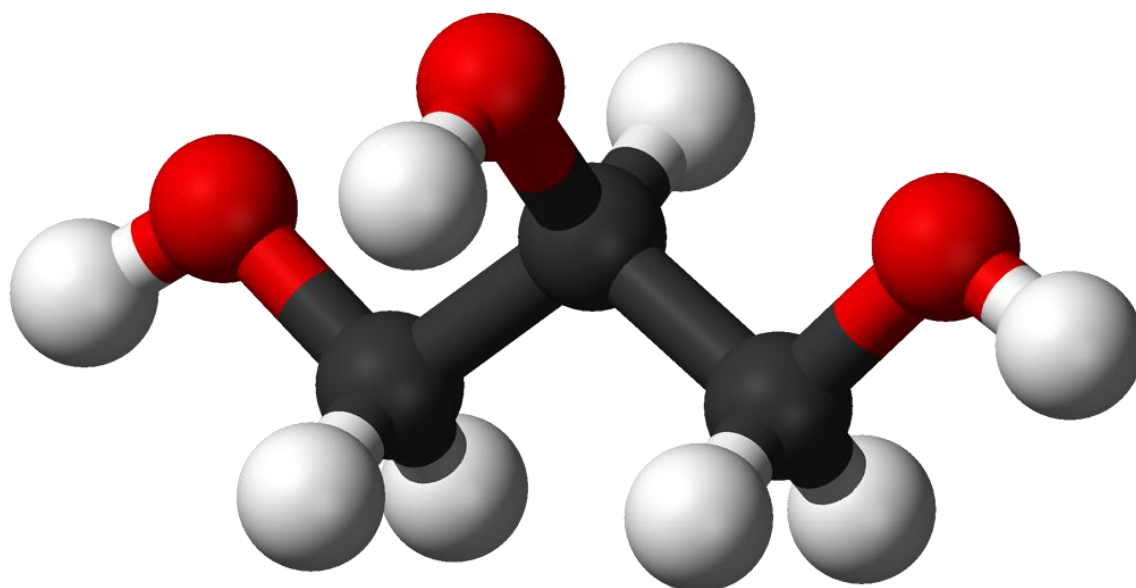




Universidad
Zaragoza



Facultad de Ciencias
Universidad Zaragoza



TRANSFORMACIONES ESTREOSELECTIVAS SOBRE DERIVADOS DE GLICEROL

Autor: Luis Izquierdo Aranda

Director: Pilar López Ram de Viu

Departamento: Química Orgánica

Laboratorio de Procesos Estereoselectivos

RESUMEN

La organocatálisis asimétrica, basada en el empleo de sustancias orgánicas quirales sencillas para la activación de los sustratos, se ha convertido en los últimos años en una alternativa complementaria a los procedimientos de catálisis mediada por metales. Uno de los posibles mecanismos de acción por los cuales pueden actuar los organocatalizadores es el establecimiento de enlaces covalentes con alguno de los sustratos, formando intermedios activos quirales que conducen a la formación de los productos finales de forma estereoselectiva. Es, por ejemplo, el caso de los carbenos cuando se emplean como organocatalizadores. En este TFG se ha empleado un carbeno N-heterocíclico (NHC) derivado de un aminoalcohol quiral como organocatalizador en reacciones de acilación de derivados de glicerol. De este modo se busca estudiar la desimetrización de este compuesto tan abundante y dotarlo de un alto valor añadido.

Para ello, en primer lugar, se ha sintetizado el derivado del glicerol protegido como éter bencílico en el hidroxilo secundario, sustrato que se empleará para ensayar las reacciones organocatalizadas. Se ha comprobado que este grupo protector no da lugar a migraciones en las condiciones de reacción ensayadas. Posteriormente, y tras realizar la correspondiente búsqueda bibliográfica, se sintetizó y purificó una diquinona que desempeñará el papel de oxidante en las reacciones organocatalizadas de transferencia de acilo a partir de aldehídos. Finalmente, se han realizado los ensayos para llevar a cabo la benzoilación del derivado de glicerol utilizando como agente acilante benzaldehído en las condiciones oxidantes citadas. El estudio de distintas bases y disolventes ha permitido comprobar su influencia en los resultados de la reacción, tanto a nivel de rendimiento como de enantioselectividad.

ABSTRACT

Asymmetric organocatalysis, based on the use of simple chiral organic substances for the activation of substrates, has become in recent years a good alternative to metal-mediated catalysis procedures. One of the possible mechanisms of action by which organic catalysts can operate is the formation of covalent bonds with some of the substrates, forming chiral active intermediates that lead to the final products in a stereoselective way. That is the case of carbenes when they are used as organocatalysts. In this TFG, the precursor of an N-heterocyclic carbene (NHC) derived from a chiral amino alcohol has been chosen. Their use as organocatalyst in acylation reactions of glycerol derivatives leading to a possible desymmetrization of this compound was studied.

For this purpose, a bibliographical search has been made to synthesize both the glycerol derivative and the oxidant required to carry out the catalytic tests. At first, glycerol derivative protected as benzyl ether on the secondary hydroxyl group was synthesized as substrate to test the organocatalytic reactions. It has been found that this protective group does not give rise to migrations under the reaction conditions tested. Finally, some essays have been developed to carry out the benzylation of the glycerol derivative using benzaldehyde as acylating agent under oxidizing conditions. Different bases and solvents have been studied in order to analyze their influence on the reaction yield as well as enantioselectivity.

ABREVIATURAS

- ❖ AcOEt: Acetato de etilo
- ❖ APT: Attached proton test
- ❖ CCF: Cromatografía en capa fina
- ❖ DBU: 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
- ❖ DCM: Diclorometano
- ❖ DDQ: 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
- ❖ DPQ: 3, 3', 5, 5'-tetra-*terc*-butildifenoquinona
- ❖ ee: Exceso enantiomérico
- ❖ HPLC: Cromatografía líquida de alta eficacia
- ❖ NEt₃: Trietilamina
- ❖ NHC: Carbeno N-heterocíclico
- ❖ R_f: Factor de retardo
- ❖ TBD: 1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
- ❖ TBDPS: *terc*-Butildifenilsilil
- ❖ TBS: *terc*-Butildimetilsilil
- ❖ TFA: Ácido trifluoroacético
- ❖ TFG: Trabajo fin de grado
- ❖ THF: Tetrahidrofurano

ÍNDICE

1. Introducción	7
2. Objetivos.....	12
3. Resultados y discusión.....	13
1. Síntesis del derivado de glicerol protegido en el -OH secundario.....	14
1.1. Protección de los alcoholes primarios en forma de acetal: Síntesis de <i>cis-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (1)</i>	14
1.2. Protección del alcohol secundario: Síntesis de <i>5-(benciloxi)-2-fenil-1,3-dioxano (2)</i>	15
1.3. Apertura del acetal: Síntesis de <i>2-(benciloxi)propano-1,3-diol (3)</i>	16
2. Síntesis del oxidante DPQ (4)	16
3. Benzoilación organocatalizada del derivado de glicerol.....	18
4. Determinación de los resultados.....	21
4.1. Determinación del rendimiento.....	21
4.2. Determinación de la ee.	22
5. Análisis de las reacciones.....	24
4. Parte experimental.....	26
1. Síntesis del derivado de glicerol protegido en el -OH secundario.....	26
1.1. Síntesis de <i>cis-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (1)</i>	26
1.2. Síntesis de <i>5-(benciloxi)-2-fenil-1,3-dioxano (2)</i>	26
1.3. Síntesis de <i>2-(benciloxi)propano-1,3-diol (3)</i>	26
2. Síntesis del oxidante DPQ (4)	27
3. Benzoilación no asimétrica del derivado de glicerol.....	27
4. Benzoilación organocatalizada del derivado de glicerol.....	28
5. Conclusiones.....	28
6. Bibliografía.....	29
7. Anexos.....	31

Instrumentación.....	31
Colección de espectros 1H-RMN y APT.....	32
Colección de cromatogramas HPLC.....	39

1. INTRODUCCIÓN

Introducción

En el mundo actual, disponer de métodos que nos permitan obtener compuestos enantioméricamente puros es de vital importancia en sectores tan variados como el farmacéutico o el agroquímico¹. El hecho de que cada enantiómero presente diferentes propiedades y por ello distintos usos biológicos y efectos, nos obligan a ser capaces de controlar, con gran precisión, la estereoquímica de los productos quirales.²

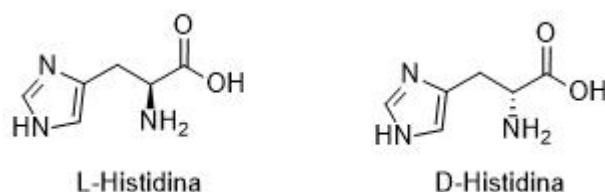


Figura 1

Para obtener un compuesto enantioméricamente puro existen diversas técnicas, las cuales se pueden englobar en los siguientes grupos:

Resolución de racematos:

Se puede considerar el método clásico para la resolución de enantiómeros. El método más utilizado se basa en la diferencia de propiedades físicas, y a veces químicas, entre diastereoisómeros. El procedimiento se desarrolla a través de la reacción de un racemato con un agente quiral para dar lugar a dos diastereómeros ópticamente activos, susceptibles de ser separados mediante técnicas de separación convencionales.

Otro método es la cromatografía quiral, la cual emplea fases estacionarias quirales capaces de interactuar con los enantiómeros de maneras diferentes, dando lugar a su resolución.

El último método para obtener moléculas enantioméricamente puras es la resolución cinética, que se basa en la diferente reactividad que presentan los enantiómeros con un determinado reactivo quiral. En estas condiciones los estados de transición que se forman son diastereomórficos y tienen diferentes energías de activación.

Pool chiral:

Es una síntesis en la que se parte de un compuesto enantioméricamente puro y de alta disponibilidad, de manera que esta quiralidad es mantenida durante toda la síntesis, o en ocasiones esta quiralidad se emplea para inducir la formación de nuevos centros quirales. Los materiales de partida más comunes son aminoácidos y monosacáridos naturales.

Síntesis asimétrica:

Uno de los campos con mayor crecimiento en la actualidad es el de la síntesis asimétrica, donde unidades aquirales son transformados en unidades quirales de forma que los posibles estereoisómeros se obtienen en cantidades desiguales. La quiralidad de nuestros productos puede ser inducida bien por uno de los reactivos o bien por el catalizador que se emplea en la reacción.

La catálisis asimétrica, o enantioselectiva, se fundamenta en el uso de catalizadores quirales para obtener de forma mayoritaria un enantiómero. Dentro de ésta, podemos diferenciar métodos enzimáticos y químicos dependiendo del tipo de catalizador utilizado, y dentro de los químicos se puede distinguir entre organocatálisis, los catalizadores son moléculas orgánicas complejas, o complejos organometálicos que normalmente emplean metales de transición.³

La organocatálisis, que emplea sustancias quirales sencillas para la activación de los sustratos, es una alternativa que durante los últimos años ha ido complementándose a la catálisis mediada por metales. Los organocatalizadores pueden compararse con las enzimas, proteínas de estructura compleja cuyo centro activo posee grupos funcionales particulares con una determinada disposición, lo cual permite la interacción con moléculas específicas. Por tanto, el objetivo de los organocatalizadores es simular los sistemas enzimáticos permitiendo la transformación de una mayor variedad de sustratos, como el glicerol, al carecer de tantos condicionantes.⁴

La catálisis asimétrica parte de un sustrato proquiral, es decir, que no posee quiralidad pero que puede transformarse en un compuesto quiral en una única etapa y además, si la catálisis es efectiva, el producto finalmente obtenido estará enriquecido en uno de sus enantiómeros. El sustrato proquiral puede tener un centro trigonal que se transforma en uno tetragonal mediante la adición preferente del reactivo por una de sus caras. Otro tipo de moléculas proquirales tienen un centro tetraédrico con dos sustituyentes iguales, y se transforman en quirales al derivatizar o sustituir preferentemente uno de dichos sustituyentes, proceso que se conoce como desimetrización.⁵

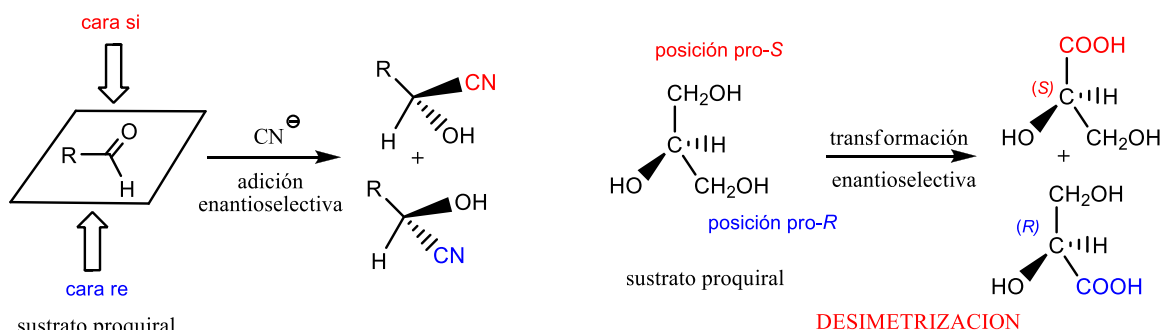


Figura 2

La desimetrización enantioselectiva es una herramienta muy útil para generar moléculas quirales complejas desde otros productos aquirales relativamente simples. En particular, la organocatálisis ha abierto nuevas vías al permitir mecanismos de reacción diferentes a la desimetrización tradicional catalizada por metales.⁶

El glicerol (glicerina o 1,2,3-propanotriol) es un compuesto ideal como base para la construcción de moléculas de mayor tamaño y complejidad, con aplicaciones en cosmética, industria alimentaria o farmacéutica. Es uno de los compuestos químicos conocidos más versátil y valioso, con una gran variedad de posibilidades.⁷ Esto es debido en parte a su bajo coste, dada su obtención como derivado de la industria petroquímica y de la producción de biodiésel o jabón, así como a su elevada funcionalización y la facilidad para transformar sus grupos funcionales mediante reacciones sencillas.

El glicerol es un líquido incoloro, inodoro, viscoso y de sabor dulce, componente esencial de los triglicéridos, presente tanto en grasas animales como en aceites vegetales. En la situación global actual, la demanda de combustible combinada con la disminución de las reservas de petróleo ha llevado a un rápido crecimiento de la industria del biodiésel, generándose un superávit de glicerol no refinado. Hoy en día, el refinado de éste se lleva a cabo principalmente por destilación a vacío o intercambio iónico, procesos que no resultan atractivos económicamente a las empresas que generan exceso de glicerol. Con el objetivo de aprovechar este superávit de glicerol, se busca desarrollar nuevos procesos para convertir el glicerol en compuestos con valor añadido que compensen el coste adicional de la purificación del glicerol no refinado.⁸

Una de las opciones para poner en valor el glicerol es su transformación en compuestos que posean centros estereogénicos. Una gran cantidad de productos naturales y compuestos biológicamente activos quirales pueden obtenerse a partir del glicerol por derivatización o transformación de sus grupos funcionales.⁹ Además del interés de estos productos por sus propiedades biológicas, algunos son muy importantes en el campo de la síntesis orgánica, como el D-gliceraldehído, un sintón quiral de una elevada versatilidad y por ello muy utilizado en síntesis asimétrica.

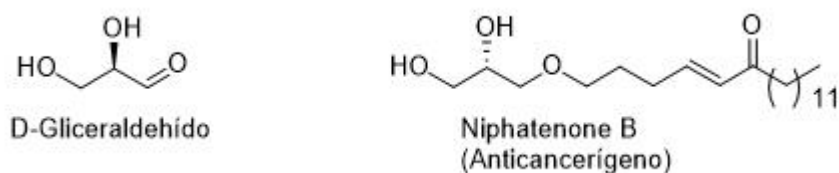


Figura 3

En la actualidad, la síntesis de los compuestos con estructura derivada de glicerol en forma enantioméricamente pura utiliza como productos de partida azúcares quirales como el D-manitol, que son fragmentados y convenientemente derivatizados, aprovechando la quiralidad inherente del producto de partida. El reto a superar en este campo es el desarrollo de métodos que permitan una efectiva desimetrización del glicerol, lo que permitiría sustituir el uso de compuestos como el D-manitol por un producto de partida más económico y abundante, y que además permitiría acceder a ambos isómeros de forma sencilla si se usa el catalizador adecuado.

