiado en detalle,¹⁸ y se han realizado numerosos estudios mecanísticos para las reacciones en la que esta presente un complejo de Ti como catalizador.¹⁹ Sin embargo, el mecanismo para la reacción catalizada mediante complejos de Ni^{2+} no se ha estudiado con detalle.

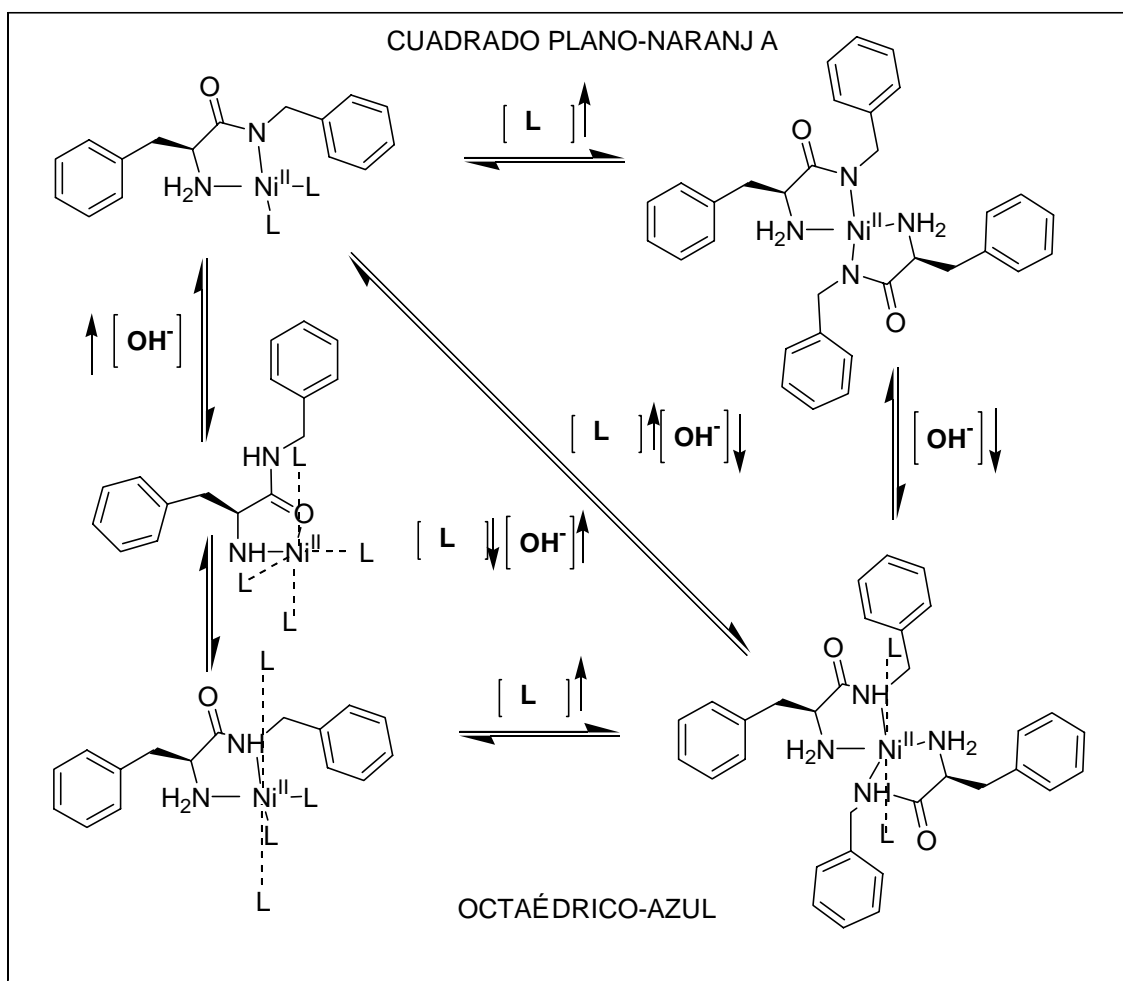


Figura 6.27. Equilibrios coordinativos.

En el caso de los complejos formados entre aminoalcoholes y el ZnR_2 , el aldehído puede coordinarse al zinc, a través de los pares de electrones solitarios del oxígeno, en la forma *cis* o *trans* con respecto a su sustituyente R' y desde ambas caras del quelato, casi plano, en el complejo, dando lugar a dos pares de diastereomeros del complejo catalizador-sustrato, tal como se muestra en la **Figura 6.28.**²⁰

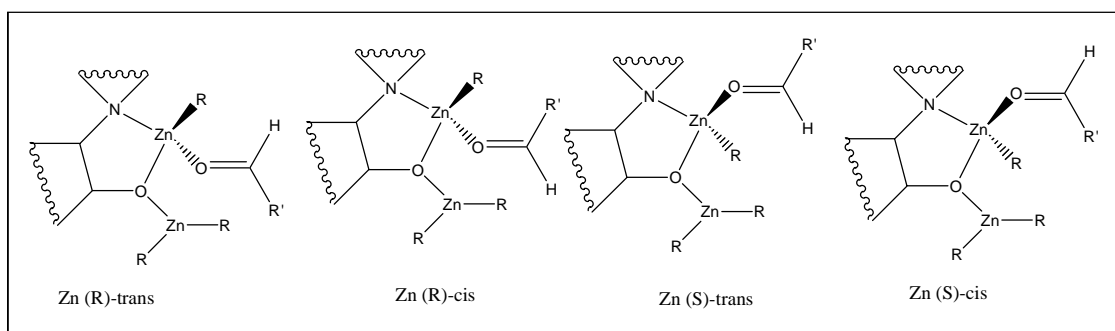


Figura 6.28. Diferentes modos de coordinación del aldehído al catalizador aminoalcohol-Zn.

Se han propuesto diversos tipos de estados de transición en la literatura, pero por consenso se ha establecido el mecanismo propuesto por Yamakawa y Noyori. En su artículo de 1995, los citados investigadores presentaron una investigación teórica de sistemas modelo que consistían en dimetilzinc, formaldehído y 2-aminoetanol.²¹

Se caracterizaron dos estados de transición tricíclicos (orientaciones *sin* y *anti* de los anillos terminales) y otro estado de transición bicíclico. Los cálculos realizados con el método “ab initio” MP2 y el método DFT B3LYP muestran que la configuración tricíclica *anti* es la más favorable, siendo 12-13 kJ mol⁻¹ más estable que la conformación *sin* y 29 kJ mol⁻¹ más estable que el estado de transición bicíclico. Cuando el mecanismo tiene lugar a través de los estados de transición tricíclicos, la migración de los grupos alquilo ocurre con retención de la configuración del carbono alquílico que migra. En consecuencia, el estado de transición bicíclico de alta energía conduciría a una migración con inversión de la configuración.

El ligando quiral favorecerá una cara del zinc catalítico sobre la otra, la opuesta a aquella en la que se sitúa el sustituyente voluminoso sobre el carbono estereogénico. Para la cara favorecida, existen cuatro estados de transición tricíclicos (*anti-trans*, *anti-cis*, *sin-trans*, *sin-cis*), como se muestra en la **Figura 6.29**.

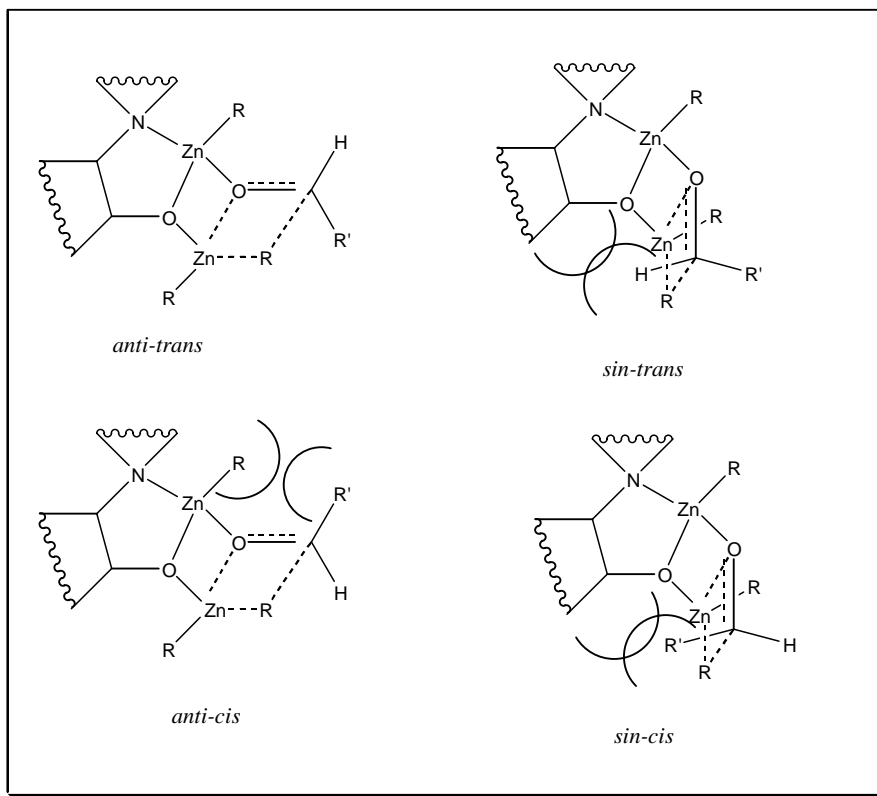


Figura 6.29. Estados de transición tricíclicos. Los términos *sin* y *anti* definen la relación entre el grupo alquilo que se transfiere y el ligando bidentado, mientras que *cis* y *trans* definen la relación del par solitario del aldehído con el zinc catalítico.

En general, la más favorable de estas configuraciones es la *anti-trans*. El enantiómero minoritario se obtiene a través de mecanismos de reacción que transcurren mediante un estado de transición *sin-trans* o *anti-cis*, mientras que el *sin-cis* que conduce al mismo producto que el estado de transición *anti-trans* está desfavorecido debido a impedimentos estéricos. Generalmente, los mecanismos que transcurren a través de una configuración *sin* están desfavorecidos debido a las repulsiones estéricas entre el ligando y el aldehído y entre el ligando y el alquilo migrante. De este modo, cuando se parte de aminoalcoholes quirales con configuración *S* (derivados de aminoácidos naturales) la adición a benzaldehído conduce mayoritariamente a la formación del enantiómero *S*.

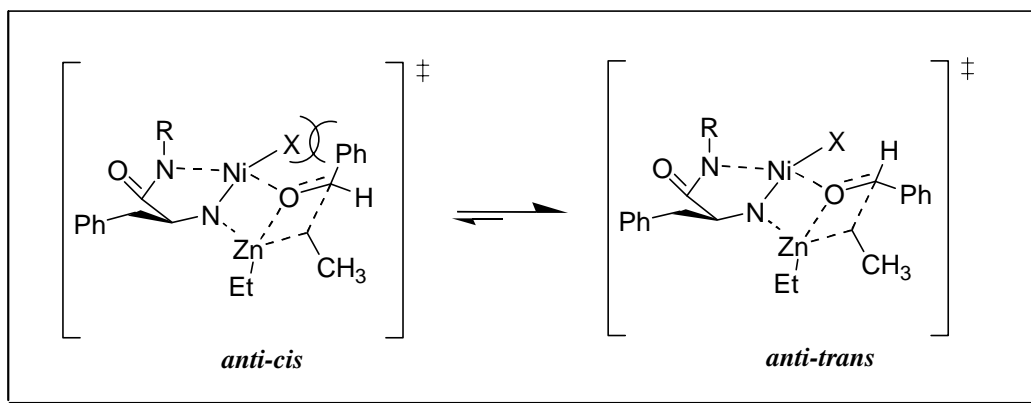


Figura 6.30. Estados de transición del complejo catalítico.

En nuestro caso, los datos obtenidos hasta la fecha permiten considerar la participación de un mecanismo muy similar al de Noyori para la adición de Et₂Zn a benzaldehído en presencia de aminoalcoholes y que acabamos de revisar. De nuevo debemos de considerar que los estados de transición tricíclicos *anti* están favorecidos y en particular el *anti-trans* (**Figura 6.30**)

De este modo la estereoquímica resultante de la reacción puede racionalizarse a partir de la formación de un complejo níquel-aminoamida cuadrado plano que conduce al estado de transición *anti-trans* mostrado en la **Figura 6.31**.