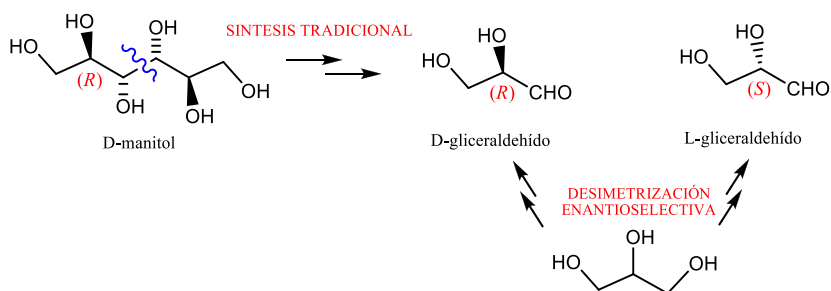


Figura 4

Desde el punto de vista de la desimetrización, el glicerol puede considerarse como un 1,3-diol. La desimetrización de dioles aquirales, tanto proquirales como formas meso, ha sido ampliamente estudiada, inicialmente utilizando métodos enzimáticos¹⁰ y desarrollándose con

posterioridad desimetrizaciones catalizadas por complejos metálicos¹¹ y por organocatalizadores.¹²

Sin embargo, la desimetrización del glicerol presenta algunos problemas desde el punto de vista sintético, debido a su alta funcionalización en una estructura tan sencilla. Por una parte, hay que controlar la funcionalización de uno de los alcoholes primarios frente al secundario. Por otra, evitar la reacción de ambos alcoholes primarios para conseguir la desimetrización efectiva. Además, la proximidad de los centros reactivos puede llevar a migraciones de un grupo funcional entre los tres carbonos, lo que podría destruir la quiralidad conseguida al funcionalizar uno de los grupos alcohol. Por ello, son escasos los trabajos que han abordado la tarea de desimetrizar el glicerol.

La mayoría de las desimetrizaciones de glicerol se han llevado a cabo utilizando catálisis enzimática. Se han encontrado ejemplos como el de la glicerol quinasa, enzima que cataliza la fosforilación de glicerol para formar (*R*)-glicerol-1-fosfato (o *L*-glicerol-3-fosfato), pero que no tolera modificaciones estructurales en el C2, como muchos otros métodos enzimáticos.¹³ Los organocatalizadores, que como ya se ha mencionado pueden ser comparados con sistemas enzimáticos con un menor grado de especificidad y una mayor simplicidad estructural que permitiría la transformación de una mayor variedad de sustratos, han sido sin embargo poco estudiados hasta el momento. Se han descrito tan sólo unos pocos ejemplos, como la transferencia enantioselectiva de grupos acilo¹⁴ o sililo¹⁵, con buenas enantioselectividades, demostrando que los organocatalizadores son válidos en la desimetrización del glicerol y que el estudio de esta reacción está en sus inicios, constituyendo un reto sintético importante. De hecho, todos los catalizadores utilizados en esos pocos trabajos tienen un mecanismo de actuación similar: los organocatalizadores son derivados de la histidina o directamente derivados de *N*-metilimidazol. Es este heterociclo el que interviene en la transferencia enantioselectiva. Queda abierto todo un camino en la exploración de otro tipo de organocatalizadores.

En este trabajo protegeremos el hidroxilo del C2 del glicerol, tratándolo de este modo como un 1,3-diol. La desimetrización se va a abordar por transferencia de un grupo acilo, que es una de las más eficaces resoluciones de dioles.¹⁶

El organocatalizador empleado en este trabajo es un carbeno *N*-heterocíclico (NHC)^{17,18} que actúa a través de un mecanismo complejo formando un enlace covalente con los sustratos. La transferencia de acilo puede llevarse a cabo desde un éster, normalmente vinílico, o desde un aldehído con un posterior proceso de oxidación. En este trabajo abordaremos la acilación partiendo de un aldehído, el benzaldehído, para obtener benzoatos de glicerol.

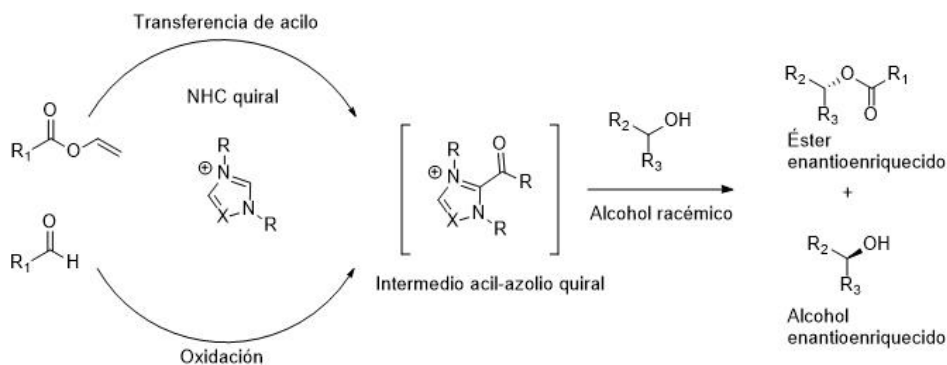


Figura 5

A continuación, se muestran algunos ejemplos de NHC:

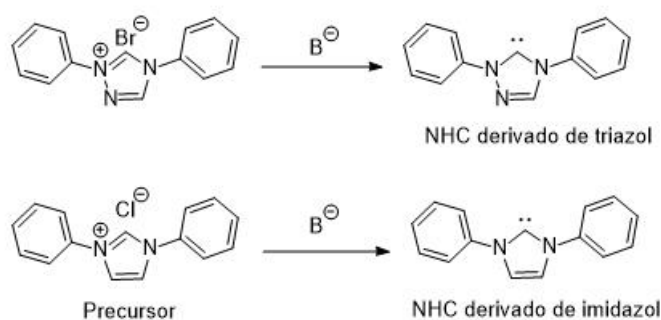


Figura 6

Por lo general estos carbenos se forman a partir de precursores catiónicos: sales de imidazoles, triazoles, tetrazoles, pirazoles, benzopirazoles, oxazoles y tiazoles. Para su activación es necesaria la adición de una base capaz de arrancar el protón situado en el carbono entre los átomos de nitrógeno. Normalmente estos compuestos tienen pK_a s relativamente altos que oscilan entre 21-24 dependiendo de la estructura y los sustituyentes.

La estabilidad de este tipo de carbenos reside en la existencia de donación π desde el par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno al orbital p vacío del carbeno. La presencia de dos átomos de nitrógeno electronegativos como sustituyentes del carbono carbénico y un cierto carácter aromático del sistema, proporcionan una estabilidad adicional. Además, la posición que ocupan los nitrógenos es clave: de forma tradicional un carbeno es electrófilo y en este caso, debido a la resonancia, el carbeno generado es nucleófilo.

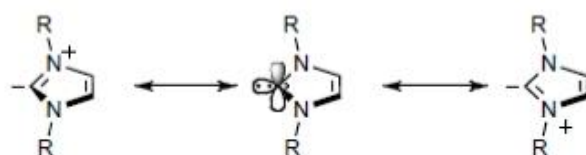


Figura 7

Junto con los factores electrónicos, los factores estéricos juegan un papel fundamental en la estabilización del carbeno, moderando su reactividad y dificultando el proceso de dimerización.¹⁸ En el caso de la organocatálisis quiral, los NHC utilizados en trabajos descritos en la bibliografía son derivados de imidazol o triazol con sustituyentes quirales en el anillo heterocíclico.^{10,11,15}

2. OBJETIVOS

La finalidad de este trabajo es estudiar transformaciones estereoselectivas de derivados de glicerol usando un organocatalizador de tipo carbeno N-heterocíclico (NHC) en busca de la desimetrización de un derivado de glicerol.

Para ello se utiliza glicerol como compuesto de partida, sustrato sobre el que actuaremos para obtener su derivado protegido en el grupo –OH del carbono secundario. Sobre este producto obtenido, llevaremos a cabo la reacción de benzoilación de los grupos hidroxilo primarios empleando benzaldehído como agente transferente del grupo acilo, así como un carbeno N-heterocíclico derivado de un aminoalcohol quiral como catalizador. Finalmente será necesario el uso de un oxidante externo que haga posible la oxidación del intermedio acil-azoliogenerado en el ciclo catalítico. Así pues, este objetivo principal puede concretarse en los siguientes objetivos particulares:

1. Síntesis del derivado de glicerol protegido en el carbono secundario, en forma de éter bencílico, por medio de una secuencia de tres reacciones. Concretamente, este derivado protegido a partir de glicerol es el 2-(benciloxi)propano-1,3-diol.
2. Síntesis del oxidante DPQ (*3,3', 5,5'-tetra-terc-butildifenoquinona*) o *3,3', 5,5'-tetra-tert-butyl-[1,1'-bis(ciclohexiliden)]-2,2',5,5'-tetraen-4,4'-diona*, una de las quinonas más empleadas en este tipo de procesos catalizados por carbenos quirales.
3. Ensayar reacciones de desimetrización organocatalizada sobre el derivado de glicerol por medio de la benzoilación de uno de los –OH primarios.
4. Analizar los resultados obtenidos (rendimientos y excesos enantioméricos) en función del uso de distintos disolventes, así como de diferentes bases, implicadas en la activación de nuestro organocatalizador, para obtener conclusiones que permitan continuar este estudio de desimetrización.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Como ya se ha mencionado anteriormente, en este TFG se estudia la desimetrización de un 1,3-diol obtenido a partir de la protección en el carbono secundario del glicerol, mediante la benzoilación de uno de sus grupos -OH primarios libres.

Para ello, en primer lugar, desarrollamos una secuencia de tres reacciones por medio de las cuales, partiendo de glicerol, llegamos a su derivado protegido en forma de éter bencílico en el carbono secundario, sustrato sobre el que trataremos de realizar la benzoilación que nos permita generar un centro estereogénico inexistente hasta el momento. Esta secuencia de tres reacciones consta de una protección en forma de acetal de los dos grupos alcoholes primarios, lo cual nos permite actuar selectivamente sobre el grupo -OH libre ubicado en el carbono secundario. Tras esta primera etapa, nos disponemos a proteger la única posición libre en la estructura. Dicha protección se había llevado a cabo en anteriores estudios realizados en el grupo de investigación empleando grupos protectores sililados, como TBS. Sin embargo, los resultados obtenidos mostraban que tenía lugar la migración de dicho grupo protector desde el alcohol secundario a los primarios. Se buscaron nuevas alternativas al TBS dentro de los grupos protectores sililados, pero la principal opción barajada, el grupo TBDPS, presentaba los mismos inconvenientes que se habían encontrado previamente.¹⁹ Así pues, se optó por la formación de un éter bencílico, estable en las condiciones de trabajo. Terminada la segunda etapa, tan solo necesitamos llevar a cabo la apertura del acetal y así liberar los grupos -OH primarios sobre los que actuar para desimetrizar nuestro compuesto.

Una vez disponible el sustrato sobre el que se va a llevar a cabo la desimetrización, fijaremos los reactivos y condiciones necesarias para llevar a cabo la reacción. El carbeno que utilizaremos será un NHC con estructura de imidazol, derivado del aminoalcohol (1*R*, 2*S*)-1-amino-2-indanol. Este carbeno se genera a partir del precursor de la figura (ver Figura 8) en presencia de una base.

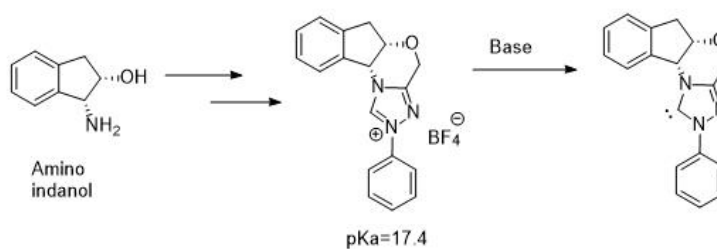


Figura 8

Este precursor ya había sido utilizado con anterioridad en el grupo de investigación, por lo que ya se disponía de él. El agente que transfiere el acilo para obtener el benzoato de glicerol protegido en C2 será benzaldehído. Además, el ciclo catalítico requiere un oxidante. Los oxidantes típicos en estas reacciones son manganesa, MnO_2 , o una quinona, típicamente la DPQ (3,3',5,5'-tetra-*tert*-butildifenoquinona). Los estudios previos sobre esta reacción de transferencia de benzoilo realizados en el grupo de investigación se habían llevado a cabo utilizando tanto manganesa como una quinona, la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ), y se había comprobado que la manganesa no era un oxidante eficaz mientras que la quinona sí, aun cuando no era la quinona descrita en la bibliografía. En nuestro caso se decide

optar por sintetizar la misma quinona empleada en las resoluciones de 1,3-dioles mediadas por NHC que necesitan un agente oxidante externo, la DPQ. En cuanto a la base necesaria para generar el carbeno y el disolvente en que llevar a cabo las reacciones, estos factores se comentarán en el apartado dedicado a las reacciones organocatalizadas.

1. Síntesis del derivado de glicerol protegido en el -OH secundario:

Se protege el grupo hidroxilo unido al carbono secundario del glicerol en forma de éter bencílico siguiendo el siguiente esquema:

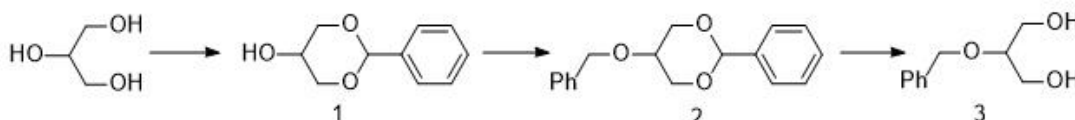


Figura 9

1.1. Protección de los alcoholes primarios en forma de acetal: síntesis de *cis-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (1)*.

La primera reacción que llevamos a cabo, ya puesta a punto en el grupo de investigación con anterioridad, es la protección de los alcoholes primarios del glicerol, haciendo reaccionar éste con benzaldehído en presencia de ácido sulfúrico (3 gotas, catalítico) consiguiendo la formación del acetal.



Figura 10

Se disuelve un exceso de glicerol (1.25 eq.) en tolueno y se añaden 3 gotas de ácido sulfúrico concentrado (96%). Tras esto se añade benzaldehído (1 eq.) y la mezcla se calienta a reflujo en baño de silicona. En esta reacción el disolvente es fundamental, ya que el tolueno es capaz de formar un azeótropo con el agua y éste puede ser destilado consiguiendo así desplazar el equilibrio. Para la destilación del azeótropo es necesario el uso de un montaje Deen-Stark.

Como resultado de la reacción se obtiene una mezcla de 4 productos además de los restos de glicerol de partida sin reaccionar. Los productos obtenidos son los siguientes:

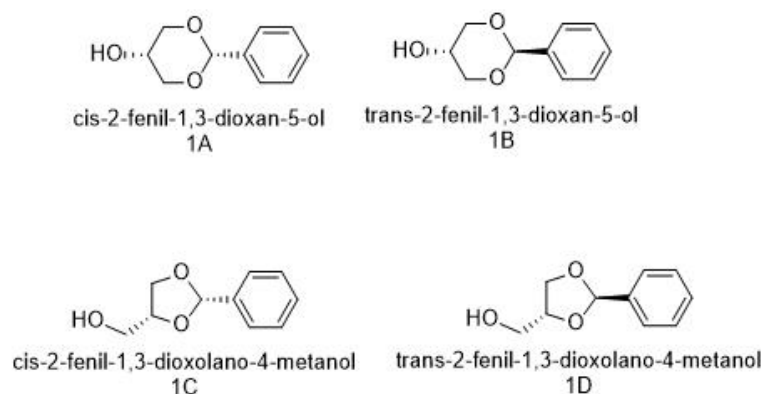


Figura 11

Para separar la mezcla de estos cuatro compuestos resultantes, se realiza una columna en sílica gel empleando una mezcla éter/hexano (8/2) como eluyente. El orden de elución de los productos es 1B, 1C y 1D, estos dos últimos con idéntico $R_f=0.43$, y 1A, que a partir de ahora denominaremos únicamente **1**. Debido a que todos los productos eluían a velocidad similares, algunas fracciones contenían mezclas de los cuatro productos, lo que inicialmente hizo bajar el rendimiento de la reacción.

Como la finalidad de esta reacción es proteger los alcoholes primarios, los 1,3-acetales 1B (aceite amarillo) y **1** (sólido blanco) (ver Figura 10) fueron guardados, pese a que continuaríamos trabajando exclusivamente con el isómero **1**, cis-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol. Las fracciones menos puras de **1** fueron recristalizadas en diisopropiléter (caliente)/hexano, con el objetivo de conseguir aumentar el rendimiento del proceso. Además, nos dimos cuenta al preparar los tubos para $^1\text{H-RMN}$ que al emplear CDCl_3 como disolvente siempre se obtenían las mismas proporciones de los cuatro isómeros iniciales independientemente de la fracción más o menos enriquecida en **1** de la que realizásemos el análisis. Por ello, las aguas madres de las recristalizaciones junto con las fracciones menos enriquecidas en **1** recogidas directamente de la columna se disolvieron en CHCl_3 junto con unas gotas de ácido sulfúrico para de este modo reequilibrar la mezcla y aumentar la proporción del compuesto de interés **1**, lo que nos permitió obtener más producto por recristalización de esta mezcla reequilibrada.

1.2. Protección del alcohol secundario: Síntesis de **5-(benciloxi)-2-fenil-1,3-dioxano (2)**.

La protección del grupo hidroxilo libre situado en el carbono secundario del compuesto **1** se llevó a cabo mediante una reacción de Williamson a partir de bromuro de bencilo, hidruro de sodio y yoduro de tetrabutilamonio en THF durante 2-3h²⁰.

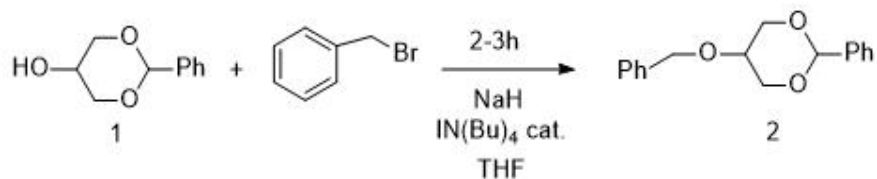


Figura 12

El bruto de reacción presentaba tanto el compuesto bencilado, 5-(benciloxi)-2-fenil-1,3-dioxano, que a partir de este momento denotaremos **2**, como el compuesto de partida **1**. Para separar ambos compuestos, tras evaporar el bruto de reacción, llevamos a cabo una columna en sílica gel empleando de nuevo éter/hexano (8/2) como eluyente. Se identificó el compuesto bencilado **2**, un sólido blanquecino, revelando en el ultravioleta ($R_f=0.40$), mientras que el compuesto **1** se detectó haciendo uso de ácido fosfomolibdico como revelador ($R_f=0.18$) gracias al grupo -OH libre que presenta en su estructura y que puede ser oxidado. También se detectó en el ultravioleta una tercera mancha en la parte superior de la placa cromatográfica correspondiente a los restos sin reaccionar del bromuro de bencilo.

1.3. Apertura del acetal: Síntesis de **2-(benciloxi)propano-1,3-diol (3)**.

Para llevar a cabo la apertura del acetal se opta por una hidrólisis ácida.²¹ Se añade ácido p-toluensulfónico a una disolución del compuesto **2** en MeOH/THF (80/1) y se pone a agitar a temperatura ambiente durante 16h.

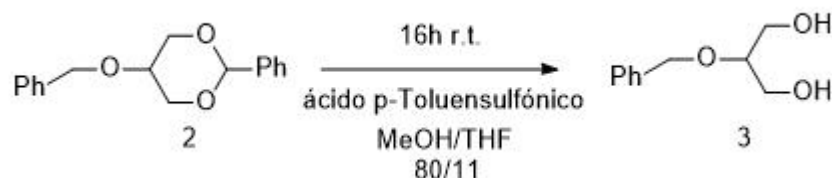


Figura 13

La mezcla obtenida es evaporada. Tras ello se realiza una columna en sílica gel, ya que por capa fina se puede apreciar en el bruto de reacción tanto el producto de partida **2** sin hidrolizar como el compuesto **3**. En esta ocasión se emplea hexano/AcOEt (1/2) como eluyente. El producto **3** obtenido es un aceite amarillento ($R_f=0.20$) mientras que **2** queda menos retenido ($R_f=0.6$).

2. Síntesis del oxidante DPQ (3,3',5,5'-tetra-terc-butildifenoquinona) (4):

La síntesis del oxidante, **4**, se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito en la bibliografía consultada.²²

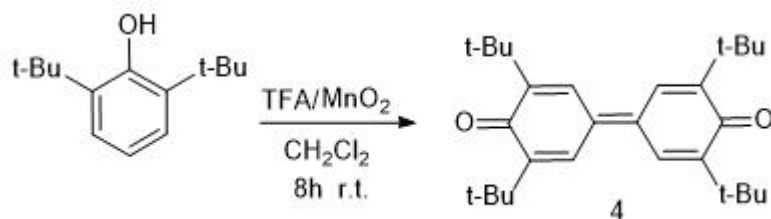


Figura 14

Sin embargo, obtener el compuesto deseado puro fue un trabajo difícil de conseguir. Junto con el oxidante **4** ($R_f=0.60$, hexano/AcOEt (97/3)), (mancha amarilla visible a simple vista), se identificaron en el bruto de reacción dos compuestos adicionales. El primero de ellos, visible en ultravioleta, adquiría coloración amarillenta transcurrido unos pocos minutos y presentaba un $R_f=0.50$, mientras que el segundo, con un $R_f=0.42$, tan solo era visible en ultravioleta. El RMN confirma la presencia de estos tres compuestos, como se ve en la Figura 14. Uno de ellos, el marcado con el círculo de color rojo es el oxidante **4**. Los otros dos todos tiene una estructura relacionada, mostrando todos ellos el protón en la zona de aromáticos y el grupo *terc*-butilo. Integrando las señales se puede asignar cuáles corresponden a la misma molécula.

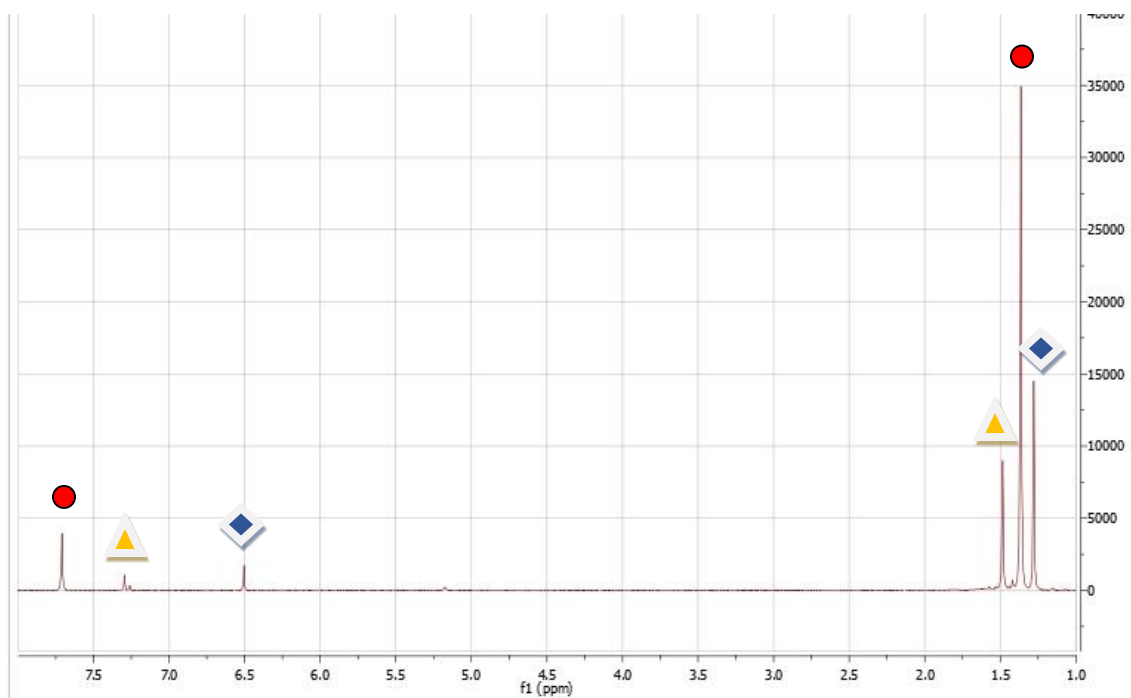


Figura 15

Se llevó a cabo una columna en sílica gel del bruto con el objetivo de separar el compuesto **4** de los otros dos subproductos obtenidos. Se probaron diversos eluyentes, concluyendo que la mezcla hexano/AcOEt, 97/3 era la mejor de las opciones, ya que eluyentes más polares provocaban que los tres compuestos corrieran a la vez mientras que mezclas menos polares no eran capaces de moverlos.

Incluso con la mezcla utilizada no fuimos capaces de obtener **4** puro, tan solo fracciones enriquecidas en el compuesto de nuestro interés. Fue necesario realizar tres recristalizaciones en etanol de las fracciones enriquecidas en **4** obtenidas de la columna hasta conseguir unas finas

agujas de color púrpura, características descritas para nuestro compuesto puro.

A partir de las aguas madres conseguimos identificar la primera de las impurezas encontradas ($R_f=0.50$), unas agujas amarillas de mayor tamaño que las de la DPQ. Al estudiar su estructura por RMN se comprobó que se correspondía con las señales marcadas con el rombo azul en la Figura 15.

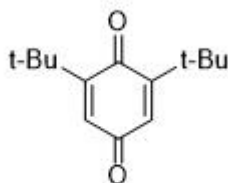


Figura 16

Es realmente significativo el hecho de que las señales obtenidas en el APT encajen a la perfección con la estructura propuesta (ver Parte experimental y Anexos). Se trata de una molécula simétrica, cuyos carbonos carbonílicos corresponden a las dos señales más altas. Las dos que aparecen en el rango de 160-130 ppm a los dos carbonos con hibridación sp^2 de los cuatro restantes, mientras que finalmente las dos señales más bajas se deben a los tipos de carbono diferentes que encontramos en los grupos *terc*-butilo.

La segunda de las impurezas ($R_f=0.42$) no fue posible de identificar con total certeza, aunque se cree que podría tratarse del diol acoplado sin oxidar, mostrado en la Figura 16, uno de los posibles intermedios por los que puede transcurrir el proceso de formación de la DPQ propuestos en la bibliografía consultada.

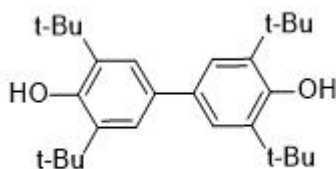


Figura 17

3. Benzoilación organocatalizada del derivado de glicerol:

Antes de comenzar a hablar de las diferentes pruebas llevadas a cabo, mostraremos el posible ciclo catalítico de la reacción de transferencia del grupo acilo por medio de intermedios acilazolio generados a partir de aldehídos vía reacciones redox, que describen importantes autores.²³

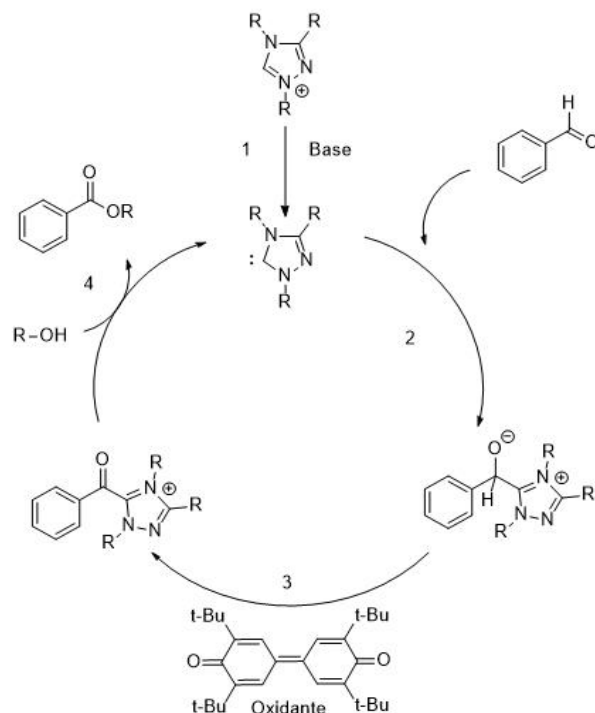


Figura 18

1. En primer lugar, el organocatalizador debe ser desprotonado para formar el carbeno. El carbeno derivado de aminoindanol tiene un pK_a de 17.4, por lo que en teoría serán necesarias bases relativamente fuertes para ello. En nuestro caso, llevaremos a cabo pruebas con distintos tipos de bases.
Inicialmente se decidió ensayar dos tipos de bases bien diferenciadas: carbonato de cesio, Cs_2CO_3 , una sal inorgánica y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, también conocida como esponja de protones, una base nitrogenada aromática. Con ello se pretende estudiar la importancia de la basicidad de las bases en el proceso de activación del catalizador, así como la posible influencia de otros factores asociados a la estructura y características propias de cada base. Posteriormente, también se estudiaron otros tipos de bases nitrogenadas de estructura y pK_a variados como son la trietilamina (NEt_3), la 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undec-7-eno (DBU) y la triazabicyclodeceno (TBD).
2. En la segunda etapa, el carbeno ataca al grupo carbonilo del agente acilante formándose un intermedio tetraédrico acil-azolium con el grupo alcohol.
3. Para que nuestro sustrato ataque es necesario oxidar el alcohol para obtener el intermedio activo. Esta oxidación se ve favorecida por la naturaleza aromática del triazol, que hace que el alcohol se encuentre en una posición bencílica. El oxidante debe ser elegido cuidadosamente, ya que de ser un oxidante muy potente podría oxidar el nucleófilo que queremos que ataque.
4. Finalmente, el nucleófilo, en nuestro caso el diol protegido en el carbono secundario derivado del glicerol, ataca al carbonilo regenerando de nuevo el carbeno.

4. Determinación de los resultados:

Para poder realizar el análisis de los resultados obtenidos en los ensayos catalíticos desarrollados, necesitábamos un patrón del producto final deseado, el derivado de glicerol monobenzoilado, compuesto **5**. La síntesis del compuesto de referencia se llevó a cabo por medio de una benzoilación no asimétrica en condiciones típicas (Figura 21).

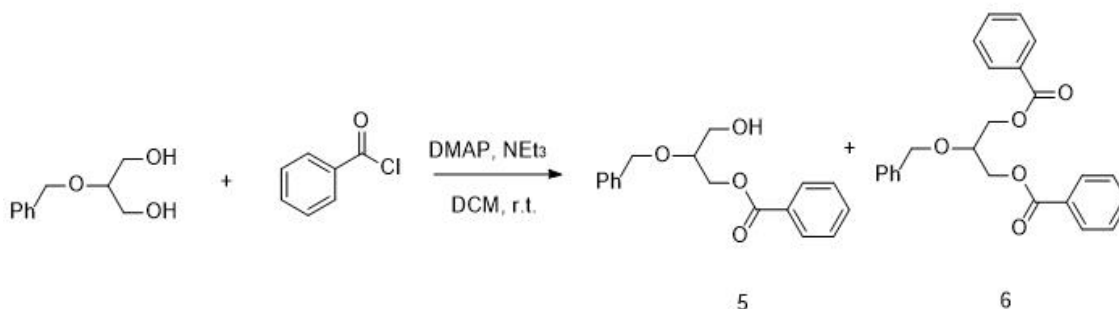


Figura 21

Además del compuesto monobenzoilado **5**, benzoato de 2-(benciloxi)-3-hidroxi-propilo, se obtuvo también el dibenzoilado, dibenzoato de 2-(benciloxi)propano-1,3-diolo, compuesto **6**. La purificación y caracterización de los compuestos **5** y **6** nos permitió cumplir con el objetivo de su preparación y utilizarlos a modo de patrón para los ensayos organocatalizados. De este modo somos capaces de establecer previamente a la realización de los ensayos catalíticos las señales correspondientes a cada uno de los dos compuestos en ¹H-RMN y ¹³C-RMN y utilizar las más convenientes para calcular el rendimiento de las pruebas estudiadas. De igual modo usaremos los compuestos patrón para poner a punto la separación del racemato **5** por HPLC quiral y así poder determinar los excesos enantioméricos de las pruebas catalíticas. (Ver anexos). El compuesto **6** también se inyecta con el fin de localizar su tiempo de retención en los cromatogramas y comprobar que no interfiere en los análisis de los enantiómeros.

4.1. Determinación del rendimiento

Una vez disponemos de los patrones **5** y **6** y su caracterización, nos centramos en la metodología seguida en el desarrollo del análisis de los resultados. En primer lugar, preparamos un ¹H-RMN de cada uno de los brutos de reacción de los ensayos realizados con trimetoxibenceno como patrón interno, lo que nos permitirá cuantificar el rendimiento con el que cada uno de los productos se ha obtenido. A nivel práctico, para realizar los cálculos integramos las señales correspondientes a los 3H unidos al anillo aromático del trimetoxibenceno así como los 2H del grupo bencilo de los compuestos **3**, **5** y **6**. A continuación, en la Figura 22, vemos un ejemplo de las señales empleadas para la cuantificación de la prueba catalítica 1.