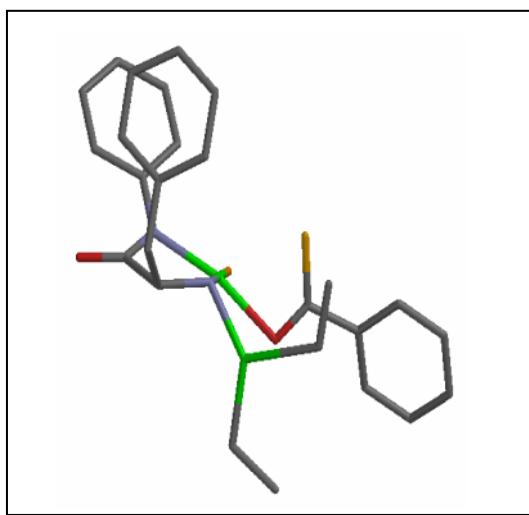


Figura 6.31. Estado de transición del complejo níquel-aminoamida.

Este estado de transición es similar al revisado para la adición de Et₂Zn a benzaldehído en presencia de η -aminoalcoholes. La coordinación del benzaldehído al níquel tiene lugar a través del par solitario del oxígeno del aldehído, en una conformación *anti* y por otra lado, el sustituyente unido al nitrógeno de la amida queda

en disposición *trans* del anillo aromático con respecto al anillo quelato y situándose el grupo etilo que se transfiere en una disposición *anti*. El estado de transición descrito y mostrado en la figura anterior, sería el más estable de acuerdo con los cálculos teóricos¹⁸ y da lugar al enantiómero (*S*)-1-fenilpropanol, observado en la mayoría de los casos como el enantiómero mayoritario (**Tabla 6.5**). La naturaleza de los N-sustituyentes de la amida pueden originar diferencias de energía entre las conformaciones *anti-cis* y *anti-trans* del estado de transición. Alternativamente, un cambio en la conformación de *sobre plano* en el anillo de cinco miembros podría permitir considerar una conformación de *silla* de seis miembros en el estado de transición, una situación similar a la descrita por Norrby y que da lugar, mayoritariamente, al enantiómero (*R*)-1-fenilpropanol (**entrada 10, Tabla 6.5**) **Figura 6.32**.²⁰

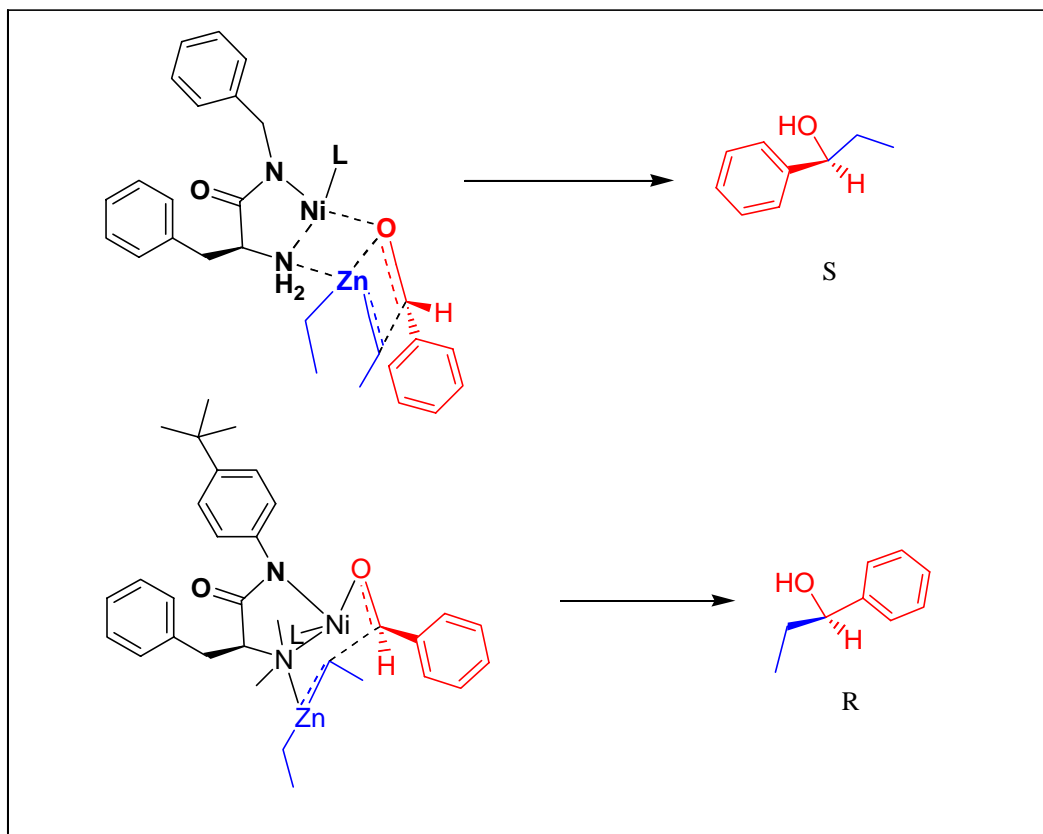


Figura 6.32. Configuración de sobre y silla de los estados de transición

6.4. Estudio preliminar de rutas sintéticas para la preparación de ζ -aminoamidas soportadas sobre matrices de PS-DVB.

El incremento de herramientas catalíticas en los procesos químicos representa uno de los principios clave de lo que se ha venido denominando Química Verde o Química Sostenible.²² Esto es especialmente significativo cuando nos referimos a la preparación mediante catálisis enantioselectiva de compuestos enantioméricamente puros que son de interés para la industria de Química Fina y Farmacéutica, los campos industriales donde los impactos ambientales son más elevados.

La inmovilización de estos catalizadores sobre soportes poliméricos que faciliten su uso y su recuperación representa otra etapa adicional para la mejora de la sostenibilidad de un determinado proceso químico.

Aunque, como ya hemos dicho, existen dos métodos generales para la inmovilización de auxiliares quirales sobre soportes poliméricos: el anclaje sobre matrices poliméricas preformadas y la polimerización de monómeros adecuadamente funcionalizados, nuestros estudios preliminares se han centrado exclusivamente en el proceso de anclaje sobre resinas comerciales funcionalizadas con grupos adecuados.

La reacción de anclaje sobre la resina Merrifield se llevó a cabo mediante una reacción de desplazamiento de halógeno (S_N^2) por medio del átomo de nitrógeno nucleófilo del grupo amino presente en las ζ -aminoamidas, en las condiciones estudiadas para las diaminas para prevenir la cuaternización.²³

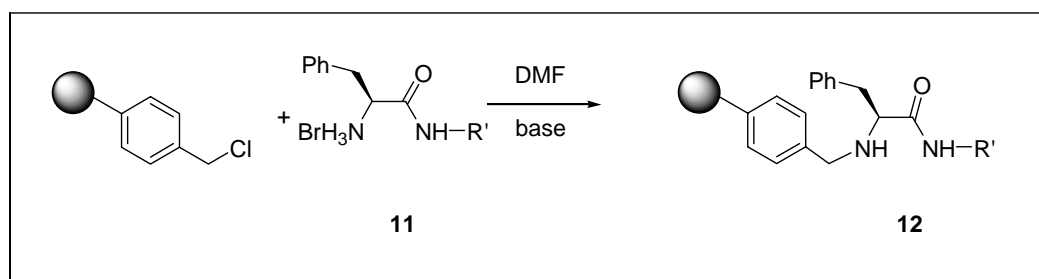


Figura 6.33. Anclaje de aminoamidas sobre resina Merrifield.

De modo general, la reacción de anclaje de ζ -aminoamidas sobre resinas Merrifield con bajo entrecruzamiento (1% de divinilbenceno y bajo grado de funcionalización 1,08 mmol Cl/g de resina) se llevó a cabo en DMF, utilizando un

exceso de ζ -aminoamida y NaHCO_3 como base. La reacción se calentó a 65°C durante un periodo de 24 horas en atmósfera de argón. Posteriormente el polímero se lavó exhaustivamente con DMF, H_2O , $\text{MeOH}:\text{H}_2\text{O}$, MeOH y CH_2Cl_2 .

Los resultados del anclaje de las ζ -aminoamidas se muestran en la **Tabla 6.6**.

Tabla 6.6. Resultados de la síntesis de ζ -aminoamidas soportadas sobre resinas Merrifield.

Compuesto	Rendimiento (%)	Grado de funcionalización
12b	91	1,00
12c	91	0,98
12d	91	0,96
12e	94	0,90
12k	84	1,10

La reacción de anclaje, como en ocasiones anteriores (**Capítulo 4**) se pudo monitorizar de modo eficiente empleando la espectroscopia de FT-IR y FT-Raman.²⁴ En el espectro de FT-IR se observó la desaparición de la banda asignable al enlace C-Cl a 1265 cm^{-1} . Al igual que en el anclaje de los η -aminoalcoles sobre resinas Merrifield, a veces, la desaparición de la banda C-Cl puede seguirse de forma más clara mediante la espectroscopia FT-Raman, ya que en algunos casos la aparición de bandas adicionales en la zona próxima a 1260 cm^{-1} en el espectro de FT-IR, como consecuencia del anclaje de la correspondiente ζ -aminoamida, no permite monitorizar esta transformación de una manera inequívoca. En tales casos, la espectroscopia de FT-Raman, al no presentar los espectros de las ζ -aminoamidas soportadas sobre resinas Merrifield bandas interferentes en esta zona, nos permite afirmar el carácter cuantitativo de esta transformación debido a la desaparición completa de la banda C-Cl a 1265 cm^{-1} .²⁵ (**Figura 6.34**)

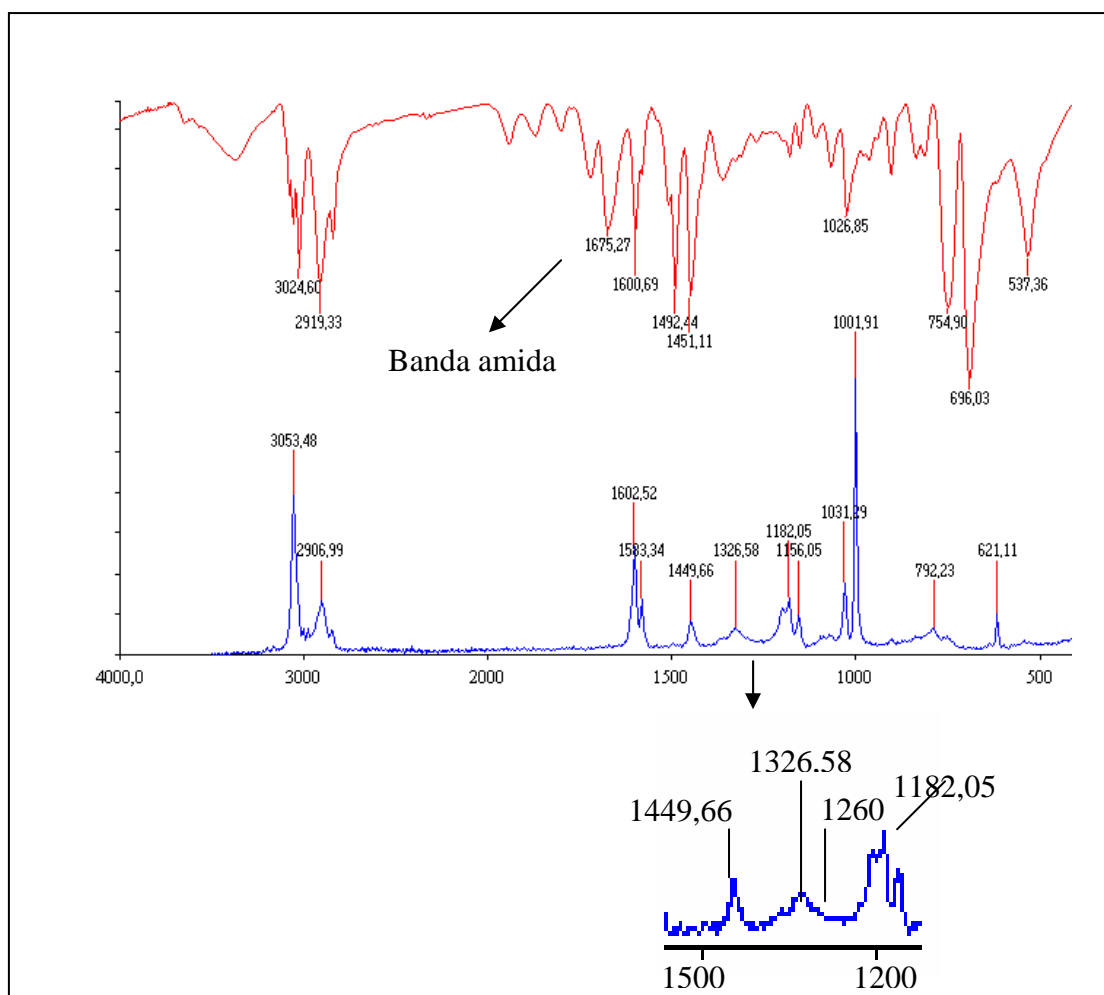


Figura 6.34. Espectros de IR y Raman de la aminoamida soportada **12k**

Las resinas que se obtuvieron en esta reacción mostraron en todos los casos la ausencia de la banda asignable al enlace C-Cl que aparece hacia 1265 cm^{-1} en el espectro de FT-IR, así como la aparición de la señal correspondiente al grupo C=O de la amida hacia 1675 cm^{-1} , tal como se muestra para la aminoamida soportada **12k** en las **Figuras 6.34 y 6.35** .

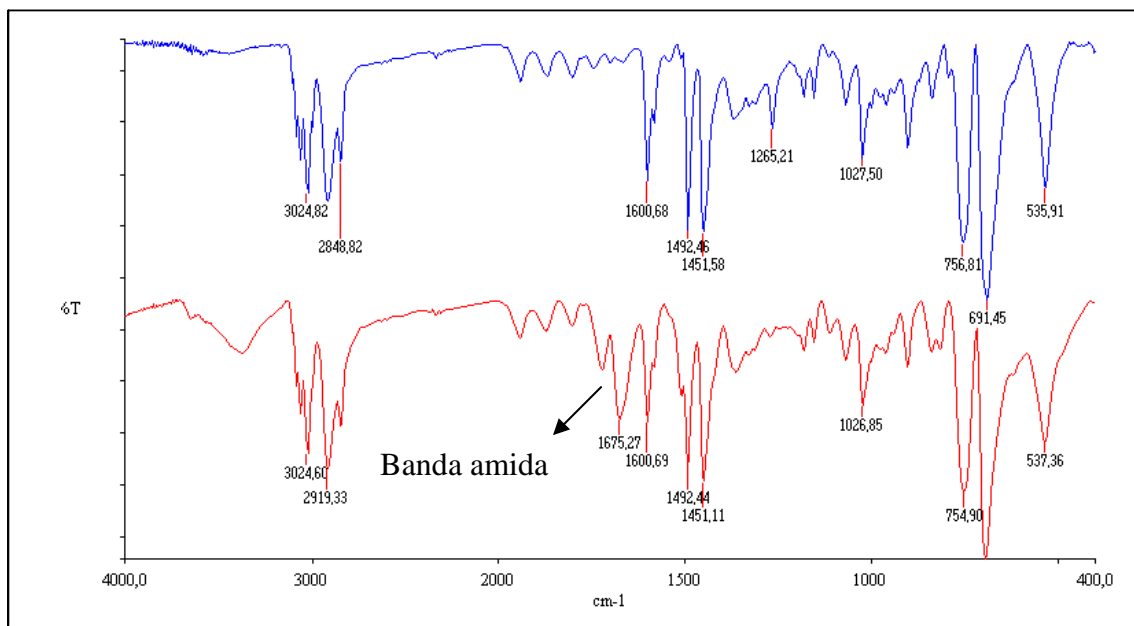


Figura 6.35. Espectros de IR de resina Merrifield clorometilada (azul) y aminoamida soportada 12k (roja).

Como es sabido la resonancia magnética nuclear se ha mostrado, tradicionalmente, poco efectiva para el análisis de los compuestos poliméricos, debido a que las señales obtenidas eran excesivamente anchas por los tiempos de relajación más grandes en el caso de los compuestos poliméricos, por lo que se ve dificultada su interpretación.

No obstante se han podido obtener espectros de RMN de ¹³C en fase gel de las resinas utilizadas, en el caso de tener bajos grados de entrecruzamiento, observándose por ejemplo la desaparición de un pico sobre 46 ppm, correspondiente al grupo clorometilado de la resina Merrifield de partida, y la aparición de nuevos picos con una buena concordancia con los predichos mediante cálculos para los grupos funcionales presentes en las diversas ζ -aminoamidas sintetizadas.²⁶

En el espectro de la **Figura 6.36** se muestran las señales calculadas con la ayuda del programa ChemDraw Ultra 6.0 correspondientes a la ζ -aminoamida **12b** soportada sobre la resina Merrifield. Las señales correspondientes a los carbonos aromáticos han sido omitidas para mayor claridad.

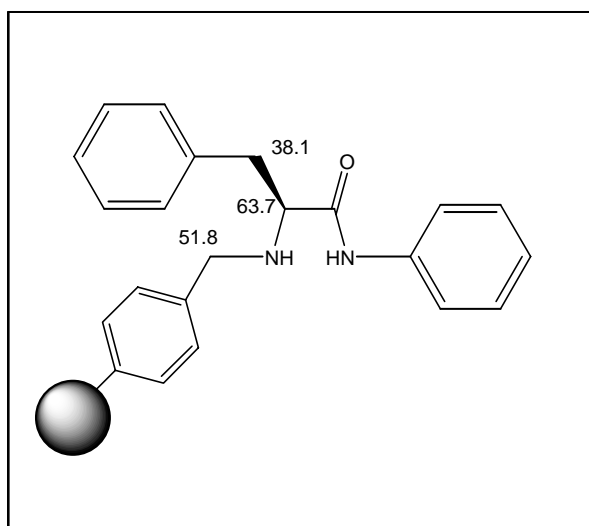


Figura 6.36. Valores del desplazamiento químico calculado para la ζ -aminoamida soportada 12b.

Si observamos el espectro de RMN de ^{13}C en fase gel obtenido para esta ζ -aminoamida soportada, **Figura 6.37**, pueden verse los picos correspondientes al esqueleto polimérico, que aparecen hacia 40-45, 130 y 145 ppm. Además, se observan picos adicionales que pueden atribuirse a los carbonos alifáticos de la estructura de la ζ -aminoamida hacia 65 ppm. La señal que aparece a 130 corresponde a los carbonos aromáticos y la de 148 se debe a los carbonos aromáticos cuaternarios. Cabe destacar que el carbono carbonílico no se aprecia claramente en el espectro. Para una mejor visualización de los carbonos cuaternarios o del carbono carbonílico pueden utilizarse diversos recursos. Si no es posible la adición de un agente de relajación, puede utilizarse una secuencia de pulsos ligeramente diferente, alargando el tiempo de espera hasta los 400 ms (en condiciones normales dicho parámetro se ajusta a 100 ms).²⁷

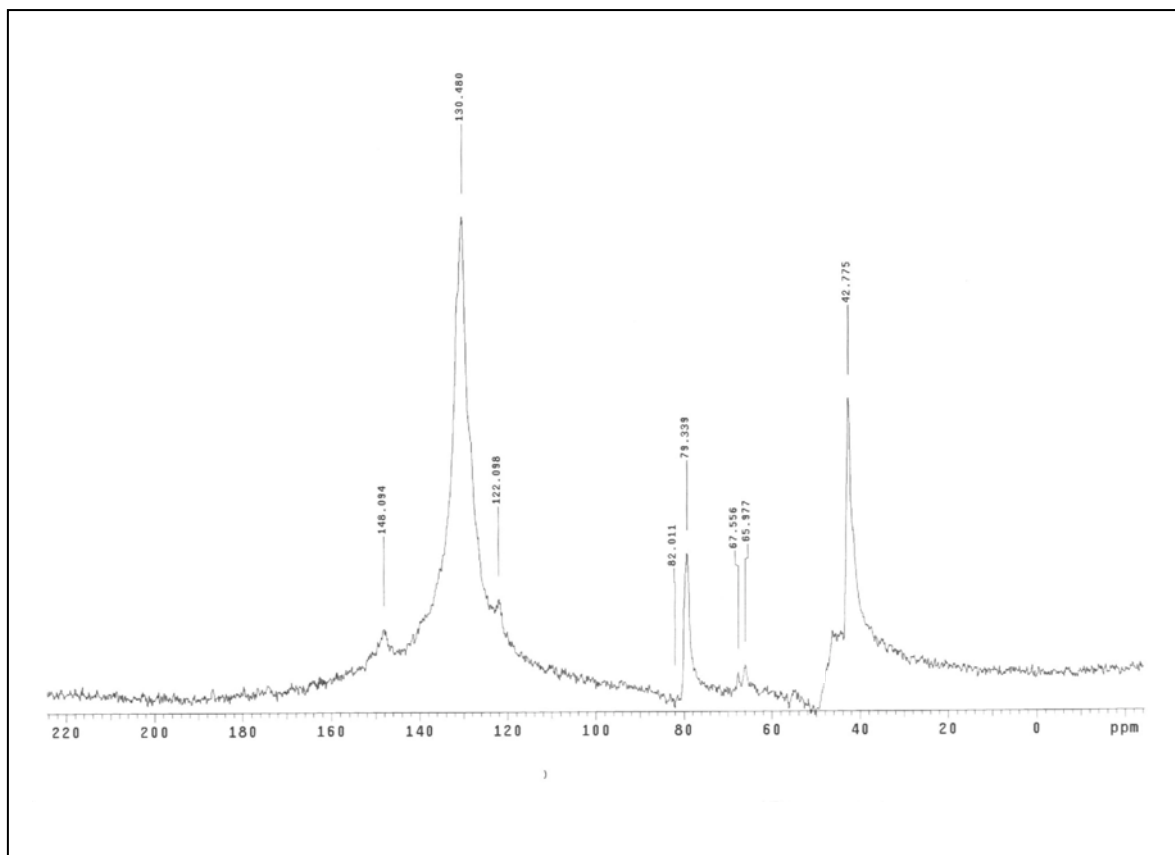


Figura 6.37. Espectro de RMN de ^{13}C en fase gel de la ζ -aminoamida soportada 12b.

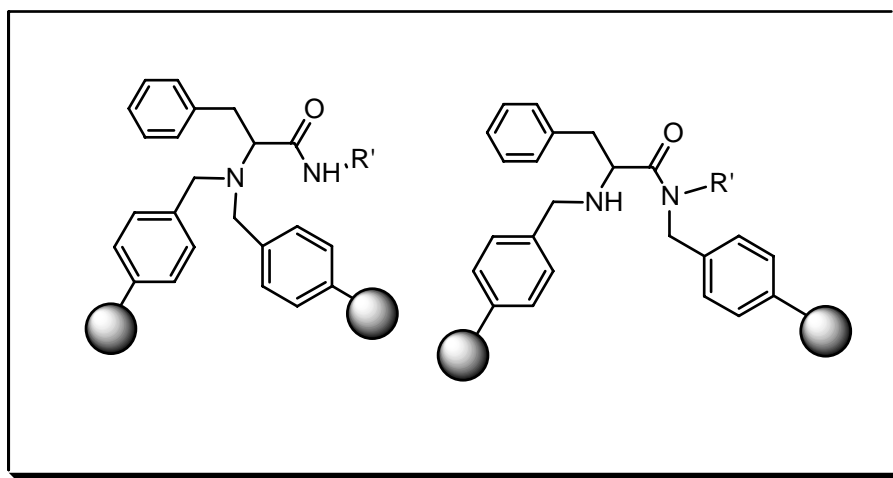
El análisis elemental constituye probablemente una de las técnicas de caracterización más valiosas en el campo de los polímeros funcionalizados, es decir, en resinas que contengan grupos funcionales como nitrógeno, halógenos, azufre y fósforo. En nuestro caso, el análisis elemental nos proporciona el contenido en nitrógeno, mediante el cual se calcula el grado de funcionalización del polímero.²⁸

En la **Tabla 6.7** puede observarse que el contenido en nitrógeno obtenido para las ζ -aminoamidas soportadas es inferior al calculado, que es de 2.6 %. Esto nos indica que se ha podido producir una polialquilación, dado que, como hemos visto por espectroscopia, todos los grupos clorometilados han reaccionado.