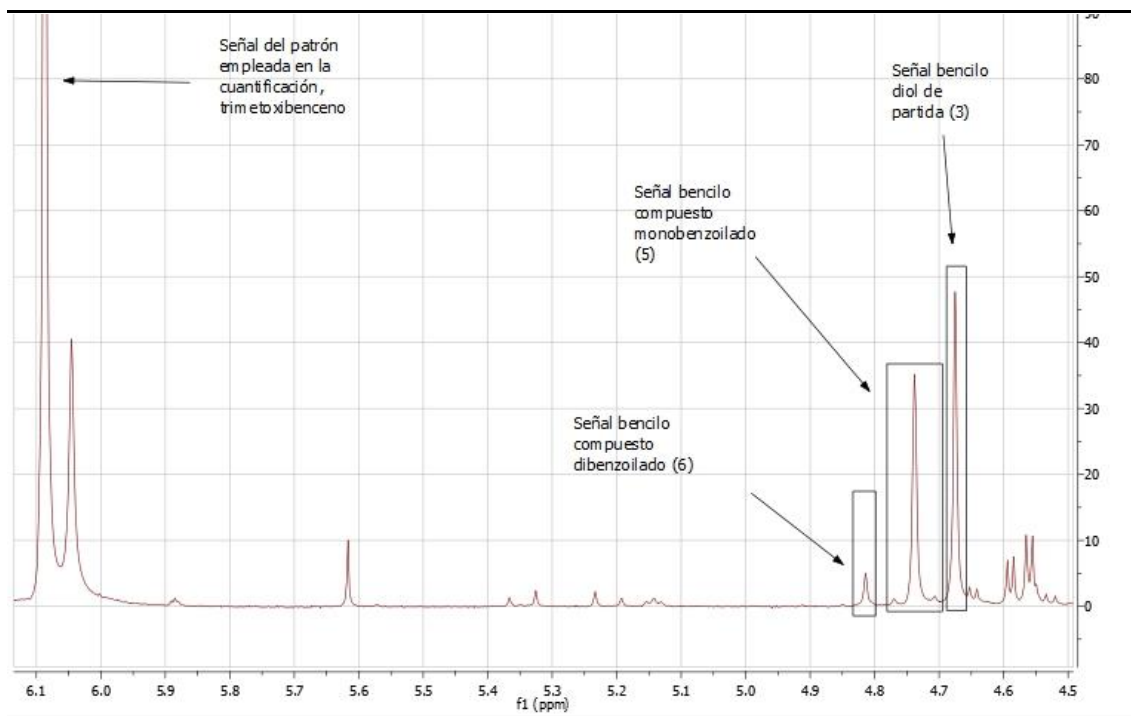
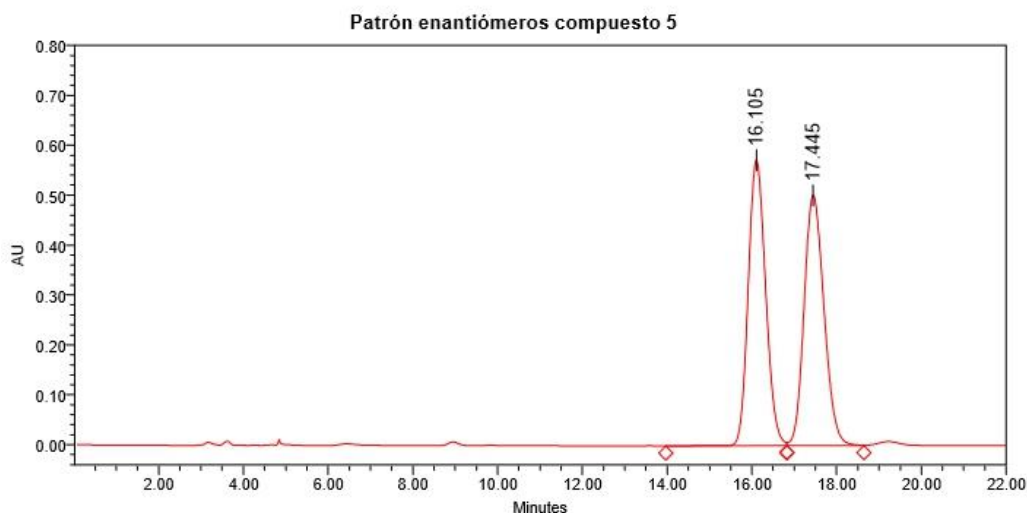


Figura 22

4.2. Determinación del exceso enantiomérico

La determinación de los excesos enantioméricos obtenidos en las pruebas catalíticas se realizó mediante HPLC de las reacciones estudiadas. Para ello, primero se puso a punto la resolución del producto monobenzoilado **5** en forma de racemato, sintetizado como se indica en el apartado anterior, y se estudiaron diversas columnas y eluyentes con el objetivo de encontrar las condiciones óptimas.

Todas las columnas estudiadas fueron derivadas de polisacáridos derivatizados, algunas derivadas de amilosa, otras de celulosa, algunas con el polisacárido inmovilizado sobre la sílice y otras con él depositado sobre ella. En concreto, se estudió la resolución hasta en cinco columnas diferentes, Chiralpak® IA, Chiralpak® IB, Chiralpak® IB, Chiralcel® OD-H y Chiralpak® AS-H. Cada una de ellas se estudió con mezclas de hexano/2-propanol en distintas proporciones como eluyente (98/2, 95/5, 90/10), siendo la columna Chiralpak® AS-H con hexano/2-propanol (95/5) la única en la que se logró una separación adecuada de los enantiómeros.



Patrón enantiómeros compuesto 5

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	enantiómero 1	16.105	16318258	572834	49.93
2	enantiómero 2	17.445	16383540	501805	50.07

Figura 23

En esas mismas condiciones se inyectaron también el producto dibenzoilado **6** y el producto de partida **3**, comprobando que sus tiempos de retención eran diferentes de los de los enantiómeros y que no interferían en la determinación de la enantioselectividad (ver Anexos)

Como los selectores quirales de las columnas de HPLC son derivados de polisacáridos, para la determinación de los resultados no se inyectaron directamente los brutos de reacción, sino que se realizó una pequeña purificación previa para eliminar el oxidante y evitar que éste pudiera dañar la columna de HPLC. Aprovechando la diferencia de R_f entre el oxidante (corre prácticamente con el frente) y el resto de los productos de la reacción, se llevó a cabo una separación sobre un pequeño lecho de sílice eluyendo primero el oxidante con hexano/AcOEt (99/1) y luego sacando el resto de los productos retenidos con esa misma combinación de disolvente en proporción (97/3). Esta mezcla de productos así purificados fue la que se inyectó en las columnas quirales.

5. Análisis de las reacciones

Como hemos mencionado, inicialmente se realizaron los ensayos en THF como disolvente de acuerdo con la bibliografía consultada. Por ello tan solo repetimos en DCM aquellas pruebas que habían proporcionado resultados interesantes en el primer disolvente estudiado. Es decir, las pruebas 1 y 2. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

Prueba catalítica	Disolvente	Base	pK _a	Rto. % compuesto 5	Relación compuestos 5/6	% Compuesto 3 sin reaccionar	ee.%
1	THF	Esponja de protones	12.0	36	7.7/1	38	20
2	THF	Cs ₂ CO ₃	10.3	56	8.0/1	21	-23
3	THF	NEt ₃	10.8	10	-	80	20
4	THF	DBU	12.5	13	3.1/1	82	0
5	THF	TBD	15.2	-	-	68	0
6	DCM	Esponja de protones	12.0	49	8.3/1	48	0
7	DCM	Cs ₂ CO ₃	10.3	54	7.6/1	40	0

Tabla 1

Dentro de éstas, podemos observar como los ensayos en los que se llevó a cabo la activación del catalizador con Cs₂CO₃ presentan rendimientos ligeramente superiores al 50%, mientras que los desarrollados empleando la esponja de protones proporcionan rendimientos inferiores a dicho valor. De modo general, ambas bases proporcionan rendimientos semejantes que oscilan en el rango de 40-60%.

Cabe también destacar que el uso de una de estas dos bases, así como el disolvente parecen no tener influencia directa en la relación con la que se obtiene el compuesto monobenzoilado de interés **5** y el subproducto **6**. Esta segunda acilación parece por tanto ser un proceso cinéticamente más lento y, a priori, independiente de las variables estudiadas en este trabajo.

Finalmente, resulta muy interesante mencionar el hecho de que las dos bases que mejores rendimientos proporcionan son además las que mayores excesos enantioméricos generan.

Además, ambas bases originan un exceso enantiomérico (ee.) de un enantiómero distinto, es decir, el cambio de base provoca una inversión en el signo del exceso calculado. Mientras que la esponja de protones provoca un exceso del enantiómero **2**, el más retenido, sobre el **1**, los papeles se invierten cuando es el Cs₂CO₃ la base empleada. La inversión del exceso enantiomérico descrita hace pensar que ambos tipos de bases operan por mecanismos distintos en la activación del organocatalizador, algo coherente con el hecho de que, estructuralmente,

mientras el Cs_2CO_3 es una sal inorgánica, la esponja de protones es un naftaleno unido a átomos de nitrógeno sustituidos por grupos alquilo.

En cuanto a las pruebas con las aminas NEt_3 , DBU y TBD, el rendimiento obtenido es muy inferior a los que acabamos de comentar: con DBU y NEt_3 está cerca del 10%, mientras que con TBD no se observa la formación del producto por RMN. Además, producto de partida permanece prácticamente sin reaccionar con DBU y NEt_3 , de acuerdo con el rendimiento observado. Sin embargo, con la TBD queda menos producto de partida, lo que coincide con la aparición de al menos dos nuevos compuestos que se observan tanto por ^1H -RMN como por HPLC (ver Anexos: Prueba catalítica TBD/THF). A pesar de haber intentado purificarlos por columna y determinar su estructura, no fue posible.

Resulta curioso que la base más fuerte sea la que no da lugar a la reacción de acilación. Esto podría indicar que la formación del carbeno en mayor concentración provoca otro tipo de reacción sobre los sustratos (benzaldehído y derivado de glicerol) que no es la transferencia de acilo.

Como ya hemos indicado, el cambio de disolvente de THF a un disolvente halogenado, DCM, se estudió únicamente con Cs_2CO_3 y la esponja de protones. En ambos casos la reacción progresó de forma similar a la reacción en THF en cuanto a rendimiento. Sin embargo, ninguna de las dos dio lugar a enantioselectividad.

Cabe destacar que en ninguna de las reacciones estudiadas se observó la migración del grupo bencilo a los hidroxilos primarios, confirmando que este grupo protector es adecuado para otros estudios de desimetrización de glicerol por reacciones de benzoilación.

Es evidente que la naturaleza de la base y el disolvente resultan determinantes en el resultado de la reacción de transferencia de benzoilo mediada por NHC sobre derivados de glicerol. Aunque los estudios realizados son pocos y no permiten sacar conclusiones acerca de la naturaleza de los mecanismos que operan en cada caso, este trabajo abre la puerta a posteriores estudios para comprender el mecanismo, así como optimizar la reacción.

4. PARTE EXPERIMENTAL

1. Síntesis del derivado de glicerol protegido en el -OH secundario:

Se sigue de nuevo el esquema representado en la *Figura 9* para su explicación:

1.1. Síntesis de *cis-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (1)*

Para el desarrollo de la reacción se hizo uso de un montaje Deen-Stark. Se pesaron 18.42 g de glicerol (200 mmol), que se disolvieron en 30 mL de tolueno, sobre los que añadimos 16.35 mL de benzaldehído (160 mmol). La mezcla fue agitada durante 18h calentado en baño de silicona a reflujo.

El bruto de reacción se evaporó a vacío obteniéndose un aceite amarillo. La purificación del producto se llevó a cabo por medio de columna (éter/hexano 8/2). Las fracciones impuras se sometieron a una nueva purificación por recristalización con diisopropiléter (caliente, mínima cantidad posible) /hexano. La adición de hexano se mantiene hasta la aparición de turbidez. Rto. del proceso = 40 %.

IR (cm⁻¹, KBr): 3275, 3163 (-OH). **¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆),** δ(ppm): 7.46-7.33 (m, 5H); 5.52 (s, 1H); 5.02 (d, 1H, *J*=4.8, -OH); 4.05 (dd, 2H, *J*₁=12 *J*₂=1.6); 3.94 (dd, 2H, *J*₁=12 *J*₂=1.6); 3.5 (m, 1H). **¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆),** δ(ppm): 138.8; 128.6; 127.9; 126.2; 100.2; 71.4; 62.4. **p.f:** 80°C.

1.2 Síntesis de *5-(benciloxi)-2-fenil-1,3-dioxano (2)*

La reacción se lleva a cabo bajo atmósfera inerte de argón. Se pesaron 225.5 mg de NaH (dispersión al 60%) que se disolvieron en 10 mL de THF anhidro. 1 g (5.56 mmol) de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (1) se añade sobre la mezcla anterior y se espera hasta alcanzar homogeneidad. Se añaden entonces 20.5 mg (0.0556 mmol) de yoduro de tetrabutilamina (catalizador bifásico) y 0.66 mL (5.60 mmol) de bromuro de bencilo dejando reaccionar durante 2-3h. El bruto de reacción se evapora y tras ello se lleva una columna empleando como eluyente (éter/hexano; 8/2). Rto. del proceso = 54%.

IR (cm⁻¹, KBr): 3064 (tensión =C-H), 2977 (tensión =C-H), 1496 (tensión -C=C-). **¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)** δ(ppm): 7.44 – 7.26 (m, 10H), 5.59 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.24 (dd, 2H, *J* = 12.5, 1.2 Hz), 4.06 (dd, 2H, *J* = 12.5, 1.7 Hz), 3.43 – 3.38 (m, 1H). **¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆)** δ(ppm): 138.5; 129.5; 128.5; 128.0; 127.5; 127.2; 100.0; 69.8; 69.2; 68.3. **p.f:** 83°C.

1.3 Síntesis de *2-(benciloxi)propano-1,3-diol (3)*

500 mg (1.85 mmol) del compuesto 2, 5-(benciloxi)-2-fenil-1,3-dioxano, se disuelven en una mezcla 80/1 de MeOH/THF (24.26/0.30 mL empleados). Se añaden 69 mg (0.36 mmol) de ácido p-toluensulfónico y la mezcla se agita durante 2-3h a temperatura

ambiente. La reacción se sigue por cromatografía de capa fina (Rf producto (hexano/AcOEt 1/2) = 0,20. De nuevo el bruto de la reacción es evaporado para a continuación realizar una columna con la mezcla (hexano/AcOEt 1/2) como eluyente. Rto. del proceso = 70%.

IR (cm⁻¹, KBr): 3383 (-OH). **¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)** δ(ppm): 7.39 – 7.22 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 3.56-3.32 (m). Esta última señal aparece en el mismo desplazamiento que la señal del agua en DMSO-d₆, lo que resulta un poco problemático, por lo que a partir de este momento hacemos los ¹H-RMN empleando acetona-d como disolvente. **¹H-RMN (400 MHz, Acetona-d)** δ(ppm): 7.40 – 7.23 (m, 5H), 4.67 (s, 2H), 3.74-3.60 (m, 6H), 3.56-3.50 (m, 1H). Los H de los grupos –OH aparecen entre 3.74-3.50 ppm, razón por la que la integración de esa zona corresponde a 7H y no a 5H que es lo que cabría esperar. **¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆)** δ(ppm): 139.2; 128.2; 127.5; 127.3; 81.0; 70.5; 60.7.

2. Síntesis del oxidante DPQ (3,3',5,5'-Tetra-terc-butildifenoquinona) (4)

A una disolución de 550 mg (2.66 mmol) de 2,6-di-terc-butilfenol en 26.6 mL de DCM a temperatura ambiente se le añaden 232 mg (2.66 mmol) de MnO₂ y 2.03 mL de ácido TFA (26.6 mmol). La mezcla se deja agitando a temperatura ambiente durante 8h. Posteriormente se diluye con DCM (130 mL) seguido de H₂O (52 mL). La fase orgánica se lava con H₂O hasta alcanzar pH neutro, se seca con MgSO₄, se filtra y se evapora a vacío. Finalmente se purifica mediante columna cromatográfica usando como eluyente una mezcla AcOEt/Hexano (97/3) y se recristaliza en etanol. Rto. del proceso = 50%.