Tabla 6.7. Contenido en nitrógeno de ζ -aminoamidas soportadas.

Compuesto	% N
12b	1.00
12c	0.98
12d	0.96
12e	0.90
12k	1.10

A la vista de los resultados cuantitativos proporcionados por el análisis elemental, podemos concluir que la ruta sintética investigada para la obtención de ζ -aminoamidas soportadas sobre resinas Merrifield no es efectiva y por tanto habrá que buscar una ruta alternativa o bien modificar algunos parámetros, como la temperatura para evitar la no deseada polialquilación. Cabe señalar que la polialquilación “doble” puede tener lugar bien en la amina, o bien, en la amida, no disponiendo, por el momento de datos que nos permitan conocer cual es el proceso exacto que tiene lugar.

**Figura 6.38. Polialquilación en de ζ -aminoamidas soportadas.**

6.5. Bibliografía.

1. Seyden-Penne, J. *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York: 1995.
2. a) Jimeno, C.; Pasto, M.; Riera, A.; Pericas, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3130. b) Panda, M.; Phuan, P.-W.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 564. c) Burguete, M. I.; Garcia-Verdugo, E.; Vicent, M. J.; Luis, S. V.; Pennemann, H.; Graf von Keyserling, N.; Martens, J.; *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3947. d) Rosner, T.; Sears, P. J.; Nugent, W. A.; Blackmond, D. G. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2511. e) Goldfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8998.
3. a) Corey, E. J.; Sarshar, S.; Bordner, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 7938. b) Murata, K.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2186. c) Nelson, S. G.; Spencer, K. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1323.
4. a) Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fujishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247. b) Kobayashi, S.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1090. c) Carmona, A.; Corma, A.; Iglesias, M.; San José, A.; Sánchez, F. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *492*, 11. d) Corma, A.; Iglesias, M.; Mohino, F.; Sánchez, F. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *544*, 147. e) Rhyoo, H. Y.; Yoon, Y. A.; Park H. J.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5045.
5. Becerril, J.; Bolte, M.; Burguete, M. I.; Galindo, F.; Garcia-Espana, E.; Luis, S. V.; Miravet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6677.
6. Anderson, G. W.; Zimmerman, J. E.; Callahan, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *186*, 1839.
7. a) Ben-Ishai, D.; Berger, A. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1564. b) Bodanszky, M.; Vigneaud, V. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 5688.
8. Fen, J. B.; Mann, M.; Meng, C. K.; Wong, S. F.; Whitehouse, C. M. *Mass Spectrom. Rev.* **1990**, *9*, 37.
9. Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.
10. Pu, L.; Yu, H. B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*(3), 757.
11. a) Zhao, G.; Li, X.-G.; Wang, X.-R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 399. b) Ko, D.-H.; Kim, K. H.; Ha, D.-C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2759. c) Bolm, C.; Rudolph, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14850. d) Wipf, P.; Jayasuriya, N.; Ribe, S. *Chirality* **2003**, *15*, 208.

12. Oguni, N.; Omi, T.; Yamamoto, Y.; Nakamura, A. *Chem. Lett.* **1983**, 843.
13. Adrián, F.; Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; García, J.; García-España, E.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A.; Royo, A. J.; Sánchez, M. C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 347.
14. Adrián, F.; Burguete, M. I.; Fraile, J.M.; García, J.I.; García, J.; García-España, E.; Luis, S.V.; Mayoral, J.A.; Royo, A.J.; Sánchez, M.C. *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1999**, 2347.
15. Burguete, M. I.; Collado, M.; Escorihuela, J.; Galindo, F.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Vicent, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6891.
16. Schneider, H. J.; Yatsimirsky, A. *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley: New York: **2000**.
17. Weeks, J.M.; Taylor, M.R., Wainwright, K.P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1997**, 317.
18. a) Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; Khan, S. I.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 77. b) Paleo, M. R.; Cabeza, I.; Sardina, F. J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 2108. c) Pericas, M. A.; Vazquez, J.; Maseras, F.; Ledos, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7303. d) Dangel, B. D.; Plot, R. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3003. e) Sosa-Rivadeneira, M.; Muñoz-Muñiz, O.; Anaya de Parrodi, C.; Quintero, L.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2369.
19. a) Qiu, J.; Guo, C.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2665. b) You, J.-S.; Shao, M.-Y.; Gau, H.-M. *Organometallics* **2000**, 19, 3368.
20. Rasmussen, T.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5130.
21. Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6327.
22. Tundo, P.; Anastas, P. *Green Chemistry challenging perspectives*, Oxford University Press, Oxford, **2000**.
23. Adrian, F. M.; Altava, B.; Burguete, M. I.; García-España, E.; Luis, S. V.; Salvador, R. V. *Tetrahedron* **1998**, 54, 3581.
24. Shea, K. J.; Sasaki, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 4109.
25. a) Altava, B.; Burguete, M. I.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Vicent, M. J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8675. b) Due Larsen, B.; Christensen, D. H.; Holm, A.; Zillmer, R.; Fauskov Nielsen, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6247.
26. a) Giralt, E.; Rizo, J.; Pedroso, E. *Tetrahedron* **1984**, 40, 4141; b) Look, G. C.; Holmes, C. P.; Chinn, J. P.; Gallop, M. A. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 7588.
27. Lorgé, F.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 25.

28. Yan, B.; Jewell, C.F.; Myers, S.W. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11755.

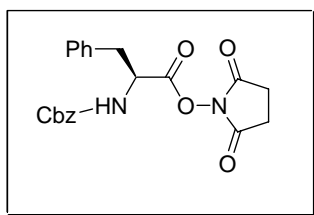
6.6. Parte experimental.

6.6.1. Consideraciones Generales.

La mayor parte de las reacciones fueron llevadas a cabo bajo una atmósfera inerte, generalmente de nitrógeno. Todos los disolventes fueron destilados y, en su caso, secados mediante destilación sobre un agente desecante adecuado. Después de cada reacción, los productos fueron completamente lavados y secados hasta peso constante en una estufa de vacío a 60-70°C. Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrofotómetro de transformada de Fourier Perkin-Elmer modelo 2000 FT-IR y utilizando pastillas de KBr. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C fueron obtenidos en un aparato de 300 MHz Oxford/Varian, en tubos de 5 mm, utilizando un disolvente deutereado de elevada pureza. Los valores de J vienen expresados en Hz (s = singulete, d = doblete, ddd = doble doblete t = triplete, m = multiplete, br = ancho). Los espectros de masas fueron obtenidos en un espectrómetro de masas molecular de triple cuadrupolo acoplado a cromatografía líquida, con introducción directa de muestra, con ionización por ESI, Micromass Quattro LC, utilizando un disolvente capaz de disolver bien el compuesto (generalmente CHCl_3). Los análisis elementales de los compuestos fueron obtenidos por duplicado en un aparato Carlo Erba EA 1108. La actividad óptica de los compuestos fue medida en un polarímetro digital Jasco modelo DIP-1000 a temperatura ambiente (25°C), utilizando una celda de 1dm de longitud y a $\lambda = 598 \text{ nm}$. Los datos de actividad óptica se presentan de la siguiente forma: $[\zeta]^{temp}_D$ (concentración en g/100 ml, disolvente). Los puntos de fusión (p.f.) se obtuvieron con la ayuda de aparato digital de puntos de fusión Electrothermal en tubos capilares abiertos. Los valores vienen dados en grados Celsius y no están corregidos.

6.6.2. Procedimientos Experimentales.

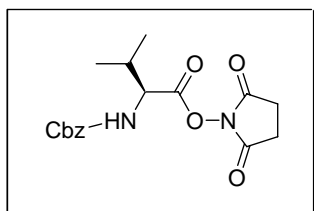
Procedimiento General para la Preparación de Ésteres Activados de Aminoácidos.



Síntesis de 9 Phe

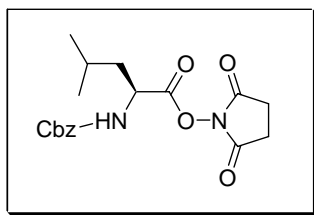
En un matraz de fondo redondo de 500 ml de dos bocas, la fenilalanina N-protégida con un grupo benciloxycarbonilo (25.4g, 84 mmol) y la N-

hidroxisuccinimida (10.0 g, 84 mmol) se suspendieron en 100 ml de THF seco a 0°C en un baño de agua/sal/hielo. Cuando se consiguió una disolución homogénea, se adicionó lentamente dicitclohexilcarbodiimida (DCC, 17.6 g, 84.6 mmol) disuelta en 100 ml de THF seco. Después de la completa disolución de la DCC en la mezcla de reacción, ésta se mantuvo a una temperatura entre 0-5°C durante un periodo de 20 horas. La dicitclohexilurea formada se eliminó por filtración y el filtrado se concentró en un rotavapor hasta sequedad. La purificación del crudo de reacción se obtuvo por recristalización del mismo en 2-propanol. Rendimiento = 87 %; p.f. 143.5-144.4 °C; $[\zeta]_D^{25} = -11.1^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); m/z 419.1 ($\text{M} + \text{Na}^+$); IR (KBr) 3297, 1814, 1785, 1747, 1679, 1541 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) = 2.76 (s, 4H), 3.20 (m, 2H, $J = 14.2, 6.6$ Hz), 3.33 (dd, 1H, $J = 14.2, 5.6$ Hz), 5.00-5.13 (m, 3H), 5.39 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.24-7.38 (m, 10H); ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) = 22.5, 37.8, 52.9, 67.1, 127.2, 127.9, 128.0, 128.3, 128.5, 129.4, 134.3, 135.7, 155.1, 137.3, 168.6; Anal. calcd. para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 63.6; H, 5.1; N, 7.1. Encontrado: C, 63.5 ; H, 5.5; N, 7.4.



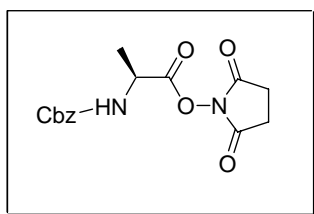
Síntesis de 9 Val.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la N-Cbz-valina según el procedimiento descrito para el compuesto **9 Val**. Rendimiento = 86%; p.f. 119.5-120.5 °C; $[\zeta]_D^{25} = -20.1^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); IR (KBr) 3363, 2973, 1817, 1736, 1529, 1237 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) = 1.02 (dd, 6H, $J = 6.9$ Hz), 2.31 (m, 1H), 2.74 (s, 4H), 4.63-4.67 (dd, 1H, $J = 4.8$ Hz), 5.10 (s 2H), 5.54 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz) 7.29-7.34 (m, 5H); ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3) = 17.5, 19.0, 25.8, 31.8, 57.8, 67.6, 128.4, 128.5, 128.8, 136.3, 156.2, 168.0, 169.2; Anal. calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 58.6; H, 5.8; N, 8.0. Encontrado: C, 58.2 ; H, 5.9; N, 8.0.



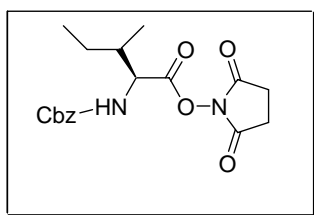
Síntesis de 9 Leu.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la N-Cbz-leucina según el procedimiento descrito para el compuesto **9 Leu**. Rendimiento = 86%; p.f. 143.4-144.5 °C; $[\zeta]^{25}_D = -37.4^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); m/z 385.7 (M + Na⁺); IR (KBr) 3354, 1816, 1778, 1745, 1715, 1521 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) = 0.97 (d, 6H, $J = 4.8$ Hz), 1.67-1.71 (m, 1H), 1.80-1.83 (m, 2H), 2.81 (s, 4H), 5.12 (br, 1H), 5.23 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz), 7.24-7.38 (m, 5H); ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) = 21.6, 22.7, 25.1, 41.6, 50.8, 67.3, 128.2, 128.3, 128.5, 168.6, 168.7; Anal. calcd. para C₁₈H₂₂N₂O₆: C, 60.0; H, 6.1; N, 7.7. Encontrado: C, 60.1 ; H, 6.2; N, 7.8.



Síntesis de 9 Ala.

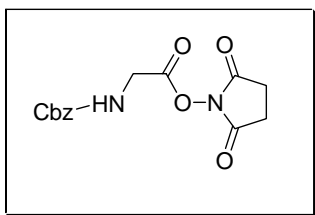
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la N-Cbz-alanina según el procedimiento descrito para el compuesto **9 Ala**. Rendimiento = 93 %; p.f. 119.7-120.1 °C; $[\zeta]^{25}_D = -23.1^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); m/z 343.2 (M + Na⁺); IR (KBr) 3377, 1820, 1785, 1718, 1516 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) = 1.58 (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.81 (s, 4H), 4.75-4.79 (q, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.10 (s, 2H), 5.34 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.26-7.36 (m, 5H); ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) = 18.7, 25.5, 48.0, 67.3, 128.3, 128.5, 168.6, 168.7; Anal. calcd. para C₁₅H₁₆N₂O₆: C, 56.2; H, 5.0; N, 8.8. Encontrado: C, 56.5 ; H, 5.1; N, 8.8.



Síntesis de 9 Ileu.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la N-Cbz-isoleucina según el procedimiento descrito para el compuesto **9 Ileu**. Rendimiento = 96%; p.f. 119.0-120.8 °C; $[\zeta]^{25}_D = -68.2^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); m/z 385.7 (M + Na⁺); IR (KBr) 3364, 1814, 1782, 1736, 1531 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) = 0.93-1.00 (t, 3H, $J = 14.1$ Hz), 1.02 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.23-1.25 (m, 1H), 1.24-1.58 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 4.66-4.69 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 5.09 (m, 2H), 5.41 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.30-7.32 (m, 5H); ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) = 11.7, 15.3, 24.9, 25.8, 38.5, 57.1, 67.6, 128.5, 128.6, 128.8, 136.2,

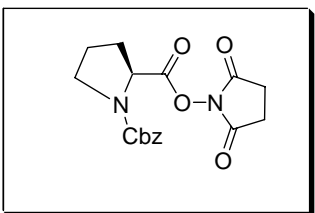
156.0, 167.9, 169.0; Anal. calcd. para C₁₈H₂₂N₂O₆: C, 60.0; H, 6.1; N, 7.7. Encontrado: C, 60.3 ; H, 6.0; N, 7.7.



Síntesis de 9 Gly

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la N-Cbz-glicina según el procedimiento descrito para el compuesto **9 Gly** Rendimiento = 90 %; p.f.

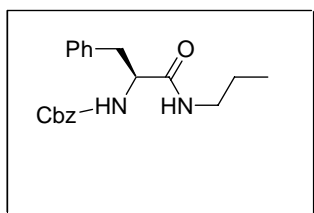
112.1-113.8 °C; $[\zeta]_D^{25} = -0.4^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); m/z 329.3 (M + Na⁺); IR (KBr) 3310, 1823, 1785, 1734, 1534 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) = 2.84 (s, 4H), 4.35-4.37 (d, 2H, $J = 6.1$ Hz), 5.14 (m, 2H), 5.39 (br, 1H), 7.26-3.38 (m, 5H); ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) = 25.8, 40.9, 67.8, 128.5, 128.6, 128.8, 168.9; Anal. calcd. para C₁₄H₁₄N₂O₆: C, 54.9; H, 4.6; N, 9.2. Encontrado: C, 55.3 ; H, 64.6; N, 9.0.



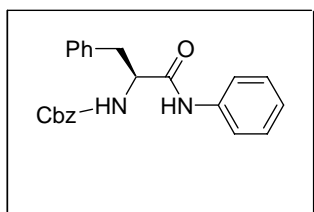
Síntesis de 9 Pro.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la N-Cbz-prolina (**1g**) según el procedimiento descrito para el compuesto **2a**. Rendimiento =

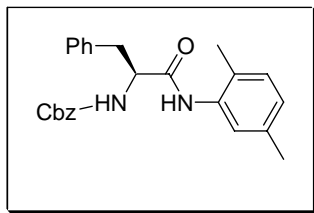
89 %; p.f. 90.1-91.5 °C; $[\zeta]_D^{25} = -57.6^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); m/z 370.3 (M + Na⁺); IR (KBr) 3402, 1814, 1783, 1741, 1706, 1448 cm⁻¹; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) = 1.95-2.10 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.83 (s, 4H), 3.48-3.70 (m, 2H), 4.63-4.74 (dq, 1H, $J = 4.2, 8.1$ Hz), 5.06-5.28 (ddd, 2H, $J = 12.3, 41.1$ Hz), 7.26-7.37 (m, 5H); ¹³C RMN (300 MHz, CDCl₃) = 23.7, 25.8, 31.6, 47.1, 57.2, 67.7, 128.2, 128.5, 128.7, 136.7, 166.3, 168.9; Anal. calcd. para C₁₇H₁₈N₂O₆: C, 59.0; H, 5.2; N, 8.1. Encontrado: C, 59.4 ; H, 5.3; N, 8.0.

Procedimiento General para la Preparación de N-Cbz-aminoamidas.**Síntesis de 10a.**

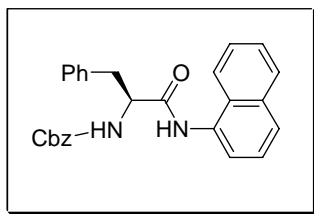
El éster activado de la N-Cbz-fenilalanina (5.0 g, 12.6 mmol) se disolvió en 40 ml de THF seco en un matraz de fondo redondo de 100 ml y la amina (**a**) (1.5 ml, 12.7 mmol) se adicionó con precaución. La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación y en reflujo durante 18 horas. El sólido formado se filtró en una placa filtrante y se lavó con agua básica fría (3x10 ml) y con agua fría (3x10 ml) y se secó a vacío para dar el producto deseado. Rendimiento (3.4 g, 79 %); p.f. 133.6-134.8 °C; $[\zeta]_{\text{D}}^{25} = +2.2^{\circ}$ ($c = 0.1$, CHCl_3); m/z 341.7 ($\text{M} + \text{H}^+$), 363.6 ($\text{M} + \text{Na}^+$); IR (KBr) 3303, 2963, 1686, 1650, 1536, 1288 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) = 0.78 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 1.34 (m, 2H), 2.67-3.16 (m, 4H), 4.30-4.37 (dd, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.08 (s, 2H), 5.42 (d, 1H), 5.64 (s, 2H), 7.18-7.39 (m, 10H); ^{13}C RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) = 11.6, 22.9, 39.2, 41.5, 56.8, 67.3, 127.2, 128.2, 128.4, 128.7, 128.9, 129.5, 136.7, 170.7; Anal. calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 70.6; H, 7.1; N, 8.2. Encontrado: C, 70.3; H, 7.4; N, 8.2.

**Síntesis de 10b.**

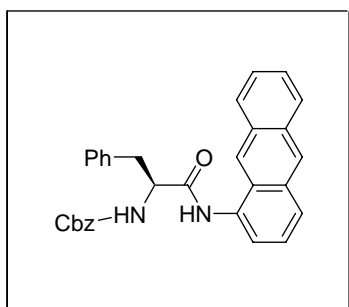
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del éster activado de la N-Cbz-fenilalanina (**9**) y la amina (**b**). Rendimiento (4.3 g, 90%); p.f. 174.6-175.1 °C; $[\zeta]_{\text{D}}^{25} = -3.1^{\circ}$ ($c = 0.1$, CHCl_3); m/z 375.7 ($\text{M} + \text{H}^+$), 3.797 ($\text{M} + \text{Na}^+$) IR (KBr) 3290, 1887, 1656, 1535, 1285 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) = 3.08-3.16 (ddd, 2H, $J = 7.5$ Hz), 4.54 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 5.08 (s, 2H), 5.57 (br, 1H), 7.06-7.31 (m, 15H), 7.74 (s, 1H); ^{13}C RMN (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) = 38.7, 57.1, 67.2, 120.0, 124.4, 127.0, 127.8, 128.1, 128.4, 128.6, 128.7, 129.2, 136.2, 137.0, 169.2; Anal. calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 73.8; H, 5.9; N, 7.5. Encontrado: C, 73.8; H, 6.2; N, 7.5.

**Síntesis de 10c.**

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de la N-Cbz-fenilalanina (**9**) y la amina (**c**). Rendimiento (3.7 g, 82%); p.f. 214.0-216.5 °C; $[\zeta]_D^{25} = -44.2^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); m/z 403.8 ($\text{M} + \text{H}^+$), 425.8 ($\text{M} + \text{Na}^+$) IR (KBr) 3296, 1688, 1553, 1537, 1287 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) = 1.88 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.10-3.26 (ddd, 2H), 4.54 (dd, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.12 (s, 2H), 5.38 (br, 1H), 6.86 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.98 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.26-7.33 (m, 12H), 7.59 (s, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CHCl_3 , 25°C) = 26.1, 29.0, 38.0, 38.6, 56.3, 67.3, 126.1, 127.3, 127.5, 127.9, 128.1, 129.1, 137.0, 137.9, 155.6, 170.9; Anal. calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 74.6; H, 6.5; N, 7.0. Encontrado: C, 74.5; H, 6.7; N, 7.0.

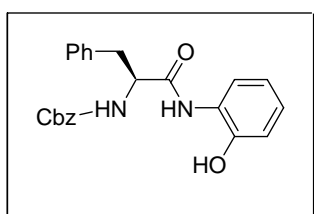
**Síntesis de 10d.**

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de la N-Cbz-fenilalanina (**9**) y la amina (**d**). Rendimiento (65.2g, 97%); p.f. 172.9-174.8 °C; $[\zeta]_D^{25} = -39.3^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); m/z 425.8 ($\text{M} + \text{H}^+$), 447.8 ($\text{M} + \text{Na}^+$); IR (KBr) 3286, 1687, 1656, 1534, 1386 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) = 3.20-3.28 (ddd, 2H, $J = 5.7, 36.8$ Hz), 4.72-4.75 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 5.14 (s, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.20-7.45 (m, 14H), 7.66-7.69 (d, 1H), 7.79-7.83 t, 2H, $J = 8.1$ Hz), 8.07 (br, 1H); ^{13}C RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) = 38.8, 57.6, 67.7, 121.1, 125.7, 126.5, 127.4, 128.4, 128.7, 129.2, 129.6, 131.7, 134.1, 136.1, 136.5, 156.5, 169.9; Anal. Calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 76.4; H, 5.7; N, 6.6. Encontrado: C, 76.1; H, 6.1; N, 6.6.

**Síntesis de 10e.**

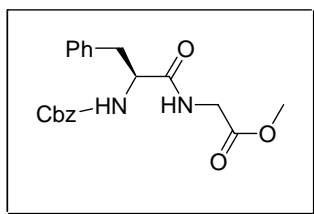
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de la N-Cbz-fenilalanina (**9**) y la amina (**e**). Rendimiento (4.6 g, 77%); p.f. 221.6-222.3 °C; $[\zeta]_D^{25} = -27.4^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); m/z 475.7 ($\text{M} + \text{H}^+$), 497.7 ($\text{M} + \text{Na}^+$); IR (KBr) 3276, 1687, 1656, 1535, 1284 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) = 3.20-3.34 (ddd, 2H, $J =$

5.7 , 36.8 Hz), 4.77 (dd, 1H, $J = 6.3$), 5.20 (s, 2H), 5.57 (br, 1H), 7.26-7.39 (m, 11H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.82-7.92 m, 5H), 8.21 (br, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) =#8.8, 57.9, 67.8, 119.5, 125.3, 126.1, 126.5, 127.4, 127.8, 128.3, 128.5, 128.7, 128.8, 129.0, 129.4, 129.7, 129.8 131.9, 132.3, 170.0; Anal. calcd. para $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 78.5; H, 5.5; N, 5.9. Encontrado: C, 78.1 H, 5.9; N, 6.0.