IR (cm⁻¹, KBr): 1739 (-C=O). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 7.70 (s, 1H), 1.36 (s, 9H). **¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆)** δ (ppm): 186.0, 152.2, 136.3, 126.4, 36.2, 29.7. **p.f:** 245°C.

Impureza identificada (Figura 16): **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ (ppm): 6.49 (s, 1H), 1.26 (s, 9H). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ(ppm): 189.1; 187.8; 158.0; 130.1; 35.6; 28.7.

3. Benzoilación no asimétrica del derivado de glicerol

Se añade a una disolución de 2-(benciloxi)propano-1,3-diol (1.8g, 10.0 mmol), DMAP (24.4 mg, 2 mmol) y NEt₃ (2.0 mL, 15.0 mmol) en DCM (5 mL) a 0°C se añade cloruro de benzoílo (1.68 g, 12.0 mmol). La reacción se calienta a 30°C y se agita durante 6h antes de detener la reacción mediante la adición de H₂O (10 mL) y extraer 3 veces con DCM (20 mL). Tras esto, se seca sobre MgSO₄, se evapora y se purifica por columna (hexano/AcOEt 1/1).

Compuesto 5: **IR (cm⁻¹, KBr):** 1720 (-C=O), 3433 (-OH). **¹H-RMN (400 MHz, Acetona-d)** δ(ppm): 8.03 (dt, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 2H), 7.68 – 7.61 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 3H), 4.75 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 11.6, 5.9 Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.87 (qt, *J* = 6.7, 3.4 Hz, 1H), 3.82 – 3.71 (m, 2H). **¹³C-RMN (100 MHz, Acetona-d)** δ(ppm): 171.0; 140.0; 134.1; 131.2; 130.4; 129.3; 129.0; 128.5; 128.2; 78.8; 72.3; 65.0; 62.1; 60.7.

Compuesto 6: IR (cm^{-1} , KBr): 1716 ($-\text{C}=\text{O}$). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, Acetona) δ (ppm): 8.08–8.02 (m, 3H), 7.67–7.61 (m, 3H), 7.55–7.49 (m, 4H), 7.43–7.38 (m, 2H), 7.32–7.22 (m, 3H), 4.81 (s, 2H), 4.67 (dd, $J = 11.7, 4.6$ Hz, 2H), 4.55 (dd, $J = 11.7, 5.6$ Hz, 2H), 4.27–4.21 (m, 1H). $^{13}\text{C-RMN}$ (100 MHz, Acetona) δ (ppm): 166.7; 139.5; 134.1; 130.4; 129.5; 129.2; 128.7; 128.4; 75.8; 72.5; 64.6.

4. Benzoilación organocatalizada del derivado de glicerol

Se añaden 3.8 mg (0.1 mmol) del precursor del carbeno junto con 0.1 mmol de la base correspondiente que se disuelven en 1 mL del disolvente empleado, THF anhidro, y la mezcla se pone a agitar bajo atmósfera inerte de Argón. Tras 15-20 minutos, se añaden 10 μL (0.1 mmol) de benzaldehído y tras esperar de nuevo 5-10 minutos, se añaden 51.3 mg (0.1 mmol) de DPQ disueltos en 1 mL de disolvente. Finalmente, 5-10 minutos después de la adición del oxidante, 18 mg (0.1 mmol) del 1,3- diol, compuesto 3, son añadidos disueltos en 0.5 mL de disolvente. La reacción se deja durante 22h siguiéndose su evolución por cromatografía de capa fina. Rf compuesto 5 (hex/AcOEt 1/1 como eluyente) = 0.55. La mezcla de reacción se evapora en el rotavapor y se procede a la determinación del rendimiento por RMN mediante la adición de un patrón interno. Posteriormente, se realiza una columna (hexano/AcOEt 97/3) para llevar a cabo el análisis por HPLC.

5. CONCLUSIONES

1. Ha sido posible obtener el derivado de glicerol protegido en el C2 como éter bencílico por medio una secuencia de tres reacciones. También se ha puesto a punto un método que permite aumentar el rendimiento de la primera etapa de esta secuencia a través de una vuelta a las proporciones iniciales de los cuatro isómeros de los acetales obtenidos, a partir de las fracciones menos enriquecidas en **1**.
2. Se siguió el procedimiento descrito en la bibliografía para la síntesis de DPQ, adaptando el de purificación debido a las dificultades encontradas a la hora de llevar a cabo la separación del compuesto **4** de los subproductos formados en la reacción.
3. Se ha estudiado por primera vez la benzoilación organocatalizada por NHC del derivado de glicerol sintetizado utilizando benzaldehído como agente acilante y un oxidante externo, DPQ, obteniéndose excesos enantioméricos en algunos de los ensayos realizados.
4. Se ha realizado una primera aproximación en el estudio de la influencia de la base empleada en proceso de activación del catalizador, así como del disolvente en el que llevamos a cabo la prueba catalítica. Hay que destacar los resultados obtenidos en THF tanto con Cs_2CO_3 como con la esponja de protones, ya que el uso de una u otra base conduce a una inversión de los excesos enantioméricos, lo que lleva a pensar en la actuación de dos mecanismos diferentes. De este modo se fija una ruta interesante a seguir en busca de unas condiciones que permitan llevar a cabo la reacción organocatalizada con mejores rendimientos y excesos enantioméricos mayores.

6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Breuer, M.; Ditrich, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Keßeler, M.; Stürmer, R.; Zelinski, T. Industrial Methods for the Production of Optically Active Intermediates. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43* (7), 788–824.
- (2) Hanessian, S. Reflections on the Total Synthesis. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65* (6), 1189–1204.
- (3) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. C₂-Symmetric Chiral Bis (Oxazoline) Ligands in Asymmetric Catalysis. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561–3651.
- (4) Wang, M. H.; Scheidt, K. A. Cooperative Catalysis and Activation with N-Heterocyclic Carbenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55* (48), 14912–14922.
- (5) Moss, G. P. Basic Terminology of Stereochemistry (IUPAC Recommendations 1996). *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68* (12), 2193–2222.
- (6) Borissov, A.; Davies, T. Q.; Ellis, S. R.; Fleming, T. A.; Richardson, M. S. W.; Dixon, D. J. Organocatalytic Enantioselective Desymmetrisation. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (20), 5474–5540.
- (7) Pagliaro, M.; Rossi, M. Glycerol: Properties and Production. *Futur. Glycerol New Uses a Versatile Raw Mater.* **2008**, *2008* (8), 1–28.
- (8) Din, N. S. M. N. M.; Idris, Z.; Kian, Y. S.; Hassan, H. A. Preparation of Polyglycerol from Palm-Biodiesel Crude Glycerin. *J. Oil Palm Res.* **2013**, *25* (DEC), 289–297.
- (9) Zhang, H.; Xu, Y.; Zhang, Z.; Liman, E. R.; Prestwich, G. D. Synthesis and Biological Activity of Phospholipase C-Resistant Analogues of Phosphatidylinositol 4,5-Bisphosphate. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (17), 5642–5643.
- (10) García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. Update 1 of: Enantioselective Enzymatic Desymmetrizations in Organic Synthesis. **2011**.
- (11) Enríquez-García, Á.; Kündig, E. P. Desymmetrisation of Meso-Diols Mediated by Non-Enzymatic Acyl Transfer Catalysts. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (23), 7803–7831.
- (12) Díaz-De-Villegas, M. D.; Gálvez, J. A.; Badorrey, R.; López-Ram-De-Víu, M. P. Organocatalyzed Enantioselective Desymmetrization of Diols in the Preparation of Chiral Building Blocks. *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18* (44), 13920–13935.
- (13) Keith Chenault, H.; Chafin, L. F.; Liehr, S. Kinetic Chiral Resolutions of 1,2-Diols and Desymmetrization of Glycerol Catalyzed by Glycerol Kinase. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (12), 4039–4045.
- (14) Lewis, C. A.; Sculimbrene, B. R.; Xu, Y.; Miller, S. J. Desymmetrization of Glycerol Derivatives with Peptide-Based Acylation Catalysts. *Org. Lett.* **2005**, *7* (14), 3021–3023.
- (15) Giustra, Z. X.; Tan, K. L. The Efficient Desymmetrization of Glycerol Using Scaffolding Catalysis. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (39), 4370–4372.
- (16) Müller, C. E.; Schreiner, P. R. Organocatalytic Enantioselective Acyl Transfer onto Racemic as Well as Meso Alcohols, Amines, and Thiols. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50* (27), 6012–6042.
- (17) Ling, K. B.; Smith, A. D. α -Aroyloxyaldehydes: Scope and Limitations as Alternatives to α -Haloaldehydes for NHC-Catalysed Redox Transformations. *Chem. Commun.* **2011**, *47*

(1), 373–375.

- (18) Marion, N.; Díez-González, S.; Nolan, S. P. N-Heterocyclic Carbenes as Organocatalysts. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46* (17), 2988–3000.
- (19) Aravind, A.; Sankar, M. G.; Varghese, B.; Baskaran, S. Regioselective Reductive Cleavage of Bis-Benzylidene Acetal : Stereoselective Synthesis of Anticancer Agent OGT2378 and Glycosidase Inhibitor 1, 4-Dideoxy-1, 4-Imino- L -Xylitol A Highly Regioselective Reductive Cleavage of the Bis- Benzylidene Acetal O. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (d), 2858–2861.
- (20) Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C. Nouvelle Methode de Benzylation d'hydroxyles Glucidiques Encombres. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17* (39), 3535–3536.
- (21) Tangherlini, G.; Torregrossa, T.; Agoglitta, O.; Köhler, J.; Melesina, J.; Sippl, W.; Holl, R. Synthesis and Biological Evaluation of Enantiomerically Pure Glyceric Acid Derivatives as LpxC Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem.* **2016**, *24* (5), 1032–1044.
- (22) Wang, K.; Hu, Y.; Li, Z.; Wu, M.; Liu, Z.; Su, B.; Yu, A.; Liu, Y.; Wang, Q. A Simple and Efficient Oxidative Coupling of Aromatic Nuclei Mediated by Manganese Dioxide. *Synthesis (Stuttg.)* **2010**, No. 7, 1083–1090.
- (23) Maki, B. E.; Chan, A.; Phillips, E. M.; Scheidt, K. A. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Oxidations. *Tetrahedron* **2009**, *65* (16), 3102–3109.

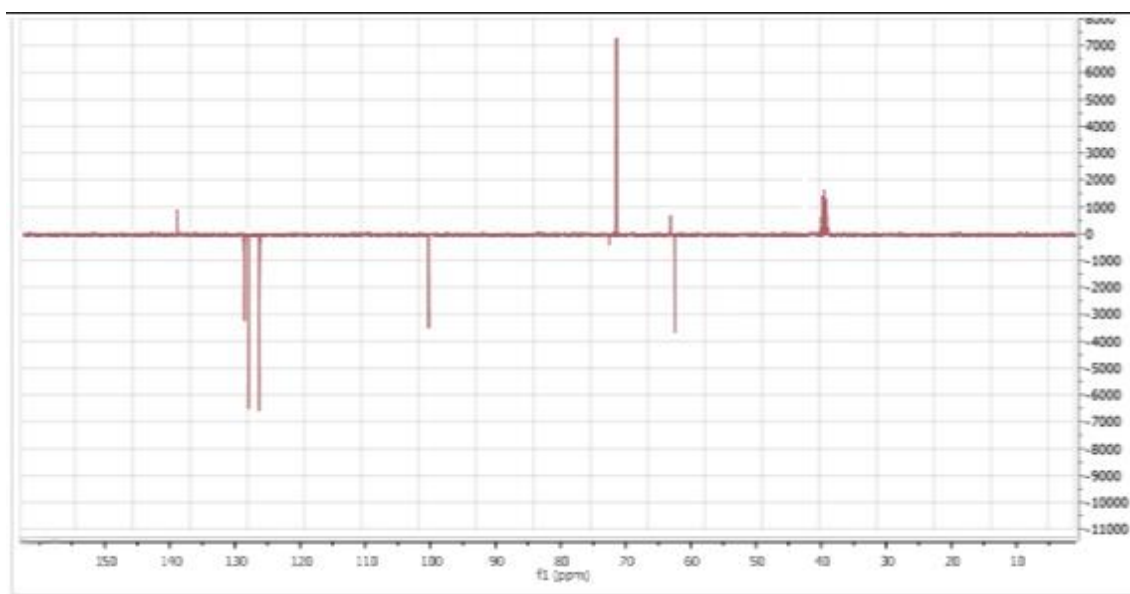
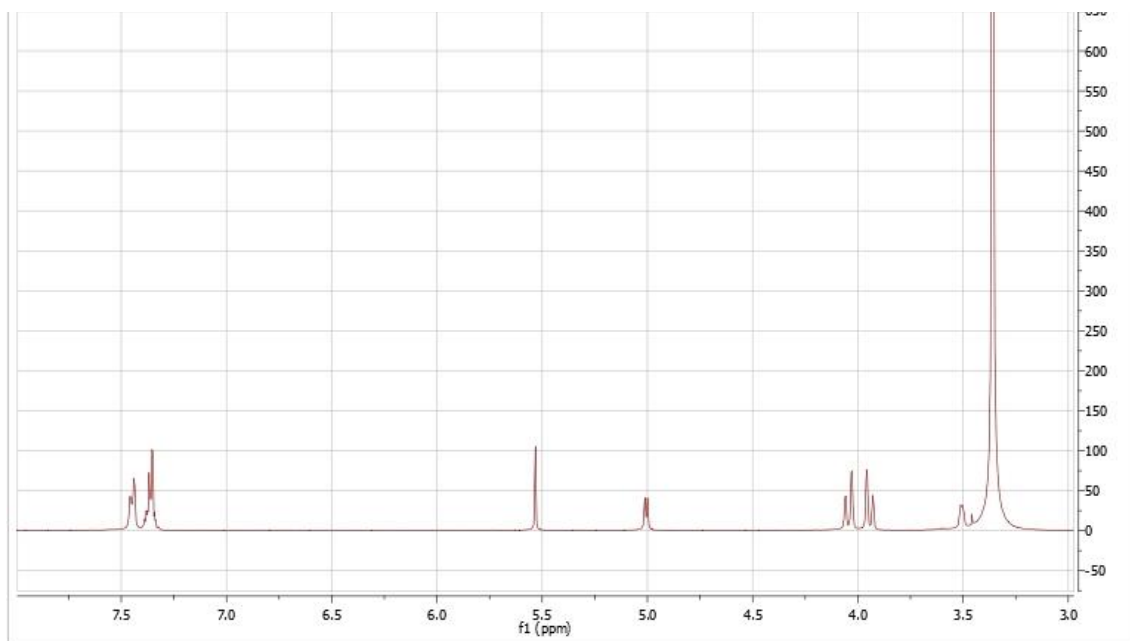
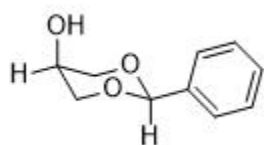
7. ANEXOS

- **Instrumentación**

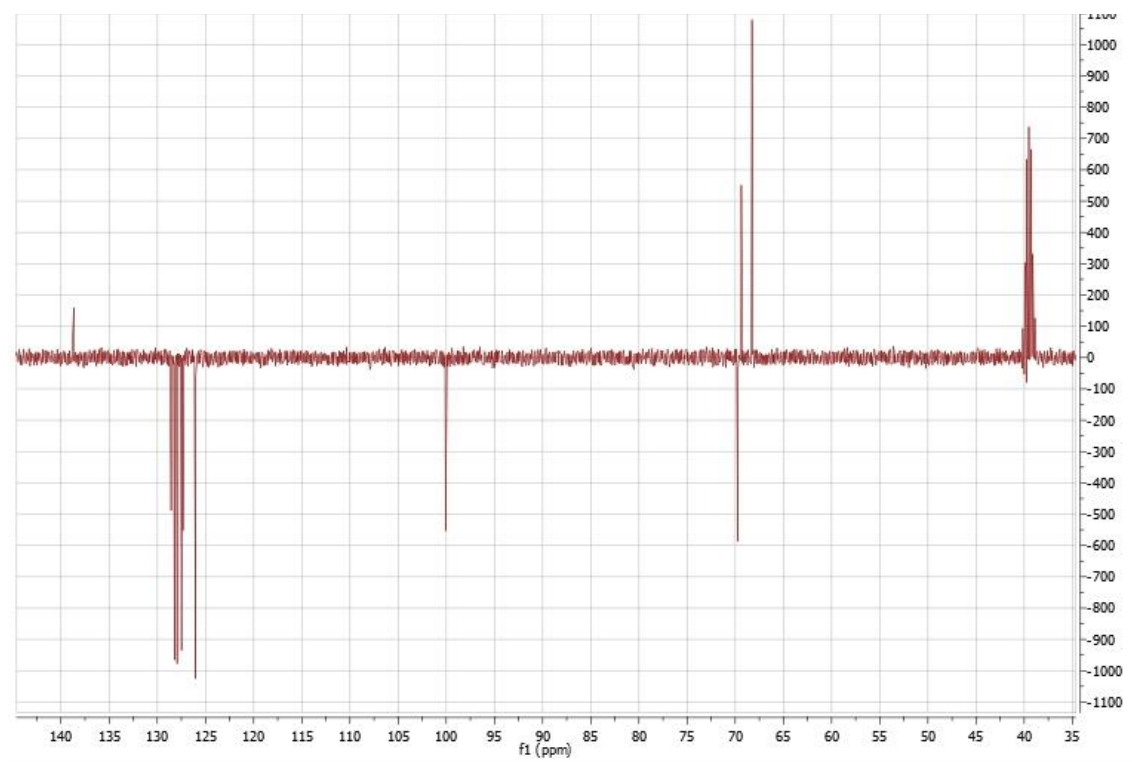
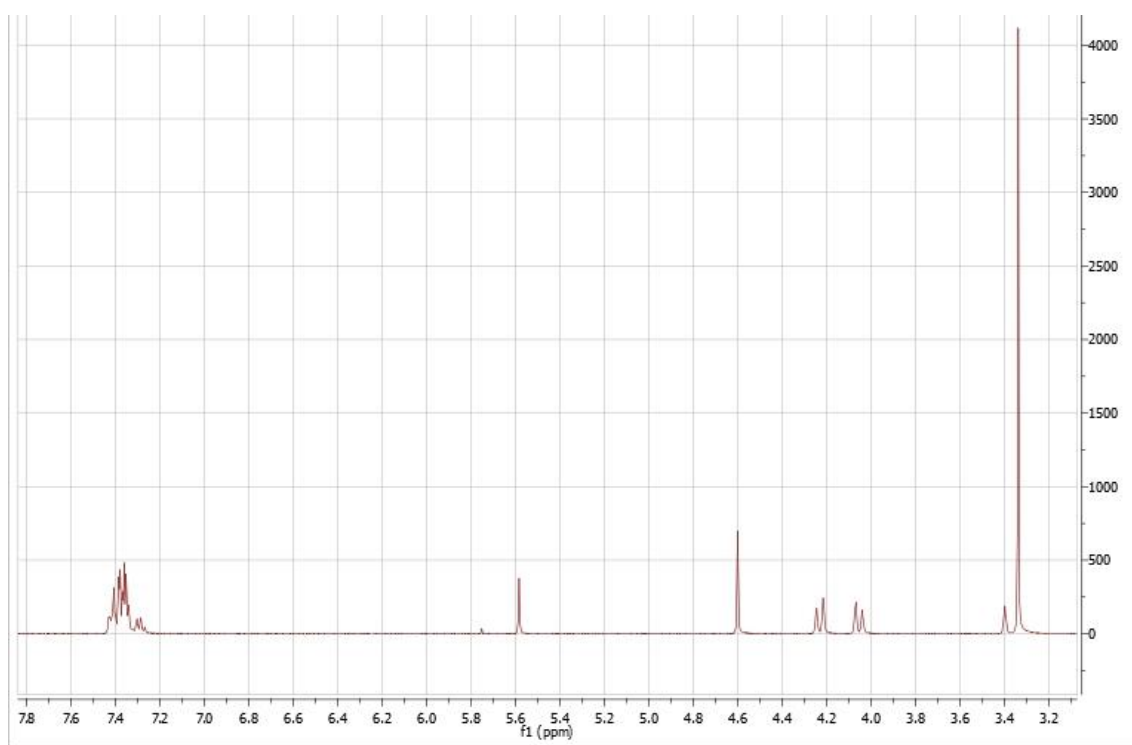
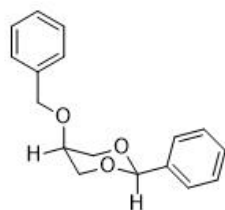
- ❖ Los espectros de infrarrojo se han registrado en un espectrofotómetro con transformada de Fourier Nicolet Avatar 360 FI-IR.
- ❖ Los puntos de fusión se han medido en un aparato Gallenkamp.
- ❖ Los espectros de resonancia magnética nuclear han sido registrados en los disolventes indicados en cada caso en un Bruker AV400, a 400MHz para ^1H -RMN y a 100MHz para ^{13}C -RMN.
- ❖ Para realizar las separaciones cromatográficas en columna se empleó como fase estacionaria gel de sílice 60 ACC (70-200 μm) y como fase móvil los eluyentes o mezclas de eluyentes indicados en cada caso.
- ❖ Las cromatografías en capa fina han sido realizadas en placas de gel de sílice con indicador F254 sobre soporte de poliéster que se han visualizado utilizando luz ultravioleta y como revelador ácido fosfomolibdico.
- ❖ El equipo de HPLC empleado es un Waters 600 con detector de fotodiodo de Array Waters 996. Para la separación de enantiómeros se utilizó una columna Chiralpak® AS-H (L = 25 cm, D = 0.46 cm, Tamaño de partícula = 5 μm). La recogida de datos y el procesado se ha llevado a cabo mediante el software Empower.

- Colección de espectros ^1H -RMN y APT

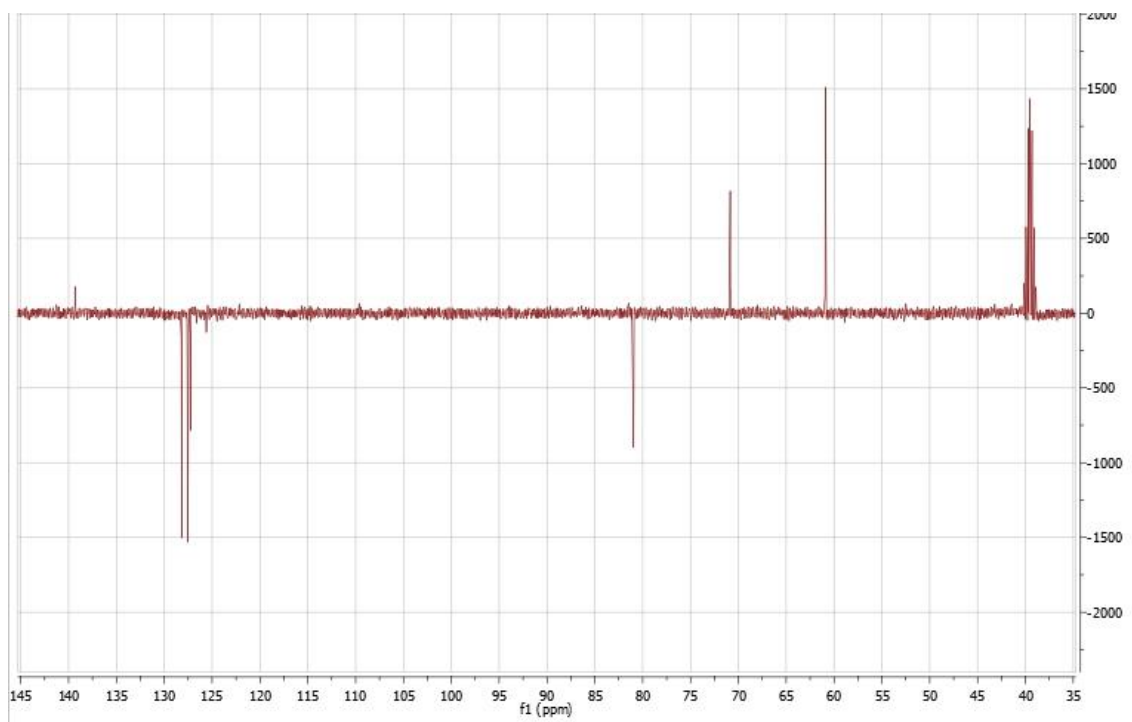
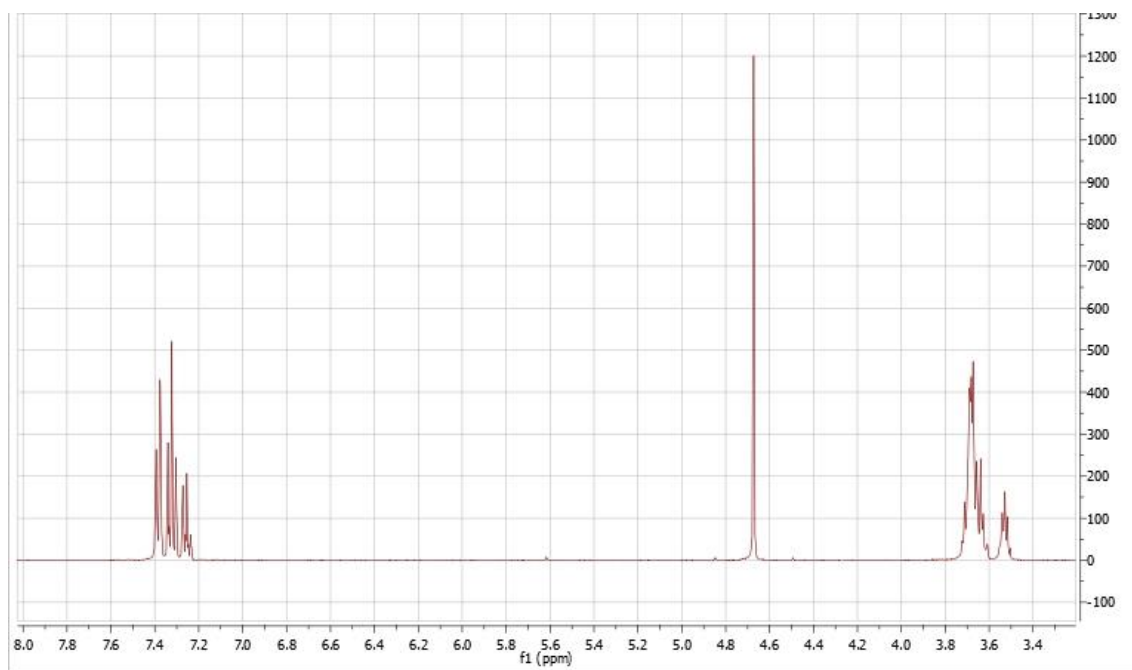
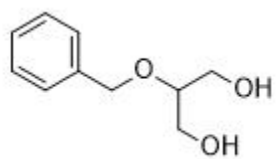
Compuesto 1



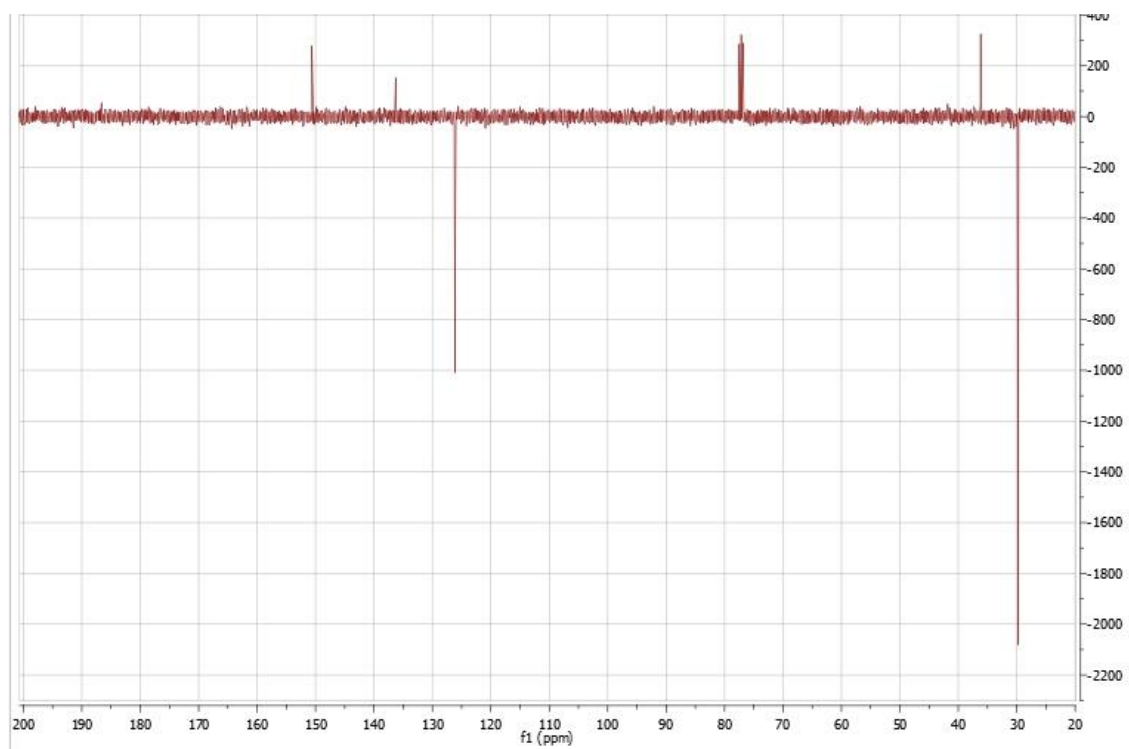
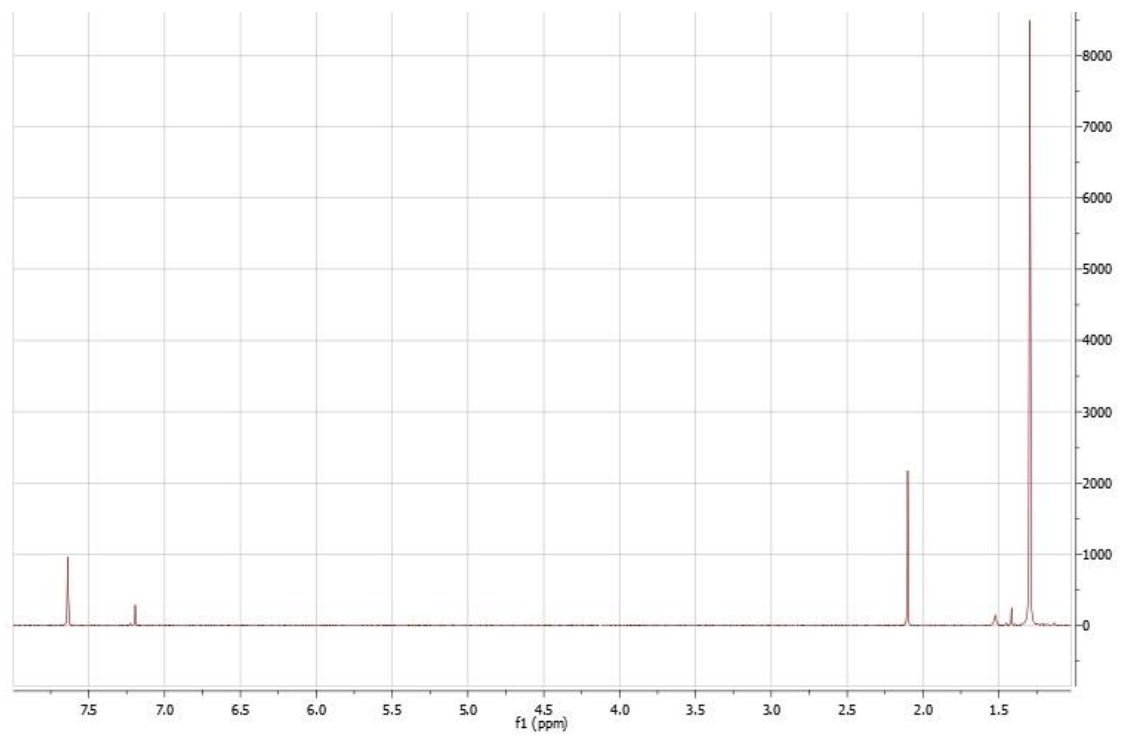
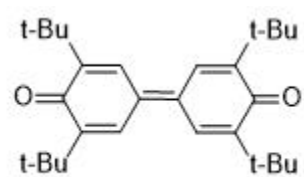
Compuesto 2