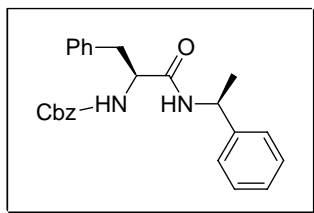
Síntesis de 10f.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de la N-Cbz-fenilalanina (**9**) y la amina (**f**). Rendimiento (10.5g, 90%); p.f. 113.6-114.1 °C; $[\zeta]_{\text{D}}^{25} = +3.2^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); m/z 391.6 ($\text{M} + \text{H}^+$), 413.6 ($\text{M} + \text{Na}^+$); IR (KBr) 3302, 1707, 1645, 1534, 1284 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) =#8.12 (d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 4.73 (br, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.78 (br, 1H), 6.75 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.88-6.96 (m, 2H), 7.06 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.16-7.30 (m, 9H); ^{13}C RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) = #8.7, 56.7, 67.4, 118.9, 120.3, 122.5, 124.7, 127.1, 127.8, 128.2, 128.4, 128.7, 129.1, 135.9, 148.3, 156.2, 170.8; Anal. calcd. para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 70.8; H, 5.7; N, 7.2. Encontrado: C, 70.6; H, 5.6; N, 7.2.

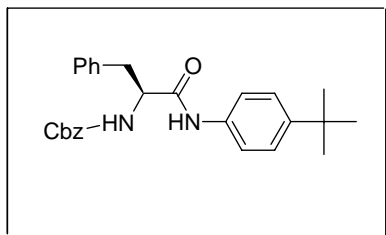


Síntesis de 10g.

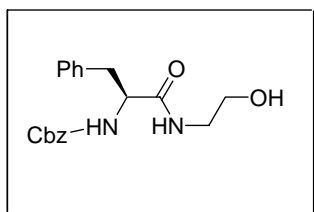
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de la N-Cbz-fenilalanina (**9**) y la amina (**g**). Rendimiento (4.6 g, 99%); p.f. 116.0-116.5 °C; $[\zeta]_{\text{D}}^{25} = +5.9^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); m/z 371.6 ($\text{M} + \text{H}^+$), 393.6 ($\text{M} + \text{Na}^+$); IR (KBr) 3293, 1742, 1691, 1646, 1542, 1267 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) =#8.5 (s, 3H), 3.19-3.36 (dq, 2H, $J = 5.6, 16.8$ Hz), 3.87-4.07 (ddd, 2H, $J = 5.3, 18.2$ Hz), 4.47 (d, 1H, $J = 7.3$ Hz), 5.09 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 5.27-5.30 (br, 1H, $J = 6.9$ Hz), 6.30 (br, 1H), 7.18-7.35 (m, 10H); ^{13}C RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) =#8.4, 41.2, 52.3, 56.0, 67.0, 126.9, 127.8, 128.0, 128.4, 128.5, 129.1, 136.2, 169.6, 171.1; Anal. calcd. para $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 64.8; H, 6.0; N, 7.6. Encontrado: C, 64.4; H, 6.4; N, 7.4.

**Síntesis de 10h.**

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de la N-Cbz-fenilalanina (**9**) y la amina (**h**). Rendimiento (4.9g, 96%); p.f. 128.3-129.5 °C; $[\zeta]^{25}_D = +30.2^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); m/z 403.7 ($M + H^+$), 425.6 ($M + Na^+$); IR (KBr) 3317, 2398, 1691, 1650, 1537, 1286 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) =#89< (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 2.47 (s, 1H), 2.94-3.14 (ddd, 2H, $J = 8.1, 13.5$ Hz), 4.40 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 4.95-5.10 (dd, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.04 (s, 2H), 5.54 (br, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.13-7.38 (m, 15H); ^{13}C RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) =#2.0, 25.6, 39.3, 49.2, 56.7, 67.3, 126.2, 126.7, 127.3, 127.6, 128.2, 128.4, 128.7, 128.8, 129.0, 129.6, 136.7, 142.8, 169.9; Anal. calcd. para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 74.6; H, 6.5; N, 7.0. Encontrado: C, 74.1; H, 7.0; N, 6.9.

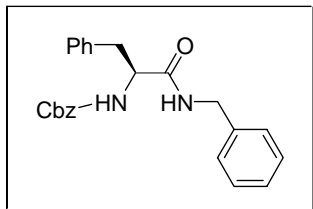
**Síntesis de 10i.**

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de la N-Cbz-fenilalanina (**9**) y la amina (**i**). Rendimiento (5.2 g, 96%); p.f. 117.9-120.6 °C; $[\zeta]^{25}_D = +2.0$ ($c = 0.1$, CHCl_3); IR (KBr) 3306, 2962, 1698, 1656, 1523, 1263 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) =#5 8#s#3# Γ0# 8: (t, 2H), 4.66 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 5.04-5.10 (s, 2H), 6.00 (d, 1H), 7.20-7.42 (m, 14H), 8.63 (s, 1H); ^{13}C RMN (75 MHz, CHCl_3 , 25°C) =#1.4, 34.0, 40.8, 56.8, 67.2, 119.2, 125.6, 126.8, 128.7, 129.2, 134.9, 137.6, 147.0, 172.1; Anal. calcd. para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 75.3; H, 7.0; N, 6.5. Encontrado : C, 75.1; H, 6.8; N, 6.2.

**Síntesis de 10j.**

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de la N-Cbz-fenilalanina (**9**) y la amina (**j**). Rendimiento (3.9g, 90%); p.f. 125.3-126.9 °C; $[\zeta]^{25}_D = +9.6^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); IR (KBr) 3337, 2932, 1698, 1656, 1523, 1263 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) = 3.01-3.08 (q, 2H), 3.26-3.31 (q, 2H, $J = 5.2$ Hz), 3.48-3.50 (ddd, 2H), 4.38 (dd, 1H), 5.05 (s, 2H), 5.52 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz),

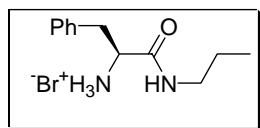
6.30 (s, 1H), 7.18-7.29 (m, 10H); ^{13}C RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) =#9.2, 42.5, 56.8, 61.8, 67.4, 127.2, 128.2, 128.4, 128.7, 128.9, 129.5, 172.1; Anal. calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 66.6; H, 6.5; N, 8.2. Encontrado : C, 66.7; H, 6.6; N, 8.3.



Síntesis de 10k.

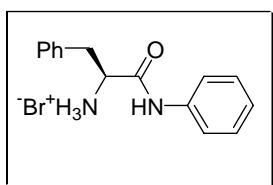
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de la N-Cbz-fenilalanina (**9**) y la amina (**k**). Rendimiento (4.9g, 98%); p.f. 167.9-169.1 °C; $[\zeta]_{\text{D}}^{25} = -13.8^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); m/z 389.7 ($\text{M} + \text{H}^+$), 411.7 ($\text{M} + \text{Na}^+$); IR (KBr) 3286, 2923, 1684, 1646, 1531, 1288 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) =#0.05-3.11 (t, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 5.42 (br, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.01-7.33 (m, 15H); ^{13}C RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) =#9.1, 43.8, 56.8, 67.4, 126.9, 127.2, 127.7, 127.9, 128.2, 128.4, 128.7, 128.8, 128.9, 129.5, 136.2, 136.5, 137.6, 170.7; Anal. calcd. para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 74.2; H, 6.2; N, 7.2. Encontrado : C, 74.4; H, 6.3; N, 7.2.

Procedimiento General para la Desprotección de N-Cbz-aminoamidas.

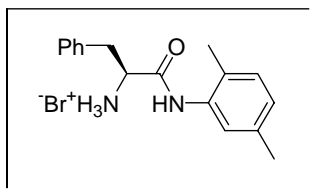


Síntesis de 11a.

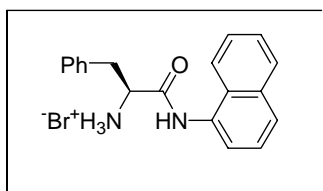
La N-Cbz-aminoamida (**10a**) (4.0 g, 10.7 mmol) se trató con una disolución de HBr en ácido acético (4 ml). La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación durante 18 h. La mezcla se vertió sobre éter frío y se enfrió en un baño de hielo. El sólido formado se filtró y se lavó con éter frío. Rendimiento (2.4 g, 78 %); p.f. 133.6-134.8 °C; $[\zeta]_{\text{D}}^{25} = +46.8^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); m/z 207.4 ($\text{M} + \text{H}^+$); IR (KBr) 3349, 2962, 1952, 1659, 1567, 1277 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CHCl_3 , 25°C) = 0.54 (t, 3H, $J = 7.5$ Hz), 1.12-1.17 (m, 2H), 2.79-2.86 (m, 2H), 2.91-3.03 (m, 2H), 3.93-3.98 (dd, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.08-7.24 (m, 5H); ^{13}C RMN (300 MHz, D_2O , 25°C) = 11.0, 21.9, 37.2, 41.5, 54.8, 128.0, 129.2, 129.5, 133.9, 166.6, 174.3; Anal. calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}$: C, 50.2; H, 6.7; N, 9.7. Encontrado: C, 50.2; H, 6.9; N, 9.2.

**Síntesis de 11b.**

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la aminoamida (**10b**) y la disolución de HBr en ácido acético. Rendimiento: 95%; p.f. 235.3-237.2 °C; $[\zeta]_{\text{D}}^{25} = +85.6^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); m/z 241.1 ($M + H^+$); IR (KBr) 3390, 2851, 2024, 1687, 1569, 1296 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, D_2O , 25°C) = 3.02-3.21 (dq, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.12-4.17 (dd, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.06-7.26 (m, 10H); ^{13}C RMN (300 MHz, D_2O , 25°C) = 38.8, 56.4, 121.2, 125.7, 128.7, 129.7, 129.9, 130.4, 135.4, 138.6, 167.5; Anal. calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$: C, 56.1; H, 5.3; N, 8.7. Encontrado: C, 56.5; H, 5.7; N, 8.6.

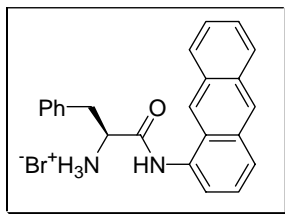
**Síntesis de 11c.**

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la aminoamida (**10c**) y la disolución de HBr en ácido acético. Rendimiento: 88%; p.f. 241.7-243.4 °C; $[\zeta]_{\text{D}}^{25} = +64.1^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); m/z 269.3 ($M + H^+$); IR (KBr) 3394, 2857, 2024, 1694, 1579, 1286 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, D_2O , 25°C) = 1.77 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.11-3.17 (dq, 2H), 4.22-4.27 (dd, 1H, $J = 6.9$ Hz), 6.68 (s, 1H), 6.91 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.18-7.28 (m, 12H); ^{13}C RMN (300 MHz, D_2O , 25°C) = 13.7, 17.2, 34.6, 52.0, 123.8, 125.4, 125.8, 126.6, 126.8, 128.0, 128.1, 131.5, 134.1, 174.3; Anal. calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$: C, 58.5; H, 6.1; N, 8.0. Encontrado: C, 58.5; H, 6.2; N, 8.0.

**Síntesis de 11d.**

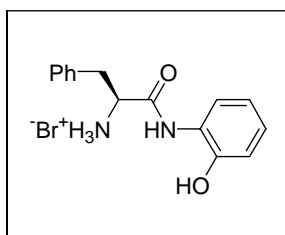
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la aminoamida (**10d**) y la disolución de HBr en ácido acético. Rendimiento: 90%; p.f. 172.9-174.8 °C; $[\zeta]_{\text{D}}^{25} = -10.7^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); m/z 291.4 ($M + H^+$), 313.5 ($M + \text{Na}^+$); IR (KBr) 3286, 1687, 1656, 1534, 1386 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD , 25°C) = 3.27-3.35 (m, 2H), 4.42-4.48 (t, 1H), 7.36-7.59 (m, 10H), 7.78-7.81 (2, 1H), 7.87-7.89 (d, 1H); ^{13}C RMN (300 MHz, CD_3OD , 25°C) = 39.2, 56.8, 116.6, 117.5, 121.7, 121.9, 126.4,

126.7, 126.9, 127.3, 128.1, 128.4, 129.0, 129.3, 130.1, 130.3, 130.4, 130.8, 131.1, 131.2, 132.1, 132.9, 133.1, 133.2, 133.8, 135.7, 135.8, 168.2; Anal. Calcd. para $C_{19}H_{19}BrN_2O$: C, 61.5; H, 5.2; N, 7.6. Encontrado: C, 61.6; H, 5.3; N, 7.4.