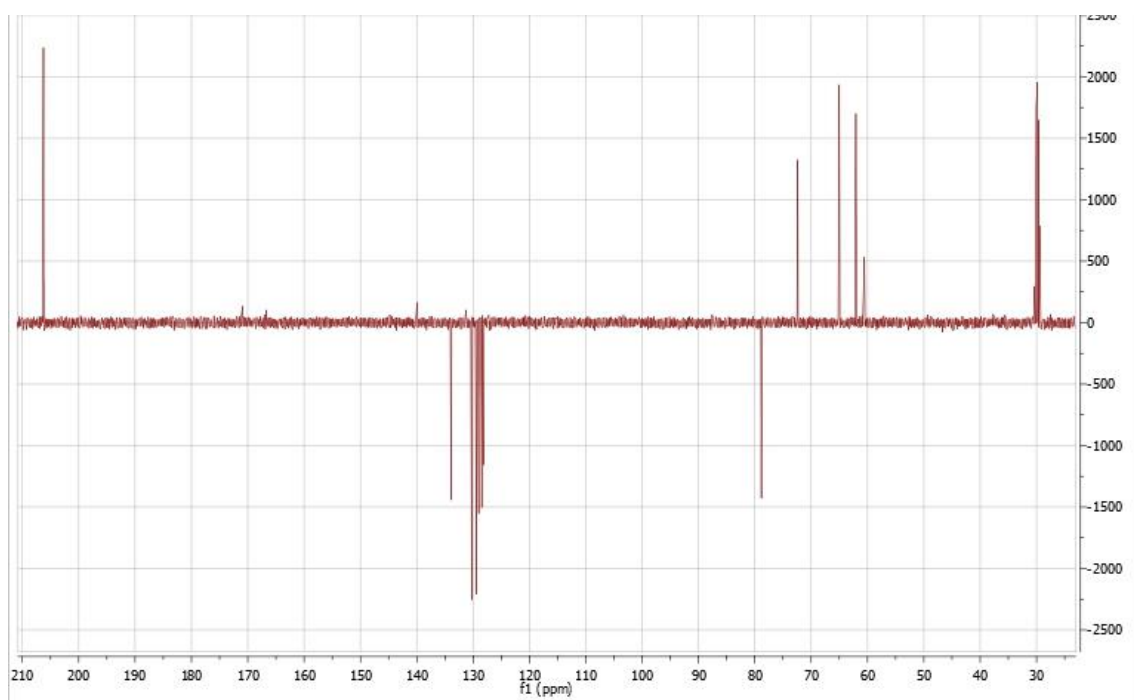
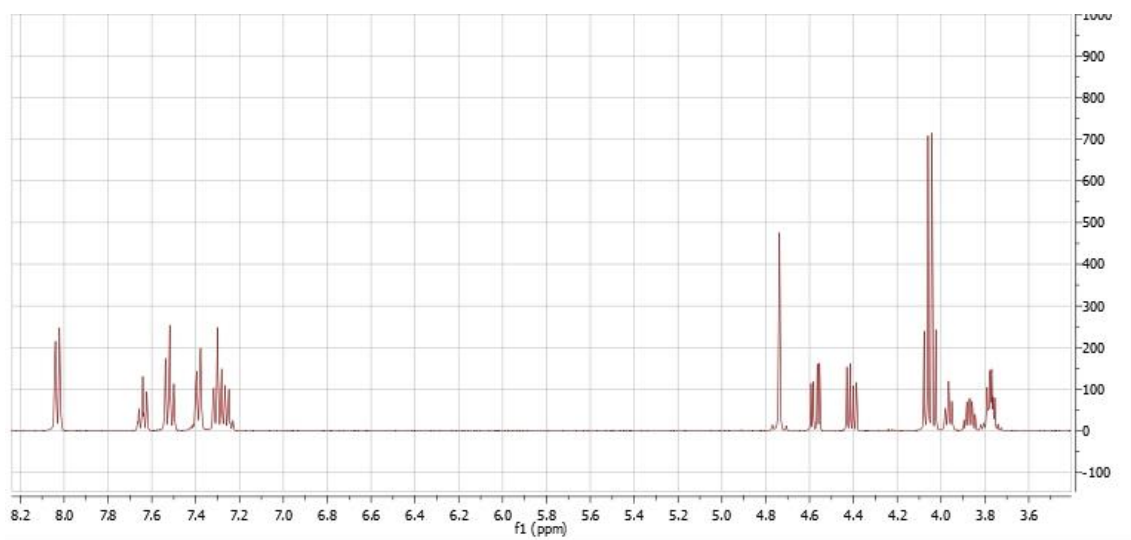
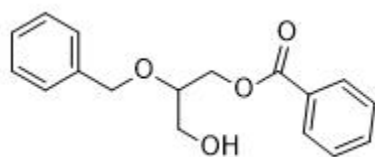
Compuesto 3



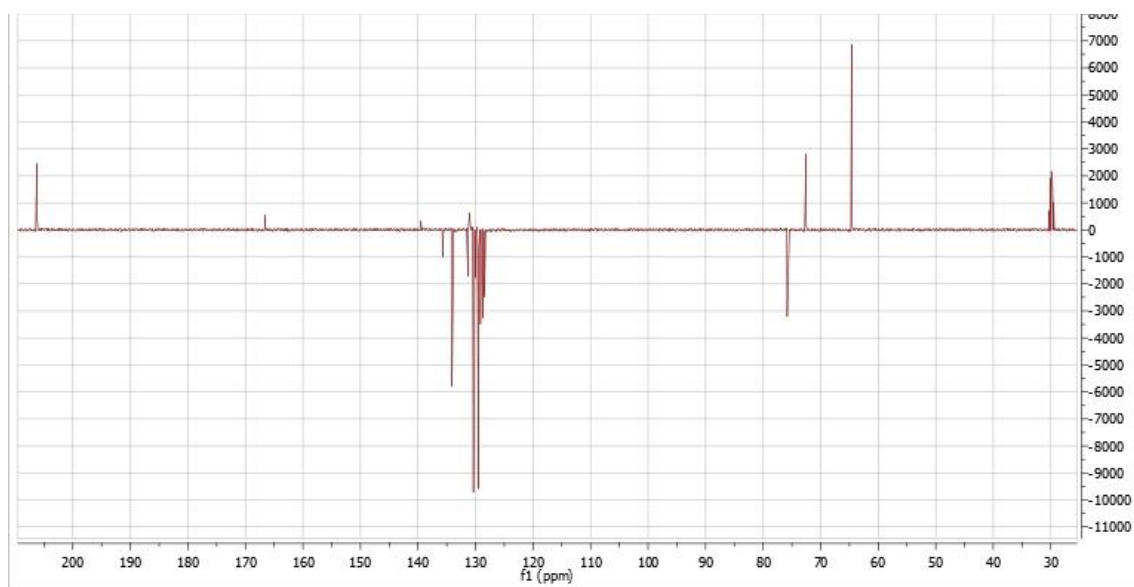
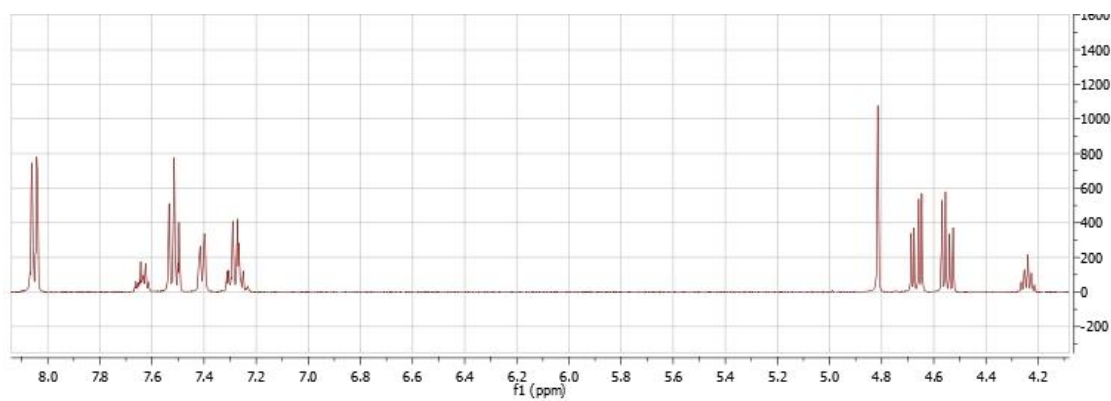
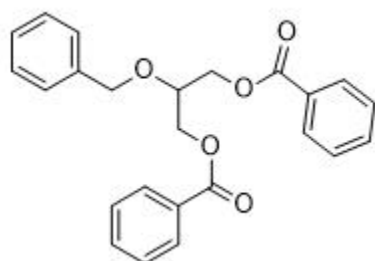
Compuesto 4



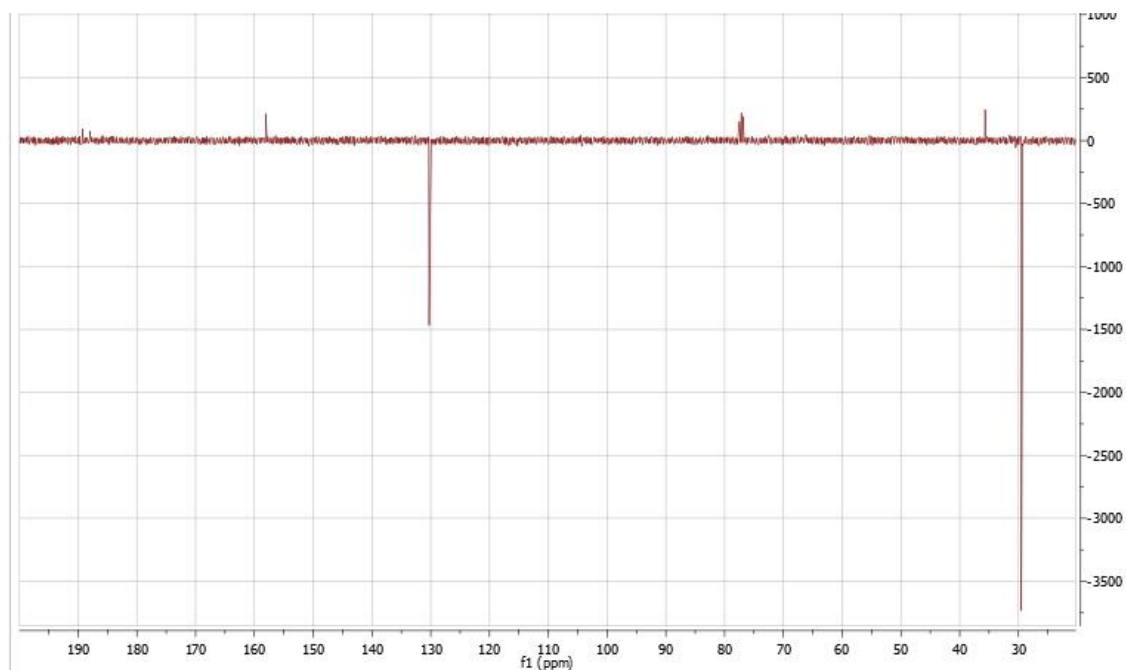
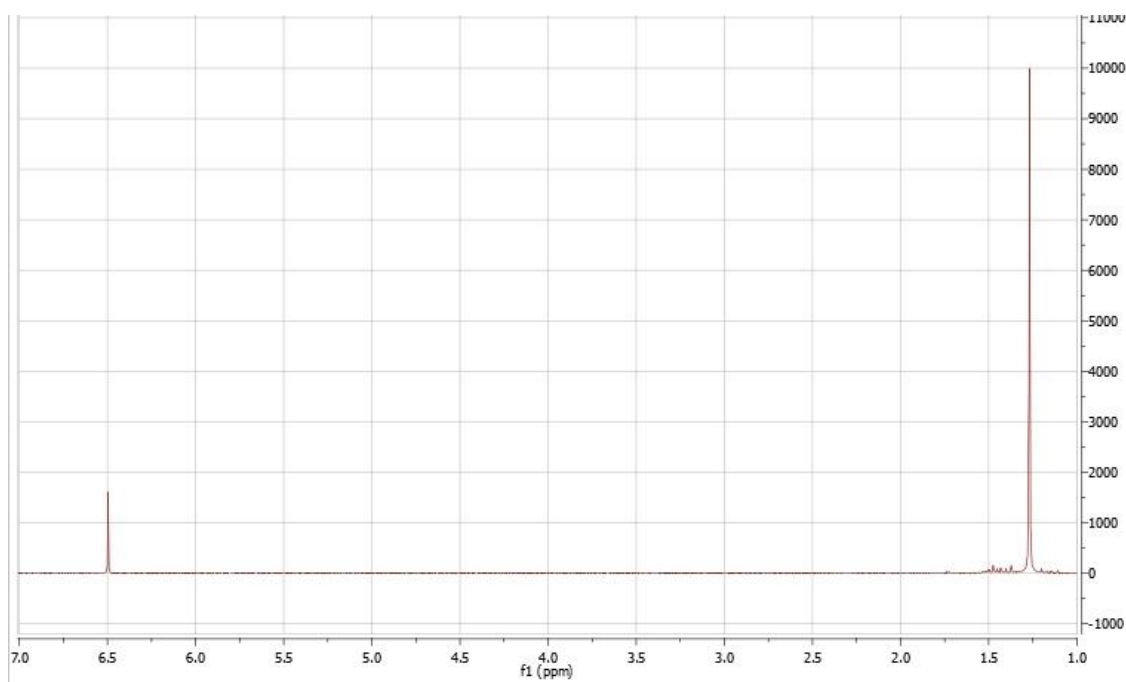
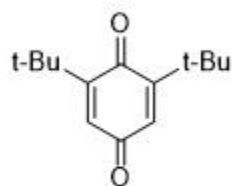
Compuesto 5



Compuesto 6

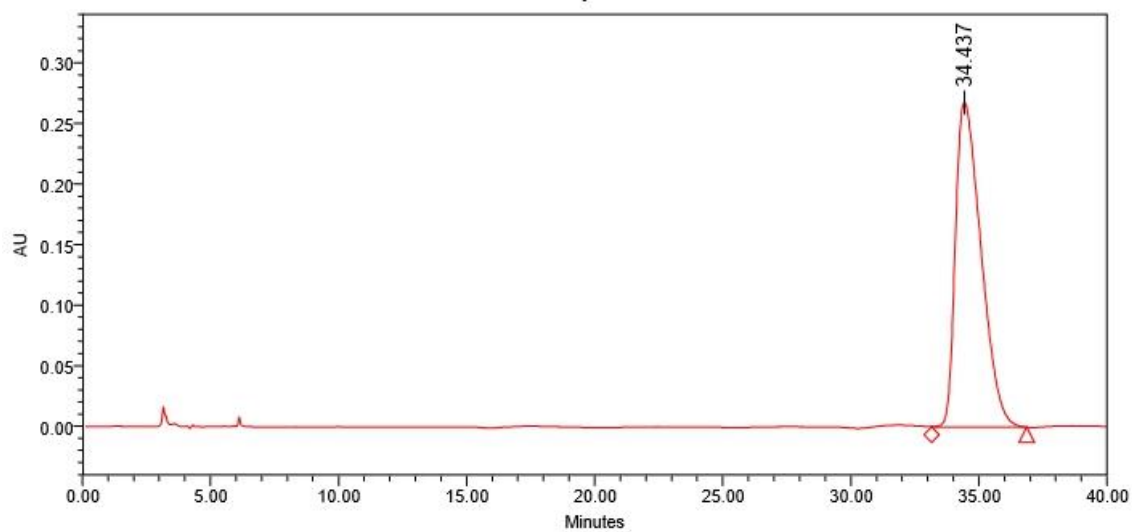


Impureza Oxidante



- Colección de cromatogramas HPLC

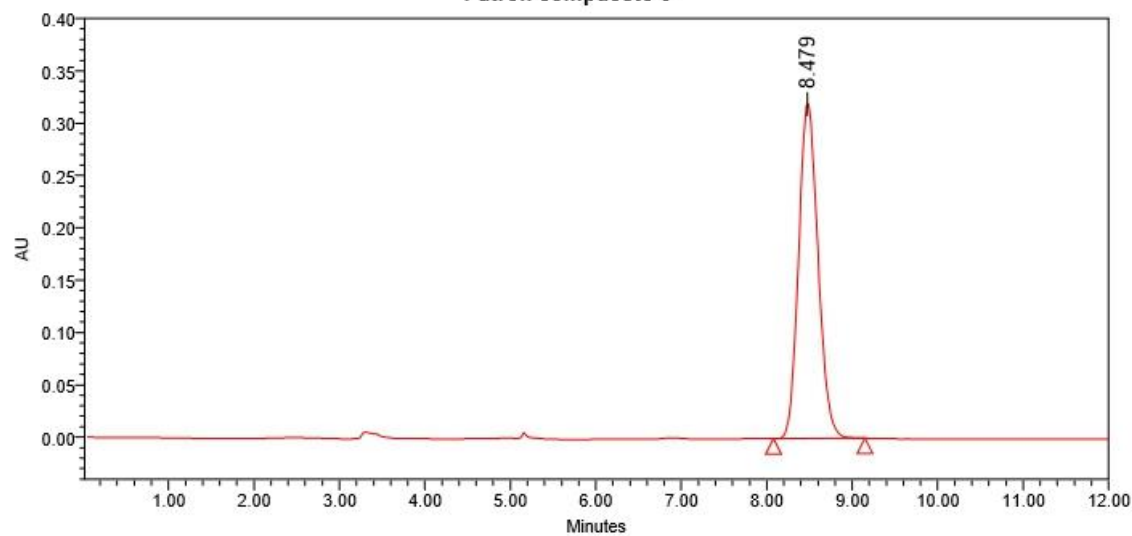
Patrón compuesto 3



Patrón compuesto 3

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	derivado del glicerol	34.437	18640544	268191	100.00

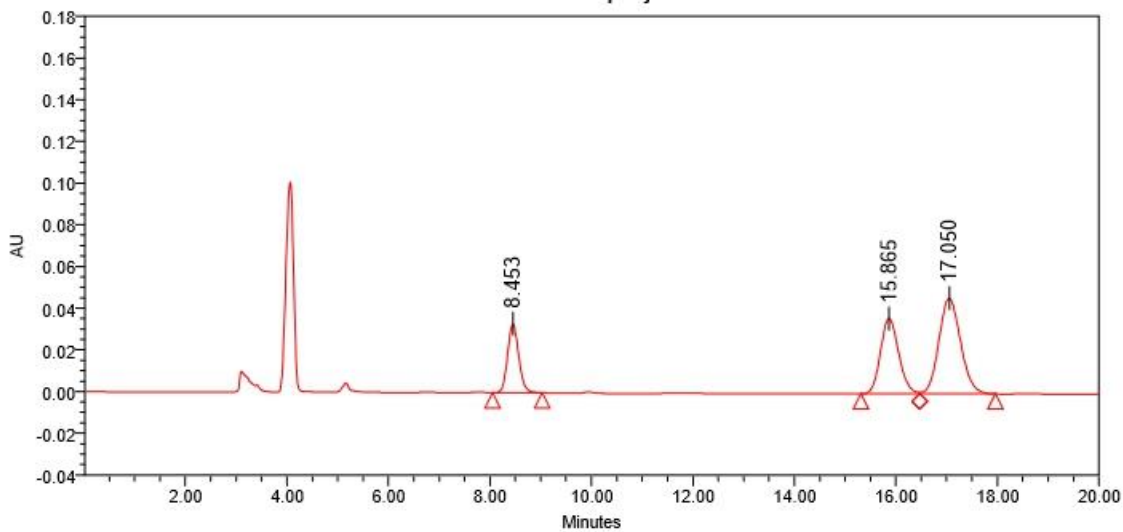
Patrón compuesto 6



Patrón compuesto 6

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	dibenzolado	8.479	5053334	320301	100.00

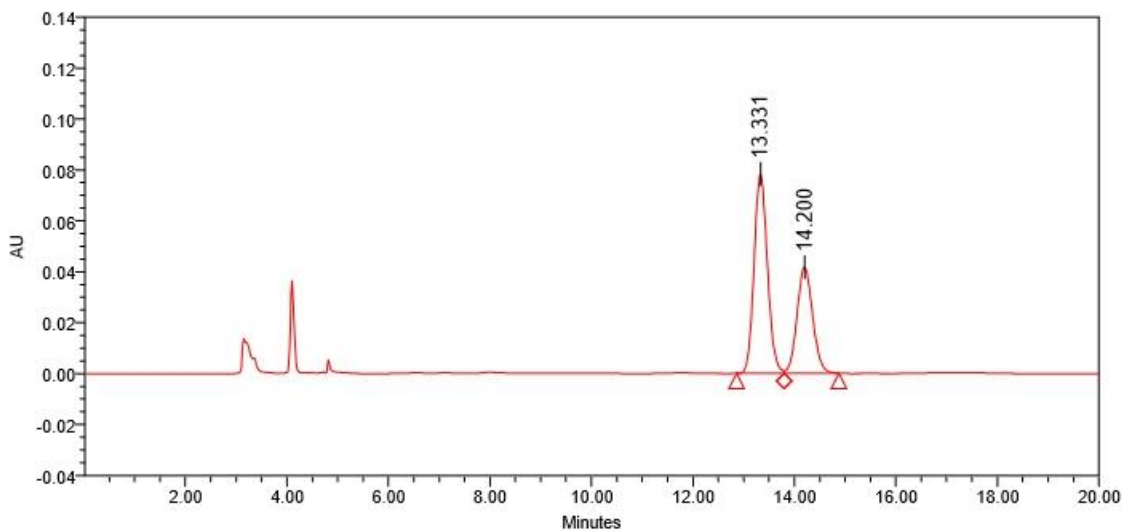
Prueba catalítica Esponja/THF



Prueba catalítica Esponja/THF

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	dibenzoilado	8.453	504096	33084	18.16
2	enantiómero 1	15.865	907422	36137	32.69
3	enantiómero 2	17.050	1364359	45839	49.15

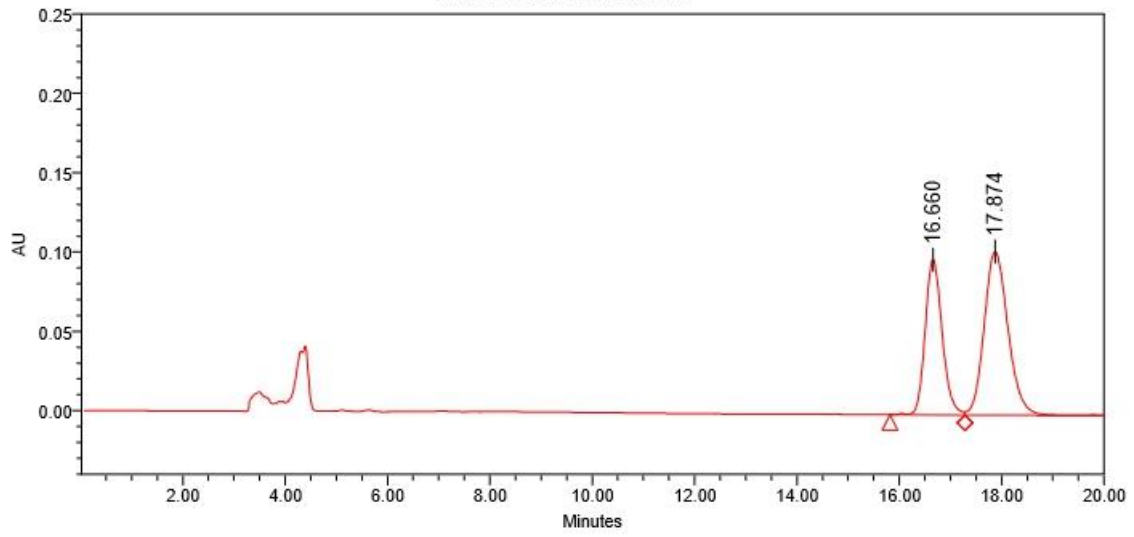
Prueba catalítica Carbonato de cesio/THF



Prueba catalítica Carbonato de cesio/THF

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	enantiómero 1	13.331	1431793	78340	61.56
2	enantiómero 2	14.200	894021	41722	38.44

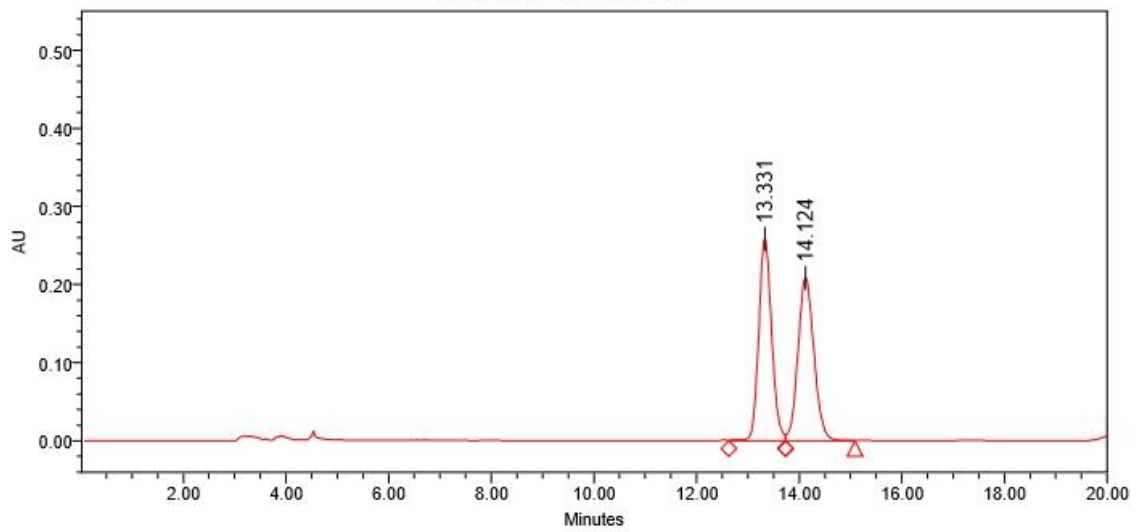
Prueba catalítica NET3/THF



Prueba catalítica NET3/THF

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	enantiómero 1	16.660	2259739	98039	40.21
2	enantiómero 2	17.874	3360753	103215	59.79

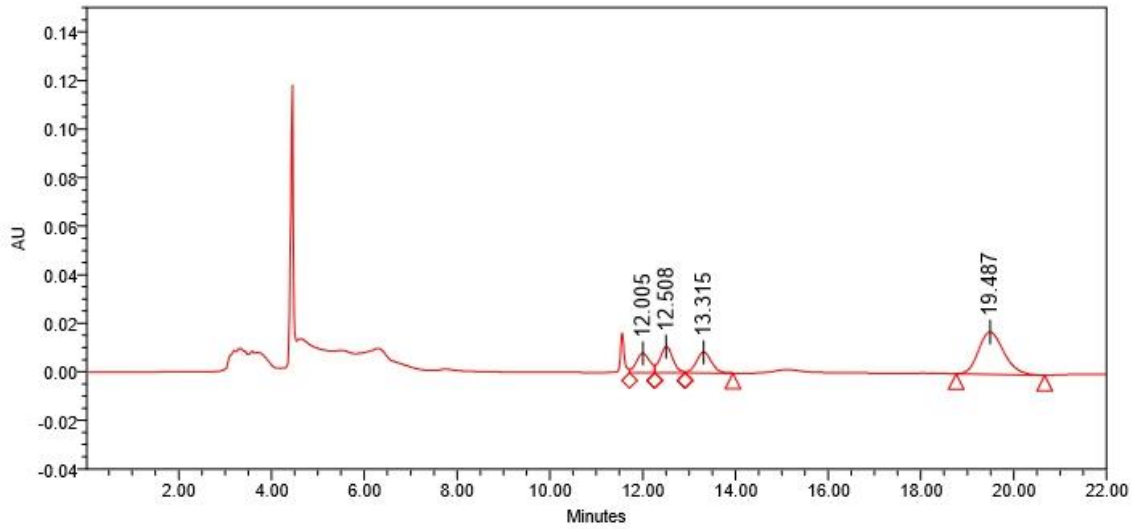
Prueba catalítica DBU/THF



Prueba catalítica DBU/THF

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	enantiómero 1	13.331	4520906	258587	50.01
2	enantiómero 2	14.124	4518961	208569	49.99

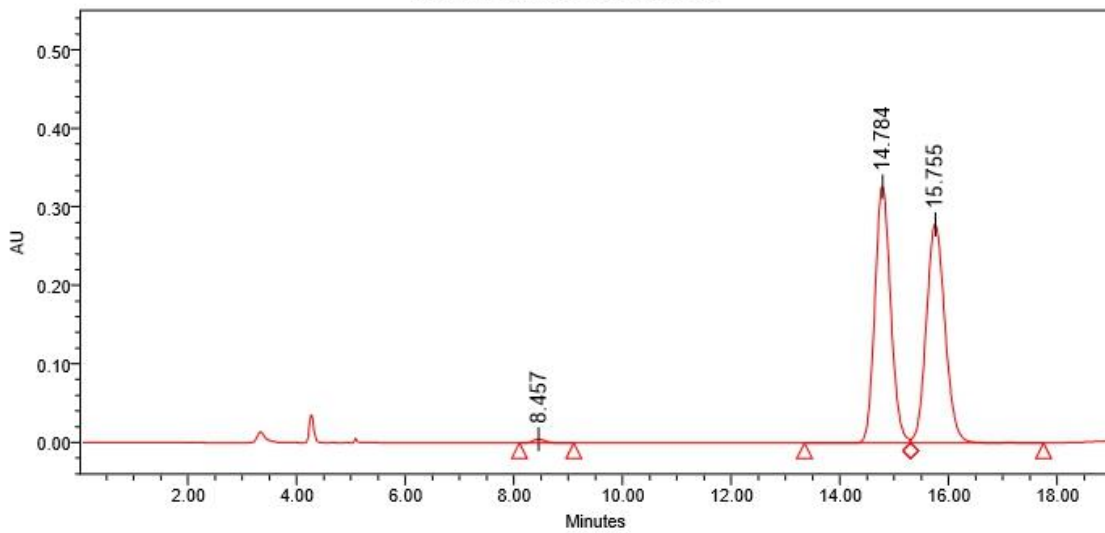
Prueba catalítica TBD/THF



Prueba catalítica TBD/THF

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	Compuesto desconocido 1	12.005	160971	7967	13.25
2	enantiómero 1	12.508	203953	10788	16.79
3	enantiómero 2	13.315	191166	8508	15.73
4	Compuesto desconocido 2	19.487	658942	17434	54.23

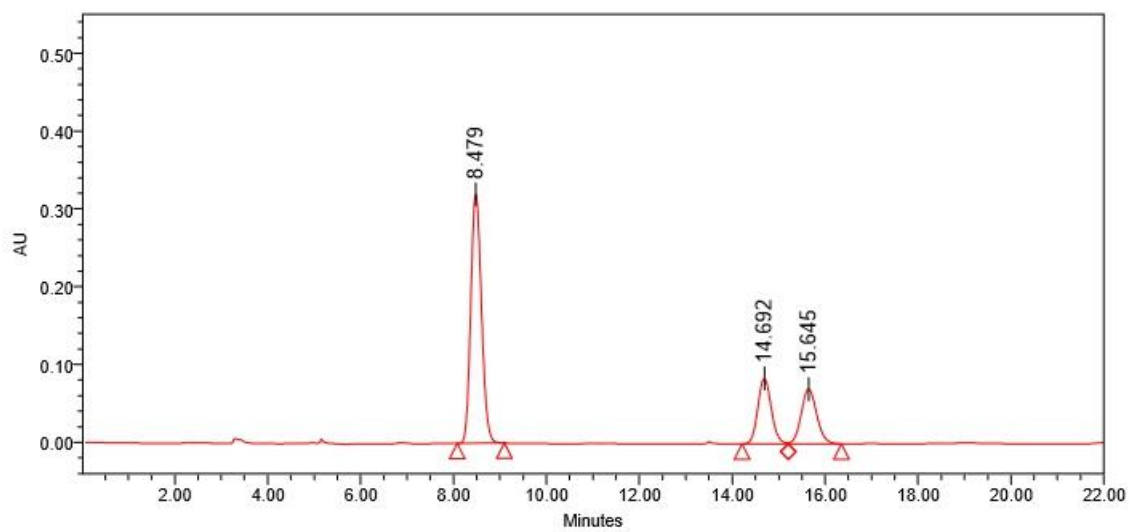
Prueba catalítica Esponja/DCM



Prueba catalítica Esponja/DCM

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	dibenzoilado	8.457	80353	4745	0.60
2	enantiómero 1	14.784	6602843	326660	49.50
3	enantiómero 2	15.755	6656798	278768	49.90

Prueba Catalítica Carbonato de cesio/DCM



Prueba catalítica Carbonato de cesio/DCM

	Name	RT	Area	Height	% Area
1	dibenzoilado	8.479	5049403	320254	60.41
2	enantiómero 1	14.692	1669807	83897	19.98
3	enantiómero 2	15.645	1638806	70371	19.61