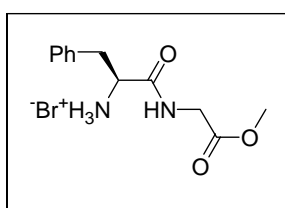
Síntesis de 11e.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la aminoamida (**10e**) y la disolución de HBr en ácido acético. Rendimiento: 91%; p.f. 238.9-239.6°C; $[\zeta]^{25}_D = -26.0^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); m/z 341.6 ($M + H^+$), 363.6 ($M + Na^+$); IR (KBr) 3254, 3061, 1944, 1664, 1552, 1270 cm^{-1} ; 1H RMN (300 MHz, CD_3OD , 25°C) δ 3.38 (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 4.59 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.38-7.52 (m, 8H), 7.67 (s, 1H), 7.93-8.09 (m, 4H), 8.49 (s, 1H); ^{13}C RMN (300 MHz, D_2O , 25°C) δ 39.2, 56.8, 116.6, 117.5, 121.7, 121.9, 126.4, 126.8, 127.3, 128.1, 128.4, 129.0, 129.3, 130.2, 130.3, 130.8, 131.1, 131.2, 132.9, 133.1, 133.2, 133.8, 135.7, 135.8, 168.2; Anal. calcd. para $C_{23}H_{21}BrN_2O$: C, 65.6; H, 5.0; N, 6.6. Encontrado: C, 65.3 H, 5.2; N, 6.4.



Síntesis de 11f.

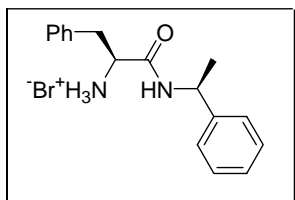
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la aminoamida (**10f**) y la disolución de HBr en ácido acético. Rendimiento: 86%; p.f. 238.1-239.4 °C; $[\zeta]^{25}_D = +6.5^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); m/z 257.4 ($M + H^+$), 279.3 ($M + Na^+$); IR (KBr) 3366, 2972, 1996, 1681, 1571, 1279 cm^{-1} ; 1H RMN (300 MHz, CD_3OD , 25°C) δ 3.13-3.34 (dq, 2H, $J = 7.5, 13.8$ Hz), 4.39-4.43 (t, 1H), 6.77-6.85 (m, 2H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 5H), 7.70-7.73 (m, 1H); ^{13}C RMN (300 MHz, CD_3OD , 25°C) δ 7.7, 54.9, 115.2, 119.2, 122.8, 125.9, 127.7, 129.0, 129.4, 134.3, 148.6, 166.9; Anal. calcd. para $C_{15}H_{17}BrN_2O_2$: C, 53.4; H, 5.1; N, 8.3. Encontrado: C, 53.2; H, 5.0; N, 8.4.



Síntesis de 11g.

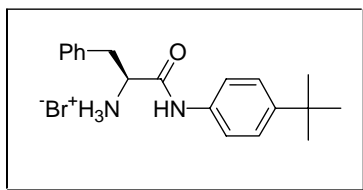
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la aminoamida (**10g**) y la disolución de HBr en ácido acético. Rendimiento: 98%; p.f. 189.5-190.6 °C; $[\zeta]^{25}_D = -22.8^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); m/z 237.2 ($M + H^+$); IR (KBr) 3293, 1742, 1691,

1646, 1542, 1267 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, D_2O , 25°C) = 1.30 (s, 3H), 2.54 (ddd, 2H, $J = 6.9$ Hz), 3.68-3.87 (dd, 2H, $J = 8.4$ Hz), 4.08-4.20 (dd, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.06-7.22 (m, 5H); ^{13}C RMN (300 MHz, D_2O , 25°C) = 39.2, 51.2, 56.8, 66.9, 128.2, 128.4, 128.7, 128.9, 136.5, 169.8, 172.1; Anal. calcd. para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}$: C, 45.4; H, 5.4; N, 8.8. Encontrado: C, 45.4; H, 5.5; N, 8.7.



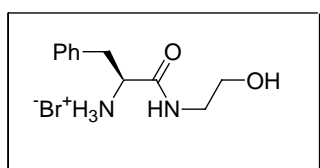
Síntesis de 11h.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la aminoamida (**10h**) y la disolución de HBr en ácido acético. Rendimiento: 81%; p.f. 193.4-195.0 $^\circ\text{C}$; $[\zeta]_{\text{D}}^{25} = +76.7^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); m/z 269.4 ($\text{M} + \text{H}^+$); IR (KBr) 3225, 2966, 1953, 1648, 1556, 1241 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, D_2O , 25°C) = 1.30 (s, 3H, $J = 7.1$ Hz), 2.58 (m, 1H), 2.90-3.12 (ddd, 2H, $J = 8.0, 14.2$ Hz), 3.99-4.15 (dd, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.21-7.37 (m, 10H); ^{13}C RMN (300 MHz, D_2O , 25°C) = 11.2, 37.3, 50.0, 54.7, 125.8, 127.6, 128.0, 128.9, 129.2, 129.5, 133.9, 142.9, 167.9, 174.3; Anal. calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}$: C, 58.5; H, 6.1; N, 8.0. Encontrado: C, 58.6; H, 6.1; N, 8.1.



Síntesis de 11i.

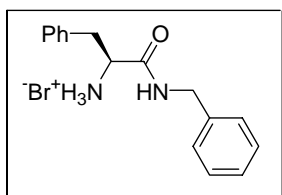
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la aminoamida (**10i**) y la disolución de HBr en ácido acético. Rendimiento: 70%; p.f. 136.1-137.0 $^\circ\text{C}$; $[\zeta]_{\text{D}}^{25} = +76.7^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); IR (KBr) 3317, 2962, 1959, 1665, 1543, 1257 cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD , 25°C) = 1.30 (s, 9H), 3.12-3.27 (ddd, 2H, $J = 7.2, 13.8$ Hz), 4.26-4.21 (t, 2H, $J = 7.7, 14.8$ Hz), 7.32-7.43 (m, 9H); ^{13}C RMN (300 MHz, CD_3OD , 25°C) = 30.6, 34.1, 37.6, 55.2, 120.0, 125.5, 127.7, 128.9, 129.4, 134.4, 134.9, 166.5; Anal. calcd. para $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{BrN}_2\text{O}$: C, 60.5; H, 6.7; N, 7.4. Encontrado: C, 60.8; H, 6.9; N, 7.1.



Síntesis de 11j.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la aminoamida (**10j**) y la disolución de HBr en ácido acético. Rendimiento: 78%; p.f. 137.9-139.2 $^\circ\text{C}$; $[\zeta]_{\text{D}}^{25} = +25.4^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); IR (KBr) 3337, 2932, 1698, 1656, 1523, 1263

cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD , 25°C) =#2.87-3.39 (m, 4H), 3.61-3.82 (dt, 2H), 4.26-4.21 (dd, 1H, $J = 13.8$ Hz), 3.96-4.02 (dd, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.09-7.22 (m, 5H); ^{13}C RMN (300 MHz, CD_3OD , 25°C) =# 75.3, 85.3, 5.3, 5.3, 28.1, 129.2, 129.4, 129.5, 133.9, 169.1, 174.4; Anal. calcd. para $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2$: C, 45.7; H, 5.9; N, 9.7. Encontrado : C, 66.7; H, 6.6; N, 8.3.



Síntesis de 11k.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la aminoamida (**10k**) y la disolución de HBr en ácido acético. Rendimiento: 63%; p.f. $179.1-180.4$ °C; $[\zeta]^{25}_{\text{D}} = +21.1$ ° ($c = 0.1$, MeOH); m/z 255.3 ($\text{M} + \text{H}^+$); IR (KBr) $3320, 2895, 1953, 1667, 1542, 1257$ cm^{-1} ; ^1H RMN (300 MHz, D_2O , 25°C) =#2.92-3.00 (ddd, 2H, $J = 8.7$ Hz), 3.95-4.01 (m, 2H), 4.16-4.21 (d, 1H, $J = 15$ Hz), 6.85-6.88 (m, 2H), 6.87-6.98 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 5H); ^{13}C RMN (300 MHz, D_2O , 25°C) =#7.0, 43.2, 54.6, 127.6, 127.7, 128.0, 128.9, 129.2, 129.4, 133.7, 137.0, 168.8; Anal. calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}$: C, 57.3; H, 5.7; N, 8.4. Encontrado : C, 57.3; H, 5.9; N, 8.2.

Procedimiento General para la Preparación de Complejos de Níquel.

En un matraz de fondo redondo de 25 ml se deposita una mezcla de la ζ -aminoamida y acetato de níquel tetrahidratado (248.86 g/mol) (relación 1:1) en 15 ml de metanol en agitación y bajo atmósfera de nitrógeno durante media hora.

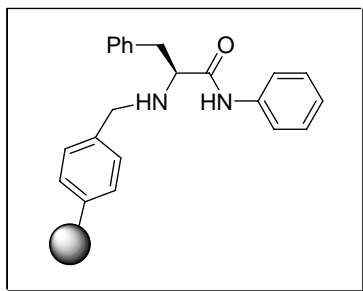
A continuación se eliminó el disolvente por evaporación a vacío. Se adicionó éter al matraz para recuperar el producto. Finalmente se filtró y se lavó el complejo con tolueno seco.

Procedimiento General para la Adición de Dietilzinc a Benzaldehído.

En un matraz de fondo redondo de 50 ml de dos bocas se deposita el correspondiente ligando quiral (1 mmol) en 10 ml tolueno seco y bajo una atmósfera inerte de argón, enfriando la disolución a la temperatura de 0°C . Una disolución de dietilzinc (23 mmol, disolución 1.1 M en tolueno) se adiciona gota a gota. La reacción se mantiene en agitación a esta temperatura durante 30 minutos, transcurrido este tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente, entonces se añade el benzaldehído (10

mmol) recién destilado, disuelto en 10 ml de tolueno seco. La adición se lleva a cabo gota a gota durante unos 30 minutos. La mezcla se mantiene en agitación durante 24 horas más y se para por adición de 30 ml de una disolución 2M de HCl. La mezcla resultante se extrae con dietil éter (3x25 ml) y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO₃, se seca con MgSO₄ anhidro, se filtra y el disolvente se evapora en un rotavapor a presión reducida obteniéndose un aceite. El RMN de ¹H del crudo de reacción proporciona la información del rendimiento y la selectividad de la reacción: Selectividad (¹H, CDCl₃, τ) alcohol fenílico 4.65 ppm (s, 2H), 3-fenilpropanol 4.45 ppm (t, 1H); Rendimiento (¹H, CDCl₃, τ) alcohol fenílico 4.65 ppm (s, 2H), 3-fenilpropanol 4.45 ppm (t, 1H), benzaldehído 9.90 ppm (s, 1H). El exceso enantiomérico se determina por HPLC (Chiralcel OD) Hexano:Isopropanol 97:3 (1ml/min) (R)-fenil-1-propanol, t.t. 10.48 min; (S)-fenil-1-propanol, r.t. 12,64 min

Procedimiento General para el anclaje de aminoamidas a resina Merrifield.

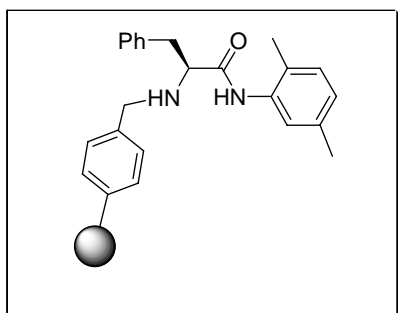


Síntesis de 12b.

Una mezcla del bromhidrato de la aminoamida **11b** (1.005 g, 6 mmol) y NaHCO₃ (1.008g, 12 mmol) en DMF seca (50 ml) fue mantenida en agitación a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón. Se añadió entonces la resina clorometilada (1 mmol Cl/g, 1% DVB, 2 g, 2 mmol) ((C₁₀H₁₀)_{0.01}(C₈H₈)_{0.88}(C₉H₉Cl)_{0.11}) y la suspensión se agitó a 65°C durante 24 horas. El polímero resultante se filtró y se lavó con DMF (2x), MeOH:H₂O (2:1) (3x), MeOH:H₂O (1:1), MeOH:H₂O (1:2), MeOH (3x) y se secó a vacío.

0.82 mmol de grupo funcional/g (DF= 0.11, 100% conversión).

IR (cm⁻¹): pico ausente 1265 cm⁻¹; ¹³C RMN (300Hz, fase gel) (CDCl₃, τ): 42.8, 56.1, 66.0, 130.1, 147.8. Anal. calcd. para ((C₁₀H₁₀)_{0.01}(C₈H₈)_{0.86}(C₂₄H₂₅ON₂)_{0.11}) %N=2.6. Encontrado: %N=0.9.

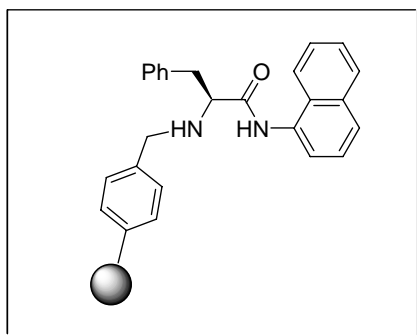


Síntesis de 12c.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la aminoamida (**11c**) y la resina clorometilada para el compuesto **12b**.

0.82 mmol de grupo funcional/g (DF= 0.11, 100% conversión).

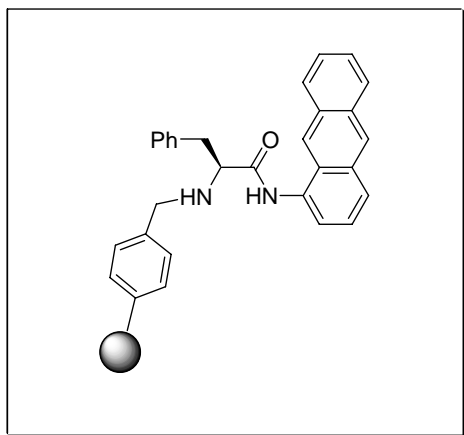
IR (cm^{-1}): pico ausente 1265 cm^{-1} ; ^{13}C RMN (300Hz, fase gel) (CDCl_3 , τ): 40.3, 42.9, 52.2, 62.9, 127.7, 144.9. ^{13}C : (300Hz, fase gel) (CDCl_3 , τ): 17.9, 30.3, 50.4, 65.3, 78.2, 127.5, 143.0. Anal. calcd. para $((\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.86}(\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ON}_2)_{0.11})$ %N=2.6. Encontrado: %N=0.9



Síntesis de 12d.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la aminoamida (**11c**) y la resina clorometilada para el compuesto **12b**.

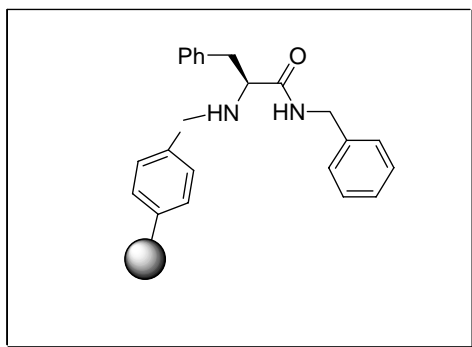
0.82 mmol de grupo funcional/g (DF= 0.11, 100% conversión). IR (cm^{-1}): pico ausente 1265 cm^{-1} ; ^{13}C RMN (300Hz, fase gel) (CDCl_3 , 20.2, Anal. calcd. para $((\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.86}(\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ON}_2)_{0.11})$ %N=2.6. Encontrado: %N=0.9



Síntesis de 12e.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la aminoamida (**11c**) y la resina clorometilada para el compuesto **12b**.

0.82 mmol de grupo funcional/g (DF= 0.11, 100% conversión). IR (cm^{-1}): pico ausente 1265 cm^{-1} ; ^{13}C RMN (300Hz, fase gel) (CDCl_3 , 20.2, . Anal. calcd. para $((\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.86}(\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ON}_2)_{0.11})$ %N=2.6. Encontrado: %N=0.9



Síntesis de 12k

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la aminoamida (**11c**) y la resina clorometilada para el compuesto **12b**.

0.82 mmol de grupo funcional/g (DF= 0.11, 100% conversión).

IR (cm⁻¹): pico ausente 1265 cm⁻¹; ¹³C RMN (300Hz, fase gel) (CDCl₃, τ): 40.3, 42.9, 52.2, 62.9, 127.7, 144.9. Anal. calcd. para ((C₁₀H₁₀)_{0.01}(C₈H₈)_{0.86}(C₂₅H₂₇ON₂)_{0.11}) %N=2.6. Encontrado: %N=0.9

Conclusiones.

Conclusiones

1. Se han sintetizado y caracterizado pequeñas colecciones de β -aminoalcoholes soportados sobre distintos soportes poliméricos: resinas Merrifield, SMOP-3 y PS-DVB clorosulfonado.

1.1. Se han modificado químicamente los β -aminoalcoholes soportados alquilando su átomo de nitrógeno con sustituyentes alifáticos y aromáticos. Asimismo, se han modificado por sustitución en el carbono α .

1.2. Se han obtenido los complejos metálicos, ácidos de Lewis quirales, derivados de los β -aminoalcoholes soportados por reacción con EtAlCl_2 o Et_2AlCl .

1.3. Se ha probado la actividad de los ácidos de Lewis generados en la reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y la metacroleína.

1.4. Se ha evaluado la actividad de estos compuestos como catalizadores enantioselectivos en esta reacción en términos de rendimiento químico, selectividad y enantioselectividad, en relación con las modificaciones estructurales introducidas en el ligando, así como en función de la influencia del soporte polimérico en cuanto al tipo de enlace entre el ligando y el soporte y la estructura de la matriz polimérica.

1.5. Se ha observado que los ácidos de Lewis soportados sobre SMOP-3 (Fibrilares) no inducen ningún tipo de asimetría, debido probablemente a la doble alquilación producida sobre el nitrógeno del aminoalcohol.

1.6. Se ha observado que, en el caso de los ácidos de Lewis soportados sobre resinas Merrifield, los mejores resultados en términos de los excesos enantioméricos encontrados se obtienen para los compuestos N-sustituídos. La N-sustitución aromática (grupo bencilo) es la que da los mejores excesos enantioméricos. La N-alquilación da peores excesos, independientemente del impedimento estérico presente en el grupo alquilo.

Conclusiones

- 1.7. Se ha observado que en el caso de los ácidos de Lewis soportados sobre PS-DVB clorosulfonado, los complejos quelatos formados catalizan de forma cuantitativa la reacción, aunque inducen pobres asimetrías, 21 % para el catalizador derivado del triptofanol y 11 % para el derivado del leucinol. Los mejores resultados en términos del exceso enantiomérico encontrado se obtienen para el catalizador derivado del prolinol, 40 %. El complejo formado por este ligando con el aluminio presenta dos ciclos que lo hacen especialmente estable y rígido, traduciéndose esta característica estructural en una disminución del rendimiento químico y en un aumento del exceso enantiomérico, con respecto al resto de los catalizadores probados.

2. Se ha sintetizado y caracterizado una pequeña colección de bisamidas derivadas de la *L*-fenilalanina y distintas diaminas y posteriormente se han obtenido sus complejos de níquel que han sido probados como catalizadores en la reacción de adición de Et_2Zn sobre benzaldehído.
 - 2.1. Los complejos bisamida-Ni probados como catalizadores han mostrado una buena actividad química y en general una buena enantioselectividad. Así, para el complejo formado por la bisamida con cuatro carbonos en el puente bisamídico y el níquel se obtuvo un 99% de rendimiento químico y un 99% de exceso enantiomérico.
 - 2.2. Se ha observado un cambio de topicidad en la configuración del enantiómero obtenido en la adición de EtZn_2 a benzaldehído, dependiendo de la longitud del puente bisamídico de los compuestos probados como catalizadores. Así, para los puentes de 2, 3 y 4 carbonos de longitud se ha obtenido mayoritariamente el enantiómero *R*, mientras que para los compuestos con 6 y 8 carbonos el enantiómero mayoritario es el *S*.
 - 2.3. Se ha llevado a cabo un estudio mediante espectrofotometría de UV-visible con el fin de caracterizar la estequiometría y geometría de los complejos bisamida-Ni formados, con el fin de explicar en la medida de lo posible los resultados obtenidos experimentalmente.

Conclusiones

- 2.4. Se ha visto que la estequiometría de los complejos bisamida-Ni no es única, dándose relaciones bisamida/Ni = 1:1, 1:2 y posiblemente 2:2. Por otra parte, el modo de coordinación del níquel en el complejo tampoco es único sino que existe un equilibrio entre la coordinación octaédrica y la cuadrado-plana.
- 2.5. Se ha comprobado que en las bisamidas más pequeñas de la serie, puente bisamídico de 2, 3 y 4 carbonos, existe una buena correlación entre el porcentaje de complejo cuadrado-plano presente en el equilibrio y el porcentaje de exceso enantiomérico obtenido para el enantiómero *R*.
- 2.6. Se ha visto que para las bisamidas con 6 y 8 carbonos en el puente bisamídico se rompe la tendencia observada para las bisamidas más pequeñas desapareciendo la correlación lineal entre el porcentaje de complejo cuadrado-plano presente en el equilibrio y los excesos enantioméricos obtenidos, produciéndose además un cambio en la configuración, *S*, del enantiómero mayoritario (*S* en este caso). Estos resultados pueden explicarse en función de la formación de dímeros, tetrámeros, etc , en los cuales el níquel puede presentar coordinación cuadrado-plana, pero que difieren bastante del complejo “porfirínico” formado por las bisamidas más pequeñas.
3. Se ha sintetizado y caracterizado una pequeña colección de α -aminoamidas derivadas de la *L*-fenilalanina y posteriormente se han obtenido sus complejos de níquel que han sido probados como catalizadores en la reacción de adición de Et₂Zn sobre benzaldehído.
- 3.1. Los complejos α -aminoamida-Ni se han mostrado, en general como buenos catalizadores de la reacción y se han obtenido buenas enantioselectividades, siendo el enantiómero mayoritario del de configuración *S*. Para el catalizador de derivado de la 4- *ter*-butilamina se ha obtenido una pobre enantioselectividad, 17% e.e, sin embargo, la configuración del enantiómero mayoritario es *R*, opuesta a la obtenida para el resto de catalizadores.

Conclusiones

- 3.2. Los resultados obtenidos nos han permitido considerar que se puede conseguir un control enantioselectivo dual variando el aminoácido y la amina empleadas para la síntesis de la α -aminoamida.
- 3.3. Se ha llevado a cabo un estudio mediante espectrofotometría de UV-visible con el fin de caracterizar la estequiometría y geometría de los complejos α -aminoamida-Ni formados, con el fin de explicar en la medida de lo posible los resultados obtenidos experimentalmente.
- 3.4. Se ha visto que la estequiometría de los complejos α -aminoamida-Ni no es única, dándose relaciones α -aminoamida/Ni = 1:1, 2:1. Por otra parte, el modo de coordinación del níquel en el complejo tampoco es único sino que existe un equilibrio entre la coordinación octaédrica y la cuadrado-plana.
- 3.5. Se cree que el mecanismo de la adición de EtZn₂ a benzaldehído catalizado por los complejos de níquel-aminoamida tiene lugar a través de un mecanismo similar al propuesto por Noyori para esta adición en presencia de aminoalcoholes. El estado de transición que conduce al enantiómero mayoritario, *S*, es un estado de transición tricíclico con una conformación *anti-trans*. El cambio de configuración en el enantiómero obtenido, *R*, pasaría por un cambio de conformación del estado de transición desde una conformación de *sobre plano* en el anillo quelato de cinco átomos y la formación de un *estado de transición* bicíclico con una conformación de *silla* en el anillo de seis miembros resultante de la interacción del benzaldehído con los dos centros metálicos, situación descrita por Norrby en el caso de la adición de Et₂Zn en ausencia de N.
- 3.6. Se han estudiado una ruta inicial para el anclaje de las aminoamidas sobre resinas Merrifield, aunque se ha visto que no es demasiado selectiva ya que se producía polialquilación sobre los átomos de nitrógeno.